

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7691421号

(P7691421)

(45)発行日 令和7年6月11日(2025.6.11)

(24)登録日 令和7年6月3日(2025.6.3)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 K 14/605 (2006.01)

C 0 7 K 14/605

Z N A

A 6 1 K 38/26 (2006.01)

A 6 1 K 38/26

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/16

請求項の数 16 (全128頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-531616(P2022-531616)

(86)(22)出願日 令和2年12月3日(2020.12.3)

(65)公表番号 特表2023-513658(P2023-513658  
A)

(43)公表日 令和5年4月3日(2023.4.3)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/063130

(87)国際公開番号 WO2021/113524

(87)国際公開日 令和3年6月10日(2021.6.10)

審査請求日 令和5年12月1日(2023.12.1)

(31)優先権主張番号 62/943,667

(32)優先日 令和1年12月4日(2019.12.4)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/994,791

(32)優先日 令和2年3月25日(2020.3.25)

最終頁に続く

(73)特許権者 501244222

ザ スクリプス リサーチ インスティテ  
ュートアメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニ  
ア州ラ・ホヤ、ノース・トーリー・パイ  
ンズ・ロード 1 0 5 5 0

(74)復代理人 110003797

弁理士法人清原国際特許事務所

(74)代理人 100082072

弁理士 清原 義博

(72)発明者 シェン、ウェイジュン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2  
0 3 7, ラホヤ, ノース トーリー パ  
インズ ロード 1 0 5 5 0

(72)発明者 シュルツ, ピーター ジー.

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 G L P 2 受容体アゴニストおよびその使用方法

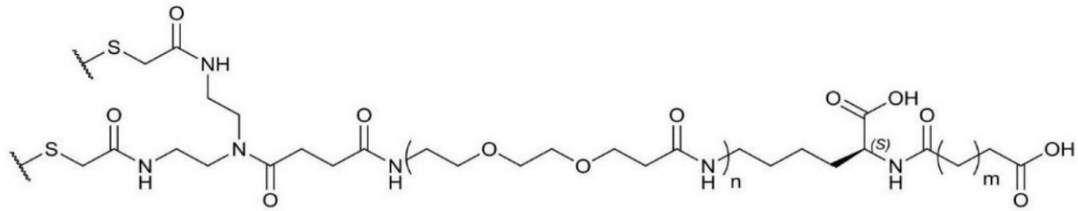
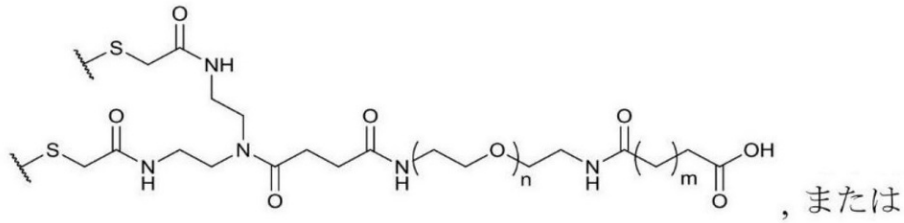
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

a) 配列番号 1～9 および 21～29 からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号 1～9 および 21～29 からなる群から選択される配列と比較して1つのアミノ酸付加、欠失、もしくは置換を有するアミノ酸配列を含む、G L P-2 受容体を調節するペプチドと、

b) 第1のシステインおよび第2のシステインにて前記ペプチドに結合されるステープルであって、前記第1のシステインが前記ペプチドに i 位を有し、前記第2のシステインが前記ペプチドに i + 7 位を有し、前記ステープルが、

## 【化 1】



10

であり、

式中、

n は 1 ～ 4 であり、m は 6 ～ 20 であり、

各「S」は、前記第 1 のシステインまたは前記第 2 のシステインの硫黄の原子である、  
ステープルと

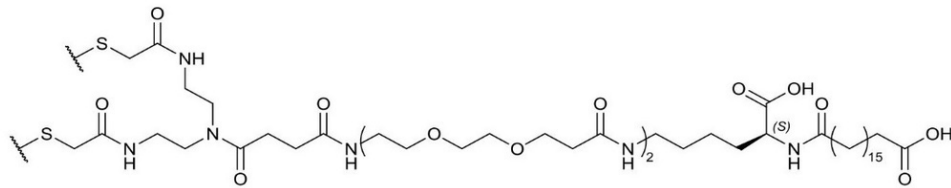
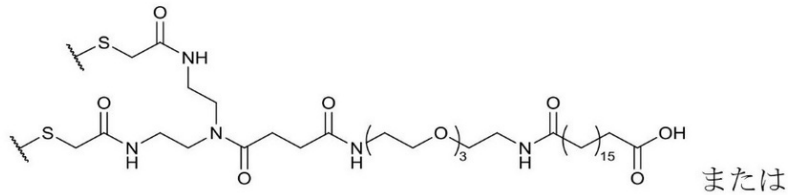
20

を含むペプチドコンジュゲート。

## 【請求項 2】

前記ステープルが、

## 【化 2】



30

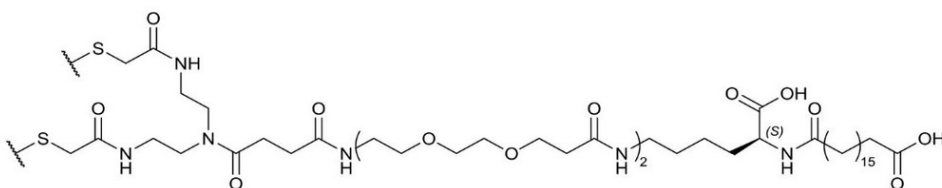
である、請求項 1 に記載のペプチドコンジュゲート。

## 【請求項 3】

前記ステープルが、

40

## 【化 3】



である、請求項 1 に記載のペプチドコンジュゲート。

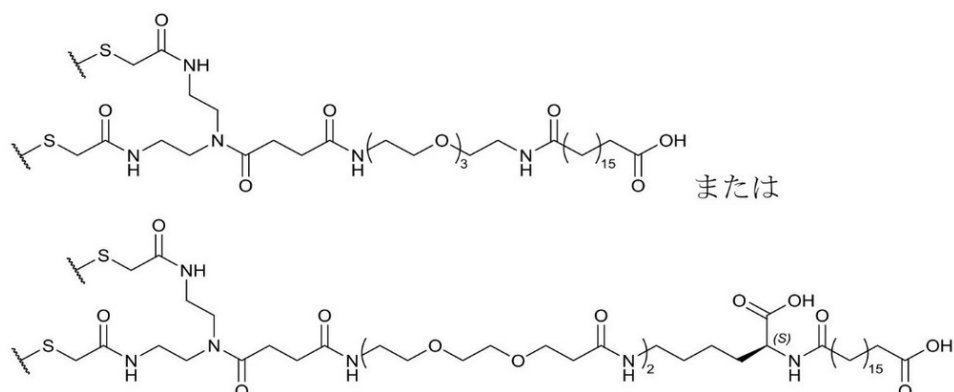
## 【請求項 4】

50

a) 配列番号 1～3 および 2 1～2 3 のいずれか 1 つを含む G L P－2 受容体を調節するペプチドと、

b) 第 1 のシステインおよび第 2 のシステインにて前記ペプチドに結合されるステープルであって、以下の構造

【化 4】



10

を有し、各「S」は、前記第 1 のシステインまたは前記第 2 のシステインの硫黄の原子である、

ステープルと

を含む、ペプチドコンジュゲート。

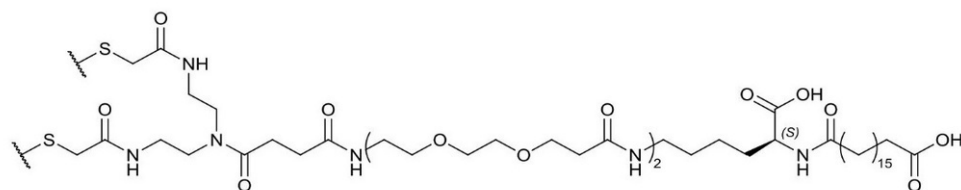
20

【請求項 5】

a) 配列番号 1 を含む G L P－2 受容体を調節するペプチドと、

b) 第 1 のシステインおよび第 2 のシステインにて前記ペプチドに結合されるステープルであって、前記ステープルが、以下の構造

【化 5】



30

を有し、各「S」は、前記第 1 のシステインまたは前記第 2 のシステインの硫黄の原子である、

ステープルと

を含む、ペプチドコンジュゲート。

【請求項 6】

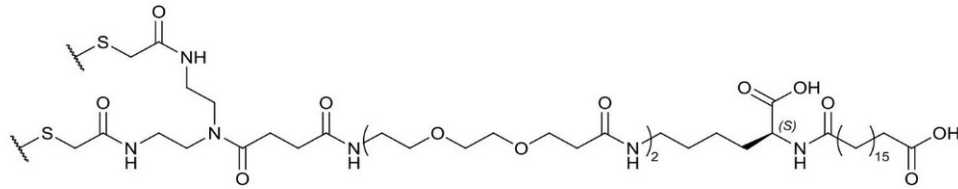
a) 配列番号 2 または 2 2 を含む G L P－2 受容体を調節するペプチドと、

b) 第 1 のシステインおよび第 2 のシステインにて前記ペプチドに結合されるステープルであって、以下の構造

40

50

## 【化 6】



を有し、各「S」は、前記第 1 のシステインまたは前記第 2 のシステインの硫黄原子である、

ステープルと

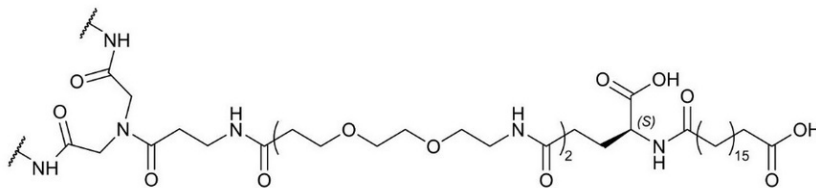
を含む、ペプチドコンジュゲート。

## 【請求項 7】

a) 配列番号 30 または 10 を含むペプチドであって、10 位のアミノ酸が L-ノルロイシンである、GLP-2 受容体を調節するペプチドと、

b) 第 1 のリシンおよび第 2 のリシンにて前記ペプチドに結合されるステープルであって、以下の構造

## 【化 7】



を有し、各「NH」は、前記第 1 のリシンまたは前記第 2 のリシンのアミンである、ステープルと

を含む、ペプチドコンジュゲート。

## 【請求項 8】

請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載のペプチドコンジュゲートと、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物。

## 【請求項 9】

必要とする対象の疾患または疾病の処置に使用するための薬剤の製造における、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載のペプチドコンジュゲートの使用。

## 【請求項 10】

前記疾患または疾病が、糖尿病もしくは肥満症、または糖尿病もしくは肥満症に関連する医学的状態である、請求項 9 に記載の使用。

## 【請求項 11】

前記疾患または疾病が、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)、または循環器疾患である、請求項 9 に記載の使用。

## 【請求項 12】

前記疾患または疾病が、短腸症候群 (SBS)、炎症性腸症候群 (IBS)、または炎症性腸疾患 (IBD) から選択される胃腸 (GI) 障害である、請求項 9 に記載の使用。

## 【請求項 13】

前記炎症性腸疾患 (IBD) がクローン病または潰瘍性大腸炎である、請求項 12 に記載の使用。

## 【請求項 14】

前記疾患または疾病が乾癬である、請求項 9 に記載の使用。

## 【請求項 15】

10

20

30

40

50

前記疾患または疾病が、アルツハイマー病、パーキンソン病、またはハンチントン病である、請求項9に記載の使用。

【請求項16】

放射線誘発性GI粘膜炎症、化学療法誘発性下痢（CID）、または完全非経口栄養（TPN）誘導性腸萎縮症の処置に使用するための薬剤の製造における、請求項1～7のいずれか1項に記載のペプチドコンジュゲートの使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2019年12月4日出願の米国仮特許出願第62/943,667号、および2020年3月25日出願の米国仮特許出願第62/994,791号に基づく利益を主張するものであり、これらの出願はその全体を参照することで本明細書に引用される。

【背景技術】

【0002】

治療剤の開発は、半減期の短さにより妨げられることが多い。薬剤の生物学的半減期とは、薬剤がその薬理学的、生理学的、または放射線学的な活性を半分失うのにかかる時間である。その結果、患者は、より高用量の治療剤をより頻繁に投与されることが多く、これにより、遵守の低下、コストの上昇、および副作用のリスクの上昇が生じるおそれがある。したがって、半減期が延びた治療剤を生成する必要がある。

【発明の概要】

【0003】

本明細書には、

a) GLP-2受容体を調節するペプチドと、

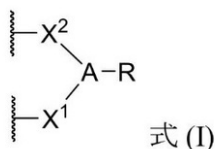
b) 第1のアミノ酸および第2のアミノ酸にてペプチドに結合されるステープルを含むペプチドコンジュゲートが開示される。

【0004】

いくつかの実施形態では、ステープルは、式(I)：

【0005】

【化1】



のものであり、

式中、

Aは、任意選択で置換されたアルキレン、任意選択で置換されたアリーレン、任意選択で置換されたヘテロアリーレン、任意選択で置換された-NR<sup>3</sup>-アルキレン-NR<sup>3</sup>-、または-N-であり、

X<sup>1</sup>とX<sup>2</sup>は、独立して単結合、-C(=O)-、-アルキレン-C(=O)-、-C(=O)-アルキレン、-アルキレン-C(=O)NR<sup>3</sup>-、または-アルキレン-C(=O)NR<sup>3</sup>-アルキレン-であり、ここで、X<sup>1</sup>は、前記ペプチドの第1のアミノ酸に結合され、X<sup>2</sup>は、前記ペプチドの第2のアミノ酸に結合され、

Rは、水素または-(L)<sub>s</sub>-Yであり、

各Lは、独立して-(CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)<sub>v</sub>-、-アルキレン-O-、-O-アルキレン-、-C(=O)-アルキレン-、-アルキレン-C(=O)-、-NR<sup>3</sup>-アルキレン-、-アルキレン-NR<sup>3</sup>-、-S-アルキレン-、-アルキレン-S-、-S(=O)-アルキレン-、-アルキレン-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-アルキレン-、-アルキレン-S(=O)<sub>2</sub>-、-C(=O)-、-C(=O)NR<sup>3</sup>-、-NR<sup>3</sup>C(=O)-、-NR

10

20

30

40

50

$^3\text{C}(\text{=O})\text{NR}^3-$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{=O})\text{NR}^3-$ アルキレン-、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{=O})-$ アルキレン- $\text{NR}^3-$ 、 $-\text{アルキレン}-\text{C}(\text{=O})\text{NR}^3-$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{NR}^3-$ アルキレン-、 $-\text{アルキレン}-\text{NR}^3\text{C}(\text{=O})-$ 、または $-\text{NR}^3\text{C}(\text{=O})-$ アルキレン-であり、

$v$  は、2～20であり、

$\text{R}^1$  または  $\text{R}^2$  は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{=O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{R}^b$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{=O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{=O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{=O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_3-\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_2-\text{C}_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロアルキルは、ハロゲン、 $-\text{OR}^a$ 、または $-\text{NR}^c\text{R}^d$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ハロアルキル、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、または $\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ は、一体となることで $\text{C}_1-\text{C}_6$ シクロアルキルまたは $\text{C}_1-\text{C}_6$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

各 $\text{R}^3$ は、独立して水素、 $-\text{S}(\text{=O})\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{R}^b$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_3-\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_2-\text{C}_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロアルキルは、ハロゲン、 $-\text{OR}^a$ 、または $-\text{NR}^c\text{R}^d$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ハロアルキル、 $-\text{OR}^a$ 、または $-\text{NR}^c\text{R}^d$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、

$\text{Y}$  は、水素、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{CO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、または $-\text{CO}_2\text{NH}(\text{アルキル})$ であり、ならびに

$s$  は0～20であり、

$\text{R}^a$  は、水素、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_3-\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_2-\text{C}_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロアルキルは、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、または $-\text{NH}_2$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ハロアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、または $-\text{NH}_2$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、

$\text{R}^b$  は、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_3-\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_2-\text{C}_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロアルキルは、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、または $-\text{NH}_2$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ハロアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、または $-\text{NH}_2$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、

$\text{R}^c$  と  $\text{R}^d$  は、それぞれ独立して水素、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_3-\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_2-\text{C}_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロアルキルは、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、または

—NH<sub>2</sub>のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>ハロアルキル、—OH、—OMe、または—NH<sub>2</sub>のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、

あるいはR<sup>c</sup>とR<sup>d</sup>は、それらが結合する窒素原子と一体となって、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールを形成し、ここで、ヘテロシクロアルキルとヘテロアリールは、ハロゲン、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>ハロアルキル、—OH、—OMe、または—NH<sub>2</sub>のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換される。

【0006】

また本明細書には、本明細書に記載のペプチドコンジュゲートと薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物が開示される。

10

【0007】

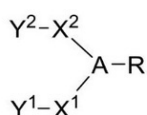
また本明細書には、対象の疾患または疾病を処置する方法であって、本明細書に記載のペプチドコンジュゲートを治療上有効量で含む組成物を対象に投与する工程を含む方法が開示される。

【0008】

また本明細書には、以下の式：

【0009】

【化2】



20

のステープルであって、  
式中、

Aは、任意選択で置換されたアルキレン、任意選択で置換されたアリーレン、任意選択で置換されたヘテロアリーレン、任意選択で置換された—NR<sup>3</sup>—アルキレン—NR<sup>3</sup>—、または—N—であり、

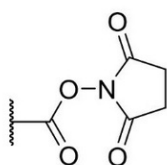
X<sup>1</sup>とX<sup>2</sup>は、独立して単結合、—C(=O)—、—アルキレン—C(=O)—、—C(=O)—アルキレン、—アルキレン—C(=O)NR<sup>3</sup>—、または—アルキレン—C(=O)NR<sup>3</sup>—アルキレン—であり、

30

Y<sup>1</sup>とY<sup>2</sup>は、独立してハロゲン、—COOH、

【0010】

【化3】



40

であるか、または独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸の—S—もしくは—CONH—であり、ここで—NH—は、GLP-2受容体を調節するペプチド中のアミン含有アミノ酸の一部であり、

Rは、水素または—(L)<sub>s</sub>—Yであり、

各Lは、独立して—(CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)<sub>v</sub>—、—アルキレン—O—、—O—アルキレン—、—C(=O)—アルキレン—、—アルキレン—C(=O)—、—NR<sup>3</sup>—アルキレン—、—アルキレン—NR<sup>3</sup>—、—S—アルキレン—、—アルキレン—S—、—S(=O)—アルキレン—、—アルキレン—S(=O)—、—S(=O)<sub>2</sub>—アルキレン—、—アルキレン—S(=O)<sub>2</sub>—、—C(=O)—、—C(=O)NR<sup>3</sup>—、—NR<sup>3</sup>C(=O)—、—NR

50

$^3\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3-$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3-$ アルキレン-、 $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})-$ アルキレン- $\text{NR}^3-$ 、 $-\text{アルキレン}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3-$ アルキレン-、 $-\text{アルキレン}-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})-$ 、または $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})-$ アルキレン-であり、

$v$  は、2～20であり、

$\text{R}^1$  または  $\text{R}^2$  は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_3-\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_2-\text{C}_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロアルキルは、ハロゲン、 $-\text{OR}^a$ 、または $-\text{NR}^c\text{R}^d$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ハロアルキル、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、または $\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ は、一体となることで $\text{C}_1-\text{C}_6$ シクロアルキルまたは $\text{C}_1-\text{C}_6$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

各 $\text{R}^3$ は、独立して水素、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_3-\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_2-\text{C}_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロアルキルは、ハロゲン、 $-\text{OR}^a$ 、または $-\text{NR}^c\text{R}^d$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ハロアルキル、 $-\text{OR}^a$ 、または $-\text{NR}^c\text{R}^d$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、

$\text{Y}$  は、水素、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{CO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、または $-\text{CO}_2\text{NH}(\text{アルキル})$ であり、ならびに

$s$  は0～20であり、

$\text{R}^a$  は、水素、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_3-\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_2-\text{C}_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロアルキルは、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、または $-\text{NH}_2$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ハロアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、または $-\text{NH}_2$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、

$\text{R}^b$  は、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_3-\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_2-\text{C}_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロアルキルは、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、または $-\text{NH}_2$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ハロアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、または $-\text{NH}_2$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、

$\text{R}^c$  と  $\text{R}^d$  は、それぞれ独立して水素、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_3-\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_2-\text{C}_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロアルキルは、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、または

—NH<sub>2</sub>のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>ハロアルキル、—OH、—OMe、または—NH<sub>2</sub>のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、

あるいはR<sup>c</sup>とR<sup>d</sup>は、それらが結合する窒素原子と一体となって、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールを形成し、ここで、ヘテロシクロアルキルとヘテロアリールは、ハロゲン、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>ハロアルキル、—OH、—OMe、または—NH<sub>2</sub>のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換される、ステープルが開示される。

【0011】

いくつかの実施形態では、Aは、任意選択で置換されたアルキレンである。いくつかの実施形態では、Aは—(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>—であり、ここでtは1～12である。いくつかの実施形態では、Aは、任意選択で置換されたアリーレンである。いくつかの実施形態では、Aは、—NR<sup>3</sup>—アルキレン—NR<sup>3</sup>—である。いくつかの実施形態では、Aは—N—である。

【0012】

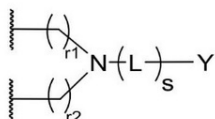
いくつかの実施形態では、X<sup>1</sup>とX<sup>2</sup>は、—C(=O)—である。いくつかの実施形態では、X<sup>1</sup>とX<sup>2</sup>は、—アルキレン—C(=O)—である。いくつかの実施形態では、X<sup>1</sup>とX<sup>2</sup>は、—CH<sub>2</sub>—C(=O)—である。いくつかの実施形態では、X<sup>1</sup>とX<sup>2</sup>は、独立して—アルキレン—C(=O)NR<sup>3</sup>—である。いくつかの実施形態では、X<sup>1</sup>とX<sup>2</sup>は、独立して—CH<sub>2</sub>—C(=O)NR<sup>3</sup>—である。いくつかの実施形態では、X<sup>1</sup>とX<sup>2</sup>は、独立して—アルキレン—C(=O)NR<sup>3</sup>—アルキレン—である。いくつかの実施形態では、X<sup>1</sup>とX<sup>2</sup>は、独立して—CH<sub>2</sub>—C(=O)NR<sup>3</sup>—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—である。

【0013】

いくつかの実施形態では、>A—Rは、以下の構造：

【0014】

【化4】



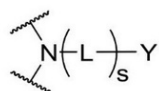
を有し、式中、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して0～4である。

【0015】

いくつかの実施形態では、>A—Rは、以下の構造：

【0016】

【化5】



を有する。

【0017】

いくつかの実施形態では、>A—Rは、以下の構造：

【0018】

10

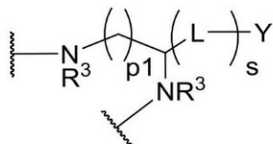
20

30

40

50

## 【化 6】



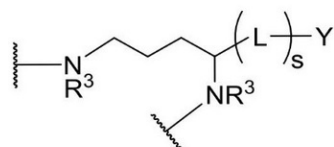
を有し、式中、 $p1$  は 1～5 である。

## 【0019】

いくつかの実施形態では、 $>A-R$  は、以下の構造：

## 【0020】

## 【化 7】



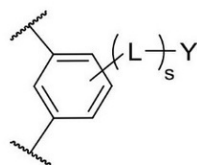
を有する。

## 【0021】

いくつかの実施形態では、 $>A-R$  は、以下の構造：

## 【0022】

## 【化 8】



を有する。

## 【0023】

いくつかの実施形態では、 $s$  は 1～15 である。いくつかの実施形態では、 $s$  は 1～10 である。いくつかの実施形態では、 $s$  は 5～15 である。いくつかの実施形態では、 $s$  は 5～10 である。

## 【0024】

いくつかの実施形態では、 $Y$  は、水素または  $-CO_2H$  である。

## 【0025】

いくつかの実施形態では、各  $L$  は、独立して  $-(CR^1R^2)_v-$ 、 $-アルキレン-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^3-$ 、 $-NR^3C(=O)-$ 、 $-アルキレン-C(=O)NR^3-$ 、または  $-アルキレン-NR^3C(=O)-$  であり、および  $v$  は 2～20 である。

## 【0026】

いくつかの実施形態では、 $Y^1$  と  $Y^2$  は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 $Y^1$  と  $Y^2$  は、 $-COOH$  である。いくつかの実施形態では、 $Y^1$  と  $Y^2$  は、GLP-2 受容体を調節するペプチド中の 2 つのスルフヒドリル含有アミノ酸の  $-S-$  である。

## 【0027】

いくつかの実施形態では、 $Y^1$  と  $Y^2$  は、ペプチド中の 2 つのスルフヒドリル含有アミノ酸の  $-S-$  である。

## 【0028】

いくつかの実施形態では、 $Y^1$  と  $Y^2$  は  $-CONH-$  であり、 $-NH-$  は、GLP-2

10

20

30

40

50

受容体を調節するペプチド中の2つのアミン含有アミノ酸の一部である。

【0029】

いくつかの実施形態では、 $Y^1$ と $Y^2$ は $-CONH-$ であり、 $-NH-$ は、GLP-2受容体を調節するペプチド中の2つのアミン含有アミノ酸の一部であり、2つのアミン含有アミノ酸は、アミノ酸7個分離れている。

【図面の簡単な説明】

【0030】

【図1】図1のAは、血清を添加されていないヒトGLP2Rに対するテデュグルチドおよび長期間作用型GLP2Rアゴニストの濃度反応曲線を表す図である。図1のBは、血清を添加したヒトGLP2Rに対するテデュグルチドおよび長期間作用型GLP2Rアゴニストの濃度反応曲線を表す図である。

10

【図2】マウスGLP2Rに対するテデュグルチド、長期間作用型GLP2Rアゴニスト、およびアパラグルチドの濃度反応曲線を表す図である。

【図3】カニクイザルGLP2Rに対するテデュグルチドおよび長期間作用型GLP2Rアゴニストの濃度反応曲線を表す図である。

【図4A】GLP1Rに対するテデュグルチドおよび長期間作用型GLP2Rアゴニストの濃度反応曲線を表す図である。

【図4B】GCGRに対するテデュグルチドおよび長期間作用型GLP2Rアゴニストの濃度反応曲線を表す図である。

【図4C】GIPIRに対するテデュグルチドおよび長期間作用型GLP2Rアゴニストの濃度反応曲線を表す図である。

20

【図5A】4日間にわたる4℃でのGLP2-2G-10Nle-1K-Ex4-K5 (GLP2-K5) およびGLP2-2G-1-EX4-L5A (GLP2-L5A) の熱安定性を表す図である。

【図5B】4日間にわたる25℃でのGLP2-2G-10Nle-1K-Ex4-K5 (GLP2-K5) およびGLP2-2G-1-EX4-L5A (GLP2-L5A) の熱安定性を表す図である。

【図5C】4日間にわたる37℃でのGLP2-2G-10Nle-1K-Ex4-K5 (GLP2-K5) およびGLP2-2G-1-EX4-L5A (GLP2-L5A) の熱安定性を表す図である。

30

【図5D】4日間にわたる70℃でのGLP2-2G-10Nle-1K-Ex4-K5 (GLP2-K5) およびGLP2-2G-1-EX4-L5A (GLP2-L5A) の熱安定性を表す図である。

【図6A】4日間にわたるpH3.3、温度4℃でのGLP2-2G-10Nle-1K-Ex4-K5 (GLP2-K5) およびGLP2-2G-1-EX4-L5A (GLP2-L5A) の安定性を表す図である。

【図6B】4日間にわたるpH3.3、室温でのGLP2-2G-10Nle-1K-Ex4-K5 (GLP2-K5) およびGLP2-2G-1-EX4-L5A (GLP2-L5A) の安定性を表す図である。

【図6C】4日間にわたるpH3.7.5、温度4℃でのGLP2-2G-10Nle-1K-Ex4-K5 (GLP2-K5) およびGLP2-2G-1-EX4-L5A (GLP2-L5A) の安定性を表す図である。

40

【図6D】4日間にわたるpH3.7.5、室温でのGLP2-2G-10Nle-1K-Ex4-K5 (GLP2-K5) およびGLP2-2G-1-EX4-L5A (GLP2-L5A) の安定性を表す図である。

【図6E】4日間にわたるpH8.9、温度4℃でのGLP2-2G-10Nle-1K-Ex4-K5 (GLP2-K5) およびGLP2-2G-1-EX4-L5A (GLP2-L5A) の安定性を表す図である。

【図6F】4日間にわたるpH8.9、室温でのGLP2-2G-10Nle-1K-Ex4-K5 (GLP2-K5) およびGLP2-2G-1-EX4-L5A (GLP2-

50

L 5 A) の安定性を表す図である。

【図 7 A】120 分にわたる長期間作用型 G L P 2 - 2 G - 1 - E X 4 - L 5 A の肝安定性を表す図である。

【図 7 B】120 分にわたる長期間作用型 G L P 2 - 2 G - 1 0 N l e - 1 - E X 4 - L 5 A の肝安定性を表す図である。

【図 7 C】120 分にわたる長期間作用型 G L P 2 - 2 G - 1 0 N l e - 1 K - E X 4 - K 5 の肝安定性を表す図である。

【図 8】96 時間にわたるマウスにおける G L P 2 - 2 G - 1 - E X 4 - L 5 A の平均血漿中濃度を表す図である。

【図 9】504 時間にわたるカニクイザルにおける G L P 2 - 2 G - 1 - E X 4 - L 5 A の平均血漿中濃度を表す図である。

10

【図 10】96 時間にわたるマウスにおける G L P 2 - 2 G - 1 0 N l e - 1 - E X 4 - L 5 A の平均血漿中濃度を表す図である。

【図 11】504 時間にわたるカニクイザルにおける G L P 2 - 2 G - 1 0 N l e - 1 - E X 4 - L 5 A の平均血漿中濃度を表す図である。

【図 12】96 時間にわたるマウスにおける G L P 2 - 2 G - 1 0 N l e - 1 K - E X 4 - K 5 の平均血漿中濃度を表す図である。

【図 13】504 時間にわたるカニクイザルにおける G L P 2 - 2 G - 1 0 N l e - 1 K - E X 4 - K 5 の平均血漿中濃度を表す図である。

【図 14 A】投与なし、G L P 2 - 2 G - 1 - L 5 A ( G L P 2 - 2 G - 1 - E X 4 - L 5 A ) を投与、および G L P 2 - 2 G - 5 - L 5 A ( G L P 2 - 2 G - 1 0 N l e - 1 - E X 4 - L 5 A ) を投与した野生型マウスにおける小腸の正規化長さを表す図である。

20

【図 14 B】投与なし、G L P 2 - 2 G - 1 - L 5 A ( G L P 2 - 2 G - 1 - E X 4 - L 5 A ) を投与、および G L P 2 - 2 G - 5 - L 5 A ( G L P 2 - 2 G - 1 0 N l e - 1 - E X 4 - L 5 A ) を投与した野生型マウスにおける小腸の正規化長さを表す図である。

【図 14 C】投与なし、G L P 2 - 2 G - 1 - L 5 A ( G L P 2 - 2 G - 1 - E X 4 ) を投与、および G L P 2 - 2 G - 5 - L 5 A ( G L P 2 - 2 G - 1 0 N l e - 1 - E X 4 ) を投与した野生型マウスにおける 11 日間にわたる体重を表す図である。

【図 15 A】G L P 2 - 2 G - 1 0 N l e - 1 K - E X 4 - K 5 で処置した野生型マウスおよび未処置の野生型マウスにおける小腸の長さを表す図である。

30

【図 15 B】G L P 2 - 2 G - 1 0 N l e - 1 K - E X 4 - K 5 で処置した野生型マウスおよび未処置の野生型マウスにおける小腸の重量を表す図である。

【図 15 C】G L P 2 - 2 G - 1 0 N l e - 1 K - E X 4 - K 5 で処置した野生型マウスおよび未処置の野生型マウスにおける結腸の長さを表す図である。

【図 15 D】G L P 2 - 2 G - 1 0 N l e - 1 K - E X 4 - K 5 で処置した野生型マウスおよび未処置の野生型マウスにおける結腸の重量を表す図である。

【図 16 A】投与なし、G L P 2 - 2 G - 1 - L 5 A ( G L P 2 - 2 G - 1 - E X 4 - L 5 ) を投与、およびシクロスポリン A を投与した誘導型急性結腸炎マウスの 12 日間にわたる体重を表す図である。

【図 16 B】投与なし、G L P 2 - 2 G - 1 - L 5 A ( G L P 2 - 2 G - 1 - E X 4 - L 5 ) を投与、およびシクロスポリン A を投与した誘導型急性結腸炎マウスの正規化結腸重量を表す図である。

40

【図 16 C】投与なし、G L P 2 - 2 G - 1 - L 5 A ( G L P 2 - 2 G - 1 - E X 4 - L 5 ) を投与、およびシクロスポリン A を投与した誘導型急性結腸炎マウスの正規化小腸重量を表す図である。

【図 16 D】投与なし、および G L P 2 - 2 G - 1 - L 5 A ( G L P 2 - 2 G - 1 - E X 4 - L 5 ) を投与した誘導型急性結腸炎マウスの結腸における陰窩深さを表す図である。

【図 16 E】投与なし、および G L P 2 - 2 G - 1 - L 5 A ( G L P 2 - 2 G - 1 - E X 4 - L 5 ) を投与した誘導型急性結腸炎マウスにおける陰窩絨毛の長さを表す図である。

【図 17 A】投与なし、G L P 2 - 2 G - 1 0 N l e - 1 K - E X 4 - K 5 を投与、テデ

50

ュグルチドを投与、およびシクロスポリンAを投与した誘導型急性結腸炎マウスの10日間にわたる体重を表す図である。

【図17B】投与なし、GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5を投与、テデュグルチドを投与、およびシクロスポリンAを投与した誘導型急性結腸炎マウスの結腸の長さを表す図である。

【図17C】投与なし、GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5を投与、テデュグルチドを投与、およびシクロスポリンAを投与した誘導型急性結腸炎マウスの小腸の長さを表す図である。

【図17D】投与なし、GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5を投与、テデュグルチドを投与、およびシクロスポリンAを投与した誘導型急性結腸炎マウスの小腸の重量を表す図である。

10

【図17E】投与なし、GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5を投与、テデュグルチドを投与、およびシクロスポリンAを投与した誘導型急性結腸炎マウスの陰窩絨毛の高さを表す図である。

【図17F】投与なし、GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5を投与、テデュグルチドを投与、およびシクロスポリンAを投与した誘導型急性結腸炎マウスの陰窩における増殖指数を表す図である。

【図17G】マウスにおけるGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5およびテデュグルチドの薬物動態を表す図である。

【図18A】投与なし、GLP2-2G-10Nle-L5Aを投与、およびシクロスポリンAを投与した誘導型急性結腸炎マウスの8日間にわたる体重変化をパーセントで表す図である。

20

【図18B】投与なし、GLP2-2G-1-EX4-L5Aを投与、およびシクロスポリンAを投与した誘導型急性結腸炎マウスの8日間にわたる体重変化をパーセントで表す図である。

【図18C】投与なし、GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5を投与、およびシクロスポリンAを投与した誘導型急性結腸炎マウスの8日間にわたる体重変化をパーセントで表す図である。

【図18D】投与なし、異なる長期間作用型GLP2Rアゴニストを投与、およびシクロスポリンAを投与した誘導型急性結腸炎マウスの結腸の長さを表す図である。

30

【図18E】投与なし、長期間作用型GLP2Rアゴニストを投与、およびシクロスポリンAを投与した誘導型急性結腸炎マウスの結腸の重量を表す図である。

【図18F】投与なし、異なる長期間作用型GLP2Rアゴニストを投与、およびシクロスポリンAを投与した誘導型急性結腸炎マウスの小腸の長さを表す図である。

【図18G】投与なし、異なる長期間作用型GLP2Rアゴニストを投与、およびシクロスポリンAを投与した誘導型急性結腸炎マウスの小腸の重量を表す図である。

【図18H】投与なし、異なる長期間作用型GLP2Rアゴニストを投与、およびシクロスポリンAを投与した誘導型急性結腸炎マウスの胆嚢の腫脹を表す図である。

【図18I】投与なし、異なる長期間作用型GLP2Rアゴニストを投与、およびシクロスポリンAを投与した誘導型急性結腸炎マウスの便潜血量を表す図である。

40

【図18J】長期間作用型GLP2Rアゴニストの0.03mg/kgの用量での薬物動態を表す図である。

【図18K】長期間作用型GLP2Rアゴニストの0.1mg/kgの用量での薬物動態を表す図である。

【図18L】急性結腸炎マウスモデルにおける0.03mg/kgと0.1mg/kgの両用量でのGLP2-2G-10Nle-L5Aの薬物動態を表す図である。

【図18M】急性結腸炎マウスモデルにおける0.03mg/kgと0.1mg/kgの両用量でのGLP2-2G-1-EX4-L5Aの薬物動態を表す図である。

【図18N】急性結腸炎マウスモデルにおける0.03mg/kgと0.1mg/kgの両用量でのGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5の薬物動態を表す図である。

50

【図19A】投与なし、GLP2-2G-1-EX4-L5Aを投与、シクロスポリンを投与、およびテデュグルチドを投与した誘導型慢性大腸炎マウスの体重における絶対的変化を表す図である。

【図19B】投与なし、GLP2-2G-1-EX4-L5Aを投与、シクロスポリンを投与、およびテデュグルチドを投与した誘導型慢性大腸炎マウスの結腸の長さを表す図である。

【図19C】投与なし、GLP2-2G-1-EX4-L5Aを投与、シクロスポリンを投与、およびテデュグルチドを投与した誘導型慢性大腸炎マウスの結腸の重量を表す図である。

【図19D】投与なし、GLP2-2G-1-EX4-L5Aを投与、シクロスポリンを投与、およびテデュグルチドを投与した誘導型慢性大腸炎マウスの小腸の重量を表す図である。

10

【図20A】投与なし、GLP2-2G-10Nle-1-EX4-L5Aを投与、シクロスポリンを投与、およびテデュグルチドを投与した誘導型慢性大腸炎マウスの結腸の長さを表す図である。

【図20B】投与なし、GLP2-2G-10Nle-1-EX4-L5Aを投与、シクロスポリンを投与、およびテデュグルチドを投与した誘導型慢性大腸炎マウスの結腸の重量を表す図である。

【図20C】投与なし、GLP2-2G-10Nle-1-EX4-L5Aを投与、シクロスポリンを投与、およびテデュグルチドを投与した誘導型慢性大腸炎マウスの小腸の長さを表す図である。

20

【図21A】投与なし、およびGLP2-2G-5-EX4-L5Aを投与したコリン欠乏マウス、ならびに正常な食事を与えたマウスにおけるALTの血清中濃度を表す図である。

【図21B】投与なし、およびGLP2-2G-5-EX4-L5Aを投与したコリン欠乏マウス、ならびに正常な食事を与えたマウスにおけるASTの血清中濃度を表す図である。

【図21C】投与なし、およびGLP2-2G-5-EX4-L5Aを投与したコリン欠乏マウス、ならびに正常な食事を与えたマウスにおける線維症スコアを表す図である。

【図21D】投与なし、およびGLP2-2G-5-EX4-L5Aを投与したコリン欠乏マウス、ならびに正常な食事を与えたマウスにおける脂肪過多症を表す図である。

30

【図21E】投与なし、およびGLP2-2G-5-EX4-L5Aを投与したコリン欠乏マウス、ならびに正常な飼料を与えたマウスにおける小葉内炎症を表す図である。

【図22A】従来の飼料から切り離して、投与なし、テデュグルチドを投与、またはGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5を投与したオスのマウスの体重を表す図である。

【図22B】従来の飼料から切り離して、投与なし、テデュグルチドを投与、またはGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5を投与したメスのマウスの体重を表す図である。

【図22C】欠乏飼料から切り離して、投与なし、テデュグルチドを投与、またはGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5を投与したオスのマウスの体重を表す図である。

40

【図22D】欠乏飼料から切り離して、投与なし、テデュグルチドを投与、またはGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5を投与したメスのマウスの体重を表す図である。

【図22E】従来の飼料から切り離して、投与なし、テデュグルチドを投与、またはGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5を投与したオスのマウスの正規化小腸重量を表す図である。

【図22F】従来の飼料から切り離して、投与なし、テデュグルチドを投与、またはGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5を投与したメスのマウスの正規化小腸重量

50

を表す図である。

【発明を実施するための形態】

【0031】

グルカゴン様ペプチド2 (GLP-2) は、腸管内分泌細胞から分泌されるホルモンである。GLP-2 は、腸の成長を刺激し、養分吸収と血流を増大させ、腸の浸透性と運動性を低下させて、上皮細胞アポトーシスおよび炎症を減少させる。GLP-2 の腸作用型 (intestinalotrophic) 効果により、GLP-2 および関連するアナログは、GI 障害の処置に有用な可能性がある。ヒトにおいて、天然GLP-2 の短い血漿半減期には、临床上の有効性を達成するためにより高用量で頻繁な注射または注入が求められ、このことは患者の遵守に悪影響を及ぼしかねない。分子量と流体力学的半径を増大させ、腎濾過を介するクリアランス率を低下させるためにPEG化やポリペプチドへの融合を含む、GLP-2 の半減期を伸ばすための手法が利用されている。しかし、結果生じるアナログは、*in vitro*での効力低下に悩まされており、その結果、*in vivo*で有効となるにはより高用量が必要となる。

【0032】

ペプチドコンジュゲート

一態様では、本明細書には、GLP-2 受容体を調節するペプチドを含むペプチドコンジュゲートが開示される。例示的な例では、GLP-2 受容体を調節するペプチドは、ステープルにより接続される2つのアミノ酸を含む。コンジュゲーションにおける使用のためのアミノ酸の非限定的な例として、システイン、ホモシステイン、2-アミノ-5-メルカプトペンタン酸、2-アミノ-6-メルカプトヘキサン酸、リシン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、ホモリシン、その他スルフヒドリル含有アミノ酸、またはその他アミン含有アミノ酸が挙げられる。ステープルにより接続される2つのアミノ酸を含むGLP-2 受容体を調節するペプチドにおいて、2つのアミノ酸は、約、または少なくとも約3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、もしくはそれより多くのアミノ酸の分だけ離れている。例えば、第1のアミノ酸は*i*位を有し、第2のアミノ酸は、*i*+7位、*i*+11位、*i*+13位、*i*+15位、または*i*+16位を有する。例えば、第1のアミノ酸はペプチドに*i*位を有し、第2のアミノ酸はペプチドに*i*+*n*位を有し、*n*は4~16である。例えば、第1のアミノ酸はペプチドに*i*位を有し、第2のアミノ酸はペプチドに*i*+7位を有する。例えば、第1のアミノ酸はペプチドに*i*位を有し、第2のアミノ酸はペプチドに*i*+11位を有する。例えば、第1のアミノ酸はペプチドに*i*位を有し、第2のアミノ酸はペプチドに*i*+15位を有する。例えば、第1のアミノ酸はペプチドに*i*位を有し、第2のアミノ酸はペプチドに*i*+16位を有する。

【0033】

GLP-2 受容体を調節するペプチド

一態様では、本明細書には、GLP-2 受容体を調節するペプチドを含むペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの実施形態では、GLP-2 受容体を調節するペプチドは、GLP-2 受容体アゴニストである。

【0034】

本明細書に記載のペプチドコンジュゲートの結合親和性は、GLP-2 ペプチドの未修飾形態（例えばコンジュゲートされていないGLP-2 ペプチド）の結合親和性の約5%以内であってよい。本明細書に記載のペプチドコンジュゲートの結合親和性は、GLP-2 ペプチドの未修飾形態の結合親和性の約10%以内であってよい。本明細書に記載のペプチドコンジュゲートの結合親和性は、GLP-2 ペプチドの未修飾形態の結合親和性の約15%以内であってよい。本明細書に記載のペプチドコンジュゲートの結合親和性は、GLP-2 ペプチドの未修飾形態の結合親和性の約20%以内であってよい。

【0035】

GLP-2 受容体を調節するペプチドは、野生型GLP-2 ペプチドの少なくとも一部を含み、1つ以上のアミノ酸突然変異を含む場合がある。1つ以上のアミノ酸突然変異は、欠失、置換、付加、またはそれらの組合せを含む場合がある。1つ以上のアミノ酸突然

変異は、野生型 G L P - 2 ペプチドに 1 つ以上のアミノ酸残基の付加を含む場合がある。1 つ以上のアミノ酸突然変異は、野生型 G L P - 2 ペプチドの 1 つ以上のアミノ酸残基の欠失を含む場合がある。1 つ以上のアミノ酸突然変異は、野生型 G L P - 2 ペプチドの 1 つ以上のアミノ酸残基の置換を含む場合がある。1 つ以上のアミノ酸突然変異は、野生型 G L P - 2 ペプチドの 1 つ以上のアミノ酸残基を、1 つ以上のシステイン、リシン、または他のスルフィドリルもしくはアミン含有残基と置き換えることを含む場合がある。1 つ以上のアミノ酸突然変異は、野生型 G L P - 2 ペプチドの 1 つ以上のアミノ酸残基を、1 つ以上の D - アミノ酸残基と置き換えることを含む場合がある。G L P - 2 野生型ペプチドの 1 つ以上のアミノ酸残基は、1 つ以上のアラニン、メチオニン、アルギニン、セリン、トレオニン、およびチロシンを含む場合がある。

10

#### 【0036】

G L P - 2 受容体を調節するペプチドは、例えばアセチル化、リン酸化、メチル化により修飾される場合がある。ペプチド修飾は、化学的修飾を含む場合がある。ペプチド修飾は、ペプチドの N 末端で生じる場合がある。ペプチド修飾は、ペプチドの N 末端にてアミノ基をアセチル化することを含む場合がある。代替的または付加的に、ペプチド修飾は、ペプチドの C 末端で生じる場合がある。ペプチド修飾は、ペプチドの 1 つ以上の内部アミノ酸で生じる場合がある。ペプチド修飾は、ペプチドの C 末端にてカルボキシル基を置き換えることを含む場合がある。ペプチド修飾は、ペプチドの C 末端にてカルボキシル基を修飾することを含む場合がある。ペプチドの C 末端におけるカルボキシル基は、アミド基を産生するために修飾される場合がある。ペプチドの C 末端におけるカルボキシル基は、アミン基を産生するために修飾される場合がある。

20

#### 【0037】

G L P - 2 受容体を調節するペプチドの非限定的な例を、表 1 に示す。

#### 【0038】

いくつかの実施形態では、G L P - 2 受容体を調節するペプチドは、配列番号 1 ~ 4 0 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む。場合により、G L P - 2 受容体を調節するペプチドは、配列番号 1 ~ 4 0 のいずれか 1 つに対して少なくとも約 8 0 %、約 8 1 %、約 8 2 %、約 8 3 %、約 8 4 %、約 8 5 %、約 8 6 %、約 8 7 %、約 8 8 %、約 8 9 %、9 0 %、約 9 1 %、約 9 2 %、約 9 3 %、約 9 4 %、約 9 5 %、約 9 6 %、約 9 7 %、約 9 8 %、または約 9 9 % 同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、G L P - 2 受容体を調節するペプチドは、配列番号 1 ~ 4 0 のいずれか 1 つと比較して、最大で約 1、2、3、4、もしくは 5 つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

30

#### 【0039】

いくつかの実施形態では、G L P - 2 受容体を調節するペプチドは、配列番号 1 ~ 9 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む。場合により、G L P - 2 受容体を調節するペプチドは、配列番号 1 ~ 9 のいずれか 1 つに対して少なくとも約 8 0 %、約 8 1 %、約 8 2 %、約 8 3 %、約 8 4 %、約 8 5 %、約 8 6 %、約 8 7 %、約 8 8 %、約 8 9 %、9 0 %、約 9 1 %、約 9 2 %、約 9 3 %、約 9 4 %、約 9 5 %、約 9 6 %、約 9 7 %、約 9 8 %、または約 9 9 % 同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、G L P - 2 受容体を調節するペプチドは、配列番号 1 ~ 9 のいずれか 1 つと比較して、最大で約 1、2、3、4、もしくは 5 つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

40

#### 【0040】

いくつかの実施形態では、G L P - 2 受容体を調節するペプチドは、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む。場合により、G L P - 2 受容体を調節するペプチドは、配列番号 1 に対して少なくとも約 8 0 %、約 8 1 %、約 8 2 %、約 8 3 %、約 8 4 %、約 8 5 %、約 8 6 %、約 8 7 %、約 8 8 %、約 8 9 %、9 0 %、約 9 1 %、約 9 2 %、約 9 3 %、約 9 4 %、約 9 5 %、約 9 6 %、約 9 7 %、約 9 8 %、または約 9 9 % 同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、G L P - 2 受容体を調節するペプチドは、配列番号 1 と比較して、最大で約 1、2、3、4、もしくは 5 つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換

50

を有するアミノ酸配列を含む。

【0041】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号2のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号2に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号2と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

10

【0042】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号3のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号3に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号3と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

20

【0043】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号4のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号4に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号4と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

30

【0044】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号5のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号5に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号5と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

40

【0045】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号6のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号6に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号6と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

50

【0046】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号7のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号7に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%

50

%、約 87 %、約 88 %、約 89 %、90 %、約 91 %、約 92 %、約 93 %、約 94 %、約 95 %、約 96 %、約 97 %、約 98 %、または約 99 % 同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2 受容体を調節するペプチドは、配列番号 7 と比較して、最大で約 1、2、3、4、もしくは 5 つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

【0047】

いくつかの実施形態では、GLP-2 受容体を調節するペプチドは、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2 受容体を調節するペプチドは、配列番号 8 に対して少なくとも約 80 %、約 81 %、約 82 %、約 83 %、約 84 %、約 85 %、約 86 %、約 87 %、約 88 %、約 89 %、90 %、約 91 %、約 92 %、約 93 %、約 94 %、約 95 %、約 96 %、約 97 %、約 98 %、または約 99 % 同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2 受容体を調節するペプチドは、配列番号 8 と比較して、最大で約 1、2、3、4、もしくは 5 つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

10

【0048】

いくつかの実施形態では、GLP-2 受容体を調節するペプチドは、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2 受容体を調節するペプチドは、配列番号 9 に対して少なくとも約 80 %、約 81 %、約 82 %、約 83 %、約 84 %、約 85 %、約 86 %、約 87 %、約 88 %、約 89 %、90 %、約 91 %、約 92 %、約 93 %、約 94 %、約 95 %、約 96 %、約 97 %、約 98 %、または約 99 % 同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2 受容体を調節するペプチドは、配列番号 9 と比較して、最大で約 1、2、3、4、もしくは 5 つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

20

【0049】

いくつかの実施形態では、GLP-2 受容体を調節するペプチドは、配列番号 10 ~ 20 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2 受容体を調節するペプチドは、配列番号 10 ~ 20 のいずれか 1 つに対して少なくとも約 80 %、約 81 %、約 82 %、約 83 %、約 84 %、約 85 %、約 86 %、約 87 %、約 88 %、約 89 %、90 %、約 91 %、約 92 %、約 93 %、約 94 %、約 95 %、約 96 %、約 97 %、約 98 %、または約 99 % 同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2 受容体を調節するペプチドは、配列番号 10 ~ 20 のいずれか 1 つと比較して、最大で約 1、2、3、4、もしくは 5 つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

30

【0050】

いくつかの実施形態では、GLP-2 受容体を調節するペプチドは、配列番号 10 のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2 受容体を調節するペプチドは、配列番号 10 に対して少なくとも約 80 %、約 81 %、約 82 %、約 83 %、約 84 %、約 85 %、約 86 %、約 87 %、約 88 %、約 89 %、90 %、約 91 %、約 92 %、約 93 %、約 94 %、約 95 %、約 96 %、約 97 %、約 98 %、または約 99 % 同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2 受容体を調節するペプチドは、配列番号 10 と比較して、最大で約 1、2、3、4、もしくは 5 つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

40

【0051】

いくつかの実施形態では、GLP-2 受容体を調節するペプチドは、配列番号 11 のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2 受容体を調節するペプチドは、配列番号 11 に対して少なくとも約 80 %、約 81 %、約 82 %、約 83 %、約 84 %、約 85 %、約 86 %、約 87 %、約 88 %、約 89 %、90 %、約 91 %、約 92 %、約 93 %、約 94 %、約 95 %、約 96 %、約 97 %、約 98 %、または約 99 % 同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2 受容体を調節するペプチドは、配列番号 11 と比較して、最大で約 1、2、3、4、もしくは 5 つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、また

50

は置換を有するアミノ酸配列を含む。

【0052】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号12のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号12に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号12と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

10

【0053】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号13のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号13に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号13と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

20

【0054】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号14のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号14に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号14と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

【0055】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号15のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号15に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号15と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

30

【0056】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号16のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号16に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号16と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

40

【0057】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号17のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号17に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約

50

86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号17と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

【0058】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号18のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号18に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号18と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

10

【0059】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号19のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号19に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号19と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

20

【0060】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号20のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号20に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号20と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

30

【0061】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号21~29のいずれか1つのアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号21~29のいずれか1つに対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号21~29のいずれか1つと比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

40

【0062】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号21のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号21に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号21と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、また

50

は置換を有するアミノ酸配列を含む。

【0063】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号22のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号22に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号22と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

10

【0064】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号23のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号23に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号23と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

20

【0065】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号24のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号24に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号24と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

【0066】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号25のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号25に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号25と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

30

【0067】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号26のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号26に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号26と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

40

【0068】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号27のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号27に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約

50

86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号27と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

【0069】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号28のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号28に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号28と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

10

【0070】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号29のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号29に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号29と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

20

【0071】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号30~40のいずれか1つのアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号30~40のいずれか1つに対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号30~40のいずれか1つと比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

30

【0072】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号30のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号30に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号30と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

40

【0073】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号31のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号31に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号31と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、また

50

は置換を有するアミノ酸配列を含む。

【0074】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号32のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号32に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号32と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

10

【0075】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号33のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号33に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号33と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

【0076】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号34のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号34に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号34と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

20

【0077】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号35のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号35に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号35と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

30

【0078】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号36のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号36に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号36と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

40

【0079】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号37のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号37に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約

50

86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号37と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

【0080】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号38のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号38に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号38と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

10

【0081】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号39のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号39に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号39と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

20

【0082】

いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号40のアミノ酸配列を含む。場合により、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号40に対して少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、GLP-2受容体を調節するペプチドは、配列番号40と比較して、最大で約1、2、3、4、もしくは5つのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

30

【0083】

40

50

## 【表 1 - 1】

表 1: 配列番号の表

| 配列番号 | 名称                                         | 配列                                                         |
|------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 1    | GLP2-2G-1-EX4                              | HGDGSFSDEMNTILDNCAARDFICWLIQTKITDPSS<br>GAPPPS             |
| 2    | GLP2-2G-10Nle-1-EX4                        | HGDGSFSDE(Nle)NTILDNCAARDFICWLIQTKITDP<br>SSGAPPPS         |
| 3    | GLP2-2G-10L-1-EX4                          | HGDGSFSDELNTILDNCAARDFICWLIQTKITDPSS<br>GAPPPS             |
| 4    | GLP2-2G-10I-1-EX4                          | HGDGSFSDEINTILDNCAARDFICWLIQTKITDPSSG<br>APPPS             |
| 5    | GLP2-2G-10Aib-1-EX4                        | HGDGSFSDE(Aib)NTILDNCAARDFICWLIQTKITDP<br>SSGAPPPS         |
| 6    | GLP2-2G-10Nva-1-EX4                        | HGDGSFSDE(Nva)NTILDNCAARDFICWLIQTKITDP<br>SSGAPPPS         |
| 7    | GLP2-2G-10V-1-EX4                          | HGDGSFSDEVNTILDNCAARDFICWLIQTKITDPSS<br>GAPPPS             |
| 8    | GLP2-2G-5-EX4                              | HGDGSFSDCMNTILDCLAARDFINWLIQTKITDPSS<br>GAPPPS             |
| 9    | GLP2-2G-6-EX4                              | HGDGSFSDEMCTILDNLCARDFINWLIQTKITDPSS<br>GAPPPS             |
| 10   | GLP2-2G-10Nle-1K-EX4                       | HGDGSFSDE(Nle)NTILDNKAARDFIKWLIQTKITDP<br>SSGAPPPS         |
| 11   | GLP2-2G-10Nle-11f-1K-<br>EX4               | HGDGSFSDE(Nle)(D-<br>Phe)TILDNKAARDFIKWLIQTKITDPSSGAPPPS   |
| 12   | GLP2-2G-10Nle-12S-13L-<br>1K-EX4           | HGDGSFSDE(Nle)NSLLDNKAARDFIKWLIQTKITD<br>PSSGAPPPS         |
| 13   | GLP2-2G-10Nle-13A-<br>14Nle-1K-EX4         | HGDGSFSDE(Nle)NTA(Nle)DNKAARDFIKWLIQTKI<br>TDPSSGAPPPS     |
| 14   | GLP2-2G-10Nle-13Nle-<br>14Nle-1K-EX4       | HGDGSFSDE(Nle)NT(Nle)(Nle)DNKAARDFIKWLIQ<br>TKITDPSSGAPPPS |
| 15   | GLP2-2G-10Nle-11A-13A-<br>14Nle-16A-1K-EX4 | HGDGSFSDE(Nle)ATA(Nle)DAKAARDFIKWLIQTKI<br>TDPSSGAPPPS     |
| 16   | GLP2-2G-1K-EX4                             | HGDGSFSDEMNTILDNKAARDFIKWLIQTKITDPSS<br>GAPPPS             |
| 17   | GLP2-2G-11f-1K-EX4                         | HGDGSFSDEM(D-<br>Phe)TILDNKAARDFIKWLIQTKITDPSSGAPPPS       |

【 0 0 8 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

| 配列番号 | 名称                   | 配列                                                     |
|------|----------------------|--------------------------------------------------------|
| 18   | GLP2-2G-5K-EX4       | HGDGSFSDKMNTILDKLAARDFINWLIQTKITDPSS<br>GAPPPS         |
| 19   | GLP2-2G-10Nle-5K-EX4 | HGDGSFSDK(Nle)NTILDKLAARDFINWLIQTKITDP<br>SSGAPPPS     |
| 20   | GLP2-2G-10Orn-EX4    | HGDGSFSDEMNTILDN(Orn)AARDFI(Orn)WLIQTKI<br>TDPSSGAPPPS |
| 21   |                      | HGDGSFSDEMNTILDNCAARDFICWLIQTKITD                      |
| 22   |                      | HGDGSFSDE(Nle)NTILDNCAARDFICWLIQTKITD                  |
| 23   |                      | HGDGSFSDELNTILDNCAARDFICWLIQTKITD                      |
| 24   |                      | HGDGSFSDEINTILDNCAARDFICWLIQTKITD                      |
| 25   |                      | HGDGSFSDE(Aib)NTILDNCAARDFICWLIQTKITD                  |
| 26   |                      | HGDGSFSDE(Nva)NTILDNCAARDFICWLIQTKITD                  |
| 27   |                      | HGDGSFSDEVNTILDNCAARDFICWLIQTKITD                      |
| 28   |                      | HGDGSFSDCMNTILDCLAARDFINWLIQTKITD                      |
| 29   |                      | HGDGSFSDEMCTILDNLCARDFINWLIQTKITD                      |
| 30   |                      | HGDGSFSDE(Nle)NTILDNKAARDFIKWLIQTKITD                  |
| 31   |                      | HGDGSFSDE(Nle)(D-<br>Phe)TILDNKAARDFIKWLIQTKITD        |
| 32   |                      | HGDGSFSDE(Nle)NSLLDNKAARDFIKWLIQTKITD                  |
| 33   |                      | HGDGSFSDE(Nle)NTA(Nle)DNKAARDFIKWLIQTKI<br>TD          |
| 34   |                      | HGDGSFSDE(Nle)NT(Nle)(Nle)DNKAARDFIKWLIQ<br>TKITD      |
| 35   |                      | HGDGSFSDE(Nle)ATA(Nle)DAKAARDFIKWLIQTKI<br>TD          |
| 36   |                      | HGDGSFSDEMNTILDNKAARDFIKWLIQTKITD                      |
| 37   |                      | HGDGSFSDEM(D-<br>Phe)TILDNKAARDFIKWLIQTKITD            |
| 38   |                      | HGDGSFSDKMNTILDKLAARDFINWLIQTKITD                      |
| 39   |                      | HGDGSFSDK(Nle)NTILDKLAARDFINWLIQTKITD                  |
| 40   |                      | HGDGSFSDEMNTILDN(Orn)AARDFI(Orn)WLIQTKI<br>TD          |

【 0 0 8 5 】

10

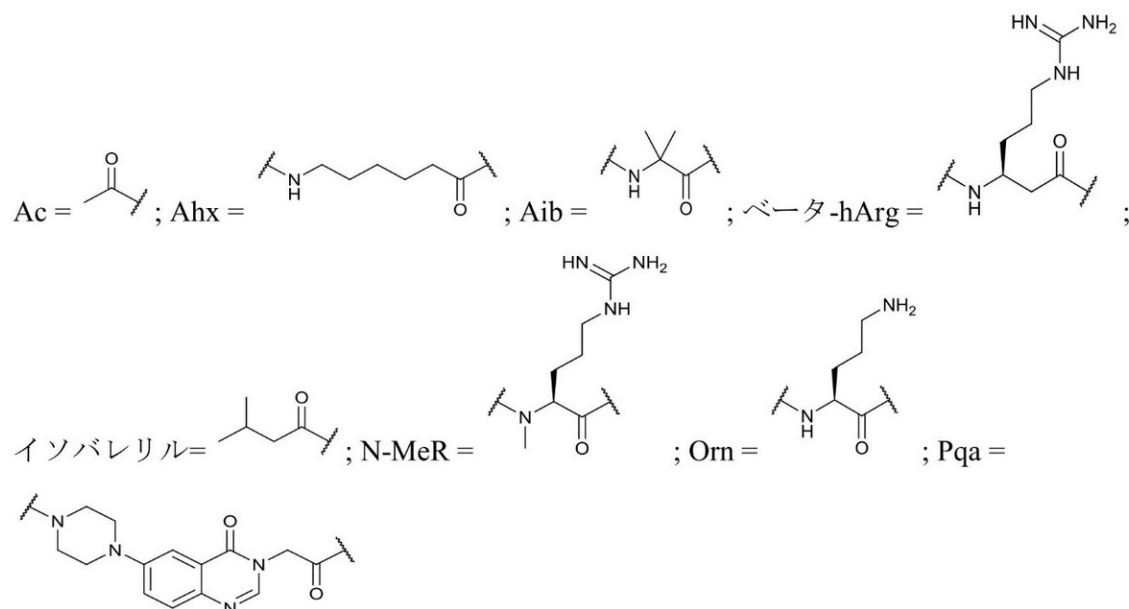
20

30

40

50

【表 1 - 3】



10

【0086】

20

ステープル

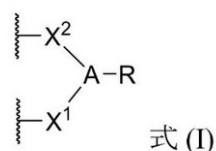
本明細書には、ステープルを含むペプチドコンジュゲートが開示される。

【0087】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、式 (I) :

【0088】

【化9】



30

のものであり、

式中、

A は、任意選択で置換されたアルキレン、任意選択で置換されたアリーレン、任意選択で置換されたヘテロアリーレン、任意選択で置換された  $\text{---NR}^3\text{---}$  アルキレン  $\text{---NR}^3\text{---}$ 、または  $\text{---N---}$  であり、

$\text{X}^1$  と  $\text{X}^2$  は、独立して単結合、 $\text{---C(=O)---}$ 、 $\text{---アルキレン---C(=O)---}$ 、 $\text{---C(=O)---アルキレン---}$ 、 $\text{---アルキレン---C(=O)NR}^3\text{---}$ 、 $\text{---アルキレン---NR}^3\text{C(=O)---}$ 、 $\text{---C(=O)NR}^3\text{---アルキレン---}$ 、 $\text{---NR}^3\text{C(=O)---アルキレン---}$ 、 $\text{---アルキレン---C(=O)NR}^3\text{---アルキレン---}$ 、または  $\text{---アルキレン---NR}^3\text{C(=O)---アルキレン---}$  であり、ここで、 $\text{X}^1$  は、前記ペプチドの第 1 のアミノ酸に結合され、 $\text{X}^2$  は、前記ペプチドの第 2 のアミノ酸に結合され、

40

R は、水素または  $\text{---X}^3\text{---(L)}_s\text{---Y}$  であり、

$\text{X}^3$  は、単結合、 $\text{---C(=O)---}$ 、 $\text{---アルキレン---C(=O)---}$ 、 $\text{---C(=O)---アルキレン---}$ 、 $\text{---アルキレン---C(=O)NR}^3\text{---}$ 、または  $\text{---アルキレン---C(=O)NR}^3\text{---アルキレン---}$  であり、

各 L は、独立して  $\text{---(CR}^1\text{R}^2\text{)}_v\text{---}$ 、 $\text{---アルキレン---O---}$ 、 $\text{---O---アルキレン---}$ 、 $\text{---C(=O)---アルキレン---}$ 、 $\text{---アルキレン---C(=O)---}$ 、 $\text{---NR}^3\text{---アルキレン---}$ 、 $\text{---アルキレン---NR}^3\text{---}$ 、 $\text{---S---アルキレン---}$ 、 $\text{---アルキレン---S---}$ 、 $\text{---S(=O)---アル}$

50

キレンー、－アルキレン－S(=O)－、－S(=O)<sub>2</sub>－アルキレン、－アルキレン－S(=O)<sub>2</sub>－、－C(=O)－、－C(=O)NR<sup>3</sup>－、－NR<sup>3</sup>C(=O)－、－NR<sup>3</sup>C(=O)NR<sup>3</sup>－、－NR<sup>3</sup>C(=O)NR<sup>3</sup>－アルキレンー、－NR<sup>3</sup>C(=O)－アルキレンーNR<sup>3</sup>－、－アルキレンーC(=O)NR<sup>3</sup>－、－C(=O)NR<sup>3</sup>－アルキレンー、－アルキレンーNR<sup>3</sup>C(=O)－、または－NR<sup>3</sup>C(=O)－アルキレンーであり、

v は、2～20であり、

R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、－CN、－OR<sup>a</sup>、－SR<sup>a</sup>、－S(=O)R<sup>b</sup>、－NO<sub>2</sub>、－NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、－S(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、－NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、－S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、－C(=O)R<sup>b</sup>、－OC(=O)R<sup>b</sup>、－CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、－OCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、－C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、－OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、－NR<sup>a</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、－NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>、－NR<sup>a</sup>C(=O)OR<sup>a</sup>、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>－C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>－C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロアルキルは、ハロゲン、－OR<sup>a</sup>、または－NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>ハロアルキル、－OR<sup>a</sup>、または－NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>のうち1、2、3つにより任意選択で置換され、またはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は、一体となることでC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>シクロアルキルまたはC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキルを形成し、

各R<sup>3</sup>は、独立して水素、－S(=O)R<sup>b</sup>、－S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、－S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、－C(=O)R<sup>b</sup>、－CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、－C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>－C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>－C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロアルキルは、ハロゲン、－OR<sup>a</sup>、または－NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>ハロアルキル、－OR<sup>a</sup>、または－NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、

Yは、水素、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、－CO<sub>2</sub>H、－CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル)、－CO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、－CO<sub>2</sub>N(アルキル)<sub>2</sub>、または－CO<sub>2</sub>NH(アルキル)であり、ならびに

s は0～20であり、

R<sup>a</sup>は、水素、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>－C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>－C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロアルキルは、ハロゲン、－OH、－OMe、または－NH<sub>2</sub>のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>ハロアルキル、－OH、－OMe、または－NH<sub>2</sub>のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、

R<sup>b</sup>は、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>－C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>－C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロアルキルは、ハロゲン、－OH、－OMe、または－NH<sub>2</sub>のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>ハロアルキル、－OH、－OMe、または－NH<sub>2</sub>のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、

R<sup>c</sup>とR<sup>d</sup>は、それぞれ独立して水素、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>－C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>－C<sub>8</sub>

ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、または $-NH_2$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、または $-NH_2$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、

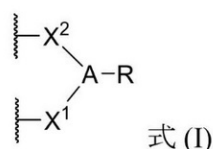
あるいは $R^c$ と $R^d$ は、それらが結合する窒素原子と一体となって、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールを形成し、ここで、ヘテロシクロアルキルとヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、または $-NH_2$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換される。

【0089】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、式(I)：

【0090】

【化10】



のものであり、  
式中、

Aは、任意選択で置換されたアルキレン、任意選択で置換されたアリーレン、任意選択で置換されたヘテロアリーレン、任意選択で置換された $-NR^3$ -アルキレン- $NR^3$ -、または $-N-$ であり、

$X^1$ と $X^2$ は、独立して単結合、 $-C(=O)-$ 、 $-$ アルキレン- $C(=O)-$ 、 $-C(=O)-$ アルキレン、 $-$ アルキレン- $C(=O)NR^3-$ 、または $-$ アルキレン- $C(=O)NR^3$ -アルキレン-であり、ここで、 $X^1$ は、前記ペプチドの第1のアミノ酸に結合され、 $X^2$ は、前記ペプチドの第2のアミノ酸に結合され、

Rは、水素または $-X^3-(L)_s-Y$ であり、

$X^3$ は、単結合、 $-C(=O)-$ 、 $-$ アルキレン- $C(=O)-$ 、 $-C(=O)-$ アルキレン、 $-$ アルキレン- $C(=O)NR^3-$ 、または $-$ アルキレン- $C(=O)NR^3$ -アルキレン-であり、

各Lは、独立して $-(CR^1R^2)_v-$ 、 $-$ アルキレン- $O-$ 、 $-O-$ アルキレン-、 $-C(=O)-$ アルキレン-、 $-$ アルキレン- $C(=O)-$ 、 $-NR^3$ -アルキレン-、 $-$ アルキレン- $NR^3-$ 、 $-S-$ アルキレン-、 $-$ アルキレン- $S-$ 、 $-S(=O)-$ アルキレン-、 $-$ アルキレン- $S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2$ -アルキレン-、 $-$ アルキレン- $S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^3-$ 、 $-NR^3C(=O)-$ 、 $-NR^3C(=O)NR^3-$ 、 $-NR^3C(=O)NR^3$ -アルキレン-、 $-NR^3C(=O)-$ アルキレン- $NR^3-$ 、 $-$ アルキレン- $C(=O)NR^3-$ 、 $-C(=O)NR^3$ -アルキレン-、 $-$ アルキレン- $NR^3C(=O)-$ 、または $-NR^3C(=O)-$ アルキレン-であり、

vは、2～20であり、

$R^1$ または $R^2$ は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^d$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^aC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^a$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_2-C_6$ アルケニル、 $C_2-C_6$ アルキニル、 $C_1-C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3-C_8$ シクロアルキル、 $C_2-C_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであ

り、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロアルキルは、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または $-NR^cR^d$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-OR^a$ 、または $-NR^cR^d$ のうち1、2、3つにより任意選択で置換され、または $R^1$ と $R^2$ は、一体となることで $C_1-C_6$ シクロアルキルまたは $C_1-C_6$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

各 $R^3$ は、独立して水素、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_2-C_6$ アルケニル、 $C_2-C_6$ アルキニル、 $C_1-C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3-C_8$ シクロアルキル、 $C_2-C_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロアルキルは、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または $-NR^cR^d$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-OR^a$ 、または $-NR^cR^d$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、

$Y$ は、水素、 $C_1-C_6$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-CO_2NH_2$ 、 $-CO_2N$ (アルキル) $_2$ 、または $-CO_2NH$ (アルキル)であり、ならびに

$s$ は0～20であり、

$R^a$ は、水素、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_2-C_6$ アルケニル、 $C_2-C_6$ アルキニル、 $C_1-C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3-C_8$ シクロアルキル、 $C_2-C_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、または $-NH_2$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、または $-NH_2$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、

$R^b$ は、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_2-C_6$ アルケニル、 $C_2-C_6$ アルキニル、 $C_1-C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3-C_8$ シクロアルキル、 $C_2-C_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、または $-NH_2$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、または $-NH_2$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、

$R^c$ と $R^d$ は、それぞれ独立して水素、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_2-C_6$ アルケニル、 $C_2-C_6$ アルキニル、 $C_1-C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3-C_8$ シクロアルキル、 $C_2-C_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、または $-NH_2$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、または $-NH_2$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、

あるいは $R^c$ と $R^d$ は、それらが結合する窒素原子と一体となって、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールを形成し、ここで、ヘテロシクロアルキルとヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、または $-NH_2$ のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換される。

【0091】

いくつかの実施形態では、 $A$ は、任意選択で置換されたアルキレンである。いくつかの実施形態では、 $A$ は $-(CH_2)_t-$ であり、ここで $t$ は1～12である。いくつかの実施形態では、 $A$ は $-(CH_2)_t-$ であり、ここで $t$ は1～10である。いくつかの実施

10

20

30

40

50

形態では、Aは $-(CH_2)_t-$ であり、ここで $t$ は1～8である。いくつかの実施形態では、Aは $-(CH_2)_t-$ であり、ここで $t$ は1～6である。いくつかの実施形態では、Aは $-(CH_2)_t-$ であり、ここで $t$ は1～4である。

【0092】

いくつかの実施形態では、Aは、任意選択で置換されたアリーレンである。いくつかの実施形態では、Aは、ハロゲン、アルキル、またはハロアルキルにより任意選択で置換されるアリーレンである。いくつかの実施形態では、Aはアリーレンである。

【0093】

いくつかの実施形態では、Aは、 $-NR^3-$ アルキレン $-NR^3-$ である。

【0094】

いくつかの実施形態では、Aは $-N-$ である。

【0095】

いくつかの実施形態では、 $X^1$ と $X^2$ は、同一である。いくつかの実施形態では、 $X^1$ と $X^2$ は、異なっている。

【0096】

いくつかの実施形態では、 $X^1$ と $X^2$ は、 $-C(=O)-$ である。いくつかの実施形態では、 $X^1$ と $X^2$ は、独立して $-アルキレン-C(=O)-$ または $-C(=O)アルキレン-$ である。いくつかの実施形態では、 $X^1$ と $X^2$ は、独立して $-CH_2-C(=O)-$ または $-C(=O)-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、 $X^1$ と $X^2$ は、独立して $-アルキレン-C(=O)NR^3-$ または $-C(=O)NR^3-アルキレン-$ である。いくつかの実施形態では、 $X^1$ と $X^2$ は、独立して $-CH_2-C(=O)NR^3-$ または $-C(=O)NR^3-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、 $X^1$ と $X^2$ は、独立して $-アルキレン-C(=O)NR^3-アルキレン-$ または $-アルキレン-NR^3C(=O)-アルキレン-$ である。いくつかの実施形態では、 $X^1$ と $X^2$ は、独立して $-CH_2-C(=O)NR^3-CH_2CH_2-$ または $-CH_2-NR^3C(=O)-CH_2CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、 $X^1$ と $X^2$ は、独立して $-CH_2-C(=O)NH-CH_2CH_2-$ または $-CH_2-NHC(=O)-CH_2CH_2-$ である。

【0097】

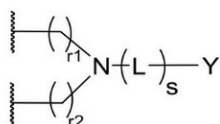
いくつかの実施形態では、各 $R^3$ は、独立して水素または $C_1-C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、各 $R^3$ は水素である。

【0098】

いくつかの実施形態では、 $>A-R$ は、以下の構造：

【0099】

【化11】



を有し、式中、 $R^1$ と $R^2$ は、それぞれ独立して0～4である。

【0100】

いくつかの実施形態では、 $R^1$ と $R^2$ は、それぞれ独立して0～2である。いくつかの実施形態では、 $R^1$ と $R^2$ は、それぞれ0である。いくつかの実施形態では、 $R^1$ と $R^2$ は、それぞれ1である。いくつかの実施形態では、 $R^1$ と $R^2$ は、それぞれ3である。

【0101】

いくつかの実施形態では、 $>A-R$ は、以下の構造：

【0102】

10

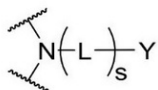
20

30

40

50

【化 1 2】



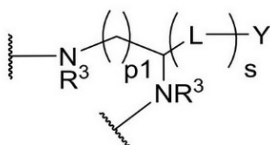
を有する。

**【 0 1 0 3 】**

いくつかの実施形態では、 $\triangleright A - R$  は、以下の構造：

**【 0 1 0 4 】**

【化 1 3】



を有し、式中、 $p_1$ は1～5である。

**【 0 1 0 5 】**

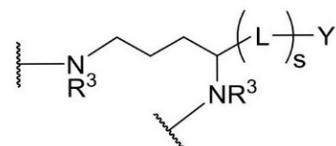
いくつかの実施形態では、p 1 は 1 ～ 3 である。いくつかの実施形態では、p 1 は 1 ～ 2 である。いくつかの実施形態では、p 1 は 1 である。いくつかの実施形態では、p 1 は 2 である。いくつかの実施形態では、p 1 は 3 である。いくつかの実施形態では、p 1 は 4 である。いくつかの実施形態では、p 1 は 5 である。

**【 0 1 0 6 】**

いくつかの実施形態では、 $\triangleright A - R$  は、以下の構造：

**【 0 1 0 7 】**

【化 1 4】



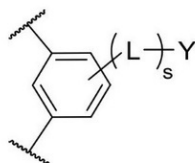
を有する。

**【 0 1 0 8 】**

いくつかの実施形態では、 $\triangleright A - R$  は、以下の構造：

**【 0 1 0 9 】**

【化 1 5】



を有する。

**【 0 1 1 0 】**

いくつかの実施形態では、sは1～15である。いくつかの実施形態では、sは1～10である。いくつかの実施形態では、sは5～15である。いくつかの実施形態では、sは5～10である。いくつかの実施形態では、sは5～20である。

**【 0 1 1 1 】**

いくつかの実施形態では、Yは、水素または $-CO_2H$ である。いくつかの実施形態では、Yは水素である。いくつかの実施形態では、Yは $-CO_2H$ である。

【0112】

いくつかの実施形態では、各Lは、独立して $-(CR^1R^2)_v-$ 、 $-アルキレン-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^3-$ 、 $-NR^3C(=O)-$ 、 $-アルキレン-C(=O)NR^3-$ 、または $-アルキレン-NR^3C(=O)-$ であり、およびvは2~20である。

【0113】

いくつかの実施形態では、各Lは、独立して $-(CR^1R^2)_v-$ 、 $-アルキレン-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^3-$ 、 $-NR^3C(=O)-$ 、 $-アルキレン-C(=O)NR^3-$ 、または $-アルキレン-NR^3C(=O)-$ であり、およびvは2~16である。

10

【0114】

いくつかの実施形態では、vは2~16である。いくつかの実施形態では、vは2~5である。いくつかの実施形態では、vは5~16である。いくつかの実施形態では、vは5または16である。いくつかの実施形態では、vは、2または16である。

【0115】

いくつかの実施形態では、 $R^1$ または $R^2$ は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、または $C_1-C_6$ アルキルである。

20

【0116】

いくつかの実施形態では、 $R^1$ または $R^2$ は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、または $C_1-C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 $R^1$ または $R^2$ は、それぞれ独立して水素、 $-CO_2R^a$ 、または $-C(=O)NR^cR^d$ である。いくつかの実施形態では、 $R^1$ または $R^2$ は、それぞれ独立して水素または $-CO_2R^a$ である。

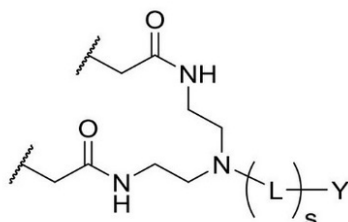
【0117】

いくつかの実施形態では、ステープルは、

【0118】

【化16】

30



である。

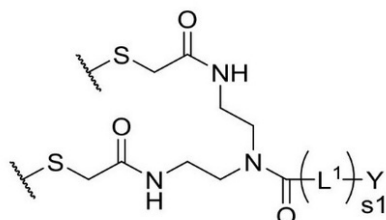
【0119】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

40

【0120】

【化17】



50

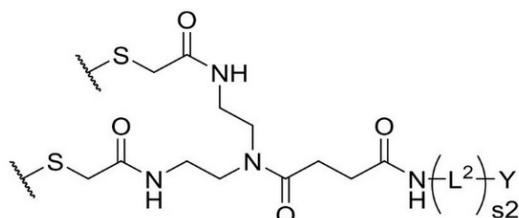
であり、各  $L^1$  は、独立して  $-(CR^1R^2)_v-$ 、 $-\text{アルキレン}-O-$ 、 $-O-\text{アルキレン}-$ 、 $-C(=O)NR^3-$ 、 $-NR^3C(=O)-$ 、 $-\text{アルキレン}-C(=O)NR^3-$ 、または  $-\text{アルキレン}-NR^3C(=O)-$  であり、 $v$  は 2～20 であり、および  $s_1$  は 1～15 である。

【0121】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

【0122】

【化18】



10

であり、各  $L^2$  は、独立して  $-(CR^1R^2)_v-$ 、 $-\text{アルキレン}-O-$ 、 $-O-\text{アルキレン}-$ 、 $-C(=O)NR^3-$ 、 $-NR^3C(=O)-$ 、 $-\text{アルキレン}-C(=O)NR^3-$ 、または  $-\text{アルキレン}-NR^3C(=O)-$  であり、 $v$  は 2～20 であり、および  $s_2$  は 1～15 である。

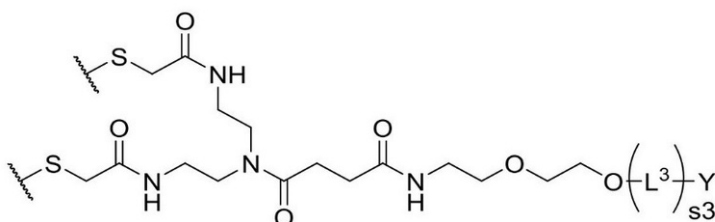
20

【0123】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

【0124】

【化19】



30

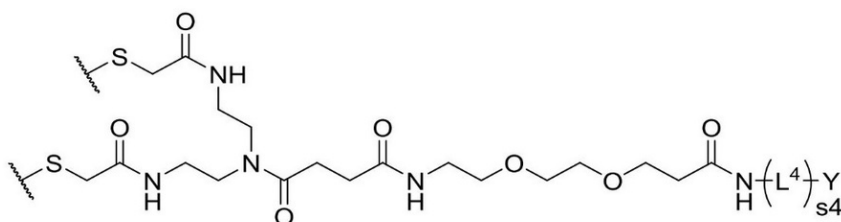
であり、各  $L^3$  は、独立して  $-(CR^1R^2)_v-$ 、 $-\text{アルキレン}-O-$ 、 $-O-\text{アルキレン}-$ 、 $-C(=O)NR^3-$ 、 $-NR^3C(=O)-$ 、 $-\text{アルキレン}-C(=O)NR^3-$ 、または  $-\text{アルキレン}-NR^3C(=O)-$  であり、 $v$  は 2～20 であり、および  $s_3$  は 1～15 である。

【0125】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

【0126】

【化20】



40

であり、各  $L^4$  は、独立して  $-(CR^1R^2)_v-$ 、 $-\text{アルキレン}-O-$ 、 $-O-\text{アルキレン}-$ 、 $-C(=O)NR^3-$ 、 $-NR^3C(=O)-$ 、 $-\text{アルキレン}-C(=O)NR^3-$

50

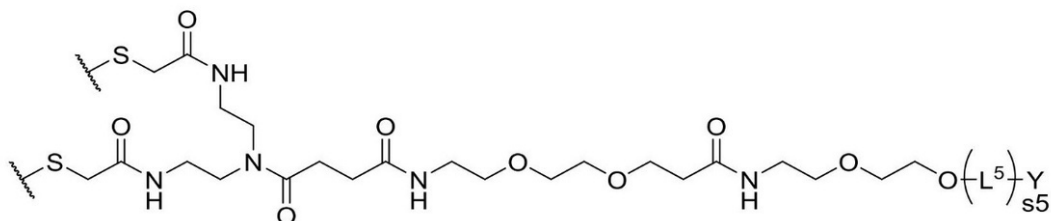
、または－アルキレン－NR<sup>3</sup>C(=O)－であり、 $\nu$ は2～20であり、および $s_4$ は1～15である。

【0127】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

【0128】

【化21】



10

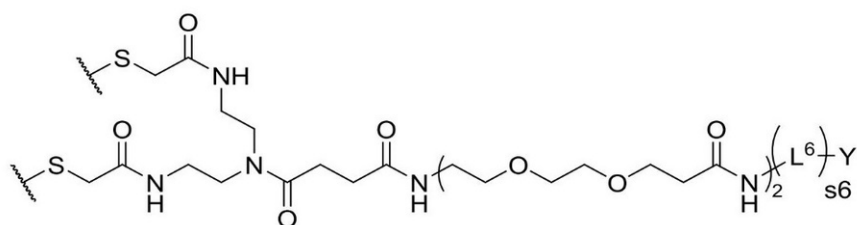
であり、各L<sup>5</sup>は、独立して－(CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>) <sub>$\nu$</sub> －、－C(=)NR<sup>3</sup>－、－NR<sup>3</sup>C(=O)－、－アルキレン－C(=O)NR<sup>3</sup>－、または－アルキレン－NR<sup>3</sup>C(=O)－であり、 $\nu$ は2～20であり、ならびに $s_5$ は1～10である。

【0129】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

【0130】

【化22】



20

であり、各L<sup>6</sup>は、独立して－(CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>) <sub>$\nu$</sub> －、－C(=)NR<sup>3</sup>－、－NR<sup>3</sup>C(=O)－、－アルキレン－C(=O)NR<sup>3</sup>－、または－アルキレン－NR<sup>3</sup>C(=O)－であり、 $\nu$ は2～20であり、ならびに $s_6$ は1～5である。

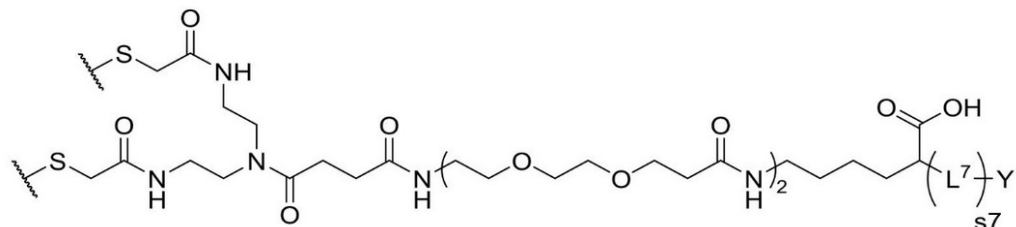
30

【0131】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

【0132】

【化23】



40

であり、各L<sup>7</sup>は、独立して－(CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>) <sub>$\nu$</sub> －、－C(=)NR<sup>3</sup>－、または－NR<sup>3</sup>C(=O)－であり、 $\nu$ は2～20であり、ならびに $s_7$ は1～5である。

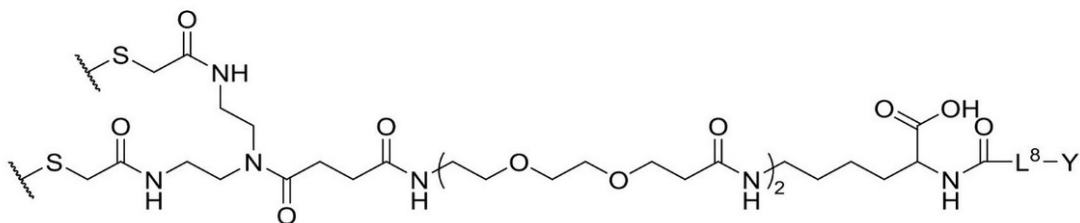
【0133】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

【0134】

50

【化 2 4】



であり、各 L<sup>8</sup> は - (C R<sup>1</sup> R<sup>2</sup>)<sub>v</sub> - であり、v は 10 ~ 20 である。

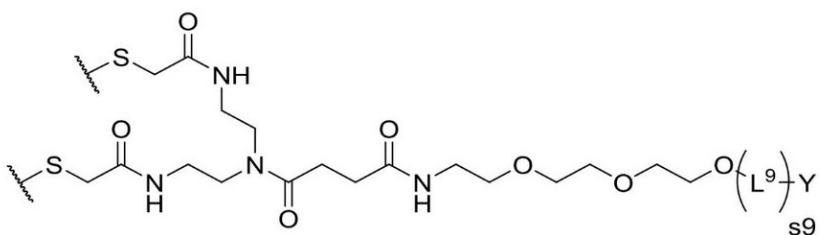
10

【0135】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

【0136】

【化 2 5】



20

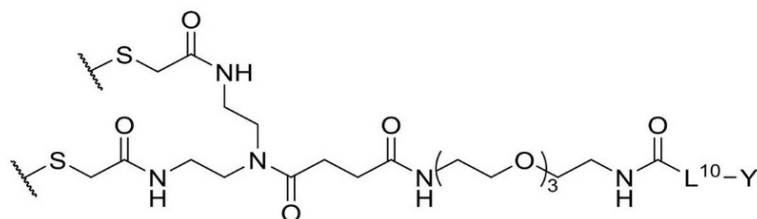
であり、各 L<sup>9</sup> は、独立して - (C R<sup>1</sup> R<sup>2</sup>)<sub>v</sub> -, - C (=) N R<sup>3</sup> -, - N R<sup>3</sup> C (=O) -, - アルキレン - C (=O) N R<sup>3</sup> -, または - アルキレン - N R<sup>3</sup> C (=O) - であり、v は 2 ~ 20 であり、および s<sub>9</sub> は 1 ~ 5 である。

【0137】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

【0138】

【化 2 6】



30

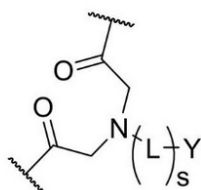
であり、各 L<sup>10</sup> は - (C R<sup>1</sup> R<sup>2</sup>)<sub>v</sub> - であり、v は 10 ~ 20 である。

【0139】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

【0140】

【化 2 7】



である。

【0141】

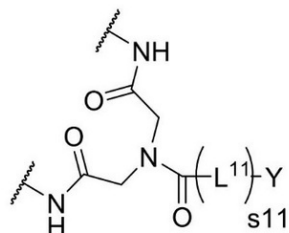
40

50

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

【0142】

【化28】



10

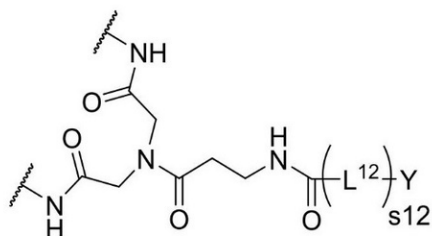
であり、各  $L^{11}$  は、独立して  $-(CR^1R^2)_v-$ 、 $-\text{アルキレン}-O-$ 、 $-O-\text{アルキレン}-$ 、 $-C(=O)NR^3-$ 、 $-NR^3C(=O)-$ 、 $-\text{アルキレン}-C(=O)NR^3-$ 、または  $-\text{アルキレン}-NR^3C(=O)-$  であり、 $v$  は 2～20 であり、および  $s_1$  は 1～15 である。

【0143】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

【0144】

【化29】



20

であり、各  $L^{12}$  は、独立して  $-(CR^1R^2)_v-$ 、 $-\text{アルキレン}-O-$ 、 $-O-\text{アルキレン}-$ 、 $-C(=O)NR^3-$ 、 $-NR^3C(=O)-$ 、 $-\text{アルキレン}-C(=O)NR^3-$ 、または  $-\text{アルキレン}-NR^3C(=O)-$  であり、 $v$  は 2～20 であり、および  $s_1$  は 1～15 である。

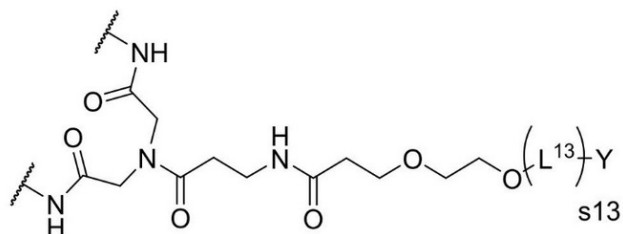
30

【0145】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

【0146】

【化30】



40

であり、各  $L^{13}$  は、独立して  $-(CR^1R^2)_v-$ 、 $-\text{アルキレン}-O-$ 、 $-O-\text{アルキレン}-$ 、 $-C(=O)NR^3-$ 、 $-NR^3C(=O)-$ 、 $-\text{アルキレン}-C(=O)NR^3-$ 、または  $-\text{アルキレン}-NR^3C(=O)-$  であり、 $v$  は 2～20 であり、および  $s_1$  は 1～15 である。

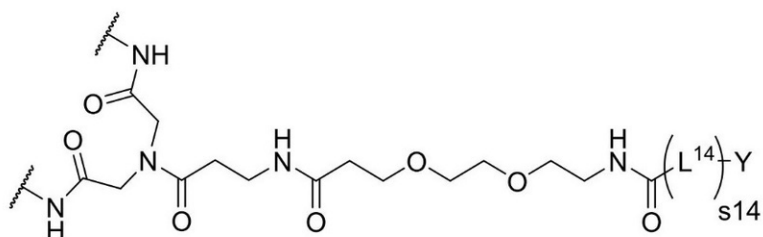
【0147】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

【0148】

50

## 【化 3 1】



であり、各  $L^{14}$  は、独立して  $-(CR^1R^2)_v-$ 、 $-\text{アルキレン}-O-$ 、 $-O-\text{アルキレン}$ 、 $-C(=O)NR^3-$ 、 $-NR^3C(=O)-$ 、 $-\text{アルキレン}-C(=O)NR^3-$ 、または  $-\text{アルキレン}-NR^3C(=O)-$  であり、 $v$  は 2～20 であり、および  $s$  は 1～15 である。

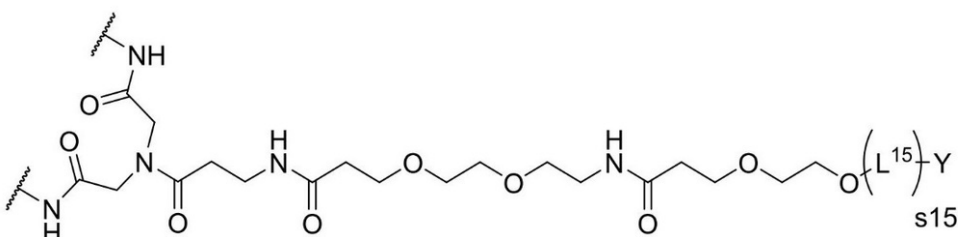
10

## 【0149】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

## 【0150】

## 【化 3 2】



20

であり、各  $L^{15}$  は、独立して  $-(CR^1R^2)_v-$ 、 $-C(=O)NR^3-$ 、 $-NR^3C(=O)-$ 、 $-\text{アルキレン}-C(=O)NR^3-$ 、または  $-\text{アルキレン}-NR^3C(=O)-$  であり、 $v$  は 2～20 であり、および、 $s$  は 1～10 である。

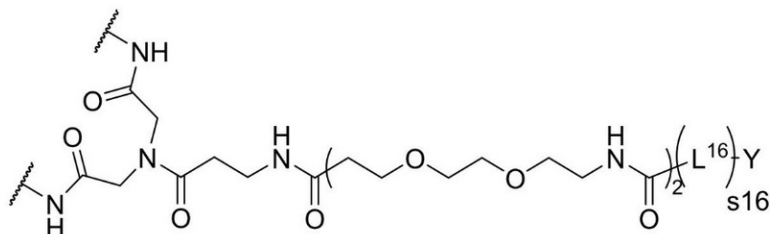
## 【0151】

30

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

## 【0152】

## 【化 3 3】



40

であり、各  $L^{16}$  は、独立して  $-(CR^1R^2)_v-$ 、 $-C(=O)NR^3-$ 、または  $-NR^3C(=O)-$  であり、 $v$  は 2～20 であり、および  $s$  は 1～5 である。

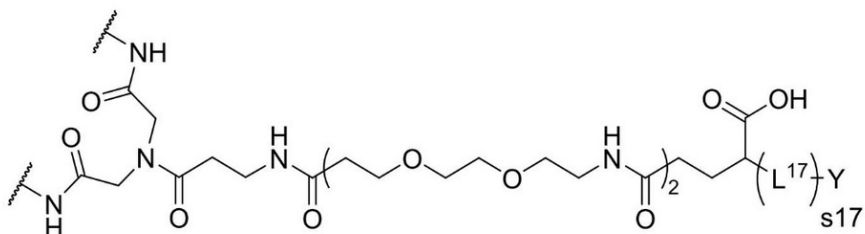
## 【0153】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

## 【0154】

50

## 【化 3 4】



であり、各  $L^{17}$  は、独立して  $-(CR^1R^2)_v-$ 、 $-C(=O)NR^3-$ 、または  $-NR^3C(=O)-$  であり、 $v$  は 2 ~ 20 であり、および  $s_{17}$  は 1 ~ 5 である。

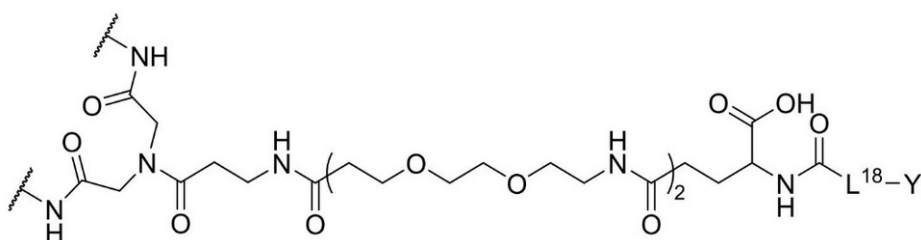
10

## 【0155】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

## 【0156】

## 【化 3 5】



20

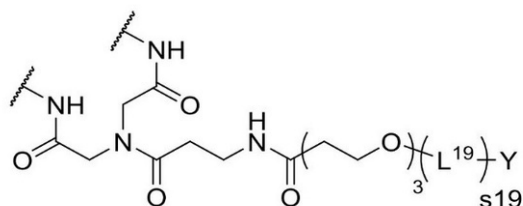
であり、各  $L^{18}$  は  $-(CR^1R^2)_v-$  であり、 $v$  は 10 ~ 20 である。

## 【0157】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

## 【0158】

## 【化 3 6】



30

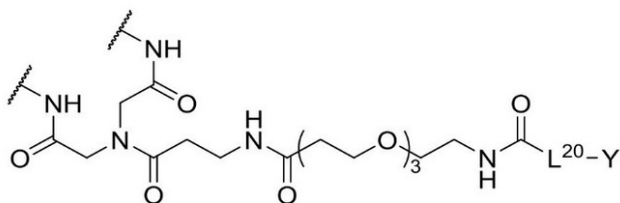
であり、各  $L^{19}$  は、独立して  $-(CR^1R^2)_v-$ 、 $-C(=O)NR^3-$ 、 $-NR^3C(=O)-$ 、 $-アルキレン-C(=O)NR^3-$ 、または  $-アルキレン-NR^3C(=O)-$  であり、 $v$  は 2 ~ 20 であり、および  $s_{19}$  は 1 ~ 5 である。

## 【0159】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

## 【0160】

## 【化 3 7】



40

50

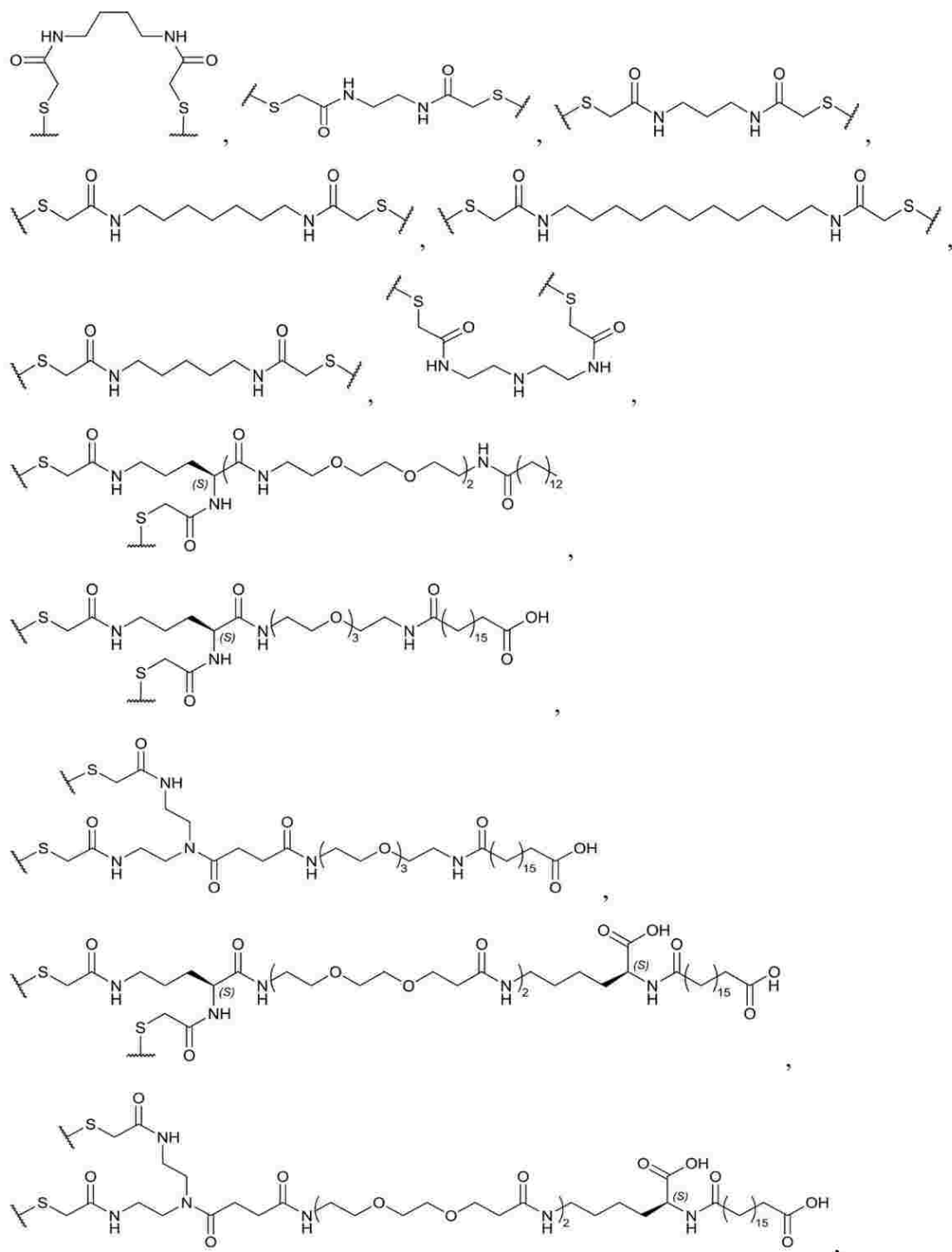
であり、 $L^{20}$ は $-(CR^1R^2)_v-$ であり、 $v$ は10～20である。

【0161】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

【0162】

【化38】



【0163】

10

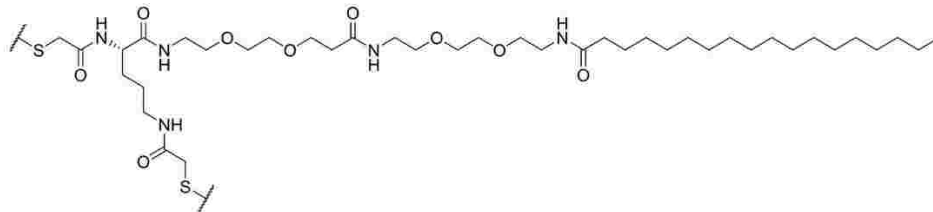
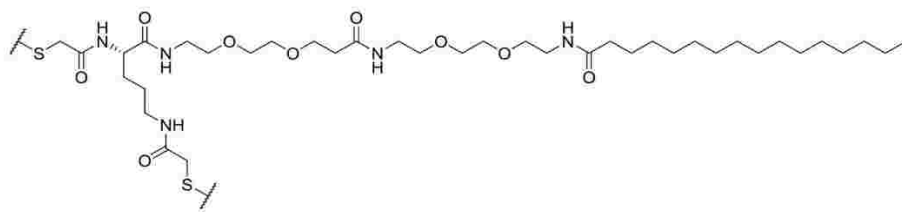
20

30

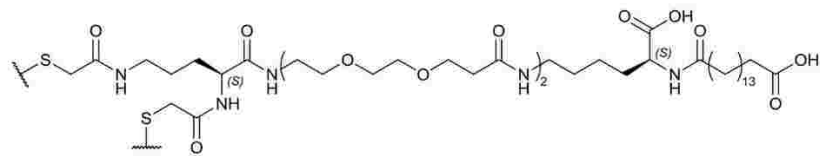
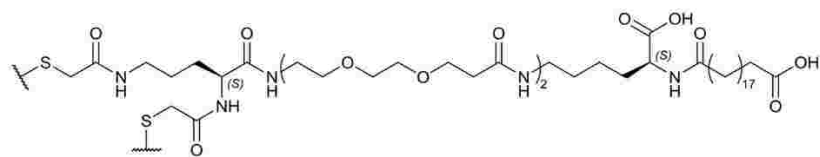
40

50

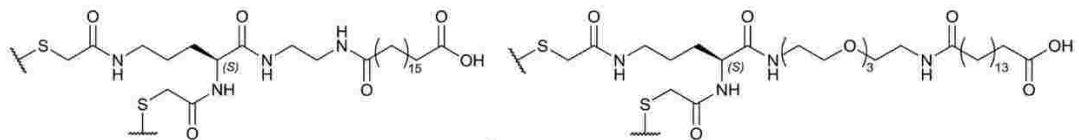
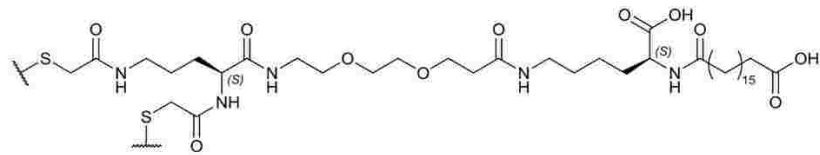
## 【化 3 9】



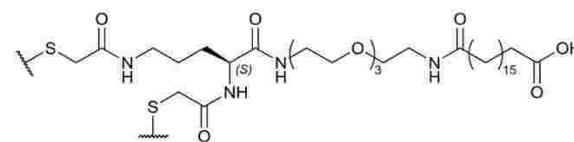
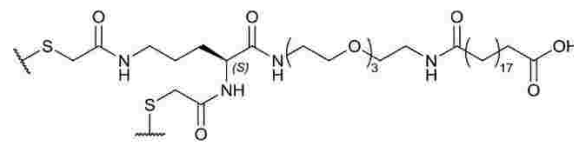
10



20



30

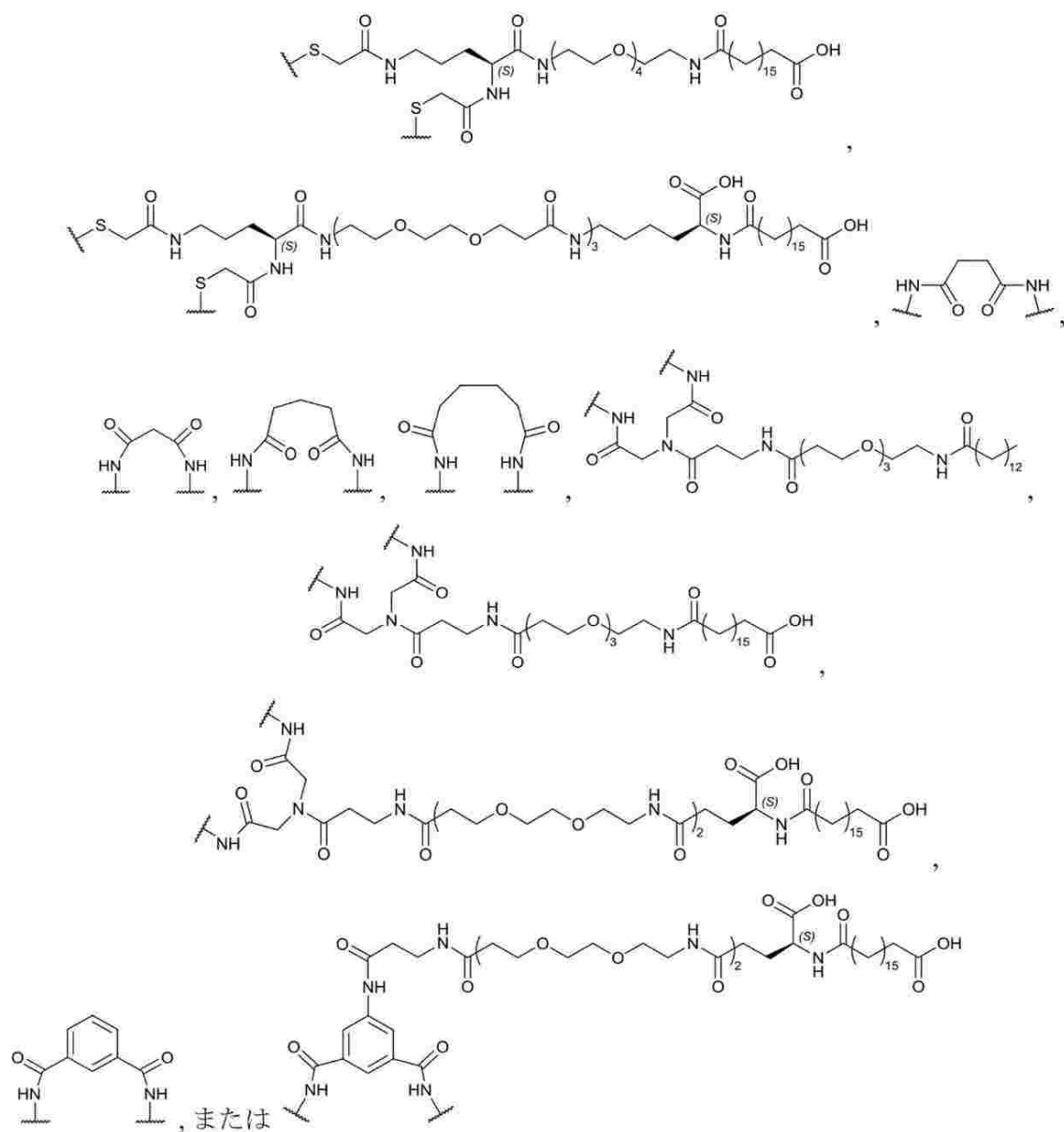


40

## 【 0 1 6 4】

50

【化 4 0】



10

20

30

であり、

【 0 1 6 5】

【化 4 1】

“{S}”

40

は、システイン、ホモシステイン、2-アミノ-5-メルカプトペンタン酸、または2-アミノ-6-メルカプトヘキサン酸残基の部分であり、

【 0 1 6 6】

【化 4 2】

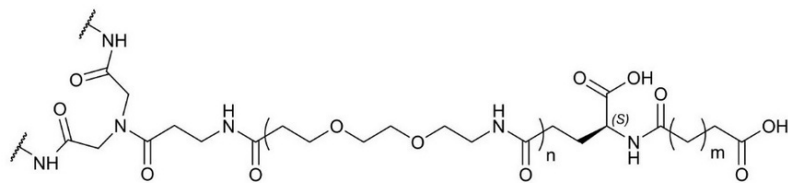
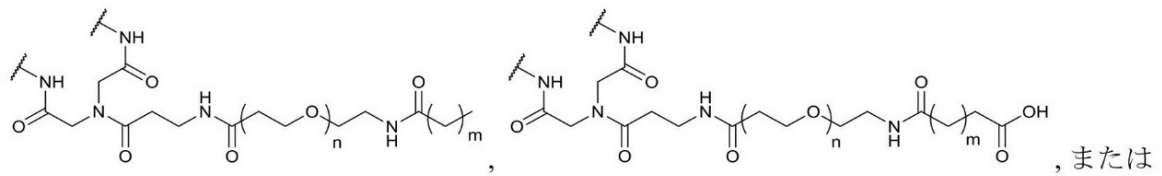
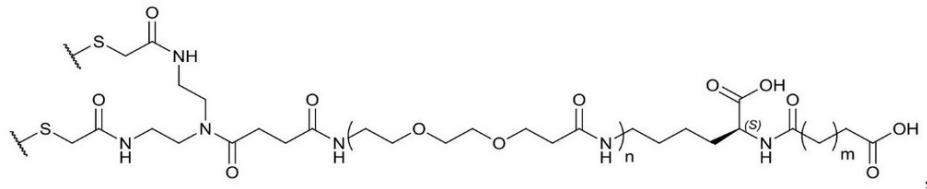
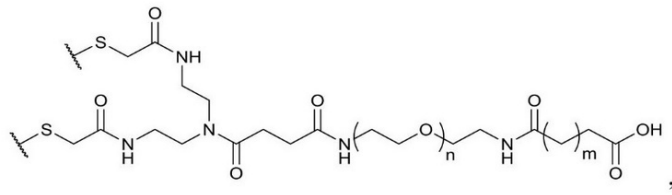
“{NH}”

は、リシン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリシン残基の部分である。

【 0 1 6 7】

50

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、  
 【0168】  
 【化43】



であり、式中、 $n$  は 1 ～ 4 であり、 $m$  は 6 ～ 20 であり、

【0169】

【化44】

“ $\text{-S-}$ ”

は、システイン、ホモシステイン、2-アミノ-5-メルカプトペンタン酸、または2-アミノ-6-メルカプトヘキサン酸残基の部分であり、

【0170】

【化45】

“ $\text{-NH-}$ ”

は、リシン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリシン残基の部分である。

【0171】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、  
 【0172】

10

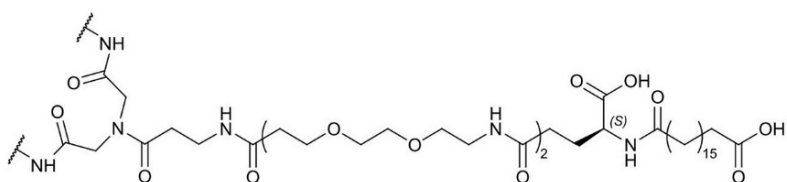
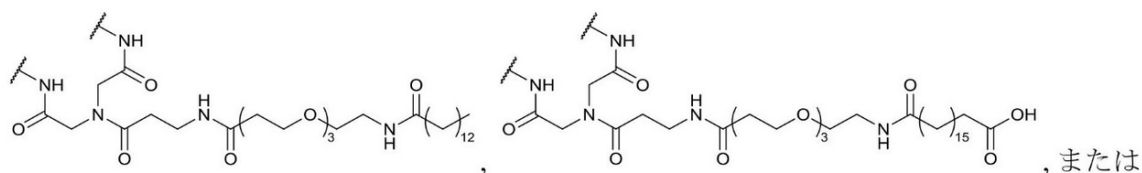
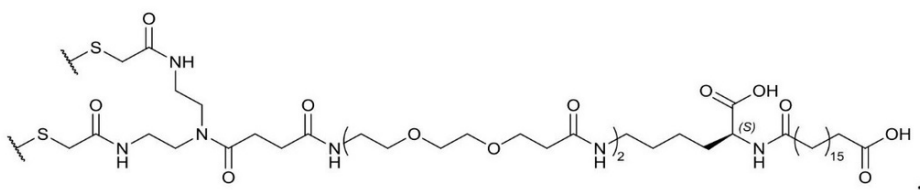
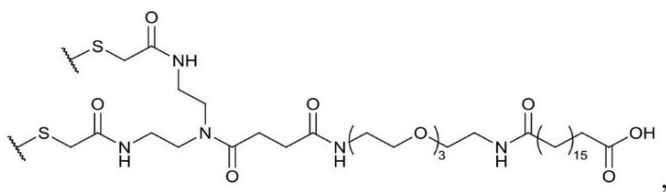
20

30

40

50

## 【化 4 6】



であり、

【 0 1 7 3】

【化 4 7】

“{-S-”

は、システイン、ホモシステイン、2-アミノ-5-メルカプトペンタン酸、または2-アミノ-6-メルカプトヘキサン酸残基の部分であり、

【 0 1 7 4】

【化 4 8】

“{-NH”

は、リシン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリシン残基の部分である。

【 0 1 7 5】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

【 0 1 7 6】

10

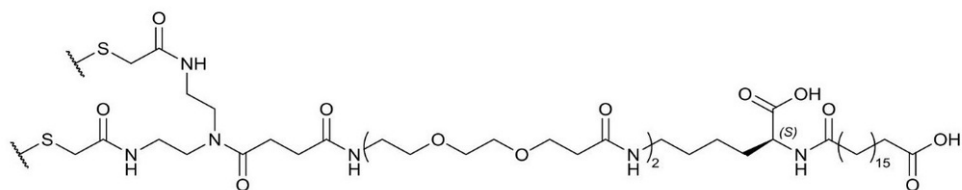
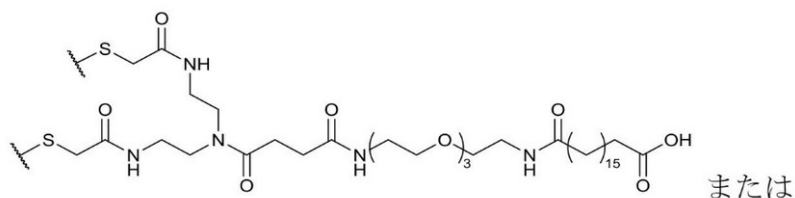
20

30

40

50

【化 4 9】



10

であり、

【 0 1 7 7】

【化 5 0】

“{-S”

20

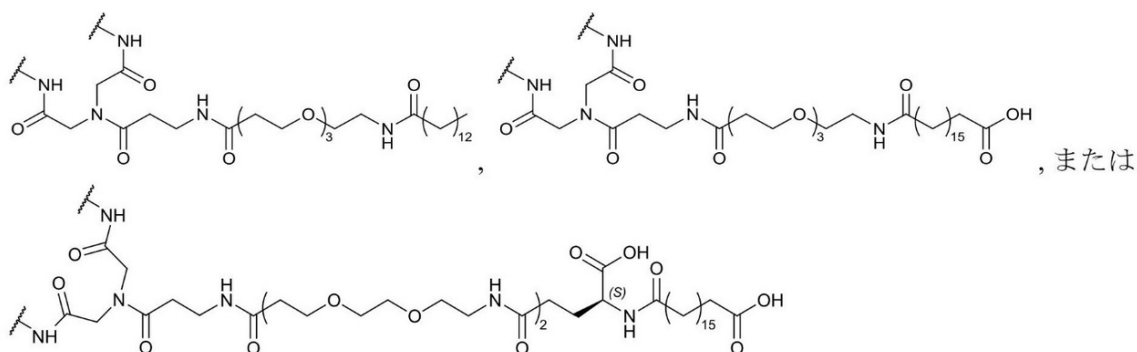
は、システイン、ホモシステイン、2-アミノ-5-メルカプトペンタン酸、または2-アミノ-6-メルカプトヘキサン酸残基の部分である。

【 0 1 7 8】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

【 0 1 7 9】

【化 5 1】



30

であり、

【 0 1 8 0】

【化 5 2】

“{-NH”

40

は、リシン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリシン残基の部分である。

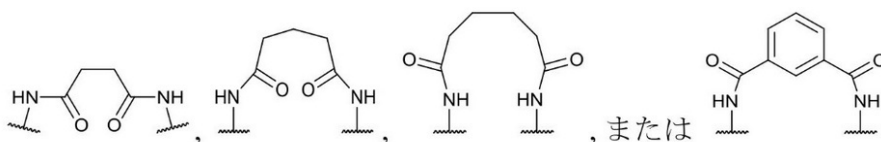
【 0 1 8 1】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

【 0 1 8 2】

50

【化 5 3】



であり、

**【 0 1 8 3 】**

【化 5 4】

“ $\zeta$ -NH”

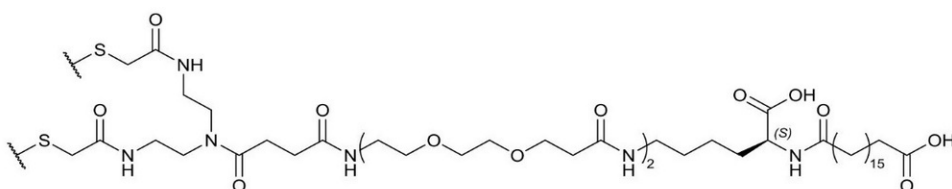
は、リシン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリシン残基の部分である。

**【 0 1 8 4 】**

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

**【 0 1 8 5 】**

【化 5 5】



であり、

**【 0 1 8 6 】**

【化 5 6】

“ $\zeta$ -S”

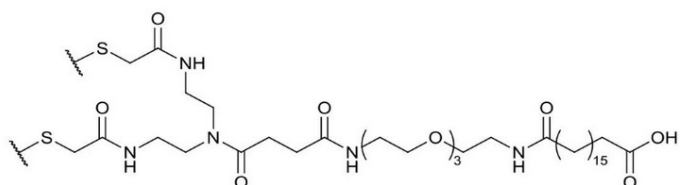
は、システイン、ホモシステイン、2-アミノ-5-メルカプトペンタン酸、または2-アミノ-6-メルカプトヘキサン酸残基の部分である。

**【 0 1 8 7 】**

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

**【 0 1 8 8 】**

【化 5 7】



であり、

**【 0 1 8 9 】**

【化 5 8】

“ζ-S”

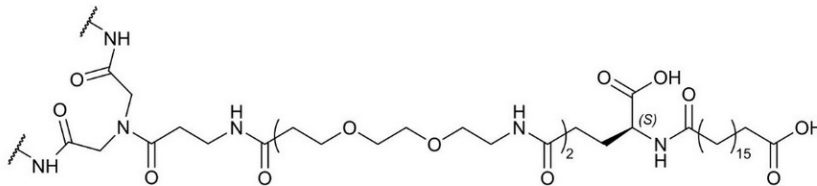
は、システイン、ホモシステイン、2-アミノ-5-メルカプトペンタン酸、または2-アミノ-6-メルカプトヘキサン酸残基の部分である。

【0190】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

【0191】

【化59】



であり、

【0192】

【化60】

“{-NH”

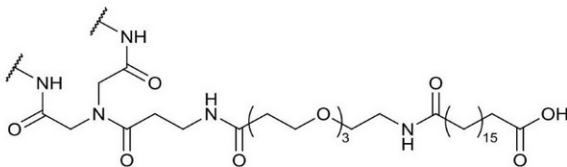
は、リシン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリシン残基の部分である。

【0193】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されるステープルは、

【0194】

【化61】



であり、

【0195】

【化62】

“{-NH”

は、リシン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリシン残基の部分である。

【0196】

いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、

a) 配列番号1~9、21~29のいずれか1つである配列を含むGLP-2受容体を調節するペプチドと、

b) 第1のシステインおよび第2のシステインにて前記ペプチドに結合されるステープルであって、以下の構造（「S」はシステイン残基の一部である）：

【0197】

10

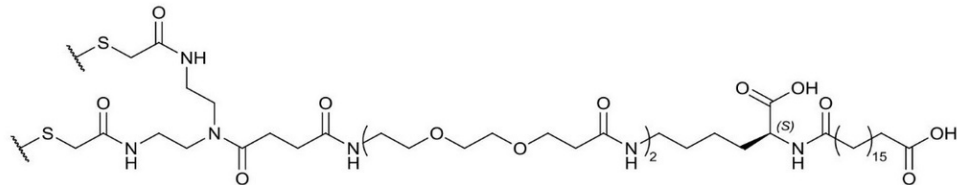
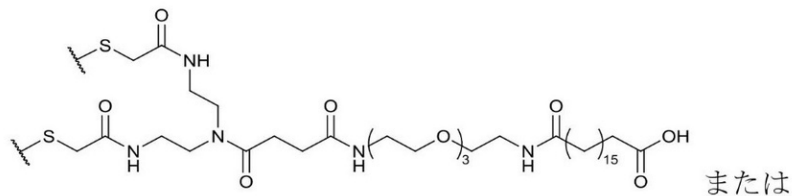
20

30

40

50

## 【化 6 3】



10

を有するステープルと  
を含む。

## 【0198】

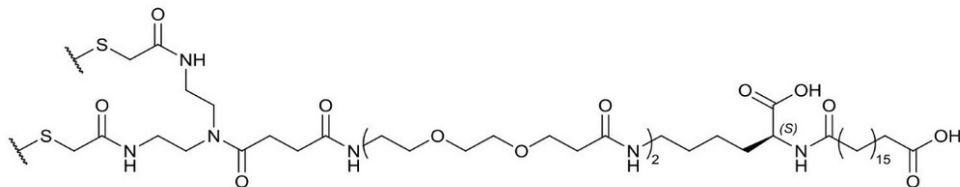
いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、

- a) 配列番号 1 である配列を含む G L P-2 受容体を調節するペプチドと、
- b) 第 1 のシステインおよび第 2 のシステインにて前記ペプチドに結合されるステープルであって、以下の構造（「S」はシステイン残基の一部である）：

20

## 【0199】

## 【化 6 4】



30

を有するステープルと  
を含む。

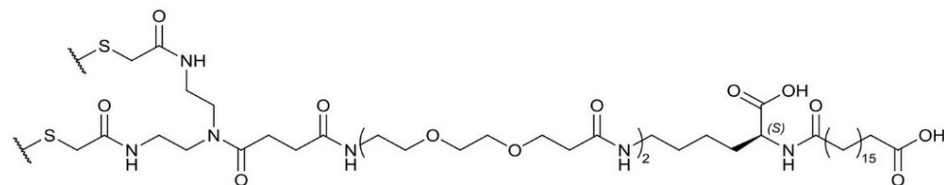
## 【0200】

いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、

- a) 配列番号 2 である配列を含む G L P-2 受容体を調節するペプチドと、
- b) 第 1 のシステインおよび第 2 のシステインにて前記ペプチドに結合されるステープルであって、以下の構造（「S」はシステイン残基の一部である）：

## 【0201】

## 【化 6 5】



40

を有するステープルと  
を含む。

## 【0202】

いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、

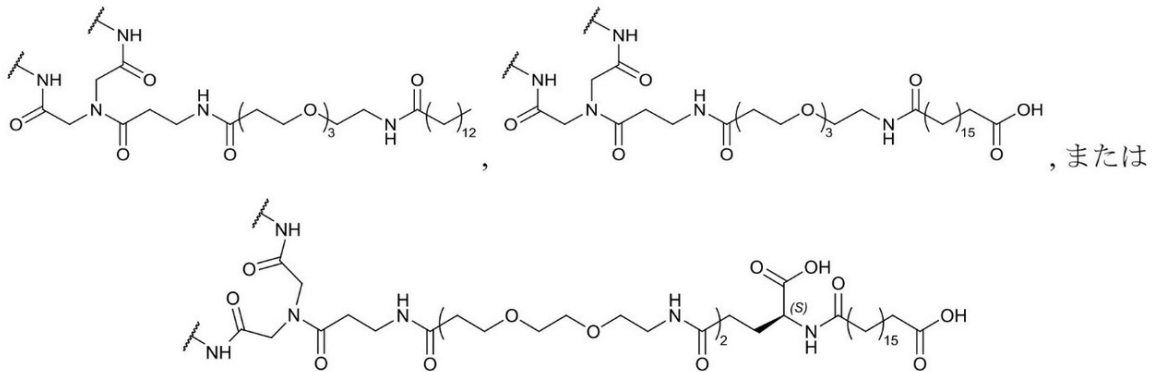
50

a) 配列番号 10～20 のいずれか 1 つである配列を含む G L P - 2 受容体を調節するペプチドと、

b) 第 1 のリシンおよび第 2 のリシンにて前記ペプチドに結合されるステープルであって、以下の構造 (「NH」はリシン残基の一部である) :

【0203】

【化66】



10

を有するステープルと  
を含む。

20

【0204】

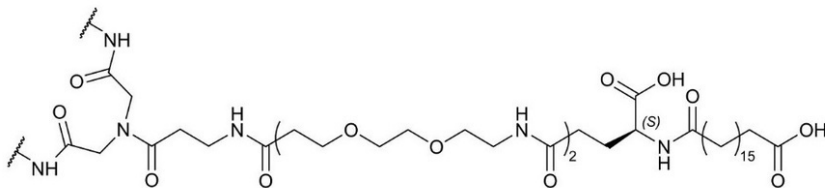
いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、

a) 配列番号 10 である配列を含む G L P - 2 受容体を調節するペプチドと、

b) 第 1 のリシンおよび第 2 のリシンにて前記ペプチドに結合されるステープルであって、以下の構造 (「NH」はリシン残基の一部である) :

【0205】

【化67】



30

を有するステープルと  
を含む。

【0206】

いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、

a) 配列番号 21～29 のいずれか 1 つである配列を含む G L P - 2 受容体を調節するペプチドと、

b) 第 1 のシステインおよび第 2 のシステインにて前記ペプチドに結合されるステープルであって、以下の構造 (「S」はシステイン残基の一部である) :

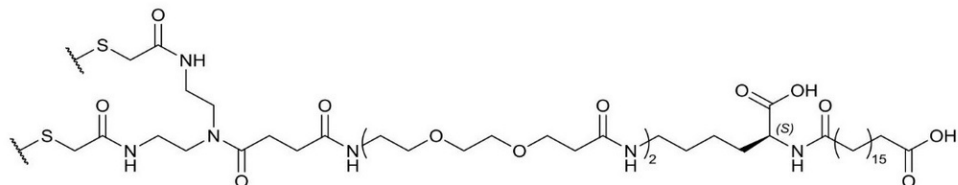
【0207】

40

50

\*SCC(=O)NCCNC(=O)CCC(=O)NCCOC(=O)CCCCCCCCCCCCCCCC(=O)O または

または

\*SCC(=O)NCCNC(=O)CCC(=O)N(CCOCCOCCOC(=O)N)CCCC[C@H](C(=O)O)NC(=O)CCCC(=O)O\*SCC(=O)NCCN(CC(=O)CC(=O)NCCOCCOCC(=O)N)CC(=O)O[C@H](CCCCNC(=O)CC(=O)O)CCCC(=O)O

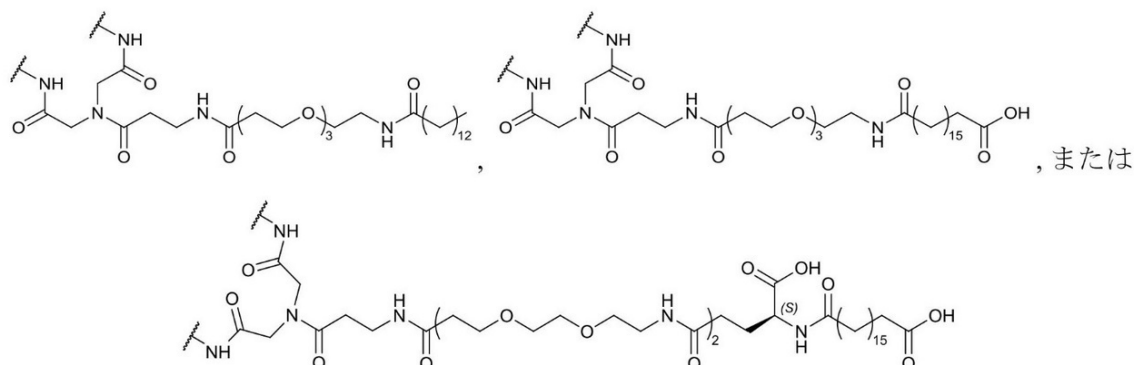
50

ペプチドと、

b) 第1のリシンおよび第2のリシンにて前記ペプチドに結合されるステープルであって、以下の構造（「NH」はリシン残基の一部である）：

【0213】

【化71】



10

を有するステープルとを含む。

【0214】

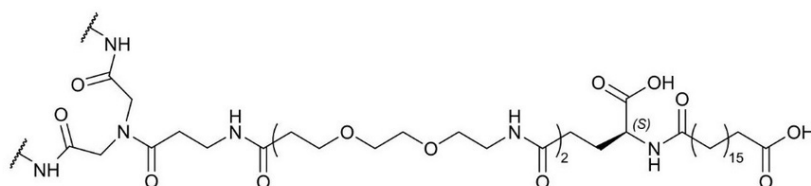
いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、

a) 配列番号30である配列を含むGLP-2受容体を調節するペプチドと、

b) 第1のリシンおよび第2のリシンにて前記ペプチドに結合されるステープルであって、以下の構造（「NH」はリシン残基の一部である）：

【0215】

【化72】



30

を有するステープルとを含む。

【0216】

薬物動態

ペプチドコンジュゲートが薬物動態学的または薬力学的挙動に対し正に影響を及ぼす機構として、(i) *in vivo*でのタンパク質分解、もしくはGLP-2受容体を調節するペプチドにおける他の活性消失 (activity-diminishing) 化学修飾を防止または軽減すること、(ii) 腎濾過を減少させ、受容体を媒介とするクリアランスを減少させ、もしくはバイオアベイラビリティを増加させることにより半減期または薬物動態学的特性を改善すること、(iii) 毒性を減少させること、(iv) 溶解性を改善すること、ならびに／あるいは(v) ペプチドもしくは未修飾ペプチドの生物学的活性および／または標的選択性を増加させることが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0217】

ペプチドコンジュゲートは、ペプチドに結合するとGLP-2受容体を調節するペプチドの1つ以上の薬物動態特性を増強することができる。本明細書に開示されるペプチドコンジュゲートは、薬力学的方法により測定されると、GLP-2受容体を調節するペプチ

50

ドの1つ以上の薬物動態特性を、ペプチドまたは未修飾ペプチド単独と比較して少なくとも約200%増強することができる。本明細書に開示されるペプチドコンジュゲートは、薬力学的方法により測定されると、治療剤の1つ以上の薬物動態特性を、ペプチドまたは未修飾ペプチド単独と比較して少なくとも約300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、1000%増強することができる。

#### 【0218】

薬物動態特性は半減期を含む場合がある。ペプチドコンジュゲートの半減期は、未修飾ペプチド単独の半減期と比較して少なくとも約2倍の場合がある。本明細書に開示されるペプチドコンジュゲートの半減期は、治療剤または未修飾治療剤単独の半減期と比較して、少なくとも約3倍、4倍、5倍、または10倍の場合がある。本明細書に開示されるペ

10

#### 【0219】

いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートの半減期は、ペプチドの未修飾形態の半減期の少なくとも約2倍である。いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートの半減期は、ペプチドの未修飾形態の半減期の少なくとも約5倍である。いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートの半減期は、ペプチドの未修飾形態の半減期の少なくとも約10倍である。

#### 【0220】

加えて、本明細書に記載のペプチドコンジュゲートは、未修飾治療用ペプチドのコンジュゲートされていない形態と比較して、ペプチドの製造性を増大させ、および／またはペプチドの免疫原性を低下させるという点で、正の効果を有する場合がある。

20

#### 【0221】

##### 治療用途

一態様では、本明細書に開示されるペプチドコンジュゲートは、1つ以上の疾患および／または疾病を処置、緩和、阻害、および／または予防するのに有用である。疾患および／または疾病は、慢性疾患または疾病であり得る。代替的に、疾患および／または疾病は、急性疾患または疾病である。疾患または疾病は、再発性、難治性、進行性であるか、または寛解期にあり得る。疾患または疾病は、1つ以上の細胞型に影響を及ぼすことがある。

30

#### 【0222】

本明細書には、必要とする対象の疾患または疾病を処置する方法であって、本明細書に記載のペプチドコンジュゲートを対象に投与する工程を含む方法が開示される。疾患または疾病は、糖尿病もしくは肥満症、または糖尿病もしくは肥満症に関連する医学的状態の場合がある。疾患または疾病は、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）、または循環器疾患の場合がある。疾患または疾病は、自己免疫障害の場合がある。疾患または疾病は、クローン病または潰瘍性大腸炎の場合がある。疾患または疾病は、短腸症候群（SBS）の場合がある。疾患または疾病は、炎症性腸疾患（IBD）、炎症性腸症候群（IBS）、または乾癬の場合がある。疾患または疾病は、アルツハイマー病、パーキンソン病、またはハンチントン病の場合がある。PLCは、1つ以上の追加の治療剤とともに投与される場合がある。本明細書には、必要とする対象の疾患または疾病を処置する方法であって、1つ以上のペプチドコンジュゲートを含む本明細書に開示される組成物を対象に投与する工程を含む方法が開示される。

40

#### 【0223】

本明細書には、必要とする対象の代謝性疾患もしくは疾病を予防または処置する方法であって、本明細書に記載のペプチドコンジュゲートを対象に投与する工程を含む方法が提供される。代謝性疾患または疾病は、糖尿病の場合がある。代謝性疾患または疾病は、肥満症の場合がある。代謝性疾患または疾病は、グリコーゲン蓄積症、フェニルケトン尿症

50

、メープルシロップ尿症、グルタル酸血症Ⅰ型、カルバモイルリン酸シンテターゼⅠ欠失、アルカプトン尿症、中鎖アシル-CoA脱水素酵素欠失（MCADD）、急性間欠性ポルフィリン症、レッシュ・ナイハン症候群、類脂質先天性副腎過形成、先天性副腎過形成、POMPC欠乏症、LEPR欠乏症、バルデ・ビードル症候群、アルストレム症候群、プラダー・ウイリ症候群、カーンズ・セイヤ症候群、ツェルウェガー症候群、ゴーシェ病、またはニーマン・ピック病の場合がある。

【0224】

本明細書には、必要とする対象のNAFLD、NASH、もしくは循環器疾患を予防または処置する方法であって、本明細書に記載のペプチドコンジュゲートを対象に投与する工程を含む方法が提供される。

10

【0225】

本明細書には、必要とする対象の短腸症候群（SBS）を予防または処置する方法であって、本明細書に記載のペプチドコンジュゲートを対象に投与する工程を含む方法が提供される。

【0226】

本明細書には、必要とする対象の炎症性腸疾患（IBD）、炎症性腸症候群（IBS）、もしくは乾癬を予防または処置する方法であって、本明細書に記載のペプチドコンジュゲートを対象に投与する工程を含む方法が提供される。

【0227】

本明細書には、必要とする対象のクローン病もしくは潰瘍性大腸炎を予防または処置する方法であって、本明細書に記載のペプチドコンジュゲートを対象に投与する工程を含む方法が提供される。

20

【0228】

本明細書には、睡眠障害を予防または処置する方法が提供される。

【0229】

本明細書には、アブサンス発作を予防または処置する方法が提供される。本明細書には、慢性腎臓病（例えば糖尿病の合併症）を予防または処置する方法が提供される。本明細書には、糖尿病性心臓病を予防または処置する方法が提供される。本明細書には、心血管系事象を予防または処置する方法が提供される。

【0230】

本明細書には、必要とする対象のアルツハイマー病、パーキンソン病、もしくはハンチントン病を予防または処置する方法であって、本明細書に記載のペプチドコンジュゲートを対象に投与する工程を含む方法が提供される。

30

【0231】

本明細書には、腸機能が損なわれた、骨粗鬆症を患う、およびDPP-IV（ジペプチジルペプチダーゼ-IV）媒介型疾病を患う新生児の処置など、胃腸関連障害を予防または処置する方法が提供される。例として、胃腸関連障害には、潰瘍、胃炎、消化障害、吸収不良症候群、短腸症候群、盲嚢症候群、炎症性腸疾患、セリアック病（例えば、グルテン誘導性腸症またはセリアック病から生じる）、熱帯性スプルー、低ガンマグロブリン血症スプルー、腸炎、限局性腸炎（クローン病）、潰瘍性大腸炎、下痢を伴う過敏性腸症候群、小腸損傷、短腸症候群が挙げられる。

40

【0232】

本明細書には、放射線腸炎、感染性または感染後腸炎、および毒性またはその他化学療法剤に起因する小腸損傷を予防または処置する方法が提供される。この方法には、下痢、腹部痙攣、嘔吐などの化学療法の副作用を低下させ、化学療法または放射線療法の結果として生じる腸上皮の構造的および機能的損傷を減少させるために、化学療法または放射線療法の前、これらと同時、あるいはこれらの完了後のペプチドコンジュゲートの投与が必要となる場合がある。

【0233】

本明細書には、栄養失調、例えば消耗症候群悪液質や拒食症などの疾病を予防または処

50

置する方法が提供される。

【0234】

本明細書には、必要とする対象におけるGLP-2受容体のモジュレータにより利益を得る疾患もしくは疾病を予防または処置する方法であって、本明細書に記載のペプチドコンジュゲートを対象に投与する工程を含む方法が提供される。

【0235】

組合せ

本明細書には、本明細書に記載のペプチドコンジュゲートと1つ以上の追加の治療剤とを含む医薬組成物が提供される。

【0236】

追加の治療剤は、1つ以上の他の糖尿病用薬、DPP4阻害剤、SGLT2阻害剤、血糖降下薬、インスリン分泌促進物質、TZD薬物、インスリンおよびインスリンアナログ、FGF21およびそのアナログ、レプチンもしくはレプチンアナログ、アミリンおよびアミリンアナログ、抗炎症薬、シクロスポリンAもしくはFK506、5-ASA、またはスタチン、あるいはそれらの任意の組合せを含む場合がある。追加の治療薬剤は、アスピリンの場合がある。

【0237】

追加の治療剤は、治療用インクレチンまたはその誘導体を含む場合がある。インクレチンまたはその誘導体の非限定的な例として、GLP-1、グルカゴン、オキシントモジュリン、エキセナジン-4、GLP-2、GIP、それらの組合せが挙げられる。

【0238】

組成物

本明細書には、本明細書に記載のペプチドコンジュゲートと薬学的に許容可能な賦形剤またはビヒクルとを含む医薬組成物が開示される。薬学的に許容可能な賦形剤またはビヒクルとして、担体、賦形剤、希釈剤、抗酸化剤、保存料、着色料、香料、希釈剤、乳化剤、懸濁化剤、溶媒、充填剤、増量剤、緩衝剤、送達ビヒクル、等張化剤、共溶媒、湿潤剤、錯化剤、緩衝化剤、抗菌剤、界面活性剤を挙げることができる。

【0239】

血清アルブミンと混合させた中性緩衝食塩水または食塩水は、例示的で適切な担体である。医薬組成物として、アスコルビン酸などの抗酸化剤；低分子量ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー、グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン、リシンなどのアミノ酸；単糖類や二糖類、グルコース、マンノース、デキストリンを含む他の炭水化物；EDTAなどのキレート剤；マンニトールやソルビトールなどの糖アルコール；ナトリウムなどの塩形成対イオン；および／またはTween、プルロニック（登録商標）、またはポリエチレングリコール（PEG）などの非イオン性界面活性剤を挙げることができる。さらなる例として、適切な等張促進剤には、アルカリ金属ハロゲン化物（好ましくは塩化ナトリウムまたは塩化カリウム）、マンニトール、ソルビトールなどが挙げられる。適切な保存料として、塩化ベンザルコニウム、チメロサル、フェネチルアルコール、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロルヘキシジン、ソルビン酸などが挙げられる。過酸化水素は保存料としても使用可能である。適切な共溶媒として、グリセリン、プロピレングリコール、PEGが挙げられる。適切な錯化剤として、カフェイン、ポリビニルピロリドン、ベータ-シクロデキストリン、ヒドロキシ-β-プロピル-ベータ-シクロデキストリンが挙げられる。適切な界面活性剤または湿潤剤として、ソルビタンエステル、ポリソルベート80などのポリソルベート、トロメタミン、レシチン、コレステロール、チロキサポールなどが挙げられる。緩衝剤は、アセテート、ボレート、シトレート、ホスフェート、ピカーボネート、またはTris-HClなその従来の緩衝剤であってよい。アセテート緩衝剤のpHは約4~5.5、Tris緩衝液のpHは約7~8.5であってよい。さらなる医薬品は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, A. R. Gennaro, ed., Mack Publis

10

20

30

40

50

hing Company, 1990に明記されている。

【0240】

組成物は、液体形態または凍結乾燥 (lyophilized or freeze-dried) 形態であってよく、1つ以上の凍結乾燥保護剤 (lyoprotectants)、賦形剤、界面活性剤、高分子量の構造的添加剤、および／または充填剤を含んでよい。一実施形態では、スクロース、ラクトース、トレハロースなどの非還元糖である凍結乾燥保護剤が含まれる。一般的に含まれる凍結乾燥保護剤の量は、再構成時に得られる製剤が等張性になるような量であるが、高張性またはわずかに低張性の製剤も適切である。加えて、凍結乾燥保護剤の量は、凍結乾燥に際して許容しがたい量のタンパク質の分解および／または凝集を防ぐのに十分な量でなければならない。あらかじめ凍結乾燥された製剤中の糖 (例えばスクロース、ラクトース、トレハロース) の例示的な凍結乾燥保護剤濃度は、約10mM～約400mMである。別の実施形態では、界面活性剤として、例えば非イオン性界面活性剤や、ポリソルベート (例えばポリソルベート20、ポリソルベート80) などのイオン性界面活性剤；ポロキサマー (例えばポロキサマー188)；ポリ (エチレングリコール) フェニルエーテル (例えばトリトン)；ドデシル硫酸ナトリウム (SDS)；ラウリル硫酸ナトリウム；オクチルグリコシドナトリウム；ラウリル、ミリスチル、リノレイル、もしくはステアリルスルホベタイン；ラウリル、ミリスチル、リノレイル、もしくはステアリルサルコシン；リノレイル、ミリスチル、もしくはセチルベタイン；ラウラミドプロピル、ココミドプロピル、リノールアミドプロピル、ミリストアミドプロピル、パルミドプロピル、もしくはイソステアラミドプロピルベタイン (例えばラウラミドプロピル)；ミリストアミドプロピル、パルミドプロピル、もしくはイソステアラミドプロピルジメチルアミン；ココイルメチルタウリンナトリウムもしくはジナトリウムメチルオフエイルタウレート；MONAQUAT (商標) シリーズ (Mona Industries, Inc., Paterson, N. J.)、ポリエチレングリコール、ポリプロピルグリコール、およびエチレンとプロピレングリコールのコポリマー (例えばプルロニック (登録商標)、PF68など) が挙げられる。あらかじめ凍結乾燥された製剤中に存在し得る例示的な量の界面活性剤は、約0.001～0.5%で存在する場合がある。高分子量の構造的添加剤 (例えば充填剤、結合剤) として、例えば、アカシア、アルブミン、アルギン酸、リン酸カルシウム (二塩基)、セルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶性セルロース、デキストラン、デキストリン、デキストラート、スクロース、チロース、 $\alpha$ 化デンプン、硫酸カルシウム、アミロース、グリシン、ベントナイト、マルトース、ソルビトール、エチルセルロース、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二ナトリウム、ピロ亜硫酸二ナトリウム、ポリビニルアルコール、ゼラチン、グルコース、グアーガム、液状グルコース、圧縮可能な糖、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、マルトデキストリン、ポリエチレンオキシド、ポリメタクリレート、ポビドン、アルギン酸ナトリウム、トラガント微結晶性セルロース、デンプン、ゼインを挙げることができる。高分子量の構造的添加剤の例示的な濃度は、0.1重量%～10重量%である。他の実施形態では、増量剤 (例えばマンニトール、グリシン) が含まれてもよい。

【0241】

組成物は、非経口投与に適している場合がある。例示的な組成物は、当業者に利用可能な任意の経路、例えば、関節内、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、大脳内 (実質内)、脳室内、筋肉内、眼内、動脈内、損傷内の経路による動物への注射または注入に適している。非経口製剤は、一般的には、無菌で発熱物質を含まない等張性の水溶液であってよく、任意選択で薬学的に許容可能な保存料を含んでよい。

【0242】

非水性溶媒の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブオイルなどの植物油、オレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルである。水性担体として、水、アルコール／水溶液、塩性媒体や緩衝化媒体を含むエマルジョンまたは懸濁液が挙

10

20

30

40

50

げられる。非経口ビヒクルとして、塩化ナトリウム溶液、リンゲルデキストロース、デキストロースと塩化ナトリウム、ラクトリンゲル、固定油が挙げられる。静脈内投与用ビヒクルとして、流体と栄養素の補給物、リンゲルデキストロース系のものといった電解質補充薬などが挙げられる。保存料と他の添加剤、例えば抗菌剤、抗酸化剤、キレート剤、不活性ガスなども存在してもよい。一般的に、Remington's Pharmaceutical Science, 16th Ed., Mack Eds., 1980を参照されたい。

【0243】

本明細書に記載の医薬組成物は、局所濃度の生成物（例えば、大量投与、貯蔵効果）、および／または特定の局所的な環境での安定性もしくは半減期の増加をもたらすという形での制御送達または持続送達のために製剤化されてよい。組成物は、本明細書に開示されるペプチドの製剤を、ポリ乳酸やポリグリコール酸などのポリマー化合物の微粒子調製物のほか、生分解性マトリクス、注射可能なミクロスフェア、マイクロカプセル粒子、マイクロカプセル、生侵食性の粒子ビーズ、リポソーム、後にデポー注射として送達可能な活性薬剤の制御放出または持続放出をもたらす植込み可能な送達デバイスとともに含むことができる。かかる持続送達または制御送達手段を製剤化するための技法が知られており、様々なポリマーが、薬物の制御放出および送達のために開発かつ使用されている。かかるポリマーは、一般的に生分解性および生体適合性である。エナンチオマーポリマーまたはポリペプチドセグメントの錯体生成により形成されたものを含むポリマーヒドロゲル、および温度またはpHに敏感な特性を有するヒドロゲルは、生物活性タンパク質薬剤（例えば超長CDR3を含む抗体）の捕捉に關与する穏やかな水性条件に起因し、薬物デポー効果をもたらすために望ましい場合がある。

【0244】

適切および／または好ましい医薬製剤は、意図した投与経路、送達形式、および所望の投与量に依存して、本開示および製剤技術の一般知識を考慮して決定することができる。投与方法にかかわらず、患者の体重、体表面積、または臓器の大きさに応じて有効量を算出することができる。本明細書に記載の製剤それぞれを必要とする処置に適切な投与量を決定するための算出に対するさらなる改良が、当該技術分野において慣例的に行われており、当該技術分野において慣例的に行なわれる作業の範囲内にある。適切な投与量は、適切な用量応答データを使用して確認することができる。

【0245】

定義

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用する時、単数形「a」、「an」、および「the」は、前後関係から明らかでない限り、複数の場合も含めて意味する。ゆえに、例えば「薬剤」への言及は、複数のこのような薬剤を含み、「細胞」への言及は、1個以上の細胞（または複数の細胞）、および当業者に知られるその等価物などへの言及を含む。分子量などの物理的特性、または化学式などの化学的特性に関する範囲が本明細書で使用されるとき、範囲とその中の特定の実施形態との組み合わせ、および下位の組み合わせは、すべて包含されるように意図されている。「約（about）」という用語は、数またはその範囲を指すとき、言及される数またはその範囲が、実験のばらつきの範囲内（または統計学的な実験誤差内）の近似値であり、ゆえにいくつかの例では、記載される数またはその範囲の1%～15%で変動することを意味する。「含むこと（comprising）」という用語（および「含む（comprise）」、「含む（comprises）」、「有すること（having）」、または「含むこと（including）」などの関連用語）は、他の特定の実施形態では例えば、本明細書に記載の任意の物質組成、組成物、方法、またはプロセスなどの実施形態が、記載された特徴「からなる（consist of）」またはこの特徴「から本質的になる（consist essentially of）」ことを除外しないように意図される。

【0246】

本明細書および添付の特許請求の範囲で 사용되는ように、反対の意味として特定され

ない限り、次の用語は以下に示す意味を有する。

【0247】

「アルキル」は、1～10個の炭素原子、または1～6個の炭素原子を有する、完全に飽和される場合もあれば飽和されない場合もある直鎖または分枝鎖の炭化水素モノラジカルを表し、アルキル残基の $sp^3$ -ハイブリダイズ炭素は、単結合により分子の残部に結合される。飽和された炭化水素モノラジカルの例として、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-アミル、ヘキシル、ヘプチルやオクチルなどの長いアルキル基が挙げられるが、これらに限定されるものではない。本明細書で現れる場合は常に、「 $C_1-C_6$ アルキル」などの数的範囲は、アルキル基が1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子、または6個の炭素原子からなることを意味するが、数的範囲が示されない場合、本定義は用語「アルキル」の発生も包含する。いくつかの実施形態では、アルキルは、 $C_1-C_{10}$ アルキル、 $C_1-C_9$ アルキル、 $C_1-C_8$ アルキル、 $C_1-C_7$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_5$ アルキル、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_3$ アルキル、 $C_1-C_2$ アルキル、または $C_1$ アルキルである。アルキルは、不飽和の直鎖または分枝鎖の炭化水素モノラジカルを指すとき、「アルケニル」または「アルキニル」として知られる。アルケニルは、二重結合に関してシス配置またはトランス配置のいずれかであり、かつ両異性体を含むものと理解されたい。アルケニルの例として、エテニル( $-CH=CH_2$ )、1-プロペニル( $-CH_2CH=CH_2$ )、イソプロペニル( $-C(CH_3)=CH_2$ )、ブテニル、1,3-ブタジエニルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。本明細書で現れる場合は常に、「 $C_2-C_6$ アルケニル」などの数的範囲は、アルケニル基が、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子、または6個の炭素原子からなることを意味するが、数的範囲が示されない場合、本定義は用語「アルケニル」の発生も包含する。いくつかの実施形態では、アルケニルは、 $C_2-C_{10}$ アルケニル、 $C_2-C_9$ アルケニル、 $C_2-C_8$ アルケニル、 $C_2-C_7$ アルケニル、 $C_2-C_6$ アルケニル、 $C_2-C_5$ アルケニル、 $C_2-C_4$ アルケニル、 $C_2-C_3$ アルケニル、または $C_2$ アルケニルである。アルキニルの例として、エチニル、2-プロピニル、2-などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。本明細書で現れる場合は常に、「 $C_2-C_6$ アルキニル」などの数的範囲は、アルキニル基が、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子、または6個の炭素原子からなることを意味するが、数的範囲が示されない場合、本定義は用語「アルキニル」の発生も包含する。いくつかの実施形態では、アルキニルは、 $C_2-C_{10}$ アルキニル、 $C_2-C_9$ アルキニル、 $C_2-C_8$ アルキニル、 $C_2-C_7$ アルキニル、 $C_2-C_6$ アルキニル、 $C_2-C_5$ アルキニル、 $C_2-C_4$ アルキニル、 $C_2-C_3$ アルキニル、または $C_2$ アルキニルである。本明細書中に別段の指示がない限り、アルキル基は、後述のように、例えばオキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどにより任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルはハロゲンにより任意選択で置換される。

【0248】

「アルキレン」は、直鎖または分枝鎖の二価炭化水素鎖を指す。本明細書で現れる場合は常に、「 $C_1-C_6$ アルキル」などの数的範囲は、アルキレンが1個の炭素原子、2個

10

20

30

40

50

の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子、または6個の炭素原子からなることを意味するが、数的範囲が示されない場合、本定義は用語「アルキレン」の発生も包含する。いくつかの実施形態では、アルキレンは、 $C_1-C_{10}$ アルキレン、 $C_1-C_9$ アルキレン、 $C_1-C_8$ アルキレン、 $C_1-C_7$ アルキレン、 $C_1-C_6$ アルキレン、 $C_1-C_5$ アルキレン、 $C_1-C_4$ アルキレン、 $C_1-C_3$ アルキレン、 $C_1-C_2$ アルキレン、または $C_1$ アルキレンである。本明細書中に別段の指示がない限り、アルキレン基は、後述のように、例えばオキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどにより任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキレンは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキレンは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキレンはハロゲンにより任意選択で置換される。

#### 【0249】

「アルコキシ」は、式 $-OR^a$ のラジカルを表し、 $R^a$ は、定義されるようなアルキルラジカルである。本明細書中に別段の指示がない限り、アルコキシ基は、後述のように、例えばオキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどにより任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルコキシは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルコキシは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルコキシはハロゲンにより任意選択で置換される。

#### 【0250】

「アリール」は、水素、6～30個の炭素原子、および少なくとも1個の芳香族環を含む炭化水素環系由来のラジカルを表す。アリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系の場合があり、これは、縮合環系（シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルの環とともに縮合されると、アリールは芳香環原子を介して結合する）または架橋環系を含む場合がある。いくつかの実施形態では、アリールは、6～10員アリールである。いくつかの実施形態では、アリールは6員アリールである。アリールラジカルとして、アントリレン、ナフチレン、フェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、*a*s-インダセン、*s*-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレリアデン、ピレン、およびトリフェニレンの炭化水素環系由来のアリールラジカルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。いくつかの実施形態では、アリールはフェニルである。本明細書中に別段の指示がない限り、アリールは、例えば、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどにより任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アリールは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アリールは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アリールはハロゲンにより任意選択で置換される。

#### 【0251】

「シクロアルキル」は、安定した、部分的または完全に飽和した、単環式または多環式の環状炭素を指し、この環状炭素は、縮合環系（アリールまたはヘテロアリール環と縮合されると、シクロアルキルは非芳香環原子を介して結合される）または架橋環系を含む場合がある。代表的なシクロアルキルとして、3～15個の炭素原子（ $C_3-C_{15}$ シクロアルキル）、3～10個の炭素原子（ $C_3-C_{10}$ シクロアルキル）、3～8個の炭素原子（ $C_3-C_8$ シクロアルキル）、3～6個の炭素原子（ $C_3-C_6$ シクロアルキル）、3～5

個の炭素原子 ( $C_3 - C_5$  シクロアルキル)、または 3 ~ 4 個の炭素原子 ( $C_3 - C_4$  シクロアルキル) を有するシクロアルキルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、3 ~ 6 員シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、5 ~ 6 員シクロアルキルである。単環式シクロアルキルとして、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。多環式シクロアルキルまたは炭素環式化合物として、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル (decalinyl)、ビスクロ [3.3.0] オクタン、ビスクロ [4.3.0] ノナン、シス-デカリン、トランス-デカリン、ビスクロ [2.1.1] ヘキサン、ビスクロ [2.2.1] ヘプタン、ビスクロ [2.2.2] オクタン、ビスクロ [3.2.2] ノナン、ビスクロ [3.3.2] デカン、7,7-ジメチル-ビスクロ [2.2.1] ヘプタニルが挙げられる。部分的に飽和したシクロアルキルとして、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルが挙げられる。本明細書中に別段の指示がない限り、シクロアルキルは、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどにより任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または  $-NO_2$  により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OH$ 、または  $-OMe$  により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルはハロゲンにより任意選択で置換される。

#### 【0252】

「ハロ」または「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロ、またはヨードを指す。いくつかの実施形態では、ハロゲンは、フルオロまたはクロロである。いくつかの実施形態では、ハロゲンはフルオロである。

#### 【0253】

「ハロアルキル」は、上に定義されるようなアルキルラジカルを表し、これは、上に定義されるように 1 つ以上のハロラジカル、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,2-ジフルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロプロピル、1,2-ジブロモエチルなどにより置換される。

#### 【0254】

「ヘテロシクロアルキル」は、2 ~ 23 個の炭素原子と、窒素、酸素、リン、および硫黄から選択される 1 ~ 8 個のヘテロ原子とを含む、安定した 3 ~ 24 員の部分的または完全に飽和した環ラジカルを表す。代表的なヘテロシクロアルキルとして、2 ~ 15 個の炭素原子 ( $C_2 - C_{15}$  ヘテロシクロアルキル)、2 ~ 10 個の炭素原子 ( $C_2 - C_{10}$  ヘテロシクロアルキル)、2 ~ 8 個の炭素原子 ( $C_2 - C_8$  ヘテロシクロアルキル)、2 ~ 6 個の炭素原子 ( $C_2 - C_6$  ヘテロシクロアルキル)、2 ~ 5 個の炭素原子 ( $C_2 - C_5$  ヘテロシクロアルキル)、または 2 ~ 4 個の炭素原子 ( $C_2 - C_4$  ヘテロシクロアルキル) を有するヘテロシクロアルキルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルである。本明細書で別段の定めのない限り、ヘテロシクロアルキルラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系の場合があり、この環系は、縮合環系 (アリールまたはヘテロアリール環と縮合されると、ヘテロシクロアルキルは非芳香環原子を介して結合される) または架橋環系を含む場合があり、ヘテロシクロアルキルラジカル中の窒素、炭素、または硫黄の原子は、任意選択で酸化される場合があり、窒素原子は任意選択で四級化される場合がある。かかるヘテロシクロアルキルラジカルの例として、アジリジニル、アゼチジニル、ジオキサニル、チエニル [1,3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、

イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル (piperidonyl)、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、1, 1-ジオキソ-チオモルホリニル、1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル、3-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル、メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル、2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。「ヘテロシクロアルキル」という用語として、単糖類、二糖類、オリゴ糖を含むがこれらに限定されない炭水化物の環状形態すべ

ても挙げられる。他に明記されない限り、ヘテロシクロアルキルは、環に2~10個の炭素を有する。ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数は、ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数を指すとき、ヘテロシクロアルキルを構築する原子（ヘテロ原子を含む）（ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）の総数と同じでないことが理解される。部分的に飽和したヘテロシクロアルキルとして、例えばジヒドロピロリルやテトラヒドロピリシンが挙げられる。本明細書中に別段の定めのない限り、ヘテロシクロアルキルは、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどにより任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>、または-NO<sub>2</sub>により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OH、または-OMeにより任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルはハロゲンにより任意選択で置換される。

#### 【0255】

「ヘテロアルキル」は、アルキルの1個以上の骨格原子が炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素（例えば、-NH-、-N（アルキル）-）、硫黄、またはこれらの組合せから選択されるアルキル基を指す。ヘテロアルキルは、ヘテロアルキルの炭素原子にて分子の残部に結合する。一態様では、ヘテロアルキルはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルであり、ここでヘテロアルキルは、1~6個の炭素原子、および炭素以外の1個以上の原子、例えば、酸素、窒素（例えば-NH-、-N（アルキル）-）、硫黄、またはこれらの組合せで構成され、ヘテロアルキルは、ヘテロアルキルの炭素原子にて分子の残部に結合する。本明細書中に別段の定めのない限り、ヘテロアルキルは、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどにより任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>、または-NO<sub>2</sub>により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF<sub>3</sub>、OH、または-OMeにより任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルはハロゲンにより任意選択で置換される。

#### 【0256】

「ヘテロアリール」は、水素原子と、1~13個の炭素原子と、窒素、酸素、リン、および硫黄から選択される1~6個のヘテロ原子と、少なくとも1個の芳香環を含む5~14員環系ラジカルを指す。ヘテロアリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系の場合があり、これは、縮合環系（シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルの環と縮合されると、ヘテロアリールは芳香環原子を介して結合する）または架橋環系を含む場合があり、ヘテロアリールラジカル中の窒素、炭素、または硫黄の原子は、任意選択で酸化される場合があり、窒素原子は任意選択で四級化される場合がある。いく

つかの実施形態では、ヘテロアリアルは、5～10員ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、5～6員ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは5員ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは6員ヘテロアリアルである。例として、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズインドリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピニル、1, 4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ [4, 6] イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキサアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チオフエニル（すなわちチエニル）が挙げられるが、これらに限定されるものではない。本明細書中に別段の定めのない限り、ヘテロアリアルは、例えば、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリアルなどにより任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>、または-NO<sub>2</sub>により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OH、または-OMeにより任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルはハロゲンにより任意選択で置換される。

#### 【0257】

「パーセント同一性」という用語は、2つの核酸またはアミノ酸配列同士の比較を表す。このような比較は、グローバル（例えばNeedleman-Wunschアルゴリズム）またはローカルなアライメント（例えばSmith-Waterman、Sellers、またはその他のアルゴリズム）を含むがこれらに限定されない、当技術分野で知られる任意数のアライメント法を用いて行われる。パーセント同一性は、隣接する複数の位置のセクションにおいて2つの配列が一致する位置の割合を表すことが多く、この2つの配列は、一致する位置を最大化するとともに一致しない位置のずれを最小限にするようにアライメントされる。いくつかの例では、2つの配列間にずれがないアライメントが行われる。いくつかの例において、アライメントの結果、ずれは5%未満、3%未満、または1%未満となる。さらなる配列比較またはアライメントの方法も、本開示に一致する。

#### 【0258】

「相同性」という用語は、本明細書で使用する時、2つ以上のアミノ酸配列間の「相同性」または「パーセント相同性」の算出のうち、最適な比較目的のために配列をアライメントすることにより求めることができるものを表す場合がある（例えば、第1の配列の配列にずれが導入される場合がある）。次いで、対応する位置にあるアミノ酸が比較されてよく、2つの配列間のパーセント同一性は、配列により共有される同一の位置の数の関数の場合がある（すなわち、%相同性=同一位置の数/位置の合計数×100）。例えば、第1の配列の位置は、第2の配列にある対応位置と同じアミノ酸が占めている場合があり、分子はその位置において同一である。2つの配列間のパーセント相同性は、配列により共有される同一位置の数の関数の場合があり、ずれの数と各ずれの長さが考慮され、こ

10

20

30

40

50

れらは2つの配列の最適なアライメントのために導入される必要がある。いくつかの実施形態では、比較目的のためにアライメントされる配列の長さは、参照配列の長さの少なくとも約30%、40%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または95%であってよい。BLASTRサーチが、2つの配列間の相同性を決定する場合がある。相同性は、2つの配列の全体長さの間、または2つの配列の全体長さの画分間にあってよい。2つの配列は、ペプチド配列、アミノ酸配列、またはそれらのフラグメントであってよい。実際の2つの配列の比較は、周知の方法、例えば数学アルゴリズムを使用して達成可能である。かかる数学アルゴリズムの非限定的な例は、Karlin, S. and Altschul, S., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90-5873-5877 (1993)に記載されている場合がある。このようなアルゴリズムは、Altschul, S. et al., Nucleic Acids Res., 25:3389-3402 (1997)に記載されるようにNBLASTおよびXBLASTのプログラム(第2.0版)に組み込むことができる。BLASTおよびGapped BLASTプログラムを利用すると、それぞれのプログラム(例えばNBLAST)の関連パラメータを使用することができる。例えば、配列比較のパラメータは、スコア=100、ワード長=12に設定するか、または変更することができる(例えばW=5またはW=20)。他の例として、Myers and Miller、CABIOS (1989)、ADVANCE、ADAM、BLAT、およびFASTAのアルゴリズムが挙げられる。別の実施形態では、2つのアミノ酸配列間のパーセント同一性は、例えば、GCGソフトウェアパッケージにおけるGAPプログラム(Accelrys, Cambridge, UK)を使用して達成可能である。

#### 【0259】

「薬学的に許容可能な」とは、連邦政府または州政府の規制当局により承認されているか承認可能であること、あるいは、米国薬局方またはヒトを含む動物への使用に対する他の一般に認可された薬局方に列挙されていることを表す。

#### 【0260】

「薬学的に許容可能な塩」は、薬学的に許容可能であり、親化合物の望ましい薬理活性を有する化合物の塩を表す。

#### 【0261】

「薬学的に許容可能な賦形剤、担体、またはアジュバント」は、本開示の少なくとも1つの抗体とともに対象に投与可能な賦形剤、担体、またはアジュバントを表し、これらは、その薬理活性を破壊せず、かつ治療量の化合物を送達するのに十分な用量で投与したときに無毒である。

#### 【0262】

「薬学的に許容可能なビヒクル」とは、本開示の少なくとも1つの抗体がともに投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤、または担体を表す。

#### 【0263】

「処置すること(treating)」、「処置(treatment)」、または「処置するための(to treat)」、あるいは「緩和すること(alleviating)」または「緩和するための(to alleviate)」などの用語は、1)診断された病態または障害を治癒し、遅延させ、その症状を減少させ、および／またはその進行を止める治療的手段、ならびに／あるいは2)標的的病態または障害の発症を予防および／もしくは遅延させる予防的または再発防止的手段を表す場合がある。「処置」は、処置されている個体または細胞の自然経過を改質する試みにおける臨床介入を表し、予防のため、または臨床病理の経過中に行うことができる。望ましい処置効果として、疾患の発生または再発の防止、症状の緩和、疾患のあらゆる直接または間接的な病的結果の減少、転移の防止、疾患進行の速度の低下、病状の改善または緩和、および寛解または予後改善が挙げられる。このため、処置を必要とする人として、すでに障害を患う人、障害を患う傾向のある人、障害を予防すべき人を挙げることができる。

## 【0264】

「アミノ酸」は、自然発生および合成アミノ酸のほか、自然発生のアミノ酸と同様に機能するアミノ酸アナログまたはアミノ酸模倣物を表す。自然発生のアミノ酸は、遺伝子コードによりコードされるアミノ酸のほか、後に修飾されるアミノ酸、例えばヒドロキシプロリン、ガンマーカルボキシグルタメート、オーホスホセリンである。アミノ酸アナログとは、自然発生のアミノ酸と同じ塩基性化学構造を有する化合物を表し、例えば、水素、カルボキシル基、アミノ基、およびR基に結合するアルファ炭素、例えばホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルフォキシド、メチオニンメチルスルホニウムである。こうしたアナログは、修飾されたR基（例えばノルロイシン）または修飾されたペプチド骨格を有し得るが、自然発生のアミノ酸と同じ塩基化学構造を保持することができる。アミノ酸模倣物は、アミノ酸の一般的な化学構造とは異なるが自然発生のアミノ酸と同様に機能する構造を有する化学化合物を表す。

10

## 【0265】

「障害」または「疾患」とは、本明細書に開示される物質／分子（例えば、本明細書に開示されるようなペプチドコンジュゲート）または方法により処置から利益を得る状態を表す。これには、目的の障害に哺乳動物を罹患させる病態を含む慢性および急性の障害または疾患が挙げられる。

## 【0266】

処置目的における「哺乳動物」とは、ヒト、げっ歯類（例えばマウスやラット）、およびサル；家庭内動物および家畜；ならびにイヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ウサギなどの動物園、スポーツ、研究所、またはペット用の動物を含む哺乳動物として分類される任意の動物を指す。いくつかの実施形態では、哺乳動物は、ヒト、げっ歯類、またはサルから選択される。

20

## 【0267】

「未修飾ペプチド」は、未修飾配列（野生型ペプチド）、またはステーブルのない修飾配列のいずれかを指す。

## 【実施例】

## 【0268】

標準の固相ペプチド合成（SPPS）技法によりペプチドを合成し、（記載されるように）HPLCを介して精製した。

30

## 【0269】

別段の定めのない限り、試薬はすべて、供給業者（Sigma Aldrich、Fisher、Oakwood）から購入し、さらに精製を加えることなく使用した。ペプチドは、Cellmano Biotech Limited（Hefei）、InnoPeptide（San Diego）、Shanghai Apeptide Co.（Shanghai）、またはShanghai Dechi Biosciences Co.（Shanghai）から購入した。空気または湿度に敏感な試薬または中間体に関わる反応はすべて、窒素またはアルゴンの不活性雰囲気で行った。使用した溶媒はすべて、HPLCグレードにあった。反応は、LC-MSまたは薄層クロマトグラフィー（TLC）により、KMnO<sub>4</sub>水溶液を用いて染色したMerck 50×100mmシリカゲル60アルミニウムシート上でモニタリングした。

40

## 【0270】

フラッシュクロマトグラフィー精製は、CombiFlash（登録商標）Rf（Teledyne Isco）上、シリカゲル充填カラム（40μm、Teledyne IscoのRediSep（登録商標）Rf）において行った。精製した最終化合物は、単一および対称ピークとして溶出した（それにより、95%以上の純度を確認）。半分取クロマトグラフィーは、Phenomenex Lunaカラム（C18、100Å孔径、10μm粒子径、250×10.0mm、流れ：4mL／分）を備えたShimadzu HPLC、またはPhenomenex Lunaカラム（C18、100Å孔径、5μm粒子径、150×21.2mm、流れ：20mL／分）を備えたAgilent 12

50

00 HPLC上で実施した。

#### 【0271】

$^1\text{H}$ および $^{13}\text{C}$  NMRスペクトルは、 $\text{d}_6\text{-DMSO}$ 、 $\text{CDCl}_3$ 、または $\text{CD}_3\text{OD}$ を対象にBruker 400システムに記録した。化学シフトはパート・パー・ミリオン (ppm) で、内部標準としてテトラメチルシランを用いて提供する。略語は以下のように使用する：s = 一重項、d = 二重項、t = 三重項、q = 四重項、p = 五重項、m = 多重項、dd = 二重項の二重項、br = 広域。結合定数 (J 値) はヘルツ (Hz) で提供する。低分解能質量スペクトルは、hemomenex Luna Omega C18カラム (C18、100 Å 孔径、1.6  $\mu\text{m}$  粒子径、50  $\times$  2.1 mm、流れ：0.4 mL/分) を備えたWaters Acquity UPLCで記録した。溶媒：A –  $\text{H}_2\text{O}$  + 0.1% ギ酸、B – MeCN + 0.1% ギ酸、勾配：0 ~ 1分 10 ~ 90% B、1 ~ 1.6分 90% B、1.6 ~ 1.7分 90 ~ 10% B、1.7 ~ 2分 10% B。

10

#### 【0272】

高分解能質量スペクトル (HRMS) は、Aeris Wideporeカラム (XB – C8、3.6  $\mu\text{m}$  粒子径、150  $\times$  2.1 mm、流れ：0.5 mL/分) を備えたAgilent 1200 Series Accurate Mass Time-of-Flight (TOF) で記録した。溶媒：A –  $\text{H}_2\text{O}$  + 0.1% ギ酸、B – MeCN + 0.1% ギ酸、勾配：0 ~ 2分 5% B、2 ~ 12分 5 ~ 60% B、12 ~ 13分 60 ~ 80% のB、13 ~ 14分 80 ~ 20% B、14 ~ 15分 20 ~ 80% B、15 ~ 16分 80 ~ 20% B、16 ~ 17分 20 ~ 95% B、17 ~ 20分 95% B、20 ~ 21分 95 ~ 5% B。

20

#### 【0273】

クロロトリチルクロリドレジンのローディングのための一般プロトコルA

Fmoc-Lys (ivDde) – OH (60 mg、100  $\mu\text{mol}$ ) を、5 mL のDMF中でアミノ酸、レジン、およびDIEA (70  $\mu\text{L}$ 、400  $\mu\text{mol}$ ) を混合して30分間攪拌することにより、2-クロロトリチルクロリドレジン (Novabiochem) (100 mg、80  $\mu\text{mol}$ ) に結合させた。次いで、レジンをDMF (3回)、DCM (3回) で洗浄し、 $\text{CH}_3\text{OH}$ /DCM/DIEA (8 : 1 : 1) により10分間処理することで、未反応のトリチルクロリド部位をキャッピングし (cap)、真空中で乾燥し、デシケータに保管した。

30

#### 【0274】

Fmoc保護基の脱保護のための一般プロトコルB

ピペリジンをDMF (20%) に溶かしたものをレジンを添加した。混合物を5分間振盪させて流した。新たに20%ピペリジンを添加し、今回は混合物を15分間振盪させた。ニンヒドリンおよび/またはTNBS検査は陽性であった。次いで、レジンをDMF (3回)、DCM (3回) で洗浄した。

#### 【0275】

ivDde保護基の脱保護のための一般プロトコルC

DMFとDCMで洗浄した後、2%ヒドラジンをDMFに溶かしたもの (5 mL、15分2回) でレジンを処理した。ニンヒドリンおよび/またはTNBS検査は陽性であった。次いで、レジンをDMF (3回)、DCM (3回) で洗浄した。

40

#### 【0276】

ペプチドカップリングのための一般プロトコルD

DMF (5 mL) 中でカップリング試薬HATU (3.3 eq) およびDIEA (3.3 eq) を使用して特定されたカルボン酸誘導体 (3 eq) によりレジンを処理し、または、ニンヒドリンおよび/またはTNBS試験が陰性となるまで処理を繰り返した。次いで、レジンをDMF (3回)、DCM (3回) で洗浄した。

#### 【0277】

レジン上でのプロモアセチル化のための一般プロトコルE

次いで、プロモ酢酸無水物無水物 (2.4 eq) およびDIEA (2.6 eq) により

50

、200 mLのDCM中30分間、レジン进行处理した。

【0278】

クロロトリチルレジンからのペプチドの切断のための一般プロトコルF

レジンにDCM（3回）で処理し、5 mLの10% TFAを使用して、10% H<sub>2</sub>Oと10% トリイソプロピルシランを含むDCM中で1時間、生成物を樹脂から切断した。

【実施例1】

【0279】

L1の合成

【0280】

【化73】



【0281】

1,4-ジアミノブタン（80  $\mu$ L、0.795 mmol、1 eq）をDCM（10 mL）に0℃で溶かした溶液に、DIEA（276  $\mu$ L、1.59 mmol、2 eq）、続いて1 mLのDCMに溶かしたブromo酢酸無水物（413 mg、1.59 mmol、2 eq）を添加した。次いで、反応混合物を0℃で30分間、室温で1.5時間攪拌し、溶媒を除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、1 Lを白色固形物（162 mg、0.49 mmol、61%）として得た。MS（ES<sup>+</sup>）*m/z* 331.0（[M+H]<sup>+</sup>）。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，メタノール-*d*<sub>4</sub>） $\delta$  3.94（s，4H），3.40–3.30（m，4H），1.68（p，J = 3.5 Hz，4H）。

【実施例2】

【0282】

L1Bの合成

【0283】

【化74】



【0284】

1,2-エチレンジアミン（30  $\mu$ L、0.448 mmol、1 eq）をDCM（5 mL）に0℃で溶かした溶液に、DIEA（172  $\mu$ L、0.985 mmol、2.2 eq）、続いて1 mLのDCMに溶かしたブromo酢酸無水物（233 mg、0.897 mmol、2 eq）を添加した。次いで、反応混合物を0℃で30分間、室温で1.5時間攪拌し、溶媒を除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、L1Bを白色固形物（43.9 mg、0.145 mmol、32%）として得た。MS（ES<sup>+</sup>）*m/z* 302.55（[M+H]<sup>+</sup>），304.54（[M+H]<sup>+</sup>）。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，メタノール-*d*<sub>4</sub>） $\delta$  2.49（s，4H），2.06（s，4H）。

【実施例3】

【0285】

L1Cの合成

【0286】

## 【化 7 5】



## 【0 2 8 7】

1, 3-ジアミノプロパン (30  $\mu$ L、0.359 mmol、1 eq) を DCM (5 mL) に 0°C で溶かした溶液に、DIEA (138  $\mu$ L、0.789 mmol、2.2 eq)、続いて 1 mL の DCM に溶かしたブromo酢酸無水物 (186 mg、0.718 mmol、2 eq) を添加した。次いで、反応混合物を 0°C で 30 分間、室温で 1.5 時間攪拌し、溶媒を除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、L1C を白色固形物 (60.8 mg、0.19 mmol、53%) として得た。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 316.32 ([M+H]<sup>+</sup>), 318.6 ([M+H]<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>)  $\delta$  3.86 (s, 4H), 3.27 (t, J=6.8 Hz, 4H), 1.74 (p, J=6.8 Hz, 2H)。

## 【実施例 4】

## 【0 2 8 8】

## L1D の合成

## 【0 2 8 9】

## 【化 7 6】



## 【0 2 9 0】

1, 7-ジアミノヘキサン (65  $\mu$ L mg、0.499 mmol、1 eq) を DCM (15 mL) に 0°C で溶かした溶液に、DIEA (208  $\mu$ L、1.197 mmol、2.4 eq)、続いて 1 mL の DCM に溶かしたブromo酢酸無水物 (259 mg、0.998 mmol、2 eq) を添加した。次いで、反応混合物を 0°C で 30 分間、室温で 1.5 時間攪拌し、溶媒を除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、L1D を白色固形物 (120 mg、0.322 mmol、64%) として得た。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 372.71 ([M+H]<sup>+</sup>), 374.70 ([M+3H]<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  6.55 (s, 2H), 3.91 (s, 4H), 3.30 (q, J=7.1 Hz, 4H), 1.56 (p, J=7.1 Hz, 4H), 1.45-1.29 (m, 6H)。

## 【実施例 5】

## 【0 2 9 1】

## L1E の合成

## 【0 2 9 2】

## 【化 7 7】



## 【0 2 9 3】

1, 1-ジアミノウンデカン (48  $\mu$ L mg、0.257 mmol、1 eq) を DCM (10 mL) に 0°C で溶かした溶液に、DIEA (108  $\mu$ L、0.616 mmol、2

・ 4 eq)、続いて1 mLのDCMに溶かしたブromo酢酸無水物 (134 mg、0.515 mmol、2 eq) を添加した。次いで、反応混合物を0℃で30分間、室温で1.5時間攪拌し、溶媒を除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、L1Eを白色固形物 (62.3 mg、0.145 mmol、56%) として得た。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 428.33 ([M+H]<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.53 (s, 2H), 3.91 (s, 4H), 3.30 (q, J=6.8 Hz, 4H), 1.57 (q, J=7.2 Hz, 4H), 1.42–1.20 (m, 14H)。

【実施例6】

【0294】

L1Fの合成

【0295】

【化78】



【0296】

カダベリン (48 mg、0.257 mmol、1 eq) をDCM (20 mL) に0℃で溶かした溶液に、DIEA (284 μL、1.63 mmol、2.4 eq)、続いて1 mLのDCMに溶かしたブromo酢酸無水物 (353 mg、1.36 mmol、2 eq) を添加した。次いで、反応混合物を0℃で30分間、室温で1.5時間攪拌し、溶媒を除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、L1Fを白色固形物 (156 mg、0.453 mmol、66%) として得た。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 344.65 ([M+H]<sup>+</sup>), 346.64 ([M+H]<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 3.83 (s, 4H), 3.23 (q, J=6.8 Hz, 4H), 1.57 (p, J=7.2 Hz, 4H), 1.44–1.33 (m, 2H)。

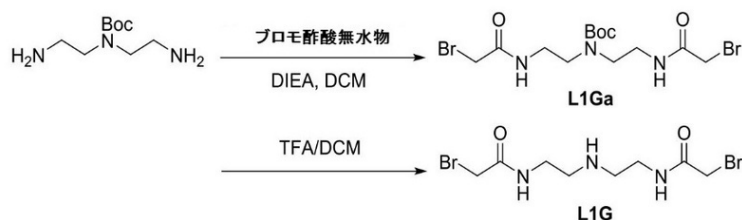
【実施例7】

【0297】

L1Gの合成

【0298】

【化79】



【0299】

中間体 L1Ga

tert-ブチルビス (2-アミノエチル) カルバメート (167 mg、0.82 mmol、1 eq) をDCM (20 mL) に溶かした溶液に、DIEA (342 μL、11.96 mmol、2.4 eq)、続いて1 mLのDCMに溶かしたブromo酢酸無水物 (426 mg、1.64 mmol、2 eq) を添加した。次いで、反応混合物を0℃で30分間、室温で1.5時間攪拌し、溶媒を除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、L1Gaを白色固形物 (289 mg、0.65 mmol、79%) として得た。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 344.65 ([M+H]<sup>+</sup>), 346.64 ([M+H]<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 3.83 (s, 4H), 3.23 (q, J=6.8 Hz, 4H), 1.57 (p, J=7.2 Hz, 4H), 1.44–1.33 (m, 2H)。

ol、79%)として得た。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 445.71 ([M+H]<sup>+</sup>), 447.7 ([M+H]<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 3.85 (s, 4H), 3.39 (s, 9H), 1.50 (s, 10H)。

【0300】

L1G

化合物L1Ga (20mg)をTFA/DCM (1:1、v/v、2mL)に溶かし、室温で30分間攪拌し、蒸発(ヘキサンとの共蒸発)させることで、化合物L1Gをオイルとして得た。この生成物は先の工程で直接使用した。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 345.2 ([M+H]<sup>+</sup>)。

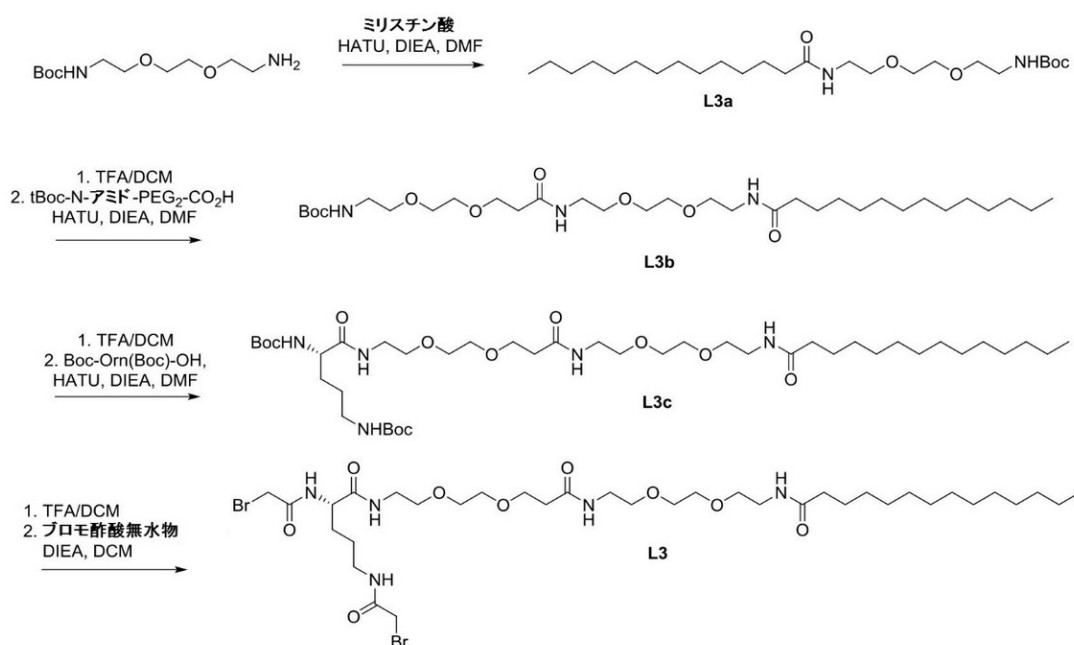
【実施例8】

【0301】

L3の合成

【0302】

【化80】



【0303】

中間体L3a

ミリスチン酸 (184mg、0.805mmol、1eq)を4mLのDMFに溶かした。HATU (321mg、0.845mmol、1.1eq)およびDIEA (154μL、0.885mmol、1.1eq)、続いてBoc-NH-PEG<sub>2</sub>-COOH (200mg、0.805mmol、1eq)を添加した。次いで、反応混合物を1.5時間攪拌し、溶媒を除去した。生成物をEtOAcに溶かした。有機質層を1M HCl、飽和NaHCO<sub>3</sub>、およびブラインで順次洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、所望の化合物L3aを白色固形物 (254mg、0.55mmol、69%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 3.66-3.54 (m, 8H), 3.49 (q, J=5.2Hz, 2H), 3.35 (d, J=6.1Hz, 2H), 2.20 (t, J=7.7Hz, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.47 (s, 8H), 1.33-1.24 (m, 21H), 0.90 (t, J=6.9Hz, 3H)。t<sub>R</sub>=2.21分 (Agilent)。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 459.6 ([M+H]<sup>+</sup>)。

【0304】

中間体L3b

化合物L3a (242mg、0.527mmol、1eq)をDCM (2mL)に溶か

した溶液を、TFA (2 mL) で30分間処理した。混合物を濃縮し、ヘキサンと共蒸発させた。BocNH-PEG<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H (146 mg、0.527 mmol、1 eq) をDMF (5 mL) に溶かした溶液に、HATU (224 mg、0.59 mmol、1.1 eq) を添加した。DMFに溶かした脱保護化合物L3aとDIEA (183  $\mu$ L、1.05 mmol、2 eq) を、反応混合物に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。生成物をEtOAcで希釈した。有機質層を1M HCl、飽和NaHCO<sub>3</sub>、およびブラインで順次洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、所望の化合物L3bをオイル (129 mg、0.209 mmol、40%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  6.76 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.76 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.69-3.62 (m, 8H), 3.57 (dt, J=12.3, 5.0 Hz, 6H), 3.48 (dt, J=10.4, 5.5 Hz, 4H), 3.33 (s, 2H), 2.51 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.20 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.90-1.75 (m, 4H), 1.64 (p, J=7.3 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.33-1.22 (m, 17H)。

## 【0305】

## 中間体L3c

化合物L3b (129 mg、0.209 mmol、1 eq) をDCM (2 mL) に溶かした溶液を、TFA (2 mL) で30分間処理した。混合物を濃縮し、ヘキサンと共蒸発させた。Boc-Orn (Boc)-OH (69 mg、0.209 mmol、1 eq) をDMF (5 mL) に溶かした溶液に、HATU (88 mg、0.23 mmol、1.1 eq) を添加した。DMFに溶かした脱保護化合物L3bとDIEA (73  $\mu$ L、0.419 mmol、2 eq) を、反応混合物に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。生成物をEtOAcで希釈した。有機質層を1M HCl、飽和NaHCO<sub>3</sub>、およびブラインで順次洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、所望の化合物L3cをオイル (137 mg、0.164 mmol、78%) として得た。 $t_R$ =4.07分 (Agilent)。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 832.9 ([M+H]<sup>+</sup>)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  7.12 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.85-3.73 (m, 2H), 3.68-3.61 (m, 7H), 3.58 (p, J=6.1, 5.5 Hz, 7H), 3.53-3.36 (m, 6H), 3.29-3.00 (m, 2H), 2.51 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.20 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.00-1.74 (m, 6H), 1.71-1.51 (m, 5H), 1.45 (s, 18H), 1.35-1.22 (m, 21H)。

## 【0306】

## L3

化合物L3c (137 mg、0.165 mmol、1 eq) をDCM (2 mL) に溶かした溶液を、TFA (2 mL) で30分間処理した。混合物を濃縮し、ヘキサンと共蒸発させ、10 mLのDCMに溶かして、0℃で冷やした。DIEA (115  $\mu$ L、0.66 mmol、4 eq)、続いて1 mLのDCMに溶かしたプロモ酢酸無水物 (85.8 g、0.33 mmol、2 eq) を添加した。次いで、反応混合物を0℃で30分間、室温で1.5時間攪拌し、溶媒を除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、L3を白色固形物 (56 mg、0.064 mmol、39%) として得た。 $t_R$ =3.4分 (Agilent)。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 872.4 ([M+H]<sup>+</sup>), 874.3 ([M+H]<sup>+</sup>)。

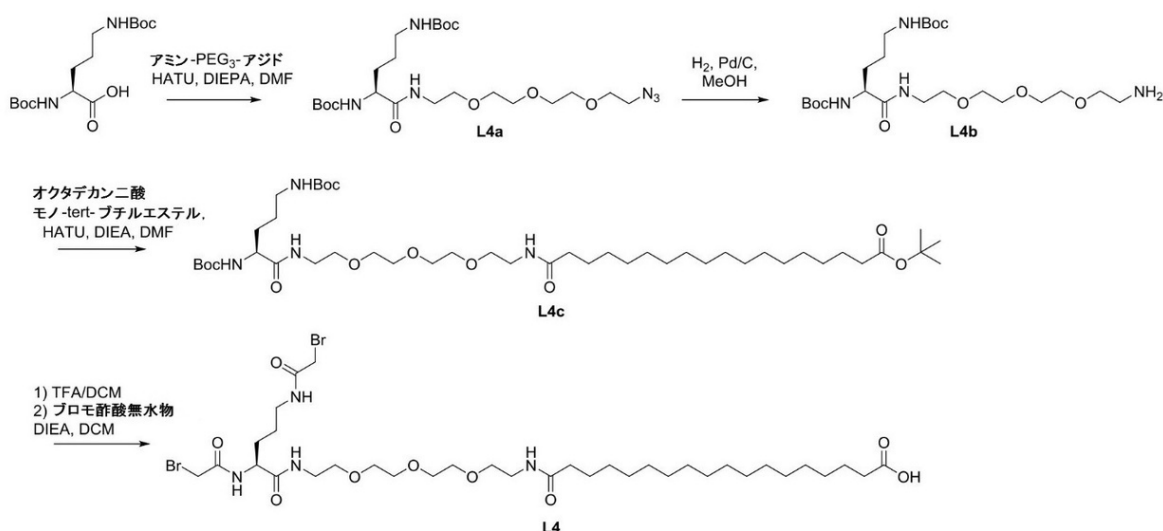
## 【実施例9】

## 【0307】

## L4の合成

【0308】

【化81】



10

【0309】

中間体 L4a

Boc-Orn (Boc)-OH (595 mg, 1.79 mmol, 1 eq) を DMF (5 mL) に溶かした溶液に、HATU (750 mg, 1.79 mmol, 1.1 eq)、DIEA (343  $\mu$ L, 1.97 mmol, 1.1 eq)、およびアミン-PEG<sub>3</sub>-N<sub>3</sub> (391 mg, 1.79 mmol, 1 eq) を 1 mL の DMF に溶かしたものを添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。生成物を EtOAc で希釈した。有機質層を 1 M HCl、飽和 NaHCO<sub>3</sub>、ブラインで順次洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、所望の化合物 L4a をオイル (558 mg, 1.05 mmol, 58%) として得た。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 533.13 ([M+H]<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  6.82 (s, 1H), 5.25 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.76–3.60 (m, 10H), 3.57 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.43 (t, J=4.6 Hz, 2H), 3.30–3.19 (m, 1H), 3.18–3.03 (m, 1H), 1.85 (s, 4H), 1.68–1.49 (m, 2H), 1.45 (s, 18H)。

20

30

【0310】

中間体 L4b

化合物 L4a (548 mg, 1.02 mmol, 1 eq) を無水 MeOH (10 mL) 中、アルゴン下で溶かした溶液に、Pd/C (10.9 mg, 0.102 mmol, 0.1 eq) を添加し、アルゴンは H<sub>2</sub> と置き換えた。反応混合物を室温で 6 時間攪拌し、セライト上で濾過し、蒸発させることで、化合物 L4b をオイル (516 mg, 1.02 mmol, 定量) として得た。この生成物はさらに精製することなく使用した。

40

【0311】

中間体 L4c

オクタデカン二酸モノ-tert-ブチルエステル (370 mg, 1.02 mmol, 1 eq) を DMF (5 mL) に溶かした溶液に、1 mL の DMF に溶かした HATU (387 mg, 1.02 mmol, 1.1 eq)、DIEA (186  $\mu$ L, 1.07 mmol, 2 eq)、および化合物 L4b (516 mg, 1.02 mmol, 1 eq) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。生成物を EtOAc で希釈した。有機質層を 1 M HCl、飽和 NaHCO<sub>3</sub>、ブラインで順次洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、所

50

望の化合物 L 4 c をオイル (697 mg、0.81 mmol、79%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.94 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.65 (d, J=6.7 Hz, 8H), 3.59 (dt, J=9.7, 5.1 Hz, 4H), 3.51-3.35 (m, 4H), 3.31-3.18 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.20 (q, J=8.0 Hz, 4H), 1.87 (s, 4H), 1.71-1.53 (m, 6H), 1.45 (s, 26H), 1.26 (s, 24H)。

【0312】

L 4

L 4 c (422 mg、0.49 mmol、1 eq) を DCM (2 mL) に溶かした溶液を、TFA (2 mL) で30分間処理した。混合物を濃縮し、ヘキサンと共蒸発させ、20 mL の DCM に溶かして、0℃で冷やした。DIEA (327 μL、1.96 mmol、4 eq)、続いて1 mL の DCM に溶かしたブromo酢酸無水物 (254 mg、0.98 mmol、2 eq) を添加した。次いで、反応混合物を0℃で30分間、室温で1.5時間攪拌し、溶媒を除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、L 4 を白色固形物 (53 mg、0.063 mmol、12%) として得た。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 845.08 ([M+H]<sup>+</sup>), 847.07 ([M+H]<sup>+</sup>) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 3.68-3.60 (m, 8H), 3.54 (td, J=5.4, 3.4 Hz, 4H), 3.43-3.35 (m, 4H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.27 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.17 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.72-1.45 (m, 8H), 1.37-1.19 (m, 28H)。

【実施例10】

【0313】

L 4 A の合成

【0314】

10

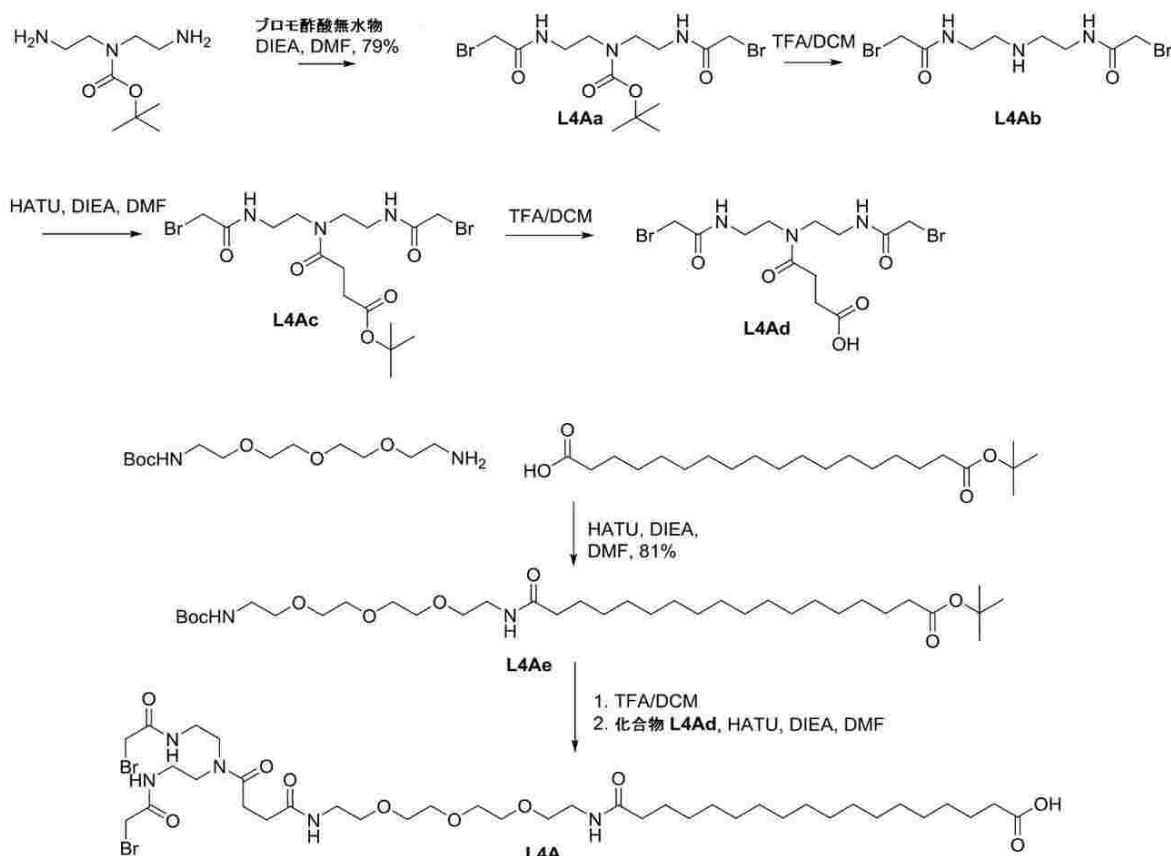
20

30

40

50

## 【化 8 2】



10

20

## 【0315】

## 中間体 L4Aa

tert-ブチルビス(2-アミノエチル)カルバメート (500mg、2.45mmol、1eq) および DIEA (1.02mL、5.88mmol、2eq) を DCM (20mL) に 0℃ で溶かした溶液に、ブロモ酢酸無水物 (1mL の DCM 中で 1.31g、5.04mmol、2.05eq) を滴下した。反応混合物を 0℃ で 30 分間、室温で 6 時間攪拌し、真空下で蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーにより精製を行い、生成物をオイル (883mg、81%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 1.50 (s, 9H), 3.39 (s, 8H), 3.85 (s, 4H)。t<sub>R</sub> = 1.04 分。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 445.71 / 447.70 ([M+H]<sup>+</sup>)。

30

## 【0316】

## 中間体 L4Ab

化合物 L4Aa (1eq) を DCM / TFA (1 : 1, v / v) に溶かした溶液を室温で 30 分間攪拌し、真空下で濃縮した (ヘプタンと共蒸発させた)。化合物 L4Ab は、精製を行うことなく次の工程に直接使用した。t<sub>R</sub> = 0.58 分。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 345.65 / 347.67 ([M+H]<sup>+</sup>)。

40

## 【0317】

## 中間体 L4Ac

モノ-tert-ブチルスクシネート (1.05eq) を DMF に溶かした溶液に、HATU (1.05eq) を添加した。反応混合物を室温で 5 分間攪拌した。化合物 L4Ab と DIEA (4eq) を DMF (1mL) に溶かし、反応混合物に添加した。反応物を室温で一晩攪拌し、AcOEt で希釈した。有機質相を HCl 1N、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーによる

50

【 0 3 1 8 】

化合物 L 4 A c ( 1 e q ) を D C M / T F A ( 1 : 1 、 v / v ) に溶かした溶液を室温で 3 0 分間攪拌し、真空下で濃縮した (ヘプタンと共蒸発させた)。化合物 L 4 A d は、精製を行うことなく次の工程に直接使用した。  $t_R = 0.57$  分。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 445.71 / 447.73 ( [M+H]<sup>+</sup> )。

**【 0 3 1 9 】**

10

20

**【 0 3 2 0 】**

化合物 L 4 A e を D C M に溶かした溶液を、T F A で 3 0 分間処理した。混合物を濃縮し、ヘプタンと共蒸発させ、D M F に溶かして、化合物 L 4 A d、H A T U、および D I E A を D M F に溶かした溶液に添加した。反応混合物を 3 時間攪拌し、半分取 H P L C により精製することで、所望の生成物 L 4 A を得た。

30

### 【实施例 11】

**【 0 3 2 1 】**

## L 5 の合成

**【 0 3 2 2 】**

【化 8 3】



**【 0 3 2 3 】**

50

【 0 3 2 4 】

10

**【 0 3 2 5 】**

**【 0 3 2 6 】**

【化 8 4】



中間体 L 5 A a

40

中間体 L 5 A b

化合物 L5Aa (106 g、194 mmol) を DCM (400 mL) に溶かした溶液に、DMAP (4.74 g、38.8 mmol) とテトラヒドロフラン-2,5-ジオン (67.9 g、678 mmol) を添加し、25℃で14時間攪拌した。LCMSにより反応の完了を認めた。pH=5~6になるまで反応混合物に1N HClを添加して15分間攪拌し、有機質相を分離し、次いで有機質相を水と飽和NaCl (500 mL) で洗浄し、水相をDCM (500 mL) で2回抽出した。組み合わせたDCMを無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空下で濃縮した。溶出液としてDCM/MeOH (80:0~5:1) を使用して、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより粗製生成物を精製することで、化合物 L5Ab (57.6 g、45% 収率) を白色固形物粉体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.09 (s, 1H), 7.87 (d, J=7.5 Hz, 4H), 7.66 (d, J=7.0 Hz, 4H), 7.23-7.48 (m, 10H), 4.24-4.33 (m, 4H), 4.14-4.22 (m, 2H), 3.27 (s, 4H), 2.95-3.19 (m, 4H), 2.37-2.44 (m, 4H)。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 648.2 ([M+H]<sup>+</sup>)。

10

【0329】

L5A

一般プロトコルA、B、D (オクタデカン二酸モノ-tertブチルエステル)、C、D (Fmoc-PEG<sub>2</sub>-プロピオン酸)、B、D (Fmoc-PEG<sub>2</sub>-プロピオン酸)、B、D (化合物 L5Ab)、B、E、F。

20

【0330】

粗製生成物をHPLCにより精製することで、生成物 L5A を白色固形物 (5.2 g、11% 収率) として得た。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 1188.5 ([M+H]<sup>+</sup>)。

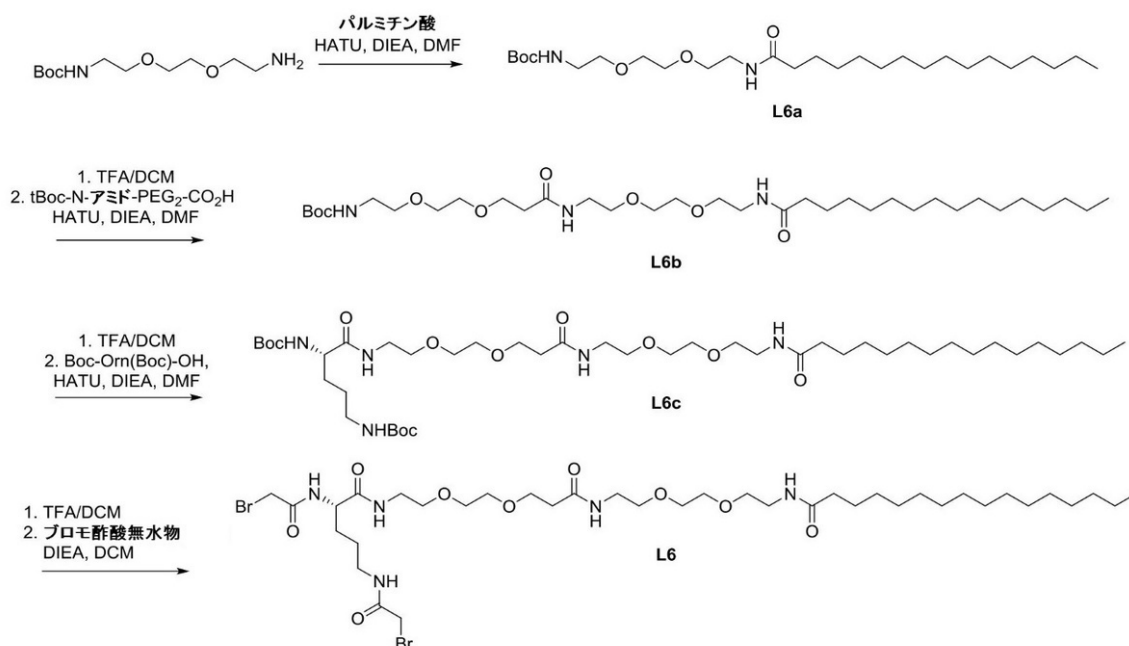
【実施例13】

【0331】

L6の合成

【0332】

【化85】



30

40

【0333】

中間体 L6a

パルミチン酸 (235 mg、0.919 mmol、1.05 eq) を 4 mL の DMF に溶かした。HATU (349 mg、0.919 mmol、1.1 eq) および DIEA (

50

167  $\mu$ L、0.963 mmol、1.05 eq)、続いてBoc-NH-PEG<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> (200 mg、0.875 mmol、1 eq) を添加した。次いで反応混合物を2時間攪拌し、溶媒を除去した。生成物をEtOAcに溶かした。有機質層を1M HCl、飽和NaHCO<sub>3</sub>、HCl、およびブラインで順次洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮することで、所望の化合物L6aを白色固形物(412 mg、0.84 mmol、97%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  6.17 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.58 (s, 4H), 3.53 (t, J=5.0 Hz, 3H), 3.43 (q, J=5.3 Hz, 2H), 3.36-3.21 (m, 2H), 2.15 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.32-1.15 (m, 26H), 0.84 (t, J=6.6 Hz, 3H)。

10

【0334】

中間体L6b

化合物L6a (412 mg、0.84 mmol、1 eq) をDCM (2 mL) に溶かした溶液を、TFA (2 mL) で30分間処理した。混合物を濃縮し、ヘキサンと共蒸発させた。BocNH-PEG<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H (258 mg、0.931 mmol、1.1 eq) をDMF (5 mL) に溶かした溶液に、HATU (353 mg、0.931 mmol、1.1 eq) を添加した。DMFに溶かした脱保護化合物L6aとDIEA (294  $\mu$ L、1.69 mmol、2 eq) を、反応混合物に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。生成物をEtOAcで希釈した。有機質層を1M HCl、飽和NaHCO<sub>3</sub>、HCl、およびブラインで順次洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、所望の化合物L6bをオイル(329 mg、0.51 mmol、60%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  6.79 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.68 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.61-3.44 (m, 14H), 3.38 (p, J=5.6 Hz, 4H), 3.24 (q, J=5.5 Hz, 2H), 2.42 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.11 (t, J=7.9 Hz, 2H), 1.55 (p, J=7.2 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.32-1.10 (m, 24H), 0.81 (t, J=6.7 Hz, 3H)。

20

【0335】

中間体L6c

化合物L6b (329 mg、0.51 mmol、1 eq) をDCM (2 mL) に溶かした溶液を、TFA (2 mL) で30分間処理した。混合物を濃縮し、ヘキサンと共蒸発させた。Boc-Orn (Boc)-OH (186 mg、0.56 mmol、1.1 eq) をDMF (5 mL) に溶かした溶液に、HATU (213 mg、0.56 mmol、1.1 eq) を添加した。DMFに溶かした脱保護化合物L6bとDIEA (177  $\mu$ L、1.02 mmol、2 eq) を、反応混合物に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。生成物をEtOAcで希釈した。有機質層を飽和NaHCO<sub>3</sub>、1M HCl、およびブラインで順次洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、所望の化合物L6cをオイル(326 mg、0.37 mmol、94%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  7.18 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.08 (t, J=5.9 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.59-3.44 (m, 14H), 3.42-3.29 (m, 8H), 3.19-2.86 (m, 2H), 2.42 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.10 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.78-1.63 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 5H), 1.35 (s, 18H), 1.26-1.09 (m, 22H), 0.80 (t, J=6.7 Hz, 3H)。

40

【0336】

L6

化合物L6c (100 mg、0.116 mmol、1 eq) をDCM (2 mL) に溶か

50

した溶液を、TFA (2 mL) で30分間処理した。混合物を濃縮し、ヘキサンと共蒸発させ、10 mLのDCMに溶かして、0℃で冷やした。DIEA (80.8 μL、0.46 mmol、4 eq)、続いて1 mLのDCMに溶かしたブロモ酢酸無水物 (61.9 mg、0.238 mmol、2.05 eq) を添加した。次いで、反応混合物を0℃で30分間、室温で1.5時間攪拌し、溶媒を除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、L6を白色固形物 (50.1 mg、0.055 mmol、40%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 4.39 (dd, J=8.4, 5.5 Hz, 1H), 3.91 (q, J=11.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.76 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.63 (d, J=7.1 Hz, 8H), 3.57 (q, J=5.5 Hz, 6H), 3.43–3.36 (m, 6H), 3.25 (t, J=13.9, 6.8 Hz, 2H), 2.49 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.21 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.91–1.79 (m, 1H), 1.75–1.53 (m, 5H), 1.42–1.25 (m, 24H), 0.92 (t, J=6.7 Hz, 3H)。

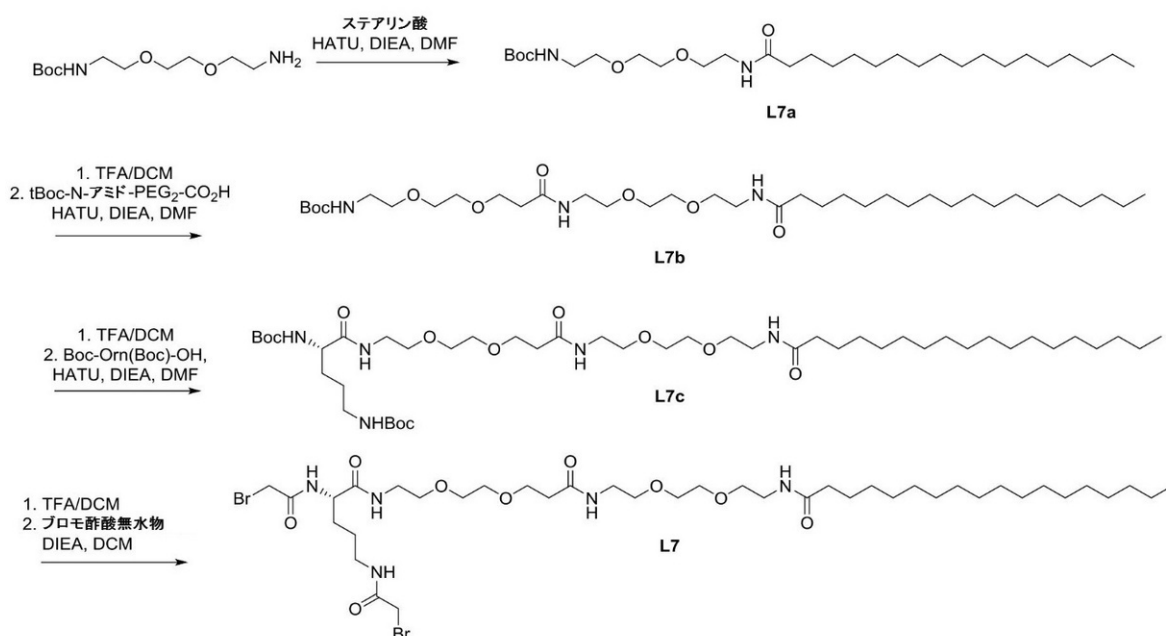
【実施例14】

【0337】

L7の合成

【0338】

【化86】



【0339】

中間体 L7a

ステアリン酸 (261 mg、0.919 mmol、1.05 eq) を4 mLのDMFに溶かした。HATU (349 mg、0.919 mmol、1.1 eq) およびDIEA (167 μL、0.963 mmol、1.05 eq)、続いてBoc-NH-PEG<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> (200 mg、0.875 mmol、1 eq) を添加した。次いで反応混合物を2時間攪拌し、溶媒を除去した。生成物をEtOAcに溶かした。有機質層を1M HCl、飽和NaHCO<sub>3</sub>、およびブラインで順次洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮することで、所望の化合物L7aを白色固形物 (430 mg、0.83 mmol、95%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 3.69–3.59 (m, 4H), 3.56 (t, J=5.1 Hz, 4H), 3.46 (q, J=5.2 Hz, 2H), 3.40–3.23 (m, 2H), 2.18 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.62 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.35–1.19 (m

, 3.0 H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 4 H)。

【0340】

中間体 L7b

化合物 L7a (426 mg、0.87 mmol、1 eq) を DCM (2 mL) に溶かした溶液を、TFA (2 mL) で 30 分間処理した。混合物を濃縮し、ヘキサンと共蒸発させた。BocNH-PEG<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H (266 mg、0.96 mmol、1.1 eq) を DMF (5 mL) に溶かした溶液に、HATU (366 mg、0.96 mmol、1.1 eq) を添加した。DMF に溶かした脱保護化合物 L7a と DIEA (304  $\mu$ L、1.75 mmol、2 eq) を、反応混合物に添加した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。生成物を EtOAc で希釈した。有機質層を 1 M HCl、飽和 NaHCO<sub>3</sub>、およびブラインで順次洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、所望の化合物 L7b をオイル (360 mg、0.53 mmol、61%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  6.75 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.75 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.69–3.52 (m, 14H), 3.47 (p, J = 5.4 Hz, 4H), 3.33 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.19 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.63 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.37–1.19 (m, 29H), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H)。

【0341】

中間体 L7c

化合物 L7b (360 mg、0.53 mmol、1 eq) を DCM (2 mL) に溶かした溶液を、TFA (2 mL) で 30 分間処理した。混合物を濃縮し、ヘキサンと共蒸発させた。Boc-Orn (Boc)-OH (195 mg、0.58 mmol、1.1 eq) を DMF (5 mL) に溶かした溶液に、HATU (223 mg、0.58 mmol、1.1 eq) を添加した。DMF に溶かした脱保護化合物 L7b と DIEA (186  $\mu$ L、1.07 mmol、2 eq) を、反応混合物に添加した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。生成物を EtOAc で希釈した。有機質層を 1 M HCl、飽和 NaHCO<sub>3</sub>、およびブラインで順次洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、所望の化合物 L7c をオイル (373 mg、0.42 mmol、78%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  7.14 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.05–4.88 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.82–3.69 (m, 2H), 3.65–3.31 (m, 22H), 3.23–3.00 (m, 2H), 2.48 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.17 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.87–1.72 (m, 1H), 1.67–1.48 (m, 5H), 1.42 (s, 18H), 1.34–1.14 (m, 29H), 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

【0342】

L7

化合物 L7c (100 mg、0.112 mmol、1 eq) を DCM (2 mL) に溶かした溶液を、TFA (2 mL) で 30 分間処理した。混合物を濃縮し、ヘキサンと共蒸発させ、10 mL の DCM に溶かして、0°C で冷やした。DIEA (78  $\mu$ L、0.44 mmol、4 eq)、続いて 1 mL の DCM に溶かしたブromo酢酸無水物 (62 mg、0.24 mmol、2.05 eq) を添加した。次いで、反応混合物を 0°C で 30 分間、室温で 1.5 時間撹拌し、溶媒を除去した。生成物を EtOAc に溶かした。有機質層を 1 M HCl、飽和 NaHCO<sub>3</sub>、およびブラインで順次洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、L7 を白色固形物 (95 mg、0.10 mmol、91%) として得た。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 931.31 ([M+H]<sup>+</sup>), 933.25 ([M+H]<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NM

R (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  4.39 (dd,  $J=8.5, 5.4$  Hz, 1H), 3.91 (q,  $J=11.3$  Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.76 (t,  $J=6.2$  Hz, 2H), 3.63 (d,  $J=7.0$  Hz, 8H), 3.57 (t,  $J=5.5$  Hz, 6H), 3.42–3.35 (m, 6H), 3.31–3.13 (m, 4H), 2.49 (t,  $J=6.2$  Hz, 2H), 2.20 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H), 1.91–1.79 (m, 1H), 1.75–1.56 (m, 6H), 1.39–1.26 (m, 26H), 0.92 (t,  $J=6.3$  Hz, 3H)。

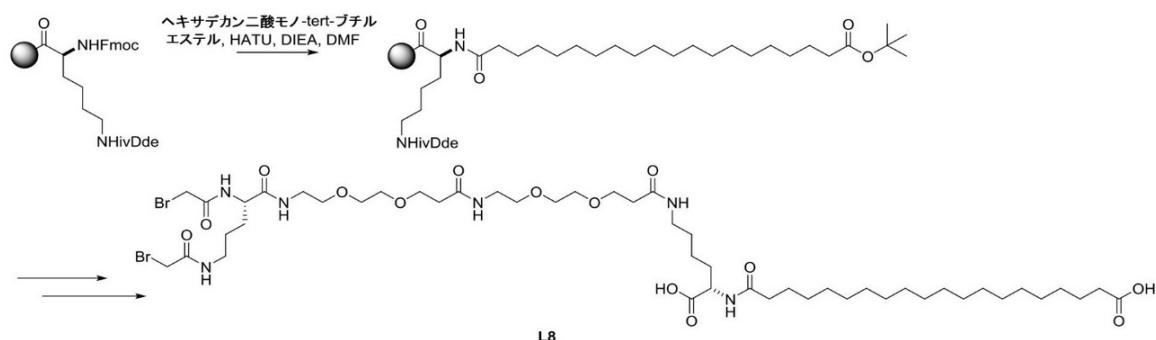
【実施例15】

【0343】

L8の合成

【0344】

【化87】



【0345】

一般プロトコルA、B、D (ヘキサデカン二酸モノ-tert-ブチルエステル)、C、D (Fmoc-PEG<sub>2</sub>-プロピオン酸)、B、D (Fmoc-PEG<sub>2</sub>-プロピオン酸)、B、D (Fmoc-Orn (Fmoc)-OH)、B、E、F。

【0346】

質量検出を伴う半分取HPLCにより粗製物を精製することで、生成物L8を白色固形物 (42.6 mg、0.038 mmol、22%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  4.38 (td,  $J=8.6, 5.1$  Hz, 2H), 3.91 (q,  $J=11.3$  Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.76 (q,  $J=6.1$  Hz, 4H), 3.65–3.59 (m, 8H), 3.56 (td,  $J=5.5, 1.7$  Hz, 4H), 3.43–3.37 (m, 4H), 3.31–3.16 (m, 4H), 2.48 (dt,  $J=15.7, 6.2$  Hz, 4H), 2.28 (dt,  $J=12.6, 7.5$  Hz, 4H), 1.95–1.79 (m, 1H), 1.77–1.51 (m, 10H), 1.49–1.41 (m, 2H), 1.40–1.26 (m, 31H)。

【実施例16】

【0347】

L9の合成

【0348】

10

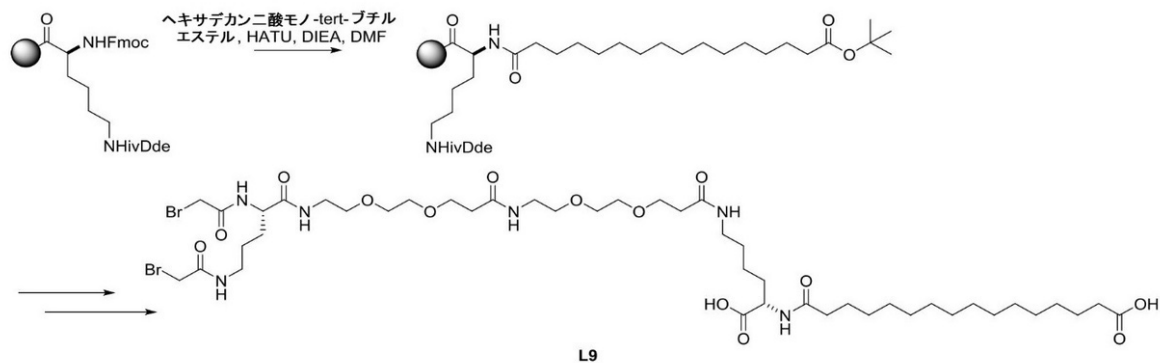
20

30

40

50

## 【化 8 8】



10

## 【0 3 4 9】

一般プロトコル A、B、D (ヘプタデカン二酸モノ-tert-ブチルエステル)、C、D (Fmoc-PEG<sub>2</sub>-プロピオン酸)、B、D (Fmoc-PEG<sub>2</sub>-プロピオン酸)、B、D (Fmoc-Orn (Fmoc)-OH)、B、E、F。

## 【0 3 5 0】

質量検出を伴う半分取 HPLC により粗製物を精製することで、生成物 L9 を白色固形物 (49 mg、0.089 mmol、9%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 4.45–4.33 (m, 2H), 3.92 (t, J=10.9 Hz, 2H), 3.85 (d, J=1.1 Hz, 2H), 3.77 (q, J=6.0 Hz, 4H), 3.63 (s, 8H), 3.57 (t, J=5.6 Hz, 4H), 3.40 (t, J=5.5 Hz, 4H), 3.25 (dq, J=22.7, 6.7 Hz, 4H), 2.48 (dt, J=15.6, 6.2 Hz, 4H), 2.29 (dt, J=13.2, 7.4 Hz, 4H), 1.95–1.79 (m, 2H), 1.80–1.50 (m, 10H), 1.51–1.41 (m, 2H), 1.40–1.27 (m, 20H)。

20

## 【実施例 17】

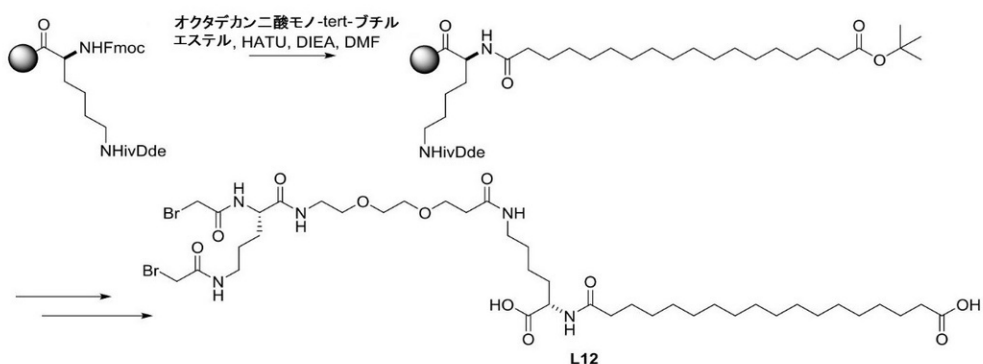
## 【0 3 5 1】

## L 12 の合成

30

## 【0 3 5 2】

## 【化 8 9】



40

## 【0 3 5 3】

一般プロトコル A、B、D (オクタデカン二酸)、C、D (Fmoc-PEG<sub>2</sub>-プロピオン酸)、B、D (Fmoc-Orn (Fmoc)-OH)、B、E、F。

## 【0 3 5 4】

質量検出を伴う半分取 HPLC により粗製物を精製することで、生成物 L12 を白色固形物 (51.7 mg、0.054 mmol、3%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 4.39 (td, J=9.2, 5.1 Hz, 2H), 3.

50

9.2 (qd,  $J=11.4$ ,  $1.2$  Hz,  $2$  H), 3.85 (s,  $2$  H), 3.76 (t,  $J=6.2$  Hz,  $2$  H), 3.63 (s,  $4$  H), 3.57 (t,  $J=5.5$  Hz,  $2$  H), 3.40 (q,  $J=5.1$  Hz,  $2$  H), 3.30–3.12 (m,  $6$  H), 2.47 (t,  $J=6.1$  Hz,  $2$  H), 2.29 (dt,  $J=12.1$ ,  $7.4$  Hz,  $4$  H), 1.95–1.77 (m,  $2$  H), 1.78–1.50 (m,  $10$  H), 1.48–1.40 (m,  $2$  H), 1.39–1.26 (m,  $22$  H)。

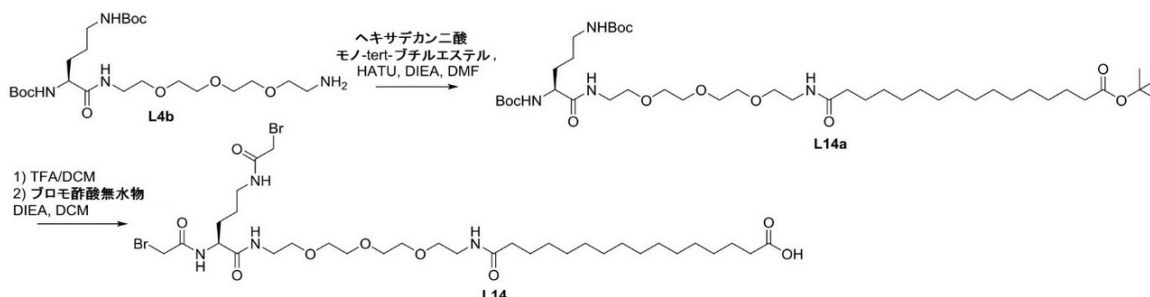
# 【実施例 18】

## 【0355】

## L14の合成

## 【0356】

## 【化90】



## 【0357】

## 中間体 L14a

ヘキサデカン二酸モノtert-ブチルエステル (102 mg、0.3 mmol、1 eq) を DMF (5 mL) に溶かした溶液に、1 mL の DMF に溶かした HATU (125 mg、0.33 mmol、1.1 eq)、DIEA (51  $\mu$ L、0.33 mmol、1.1 eq)、および化合物 L4b (151.9 mg、0.30 mmol、1 eq) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。生成物を EtOAc で希釈した。有機質層を 1 M HCl、飽和 NaHCO<sub>3</sub>、ブラインで順次洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、所望の化合物 L14a をオイル (147 mg、0.176 mmol、59%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  6.87 (s,  $1$  H), 6.40 (s,  $1$  H), 5.32 (s,  $2$  H), 4.79 (s,  $1$  H), 4.20 (s,  $1$  H), 3.66 (d,  $J=7.0$  Hz,  $8$  H), 3.60 (dt,  $J=10.0$ ,  $5.1$  Hz,  $4$  H), 3.49–3.45 (m,  $3$  H), 3.31–3.18 (m,  $1$  H), 3.13–3.06 (m,  $1$  H), 2.21 (td,  $J=7.8$ ,  $6.0$  Hz,  $4$  H), 1.88–1.78 (m,  $1$  H), 1.66–1.53 (m,  $7$  H), 1.51–1.42 (m,  $27$  H), 1.36–1.19 (m,  $20$  H)。

## 【0358】

## L14

化合物 L14a (40 mg、0.048 mmol、1 eq) を DCM (2 mL) に溶かした溶液を、TFA (2 mL) で 30 分間処理した。混合物を濃縮し、ヘキサンと共蒸発させ、20 mL の DCM に溶かして、0℃で冷やした。DIEA (34  $\mu$ L、0.192 mmol、4 eq)、続いて 1 mL の DCM に溶かしたブロモ酢酸無水物 (23.63 mg、0.098 mmol、2.05 eq) を添加した。次いで、反応混合物を 0℃で 30 分間、室温で 1.5 時間攪拌し、溶媒を除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、L14 を白色固形物 (18.3 mg、0.022 mmol、46%) として得た。MS (ES<sup>+</sup>)  $m/z$  817.1 ([M+H]<sup>+</sup>), 819.09 ([M+H]<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>)  $\delta$  4.38 (dd,  $J=8.4$ ,  $5.5$  Hz,  $1$  H), 3.92 (q,  $J=11.2$ ,  $10$

. 6 H z , 2 H ) , 3 . 8 4 ( s , 2 H ) , 3 . 6 9 - 3 . 6 1 ( m , 8 H ) , 3 . 5 6 ( t d , J = 5 . 5 , 2 . 6 H z , 4 H ) , 3 . 4 4 - 3 . 3 6 ( m , 4 H ) , 3 . 3 0 - 3 . 1 4 ( m , 2 H ) , 2 . 2 9 ( t , J = 7 . 4 H z , 2 H ) , 2 . 2 1 ( t , J = 7 . 5 H z , 2 H ) , 1 . 9 1 - 1 . 7 8 ( m , 1 H ) , 1 . 7 6 - 1 . 6 7 ( m , 1 H ) , 1 . 6 7 - 1 . 5 4 ( m , 6 H ) , 1 . 4 0 - 1 . 2 9 ( m , 2 0 H ) 。

【実施例 19】

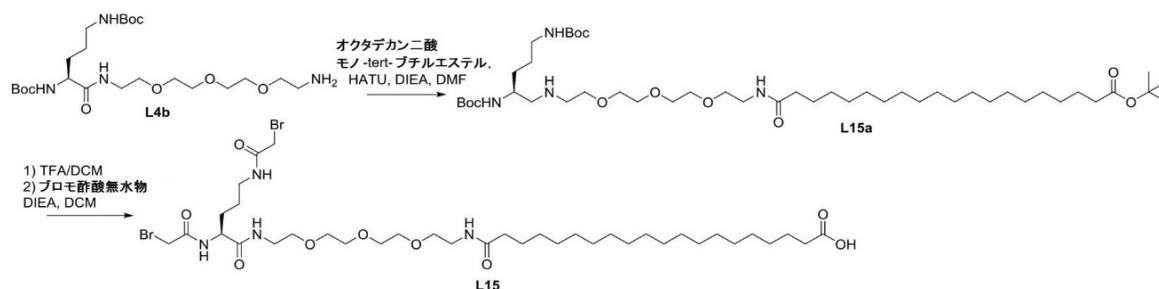
【0359】

L15の合成

【0360】

【化91】

10



【0361】

20

中間体 L15a

20-(tert-ブトキシ)-20-オキソイコサン酸 (360mg、0.90mmol、1.05eq) を DMF (5mL) に溶かした溶液に、1mL の DMF に溶かした HATU (343mg、0.90mmol、1.05eq)、DIEA (300μL、1.71mmol、2eq)、および化合物 L4b (435mg、0.858mmol、1eq) を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。生成物を EtOAc で希釈した。有機質層を 1M HCl、飽和 NaHCO<sub>3</sub>、ブラインで順次洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、所望の化合物 L15a をオイル (555mg、0.625mmol、72%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 6.87 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.76-3.53 (m, 15H), 3.47 (s, 5H), 3.32-3.05 (m, 3H), 2.29-2.17 (m, 4H), 1.90-1.76 (m, 4H), 1.69-1.53 (m, 2H), 1.52-1.41 (m, 33H), 1.36-1.20 (m, 29H)。

30

【0362】

L15

化合物 L15a (100mg、0.112mmol、1eq) を DCM (2mL) に溶かした溶液を、TFA (2mL) で30分間処理した。混合物を濃縮し、ヘキサンと共蒸発させ、20mL の DCM に溶かして、0℃で冷やした。DIEA (79μL、0.45mmol、4eq)、続いて1mL の DCM に溶かしたブロモ酢酸無水物 (60mg、0.231mmol、2.05eq) を添加した。次いで、反応混合物を0℃で30分間、室温で1.5時間攪拌し、溶媒を除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、L15 を白色固形物 (17.5mg、0.02mmol、18%) として得た。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 873.21 ([M+H]<sup>+</sup>), 875.20 ([M+H]<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H NMR (400MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 4.38 (dd, J=8.4, 5.5Hz, 1H), 3.91 (q, J=11.4Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.72-3.61 (m, 8H), 3.56 (td, J=5.5, 2.7Hz, 4H), 3.44-3.35 (m, 5H), 3.30-3.17 (m, 2H), 2.29 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.21 (t, J=7.5Hz, 2H),

40

50

1.92-1.77 (m, 1H), 1.75-1.53 (m, 7H), 1.40-1.27 (m, 27H)。

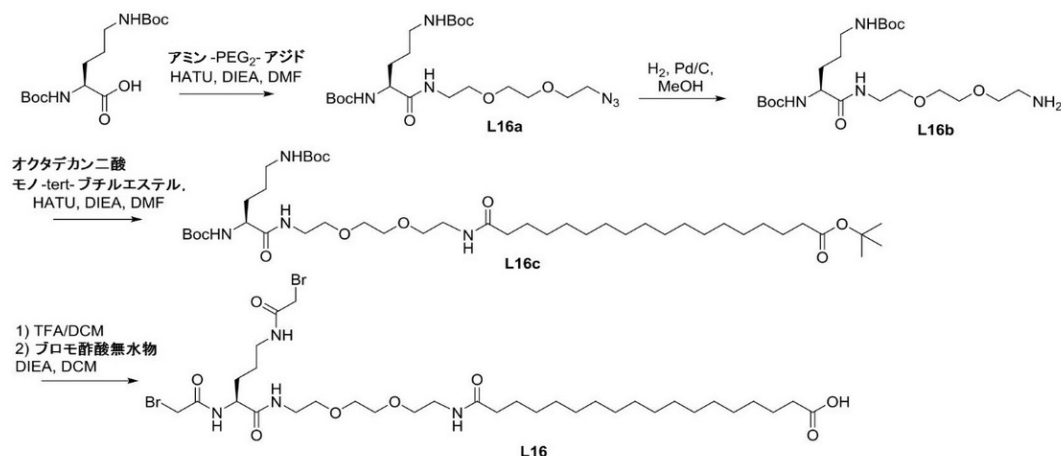
【実施例20】

【0363】

L16の合成

【0364】

【化92】



【0365】

中間体 L16a

Boc-Orn (Boc)-OH (400mg、1.2mmol、1eq)をDMF (10mL)に溶かした溶液に、HATU (504mg、1.32mmol、1.1eq)、DIEA (230μL、1.32mmol、1.1eq)、およびアミン-PEG<sub>2</sub>-N<sub>3</sub> (210mg、1.20mmol、1eq)を1mLのDMFに溶かしたものを添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。生成物をEtOAcで希釈した。有機質層を1M HCl、飽和NaHCO<sub>3</sub>、ブラインで順次洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、所望の化合物L16aをオイル (471mg、0.96mmol、80%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 4.01 (t, J=6.6Hz, 1H), 3.71-3.60 (m, 6H), 3.55 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.41-3.37 (m, 3H), 3.04 (t, J=6.2Hz, 2H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 3H), 1.48-1.39 (m, 18H)。

【0366】

中間体 L16b

化合物L16a (471mg、0.9mmol、1eq)を無水MeOH (10mL)中、アルゴン下で溶かした溶液に、Pd/C (10.2mg、0.09mmol、0.1eq)を添加し、アルゴンはH<sub>2</sub>と置き換えた。反応混合物を室温で6時間攪拌し、セライト上で濾過し、蒸発させることで、化合物L16bをオイル (295.5mg、0.64mmol、71%)として得た。この生成物はさらに精製することなく使用した。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 462.51 ([M+H]<sup>+</sup>)。

【0367】

中間体 L16c

オクタデカン二酸モノtert-ブチルエステル (281mg、0.76mmol、1eq)をDMF (5mL)に溶かした溶液に、1mLのDMFに溶かしたHATU (288mg、0.76mmol、1eq)、DIEA (132μL、0.76mmol、1eq)、および化合物L16b (351mg、0.76mmol、1eq)を添加した。反

応混合物を室温で3時間攪拌した。生成物をEtOAcで希釈した。有機質層を1M HCl、飽和NaHCO<sub>3</sub>、ブラインで順次洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、所望の化合物L16cをオイル(351mg、0.43mmol、57%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 3.61(s, 4H), 3.54(td, J=5.6, 2.3Hz, 4H), 3.40-3.34(m, 4H), 3.04(t, J=6.6Hz, 2H), 2.20(td, J=7.6, 5.9Hz, 4H), 1.77-1.68(m, 2H), 1.64-1.48(m, 2H), 1.48-1.42(m, 28H), 1.35-1.26(m, 26H)。

【0368】

L16

化合物L16c(31mg、0.038mmol、1eq)をDCM(2mL)に溶かした溶液を、TFA(2mL)で30分間処理した。混合物を濃縮し、ヘキサンと共蒸発させ、20mLのDCMに溶かして、0℃で冷やした。DIEA(27μL、0.152mmol、4eq)、続いて1mLのDCMに溶かしたブromo酢酸無水物(21mg、0.078mmol、2.05eq)を添加した。次いで、反応混合物を0℃で30分間、室温で1.5時間攪拌し、溶媒を除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、L16を白色固形物(12.6mg、0.015mmol、41%)として得た。MS(ES<sup>+</sup>) m/z 801.13([M+H]<sup>+</sup>), 803.12([M+H]<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 4.37(dd, J=8.5, 5.4Hz, 1H), 3.91(q, J=11.3Hz, 2H), 3.84(s, 2H), 3.63(s, 4H), 3.57(td, J=5.6, 2.6Hz, 4H), 3.43-3.36(m, 4H), 3.31-3.17(m, 1H), 2.29(t, J=7.4Hz, 2H), 2.21(t, J=7.5Hz, 2H), 1.90-1.79(m, 1H), 1.76-1.54(m, 7H), 1.41-1.30(m, 26H)。

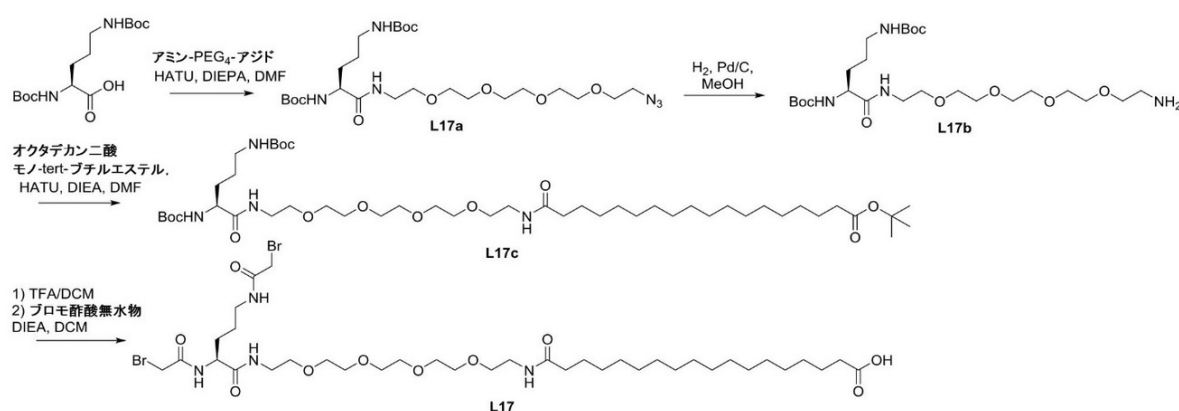
【実施例21】

【0369】

L17の合成

【0370】

【化93】



【0371】

中間体L17a

Boc-Orn(Boc)-OH(400mg、1.2mmol、1eq)をDMF(10mL)に溶かした溶液に、HATU(504mg、1.32mmol、1.1eq)、DIEA(230μL、1.32mmol、1.1eq)、およびアミン-PEG<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>(316mg、1.20mmol、1eq)を1mLのDMFに溶かしたものを添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。生成物をEtOAcで希釈した。有機質層を

1 M HCl、飽和NaHCO<sub>3</sub>、ブラインで順次洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、所望の化合物L17aをオイル(454mg、0.78mmol、66%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 4.04–3.97(m, 1H), 3.71–3.58(m, 14H), 3.54(t, J=5.4Hz, 2H), 3.37(t, J=5.0Hz, 4H), 3.04(t, J=6.6Hz, 2H), 1.75–1.67(m, 1H), 1.62–1.48(m, 3H), 1.48–1.41(m, 18H)。

【0372】

中間体L17b

化合物L17a(454mg、0.9mmol、1eq)を無水MeOH(10mL)中、アルゴン下で溶かした溶液に、Pd/C(8.3mg、0.078mmol、0.1eq)を添加し、アルゴンはH<sub>2</sub>と置き換えた。反応混合物を室温で6時間攪拌し、セライト上で濾過し、蒸発させることで、化合物L17bをオイル(192mg、0.35mmol、45%)として得た。この生成物はさらに精製することなく使用した。

【0373】

中間体L17c

オクタデカン二酸モノtert-ブチルエステル(225mg、0.61mmol、1eq)をDMF(5mL)に溶かした溶液に、1mLのDMFに溶かしたHATU(231mg、0.61mmol、1eq)、DIEA(106μL、0.61mmol、1eq)、および化合物L17b(335mg、0.61mmol、1eq)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。生成物をEtOAcで希釈した。有機質層を1M HCl、飽和NaHCO<sub>3</sub>、ブラインで順次洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、所望の化合物L17cをオイル(178mg、0.20mmol、32%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 5.32(s, 2H), 3.74–3.63(m, 11H), 3.59(dt, J=10.9, 5.0Hz, 4H), 3.52–3.43(m, 4H), 3.27–3.08(m, 2H), 2.22(d, J=7.6Hz, 4H), 1.69–1.52(m, 6H), 1.51–1.42(m, 27H), 1.27(s, 26H)。

【0374】

L17

化合物L17c(45.6mg、0.05mmol、1eq)をDCM(2mL)に溶かした溶液を、TFA(2mL)で30分間処理した。混合物を濃縮し、ヘキサンと共蒸発させ、20mLのDCMに溶かして、0℃で冷やした。DIEA(36μL、0.202mmol、4eq)、続いて1mLのDCMに溶かしたブROMO酢酸無水物(27mg、0.103mmol、2.05eq)を添加した。次いで、反応混合物を0℃で30分間、室温で1.5時間攪拌し、溶媒を除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製を行うことで、L17を白色固形物(14.9mg、0.017mmol、33%)として得た。MS(ES<sup>+</sup>) m/z 889.18([M+H]<sup>+</sup>), 891.17([M+H]<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H NMR(400MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 4.38(dd, J=8.3, 5.5Hz, 1H), 3.92(q, J=11.3Hz, 2H), 3.84(s, 2H), 3.67–3.60(m, 7H), 3.56(td, J=5.5, 3.5Hz, 4H), 3.45–3.35(m, 5H), 3.32–3.15(m, 3H), 2.29(t, J=7.4Hz, 2H), 2.21(t, J=7.5Hz, 2H), 1.90–1.76(m, 1H), 1.74–1.57(m, 7H), 1.41–1.26(m, 25H)。

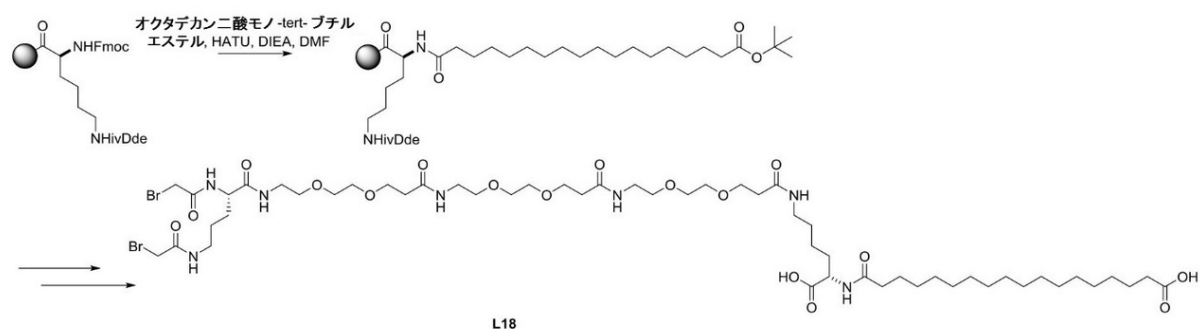
【実施例22】

【0375】

L18の合成

【0376】

【化94】



10

【0377】

一般プロトコルA、B、D（オクタデカン二酸モノー）、C、D（Fmoc-PEG<sub>2</sub>-プロピオン酸）、B（Fmoc-PEG<sub>2</sub>-プロピオン酸）、B、（Fmoc-PEG<sub>2</sub>-プロピオン酸）、B、D（Fmoc-Orn（Fmoc）-OH）、B、E、F。

【0378】

質量検出を伴う半分取HPLCにより粗製物を精製することで、生成物L18を白色固形物（47mg、0.036mmol、10%）として得た。MS（ES<sup>+</sup>）m/z 1276.39（[M+H]<sup>+</sup>）、1278.37（[M+H]<sup>+</sup>）。

20

【0379】

ブロモアセチルペプチドのステープリング（stapling）／コンジュゲーションのための一般手順

ペプチドを2mMの濃度で、1.5eqのブロモアセチルステープルを用いて1：3（v/v）MeCN／30mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>緩衝液（pH8.5）に溶かした。反応混合物のpHをアンモニウム水酸化物で再調整して、ペプチドTFAカウンターイオンにより生じたpHの低下を修正した。特に不溶性物質ペプチドにおいては、より多くのMeCNを添加した。反応物を室温で2～4時間攪拌してから、酢酸を滴下して酸性化を行い、pHを5とした。得られた溶液を凍結乾燥し、逆相HPLCにより精製した。

30

【0380】

ラクタムステープリングのための一般固相プロトコル

各ステープリング位置におけるペプチド-レジンを抱えるアミン側鎖オルソゴナル保護（Dde／Mmt）を、DMF中で1時間かけ肥大させた（swollen）。DMF中の2%ヒドラジン溶液による処置（15分を2回）により、Dde保護基を第1の側鎖から除去した。TNBS検査は陽性であった。以下に特定するリンカー構築ブロックを記載のとおりカップリングし、TNBS検査は陰性であった。溶媒をDCMと交換し、5%TIPSを含有するDCM中の1%TFAによる処置（2分を5回）により、Mmt基を第2の側鎖から除去した。レジンにDCM、DMF中の10%DIEA、DMFで洗浄し、TNBS検査は陽性であった。リンカーを環化し、ステープルのPEG-脂肪酸部分（適用可能な場合）を後述のように延長させた。完全にステープルされたペプチドは、95%TFA、2.5%TIPS、2.5%H<sub>2</sub>Oを用いて3時間かけてレジンから切断した。ペプチド切断混合物を蒸発させてオイルにし、これをトリチュレートしてジエチルエーテルで洗浄し、逆相HPLCにより精製した。Dde／Alloc保護スキームもこの手法に使用可能であるが、これには、Allocアリル部分の併発的な減少を防止するためにスカベンジャーとしてDde脱保護カクテルへのアリルアルコールの添加が必要となる。

40

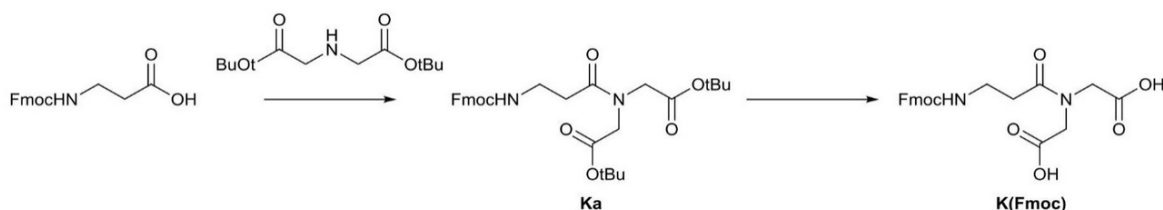
【0381】

K（Fmoc）リンカーの合成

【0382】

50

## 【化 9 5】



## 【0383】

中間体 K a

## 【0384】

Fmoc-β-Ala-OH (1.00 g、3.21 mmol) とジ-tert-ブチルイミノジアセテート (0.461 g、2.68 mmol) を、100 mL の DCM に懸濁させた。HATU (1.02 g、2.68 mmol) と DIEA (3.32 mL、12.8 mmol) を添加し、反応物を室温で 3.5 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣は MeOH に溶かし、フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル (ヘキサン/EtOAc) 上で精製を行うことで、生成物を白色固形物 (0.802 g、56%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.78 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 5.66 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.56 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.49 (s, 18H)。

## 【0385】

K (Fmoc) リンカー

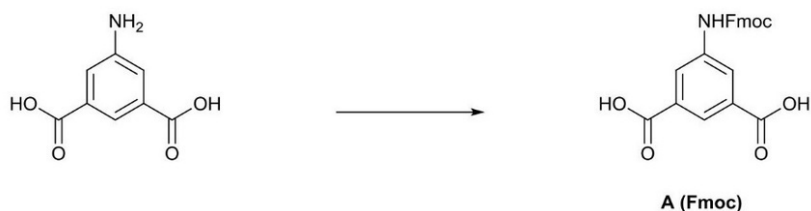
化合物 Ka を、20 mL の 1 : 1 TFA / DCM により 2 時間かけて処理した。溶媒を蒸発させ、残渣をトリチュレートしてジエチルエーテルで洗浄することで、K (Fmoc) リンカーを白色固形物 (0.371 g、58%) として得た。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 427.15 ([M+H]<sup>+</sup>)。

## 【0386】

A (Fmoc) リンカーの合成

## 【0387】

## 【化 9 6】



## 【0388】

5-アミノイソフタル酸 (1.00 g、5.5 mmol) をジオキサン 10 mL に溶かした溶液を、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.46 g、5.5 mmol) を水 15 mL に溶かした脱気溶液に添加した。次いで、溶液を氷上で冷やし、Fmoc 塩化物 (1.42 g、5.5 mmol) をジオキサン 10 mL に溶かした溶液を、15 分かけ攪拌しながら滴下した。次いで、反応物を 1 時間、次いで室温で 24 時間攪拌した。ジオキサンを真空下で除去し、残りの水溶液を 1 M HCl で酸性化させた。次いで、得られた固形沈殿物をジエチルエーテル (10 mL で 4 回) で洗浄し、EtOAc に再び溶かし、濾過し、ブラインで洗浄

し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮することで、A (Fmoc) リンカーを白色固形物 (119mg、5%) として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.24 (s, 2H), 10.12 (s, 1H), 8.33 (d,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 2H), 8.12 (t,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.91 (d,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 2H), 7.76 (dd,  $J=7.6, 1.2\text{ Hz}$ , 2H), 7.43 (t,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 2H), 7.36 (td,  $J=7.6, 1.2\text{ Hz}$ , 2H), 4.50 (d,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 2H), 4.33 (t,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 1H)。

【0389】

「A1」および「K1」シリーズの単純なラクタムステーブルのための一般プロトコルG リンカーカップリングにおいて、DMF中のHATU (4eq) とDIEA (4eq) (2時間を1回) を使用して、適切な二酸性構築ブロック (2eq) を取り付け付けた。環化工程は、DMF中のHATU (1eq) とDIEA (2eq) (2時間を1回) を使用して達成した。

10

【0390】

「K」PEG 脂肪酸の三機能性ラクタムステーブルのための一般プロトコルH

リンカーカップリングにおいて、構築ブロックK (Fmoc) リンカー (2eq) の分子内の対称的な無水物のカップリングを、乾燥DCM中のDIC (2eq) と触媒DMA Pを使用して、室温で10分間行った。ペプチドレジン溶媒をDCMと交換し、次いで無水物を添加して一晩攪拌した。レジンを出してDCMとDMFで洗浄した。DMF中のDIC (1eq) およびHOBtまたはHOAt (1eq) を用いた処理によりリンカーを一晩かけて環化し、TNBS検査は陰性であった。残る環化されていないリンカーを、DMF中の10%無水酢酸を用いた処理 (30分) によりキャッピングした。DMF中の20%ピペリジンを用いた処理 (10分を2回) により、リンカーFmoc群を脱保護した。TNBSは陽性であった。脱保護サイクル (5+10分、室温) のためにDMF中の20%ピペリジンを使用し、標準カップリング化学法: DMF中の構築ブロック (3eq)、HATU (3eq)、およびDIEA (6eq) (室温で1時間) を介して、続くステーブルPEGおよび脂肪酸構築ブロックを、リンカーを含まないアミンに連続して取り付け付けた。

20

【0391】

「A」PEG 脂肪酸の三機能性ラクタムステーブルのための一般プロトコルI

リンカーカップリングにおいて、DMF中のHATU (4eq) とDIEA (4eq) (2時間を1回) を使用して、構築ブロックA (Fmoc) リンカー (2eq) を取り付け付けた。環化工程は、DMF中のHATU (1eq) とDIEA (2eq) (2時間を1回) を使用して達成した。残る環化されていないリンカーを、DMF中の10%無水酢酸を用いた処理 (30分) によりキャッピングした。DMF中の20%ピペリジンを用いた処理 (10分を2回) により、リンカーFmoc群を脱保護した。アニリン窒素ではTNBS検査が陽性であることを観察することはできなかった。DMF中のHATU (3eq) とDIEA (6eq) (1時間を4回、室温) を使用して、またはDCM中のDIC/DMA Pを使用して対称的な無水物として (2時間、室温)、Fmoc- $\beta$ -Ala-OH (3eq) をカップリングした。脱保護サイクル (5+10分、室温) のためにDMF中の20%ピペリジンを使用し、標準カップリング化学法: DMF中の構築ブロック (3eq)、HATU (3eq)、およびDIEA (6eq) (室温で1時間) を介して、続くステーブルPEGおよび脂肪酸構築ブロックを、リンカーを含まないアミンに連続して取り付け付けた。

30

40

【0392】

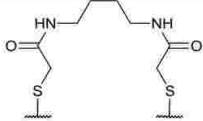
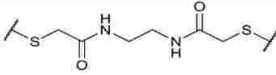
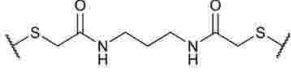
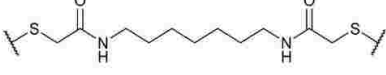
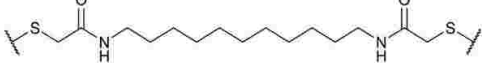
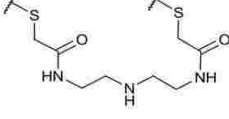
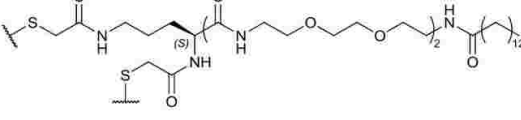
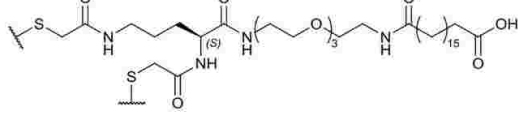
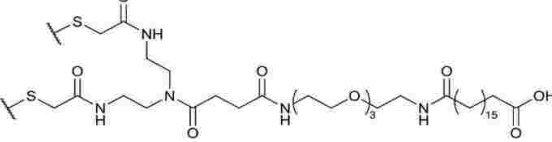
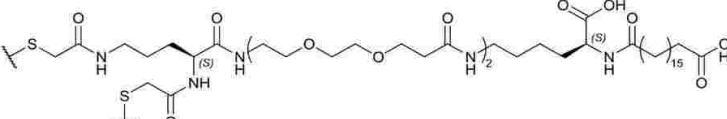
いくつかの実施形態では、本明細書に記載のペプチドコンジュゲートは、表2のステーブルを含む。

【0393】

50

【表 2 - 1】

表 2

| Ex. | ID  | 構造                                                                                   |
|-----|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | L1  |     |
|     | L1B |     |
| 3   | L1C |     |
| 4   | L1D |    |
| 5   | L1E |    |
| 6   | L1F |     |
| 7   | L1G |    |
| 8   | L3  |  |
| 9   | L4  |  |
| 10  | L4A |  |
| 11  | L5  |  |

【 0 3 9 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

| Ex. | ID     | 構造 |
|-----|--------|----|
| 12  | L5A    |    |
|     | C20L5A |    |
| 13  | L6     |    |
| 14  | L7     |    |
| 15  | L8     |    |
| 16  | L9     |    |
| 17  | L12    |    |
|     | L13    |    |

【 0 3 9 5 】

10

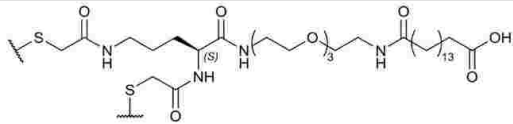
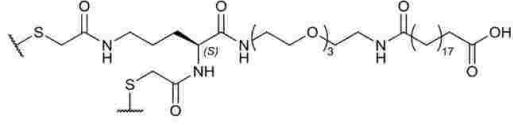
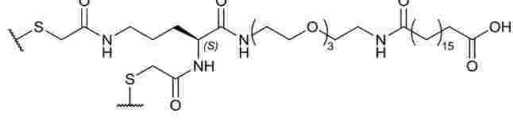
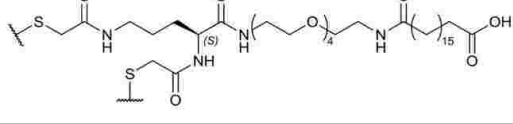
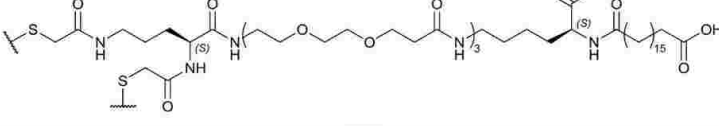
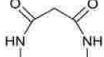
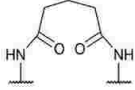
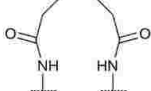
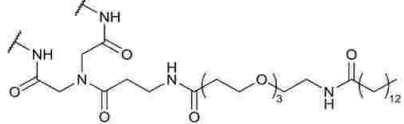
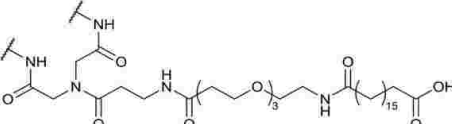
20

30

40

50

【表 2 - 3】

| Ex. | ID  | 構造                                                                                   |
|-----|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 18  | L14 |    |
| 19  | L15 |    |
| 20  | L16 |    |
| 21  | L17 |    |
| 22  | L18 |    |
|     | K1  |    |
|     | K1C |   |
|     | K1F |   |
|     | K1H |   |
|     | K3  |  |
|     | K4  |  |

【 0 3 9 6】

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

| Ex. | ID | 構造 |
|-----|----|----|
|     | K5 |    |
|     | A1 |    |
|     | A5 |    |

【 0 3 9 7 】

【化 9 7】

“{-S”

は、システイン、ホモシステイン、2-アミノ-5-メルカプトペンタン酸、または2-アミノ-6-メルカプトヘキサン酸残基の部分であり、

【 0 3 9 8 】

【化 9 8】

“{-NH”

は、リシン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリシン残基の部分である。

【 0 3 9 9 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のペプチドコンジュゲートは、表 3 に示すとおりである。

【 0 4 0 0 】

## 【表 3 - 1】

表 3: ペプチドコンジュゲート

| コンジュゲート | 配列                                                  | コンジュゲーション位置 | ステープル/<br>HEM |
|---------|-----------------------------------------------------|-------------|---------------|
| 1       | GLP2-2G-1-EX4<br>(配列番号 1)                           | 17, 24      | L5A           |
| 2       | GLP2-2G-10Nle-1-EX4<br>(配列番号 2)                     | 17, 24      | L5A           |
| 3       | GLP2-2G-10L-1-EX4<br>(配列番号 3)                       | 17, 24      | L5A           |
| 4       | GLP2-2G-10I-1-EX4<br>(配列番号 4)                       | 17, 24      | L5A           |
| 5       | GLP2-2G-10Aib-1-EX4<br>(配列番号 5)                     | 17, 24      | L5A           |
| 6       | GLP2-2G-10Nva-1-EX4<br>(配列番号 6)                     | 17, 24      | L5A           |
| 7       | GLP2-2G-10V-1-EX4<br>(配列番号 7)                       | 17, 24      | L5A           |
| 8       | GLP2-2G-5-EX4<br>(配列番号 8)                           | 9, 16       | L5A           |
| 9       | GLP2-2G-5-EX4<br>(配列番号 8)                           | 9, 16       | L4A           |
| 10      | GLP2-2G-6-EX4<br>(配列番号 9)                           | 11, 18      | L5A           |
| 11      | GLP2-2G-10Nle-1K-EX4<br>(配列番号 10)                   | 17, 24      | K5            |
| 12      | GLP2-2G-10Nle-11f-1K-EX4<br>(配列番号 11)               | 17, 24      | K5            |
| 13      | GLP2-2G-10Nle-12S-13L-1K-EX4<br>(配列番号 12)           | 17, 24      | K5            |
| 14      | GLP2-2G-10Nle-13A-14Nle-1K-EX4<br>(配列番号 13)         | 17, 24      | K5            |
| 15      | GLP2-2G-10Nle-13Nle-14Nle-1K-EX4<br>(配列番号 14)       | 17, 24      | K5            |
| 16      | GLP2-2G-10Nle-11A-13A-14Nle-16A-1K-EX4<br>(配列番号 15) | 17, 24      | K5            |
| 17      | GLP2-2G-1K-EX4<br>(配列番号 16)                         | 17, 24      | K5            |
| 18      | GLP2-2G-11f-1K-EX4<br>(配列番号 17)                     | 17, 24      | K5            |
| 19      | GLP2-2G-1K-EX4<br>(配列番号 16)                         | 17, 24      | K1            |
| 20      | GLP2-2G-1K-EX4<br>(配列番号 16)                         | 17, 24      | A1            |
| 21      | GLP2-2G-1K-EX4<br>(配列番号 16)                         | 17, 24      | K1F           |
| 22      | GLP2-2G-1K-EX4                                      | 17, 24      | K1H           |

## 【 0 4 0 1】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

| コンジュゲート | 配列                                                               | コンジュゲーション位置 | ステープル/<br>HEM |
|---------|------------------------------------------------------------------|-------------|---------------|
|         | (配列番号 16)                                                        |             |               |
| 23      | GLP2-2G-5K-EX4<br>(配列番号 18)                                      | 9, 16       | K5            |
| 24      | GLP2-2G-10Nle-5K-EX4<br>(配列番号 19)                                | 9, 16       | K5            |
| 25      | GLP2-2G-10m-EX4<br>(配列番号 20)                                     | 17, 24      | K5            |
| 26      | HGDGSFSDEMNTILDNCA<br>ARDFICWLIQTKITD (配列<br>番号 21)              | 17, 24      | L5A           |
| 27      | HGDGSFSDE(Nle)NTILDN<br>CAARDFICWLIQTKITD<br>(配列番号 22)           | 17, 24      | L5A           |
| 28      | HGDGSFSDELNTILDNCA<br>ARDFICWLIQTKITD (配列<br>番号 23)              | 17, 24      | L5A           |
| 29      | HGDGSFSDEINTILDNCA<br>ARDFICWLIQTKITD (配列<br>番号 24)              | 17, 24      | L5A           |
| 30      | HGDGSFSDE(Aib)NTILDN<br>CAARDFICWLIQTKITD<br>(配列番号 25)           | 17, 24      | L5A           |
| 31      | HGDGSFSDE(Nva)NTILDN<br>CAARDFICWLIQTKITD<br>(配列番号 26)           | 17, 24      | L5A           |
| 32      | HGDGSFSDEVNTILDNCA<br>ARDFICWLIQTKITD (配列<br>番号 27)              | 17, 24      | L5A           |
| 33      | HGDGSFSDCMNTILDCLA<br>ARDFINWLIQTKITD (配列<br>番号 28)              | 9, 16       | L5A           |
| 34      | HGDGSFSDCMNTILDCLA<br>ARDFINWLIQTKITD (配列<br>番号 28)              | 9, 16       | L4A           |
| 35      | HGDGSFSDEMCTILDNLC<br>ARDFINWLIQTKITD (配列<br>番号 29)              | 11, 18      | L5A           |
| 36      | HGDGSFSDE(Nle)NTILDN<br>KAARDFIKWLIQTKITD<br>(配列番号 30)           | 17, 24      | K5            |
| 37      | HGDGSFSDE(Nle)(D-<br>Phe)TILDNKAARDFIKWLI<br>QTKITD<br>(配列番号 31) | 17, 24      | K5            |
| 38      | HGDGSFSDE(Nle)NSLLDN<br>KAARDFIKWLIQTKITD<br>(配列番号 32)           | 17, 24      | K5            |
| 39      | HGDGSFSDE(Nle)NTA(Nle)<br>DNKAARDFIKWLIQTKIT<br>D (配列番号 33)      | 17, 24      | K5            |

【 0 4 0 2 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

| コンジュゲート | 配列                                                      | コンジュゲーション位置 | ステップ<br>ル/<br>HEM |
|---------|---------------------------------------------------------|-------------|-------------------|
| 40      | HGDGSFSDE(Nle)NT(Nle)(Nle)DNKAARDFIKWLIQTKITD (配列番号 34) | 17, 24      | K5                |
| 41      | HGDGSFSDE(Nle)ATA(Nle)DAKAARDFIKWLIQTKITD (配列番号 35)     | 17, 24      | K5                |
| 42      | HGDGSFSDEMNTILDNKAARDFIKWLIQTKITD (配列番号 36)             | 17, 24      | K5                |
| 43      | HGDGSFSDEM(D-Phe)TILDNKAARDFIKWLIQTKITD (配列番号 37)       | 17, 24      | K5                |
| 44      | HGDGSFSDEMNTILDNKAARDFIKWLIQTKITD (配列番号 36)             | 17, 24      | K1                |
| 45      | HGDGSFSDEMNTILDNKAARDFIKWLIQTKITD (配列番号 36)             | 17, 24      | A1                |
| 46      | HGDGSFSDEMNTILDNKAARDFIKWLIQTKITD (配列番号 36)             | 17, 24      | K1F               |
| 47      | HGDGSFSDEMNTILDNKAARDFIKWLIQTKITD (配列番号 36)             | 17, 24      | K1H               |
| 48      | HGDGSFSDKMNTILDKLAARDFINWLIQTKITD (配列番号 38)             | 9, 16       | K5                |
| 49      | HGDGSFSDK(Nle)NTILDKLAARDFINWLIQTKITD (配列番号 39)         | 9, 16       | K5                |
| 50      | HGDGSFSDEMNTILDN(Orn)AARDFI(Orn)WLIQTKITD (配列番号 40)     | 17, 24      | K5                |

## 【0403】

実施例 A : *In vitro*での GLP-2 受容体活性化レポーターアッセイ (受容体媒介型 cAMP 合成)

10% FBS の存在下で cAMP 応答要素 (CRE) により誘導されるルシフェラーゼレポーターおよびヒト GLP-2 R を過剰発現する安定した HEK293 細胞株を使用して、GLP-2 R 活性化におけるペプチドの活性と効力を判定した。GLP2-2G (テデュグルチド) は陽性対照として使用した。

## 【0404】

HEK293-GLP-2R-CRE 細胞を、384 ウェルプレート中、5000 細胞 / ウェルの密度で蒔き、10% FBS を含む DMEM 中で 18 時間、37℃ および 5% CO<sub>2</sub> で培養した。細胞は用量に依存する形でペプチドにより 16 時間処理し、製造者の指示に従い One-Glo (Promega, WI) ルシフェラーゼ試薬を使用して、受容体活性化を発光強度により認めた。GraphPad Prism 6 ソフトウェア (GraphPad, San Diego, CA) を使用して、各ペプチドの EC<sub>50</sub> を求めた。アッセイは 3 通り行い、3 つの独立した実験で結果を得た。結果は以下の表 4 に示す。

【0405】

【表4】

表4

| コンジュ<br>ゲート | GLP-2R - cAMP 0% FBS /nM | GLP-2R - cAMP 10% FBS /nM |
|-------------|--------------------------|---------------------------|
| 1           | 0.92                     | 20.95                     |
| 2           | 0.44                     | -                         |
| 3           | 0.87                     | -                         |
| 5           | 8.71                     | -                         |
| 6           | 5.74                     | -                         |
| 7           | 1.45                     | -                         |
| 8           | 2.44                     | 44.84                     |
| 10          | 2.09                     | 102.1                     |
| 11          | 0.64                     | 1.57                      |
| 12          | 2.13                     | -                         |
| 13          | 3.782                    | -                         |
| 14          | 2.683                    | -                         |
| 15          | 1.989                    | -                         |
| 16          | 1.334                    | -                         |
| 17          | 1.07                     | -                         |
| 18          | 1.41                     | -                         |
| 19          | 0.15                     | -                         |
| 20          | 0.09                     | -                         |
| 21          | 0.14                     | -                         |
| 22          | 0.23                     | -                         |
| 23          | 1.25                     | -                         |
| 24          | 8.36                     | -                         |
| 25          | 2.11                     | -                         |

【0406】

実施例B：マウスにおけるペプチドの薬物動態（半減期）

GLP-2 アゴニストの *in vivo* 半減期を求めるべく、オスのCD1マウス（ $n = 1$  群につき4匹）に対してペプチド  $10 \text{ nmol/kg}$  を静脈注射または皮下注射することにより、薬物動態（PK）試験を行った。*in vitro* でのGLP-2R媒介型細胞ベースのレポーターアッセイを使用して、様々な時点（5分、30分、1時間、3時間、7時間、24時間）におけるペプチドの血漿レベルを求めた。静脈内投与または皮下投与後に推計した末端半減期を以下の表5に示す。

【0407】

簡潔に言えば、Charles River LaboratoryのメスのCD-1マウス（ $n = 1$  群につき4匹）を一晩絶食させて、各ペプチド  $100 \mu\text{L}$  をリン酸緩衝生理食塩水に溶かして静脈内（*iv*）または皮下（*sc*）投与した。30分の時点で出血した直後、マウスに食物を与えた。血液を抽出してヘパリンチューブに移し、 $3000 \text{ g}$  で15分間遠心分離を行った。その結果表面に血漿が浮かび、これをペプチド濃度判定のために  $-80^\circ\text{C}$  で保管した。各時点での血漿中のペプチド濃度は、*in vitro* での細胞ベースの活性アッセイにより求めた。HEK293-GLP-2R-CRE細胞を、様々な時点で血漿試料により処理して（5点の用量応答、各血漿試料において希釈は1：10から始め1：100までとする）、10% FBSを含むDMEMにおいて16時間、 $37^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  でインキュベートし、次いでホタルルシフェラーゼ活性を測定した。同時

に、同ペプチドを使用して、Bottom、Top、EC50、およびヒルスロープにおける標準曲線およびパラメータを取得した。各血漿試料における相対発光量（RLU）を使用して、標準曲線（ $RLU = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{(\log EC50 - \text{Conc})})$  ヒルスロープ）から導いたパラメータを用いて血漿中のペプチド濃度（nmol/L）を算出した。WinNonLin Phoenix software（Pharsight Corp, St. Louis, MO）を使用し、血漿中のペプチド濃度を取得して時点に対してプロットすることで、各ペプチドのin vivo半減期を取得した。

【0408】

【表5】

表5

| コンジュゲート | マウス T1/2 /h  | マウス CL /(mL/h/kg) | カニクイザル T1/2 /h | カニクイザル CL /(mL/h/kg) |
|---------|--------------|-------------------|----------------|----------------------|
| 1       | 9.81 ± 0.94  | 9.47 ± 3.09       | 71.9 ± 7.02    | 0.66 ± 0.04          |
| 2       | 6.6 ± 0.26   | 68.4 ± 10.2       | 49.8 ± 4.72    | 1.39 ± 0.27          |
| 8       | 11.18 ± 1.96 | 6.43 ± 0.39       | -              | -                    |
| 11      | 8.59 ± 0.45  | 6.06 ± 1.8        | -              | -                    |
| 17      | 8.53 ± 0.044 | 14.4 ± 2.03       | -              | -                    |

【0409】

実施例C：ヒトGLP2Rに対する長期間作用型GLP2Rアゴニストのin vitroでの効力

本実施例では、GLP2Rに対する長期間作用型GLP2の効力を査定した。GLP2R活性の増加に起因して、665/615の比での減少により遊離cAMPの増加を認めた。

【0410】

GLP2-2G（テデュグルチド）は陽性対照として使用した。図1Aに表すように、テデュグルチド濃度が増加すると、665/615の比が低下し、これによりGLP2Rの活性増加が認められる。GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5、GLP2-2G-1-EX4-L5A、およびGLP2-2G-10Nle-1-EX4-L5Aの濃度の変動は、テデュグルチドと同様の活性値をもたらした。このデータより、表6に見られるようにIC50値を算出した。図1Bに表すように、10%ウシ胎仔血清を本アッセイに加えると、テデュグルチド曲線は長期間作用型GLP2Rアゴニストの曲線より急勾配になった。表6に列記するように、得られたIC50値は、3つのすべての長期間作用型GLP2Rアゴニストにおいてより高くなった。

【0411】

【表6】

表6: 長期間作用型 GLP2R アゴニストの IC50 値

|                         | IC50 [nM] (血清なし) |       | IC50 [nM] (血清) |       |
|-------------------------|------------------|-------|----------------|-------|
|                         | 平均               | STDEV | 平均             | STDEV |
| テデュグルチド                 | 0.23             | 0.03  | 0.14           | 0.06  |
| GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5 | 0.67             | 0.24  | 5.12           | 1.16  |
| GLP2-2G-1-EX4-L5A       | 1.18             | 0.31  | 8.46           | 2.53  |
| GLP2-2G-10Nle-EX4-L5A   | 1.25             | 0.28  | 7.9            | 2.09  |

【0412】

実施例D：マウスGLP2Rに対する長期間作用型GLP2Rアゴニストのin vitroでの効力

マウス GLP2R に対する長期間作用型 GLP2R アゴニストの効力を求めた。GLP2R 活性の増加に起因して、665 / 615 の比での減少により遊離 cAMP の増加を認めた。

【0413】

図2に表すように、665の蛍光と615の蛍光との比を分子濃度に対してプロットし、このデータを使用してIC<sub>50</sub>値を算出し、これを表7に列記する。テデュグルチド（GLP2-2G）とアプラグルチド（合成GLP-2アナログ）を陽性対照として使用した。長期間作用型GLP2RアゴニストのIC<sub>50</sub>値は、テデュグルチドおよびアプラグルチドと同様の範囲にあることが分かり、これにより、長期間作用型GLP2RアゴニストはマウスGLP2Rに対して比較的効力を示すことを認めた。

【0414】

【表7】

表7: マウス GLP2R における長期間作用型 GLP2R アゴニストの IC<sub>50</sub> 値

| mGLP-2R                 | IC <sub>50</sub> [nM] |
|-------------------------|-----------------------|
| テデュグルチド                 | 0.07                  |
| GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5 | 0.19                  |
| GLP2-2G-1-EX4-L5A       | 0.21                  |
| GLP2-2G-10Nle-1-EX4-L5A | 0.30                  |
| アプラグルチド                 | 0.04                  |

【0415】

実施例E：カニクイザル GLP2R に対する長期間作用型 GLP2R アゴニストの *in vitro* での効力

カニクイザル GLP2R に対する長期間作用型 GLP2R アゴニストの効力を求めた。カニクイザルに対する長期間作用型 GLP2R アゴニストの効力を求めるべく、図3に表すように、615対665の比を濃度 nM に対してプロットした。図3のデータを使用してEC<sub>50</sub>を算出し、この値は表8に列記する。長期間作用型GLP2RアゴニストのEC<sub>50</sub>値は0.119 nM ~ 0.156 nM の範囲内にあり、これにより、長期間作用型GLP2RアゴニストはカニクイザルGLP2Rに対して比較的効力を示すことを認めた。

【0416】

【表8】

表8: カニクイザルの EC<sub>50</sub> 値

|                         | EC <sub>50</sub> [nM] |
|-------------------------|-----------------------|
| テデュグルチド                 | 0.009                 |
| GLP2-2G-1-EX4-L5A       | 0.147                 |
| GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5 | 0.119                 |
| GLP2-2G-10Nle-1-EX4-L5A | 0.156                 |

【0417】

実施例F：長期間作用型 GLP2R アゴニストは、他のG-タンパク質結合受容体よりもGLP2Rに対して高度に選択的であった。

この実施例では、他のG-タンパク質結合受容体（GPCR）に対する安定したGLP2Rアゴニストの効果を査定した。

【0418】

GLP2R活性の増加に起因して、665 / 615 の比での減少により遊離 cAMP の増加を認めた。

【0419】

図4Aに表すように、GLP2も被験対象の安定化分子（GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5またはGLP2-2G-10Nle-1-L5A）も、様々な濃度のセマグルチド、すなわちGLP-1Rアゴニストにより生じる変化と比べて、GLP-1Rの活性値にいかなる顕著な変化も生じなかった。IC<sub>50</sub>値を算出し、表9に列記すると、この値は陽性対照であるセマグルチドよりも極めて高かった。これにより、GLP-1Rが活性化される前に、極めて高濃度のGLP2と長期間作用型GLP2Rアゴニストが必要であることを認めた。

【0420】

【表9】

表9: 他のGPCRにおける安定化されたGLP2RアゴニストのIC<sub>50</sub>

| 分子                      | IC <sub>50</sub> [nM] |      |      |
|-------------------------|-----------------------|------|------|
|                         | GLP-1R                | GCGR | GIPR |
| セマグルチド                  | 0.07                  | -    | -    |
| グルカゴン                   | -                     | 0.04 | -    |
| GIP                     | -                     | -    | 0.02 |
| GLP-2                   | >500                  | >500 | >500 |
| GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5 | 243.30                | >500 | >500 |
| GLP2-2G-10Nle-1-L5A     | >500                  | >500 | >500 |

【0421】

図4Bに表すように、長期間作用型GLP2Rアゴニストでは、 $10^{-2} \sim 10^2$  nmの間の濃度範囲にわたり、GCGR活性値に変化は生じなかった、しかし、グルカゴン濃度を上昇させると、GCGRの活性値に影響が及んだ。グルカゴンのIC<sub>50</sub>は0.04であり、この値は低濃度でGCGRの活性値に影響を及ぼすことが認められるが、表9に列記されるように、GLP2と長期間作用型GLP2RアゴニストのIC<sub>50</sub>は、500を超えていた。

【0422】

図4Cに表すように、長期間作用型GLP2Rアゴニストでは、 $10^{-2} \sim 10^2$  nmの間の濃度範囲にわたり、GCGR活性値にも変化は生じなかった、しかし、GIP濃度を上昇させると、GIPRの活性値に影響が及んだ。表9に列記するようにIC<sub>50</sub>値を算出した。GIPのIC<sub>50</sub>は0.04であり、この値はGIPRの活性値に影響を及ぼす際に比較的有効であったことが認められる。しかし、GLP2と長期間作用型GLP2RアゴニストIC<sub>50</sub>値は、500を超えていた。

【0423】

さらに、GLP2-2G-1-EX4-L5AとGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5を、DiscoverRxによりgpcrMAXパネルに対してプロファイルした（profiled）。168個のGPCR標的を、アゴニストおよびアンタゴニストのプライマリスクリンにより検査した。本アッセイは、PathHunter  $\beta$ -アレスチン酵素フラグメント相補性（EFC）技術を利用して実施した。アゴニストモードでは、活性が30%を超える標的はGLP2を除き特定されなかった。アンタゴニストモードでは、阻害が35%を超える標的は特定されなかった。

【0424】

実施例G：様々な温度での長期間作用型GLP2Rアゴニストの安定性

この実施例では、様々な温度で長期間にわたり安定したGLP2Rアゴニストの安定性を査定した。

【0425】

図5Aに表すように、GLP2-2G-1-EX4-L5A（GLP2-L5A）とGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-L5A（GLP2-K5）は、4℃で4日間

安定している。図 5 B に表すように、25℃では、3%の酸化を GLP2-2G-1-EX4-L5A において観察したが、GLP2-2G-1-ONle-1K-EX4-K5 は 4 日間、適度にインタクト (i n t a c t) であった。37℃では、11%の酸化を GLP2-2G-1-EX4-L5A において観察し、+12Da 不純物においては 2 日目に 4%の増加を観察した。図 5 C に表されるように、GLP2-2G-1-ONle-1K-EX4-K5 における 4 日間のインタクトペプチドの割合は、GLP2-2G-1-EX4-L5A よりも高かった。70℃ (強制的な分解) では、両ペプチドにおいて多くのラセミ化生成物が存在した。図 5 D に表されるように、70℃で 4 日間では、インタクトペプチドの割合は、GLP2-2G-1-EX4-L5A と GLP2-2G-1-ONle-1K-EX4-K5 の両方において 50%未満であった。

【0426】

実施例 H：様々な溶液中の長期間作用型 GLP2R アゴニストの安定性

表 10 に列記されるように、0 時間での様々な溶液中の化合物の安定性を測定した。GLP2-2G-1-EX4-L5A と GLP2-2G-1-ONle-1-EX4-L5A 両方において、24 時間で標的化合物は検出されなかった。GLP2-2G-1-ONle-1K-EX4-K5 では、24 時間でグルタチオン群において良好な保護を認めた。全体として、このことから、最も安定したペプチドは GLP2-2G-1-ONle-1-EX4-L5A であり、安定が最小のペプチドは GLP2-2G-1-EX4-L5A であったことが認められた。

【0427】

【表 10】

表 10: 0 時間での様々な溶液中の化合物の安定性

| 条件                                                   | GLP2-2G-1-EX4-L5A   | GLP2-2G-10Nle-1-EX4-L5A | GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5 |
|------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------|-------------------------|
| PBS 中のペプチド                                           | 高純度                 | 高純度                     | 高純度                     |
| + 3% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>                   | ペプチドの 100%分解        | ペプチドの 100%分解            | ペプチドの 100%分解            |
| + 3% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + 10 mM Met       | 保護なし (ペプチドの 100%分解) | 保護なし (ペプチドの 100%分解)     | ペプチドの 38%分解             |
| + 3% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + 100 mM Met      | 保護なし (ペプチドの 100%分解) | 保護良好 - 分解の兆候なし          | 保護良好 - 分解の兆候なし          |
| + 3% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + 10 mM グルタチオン    | 92% Met 酸化 - 溶解度に問題 | 保護良好 - 分解の兆候なし          | 保護良好 - 分解の兆候なし          |
| + 3% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + 100 mM グルタチオン   | 92% Met 酸化          | 保護良好 - わずかな分解           | 保護良好 - わずかな分解           |
| + 3% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + 0.27% m-クレゾール   | 保護なし (ペプチドの 100%分解) | 保護なし (ペプチドの 100%分解)     | 保護なし (ペプチドの 100%分解)     |
| + 3% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + 1.2 mg/mL NaMBS | 92% Met 酸化          | 保護良好 - わずかな分解           | 保護良好 - わずかな分解           |

【0428】

実施例 E：液体および固体形態にあるチオエーテルペプチドの長期安定性

この実施例では、チオエーテルペプチドの長期安定性を試験した。

【0429】

チオエーテルペプチドの安定性を、湿式酸化に対して測定した。10 日後に Met 酸化を GLP2-2G-1-EX4-L5A に観察し、16%の分解を観察した。GLP2-2G-1-ONle-1-EX4-L5A は、湿式酸化に対してより安定していた。これにより、チオエーテル架橋が少なくとも 10 日間、酸化に対して安定していることが認められた。

【0430】

粉体は HCl 塩として 4℃で保管した。4 か月後、GLP2-2G-1-EX4-L5

A (GLP2-L5A) に対する Met 酸化の兆候は認められなかった。同様に、7 か月後も GLP2-2G-1-EX4-L5A (GLP2-L5A) に対する Met 酸化の兆候は認められなかった。

【0431】

実施例 F：様々な pH 値での長期間作用型 GLP2 R アゴニストの安定性

ペプチドの安定性を、pH 値および温度の範囲にわたり測定した。

【0432】

pH 3.3、室温において、GLP2-2G-1-EX4-L5A (GLP2-L5A) は4日間にわたり100%安定していた。図6Aに表すように、GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5も安定しており、ペプチドの95%は5日までインタクトなままであった。図6Bに表すように、GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5とGLP2-2G-1-EX4-L5A (GLP2-L5A) は、室温のときと比べ、pH 3.3、37℃ではあまり安定しなかった。37℃では、GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5とGLP2-2G-1-EX4-L5A (GLP2-L5A) は、pH 3.4 (−18Da および −775Da) で主要加水分解を受けた。加えて、GLP2-2G-1-EX4-L5A (GLP2-L5A) は、pH 4.6 では可溶性でなかった。

【0433】

図6Cに表すように、GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5とGLP2-2G-1-EX4-L5A (GLP2-L5A) はともに、pH 7.5、室温では4日間、100%安定していた。図6Dに表すように、37℃では、GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5は1%の分解を受け、L5Aは1%の分解を受けた。図6Eに表すように、GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5とGLP2-2G-1-EX4-L5A (GLP2-L5A) はともに、pH 8.9、室温では4日間、100%安定していた。図6Fに表すように、37℃および pH 8.9 では、GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5は1%の分解を受け、GLP2-2G-1-EX4-L5A (GLP2-L5A) は1%の分解を受けた。

【0434】

実施例 G：肝細胞中の長期間作用型 GLP2 R アゴニストの安定性

長期間作用型 GLP2 R アゴニストの肝細胞安定性を経時的に測定した。図7Aに表すように、GLP2-2G-1-EX4-L5A では、マウスと MC 両方の値は、120分後に100%をわずかに超えた。しかし、図7B～図7Cに表すように、GLP2-2G-10Nle-1-EX4-L5A と GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5 の両方では、マウスの値は100%をわずかに超えたが、MC 値は120分後に約60%まで低下した。

【0435】

表11に列記するように、生物学的半減期 ( $T_{1/2}$ ) および固有クリアランス (CLint) 値を、データから各ペプチドに対して算出した。GLP2-2G-1-EX4-L5A の肝細胞と肝臓両方における半減期は最高であり、CLint は最低であった。GLP2-2G-10Nle-1-EX4-L5A の肝細胞と肝臓両方における半減期は最低であり、CLint 値は最高であった。

【0436】

【表11】

表 11: 肝細胞の半減期と CLint 値

| ペプチド                    | $T_{1/2}$<br>(min) | CLint (hep)<br>( $\mu\text{L}/\text{min}/10^6$ ) | CLint (肝臓)<br>( $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ ) |
|-------------------------|--------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| GLP2-2G-1-EX4-L5A       | >289               | <4.8                                             | <57                                                |
| GLP2-2G-10Nle-1-EX4-L5A | 153                | 9.1                                              | 107.6                                              |
| GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5 | 178                | 7.8                                              | 92.7                                               |

10

20

30

40

50

## 【0437】

実施例 H：GLP2-2G-1-EX4-L5A は、マウスにおける長期の *in vivo* 半減期を呈した。

図 8 に表すように、オスの C57BL/6 マウスに対して、 $1.5 \text{ mg/kg}$  の GLP2-2G-1-EX4-L5A を PBS (pH 7.5、透明な溶液) に溶かして投与し、アゴニストの血漿中濃度を 96 時間追跡した。定量化の下限が  $20 \text{ ng/mL}$  の LC-MS アッセイを使用し、血漿中濃度を解析した。表 12 に表すように、これらの値を使用し、静脈内注射および皮下注射により薬物を投与したマウスにおける本化合物の他の薬物動態特性も算出した。8.4 時間前後で長い *in vivo* 半減期を観察し、この値は、げっ歯類におけるセマグルチドの 8 時間の半減期と同様であった。

## 【0438】

## 【表 12】

表 12: マウスにおける GLP2-Met-L5A の薬物動態

| PK パラメータ                        | 平均 IV  | PK パラメータ                        | 平均 SC  |
|---------------------------------|--------|---------------------------------|--------|
| $C_0$ (ng/mL)                   | 28956  | $C_{\max}$ (ng/mL)              | 12933  |
| $T_{1/2}$ (h)                   | 8.37   | $T_{\max}$ (h)                  | 7.00   |
| $Vd_{ss}$ (L/kg)                | 0.0966 | $T_{1/2}$ (h)                   | 11.0   |
| Cl (mL/min/kg)                  | 0.152  | $T_{\text{last}}$ (h)           | 96.0   |
| $T_{\text{last}}$ (h)           | 72.0   | $AUC_{0-\text{last}}$ (ng·h/mL) | 183645 |
| $AUC_{0-\text{last}}$ (ng·h/mL) | 164199 | $AUC_{0-\text{inf}}$ (ng·h/mL)  | 184007 |
| $AUC_{0-\text{inf}}$ (ng·h/mL)  | 164585 | $MRT_{0-\text{last}}$ (h)       | 13.7   |
| $MRT_{0-\text{last}}$ (h)       | 10.4   | $MRT_{0-\text{inf}}$ (h)        | 13.9   |
| $MRT_{0-\text{inf}}$ (h)        | 10.6   | $AUC_{\text{Extra}}$ (%)        | 0.197  |
| $AUC_{\text{Extra}}$ (%)        | 0.235  | $AUMC_{\text{Extra}}$ (%)       | 1.59   |
| $AUMC_{\text{Extra}}$ (%)       | 1.86   | バイオアベイラビリティ (%) <sup>a</sup>    | 112    |

## 【0439】

実施例 I：GLP2-2G-1-EX4-L5A は、カニクイザルにおける長期の *in vivo* 半減期を呈した。

図 9 に表すように、オスのカニクイザルに対して、 $1.0 \text{ mg/kg}$  の GLP2-2G-1-EX4-L5A を PBS (pH 7.5、透明な溶液) に溶かして投与し、アゴニストの血漿中濃度を 504 時間追跡した。表 13 に列記するように、静脈内注射および皮下注射による薬物送達における GLP2-2G-1-EX4-L5A の薬物動態特性を解析した。定量化の下限が  $10 \text{ ng/mL}$  の LC-MS アッセイを使用し、血漿中濃度を解析した。70 時間前後で長い *in vivo* 半減期を観察し、この値は、サルにおけるセマグルチドの 50 時間の半減期よりも長かった。この長い *in vivo* 半減期より、潜在的にヒトに対する週 1 回の投与への移行が可能となり得ることが認められた。

## 【0440】

10

20

30

40

50

## 【表 13】

表 13: カニクイザルにおける GLP2-2G-1-EX4-L5A の薬物動態特性

| PK パラメータ                        | 平均 IV   | SD       | PK パラメータ                        | 平均 SC   | SD     |
|---------------------------------|---------|----------|---------------------------------|---------|--------|
| C <sub>0</sub> (ng/mL)          | 34845   | 2087     | C <sub>max</sub> (ng/mL)        | 12100   | 1652   |
| T <sub>1/2</sub> (h)            | 68.7    | 8.05     | T <sub>max</sub> (h)            | 9.00    | 1.73   |
| Vd <sub>ss</sub> (L/kg)         | 0.0551  | 0.00244  | T <sub>1/2</sub> (h)            | 71.9    | 7.02   |
| Cl (mL/min/kg)                  | 0.0110  | 0.000748 | T <sub>last</sub> (h)           | 504     | --     |
| T <sub>last</sub> (h)           | 504     | --       | AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL) | 1102126 | 157113 |
| AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL) | 1507007 | 103313   | AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)  | 1109413 | 158218 |
| AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)  | 1514090 | 105816   | MRT <sub>0-last</sub> (h)       | 90.0    | 4.40   |
| MRT <sub>0-last</sub> (h)       | 80.8    | 2.53     | MRT <sub>0-inf</sub> (h)        | 93.4    | 3.07   |
| MRT <sub>0-inf</sub> (h)        | 83.2    | 3.31     | AUC <sub>Extra</sub> (%)        | 0.658   | 0.252  |
| AUC <sub>Extra</sub> (%)        | 0.462   | 0.147    | AUMC <sub>Extra</sub> (%)       | 4.34    | 1.80   |
| AUMC <sub>Extra</sub> (%)       | 3.33    | 1.01     | バイオアベイラビリティ (%) <sup>a</sup>    | 73.3    | --     |

10

## 【0441】

実施例 J : GLP2-2G-10Nle-1-EX4-L5A は、マウスにおける長い *in vivo* 半減期を呈した。

20

オスの C57BL/6 マウスに対し、1.5 mg/kg の濃度の GLP2-2G-10Nle-1-EX4-L5A を PBS (pH 7.5) に溶かし、皮下 (SC) 投与または静脈内 (IV) 投与した。図 10 に表すように、アゴニストの血漿中濃度を薬物投与後 96 時間追跡した。定量化の下限が 5 ng/mL の LC-MS アッセイを使用し、血漿中濃度を解析した。マウスにおける半減期を含む薬物動態特性をこのデータから算出し、値を表 14 に列記する。この薬物をマウスに投与した場合、8 時間前後の長い *in vivo* 半減期を観察した。

## 【0442】

## 【表 14】

30

表 14: マウスにおける GLP2-2G-10Nle-1-EX4-L5A の薬物動態特性

| PK パラメータ                        | 平均 IV  | PK パラメータ                        | 平均 SC  |
|---------------------------------|--------|---------------------------------|--------|
| C <sub>0</sub> (ng/mL)          | 40492  | C <sub>max</sub> (ng/mL)        | 8963   |
| T <sub>1/2</sub> (h)            | 8.07   | T <sub>max</sub> (h)            | 7.0    |
| Vd <sub>ss</sub> (L/kg)         | 0.0823 | T <sub>1/2</sub> (h)            | 7.97   |
| Cl (mL/min/kg)                  | 0.129  | T <sub>last</sub> (h)           | 96     |
| T <sub>last</sub> (h)           | 96.0   | AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL) | 153773 |
| AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL) | 193243 | AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)  | 153830 |
| AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)  | 193309 | MRT <sub>0-last</sub> (h)       | 14.3   |
| MRT <sub>0-last</sub> (h)       | 10.6   | MRT <sub>0-inf</sub> (h)        | 14.3   |
| MRT <sub>0-inf</sub> (h)        | 10.6   | AUC <sub>Extra</sub> (%)        | 0.0369 |
| AUC <sub>Extra</sub> (%)        | 0.034  | AUMC <sub>Extra</sub> (%)       | 0.277  |
| AUMC <sub>Extra</sub> (%)       | 0.345  | バイオアベイラビリティ (%) <sup>a</sup>    | 79.6   |

40

## 【0443】

実施例 K : GLP2-2G-10Nle-1-EX4-L5A は、カニクイザルにおける長期の半減期を呈した。

オスのカニクイザルに対し、1.0 mg/kg の濃度の GLP2-2G-10Nle-1-EX4-L5A を PBS (pH 7.5) に溶かし、皮下 (SC) 投与または静脈内 (

50

IV) 投与した。図 11 に表すように、アゴニストの血漿中濃度を薬物投与後 504 時間追跡した。定量化の下限が 5 ng/mL の LC-MS アッセイを使用し、血漿中濃度を解析した。サルにおける半減期を含む薬物動態特性をこのデータから算出し、値を表 15 に列記する。この薬物をサルに投与した場合、57 時間前後の長い in vivo 半減期を観察した。

【0444】

【表 15】

表 15: カニクイザルにおける GLP2-2G-10Nle-1-EX4-L5A の薬物動態特性

| PK パラメータ                        | 平均 IV  | SD      | PK パラメータ                        | 平均 SC  | SD     |
|---------------------------------|--------|---------|---------------------------------|--------|--------|
| C <sub>0</sub> (ng/mL)          | 30072  | 203     | C <sub>max</sub> (ng/mL)        | 9313   | 783    |
| T <sub>1/2</sub> (h)            | 57.2   | 7.89    | T <sub>max</sub> (h)            | 14.7   | 8.08   |
| Vd <sub>ss</sub> (L/kg)         | 0.0784 | 0.00189 | T <sub>1/2</sub> (h)            | 49.8   | 4.72   |
| Cl (mL/min/kg)                  | 0.0231 | 0.00446 | T <sub>last</sub> (h)           | 504    | --     |
| T <sub>last</sub> (h)           | 504    | --      | AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL) | 696366 | 72381  |
| AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL) | 737816 | 129904  | AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)  | 696916 | 72842  |
| AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)  | 738632 | 130076  | MRT <sub>0-last</sub> (h)       | 66.5   | 5.12   |
| MRT <sub>0-last</sub> (h)       | 57.2   | 8.94    | MRT <sub>0-inf</sub> (h)        | 66.9   | 5.41   |
| MRT <sub>0-inf</sub> (h)        | 57.8   | 8.94    | AUC <sub>Extra</sub> (%)        | 0.0751 | 0.0576 |
| AUC <sub>Extra</sub> (%)        | 0.110  | 0.0165  | AUMC <sub>Extra</sub> (%)       | 0.626  | 0.436  |
| AUMC <sub>Extra</sub> (%)       | 1.14   | 0.247   | バイオアベイラビリティ (%) <sup>a</sup>    | 94.4   | --     |

【0445】

実施例 L: GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5 は、マウスにおける長い in vivo 半減期を呈した。

オスの C57BL/6 マウスに対し、1.5 mg/kg の濃度の GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5 を PBS (pH 7.5) に溶かし、皮下 (SC) 投与または静脈内 (IV) 投与した。図 12 に表すように、アゴニストの血漿中濃度を薬物投与後 72 時間追跡した。定量化の下限が 5 ng/mL の LC-MS アッセイを使用し、血漿中濃度を解析した。マウスにおける半減期を含む薬物動態特性をこのデータから算出し、値を表 16 に列記する。この薬物をマウスに投与した場合、7 時間前後の長い in vivo 半減期を観察した。

【0446】

【表 16】

表 16: マウスにおける GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5 の薬物動態特性

| PK パラメータ                        | 平均 IV  | PK パラメータ                        | 平均 SC  |
|---------------------------------|--------|---------------------------------|--------|
| C <sub>0</sub> (ng/mL)          | 24574  | C <sub>max</sub> (ng/mL)        | 6760   |
| T <sub>1/2</sub> (h)            | 7.16   | T <sub>max</sub> (h)            | 7.0    |
| Vd <sub>ss</sub> (L/kg)         | 0.102  | T <sub>1/2</sub> (h)            | 7.54   |
| Cl (mL/min/kg)                  | 0.173  | T <sub>last</sub> (h)           | 72.0   |
| T <sub>last</sub> (h)           | 72.0   | AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL) | 104199 |
| AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL) | 144060 | AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)  | 104404 |
| AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)  | 144210 | MRT <sub>0-last</sub> (h)       | 12.3   |
| MRT <sub>0-last</sub> (h)       | 9.71   | MRT <sub>0-inf</sub> (h)        | 12.5   |
| MRT <sub>0-inf</sub> (h)        | 9.79   | AUC <sub>Extra</sub> (%)        | 0.196  |
| AUC <sub>Extra</sub> (%)        | 0.104  | AUMC <sub>Extra</sub> (%)       | 1.3    |
| AUMC <sub>Extra</sub> (%)       | 0.875  | バイオアベイラビリティ (%) <sup>a</sup>    | 72.4   |

## 【0447】

実施例M：GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5は、カニクイザルにおける長期の半減期を呈した。

オスのカニクイザルに対し、 $1.0\text{ mg/kg}$ の濃度のGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5をPBS (pH 7.5)に溶かし、皮下(SC)投与または静脈内(IV)投与した。図13に表すように、アゴニストの血漿中濃度を薬物投与後504時間追跡した。定量化の下限が $5\text{ ng/mL}$ のLC-MSアッセイを使用し、血漿中濃度を解析した。表17に列記されるように、サルにおける半減期を含む薬物動態特性をこのデータから算出した。この薬物をサルに投与した場合、36時間前後の長いin vivo半減期を観察した。

## 【0448】

## 【表17】

表 17: カニクイザルにおける GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5 の薬物動態特性

| PK パラメータ                        | 平均 IV  | SD      | PK パラメータ                        | 平均 SC  | SD     |
|---------------------------------|--------|---------|---------------------------------|--------|--------|
| $C_0$ (ng/mL)                   | 27532  | 4270    | $C_{\max}$ (ng/mL)              | 7037   | 626    |
| $T_{1/2}$ (h)                   | 35.7   | 1.09    | $T_{\max}$ (h)                  | 14.7   | 8.08   |
| $V_{d_{ss}}$ (L/kg)             | 0.0723 | 0.00438 | $T_{1/2}$ (h)                   | 31.0   | 2.5    |
| Cl (mL/min/kg)                  | 0.0294 | 0.00532 | $T_{\text{last}}$ (h)           | 336    | --     |
| $T_{\text{last}}$ (h)           | 336    | --      | $AUC_{0-\text{last}}$ (ng·h/mL) | 420263 | 21246  |
| $AUC_{0-\text{last}}$ (ng·h/mL) | 577542 | 97811   | $AUC_{0-\text{inf}}$ (ng·h/mL)  | 420590 | 21369  |
| $AUC_{0-\text{inf}}$ (ng·h/mL)  | 578146 | 98047   | $MRT_{0-\text{last}}$ (h)       | 48.7   | 4.79   |
| $MRT_{0-\text{last}}$ (h)       | 41.2   | 4.65    | $MRT_{0-\text{inf}}$ (h)        | 48.9   | 4.88   |
| $MRT_{0-\text{inf}}$ (h)        | 41.5   | 4.75    | $AUC_{\text{Extra}}$ (%)        | 0.0768 | 0.0257 |
| $AUC_{\text{Extra}}$ (%)        | 0.101  | 0.0367  | $AUMC_{\text{Extra}}$ (%)       | 0.590  | 0.140  |
| $AUMC_{\text{Extra}}$ (%)       | 0.932  | 0.271   | バイオアベイラビリティ (%) <sup>a</sup>    | 72.7   | --     |

## 【0449】

実施例N：GLP2-L5Aは、マウスにおいて腸作用型効果をもたらした。

次に列記するように、13週齢のメスのCD1マウスを5つの処置群に分けた：A（ビヒクルPBS、SC、QD）、B（GLP-C14、 $0.05\text{ mg/kg}$ 、BID）、C（GLP2-2G-1-EX4-L5A、 $0.1\text{ mg/kg}$ 、QD）、D（GLP2-2G-1-EX4-L5A、 $1\text{ mg/kg}$ 、QD）、E（GLP2-2G-10Nle-1-EX4-L5A、 $0.1\text{ mg/kg}$ 、QD）、およびF（GLP2-2G-10Nle-1-EX4-L5A、 $1\text{ mg/kg}$ 、QD）。各群に5匹のマウスが存在した。 $5\text{ mL/kg}$ の体積のビヒクルとしてDPBSを使用して1日1回（QD）または1日2回（BID）、マウスに対し関連用量を皮下投与し、次いで、体重を毎日モニタリングした。

## 【0450】

投与後10日目に、GI管の測定を集めた。これら測定には、終末期出血（terminal bleed）を採取すること、小腸を切り分けること、小腸の長さ重量を測定すること、および空の大腸の長さ重量を記録することが含まれた。

## 【0451】

図14Aに表すように、いずれかの長期間作用型GLP2Rアゴニストを少なくとも $0.1\text{ mg/kg}$ 投与した処置マウス（群C～F）の小腸の重量には、未処置マウス（群A）と比較して顕著な増加は認められなかった。図14Bに表すように、小腸の長さは、長期間作用型GLP2Rアゴニスト（agonist）を投与したマウスすべてにおいて、未処置マウス（群A）と比べて増加し、 $0.1\text{ mg/kg}$ のGLP2-2G-5-L5Aを投与したマウス（群E）では大幅に増加した。図14Cに表すように、処置群では10日間にわたって体重に顕著な変化は認められなかった。

## 【0452】

実施例O：GLP2-2G-10Nle-1-EX4-L5Aは急性結腸炎のマウスモデ

ルの処置に有効であった。

この実施例では、マウスにおける G L P 2 - 2 G - 1 0 N l e - 1 - E x 4 - L 5 A の腸作用型効果を査定した。

【0453】

7～8週齢のオスの C 5 7 B 6 マウスを6つの実験群にグループ分けした：A（ビヒクル P B S、Q D）、B（テデュグルチド、0.5 mg / k g、B I D）、C（G L P 2 - 2 G - 1 0 N l e - 1 K - E X 4 - K 5、0.03 mg / k g、Q D）、D（G L P 2 - 2 G - 1 0 N l e - 1 K - E X 4 - K 5、0.1 mg / k g、Q D）、E（G L P 2 - 2 G - 1 0 N l e - 1 K - E X 4 - K 5、0.3 mg / k g、Q D）、および F（G L P 2 - 2 G - 1 0 N l e - 1 K - E X 4 - K 5、1 mg / k g、Q D）。群 A を除く各処置群のマウスは6匹であり、群 A では4匹であった。5 mL / k g の投与量のビヒクルとして F P B S を使用し、マウスに1日1回（Q D）または1日2回（B I D）、皮下投与を行った。体重を毎日、および投与の10日後にモニタリングし、G I 管測定を集めた。これら測定には、終末期出血を採取すること、小腸を切り分けること、小腸の長さ重量を測定すること、および空の大腸の長さ重量を記録することが含まれた。

【0454】

図15C～図15Dに表すように、全処置群（B～F）では、小腸の長さ重量は対照群と比較して顕著に増加した。0.03 mg / k g といった低用量の G L P 2 - 2 G - 1 0 N l e - 1 K - E X 4 - K 5（群C）でも、小腸の長さ重量の両測定に対して顕著な効果を認めた。さらに、0.1 mg / k g の用量の G L P 2 - 2 G - 1 0 N l e - 1 - E X 4 - K 5（群D）では、0.5 mg / k g のテデュグルチド（群B）の投与と同等の効果を認めた。

【0455】

高用量の G L P 2 - 2 G - 1 0 N l e - 1 - E X 4 - K 5（群E～F）を投与したマウスでは、結腸の長さは未処置対照（群A）と比較して顕著に増加した。全処置群では、結腸の重量は未処置対照と比較して顕著に増加した。しかし、高用量の G L P 2 - 2 G - 1 0 N l e - 1 - E X 4 - K 5 を投与した群Eと群Fのマウスでは、最大の増加を認めた。

【0456】

実施例P：G L P 2 - 2 G - 1 - E X 4 - L 5 A は急性結腸炎のマウスモデルの処置に有効であった。

5日間の期間にわたり3%デキストラン硫酸ナトリウム（D S S）を単回投与することにより、急性結腸炎をマウスに誘導した。列記されるようにマウスを4つの処置群に分けた：A（D S S を投与しなかった対照マウス）、B（D S S を投与し P B S を皮下注射したマウス）、C（D S S を投与し 1 mg / k g の G L P 2 - 2 G - 1 - E X 4 - L 5 を皮下投与したマウス）、および D（D S S を投与し シクロスポリン 20 mg / k g を腹腔内投与したマウス）。

【0457】

図16Aに表すように、体重を12日間にわたり測定した。急性結腸炎の処置を受けたマウス（群CとD）では、体重は、未処置の誘導型結腸炎マウス（群B）ほど大きく減少しなかった。加えて、G L P 2 - 2 G - 1 - E X 4 - L 5 A を投与した群Cのマウスでは、図16B～図16Cに表すように、結腸と小腸の重量は、急性結腸炎を誘導した未処置マウスと比較して顕著に増加した。G L P 2 - 2 G - 1 - E X 4 - L 5 A を投与したマウスでは、結腸と小腸両方の長さは、急性結腸炎を誘導した未処置対照と比較して顕著に増加した（図は示さず）。G L P 2 - 2 G - 1 - E X 4 - L 5 A による処置は、D S S 誘導大腸炎モデルにおける結腸と小腸の組織病理学も改善した。図16Dに表すように、D S S と L 5 A の両方を投与したマウスの組織病理学は、D S S 処置を受けなかったマウスと同様の結腸陰窩深さを示し、一方で D S S のみを投与したマウスでは、陰窩長さに顕著な減少を認めた。図16Eに表すように、小腸の空腸では、空腸絨毛の長さは、群Aまたは群Bのマウスよりも群Cのマウスの方が長かった。G L P 2 - 2 G - 1 - E X 4 - L 5 A での処置を受けたマウスと未処置マウスを比較すると、空腸絨毛の長さに顕著な増加を認

めた。加えて、群Cのマウスは、群Bのマウスが呈した絨毛の変形や膿瘍を示さなかった。  
【0458】

実施例Q：GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5は急性結腸炎のマウスモデルの処置に有効であった。

次に列記するように、8週齢のオスのC57BL/6マウスを7つの処置群に分けた：A（DSSを投与しなかった対照マウス）、B（DSSを投与しPBSを皮下注射したマウス）、C（DSSを投与し0.1mg/kgのGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5を皮下投与したマウス）、D（DSSを投与し0.3mg/kgのGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5を皮下投与したマウス）、E（DSSを投与し1mg/kgのGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5を皮下投与したマウス）、F（DSSを投与し0.5mg/kgのテデュグルチドを皮下投与したマウス）、およびG（DSSを投与し20mg/kgのシクロスポリンをIP投与したマウス）。群Aを除く各群のマウスは6匹であり、群Aでは4匹であった。図17Aに表すように、5日間の期間にわたり3%デキストラン硫酸ナトリウム（DSS）を単回投与することにより、急性結腸炎をマウスに誘導した。処置群ごとに適量を動物に1日1回、11日間投与した。体重を毎日モニタリングした。体重が20%より多く低下した場合、その動物を殺した。10～11日目、投与後0、1、3、7、および24時間で試料を採取し、薬物動態解析を行った。11日目、動物を殺し、検死を行った。終末期出血は、ヘパリン処理を施した収集チューブに集めて、血漿へと処理した。小腸と結腸を採取し、重量と長さを測定した。GI組織を採取して組織学的検査を行った。

【0459】

図17Aに表すように、体重を経時的に検査すると、シクロスポリンを投与した群Gのマウスでは、DSS処置中に体重の低下率は他の処置群のマウスよりも高くなったのを認めたが、DSS処置終了後に体重が増加した。DSSを投与し処置を受けなかったマウス（群D）では、他の全処置群と比較して、DSS処置終了後の体重の低下率は最大であった。GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5（群C～E）またはテデュグルチド（群F）を投与したマウスでは、DSSを投与しなかったマウス（群A）とともに、この時間中に体重に顕著な変化は認められなかった。

【0460】

GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5での処置により、マウスにおける体重減少は妨げられ、結腸短縮は修復された。図17Bに示すように、結腸長さは、未処置群（群B）と比較して、高用量のGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5またはテデュグルチドを投与したマウス（群D～F）の方が顕著に増加した。結腸重量に変化はなかった。図17C～図17Dに表すように、小腸の長さ重量はともに、未処置マウスと比較して、テデュグルチドまたはGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5を投与した群（群C～F）において顕著に増加した。0.1mg/mlの最低用量のGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5（群C）では、0.5mg/kg BIDでのテデュグルチドと同等の効果を認めた。

【0461】

GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5での処置も、腸管の組織学的特徴に影響を及ぼした。図17Eに見られるように、テデュグルチドおよびGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5処置群（群C～F）すべてにおいて、未処置マウス（群A～B）と比較して絨毛高さに顕著な増加を認めた。0.1mg/kgの低用量のGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5を1日1回投与すると、0.5mg/kgのテデュグルチドを1日2回投与したときと同等の効果を認めた。さらに、図17Fに表すように、Ki67染色では、いずれの処置群にも増殖の増加は認められなかった。これにより、GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5での処置に関連する異常増殖の証拠は認められなかった。

【0462】

処置群C～Fの薬物動態特性を図17Gにプロットする。テデュグルチドは、処置の3

時間後に検出できなかった。しかし、GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5の全投与では、処置後24時間まで検出可能であった。

【0463】

実施例R：長期間作用型GLP2Rアゴニストは急性結腸炎の処置に有効であった。

列記されるようにマウスを9つの処置群に分けた：A（非DSS：ビヒクル）、B（DSS：ビヒクル（PBS））、C（DSS：GLP2-2G-1-EX4-L5A、0.03mg/kg）、D（DSS：GLP2-2G-1-EX4-L5A、0.1mg/kg）、E（DSS：GLP2-2G-10Nle-1-EX4-L5A、0.03mg/kg）、F（DSS：GLP2-2G-10Nle-1-EX4-L5A、0.1mg/kg）、G（DSS：GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5、0.03mg/kg）、H（DSS：GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5、0.1mg/kg、およびI（DSS：シクロスポリンA、20mg/kg、IP）。各群には、8週齢のオスのC57BL/6マウスが6匹含まれた。マウスに3%DSSを7日間投与し、同時に適切な治療薬（treatment）を8日間投与して急性結腸炎を誘導させた。群Iを除く動物すべてに、5ml/kgの体積およびDPBSのビヒクルを皮下投与し、群Iではビヒクルをオリーブ油とした。6～7日目、薬物動態試料を、投与後0、1、3、7、および24時間に、群C～Hから採取した。9日目に測定を行った。これら測定には、終末期出血を採取すること、小腸を切り分けること、小腸の長さ重量を測定すること、および空の大腸の長さ重量を記録することが含まれた。

【0464】

すべての長期間作用型GLP-2アゴニストでは、未処置動物と比較して体重減少に対して用量関連型の保護を認めた。この保護は、用量0.1mg/kgで顕著であった。図18Aに表すように、GLP2-2G-10Nle-1-EX4-L5Aのいずれかの用量で処置された動物（群C、D）の全体重は、処置を受けなかった動物（群B）よりも大きかった。図18Bに表すように、GLP2-2G-1-EX4-L5Aのいずれかの用量で処置された動物（群E、F）の全体重は、処置を受けなかった動物（群B）よりも大きかった。図18Cに表すように、GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5Aのいずれかの用量で処置された動物（群G、H）の全体重は、処置を受けなかった動物（群B）よりも大きかった。さらに、0.03mg/kgの用量では、GLP2-2G-10Nle-1-EX4-L5AおよびGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5は、体重減少に対する保護においてGLP2-2G-1-EX4-L5Aよりも有効であった。

【0465】

図18Dに表すように、3つの長期間作用型GLP-2アゴニストはすべて、0.1mg/kgで急性DSS誘導型大腸炎モデルにおいて結腸の長さを大幅に増大させた。さらに、図18Eに表すように、長期間作用型GLP2アゴニストを投与した動物と未処置DSS動物とを比較すると、結腸の重量に有意でない増大傾向を認めた。さらに、図18F～図18Gに表すように、3つの長期間作用型GLP2アゴニストはすべて、小腸の重量と長さ両方に対する用量関連型の栄養作用を呈した。

【0466】

図18Hに表すように、GLP2Rアゴニストでの処置は、胆嚢のサイズも増大させた。加えて、図18Iに表すように、ヘモカルトII検査を用いて便潜血量を測定した。0.03mg/kgと0.1mg/kgの両用量などの1L5Aの様々な処置パラメータは、未処置DSSモデルマウスと比較してヘモカルト値を低下させた。

【0467】

長期間作用型GLP2アゴニストのレベルを経時的に測定した。図18Jに表すように、0.03mg/kgの用量では、濃度は投与後7時間まで上昇したが、投与後24時間でも依然として検出可能であった。図18Kに表すように、0.1mg/kgの用量では、濃度は投与後7時間まで上昇し、投与後24時間でも依然として検出可能であった。0.03mg/kgと0.1mg/kgの両用量において、GLP2-2G-1-EX4-

L5Aに存在するレベルが最高であり、続いてGLP2-2G-10Nle-1-Ex4-L5A、GLP2-2G-10Nle-1K-Ex4-K5の順で高かった。図18L～図18Nに表すように、被験対象の3つの薬物すべてにおいて、より高用量での投与により、すべての試験時点で薬物はより高濃度で存在した。

【0468】

炎症性サイトカインにおけるmRNA値の顕著な低下を結腸組織に観察した。

【0469】

実施例S：GLP2-2G-1-Ex4-L5Aは慢性大腸炎の処置に有効であった。

2.5%DSSを飲料水に入れて5日間連続投与、続いて7日間の回復を3サイクル行うことにより、慢性DSS誘導型大腸炎をC57BL/6マウス（オス、10～12週齢）に誘導した。最後のDSS誘導サイクル中、動物を7日間毎日処置した。治療薬を1日1回（QD）または1日2回（BID）、皮下（S）投与または腹腔内（IP）投与した。列記されるような処置群に従い、マウスを処置した：A（非DSS：ビヒクル、SC、QD（n=6））、B（DSS：ビヒクル（PBS）、SC、QD（n=8））、C（DSS：GLP2-2G-1-Ex4-L5A、0.1mg/kg、SC、QD（n=8））、D（DSS：GLP2-2G-1-Ex4-L5A、0.3mg/kg、SC、QD（n=8））、E（DSS：シクロスポリン、20mg/kg、IP（n=6））、およびF（DSS：テデュグルチド、0.3mg/kg、SC、QD（n=6））。体重は週3回モニタリングした。薬物動態採取は、検死前に3～4日間行った。33日目、検死を行い、測定を行った。これら測定には、終末期出血を採取すること、小腸を切り分けること、小腸の長さ重量を測定すること、および空の大腸の長さ重量を記録することが含まれた。

【0470】

GLP2-2G-1-Ex4-L5Aは、慢性結腸炎のマウスモデルにおける体重減少の処置に有効であった。図19Aに表すように、GLP2-2G-1-Ex4-L5Aまたはテデュグルチドで処置したマウス（群C、D、F）は、未処置マウス（群B）に見られるものと同じ割合の体重減少または全体重減少を示さなかった。体重減少に対する保護は用量に依存するものであり、より高用量では保護が増加した。加えて、これらの効果は、テデュグルチド0.3mg/kg、QDの投与と等価であった。

【0471】

図19Bに表すように、GLP2-2G-1-Ex4-L5Aでは、処置を受けなかったマウスと比較して、結腸の長さが用量に関連して回復した。さらに、0.3mg/kgのGLP2-2G-1-Ex4-L5Aでの処置と等量のテデュグルチドとを比較すると、GLP2-2G-1-Ex4-L5Aの効果は、テデュグルチド処置の効果ほど変動しなかった。図19Cに見られるように、結腸重量も、GLP2-2G-1-Ex4-L5Aおよびテデュグルチドでの処置の影響を受けた。低用量のGLP2-2G-1-Ex4-L5Aで処置したマウスの結腸重量は、テデュグルチドで処置したマウスと同様であった。

【0472】

図19Dに表すように、より高用量のGLP2-2G-1-Ex4-L5Aでは、処置を受けなかったマウスと比較して小腸重量に顕著な増加を認めた。この効果は、テデュグルチドにより生じた効果と同等であった。

【0473】

実施例T：GLP2-2G-10Nle-1-Ex4-L5Aは慢性結腸炎のマウスモデルの処置に有効であった。

2.5%DSSを飲料水に入れて5日間連続投与、続いて7日間の回復を3サイクル行うことにより、慢性DSS誘導型大腸炎をC57BL/6マウス（オス、10～12週齢）に誘導した。最後のDSS誘導サイクル中、動物を7日間毎日処置した。治療薬を1日1回（QD）または1日2回（BID）、皮下（S）投与または腹腔内（IP）投与した。列記されるような処置群に従い、マウスを処置した：A（非DSS：ビヒクル、SC、

QD (n=4))、B (DSS:ビヒクル (PBS)、SC、QD (n=6))、C (DSS:GLP2-2G-10Nle-1-L5A、0.03mg/kg、SC、QD (n=6))、D (DSS:GLP2-2G-10Nle-1-L5A、0.1mg/kg、SC、QD (n=6))、E (DSS:GLP2-2G-10Nle-1-L5A、0.3mg/kg、SC、QD (n=6))、F (DSS:GLP2-2G-10Nle-1-L5A、1mg/kg、SC、QD (n=6))、およびG (DSS:テデュグルチド、0.5mg/kg、SC、BID (n=6))。

【0474】

体重は週3回モニタリングした。薬物動態採取は、検死前に3~4日間行った。33日目、検死を行い、測定を行った。これら測定には、終末期出血を採取すること、小腸を切り分けること、小腸の長さ重量を測定すること、および空の大腸の長さ重量を記録することが含まれた。

【0475】

低用量のGLP2-2G-10Nle-1-Ex4-L5Aでは、体重減少に対し中等度の効果を認めた。0.03mg/kgおよび0.3mg/kgの用量での処置は、処置を受けなかったマウスと比較して体重減少に対して保護的であった(図は示さず)。

【0476】

図20A~図20Bに表されるように、GLP2-2G-10Nle-1-Ex4-L5Aは、慢性DSS誘導型大腸炎モデルにおいて結腸の長さ重量の両方を増大させた。結腸長さは、0.1mg/kg以上の用量のGLP2-2G-10Nle-1-Ex4-L5Aでの処置を受けた動物のほか、テデュグルチドでの処置を受けた動物(群D~G)において、未処置動物(群B)と比較して顕著に増加した。結腸重量は、0.3mg/kg以上の用量のGLP2-2G-10Nle-1-Ex4-L5Aでの処置を受けた動物のほか、テデュグルチドでの処置を受けた動物において、未処置動物と比較して増加した。

【0477】

GLP2-2G-10Nle-1-Ex4-L5Aは、小腸の重量と長さにも顕著な影響を与えた。図20Cに表すように、0.1mg/kg以上の用量のGLP2-2G-10Nle-1-Ex4-L5Aでの処置のほか、テデュグルチドでの処置により、小腸の長さは未処置動物と比較して顕著に増加した。0.3mg/kg以上の用量のGLP2-2G-10Nle-1-Ex4-L5Aでの処置では、小腸の重量は未処置マウスと比較して顕著に増加した(表さず)。

【0478】

実施例U: NASHモデルにおけるGLP-2-2G-5-L5A処置

5週齢のC57BL/6マウスに、計19週間、コリン欠乏食(CDAA、Dyets #518753)またはAA補足対照食(CSAA、Dyets #518754)を与えた。列記されるようにマウスを3つの処置群に分け、各群のマウスは8匹であった: CSAA対照食、ビヒクルのみで処置; CDAA食、ビヒクル(MCT、PO; 生理食塩水、SC)で処置; およびCDAA食、1mg/kgのGLP2-2G-5-EX4-L5Aを皮下投与。15週間後、マウスをビヒクルまたは化合物により、4週間にわたり処置した。食事誘導期では毎週、処置段階では週3回、体重をモニタリングした。19週間後、動物を殺し、末端血液と肝臓試料を、血清パネル、組織構造、および遺伝子発現のために採取した。

【0479】

GLP2-2G-5-EX4-L5Aでの長期処置により、肝機能のマーカーが改善した。図21A~図21Bに表すように、コリン欠乏食を与えたマウスでは、同じ食事を与えた未処置マウスと比較して、血清ALTと血清ASTがともに顕著に低下した。総血清ビリルビンも、同じ食事を与えた未処置マウスと比較して、GLP2-2G-5-EX4-L5A処置を投与したマウスにおいて低下した。胆嚢は、GLP-2で処置したマウスの7/8において拡大した。図21Cに表すように、GLP2-2G-5-EX4-L5Aでの処置の結果、肝線維症スコアは20%低下した。ピクロシリウスレッドによりコラ

10

20

30

40

50

ーゲン蓄積／線維症を観察し、以下の尺度を用いて重症度をグレード分けした：0＝存在せず、1＝最小、2＝軽度、3＝中等度、4＝顕著、5＝重度。この処置では体重に顕著な効果は認められず、これにより処置は忍容された（tolerated）ことを認めた。  
【0480】

この処置の脂肪肝および炎症に対する効果も解析した。縮れていて（crisp）丸く、汚れていない脂質液胞による肝細胞空胞化の割合により、脂肪過多症を解析し、次に列記する尺度に基づきグレードを割り当てた：0は5%未満を示し、1は5～33%を示し、2は33～66%示し、3は66%超を示す。図21Dに表すように、GLP2-2G-5-EX4-L5Aでの処置は、肝臓の脂肪過多症グレードに顕著な影響を与えなかった。好中球、リンパ球、およびマクロファージの浸潤における炎症性病巣の査定により、小葉内炎症を解析した。小葉内炎症は、次の尺度を用いてスコア付けした：0は、病巣がないことを示し、1は、2つの病巣／200x視野を示し、2は、2～4つの病巣／200x視野を示し、3は、4つを超える病巣／200x視野を示す。図21Eに表すように、GLP-2-2G-5-L5Aでの処置は、CDA食を与えた未処置動物と比較して小葉内炎症のレベルを低下させた。この実施例では、GLP2-2G-5-EX4-L5Aでの処置は、肝臓損傷のマーカーを改善し、CDA-NASHモデルにおける肝線維症の悪化を防止したことを認めた。

【0481】

実施例V：長期間作用型GLP2アゴニストは環境性腸機能障害（EED）のマウスモデルを処置する。

離乳した低栄養状態モデルを使用して、GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5が環境性腸機能障害（EED）を処置する能力を査定した。雌親すべてに、等カロリーのNortheast Brazil（Regional Basic Diet-RBD）を与え、その子が10日齢となったとき、タンパク質、脂肪、ミネラルが中等度に欠乏状態にあった。離乳期（3週齢）では、子に標準対照食（CD）を与えるか、またはRBDを与え続けた。4週齢では、離乳動物に薬物またはプラセボ（PBS（ビヒクル）中で0.1mg/kgを製剤化）を1日1回、2～3週間皮下投与した。体重と食物消費量を週2回測定した。熱量測定およびマイクロバイームのため、便を離乳期、6週齢、および8週齢で採取した。経口FITCデキストランを、障壁機能の測定として使用した。6週齢でマウスを殺し、形態検査、免疫組織化学的検査、ならびに口腔粘膜抵抗および浸透性のチャンバ解析のために、空腸組織を採取した。図22A～図22Bに表すように、離乳後にCDに移行し、テデュグルチドまたはGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5のいずれかで処置したオスとメス両方のRBDマウスにおいて、体重増加の傾向を認めた。しかし、図22C～図22Dに表すように、離乳後にRBDに移行したオスとメスのマウスでは、テデュグルチドまたは長期間作用型GLP2アゴニストを投与したときに体重減少の傾向を認めた。

【0482】

テデュグルチドおよび長期間作用型GLP2アゴニストの両方での処置では、腸の湿重量と長さに顕著な効果があった。図22Eに表すように、テデュグルチドまたはGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5のいずれかで処置したCDのオスでは、未処置のオスと比較して小腸の湿重量／体重に顕著な増加を認めた。図22Fに表すように、テデュグルチドまたはGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5のいずれかで処置したCDのメスでは、未処置のメスと比較して小腸の湿重量／体重に顕著な増加を認めた。さらに、GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5での処置の結果、テデュグルチドでの処置と比較して顕著な増加も認めた。テデュグルチドまたはGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5のいずれかで処置したRBDのオスでは、未処置のオスと比較して小腸の湿重量／体重に顕著な増加を認めた。RBDのメスでは、GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5で処置した動物のみに、未処置動物と比較して小腸の湿重量／体重に顕著な増加を認めた。離乳後にCD食に移行した動物と離乳後にRBD食に移行した動物両方において、GLP2またはテデュグルチドでの処置の結果、未処置

動物と比較して小腸の長さに顕著な増加を認めた。

【0483】

GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5での処置には、動物に対して腸作用型効果もあった。テデュグルチドまたはGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5のいずれかで処置したCDのオスでは、絨毛高さは未処置のオスより顕著に長かった。GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5で処置したCDのメスでも、絨毛長さは未処置のメスより顕著に長かった。処置および未処置のCD動物の陰窩深度について、テデュグルチドまたはGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5のいずれかで処置したオスでは、陰窩深度は未処置のオスより長かった。

【0484】

これらマウスにおいて腸浸透性も測定し、そこではFITC-デキストラン相対蛍光が高くなるにつれ、腸浸透性が高くなった。テデュグルチドまたはGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5のいずれかで処置したCDのオスでは、処置済マウスと未処置マウスとを比較すると、処置済みマウスにおいて浸透性が低下する傾向を認めた。テデュグルチドまたはGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5のいずれかで処置したCDのメスでは、未処置のメスCDマウスと比較して浸透性が低下する傾向を認めた。テデュグルチドまたはGLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5のいずれかでの処置は、未処置マウスと比較して、RBDのメスにもRBDのオスにおいても、浸透性に影響を及ぼさなかった。

【0485】

未処置CDマウスでは、腸浸透性のレベルは未処置RBDマウスより高いことが認められた。CDおよびRBDマウスの浸透性のレベルは、テデュグルチドで処置したときと全体的に同様であった。メスのマウスでは、浸透性のレベルは、同じ食事を与えたオスのマウスと比較して、GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5で処置したときにわずかに高かった。

10

20

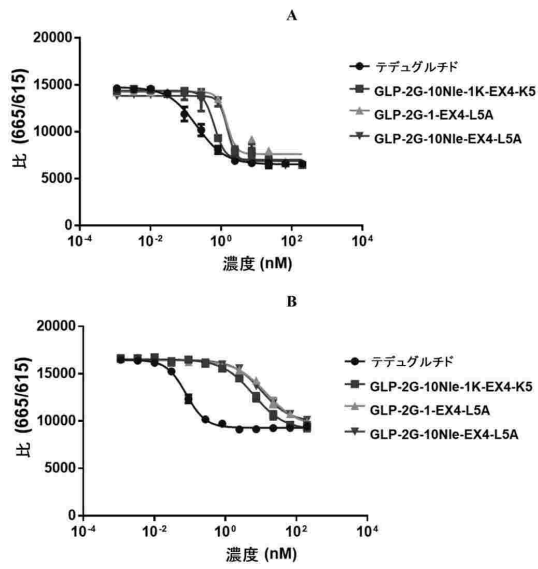
30

40

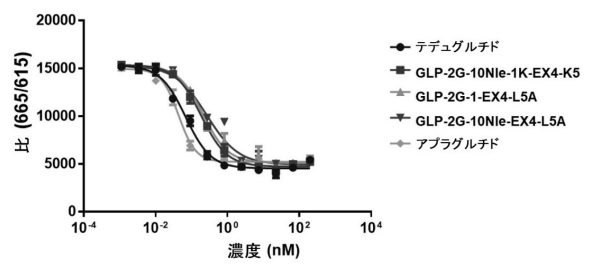
50

【図面】

【図 1】

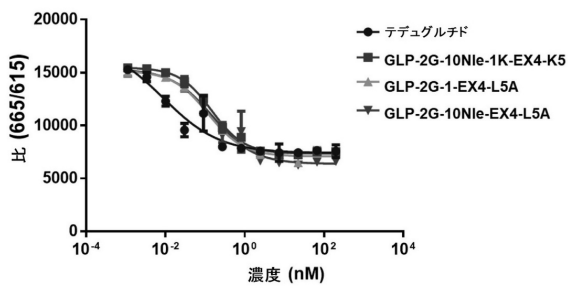


【図 2】

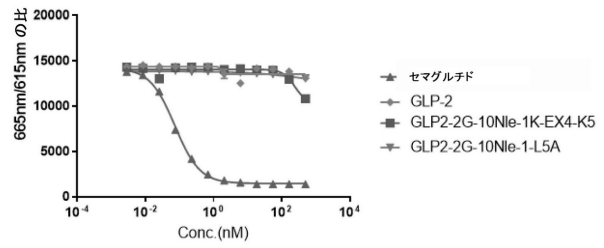


10

【図 3】



【図 4 A】



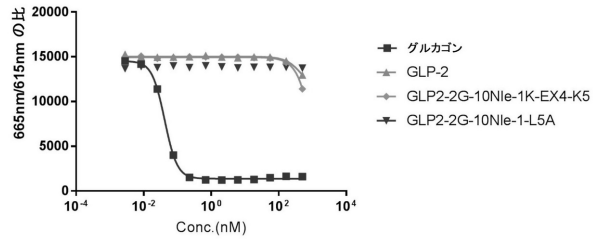
20

30

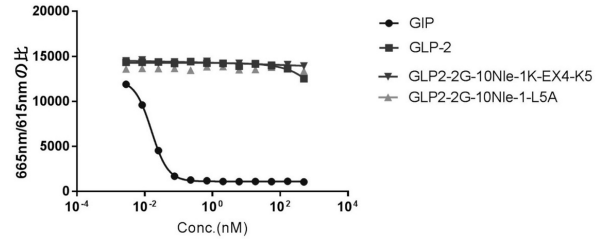
40

50

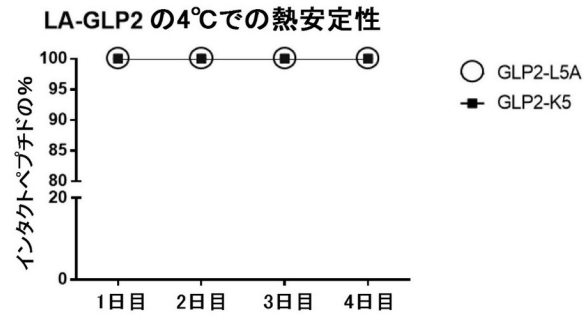
【図 4 B】



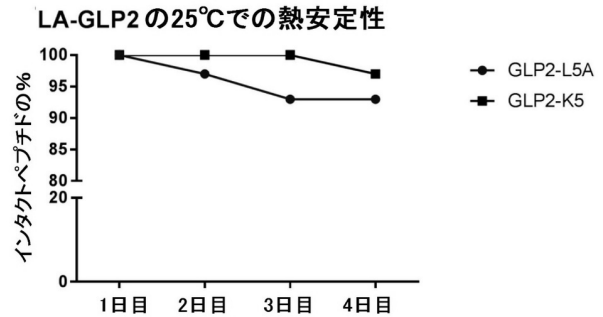
【図 4 C】



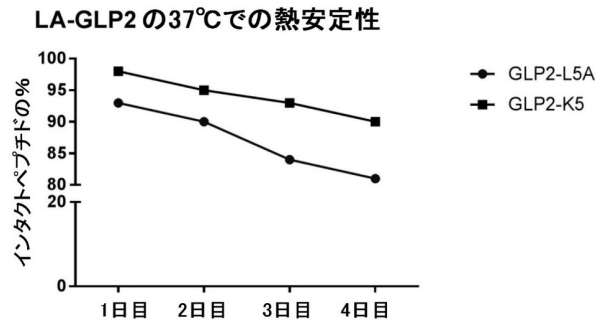
【図 5 A】



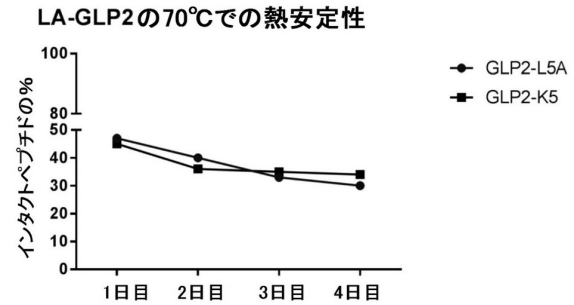
【図 5 B】



【図 5 C】



【図 5 D】



10

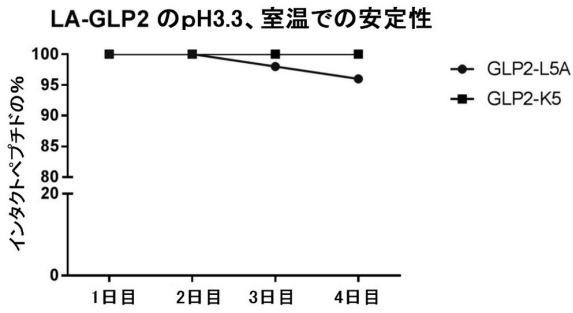
20

30

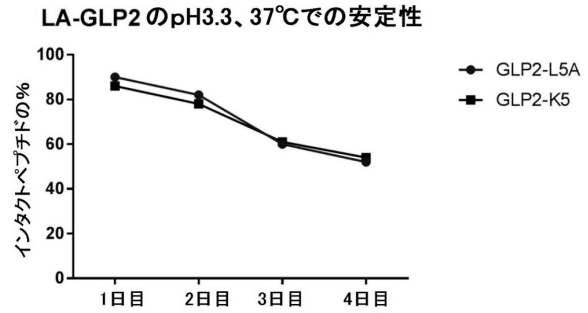
40

50

【図 6 A】

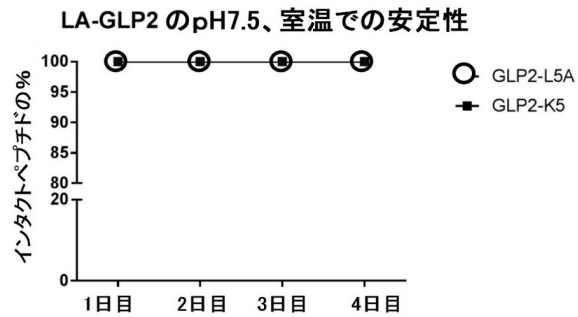


【図 6 B】

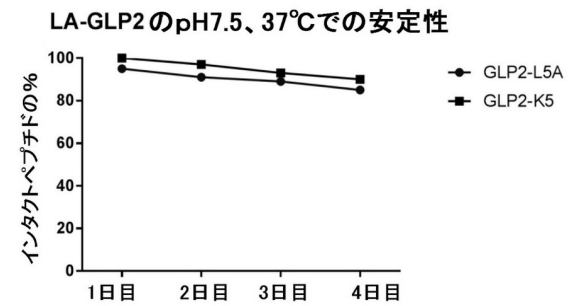


10

【図 6 C】

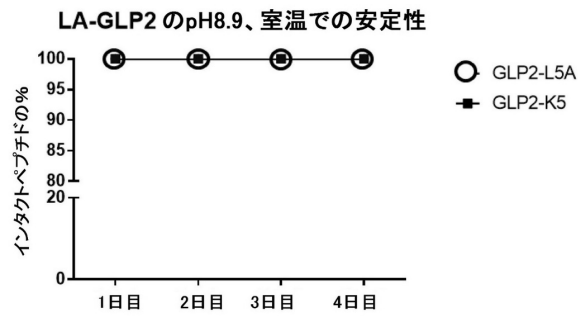


【図 6 D】

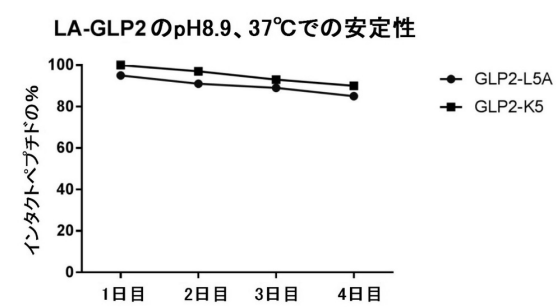


20

【図 6 E】



【図 6 F】

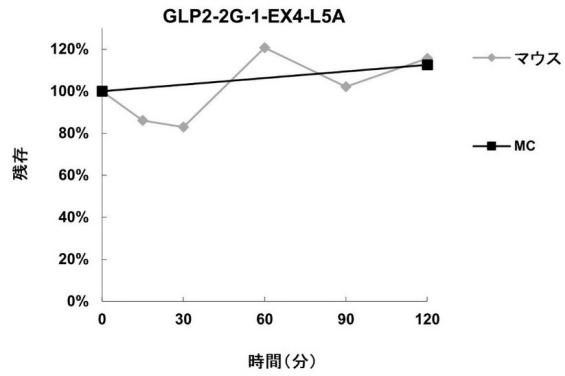


30

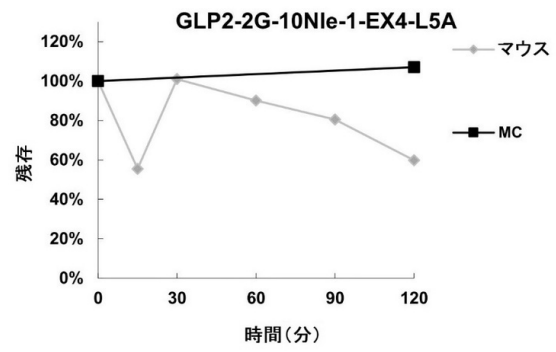
40

50

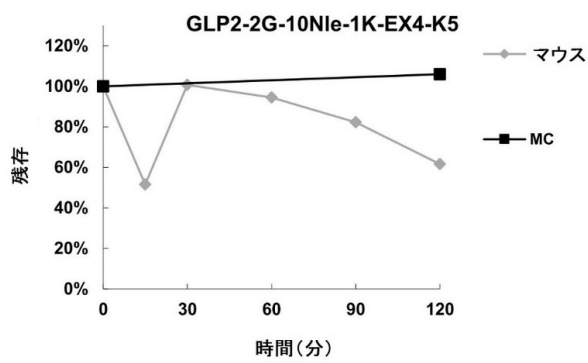
【図 7 A】



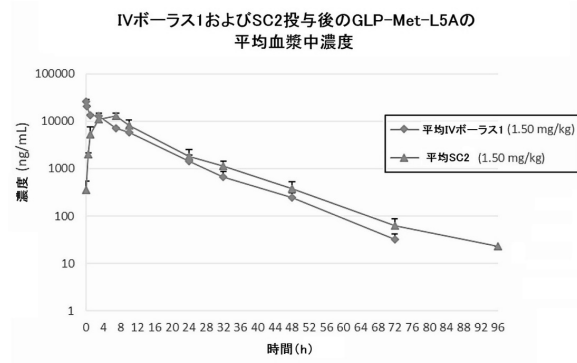
【図 7 B】



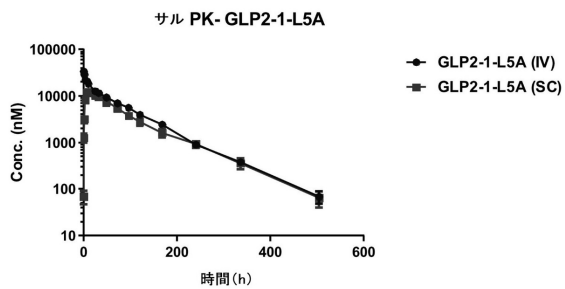
【図 7 C】



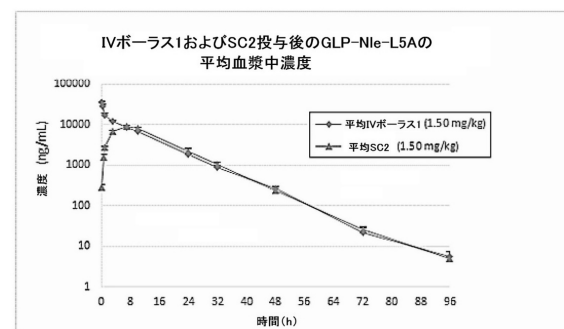
【図 8】



【図 9】



【図 10】



10

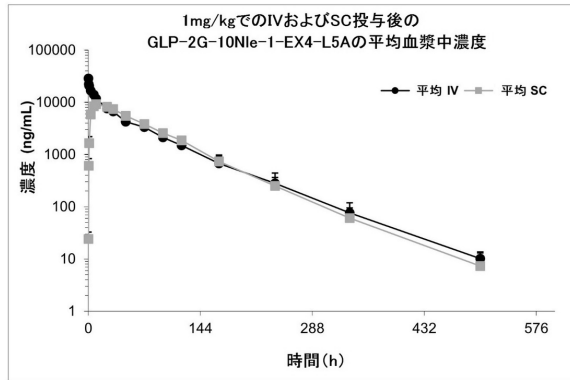
20

30

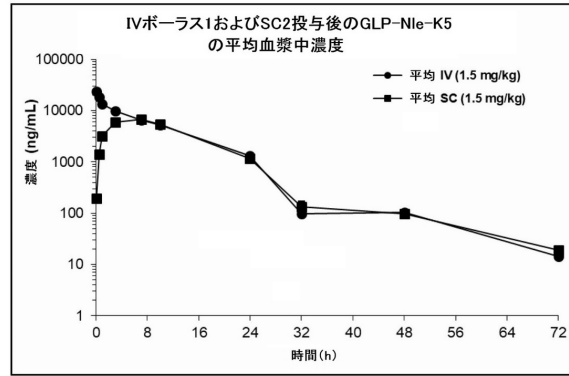
40

50

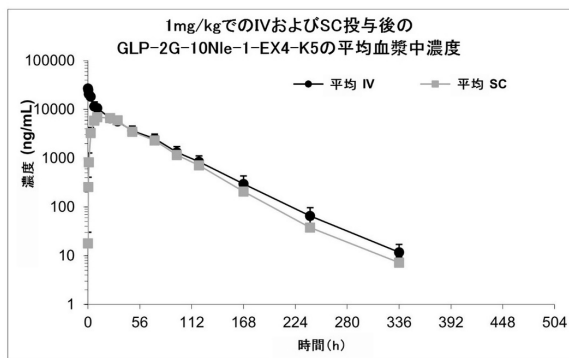
【図 1 1】



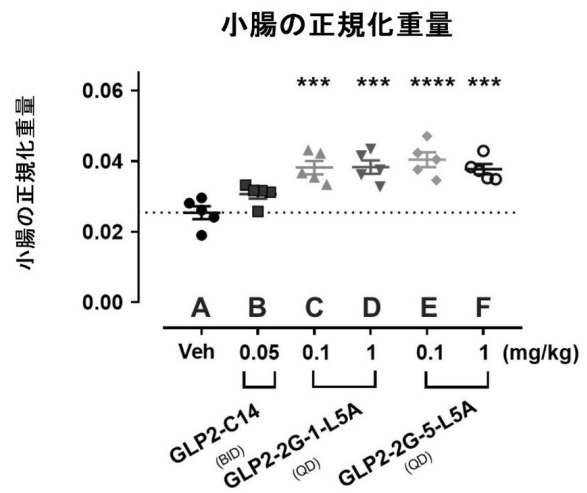
【図 1 2】



【図 1 3】



【図 1 4 A】



10

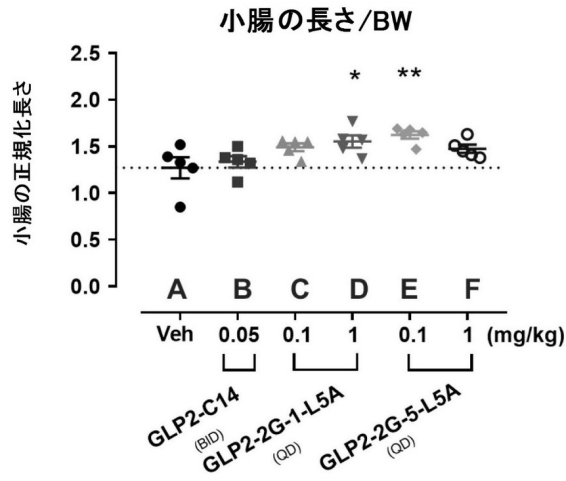
20

30

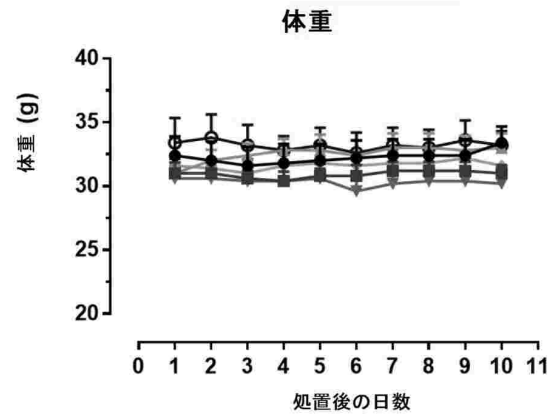
40

50

【図 1 4 B】

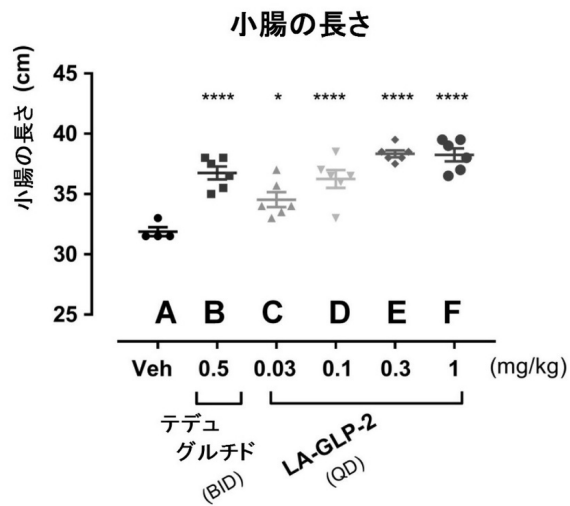


【図 1 4 C】

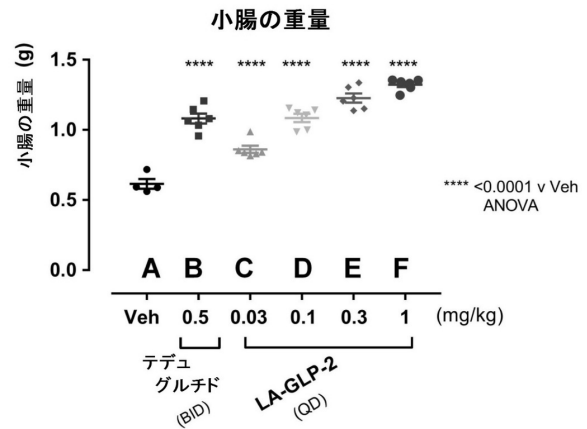


- A ● ビヒクル DPBS 5ml/kg SC BID  
B ■ GLP2-C14 0.05mg/kg SC BID  
C ▲ GLP2-2G-1-L5A 0.1mg/kg SC QD  
D ▼ GLP2-2G-1-L5A 1mg/kg SC QD  
E ◆ GLP2-2G-5-L5A 0.1mg/kg SC QD  
F ○ GLP2-2G-5-L5A 1mg/kg SC QD

【図 1 5 A】



【図 1 5 B】



10

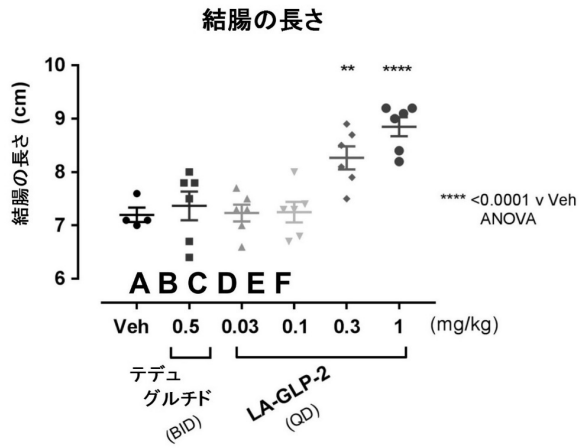
20

30

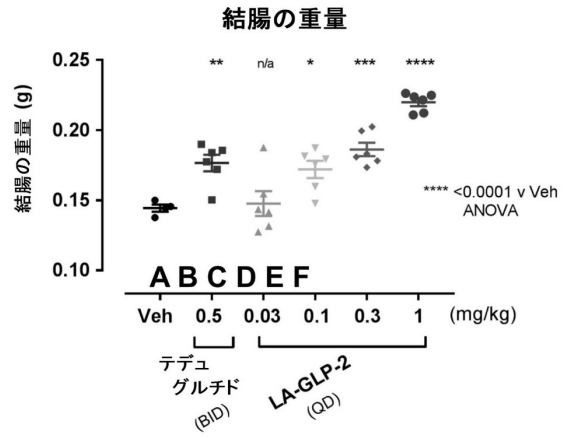
40

50

【図 1 5 C】

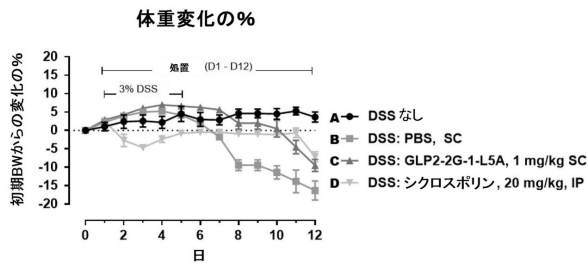


【図 1 5 D】

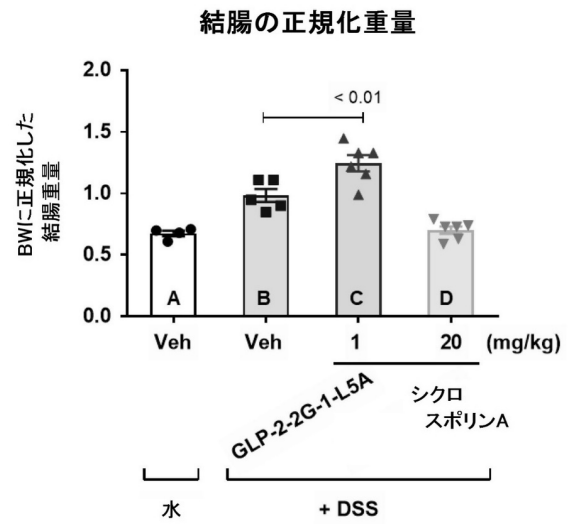


10

【図 1 6 A】



【図 1 6 B】



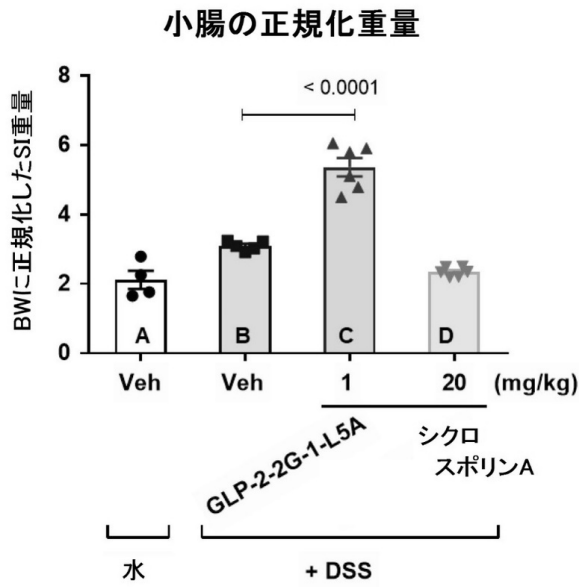
20

30

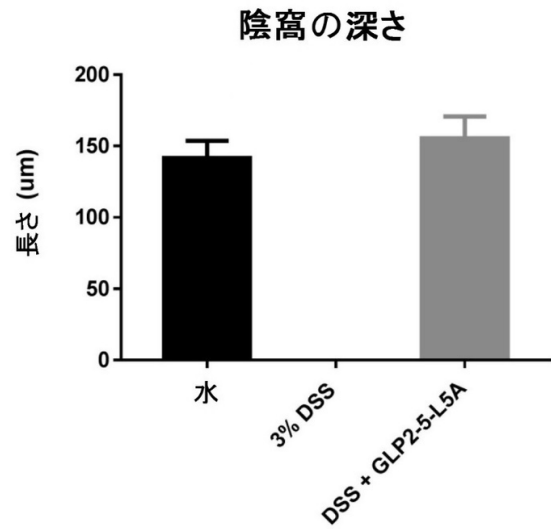
40

50

【図 1 6 C】

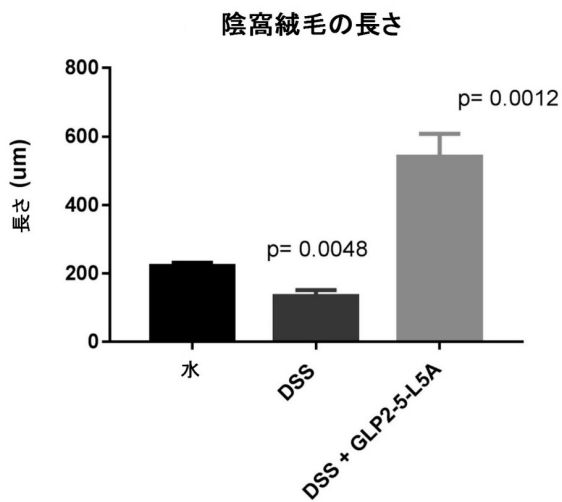


【図 1 6 D】

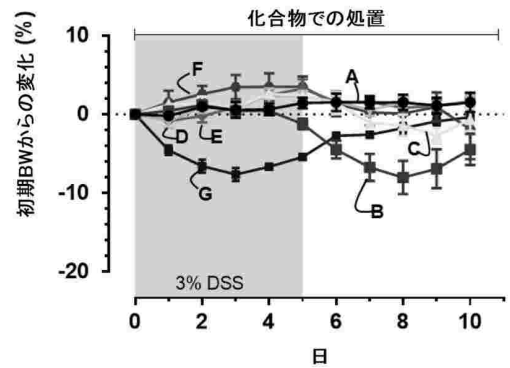


10

【図 1 6 E】



【図 1 7 A】



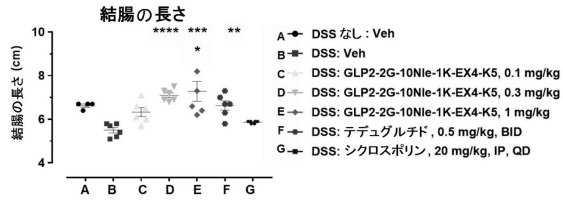
- A ● DSS なし : Veh  
B ■ DSS : Veh  
C ▲ DSS : GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5, 0.1 mg/kg  
D ▴ DSS : GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5, 0.3 mg/kg  
E ◆ DSS : GLP2-2G-10Nle-1K-EX4-K5, 1 mg/kg  
F ● DSS : テデグルチド, 0.5 mg/kg, BID  
G ■ DSS : シクロスポリン, 20 mg/kg, IP, QD

30

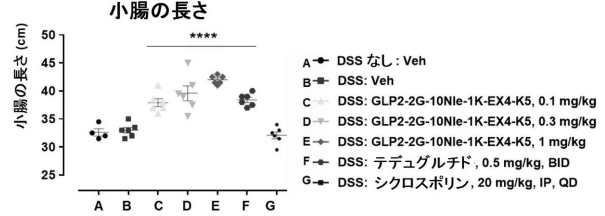
40

50

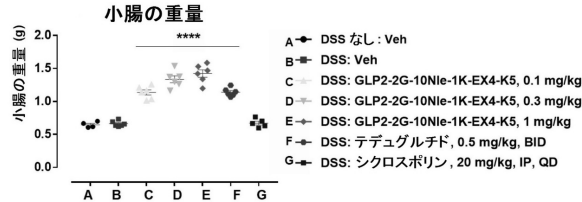
【図 1 7 B】



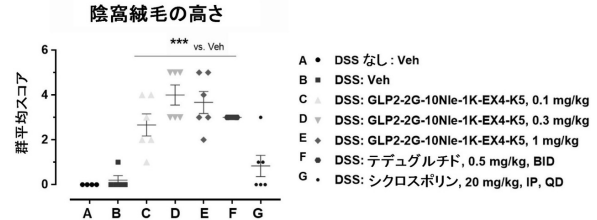
【図 1 7 C】



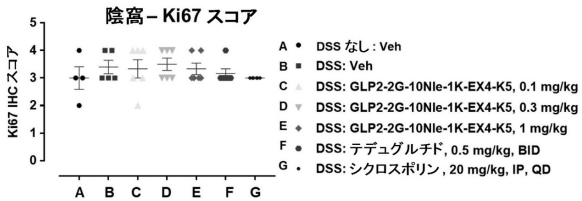
【図 1 7 D】



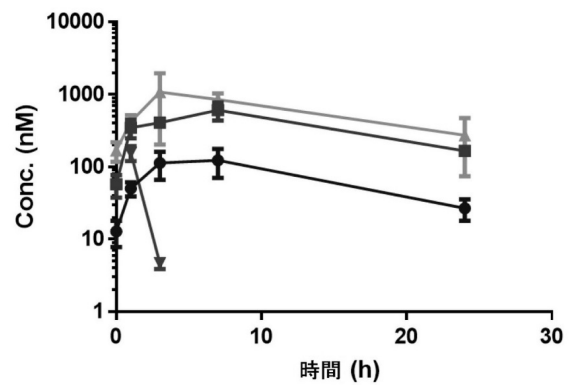
【図 1 7 E】



【図 1 7 F】



【図 1 7 G】



10

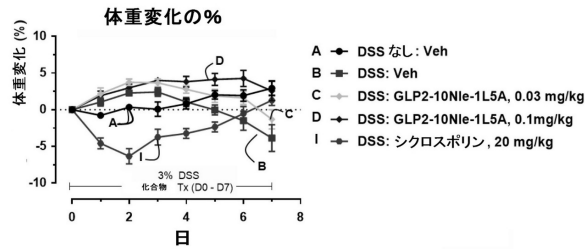
20

30

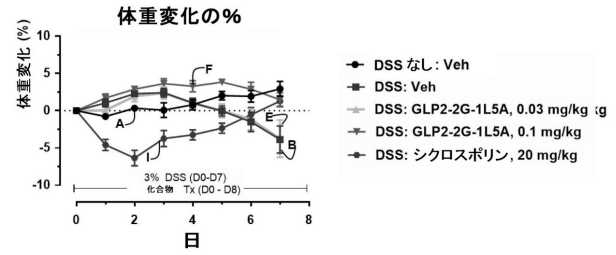
40

50

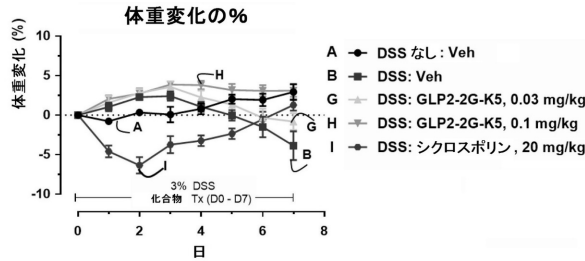
【図 18 A】



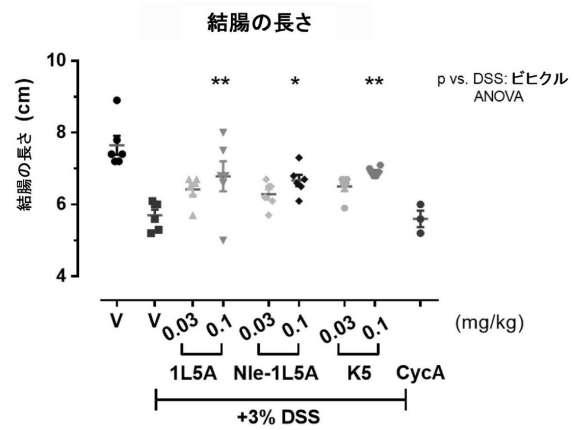
【図 18 B】



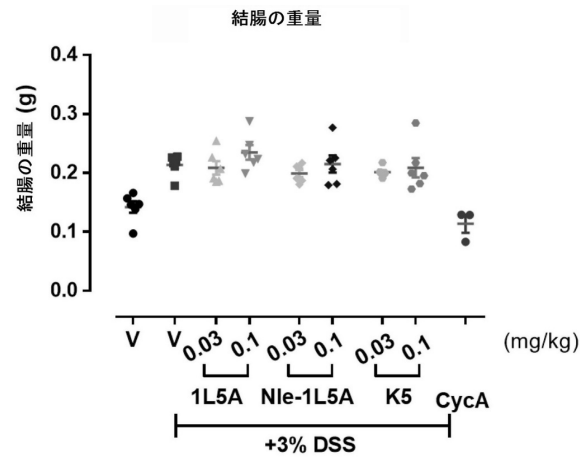
【図 18 C】



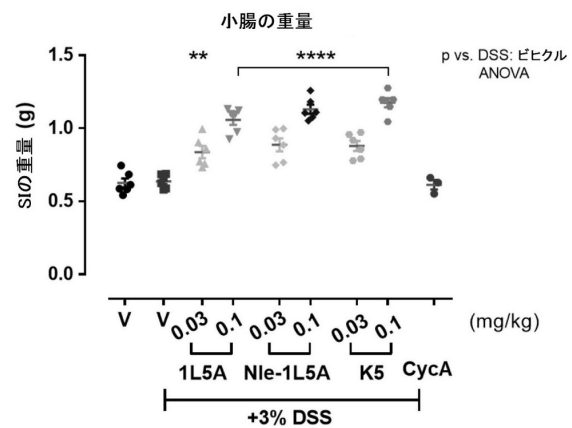
【図 18 D】



【図 18 E】



【図 18 F】



10

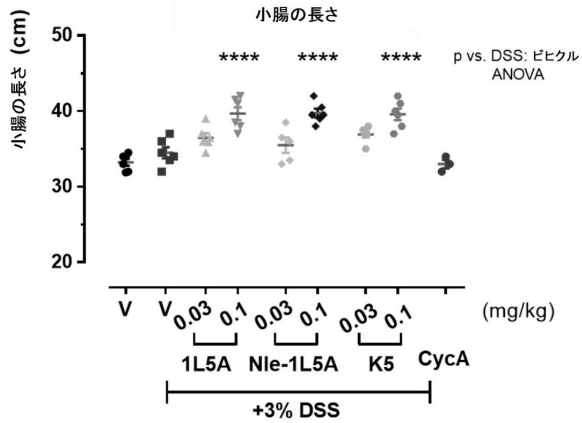
20

30

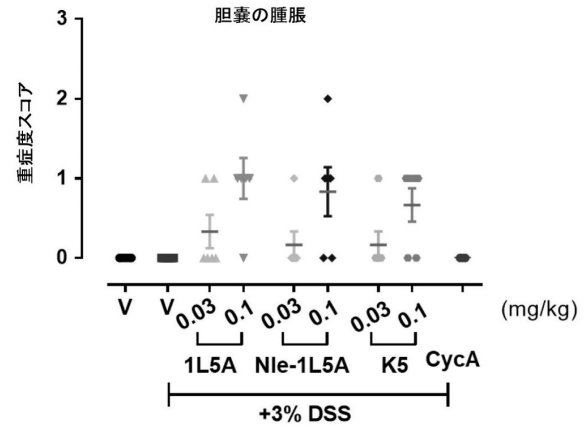
40

50

【図 1 8 G】

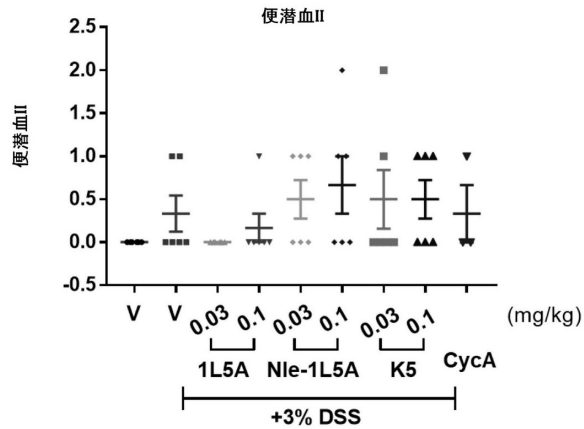


【図 1 8 H】

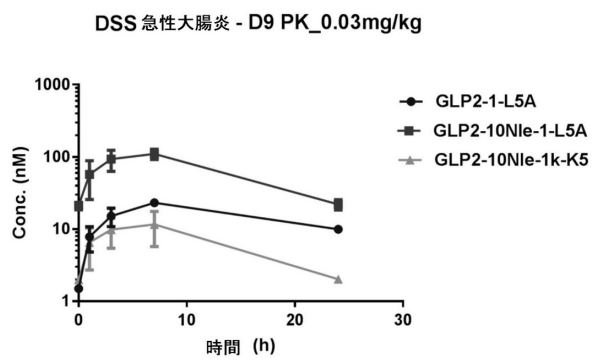


10

【図 1 8 I】

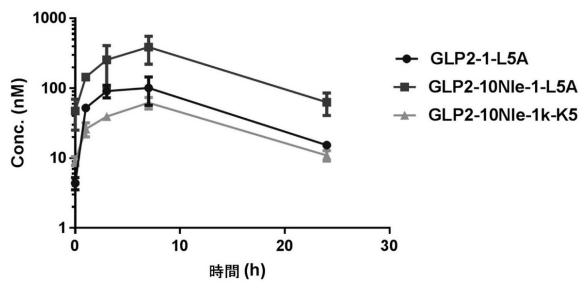


【図 1 8 J】



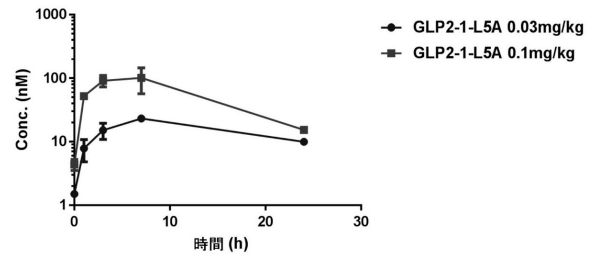
20

【図 1 8 K】



30

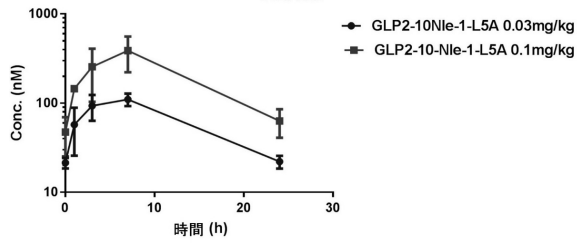
【図 1 8 L】



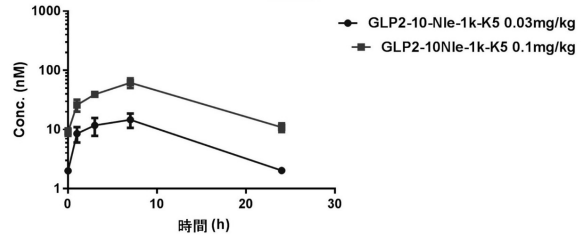
40

50

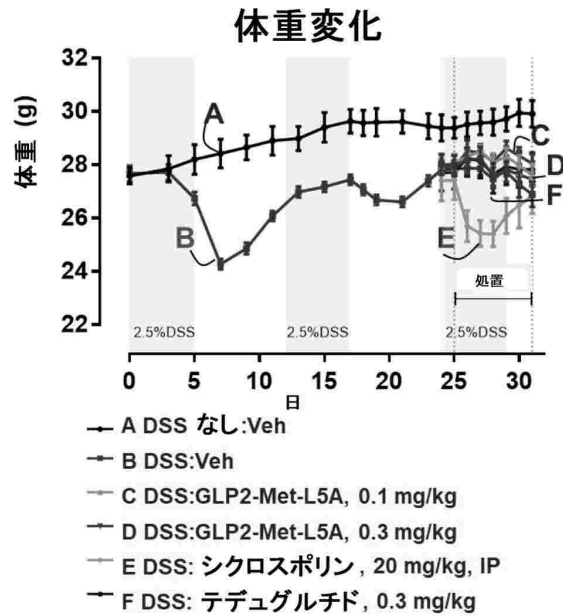
【図 18 M】



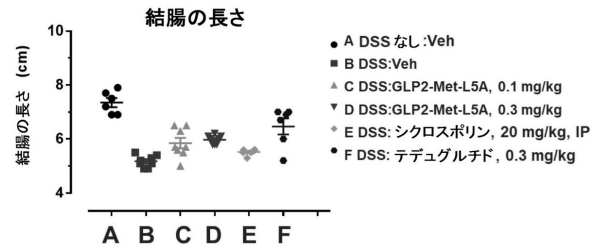
【図 18 N】



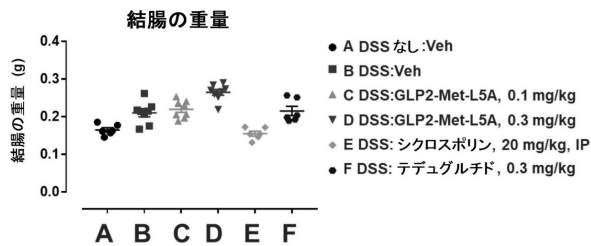
【図 19 A】



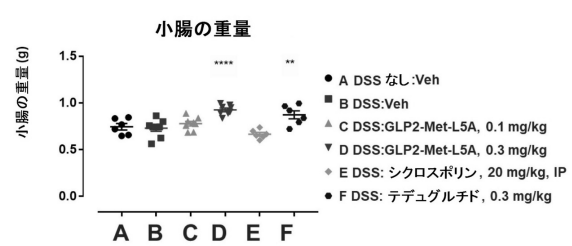
【図 19 B】



【図 19 C】



【図 19 D】



10

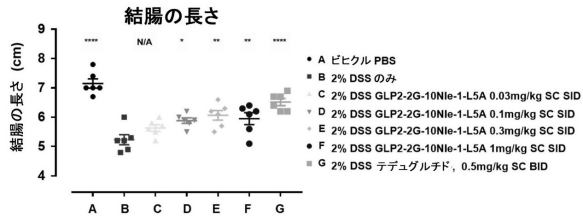
20

30

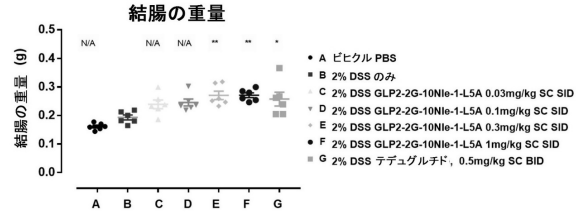
40

50

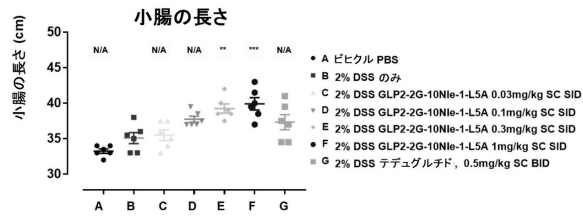
【図 20 A】



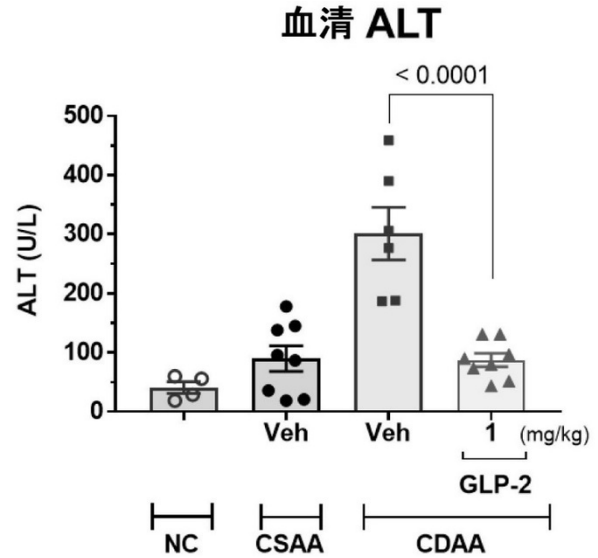
【図 20 B】



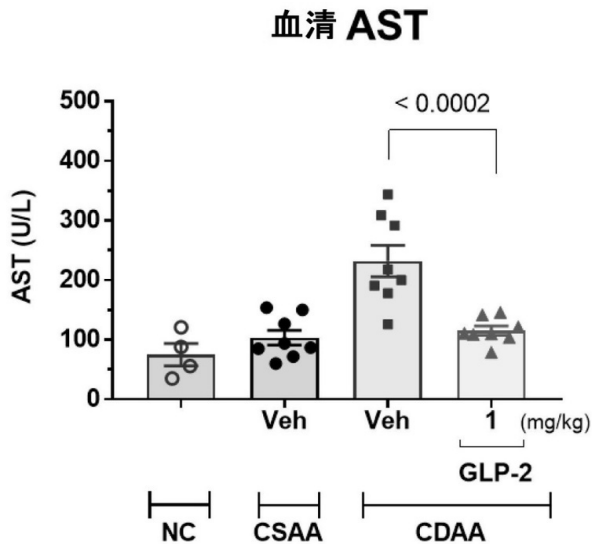
【図 20 C】



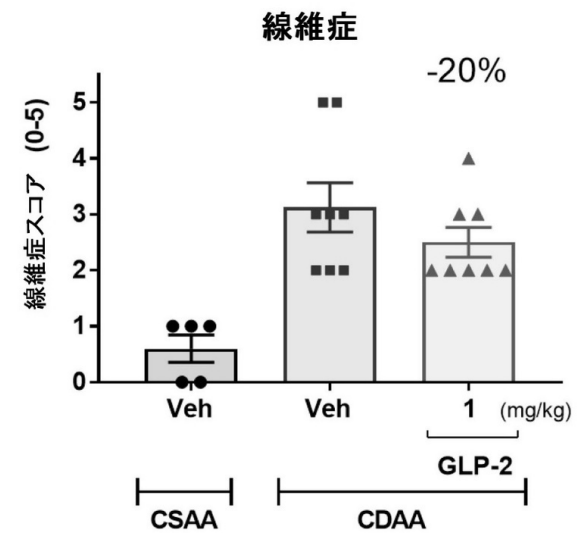
【図 21 A】



【図 21 B】



【図 21 C】



10

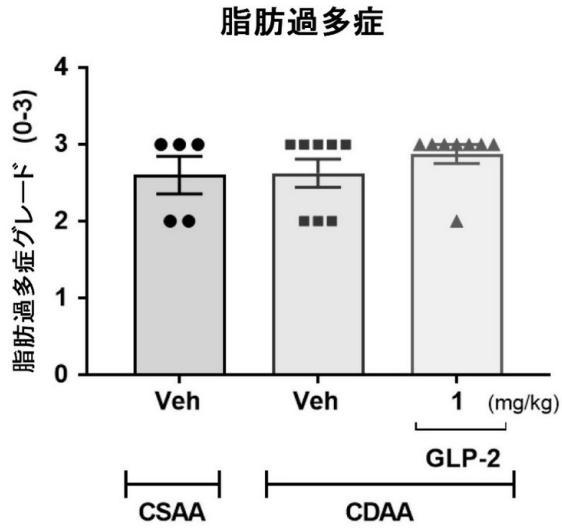
20

30

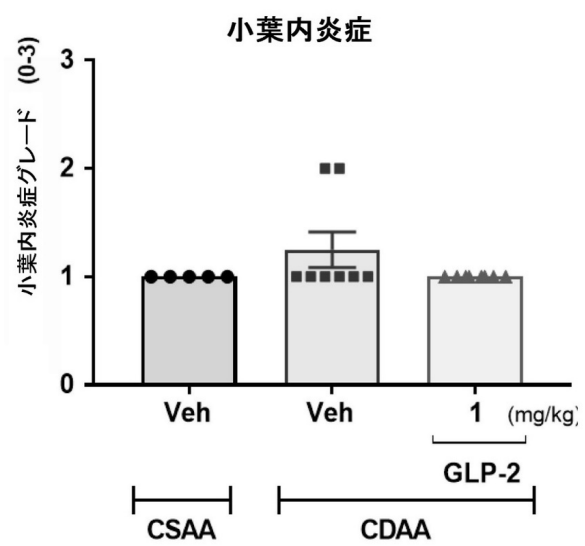
40

50

【図 2 1 D】

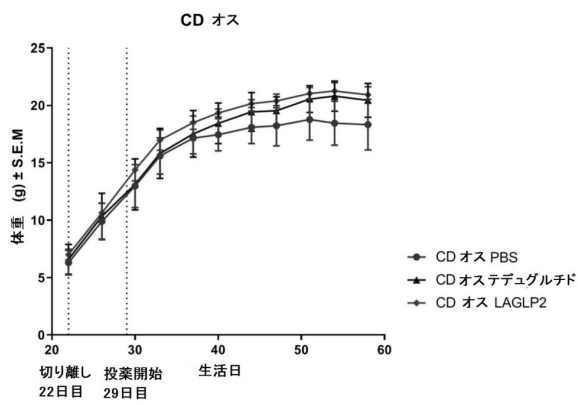


【図 2 1 E】

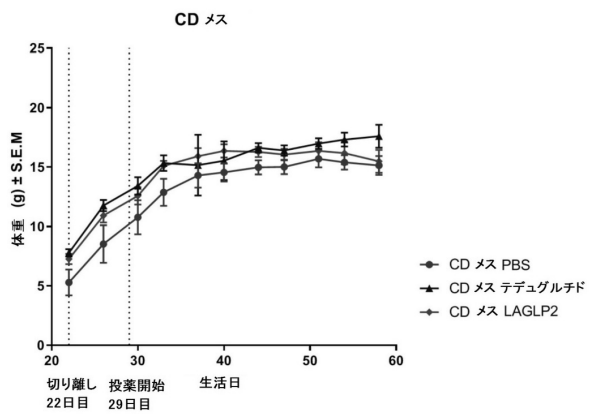


10

【図 2 2 A】



【図 2 2 B】



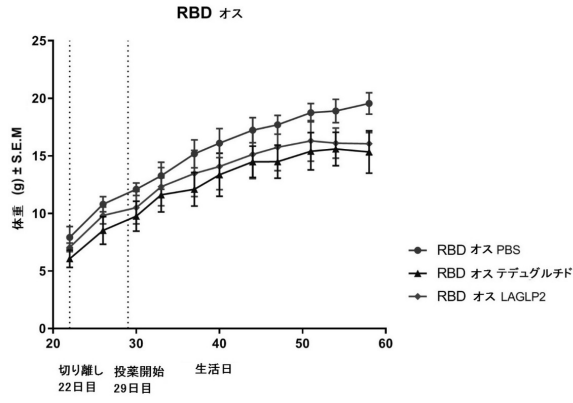
20

30

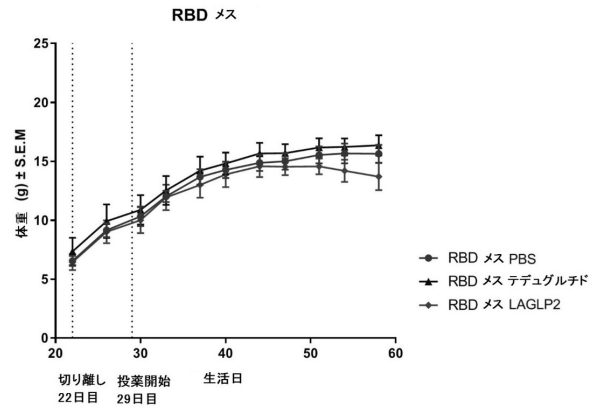
40

50

【図 2 2 C】

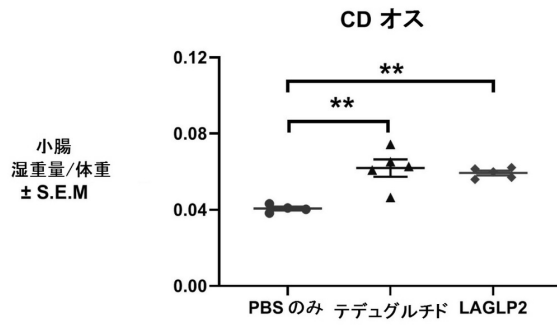


【図 2 2 D】

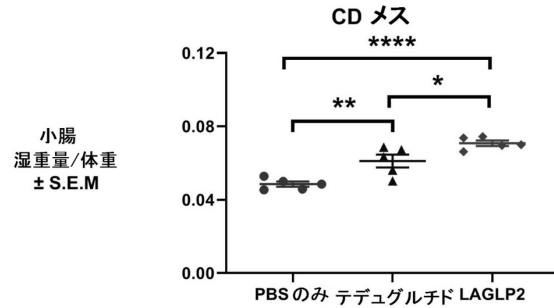


10

【図 2 2 E】



【図 2 2 F】



20

【配列表】

0007691421000001.app

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

|         |        |           |         |        |       |
|---------|--------|-----------|---------|--------|-------|
| A 6 1 P | 9/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 9/00   |       |
| A 6 1 P | 1/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 1/00   |       |
| A 6 1 P | 1/04   | (2006.01) | A 6 1 P | 1/04   |       |
| A 6 1 P | 17/06  | (2006.01) | A 6 1 P | 17/06  |       |
| A 6 1 P | 25/28  | (2006.01) | A 6 1 P | 25/28  |       |
| A 6 1 P | 25/16  | (2006.01) | A 6 1 P | 25/16  |       |
| A 6 1 P | 25/14  | (2006.01) | A 6 1 P | 25/14  |       |
| A 6 1 P | 1/12   | (2006.01) | A 6 1 P | 1/12   |       |
| A 6 1 P | 43/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00  | 1 2 1 |
| A 6 1 K | 45/00  | (2006.01) | A 6 1 K | 45/00  |       |
| A 6 1 K | 47/54  | (2017.01) | A 6 1 K | 47/54  |       |
| C 0 7 C | 237/08 | (2006.01) | C 0 7 C | 237/08 | C S P |

## (33)優先権主張国・地域又は機関

## 米国(US)

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 3 7, ラホヤ, ノース トーリー パインズ ロード 1  
0 5 5 0

## (72)発明者 アムソ, ザイド

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 3 7, ラホヤ, ノース トーリー パインズ ロード 1  
0 5 5 0

## 審査官 齋藤 光介

## (56)参考文献

国際公開第 2 0 1 6 / 2 0 5 4 8 8 (WO, A 1)

特表 2 0 1 7 - 5 0 2 0 2 4 (JP, A)

Yang, P-Y. et al., Stapled, Long-Acting Glucagon-like Peptide 2 Analog with Efficacy in Dext  
ran Sodium Sulfate Induced Mouse Colitis Models, J. Med. Chem., 2018年, vol.61, p.32  
18-3223

## (58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 K

C 1 2 N

GenBank/EMBL/GeneSeq

UniProt/GeneSeq