(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-522196
(P2024-522196A)
(43)公表日　令和6年6月11日(2024.6.11)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C07K	*14/00*	*(2006.01)*	C07K	14/00	ZNA	4C076
A61K	*38/16*	*(2006.01)*	A61K	38/16		4C084
A61K	*47/60*	*(2017.01)*	A61K	47/60		4H045
A61P	*3/10*	*(2006.01)*	A61P	3/10		
A61P	*3/04*	*(2006.01)*	A61P	3/04		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全234頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-576036(P2023-576036)
(86)(22)出願日　令和4年6月8日(2022.6.8)
(85)翻訳文提出日　令和6年1月31日(2024.1.31)
(86)国際出願番号　PCT/CN2022/097662
(87)国際公開番号　WO2022/257979
(87)国際公開日　令和4年12月15日(2022.12.15)
(31)優先権主張番号　63/208,952
(32)優先日　令和3年6月9日(2021.6.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　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９２０３７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１０５５０
(74)代理人　110003797
弁理士法人清原国際特許事務所
(72)発明者　シェン，ウェイジュン
中華人民共和国 ５１８１０７ グアンドン シェンツェン グァンミン ディストリクト ケリアン・ロード ハイ－テック イノベーション センター アールエムエー２０９
(72)発明者　アムソ，ザイド
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　長時間作用型デュアルＧＩＰ／ＧＬＰ－１ペプチドコンジュゲートおよび使用方法

(57)【要約】
【解決手段】
本明細書では、デュアルグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（ＧＩＰ）およびＧＬＰ－１受容体アゴニストを含む、ペプチドおよびペプチドコンジュゲートが提供される。ペプチドは、血糖管理、ならびに糖尿病、肥満、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、および非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）などの疾病の処置に使用され得る。
【選択図】図３

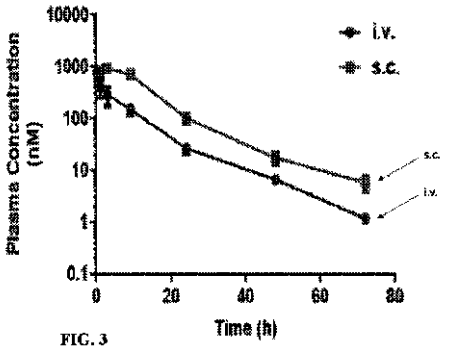
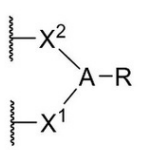


FIG. 3

【特許請求の範囲】
【請求項１】
配列番号６（ＹＡｉｂＥＧＴ－ＦＴＳＤＹ－ＳＩＹＬＤ－ＫＸ１ＡＡＡｉｂ－ＥＦＶＸ２Ｗ－ＬＩＡＧＧ－ＰＳＳＧＡ－ＰＰＰＳ）に対して少なくとも９５％同一である配列を含むペプチド。
【請求項２】
配列番号６（ＹＡｉｂＥＧＴ－ＦＴＳＤＹ－ＳＩＹＬＤ－ＫＸ１ＡＡＡｉｂ－ＥＦＶＸ２Ｗ－ＬＩＡＧＧ－ＰＳＳＧＡ－ＰＰＰＳ）を含むペプチド、あるいは配列番号６（ＹＡｉｂＥＧＴ－ＦＴＳＤＹ－ＳＩＹＬＤ－ＫＸ１ＡＡＡｉｂ－ＥＦＶＸ２Ｗ－ＬＩＡＧＧ－ＰＳＳＧＡ－ＰＰＰＳ）と比較して１つのアミノ酸の置換、欠失、もしくは挿入、またはそれらの任意の組合せを有するペプチド。
【請求項３】
配列番号６に対して少なくとも９８％同一である配列を含む、請求項１に記載のペプチド。
【請求項４】
配列番号６を含む、請求項１に記載のペプチド。
【請求項５】
Ｘ１および／またはＸ２を含む、請求項１に記載のペプチド。
【請求項６】
Ｘ１を含み、ここで、Ｘ１が、システインまたはリジンである、請求項５に記載のペプチド。
【請求項７】
Ｘ２を含み、ここで、Ｘ２が、システインまたはリジンである、請求項５に記載のペプチド。
【請求項８】
Ｘ１およびＸ２を含み、ここで、Ｘ１がシステインであり、Ｘ２がシステインである、請求項１に記載のペプチド。
【請求項９】
請求項１～８のいずれか一項に記載のペプチドと、ステープルとを含む、ペプチドコンジュゲート。
【請求項１０】
配列番号６（ＹＡｉｂＥＧＴ－ＦＴＳＤＹ－ＳＩＹＬＤ－ＫＸ１ＡＡＡｉｂ－ＥＦＶＸ２Ｗ－ＬＩＡＧＧ－ＰＳＳＧＡ－ＰＰＰＳ）に対して少なくとも７９％同一であるペプチドと、ステープルとを含むペプチドコンジュゲート。
【請求項１１】
前記ペプチドが、配列番号６のＸ１および／またはＸ２を含み、前記ステープルが、Ｘ１および／またはＸ２において結合している、請求項９または請求項１０に記載のペプチドコンジュゲート。
【請求項１２】
脂肪酸および／または半減期延長部分をさらに含む、請求項９～１１のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。
【請求項１３】
前記ステープルが、第１のアミノ酸および第２のアミノ酸において前記ペプチドに結合し、ここで、前記ステープルが式（Ｉ）のものであり、
【化１】



式 (I)

式中、
Aが－Ｎ－であり、
X^1およびX^2が、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－、－アルキレン－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^3－アルキレン－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^3－アルキレン－、または－アルキレン－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－であり、
ここで、X^1が、前記ペプチドの前記第１のアミノ酸に結合し、X^2が、前記ペプチドの前記第２のアミノ酸に結合し、X^1およびX^2が同一であり、
Ｒが、水素または－（Ｌ）$_s$－Ｙであり、
各Ｌが独立して、－（ＣＲ^{1}Ｒ^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^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^3－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^3－アルキレン－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝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^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、または－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－であり、
ｖが２～２０であり、
各Ｒ^{1}またはＲ^{2}が独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^a、－ＳＲ^a、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^b、－ＮＯ$_2$、－ＮＲ^{c}Ｒ^d、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^d、－ＮＲ^{a}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^d、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{c}Ｒ^d、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^b、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^b、－ＣＯ$_2$Ｒ^a、－ＯＣＯ$_2$Ｒ^a、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^d、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^d、－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^d、－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^b、－ＮＲ^{a}Ｃ（＝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が、任意選択で、ハロゲン、－ＯＲ^a、または－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}の１つ、２つ、または３つで置換され、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が、任意選択で、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^{c}Ｒ^{d}の１つ、２つ、または３つで置換され、
あるいは、Ｒ１およびＲ２が一緒になって、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Ｒ３が独立して、水素、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^b、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^a、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{c}Ｒ^d、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^b、－ＣＯ$_2$Ｒ^a、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^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が、任意選択で、ハロゲン、－ＯＲ^a、または－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}の１つ、２つ、または３つで置換され、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が、任意選択で、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^{c}Ｒ^{d}の１つ、２つ、または３つで置換され、
Ｙが、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－ＣＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＯ$_2$Ｎ（アルキル）$_2$、または－ＣＯ$_2$ＮＨ（アルキル）であり、
ｓが０～２０であり、
Ｒ^{a}が、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が、任意選択で、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＭｅ、または－ＮＨ$_2$

の１つ、２つ、または３つで置換され、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が、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、

Ｒ^{b}が、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が、任意選択で、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＭｅ、または－ＮＨ$_2$の１つ、２つ、または３つで置換され、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が、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、ならびに、

各Ｒ^{c}およびＲ^{d}が独立して、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が、任意選択で、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＭｅ、または－ＮＨ$_2$の１つ、２つ、または３つで置換されており、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が、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、

あるいは、Ｒ^{c}およびＲ^{d}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、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およびヘテロアリールが、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、ならびに、

前記ペプチドが、任意選択で、Ｘ１およびＸ２を含み、前記第１のアミノ酸がＸ１であり、前記第２のアミノ酸がＸ２である、請求項９～１２のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項１４】

前記第１のアミノ酸および前記第２のアミノ酸が独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸である、請求項１３に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項１５】

前記第１のアミノ酸および前記第２のアミノ酸が独立して、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、および２－アミノ－６－メルカプトヘキサン酸から選択される、請求項１３または請求項１４に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項１６】

前記第１のアミノ酸および前記第２のアミノ酸がシステインである、請求項１３～１５のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項１７】

前記第１のアミノ酸および前記第２のアミノ酸が独立して、アミン含有アミノ酸である、請求項１３に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項１８】

前記アミン含有アミノ酸が、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、およびホモリジンから選択される、請求項１７に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項１９】

前記第１のアミノ酸および前記第２のアミノ酸がリジンである、請求項１７または請求項１８に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項２０】

前記第１のアミノ酸が、前記ペプチドの位置ｉにあり、前記第２のアミノ酸が、前記ペプチドの位置ｉ＋ｎにあり、ｎが４～１６である、請求項９～１８のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項２１】
前記ペプチドがＧＬＰ－１受容体を調節する、請求項９～２０のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。
【請求項２２】
前記ペプチドがＧＬＰ－１受容体に結合する、請求項９～２１のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。
【請求項２３】
前記ペプチドがＧＩＰ受容体を調節する、請求項９～２２のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。
【請求項２４】
前記ペプチドがＧＩＰ受容体に結合する、請求項９～２３のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。
【請求項２５】
前記ペプチドがＧＬＰ－１受容体アゴニストである、請求項９～２４のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。
【請求項２６】
前記ペプチドがＧＩＰ受容体アゴニストである、請求項９～２５のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。
【請求項２７】
前記ペプチドが、デュアルＧＬＰ－１受容体およびＧＩＰ受容体アゴニストである、請求項９～２６のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。
【請求項２８】
前記ペプチドが、胃腸プロテアーゼによるタンパク質分解に耐性がある、請求項９～２７のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。
【請求項２９】
前記ペプチドコンジュゲートの半減期が、非修飾型のペプチドの半減期よりも少なくとも約２倍長い、請求項９～２８のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。
【請求項３０】
前記ペプチドコンジュゲートの結合親和性が、非修飾型のペプチドの結合親和性の約５～２０％以内である、請求項９～２９のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。
【請求項３１】
X^1およびX^2が－Ｃ（＝Ｏ）－である、請求項９～３０のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。
【請求項３２】
X^1およびX^2が、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）－または－Ｃ（＝Ｏ）アルキレン－である、請求項９～３０のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。
【請求項３３】
X^1およびX^2が、－CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－または－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2－である、請求項９～３０のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。
【請求項３４】
X^1およびX^2が、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）NR^3－または－Ｃ（＝Ｏ）NR^3－アルキレン－である、請求項９～３０のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。
【請求項３５】
X^1およびX^2が、－CH_2－Ｃ（＝Ｏ）NR^3－または－Ｃ（＝Ｏ）NR^3－CH_2－である、請求項９～３０のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。
【請求項３６】
X^1およびX^2が、－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、請求項９～３０のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。
【請求項３７】

Ｘ^{1}およびＸ^{2}が、－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－または－ＣＨ$_{2}$－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－である、請求項９～３０のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

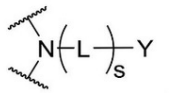
【請求項３８】

Ｘ^{1}およびＸ^{2}が、－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－または－ＣＨ$_{2}$－ＮＨＣ（＝Ｏ）－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－である、請求項９～３０のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項３９】

＞Ａ－Ｒは、以下の構造

【化２】



を有する、請求項９～３８のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項４０】

ｓが１～１５である、請求項３９に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項４１】

ｓが１～１０である、請求項３９に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項４２】

ｓが５～１５である、請求項３９に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項４３】

ｓが５～１０である、請求項３９に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項４４】

Ｙが、水素または－ＣＯ$_{2}$Ｈである、請求項９～４３のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

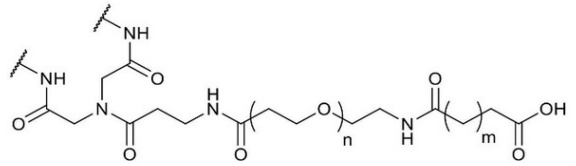
【請求項４５】

各Ｌが独立して、－（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{v}$－、－アルキレン－Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、または－アルキレン－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｖが２～２０である、請求項９～４３のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項４６】

前記ペプチドコンジュゲートが、

【化３】



を含み、ｎが１～４であり、ｍが６～２０である、請求項９～１３のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

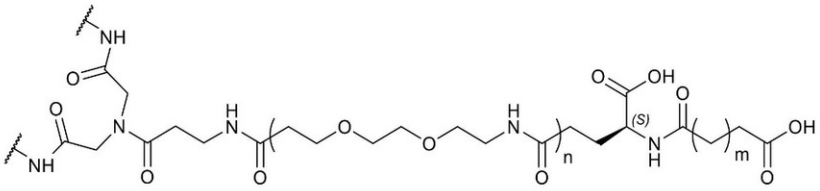
【請求項４７】

ｎが３であり、ｍが１５である、請求項４６に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項４８】

前記ペプチドコンジュゲートが、

【化４】



を含み、ｎが１～４であり、ｍが６～２０である、請求項９～１３のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項４９】

ｎが２であり、ｍが１５である、請求項４８に記載のペプチドコンジュゲート。

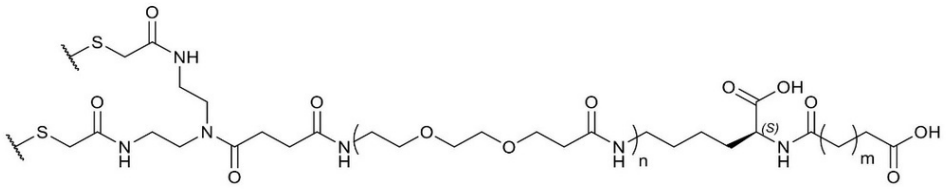
【請求項５０】

ｎが２であり、ｍが１７である、請求項４８に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項５１】

前記ペプチドコンジュゲートが、

【化５】



を含み、ｎが１～４であり、ｍが６～２０である、請求項９～１３のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項５２】

ｎが２であり、ｍが１５である、請求項５１に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項５３】

ｎが２であり、ｍが１７である、請求項５１に記載のペプチドコンジュゲート。

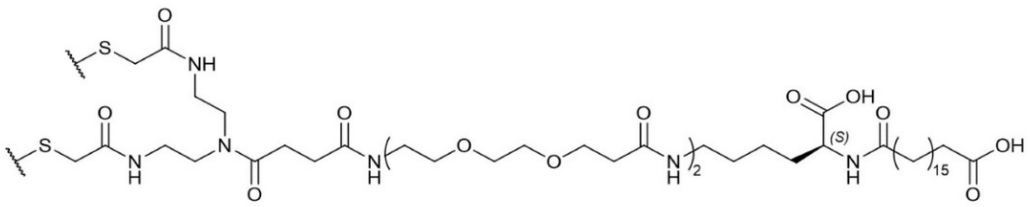
【請求項５４】

ｎが２であり、ｍが１３である、請求項５１に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項５５】

前記ペプチドコンジュゲートが、Ｌ５Ａ（Ｓ）

【化６】

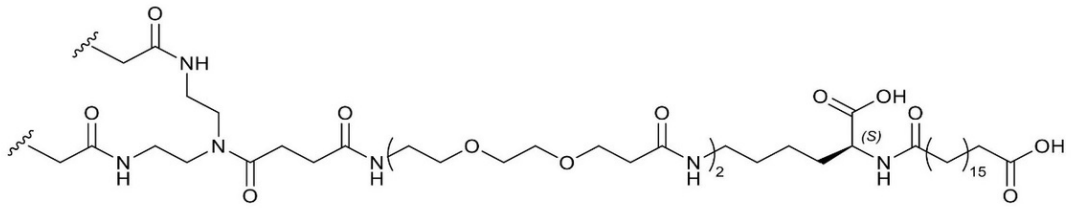


を含む、請求項９～１３のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項５６】

前記ペプチドコンジュゲートが、Ｌ５Ａ

【化７】

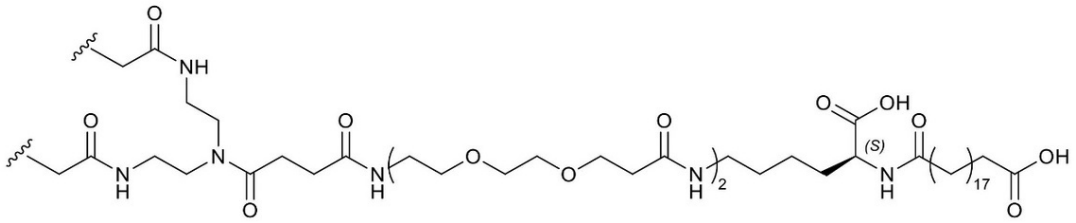


を含む、請求項９～１３のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項５７】

前記ペプチドコンジュゲートが、Ｃ２０Ｌ５Ａ

【化８】

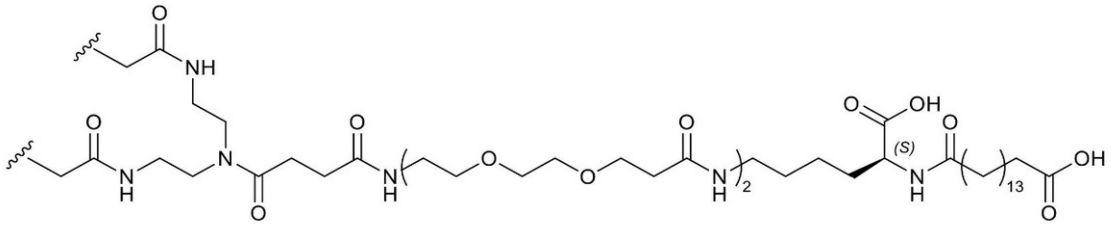


を含む、請求項９～１３のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項５８】

前記ペプチドコンジュゲートが、Ｃ１６Ｌ５Ａ

【化９】

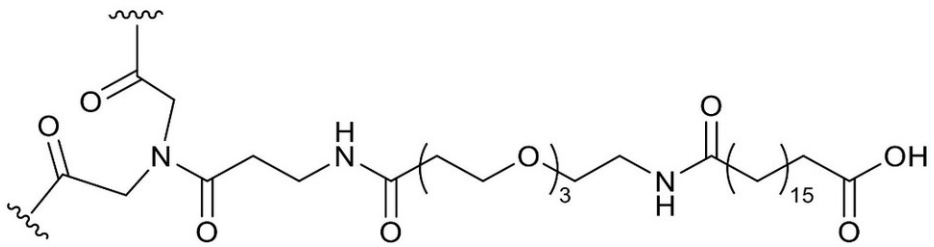


を含む、請求項９～１３のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項５９】

前記ペプチドコンジュゲートが、Ｋ４

【化１０】

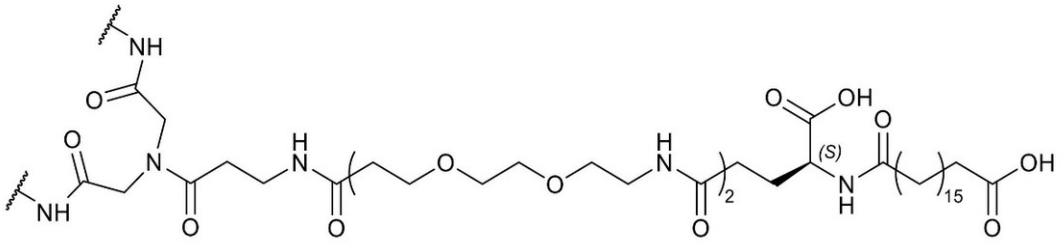


を含む、請求項９～１３のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項６０】

前記ペプチドコンジュゲートが、Ｋ５

【化１１】

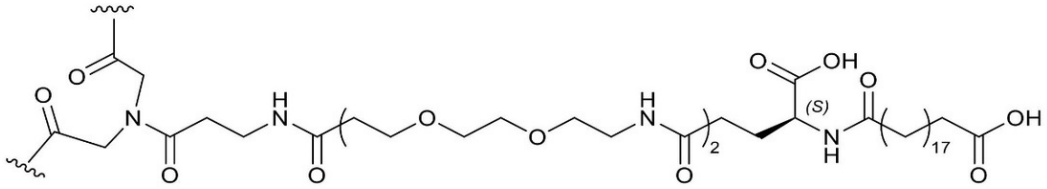


を含む、請求項９～１３のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項６１】

前記ペプチドコンジュゲートが、Ｃ２０Ｋ５

【化１２】



を含む、請求項９～１３のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項６２】

請求項１～８のいずれか一項に記載のペプチドまたは請求項９～６１のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲートと、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項６３】

疾患または疾病の処置を必要とする対象の疾患または疾病を処置するための方法であって、前記方法は、前記対象に、請求項１～８のいずれか一項に記載のペプチドまたは請求項９～６１のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲートを治療有効量で含む組成物を投与する工程を含む、方法。

【請求項６４】

前記疾患または前記疾病が、糖尿病または肥満である、請求項６３に記載の方法。

【請求項６５】

前記糖尿病が、１型真性糖尿病、２型真性糖尿病、妊娠糖尿病、新生児糖尿病、若年発症成人型糖尿病、または成人潜在性自己免疫性糖尿病、またはそれらの任意の組合せである、請求項６４に記載の方法。

【請求項６６】

前記疾患または前記疾病が、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、または心血管疾患である、請求項６３に記載の方法。

【請求項６７】

前記疾患または前記疾病が、短腸症候群（ＳＢＳ）である、請求項６３に記載の方法。

【請求項６８】

前記疾患または前記疾病が、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、炎症性腸症候群（ＩＢＳ）、または乾癬である、請求項６３に記載の方法。

【請求項６９】

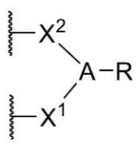
前記疾患または前記疾病が、クローン病または潰瘍性大腸炎である、請求項６８に記載の方法。

【請求項７０】

前記疾患または前記疾病が、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６３に記載の方法。

【請求項７１】

前記対象に１つ以上の追加の治療剤を投与する工程をさらに含む、請求項６３～７０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７２】
前記１つ以上の追加の治療剤が、インクレチンホルモンまたはその誘導体を含む、請求項７１に記載の方法。
【請求項７３】
前記インクレチンホルモンまたはその誘導体が、ＧＬＰ－１、エキセンジン－４、グルカゴン（ＧＣＧ）、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（ＧＩＰ）、オキシントモジュリン、およびそれらの組合せから選択される、請求項７２に記載の方法。
【請求項７４】
前記ペプチドコンジュゲートが、約７日毎に１回、約１４日毎に１回、約１ヶ月毎に１回、約２ヶ月毎に１回、または約３ヶ月毎に１回投与される、請求項６３～７３のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
相互参照
本出願は、２０２１年６月９日に出願された米国仮出願第６３／２０８，９５２号の利益を主張し、その全体が参照により本明細書に援用される。
【０００２】
配列表
本出願は、ＡＳＣＩＩ形式で電子的に提出された配列表を含み、その全体が参照により本明細書に援用される。２０２２年６月２日に作成された前記ＡＳＣＩＩのコピーは、３６２７１－７１４＿６０１＿ＳＬ．ｔｘｔと名付けられ、サイズは４６，７６５バイトである。
【発明の背景】
【０００３】
治療剤の開発は、短い半減期によってしばしば妨げられる。薬剤の生物学的半減期は、薬剤がその薬理学的、生理学的、または放射線学的活性の半分を失うのにかかる時間である。その結果、患者はしばしば、治療剤をより高い投与量で、より頻繁に投与され、これは、コンプライアンスの低下、より高いコスト、および副作用のより高いリスクにつながる場合がある。したがって、延長された半減期を有する治療剤の生成が必要である。
【発明の概要】
【０００４】
本明細書では、
ａ）ペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたステープルと
を含むペプチドコンジュゲートが開示され、ここで、ステープルは式（Ｉ）のものであり、
【０００５】
【化１】



式 (I)

式中、
Ａは－Ｎ－であり、
X^1およびX^2は、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}－、－アルキレン－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－アルキレン－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－アルキレン－、または－アルキレン－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－であり、

ここで、Ｘ^{1}はペプチドの第１のアミノ酸に結合し、Ｘ^{2}はペプチドの第２のアミノ酸に結合し、Ｘ^{1}およびＸ^{2}は同一であり、

Ｒは、水素または－（Ｌ）$_{s}$－Ｙであり、

各Ｌは独立して、－（ＣＲ^{1}Ｒ^{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^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－アルキレン－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝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^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、または－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－であり、

ｖは２～２０であり、

各Ｒ^{1}またはＲ^{2}は独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、－ＮＯ$_{2}$、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{d}、－ＮＲ^{a}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{d}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{a}、－ＯＣＯ$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、－ＮＲ^{a}Ｃ（＝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、任意選択で、ハロゲン、－ＯＲ^{a}、または－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}の１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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^{c}Ｒ^{d}の１つ、２つ、または３つで置換され、

あるいは、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は一緒になって、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）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{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、任意選択で、ハロゲン、－ＯＲ^{a}、または－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}の１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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^{c}Ｒ^{d}の１つ、２つ、または３つで置換され、

Ｙは、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＯ$_{2}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、－ＣＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＣＯ$_{2}$Ｎ（アルキル）$_{2}$、または－ＣＯ$_{2}$ＮＨ（アルキル）であり、

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、任意選択で、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＭｅ、または－ＮＨ$_{2}$の１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され

、
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、任意選択で、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＭｅ、または－ＮＨ$_{2}$の１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、ならびに、
各Ｒ^{c}およびＲ^{d}は独立して、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、任意選択で、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＭｅ、または－ＮＨ$_{2}$の１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換されるか、
あるいは、Ｒ^{c}およびＲ^{d}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、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およびヘテロアリールは、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換される。

【０００６】

また、本明細書では、配列番号１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約(ａｂｏｕｔ　ｏｒ　ａｔ　ｌｅａｓｔ　ａｂｏｕｔ)７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドも提供される。

【０００７】

また、本明細書では、配列番号１～６１のいずれか１つに対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドも提供される。また、本明細書では、配列番号６（ＹＡｉｂＥＧＴ－ＦＴＳＤＹ－ＳＩＹＬＤ－ＫＸ１ＡＡＡｉｂ－ＥＦＶＸ２Ｗ－ＬＩＡＧＧ－ＰＳＳＧＡ－ＰＰＰＳ）に対して少なくとも９５％同一である配列を含むペプチドも提供される。

【０００８】

また、本明細書では、配列番号６（ＹＡｉｂＥＧＴ－ＦＴＳＤＹ－ＳＩＹＬＤ－ＫＸ１ＡＡＡｉｂ－ＥＦＶＸ２Ｗ－ＬＩＡＧＧ－ＰＳＳＧＡ－ＰＰＰＳ）を含むペプチド、あるいは配列番号６（ＹＡｉｂＥＧＴ－ＦＴＳＤＹ－ＳＩＹＬＤ－ＫＸ１ＡＡＡｉｂ－ＥＦＶＸ２Ｗ－ＬＩＡＧＧ－ＰＳＳＧＡ－ＰＰＰＳ）と比較して１つのアミノ酸の置換、欠失、もしくは挿入、またはそれらの任意の組合せを有するペプチドも提供される。

【０００９】

いくつかの実施形態では、ペプチドは、配列番号６に対して少なくとも９８％同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは配列番号６を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、Ｘ１および／またはＸ２を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドはＸ１を含み、ここで、Ｘ１は、システインまたはリジンである。いくつかの実施形態では、ペプチドはＸ２を含み、ここで、Ｘ２は、システインまたはリジンである。いくつかの実施形態では、ペプチドは、Ｘ１およびＸ２を含み、ここで、Ｘ１はシステインであり、Ｘ２はシステインである。

【００１０】

また、本明細書では、本明細書に記載の任意のペプチドと、ステープルとを含むペプチドコンジュゲートも提供される。

【００１１】

また、本明細書では、配列番号６（ＹＡｉｂＥＧＴ－ＦＴＳＤＹ－ＳＩＹＬＤ－ＫＸ１ＡＡＡｉｂ－ＥＦＶＸ２Ｗ－ＬＩＡＧＧ－ＰＳＳＧＡ－ＰＰＰＳ）に対して少なくとも７９％同一であるペプチドと、ステープルとを含むペプチドコンジュゲートも提供される。

【００１２】

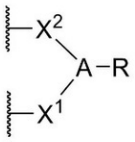
いくつかの実施形態では、ペプチドは、配列番号６のＸ１および／またはＸ２を含み、ステープルは、Ｘ１および／またはＸ２において結合している。いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、脂肪酸および／または半減期延長部分をさらに含む。

【００１３】

いくつかの実施形態では、ステープルは、第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合し、ここで、ステープルは式（Ｉ）のものであり、

【００１４】

【化２】



式 (I)

式中、

Ａは－Ｎ－であり、

X^1およびX^2は、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－、－アルキレン－NR^3Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）NR^3－アルキレン－、－NR^3Ｃ（＝Ｏ）－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－であり、

ここで、X^1はペプチドの第１のアミノ酸に結合し、X^2はペプチドの第２のアミノ酸に結合し、X^1およびX^2は同一であり、

Ｒは、水素または－（Ｌ）$_S$－Ｙ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、

各R^1またはR^2は独立して、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、任意選択で、ハロゲン、－OR^a、または－NR^cR^dの１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換されるか、

あるいは、R^1およびR^2は一緒になって、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、任意選択で、ハロゲン、$-OR^a$、または$-NR^cR^d$の１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、

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、

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、任意選択で、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＭｅ、または$-NH_2$の１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、

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、任意選択で、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＭｅ、または$-NH_2$の１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、ならびに

各R^cおよびR^dは独立して、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、任意選択で、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＭｅ、または$-NH_2$の１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換されるか、

あるいは、R^cおよびR^dは、それらが結合している窒素原子と一緒になって、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およびヘテロアリールは、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、ならびに、ペプチドは、任意選択で、Ｘ１およびＸ２を含み、第１のアミノ酸はＸ１であり、第２のアミノ酸はＸ２である。

【００１５】

いくつかの実施形態では、第１のアミノ酸および第２のアミノ酸は独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸である。いくつかの実施形態では、第１のアミノ酸および第２のアミ

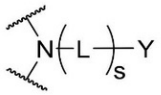
ノ酸は独立して、システイン、ホモシステイン、２－アミノ－５－メルカプトペンタン酸、および２－アミノ－６－メルカプトヘキサン酸から選択される。いくつかの実施形態では、第１のアミノ酸および第２のアミノ酸は、システインである。いくつかの実施形態では、第１のアミノ酸および第２のアミノ酸は独立して、アミン含有アミノ酸である。いくつかの実施形態では、アミン含有アミノ酸は、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、およびホモリジンから選択される。いくつかの実施形態では、第１のアミノ酸および第２のアミノ酸は、リジンである。いくつかの実施形態では、第１のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉにあり、第２のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉ＋ｎにあり、ここで、ｎは４～１６である。いくつかの実施形態では、ペプチドはＧＬＰ－１受容体を調節する。いくつかの実施形態では、ペプチドはＧＬＰ－１受容体に結合する。いくつかの実施形態では、ペプチドはＧＩＰ受容体を調節する。いくつかの実施形態では、ペプチドはＧＩＰ受容体に結合する。いくつかの実施形態では、ペプチドはＧＬＰ－１受容体アゴニストである。いくつかの実施形態では、ペプチドはＧＩＰ受容体アゴニストである。いくつかの実施形態では、ペプチドは、デュアルＧＬＰ－１受容体およびＧＩＰ受容体アゴニストである。いくつかの実施形態では、ペプチドは、胃腸プロテアーゼによるタンパク質分解に耐性がある。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、非修飾型のペプチドの半減期よりも少なくとも約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結合親和性は、非修飾型のペプチドの結合親和性の約５～２０％以内である。

【００１６】

いくつかの実施形態では、X^1およびX^2は－Ｃ（＝Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、X^1およびX^2は、－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およびX^2は、－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およびX^2は、－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およびX^2は、－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およびX^2は、－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およびX^2は、－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およびX^2は、－CH_2－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－CH_2CH_2－または－CH_2－ＮＨＣ（＝Ｏ）－CH_2CH_2－である。いくつかの実施形態では、＞Ａ－Ｒは、以下の構造

【００１７】

【化３】



を有する。

【００１８】

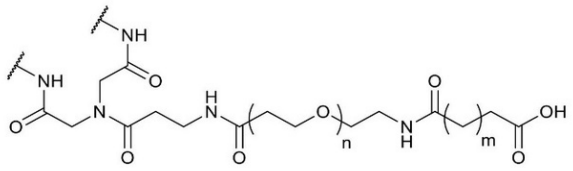
いくつかの実施形態では、ｓは１～１５である。いくつかの実施形態では、ｓは１～１０である。いくつかの実施形態では、ｓは５～１５である。いくつかの実施形態では、ｓは５～１０である。いくつかの実施形態では、Ｙは、水素または－CO_2Hである。いくつかの実施形態では、各Ｌは独立して、－（CR^1R^2）$_v$－、－アルキレン－Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）NR^3－、－NR^3Ｃ（＝Ｏ）－、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）NR^3－、または－アルキレン－NR^3Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｖは２～２０である。

【００１９】

いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、

【００２０】

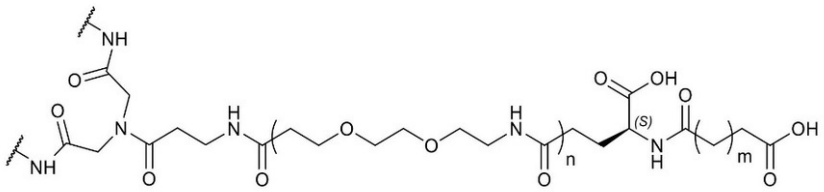
【化４】



を含み、ここで、ｎは１～４であり、ｍは６～２０である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１５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は、

【００２１】

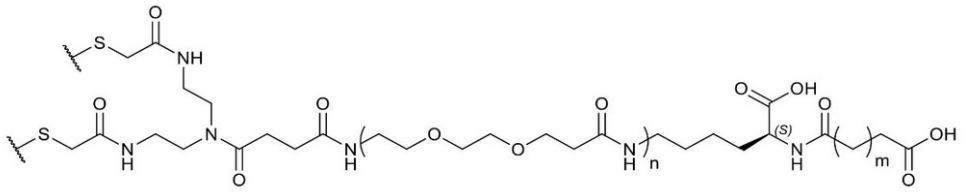
【化５】



を含み、ｎは１～４であり、ｍは６～２０である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１５である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１７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は、

【００２２】

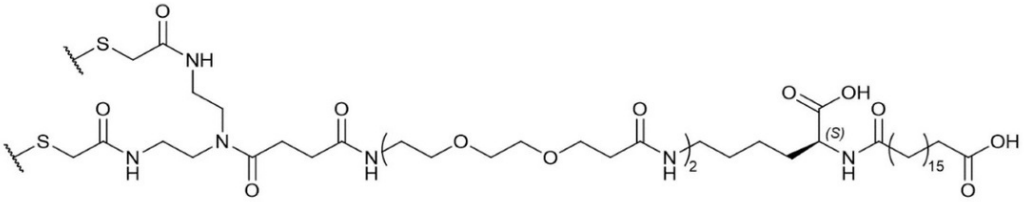
【化６】



を含み、ｎは１～４であり、ｍは６～２０である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１５である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１７である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１３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は、Ｌ５Ａ（Ｓ）

【００２３】

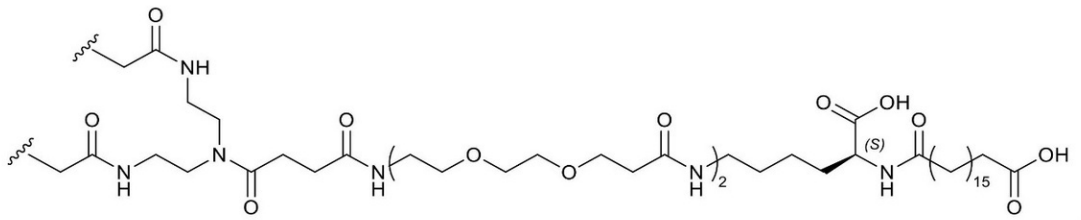
【化７】



を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、Ｌ５Ａ

【００２４】

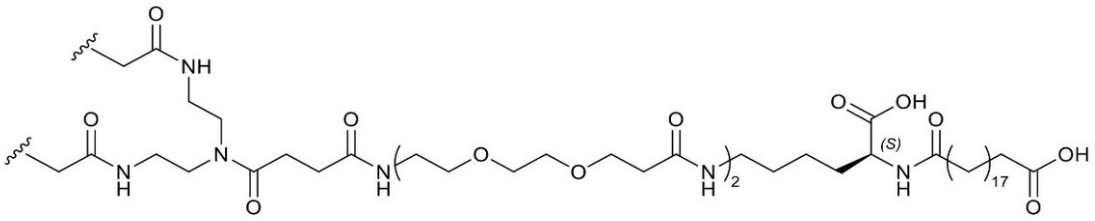
【化８】



を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、Ｃ２０Ｌ５Ａ

【００２５】

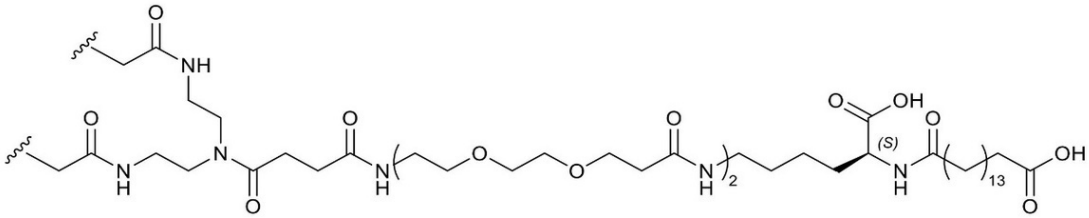
【化９】



を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、Ｃ１６Ｌ５Ａ

【００２６】

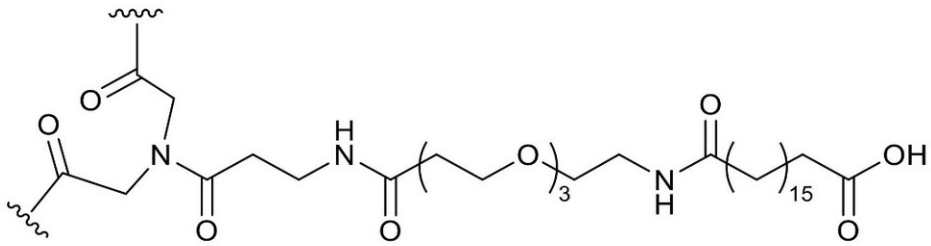
【化１０】



を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、Ｋ４

【００２７】

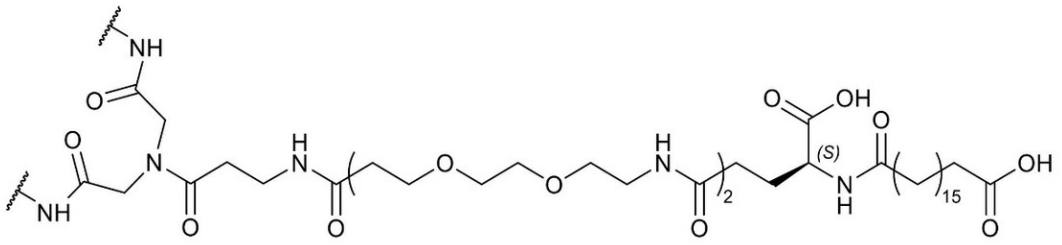
【化１１】



を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、Ｋ５

【００２８】

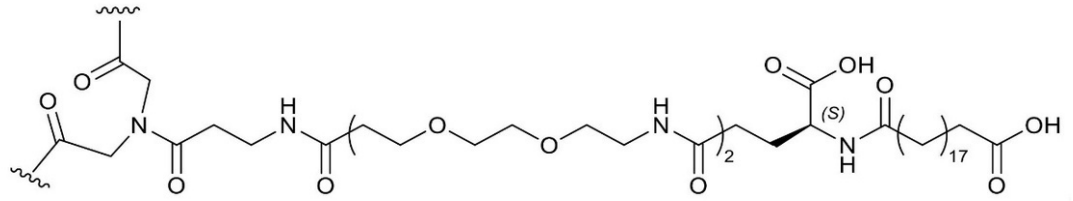
【化１２】



を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、Ｃ２０Ｋ５

【００２９】

【化１３】



を含む。

【００３０】

また、本明細書では、本明細書に記載されるペプチドまたはペプチドコンジュゲートと、薬学的に許容される賦形剤と、を含む医薬組成物が提供される。

【００３１】

また、本明細書では、疾患または疾病の処置を必要とする対象の疾患または疾病を処置するための方法も提供され、該方法は、対象に、本明細書に記載のペプチドまたはペプチドコンジュゲートの治療有効量を含む組成物を投与する工程を含む。ペプチドまたはペプチドコンジュゲートは、約１週間に１回、または約２週間に１回投与され得る。

【００３２】

いくつかの実施形態では、疾患または疾病は、糖尿病または肥満である。いくつかの実施形態では、糖尿病は、１型真性糖尿病、２型真性糖尿病、妊娠糖尿病、新生児糖尿病、若年発症成人型糖尿病、または成人潜在性自己免疫性糖尿病、またはそれらの任意の組合せである。いくつかの実施形態では、疾患または疾病は、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、または心血管疾患である。いくつかの実施形態では、疾患または疾病は、短腸症候群（ＳＢＳ）である。いくつかの実施形態では、疾患または疾病は、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、炎症性腸症候群（ＩＢＳ）、または乾癬である。いくつかの実施形態では、疾患または疾病は、クローン病または潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態では、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である。

【００３３】

いくつかの実施形態では、方法は、対象に、１つ以上の追加の治療剤を投与する工程をさらに含む。いくつかの実施形態では、１つ以上の追加の治療剤は、インクレチンホルモンまたはその誘導体を含む。いくつかの実施形態では、インクレチンホルモンまたはその誘導体は、ＧＬＰ－１、エキセンジン－４、グルカゴン（ＧＣＧ）、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（ＧＩＰ）、オキシントモジュリン、およびそれらの組合せから選択される。

【００３４】

いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、約７日毎に１回投与される。いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、約１４日毎に１回投与される。いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、約１ヶ月に１回投与される。いくつか

の実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、約２ヶ月に１回投与される。いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、約３ヶ月に１回投与する。

【図面の簡単な説明】

【００３５】

【図１Ａ】アミノ酸などの、ペプチドの例示的な成分を示す。

【図１Ｂ】アミノ酸などの、ペプチドの例示的な成分を示す。

【図２Ａ】注射から２時間（図２Ａ）および９６時間（図２Ｂ）後の正常マウスにおける経口グルコース負荷試験（ｏｒａｌ　ｇｌｕｃｏｓｅ　ｔｏｌｅｒａｎｃｅ　ｔｅｓｔｓ）（ＯＧＴＴ）中の血漿グルコース変動（ｐｌａｓｍａ　ｇｌｕｃｏｓｅ　ｅｘｃｕｒｓｉｏｎ）を示すグラフである。Ｃ５７Ｂ６マウスに、グルコースチャレンジ(ｇｌｕｃｏｓｅ　ｃｈａｌｌｅｎｇｅ)の２時間前に、ビヒクル、Ｌ５Ａ（ｍＣＭＣ７５９）、Ｋ５（ｍＣＬＺ７１５）、Ｋ４（ｍＣＭＤ３０７）、またはセマグルチド（各１０ｎｍｏｌ／ｋｇ）を皮下注射した（ｓ．ｃ．ｉｎｊｅｃｔｅｄ）。棒グラフは、曲線下面積［ＡＵＣ］を測定することによって得られた、マウスにおけるグルコースのレベル、ならびに空腹時血糖（ｆａｓｔｅｄ　ｂｌｏｏｄ　ｇｌｕｃｏｓｅ）に対する効果を示す。データは、平均±ＳＥ、ｎ＝６／群である。統計：ＡＵＣおよび空腹時グルコースデータ(ｆａｓｔｅｄ　ｇｌｕｃｏｓｅ　ｄａｔａ)を、一元配置ＡＮＯＶＡ、続いてＰＢＳ処置マウスに対するダネット多重比較検定によって比較し、＊＊＊＊Ｐ＜．０００１、＊＊＊Ｐ＜０．００１であった。

【図２Ｂ】注射から２時間（図２Ａ）および９６時間（図２Ｂ）後の正常マウスにおける経口グルコース負荷試験（ＯＧＴＴ）中の血漿グルコース変動を示すグラフである。Ｃ５７Ｂ６マウスに、グルコースチャレンジの２時間前に、ビヒクル、Ｌ５Ａ（ｍＣＭＣ７５９）、Ｋ５（ｍＣＬＺ７１５）、Ｋ４（ｍＣＭＤ３０７）、またはセマグルチド（各１０ｎｍｏｌ／ｋｇ）を皮下注射した。棒グラフは、曲線下面積［ＡＵＣ］を測定することによって得られた、マウスにおけるグルコースのレベル、ならびに空腹時血糖に対する効果を示す。データは、平均±ＳＥ、ｎ＝６／群である。統計：ＡＵＣおよび空腹時グルコースデータを、一元配置ＡＮＯＶＡ、続いてＰＢＳ処置マウスに対するダネット多重比較検定によって比較し、＊＊＊＊Ｐ＜．０００１、＊＊＊Ｐ＜０．００１であった。

【図３】マウスにおける単回皮下投与（１ｍｇ　ｋｇ－１）または静脈内投与（ｉ．ｖ．ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）（０．３ｍｇ　ｋｇ－１）後のペプチドｍＣＭＤ３０７（Ｋ４）の薬物動態プロファイルを示すグラフである。ＰＢＳ（ｐＨ８．２）に溶解したペプチドを、静脈内または皮下経路を介してＣＤ１マウス（ｎ＝３／群）に投与した。示された時点で血液試料を採取し、インビトロＧＬＰ－１Ｒ活性アッセイによって分析した。アッセイを３回行った。薬物動態分析は、ＷｉｎＮｏｎＬｉｎを用いたノンコンパートメント解析によって決定した。

【図４Ａ】７日間処置したＤＩＯマウスにおけるｍＣＭＤ３０７（Ｋ４）のインビボ効力を示す。体重変化（図４Ａ、上）、粗体重（ｃｒｕｄｅ　ｂｏｄｙ　ｗｅｉｇｈｔ）（図４Ａ、中央）、累積食物摂取量（図４Ａ、下）、７日目のＯＧＴＴ（図４Ｂ、上および中央）、および７日目の空腹時血糖（図４Ｂ、下）に対する効果。Ｃ５７ＢＬ／６マウス（雄、３７週齢）を、ＰＢＳ（皮下、１日２回）、ｍＣＭＤ３０７（Ｋ４）（皮下、１日１回、１０ｎｍｏｌ　ｋｇ－１）、またはセマグルチド（皮下、１日１回、１０ｎｍｏｌ　ｋｇ－１）で７日間処置した。矢印は投与日を示す。データは、平均±ＳＥ、ｎ＝６／群である。統計：ＡＵＣおよび空腹時グルコースデータを、一元配置ＡＮＯＶＡ、続いてＰＢＳ処置マウスに対するダネット多重比較検定によって比較し、＊＊＊＊Ｐ＜．０００１、＊＊＊Ｐ＜０．００１、＊＊Ｐ＜０．０１であった。

【図４Ｂ】７日間処置したＤＩＯマウスにおけるｍＣＭＤ３０７（Ｋ４）のインビボ効力を示す。体重変化（図４Ａ、上）、粗体重（図４Ａ、中央）、累積食物摂取量（図４Ａ、下）、７日目のＯＧＴＴ（図４Ｂ、上および中央）、および７日目の空腹時血糖（図４Ｂ、下）に対する効果。Ｃ５７ＢＬ／６マウス（雄、３７週齢）を、ＰＢＳ（皮下、１日２回）、ｍＣＭＤ３０７（Ｋ４）（皮下、１日１回、１０ｎｍｏｌ　ｋｇ－１）、またはセ

マグルチド（皮下、１日１回、１０ｎｍｏｌ　ｋｇ－１）で７日間処置した。矢印は投与日を示す。データは、平均±ＳＥ、ｎ＝６／群である。統計：ＡＵＣおよび空腹時グルコースデータを、一元配置ＡＮＯＶＡ、続いてＰＢＳ処置マウスに対するダネット多重比較検定によって比較し、＊＊＊＊Ｐ＜．０００１、＊＊＊Ｐ＜０．００１、＊＊Ｐ＜０．０１であった。

【図５Ａ】２４日間処置した高脂肪食誘発性肥満（ＤＩＯ）マウスにおけるｍＣＭＤ３０７（２０５０－Ｋ４）のインビボ効力を示す。体重および食物摂取の変化に対する効果（図５Ａ）、２１日目の経口グルコース負荷試験、ＯＧＴＴ前の空腹時血糖（２０日目）およびＯＧＴＴ後の摂食時グルコース（２１日目）（図５Ｂ）。２４日目の終了時での、肝酵素ＡＬＴ、ＡＳＴ、ＡＬＰレベル、血漿コレステロールおよびトリグリセリドレベルの測定（図５Ｃ）、肝臓重量、肝臓トリグリセリド、肝臓／体重比、および脂肪重量の測定（図５Ｄ）、ならびに、脂肪症スコアおよびＯｉｌ－ｒｅｄ染色による肝臓脂質蓄積測定（図５Ｅ）。Ｃ５７ＢＬ／６マウス（雄、３７週齢）を、ＰＢＳ（皮下、１日２回）、ｍＣＭＤ３０７（Ｋ４）（皮下、１日１回、１０ｎｍｏｌ　ｋｇ－１）、またはセマグルチド（皮下、１日１回、１０ｎｍｏｌ　ｋｇ－１）で２４日間処置した。データは、平均±ＳＥ、ｎ＝６／群である。統計：ＡＵＣおよび空腹時グルコースデータを、一元配置ＡＮＯＶＡ、続いてＰＢＳ処置マウスに対するダネット多重比較検定よって比較し、＊＊＊＊Ｐ＜．０００１、＊＊＊Ｐ＜０．００１、＊＊Ｐ＜０．０１であった。

【図５Ｂ】２４日間処置した高脂肪食誘発性肥満（ＤＩＯ）マウスにおけるｍＣＭＤ３０７（２０５０－Ｋ４）のインビボ効力を示す。体重および食物摂取の変化に対する効果（図５Ａ）、２１日目の経口グルコース負荷試験、ＯＧＴＴ前の空腹時血糖（２０日目）およびＯＧＴＴ後の摂食時グルコース（２１日目）（図５Ｂ）。２４日目の終了時での、肝酵素ＡＬＴ、ＡＳＴ、ＡＬＰレベル、血漿コレステロールおよびトリグリセリドレベルの測定（図５Ｃ）、肝臓重量、肝臓トリグリセリド、肝臓／体重比、および脂肪重量の測定（図５Ｄ）、ならびに、脂肪症スコアおよびＯｉｌ－ｒｅｄ染色による肝臓脂質蓄積測定（図５Ｅ）。Ｃ５７ＢＬ／６マウス（雄、３７週齢）を、ＰＢＳ（皮下、１日２回）、ｍＣＭＤ３０７（Ｋ４）（皮下、１日１回、１０ｎｍｏｌ　ｋｇ－１）、またはセマグルチド（皮下、１日１回、１０ｎｍｏｌ　ｋｇ－１）で２４日間処置した。データは、平均±ＳＥ、ｎ＝６／群である。統計：ＡＵＣおよび空腹時グルコースデータを、一元配置ＡＮＯＶＡ、続いてＰＢＳ処置マウスに対するダネット多重比較検定よって比較し、＊＊＊＊Ｐ＜．０００１、＊＊＊Ｐ＜０．００１、＊＊Ｐ＜０．０１であった。

【図５Ｃ】２４日間処置した高脂肪食誘発性肥満（ＤＩＯ）マウスにおけるｍＣＭＤ３０７（２０５０－Ｋ４）のインビボ効力を示す。体重および食物摂取の変化に対する効果（図５Ａ）、２１日目の経口グルコース負荷試験、ＯＧＴＴ前の空腹時血糖（２０日目）およびＯＧＴＴ後の摂食時グルコース（２１日目）（図５Ｂ）。２４日目の終了時での、肝酵素ＡＬＴ、ＡＳＴ、ＡＬＰレベル、血漿コレステロールおよびトリグリセリドレベルの測定（図５Ｃ）、肝臓重量、肝臓トリグリセリド、肝臓／体重比、および脂肪重量の測定（図５Ｄ）、ならびに、脂肪症スコアおよびＯｉｌ－ｒｅｄ染色による肝臓脂質蓄積測定（図５Ｅ）。Ｃ５７ＢＬ／６マウス（雄、３７週齢）を、ＰＢＳ（皮下、１日２回）、ｍＣＭＤ３０７（Ｋ４）（皮下、１日１回、１０ｎｍｏｌ　ｋｇ－１）、またはセマグルチド（皮下、１日１回、１０ｎｍｏｌ　ｋｇ－１）で２４日間処置した。データは、平均±ＳＥ、ｎ＝６／群である。統計：ＡＵＣおよび空腹時グルコースデータを、一元配置ＡＮＯＶＡ、続いてＰＢＳ処置マウスに対するダネット多重比較検定よって比較し、＊＊＊＊Ｐ＜．０００１、＊＊＊Ｐ＜０．００１、＊＊Ｐ＜０．０１であった。

【図５Ｄ】２４日間処置した高脂肪食誘発性肥満（ＤＩＯ）マウスにおけるｍＣＭＤ３０７（２０５０－Ｋ４）のインビボ効力を示す。体重および食物摂取の変化に対する効果（図５Ａ）、２１日目の経口グルコース負荷試験、ＯＧＴＴ前の空腹時血糖（２０日目）およびＯＧＴＴ後の摂食時グルコース（２１日目）（図５Ｂ）。２４日目の終了時での、肝酵素ＡＬＴ、ＡＳＴ、ＡＬＰレベル、血漿コレステロールおよびトリグリセリドレベルの測定（図５Ｃ）、肝臓重量、肝臓トリグリセリド、肝臓／体重比、および脂肪重量の測定

（図５Ｄ）、ならびに、脂肪症スコアおよびＯｉｌ－ｒｅｄ染色による肝臓脂質蓄積測定（図５Ｅ）。Ｃ５７ＢＬ／６マウス（雄、３７週齢）を、ＰＢＳ（皮下、１日２回）、ｍＣＭＤ３０７（Ｋ４）（皮下、１日１回、１０ｎｍｏｌ　ｋｇ－１）、またはセマグルチド（皮下、１日１回、１０ｎｍｏｌ　ｋｇ－１）で２４日間処置した。データは、平均±ＳＥ、ｎ＝６／群である。統計：ＡＵＣおよび空腹時グルコースデータを、一元配置ＡＮＯＶＡ、続いてＰＢＳ処置マウスに対するダネット多重比較検定よって比較し、＊＊＊＊Ｐ＜．０００１、＊＊＊Ｐ＜０．００１、＊＊Ｐ＜０．０１であった。

【図５Ｅ】２４日間処置した高脂肪食誘発性肥満（ＤＩＯ）マウスにおけるｍＣＭＤ３０７（２０５０－Ｋ４）のインビボ効力を示す。体重および食物摂取の変化に対する効果（図５Ａ）、２１日目の経口グルコース負荷試験、ＯＧＴＴ前の空腹時血糖（２０日目）およびＯＧＴＴ後の摂食時グルコース（２１日目）（図５Ｂ）。２４日目の終了時での、肝酵素ＡＬＴ、ＡＳＴ、ＡＬＰレベル、血漿コレステロールおよびトリグリセリドレベルの測定（図５Ｃ）、肝臓重量、肝臓トリグリセリド、肝臓／体重比、および脂肪重量の測定（図５Ｄ）、ならびに、脂肪症スコアおよびＯｉｌ－ｒｅｄ染色による肝臓脂質蓄積測定（図５Ｅ）。Ｃ５７ＢＬ／６マウス（雄、３７週齢）を、ＰＢＳ（皮下、１日２回）、ｍＣＭＤ３０７（Ｋ４）（皮下、１日１回、１０ｎｍｏｌ　ｋｇ－１）、またはセマグルチド（皮下、１日１回、１０ｎｍｏｌ　ｋｇ－１）で２４日間処置した。データは、平均±ＳＥ、ｎ＝６／群である。統計：ＡＵＣおよび空腹時グルコースデータを、一元配置ＡＮＯＶＡ、続いてＰＢＳ処置マウスに対するダネット多重比較検定よって比較し、＊＊＊＊Ｐ＜．０００１、＊＊＊Ｐ＜０．００１、＊＊Ｐ＜０．０１であった。

【図６Ａ】セマグルチドの活性を様々なペプチドコンジュゲートの活性と比較するＧＬＰ１受容体活性化レポーターアッセイの結果を示す。

【図６Ｂ】セマグルチドの活性を様々なペプチドコンジュゲートの活性と比較するＧＩＰ受容体活性化レポーターアッセイの結果を示す。

【図７Ａ】セマグルチドの活性を様々なペプチドコンジュゲートの活性と比較するＧＬＰ１受容体活性化レポーターアッセイの結果を示す。

【図７Ｂ】セマグルチドの活性を様々なペプチドコンジュゲートの活性と比較するＧＩＰ受容体活性化レポーターアッセイの結果を示す。

【図８Ａ】セマグルチドの活性を様々なペプチドコンジュゲートの活性と比較するＧＬＰ１受容体活性化レポーターアッセイの結果を示す。

【図８Ｂ】セマグルチドの活性を様々なペプチドコンジュゲートの活性と比較するＧＩＰ受容体活性化レポーターアッセイの結果を示す。

【図９Ａ】セマグルチドの活性を様々なペプチドコンジュゲートの活性と比較するＧＩＰ１受容体活性化レポーターアッセイの結果を示す。

【図９Ｂ】セマグルチドの活性を様々なペプチドコンジュゲートの活性と比較するＧＩＰ受容体活性化レポーターアッセイの結果を示す。

【図１０】セマグルチドの活性を様々なペプチドコンジュゲートの活性と比較するＧＩＰ１受容体活性化レポーターアッセイの結果を示す。

【図１１Ａ】静脈内および皮下に投与されたペプチドｍＣＭＶ２６６（図１１Ａ）およびｍＣＭＶ２６８（図１１Ｂ）について、マウスにおける血漿濃度対時間を示す。

【図１１Ｂ】静脈内および皮下に投与されたペプチドｍＣＭＶ２６６（図１１Ａ）およびｍＣＭＶ２６８（図１１Ｂ）について、マウスにおける血漿濃度対時間を示す。

【図１２】ｍＣＭＶ２６６（３、１０、および３０ｎｍｏｌ／ｋｇ）およびｍＣＭＶ２６８（３、１０、および３０ｎｍｏｌ／ｋｇ）の単回皮下投与後のＣ５７Ｂ６マウスにおける摂食時グルコースに対するｍＣＭＶ２６６およびｍＣＭＶ２６８ペプチドコンジュゲートのＰＤ効果の延長を表す。

【図１３】ｍＣＭＶ２６６（３、１０、および３０ｎｍｏｌ／ｋｇ）およびｍＣＭＶ２６８（３、１０、および３０ｎｍｏｌ／ｋｇ）の単回皮下投与後の野生型Ｃ５７Ｂ６マウスにおける体重および食物消費量に対する、ｍＣＭＶ２６６およびｍＣＭＶ２６８ペプチドコンジュゲートの効果を表す。

【図１４】静脈内および皮下に投与されたペプチドｍＣＭＺ３７０およびｍＣＭＺ３７１について、マウスにおける血漿濃度対時間を示す。
【図１５】ｍＣＭＺ３７１（１、３、１０、および３０ｎｍｏｌ／ｋｇ）およびｍＣＭＶ２６８（３ｎｍｏｌ／ｋｇ）の単回皮下投与後のＣ５７Ｂ６マウスにおける摂食時グルコースに対する、ｍＣＭＺ３７１およびｍＣＭＶ２６８ペプチドコンジュゲートのＰＤ効果の拡大を表す。結果を、単回皮下投与（１０ｎｍｏｌ／ｋｇ）後にトリゼパチド（ｋＣＭＣ７６０）を試験したものと比較する。また、同じ動物における体重に対する効果も、各時点でグラフ化した。
【図１６】注射から１２時間後の正常マウスにおける経口グルコース負荷試験（ＯＧＴＴ）中の血漿グルコース変動を示す。Ｃ５７Ｂ６マウスに、グルコースチャレンジの１２時間前に、ビヒクル、トリゼパチド（ｋＣＭＣ７６０）（１０ｎｍｏｌ／ｋｇ）、ｋＣＬＤ３８５（１０ｎｍｏｌ／ｋｇ）、またはｍＣＭＺ３７１（１、３、１０、または３０ｎｍｏｌ／ｋｇ）を単回用量で皮下注射した。図１６はまた、この実験からのＡＵＣ計算のグラフを示す。
【図１７】静脈内および皮下に投与されたペプチドｍＣＭＺ３７１（ＣＴＲ３７１）およびｍＣＭＶ２６８についての、カニクイザルにおける血漿濃度対時間を示す。
【図１８】ペプチドｍＣＭＺ３７１（ＣＴＲ３７１）およびｍＣＭＶ２６８について、イヌにおける血漿濃度対時間を示す。ＣＴＲ３７１を静脈内および皮下に投与した。ｍＣＭＶ２６８を静脈内および経口により投与した。
【発明の詳細な説明】
【００３６】
Ｇタンパク質共役受容体（ＧＰＣＲ）は、３つの細胞内ループおよび３つの細胞外ループによって連結された７つの膜貫通ドメインを有する膜結合タンパク質である。それらのリガンド結合部位は、各受容体が高い親和性で結合する限られた種類の化学物質にのみ応答するように高度に特殊化されている。ＧＰＣＲリガンドの例は、ペプチド、タンパク質、脂質由来分子、有機小化合物、およびイオンである。ＧＰＣＲは、ニューロン興奮性、代謝、生殖、ホルモンホメオスタシス、および挙動の調節を含む多数の病態生理学的プロセスに関与するため、医薬品標的として長年にわたる関心となっている。食品医薬品局（Ｆｏｏｄ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）（ＦＤＡ）に承認されたすべての薬物のうちの約３４％は、ＧＰＣＲファミリーの１０８のメンバーを標的とすることが推定されている。ＧＰＣＲは、一般に、多数のスーパーファミリーに分類される。ファミリーＢ　ＧＰＣＲ、またはいわゆるセクレチン受容体ファミリーは、小さいが、構造的および機能的に多様な受容体のセットである。これらのタンパク質は、多くの生理学的機能に不可欠であり、２型真性糖尿病（Ｔ２ＤＭ）、片頭痛、骨粗鬆症、うつ病、および不安症などのいくつかのヒト疾患の主要な薬物標的として役立つ。このファミリーのメンバーには、２７～１４１残基長のポリペプチドホルモンの受容体が含まれる。これらの受容体のうちの９つは、互いに構造的に関連するリガンドによって標的化され、その例には、グルカゴン様ペプチド（ＧＬＰ－１およびＧＬＰ－２）、グルカゴン、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（ＧＩＰ）、血管作動性腸管ペプチド（ＶＩＰ）、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド（ＰＡＣＡＰ）、および成長ホルモン放出ホルモン（ＧＨＲＨ）が含まれる。
【００３７】
グルカゴン様ペプチド１（ＧＬＰ－１）は、天然に存在するインクレチンホルモンであり、摂取された栄養素に応答して、腸のＬ細胞によって血液循環中（ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ）に放出される。その同族受容体（ＧＬＰ－１Ｒ）に結合することによって、ＧＬＰ－１は、グルカゴン分泌を抑制しながらインスリン分泌を促進することができるが、グルコースレベルが上昇する場合のみであり、したがって、低血糖のリスクを低減しながら血漿グルコースレベルを低下させる可能性を与える。さらに、ＧＬＰ－１は胃内容排出速度を減少させ、食欲を低下させ、したがって体重減少をもたらす。
【００３８】

ＧＬＰ－１受容体アゴニスト（ＧＬＰ－１ＲＡ）は、糖尿病の処置に対する独特のアプローチを表し、体重、血圧、コレステロールレベル、およびβ細胞機能に対する好ましい効果を含む、グルコース制御を超える利益を伴う。２つの短時間作用型（エキセナチドおよびリラグルチド、１日１回または１日２回投与）ＧＬＰ－１ＲＡおよび３つの長時間作用型（アルビグルチド、デュラグルチド、およびエキセナチドＬＡＲ、毎週投与）ＧＬＰ－１ＲＡが、米国において現在承認されている。特に、最初にアメリカドクトカゲ(Ｇｉｌａ　ｍｏｎｓｔｅｒ)の唾液から単離されたＧＬＰ－１類似体であるエキセナチドは、ヒトにおいて、静脈内投与後に３０分の半減期および皮下投与後に２～３時間の半減期を有する。これらの薬物は、膵臓におけるＧＬＰ－１受容体を活性化することによって、天然に存在するインクレチンホルモンＧＬＰ－１の効果を模倣し、これは、グルコース依存的に、インスリン放出の増強およびグルカゴン放出の低減をもたらし、結果として低血糖の低リスクを伴う。ＣＮＳおよび胃腸管におけるＧＬＰ－１受容体に対する、これらのＧＬＰ－１ＲＡの効果はまた、食欲の低下およびグルコース吸収の遅延をもたらし、同時に体重減少を伴う。それらの限られた経口バイオアベイラビリティを考慮すると、これらのＧＬＰ－１ＲＡは、現在、皮下注射（ｓ．ｃ．ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ）として与えられる。いくつかの実施形態では、半減期を増加させるために、脂肪酸由来の側鎖ステープルに連結されたＧＬＰ－１ＲＡが本明細書で提供される。

【００３９】

インクレチンベースのペプチドは、２型真性糖尿病（Ｔ２ＤＭ）を処置するための有効な治療剤である。ＧＬＰ－１ＲおよびＧＣＧＲのデュアルアゴニストであるオキシントモジュリン（ＯＸＭ）は、単一のＧＬＰ－１Ｒアゴニストと比較して、より優れた体重減少およびグルコース低下の効果を示した。その治療可能性を制限するＯＸＭの短い半減期および迅速な腎クリアランスを克服するために、脂質およびＰＥＧ修飾ＯＸＭ類似体の両方が報告されている。しかしながら、これらのアプローチは、しばしば、効力の低下またはＰＥＧ関連毒性をもたらす。ある実施態様では、増加した血漿安定性、およびＧＬＰ－１ＲとＧＣＧＲの両方の活性化においてより高い効力を有するＧＬＰ－１ＲおよびＧＣＧＲデュアルアゴニストが本明細書に提供される。

【００４０】

ＧＩＰは、グルコース依存的に、インスリン分泌を刺激するインクレチンとしても特徴付けられる。ＧＩＰおよびＧＬＰ－１受容体デュアルアゴニストは、プラセボと比較して空腹時血清グルコースを減少させ、体重を減少させることが示されている。このデュアルアゴニストであるＬＹ３２９８１７６を週に１回皮下投与する。ある実施形態では、血清安定性および半減期を増加させるためにステープル留めされた特徴を含む、ＧＩＰＲおよびＧＬＰ－１Ｒデュアルアゴニストが本明細書でさらに提供される。

【００４１】

本明細書では、半減期延長分子（ｈａｌｆ－ｌｉｆｅ　ｅｘｔｅｎｄｉｎｇ　ｍｏｌｅｃｕｌｅ）などの分子にステープル留めされた治療用ペプチドを含むペプチドおよびペプチドコンジュゲートが提供される。

【００４２】

ある実施形態では、ステープル留めされたペプチドは、インクレチンペプチドまたはインクレチンペプチド模倣薬を含む。インクレチンペプチドは、一般に、α－ヘリックス立体配座でそれらの同族受容体に結合し、したがって、本明細書における実施形態は、α－ヘリックスを安定化する修飾を提供し、これは、いくつかの場合では、それらの受容体に対する結合親和性を増加させ得る。さらに、タンパク質分解安定性はまた、伸長立体配座（ｅｎｔｅｎｄｅｄ　ｃｏｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ）ではなくヘリックス立体配座において増強され得る。いくつかの態様では、循環半減期（ｃｉｒｃｕｌａｔｏｒｙ　ｈａｌｆ－ｌｉｆｅ）およびそれらの同族受容体に対する効力が増加したそのようなコンジュゲートペプチドが本明細書で提供される。

【００４３】

いくつかの態様では、天然ペプチドに匹敵する効力および著しく増強された薬物動態特

性を有するステープル留めされた長時間作用型ペプチド類似体を生成するために使用されるペプチド工学戦略が本明細書で記載される。

【００４４】

ペプチド

一形態では、ＧＬＰ－１受容体および／またはＧＩＰ受容体を調節するペプチドを含む、ペプチドおよびペプチドコンジュゲートが本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、ペプチドは、ＧＬＰ－１受容体およびＧＩＰ受容体の両方を調節する。いくつかの実施形態では、ＧＬＰ－１受容体を調節するペプチドは、ＧＬＰ－１受容体アゴニストである。いくつかの実施形態では、ＧＩＰ受容体を調節するペプチドは、ＧＩＰ受容体アゴニストである。

【００４５】

本明細書に記載されるペプチドコンジュゲートの結合親和性は、受容体（例えば、ＧＬＰ－１受容体および／またはＧＩＰ受容体）に対する非修飾型のペプチドの結合親和性の約５％以内であり得る。本明細書に記載されるペプチドコンジュゲートの結合親和性は、非修飾型のペプチドの結合親和性の約１０％以内であり得る。本明細書に記載されるペプチドコンジュゲートの結合親和性は、非修飾型のペプチドの結合親和性の約１５％以内であり得る。本明細書に記載されるペプチドコンジュゲートの結合親和性は、非修飾型のペプチドの結合親和性の約２０％以内であり得る。

【００４６】

ペプチドは、１つ以上のスルフヒドリル含有アミノ酸残基を含み得る。１つ以上のスルフヒドリル含有アミノ酸残基は、ステープルを連結するために使用され得る。１つ以上のスルフヒドリル含有アミノ酸残基は、ＨＥＭ（半減期延長分子）を連結するために使用され得る。１つ以上のスルフヒドリル含有アミノ酸残基は、ペプチド中に天然に存在し得る。１つ以上のスルフヒドリル含有アミノ酸残基は、ペプチドに挿入され得る。１つ以上のスルフヒドリル含有アミノ酸残基は、ペプチド中の１つ以上のアミノ酸残基を置換し得る。アミノ酸置換および／または挿入のための方法は、当該技術分野において公知である。

【００４７】

ペプチドは、１つ以上のアミン含有残基を含み得る。アミン含有残基の非限定的な例には、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、およびホモリシンが含まれる。１つ以上のアミン含有残基は、ステープルを連結するために使用され得る。１つ以上の１つ以上のアミン含有残基は、ＨＥＭを連結するために使用され得る。１つ以上の１つ以上のアミン含有残基は、ペプチド中に天然に存在し得る。１つ以上の１つ以上のアミン含有残基をペプチドに挿入することができる。１つ以上の１つ以上のアミン含有残基は、ペプチド中の１つ以上のアミノ酸残基を置換し得る。

【００４８】

ペプチドは、１つ以上のアミノ酸変異を含む野生型ペプチドの少なくとも一部を含み得る。１つ以上のアミノ酸変異は、欠失、置換、付加またはそれらの組合せを含み得る。１つ以上のアミノ酸変異は、野生型ペプチドに１つ以上のアミノ酸残基を付加することを含み得る。１つ以上のアミノ酸変異は、野生型ペプチドの１つ以上のアミノ酸残基の欠失を含み得る。１つ以上のアミノ酸変異は、野生型ペプチドの１つ以上のアミノ酸残基の置換を含み得る。１つ以上のアミノ酸変異は、野生型ペプチドの１つ以上のアミノ酸残基を、１つ以上のシステイン、リジン、または他のスルフヒドリルもしくはアミン含有残基で置換することを含み得る。１つ以上のアミノ酸変異は、野生型ペプチドの１つ以上のアミノ酸残基を、１つ以上のＤ－アミノ酸残基で置換することを含み得る。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み得る。

【００４９】

ペプチドは、例えば、アセチル化、リン酸化、およびメチル化によって修飾され得る。ペプチド修飾は、化学修飾（ａｃｔｉｖｉｔｙ－ｄｉｍｉｎｉｓｈｉｎｇ ｃｈｅｍｉｃａｌ ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ）を含み得る。ペプチド修飾は、ペプチドのＮ末端で起

こり得る。ペプチド修飾は、ペプチドのＮ末端におけるアミノ基をアセチル化することを含み得る。あるいは、またはさらに、ペプチド修飾は、ペプチドのＣ末端で生じ得る。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得る。ペプチド修飾は、ペプチドのＣ末端のカルボキシル基を置換することを含み得る。ペプチド修飾は、ペプチドのＣ末端のカルボキシル基を修飾することを含み得る。ペプチドのＣ末端のカルボキシル基は、アミド基を生成するように修飾され得る。ペプチドのＣ末端のカルボキシル基は、アミン基を生成するように修飾され得る。

【００５０】

いくつかの実施形態では、ペプチドは、Ｌ－セリンの代わりにＤ－セリンを有する修飾ペプチドであり得る。いくつかの実施形態では、ペプチドは、Ｌ－セリンの代わりにアミノイソ酪酸［Ａｉｂ］で修飾され得る。いくつかの実施形態では、ペプチドは、ロイシン（Ｌｅｕ）の代わりにニューロイシン（ｎｅｕｒｏｌｅｕｃｉｎｅ）［Ｎｌｅ］を有する修飾ペプチドであり得る。いくつかの実施形態では、ペプチドはａＭｅＦ（α－メチルＰｈｅ）を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは４Ｐａｌ（４－ピリジル－Ａｌａ）を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドはａＭｅＬ（α－メチルＬｅｕ）を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドはＯｒｎ（オルニチン）を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドはａＭｅＹ（α－メチルチロシン）を含む。

【００５１】

いくつかの実施形態では、ペプチドは、以下のアミノ酸、　Ｎ－メチル－Ｐｈｅ、Ｄ－Ｐｈｅ、α－メチル－Ｐｈｅ、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、Ｐｈｅ（４－Ｆ）、４－ピリジル－Ａｌａ、Ａｉｂ、Ｎ－メチル－Ｌｅｕ、Ｄ－Ｌｅｕ、α－メチル－Ｌｅｕ、β－３－Ｌｅｕ、β－３－Ｐｈｅ、β－３－Ａｓｎ、β－３－Ｔｒｐ、Ｄ－Ａｓｎ、Ｄ－Ｇｌｕ、Ｄ－Ｇｌｎ、Ｄ－Ａｓｐを含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、図１Ａ～１Ｂのアミノ酸を含む。

【００５２】

いくつかの実施形態では、ペプチドは、配列番号１～６１のいずれか１つの配列を含む。いくつかの場合では、ペプチドは、配列番号１～６１のいずれか１つに対して少なくとも約７９％、約８０％、約８１％、約８２％、約８３％、約８４％、約８５％、約８６％、約８７％、約８８％、約８９％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、または約９９％同一である配列を含む。いくつかの場合では、ペプチドは、配列番号１～６１のいずれか１つに対して少なくとも約９０％同一である配列を含む。いくつかの場合では、ペプチドは、配列番号１～６１のいずれか１つに対して少なくとも約９５％同一である配列を含む。いくつかの場合では、ペプチドは、配列番号１～６１のいずれか１つに対して少なくとも約９９％同一である配列を含む。いくつかの場合では、ペプチドは、配列番号１～６１のいずれか１つと比較して、約１、２、３、４、または５個までのアミノ酸挿入、欠失、修飾、または置換を有するアミノ酸配列を含む。

【００５３】

ペプチドの非限定的な例が、表１に示される。Ｘは、任意の天然または非天然アミノ酸を指す。小文字はＤ－アミノ酸を指す（例えば、「ｓ」はＤ－セリンである）。いくつかの場合では、Ｘはスルフヒドリル含有アミノ酸を含む。いくつかの場合では、Ｘはアミン含有アミノ酸を含む。いくつかの場合では、ＸはＬｙｓである。いくつかの場合では、ＸはＣｙｓである。いくつかの場合では、ペプチドの第１のＸは、アミン含有アミノ酸であり、ペプチドの第２のＸは、スルフヒドリル含有アミノ酸である。いくつかの場合では、ペプチドの第２のＸは、アミン含有アミノ酸であり、ペプチドの第１のＸは、スルフヒドリル含有アミノ酸である。いくつかの実施形態では、ペプチドは、ＧＩプロテアーゼに対して耐性がある。いくつかの場合では、ＧＩプロテアーゼ耐性ペプチドは配列番号７を含む。いくつかの場合では、ＧＩプロテアーゼ耐性ペプチドは配列番号９を含む。いくつかの場合では、ＧＩプロテアーゼ耐性ペプチドは配列番号６を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは配列番号６を含み、第１のＸはシステインであり、第２のＸはシステイン

である。

【００５４】

【表１－１】

表１．ペプチド配列

配列番号	配列
1	YAibEGT-FTSDY-SIYXD-KQAAAib-XFVNW-LLAGG-PSSGA-PPPS-NH2
2	YAibEGT-FHSDY-DIYXD-KQAAAib-XFVQW-LLAGG-PSSGA-PPPS-NH2
3	YAibEGT-FHSDY-DIYXD-KQAANle-XFVAW-LLAGG-PSSGA-PPPS-NH2
4	YAibEGT-FTsDY-sIYXD-KQAANle-XFVAW-LLAGG-PSSGA-PPPS-NH2
5	YAibEGT-FTSDY-SIYXD-KQAAAib-XFVNW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2
6	YAibEGT-FTSDY-SIYLD-KXAAAib-EFVXW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2
30	YAibEGT-FTSDY-SIYXD-KXAAAib-XFVXW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2
7	YAibEGT–aa6TSDaa10–SIaa13LD–aa16XAAAib–EFVXaa25–LIaa33GG–PSSGA–PPPS-NH2 aa6: α-メチル Phe, N-メチル Phe, D-Phe, β3-Phe, α-メチル Phe, α-メチル Phe (2-F), α-メチル Phe (3-F), and α-メチル (4-F), Phe (2-F), Phe (3-F), または Phe (4-F) aa10: α-メチル Tyr, N-メチル Tyr, D-Tyr, β3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F), または Phe (4-F) aa13: α-メチル Leu, N-メチル Leu, D-Leu, β3-Leu, Leu, Val, Ile, Aib, α-メチル Tyr, N-メチル Tyr, D-Tyr, β3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F), または Phe (4-F) aa16: L-Orn, α-メチル Lys, N-メチル Lys, D-Lys, または β3-Lys aa25: α-メチル Trp, N-メチル Trp, D-Trp, β3-Trp, α-メチル Tyr, または Aib aa33: A または E
8	YAibEGT–aa6TSDaa10–SIaa13LD–aa16XAAAib–EFVXaa25–LIaa33GG–PSSGA–PPPS-NH2
9	YAibEGT–aa6TSDaa10–SIaa13XD–aa16QAAAib–XFVaa24aa25–LIaa33GG–PSSGA–PPPS-NH2 aa6: α-メチル Phe, N-メチル Phe, D-Phe, β3-Phe, α-メチル Phe (2-F), α-メチル Phe (3-F),およびα-メチル (4-F), Phe (2-F), Phe (3-F), または Phe (4-F) aa10: α-メチル Tyr, N-メチル Tyr, D-Tyr, β3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F), Phe (4-F), または 4-ピリジル-Ala aa13: α-メチル Leu, N-メチル Leu, D-Leu, β3-Leu, Val, Ile, または Aib aa16: α-メチル Leu, N-メチル Leu, D-Leu, β3-Leu, Val, Ile, または Aib

【００５５】

【表１－２】

配列番号	配列
	aa24: α-メチル Asn, N-メチル Asn, β3-Asn, Aib, D-Asn, D-Asp, D-Glu, または D-Gln aa25: α-メチル Trp, N-メチル Trp, D-Trp, β3-Trp, α-メチル Tyr, または Aib aa33: A または E
10	Yaa2EGT-FTSDY-SIaa13LD-KXAAaa20-EFVXW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2 aa2: Gly, Val, Leu, Ile, または Aib aa13: α-メチル Leu, N-メチル Leu, D-Leu, β3-Leu, Leu, Val, Ile, Aib, α-メチル Tyr, N-メチル Tyr, D-Tyr, β3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F), または Phe (4-F) aa20: Gly, Val, Leu, Ile, または Aib
11	Yaa2EGT-FTSDY-SIaa13LD-KXAAaa20-EFVXW-LIA-NH2 aa2: Gly, Val, Leu, Ile, または Aib aa13: α-メチル Leu, N-メチル Leu, D-Leu, β3-Leu, Leu, Val, Ile, Aib, α-メチル Tyr, N-メチル Tyr, D-Tyr, β3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F), Phe (4-F) aa20: Gly, Val, Leu, Ile, または Aib
12	Yaa2EGT-FTSDY-SIaa13XD-KQAAaa20-XFVNW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2 aa2: Gly, Val, Leu, Ile, または Aib aa13: α-メチル Leu, N-メチル Leu, D-Leu, β3-Leu, Leu, Val, Ile, Aib, α-メチル Tyr, N-メチル Tyr, D-Tyr, β3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F), または Phe (4-F) aa20: Gly, Val, Leu, Ile, または Aib
13	Yaa2EGT-FTSDV-SIaa13XD-KQAAaa20-XFVNW-LIA-NH2 aa2: Gly, Val, Leu, Ile, または Aib aa13: α-メチル Leu, N-メチル Leu, D-Leu, β3-Leu, Leu, Val, Ile, Aib, α-メチル Tyr, N-メチル Tyr, D-Tyr, β3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F), または Phe (4-F) aa20: Gly, Val, Leu, Ile, または Aib
14	YAibEGT-aMeFTSD-4Pal-SIaMeLLD-OrnXAAAib-EFVXaMeY-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2
15	YAibEGT-aMeFTSD-4Pal-SIaMeLXD-OrnQAAAib-XFV(D-Glu)aMeY-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2

【００５６】

【表１－３】

配列番号	配列
16	YAibEGT-FTSDY-SIYXD-KQAAAib-XFVQW-LLAGG-PSSGA-PPPS-NH2
17	YAibEGT-FISDV-SIYXD-KQAAAib-XFVNW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2
18	YAibEGT-FTSDY-SIYLD-KXAAAib-EFVXW-LLAGG-PSSGA-PPPS-NH2
19	YAibEGT-FTSDY-SIYLD-KXAQAib-AFVXW-LIAQG-PSSGA-PPPS-NH2
20	YAibEGT-YTSDY-SIYLD-KXAAAib-EFVXW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2
21	YAibEGT-YTNDY-SIYLD-KXAAAib-EFVXW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2
22	YAibEGT-YTSDY-SIYXD-KQAAAib-XFVNW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2
23	HGEGT-FTSDL-SKQME-EEAVR-LFIEW-LKNGG-PSSGA-PPPS-NH2 (エクステンジン)
24	HDEFE-RHAEG-TFTSD-VSSYL-EGQAA-KEFIA-WLVKG-R-NH2 (GLP1)
25	HADGS-FSDEM-NTILD-NLAAR-DFINW-LIQTK-ITDR (GLP2)
26	YAEGT-FISDY-SIAMD-KIHQQ-DFVNW-LLAQK-GKKNDWKHNITQ-NH2 (GIP)
27	YAibEGT-FTSDY-SIAibLD-KIAQK-AFVQW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2
28	YAibEGT-FTSDY-SIYLD-KQAAAib-EFVNW-LLAGG-PSSGA-PPPS
29	YAibEGT-FTSDY-SIYKD-KQAAAib-KFXNW-LXAGG-PSSGA-PPPS

【００５７】

いくつかの態様では、配列番号１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。

【００５８】

いくつかの態様では、配列番号１～６１のいずれか１つに対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１～６１のいずれか１つを含むペプチドを含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。

【００５９】

様々な実施形態では、配列番号１～６１のいずれか１つの各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。

【００６０】

いくつかの態様では、配列番号１の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、ペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含

有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。

【００６１】

いくつかの態様では、配列番号２の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。

【００６２】

いくつかの態様では、配列番号３の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号３の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号３に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号３を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。

【００６３】

いくつかの態様では、配列番号４の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号４の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号４に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号４を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。

【００６４】

いくつかの態様では、配列番号５の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号５の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまた

はペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号５に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号５を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。

【００６５】

いくつかの態様では、配列番号６の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号６の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号６に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号６を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。いくつかの場合では、第１のＸはシステインであり、第２のＸはシステインである。

【００６６】

いくつかの態様では、配列番号７の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号７の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号７に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号７を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。いくつかの場合では、ａａ６は、α－メチルＰｈｅ、Ｎ－メチルＰｈｅ、Ｄ－Ｐｈｅ、β３－Ｐｈｅ、α－メチルＰｈｅ、α－メチルＰｈｅ（２－Ｆ）、α－メチルＰｈｅ（３－Ｆ）、およびα－メチル（４－Ｆ）、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、またはＰｈｅ（４－Ｆ）である。いくつかの場合では、ａａ１０は、α－メチルＴｙｒ、Ｎ－メチルＴｙｒ、Ｄ－Ｔｙｒ、β３－Ｔｙｒ、４－Ｐｙｒ－Ａｌａ、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、またはＰｈｅ（４－Ｆ）である。いくつかの場合では、ａａ１３は、α－メチルＬｅｕ、Ｎ－メチルＬｅｕ、Ｄ－Ｌｅｕ、β３－Ｌｅｕ、Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、Ａｉｂ、α－メチルＴｙｒ、Ｎ－メチルＴｙｒ、Ｄ－Ｔｙｒ、β３－Ｔｙｒ、４－Ｐｙｒ－Ａｌａ、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、またはＰｈｅ（４－Ｆ）である。いくつかの場合では、ａａ１６は、Ｌ－Ｏｒｎ、α－メチルＬｙｓ、Ｎ－メチルＬｙｓ、Ｄ－Ｌｙｓ、またはβ３－Ｌｙｓである。いくつかの場合では、ａａ２５は、α－メチルＴｒｐ、Ｎ－メチルＴｒｐ、Ｄ－Ｔｒｐ、β３－Ｔｒｐ、α－メチルＴｙｒ、またはＡｉｂである。いくつかの場合では、ａａ３３は、ＡまたはＥである。

【００６７】
いくつかの態様では、配列番号８の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号８の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号８に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号８を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。
【００６８】
いくつかの態様では、配列番号９の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号９の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号９に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号９を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。いくつかの場合では、ａａ６は、α－メチルＰｈｅ、Ｎ－メチルＰｈｅ、Ｄ－Ｐｈｅ、β３－Ｐｈｅ、α－メチルＰｈｅ（２－Ｆ）、α－メチルＰｈｅ（３－Ｆ）、およびα－メチル（４－Ｆ）、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、またはＰｈｅ（４－Ｆ）である。いくつかの場合では、ａａ１０は、α－メチルＴｙｒ、Ｎ－メチルＴｙｒ、Ｄ－Ｔｙｒ、β３－Ｔｙｒ、４－Ｐｙｒ－Ａｌａ、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、Ｐｈｅ（４－Ｆ）、または４－ピリジル－Ａｌａである。いくつかの場合では、ａａ１３は、α－メチルＬｅｕ、Ｎ－メチルＬｅｕ、Ｄ－Ｌｅｕ、β３－Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである。いくつかの場合では、ａａ１６は、α－メチルＬｅｕ、Ｎ－メチルＬｅｕ、Ｄ－Ｌｅｕ、β３－Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである。いくつかの場合では、ａａ２４は、α－メチルＡｓｎ、Ｎ－メチルＡｓｎ、β３－Ａｓｎ、Ａｉｂ、Ｄ－Ａｓｎ、Ｄ－Ａｓｐ、Ｄ－Ｇｌｕ、またはＤ－Ｇｌｎである。いくつかの場合では、ａａ２５は、α－メチルＴｒｐ、Ｎ－メチルＴｒｐ、Ｄ－Ｔｒｐ、β３－Ｔｒｐ、α－メチルＴｙｒ、またはＡｉｂである。いくつかの場合では、ａａ３３は、ＡまたはＥである。
【００６９】
いくつかの態様では、配列番号１０の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１０の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１０に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、

９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１０を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。いくつかの場合では、ａａ２は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである。いくつかの場合では、ａａ２０は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである。いくつかの場合では、ａａ１３は、α－メチルＬｅｕ、Ｎ－メチルＬｅｕ、Ｄ－Ｌｅｕ、β３－Ｌｅｕ、Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、Ａｉｂ、α－メチルＴｙｒ、Ｎ－メチルＴｙｒ、Ｄ－Ｔｙｒ、β３－Ｔｙｒ、４－Ｐｙｒ－Ａｌａ、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、またはＰｈｅ（４－Ｆ）である。

【００７０】

いくつかの態様では、配列番号１１の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１１の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１１に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１１を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。いくつかの場合では、ａａ２は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである。いくつかの場合では、ａａ２０は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである。いくつかの場合では、ａａ１３は、α－メチルＬｅｕ、Ｎ－メチルＬｅｕ、Ｄ－Ｌｅｕ、β３－Ｌｅｕ、Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、Ａｉｂ、α－メチルＴｙｒ、Ｎ－メチルＴｙｒ、Ｄ－Ｔｙｒ、β３－Ｔｙｒ、４－Ｐｙｒ－Ａｌａ、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、またはＰｈｅ（４－Ｆ）である。

【００７１】

いくつかの態様では、配列番号１２の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１２の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１２に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一の配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１２を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。いくつかの場合では、ａａ２は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである。いくつかの場合では、ａａ２０は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである。いくつかの場合では、ａａ１３は、α－メチルＬｅｕ、Ｎ－メチルＬｅｕ、Ｄ－Ｌｅｕ、β３－Ｌｅｕ、Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、Ａｉｂ、α－メチルＴｙｒ、Ｎ－メチルＴｙｒ、Ｄ－Ｔｙｒ、β３－Ｔｙｒ、４－Ｐｙｒ－Ａｌａ、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、またはＰｈｅ（４－

Ｆ）である。
【００７２】
いくつかの態様では、配列番号１３の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１３の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１３に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１３を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。いくつかの場合では、ａａ２は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである。いくつかの場合では、ａａ２０は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである。いくつかの場合では、ａａ１３は、α－メチルＬｅｕ、Ｎ－メチルＬｅｕ、Ｄ－Ｌｅｕ、β３－Ｌｅｕ、Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、Ａｉｂ、α－メチルＴｙｒ、Ｎ－メチルＴｙｒ、Ｄ－Ｔｙｒ、β３－Ｔｙｒ、４－Ｐｙｒ－Ａｌａ、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、またはＰｈｅ（４－Ｆ）である。
【００７３】
いくつかの態様では、配列番号１４の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１４の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１４に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１４を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。
【００７４】
いくつかの態様では、配列番号１５の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１５の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１５に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１５を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。
【００７５】

いくつかの態様では、配列番号１６の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１６の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１６に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１６を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。

【００７６】

いくつかの態様では、配列番号１７の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１７の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１７に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１７を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。

【００７７】

いくつかの態様では、配列番号１８の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１８の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１８に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１８を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。

【００７８】

いくつかの態様では、配列番号１９の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１９の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１９に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、

９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号１９を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。

【００７９】

いくつかの態様では、配列番号２０の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２０の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２０に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２０を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。

【００８０】

いくつかの態様では、配列番号２１の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２１の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２１に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２１を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。

【００８１】

いくつかの態様では、配列番号２２の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２２の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２２に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２２を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。

【００８２】

いくつかの態様では、配列番号２３の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、

８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２３の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２３に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２３を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。

【００８３】

いくつかの態様では、配列番号２４の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２４の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２４に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２４を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。

【００８４】

いくつかの態様では、配列番号２５の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２５の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２５に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２５を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。

【００８５】

いくつかの態様では、配列番号２６の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２６の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２６に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２６を含むペプチドまたはペ

プチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。

【００８６】

いくつかの態様では、配列番号２７の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２７の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２７に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２７を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。

【００８７】

いくつかの態様では、配列番号２８の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２８の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２８に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２８を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。

【００８８】

いくつかの態様では、配列番号２９の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２９の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２９に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号２９を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。

【００８９】

いくつかの態様では、配列番号３０の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される

。いくつかの態様では、配列番号３０の最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号３０に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。いくつかの態様では、配列番号３０を含むペプチドまたはペプチドコンジュゲートが提供される。様々な実施形態では、各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される。いくつかの場合では、Ｘはシステインである。いくつかの場合では、Ｘはリジンである。

【００９０】

ステープル

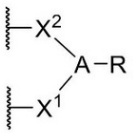
本明細書では、ステープルを含むペプチドコンジュゲートが開示される。

【００９１】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、式（Ｉ）のものであり、

【００９２】

【化１４】



式 (I)

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}およびＸ^{2}は独立して、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}－、－アルキレン－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－アルキレン－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－アルキレン－、または－アルキレン－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－であり、

ここで、Ｘ^{1}は、ペプチドの第１のアミノ酸に結合しており、Ｘ^{2}は、ペプチドの第２のアミノ酸に結合しており、

Ｒは、水素または－（Ｌ）$_{S}$－Ｙであり、

各Ｌは独立して、－（ＣＲ^{1}Ｒ^{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^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－アルキレン－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝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^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、または－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－であり、

ｖは２～２０であり、

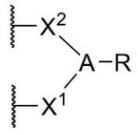
各Ｒ^{1}またはＲ^{2}は独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、－ＮＯ$_{2}$、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{d}、－ＮＲ^{a}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{d}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{a}、－ＯＣＯ$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{a}、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$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、任意選択で、ハロゲン、－OR^a、または－NR^cR^dの１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、－OR^a、－NR^cR^dの１つ、２つ、または３つで置換され、
あるいは、R^1およびR^2は一緒になって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、任意選択で、ハロゲン、－OR^a、または－NR^cR^dの１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、
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、任意選択で、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＭｅ、または－NH_2の１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、
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、任意選択で、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＭｅ、または－NH_2の１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、
各R^cおよびR^dは独立して、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、任意選択で、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＭｅ、または－NH_2の１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、
あるいは、R^cおよびR^dは、それらが結合している窒素原子と一緒になって、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およびヘテロアリールは、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換される。
【００９３】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、式（Ｉ）のものであり、

【００９４】

【化１５】



式 (I)

式中、

Ａは－Ｎ－であり、

X^1およびX^2は、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－、－アルキレン－NR^3Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）NR^3－アルキレン－、－NR^3Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－、－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－であり、

ここで、X^1は、ペプチドの第１のアミノ酸に結合し、X^2は、ペプチドの第２のアミノ酸に結合し、X^1およびX^2は同一であり、

Ｒは、水素または－（Ｌ）ｓ－Ｙ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、

各R^1またはR^2は独立して、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、任意選択で、ハロゲン、－OR^a、または－NR^cR^dの１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、

あるいは、R^1およびR^2は一緒になって、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、任意選択で、ハロゲン、－OR^a、または－NR^cR^dの１つ、２つ、または３つで置換され、

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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、

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、

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、任意選択で、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＭｅ、または－NH_2の１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、

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、任意選択で、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＭｅ、または－NH_2の１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、ならびに

各R^cおよびR^dは独立して、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、任意選択で、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＭｅ、または－NH_2の１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、

あるいは、R^cおよびR^dは、それらが結合している窒素原子と一緒になって、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およびヘテロアリールは、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換される。

【００９５】

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、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、ｔは１～１０である。いくつかの実施形態では、Ａは－（CH_2）$_t$－であり、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、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、ｔは１～４である。

【００９６】

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、任意選択で、ハロゲン、アルキル、またはハロアルキル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、非置換アリーレンである。

【００９７】

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。いくつかの実施形態では、Ａは－Ｎ－である。

【００９８】

いくつかの実施形態では、X^1およびX^2は同一である。いくつかの実施形態では、Ｘ

^{1}およびX^{2}は異なる。

【００９９】

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

【０１００】

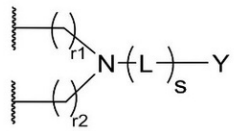
いくつかの実施形態では、各R^{3}は独立して、水素またはC_1－C_6アルキルである。いくつかの実施形態では、各R^{3}は水素である。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、＞Ａ－Ｒは、以下の構造

【０１０２】

【化１６】



を有し、ここで、ｒ１およびｒ２は、各々独立して、０～４である。

【０１０３】

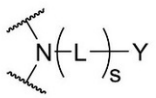
いくつかの実施形態では、ｒ１およびｒ２は、各々独立して、０～２である。いくつかの実施形態では、ｒ１およびｒ２は、各々０である。いくつかの実施形態では、ｒ１およびｒ２は、各々１である。いくつかの実施形態では、ｒ１およびｒ２は、各々３である。いくつかの実施形態では、ｒ１およびｒ２は、各々２である。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、＞Ａ－Ｒは、以下の構造

【０１０５】

【化１７】



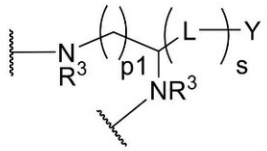
を有する。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、＞Ａ－Ｒは、以下の構造

【０１０７】

【化１８】



を有し、ここで、ｐ１は１～５である。

【０１０８】

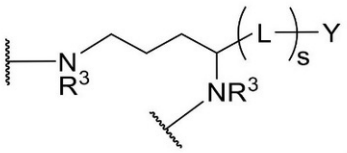
いくつかの実施形態では、ｐ１は１～３である。いくつかの実施形態では、ｐ１は１～２である。いくつかの実施形態では、ｐ１は１である。いくつかの実施形態では、ｐ１は２である。いくつかの実施形態では、ｐ１は３である。いくつかの実施形態では、ｐ１は４である。いくつかの実施形態では、ｐ１は５である。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、＞Ａ－Ｒは、以下の構造

【０１１０】

【化１９】



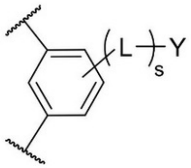
を有する。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、＞Ａ－Ｒは、以下の構造

【０１１２】

【化２０】



を有する。

【０１１３】

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。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、Ｙは、水素または－ＣＯ$_2$Ｈ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$_2$Ｈである。

【０１１５】

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

【０１１６】

いくつかの実施形態では、各Ｌは独立して、－（ＣＲ^{1}Ｒ^2）$_v$－、－アルキレン－Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^3－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、－アルキレン－Ｃ

（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、または－アルキレン－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｖは２～１６である。

【０１１７】

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。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、各Ｒ^{1}またはＲ^{2}は独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{a}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。

【０１１９】

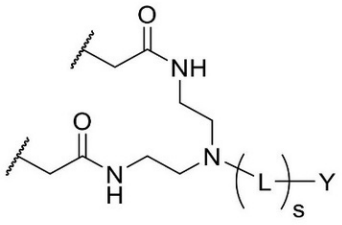
いくつかの実施形態では、各Ｒ^{1}またはＲ^{2}は独立して、水素、ハロゲン、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、各Ｒ^{1}またはＲ^{2}は独立して、水素、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{a}、または－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}である。いくつかの実施形態では、各Ｒ^{1}またはＲ^{2}は独立して、水素または－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{a}である。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、ステープルは

【０１２１】

【化２１】



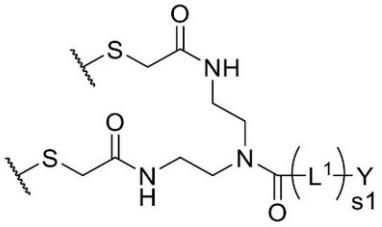
である。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０１２３】

【化２２】



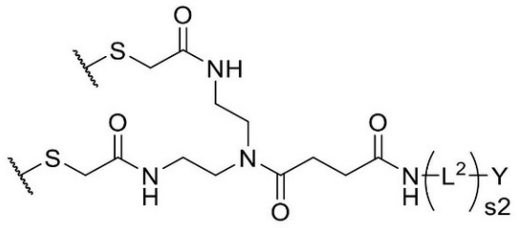
であり、ここで、各Ｌ^{1}は独立して、－（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{v}$－、－アルキレン－Ｏ－、－Ｏ－アルキレン－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、または－アルキレン－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｖは２～２０であり、ｓ１は１～１５である。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０１２５】

【化２３】



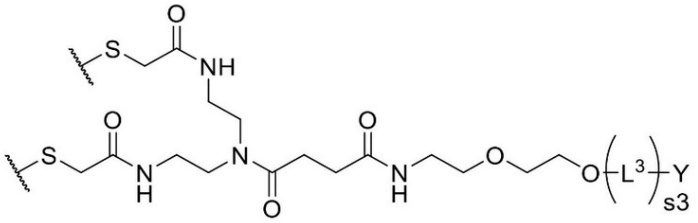
であり、ここで、各Ｌ^{2}は独立して、－（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{v}$－、－アルキレン－Ｏ－、－Ｏ－アルキレン－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、または－アルキレン－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｖは２～２０であり、ｓ２は１～１５である。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０１２７】

【化２４】



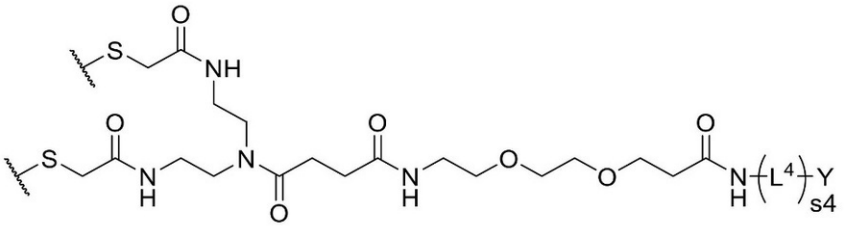
であり、ここで、各Ｌ^{3}は独立して、－（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{v}$－、－アルキレン－Ｏ－、－Ｏ－アルキレン－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、または－アルキレン－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｖは２～２０であり、ｓ３は１～１５である。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０１２９】

【化２５】



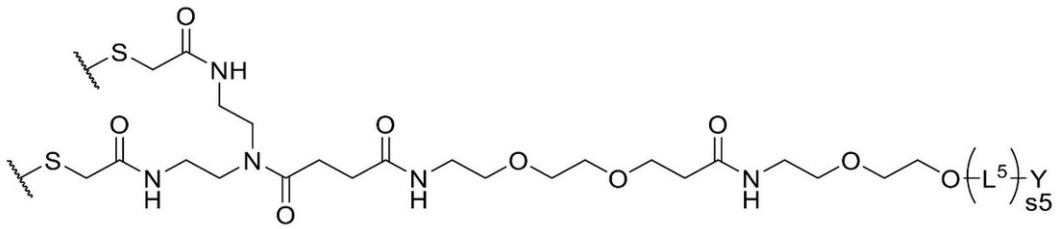
であり、ここで、各Ｌ^{4}は独立して、－（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{v}$－、－アルキレン－Ｏ－、－Ｏ－アルキレン－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、または－アルキレン－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｖは２～２０であり、ｓ４は１～１５である。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０１３１】

【化２６】



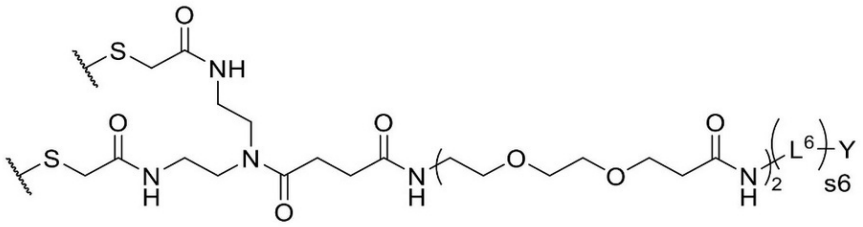
であり、ここで、各Ｌ^{5}は独立して、－（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{v}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、または－アルキレン－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｖは２～２０であり、ｓ５は１～１０である。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０１３３】

【化２７】



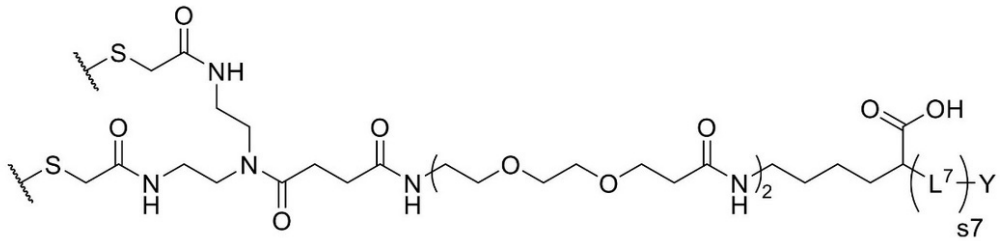
であり、ここで、各Ｌ^{6}は独立して、－（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{v}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、または－アルキレン－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｖは２～２０であり、ｓ６は１～５である。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０１３５】

【化２８】



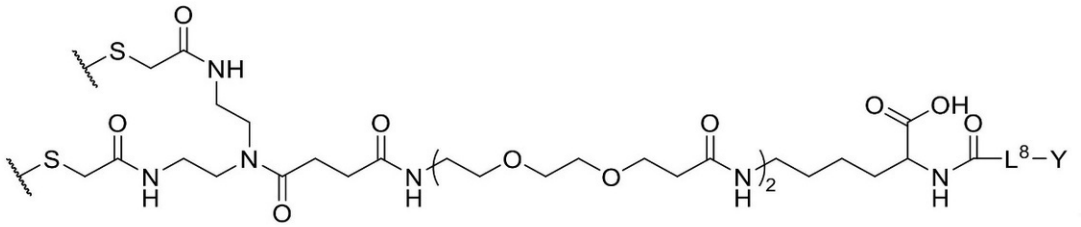
であり、ここで、各Ｌ^{7}は独立して、－（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{v}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、または－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｖは２～２０であり、ｓ７は１～５である。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０１３７】

【化２９】



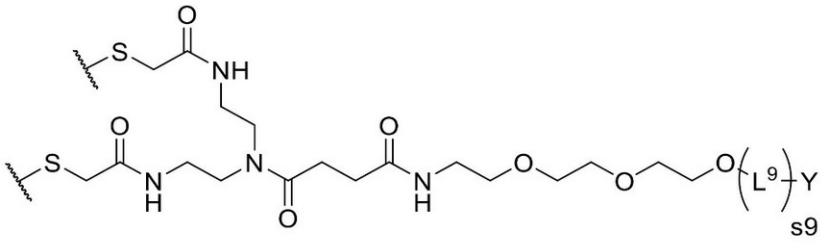
であり、ここで、Ｌ^{8}がｰ（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{v}$ｰであり、ｖが１０～２０である。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０１３９】

【化３０】



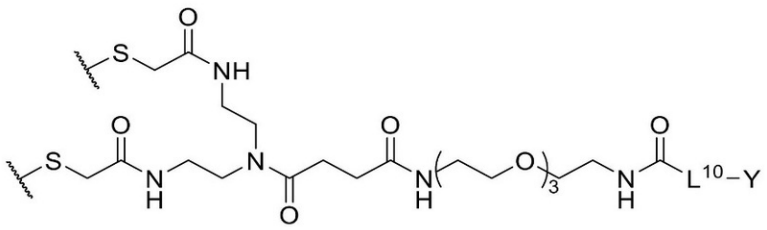
であり、ここで、各Ｌ^{9}が独立して、ｰ（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{v}$ｰ、ｰＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}ｰ、ｰＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）ｰ、ｰアルキレンｰＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}ｰ、またはｰアルキレンｰＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）ｰであり、ｖは２～２０であり、ｓ９は１～５である。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０１４１】

【化３１】



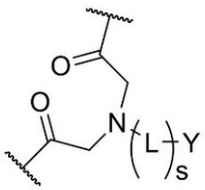
であり、ここで、Ｌ^{10}はｰ（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{v}$ｰであり、ｖは１０～２０である。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

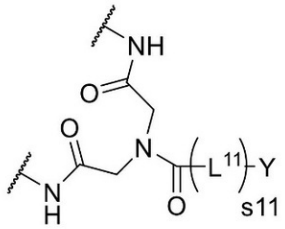
【０１４３】

【化３２】

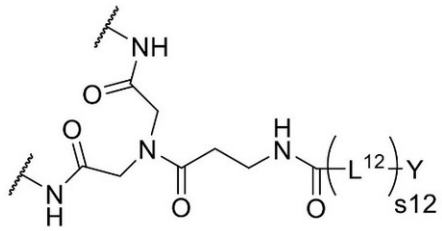


である。

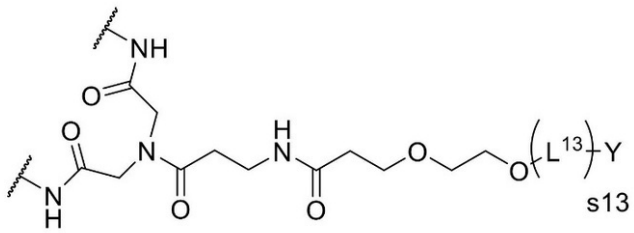
【０１４４】
いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、
【０１４５】
【化３３】



であり、ここで、各Ｌ^{11}が独立して、－（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{v}$－、－アルキレン－Ｏ－、－Ｏ－アルキレン－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、または－アルキレン－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｖは２～２０であり、ｓ１１は１～１５である。
【０１４６】
いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、
【０１４７】
【化３４】

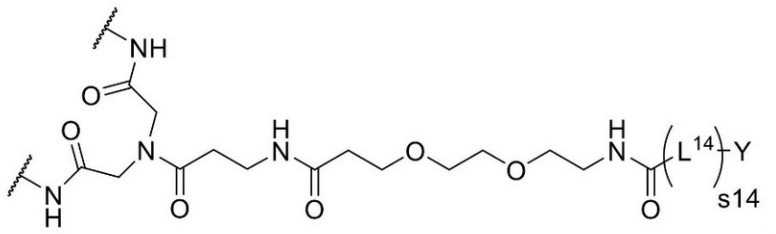


であり、ここで、各Ｌ^{12}が独立して、－（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{v}$－、－アルキレン－Ｏ－、－Ｏ－アルキレン－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、または－アルキレン－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｖは２～２０であり、ｓ１２は１～１５である。
【０１４８】
いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、
【０１４９】
【化３５】



であり、ここで、各Ｌ^{13}が独立して、－（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{v}$－、－アルキレン－Ｏ－、－Ｏ－アルキレン－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、または－アルキレン－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｖは２～２０であり、ｓ１３は１～１５である。
【０１５０】
いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、
【０１５１】

【化３６】



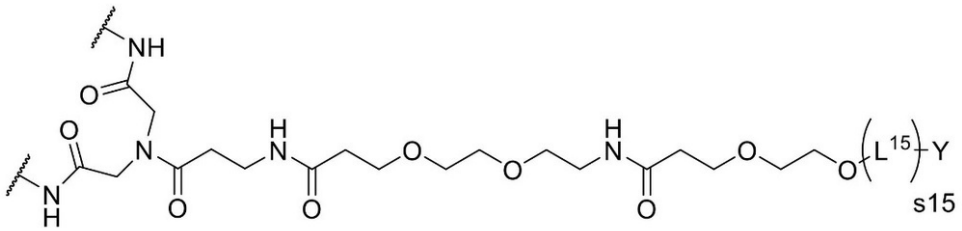
であり、ここで、各Ｌ^{14}が独立して、－（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{v}$－、－アルキレン－Ｏ－、－Ｏ－アルキレン－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、または－アルキレン－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｖは２～２０であり、ｓ１４は１～１５である。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０１５３】

【化３７】



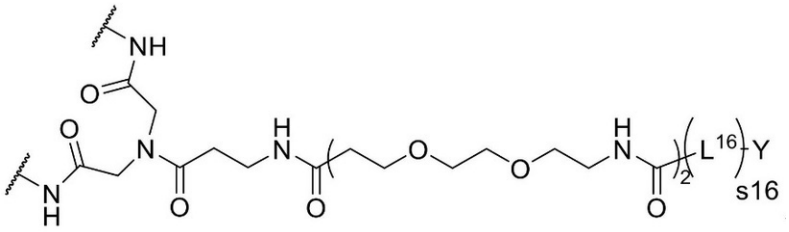
であり、ここで、各Ｌ^{15}が独立して、－（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{v}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、または－アルキレン－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｖは２～２０であり、ｓ１５は１～１０である。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０１５５】

【化３８】



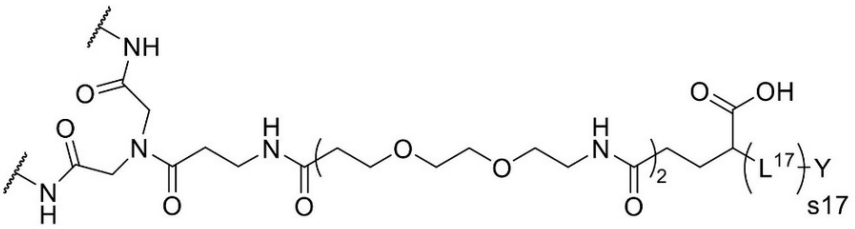
であり、ここで、各Ｌ^{16}が独立して－（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{v}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、または－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｖは２～２０であり、ｓ１６は１～５である。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０１５７】

【化３９】



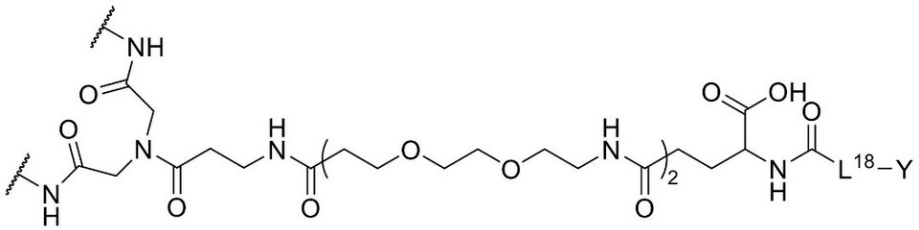
であり、ここで、各Ｌ^{17}は独立して－（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{v}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、または－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｖは２～２０であり、ｓ１７は１～５である。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０１５９】

【化４０】



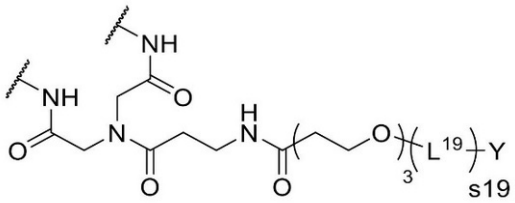
であり、ここで、Ｌ^{18}は－（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{v}$－であり、ｖは１０～２０である。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０１６１】

【化４１】



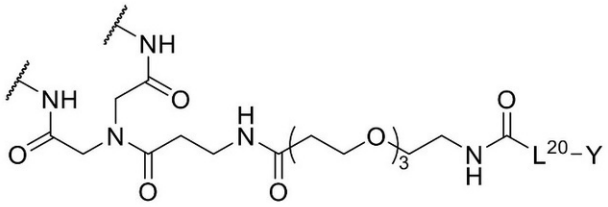
であり、ここで、各Ｌ^{19}は独立して、－（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{v}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、または－アルキレン－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｖは２～２０であり、ｓ１９は１～５である。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０１６３】

【化４２】



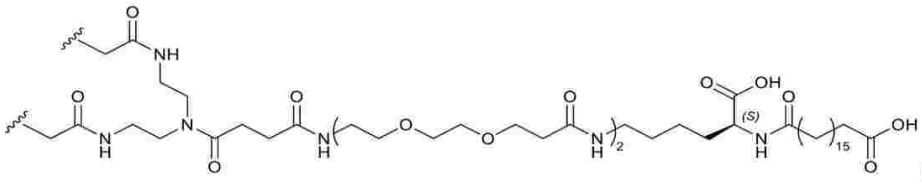
であり、ここで、Ｌ^{20}が－（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{v}$－であり、ｖが１０～２０である。

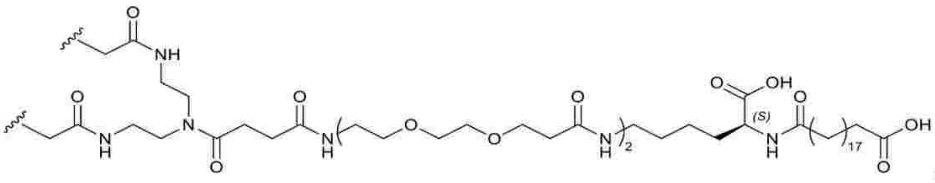
【０１６４】

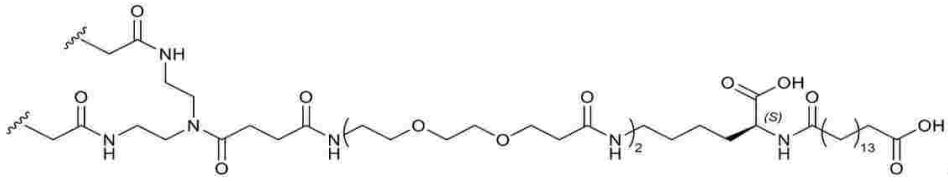
いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

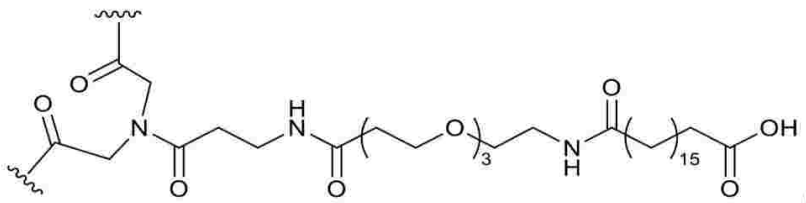
【０１６５】

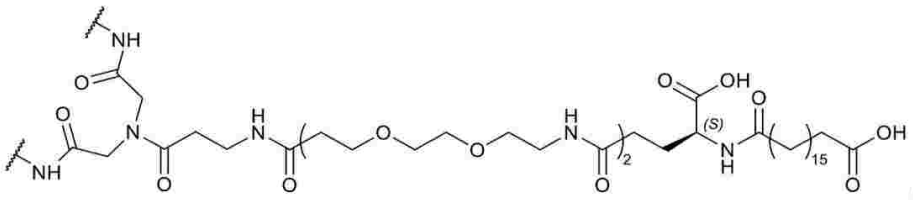
【化４３－１】

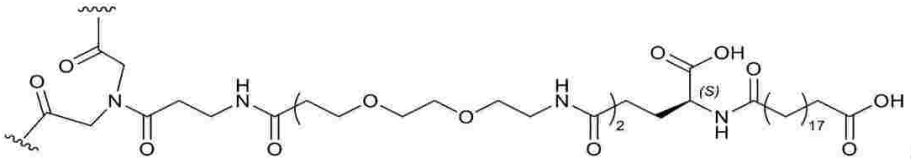

(L5A),

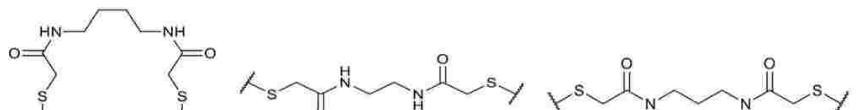

(C20L5A),

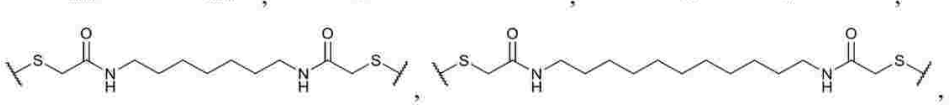

(C16L5A),


(K4),


(K5),

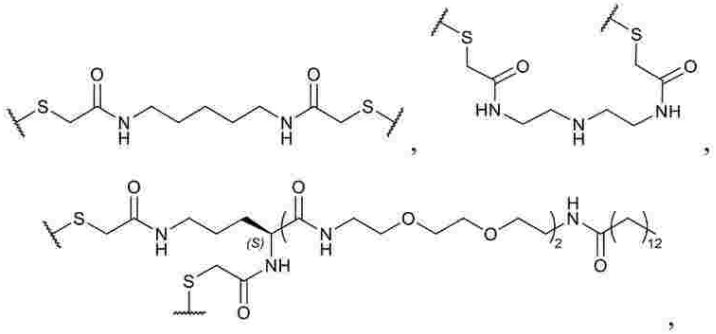

(C20K5),





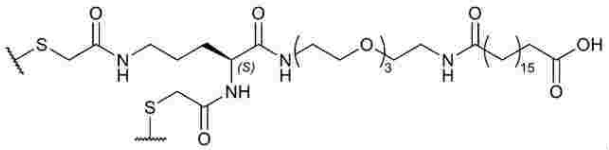
【０１６６】

【化４３－２】

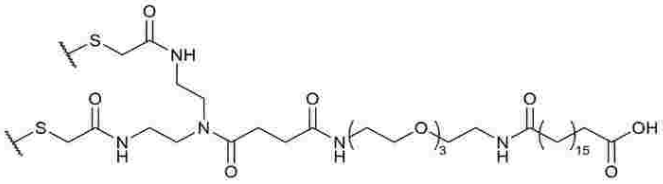


,

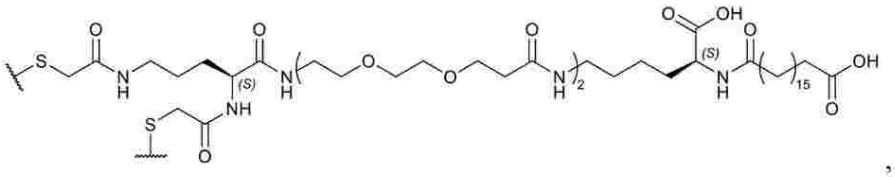
,



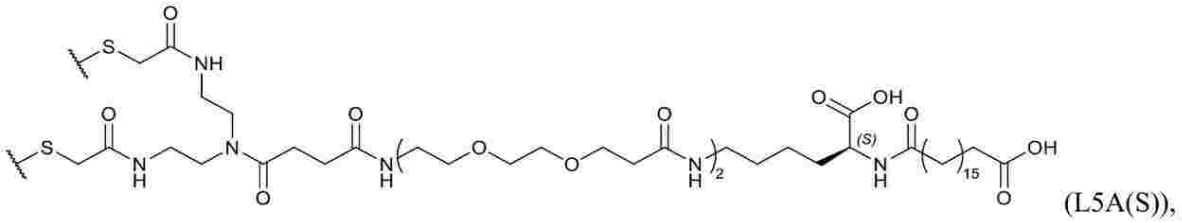
,



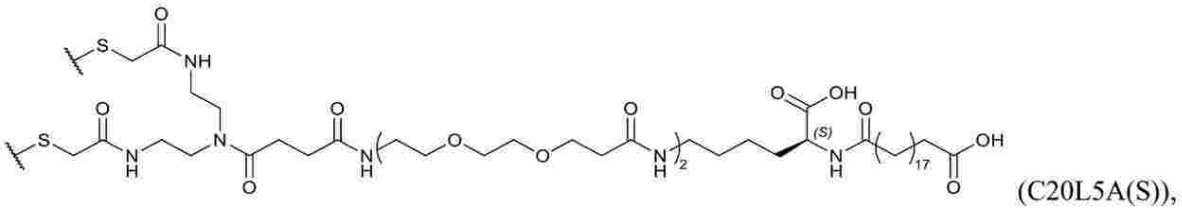
,



,



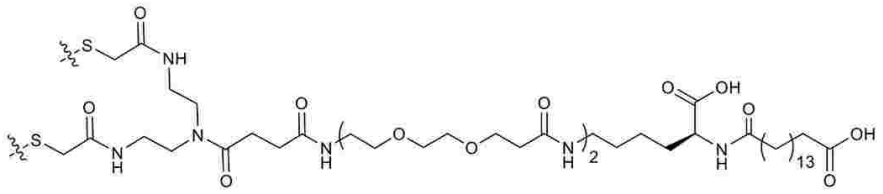
(L5A(S)),



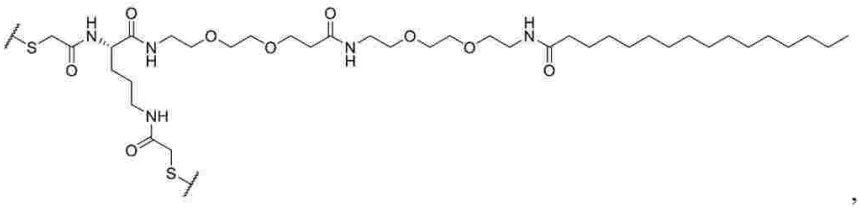
(C20L5A(S)),

【０１６７】

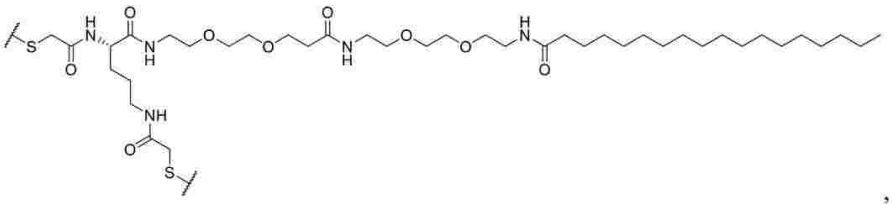
【化４３－３】



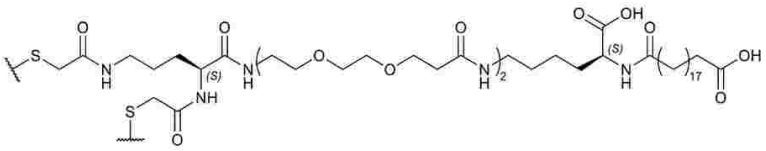
(C16L5A(S)),



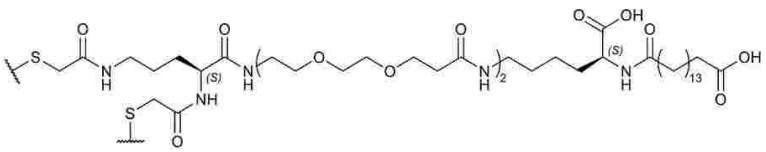
,



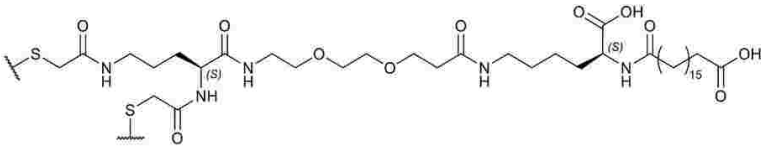
,



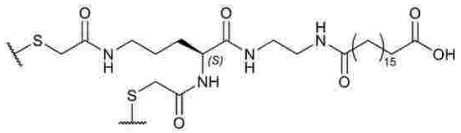
,



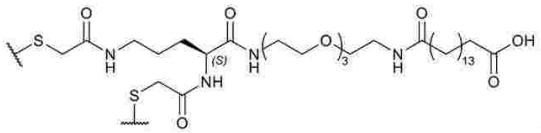
,



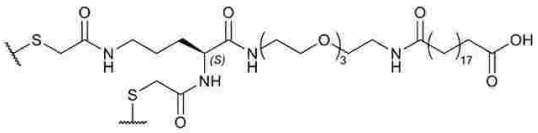
,



,



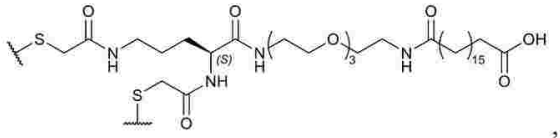
,



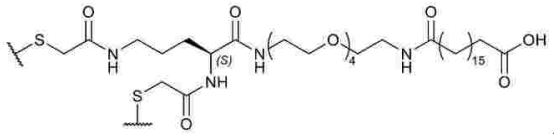
,

【０１６８】

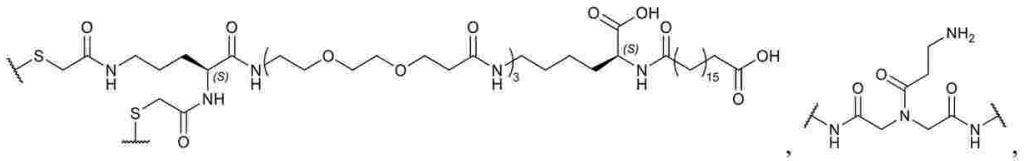
【化４３－４】



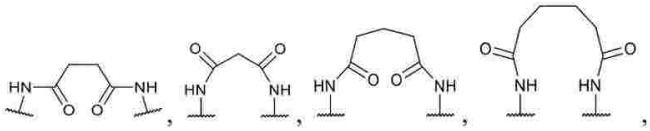
,



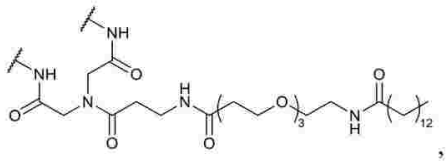
,



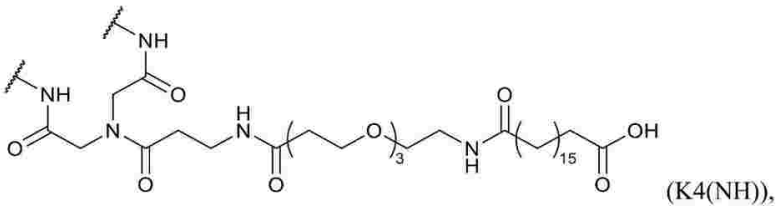
,



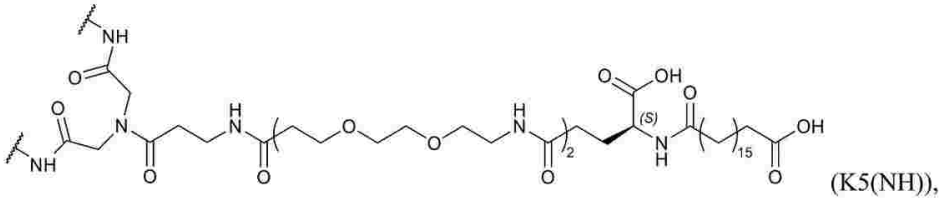
,



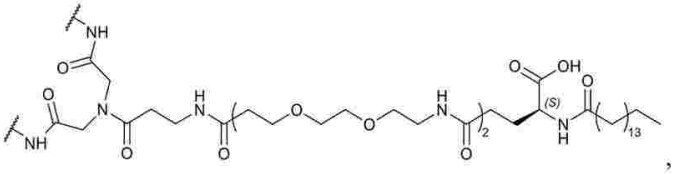
,



(K4(NH)),



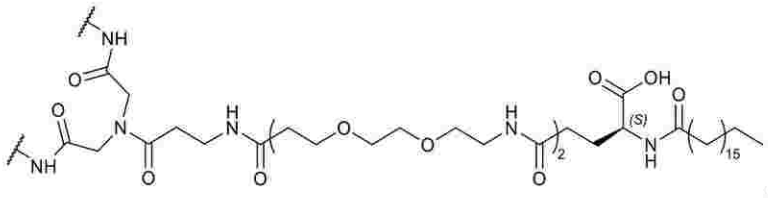
(K5(NH)),

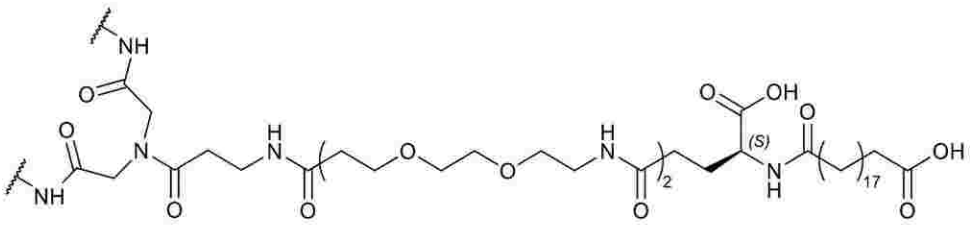


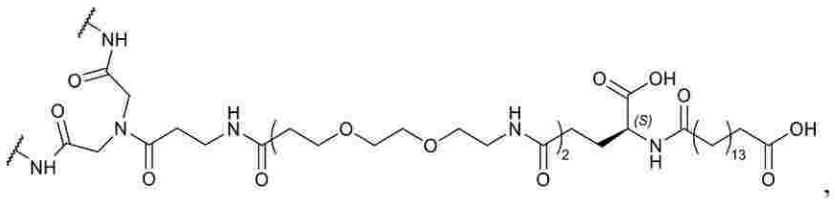
,

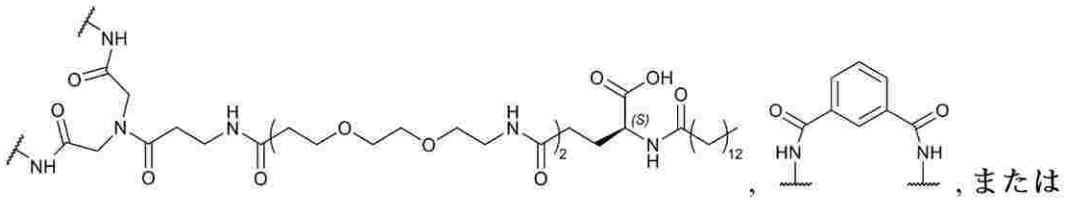
【０１６９】

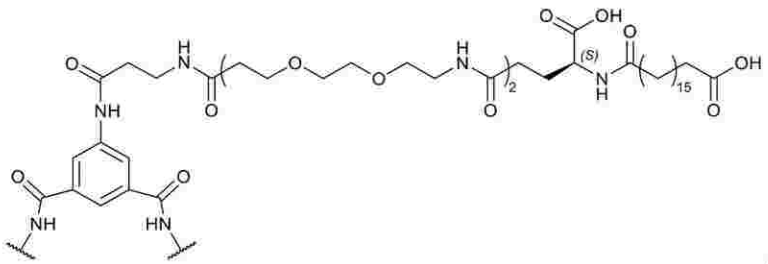
【化４３－５】


,


(C20K5(NH)),


,


, , または


;

であり、

【０１７０】

【化４４】

「⌇-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一部であり、

【０１７１】

【化４５】

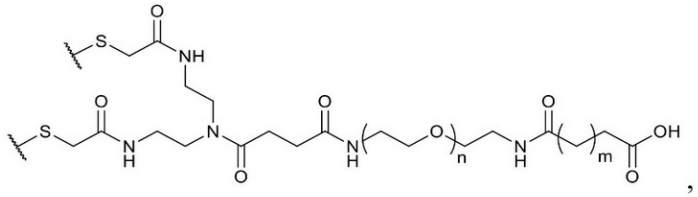
「⌇-NH」

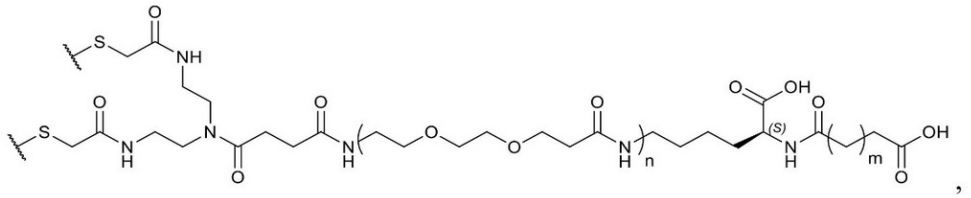
は、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリシン残基の一部である。

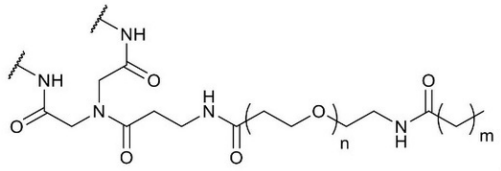
【０１７２】

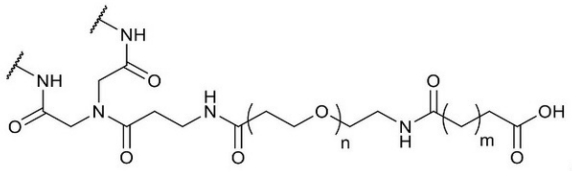
いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

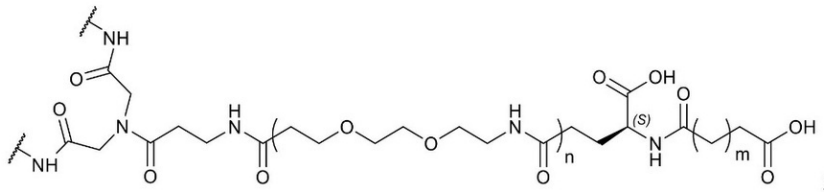
【０１７３】
【化４６】


,


,


,


,または


;

であり、ここで、ｎは１～４であり、ｍは６～２０であり、
【０１７４】
【化４７】

「⌇-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一部であり、
【０１７５】
【化４８】

「⌇-NH」

は、リジン、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一部である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは６である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは７である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは８である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは９である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１０である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１１である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１２である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１３である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１４である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１５である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１６である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１７である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１８である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１９である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、

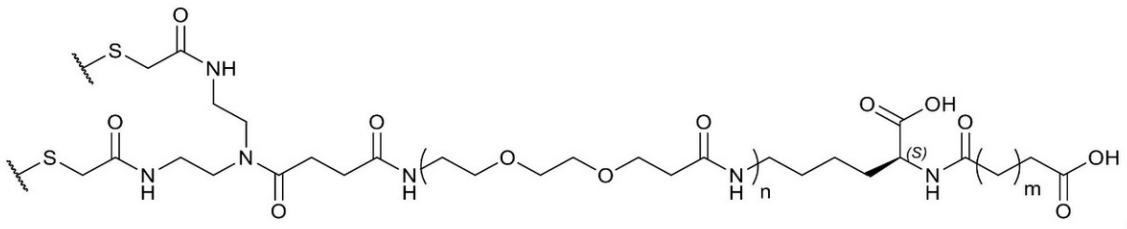
ｍは２０である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは６である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは７である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは８である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは９である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１０である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１１である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１２である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１３である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１４である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１５である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１６である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１７である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１８である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１９である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは２０である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは６である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは７である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは８である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは９である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１０である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１１である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１２である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１３である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１４である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１５である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１６である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１７である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１８である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１９である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは２０である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは６である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは７である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは８である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは９である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１０である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１１である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１２である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１４である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１５である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１６である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１７である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１８である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１９である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは２０である。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０１７７】

【化４９】



であり、ここで、ｎは１～４であり、ｍは６～２０であり、

【０１７８】

【化５０】

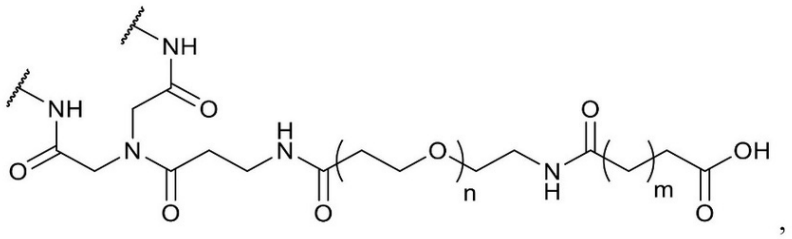
「⦚-S」

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一部であり、
【０１７９】
【化５１】
「⦚-NH」

は、リジン、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一部である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは６である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは７である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは８である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは９である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１０である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１１である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１２である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１３である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１４である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１５である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１６である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１７である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１８である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１９である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは２０である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは６である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは７である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは８である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは９である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１０である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１１である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１２である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１３である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１４である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１５である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１６である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１７である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１８である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１９である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは２０である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは６である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは７である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは８である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは９である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１０である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１１である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１２である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１３である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１４である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１５である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１６である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１７である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１８である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１９である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは２０である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは６である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは７である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは８である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは９である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１０である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１１である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１２である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１４である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１５である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１６である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１７である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１８である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１９である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは２０である。
【０１８０】
いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０１８１】
【化５２】



,

であり、ここで、ｎは１～４であり、ｍは６～２０であり、
【０１８２】
【化５３】

「⌇-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一部であり、
【０１８３】
【化５４】

「⌇-NH」

は、リジン、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一部である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは６である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは７である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは８である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは９である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１０である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１１である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１２である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１３である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１４である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１５である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１６である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１７である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１８である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１９である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは２０である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは６である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは７である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは８である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは９である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１０である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１１である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１２である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１３である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１４である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１５である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１６である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１７である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１８である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１９である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは２０である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは６である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは７である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは８である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは９である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１０である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１１である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１２である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１３である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、

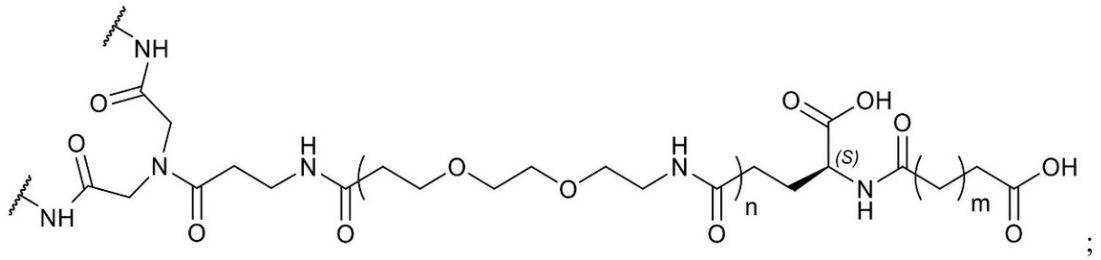
ｍは１４である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１５である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１６である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１７である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１８である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１９である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは２０である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは６である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは７である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは８である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは９である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１０である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１１である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１２である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１４である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１５である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１６である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１７である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１８である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１９である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは２０である。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０１８５】

【化５５】



;

であり、ここで、ｎは１～４であり、ｍは６～２０であり、

【０１８６】

【化５６】

「⦚-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一部であり、

【０１８７】

【化５７】

「⦚-NH」

は、リジン、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一部である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは６である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは７である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは８である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは９である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１０である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１１である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１２である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１３である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１４である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１５である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１６である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１７である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは１８である。いくつかの実

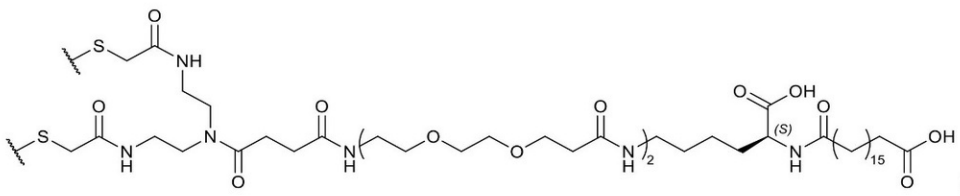
施形態では、ｎは１であり、ｍは１９である。いくつかの実施形態では、ｎは１であり、ｍは２０である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは６である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは７である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは８である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは９である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１０である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１１である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１２である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１３である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１４である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１５である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１６である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１７である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１８である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは１９である。いくつかの実施形態では、ｎは２であり、ｍは２０である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは６である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは７である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは８である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは９である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１０である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１１である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１２である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１３である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１４である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１５である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１６である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１７である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１８である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは１９である。いくつかの実施形態では、ｎは３であり、ｍは２０である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは６である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは７である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは８である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは９である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１０である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１１である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１２である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１４である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１５である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１６である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１７である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１８である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは１９である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、ｍは２０である。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０１８９】

【化５８】



(L5A(S));

であり、ここで、

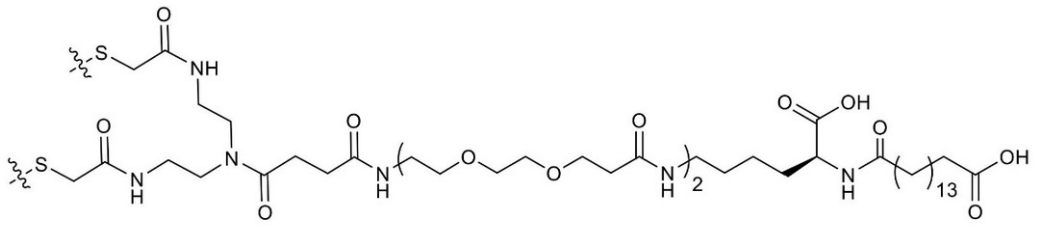
【０１９０】

【化５９】

「⌇-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－

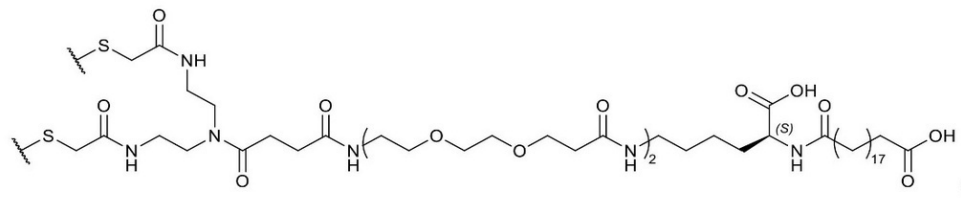
アミノ－６－メルカプトヘキサン酸残基の一部である。
【０１９１】
いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、
【０１９２】
【化６０】



(C16L5A(S));

であり、ここで、
【０１９３】
【化６１】
「⌇-S」

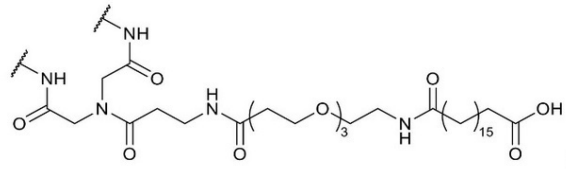
は、システイン、ホモシステイン、２－アミノ－５－メルカプトペンタン酸、または２－アミノ－６－メルカプトヘキサン酸残基の一部である。
【０１９４】
いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、
【０１９５】
【化６２】



(C20L5A(S));

であり、ここで、
【０１９６】
【化６３】
「⌇-S」

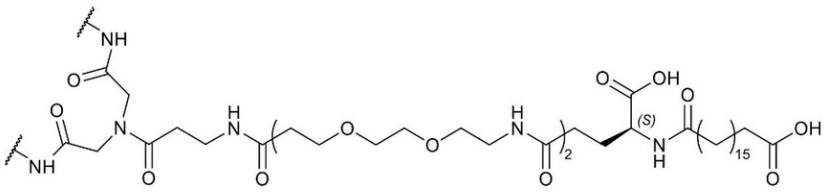
は、システイン、ホモシステイン、２－アミノ－５－メルカプトペンタン酸、または２－アミノ－６－メルカプトヘキサン酸残基の一部である。
【０１９７】
いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、
【０１９８】
【化６４】



(K4(NH));

である。
【０１９９】
【０２００】
【化６５】
「⌇-NH」

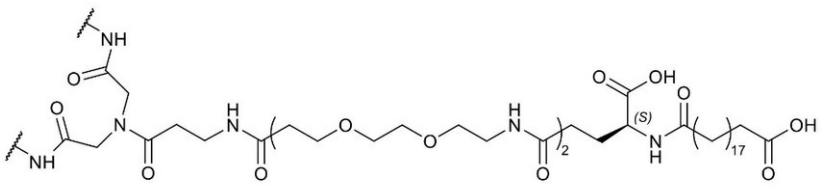
は、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリジン残基の一部である。
【０２０１】
いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、
【０２０２】
【化６６】



(K5(NH));

であり、ここで、
【０２０３】
【化６７】
「⌇-NH」

は、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリジン残基の一部である。
【０２０４】
いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、
【０２０５】
【化６８】

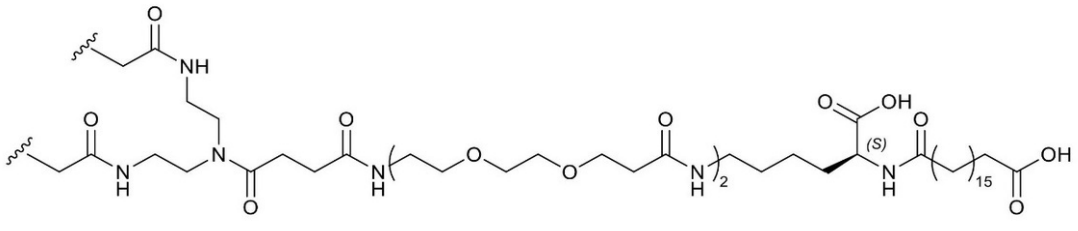


(C20K5(NH));

であり、ここで、
【０２０６】
【化６９】
「⌇-NH」

は、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリジン残基の一部である。
【０２０７】
いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、
【０２０８】

【化７０】



(L5A);

であり、ここで、各

【０２０９】

【化７１】

「⦚-」

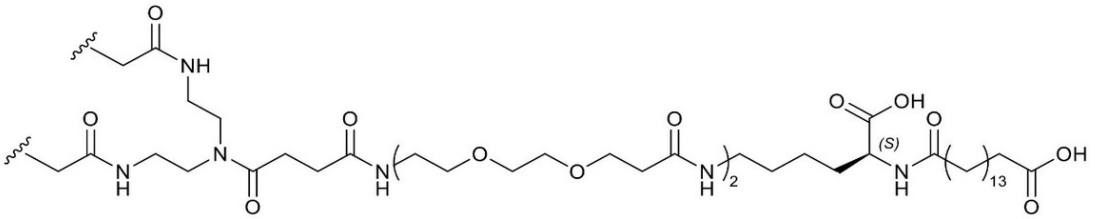
は、ペプチドのアミノ酸に連結されている。例えば、アミノ酸は、ペプチドのシステイン、ホモシステイン、２－アミノ－５－メルカプトペンタン酸、２－アミノ－６－メルカプトヘキサン酸、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリジン残基である。

【０２１０】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０２１１】

【化７２】



(C16L5A);

であり、ここで、各

【０２１２】

【化７３】

「⦚-」

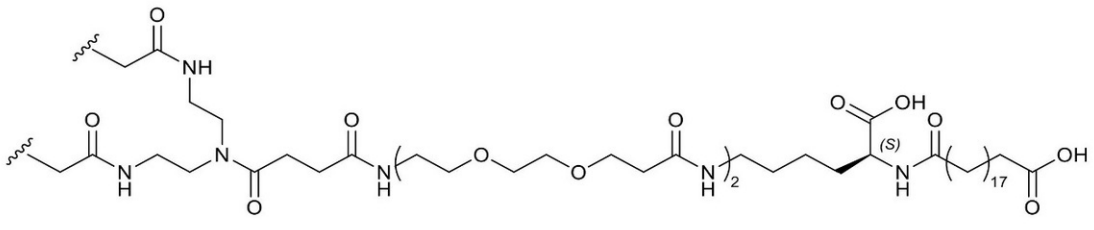
は、ペプチドのアミノ酸に連結されている。例えば、アミノ酸は、ペプチドのシステイン、ホモシステイン、２－アミノ－５－メルカプトペンタン酸、２－アミノ－６－メルカプトヘキサン酸、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリジン残基である。

【０２１３】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０２１４】

【化７４】



(C20L5A);

であり、ここで、各

【０２１５】

【化７５】

「⦚-」

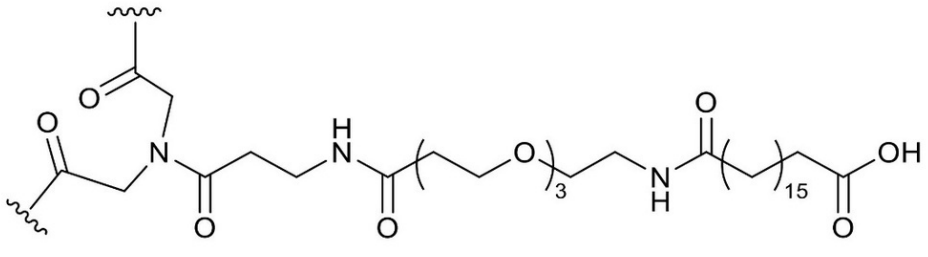
は、ペプチドのアミノ酸に連結されている。例えば、アミノ酸は、ペプチドのシステイン、ホモシステイン、２－アミノ－５－メルカプトペンタン酸、２－アミノ－６－メルカプトヘキサン酸、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリジン残基である。

【０２１６】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０２１７】

【化７６】



(K4);

であり、ここで、各

【０２１８】

【化７７】

「⦚-」

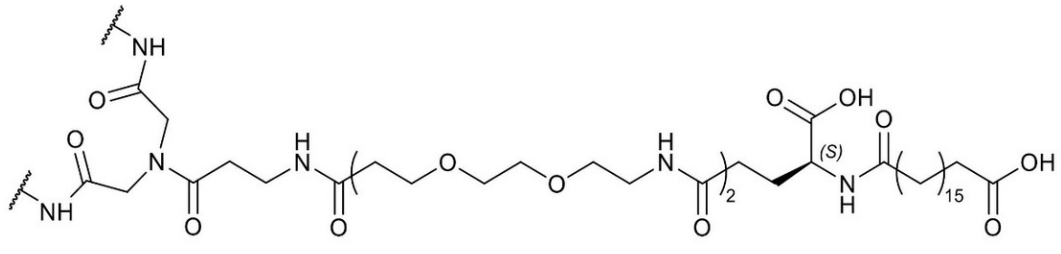
は、ペプチドのアミノ酸に連結されている。例えば、アミノ酸は、ペプチドのシステイン、ホモシステイン、２－アミノ－５－メルカプトペンタン酸、２－アミノ－６－メルカプトヘキサン酸、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリジン残基である。

【０２１９】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０２２０】

【化７８】



(K5);

であり、ここで、各

【０２２１】

【化７９】

「⌇-」

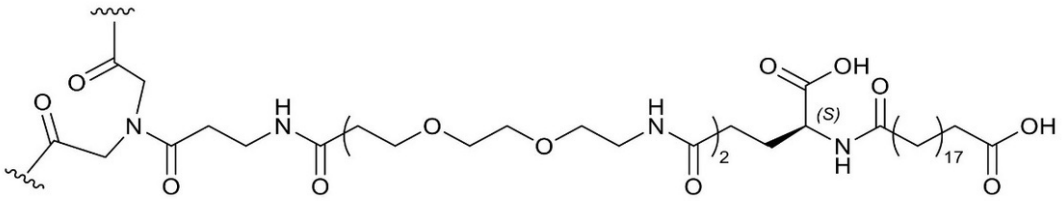
は、ペプチドのアミノ酸に連結されている。例えば、アミノ酸は、ペプチドのシステイン、ホモシステイン、２－アミノ－５－メルカプトペンタン酸、２－アミノ－６－メルカプトヘキサン酸、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリジン残基である。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０２２３】

【化８０】



(C20K5);

であり、ここで、各

【０２２４】

【化８１】

「⌇-」

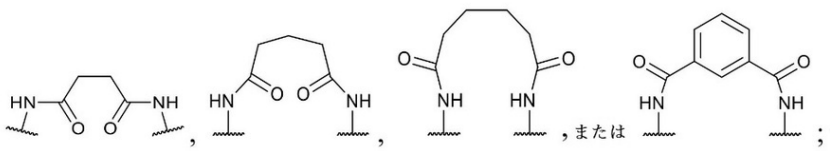
は、ペプチドのアミノ酸に連結されている。例えば、アミノ酸は、ペプチドのシステイン、ホモシステイン、２－アミノ－５－メルカプトペンタン酸、２－アミノ－６－メルカプトヘキサン酸、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリジン残基である。

【０２２５】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

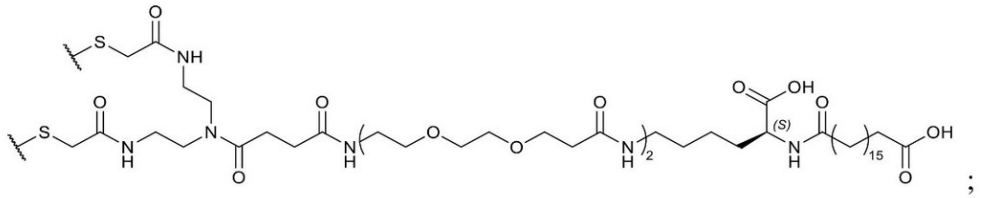
【０２２６】

【化８２】



であり、
【０２２７】
【化８３】
「⌇-NH」

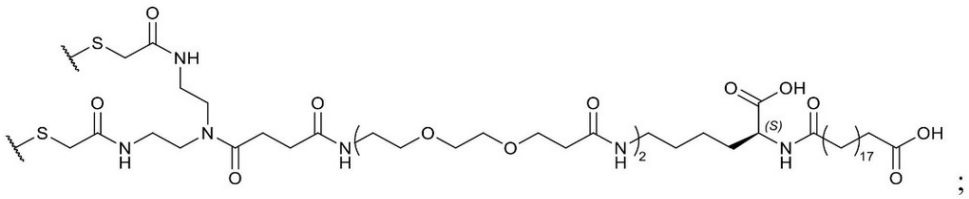
は、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリジン残基の一部である。
【０２２８】
いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、
【０２２９】
【化８４】



;

であり、
【０２３０】
【化８５】
「⌇-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一部である。
【０２３１】
いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、
【０２３２】
【化８６】

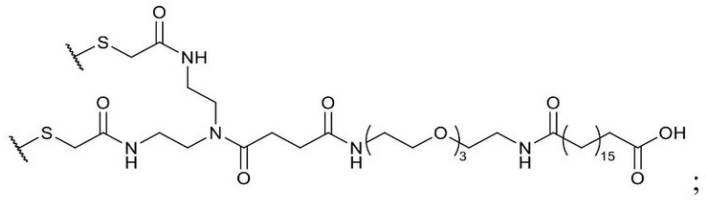


;

であり、
【０２３３】
【化８７】
「⌇-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一部である。
【０２３４】
いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、
【０２３５】

【化８８】



;

であり、

【０２３６】

【化８９】

「⌇-S」

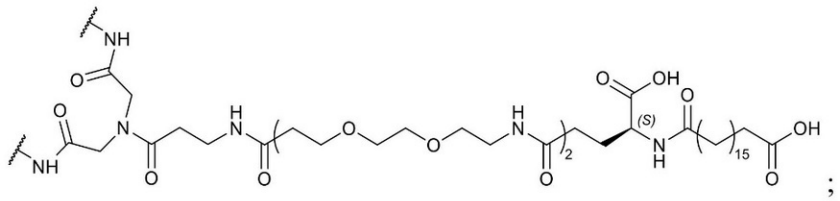
は、システイン、ホモシステイン、２－アミノ－５－メルカプトペンタン酸、または２－アミノ－６－メルカプトヘキサン酸残基の一部である。

【０２３７】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０２３８】

【化９０】



;

であり、

【０２３９】

【化９１】

「⌇-NH」

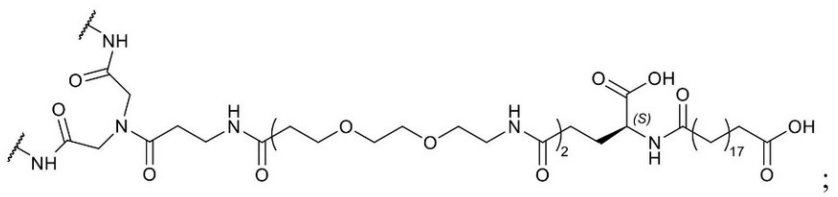
は、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリジン残基の一部である。

【０２４０】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０２４１】

【化９２】



;

であり、

【０２４２】

【化９３】

「⌇-NH」

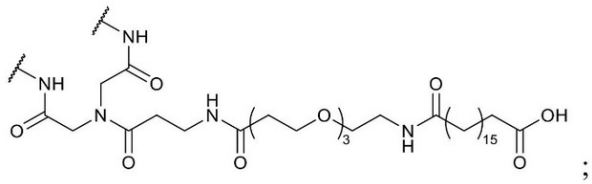
は、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリジン残基の一部である。

【０２４３】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、

【０２４４】

【化９４】



;

であり、

【０２４５】

【化９５】

「⌇-NH」

は、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリジン残基の一部である。

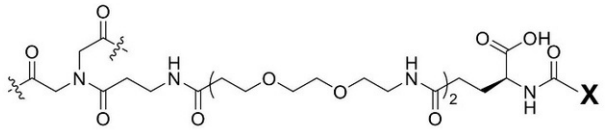
【０２４６】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたステープルは、リンカーＬ１、リンカーＬ２、またはリンカーＬ３を含む。

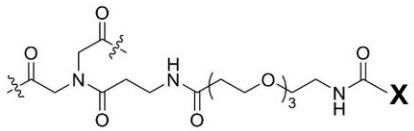
【０２４７】

【化９６】

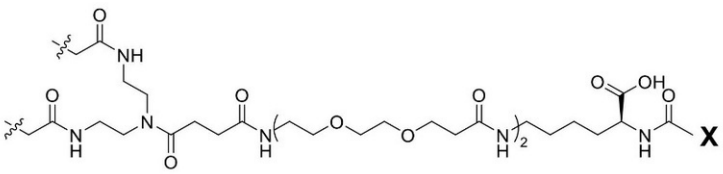
リンカー L1



リンカー L2



リンカー L3



いくつかの実施形態では、Ｘは独立して、Ｃ１４、Ｃ１４二酸、Ｃ１６、Ｃ１６二酸、Ｃ１８、Ｃ１８二酸、Ｃ２０またはＣ２０二酸を含む。いくつかの実施形態では、Ｘは、プロピオン酸（ＣＨ３ＣＨ２ＣＯＯＨ、Ｃ３：０）を含む。いくつかの実施形態では、Ｘは、酪酸（ブタン酸、ＣＨ３（ＣＨ２）２ＣＯＯＨ、Ｃ４：０）を含む。いくつかの実施形態では、Ｘは、バレル酸（ペンタン酸、ＣＨ３（ＣＨ２）３ＣＯＯＨ、Ｃ５：０）。いくつかの実施形態では、Ｘは、カプロン酸（ヘキサン酸、ＣＨ３（ＣＨ２）４ＣＯＯＨ、Ｃ６：０）を含む。いくつかの実施形態では、Ｘは、エナント酸（ヘプタン酸、ＣＨ３（ＣＨ$_2$）５ＣＯＯＨ、Ｃ７：００）を含む。いくつかの実施形態では、Ｘは、カプリル酸（

オクタン酸、ＣＨ３（ＣＨ２）６ＣＯＯＨ、Ｃ８：０）を含む。いくつかの実施形態では、Ｘは、ペラルゴン酸（ノナン酸、ＣＨ３（ＣＨ２）７ＣＯＯＨ、Ｃ９：０）を含む。いくつかの実施形態では、Ｘは、カプリン酸（デカン酸、ＣＨ３（ＣＨ２）８ＣＯＯＨ、Ｃ１０：０）を含む。いくつかの実施形態では、Ｘは、ウンデシル酸（ウンデカン酸、ＣＨ３（ＣＨ２）９ＣＯＯＨ、Ｃ１１：０）を含む。いくつかの実施形態では、Ｘは、ラウリン酸（ドデカン酸、ＣＨ３（ＣＨ２）１０ＣＯＯＨ、Ｃ１２：０）を含む。いくつかの実施形態では、Ｘは、トリデシル酸（トリデカン酸、ＣＨ３（ＣＨ２）１１ＣＯＯＨ、Ｃ１３：０）を含む。いくつかの実施形態では、Ｘは、ミリスチン酸（テトラデカン酸、ＣＨ３（ＣＨ２）１２ＣＯＯＨ、Ｃ１４：０）を含む。いくつかの実施形態では、Ｘは、ペンタデシル酸（ペンタデカン酸、ＣＨ３（ＣＨ２）１３ＣＯＯＨ、Ｃ１５：０）を含む。いくつかの実施形態では、Ｘは、パルミチン酸（ヘキサデカン酸、ＣＨ３（ＣＨ２）１４ＣＯＯＨ、Ｃ１６：０）を含む。いくつかの実施形態では、Ｘは、マルガリン酸（ヘプタデカン酸、ＣＨ３（ＣＨ２）１５ＣＯＯＨ、Ｃ１７：０）を含む。いくつかの実施形態では、Ｘは、ステアリン酸（オクタデカン酸、ＣＨ３（ＣＨ２）１６ＣＯＯＨ、Ｃ１８：０）を含む。いくつかの実施形態では、Ｘは、ノナデシル酸（ノナデカン酸、ＣＨ３（ＣＨ２）１７ＣＯＯＨ、Ｃ１９：０）を含む。いくつかの実施形態では、Ｘは、アラキジン酸（エイコサン酸、ＣＨ３（ＣＨ２）１８ＣＯＯＨ、Ｃ２０：０）を含む。いくつかの実施形態では、Ｘは、ヘネイコシル酸（ヘネイコサン酸、ＣＨ３（ＣＨ２）１９ＣＯＯＨ、Ｃ２１：０）を含む。いくつかの実施形態では、Ｘは、ベヘン酸（ドコサン酸、ＣＨ３（ＣＨ２）２０ＣＯＯＨ、Ｃ２２：０）を含む。いくつかの実施形態では、Ｘは、トリコシル酸（トリコサン酸、ＣＨ３（ＣＨ２）２１ＣＯＯＨ、Ｃ２３：０）を含む。いくつかの実施形態では、Ｘは、リグノセリン酸（テトラコサン酸、ＣＨ３（ＣＨ２）２２ＣＯＯＨ、Ｃ２４：０）を含む。いくつかの実施形態では、Ｘは、ペンタコシル酸（Ｐｅｎｔａｃｏｓｙｌｉｃ　ａｃｉｄ）（ペンタコサン酸、ＣＨ３（ＣＨ２）２３ＣＯＯＨ、Ｃ２５：０）を含む。

【０２４８】

半減期延長部分（ＨＥＭ）

本明細書では、ＨＥＭを含むペプチドコンジュゲートが開示される。

【０２４９】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたＨＥＭは、式（ＩＩ）のものであり、

【０２５０】

【化９７】

$$-X^3-(L)_s-Y \qquad \text{式 (II)}$$

式中、

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

ここで、X^3は、ペプチドの第１のアミノ酸に結合され、

各Ｌは独立して、－（ＣＲ^{1}Ｒ^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^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^3－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^3－アルキレン－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝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^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、または－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－アル

キレン－であり、
　ｖは２～２０であり、
　各R^1またはR^2は独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^a、－ＳＲ^a、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^b、－ＮＯ$_2$、－ＮＲ^{c}Ｒ^d、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^d、－ＮＲ^{a}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^d、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{c}Ｒ^d、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^b、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^b、－ＣＯ$_2$Ｒ^a、－ＯＣＯ$_2$Ｒ^a、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^d、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^d、－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^d、－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^b、－ＮＲ^{a}Ｃ（＝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、任意選択で、ハロゲン、－ＯＲ^a、または－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}の１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－ＯＲ^a、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}の１つ、２つ、または３つで置換され、
　あるいは、R^1およびR^2は一緒になって、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）$_2$Ｒ^a、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{c}Ｒ^d、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^b、－ＣＯ$_2$Ｒ^a、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^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、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、任意選択で、ハロゲン、－ＯＲ^a、または－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}の１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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^{c}Ｒ^{d}の１つ、２つ、または３つで置換され、
　Ｙは、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－ＣＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＯ$_2$Ｎ（アルキル）$_2$、または－ＣＯ$_2$ＮＨ（アルキル）であり、
　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、任意選択で、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＭｅ、または－ＮＨ$_2$の１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、
　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、任意選択で、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＭｅ、または－ＮＨ$_2$の１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、
　各Ｒ^{c}およびＲ^{d}は独立して、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、任意選択で、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＭｅ、または－ＮＨ$_2$の１つ、２つ、または３つで置換され、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１つ、２つ、または３つで

置換され、
あるいは、R^cおよびR^dは、それらが結合している窒素原子と一緒になって、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およびヘテロアリールは、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換されている。
【０２５１】
いくつかの実施形態では、X^3は結合である。
【０２５２】
いくつかの実施形態では、X^3は、－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^3は、－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^3は、－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^3は、－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^3は、－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^3は、－CH_2－Ｃ（＝Ｏ）NR^3－CH_2CH_2－または－ＣＨ２－NR^3Ｃ（＝Ｏ）－CH_2CH_2－である。いくつかの実施形態では、X^3は、－CH_2－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－CH_2CH_2－または－CH_2－ＮＨＣ（＝Ｏ）－CH_2CH_2－である。
【０２５３】
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。
【０２５４】
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。
【０２５５】
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。
【０２５６】
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、ｖは２～２０である。
【０２５７】
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、ｖは２～１６である。
【０２５８】
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。
【０２５９】
いくつかの実施形態では、各R^1またはR^2は独立して、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。
【０２６０】
いくつかの実施形態では、各R^1またはR^2は独立して、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、各R^1またはR^2は独立して、水素、－CO_2R^a、または－Ｃ（＝Ｏ）NR^cR^d

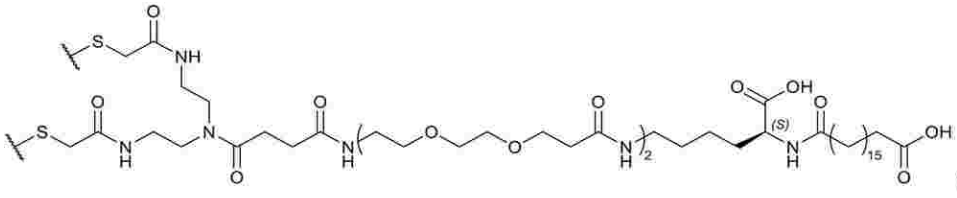
である。いくつかの実施形態では、各R^1またはR^2は独立して、水素または－CO_2R^aである。

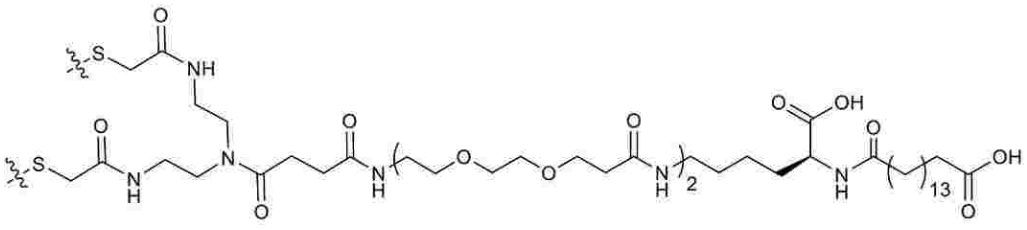
【０２６１】

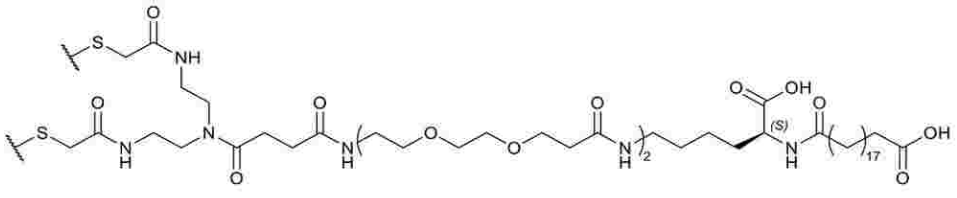
いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたＨＥＭは、

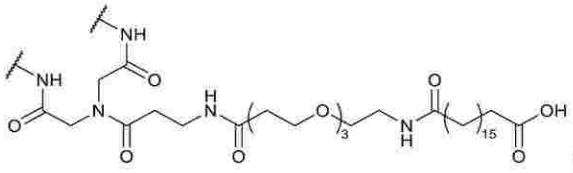
【０２６２】

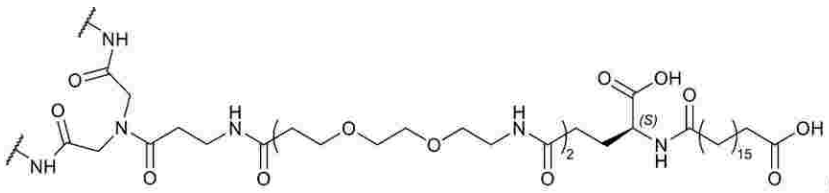
【化９８】

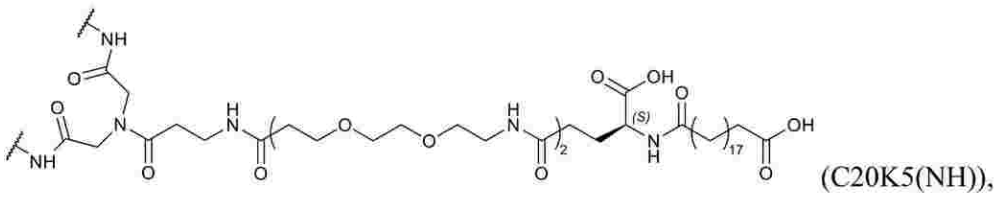

(L5A(S)),


(C16L5A(S)),


(C20L5A(S)),


(K4(NH)),


(K5(NH)),or


(C20K5(NH)),

であり、

【０２６３】

【化９９】

「⦚-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一部であり、

【０２６４】

【化１００】

「⦚-NH」

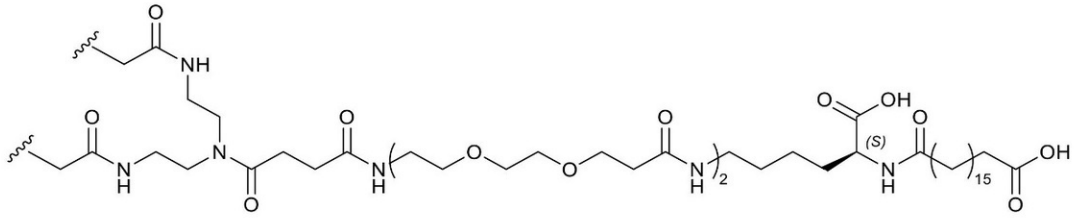
はリジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリシン残基の一部である。

【０２６５】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたＨＥＭは、

【０２６６】

【化１０１】



(L5A);

であり、各

【０２６７】

【化１０２】

「⦚-」

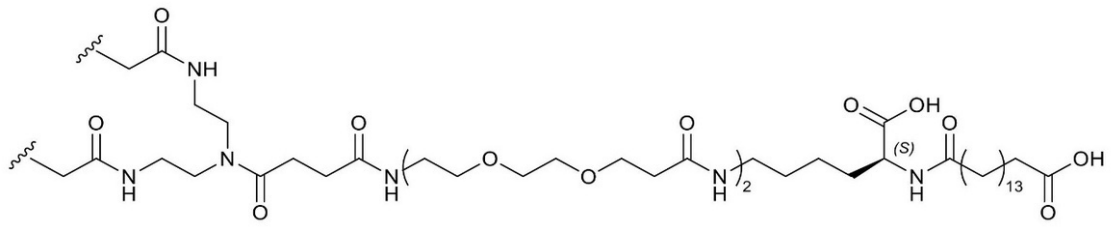
は、ペプチドのアミノ酸に連結されている。例えば、アミノ酸は、ペプチドのシステイン、ホモシステイン、２－アミノ－５－メルカプトペンタン酸、２－アミノ－６－メルカプトヘキサン酸、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリジン残基である。

【０２６８】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたＨＥＭは、

【０２６９】

【化１０３】



(C16L5A);

であり、ここで、各

【０２７０】

【化１０４】

「⦚-」

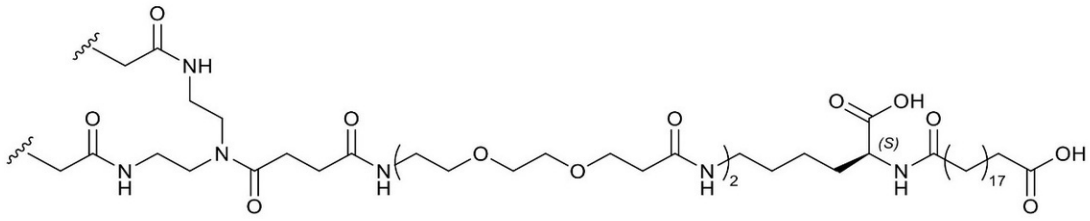
は、ペプチドのアミノ酸に連結されている。例えば、アミノ酸は、ペプチドのシステイン、ホモシステイン、２－アミノ－５－メルカプトペンタン酸、２－アミノ－６－メルカプトヘキサン酸、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリジン残基である。

【０２７１】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたＨＥＭは、

【０２７２】

【化１０５】



(C20L5A);

であり、各

【０２７３】

【化１０６】

「⦚-」

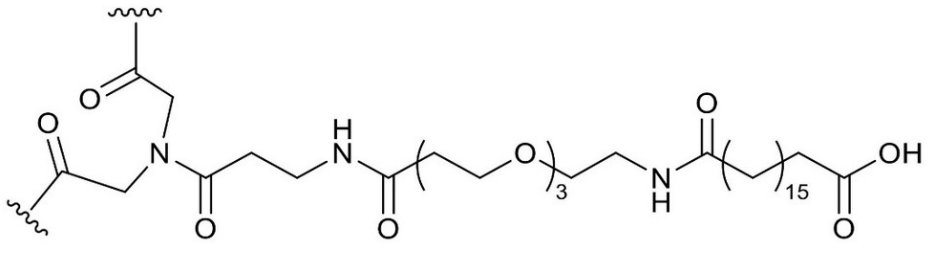
は、ペプチドのアミノ酸に連結されている。例えば、アミノ酸は、ペプチドのシステイン、ホモシステイン、２－アミノ－５－メルカプトペンタン酸、２－アミノ－６－メルカプトヘキサン酸、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリジン残基である。

【０２７４】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたＨＥＭは、

【０２７５】

【化１０７】



(K4);

であり、ここで、各

【０２７６】

【化１０８】

「⦚-」

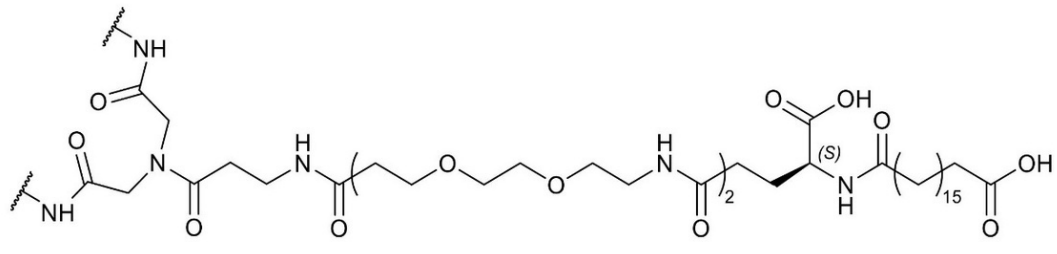
は、ペプチドのアミノ酸に連結されている。例えば、アミノ酸は、ペプチドのシステイン、ホモシステイン、２－アミノ－５－メルカプトペンタン酸、２－アミノ－６－メルカプトヘキサン酸、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリジン残基である。

【０２７７】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたＨＥＭは、

【０２７８】

【化１０９】



(K5);

であり、ここで、各

【０２７９】

【化１１０】

「⦚-」

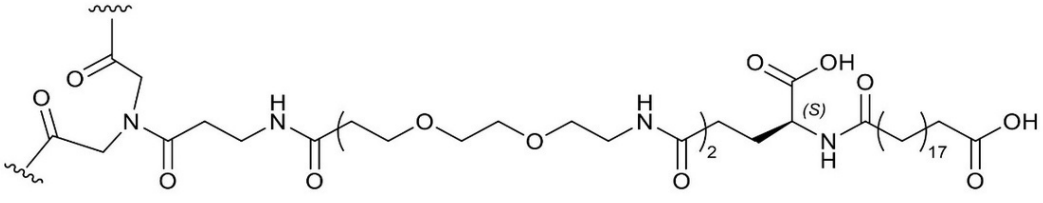
は、ペプチドのアミノ酸に連結されている。例えば、アミノ酸は、ペプチドのシステイン、ホモシステイン、２－アミノ－５－メルカプトペンタン酸、２－アミノ－６－メルカプトヘキサン酸、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリジン残基である。

【０２８０】

いくつかの実施形態では、ペプチドに結合されたＨＥＭは、

【０２８１】

【化１１１】



(C20K5);

であり、ここで、各

【０２８２】

【化１１２】

「⦚-」

は、ペプチドのアミノ酸に連結されている。例えば、アミノ酸は、ペプチドのシステイン、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、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリジン残基である。

【０２８３】

ステープルとのペプチドコンジュゲート

一態様では、ペプチドコンジュゲートが本明細書に開示され、該ペプチドコンジュゲートは、ペプチドと、第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されるステープルとを含む。

【０２８４】

いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、（ａ）ＧＩＰ－１Ｒ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のアミノ酸においてペプチドに結合されたステープルとを含む。

【０２８５】

いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、（ａ）ＧＬＰ－１受容体に結合するペプチドと、（ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合さ

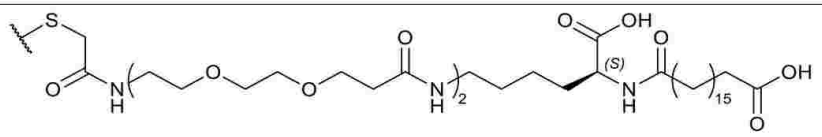
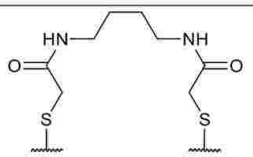
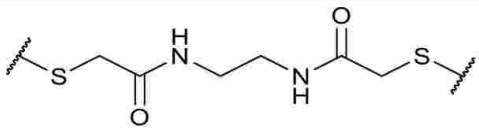
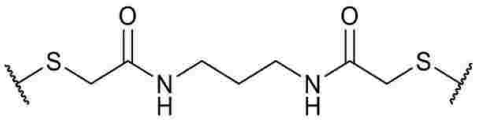
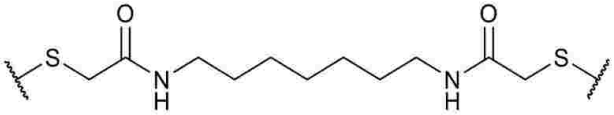
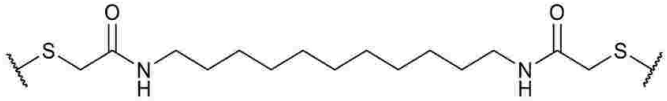
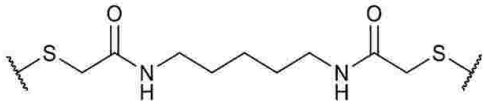
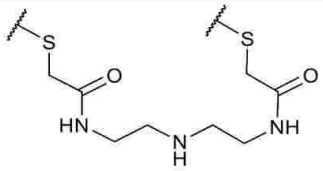
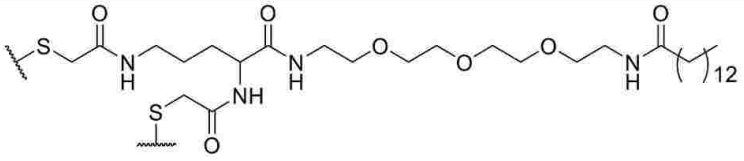
れたステープルとを含む。
【０２８６】
いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、（ａ）ＧＩＰ受容体を調節するペプチドと、（ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたステープルとを含む。
【０２８７】
いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、（ａ）ＧＩＰ受容体を結合させるペプチドと、（ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたステープルとを含む。
【０２８８】
コンジュゲーションにおける使用のためのアミノ酸の非限定的な例には、システイン、ホモシステイン、２－アミノ－５－メルカプトペンタン酸、２－アミノ－６－メルカプトヘキサン酸、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、ホモリジン、他のスルフヒドリル含有アミノ酸、または他のアミン含有アミノ酸が含まれる。いくつかの実施形態では、ステープルによって連結される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、１５、１６個、またはそれ以上のアミノ酸の分だけ離れている。例えば、第１のアミノ酸は位置ｉにあり、第２のアミノ酸は、位置ｉ＋７、ｉ＋１１、ｉ＋１３、ｉ＋１５、またはｉ＋１６にある。例えば、第１のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉにあり、第２のアミノ酸はペプチドの位置ｉ＋ｎにあり、ここで、ｎは４～１６である。いくつかの実施形態では、第１のアミノ酸はペプチドの位置１４にあり、第２のアミノ酸は位置２１にある。いくつかの実施形態では、第１のアミノ酸はペプチドの位置１７にあり、第２のアミノ酸は位置２４にある。
【０２８９】
例えば、第１のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉにあり、第２のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉ＋４にある。例えば、第１のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉにあり、第２のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉ＋５にある。例えば、第１のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉにあり、第２のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉ＋６にある。例えば、第１のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉにあり、第２のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉ＋７にある。例えば、第１のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉにあり、第２のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉ＋８にある。例えば、第１のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉにあり、第２のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉ＋９にある。例えば、第１のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉにあり、第２のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉ＋１０にある。例えば、第１のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉにあり、第２のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉ＋１１にある。例えば、第１のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉにあり、第２のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉ＋１２にある。例えば、第１のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉにあり、第２のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉ＋１３にある。例えば、第１のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉにあり、第２のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉ＋１４にある。例えば、第１のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉにあり、第２のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉ＋１５にある。例えば、第１のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉにあり、第２のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉ＋１６にある。
【０２９０】
いくつかの実施形態では、第１のアミノ酸および第２のアミノ酸は独立して、アミン含有アミノ酸およびスルフヒドリル含有アミノ酸からなる群から選択される。
【０２９１】
いくつかの実施形態では、第１のアミノ酸および第２のアミノ酸は独立して、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、および２－アミノ－６－メルカプトヘキサン酸から選択される。いくつかの実施形態では、第１のアミノ酸および第２のアミノ酸は、システインである。
【０２９２】
いくつかの実施形態では、第１のアミノ酸および第２のアミノ酸は独立して、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、およびホモリジンから選択される。

【０２９３】
いくつかの実施形態では、第１のアミノ酸および第２のアミノ酸は、リジンである。
【０２９４】
いくつかの実施形態では、第１のアミノ酸および第２のアミノ酸は、オルニチンである。
【０２９５】
いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、ペプチド中のスルフヒドリル含有アミノ酸またはアミン含有アミノ酸残基に結合した半減期延長分子をさらに含む。
【０２９６】
いくつかの実施形態では、アミン含有アミノ酸は、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、およびホモリジンから選択される。
【０２９７】
いくつかの実施形態では、アミン含有アミノ酸はリジンである。
【０２９８】
いくつかの実施形態では、スルフヒドリル含有アミノ酸は、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、および２－アミノ－６－メルカプトヘキサン酸から選択される。
【０２９９】
いくつかの実施形態では、スルフヒドリル含有アミノ酸はシステインである。
【０３００】
いくつかの実施形態では、ペプチドは、配列番号１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または、９９％同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、配列番号１～６１のいずれか１つに対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む。非限定的な例として、ペプチドは、配列番号６に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む。
【０３０１】
ペプチドコンジュゲート
一態様では、ペプチドとステープルとを含むペプチドコンジュゲートが本明細書に開示される。ステープルおよび／またはペプチドは、半減期延長部分（ＨＥＭ）を含み得る。
【０３０２】
いくつかの態様では、ペプチドコンジュゲートは、（ａ）ＧＩＰ－１Ｒ受容体を調節するペプチドと、（ｂ）第１のアミノ酸においてペプチドに結合された半減期延長部分（ＨＥＭ）とを含む。
【０３０３】
いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、（ａ）ＧＬＰ－１受容体に結合するペプチドと、（ｂ）第１のアミノ酸においてペプチドに結合された半減期延長部分（ＨＥＭ）とを含む。
【０３０４】
いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、（ａ）ＧＩＰ受容体を調節するペプチドと、（ｂ）第１のアミノ酸においてペプチドに結合された半減期延長部分（ＨＥＭ）とを含む。
【０３０５】
いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、（ａ）ＧＩＰ受容体を結合させるペプチドと、（ｂ）第１のアミノ酸においてペプチドに結合された半減期延長部分（Ｈ

ＥＭ）とを含む。
【０３０６】
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には、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、２－アミノ－６－メルカプトヘキサン酸、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、ホモリジン、他のスルフヒドリル含有アミノ酸、または他のアミン含有アミノ酸が含まれる。いくつかの実施形態では、第１のアミノ酸は、アミン含有アミノ酸およびスルフヒドリル含有アミノ酸からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、第１のアミノ酸は、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、および２－アミノ－６－メルカプトヘキサン酸から選択される。いくつかの実施形態では、第１のアミノ酸はシステインである。いくつかの実施形態では、第１のアミノ酸は、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、およびホモリジンから選択される。いくつかの実施形態では、第１のアミノ酸はリジンである。いくつかの実施形態では、第１のアミノ酸はオルニチンである。いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、ペプチド中のスルフヒドリル含有アミノ酸またはアミン含有アミノ酸残基に結合した第２の半減期延長部分をさらに含む。いくつかの実施形態では、アミン含有アミノ酸は、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、およびホモリジンから選択される。いくつかの実施形態では、アミン含有アミノ酸はリジンである。いくつかの実施形態では、スルフヒドリル含有アミノ酸は、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、および２－アミノ－６－メルカプトヘキサン酸から選択される。いくつかの実施形態では、スルフヒドリル含有アミノ酸はシステインである。
【０３０７】
ペプチドは、ＧＬＰ－１受容体、ＧＩＰ受容体、あるいは、ＧＬＰ－１受容体およびＧＩＰ受容体を調節し得、および／またはそれらに結合し得る。例示的な場合では、ペプチドは、ステープルによって連結された２つのアミノ酸を含む。コンジュゲーションにおいて使用するためのアミノ酸の非限定的な例には、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、２－アミノ－６－メルカプトヘキサン酸、または他のスルフヒドリル含有アミノ酸が含まれる。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個、またはそれ以上のアミノ酸の分だけ離れ得る。例えば、第１のアミノ酸は位置ｉにあり、第２のアミノ酸は、位置ｉ＋７、ｉ＋１１、ｉ＋１３、ｉ＋１５、またはｉ＋１６にある。例えば、第１のアミノ酸はペプチドの位置ｉにあり、第２のアミノ酸はペプチドの位置ｉ＋ｎにあり、ここで、ｎは４～１６である。例えば、第１のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉにあり、第２のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉ＋７にある。例えば、第１のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉにあり、第２のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉ＋１１にある。例えば、第１のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉにあり、第２のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉ＋１５にある。例えば、第１のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉにあり、第２のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉ＋１６にある。
【０３０８】
いくつかの実施形態では、第１アミノ酸および第２アミノ酸は独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸から選択される。
【０３０９】
いくつかの実施形態では、第１のアミノ酸および第２のアミノ酸は独立して、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、および２－アミノ－６－メルカプトヘキサン酸から選択される。いくつかの実施形態では、第１のアミノ酸および第２のアミノ酸は、システインである。
【０３１０】
いくつかの実施形態では、本明細書におけるペプチドは、表２に記載の構造にコンジュゲートされる。
【０３１１】

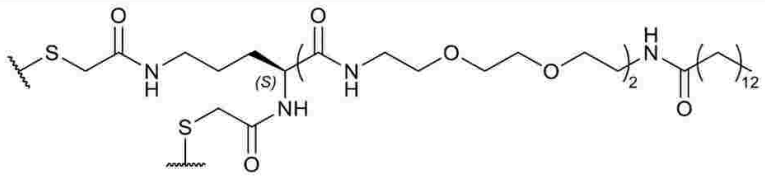
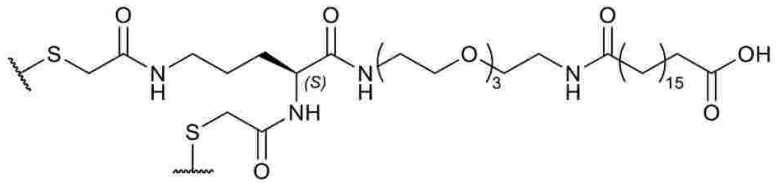
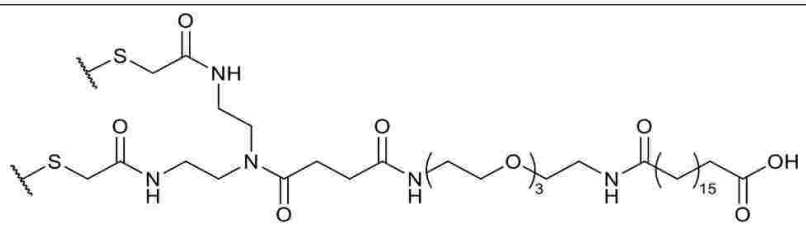
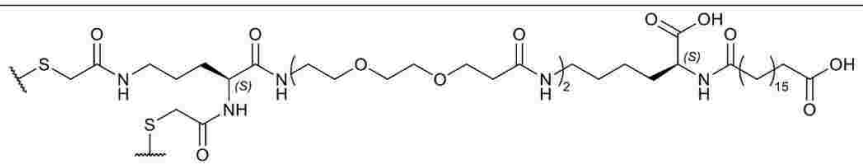
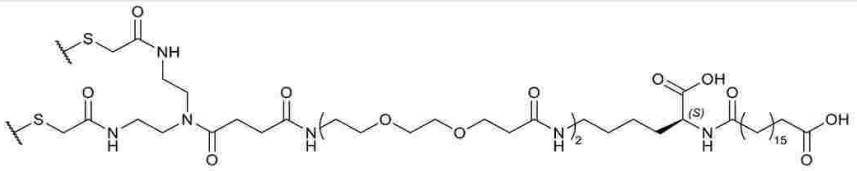
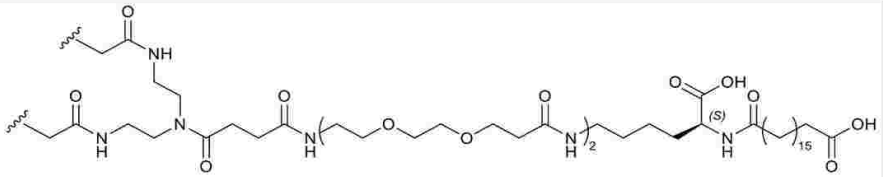
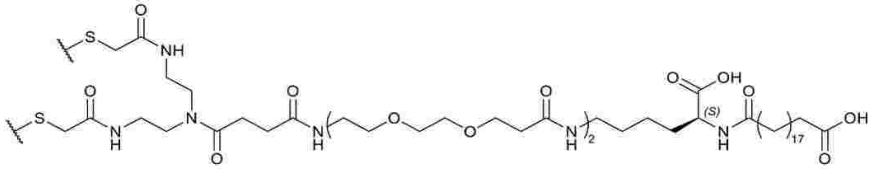
【表２－１】

表２.構造例

例	ID	構造
1	FA2	
2	L1	
3	L1B	
4	L1 C	
5	L1 D	
6	L1E	
7	L1F	
8	L1 G	
	L2	

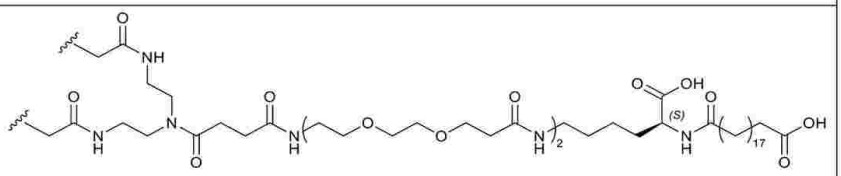
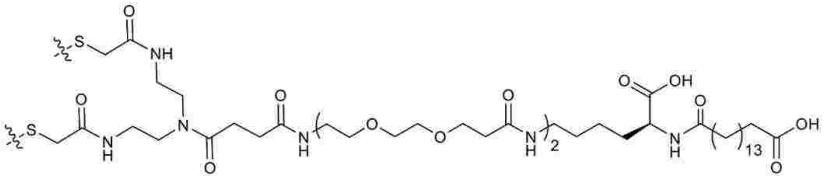
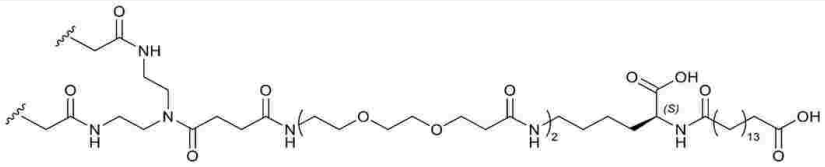
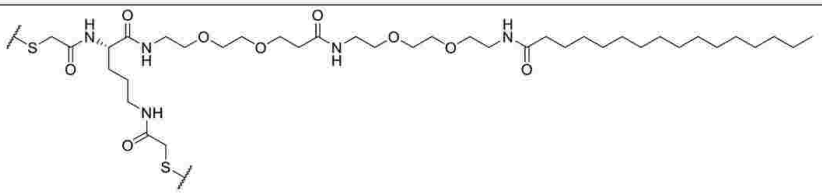
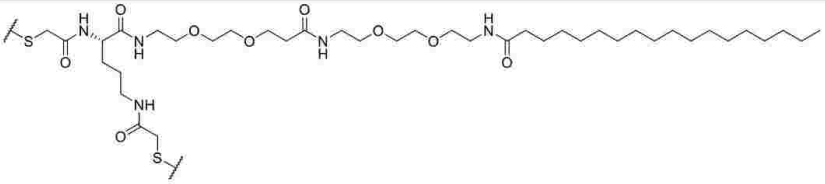
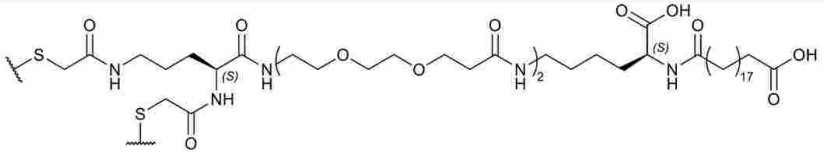
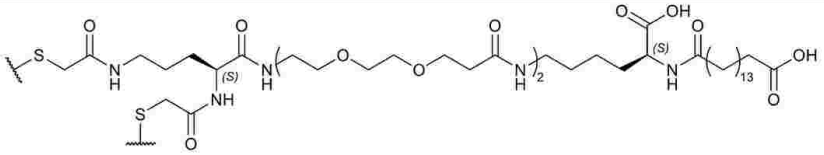
【０３１２】

【表２－２】

例	ID	構造
9	L3	
10	L4	
11	L4A	
12	L5	
13	L5A(S)	
	L5A	
13	C20L5A(S)	

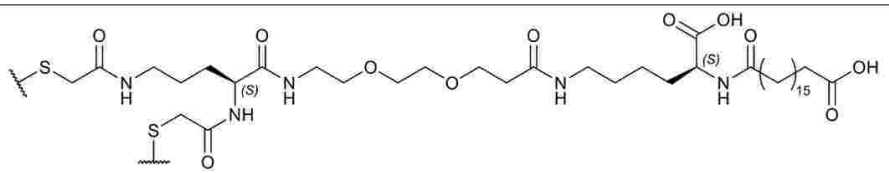
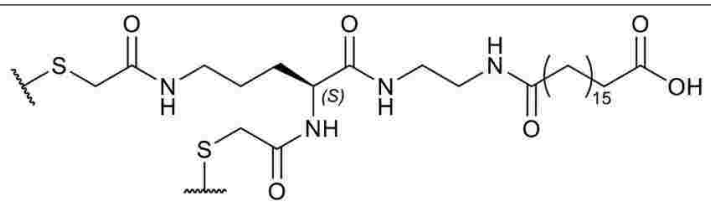
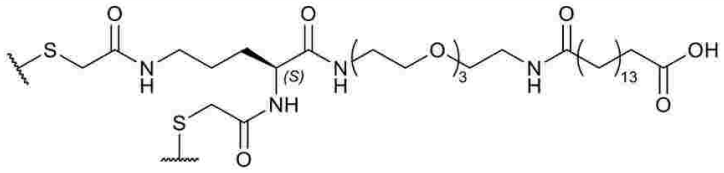
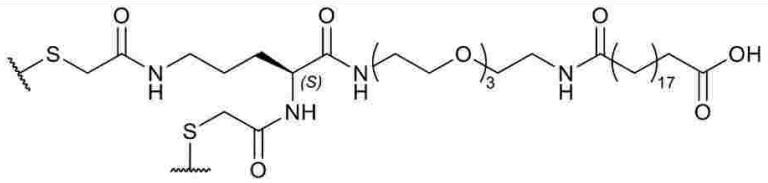
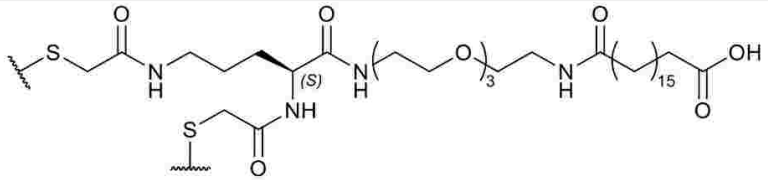
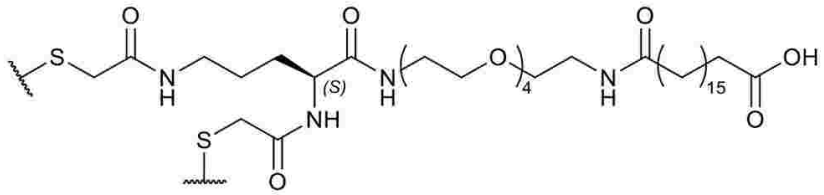
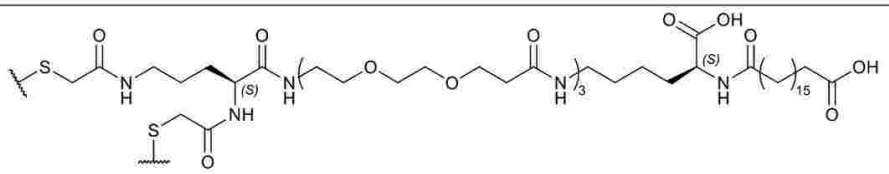
【０３１３】

【表２－３】

例	ID	構造
	C20L5A	
	C16L5A(S)	
	C16L5A	
14	L6	
15	L7	
16	L8	
17	L9	

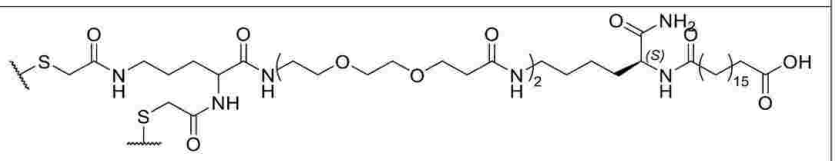
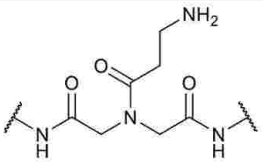
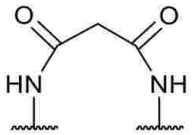
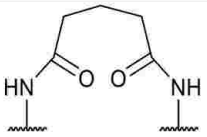
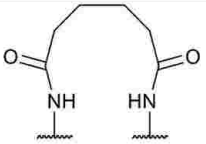
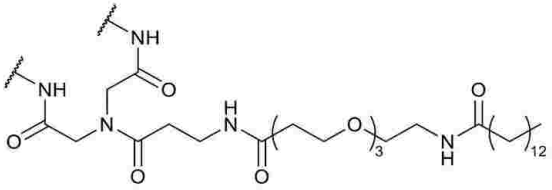
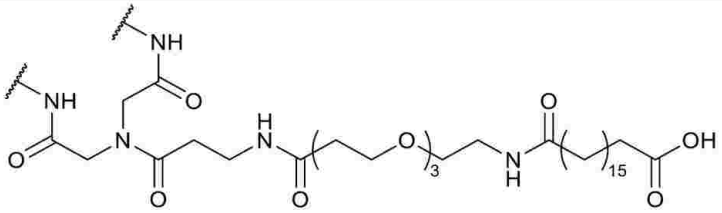
【０３１４】

【表２－４】

例	ID	構造
18	L12	
	L13	
19	L14	
20	L15	
21	L16	
22	L17	
23	L18	

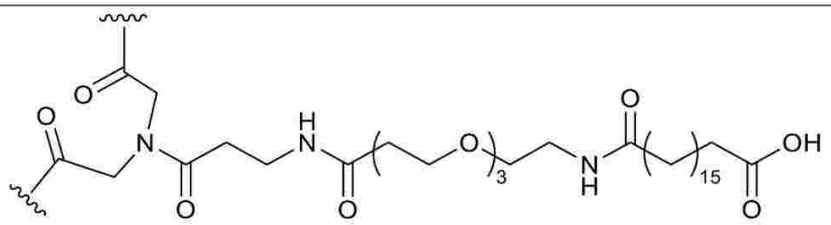
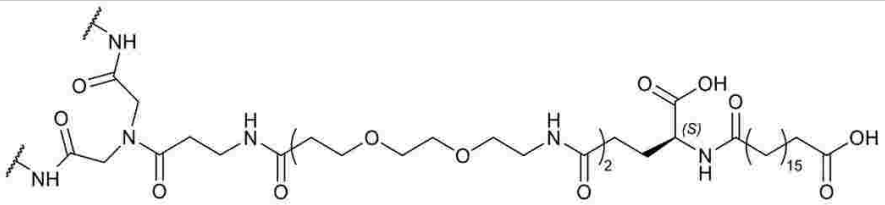
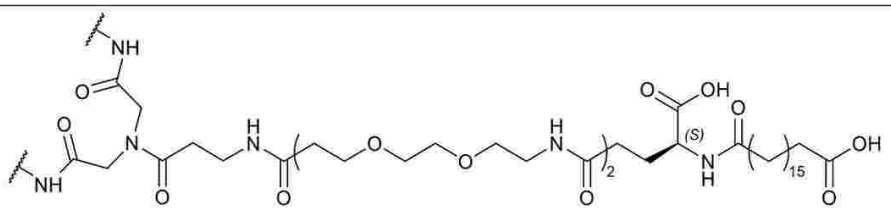
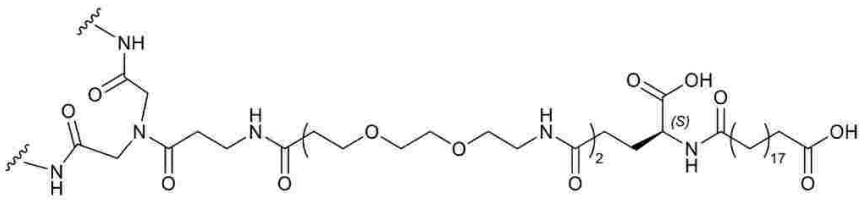
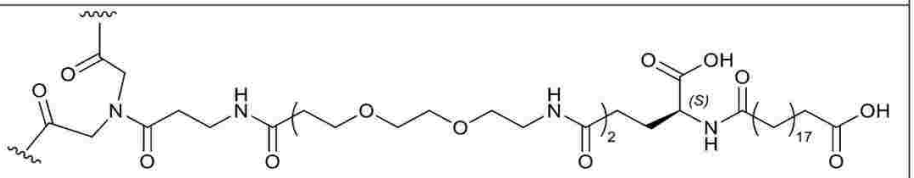
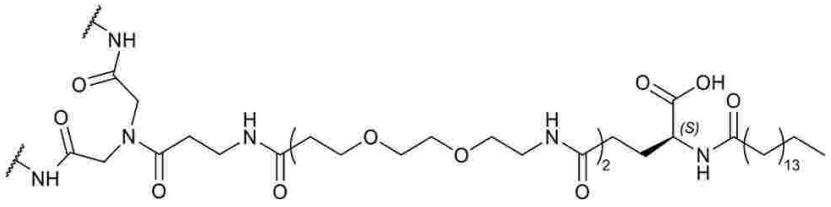
【０３１５】

【表２－５】

例	ID	構造
	L19	
	K0	
	K1	
	K1C	
	K1F	
	K1H	
	K3	
	K4(NH)	

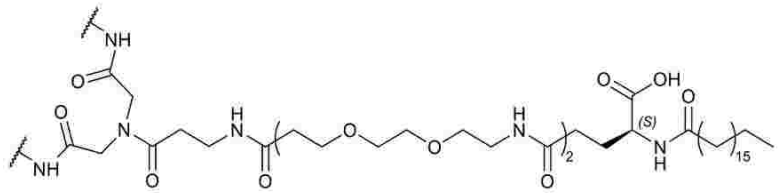
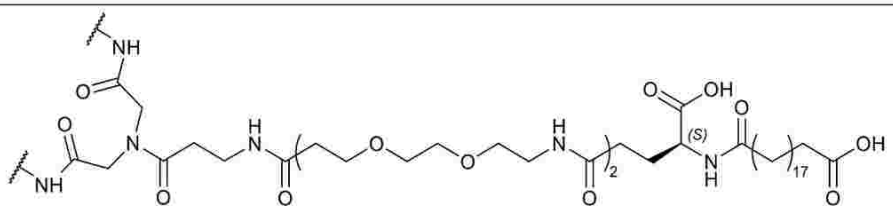
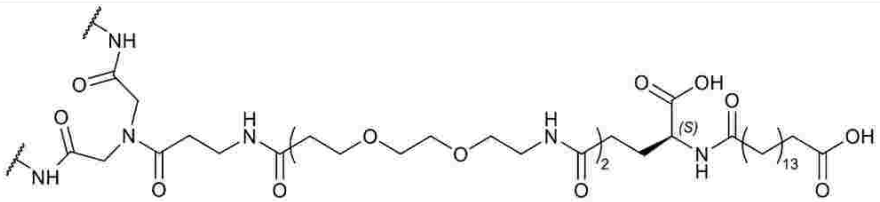
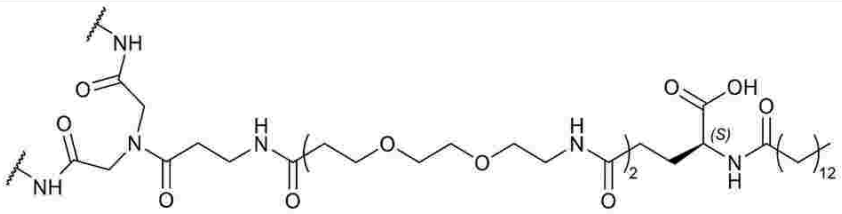
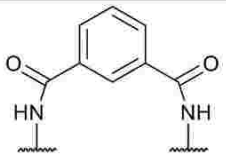
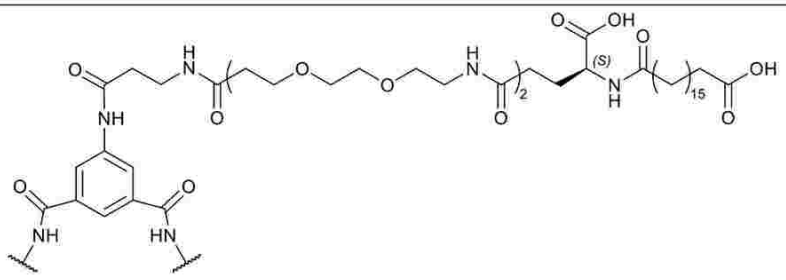
【０３１６】

【表２－６】

例	ID	構造
	K4	
	K5(NH)	
	K5	
	C20 K5(NH)	
	C20 K5	
	K6	

【０３１７】

【表２－７】

例	ID	構造
	K7	
	K8	
	K9	
	K20	
	A1	
	A5	

【０３１８】
【化１１３】
「⌇-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一部であり、
【０３１９】

【化１１４】
「⦚-N」

は、リジン、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一部である。Ｌ５Ａ、Ｃ２０Ｌ５Ａ、Ｃ１６Ｌ５Ａ、Ｋ４、Ｋ５、およびＣ２０Ｋ５の各

【０３２０】
【化１１５】
「⦚-」

は、ペプチドのアミノ酸に連結される。例えば、アミノ酸は、ペプチドのシステイン、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、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリジン残基である。

【０３２１】
いくつかの実施形態では、ペプチドは、配列番号１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または、９９％同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、配列番号１～６１のいずれか１つに対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む。

【０３２２】
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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたリンカーＬ１を含むステープルと、を含む。

【０３２３】
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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたリンカーＬ１を含むステープルと、を含む。

【０３２４】
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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたリンカーＬ１を含むステープルと、を含む。

【０３２５】
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１～６１のいずれか１つを含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたリンカーＬ１を含むステープルと、を含む。

【０３２６】

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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたリンカーＬ２を含むステープルと、を含む。

【０３２７】

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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたリンカーＬ２を含むステープルと、を含む。

【０３２８】

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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸に対してペプチドに結合したリンカーＬ２を含むステープルと、を含む。

【０３２９】

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１～６１のいずれか１つを含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたリンカーＬ２を含むステープルと、を含む。

【０３３０】

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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたリンカーＬ３を含むステープルと、を含む。

【０３３１】

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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたリンカーＬ３を含むステープルと、を含む。

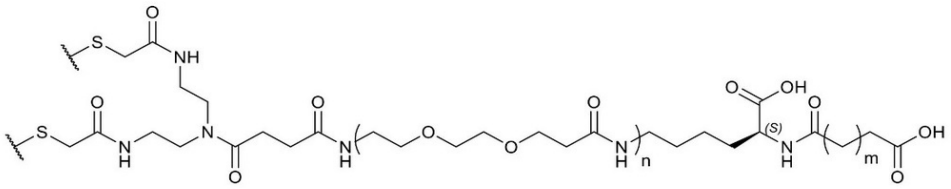
【０３３２】

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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたリンカーＬ３を含むステープルと、を含む。

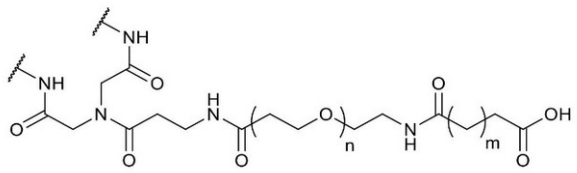
【０３３３】

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１～６１のいずれか１つを含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたリンカーＬ３を

含むステープルと、を含む。
【０３３４】
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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合された、
【０３３５】
【化１１６】

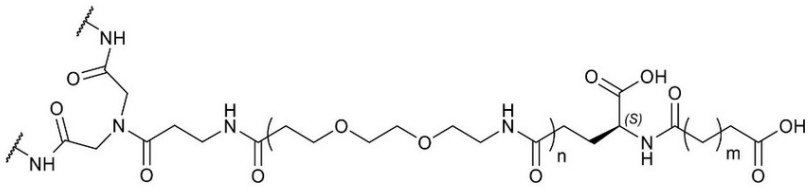


を含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、ｎは１～４であり、ｍは６～２０である。例えば、ｎは２であり、ｍは１５であるか、ｎは２であり、ｍは１７であるか、または、ｎは２であり、ｍは１３である。
【０３３６】
いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、
ａ）配列番号１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合される、
【０３３７】
【化１１７】



を含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、ｎは１～４であり、ｍは６～２０である。例えば、ｎは３であり、ｍは１５である。
【０３３８】
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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合された、
【０３３９】

【化１１８】



を含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、ｎは１～４であり、ｍは６～２０である。例えば、ｎは２であり、ｍは１５であるか、または、ｎは２であり、ｍは１７である。

【０３４０】

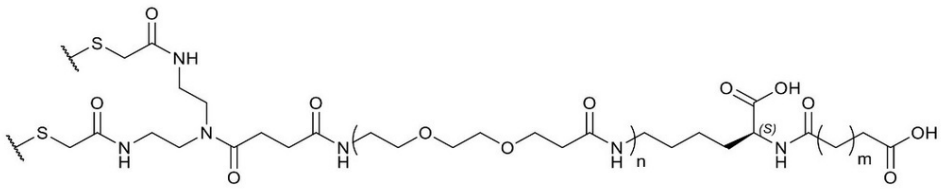
いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、

ａ）配列番号１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドと、

ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合される、

【０３４１】

【化１１９】



を含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、ｎは１～４であり、ｍは６～２０である。例えば、ｎは２であり、ｍは１５であるか、ｎは２であり、ｍは１７であるか、または、ｎは２であり、ｍは１３である。

【０３４２】

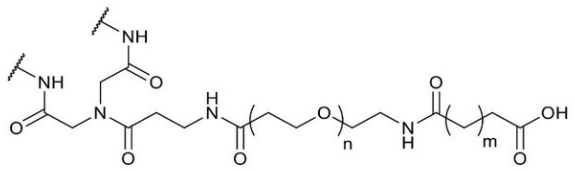
いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、

ａ）配列番号１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドと、

ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合される、

【０３４３】

【化１２０】



を含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、ｎは１～４であり、ｍは６～２０である。例えば、ｎは３であり、ｍは１５である。

【０３４４】

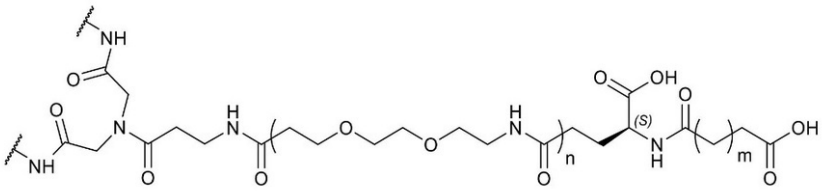
いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、

ａ）配列番号１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドと、

ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合された、

【０３４５】

【化１２１】



を含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、ｎは１～４であり、ｍは６～２０である。例えば、ｎは２であり、ｍは１５であるか、または、ｎは２であり、ｍは１７である。

【０３４６】

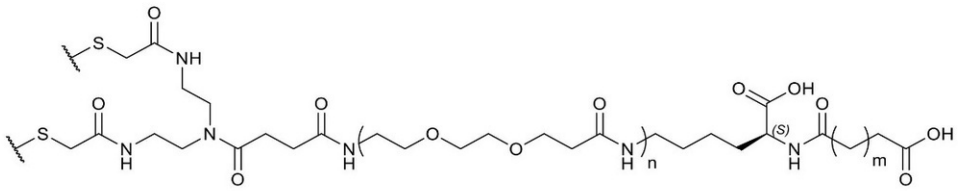
いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、

ａ）配列番号１～６１のいずれか１つに対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドと、

ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合された、

【０３４７】

【化１２２】



を含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、ｎは１～４であり、ｍは６～２０である。例えば、ｎは２であり、ｍは１５であるか、ｎは２であり、ｍは１７であるか、または、ｎは２であり、ｍは１３である。

【０３４８】

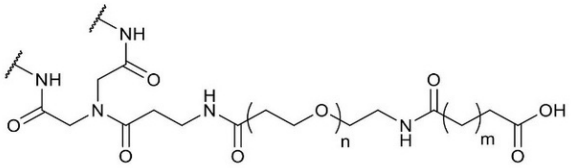
いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、

ａ）配列番号１～６１のいずれか１つに対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドと、

ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合された、

【０３４９】

【化１２３】



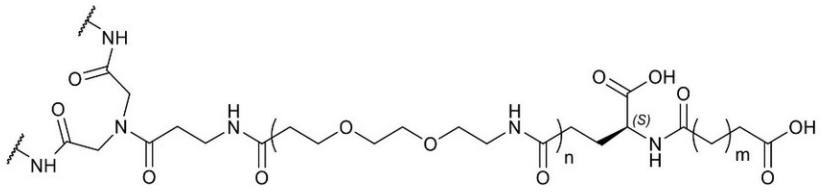
を含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、ｎは１～４であり、ｍは６～２０である。例えば、ｎは３であり、ｍは１５である。

【０３５０】

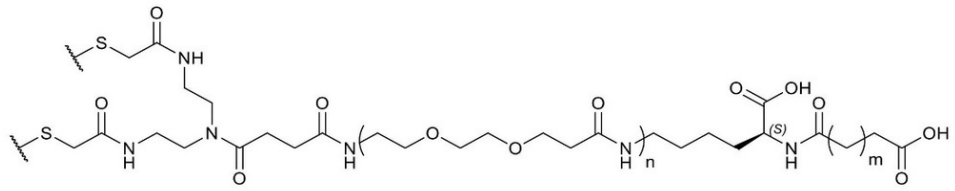
いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、

ａ）　配列番号１～６１のいずれか１つに対して、約または少なくとも約７９％、８０％

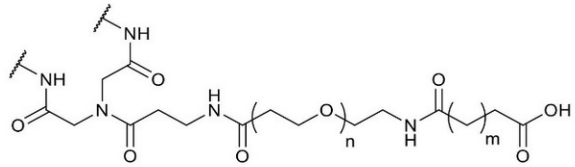
、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合された、
【０３５１】
【化１２４】



を含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、ｎは１～４であり、ｍは６～２０である。例えば、ｎは２であり、ｍは１５であるか、または、ｎは２であり、ｍは１７である。
【０３５２】
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１～６１のいずれか１つを含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合された、
【０３５３】
【化１２５】

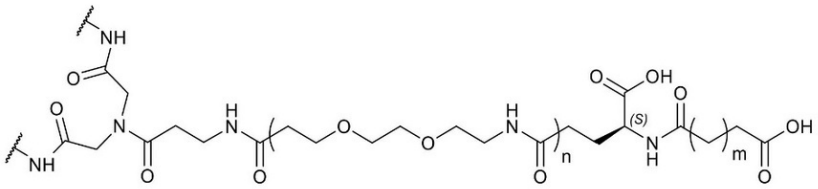


を含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、ｎは１～４であり、ｍは６～２０である。例えば、ｎは２であり、ｍは１５であるか、ｎは２であり、ｍは１７であるか、または、ｎは２であり、ｍは１３である。
【０３５４】
いくつかの実施形態では、ペプチドコンジュゲートは、
ａ）配列番号１～６１のいずれか１つを含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合された、
【０３５５】
【化１２６】



を含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、ｎは１～４であり、ｍは６～２０である。例えば、ｎは３であり、ｍは１５である。
【０３５６】
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１～６１のいずれか１つを含むペプチドと、

ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合された、
【０３５７】
【化１２７】



を含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、ｎは１～４であり、ｍは６～２０である。例えば、ｎは２であり、ｍは１５であるか、または、ｎは２であり、ｍは１７である。
【０３５８】
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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたＬ５Ａを含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、Ｌ５ＡはＬ５Ａ（Ｓ）である。
【０３５９】
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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたＬ５Ａを含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、Ｌ５ＡはＬ５Ａ（Ｓ）である。
【０３６０】
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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたＬ５Ａを含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、Ｌ５ＡはＬ５Ａ（Ｓ）である。
【０３６１】
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１～６１のいずれか１つを含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたＬ５Ａを含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、Ｌ５ＡはＬ５Ａ（Ｓ）である。
【０３６２】
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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたＣ１６Ｌ５Ａを含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、Ｃ１６Ｌ５ＡはＣ１６Ｌ５Ａ（Ｓ）である。
【０３６３】
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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドと、
ｂ）　第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたＣ１６Ｌ５Ａを含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、Ｃ１６Ｌ５ＡはＣ１６Ｌ５Ａ（Ｓ）である。

【０３６４】

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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたＣ１６Ｌ５Ａを含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、Ｃ１６Ｌ５ＡはＣ１６Ｌ５Ａ（Ｓ）である。

【０３６５】

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１～６１のいずれか１つを含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたＣ１６Ｌ５Ａを含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、Ｃ１６Ｌ５ＡはＣ１６Ｌ５Ａ（Ｓ）である。

【０３６６】

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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたＣ２０Ｌ５Ａを含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、Ｃ２０Ｌ５ＡはＣ２０Ｌ５Ａ（Ｓ）である。

【０３６７】

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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたＣ２０Ｌ５Ａを含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、Ｃ２０Ｌ５ＡはＣ２０Ｌ５Ａ（Ｓ）である。

【０３６８】

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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたＣ２０Ｌ５Ａを含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、Ｃ２０Ｌ５ＡはＣ２０Ｌ５Ａ（Ｓ）である。

【０３６９】

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１～６１のいずれか１つを含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたＣ２０Ｌ５Ａを含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、Ｃ２０Ｌ５ＡはＣ２０Ｌ５Ａ（Ｓ）である。

【０３７０】

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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたＫ４を含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、Ｋ４はＫ４（ＮＨ）である。

【０３７１】

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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたＫ４を含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、Ｋ４はＫ４（ＮＨ）である。

【０３７２】

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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたＫ４を含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、Ｋ４はＫ４（ＮＨ）である。

【０３７３】

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１～６１のいずれか１つを含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたＫ４を含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、Ｋ４はＫ４（ＮＨ）である。

【０３７４】

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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたＫ５を含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、Ｋ５はＫ５（ＮＨ）である。

【０３７５】

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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたＫ５を含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、Ｋ５はＫ５（ＮＨ）である。

【０３７６】

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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたＫ５を含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、Ｋ５はＫ５（ＮＨ）である。

【０３７７】

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１～６１のいずれか１つを含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたＫ５を含むステ

ープルと、を含む。いくつかの場合では、Ｋ５はＫ５（ＮＨ）である。
【０３７８】
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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたＣ２０Ｋ５を含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、Ｃ２０Ｋ５はＣ２０Ｋ５（ＮＨ）である。
【０３７９】
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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたＣ２０Ｋ５を含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、Ｃ２０Ｋ５はＣ２０Ｋ５（ＮＨ）である。
【０３８０】
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１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたＣ２０Ｋ５を含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、Ｃ２０Ｋ５はＣ２０Ｋ５（ＮＨ）である。
【０３８１】
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１～６１のいずれか１つを含むペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたＣ２０Ｋ５を含むステープルと、を含む。いくつかの場合では、Ｃ２０Ｋ５はＣ２０Ｋ５（ＮＨ）である。
【０３８２】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるペプチドコンジュゲートは、表３に示される通りである。
【０３８３】

【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	計算質量 $[M+4H]^{4+}$	実測質量
mCMD307 (2050-K4)	YAibEGT-FTSDY-SIYXD-KQAAAib-XFVNW-LLAGG-PSSGA-PPPS-NH2 (式中、各XはKである) (配列番号39)	14, 21	K4	1197.86	1197.87
mCLZ715	YAibEGT-FTSDY-SIYXD-KQAAAib-XFVNW-LLAGG-PSSGA-PPPS-NH2 (式中、各XはKである) (配列番号40)	14, 21	K5	1259.14	1258.9
mCMD307 C20K5 ZA-39-C20K5	YAibEGT-FTSDY-SIYXD-KQAAAib-XFVNW-LLAGG-PSSGA-PPPS-NH2 (式中、XはKである) (配列番号41)	14, 21	C20K5	1265.91	1266.41
mCLZ715-C20K5 ZA-40-/C20K5	YAibEGT-FTSDY-SIYLD-KXAAAib-EFVXW-LLAGG-PSSGA-PPPS-NH2 (式中、XはKである) (配列番号42)	17, 24	C20K5	1265.91	1266.42
mCMG681 K4	YAibEGT-FHSDY-DIYXD-KQAAAib-XFVQW-LLAGG-PSSGA-PPPS-NH2 (式中、XはKである) (配列番号43)	14, 21	K4	1217.87	1217.96
mCMG679 K4	YAibEGT-FHSDY-DIYXD-KQAANle-XFVAW-LLAGG-PSSGA-PPPS-NH2 (式中、XはKである) (配列番号44である)	14, 21	K4	1210.62	1210.94
mCMG683 K4	YAibEGT-FTsDY-sIYXD-KQAANle-XFVAW-LLAGG-PSSGA-PPPS-NH2 (式中、XはKである) (配列番号45)	14, 21	K4	1194.37	1194.70
mCMG682 K5	YAibEGT-FHSDY-DIYXD-KQAAAib-XFVQW-LLAGG-PSSGA-PPPS-NH2	14, 21	K5	1278.89	1279.32

【０３８４】

【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	計算質量 $[M+4H]^{4+}$	実測質量
	(式中、XはKである) (配列番号46)				
mCMG680 K5	YAibEGT-FHSDY-DIYXD-KQAANle-XFVAW-LLAGG-PSSGA-PPPS-NH2 (式中、XはKである) (配列番号47)	14, 21	K5	1271.65	1271.73
mCMG684 K5	YAibEGT-FTsDY-sIYXD-KQAANle-XFVAW-LLAGG-PSSGA-PPPS-NH2 (式中、XはKである) (配列番号48)	14, 21	K5	1255.65	1255.99
mCMC759 (C(14-21) - L5A)	YAibEGT-FTSDY-SIYXD-KQAAAib-XFVNW-LLAGG-PSSGA-PPPS-NH2 (式中、XはCである) (配列番号49)	14, 21	L5A	1274.88	1275.13
C(14-21) - C20L5A	YAibEGT-FTSDY-SIYXD-KQAAAib-XFVNW-LLAGG-PSSGA-PPPS-NH2 (式中、XはCである) (配列番号50)	14, 21	C20L5A	1281.89	
27I, C(14-21) - L5A	YAibEGT-FTSDY-SIYXD-KQAAAib-XFVNW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2 (式中、XはCである) (配列番号51)	14, 21	L5A	1274.88	
mCMV266 (27I, C(14-21) - C20L5A)	YAibEGT-FTSDY-SIYXD-KQAAAib-XFVNW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2 (式中、XはCである) (配列番号52)	14, 21	C20L5A	1281.89	1282.20
7I, 10V, 27I, C(14-21) - L5A	YAibEGT-FISDV-SIYXD-KQAAAib-XFVNW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2 (式中、XはCである) (配列番号53)	14, 21	L5A	1261.89	
7I, 10V, 27I, C(14-21) - C20L5A	YAibEGT-FISDV-SIYXD-KQAAAib-XFVNW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2 (式中、XはCである) (配列番号54)	14, 21	C20L5A	1268.90	
C(17-24)-L5A	YAibEGT-FTSDY-SIYLD-KXAAAib-EFVXW-LLAGG-PSSGA-PPPS-NH2	17, 24	L5A	1275.13	

【０３８５】

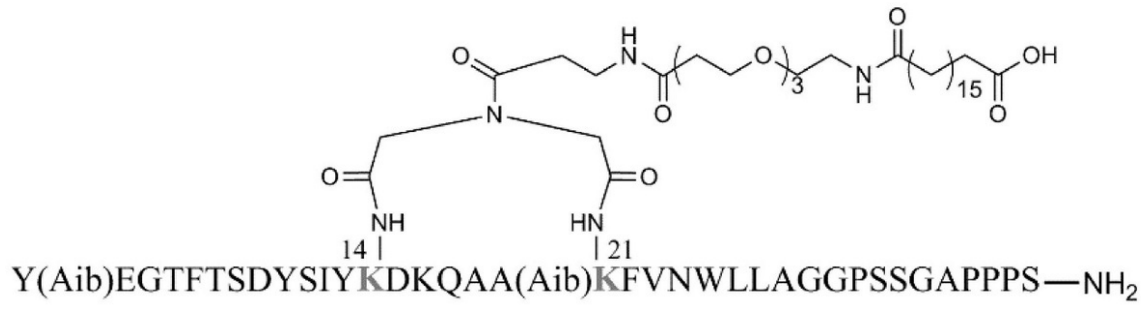
【表３－３】

コンジュゲート	配列	コンジュゲーション位置	ステープル	計算質量 $[M+4H]^{4+}$	実測質量
	(式中、XはCである) (配列番号 55)				
C(17-24)-C20L5A	YAibEGT-FTSDY-SIYLD-KXAAAib-EFVXW-LLAGG-PSSGA-PPPS-NH2 (式中、XはCである) (配列番号 56)	17, 24	C20L5A	1282.14	
19Q, 21A, 27I, 29Q, C(17-24)-C20L5A	YAibEGT-FTSDY-SIYLD-KXAQAib-AFVXW-LIAQG-PSSGA-PPPS-NH2 (式中、XはCである) (配列番号 57)	17, 24	C20L5A	1299.40	
6Y, 27I, C(14-21) – C20L5A	YAibEGT-YTSDY-SIYXD-KQAAAib-XFVNW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2 (式中、XはCである) (配列番号 58)	14, 21	C20L5A	1285.64	
6Y, 27I, C(17-24) – C20L5A	YAibEGT-YTSDY-SIYLD-KXAAAib-EFVXW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2 (式中、XはCである) (配列番号 59)	17, 24	C20L5A	1285.89	
6Y, 8N, 27I, C(17-24) – C20L5A	YAibEGT-YTNDY-SIYLD-KXAAAib-EFVXW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2 (式中、XはCである) (配列番号 60)	17, 24	C20L5A	1292.64	
mCMV268 (27I, C(17-24)-C20L5A)	YAibEGT-FTSDY-SIYLD-KXAAAib-EFVXW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2 (式中、XはCである) (配列番号 61)	17, 24	C20L5A	1282.14	1282.20
mCMZ370(C(14-21) - L5A(S))	YAibEGT-FTSDY-SIYXD-KQAAAib-XFVNW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2 (式中、XはCである) (配列番号 52)	14, 21	L5A(S)		
mCMZ371(C(17-24) - L5A(S))	YAibEGT-FTSDY-SIYLD-KXAAAib-EFVXW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2 (式中、XはCである) (配列番号 61)	17, 24	L5A(S)		

例示的なペプチドコンジュゲートが以下に示され、－ＮＨ－は、ペプチド中のＬｙｓ（Ｋ）の一部である。以下の例は、配列番号６２を開示する。

【０３８６】

【化１２８】

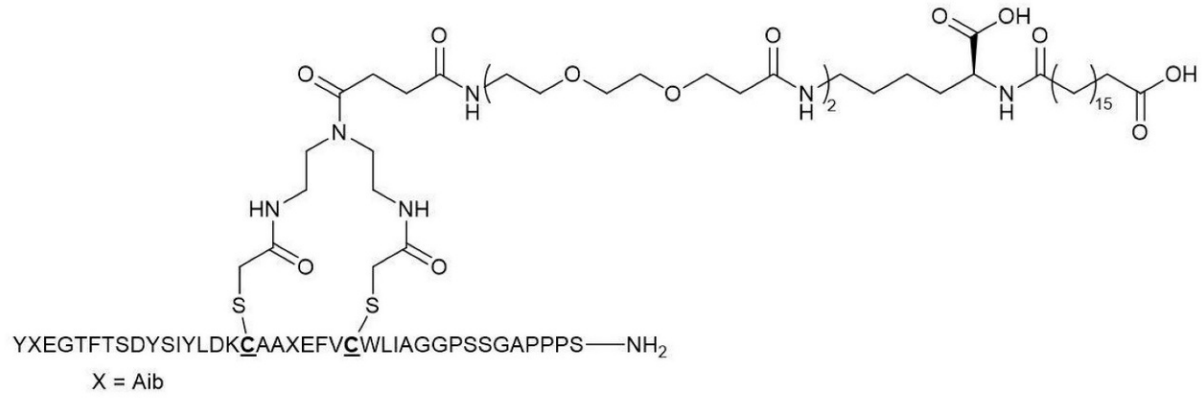


mCMD307

別の例示的なペプチドコンジュゲートが以下に示される。

【０３８７】

【化１２９】

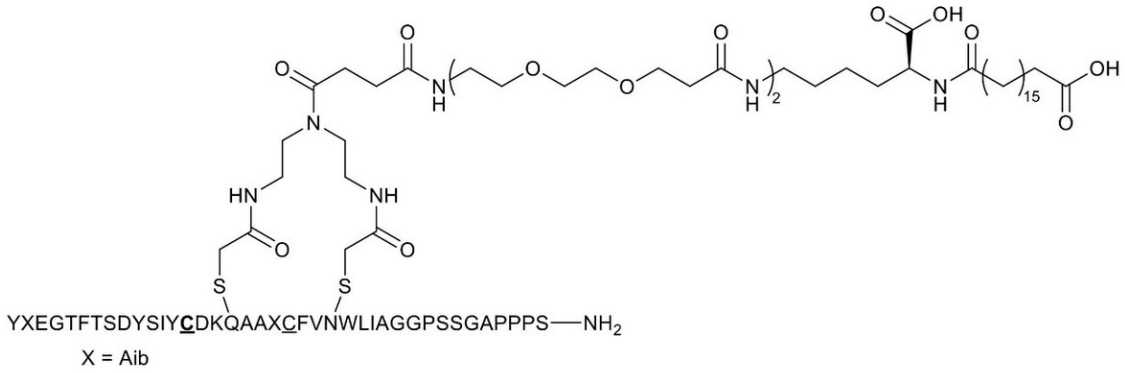


mCMZ371

さらなる例示的なペプチドコンジュゲートが以下に示される。

【０３８８】

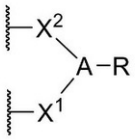
【化１３０】



mCMZ370

mCMZ370

【発明を実施するための形態】
【０３８９】
非限定的かつ例示的なペプチドおよびペプチドコンジュゲートの実施形態
実施形態１．
ａ）ペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたステープルと、を含むペプチドコンジュゲートであって、ここで、ステープルは式（Ｉ）のものであり、
【０３９０】
【化１３１】



式 (I)

式中、
Ａは－Ｎ－であり、
X^1およびX^2は、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－、－アルキレン－NR^3Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）NR^3－アルキレン－、－NR^3Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－、－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－であり、
ここで、X^1は、ペプチドの第１のアミノ酸に結合し、X^2は、ペプチドの第２のアミノ酸に結合し、X^1およびX^2は同一であり、
Ｒは、水素または－（Ｌ）$_s$－Ｙ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、
各R^1またはR^2は独立して、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、任意選択で、ハロゲン、－OR^a、または－NR^cR^dの１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、
あるいは、R^1およびR^2は一緒になって、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、任意選択で、ハロゲン、－OR^a、または－NR^cR^dの１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、

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、

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、任意選択で、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＭｅ、または－NH_2の１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、

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、任意選択で、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＭｅ、または－NH_2の１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、ならびに、

各R^cおよびR^dは独立して、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、任意選択で、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＭｅ、または－NH_2の１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、

あるいは、R^cおよびR^dは、それらが結合している窒素原子と一緒になって、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およびヘテロアリールは、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換される。

実施形態２．第１のアミノ酸および第２のアミノ酸は独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸である、実施形態１に記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態３．第１のアミノ酸および第２のアミノ酸は独立して、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、および２－アミノ－６－メルカプトヘキサン酸から選択される、実施形態１または実施形態２に記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態４．第１のアミノ酸および第２のアミノ酸はシステインである、実施形態１～３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態５．第１のアミノ酸および第２のアミノ酸は独立して、アミン含有アミノ酸である、実施形態１に記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態６．アミン含有アミノ酸は、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロ

ピオン酸、およびホモリジンから選択される、実施形態５に記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態７．第１のアミノ酸および第２のアミノ酸はリジンである、実施形態５または６に記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態８．第１のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉにあり、第２のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉ＋ｎにあり、ｎは４～１６である、実施形態１～７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態９．第１のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉにあり、第２のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉ＋４にある、実施形態１～７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１０．第１のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉにあり、第２のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉ＋７にある、実施形態１～７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１１．第１のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉにあり、第２のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉ＋１１にある、実施形態１～７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１２．第１のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉにあり、第２のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉ＋１５にある、実施形態１～７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１３．第１のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉにあり、第２のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉ＋１６にある、実施形態１～７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１４．ペプチドはＧＬＰ－１受容体を調節する、実施形態１～１３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１５．ペプチドはＧＬＰ－１受容体に結合する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１６．ペプチドはＧＩＰ受容体を調節する、実施形態１～１５のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１７．ペプチドはＧＩＰ受容体に結合する、実施形態１～１６のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１８．ペプチドはＧＬＰ－１受容体アゴニストである、実施形態１～１７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１９．ペプチドはＧＩＰ受容体アゴニストである、実施形態１～１８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２０．ペプチドは、デュアルＧＬＰ－１受容体およびＧＩＰ受容体アゴニストである、実施形態１～１９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２１．ペプチドは、配列番号１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２２．ペプチドは、配列番号１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２３．ペプチドは、配列番号１～６１のいずれか１つに対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２４．ペプチドは、配列番号１～６１のいずれか１つを含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２５．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸

から選択される、実施形態２１～２４のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２６．各Ｘはシステインである、実施形態２１～２５のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２７．各Ｘはリジンである、実施形態２１～２５のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２８．ペプチドは、配列番号１の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２９．ペプチドは、配列番号１の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３０．ペプチドは、配列番号１に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３１．ペプチドは配列番号１を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３２．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態２８～３１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３３．各Ｘはシステインである、実施形態２８～３１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３４．各Ｘはリジンである、実施形態２８～３１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３５．ペプチドは、配列番号２の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３６．ペプチドは、配列番号２の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３７．ペプチドは、配列番号２に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３８．ペプチドは配列番号２を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３９．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態３５～３８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４０．各Ｘはシステインである、実施形態３５～３８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４１．各Ｘはリジンである、実施形態３５～３８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４２．ペプチドは、配列番号３の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４３．ペプチドは、配列番号３の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態４４．ペプチドは、配列番号３に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４５．ペプチドは配列番号３を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４６．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態４２～４５のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４７．各Ｘはシステインである、実施形態４２～４５のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４８．各Ｘはリジンである、実施形態４２～４５のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４９．ペプチドは、配列番号４の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５０．ペプチドは、配列番号４の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５１．ペプチドは、配列番号４に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５２．ペプチドは配列番号４を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５３．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態４９～５２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５４．各Ｘはシステインである、実施形態４９～５２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５５．各Ｘはリジンである、実施形態４９～５２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５６．ペプチドは、配列番号５の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５７．ペプチドは、配列番号５の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５８．ペプチドは、配列番号５に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５９．ペプチドは配列番号５を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態６０．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態５６～５９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態６１．各Ｘはシステインである、実施形態５６～５９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態６２．各Ｘはリジンである、実施形態５６～５９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態６３．ペプチドは、配列番号６の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態６４．ペプチドは、配列番号６の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態６５．ペプチドは、配列番号６に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態６６．ペプチドは配列番号６を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態６７．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態６３～６６のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態６８．各Ｘはシステインである、実施形態６３～６６のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態６９．各Ｘはリジンである、実施形態６３～６６のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態７０．ペプチドは、配列番号７の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態７１．ペプチドは、配列番号７の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態７２．ペプチドは、配列番号７に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態７３．ペプチドは配列番号７を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態７４．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態７０～７３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態７５．各Ｘはシステインである、実施形態７０～７３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態７６．各Ｘはリジンである、実施形態７０～７３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態７７．ａａ６は、α－メチルＰｈｅ、Ｎ－メチルＰｈｅ、Ｄ－Ｐｈｅ、β３－Ｐｈｅ、α－メチルＰｈｅ、α－メチルＰｈｅ（２－Ｆ）、α－メチルＰｈｅ（３－Ｆ）、およびα－メチル（４－Ｆ）、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、またはＰｈｅ（４－Ｆ）である、実施形態７０～７６のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態７８．ａａ１０は、α－メチルＴｙｒ、Ｎ－メチルＴｙｒ、Ｄ－Ｔｙｒ、β３－Ｔｙｒ、４－Ｐｙｒ－Ａｌａ、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、またはＰｈｅ（４－Ｆ）である、実施形態７０～７７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態７９．ａａ１３は、α－メチルＬｅｕ、Ｎ－メチルＬｅｕ、Ｄ－Ｌｅｕ、β３－Ｌｅｕ、Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、Ａｉｂ、α－メチルＴｙｒ、Ｎ－メチルＴｙｒ、Ｄ－Ｔｙｒ、β３－Ｔｙｒ、４－Ｐｙｒ－Ａｌａ、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、またはＰｈｅ（４－Ｆ）である、実施形態７０～７８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態８０．ａａ１６は、Ｌ－Ｏｒｎ、α－メチルＬｙｓ、Ｎ－メチルＬｙｓ、Ｄ－Ｌｙｓ、またはβ３－Ｌｙｓである、実施形態７０～７９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態８１．ａａ２５は、α－メチルＴｒｐ、Ｎ－メチルＴｒｐ、Ｄ－Ｔｒｐ、β３－Ｔｒｐ、α－メチルＴｙｒ、またはＡｉｂである、実施形態７０～８０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態８２．ａａ３３は、ＡまたはＥである、実施形態７０～８１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態８３．ペプチドは、配列番号８の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態８４．ペプチドは、配列番号８の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態８５．ペプチドは、配列番号８に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態８６．ペプチドは配列番号８を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態８７．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態８３～８６のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態８８．各Ｘはシステインである、実施形態８３～８６のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態８９．各Ｘはリジンである、実施形態８３～８６のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態９０．ペプチドは、配列番号９の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態９１．ペプチドは、配列番号９の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態９２．ペプチドは、配列番号９に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態９３．ペプチドは配列番号９を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態９４．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態９０～９３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態９５．各Ｘはシステインである、実施形態９０～９３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態９６．各Ｘはリジンである、実施形態９０～９３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態９７．ａａ６は、α－メチルＰｈｅ、Ｎ－メチルＰｈｅ、Ｄ－Ｐｈｅ、β３－Ｐｈｅ、α－メチルＰｈｅ（２－Ｆ）、α－メチルＰｈｅ（３－Ｆ）、およびα－メチル（４－Ｆ）、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、またはＰｈｅ（４－Ｆ）である、実施形態９０～９６のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態９８．ａａ１０は、α－メチルＴｙｒ、Ｎ－メチルＴｙｒ、Ｄ－Ｔｙｒ、β３－Ｔｙｒ、４－Ｐｙｒ－Ａｌａ、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、Ｐｈｅ（４－Ｆ）、または４－ピリジル－Ａｌａである、実施形態９０～９７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態９９．ａａ１３は、α－メチルＬｅｕ、Ｎ－メチルＬｅｕ、Ｄ－Ｌｅｕ、β３－Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである、実施形態９０～９８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１００．ａａ１６は、α－メチルＬｅｕ、Ｎ－メチルＬｅｕ、Ｄ－Ｌｅｕ、β３－Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである、実施形態９０～９９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１０１．ａａ２４は、α－メチルＡｓｎ、Ｎ－メチルＡｓｎ、β３－Ａｓｎ、Ａｉｂ、Ｄ－Ａｓｎ、Ｄ－Ａｓｐ、Ｄ－Ｇｌｕ、またはＤ－Ｇｌｎである、実施形態９０～１００のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１０２．ａａ２５は、α－メチルＴｒｐ、Ｎ－メチルＴｒｐ、Ｄ－Ｔｒｐ、β３－Ｔｒｐ、α－メチルＴｙｒ、またはＡｉｂである、実施形態９０～１０１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１０３．ａａ３３は、ＡまたはＥである、実施形態９０～１０２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１０４．ペプチドは、配列番号１０の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１０５．ペプチドは、配列番号１０の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１０６．ペプチドは、配列番号１０に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１０７．ペプチドは配列番号１０を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１０８．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態１０４～１０７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１０９．各Ｘはシステインである、実施形態１０４～１０７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１１０．各Ｘはリジンである、実施形態１０４～１０７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１１１．ａａ２は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである、実施形態１０４～１１０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１１２．ａａ２０は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである、実施形態１０４～１１１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１１３．ａａ１３は、α－メチルＬｅｕ、Ｎ－メチルＬｅｕ、Ｄ－Ｌｅｕ、β３－Ｌｅｕ、Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、Ａｉｂ、α－メチルＴｙｒ、Ｎ－メチルＴｙｒ、Ｄ－Ｔｙｒ、β３－Ｔｙｒ、４－Ｐｙｒ－Ａｌａ、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、またはＰｈｅ（４－Ｆ）である、実施形態１０４～１１２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１１４．ペプチドは、配列番号１１の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９

８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１１５．ペプチドは、配列番号１１の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１１６．ペプチドは、配列番号１１に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１１７．ペプチドは配列番号１１を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１１８．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態１１４～１１７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１１９．各Ｘはシステインである、実施形態１１４～１１７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１２０．各Ｘはリジンである、実施形態１１４～１１７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１２１．ａａ２は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである、実施形態１１４～１２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１２２．ａａ２０は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである、実施形態１１４～１２１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１２３．ａａ１３は、α－メチルＬｅｕ、Ｎ－メチルＬｅｕ、Ｄ－Ｌｅｕ、β３－Ｌｅｕ、Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、Ａｉｂ、α－メチルＴｙｒ、Ｎ－メチルＴｙｒ、Ｄ－Ｔｙｒ、β３－Ｔｙｒ、４－Ｐｙｒ－Ａｌａ、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、またはＰｈｅ（４－Ｆ）である、実施形態１１４～１２２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１２４．ペプチドは、配列番号１２の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１２５．ペプチドは、配列番号１２の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１２６．ペプチドは、配列番号１２に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１２７．ペプチドは配列番号１２を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１２８．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態１２４～１２７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１２９．各Ｘはシステインである、実施形態１２４～１２７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１３０．各Ｘはリジンである、実施形態１２４～１２７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１３１．ａａ２は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである、実施形態１２４～１３０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１３２．ａａ２０は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである、実施形態１２４～１３１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態１３３．ａａ１３は、α－メチルＬｅｕ、Ｎ－メチルＬｅｕ、Ｄ－Ｌｅｕ、β３－Ｌｅｕ、Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、Ａｉｂ、α－メチルＴｙｒ、Ｎ－メチルＴｙｒ、Ｄ－Ｔｙｒ、β３－Ｔｙｒ、４－Ｐｙｒ－Ａｌａ、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、またはＰｈｅ（４－Ｆ）である、実施形態１２４～１３２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態１３４．ペプチドは、配列番号１３の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態１３５．ペプチドは、配列番号１３の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態１３６．ペプチドは、配列番号１３に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態１３７．ペプチドは配列番号１３を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態１３８．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態１３４～１３７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態１３９．各Ｘはシステインである、実施形態１３４～１３７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態１４０．各Ｘはリジンである、実施形態１３４～１３７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態１４１．ａａ２は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである、実施形態１３４～１４０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態１４２．ａａ２０は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである、実施形態１３４～１４１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態１４３．ａａ１３は、α－メチルＬｅｕ、Ｎ－メチルＬｅｕ、Ｄ－Ｌｅｕ、β３－Ｌｅｕ、Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、Ａｉｂ、α－メチルＴｙｒ、Ｎ－メチルＴｙｒ、Ｄ－Ｔｙｒ、β３－Ｔｙｒ、４－Ｐｙｒ－Ａｌａ、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、またはＰｈｅ（４－Ｆ）である、実施形態１３４～１４２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態１４４．ペプチドは、配列番号１４の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態１４５．ペプチドは、配列番号１４の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態１４６．ペプチドは、配列番号１４に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態１４７．ペプチドは配列番号１４を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態１４８．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態１４４～１４７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態１４９．各Ｘはシステインである、実施形態１４４～１４７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１５０．各Ｘはリジンである、実施形態１４４～１４７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１５１．ペプチドは、配列番号１５の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１５２．ペプチドは、配列番号１５の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１５３．ペプチドは、配列番号１５に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１５４．ペプチドは配列番号１５を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１５５．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態１５１～１５４のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１５６．各Ｘはシステインである、実施形態１５１～１５４のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１５７．各Ｘはリジンである、実施形態１５１～１５４のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１５８．ペプチドは、配列番号１６の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１５９．ペプチドは、配列番号１６の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１６０．ペプチドは、配列番号１６に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、　実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１６１．ペプチドは配列番号１６を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１６２．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態１５８～１６１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１６３．各Ｘはシステインである、実施形態１５８～１６１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１６４．各Ｘはリジンである、実施形態１５８～１６１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１６５．ペプチドは、配列番号１７の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一の配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１６６．ペプチドは、配列番号１７の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態

１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１６７．ペプチドは、配列番号１７に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１６８．ペプチドは配列番号１７を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１６９．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態１６５～１６８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１７０．各Ｘはシステインである、実施形態１６５～１６８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１７１．各Ｘはリジンである、実施形態１６５～１６８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１７２．ペプチドは、配列番号１８の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１７３．ペプチドは、配列番号１８の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１７４．ペプチドは、配列番号１８に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１７５．ペプチドは配列番号１８を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１７６．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態１７２～１７５のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１７７．各Ｘはシステインである、実施形態１７２～１７５のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１７８．各Ｘはリジンである、実施形態１７２～１７５のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１７９．ペプチドは、配列番号１９の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１８０．ペプチドは、配列番号１９の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１８１．ペプチドは、配列番号１９に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１８２．ペプチドは配列番号１９を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１８３．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態１７９～１８２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態１８４．各Ｘはシステインである、実施形態１７９～１８２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１８５．各Ｘはリジンである、実施形態１７９～１８２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１８６．ペプチドは、配列番号２０の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１８７．ペプチドは、配列番号２０の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１８８．ペプチドは、配列番号２０に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１８９．ペプチドは配列番号２０を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１９０．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態１８６～１８９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１９１．各Ｘはシステインである、実施形態１８６～１８９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１９２．各Ｘはリジンである、実施形態１８６～１８９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１９３．ペプチドは、配列番号２１の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１９４．ペプチドは、配列番号２１の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１９５．ペプチドは、配列番号２１に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１９６．ペプチドは配列番号２１を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１９７．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態１９３～１９６のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１９８．各Ｘはシステインである、実施形態１９３～１９６のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態１９９．各Ｘはリジンである、実施形態１９３～１９６のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２００．ペプチドは、配列番号２２の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２０１．ペプチドは、配列番号２２の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態

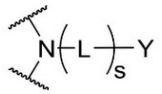
１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２０２．ペプチドは、配列番号２２に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２０３．ペプチドは配列番号２２を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２０４．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態２００～２０３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２０５．各Ｘはシステインである、実施形態２００～２０３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２０６．各Ｘはリジンである、実施形態２００～２０３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２０７．ペプチドは、配列番号２３の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２０８．ペプチドは、配列番号２３の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２０９．ペプチドは、配列番号２３に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２１０．ペプチドは配列番号２３を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２１１．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態２０７～２１０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２１２．各Ｘはシステインである、実施形態２０７～２１０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２１３．各Ｘはリジンである、実施形態２０７～２１０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２１４．ペプチドは、配列番号２４の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２１５．ペプチドは、配列番号２４の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２１６．ペプチドは、配列番号２４に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２１７．ペプチドは配列番号２４を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２１８．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態２１４～２１７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態２１９．各Ｘはシステインである、実施形態２１４～２１７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２２０．各Ｘはリジンである、実施形態２１４～２１７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２２１．ペプチドは、配列番号２５の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２２２．ペプチドは、配列番号２５の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２２３．ペプチドは、配列番号２５に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２２４．ペプチドは配列番号２５を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２２５．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態２２１～２２４のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２２６．各Ｘはシステインである、実施形態２２１～２２４のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２２７．各Ｘはリジンである、実施形態２２１～２２４のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２２８．ペプチドは、配列番号２６の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２２９．ペプチドは、配列番号２６の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２３０．ペプチドは、配列番号２６に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２３１．ペプチドは配列番号２６を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２３２．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態２２８～２３１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２３３．各Ｘはシステインである、実施形態２２８～２３１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２３４．各Ｘはリジンである、実施形態２２８～２３１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２３５．ペプチドは、配列番号２７の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２３６．ペプチドは、配列番号２７の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態

１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２３７．ペプチドは、配列番号２７に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２３８．ペプチドは配列番号２７を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２３９．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態２３５～２３８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２４０．各Ｘはシステインである、実施形態２３５～２３８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２４１．各Ｘはリジンである、実施形態２３５～２３８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２４２．ペプチドは、配列番号２８の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２４３．ペプチドは、配列番号２８の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２４４．ペプチドは、配列番号２８に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２４５．ペプチドは配列番号２８を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２４６．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態２４２～２４５のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２４７．各Ｘはシステインである、実施形態２４２～２４５のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２４８．各Ｘはリジンである、実施形態２４２～２４５のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２４９．ペプチドは、配列番号２９の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２５０．ペプチドは、配列番号２９の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２５１．ペプチドは、配列番号２９に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２５２．ペプチドは配列番号２９を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２５３．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態２４９～２５２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

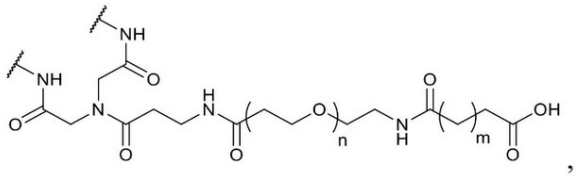
実施形態２５４．各Ｘはシステインである、実施形態２４９～２５２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２５５．各Ｘはリジンである、実施形態２４９～２５２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２５６．ペプチドは、配列番号３０の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２５７．ペプチドは、配列番号３０の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２５８．ペプチドは、配列番号３０に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２５９．ペプチドは配列番号３０を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２６０．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態２５６～２５９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２６１．各Ｘはシステインである、実施形態２５６～２５９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２６２．各Ｘはリジンである、実施形態２５６～２５９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２６３．ペプチドは、配列番号３１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２６４．ペプチドは、配列番号３１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２６５．ペプチドは、配列番号３１～６１のいずれか１つに対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２６６．ペプチドは、配列番号３１～６１のいずれか１つを含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２６７．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態２６３～２６６のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２６８．各Ｘはシステインである、実施形態２６３～２６６のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２６９．各Ｘはリジンである、実施形態２６３～２６６のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２７０．ペプチドは、胃腸プロテアーゼによるタンパク質分解に耐性がある、実施形態１～２６９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２７１．ペプチドコンジュゲートの半減期は、非修飾型のペプチドの半減期よりも少なくとも約２倍長い、実施形態１～２７０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態２７２．ペプチドコンジュゲートの半減期は、非修飾型のペプチドの半減期よりも少なくとも約５倍長い、実施形態１～２７０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２７３．ペプチドコンジュゲートの半減期は、非修飾型のペプチドの半減期よりも少なくとも約１０倍長い、実施形態１～２７０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２７４．ペプチドコンジュゲートの結合親和性は、非修飾型のペプチドの結合親和性の約５％以内である、実施形態１～２７３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２７５．ペプチドコンジュゲートの結合親和性は、非修飾型のペプチドの結合親和性の約１０％以内である、実施形態１～２７３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２７６．ペプチドコンジュゲートの結合親和性は、非修飾型のペプチドの結合親和性の約１５％以内である、実施形態１～２７３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２７７．ペプチドコンジュゲートの結合親和性は、非修飾型のペプチドの結合親和性の約２０％以内である、実施形態１～２７３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２７８．X^1およびX^2は、－Ｃ（＝Ｏ）－である、実施形態１～２７７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２７９．X^1およびX^2は、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）－または－Ｃ（＝Ｏ）アルキレン－である、実施形態１～２７７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２８０．X^1およびX^2は、－CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－または－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2－である、実施形態１～２７７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２８１．X^1およびX^2は、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）NR^3－または－Ｃ（＝Ｏ）NR^3－アルキレン－である、実施形態１～２７７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２８２．X^1およびX^2は、－CH_2－Ｃ（＝Ｏ）NR^3－または－Ｃ（＝Ｏ）NR^3－CH_2－である、実施形態１～２７７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２８３．X^1およびX^2は、－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、実施形態１～２７７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２８４．X^1およびX^2は、－CH_2－Ｃ（＝Ｏ）NR^3－CH_2CH_2－または－CH_2－NR^3Ｃ（＝Ｏ）－CH_2CH_2－である、実施形態１～２７７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２８５．X^1およびX^2は、－CH_2－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－CH_2CH_2－または－CH_2－ＮＨＣ（＝Ｏ）－CH_2CH_2－である、実施形態１～２７７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２８６．＞Ａ－Ｒは、以下の構造
【０３９１】
【化１３２】

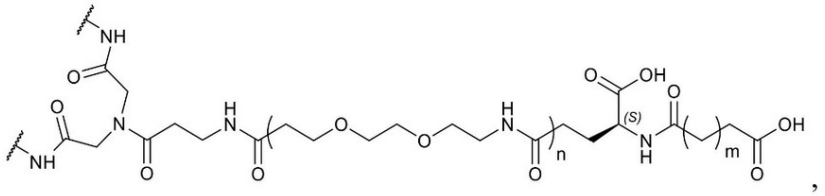


を有する、実施形態１～２８５のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２８７．ｓは１～１５である、実施形態１～２８６のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態２８８．ｓは１～１０である、実施形態１～２８７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２８９．ｓは５～１５である、実施形態１～２８８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２９０．ｓは５～１０である、実施形態１～２８９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２９１．Ｙは、水素または－ＣＯ$_2$Ｈである、実施形態１～２９０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２９２．各Ｌは独立して、－（ＣＲ^{1}Ｒ^2）$_v$－、－アルキレン－Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^3－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^3－、または－アルキレン－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｖは２～２０である、実施形態１～２９１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２９３．ペプチドコンジュゲートは、
【０３９２】
【化１３３】

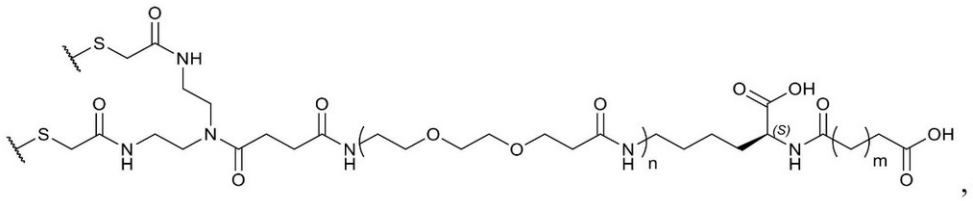


を含み、ｎは１～４であり、ｍは６～２０である、実施形態１～２７７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２９４．ｎは３であり、ｍは１５である、実施形態２９３のペプチドコンジュゲート。
実施形態２９５．ペプチドコンジュゲートは、
【０３９３】
【化１３４】



を含み、ｎは１～４であり、ｍは６～２０である、実施形態１～２７７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態２９６．ｎは２であり、ｍは１５である、実施形態２９５のペプチドコンジュゲート。
実施形態２９７．ｎは２であり、ｍは１７である、実施形態２９５のペプチドコンジュゲート。
実施形態２９８．ペプチドコンジュゲートは、
【０３９４】

【化１３５】



を含み、ｎは１～４であり、ｍは６～２０である、実施形態１～２７７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態２９９．ｎは２であり、ｍは１５である、実施形態２９８のペプチドコンジュゲート。

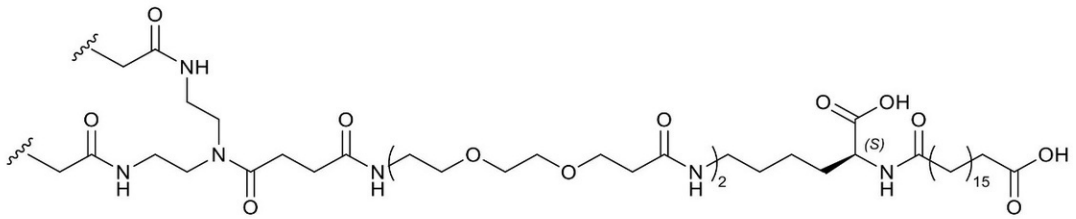
実施形態３００．ｎは２であり、ｍは１７である、実施形態２９８のペプチドコンジュゲート。

実施形態３０１．ｎは２であり、ｍは１３である、実施形態２９８のペプチドコンジュゲート。

実施形態３０２．ペプチドコンジュゲートは、Ｌ５Ａ

【０３９５】

【化１３６】

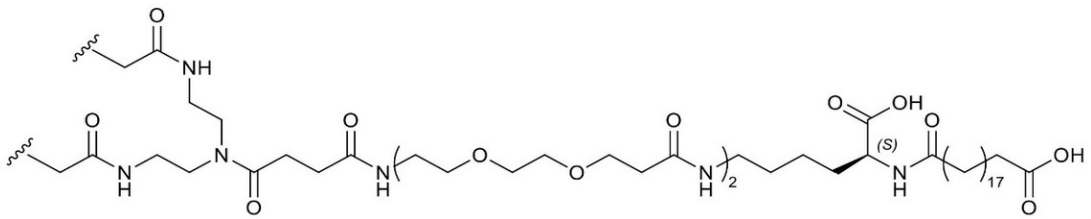


を含む、実施形態１～２７７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態３０３．ペプチドコンジュゲートは、Ｃ２０Ｌ５Ａ

【０３９６】

【化１３７】

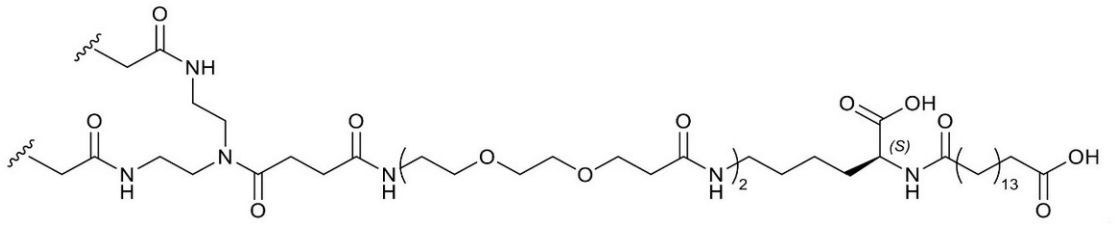


を含む、実施形態１～２７７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態３０４．ペプチドコンジュゲートは、Ｃ１６Ｌ５Ａ

【０３９７】

【化１３８】

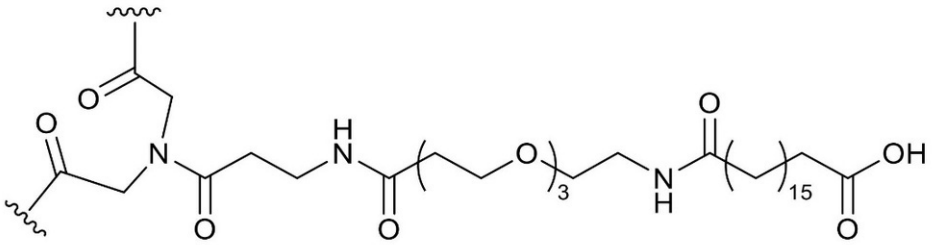


を含む、実施形態１～２７７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態３０５．ペプチドコンジュゲートは、Ｋ４

【０３９８】

【化１３９】

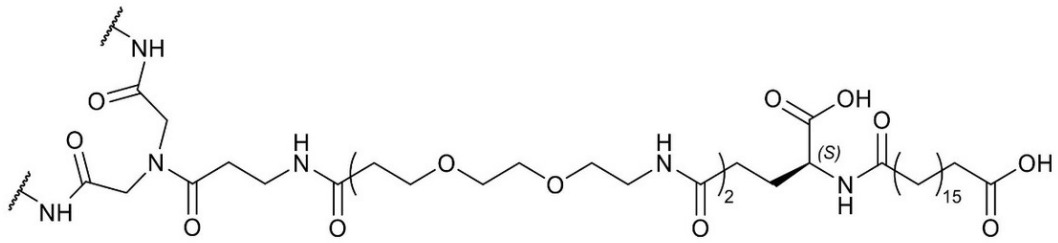


を含む、実施形態１～２７７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態３０６．ペプチドコンジュゲートは、Ｋ５

【０３９９】

【化１４０】

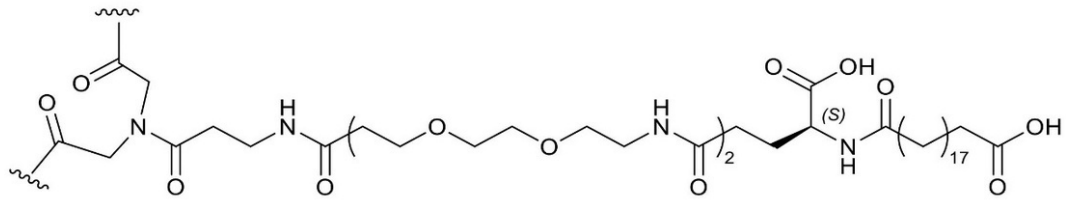


を含む、実施形態１～２７７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態３０７．ペプチドコンジュゲートは、Ｃ２０Ｋ５

【０４００】

【化１４１】



を含む、実施形態１～２７７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態３０８．ｍＣＭＤ３０７を含むペプチドコンジュゲート（表３）。

実施形態３０９．ｍＣＭＶ２６６を含むペプチドコンジュゲート（表３）。

実施形態３１０．ｍＣＭＶ２６８を含むペプチドコンジュゲート（表３）。
実施形態３１１．表３のいずれかの分子を含むペプチドコンジュゲート。
実施形態３１２．ペプチドコンジュゲートであって、
ａ）ペプチドと、
ｂ）第１のアミノ酸および第２のアミノ酸においてペプチドに結合されたステープルと、
を含む、ペプチドコンジュゲート。
実施形態３１３．ペプチドは、配列番号１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３１４．ペプチドは、配列番号１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３１５．ペプチドは、配列番号１～６１のいずれか１つに対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３１６．ペプチドは、配列番号１～６１のいずれか１つを含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３１７．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態３１３～３１６のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３１８．各Ｘはシステインである、実施形態３１３～３１６のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３１９．各Ｘはリジンである、実施形態３１３～３１６のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３２０．ペプチドは、配列番号１の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３２１．ペプチドは、配列番号１の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３２２．ペプチドは、配列番号１に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３２３．ペプチドは配列番号１を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３２４．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態３２０～３２３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３２５．各Ｘはシステインである、実施形態３２０～３２３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３２６．各Ｘはリジンである、実施形態３２０～３２３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３２７．ペプチドは、配列番号２の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３２８．ペプチドは、配列番号２の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３

１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３２９．ペプチドは、配列番号２に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３３０．ペプチドは配列番号２を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３３１．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態３２７～３３０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３３２．各Ｘはシステインである、実施形態３２７～３３０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３３３．各Ｘはリジンである、実施形態３２７～３３０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３３４．ペプチドは、配列番号３の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３３５．ペプチドは、配列番号３の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３３６．ペプチドは、配列番号３に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３３７．ペプチドは配列番号３を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３３８．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態３３４～３３７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３３９．各Ｘはシステインである、実施形態３３４～３３７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３４０．各Ｘはリジンである、実施形態３３４～３３７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３４１．ペプチドは、配列番号４の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３４２．ペプチドは、配列番号４の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３４３．ペプチドは、配列番号４に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３４４．ペプチドは配列番号４を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３４５．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態３４１～３４４のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３４６．各Ｘはシステインである、実施形態３４１～３４４のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態３４７．各Ｘはリジンである、実施形態３４１～３４４のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３４８．ペプチドは、配列番号５の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３４９．ペプチドは、配列番号５の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３５０．ペプチドは、配列番号５に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３５１．ペプチドは配列番号５を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３５２．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態３４８～３５１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３５３．各Ｘはシステインである、実施形態３４８～３５１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３５４．各Ｘはリジンである、実施形態３４８～３５１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３５５．ペプチドは、配列番号６の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３５６．ペプチドは、配列番号６の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３５７．ペプチドは、配列番号６に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３５８．ペプチドは配列番号６を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３５９．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態３５５～３５８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３６０．各Ｘはシステインである、実施形態３５５～３５８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３６１．各Ｘはリジンである、実施形態３５５～３５８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３６２．ペプチドは、配列番号７の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３６３．ペプチドは、配列番号７の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３６４．ペプチドは、配列番号７に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。

実施形態３６５．ペプチドは配列番号７を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３６６．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態３６２～３６５のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３６７．各Ｘはシステインである、実施形態３６２～３６５のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３６８．各Ｘはリジンである、実施形態３６２～３６５のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３６９．ａａ６は、α－メチルＰｈｅ、Ｎ－メチルＰｈｅ、Ｄ－Ｐｈｅ、β３－Ｐｈｅ、α－メチルＰｈｅ、α－メチルＰｈｅ（２－Ｆ）、α－メチルＰｈｅ（３－Ｆ）、およびα－メチル（４－Ｆ）、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、またはＰｈｅ（４－Ｆ）である、実施形態３６２～３６８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３７０．ａａ１０は、α－メチルＴｙｒ、Ｎ－メチルＴｙｒ、Ｄ－Ｔｙｒ、β３－Ｔｙｒ、４－Ｐｙｒ－Ａｌａ、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、またはＰｈｅ（４－Ｆ）である、実施形態３６２～３６９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３７１．ａａ１３は、α－メチルＬｅｕ、Ｎ－メチルＬｅｕ、Ｄ－Ｌｅｕ、β３－Ｌｅｕ、Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、Ａｉｂ、α－メチルＴｙｒ、Ｎ－メチルＴｙｒ、Ｄ－Ｔｙｒ、β３－Ｔｙｒ、４－Ｐｙｒ－Ａｌａ、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、またはＰｈｅ（４－Ｆ）である、実施形態３６２～３７０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３７２．ａａ１６は、Ｌ－Ｏｒｎ、α－メチルＬｙｓ、Ｎ－メチルＬｙｓ、Ｄ－Ｌｙｓ、またはβ３－Ｌｙｓである、実施形態３６２～３７１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３７３．ａａ２５は、α－メチルＴｒｐ、Ｎ－メチルＴｒｐ、Ｄ－Ｔｒｐ、β３－Ｔｒｐ、α－メチルＴｙｒ、またはＡｉｂである、実施形態３６２～３７２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３７４．ａａ３３は、ＡまたはＥである、実施形態３６２～３７３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３７５．ペプチドは、配列番号８の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３７６．ペプチドは、配列番号８の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３７７．ペプチドは、配列番号８に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３７８．ペプチドは配列番号８を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３７９．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態３７５～３７８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３８０．各Ｘはシステインである、実施形態３７５～３７８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３８１．各Ｘはリジンである、実施形態３７５～３７８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態３８２．ペプチドは、配列番号９の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３８３．ペプチドは、配列番号９の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３８４．ペプチドは、配列番号９に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３８５．ペプチドは配列番号９を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３８６．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態３８２～３８５のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３８７．各Ｘはシステインである、実施形態３８２～３８５のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３８８．各Ｘはリジンである、実施形態３８２～３８５のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３８９．ａａ６は、α－メチルＰｈｅ、Ｎ－メチルＰｈｅ、Ｄ－Ｐｈｅ、β３－Ｐｈｅ、α－メチルＰｈｅ（２－Ｆ）、α－メチルＰｈｅ（３－Ｆ）、およびα－メチル（４－Ｆ）、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、またはＰｈｅ（４－Ｆ）である、実施形態３８２～３８８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３９０．ａａ１０は、α－メチルＴｙｒ、Ｎ－メチルＴｙｒ、Ｄ－Ｔｙｒ、β３－Ｔｙｒ、４－Ｐｙｒ－Ａｌａ、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、Ｐｈｅ（４－Ｆ）、または４－ピリジル－Ａｌａである、実施形態３８２～３８９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３９１．ａａ１３は、α－メチルＬｅｕ、Ｎ－メチルＬｅｕ、Ｄ－Ｌｅｕ、β３－Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである、実施形態３８２～３９０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３９２．ａａ１６は、α－メチルＬｅｕ、Ｎ－メチルＬｅｕ、Ｄ－Ｌｅｕ、β３－Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである、実施形態３８２～３９１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３９３．ａａ２４は、α－メチルＡｓｎ、Ｎ－メチルＡｓｎ、β３－Ａｓｎ、Ａｉｂ、Ｄ－Ａｓｎ、Ｄ－Ａｓｐ、Ｄ－Ｇｌｕ、またはＤ－Ｇｌｎである、　実施形態３８２～３９２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３９４．ａａ２５は、α－メチルＴｒｐ、Ｎ－メチルＴｒｐ、Ｄ－Ｔｒｐ、β３－Ｔｒｐ、α－メチルＴｙｒ、またはＡｉｂである、実施形態３８２～３９３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３９５．ａａ３３は、ＡまたはＥである、実施形態３８２～３９４のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態３９６．ペプチドは、配列番号１０の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３９７．ペプチドは、配列番号１０の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３９８．ペプチドは、配列番号１０に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一で

ある配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態３９９．ペプチドは配列番号１０を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態４００．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態３９６～３９９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４０１．各Ｘはシステインである、実施形態３９６～３９９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４０２．各Ｘはリジンである、実施形態３９６～３９９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４０３．ａａ２は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである、実施形態３９６～４０２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４０４．ａａ２０は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである、実施形態３９６～４０３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４０５．ａａ１３は、α－メチルＬｅｕ、Ｎ－メチルＬｅｕ、Ｄ－Ｌｅｕ、β３－Ｌｅｕ、Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、Ａｉｂ、α－メチルＴｙｒ、Ｎ－メチルＴｙｒ、Ｄ－Ｔｙｒ、β３－Ｔｙｒ、４－Ｐｙｒ－Ａｌａ、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、またはＰｈｅ（４－Ｆ）である、実施形態３９６～４０４のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４０６．ペプチドは、配列番号１１の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態４０７．ペプチドは、配列番号１１の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態４０８．ペプチドは、配列番号１１に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態４０９．ペプチドは配列番号１１を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態４１０．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態４０６～４０９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４１１．各Ｘはシステインである、実施形態４０６～４０９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４１２．各Ｘはリジンである、実施形態４０６～４０９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４１３．ａａ２は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである、実施形態４０６～４１２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４１４．ａａ２０は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである、実施形態４０６～４１３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４１５．ａａ１３は、α－メチルＬｅｕ、Ｎ－メチルＬｅｕ、Ｄ－Ｌｅｕ、β３－Ｌｅｕ、Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、Ａｉｂ、α－メチルＴｙｒ、Ｎ－メチルＴｙｒ、Ｄ－Ｔｙｒ、β３－Ｔｙｒ、４－Ｐｙｒ－Ａｌａ、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、またはＰｈｅ（４－Ｆ）である、実施形態４０６～４１４のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４１６．　ペプチドは、配列番号１２の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、

９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態４１７．ペプチドは、配列番号１２の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態４１８．ペプチドは、配列番号１２に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態４１９．ペプチドは配列番号１２を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態４２０．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態４１６～４１９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４２１．各Ｘはシステインである、実施形態４１６～４１９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４２２．各Ｘはリジンである、実施形態４１６～４１９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４２３．ａａ２は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである、実施形態４１６～４２２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４２４．ａａ２０は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである、実施形態４１６～４２３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４２５．ａａ１３は、α－メチルＬｅｕ、Ｎ－メチルＬｅｕ、Ｄ－Ｌｅｕ、β３－Ｌｅｕ、Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、Ａｉｂ、α－メチルＴｙｒ、Ｎ－メチルＴｙｒ、Ｄ－Ｔｙｒ、β３－Ｔｙｒ、４－Ｐｙｒ－Ａｌａ、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、またはＰｈｅ（４－Ｆ）であり、実施形態４１６～４２４のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４２６．ペプチドは、配列番号１３の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態４２７．ペプチドは、配列番号１３の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態４２８．ペプチドは、配列番号１３に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態４２９．ペプチドは配列番号１３を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態４３０．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態４２６～４２９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４３１．各Ｘはシステインである、実施形態４２６～４２９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４３２．各Ｘはリジンである、実施形態４２６～４２９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４３３．ａａ２は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである、実施形態４２６～４３２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４３４．ａａ２０は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、またはＡｉｂである、実施形態４２６～４３３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４３５．ａａ１３は、α－メチルＬｅｕ、Ｎ－メチルＬｅｕ、Ｄ－Ｌｅｕ、β３

－Ｌｅｕ、Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、Ａｉｂ、α－メチルＴｙｒ、Ｎ－メチルＴｙｒ、Ｄ－Ｔｙｒ、β３－Ｔｙｒ、４－Ｐｙｒ－Ａｌａ、Ｐｈｅ（２－Ｆ）、Ｐｈｅ（３－Ｆ）、またはＰｈｅ（４－Ｆ）である、実施形態４２６～４３４のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態４３６．ペプチドは、配列番号１４の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。

実施形態４３７．ペプチドは、配列番号１４の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。

実施形態４３８．ペプチドは、配列番号１４に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。

実施形態４３９．ペプチドは配列番号１４を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。

実施形態４４０．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態４３６～４３９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態４４１．各Ｘはシステインである、実施形態４３６～４３９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態４４２．各Ｘはリジンである、実施形態４３６～４３９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態４４３．ペプチドは、配列番号１５の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。

実施形態４４４．ペプチドは、配列番号１５の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。

実施形態４４５．ペプチドは、配列番号１５に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。

実施形態４４６．ペプチドは配列番号１５を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。

実施形態４４７．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態４４３～４４６のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態４４８．各Ｘはシステインである、実施形態４４３～４４６のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態４４９．各Ｘはリジンである、実施形態４４３～４４６のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態４５０．ペプチドは、配列番号１６の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。

実施形態４５１．ペプチドは、配列番号１６の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。

実施形態４５２．ペプチドは、配列番号１６に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９

１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態４５３．ペプチドは配列番号１６を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態４５４．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態４５０～４５３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４５５．各Ｘはシステインである、実施形態４５０～４５３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４５６．各Ｘはリジンである、実施形態４５０～４５３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４５７．ペプチドは、配列番号１７の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態４５８．ペプチドは、配列番号１７の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態４５９．ペプチドは、配列番号１７に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態４６０．ペプチドは配列番号１７を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態４６１．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態４５７～４６０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４６２．各Ｘはシステインである、実施形態４５７～４６０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４６３．各Ｘはリジンである、実施形態４５７～４６０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４６４．ペプチドは、配列番号１８の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態４６５．ペプチドは、配列番号１８の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態４６６．ペプチドは、配列番号１８に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態４６７．ペプチドは配列番号１８を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態４６８．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態４６４～４６７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４６９．各Ｘはシステインである、実施形態４６４～４６７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４７０．各Ｘはリジンである、実施形態４６４～４６７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４７１．ペプチドは、配列番号１９の最初の２８個のアミノ酸に対して、約また

は少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。

実施形態４７２．ペプチドは、配列番号１９の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。

実施形態４７３．ペプチドは、配列番号１９に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。

実施形態４７４．ペプチドは配列番号１９を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。

実施形態４７５．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態４７１～４７４のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態４７６．各Ｘはシステインである、実施形態４７１～４７４のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態４７７．各Ｘはリジンである、実施形態４７１～４７４のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態４７８．ペプチドは、配列番号２０の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。

実施形態４７９．ペプチドは、配列番号２０の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。

実施形態４８０．ペプチドは、配列番号２０に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。

実施形態４８１．ペプチドは配列番号２０を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。

実施形態４８２．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態４７８～４８１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態４８３．各Ｘはシステインである、実施形態４７８～４８１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態４８４．各Ｘはリジンである、実施形態４７８～４８１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態４８５．ペプチドは、配列番号２１の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。

実施形態４８６．ペプチドは、配列番号２１の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。

実施形態４８７．ペプチドは、配列番号２１に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。

実施形態４８８．ペプチドは配列番号２１を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。

実施形態４８９．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ

酸から選択される、実施形態４８５～４８８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４９０．各Ｘはシステインである、実施形態４８５～４８８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４９１．各Ｘはリジンである、実施形態４８５～４８８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４９２．ペプチドは、配列番号２２の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態４９３．ペプチドは、配列番号２２の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態４９４．ペプチドは、配列番号２２に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態４９５．ペプチドは配列番号２２を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態４９６．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態４９２～４９５のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４９７．各Ｘはシステインである、実施形態４９２～４９５のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４９８．各Ｘはリジンである、実施形態４９２～４９５のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態４９９．ペプチドは、配列番号２３の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５００．ペプチドは、配列番号２３の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５０１．ペプチドは、配列番号２３に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５０２．ペプチドは配列番号２３を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５０３．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態４９９～５０２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５０４．各Ｘはシステインである、実施形態４９９～５０２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５０５．各Ｘはリジンである、実施形態４９９～５０２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５０６．ペプチドは、配列番号２４の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５０７．ペプチドは、配列番号２４の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。

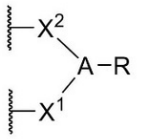
実施形態５０８．ペプチドは、配列番号２４に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５０９．ペプチドは配列番号２４を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５１０．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態５０６～５０９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５１１．各Ｘはシステインである、実施形態５０６～５０９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５１２．各Ｘはリジンである、実施形態５０６～５０９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５１３．ペプチドは、配列番号２５の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５１４．ペプチドは、配列番号２５の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５１５．ペプチドは、配列番号２５に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５１６．ペプチドは配列番号２５を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５１７．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態５１３～５１６のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５１８．各Ｘはシステインである、実施形態５１３～５１６のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５１９．各Ｘはリジンである、実施形態５１３～５１６のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５２０．ペプチドは、配列番号２６の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５２１．ペプチドは、配列番号２６の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５２２．ペプチドは、配列番号２６に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５２３．ペプチドは配列番号２６を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５２４．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態５２０～５２３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５２５．各Ｘはシステインである、実施形態５２０～５２３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５２６．各Ｘはリジンである、実施形態５２０～５２３のいずれか１つに記載の

ペプチドコンジュゲート。
実施形態５２７．ペプチドは、配列番号２７の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５２８．ペプチドは、配列番号２７の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５２９．ペプチドは、配列番号２７に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５３０．ペプチドは配列番号２７を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５３１．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態５２７～５３０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５３２．各Ｘはシステインである、実施形態５２７～５３０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５３３．各Ｘはリジンである、実施形態５２７～５３０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５３４．ペプチドは、配列番号２８の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５３５．ペプチドは、配列番号２８の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５３６．ペプチドは、配列番号２８に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５３７．ペプチドは配列番号２８を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５３８．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態５３４～５３７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５３９．各Ｘはシステインである、実施形態５３４～５３７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５４０．各Ｘはリジンである、実施形態５３４～５３７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５４１．ペプチドは、配列番号２９の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５４２．ペプチドは、配列番号２９の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５４３．ペプチドは、配列番号２９に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５４４．ペプチドは配列番号２９を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲ

ート。
実施形態５４５．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態５４１～５４４のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５４６．各Ｘはシステインである、実施形態５４１～５４４のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５４７．各Ｘはリジンである、実施形態５４１～５４４のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５４８．ペプチドは、配列番号３０の最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５４９．ペプチドは、配列番号３０の最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５５０．ペプチドは、配列番号３０に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５５１．ペプチドは配列番号３０を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５５２．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態５４８～５５１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５５３．各Ｘはシステインである、実施形態５４８～５５１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５５４．各Ｘはリジンである、実施形態５４８～５５１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５５５．ペプチドは、配列番号３１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸に対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５５６．ペプチドは、配列番号３１～６１のいずれか１つの最初の２８個のアミノ酸を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５５７．ペプチドは、配列番号３１～６１のいずれか１つに対して、約または少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５５８．ペプチドは、配列番号３１～６１のいずれか１つを含む、実施形態３１２のペプチドコンジュゲート。
実施形態５５９．各Ｘは独立して、スルフヒドリル含有アミノ酸およびアミン含有アミノ酸から選択される、実施形態５５５～５５８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５６０．各Ｘはシステインである、実施形態５５５～５５８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５６１．各Ｘはリジンである、実施形態５５５～５５８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５６２．ペプチドは、胃腸プロテアーゼによるタンパク質分解に耐性がある、実施形態３１２～５６１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５６３．第１のアミノ酸および第２のアミノ酸は独立して、アミン含有アミノ酸

またはスルフヒドリル含有アミノ酸である、実施形態３１２～５６２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５６４．第１のアミノ酸および第２のアミノ酸は独立して、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、および２－アミノ－６－メルカプトヘキサン酸から選択される、実施形態３１２～５６２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５６５．第１のアミノ酸および第２のアミノ酸は、それぞれシステインである、実施形態３１２～５６２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５６６．第１のアミノ酸および第２のアミノ酸は独立して、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、およびホモリジンから選択される、実施形態３１２～５６２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５６７．第１のアミノ酸および第２のアミノ酸は、それぞれリジンである、実施形態３１２～５６２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５６８．スルフヒドリル含有アミノ酸に結合した半減期延長分子をさらに含む、実施形態３１２～５６２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５６９．ペプチド中のアミン含有アミノ酸残基に結合した半減期延長分子をさらに含む、実施形態３１２～５６２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５７０．アミン含有アミノ酸は、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、およびホモリジンから選択される、実施形態５６９のペプチドコンジュゲート。
実施形態５７１．アミン含有アミノ酸はリジンである、実施形態５６９のペプチドコンジュゲート。
実施形態５７２．スルフヒドリル含有アミノ酸は、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、および２－アミノ－６－メルカプトヘキサン酸から選択される、実施形態５６８のペプチドコンジュゲート。
実施形態５７３．スルフヒドリル含有アミノ酸はシステインである、実施形態５６８のペプチドコンジュゲート。
実施形態５７４．第１のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉにあり、第２のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉ＋ｎにあり、ｎは４～１６である、実施形態３１２～５７３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５７５．第１のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉを有し、第２のアミノ酸は、ペプチドの位置ｉ＋７を有する、実施形態３１２～５７３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５７６．ペプチドコンジュゲートの半減期は、非修飾型のペプチドの半減期よりも少なくとも約２倍長い、実施形態３１２～５７３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５７７．ペプチドコンジュゲートの半減期は、非修飾型のペプチドの半減期よりも少なくとも約５倍長い、実施形態３１２～５７３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５７８．ペプチドコンジュゲートの半減期は、非修飾型のペプチドの半減期よりも少なくとも約１０倍長い、実施形態３１２～５７３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５７９．ペプチドコンジュゲートの結合親和性は、非修飾型のペプチドの結合親和性の約５％以内である、実施形態３１２～５７８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５８０．ペプチドコンジュゲートの結合親和性は、非修飾型のペプチドの結合親和性の約１０％以内である、実施形態３１２～５７８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５８１．ペプチドコンジュゲートの結合親和性は、非修飾型のペプチドの結合親和性の約１５％以内である、実施形態３１２～５７８のいずれか１つに記載のペプチドコ

ンジュゲート。
実施形態５８２．ペプチドコンジュゲートの結合親和性は、非修飾型のペプチドの結合親和性の約２０％以内である、実施形態３１２～５７８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５８３．ステープルは式（Ｉ）のものであり、
【０４０１】
【化１４２】



式 (I)

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}およびＸ^{2}は独立して、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}－、－アルキレン－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－アルキレン－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－アルキレン－、または－アルキレン－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－であり、
ここで、Ｘ^{1}は、ペプチドの第１のアミノ酸に結合され、Ｘ２は、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）ｓ－Ｙであり、
各Ｌは独立して、－（ＣＲ^{1}Ｒ^{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^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－アルキレン－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝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^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、または－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－であり、
ｖは２～２０であり、
各Ｒ^{1}またはＲ^{2}は独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、－ＮＯ$_{2}$、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{d}、－ＮＲ^{a}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{d}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{a}、－ＯＣＯ$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、－ＮＲ^{a}Ｃ（＝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、任意選択で、ハロゲン、－ＯＲ^{a}、または－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}の１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、ハロゲン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－ＯＲ^{a}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}の１つ、２つ、または３つで置換され、
あるいは、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は一緒になって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）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ

R^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、任意選択で、ハロゲン、－OR^a、または－NR^cR^dの１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、

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、任意選択で、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＭｅ、または－NH_2の１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、

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、任意選択で、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＭｅ、または－NH_2の１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、

各R^cおよびR^dは独立して、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、任意選択で、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＭｅ、または－NH_2の１つ、２つ、または３つで置換され、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、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換され、

あるいは、R^cおよびR^dは、それらが結合している窒素原子と一緒になって、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およびヘテロアリールは、任意選択で、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１つ、２つ、または３つで置換される、

実施形態３１２～５８２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態５８４．Ａは、任意選択で置換されたアルキレンである、実施形態５８３に記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態５８５．Ａは－（CH_2）ｔ－であり、ｔは１～１２である、実施形態５８３または５８４に記載のペプチドコンジュゲート。

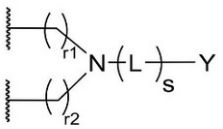
実施形態５８６．Ａは、任意選択で置換されたアリーレンである、実施形態５８３に記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態５８７．Ａは－NR^3－アルキレン－NR^3－である、実施形態５８３に記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態５８８．Ａは－Ｎ－である、実施形態５８３に記載のペプチドコンジュゲート。

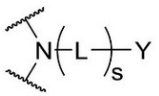
実施形態５８９．X^1およびX^2は同じである、実施形態５８３～５８８のいずれか１つ

に記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５９０．Ｘ^{1}およびＸ^{2}は異なる、実施形態５８３～５８８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５９１．Ｘ^{1}およびＸ^{2}は、－Ｃ（＝Ｏ）－である、実施形態５８３～５８８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５９２．Ｘ^{1}および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、実施形態５８３～５８８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５９３．Ｘ^{1}およびＸ^{2}は独立して、－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（＝Ｏ）－または－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_{2}$－である、実施形態５８３～５８８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５９４．Ｘ^{1}および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、実施形態５８３～５８８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５９５．Ｘ^{1}および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、実施形態５８３～５８８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５９６．Ｘ^{1}および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^{3}Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－である、実施形態５８３～５８８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５９７．Ｘ^{1}およびＸ^{2}は独立して、－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－または－ＣＨ$_{2}$－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－である、実施形態５８３～５８８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５９８．Ｘ^{1}およびＸ^{2}は独立して、－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－または－ＣＨ$_{2}$－ＮＨＣ（＝Ｏ）－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－である、実施形態５８３～５８８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態５９９．＞Ａ－Ｒは、以下の構造
【０４０２】
【化１４３】



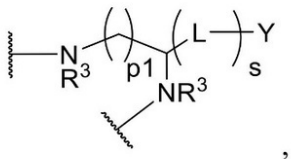
，

を有し、式中、ｒ１およびｒ２は、それぞれ独立して、０～４である、
実施形態５８３～５９８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態６００．＞Ａ－Ｒは、以下の構造
【０４０３】
【化１４４】



を有する、実施形態５８３～５９９のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート
実施形態６０１．＞Ａ－Ｒは、以下の構造
【０４０４】

【化１４５】

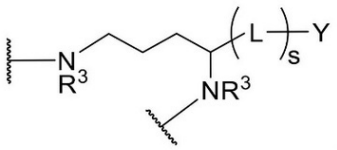


を有し、ここで、ｐ１は１～５である、実施形態５８３～６００のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態６０２．＞Ａ－Ｒは、以下の構造

【０４０５】

【化１４６】

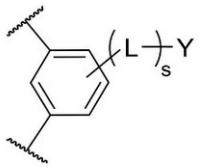


を有する、実施形態５８３～５９８または６０１のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態６０３．＞Ａ－Ｒは、以下の構造

【０４０６】

【化１４７】



を有する、実施形態５８３～５９８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態６０４．ｓは１～１５である、実施形態５８３～６０３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態６０５．ｓは１～１０である、実施形態５８３～６０３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態６０６．ｓは５～１５である、実施形態５８３～６０３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態６０７．ｓは５～１０である、実施形態５８３～６０３のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態６０８．Ｙは、水素または－ＣＯ$_2$Ｈである、実施形態５８３～６０７のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

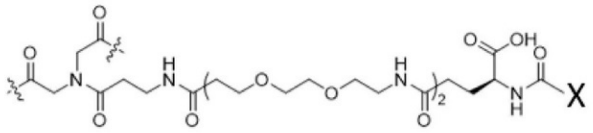
実施形態６０９．各Ｌは独立して、－（ＣＲ^{1}Ｒ^2）$_v$－、－アルキレン－Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^3－、－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^3－、または－アルキレン－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｖは２～２０である、実施形態５８３～６０８のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態６１０．ステープルは、リンカーＬ１、リンカーＬ２、またはリンカーＬ３を含み、

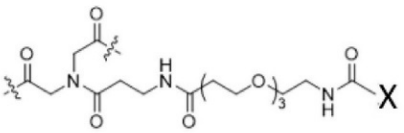
【０４０７】

【化１４８】

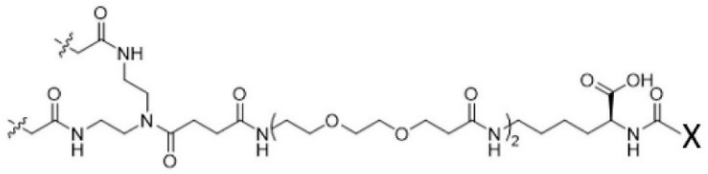
リンカー L1



リンカー L2



リンカー L3



式中、Ｘは脂肪酸を含む、実施形態３１２～５８２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態６１１．脂肪酸は、約１０～約２２個の炭素原子の鎖を含む、実施形態６１０に記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態６１２．脂肪酸は、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸、エナンチン酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ウンデシル酸、ラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、パルミチン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、ノナデシル酸、アラキジン酸、ヘネイコシル酸、ベヘン酸、トリコシル酸、リグノセリン酸、またはペンタコシル酸を含む、実施形態６１０に記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態６１３．リンカーＬ１を含む、実施形態６１０～６１２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

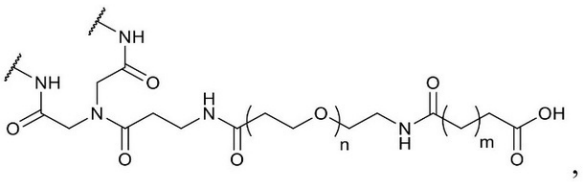
実施形態６１４．リンカーＬ２を含む、実施形態６１０～６１２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態６１５．リンカーＬ３を含む、実施形態６１０～６１２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態６１６．ペプチドコンジュゲートは、

【０４０８】

【化１４９】



,

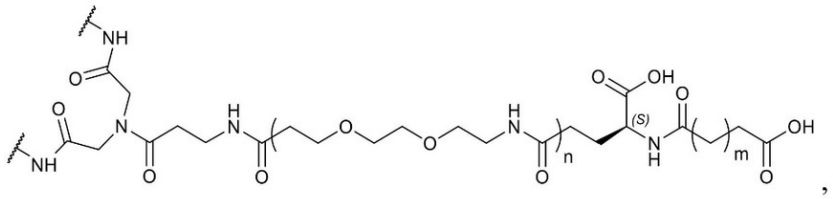
を含み、ｎは１～４であり、ｍは６～２０である、実施形態３１２～５８２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態６１７．ｎは３であり、ｍは１５である、実施形態６１６に記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態６１８．ペプチドコンジュゲートは、

【０４０９】

【化１５０】



を含み、ｎは１～４であり、ｍは６～２０である、実施形態３１２～５８２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

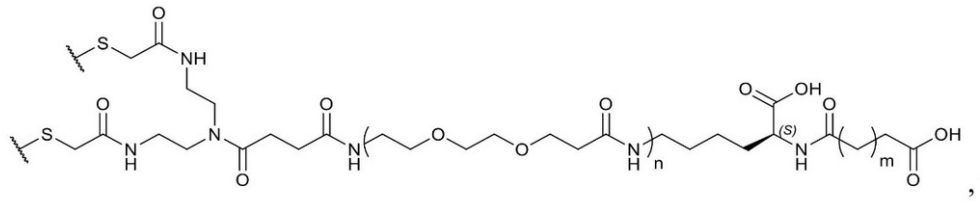
実施形態６１９．ｎは２であり、ｍは１５である、実施形態６１８に記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態６２０．ｎは２であり、ｍは１７である、実施形態６１８に記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態６２１．ペプチドコンジュゲートは、

【０４１０】

【化１５１】



を含み、ｎは１～４であり、ｍは６～２０である、実施形態３１２～５８２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態６２２．ｎは２であり、ｍは１５である、実施形態６２１に記載のペプチドコンジュゲート。

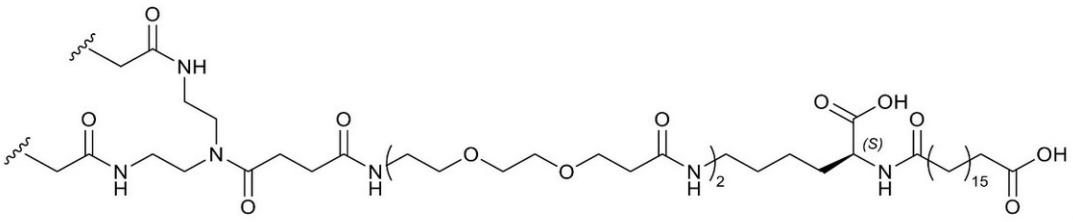
実施形態６２３．ｎは２であり、ｍは１７である、実施形態６２１に記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態６２４．ｎは２であり、ｍは１３である、実施形態６２１に記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態６２５．ペプチドコンジュゲートは、Ｌ５Ａ

【０４１１】

【化１５２】

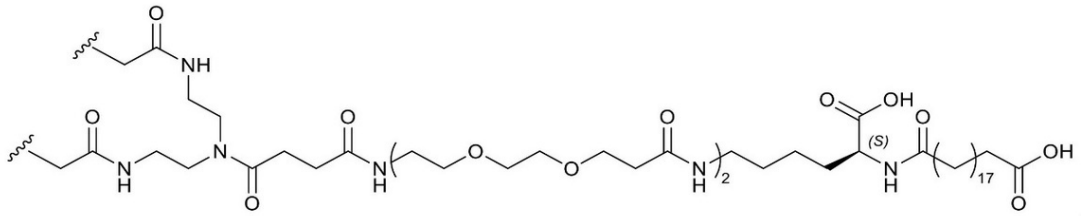


を含む、実施形態３１２～５８２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態６２６．ペプチドコンジュゲートは、Ｃ２０Ｌ５Ａ

【０４１２】

【化１５３】

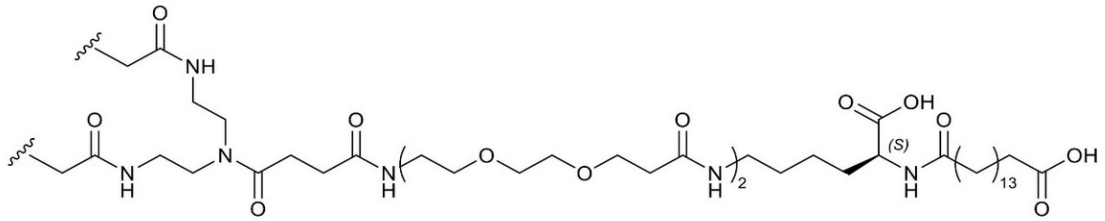


を含む、実施形態３１２～５８２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態６２７．ペプチドコンジュゲートは、Ｃ１６Ｌ５Ａ

【０４１３】

【化１５４】

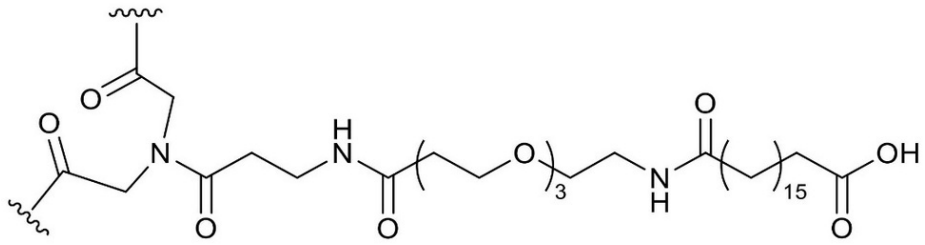


を含む、実施形態３１２～５８２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態６２８．ペプチドコンジュゲートは、Ｋ４

【０４１４】

【化１５５】

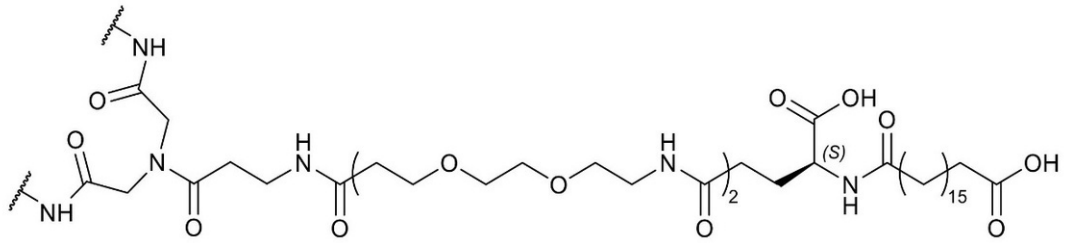


を含む、実施形態３１２～５８２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態６２９．ペプチドコンジュゲートは、Ｋ５

【０４１５】

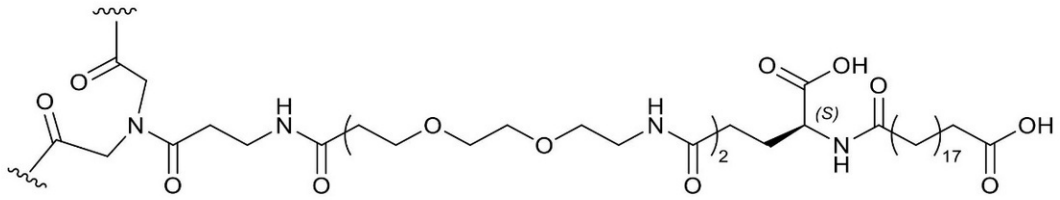
【化１５６】



を含む、実施形態３１２～５８２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。

実施形態６３０．ペプチドコンジュゲートは、Ｃ２０Ｋ５

【０４１６】
【化１５７】



を含む、実施形態３１２～５８２のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲート。
実施形態６３１．実施形態２８～２７０のいずれか１つに記載のペプチドを含むペプチド。
実施形態６３２．実施形態１～６３０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲートまたは実施形態６３１に記載のペプチドと、薬学的に許容される賦形剤と、を含む医薬組成物。
実施形態６３３．疾患または疾病の処置を必要とする対象の疾患または疾病を処置するための方法であって、該方法は、対象に、実施形態１～６３０のいずれか１つに記載のペプチドコンジュゲートまたは実施形態６３１に記載のペプチドを含む組成物を治療有効量で投与する工程を含む、方法。
実施形態６３４．疾患または疾病は、糖尿病または肥満である、実施形態６３３に記載の方法。
実施形態６３５．疾患または疾病は、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、または心血管疾患である、実施形態６３３に記載の方法。
実施形態６３６．疾患または疾病は、短腸症候群（ＳＢＳ）である、実施形態６３３に記載の方法。
実施形態６３７．疾患または疾病は、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、炎症性腸症候群（ＩＢＳ）、または乾癬である、実施形態６３３に記載の方法。
実施形態６３８．疾患または疾病は、クローン病または潰瘍性大腸炎である、実施形態に記載の６３３に記載の方法。
実施形態６３９．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である、実施形態６３３に記載の方法。
実施形態６４０．対象に、１つ以上の追加の治療剤を投与する工程をさらに含む、実施形態６３３～６３９のいずれか１つに記載の方法。
実施形態６４１．１つ以上の追加の治療剤は、インクレチンホルモンまたはその誘導体を含む、実施形態６４０に記載の方法。
実施形態６４２．インクレチンホルモンまたはその誘導体は、ＧＬＰ－１、エキセンジン－４、グルカゴン（ＧＣＧ）、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（ＧＩＰ）、オキシントモジュリン、およびそれらの組合せから選択される、実施形態６４１に記載の方法。
実施形態６４３．ペプチドコンジュゲートは、約７日毎に１回投与される、実施形態６３３～６４２のいずれか１つに記載の方法。
実施形態６４４．ペプチドコンジュゲートは、約１４日毎に１回投与される、実施形態６３３～６４２のいずれか１つに記載の方法。
実施形態６４５．ペプチドコンジュゲートは、約１ヶ月に１回投与される、実施形態６３３～６４２のいずれか１つに記載の方法。
実施形態６４６．ペプチドコンジュゲートは、約２ヶ月毎に１回投与される、実施形態６３３～６４２のいずれか１つに記載の方法。
実施形態６４７．ペプチドコンジュゲートは、約３ヶ月毎に１回投与される、実施形態６３３～６４２のいずれか１つに記載の方法。

【０４１７】
薬物動態
ペプチドおよびペプチドコンジュゲートが薬物動態学的挙動または薬力学的挙動に正の影響を与えるメカニズムには、（ｉ）治療剤のインビボでのタンパク質分解または他の活性低下の化学修飾を予防または軽減すること、（ｉｉ）腎臓濾過を低減すること、受容体媒介性クリアランスを減少させること、またはバイオアベイラビリティを増加させることによって、半減期または他の薬物動態特性（ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔｉｃ ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ）を改善すること、（ｉｉｉ）毒性を低減すること、（ｉｖ）溶解性を改善すること、ならびに／あるいは、（ｖ）非コンジュゲート治療剤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、が含まれるが、これらに限定されない。治療剤は、ＧＬＰ－１受容体、ＧＩＰ受容体、またはＧＬＰ－１受容体およびＧＩＰ受容体を調節および／またはこれらに結合するペプチドを含み得る。治療剤は、配列番号１～６１のいずれか１つに対して、約または少なくとも約７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含むペプチドを含み得る。
【０４１８】
ペプチドコンジュゲートは、治療剤に結合した場合、治療剤の１つ以上の薬物動態特性を増強し得る。本明細書に開示されるペプチドコンジュゲートは、治療剤または非修飾の治療用ペプチド単独と比較した場合、治療剤の１つ以上の薬物動態特性を、薬力学的測定により少なくとも約２００％増強し得る。本明細書に開示されるペプチドコンジュゲートは、治療剤または非修飾の治療用ペプチド単独と比較した場合、治療剤の１つ以上の薬物動態特性を、薬力学的測定により少なくとも約３００％、４００％、５００％、６００％、７００％、８００％、９００％、１０００％増強し得る。
【０４１９】
薬物動態特性は半減期を含み得る。ペプチドコンジュゲートの半減期は、非修飾ペプチド単独の半減期と比較して少なくとも約２倍長くなり得る。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、治療剤または非修飾治療用ペプチド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倍長くなり得る。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、非修飾ペプチド単独の半減期と比較して、少なくとも約６倍、７倍、８倍、９倍、１０倍、１５倍、２０倍、２５倍、３０倍、３５倍、４０倍、４５倍、または５０倍長くなり得る。
【０４２０】
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、非修飾型のペプチドの半減期よりも少なくとも約２倍長い。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、非修飾型のペプチドの半減期よりも少なくとも約５倍長い。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、非修飾型のペプチドの半減期よりも少なくとも約１０倍長い。
【０４２１】
さらに、本明細書に記載されるペプチドコンジュゲートは、非コンジュゲート型の非修飾治療用ペプチドと比較して、ペプチドの製造可能性（ｍａｎｕｆａｃｔｕｒａｂｉｌｉｔｙ）を増加、および／または免疫原性を低減することに関してプラスの効果を有し得る。
【０４２２】
いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるペプチドおよびペプチドコンジュゲートは、毎週、または約７日毎に投与される。いくつかの場合では、本明細書に開示されるペプチドおよびペプチドコンジュゲートは、隔週、または約１４日毎に投与される。いくつかの場合では、本明細書に開示されるペプチドは、毎週、２週間毎、１ヶ月に１回、または３ヶ月毎に１回投与される。いくつかの場合では、本明細書に開示されるペプチドコンジュゲートは、毎週、２週間毎、１ヶ月に１回、または３ヶ月毎に１回投与される。

【０４２３】
治療用途
一態様では、本明細書に開示されるペプチドおよび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、慢性疾患または慢性疾病であり得る。あるいは、疾患および／または疾病は、急性疾患または急性疾病である。疾患または疾病は、再発性、難治性、加速性、または寛解性であり得る。疾患または疾病は、１つ以上の細胞型に影響を与え得る。１つ以上の疾患および／または疾病は、自己免疫疾患、炎症性疾患、または代謝性疾患であり得る。
【０４２４】
本明細書では、疾患または疾病の処置を必要とする対象の疾患または疾病を処置するための方法が開示され、該方法は、対象に、本明細書に記載のペプチドコンジュゲートを投与する工程を含む。疾患または疾病は、糖尿病もしくは肥満、または糖尿病もしくは肥満に関連する病状であり得る。糖尿病は、１型真性糖尿病、２型真性糖尿病、妊娠糖尿病、新生児糖尿病、若年発症成人型糖尿病、または成人における潜在性自己免疫性糖尿病、またはそれらの任意の組合せであり得る。疾患または疾病は、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、または心血管疾患であり得る。疾患または疾病は、自己免疫障害であり得る。疾患または疾病は、クローン病または潰瘍性大腸炎であり得る。疾患または疾病は、短腸症候群（ＳＢＳ）であり得る。疾患または疾病は、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、炎症性腸症候群（ＩＢＳ）、または乾癬であり得る。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であり得る。ペプチドコンジュゲートは、１つ以上の追加の治療剤と共に投与され得る。本明細書では、必要とする対象の疾患または疾病を処置する方法が開示され、該方法は、対象に、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投与する工程を含む。
【０４２５】
本明細書では、代謝性疾患または代謝性疾病の予防または処置を必要とする対象の代謝性疾患または疾病を予防または処置する方法が提供され、該方法は、対象に、本明細書に記載のペプチドコンジュゲートを投与する工程を含む。代謝性疾患または疾病は、糖尿病であり得る。代謝性疾患または疾病は、肥満であり得る。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、メープルシロップ尿症、グルタル酸血症１型、カルバモイルリン酸合成酵素Ｉ欠損症、アルカプトン尿症、中鎖アシル－補酵素Ａ脱水素酵素欠損症（ＭＣＡＤＤ）、急性間欠性ポルフィリン症、レッシュ－ナイハン症候群、リポイド先天性副腎過形成、先天性副腎過形成、ＰＯＭＰＣ欠損症、ＬＥＰＲ欠損症、バルデービードル症候群、アルストレーム症候群、プラダー－ウィリー症候群、カーンズ・セイヤー症候群、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であり得る。
【０４２６】
本明細書では、ＮＡＦＬＤ、ＮＡＳＨ、または心血管疾患の予防または処置を必要とする対象のＮＡＦＬＤ、ＮＡＳＨ、または心血管疾患を予防または処置する方法が提供され、該方法は、対象に、本明細書に記載のペプチドコンジュゲートを投与する工程を含む。
【０４２７】
本明細書では、短腸症候群（ＳＢＳ）の予防または処置を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が提供され、該方法は、対象に、本明細書に記載のペプチドコンジュゲートを投与する工程を含む。
【０４２８】
本明細書では、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、炎症性腸症候群（ＩＢＳ）、または乾癬の予防または処置を必要とする対象の炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、炎症性腸症候群（ＩＢＳ）、または乾癬を予防または処置する方法が提供され、該方法は、対象に、本明細書に記載のペプチドコンジュゲートを投与する工程を含む。
【０４２９】

本明細書では、クローン病または潰瘍性大腸炎の予防または処置を必要とする対象のクローン病または潰瘍性大腸炎を予防または処置する方法が提供され、該方法は、対象に、本明細書に記載のペプチドコンジュゲートを投与する工程を含む。

【０４３０】

本明細書では、睡眠障害を予防または処置する方法が提供される。

【０４３１】

本明細書では、欠神発作を予防または処置する方法が提供される。本明細書では、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。本明細書では、糖尿病性心疾患を予防または処置する方法が提供される。本明細書では、心血管イベントを予防または治療する方法が提供される。

【０４３２】

本明細書では、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予防または処置を必要とする対象のアルツハイマー病、パーキンソン病、またはハンチントン病を予防または処置する方法が提供され、該方法は、対象に、本明細書に記載のペプチドコンジュゲートを投与する工程を含む。

【０４３３】

本明細書では、例えば、腸機能に欠陥のある新生児、骨粗鬆症、およびＤＰＰ－ＩＶ（ジペプチジルペプチダーゼ－ＩＶ）媒介性疾病の処置など、胃および腸関連障害を予防または処置する方法が提供される。胃および腸関連障害には、例えば、潰瘍、胃炎、消化障害、吸収不良症候群、短腸症候群、盲管症候群、炎症性腸疾患、セリアックスプルー（例えば、グルテン誘発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、局所性腸炎（クローン病）、潰瘍性大腸炎、下痢に関連する過敏性腸症候群、小腸損傷、および短腸症候群が含まれる。

【０４３４】

本明細書では、放射線腸炎、感染性、または感染後腸炎、および毒性または他の化学療法剤による小腸損傷を予防または処置する方法が提供される。これは、下痢、腹部痙攣、および嘔吐などの化学療法の副作用を低減するため、かつ化学療法または放射線療法によってもたらされる、腸上皮の構造的かつ機能的損傷を低減するために、化学療法または放射線療法の過程の前、それらと同時に、またはそれらの後にペプチドコンジュゲートを投与することを必要とし得る。

【０４３５】

本明細書では、栄養失調、例えば消耗症候群悪液質（ｗａｓｔｉｎｇ　ｓｙｎｄｒｏｍｅ　ｃａｃｈｅｘｉａ）および食欲不振などの疾病を予防または処置する方法が提供される。

【０４３６】

本明細書では、ＧＬＰ－１受容体のモジュレーターおよび／または結合剤から恩恵を受ける疾患または疾病の予防または処置を必要とする対象の、ＧＬＰ－１受容体のモジュレーターおよび／または結合剤から恩恵受ける疾患または疾病を予防または処置する方法が提供され、該方法は、対象に、本明細書に記載のペプチドコンジュゲートを投与する工程を含む。

【０４３７】

本明細書では、ＧＬＰ－１／ＧＩＰ受容体のモジュレーターおよび／または結合剤から恩恵を受ける疾患または疾病の予防または処置を必要とする対象の、ＧＬＰ－１／ＧＩＰ受容体のモジュレーターおよび／または結合剤から恩恵を受ける疾患または疾病を予防または処置する方法が提供され、該方法は、対象に、本明細書に記載のペプチドコンジュゲートを投与する工程を含む。

【０４３８】

本明細書では、ＧＩＰ受容体のモジュレーターおよび／または結合剤から恩恵を受ける疾患または疾病の予防または処置を必要とする対象の、ＧＩＰ受容体のモジュレーターおよび／または結合剤から恩恵を受ける疾患または疾病を予防または処置する方法が提供さ

れ、該方法は、対象に、本明細書に記載のペプチドコンジュゲートを投与する工程を含む。

【０４３９】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるペプチドは、毎週、または約７日毎に投与される。いくつかの場合では、本明細書に開示されるペプチドは、隔週、または約１４日毎に投与される。

【０４４０】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるペプチドコンジュゲートは、毎週、または約７日毎に投与される。いくつかの場合では、本明細書に開示されるペプチドコンジュゲートは、隔週、または約１４日毎に投与される。

【０４４１】

併用

本明細書では、本明細書に記載されるペプチドまたはペプチドコンジュゲートと、１つ以上のさらなる治療剤を含む医薬組成物とが開示される。

【０４４２】

追加の治療剤は、１つ以上の他の糖尿病薬、ＤＰＰ４阻害剤、ＳＧＬＴ２阻害剤、低血糖薬（ｈｙｐｏｇｌｙｃｅｍｉｃ　ｄｒｕｇｓ）およびビグアニジン薬、インスリン分泌促進剤およびスルホニル尿素薬、ＴＺＤ薬、インスリンおよびインスリン類似体、ＦＧＦ２１および類似体、レプチンまたはレプチン類似体、アミリンおよびアミリン類似体、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、またはそれらの任意の組合せを含み得る。追加の治療剤はアスピリンであり得る。

【０４４３】

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み得る。インクレチンまたはその誘導体の非限定的な例には、ＧＬＰ－１、グルカゴン、オキシントモジュリン、エキセンジン－４、ＧＬＰ－２、ＧＩＰ、およびそれらの組合せが含まれる。

【０４４４】

いくつかの実施形態では、併用処置は、単剤の投与よりも優れたグルコース制御、食物摂取の低減、および体重減少を示す。いくつかの実施形態では、併用治療は、肥満患者における肥満外科手術の有益な効果を模倣する。

【０４４５】

組成物

本明細書では、本明細書に記載されるペプチドまたはペプチドコンジュゲートと、薬学的に許容される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。薬学的に許容される賦形剤またはビヒクルは、担体、賦形剤、希釈剤、抗酸化剤、保存剤、着色剤、香味剤および希釈剤、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、緩衝剤、抗菌剤、ならびに界面活性剤を含み得る。

【０４４６】

中性緩衝生理食塩水、または血清アルブミンと混合された生理食塩水は、適切な担体の例示である。医薬組成物は、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、または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、またはリジンなどのアミノ酸、　グルコース、マンノース、またはデキストリンを含む、単糖類、二糖類、および他の炭水化物、　ＥＤＴＡなどのキレート剤、　マンニトールまたは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、ならびに／あるいは、Ｔｗｅｅｎ、プルロニック、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含み得る。また、例として、適切な張性強化剤（ｔｏｎｉｃｉｔｙ　ｅｎｈａｎｃｉｎｇ　ａｇｅｎｔｓ）には、アルカリ金属ハロゲン化物（好ましくは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含まれる。適切な防腐剤には、塩化ベンザルコニウム、チメロサール、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、ソルビン酸などが含まれる。過酸化水素も

防腐剤として使用され得る。適切な共溶媒には、グリセリン、プロピレングリコール、およびＰＥＧが含まれる。適切な錯化剤には、カフェイン、ポリビニルピロリドン、β－シクロデキストリン、またはヒドロキシ－プロピル－β－シクロデキストリンが含まれる。適切な界面活性剤または湿潤剤には、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、チロキサパールなどが含まれる。緩衝液は、アセタート、ボレート、シトレート、ホスフェート、重炭酸塩、またはＴｒｉｓ－ＨＣｌなどの従来の緩衝液であり得る。酢酸緩衝液は約ｐＨ４～５．５であり得、Ｔｒｉｓ緩衝液は約ｐＨ７～８．５であり得る。追加の医薬品は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ，ｅｄ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，１９９０に記載されている。

【０４４７】

組成物は、液体形態または凍結乾燥（ｌｙｏｐｈｉｌｉｚｅｄ）もしくは凍結乾燥（ｆｒｅｅｚｅ－ｄｒｉｅｄ）形態であり得、１つ以上の凍結保護剤、賦形剤、界面活性剤、高分子量構造添加剤、および／または増量剤を含み得る。一実施形態では、スクロース、ラクトース、または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。通常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になるような量であるが、高張またはわずかに低張の製剤も適切であり得る。さらに、凍結乾燥保護剤の量は、凍結乾燥の際に、タンパク質の許容されない量の分解および／または凝集を防ぐのに充分である必要がある。凍結乾燥前製剤中の糖（例えば、スクロース、ラクトース、トレハロース）の例示的な凍結保護剤の濃度は、約１０ｍＭ～約４００ｍＭである。別の実施形態では、例えば、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）などの非イオン性界面活性剤および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、Ｔｒｉｔｏｎ）、 ドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）、 ラウレル硫酸ナトリウム（ｓｏｄｉｕｍ ｌａｕｒｙｌ ｓｕｌｆａｔｅ）、 ナトリウムオクチルグリコシド、 ラウリル－、ミリスチル－、リノレイル－、またはステアリル－スルホベタイン、 ラウリル－、ミリスチル－、リノレイル－、またはステアリル－サルコシン、 リノレイル、ミリスチル－、またはセチル－ベタイン、 ラウロアミドプロピル－、コカミドプロピル－、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－、またはイソステアラミドプロピル－ベタイン（例えば、ラウロアミドプロピル）、 ミリストアミドプロピル、パルミドプロピル、またはイソステアラミドプロピル－ジメチルアミン、 ナトリウムメチルココイル－、またはジナトリウムメチルオレイルタウレート、 ならびにＭＯＮＡＱＵＡＴ（商標）シリーズ（Ｍｏｎａ Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．，Ｐａｔｅｒｓｏｎ，Ｎ．Ｊ．）、ポリエチルグリコール、ポリプロピルグリコール、およびエチレンやプロピレングリコールのコポリマー（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃｓ、ＰＦ６８など）などの界面活性剤が含まれる。凍結乾燥前製剤中に存在し得る界面活性剤の例示的な量は、約０．００１～０．５％である。高分子量構造添加剤（例えば、充填剤、結合剤）には、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（二塩基性）、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、デキストレート、スクロース、チロース、アルファ化デンプン、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、液体グルコース、圧縮性糖、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、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、トラガカント微結晶性セルロース、デンプン、およびゼインが含まれ得る。高分子量構造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）が含まれ得る。

【０４４８】
組成物は、非経口投与に適切であり得る。例示的な組成物は、例えば、関節内、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、脳内（実質内（ｉｎｔｒａｐａｒｅｎｃｈｙｍａｌ））、脳室内、筋肉内、眼内、動脈内、または病変内経路などの、当業者に利用可能な任意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、薬学的に許容される保存剤を任意選択で含有する、無菌であり、発熱物質を含まない等張水溶液であり得る。

【０４４９】
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、オリーブ油などの植物油、および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。水性担体としては、生理食塩水および緩衝媒体を含む、水、アルコール／水溶液、乳濁液、または懸濁液が含まれる。非経口ビヒクルには、塩化ナトリウム溶液、リンゲルデキストロース、デキストロースおよび塩化ナトリウム、乳酸加リンゲル液、または固定油が含まれる。静脈内ビヒクルには、流体および栄養補充液、リンゲルデキストロースに基づくものなどの電解質補充液、が含まれる。例えば、抗菌剤、抗酸化剤、キレート剤、不活性ガスなど、保存剤および他の添加剤も存在し得る。一般的には、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅ，１６ｔｈ　Ｅｄ．，Ｍａｃｋ　Ｅｄｓ．，１９８０を参照されたい。

【０４５０】
本明細書に記載される医薬組成物は、生成物の局所濃度（例えば、ボーラス、デポー効果）および／または特定の局所環境における安定性もしくは半減期の増加を提供する方法で、制御または持続送達のために製剤化され得る。組成物は、本明細書に開示されるペプチドコンジュゲート、ポリペプチド、核酸、またはベクターの製剤を、ポリ乳酸、ポリグリコール酸などのポリマー化合物の粒子状調製物、ならびに生分解性マトリックス、注射用ミクロスフェア、マイクロカプセル粒子、マイクロカプセル、生体内分解性粒子ビーズ、リポソーム、および、後にデポー注射として送達することができる活性薬剤の制御放出または持続放出を提供する埋め込み型送達デバイス、などの薬剤とともに含むことができる。このような持続的または制御的送達手段を製剤化するための技術は公知であり、様々なポリマーが開発され、薬物の制御放出および送達のために使用されている。このようなポリマーは一般的に、生分解性かつ生体適合性である。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形成によって形成されるものを含むポリマーヒドロゲル、および温度またはｐＨ感受特性を有するヒドロゲルは、生物活性タンパク質剤（例えば、ペプチドコンジュゲート）を捕捉することに関連する緩い水性条件のため、薬物デポー効果を提供するために望ましいことであり得る。

【０４５１】
適切および／または好ましい医薬製剤は、意図される投与経路、送達形式、および所望の投与量に応じて、本開示および製剤技術の一般的な知識を考慮して決定され得る。投与の方法にかかわらず、有効用量は、患者の体重、体表面積、または臓器サイズに従って計算され得る。本明細書に記載される製剤のそれぞれを関与させる処置のための適切な投与量を決定するための計算のさらなる改良は、当該技術分野において日常的に行われ、当該技術分野において日常的に行われる作業の範囲内のものである。適切な投与量は、適切な用量－反応データ（ｄｏｓｅ－ｒｅｓｐｏｎｓｅ　ｄａｔａ）の使用を通して確認され得る。

【０４５２】
定義
本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」、および「該（ｔｈｅ）」は、文脈上明確に別段の指示がない限り、複数の言及を含む。したがって、例えば、「薬剤」への言及は、複数のそのような薬剤を含み、「細胞」への言及は、１つ以上の細胞（または複数の細胞）への言及、および当業者に公知であるその等価物などを含む。本明細書では、範囲が、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ついて使用される場合、範囲およびその中の特定の実施形態のすべての組合せおよび部分的組合せが含まれることが意図される。数または数値範囲に言及する場合、「約」という用語は、言及される数または数値範囲が、実験的変動性内（または統計的実験誤差内）の近似値であることを意味し、したがって、数または数値範囲は、いくつかの例では、記載される数または数値範囲の１％～１５％の間で変動するであろう。「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という用語（および「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」または「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」または「有する（ｈａｖｉｎｇ）」または「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」などの関連する用語）は、他の特定の実施形態、例えば、本明細書に記載される任意の物質の組成物、組成物、方法、またはプロセスなどの実施形態において、記載される特徴「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔ　ｏｆ）」または「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」ことを除外することを意図するものではない。

【０４５３】

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される場合、特に明記しない限り、次の用語は、以下に示される意味を有する。

【０４５４】

「アルキル」は、１～約１０個の炭素原子、または１～６個の炭素原子を有する、完全に飽和または不飽和であり得る直鎖もしくは分岐鎖炭化水素モノラジカルを指し、アルキル残基のｓｐ３－ハイブリダイズ炭素は、単結合によって分子の残りに結合している。飽和炭化水素モノラジカルの例には、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、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ｔｅｒｔ－アミルおよびヘキシル、ならびにヘプチル、オクチルなどのより長いアルキル基などが含まれるが、これらに限定されない。本明細書に記載される場合は常に、「C_1－C_6アルキル」などの数値範囲は、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、本定義はまた、数値範囲が指定されていない「アルキル」という用語の出現も包含する。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。アルキルが不飽和直鎖または分岐鎖炭化水素モノラジカルを指す場合、それは「アルケニル」または「アルキニル」として公知である。アルケニルは、二重結合についてシスまたはトランス立体配座のいずれかであり得、両方の異性体を含むと理解される必要がある。アルケニルの例には、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含まれるが、これらに限定されない。本明細書に記載される場合は常に、「C_2－C_6アルケニル」などの数値範囲は、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り得ることを意味するが、本定義はまた、数値範囲が指定されない「アルケニル」という用語の発生も包含する。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。アルキニルの例には、エチニル、２－プロピニル、２－などが含まれるが、これらに限定されない。本明細書に記載される場合は常に、「C_2－C_6アルキニル」などの数値範囲は、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り得ることを意味するが、本定義は

また、数値範囲が指定されていない「アルキニル」という用語の発生も包含する。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。本明細書において他に特に記載のない限り、アルキル基は、下記のように、任意選択で、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で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、任意選択で、オキソ、ハロゲン、－CN、－CF_3、－OH、－OMe、－NH_2、または－NO_2で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、任意選択で、オキソ、ハロゲン、－CN、－CF_3、－OH、または－OMeで置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、任意選択で、ハロゲンで置換される。

【０４５５】

「アルキレン」は、直鎖または分岐二価炭化水素鎖を指す。本明細書に記載される場合は常に、「C_1－C_6アルキレン」などの数値範囲は、アルキレンが、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、本定義はまた、数値範囲が指定されていない「アルキレン」という用語の出現を包含する。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。本明細書において他に特に記載のない限り、アルキレン基は、任意選択で、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で置換され得る。いくつかの実施形態では、アルキレンは、任意選択で、オキソ、ハロゲン、－CN、－CF_3、－OH、－OMe、－NH_2、または－NO_2で置換される。いくつかの実施形態では、アルキレンは、任意選択で、オキソ、ハロゲン、－CN、－CF_3、－OH、または－OMeで置換される。いくつかの実施形態では、アルキレンは任意選択で、ハロゲンで置換される。

【０４５６】

「アルコキシ」は、式OR_aのラジカルを指し、ここで、R_aは、定義されたアルキル基である。本明細書において他に特に記載のない限り、アルコキシ基は、任意選択で、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で置換される。いくつかの実施形態では、アルコキシは、任意選択で、オキソ、ハロゲン、－CN、－CF_3、－OH、－OMe、－NH_2、または－NO_2で置換される。いくつかの実施形態では、アルコキシは、任意選択で、オキソ、ハロゲン、－CN、－CF_3、－OH、または－OMeで置換される。いくつかの実施形態では、アルコキシは、任意選択で、ハロゲンで置換される。

【０４５７】

「アリール」は、水素、６～３０個の炭素原子、および少なくとも１個の芳香環を含む炭化水素環系から誘導されるラジカルを指す。アリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式環系であり得、縮合環系（シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環と縮合している場合、アリールは芳香族環原子により結合している）または架橋環系を含み得る。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。アリールラジカルには、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、ａｓ－インダセン、ｓ－インダセン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレアデン、ピレン、およびトリフェニレンの炭化水素環系から誘導されるアリールラジカルが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アリールはフェニルである。本明細書において他に特に記載のない限り、

アリールは、任意選択で、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で置換され得る。いくつかの実施形態では、アリールは、任意選択で、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＮＨ$_2$、または－ＮＯ$_2$で置換される。いくつかの実施形態では、アリールは、任意選択で、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＯＨ、または－ＯＭｅで置換される。いくつかの実施形態では、アリールは、任意選択で、ハロゲンで置換される。

【０４５８】

「シクロアルキル」は、安定し、部分的または完全に飽和した、単環式もしくは多環式の炭素環式環を指し、縮合環系（アリールまたはヘテロアリール環と縮合している場合、シクロアルキルは、非芳香族環原子を介して結合している）または架橋環系を含み得る。代表的なシクロアルキルには、３～１５個の炭素原子（Ｃ$_3$～Ｃ１５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$_3$－Ｃ５シクロアルキル）を有するシクロアルキル、または３～４個の炭素原子（Ｃ$_3$－Ｃ４シクロアルキル）が含まれるが、これらに限定されない。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には、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、およびシクロオクチルが含まれる。多環式シクロアルキルまたは炭素環には、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、ビシクロ［３．３．０］オクタン、ビシクロ［４．３．０］ノナン、ｃｉｓ－デカリン、ｔｒａｎｓ－デカリン、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、ビシクロ［２．２．２］オクタン、ビシクロ［３．２．２］ノナン、およびビシクロ［３．３．２］デカン、ならびに７，７ジメチルビシクロ［２．２．１］ヘプタニルが挙げられる。部分飽和シクロアルキルとしては、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、およびシクロオクテニルが含まれる。本明細書において他に特に記載のない限り、シクロアルキルは、任意選択で、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、任意選択で、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＮＨ$_2$または－ＮＯ$_2$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、任意選択で、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＯＨ、または－ＯＭｅ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、任意選択で、ハロゲンで置換される。

【０４５９】

「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。

【０４６０】

「ハロアルキル」は、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、上記定義の１つ以上のハロラジカルに置換された上記定義のアルキルラジカルを指す。

【０４６１】

「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員の部分飽和もしくは完全飽和環基を指す。代表的なヘテロシクロアルキルには、２～１５個の炭素原子（Ｃ$_2$－Ｃ１５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含まれるが、これらに限定されない。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。本明細書において他に特に記載のない限り、ヘテロシクロアルキルラジカルは、縮合環系（アリールまたはヘテロアリール環と縮合している場合、ヘテロシクロアルキルは、非芳香族環原子により結合している）または架橋環系を含み得る、単環式、二環式、三環式、または四環式環系であり得、ならびに、ヘテロシクロアルキルラジカル中の窒素原子、炭素原子、または硫黄原子は、任意選択で酸化され、窒素原子は、任意選択で四級化され得る。このようなヘテロシクロアルキル基の例には、アジリジニル、アゼチジニル、ジオキソラニル、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、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、および２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキルという用語はまた、単糖類、二糖類、およびオリゴ糖類を含むがこれらに限定されない、炭水化物の全ての環形を含む。特に断りのない限り、ヘテロシクロアルキルは、環中に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に言及する場合、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を構成する原子（すなわち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）の総数（ヘテロ原子を含む）と同じではない。部分飽和ヘテロシクロアルキルは、例えばジヒドロピロリルまたはテトラヒドロピリジンを含む。本明細書において他に特に記載のない限り、ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、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、任意選択で、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、任意選択で、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－CF_3、－ＯＨ、または－ＯＭｅ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、任意選択で、ハロゲンで置換される。

【０４６２】

「ヘテロアルキル」は、アルキルの１つ以上の骨格原子が、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、またはそ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おいて分子の残りに結合している。一態様では、ヘテロアルキルは、C_1－C_6ヘテロアルキルであり、ヘテロアルキルが、１～６個の炭素原子、および炭素以外の１つ以上の原子、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からなり、ヘテロアルキルが、ヘテロアルキルの炭素原子において分子の残りに結合している。本明細書において他に特に記載のない限り、ヘテロアルキルは、任意選択で、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、任意選択で、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－CF_3、－ＯＨ、－

ＯＭｅ、－ＮＨ$_2$または－ＮＯ$_2$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、任意選択で、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＯＨ、または－ＯＭｅ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、任意選択で、ハロゲンで置換される。

【０４６３】

「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つの芳香環とを含む、５～１４員環系ラジカルを指す。ヘテロアリールラジカルは、縮合環系（シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環と縮合している場合、ヘテロアリールは、芳香族環原子を介して結合している）または架橋環系を含み得る、単環式、二環式、三環式または四環式環系であり得、ならびに、ヘテロアリールラジカル中の窒素原子、炭素原子、または硫黄原子は、任意選択で、酸化され得、窒素原子は、任意選択で四級化され得る。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、５～１０員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、５～６員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは５員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは６員ヘテロアリールである。例としては、アゼピニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾインドリル、ベンゾジオキソリル、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、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキソリル、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（ベンゾチオフェニル）、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、ジベンゾチオフェニル、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－オキソアゼピニル、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、テトラアゾリル、トリアジニル、およびチオフェニル（すなわち、チエニル）が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書において他に特に記載のない限り、ヘテロアリールは、任意選択で、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で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＮＨ$_2$、または－ＮＯ$_2$で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＯＨ、または－ＯＭｅで置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲンで置換される。

【０４６４】

「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間の比較を指す。このような比較は、グローバルアラインメント（例えば、Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ－Ｗｕｎｓｃｈアルゴリズム）またはローカルアラインメント（例えば、Ｓｍｉｔｈ－Ｗａｔｅｒｍａｎ、Ｓｅｌｌｅｒｓ、または他のアルゴリズム）を含むがこれらに限定されない、当該技術分野で公知の任意の数のアラインメント方法を使用して測定される。パーセント同一性はしばしば、位置の隣接区間（ｃｏｎｔｉｇｕｏｕｓ ｓｅｃｔｉｏｎ ｏｆ ｐｏｓｉｔｉｏｎｓ）について、２つの配列のマッチする位置のパーセンテージを指し、２つの配列は、マッチする位置を最大化し、マッチしない位置のギャップを最小化するようにア

ラインメントする。いくつかの例では、アラインメントは、２つの配列間にギャップがないように行われる。いくつかの例では、アラインメントは、５％未満のギャップ、３％未満のギャップ、または１％未満のギャップをもたらす。配列比較またはアラインメントのさらなる方法も本開示と一致する。

【０４６５】

参照ポリペプチド配列に対するパーセント（％）配列同一性は、参照ポリペプチド配列中のアミノ酸残基と同一である候補配列中のアミノ酸残基のパーセントであり、配列をアラインし、かつ必要に応じてギャップを導入して最大パーセント配列同一性を達成した後のものであり、配列同一性の一部としていかなる保存的置換も考慮しないものである。パーセントアミノ酸配列同一性を決定する目的のためのアラインメントは、例えば、ＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、ＡＬＩＧＮ、またはＭｅｇａｌｉｇｎ（ＤＮＡＳＴＡＲ）ソフトウェアなどの公的に入手可能なコンピュータソフトウェアを使用して、公知の様々な方法で達成することができる。比較される配列の全長にわたって最大のアラインメントを達成するために必要なアルゴリズムを含め、配列をアラインメントするための適切なパラメータを決定することができる。しかしながら、本明細書の目的のために、パーセントアミノ酸配列同一性の値は、配列比較コンピュータプログラムＡＬＩＧＮ－２を使用して生成される。ＡＬＩＧＮ－２配列比較コンピュータプログラムは、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．によって作成され、ソースコードは、Ｕ．Ｓ．Ｃｏｐｙｒｉｇｈｔ　Ｏｆｆｉｃｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ　Ｄ．Ｃ．，２０５５９にユーザ文書とともに提出されており、これは、Ｕ．Ｓ．Ｃｏｐｙｒｉｇｈｔ　Ｒｅｇｉｓｔｒａｔｉｏｎ　Ｎｏ．ＴＸＵ５１００８７で登録されている。ＡＬＩＧＮ－２プログラムは、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．，Ｓｏｕｔｈ　Ｓａｎ　Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，Ｃａｌｉｆ．から公的に入手可能であるか、またはソースコードからコンパイルされ得る。ＡＬＩＧＮ－２プログラムは、デジタルＵＮＩＸ　Ｖ４．０Ｄを含むＵＮＩＸオペレーティングシステムでの使用のためにコンパイルされる必要がある。すべての配列比較パラメータは、ＡＬＩＧＮ－２プログラムによって設定され、変化しない。ＡＬＩＧＮ－２がアミノ酸配列比較のために使用される状況では、所与のアミノ酸配列Ａの、所与のアミノ酸配列Ｂへの、所与のアミノ酸配列Ｂとの、または所与のアミノ酸配列Ｂに対する、パーセントアミノ酸配列同一性（これは、代替的に、所与のアミノ酸配列Ｂに対する、所与のアミノ酸配列Ｂとの、または所与のアミノ酸配列Ｂに対するあるパーセントアミノ酸配列同一性を有するか、または含む、所与のアミノ酸配列Ａとして表現できる）は、以下、除算Ｘ／Ｙの１００倍として計算され、Ｘは、ＡおよびＢのそのプログラムのアラインメントにおける配列アラインメントプログラムＡＬＩＧＮ－２によって、同一のマッチとしてスコア化されたアミノ酸残基の数であり、Ｙは、Ｂ中のアミノ酸残基の総数である。アミノ酸配列Ａの長さがアミノ酸配列Ｂの長さに等しくない場合、ＡのＢに対するパーセントアミノ酸配列同一性が、ＢのＡに対するパーセントアミノ酸配列同一性と等しくならないことは、理解されるであろう。特に明記されない限り、本明細書で使用される全てのパーセントアミノ酸配列同一性値は、ＡＬＩＧＮ－２コンピュータプログラムを使用して直前の段落に記載されるように得られる。

【０４６６】

「薬学的に許容される」は、連邦政府または州政府の規制当局によって承認または承認可能であることか、あるいはヒトを含む動物における使用についてｔｈｅ　Ｕ．Ｓ．　Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａもしくは他の一般的に認められている薬局方に列挙されていることを指す。

【０４６７】

「薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容され、かつ親化合物の所望の薬理活性を有する化合物の塩を指す。

【０４６８】

「薬学的に許容される賦形剤、担体、またはアジュバント」は、本開示の少なくとも１つの抗体と共に対象に投与され得、かつその薬理活性を破壊せずに、治療量の化合物を送達するのに充分な用量で投与した場合に非毒性である、賦形剤、担体またはアジュバント

を指す。
【０４６９】
「薬学的に許容されるビヒクル」は、本開示の少なくとも１つの抗体がそれとともに投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤、または担体を指す。
【０４７０】
「処置する（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」または「処置（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」または「処置すること（ｔｏ　ｔｒｅａｔ）」あるいは「緩和する（ａｌｌｅｖｉａｔｉｎｇ）」または「緩和すること（ｔｏ　ａｌｌｅｖｉａｔｅ）」などの用語は、１）診断された病態または障害を治癒させ、減速させ、その症状を軽減し、および／またはその進行を停止させる治療手段、ならびに／あるいは、２）標的とする病理学的状態または障害の発症を予防および／または遅延させる予防的（ｐｒｏｐｈｙｌａｃｔｉｃ）もしくは予防的（ｐｒｅｖｅｎｔａｔｉｖｅ）手段を指し得る。「処置」とは、処置される個体または細胞の自然経過を変化させる試みにおける臨床的介入を指し、予防のために、または臨床病理の経過中に行うことができる。処置の望ましい効果としては、疾患の発生または再発の予防、症状の緩和、および疾患の任意の直接的または間接的な病理学的結果を弱めること、転移の予防、疾患の進行速度の減少、疾患状態の改善または緩和、および寛解もしくは予後の改善が挙げられる。したがって、処置を必要とする者には、既に障害がある者、障害を有する傾向がある者、および、障害を予防すべき者が含まれ得る。
【０４７１】
「アミノ酸」は、天然に存在するアミノ酸および合成アミノ酸、ならびに天然に存在するアミノ酸と同様に機能するアミノ酸類似体およびアミノ酸模倣体を指す。天然に存在するアミノ酸は、遺伝暗号によってコードされるアミノ酸、ならびに後に修飾されるアミノ酸、例えば、ヒドロキシプロリン、γ－カルボキシグルタミン酸塩、およびＯ－ホスホセリンである。アミノ酸類似体は、天然に存在するアミノ酸と同じ基本化学構造（ｂａｓｉｃ　ｃｈｅｍｉｃａｌ　ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ）、例えば、水素、カルボキシル基、アミノ基、およびＲ基に結合しているα炭素、例えば、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチオニンメチルスルホニウムを有する化合物を指す。このような類似体は、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する場合があるが、天然に存在するアミノ酸と同じ基本化学構造を保持する。アミノ酸模倣体は、アミノ酸の一般的な化学構造とは異なる構造を有するが、天然に存在するアミノ酸と同様に機能する化合物を指す。
【０４７２】
「障害」または「疾患」は、物質／分子（例えば、本明細書に開示されるペプチドコンジュゲート）または本明細書に開示される方法を用いた処置から恩恵を受ける状態を指す。これは、哺乳動物を問題の障害にかかりやすくさせる病理学的状態を含む慢性および急性の障害または疾患を含む。
【０４７３】
処置の目的のための「哺乳動物」は、ヒト、げっ歯類（例えば、マウスおよびラット）、およびサル、　家畜および家畜動物（ｄｏｍｅｓｔｉｃ　ａｎｄ　ｆａｒｍ　ａｎｉｍａｌｓ）、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ウサギなどの、動物園の動物、スポーツ用動物、実験用動物、またはペット動物を含む、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、イヌ、げっ歯類、またはサルから選択される。いくつかの実施形態では、処置を必要とする疾患または疾病を有する対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、処置を必要とする疾患または疾病を有する対象は、コンパニオンアニマルである。いくつかの実施形態では、処置を必要とする疾患または疾病を有する対象は、イヌである。いくつかの実施形態では、処置を必要とする疾患または疾病を有する対象は、ネコである。
【０４７４】
「調節する（ｍｏｄｕｌａｔｅ）」は、タンパク質受容体に結合するペプチドの能力を指す。いくつかの実施形態では、モジュレーターは、受容体のリガンドである。いくつか

の実施形態では、モジュレーターはアゴニストである。いくつかの実施形態では、モジュレーターはアンタゴニストである。例えば、ＧＬＰ－１受容体を調節するペプチドは、ＧＬＰ－１受容体（ＧＬＰ－１Ｒ）に結合する。例えば、ＧＣＧ受容体を調節するペプチドは、ＧＣＧ受容体（ＧＣＧＲ）に結合する。例えば、ＧＩＰ受容体を調節するペプチドは、ＧＩＰ受容体（ＧＩＰＲ）に結合する。例えば、ＰＹＹ受容体を調節するペプチドは、ＰＹＹ受容体（ＰＹＹＲ）に結合する。非限定的な例として、ＧＬＰ－１受容体を調節するペプチドは、ＧＬＰ－１Ｒアゴニストである。非限定的な例として、ＧＬＰ－１受容体およびＧＣＧ受容体の両方を調節するペプチドは、デュアルＧＬＰ－１Ｒ／ＧＣＧＲアゴニストである。非限定的な例として、ＧＬＰ－１受容体およびＧＩＰ受容体の両方を調節するペプチドは、デュアルＧＬＰ－１Ｒ／ＧＩＰＲアゴニストである。非限定的な例として、ＰＹＹ受容体を調節するペプチドは、ＰＹＹＲアゴニストである。

【０４７５】

「非修飾ペプチド」は、非修飾配列（野生型ペプチド）またはステープルなしの修飾配列のいずれかを指す。

【実施例】

【０４７６】

標準的な固相ペプチド合成（ＳＰＰＳ）技術によってペプチドを合成し、ＨＰＬＣによって精製した。

【０４７７】

特に断りのない限り、全ての試薬は商業的供給業者から購入し、さらに精製することなく使用した。空気もしくは水分感受性試薬または中間体を含む全ての反応は、窒素またはアルゴンの不活性雰囲気下で行った。使用した溶媒はすべてＨＰＬＣグレードのものであった。反応を、ＫＭｎＯ４の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、ＬＣ－ＭＳによって、または薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）によってモニタリングした。

【０４７８】

フラッシュクロマトグラフィー精製を、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）Ｒｆ（Ｔｅｌｅｄｙｎｅ　Ｉｓｃｏ）でのシリカゲルプレパックカラム（４０μｍ、Ｔｅｌｅｄｙｎｅ　ＩｓｃｏからのＲｅｄｉＳｅｐ（登録商標）Ｒｆ）で行った。精製された最終化合物は、単一および対称ピークとして溶出された（それによって、≧９５％の純度が確認された）。セミ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、流量：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、流量：２０ｍＬ／分）を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２００　ＨＰＬＣで行った。

【０４７９】

d_6－ＤＭＳＯ、$CDCl_3$、またはCD_3ODにおける、^1Hおよび^{13}C　ＮＭＲスペクトルを、Ｂｒｕｋｅｒ　４００システムで記録した。化学シフトは、内部標準としてテトラメチルシランを用いて百万分率（ｐｐｍ）で与えられる。略語は以下、ｓ＝シングレット（ｓｉｎｇｌｅｔ）、ｄ＝ダブレット（ｄｏｕｂｌｅｔ）、ｔ＝トリプレット（ｔｒｉｐｌｅｔ）、ｑ＝カルテット（ｑｕａｒｔｅｔ）、ｐ＝ペンテット（ｐｅｎｔｅｔ）、ｍ＝マルチプレット（ｍｕｌｔｉｐｌｅｔ）、ｄｄ＝ダブレットのダブレット（ｄｏｕｂｌｅｔ　ｏｆ　ｄｏｕｂｌｅｔｓ）、ｂｒ＝ブロード（ｂｒｏａｄ）のように使用される。カップリング定数（Ｊ値）は、ヘルツ（Ｈｚ）で与えられる。低分解能質量スペクトルを、Ｐｈｅｍｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｏｍｅｇａ　Ｃ１８カラム（Ｃ１８、１００Å孔径、１．６μｍ粒径、５０×２．１ｍｍ、流量：０．４ｍＬ／分）を備えたＷａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣで記録した。溶媒：Ａ－H_2O+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。

【０４８０】

高分解能質量スペクトル（ＨＲＭＳ）を、Ａｅｒｉｓ Ｗｉｄｅｐｏｒｅカラム（ＸＢ－Ｃ８、３．６μｍ粒径、１５０×２．１ｍｍ、流量：０．５ｍＬ／分）を備えたＡｇｉｌｅｎｔ １２００ Ｓｅｒｉｅｓ Ａｃｃｕｒａｔｅ Ｍａｓｓ Ｔｉｍｅ－ｏｆ－Ｆｌｉｇｈｔ（ＴＯＦ）で記録した。溶媒：Ａ－H_2O+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％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。

【０４８１】

クロロトリチルクロリド樹脂のローディング（ｌｏａｄｉｎｇ）のための一般プロトコルＡ

アミノ酸、樹脂、およびＤＩＥＡ（７０μＬ、４００μｍｏｌ）を５ｍＬのＤＭＦ中で混合し、３０分間撹拌することによって、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（ｉｖＤｄｅ）－ＯＨ（６０ｍｇ、１００μｍｏｌ）を、２－クロロトリチルクロリド樹脂（Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ）（１００ｍｇ、８０μｍｏｌ）にカップリングした。次いで、樹脂をＤＭＦ（３×）、ＤＣＭ（３×）で洗浄し、CH_3OH／ＤＣＭ／ＤＩＥＡ（８：１：１）で１０分間処理し、未反応の塩化トリチル部位をキャップし、真空下で乾燥させ、デシケーター内で保存した。

【０４８２】

Ｆｍｏｃ保護基の脱保護のための一般プロトコルＢ

樹脂にＤＭＦ（２０％）中のピペリジンを添加した。混合物を５分間振盪し、排出した。新鮮な２０％ピペリジンを添加し、この時点で混合物を１５分間振盪した。ニンヒドリンおよび／またはＴＮＢＳ試験の陽性が観察された。次いで、樹脂をＤＭＦ（３×）、ＤＣＭ（３×）で洗浄した。

【０４８３】

ｉｖＤｄｅ保護基の脱保護のための一般プロトコルＣ

ＤＭＦおよびＤＣＭで洗浄した後、樹脂をＤＭＦ中の２％ヒドラジン（５ｍＬ、２×１５分）で処理した。ニンヒドリンおよび／またはＴＮＢＳ試験の陽性が観察された。次いで、樹脂をＤＭＦ（３×）、ＤＣＭ（３×）で洗浄した。

【０４８４】

ペプチドカップリングの一般プロトコルＤ

樹脂を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中のカップリング試薬ＨＡＴＵ（３．３当量）およびＤＩＥＡ（３．３当量）を用いて、指定のカルボン酸誘導体（３当量）で２時間処理するか、またはニンヒドリンおよび／もしくはＴＮＢＳ試験の陰性が観察されるまで繰り返した。次いで、樹脂をＤＭＦ（３×）、ＤＣＭ（３×）で洗浄した。

【０４８５】

樹脂上ブロモアセチル化（ｏｎ－ｒｅｓｉｎ ｂｒｏｍｏａｃｅｔｙｌａｔｉｏｎ）のための一般プロトコルＥ

次いで、樹脂を、２００ｍＬのＤＣＭ中のブロモ酢酸無水物（２．４当量）およびＤＩＥＡ（２．６当量）で３０分間処理した。

【０４８６】

クロロトリチル樹脂からのペプチドの切断のための一般プロトコルＦ

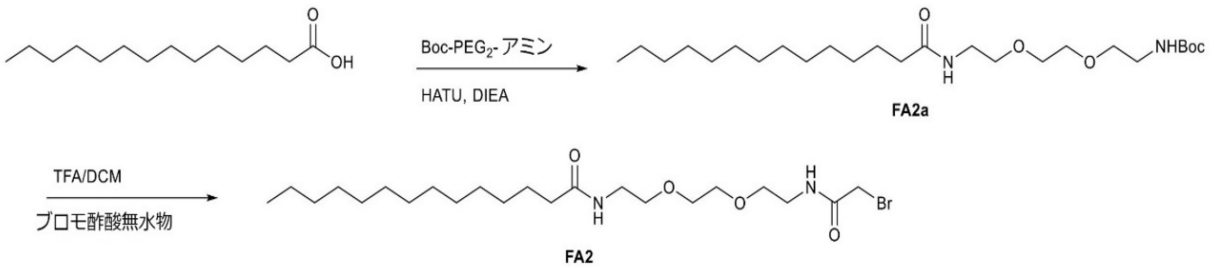
樹脂をＤＣＭ（３×）で洗浄し、生成物を、１０％H_2Oおよび１０％トリイソプロピルシランを含有するＤＣＭ中、５ｍＬの１０％ＴＦＡを用いて１時間かけて樹脂から切断した。

【０４８７】

実施例１：脂肪酸コンジュゲーション試薬（ＦＡ２）の合成。

【０４８８】

【化１５８】



【０４８９】

中間体ＦＡ２ａ．ミリスチン酸（０．４６ｇ、２ｍｍｏｌ）を５ｍＬのＤＭＦに溶解した。ＨＡＴＵ（０．８ｇ、２．１ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．４ｍＬ、２．２ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＢｏｃ－ＮＨ－ＰＥＧ$_2$－ＣＯＯＨ（０．５ｇ、２ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応混合物を６時間撹拌し、溶媒を除去した。生成物をＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。有機層を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、冷却したＨＣｌ（１Ｍ）、およびブラインで連続して洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、０．８１ｇのｔｅｒｔ－ブチル　（２－（２－（２－テトラデカンアミドエトキシ）エトキシ）エチル）カルバメート（ＦＡ２ａ）を白色固形物として９０％の生成物収率で得た。ＭＳ（ＥＳ$^+$）ｍ／ｚ　４５９．６（［Ｍ+Ｈ］$^+$）、計算値ＭＷ４５８．４。

【０４９０】

ＦＡ２．ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＦＡ２ａ（０．２３ｇ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（２ｍＬ）で２時間処理した。混合物を濃縮し、続いて、０℃で、１０ｍＬのＤＣＭ中のブロモ酢酸無水物（０．１４ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．１７ｍＬ、１ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応混合物を２時間撹拌し、溶媒を除去した。生成物をＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和ＮａＨＣＯ$_3$、冷却したＨＣｌ（１Ｍ）、およびブラインで連続して洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、０．２ｇのＦＡ２を白色固形物として８３％の生成物収率で得た。ＭＳ（ＥＳ$^+$）ｍ／ｚ　４８０．４（［Ｍ+Ｈ］$^+$）、計算値ＭＷ４７９．５。

【０４９１】

実施例２：Ｌ１の合成

【０４９２】

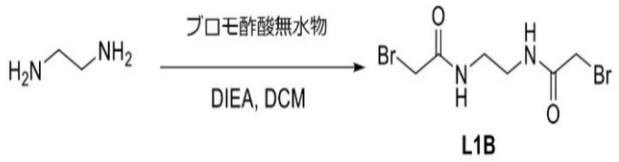
【化１５９】



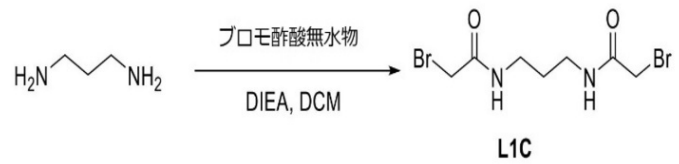
【０４９３】

０℃のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の１，４－ジアミノブタン（８０μＬ、０．７９５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（２７６μＬ、１．５９ｍｍｏｌ、２当量）を添加し、続いて、１ｍＬのＤＣＭに溶解したブロモ酢酸無水物（４１３ｇ、１．５９ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。次いで、反応混合物を０℃で３０分間、室温で１．５時間撹拌し、溶媒を除去した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｌ１を白色固形物として得た（１６２ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ、６１％）。ＭＳ（ＥＳ$^+$）ｍ／ｚ３３１．０（［Ｍ+Ｈ］$^+$）．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_4$）δ　３．９４（ｓ、４Ｈ）、３．４０－３．３０（ｍ、４Ｈ）、１．６８（ｐ、Ｊ＝３．

５Ｈｚ、４Ｈ）。
【０４９４】
実施例３：Ｌ１Ｂの合成
【０４９５】
【化１６０】



【０４９６】
０℃のＤＣＭ（５ｍＬ）中の１，２－エチレンジアミン（３０μＬ、０．４４８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（１７２μＬ、０．９８５ｍｍｏｌ、２．２当量）を添加し、続いて１ｍＬのＤＣＭに溶解したブロモ酢酸無水物（２３３ｍｇ、０．８９７ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。次いで、反応混合物を０℃で３０分間、室温で１．５時間撹拌し、溶媒を除去した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｌ１Ｂを白色固形物として得た（４３．９ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ、３２％）。ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）　ｍ／ｚ　３０２．５５（［Ｍ+Ｈ］$^{+}$）、３０４．５４（［Ｍ+Ｈ］$^{+}$）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ２．４９（ｓ、４Ｈ）、２．０６（ｓ、４Ｈ）。
【０４９７】
実施例４：Ｌ１Ｃの合成
【０４９８】
【化１６１】



【０４９９】
０℃のＤＣＭ（５ｍＬ）中の１，３－ジアミノプロパン（３０μＬ、０．３５９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（１３８μＬ、０．７８９ｍｍｏｌ、２．２当量）を添加し、続いて１ｍＬのＤＣＭに溶解したブロモ酢酸無水物（１８６ｍｇ、０．７１８ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。次いで、反応混合物を０℃で３０分間、室温で１．５時間撹拌し、溶媒を除去した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、Ｌ１Ｃを白色固形物として得た（６０．８ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、５３％）。ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）　ｍ／ｚ　３１６．３２（［Ｍ+Ｈ］$^{+}$）、３１８．６（［Ｍ+Ｈ］$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ３．８６（ｓ、４Ｈ）、３．２７（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、４Ｈ）、１．７４（ｐ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）。
【０５００】
実施例５：Ｌ１Ｄの合成
【０５０１】

【化１６２】



【０５０２】

０℃のＤＣＭ（１５ｍＬ）中の１，７－ジアミノヘキサン（６５ｍｇ、０．４９９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（２０８μＬ、１．１９７ｍｍｏｌ、２．４当量）を添加し、続いて１ｍＬのＤＣＭに溶解したブロモ酢酸無水物（２５９ｍｇ、０．９９８ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。次いで、反応混合物を０℃で３０分間、室温で１．５時間撹拌し、溶媒を除去した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｌ１Ｄを白色固形物として得た（１２０ｍｇ、０．３２２ｍｍｏｌ、６４％）。ＭＳ（ＥＳ$^{+}$） ｍ／ｚ ３７２．７１（［Ｍ+Ｈ］$^{+}$）、３７４．７０（［Ｍ+３Ｈ］$^{+}$）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ６．５５（ｓ、２Ｈ）、３．９１（ｓ、４Ｈ）、３．３０（ｑ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、４Ｈ）、１．５６（ｐ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、４Ｈ）、１．４５－１．２９（ｍ、６Ｈ）。

【０５０３】

実施例６：Ｌ１Ｅの合成

【０５０４】

【化１６３】



【０５０５】

０℃のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の１，１１－ジアミノウンデカン（４８ｍｇ、０．２５７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（１０８μＬ、０．６１６ｍｍｏｌ、２．４当量）を添加し、続いて１ｍＬのＤＣＭに溶解したブロモ酢酸無水物（１３４ｍｇ、０．５１５ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。次いで、反応混合物を０℃で３０分間、室温で１．５時間撹拌し、溶媒を除去した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｌ１Ｅを白色固形物として得た（６２．３ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ、５６％）。ＭＳ（ＥＳ$^{+}$） ｍ／ｚ ４２８．３３（［Ｍ+Ｈ］$^{+}$）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ６．５３（ｓ、２Ｈ）、３．９１（ｓ、４Ｈ）、３．３０（ｑ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、４Ｈ）、１．５７（ｑ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、４Ｈ）、１．４２－１．２０（ｍ、１４Ｈ）。

【０５０６】

実施例７：Ｌ１Ｆの合成

【０５０７】

【化１６４】



【０５０８】

０℃のＤＣＭ（２０ｍＬ）中のカダベリン（４８ｍｇ、０．２５７ｍｍｏｌ、１当量）

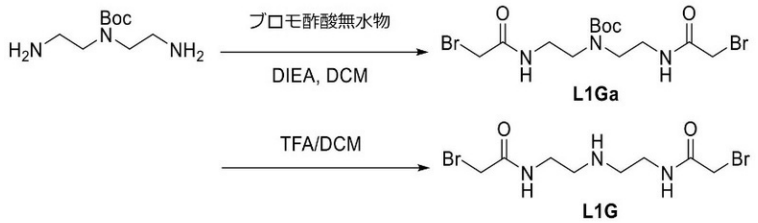
の溶液に、ＤＩＥＡ（２８４μＬ、１．６３ｍｍｏｌ、２．４当量）を添加し、続いて１ｍＬのＤＣＭに溶解したブロモ酢酸無水物（３５３ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。次いで、反応混合物を０℃で３０分間、室温で１．５時間撹拌し、溶媒を除去した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、Ｌ１Ｆを白色固形物として得た（１５６ｍｇ、０．４５３ｍｍｏｌ、６６％）。ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）ｍ／ｚ　３４４．６５（［Ｍ+Ｈ］$^{+}$）、３４６．６４（［Ｍ+Ｈ］$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ３．８３（ｓ、４Ｈ）、３．２３（ｑ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、４Ｈ）、１．５７（ｐ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、４Ｈ）、１．４４－１．３３（ｍ、２Ｈ）。

【０５０９】

実施例８：Ｌ１Ｇの合成

【０５１０】

【化１６５】



【０５１１】

中間体Ｌ１Ｇａ

０℃のＤＣＭ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルビス（２－アミノエチル）カルバメート（１６７ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（３４２μＬ、１１．９６ｍｍｏｌ、２．４当量）を添加し、続いて１ｍＬのＤＣＭに溶解したブロモ酢酸無水物（４２６ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。次いで、反応混合物を０℃で３０分間、室温で１．５時間撹拌し、溶媒を除去した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、Ｌ１Ｇａを白色固形物として得た（２８９ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ、７９％）。ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）　ｍ／ｚ　４４５．７１（［Ｍ+Ｈ］$^{+}$）、４４７．７（［Ｍ+Ｈ］$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ３．８５（ｓ、４Ｈ）、３．３９（ｓ、９Ｈ）、１．５０（ｓ、１０Ｈ）。

【０５１２】

Ｌ１Ｇ

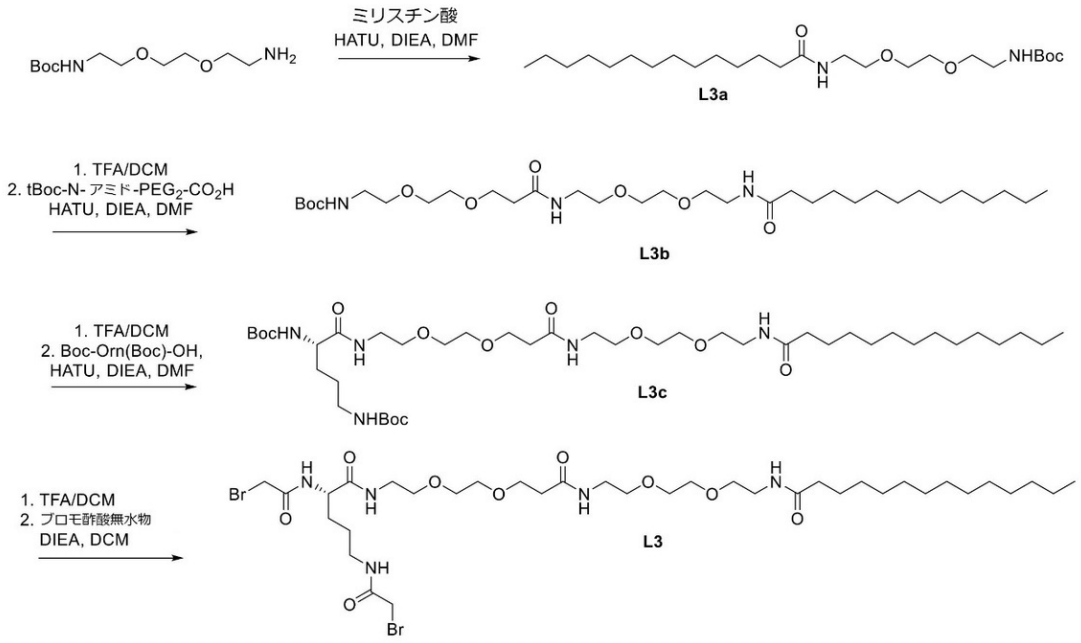
化合物Ｌ１Ｇａ（２０ｍｇ）をＴＦＡ／ＤＣＭ（１：１、ｖ／ｖ、２ｍＬ）に溶解し、室温で３０分間撹拌し、蒸発させ（ヘキサンと共蒸発）、化合物Ｌ１Ｇを油状物として得た。生成物をさらなる工程で直接使用した。ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）　ｍ／ｚ　３４５．２（［Ｍ+Ｈ］$^{+}$）。

【０５１３】

実施例９：Ｌ３の合成

【０５１４】

【化１６６】



【０５１５】

中間体Ｌ３ａ

ミリスチン酸（１８４ｍｇ、０．８０５ｍｍｏｌ、１当量）を４ｍＬのＤＭＦに溶解した。ＨＡＴＵ（３２１ｍｇ、０．８４５ｍｍｏｌ、１．１当量）およびＤＩＥＡ（１５４μＬ、０．８８５ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加し、続いてＢｏｃ－ＮＨ－ＰＥＧ$_2$－ＣＯＯＨ（２００ｍｇ、０．８０５ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。次いで、反応混合物を１．５時間撹拌し、溶媒を除去した。生成物をＥｔＯＡｃに溶解した。有機層を１Ｍ　ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、およびブラインで連続して洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、所望の化合物Ｌ３ａを白色固形物として得た（２５４ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ、６９％）。^{1}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$_R$＝２．２１分（Ａｇｉｌｅｎｔ）。ＭＳ（ＥＳ$^+$）　ｍ／ｚ　４５９．６（［Ｍ＋Ｈ］$^+$）。

【０５１６】

中間体Ｌ３ｂ

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物Ｌ３ａ（２４２ｍｇ、０．５２７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、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た。ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解したＢｏｃＮＨ－ＰＥＧ$_2$－ＣＯ$_2$Ｈ（１４６ｍｇ、０．５２７ｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（２２４ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。ＤＭＦ中の脱保護化合物Ｌ３ａおよびＤＩＥＡ（１８３μＬ、１．０５ｍｍｏｌ、２当量）を反応混合物に加えた。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。有機層を１Ｍ　ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、およびブラインで連続して洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、所望の化合物Ｌ３ｂを油状物（１２９ｍｇ、０．２０９ｍｍｏｌ、４０％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ６．７６（ｓ、１Ｈ）、６．１９（ｓ、１Ｈ）、５．２９（ｓ、１Ｈ）、３．７６（ｔ、Ｊ＝５．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．６９－３．６２（ｍ、８Ｈ）、３．５７（ｄｔ、

Ｊ＝１２．３、５．０Ｈｚ、６Ｈ）、３．４８（ｄｔ、Ｊ＝１０．４、５．５Ｈｚ、４Ｈ）、３．３３（ｓ、２Ｈ）、２．５１（ｔ、Ｊ＝５．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．２０（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、２Ｈ）、１．９０－１．７５（ｍ、４Ｈ）、１．６４（ｐ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、２Ｈ）、１．４６（ｓ、９Ｈ）、１．３３－１．２２（ｍ、１７Ｈ）。

【０５１７】

中間体Ｌ３ｃ

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物Ｌ３ｂ（１２９ｍｇ、０．２０９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、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た。ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解したＢｏｃ－Ｏｒｎ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（６９ｍｇ、０．２０９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（８８ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。ＤＭＦ中の脱保護化合物Ｌ３ｂおよびジイソプロピルエチルアミン（７３μＬ、０．４１９ｍｍｏｌ、２当量）を反応混合物に加えた。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。有機層を１Ｍ　ＨＣｌ、飽和$NaHCO_3$、およびブラインで連続して洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、所望の化合物Ｌ３ｃを油状物として得た（１３７ｍｇ、０．１６４ｍｍｏｌ、７８％）。t_R＝４．０７分（Ａｇｉｌｅｎｔ）。ＭＳ（ES^+）　ｍ／ｚ　８３２．９（$[M+H]^+$）。^1H ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）　δ　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、５．５Ｈｚ、７Ｈ）、３．５３－３．３６（ｍ、６Ｈ）、３．２９－３．００（ｍ、２Ｈ）、２．５１（ｔ、Ｊ＝５．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．２０（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、２Ｈ）、２．００－１．７４（ｍ、６Ｈ）、１．７１－１．５１（ｍ、５Ｈ）、１．４５（ｓ、１８Ｈ）、１．３５－１．２２（ｍ、２１Ｈ）。

【０５１８】

Ｌ３

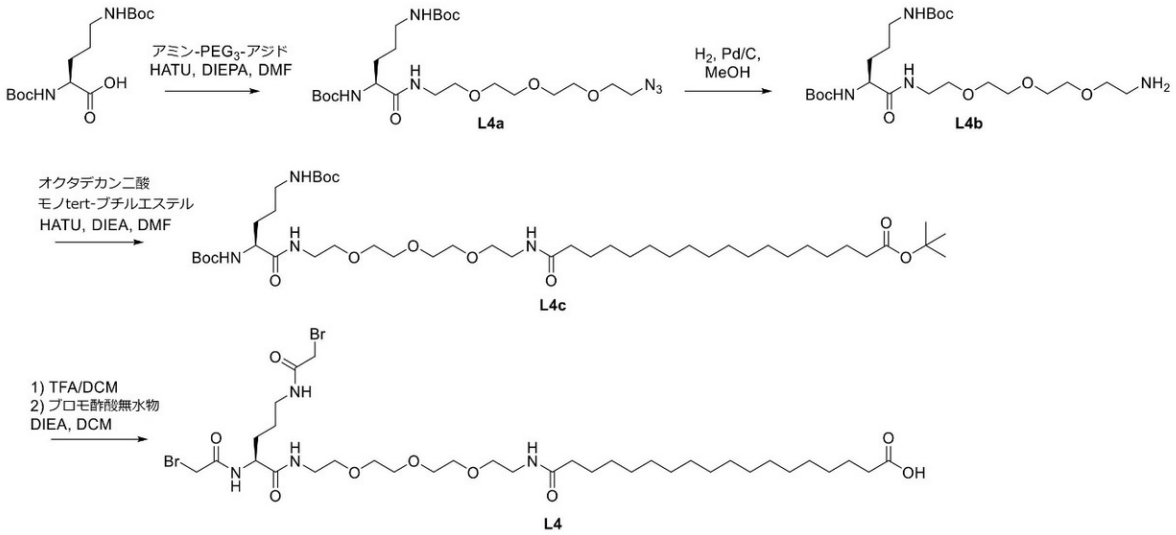
ＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物Ｌ３ｃ（１３７ｍｇ、０．１６５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、ＴＦＡ（２ｍＬ）で３０分間処理した。混合物を濃縮し、ヘキサンと共蒸発させ、１０ｍＬのＤＣＭに溶解し、０℃で冷却した。ＤＩＥＡ（１１５μＬ、０．６６ｍｍｏｌ、４当量）を添加し、続いて１ｍＬのＤＣＭに溶解したブロモ酢酸無水物（８５．８ｇ、０．３３ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。次いで、反応混合物を０℃で３０分間、室温で１．５時間撹拌し、溶媒を除去した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、Ｌ３を白色固形物として得た（５６ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ、３９％）。ＭＳ（ES^+）　ｍ／ｚ　８７２．４（$[M+H]^+$）、８７４．３（$[M+H]^+$）。

【０５１９】

実施例１０：Ｌ４の合成

【０５２０】

【化１６７】



【０５２１】

中間体Ｌ４ａ

ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解したＢｏｃ－Ｏｒｎ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（５９５ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、１ｍＬのＤＭＦに溶解したＨＡＴＵ（７５０ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ、１．１当量）、ＤＩＥＡ（３４３μＬ、１．９７ｍｍｏｌ、１．１当量）、およびアミン－ＰＥＧ$_3$－Ｎ$_3$（３９１ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。生成物をＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を１Ｍ ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、ブラインで連続して洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、所望の化合物Ｌ４ａを油状物として得た（５５８ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、５８％）。ＭＳ（ＥＳ$^+$） ｍ／ｚ ５３３．１３（[Ｍ+Ｈ]$^+$）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ６．８２（ｓ、１Ｈ）、５．２５（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．７５（ｓ、１Ｈ）、４．１９（ｓ、１Ｈ）、３．７６－３．６０（ｍ、１０Ｈ）、３．５７（ｔ、Ｊ＝５．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．４３（ｔ、Ｊ＝４．６Ｈｚ、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）。

【０５２２】

中間体Ｌ４ｂ

無水ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の化合物Ｌ４ａ（５４８ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン下で、Ｐｄ／Ｃ（１０．９ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加し、アルゴンをＨ$_2$に置き換えた。反応混合物を室温で６時間撹拌し、セライトで濾過し、蒸発させて、化合物Ｌ４ｂを油状物として得た（５１６ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、定量的）。生成物をさらに精製することなく使用した。

【０５２３】

中間体Ｌ４ｃ

ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解したオクタデカン二酸モノｔｅｒｔ－ブチルエステル（３７０ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、１ｍＬのＤＭＦに溶解したＨＡＴＵ（３８７ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、１．１当量）、ＤＩＥＡ（１８６μＬ、１．０７ｍｍｏｌ、２当量）および化合物Ｌ４ｂ（５１６ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。生成物をＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を１Ｍ ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、ブラインで連続して洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、所望

の化合物Ｌ４ｃを油状物として得た（６９７ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ、７９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ６．９４（ｓ、１Ｈ）、６．４２（ｓ、１Ｈ）、４．８１（ｓ、１Ｈ）、４．２０（ｓ、１Ｈ）、３．６５（ｄ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、８Ｈ）、３．５９（ｄｔ、Ｊ＝９．７、５．１Ｈｚ、４Ｈ）、３．５１－３．３５（ｍ、４Ｈ）、３．３１－３．１８（ｍ、１Ｈ）、３．１７－３．０６（ｍ、１Ｈ）、２．２０（ｑ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、４Ｈ）、１．８７（ｓ、４Ｈ）、１．７１－１．５３（ｍ、６Ｈ）、１．４５（ｓ、２６Ｈ）、１．２６（ｓ、２４Ｈ）。

【０５２４】

Ｌ４

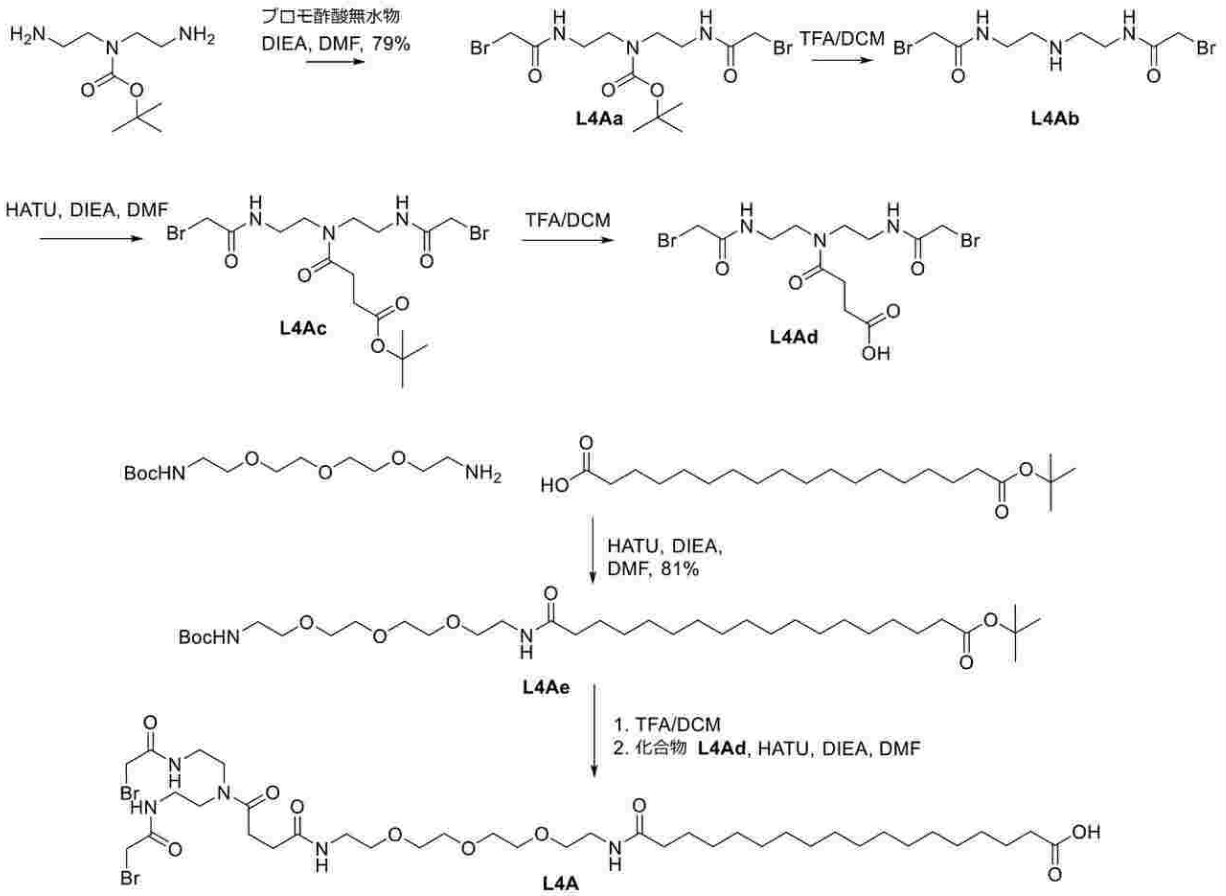
ＤＣＭ（２ｍＬ）中のＬ４ｃ（４２２ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、ＴＦＡ（２ｍＬ）で３０分間処理した。混合物を濃縮し、ヘキサンと共蒸発させ、２０ｍＬのＤＣＭに溶解し、０℃で冷却した。ＤＩＥＡ（３２７μＬ、１．９６ｍｍｏｌ、４当量）を添加し、続いて１ｍＬのＤＣＭに溶解したブロモ酢酸無水物（２５４ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。次いで、反応混合物を０℃で３０分間、室温で１．５時間撹拌し、溶媒を除去した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｌ４を白色固形物として得た（５３ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ、１２％）。ＭＳ（ＥＳ$^{+}$） ｍ／ｚ ８４５．０８（［Ｍ+Ｈ］$^{+}$）、８４７．０７（［Ｍ+Ｈ］$^{+}$） ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$） 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＝７．５Ｈｚ、２Ｈ）、２．１７（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、１．８６－１．７３（ｍ、１Ｈ）、１．７２－１．４５（ｍ、８Ｈ）、１．３７－１．１９（ｍ、２８Ｈ）。

【０５２５】

実施例１１：Ｌ４Ａの合成

【０５２６】

【化１６８】



【０５２７】

中間体Ｌ４Ａａ

０℃のＤＣＭ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルビス（２－アミノエチル）カルバメート（５００ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＩＥＡ（１．０２ｍＬ、５．８８ｍｍｏｌ、２当量）の溶液に、ブロモ酢酸無水物（１ｍＬのＤＣＭ中、１．３１ｇ、５．０４ｍｍｏｌ、２．０５当量）を滴下した。反応混合物を０℃で３０分間、ＲＴで２時間撹拌し、真空中で蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、生成物を油状物として得た（８８３ｍｇ、８１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ１．５０（ｓ、９Ｈ）、３．３９（ｓ、８Ｈ）、３．８５（ｓ、４Ｈ）、ｔ$_{R}$＝１．０４分。ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）　ｍ／ｚ　４４５．７１／４４７．７０（［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）。

【０５２８】

中間体Ｌ４Ａｂ

ＤＣＭ／ＴＦＡ（１：１、ｖ／ｖ）中の化合物Ｌ４Ａａ（１当量）の溶液を室温で３０分間撹拌し、真空中で濃縮した（ヘプタンと共蒸発させた）。化合物Ｌ４Ａｂを、精製せずに、さらなる工程に直接使用した。ｔ$_{R}$＝０．５８分。ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）　ｍ／ｚ　３４５．６５／３４７．６７（［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）。

【０５２９】

中間体Ｌ４Ａｃ

モノ－ｔｅｒｔ－ブチルスクシネート（１．０５当量）のＤＭＦ溶液に、ＨＡＴＵ（１．０５当量）を添加した。反応混合物を室温で５分間撹拌した。化合物Ｌ４ＡｂおよびＤＩＥＡ（４当量）をＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解し、反応混合物に添加した。反応物を室温で一晩撹拌し、ＡｃＯＥｔで希釈した。有機相をＨＣｌ　１Ｎ、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$の溶液で洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、生成物を油状物として得られた。ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）　ｍ／ｚ　５０１．５２／５０

３．８０（［M+H］$^{+}$）。

【０５３０】

中間体Ｌ４Ａｄ

ＤＣＭ／ＴＦＡ（１：１、ｖ／ｖ）中の化合物Ｌ４Ａｃ（１当量）の溶液を、室温で３０分間撹拌し、真空中で濃縮した（ヘプタンと共蒸発させた）。化合物Ｌ４Ａｄを、精製せずに、さらなる工程で直接使用した。t_R＝０．５７分。ＭＳ（ＥＳ$^{+}$） ｍ／ｚ ４４５．７１／４４７．７３（［M+H］$^{+}$）。

【０５３１】

中間体Ｌ４Ａｅ

オクタデカン二酸モノ－ｔｅｒｔ－ブチルエステル酸（２００ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ、１当量）を５ｍＬのＤＭＦに溶解した。ＨＡＴＵ（２２５ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ、１．１当量）およびＤＩＥＡ（１０３μＬ、０．５９ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加し、続いてＢｏｃ－ＮＨ－ＰＥＧ$_3$－ＮＨ$_2$（１５７．８ｇ、０．５４ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。次いで、反応混合物を３時間撹拌し、溶媒を除去した。生成物をＥｔＯＡｃに溶解した。有機層を飽和ＮａＨＣＯ$_3$、１Ｍ ＨＣｌ、ブラインで連続して洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、所望の生成物Ｌ４Ａｅを白色固形物として得た（２８１ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ、８１％）。ＭＳ（ＥＳ$^{+}$） ｍ／ｚ ６４５．５（［M+H］$^{+}$）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ３．７６－３．６１（ｍ、８Ｈ）、３．６３－３．５４（ｍ、４Ｈ）、３．４８（ｑ、Ｊ＝５．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．３４（ｓ、２Ｈ）、２．２０（ｄｔ、Ｊ＝９．８、７．６Ｈｚ、４Ｈ）、１．６７－１．５５（ｍ、４Ｈ）、１．４９－１．４４（ｍ、１７Ｈ）、１．３０（ｓ、６Ｈ）、１．３０－１．２４（ｍ、１９Ｈ）。

【０５３２】

Ｌ４Ａ

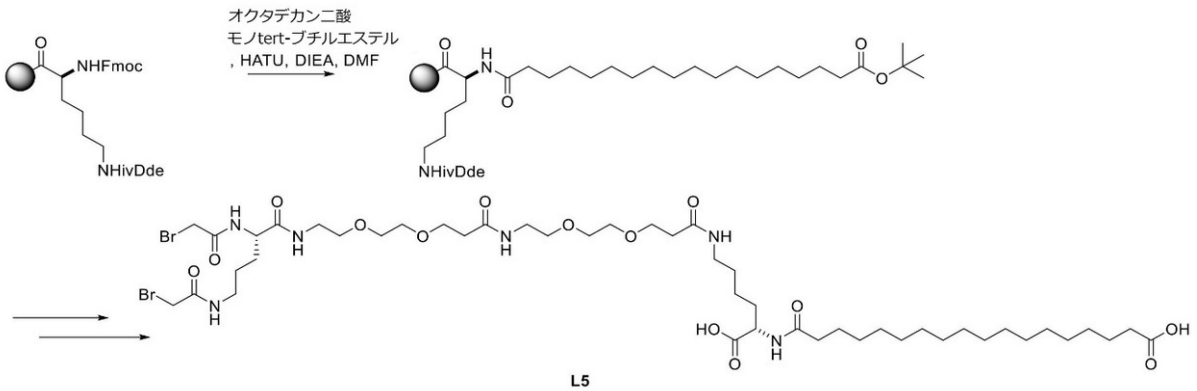
ＤＣＭ中の化合物Ｌ４Ａｅの溶液を、ＴＦＡで３０分間処理した。混合物を濃縮し、ヘプタンと共蒸発させ、ＤＭＦに溶解し、ＤＭＦ中の化合物Ｌ４Ａｄ、ＨＡＴＵ、およびＤＩＥＡの溶液に加えた。反応混合物を３時間撹拌し、セミ分取ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物Ｌ４Ａを得た。

【０５３３】

実施例１２：Ｌ５の合成

【０５３４】

【化１６９】



【０５３５】

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$_2$－プロピオン酸）、Ｂ、Ｄ（Ｆｍｏｃ－ＰＥＧ$_2$－プロピオン酸）、Ｂ、Ｄ（Ｆｍｏｃ－Ｏｒｎ（Ｆｍｏｃ）－ＯＨ）、Ｂ、Ｅ、Ｆ。

【０５３６】

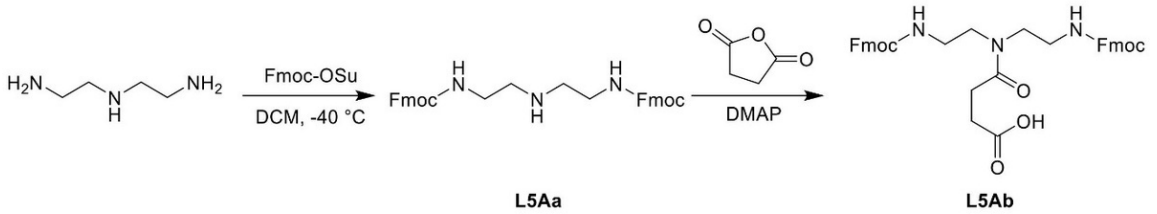
粗製物を、質量検出を用いるセミ分取ＨＰＬＣにより精製して、生成物Ｌ５を白色固形物として得た（７３ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ、１１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ４．３６（ｔｄ、Ｊ＝８．９、５．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．８９（ｑ、Ｊ＝１１．４Ｈｚ、２Ｈ）、３．８２（ｓ、２Ｈ）、３．７４（ｔ、Ｊ＝６．２　Ｈｚ、２Ｈ）、３．６０（ｓ、４Ｈ）、３．５４（ｔ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．３７（ｑ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．２９－３．１１（ｍ、５Ｈ）、２．４４（ｔ、Ｊ＝６．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．２６（ｄｔ、Ｊ＝１２．３、７．５Ｈｚ、４Ｈ）、１．８９－１．７７（ｍ、２Ｈ）、１．７６－１．４９（ｍ、１０Ｈ）、１．４８－１．３８（ｍ、２Ｈ）、１．３７－１．２５（ｍ、２５Ｈ）。

【０５３７】

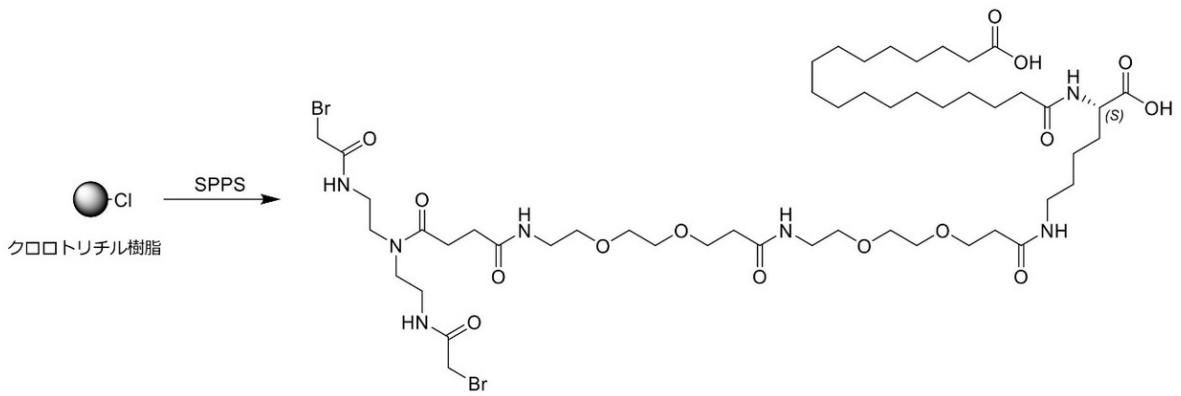
実施例１３：Ｌ５ＡおよびＣ２０Ｌ５Ａの合成

【０５３８】

【化１７０】



L5Aa　　L5Ab



L5A

【０５３９】

中間体Ｌ５Ａａ

ＤＣＭ（２００ｍＬ）中のＦｍｏｃ－ＯＳｕ（１３１ｇ、３８８ｍｍｏｌ）の溶液を、－４０℃、Ｎ$_{2}$下で、ＤＣＭ（２００ｍＬ）中のジエチレントリアミン（２０ｇ、１９４ｍｍｏｌ）の溶液に滴下し、２時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。溶液中の粗生成物を、精製せずに、さらなる工程に直接使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．８８（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、４Ｈ）、７．６８（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、４Ｈ）、７．４３－７．２４（ｍ、１０Ｈ）、４．３０（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、４Ｈ）、４．２１（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ）、３．０６（ｄ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、４Ｈ）、２．５７（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、４Ｈ）。ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）　ｍ／ｚ　５４８．２（［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）。

【０５４０】

中間体Ｌ５Ａｂ

ＤＣＭ（４００ｍＬ）中の化合物Ｌ５Ａａ（１０６ｇ、１９４ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｄ

ＭＡＰ（４．７４ｇ、３８．８ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン－２，５－ジオン（６７．９ｇ、６７８ｍｍｏｌ）を添加し、２５℃で１４時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。反応混合物に、１Ｎ　ＨＣｌをｐＨ＝５～６となるまで添加し、１５分間撹拌し、有機相を分離し、次いで有機相を水および飽和ＮａＣｌ（５００ｍＬ）で洗浄し、水相をＤＣＭ（５００ｍＬ）で２回抽出した。合わせたＤＣＭを無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（８０：０－５：１）を溶離液として用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物Ｌ５Ａｂ（５７．６ｇ、収率４５％）を白色固形物粉末として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．０９（ｓ、１Ｈ）、７．８７（ｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、４Ｈ）、７．６６（ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、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$^+$）　ｍ／ｚ　６４８．２（［Ｍ+Ｈ］$^+$）。

【０５４１】

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$_2$－プロピオン酸）、Ｂ、Ｄ（Ｆｍｏｃ－ＰＥＧ$_2$－プロピオン酸）、Ｂ、Ｄ（化合物Ｌ５Ａｂ）、Ｂ、Ｅ、Ｆ。

【０５４２】

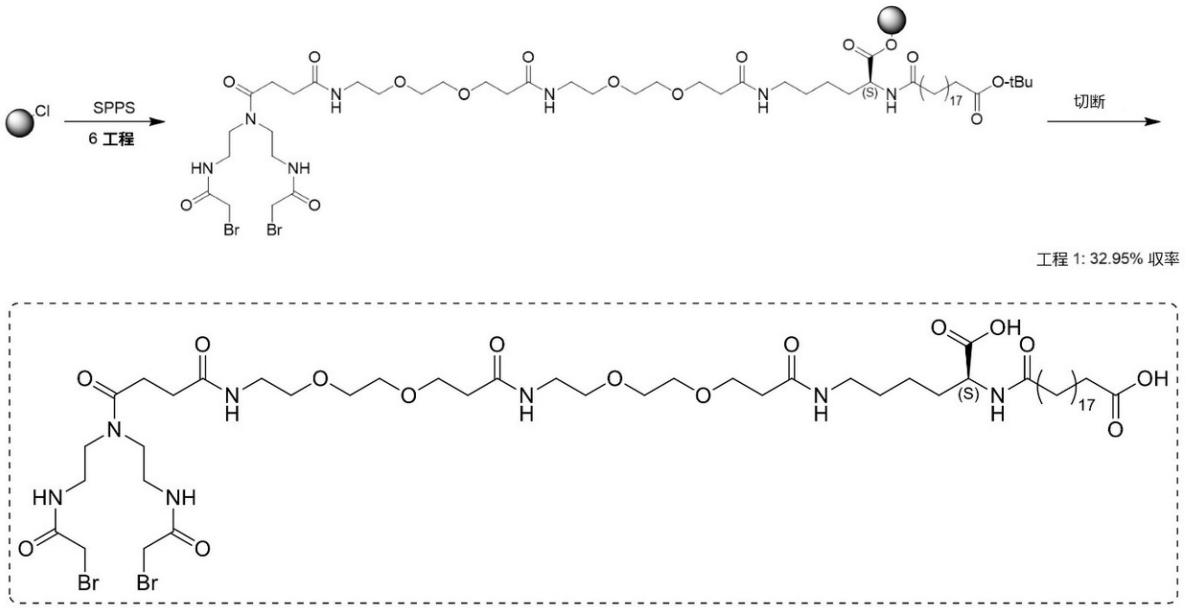
粗製物を、ＨＰＬＣにより精製して、生成物Ｌ５Ａを白色固形物として得た（５．２ｇ、収率１１％）。ＭＳ（ＥＳ$^+$）　ｍ／ｚ　１１８８．５（［Ｍ+Ｈ］$^+$）。

【０５４３】

Ｃ２０Ｌ５Ａの合成

【０５４４】

【化１７１】



化合物 1

標準的なＦｍｏｃ化学を用いてペプチドを合成した。

１）樹脂の調製：１－クロロ－２－［クロロ（ジフェニル）メチル］ベンゼン（８．００ｍｍｏｌ、２．００当量、Ｓｕｂ　１．００ｍｍｏｌ／ｇ）に、ＤＣＭ（５０．０ｍＬ）中のＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｄｄｅ）－ＯＨ（２．１３ｇ、４．００ｍｍｏｌ、１．００当量）およびＤＩＥＡ（２．７６ｍＬ、１６．０ｍｍｏｌ、４．００当量）を添加した。混合

物を２０℃、２時間、N_2で撹拌し、次いでＭｅＯＨ（８．０ｍＬ）を添加し、N_2でさらに３０分間撹拌した。樹脂をＤＭＦ（１００ｍＬ）＊５で洗浄した。次いで、ＤＭＦ中の２０％ピペリジン（１００ｍＬ）を添加し、混合物を２０℃、１５分間、N_2で撹拌した。次いで、混合物を濾過して樹脂を得た。樹脂をＤＭＦ（１００ｍＬ）×５で洗浄し、濾過して樹脂を得た。
２）カップリング：ＤＭＦ（３０．００ｍＬ）中の２０－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２０－オキソオクタデカン酸（３．１９、８．００ｍｍｏｌ、２．００当量）、ＨＢＴＵ（２．８９ｇ、７．６０ｍｍｏｌ、１．９０当量）、およびＤＩＥＡ（２．０６ｇ、１６．０ｍｍｏｌ、２．７６ｍＬ、４．００当量）の溶液を樹脂に添加し、２０℃、２０分間、N_2で撹拌した。次いで、樹脂をＤＭＦ（５０．０ｍＬ）＊５で洗浄した。
３）３％ヒドラジン水和物／ＤＭＦを添加し、１５分＊２で反応させる。排出し、ＤＭＦ（１００ｍＬ＊５）で洗浄する。
４）以下のアミノ酸について工程２を繰り返す：（３）
【０５４５】
【表４】

注記：

#	材料	カップリング試薬
3	3-[2-[2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)エトキシ]エトキシ]プロパン酸 (2.00 当量)	HBTU (1.90 当量) および DIPEA (4.00 当量)

５）脱保護：ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の２０％ピペリジンを添加し、樹脂をN_2で３０分間撹拌した。
樹脂をＤＭＦ（１００ｍＬ＊５）で洗浄し、濾過して樹脂を得た。
６）以下のアミノ酸のカップリングについて、上記工程２および５を繰り返す：（４～６）
【０５４６】
【表５】

注記：

4	3-[2-[2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)エトキシ]エトキシ]プロパン酸 (2.00 当量)	HBTU (1.90 当量) および DIPEA (4.00 当量)
5	4-[ビス[2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)エチル]アミノ]-4-オキソ-ブタン酸 (1.20 当量)	HATU (1.20 当量) および DIPEA (2.40当量)
6	2-ブロモ酢酸 (8.00 当量)	HOBt (4.00 当量) および DIC (8.00 当量)

ペプチド切断および精製：
１）切断緩衝液（ｃｌｅａｖａｇｅ　ｂｕｆｆｅｒ）（９０．０％ＴＦＡ／２．５％ＴＩＳ／２．５％Ｈ２Ｏ／５％メチルスルファニルベンゼン）を、側鎖保護ペプチドを含むフラスコに室温で添加し、２．００時間撹拌する。
２）ペプチドを冷イソプロピルエーテルで沈殿させた。
３）濾過し、濾過ケーキを収集する。
４）イソプロピルエーテルをさらに２回洗浄する。
５）粗ペプチドを真空下で２時間乾燥させる。
粗ペプチドを分取ＨＰＬＣ（Ａ：H_2O中の０．０７５％ＴＦＡ、Ｂ：ＡＣＮ）により精製して、最終生成物である化合物１（１．８５ｇ、１．３２ｍｍｏｌ、収率３２．９５％

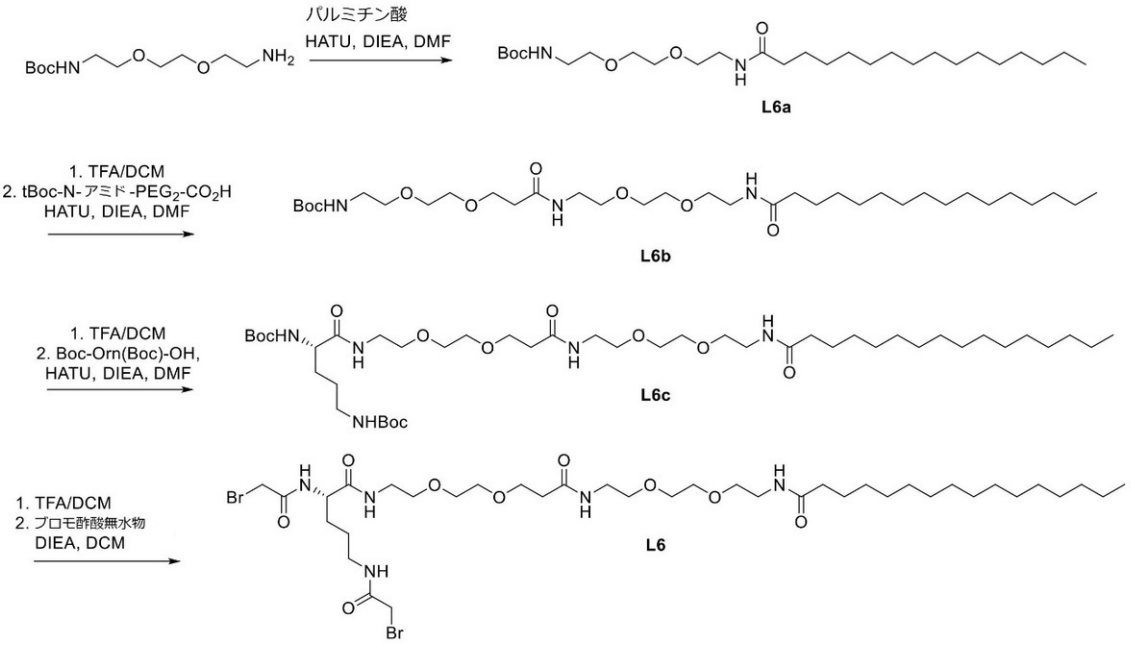
、純度８６．６５％）をオフホワイトの固形物として得た。

【０５４７】

実施例１４：Ｌ６の合成

【０５４８】

【化１７２】



【０５４９】

中間体Ｌ６ａ

パルミチン酸（２３５ｍｇ、０．９１９ｍｍｏｌ、１．０５当量）を、４ｍＬのＤＭＦに溶解した。ＨＡＴＵ（３４９ｍｇ、０．９１９ｍｍｏｌ、１．０５当量）およびＤＩＥＡ（１６７μＬ、０．９６３ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加し、続いてＢｏｃ－ＮＨ－ＰＥＧ$_2$－ＮＨ$_2$（２００ｍｇ、０．８７５ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。次いで、反応混合物を２時間撹拌し、溶媒を除去した。生成物をＥｔＯＡｃに溶解した。有機層を、１Ｍ　ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、ＨＣｌ、およびブラインで連続して洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の化合物Ｌ６ａを白色固形物として得た（４１２ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ、９７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ６．１７（ｓ、１Ｈ）、５．０７（ｓ、１Ｈ）、３．５８（ｓ、４Ｈ）、３．５３（ｔ、Ｊ＝５．０Ｈｚ、３Ｈ）、３．４３（ｑ、Ｊ＝５．３Ｈｚ、２Ｈ）、３．３６－３．２１（ｍ，２Ｈ）、２．１５（ｔ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、２Ｈ）、１．６６－１．５４（ｍ、２Ｈ）、１．３２－１．１５（ｍ、２６Ｈ）、０．８４（ｔ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、３Ｈ）。

【０５５０】

中間体Ｌ６ｂ

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物Ｌ６ａ（４１２ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、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た。ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解したＢｏｃＮＨ－ＰＥＧ$_2$－ＣＯ$_2$Ｈ（２５８ｍｇ、０．９３１ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（３５３ｍｇ、０．９３１ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。ＤＭＦ中の脱保護化合物Ｌ６ａおよびＤＩＥＡ（２９４μＬ、１．６９ｍｍｏｌ、２当量）を反応混合物に加えた。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。有機層を、１Ｍ　ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、ＨＣｌ、およびブラインで連続して洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、所望の化合物Ｌ６ｂを油状物（３２９ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ、６０％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ

、クロロホルム－ｄ）δ６．７９（ｓ、１Ｈ）、６．２８（ｓ、１Ｈ）、５．２８（ｓ、１Ｈ）、３．６８（ｔ、Ｊ＝５．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．６１－３．４４（ｍ、１４Ｈ）、３．３８（ｐ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、４Ｈ）、３．２４（ｑ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、２Ｈ）、２．４２（ｔ、Ｊ＝５．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．１１（ｔ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、２Ｈ）、１．５５（ｐ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、１．３８（ｓ、９Ｈ）、１．３２－１．１０（ｍ、２４Ｈ）、０．８１（ｔ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、３Ｈ）。

【０５５１】

中間体Ｌ６ｃ

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物Ｌ６ｂ（３２９ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、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た。ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解したＢｏｃ－Ｏｒｎ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（１８６ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（２１３ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。ＤＭＦ中の脱保護化合物Ｌ６ｂおよびＤＩＥＡ（１７７μＬ、１．０２ｍｍｏｌ、２当量）を、反応混合物に加えた。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。有機層を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、１Ｍ　ＨＣｌおよびブラインで連続して洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、所望の化合物Ｌ６ｃを油状物として得た（３２６ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ、９４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ７．１８（ｓ、１Ｈ）、６．９２（ｓ、１Ｈ）、６．４８（ｓ、１Ｈ）、５．６１（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．０８（ｔ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、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＝５．９Ｈｚ、２Ｈ）、２．１０（ｄ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、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＝６．７Ｈｚ、３Ｈ）。

【０５５２】

Ｌ６

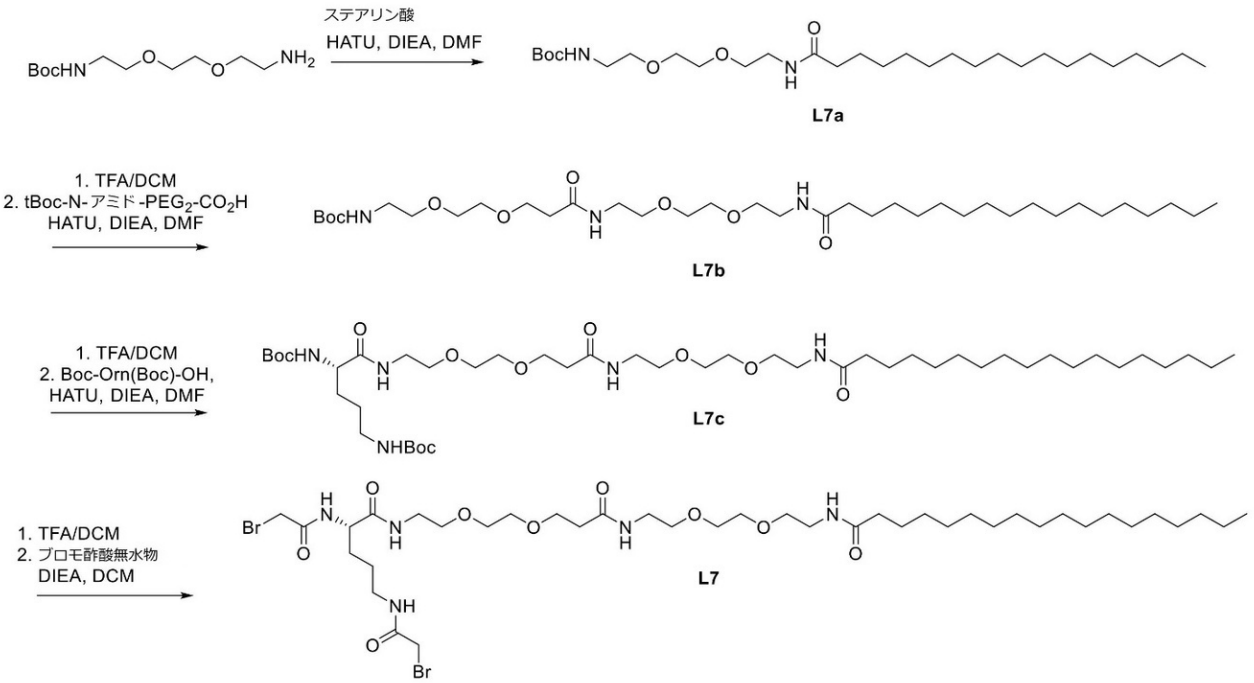
ＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物Ｌ６ｃ（１００ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、ＴＦＡ（２ｍＬ）で３０分間処理した。混合物を濃縮し、ヘキサンと共蒸発させ、１０ｍＬのＤＣＭに溶解し、０℃で冷却した。ＤＩＥＡ（８０．８μＬ、０．４６ｍｍｏｌ、４当量）を添加し、続いて１ｍＬのＤＣＭに溶解したブロモ酢酸無水物（６１．９ｍｇ、０．２３８ｍｍｏｌ、２．０５当量）を添加した。次いで、反応混合物を０℃で３０分間、室温で１．５時間撹拌し、溶媒を除去した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｌ６を白色固形物として得た（５０．１ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、４０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_4$）δ４．３９（ｄｄ、Ｊ＝８．４、５．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．９１（ｑ、Ｊ＝１１．４Ｈｚ、２Ｈ）、３．８４（ｓ、２Ｈ）、３．７６（ｔ、Ｊ＝６．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．６３（ｄ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、８Ｈ）、３．５７（ｑ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、６Ｈ）、３．４３－３．３６（ｍ、６Ｈ）、３．２５（ｔ、Ｊ＝１３．９、６．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．４９（ｔ、Ｊ＝６．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．２１（ｔ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、２Ｈ）、１．９１－１．７９（ｍ、１Ｈ）、１．７５－１．５３（ｍ、５Ｈ）、１．４２－１．２５（ｍ、２４Ｈ）、０．９２（ｔ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、３Ｈ）。

【０５５３】

実施例１５：Ｌ７の合成

【０５５４】

【化１７３】



【０５５５】

中間体Ｌ７ａ

ステアリン酸（２６１ｍｇ、０．９１９ｍｍｏｌ、１．０５当量）を、４ｍＬのＤＭＦに溶解した。ＨＡＴＵ（３４９ｍｇ、０．９１９ｍｍｏｌ、１．０５当量）およびＤＩＥＡ（１６７μＬ、０．９６３ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加し、続いてＢｏｃ－ＮＨ－ＰＥＧ$_2$－ＮＨ$_2$（２００ｍｇ、０．８７５ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。次いで、反応混合物を２時間撹拌し、溶媒を除去した。生成物をＥｔＯＡｃに溶解した。有機層を、１Ｍ　ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、およびブラインで連続して洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の化合物Ｌ７ａを白色固形物として得た（４３０ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ、９５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　３．６９－３．５９（ｍ、４Ｈ）、３．５６（ｔ、Ｊ＝５．１Ｈｚ、４Ｈ）、３．４６（ｑ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．４０－３．２３（ｍ、２Ｈ）、２．１８（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、１．６２（ｔ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、２Ｈ）、１．４５（ｓ、９Ｈ）、１．３５－１．１９（ｍ、３０Ｈ）、０．８８（ｔ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、４Ｈ）。

【０５５６】

中間体Ｌ７ｂ

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物Ｌ７ａ（４２６ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、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た。ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解したＢｏｃＮＨ－ＰＥＧ$_2$－ＣＯ$_2$Ｈ（２６６ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（３６６ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。ＤＭＦ中の脱保護化合物Ｌ７ａおよびＤＩＥＡ（３０４μＬ、１．７５ｍｍｏｌ、２当量）を、反応混合物に加えた。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。有機層を、１Ｍ　ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、およびブラインで連続して洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、所望の化合物Ｌ７ｂを油状物として得た（３６０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ、６１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ６．７５（ｓ、１Ｈ）、６．１８（ｓ、１Ｈ）、５．２６（ｓ、１Ｈ）、３．７５（ｔ、Ｊ＝５．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．６９－３．５２（ｍ、１４Ｈ）、３．４７（ｐ、Ｊ＝５．４Ｈｚ、４Ｈ），３．３３（ｑ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、２Ｈ）、２．５０（ｔ、

Ｊ＝５．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．１９（ｔ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、２Ｈ）、２．０７（ｓ、１Ｈ）、１．６３（ｐ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、２Ｈ）、１．４６（ｓ、９Ｈ）、１．３７－１．１９（ｍ、２９Ｈ）、０．８９（ｔ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、３Ｈ）。

【０５５７】

中間体Ｌ７ｃ

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物Ｌ７ｂ（３６０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、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た。ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解したＢｏｃ－Ｏｒｎ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（１９５ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（２２３ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。ＤＭＦ中の脱保護化合物Ｌ７ｂおよびＤＩＥＡ（１８６μＬ、１．０７ｍｍｏｌ、２当量）を、反応混合物に加えた。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。有機層を１Ｍ　ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、およびブラインで連続して洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、所望の化合物Ｌ７ｃを油状物として得た（３７３ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ、７８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ７．１４（ｓ、１Ｈ）、６．８４（ｓ、１Ｈ）、６．３５（ｓ、１Ｈ）、５．５３（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、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＝５．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．１７（ｔ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、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＝６．９Ｈｚ、３Ｈ）。

【０５５８】

Ｌ７

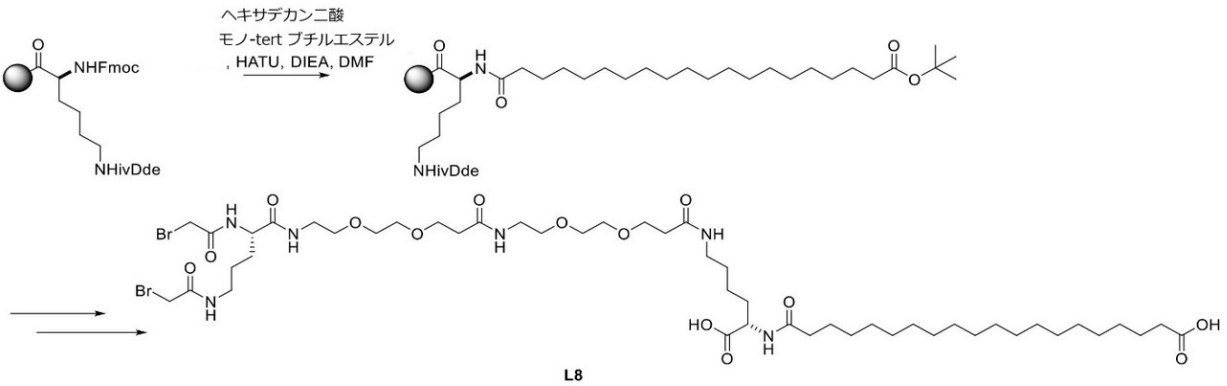
ＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物Ｌ７ｃ（１００ｍｇ、０．１１２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、ＴＦＡ（２ｍＬ）で３０分間処理した。混合物を濃縮し、ヘキサンと共蒸発させ、１０ｍＬのＤＣＭに溶解し、０℃で冷却した。ＤＩＥＡ（７８μＬ、０．４４ｍｍｏｌ、４当量）を添加し、続いて１ｍＬのＤＣＭに溶解したブロモ酢酸無水物（６２ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、２．０５当量）を添加した。次いで、反応混合物を０℃で３０分間、室温で１．５時間撹拌し、溶媒を除去した。生成物をＥｔＯＡｃに溶解した。有機層を、１ＭＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、およびブラインで連続して洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｌ７を白色固形物として得た（９５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、９１％）。ＭＳ（ＥＳ$^+$）　ｍ／ｚ　９３１．３１（［Ｍ＋Ｈ］$^+$）、９３３．２５（［Ｍ＋Ｈ］$^+$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_4$）δ４．３９（ｄｄ、Ｊ＝８．５、５．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．９１（ｑ、Ｊ＝１１．３Ｈｚ、２Ｈ）、３．８４（ｓ、２Ｈ）、３．７６（ｔ、Ｊ＝６．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．６３（ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、８Ｈ）、３．５７（ｔ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、６Ｈ）、３．４２－３．３５（ｍ、６Ｈ）、３．３１－３．１３（ｍ、４Ｈ）、２．４９（ｔ、Ｊ＝６．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．２０（ｔ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、２Ｈ）、１．９１－１．７９（ｍ、１Ｈ）、１．７５－１．５６（ｍ、６Ｈ）、１．３９－１．２６（ｍ、２６Ｈ）、０．９２（ｔ、Ｊ＝６．３Ｈｚ、３Ｈ）。

【０５５９】

実施例１６：Ｌ８の合成

【０５６０】

【化１７４】



L8

【０５６１】

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$_2$－プロピオン酸）、Ｂ、Ｄ（Ｆｍｏｃ－ＰＥＧ$_2$－プロピオン酸）、Ｂ、Ｄ（Ｆｍｏｃ－Ｏｒｎ（Ｆｍｏｃ）－ＯＨ）、Ｂ、Ｅ、Ｆ。

【０５６２】

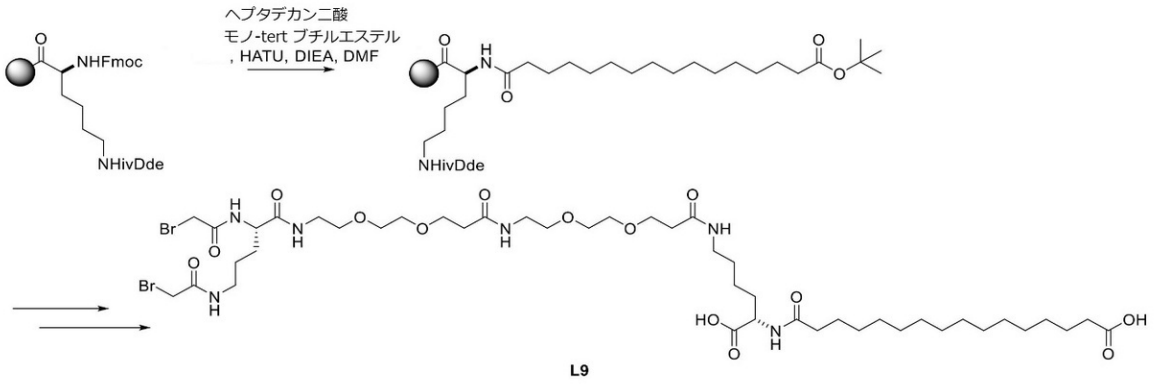
粗製物を、質量検出を用いるセミ分取ＨＰＬＣにより精製して、生成物Ｌ８を白色固形物として得た（４２．６ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ、２２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_4$）δ４．３８（ｔｄ、Ｊ＝８．６、５．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．９１（ｑ、Ｊ＝１１．３Ｈｚ、２Ｈ）、３．８４（ｓ、２Ｈ）、３．７６（ｑ、Ｊ＝６．１Ｈｚ、４Ｈ）、３．６５－３．５９（ｍ、８Ｈ）、３．５６（ｔｄ、Ｊ＝５．５、１．７Ｈｚ、４Ｈ）、３．４３－３．３７（ｍ、４Ｈ）、３．３１－３．１６（ｍ、４Ｈ）、２．４８（ｄｔ、Ｊ＝１５．７、６．２Ｈｚ、４Ｈ）、２．２８（ｄｔ、Ｊ＝１２．６、７．５Ｈｚ、４Ｈ）、１．９５－１．７９（ｍ、１Ｈ）、１．７７～１．５１（ｍ、１０Ｈ）、１．４９－１．４１（ｍ、２Ｈ）、１．４０－１．２６（ｍ、３１Ｈ）。

【０５６３】

実施例１７：Ｌ９の合成

【０５６４】

【化１７５】

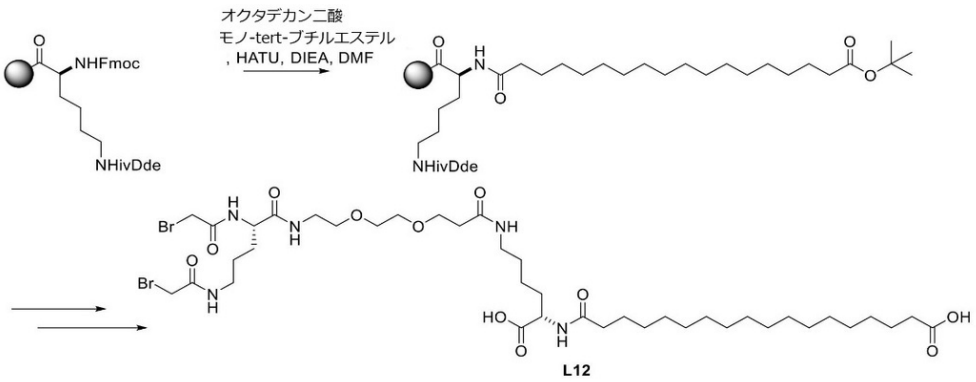


L9

【０５６５】

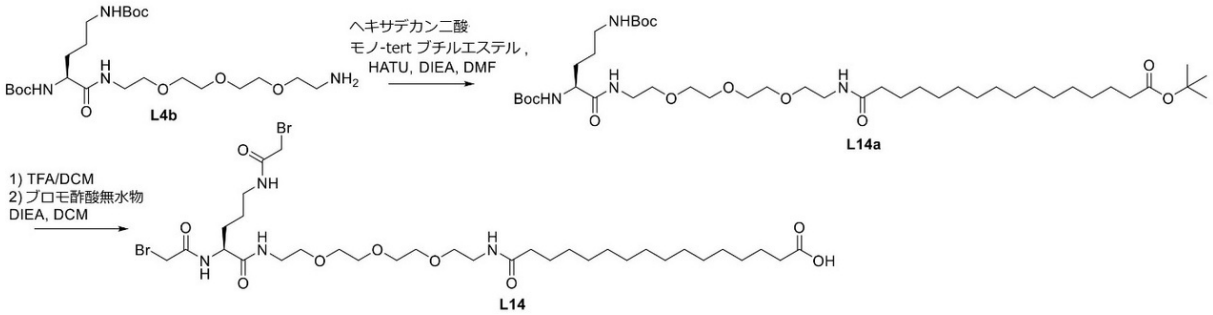
一般プロトコルＡ、Ｂ、Ｄ（ヘプタデカン二酸モノ－ｔｅｒｔブチルエステル）、Ｃ、Ｄ（Ｆｍｏｃ－ＰＥＧ$_2$－プロピオン酸）、Ｂ、Ｄ（Ｆｍｏｃ－ＰＥＧ$_2$－プロピオン酸）、Ｂ、Ｄ（Ｆｍｏｃ－Ｏｒｎ（Ｆｍｏｃ）－ＯＨ）、Ｂ、Ｅ、Ｆ。

【０５６６】
粗製物を、質量検出を用いるセミ分取ＨＰＬＣにより精製して、生成物Ｌ９を白色固形物として得た（４９ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ、９％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ４．４５－４．３３（ｍ、２Ｈ）、３．９２（ｔ、Ｊ＝１０．９Ｈｚ、２Ｈ）、３．８５（ｄ、Ｊ＝１．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．７７（ｑ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、４Ｈ）、３．６３（ｓ、８Ｈ）、３．５７（ｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、４Ｈ）、３．４０（ｔ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、４Ｈ）、３．２５（ｄｑ、Ｊ＝２２．７、６．７Ｈｚ、４Ｈ）、２．４８（ｄｔ、Ｊ＝１５．６、６．２Ｈｚ、４Ｈ）、２．２９（ｄｔ、Ｊ＝１３．２、７．４Ｈｚ、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）。
【０５６７】
実施例１８：Ｌ１２の合成
【０５６８】
【化１７６】



【０５６９】
一般プロトコルＡ、Ｂ、Ｄ（オクタデカン二酸）、Ｃ、Ｄ（Ｆｍｏｃ－ＰＥＧ$_{2}$－プロピオン酸）、Ｂ、Ｄ（Ｆｍｏｃ－Ｏｒｎ（Ｆｍｏｃ）－ＯＨ）、Ｂ、Ｅ、Ｆ。
【０５７０】
粗製物を、質量検出を用いるセミ分取ＨＰＬＣにより精製して、生成物Ｌ１２を白色固形物として得た（５１．７ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ、３％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ４．３９（ｔｄ、Ｊ＝９．２、５．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．９２（ｑｄ、Ｊ＝１１．４、１．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．８５（ｓ、２Ｈ）、３．７６（ｔ、Ｊ＝６．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．６３（ｓ、４Ｈ），３．５７（ｔ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．４０（ｑ、Ｊ＝５．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．３０－３．１２（ｍ、６Ｈ）、２．４７（ｔ、Ｊ＝６．１Ｈｚ、２Ｈ）２．２９（ｄｔ、Ｊ＝１２．１、７．４Ｈｚ、４Ｈ）、１．９５－１．７７（ｍ、２Ｈ）、１．７８－１．５０（ｍ、１０Ｈ）、１．４８－１．４０（ｍ、２Ｈ）、１．３９－１．２６（ｍ、２２Ｈ）。
【０５７１】
実施例１９：Ｌ１４の合成
【０５７２】

【化１７７】



【０５７３】

中間体Ｌ１４ａ

ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解したヘキサデカン二酸モノｔｅｒｔ－ブチルエステル（１０２ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、１ｍＬのＤＭＦに溶解したＨＡＴＵ（１２５ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、１．１当量）、ＤＩＥＡ（５１μＬ、０．３３ｍｍｏｌ、１．１当量）、および化合物Ｌ４ｂ（１５１．９ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。生成物をＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を１ＭＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、ブラインで連続して洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、所望の化合物Ｌ１４ａを油状物として得た（１４７ｍｇ、０．１７６ｍｍｏｌ、５９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ６．８７（ｓ、１Ｈ）、６．４０（ｓ、１Ｈ）、５．３２（ｓ、２Ｈ）、４．７９（ｓ、１Ｈ）、４．２０（ｓ、１Ｈ）、３．６６（ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、８Ｈ）、３．６０（ｄｔ、Ｊ＝１０．０、５．１Ｈｚ、４Ｈ）、３．４９－３．４５（ｍ、３Ｈ）、３．３１－３．１８（ｍ、１Ｈ）、３．１３－３．０６（ｍ、１Ｈ）、２．２１（ｔｄ、Ｊ＝７．８、６．０Ｈｚ、４Ｈ）、１．８８－１．７８（ｍ、１Ｈ）、１．６６－１．５３（ｍ、７Ｈ）、１．５１－１．４２（ｍ、２７Ｈ）、１．３６－１．１９（ｍ、２０Ｈ）。

【０５７４】

Ｌ１４

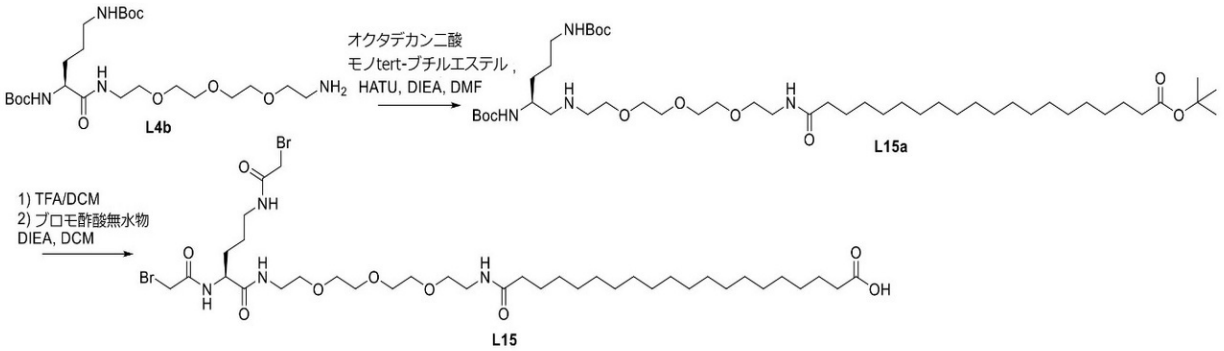
ＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物Ｌ１４ａ（４０ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、ＴＦＡ（２ｍＬ）で３０分間処理した。混合物を濃縮し、ヘキサンと共蒸発させ、２０ｍＬのＤＣＭに溶解し、０℃で冷却した。ＤＩＥＡ（３４μＬ、０．１９２４ｍｍｏｌ、４当量）を添加し、続いて１ｍＬのＤＣＭに溶解したブロモ酢酸無水物（２３．６３ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ、２．０５当量）を添加した。次いで、反応混合物を０℃で３０分間、室温で１．５時間撹拌し、溶媒を除去した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｌ１４を白色固形物として得た（１８．３ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ、４６％）。ＭＳ（ＥＳ$^+$）　ｍ／ｚ　８１７．１（［Ｍ＋Ｈ］$^+$）、８１９．０９（［Ｍ＋Ｈ］$^+$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_4$）δ４．３８（ｄｄ、Ｊ＝８．４、５．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．９２（ｑ、Ｊ＝１１．２、１０．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．８４（ｓ、２Ｈ）、３．６９－３．６１（ｍ、８Ｈ）、３．５６（ｔｄ、Ｊ＝５．５、２．６Ｈｚ、４Ｈ）、３．４４－３．３６（ｍ、４Ｈ）、３．３０－３．１４（ｍ、２Ｈ）、２．２９（ｔ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、２Ｈ）、２．２１（ｔ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、２Ｈ）、１．９１－１．７８（ｍ、１Ｈ）、１．７６－１．６７（ｍ、１Ｈ）、１．６７－１．５４（ｍ、６Ｈ）、１．４０－１．２９（ｍ、２０Ｈ）。

【０５７５】

実施例２０：Ｌ１５の合成

【０５７６】

【化１７８】



【０５７７】

中間体Ｌ１５ａ

ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解した２０－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２０－オキソイコサン酸（３６０ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ、１．０５当量）の溶液に、１ｍＬのＤＭＦに溶解したＨＡＴＵ（３４３ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ、１．０５当量）、ＤＩＥＡ（３００μＬ、１．７１ｍｍｏｌ、２当量）、および化合物Ｌ４ｂ（４３５ｍｇ、０．８５８ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。生成物をＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を、１Ｍ　ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、ブラインで連続して洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、所望の化合物Ｌ１５ａを油状物として得た（５５５ｍｇ、０．６２５ｍｍｏｌ、７２％）。^{1}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）。

【０５７８】

Ｌ１５

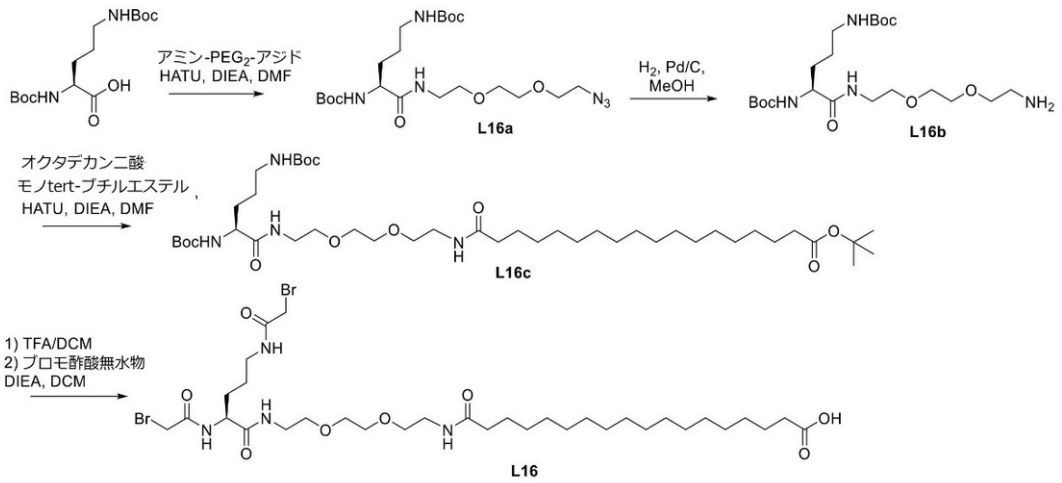
ＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物Ｌ１５ａ（１００ｍｇ、０．１１２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、ＴＦＡ（２ｍＬ）で３０分間処理した。混合物を濃縮し、ヘキサンと共蒸発させ、２０ｍＬのＤＣＭに溶解し、０℃で冷却した。ＤＩＥＡ（７９μＬ、０．４５ｍｍｏｌ、４当量）を添加し、続いて１ｍＬのＤＣＭに溶解したブロモ酢酸無水物（６０ｍｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、２．０５当量）を添加した。次いで、反応混合物を０℃で３０分間、室温で１．５時間撹拌し、溶媒を除去した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｌ１５を白色固形物として得た（１７．５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１８％）。ＭＳ（ＥＳ$^+$）　ｍ／ｚ　８７３．２１（［Ｍ＋Ｈ］$^+$）、８７５．２０（［Ｍ＋Ｈ］$^+$）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_4$）　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）、１．９２－１．７７（ｍ、１Ｈ）、１．７５－１．５３（ｍ、７Ｈ）、１．４０－１．２７（ｍ、２７Ｈ）。

【０５７９】

実施例２１：Ｌ１６の合成

【０５８０】

【化１７９】



【０５８１】

中間体Ｌ１６ａ

ＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解したＢｏｃ－Ｏｒｎ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（４００ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、１ｍＬのＤＭＦに溶解したＨＡＴＵ（５０４ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ、１．１当量）、ＤＩＥＡ（２３０μＬ、１．３２ｍｍｏｌ、１．１当量）、およびアミン－ＰＥＧ$_2$－Ｎ$_3$（２１０ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌した。生成物をＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を１Ｍ　ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、ブラインで連続して洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、所望の化合物Ｌ１６ａを油状物として得た（４７１ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ、８０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_4$）δ４．０１（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）。

【０５８２】

中間体Ｌ１６ｂ

無水ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の化合物Ｌ１６ａ（４７１ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン下で、Ｐｄ／Ｃ（１０．２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加し、アルゴンをＨ$_2$で置き換えた。反応混合物を室温で６時間撹拌し、セライトで濾過し、蒸発させて、化合物Ｌ１６ｂを油状物（２９５．５ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ、７１％）として得た。生成物をさらに精製することなく使用した。ＭＳ（ＥＳ$^+$）　ｍ／ｚ　４６２．５１（［Ｍ＋Ｈ］$^+$）。

【０５８３】

中間体Ｌ１６ｃ

ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解したオクタデカン二酸モノｔｅｒｔ－ブチルエステル（２８１ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、１ｍＬのＤＭＦに溶解したＨＡＴＵ（２８８ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ、１当量）、ＤＩＥＡ（１３２μＬ、０．７６ｍｍｏｌ、１当量）、および化合物Ｌ１６ｂ（３５１ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。生成物をＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を１Ｍ　ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、ブラインで連続して洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、

濃縮した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、所望の化合物Ｌ１６ｃを油状物として得た（３５１ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ、５７％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ３．６１（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）。

【０５８４】

Ｌ１６

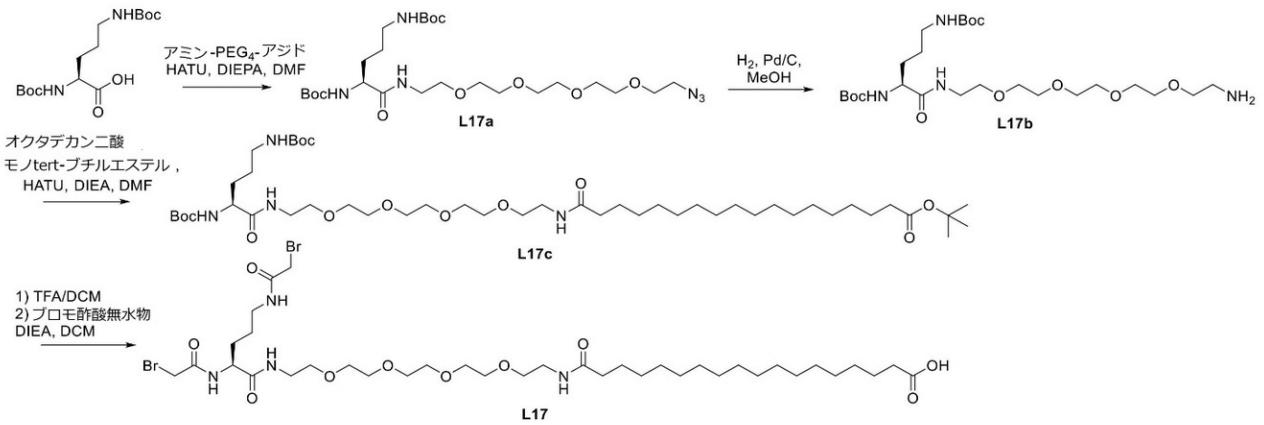
ＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物Ｌ１６ｃ（３１ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、ＴＦＡ（２ｍＬ）で３０分間処理した。混合物を濃縮し、ヘキサンと共蒸発させ、２０ｍＬのＤＣＭに溶解し、０℃で冷却した。ＤＩＥＡ（２７μＬ、０．１５２ｍｍｏｌ、４当量）を添加し、続いて１ｍＬのＤＣＭに溶解したブロモ酢酸無水物（２１ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ、２．０５当量）を添加した。次いで、反応混合物を０℃で３０分間、室温で１．５時間撹拌し、溶媒を除去した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｌ１６を白色固形物として得た（１２．６ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ、４１％）。ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）　ｍ／ｚ　８０１．１３（［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）、８０３．１２（［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ４．３７（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）。

【０５８５】

実施例２２：Ｌ１７の合成

【０５８６】

【化１８０】



【０５８７】

中間体Ｌ１７ａ

ＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解したＢｏｃ－Ｏｒｎ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（４００ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、１ｍＬのＤＭＦに溶解したＨＡＴＵ（５０４ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ、１．１当量）、ＤＩＥＡ（２３０μＬ、１．３２ｍｍｏｌ、１．１当量）、およびアミン－ＰＥＧ$_{2}$－Ｎ３（３１６ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌した。生成物をＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を１Ｍ　ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$、ブラインで連続して洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し

、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、所望の化合物Ｌ１７ａを油状物として得た（４５４ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ、６６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ４．０４－３．９７（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）。

【０５８８】

中間体Ｌ１７ｂ

無水ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の化合物Ｌ１７ａ（４５４ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン下で、Ｐｄ／Ｃ（８．３ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加し、アルゴンをＨ$_{2}$に置き換えた。反応混合物を室温で６時間撹拌し、セライトで濾過し、蒸発させて、化合物Ｌ１７ｂを油状物（１９２ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ、４５％）として得た。生成物をさらに精製することなく使用した。

【０５８９】

中間体Ｌ１７ｃ

ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解したオクタデカン二酸モノｔｅｒｔ－ブチルエステル（２２５ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、１ｍＬのＤＭＦに溶解したＨＡＴＵ（２３１ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ、１当量）、ＤＩＥＡ（１０６μＬ、０．６１ｍｍｏｌ、１当量）および化合物Ｌ１７ｂ（３３５ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。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。有機層を１Ｍ　ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$、ブラインで連続して洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、所望の化合物Ｌ１７ｃを油状物として得た（１７８ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、３２％）。^{1}ＨＮＭＲ（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）。

【０５９０】

Ｌ１７

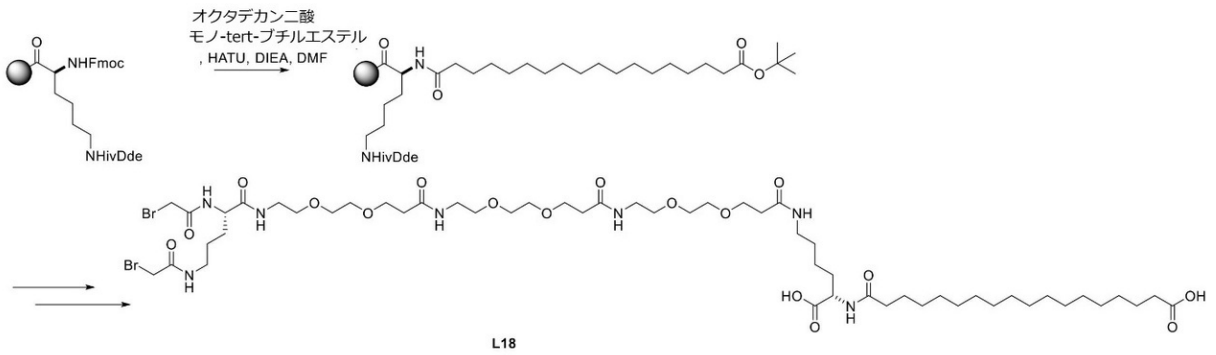
ＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物Ｌ１７ｃ（４５．６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液をＴＦＡ（２ｍＬ）で３０分間処理した。混合物を濃縮し、ヘキサンと共蒸発させ、２０ｍＬのＤＣＭに溶解し、０℃で冷却した。ＤＩＥＡ（３６μＬ、０．２０２ｍｍｏｌ、４当量）を添加し、続いて１ｍＬのＤＣＭに溶解したブロモ酢酸無水物（２７ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ、２．０５当量）を添加した。次いで、反応混合物を０℃で３０分間、室温で１．５時間撹拌し、溶媒を除去した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｌ１７を白色固形物として得た（１４．９ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、３３％）。ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）　ｍ／ｚ　８８９．１８（［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）、８９１．１７（［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）　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）。

【０５９１】

実施例２３：Ｌ１８の合成

【０５９２】

【化１８１】



L18

【０５９３】

一般プロトコルＡ、Ｂ、Ｄ（オクタデカン二酸）、Ｃ、Ｄ（Ｆｍｏｃ－ＰＥＧ$_2$－プロピオン酸）、Ｂ、（Ｆｍｏｃ－ＰＥＧ$_2$－プロピオン酸）、Ｂ、（Ｆｍｏｃ－ＰＥＧ$_2$－プロピオン酸）、Ｂ、Ｄ（Ｆｍｏｃ－Ｏｒｎ（Ｆｍｏｃ）－ＯＨ）、Ｂ、Ｅ、Ｆ。

【０５９４】

粗製物を、質量検出を用いるセミ分取ＨＰＬＣにより精製して、生成物Ｌ１８を白色固形物として得た（４７ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ、１０％）。ＭＳ（ＥＳ$^+$）　ｍ／ｚ　１２７６．３９（［Ｍ＋Ｈ］$^+$）、１２７８．３７（［Ｍ＋Ｈ］$^+$）。

【０５９５】

ブロモアセチルペプチドステープリング／コンジュゲーションの一般的な手順

ペプチドを、１：３（ｖ／ｖ）ＭｅＣＮ／３０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$緩衝液（ｐＨ８．５）中に１．５当量のブロモアセチルステープルを用いて２ｍＭの濃度で溶解した。反応混合物のｐＨを、水酸化アンモニウムで再調整して、ペプチドＴＦＡ対イオンによって引き起こされるｐＨの低下を補正した。特に不溶性ペプチドについては、より多くのＭｅＣＮを添加した。反応物を室温で２～４時間撹拌した後、酢酸の滴下によりｐＨ５に酸性化した。得られた溶液を凍結乾燥し、逆相ＨＰＬＣにより精製した。

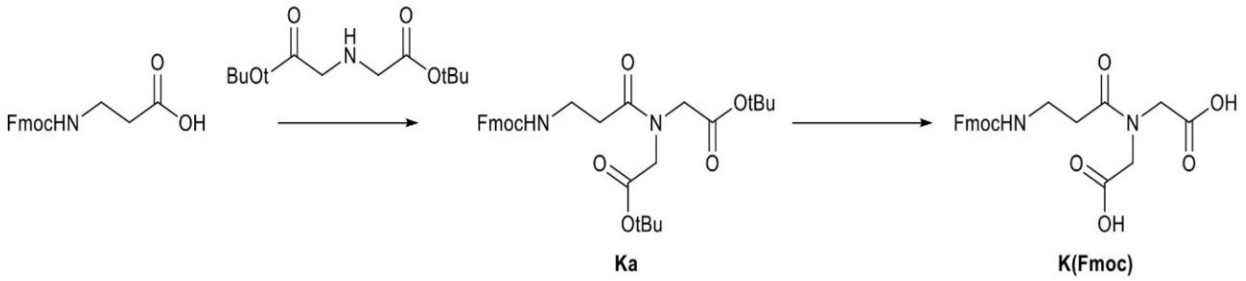
【０５９６】

ラクタムステープリングの一般的な固相プロトコル

各ステープリング位置でアミン側鎖直交保護（Ｄｄｅ／Ｍｍｔ）を有するペプチド－樹脂を、ＤＭＦ中で１時間膨潤させた。Ｄｄｅ保護基を、ＤＭＦ中の２％ヒドラジン溶液を用いた処理により（２×１５分）、第１の側鎖から除去した。陽性のＴＮＢＳ試験が観察された。以下に特定されるリンカービルディングブロックを、記載のようにカップリングさせ、陰性ＴＮＢＳ試験を観察した。溶媒をＤＣＭと交換し、Ｍｍｔ基を、５％ＴＩＰＳを含有するＤＣＭ中の１％ＴＦＡを用いた５×２分間の処理によって、第２の側鎖から除去した。樹脂をＤＣＭ、ＤＭＦ中の１０％ＤＩＥＡ、ＤＭＦで洗浄し、陽性ＴＮＢＳ試験を観察した。リンカーを環化し、ステープルのＰＥＧ脂肪酸部分（該当する場合）を下記のように伸長させた。完全なステープルペプチドを、９５％ＴＦＡ、２．５％ＴＩＰＳ、２．５％Ｈ$_2$Ｏを用いて３時間かけて、樹脂から切断した。ペプチド切断混合物を蒸発させて油状物とし、粉砕し、ジエチルエーテルで洗浄し、逆相ＨＰＬＣで精製した。Ｄｄｅ／Ａｌｌｏｃ保護スキームもまた、このアプローチのために使用することができ、これは、Ａｌｌｏｃアリル部分の同時還元を防止するための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を必要とする。

【０５９７】

【化１８２】



Ka　　K(Fmoc)

【０５９８】

中間体Ｋａ

Ｆｍｏｃ－β－Ａｌａ－ＯＨ（１．００ｇ、３．２１ｍｍｏｌ）およびジ－ｔｅｒｔ－ブチルイミノジアセテート（０．４６１ｇ、２．６８ｍｍｏｌ）を、１００ｍＬのＤＣＭに懸濁させた。ＨＡＴＵ（１．０２ｇ、２．６８ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（３．３２ｍＬ、１２．８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で３．５時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をＭｅＯＨに溶解し、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）により精製して、生成物を白色固形物として得た（０．８０２ｇ、５６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ７．７８（ｄ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．６２（ｄ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．４２（ｔ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．３３（ｔ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、２Ｈ）、５．６６（ｔ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、１Ｈ），４．３５（ｄ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、２Ｈ）、４．２３（ｔ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．１０（ｓ、２Ｈ）、４．０２（ｓ、２Ｈ）、３．５６（ｑ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、２．５５（ｔ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、１．４９（ｓ、１８Ｈ）。

【０５９９】

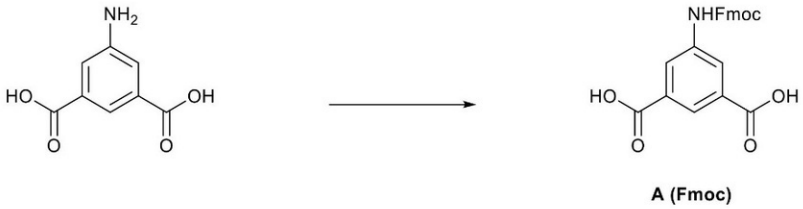
Ｋ（Ｆｍｏｃ）リンカー

化合物Ｋａを、２０ｍＬの１：１　ＴＦＡ／ＤＣＭで２時間処理した。溶媒を蒸発させ、残渣を粉砕し、ジエチルエーテルで洗浄して、Ｋ（Ｆｍｏｃ）リンカーを白色固形物として得た（０．３７１ｇ、５８％）。ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）　ｍ／ｚ　４２７．１５（［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）。

【０６００】

【化１８３】

A(Fmoc)リンカーの合成



A (Fmoc)

【０６０１】

１０ｍＬのジオキサン中の５－アミノイソフタル酸（１．００ｇ、５．５ｍｍｏｌ）の溶液を、１５ｍＬの水の中のNa_2CO_3（１．４６ｇ、５．５ｍｍｏｌ）の脱気溶液（ｄｅｇａｓｓｅｄ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ）に添加した。溶液を氷上で冷却し、次いで、１０ｍＬのジオキサン中のＦｍｏｃ塩化物（１．４２ｇ、５．５ｍｍｏｌ）の溶液を１５分間にわたって撹拌しながら滴下した。次いで、反応物を１時間撹拌し、次いで、室温で２４時間撹拌した。ジオキサンを真空下で除去し、残りの水溶液を１Ｍ　ＨＣｌで酸性化した

。次いで、得られた固形物沈殿物をジエチルエーテル（４×１０ｍＬ）で洗浄し、ＥｔＯＡｃに再溶解し、濾過し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、Ａ（Ｆｍｏｃ）リンカーを白色固形物として得た（１１９ｍｇ、５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．２４（ｓ、２Ｈ）、１０．１２（ｓ、１Ｈ）、８．３３（ｄ、Ｊ＝１．５Ｈｚ、２Ｈ）、８．１２（ｔ、Ｊ＝１．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、７．７６（ｄｄ、Ｊ＝７．６、１．２Ｈｚ、２Ｈ）、７．４３（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、７．３６（ｔｄ、Ｊ＝７．６、１．２Ｈｚ、２Ｈ）、４．５０（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、４．３３（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１Ｈ）。

【０６０２】

「Ａ１」および「Ｋ１」シリーズ単純ラクタムステープルのための一般プロトコルＧ

リンカーカップリングのために、適切な二酸ビルディングブロック（２当量）を、ＤＭＦ中のＨＡＴＵ（４当量）およびＤＩＥＡ（４当量）を用いて１×２時間結合させた。環化工程は、ＤＭＦ中のＨＡＴＵ（１当量）およびＤＩＥＡ（２当量）を用いて１×２時間で達成された。

【０６０３】

「Ｋ」ＰＥＧ－脂肪酸三官能性ラクタムステープルのための一般プロトコルＨ

リンカーカップリングのために、ビルディングブロックＫ（Ｆｍｏｃ）リンカー（２当量）の分子内対称無水物を、乾燥ＤＣＭ中のＤＩＣ（２当量）および触媒ＤＭＡＰを用いて室温で１０分間行った。ペプチド－樹脂溶媒をＤＣＭに交換し、次いで無水物を添加し、一晩撹拌した。樹脂を排出し、ＤＣＭおよびＤＭＦで洗浄した。ＤＭＦ中のＤＩＣ（１当量）およびＨＯＢｔもしくはＨＯＡｔ（１当量）を用いる処置によって、リンカーを一晩環化し、陰性ＴＮＢＳが観察された。残存する非環化リンカーを、ＤＭＦ中の１０％無水酢酸での処置（３０分）によってキャッピングした。リンカーＦｍｏｃ基を、ＤＭＦ中の２０％ピペリジンでの処置によって脱保護した（２×１０分）。陽性のＴＮＢＳが観察された。その後のステープルＰＥＧおよび脂肪酸ビルディングブロックを、脱保護サイクル（５+１０分、ＲＴ）のためにＤＭＦ中の２０％ピペリジンを使用して、室温で１時間、標準的なカップリング化学であるＤＭＦ中のビルディングブロック（３当量）、ＨＡＴＵ（３当量）、およびＤＩＥＡ（６当量）を介してリンカー遊離アミンに順次結合させた。

【０６０４】

「Ａ」ＰＥＧ－脂肪酸三官能性ラクタムステープルのための一般プロトコルＩ

リンカーカップリングのために、ビルディングブロックＡ（Ｆｍｏｃ）リンカー（２当量）を、ＤＭＦ中のＨＡＴＵ（４当量）およびＤＩＥＡ（４当量）を用いて１×２時間結合させた。環化工程は、ＤＭＦ中のＨＡＴＵ（１当量）およびＤＩＥＡ（２当量）を用いて１×２時間で達成された。残存する非環化リンカーを、ＤＭＦ中の１０％無水酢酸での処置（３０分）によってキャッピングした。リンカーＦｍｏｃ基を、ＤＭＦ中の２０％ピペリジンでの処置によって脱保護した（２×１０分）。アニリン窒素について陽性ＴＮＢＳ試験を観察することはできなかった。Ｆｍｏｃ－β－Ａｌａ－ＯＨ（３当量）を、ＤＭＦ中のＨＡＴＵ（３当量）およびＤＩＥＡ（６当量）を使用して、室温で４×１時間、または対称無水物として、ＤＣＭ中のＤＩＣ／ＤＭＡＰを使用してカップリングした（２時間、室温）。その後のステープルＰＥＧおよび脂肪酸ビルディングブロックを、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て、室温で１時間、標準的なカップリング化学であるＤＭＦ中のビルディングブロック（３当量）、ＨＡＴＵ（３当量）およびＤＩＥＡ（６当量）を介してリンカー遊離アミンに順次結合させた。

【０６０５】

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または表３の半減期延長部分またはステープルを含む。

【０６０６】

実施例２４：ｍＣＭＺ３７０（Ｃ（１４－２１）－Ｌ５Ａ（Ｓ））およびｍＣＭＺ３７１（Ｃ（１７－２４）－Ｌ５Ａ（Ｓ））のペプチド合成

ｍＣＭＺ３７０（Ｃ（１４－２１）－Ｌ５Ａ（Ｓ））は、化合物２（２６６：配列番号５）およびＬ５Ａを含む。

【０６０７】

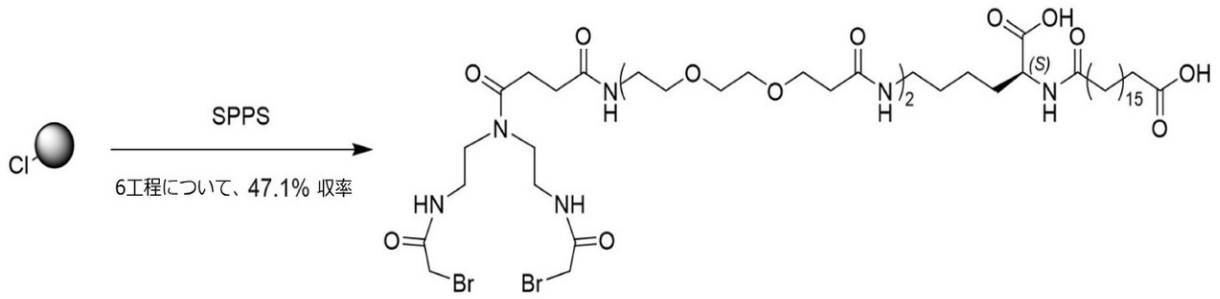
ｍＣＭＺ３７１（Ｃ（１７－２４）－Ｌ５Ａ（Ｓ））は、化合物３（２６８：配列番号６）およびＬ５Ａを含む。

【０６０８】

化合物１の調製のための一般手順

【０６０９】

【化１８４】



標準的なＦｍｏｃ化学を用いてペプチドを合成した。

１）樹脂の調製：２－ＣＴＣ１－クロロ－２－［クロロ（ジフェニル）メチル］ベンゼン（２０．０ｍｍｏｌ、１．００当量）（Ｓｕｂ：１．００ｍｍｏｌ／ｇ）に、ＤＣＭ（１５０ｍＬ）中のＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｄｄｅ）－ＯＨ（１５．０ｍｍｏｌ、１．００当量）およびＤＩＥＡ（１０．０ｍＬ、４．００当量）を添加した。混合物を、２時間、２０℃、$Ｎ_2$で撹拌し、次いでＭｅＯＨ（１５．０ｍＬ）を添加し、$Ｎ_2$でさらに３０分間撹拌した。樹脂をＤＭＦ（３００ｍＬ＊５）で洗浄した。

２）脱保護：ＤＭＦ（３００ｍＬ）中の２０％ピペリジンを添加し、樹脂を$Ｎ_2$でさらに３０分間撹拌した。樹脂をＤＭＦ（３００ｍＬ＊５）で洗浄し、濾過して樹脂を得た。

３）カップリング：ＤＭＦ（１５０ｍＬ）中の１８－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－１８－オキソオクタデカン酸（２．００当量）およびＤＩＥＡ（４．００当量）、ＨＡＴＵ（１．９０当量）の溶液を、樹脂に添加し、２０℃、３０分間$Ｎ_2$で撹拌した。次いで、樹脂をＤＭＦ（３００ｍＬ＊５）で洗浄した。

４）脱保護：ＤＭＦ（３００ｍＬ）中の３％ヒドラジン水和物を添加し、樹脂を$Ｎ_2$でさらに１５分間、２回撹拌した。樹脂をＤＭＦ（３００ｍＬ＊５）で洗浄し、濾過して樹脂を得た。

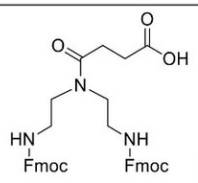
５）以下のアミノ酸（３～５）のカップリングについて上記工程２から３を繰り返す。

６）以下のアミノ酸、２－ブロモ酢酸のカップリングについて上記工程３を繰り返す。

【０６１０】

【表６】

注記:

#	材料	カップリング試薬
3	Fmoc-NH-PEG2-CH_2CH_2COOH (1.50 当量)	HBTU (1.42 当量) および DIEA (3.00 当量)
4	Fmoc-NH-PEG2-CH_2CH_2COOH (1.50 当量)	HBTU (1.42 当量) および DIEA (3.00 当量)
5	 (2.00 当量)	HBTU (1.90 当量) および DIEA (4.00 当量)
6	2-ブロモ酢酸 (12.0 当量)	DIC (6.00 当量)

ＤＭＦ中の２０％ピペリジンをＦｍｏｃ脱保護に３０分間使用した。カップリング反応をニンヒドリン試験によってモニタリングし、樹脂をＤＭＦで５回洗浄した。

ペプチド切断および精製：

１）カップリング後、樹脂をＤＭＦ（２００ｍｌ）で５回洗浄した。最後の工程の後、樹脂をＭｅＯＨ（２００ｍＬ）で３回洗浄し、真空下で乾燥させた。次いで、ペプチド樹脂（３５．０ｇ）を、切断カクテル（３５０ｍＬ、９５％ＴＦＡ／５％H_2O）で１．５時間処理した。混合物を濾過して切断カクテルを除去し、減圧下で濃縮して残渣を得た。ＬＣＭＳ（ＥＷ３３５１２－２－Ｐ１Ａ１、Ｒｔ＝１．５２４分）。

２）粗ペプチドを分取ＨＰＬＣ（Ａ：H_2O中の０．０７５％ＴＦＡ、Ｂ：ＡＣＮ）によって精製して、化合物１（８．９２ｇ、７．０７ｍｍｏｌ、収率４７．１１％、純度９４．１３％）を白色固形物として得、ＬＣＭＳ（ＥＷ３３５１２－２－Ｐ１Ａ、Ｒｔ＝１．５４４分）およびＨＰＬＣ（ＥＷ３３５１５－２－Ｐ１Ｂ、Ｒｔ＝１３．３９６分、純度：９４．１３％）によって確認した。

精製条件：

【０６１１】

【表７】

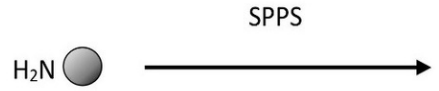
分離条件	
溶解条件	50%TFA - H_2O に溶解する
機器	Gilson GX-281
移動相	A: H_2O (H_2O 中 0.075% TFA)
	B: CH_3CN
勾配	38-68%-50 分. 保持時間: 50 分
カラム	luna,C18,10um,100A
流量	20 mL/分
波長	214/254 nm
オーブン温度	30 °C

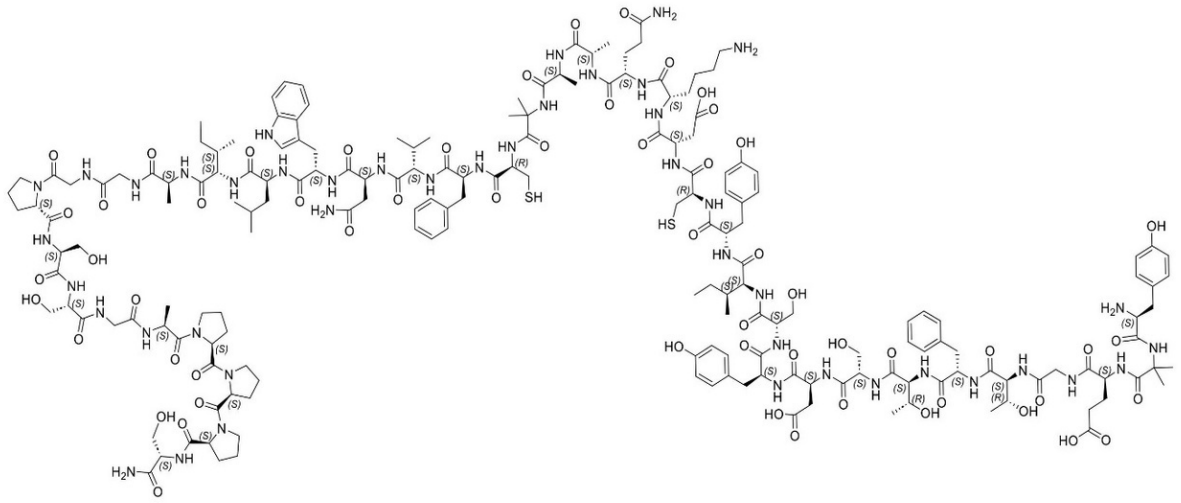
【０６１２】

化合物２の調製のための一般手順：（２６６：配列番号５）

【０６１３】

【化１８５】





ペプチド合成：
標準的なＦｍｏｃ化学を用いてペプチドを合成した。
１）樹脂の調製：ＤＭＦ（３００ｍＬ）中の９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（２，４－ジメトキシフェニル）－［４－［２－オキソ－２－［［フェニル（ｐ－トリル）メチル］アミノ］エトキシ］フェニル］メチル］カルバメート（５．００ｍｍｏｌ、１．００当量）（Ｓｕｂ：０．２８ｍｍｏｌ／ｇ）を、２０℃、２時間、N_2で撹拌した。次いで、混合物を濾過して樹脂を得た。
２）脱保護：ＤＭＦ（３００ｍＬ）中の２０％ピペリジンを添加し、樹脂をN_2でさらに３０分間撹拌した。樹脂をＤＭＦ（３００ｍＬ＊５）で洗浄し、濾過して樹脂を得た。
３）カップリング：ＤＭＦ（１００ｍＬ）中のＦｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ（１５．０ｍｍｏｌ、５．７５ｇ、３．００当量）、ＤＩＥＡ（３０．０ｍｍｏｌ、５．２０ｍＬ、６．００当量）の溶液、次いでＨＢＴＵ（５．４１ｇ、１４．２ｍｍｏｌ、２．８５当量）を樹脂に添加し、２０℃、２０分間、N_2で撹拌した。次いで、樹脂をＤＭＦ（４５０ｍＬ＊５）で洗浄した。
４）以下のアミノ酸（２～３４）のカップリングについて上記工程２から３を繰り返す。
【０６１４】

【表８－１】

注記:

#	材料	カップリング試薬
2	Fmoc-Pro-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
3	Fmoc-Pro-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
4	Fmoc-Pro-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
5	Fmoc-Ala-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
6	Fmoc-Gly-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
7	Fmoc-Ser(tBu)-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
8	Fmoc-Ser(tBu)-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
9	Fmoc-Pro-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
10	Fmoc-Gly-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
11	Fmoc-Gly-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
12	Fmoc-Ala-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
13	Fmoc-Ile-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
14	Fmoc-Leu-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
15	Fmoc-Trp(Boc)-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)

【０６１５】

【表８－２】

16	Fmoc-Asn(Trt)-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
17	Fmoc-Val-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
18	Fmoc-Phe-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
19	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
20	Fmoc-Aib-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
21	Fmoc-Ala-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
22	Fmoc-Ala-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
23	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
24	Fmoc-Lys(Boc)-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
25	Fmoc-Asp(OtBu)-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
26	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
27	Fmoc-Tyr(tBu)-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
28	Fmoc-Ile-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
29	Fmoc-Ser(tBu)-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
30	Fmoc-Tyr(tBu)-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
31	Fmoc-Asp(OtBu)-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
32	Fmoc-Ser(tBu)-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
33	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
34	Fmoc-Phe-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)

【０６１６】

【表８－３】

35	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当 量)
36	Fmoc-Gly-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
37	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
38	Fmoc-Aib-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
39	Boc-Tyr(tBu)-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)

注記：ＤＭＦ中の２０％ピペリジンをＦｍｏｃ脱保護に１５分間使用した。カップリング反応をニンヒドリン試験によってモニタリングし、樹脂をＤＭＦで５回洗浄した。

ペプチド切断および精製

１）カップリング後、樹脂をＤＭＦ（２００ｍＬ）で５回洗浄した。最後の工程の後、樹脂をＭｅＯＨ（２００ｍＬ）で３回洗浄し、真空下で乾燥させた。次いで、ペプチド樹脂（４５．６ｇ）を、切断カクテル（４６０ｍＬ、９２．５％ＴＦＡ／２．５％ＴＩＳ／２．５％Ｍｐｒ／２．５％H_2O）で２．５時間処理した。混合物を濾過して切断カクテルを除去した。ペプチドを冷イソプロピルエーテルで沈殿させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得る。ＬＣＭＳ（ＥＷ３３５１２－１－Ｐ１Ａ１、Ｒｔ＝１．５３９分）。

２）残渣を分取ＨＰＬＣ（Ａ：H_2O中０．０７５％ＴＦＡ、Ｂ：ＡＣＮ）によって精製して、化合物２（７．７０ｇ、１．５７ｍｍｏｌ、収率３１．３３％、純度８５．１２％、ＴＦＡ）を白色固形物として得、ＬＣＭＳ（ＥＷ３３５１２－１－Ｐ１Ａ、Ｒｔ＝１．５１５分）およびＨＰＬＣによって確認した（ＥＷ３３５１５－１－Ｐ１Ｂ、Ｒｔ＝１２．１０３分）。

【０６１７】

【表９】

精製条件:

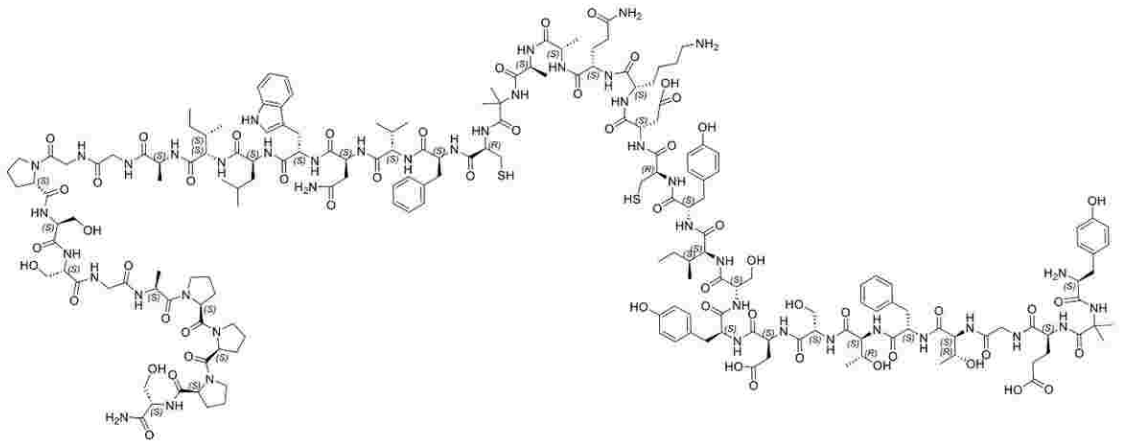
分離条件	
溶解条件	20%ACN - H_2O に溶解する
機器	Gilson GX-281
移動相	A: H_2O (H2O 中 0.075% TFA)
	B: CH_3CN
勾配	20-50%-60 分. 保持時間: 45 分
カラム	Gemini,5um,c18,110A+luna,c18,10um,100A
流量	100 mL/分
波長	214/254 nm
オーブン温度.	30 °C

【０６１８】

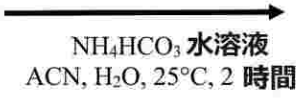
ｍＣＭＺ３７０（Ｃ（１４－２１）－Ｌ５Ａ（Ｓ））の調製のための一般手順

【０６１９】

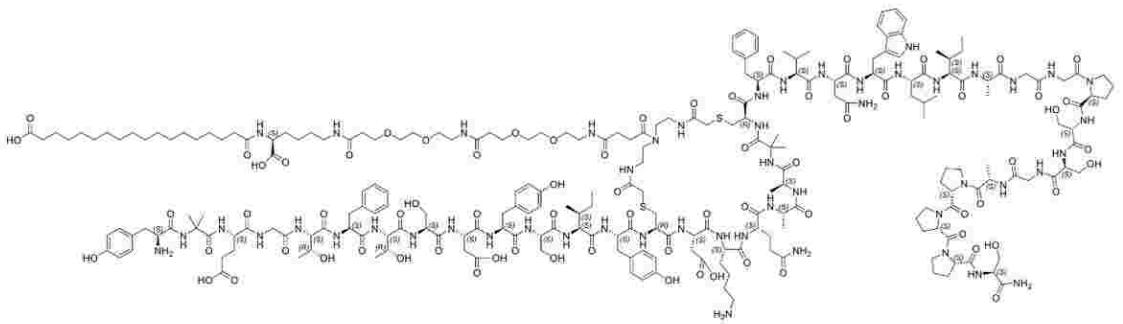
【化１８６】



化合物 1



58.1% 収率



ＭｅＣＮ（２００ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（３００ｍＬ）中の化合物２（２．８０ｇ、５７０．４４ｕｍｏｌ、８５．１２％純度、１．２０当量、ＴＦＡ）の混合物に、ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$（１Ｍ、４７５．３７ｕＬ、１．００当量）を、ｐＨ＝８～９になるまで添加し、次いで、ＭｅＣＮ（６０．０ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（９０．０ｍＬ）中の化合物１（６００ｍｇ、４７５．３７ｕｍｏｌ、純度９４．１３％、１．００当量）を滴下した。混合物を、２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳ（ＥＷ３３５１２－３－Ｐ１Ａ１、生成物：Ｒｔ＝１．６５２分）は、反応物１が完全に消費され、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークが検出されたことを示した。反応混合物を、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ＝５～６に調整し、次いで凍結乾燥した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件：Ａ：Ｈ$_2$Ｏ中０．０７５％ＴＦＡ、Ｂ：ＡＣＮ）によって精製し、次いで、分取ＨＰＬＣ（ＨＯＡｃ条件：Ａ：Ｈ$_2$Ｏ中０．５％ＨＯＡｃ、Ｂ：ＡＣＮ）により２回目の精製を行い、ｍＣＭＺ３７０（Ｃ（１４－２１）－Ｌ５Ａ（Ｓ））（１．４５ｇ、２７６．４５ｕｍｏｌ、収率５８．１５％、純度９６．８５％、ＨＡＣ）を白色固形物として得、ＬＣＭＳ（ＥＷ３３５１２－３－Ｐ１Ａ、生成物：Ｒｔ＝１．６６１分）およびＨＰＬＣ（ＥＷ３３５１２－３－Ｐ１Ｂ、生成物：Ｒｔ＝１３．３１６分、純度：９６．８５％）により確認した。

【０６２０】

【表１０－１】

精製条件:

分離条件	
溶解条件	30%ACN - H_2O に溶解する
機器	Gilson GX-281
移動相	A: H_2O (H_2O 中 0.075% TFA)
	B: CH_3CN
勾配	24-54%-60 分. 保持時間: 30 分
カラム	luna,C8,10um,100A
流量	100 mL/分
波長	214/254 nm
オーブン温度.	30 °C
第２の 分離条件	
溶解条件	H2O 中 20%ACN – 50%TFA に溶解する

【０６２１】

【表１０－２】

機器	Gilson GX-281
移動相	A: H_2O (H2O 中 0.5% HAC)
	B: CH_3CN
勾配	CH_3COONH_4 (H2O 中 0.2 mol/L) で 25 分間. H_2O 中 0.5%CH_3COOH で 10 分間. 0-30 分の 32-62%ACN　保持時間: 59 分
カラム	Gemini,5um,C18,110A+luna,C18,10um,100A
流量	20 mL/分
波長	214/254 nm
オーブン温度.	30 ºC

【０６２２】
化合物３の調製のための一般手順：（２６８：配列番号６）
ペプチド合成：
上記のプロトコルに従って化合物１を合成した。標準的なＦｍｏｃ化学を用いてペプチドを合成した。
５）樹脂の調製：ＤＭＦ（３００ｍＬ）中の９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（２，４－ジメトキシフェニル）－［４－［２－オキソ－２－［［フェニル（ｐ－トリル）メチル］アミノ］エトキシ］フェニル］メチル］カルバメート（５．００ｍｍｏｌ、１．００当量）（Ｓｕｂ：０．２８ｍｍｏｌ／ｇ）を、２０℃、２時間、N_2で撹拌した。次いで、混合物を濾過して樹脂を得た。
６）脱保護：ＤＭＦ（３００ｍＬ）中の２０％ピペリジンを添加し、樹脂をN_2でさらに３０分間撹拌した。樹脂をＤＭＦ（３００ｍＬ＊５）で洗浄し、濾過して樹脂を得た。
７）カップリング：ＤＭＦ（１００ｍＬ）中のＦｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ（１５．０ｍｍｏｌ、５．７５ｇ、３．００当量）、ＤＩＥＡ（３０．０ｍｍｏｌ、５．２０ｍＬ、６．００当量）の溶液、次いでＨＢＴＵ（５．４１ｇ、１４．２ｍｍｏｌ、２．８５当量）を樹脂に添加し、２０℃、２０分間、N_2で撹拌した。次いで、樹脂をＤＭＦ（４５０ｍＬ＊５）で洗浄した。
８）以下のアミノ酸（２～３４）のカップリングについて上記工程２から３を繰り返す。
９）
【０６２３】

【表１１－１】

注記：

#	材料	カップリング試薬
2	Fmoc-Pro-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
3	Fmoc-Pro-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
4	Fmoc-Pro-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
5	Fmoc-Ala-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
6	Fmoc-Gly-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
7	Fmoc-Ser(tBu)-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
8	Fmoc-Ser(tBu)-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
9	Fmoc-Pro-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
10	Fmoc-Gly-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
11	Fmoc-Gly-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
12	Fmoc-Ala-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
13	Fmoc-Ile-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)

【０６２４】

【表１１－２】

14	Fmoc-Leu-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
15	Fmoc-Trp(Boc)-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
16	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
17	Fmoc-Val-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
18	Fmoc-Phe-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
19	Fmoc-Glu-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
20	Fmoc-Aib-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
21	Fmoc-Ala-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
22	Fmoc-Ala-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
23	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
24	Fmoc-Lys(Boc)-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
25	Fmoc-Asp(OtBu)-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
26	Fmoc-Leu-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
27	Fmoc-Tyr(tBu)-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
28	Fmoc-Ile-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
29	Fmoc-Ser(tBu)-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
30	Fmoc-Tyr(tBu)-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
31	Fmoc-Asp(OtBu)-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
32	Fmoc-Ser(tBu)-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)

【０６２５】

【表１１－３】

33	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
34	Fmoc-Phe-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
35	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
36	Fmoc-Gly-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
37	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
38	Fmoc-Aib-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)
39	Boc-Tyr(tBu)-OH (3.00 当量)	HATU (2.85 当量) および DIEA (6.00 当量)

注記：ＤＭＦ中の２０％ピペリジンを、Ｆｍｏｃ脱保護に１５分間使用した。カップリング反応をニンヒドリン試験によってモニタリングし、樹脂をＤＭＦで５回洗浄した。
ペプチド切断および精製：
３）カップリング後、樹脂をＤＭＦ（２００ｍＬ）で５回洗浄した。最後の工程の後、樹脂をＭｅＯＨ（２００ｍＬ）で３回洗浄し、真空下で乾燥させた。次いで、ペプチド樹脂（４５．６ｇ）を、切断カクテル（４６０ｍＬ、９２．５％ＴＦＡ／２．５％ＴＩＳ／２．５％Ｍｐｒ／２．５％H_2O）で２．５時間処理した。混合物を濾過して、切断カクテルを除去した。ペプチドを、冷イソプロピルエーテルで沈殿させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得る。ＬＣＭＳ（ＥＷ３３５１２－１－Ｐ１Ａ１、Ｒｔ＝１．５３９分）。
４）残渣を分取ＨＰＬＣ（Ａ：H_2O中０．０７５％ＴＦＡ、Ｂ：ＡＣＮ）によって精製して、化合物３（７．７０ｇ、１．５７ｍｍｏｌ、収率３１．３３％、純度８５．１２％、ＴＦＡ）を白色固形物として得、ＬＣＭＳ（ＥＷ３３５１２－１－Ｐ１Ａ、Ｒｔ＝１．５１５分）およびＨＰＬＣ（ＥＷ３３５１５－１－Ｐ１Ｂ、Ｒｔ＝１２．１０３分）によって確認した。

【０６２６】

【表１２】

精製条件:

分離条件	
溶解条件	20%ACN - H_2O に溶解する
機器	Gilson GX-281
移動相	A: H_2O (H_2O 中 0.075% TFA)
	B: CH_3CN
勾配	20-50%-60 分. 保持時間: 45 分
カラム	Gemini,5um,c18,110A+luna,c18,10um,100A
流量	100 mL/分
波長	214/254 nm
オーブン温度.	30 °C

【０６２７】

ｍＣＭＺ３７１（Ｃ（１７－２４）－Ｌ５Ａ（Ｓ））の調製のための一般手順

ＭｅＣＮ（２００ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（３００ｍＬ）中の化合物３（２．８０ｇ、５７０．４４ｕｍｏｌ、８５．１２％純度、１．２０当量、ＴＦＡ）の混合物に、ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$（１Ｍ、４７５．３７ｕＬ、１．００当量）をｐＨ＝８～９になるまで添加し、次いで、ＭｅＣＮ（６０．０ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（９０．０ｍＬ）中の化合物１（６００ｍｇ、４７５．３７ｕｍｏｌ、純度９４．１３％、１．００当量）を滴下した。混合物を、２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳ（ＥＷ３３５１２－３－Ｐ１Ａ１、生成物：Ｒｔ＝１．６５２分）は、反応物１が完全に消費され、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークが検出されたことを示した。反応混合物を、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ＝５～６に調整し、次いで凍結乾燥した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件：Ａ：Ｈ$_2$Ｏ中０．０７５％ＴＦＡ、Ｂ：ＡＣＮ）によって精製し、次いで、分取ＨＰＬＣ（ＨＯＡｃ条件：Ａ：Ｈ$_2$Ｏ中０．５％ＨＯＡｃ、Ｂ：ＡＣＮ）により２回目の精製を行い、ｍＣＭＺ３７１（Ｃ（１７－２４）－Ｌ５Ａ（Ｓ））（１．４５ｇ、２７６．４５ｕｍｏｌ、収率５８．１５％、純度９６．８５％、ＨＡＣ）を白色固形物として得、ＬＣＭＳ（ＥＷ３３５１２－３－Ｐ１Ａ、生成物：Ｒｔ＝１．６６１分）およびＨＰＬＣ（ＥＷ３３５１２－３－Ｐ１Ｂ、生成物：Ｒｔ＝１３．３１６分、純度：９６．８５％）により確認した。

精製条件：

【０６２８】

【表１３－１】

精製条件:

分離条件	
溶解条件	30%ACN - H_2O に溶解する
機器	Gilson GX-281
移動相	A: H_2O (0.075% TFA in)
	B: CH_3CN
勾配	24-54%-60 分. 保持時間: 30 分
カラム	luna,C8,10um,100A
流量	100 mL/分
波長	214/254 nm
オーブン温度.	30 °C
第 2 の分離条件	
溶解条件	H2O 中 20%ACN – 50%TFA に溶解する
機器	Gilson GX-281

【０６２９】

【表１３－２】

移動相	A: H_2O (H_2O 中 0.5% HAC)
	B: CH_3CN
勾配	CH_3COONH_4 (H2O 中 0.2 mol/L) で 25 分間. H2O 中 0.5%CH_3COOH で 10 分間. 0-30 分の 32-62%ACN 保持時間: 59 分
カラム	Gemini,5um,C18,110A+luna,C18,10um,100A
流量	20 mL/分
波長	214/254 nm
オーブン温度.	30 ºC

【０６３０】
実施例Ａ：ステープル留めされたＧＬＰ－１Ｒ／ＧＩＰＲデュアルアゴニストペプチドは、商業的ＧＬＰ－１Ｒアゴニストおよび前臨床的ＧＬＰ－１Ｒ／ＧＣＧＲ候補よりも、食欲不振特性および代謝パラメータを改善したことを示す。
ペプチドコンジュゲートは、それぞれヒトＧＩＰおよびＧＬＰ－１受容体について、４～３５ｐＭおよび１１～４０ｐＭのＥＣ$_{50}$値を有する完全デュアルアゴニストとして生成した（表４）。リンカーを調整すること、脂肪酸鎖の長さ、脂肪酸鎖の末端における官能基、およびペプチド配列における限定された数のアミノ酸変化により、マウスにおけるＤＩ化合物の終末相半減期を２～２０時間まで変化させることが可能であった。
【０６３１】

【表１４】

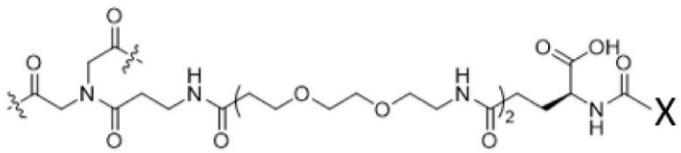
表４:ペプチド配列

配列	ラベル	ペプチド配列	ペプチド名称	
31	SEQ-1	H_2N-Y(Aib)EGT-FTSDY-SIYLD-KQAA(Aib)-EFVNW-LLAGG-PSSGA-PPPS-$CONH_2$		配列番号: 28
32	SEQ-2	H_2N-Y(Aib)EGT-FTSDY-SIYLD-K**K**AA(Aib)-EFV**K**W-LLAGG-PSSGA-PPPS-$CONH_2$	ZA-40	配列番号: 18, 式中、XはKである
33	SEQ-3	H_2N-Y(Aib)EGT-FTSDY-SIY**K**D-KQAA(Aib)-**K**FVNW-LLAGG-PSSGA-PPPS-$CONH_2$	ZA-39	配列番号: 1, 式中、XはKである
34	SEQ-4	H_2N-Y(Aib)EGT-FTSDY-SIYKD-KQAA(Aib)-KF**K**NW-L**K**AGG-PSSGA-PPPS-$CONH_2$	14k, 21k, ステープル K23-27	配列番号: 29, 式中、XはKである
35	SEQ-5	H_2N-Y(Aib)EGT-FTSDY-SIYLD-K**K**AQ(Aib)-AFV**K**W-LIAQG-PSSGA-PPPS-$CONH_2$	19Q-21A, 27l, 29Q, K17-24 ステープル	配列番号: 19, 式中、XはKである
36	SEQ-6	H_2N-Y(Aib)EGT-FHSDY-DIY**K**D-KQAA(Aib)-**K**FVQW-LLAGG-PSSGA-PPPS-$CONH_2$	ZA-41	配列番号: 2, 式中、XはKである
37	SEQ-7	H_2N-Y(Aib)EGT-FHSDY-DIY**K**D-KQAA(Nle)-**K**FVAW-LLAGG-PSSGA-PPPS-$CONH_2$	ZA-42	配列番号: 3, 式中、XはKである
38	SEQ-8	H_2N-Y(Aib)EGT-FTsDY-sIY**K**D-KQAA(Nle)-**K**FVAW-LLAGG-PSSGA-PPPS-$CONH_2$	ZA-43	配列番号: 4, 式中、XはKである

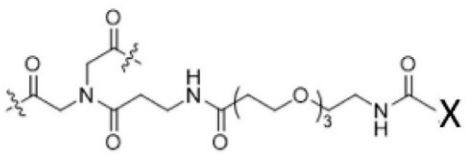
【０６３２】

【化１８７】

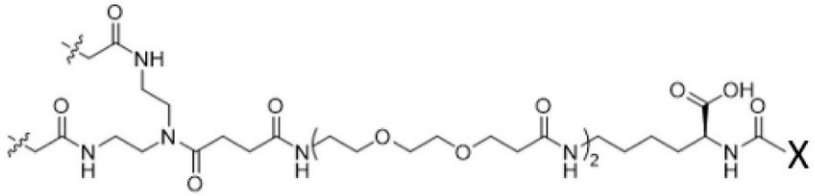
リンカー L1



リンカー L2



リンカー L3



【０６３３】

ｍＣＭＤ３０７（２０５０－Ｋ４）は、ＤＩＯマウスにおいて、体重を減少させ、グルコース不耐性および脂質異常症を改善し、肝脂肪症を抑制した。

【０６３４】

予備的なＰＫおよびＰＤの結果によって後押しされ、ｍＣＭＤ３０７（２０５０－Ｋ４

）の慢性投与の有効性を、高脂肪食誘発性肥満（ＤＩＯ）マウスモデルにおいて評価した。ＤＩＯマウス（Ｃ５７ＢＬ／６、雄、２５週齢）をその体重に基づいて無作為化し、次いで、ＰＢＳ、ｍＣＭＤ３０７（２０５０－Ｋ４）（４０μｇ／ｋｇ）、またはセマグルチド（４０μｇ／ｋｇ、陽性対照）のいずれかの皮下投与によって５週間処置した。ワイドタイプ除脂肪マウスを正常対照として使用した。

【０６３５】

有利に、ｍＣＭＤ３０７（２０５０－Ｋ４）処置ＤＩＯマウスは、セマグルチド処置群よりも良好な有効性で、体重および空腹時血糖値の安定した低下を示した（図５Ａ）。４０μｇ／ｋｇの有効用量で、ｍＣＭＤ３０７（２０５０－Ｋ４）は、体重食物摂取を有意に減少させた（図５Ａ）。

【０６３６】

空腹時血糖値の低下とは別に、２１日目のＯＧＴＴおよび２１日目のＯＧＴＴにおいて、ｍＣＭＤ３０７（２０５０－Ｋ４）で処置したＤＩＯマウスの摂食血糖値もまた、ＰＢＳで処置したＤＩＯマウスと比較して有意に低かった（図５Ｂ）。２４日目の研究の終了時に、肝酵素ＡＬＴ、ＡＳＴ、ＡＬＰレベル、および血漿コレステロールとトリグリセリドレベル（図５Ｃ）、および肝臓重量、肝臓トリグリセリド、肝臓／体重比および脂肪重量（図５Ｄ）、ならびに、脂肪症スコアおよびＯｉｌ－ｒｅｄ染色による肝臓脂質蓄積測定（図５Ｅ）。Ｃ５７ＢＬ／６マウス（雄、３７週齢）を、ＰＢＳ（皮下、１日２回）、ｍＣＭＤ３０７（Ｋ４）（皮下、１日１回、１０ｎｍｏｌ　ｋｇ－１）、またはセマグルチド（皮下、１日１回、１０ｎｍｏｌ　ｋｇ－１）で２４日間処置した。データは平均±ＳＥ、ｎ＝６／群である。したがって、これらの結果は、ｍＣＭＤ３０７（２０５０－Ｋ４）が、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）および非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）などの脂肪性肝疾患の処置に潜在的な臨床的利益を提供し得ることを示唆する。

【０６３７】

野生型マウスのグルコース不耐性に対するデュアルインクレチンアゴニストの急性作用

【０６３８】

選択されたＧＬＰ－１Ｒ／ＧＩＰＲデュアルアゴニストを、野生型マウスの経口グルコース負荷試験（ＯＧＴＴ）におけるそれらの急性作用について評価した。単一のＧＬＰ－１Ｒアゴニストセマグルチドを、この実験において陽性対照として使用した。全てのペプチドは、投与から２時間後に、グルコース負荷を、ビヒクルと比較した場合、同様のレベルまで有意に改善した（図２Ａ）。同様の結果が、全てのペプチドについて空腹時血中グルコースについて観察された。しかしながら、グルコースレベルの有意差は、ペプチドの投与から９６時間後に観察された。セマグルチドは、９６時間後、ビヒクルに対していかなる改善も示さなかった。他方、ｍＣＭＤ３０７（Ｋ４）およびｍＣＬＺ７１５（Ｋ５）で処置したマウスは、グルコースを取り扱うことに、より有意な改善を示した（図２Ｂ）。さらに、ｍＣＭＤ３０７（Ｋ４）およびｍＣＬＺ７１５（Ｋ５）は、空腹時グルコースレベルを有意に低下させることができたが、残りのペプチドは、有効性の改善をもたらさなかった。ここで観察されたｍＣＭＤ３０７（Ｋ４）およびｍＣＬＺ７１５（Ｋ５）のインビボ有効性の増加は、より高いデュアルアゴニスト活性および延長されたインビボ半減期の両方に起因し得る。薬物動態と薬物動態との間の直接的な関係を仮定すると、この実験の結果は、ペプチドｍＣＭＤ３０７（Ｋ４）およびｍＣＬＺ７１５（Ｋ５）が、セマグルチドよりも長い半減期を示し、したがって、適切な製剤を用いて１週間に１回または半月に１回発生される可能性を有することを示す。

【０６３９】

野生型マウスにおける薬物動態

【０６４０】

強力な類似体ｍＣＭＤ３０７（２０５０－Ｋ４）のインビボでの半減期を決定するために、薬物動態（ＰＫ）研究を、４０μｇ／ｋｇでのペプチドの静脈内注射または皮下注射によって、ＣＤ１雌マウスに対して実施した。示された時点におけるペプチドの血漿レベ

ルを、インビトロＧＬＰ－１Ｒレポーターアッセイを使用して決定した。ｍＣＭＤ３０７（２０５０－Ｋ４）は、皮下投与後により高いＴｍａｘおよびＣｍａｘ（それぞれ１１．６時間および４７１０ｎＭ）を示した（図３）。特に、ｍＣＭＤ３０７（２０５０－Ｋ４）の終末期マウス血漿半減期は、セマグルチドの終末期マウス血漿半減期よりも長く（げっ歯動物の半減期は、～８時間である）、これは、Ｔ２ＤＭ患者における隔週の適用について臨床的に承認されている。また、半減期延長に対する本発明者らの焦点は、ステープル留めされたペプチドの血清結合能力にあったが、Ｃｍａｘの開始の遅延および半減期の延長をもたらす効果の組合せ、例えば、注射部位での自己集合および蓄積があり得ることも注目に値する。

【０６４１】

【表１５】

表 6: 血漿中のペプチド mCMD307(K4)の PK パラメータ

T_{max}	2.33 ± 1.16 時	C_{max}	4710 ± 659 ng mL^{-1}
$T_{1/2}$	11.6 ± 0.85 時	$AUC_{0\text{-}last}$	59200 ± 6810 ng時mL^{-1}
V_{ss}	0.18 ± 0.05 L Kg^{-1}	クリアランス	0.28 ± 0.04 mL 分$^{-1}$ kg^{-1}

【０６４２】

実験手続

【０６４３】

ペプチド架橋。ジシステイン含有ペプチド（２ｍＭ、＞８５％純度）（Ｓｈａｎｇｈａｉ Ａｐｅｐｔｉｄｅ Ｃｏ．，Ｓｈａｎｇｈａｉ，Ｃｈｉｎａ）および架橋剤（１．５当量）を、CH_3CN／３０ｍＭ NH_4HCO_3緩衝液（ｖ／ｖ；１：３）ｐＨ８．５）に溶解し、反応物を室温で２～４時間撹拌した。次いで、氷冷下、酢酸を滴下して混合物のｐＨを約５に低下させ、次いで粗架橋ペプチドを、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａカラム（C_{18}、１００Å孔径、５μｍ粒径、１５０×２１．２ｍｍ）を用いるＡｇｉｌｅｎｔ １２００でのセミ分取クロマトグラフィーによって精製した。０．０５％トリフルオロ酢酸を含有する３０％～６０％CH_3CN／H_2Oの直線勾配を、２０ｍＬ分$^{-1}$の流速で６０分間適用した。生成物を含有する画分を回収し、凍結乾燥して、生成物を＞９０％純度の粉末として得た。

【０６４４】

ペプチドの同一性および純度は、逆相液体クロマトグラフィーおよびエレクトロスプレーイオン化（ＥＳＩ）を備えたＡｇｉｌｅｎｔ ６５２０ ａｃｃｕｒａｔｅ－ｍａｓｓ ｑｕａｄｒｕｐｏｌｅ－ｔｉｍｅ－ｏｆ－ｌｉｇｈｔ（ＱＴＯＦ）機器を使用して決定した。Ａｅｒｉｓ Ｗｉｄｅｐｏｒｅカラム（ＸＢ－C_{18}、３．６μｍ粒径、１５０×２．１ｍｍ）を０．５ｍＬ分$^{-1}$の流速で使用し、２１４ｎｍのＵＶ－Ｖｉｓ検出波長を使用してペプチドを検出した。

【０６４５】

ＧＬＰ－１ＲまたはＧＩＰを過剰発現させるＣＲＥ－Ｌｕｃ安定細胞株の生成。ＨＥＫ２９３細胞を、ｃＡＭＰ応答エレメント（ＣＲＥ）プロモーター（Ｑｉａｇｅｎ、Ｔｈｅ Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ）の制御下で、ホタルルシフェラーゼ遺伝子をコードするレンチウイルスに感染させ、次いで、１μｇ ｍＬ$^{-1}$ピューロマイシン（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｃａｒｌｓｂａｄ）を用いて１週間選択した。生存細胞（ＣＲＥ－ＨＥＫ２９３と称する）を増殖させ、次いで、ヒトＧＬＰ－１ＲまたはＧＩＰＲをコードす

るＧ４１８選択的哺乳動物発現プラスミドでトランスフェクトした。手短に言えば、ＧＬＰ－１ＲまたはＧＩＰＲプラスミドを、Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ　２０００を用いてＣＲＥ－ＨＥＫ２９３細胞にトランスフェクトし、４００μｇ　ｍＬ$^{-1}$ジェネティシン（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｃａｒｌｓｂａｄ、ＣＡ）を用いて選択した。次いで、ＣＲＥ－ルシフェラーゼおよびＧＬＰ－１ＲまたはＧＩＰＲ（ＨＥＫ２９３－ＧＬＰ－１Ｒ－ＣＲＥまたはＨＥＫ２９３－ＧＩＰＲ－ＣＲＥ）を過剰発現する単一コロニー安定細胞株を、インビトロ活性アッセイのために確立した。

【０６４６】

インビトロ受容体活性化レポーターアッセイ（受容体媒介性ｃＡＭＰ合成）　ＨＥＫ２９３－ＧＬＰ－１Ｒ－ＣＲＥまたはＨＥＫ２９３－ＧＩＰＲ－ＣＲＥ細胞を、３８４ウェルプレートに５０００細胞／ウェルの密度で播種し、１０％ＦＢＳを含むＤＭＥＭ中で３７℃および５％CO_2で１８時間培養した。細胞を、用量依存的様式により、ペプチドで２４時間処理し、Ｏｎｅ－Ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ、ＷＩ）ルシフェラーゼ試薬を製造業者の指示に従って使用して、レセプター活性化を発光強度によって報告した。各ペプチドのEC_{50}を、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　６ソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ）を使用して決定した。

【０６４７】

ｃＡＭＰアッセイ

【０６４８】

ヒトＧＬＰ－１ＲまたはＧＩＰＲを安定的に過剰発現したＣＨＯＫ１細胞（ウェルあたり５０００個の細胞２０μＬ）を、金属蓋で覆われた白色固形物３８４ウェルプレートに播種し、一晩インキュベートした。２日目に、培養培地を、ＦＢＳを含有しない新鮮な培地（０％ＦＢＳ群用）に置き換えた。細胞を、１２点用量反応（１２－ｐｏｉｎｔ　ｄｏｓｅ　ｒｅｓｐｏｎｓｅ）における５μＬのペプチドを用いて、０．５ｍＭのＩＢＭＸを含む培養培地において、トリプリケート、３０分間、３７℃、５％CO_2で処置した。ＣｉｓｂｉｏからのｃＡＭＰダイナミック２キットを使用して、ｃＡＭＰレベルを検出した。簡潔には、ウェルあたり２５μＬのｃＡＭＰ検出試薬（１：１：３８のｃＡＭＰ－ｄ２、クリプテートコンジュゲート、溶解緩衝液）を添加し、室温で１時間インキュベートした。細胞陰性対照ウェルについては、ｄ２を含まないｃＡＭＰ検出試薬を添加した。次いで、プレートをＥｘ３２０ｎｍ、Ｅｍ－１　６６５ｎｍ、およびＥＭ－２　６２０ｎｍで読み取った。Ｐｒｉｓｍソフトウェアを用いて、グラフを比またはΔＦでプロットし、次いでEC_{50}値を得た。

【０６４９】

【数１】

$$Ratio = A_{665\,nm} / B_{620\,nm} \times 10^4$$

$$\%\,\Delta F = (\text{標準またはサンプル比} - ratio_{neg}) / ratio_{neg} \times 100$$

動物　動物ケアおよび実験手順は、Ｓｃｒｉｐｐｓ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　ＩｎｓｔｉｔｕｔｅにおけるＣａｌｉｂｒのＩｎｓｔｉｔｕｔｉｏｎａｌ　Ａｎｉｍａｌ　Ｃａｒｅ　ａｎｄ　Ｕｓｅ　Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ（ＩＡＣＵＣ）により、動物の人道的処置のためのＮＩＨガイドラインに厳密に従って承認された。

マウスにおけるペプチドの薬物動態　Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙからの雌のＣＤ－１マウス（ｎ＝４／群）を一晩絶食させ、リン酸緩衝生理食塩水中の１００μＬの各ペプチドを静脈内（ｉ．ｖ．）または皮下（ｓ．ｃ．）経路により投与した。３時間の時点で血液を採取した後、マウスに食物を与えた。血液をヘパリンチューブに収集し、３，０００ｘｇで１５分間遠心分離した。次いで、得られた血漿をペプチド濃度決定のために－８０℃で保存した。各時点での血漿中のペプチドの濃度を、インビトロ細胞ベースの活性アッセイによって決定した。簡潔には、ＨＥＫ２９３－ＧＬＰ－１Ｒ－

ＣＲＥ細胞を、異なる時点において、血漿試料で処置し（５点用量反応、各血漿試料の１：１０～１：１００希釈から開始する）、５％CO_2を含む３７℃の１０％ＦＢＳを含むＤＭＥＭ中で１６時間インキュベートし、次いで、ホタルルシフェラーゼ活性を測定した。同時に、同じペプチドを使用して、標準曲線と、底部、上部、EC_{50}、およびヒルスロープのパラメータとを得た。各血漿試料の相対ルシフェラーゼ単位（ＲＬＵ）を使用して、標準曲線から導出されたパラメータを使用して、血漿中のペプチド濃度（ｎｍｏｌ／Ｌ）を計算した。

【０６５０】

【数２】

$$(RLU = \text{底部} + (\text{上部} - \text{底部}) / (1 + 10^{((\text{LogEC50} - \text{濃度}) \times \text{ヒルスロープ})})$$

血漿中のペプチド濃度を得、ＷｉｎＮｏｎＬｉｎ　Ｐｈｏｅｎｉｘソフトウェア（Ｐｈａｒｓｉｇｈｔ　Ｃｏｒｐ、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ、ＭＯ）を使用して、時点に対してプロットし、各ペプチドのインビボでの半減期を得た。

経口グルコース負荷試験（ＯＧＴＴ）　雌のＣｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　ＣＤ－１マウスを一晩絶食させ、次いで、ＰＢＳ（ｐＨ＝８．２）中の各ペプチド１５０μＬを静脈内または皮下経路によって投与した。６時間後、マウスに２グラムのグルコース溶液／ｋｇ体重を経口または腹腔内投与し、その血中グルコースレベルを、グルコースチャレンジの前（０分）および後で２～３時間測定した（テールニックにより）。

ＤＩＯ研究　ＤＩＯマウス（Ｃ５７ＢＬ／６、雄、２５週齢、または１９週齢の高脂肪食）を、それらの体重に基づいて無作為化し、ｍＣＭＤ３０７（２０５０－Ｋ４）またはビヒクル（ｎ＝５）の毎日の皮下注射で処置した。体重および食物摂取を、研究を通して毎日モニタリングした。実験の最後に、マウスを　　殺し、内臓脂肪量を計量した。収集した血漿を、製造業者のガイド（コレステロールアッセイキット、Ａｂｃａｍ、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ、Ｅｎｇｌａｎｄ）に従ってコレステロールレベルを決定するために使用し、トリグリセリド比色アッセイキット（Ｃａｙｍａｎ　ｃｈｅｍｉｃａｌ、Ａｎｎ　Ａｒｂｏｒ、Ｍｉｃｈｉｇａｎ）を使用してトリグリセリドレベルを決定した。

オイルレッド染色　肝臓の凍結組織切片を１０μｍで切断し、スライド上で風乾した。１０％ホルマリン中で５分間固定した後、スライドを水道水で１０分間簡単に洗浄し、続いて６０％イソプロパノールですすいだ。その後、オイルレッドＯ作業溶液（０．３％オイルレッドＯ）を使用して、脂質を１５分間染色した。再び、スライドを６０％イソプロパノールですすぎ、次いで、核をミョウバンヘマトキシリンで軽く染色し、続いて、蒸留水ですすぎ、グリセリンゼリーに封入した。写真を顕微鏡下で撮影した。

【０６５１】

生化学的および組織学的分析　ＡＬＴ、ＡＳＴ、およびＡＬＰを含む末端血清分析物を、Ａｌｆａ　Ｗａｓｓｅｒｍａｎｎ　Ｖｅｔ　Ａｘｃｅｌ臨床分析器によって決定した。肝臓トリグリセリドを、比色トリグリセリドキット（Ｃａｙｍａｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ）を用いて生成した肝臓ホモジネート内で測定した。パラホルムアルデヒド固定肝臓をパラフィン包埋し、切片化し、ＨｉｓｔｏＴｏｘ　Ｌａｂｓ（Ｂｏｕｌｄｅｒ、ＣＯ）によるヘマトキシリン－エオシン(ｈｅｍａｔｏｘｙｌｉｎ－ｅｏｓｉｎ)およびピクロ－シリウスレッド(Ｐｉｃｒｏ－Ｓｉｒｉｕｓ　ｒｅｄ)で染色した。全ての組織学的評価（脂肪症、線維症スコアリング）は、Ｋｌｅｉｎｅｒらによって概説された分類に基づいて、処置を知らされていない、認定組織病理学者によって行われた（ＨｉｓｔｏＴｏｘ　Ｌａｂｓ）。

【０６５２】

実施例Ｂ：インビトロ受容体活性化レポーターアッセイ（受容体媒介性ｃＡＭＰ合成）ＨＥＫ２９３

ＧＬＰ－１Ｒを過剰発現させるＣＲＥ－Ｌｕｃ安定細胞株の生成

【０６５３】

ＨＥＫ２９３細胞を、ｃＡＭＰ応答エレメント（ＣＲＥ）プロモーター（Ｑｉａｇｅｎ、Ｔｈｅ　Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ）の制御下で、ホタルルシフェラーゼ遺伝子をコードするレンチウイルスに感染させ、次いで、１μｇ／ｍＬピューロマイシン（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｃａｒｌｓｂａｄ）を用いて１週間選択した。生存細胞（ＣＲＥ－ＨＥＫ２９３と称する）を増殖させ、次いで、ヒトＧＬＰ－１Ｒをコードする Ｇ４１８選択的哺乳動物発現プラスミドでトランスフェクトした。手短に言えば、Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ　２０００を用いて、ＧＬＰ－１Ｒプラスミドを、ＣＲＥ－ＨＥＫ２９３細胞にトランスフェクトし、４００μｇ／ｍＬのＧｅｎｅｔｉｃｉｎ（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｃａｒｌｓｂａｄ、ＣＡ）で選択した。次いで、ＣＲＥ－ルシフェラーゼおよびＧＬＰ１Ｒを過剰発現させる単一コロニー安定細胞株を、インビトロ活性アッセイのために確立した。

【０６５４】

ＧＬＰ－１Ｒ－ＣＲＥまたはＨＥＫ２９３－ＧＩＰＲ－ＣＲＥ細胞を、３８４ウェルプレートに５０００細胞／ウェルの密度で播種し、１０％ＦＢＳを含むＤＭＥＭにおいて、３７℃および５％CO_2で１８時間培養した。細胞を、用量依存的様式により、ペプチドで２４時間処理し、製造業者の指示に従って、Ｏｎｅ－Ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ、ＷＩ）ルシフェラーゼ試薬を使用して、レセプター活性化を発光強度によって報告した。各ペプチドのEC_{50}を、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　６ソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ）を使用して決定した。結果を図６Ａ～６Ｂ、図７Ａ～７Ｂ、図８Ａ～８Ｂ、図９Ａ～９Ｂ、および表７～１２に示す。ペプチドコンジュゲート効力の測定値を、半最大有効濃度（ｈａｌｆ　ｍａｘｉｍａｌ　ｅｆｆｅｃｔｉｖｅ　ｃｏｎｃｅｎｔｒａｔｉｏｎ）（EC_{50}）値として表した。

【０６５５】

測定値は、本明細書に記載のいくつかのペプチドコンジュゲートの別個の分離可能なインビトロ活性化効力を示す。いくつかの例では、新規ペプチドコンジュゲートを、同じアッセイ条件下で既知のＧＬＰ１ＲまたはデュアルＧＬＰ１Ｒ／ＧＩＰＲアゴニストに対して試験した。表１１は、このインビトロアッセイにおけるヒトＧＬＰ１ＲおよびＧＩＰＲ活性化について、ｍＣＭＺ３７１、ｃＣＭＶ２６８、チルゼパチド、セスマグルチド、およびｈＧＩＰ（対照として）を試験した結果を示す。試験は、野生型ヒトＧＩＰ（ｈＧＩＰ）に匹敵するＧＩＰＲ活性化を指し示すチルゼパチドの以前に公開された結果について再現した。チルゼパチドは、ｈＧＩＰに匹敵する親和性でヒトＧＩＰＲに結合し、天然ｈＧＬＰ－１よりもおよそ5倍低いＧＬＰ－１受容体結合を有することが知られている（Ｔ．Ｃｏｓｋｕｎ　ｅｔ　ａｌ．Ｍｏｌ　Ｍｅｔａｂ．２０１８　Ｄｅｃ；１８：３－１４）。驚くべきことに、ｍＣＭＺ３７１は、チルゼパチドと比較して、ＧＬＰ１Ｒの活性化においておよそ４倍高い効力を有するが、ＧＩＰＲの活性化において２倍低い効力を有するという、大きく異なるインビトロ活性化プロファイルを示した。したがって、ｍＣＭＺ３７１は、チルゼパチドと比較した場合、異なるアゴニストプロファイルを有するＧＬＰ１Ｒ／ＧＩＰＲデュアルアゴニストとして機能する。ｍＣＭＺ３７１は、チルゼパチドよりも、はるかに強いＧＬＰ１Ｒシグナル伝達の活性化と、弱いＧＩＰＲシグナル伝達の活性化とを有する。公知のデュアルアゴニストと比較して、２つの代謝ホルモン受容体シグナル伝達経路の程度を差次的に調節するためのｍＣＭＺ３７１のこのプロファイルは、処置の際に対象におけるＧＬＰ１ＲおよびＧＩＰＲの独特の活性化プロファイルを作り出す。ｍＣＭＺ３７１におけるこの独特の活性化プロファイルは、他の公知のＧＬＰ１Ｒ／ＧＩＰＲデュアルアゴニストの使用または単一のＧＬＰ１ＲおよびＧＩＰＲアゴニストとの併用療法によってもたらされるものよりも、より大きいＧＬＰ１Ｒ活性化およびより小さいＧＩＰＲ活性化を必要とする対象を処置するのに有益である。また、表１１において注目に値することは、ｍＣＭＺ３７１とｍＣＭＶ２６８との間の活性化プロファイルの比較である。これら２つのペプチドコンジュゲートは、同一のアミノ酸配列を共有するが、それらの脂質ステープルが異なる。ｍＣＭＺ３７１は、ＧＬＰ１Ｒシグナル伝達のおよそ３倍の強力な活性化と、ＧＩＰＲ活性化の効力のより穏やかな増加とを示した。

【０６５６】
【表１６】
表 7. 様々なペプチドコンジュゲートによる
受容体媒介性 cAMP 合成の EC_{50}

EC50 [nM]	GLP1R	GIPR
セマグルチド	0.01	0.41
mCMD307	0.01	0.02
mCLZ715	0.02	0.02
ZA-41- K4	13.77	5.31
ZA-42 - K4	18.77	20.43
ZA-43 - K4	1.32	11.29
ZA-41 - K5	83.92	12.55
ZA-42 - K5	~ 13663	303.00
ZA-43 - K5	3.74	15.66

【０６５７】
【表１７】
表８. 様々なペプチドコンジュゲートによる
受容体媒介性 cAMP 合成の EC_{50}

EC50 [nM]	GLP1R	GIPR
セマグルチド	0.03	-
mCMD307	0.03	0.01
C(14-21) - L5A	0.16	0.03
C(14-21) - C20L5A	0.20	0.05
27I, C(14-21) - L5A	**0.04**	**0.03**
27I, C(14-21) - C20L5A	0.05	0.07
7I, 10V, 27I, C(14-21) - L5A	83.92	12.55
7I, 10V, 27I, C(14-21) - C20L5A	~ 13663	303.00

【０６５８】
【表１８】
表 9. 様々なペプチドコンジュゲートによる受容体媒介性 cAMP 合成の EC_{50}

EC50 [nM]	GLP1R	GIPR
セマグルチド	0.03	-
mCMD307	0.03	0.01
C(14-21) - L5A	0.16	0.03
C(17-24) - L5A	0.11	0.05
C(17-24) - C20L5A	0.11	0.05
19Q, 21A, 27I, 29Q, C(17-24) - C20L5A	0.12	0.02

【０６５９】

【表１９】

表１０．様々なペプチドコンジュゲートによる受容体媒介性 cAMP 合成の EC_{50}

	GLP1R (nM)				GIPR (nM)			
[EC50]	02/19	3/25	03/26	平均	02/19	03/25	03/26	平均
C(14-21) – C20L5A	0.17	0.17	0.19	**0.18**	0.07	0.04	0.04	**0.05**
C(17-24) – C20L5A	0.07	0.10	0.09	**0.09**	0.04	0.02	0.03	**0.03**
27I, C(14-21) – C20L5A (mCMV266)	0.03	0.05	0.06	**0.05**	0.08	0.06	0.06	**0.07**
6Y, 27I, C(14-21) - C20L5A	0.04	0.07	0.07	**0.06**	0.50	0.58	0.60	**0.56**
6Y, 27I, C(17-24) - C20L5A	0.05	0.07	0.06	**0.06**	0.27	0.27	0.25	**0.26**
27I, C(17-24) - C20L5A (mCMV268)	0.02	0.03	0.03	**0.03**	0.05	0.04	0.03	**0.04**
6Y, 8N, 27I, C(17-24) - C20L5A	0.06	0.11	0.07	**0.08**	2.48	-	3.29	**2.88**
セマグルチド	0.05	0.02	0.02	**0.03**	-	-	-	-
mCMD307	0.01	0.01	0.01	**0.01**	0.04	0.01	0.01	**0.02**
チルゼパチド		0.15	0.09	**0.12**		0.02	0.02	**0.02**

【０６６０】

【表２０】

表 11．ヒト GLP1R および GIPR 活性化における効力の概要

(様々なペプチドコンジュゲートによる受容体媒介性 cAMP 合成の EC_{50})

ペプチド	ペプチドインビトロ効力 GLP1R EC_{50} [nM]		ペプチドインビトロ効力 GIPR EC_{50} [nM]	
	10% FBS	無血清	10% FBS	無血清
セマグルチド	0.42 ± 0.10	0.17 ± 0.09	-	-
hGIP	-	-	0.01 ± 0.00	0.05 ± 0.00
mCMV268	1.96 ± 0.46	0.42 ± 0.12	0.09 ± 0.02	0.01 ± 0.01
mCMZ371	0.56 ± 0.15	0.14 ± 0.06	0.04 ± 0.01	0.01 ± 0.00
チルゼパチド	2.35 ± 0.27	0.57 ± 0.25	0.02 ± 0.00	0.006 ± 0.00

【０６６１】

【表２１】

表 12. マウス、カニクイザル、およびイヌの GLP1R および GIPR 活性化における効力の概要
(様々なペプチドコンジュゲートによる受容体媒介性 cAMP 合成の EC_{50})

ペプチド	ペプチドインビトロ効力 GLP1R EC_{50} [nM]			ペプチドインビトロ効力 GIPR EC_{50} [nM]		
	マウス	カニクイザル	イヌ	マウス	カニクイザル	イヌ
セマグルチド	0.10 ± 0.01	0.13 ± 0.00	0.67 ± 0.08	-	-	-
hGIP	-	-	-	0.34 ± 0.05	0.69 + 0.30	0.70 + 0.25
mCMV268	0.26 ± 0.08	0.22 ± 0.04	1.48 ± 0.20	0.26 ± 0.11	0.16 + 0.04	0.42 + 0.13
mCMZ371	0.09 ± 0.01	0.11 ± 0.00	1.34 ± 0.13	0.27 ± 0.08	0.13 + 0.02	0.47 + 0.12
チルゼパチド	0.16 ± 0.02	0.55 ± 0.08	6.98 ± 1.23	0.42 ± 0.27	0.08 + 0.02	0.10 + 0.15

【０６６２】

実施例Ｃ：血漿安定性

マウス、カニクイザル、イヌ、およびヒト血漿中のコンジュゲートの安定性を調べるために、コンジュゲートｍＣＭＤ３０７を血漿中で２４時間インキュベートした（表１３）。ある時間間隔で、血漿試料を採取し、血漿タンパク質を沈殿させた。ＬＣ－ＭＳを用いて試料を分析した。

【０６６３】

【表２２】

表 13. 血漿安定性

マウスにおける 24 時間の安定性データ		
	ピーク下の面積(%)	切断点
mCMD307	53%	N/A
不純物 1	7.10%	Pro(31) / Ser(32)
不純物 2	22.4% (不純物 2 および 3 共溶出)	Thr(7) / Ser(8)
不純物 3		Phe(6) / Thr(7)
不純物 4	13.20%	Tyr(10) / Ser(11)
不純物 5	4.7% (不純物 5 および 6 共溶出)	Leu(26) / Leu(27)
不純物 6		Tyr(13) / Lys(14)
カニクイザルにおける 24 時間の安定性データ		
mCMD307	87%	N/A
不純物 1	3.14%	Pro(31) / Ser(32)
不純物 2	5.39%	Aib(2) / Glu(3)
イヌおよびヒトにおける 24 時間の安定性データ		
mCMD307	92%	N/A

【０６６４】

実施例Ｄ：薬物動態研究

コンジュゲート（２７Ｉ、Ｃ（１４－２１）－Ｃ２０Ｌ５Ａ）および（２７Ｉ、Ｃ（１７－２４）－Ｃ２０Ｌ５Ａ）の薬物動態プロファイルを、１ｍｇ／ｋｇで皮下注射または静脈注射したマウスにおいて評価した。様々な時点でのペプチド血漿濃度を、ＬＣ－ＭＳを使用して決定した。

【０６６５】

図１１Ａ～１１Ｂは、静脈内および皮下を介して投与されたペプチドについて、時間に対するマウスの血漿濃度を示す。

【０６６６】

【表２３】

表 14. CD-1 マウスにおける mCMV266 および mCMV268 の薬物動態(ng/mL)の概要

用量 (mg/kg)	Cmpd	経路	$T_{1/2}$ (時)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (時)	AUC_{0-24} (時*ng/mL)	AUC_{LAST} (時*ng/mL)	AUC_{INF} (時*ng/mL)	Vd (L/kg)	Cl (mL/分/kg)	MRT_{LAST} (時)	F (%)
1	**mCMV268**	静脈内	14.8	33967	0.5	204267	315067	326967	0.067	0.050	19.5	64%
1	**mCMV268**	皮下	12.8	4783	24	92093	200467	208433	0.087	0.080	27.8	
1	**mCMV266**	静脈内	11.5	30367	0.50	269233	390433	397167	0.043	0.043	18.6	63%
1	**mCMV266**	皮下	10.7	6610	12.7	135267	246767	251600	0.063	0.067	24.3	

【０６６７】

コンジュゲートｍＣＭＺ３７０およびｍＣＭＺ３７１の薬物動態プロファイルを、１ｍｇ／ｋｇでの静脈注射または皮下注射後のマウスにおいて評価した（表１５および表１６）。様々な時点でのペプチド血漿濃度を、ＬＣ－ＭＳを使用して決定した。特に、ｍＣＭＺ３７１は、静脈内投与または皮下投与後に、ｍＣＭＺ３７０よりも長い半減期（$t_{1/2}$）および有意に大きい曲線下面積（ＡＵＣ）計算を表した。ｍＣＭＺ３７１のこの延長された薬物動態プロファイルは、ｍＣＭＺ３７０について利用可能であるものよりも低い有効な投与戦略を可能にする。この特徴は、用量依存的であり得る任意の潜在的な有害薬物反応を軽減したいという要望を考慮すると、重要である。さらに、ｍＣＭＺ３７１の延長された薬物動態プロファイルは、それを必要とする対象の治療の間、より長い用量間隔を可能にする。

【０６６８】

【表２４－１】

表 15. CD-1 マウスにおける mCMZ370 および mCMZ371 の薬物動態(静脈内投与)の概要

試料名	動物	用量 (mg/kg)	経路	Rsq_adjusted	C_0 (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (時)	T_{max} (時)	T_{last} (時)
mCMZ370	1	1	静脈内	0.985	15210	14564	8.82	0.08	72
	2	1	静脈内	0.993	8380	8230	8.82	0.08	72
	3	1	静脈内	0.976	10006	9829	9.87	0.08	72
mCMZ371	7	1	静脈内	0.972	15533	15134	9.13	0.08	72
	8	1	静脈内	0.995	21060	20910	10	0.08	72
	9	1	静脈内	1	24603	24203	10.31	0.08	72

試料名	動物	用量 (mg/kg)	経路	AUC_{0_24} (時*ng/mL)	AUC last (時*ng/mL)	AUC_{INF_pred} (時*ng/mL)	V_{ss_pred} (L/kg)	V_{z_pred} (L/kg)	Cl_pred (mL/分/kg)
mCMZ370	1	1	静脈内	120757	148290	148865	0.098	0.085	0.112
	2	1	静脈内	107856	127615	128099	0.106	0.099	0.13

【０６６９】

【表２４－２】

	3	1	静脈内	85158	102411	103033	0.133	0.138	0.162
mCMZ371	7	1	静脈内	242246	341205	343780	0.054	0.038	0.048
	8	1	静脈内	255418	355565	359258	0.051	0.04	0.046
	9	1	静脈内	285442	403090	407964	0.046	0.036	0.041

試料名	動物	用量 (mg/kg)	経路	MRT_{last}	MRT_{INF_pred}	AUC_%Extrap_pred	AUMC_%Extrap_pred	No_points_lambda_z
				(時)	(時)	(%)	(%)	(L/kg)
mCMZ370	1	1	静脈内	14.35	14.63	0.39	2.24	4
	2	1	静脈内	13.29	13.56	0.38	2.36	4
	3	1	静脈内	13.3	13.74	0.6	3.79	4
mCMZ371	7	1	静脈内	18.19	18.69	0.75	3.41	3
	8	1	静脈内	17.72	18.43	1.03	4.82	3
	9	1	静脈内	17.83	18.65	1.19	5.56	3

【０６７０】

【表２５－１】

表 16. CD-1 マウスにおける mCMZ370 および mCMZ371 の薬物動態(皮下投与)の概要

試料名	動物	用量 (mg/kg)	経路	Rsq_adjusted	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (時)	T_{max} (時)	T_{last} (時)
mCMZ370	4	1	皮下	1	2460	7.5	7	72
	5	1	皮下	0.998	2221	7.06	24	72
	6	1	皮下	0.998	3993	7.05	3	72
mCMZ371	10	1	皮下	0.999	9259	10.66	24	72
	11	1	皮下	0.91	3389	12.36	24	72
	12	1	皮下	0.994	6337	11.01	24	72

試料名	動物		経路	AUC_{0_24}	AUC_{all}	AUC_{INF_pred}	V_F_pred	Cl_F_pred

【０６７１】

【表２５－２】

		用量 (mg/kg)		(時*ng/mL)	(時*ng/mL)	(時*ng/mL)	(L/kg)	(mL/分/kg)
mCMZ370	4	1	皮下	41870	53345	53483	0.2	0.24
	5	1	皮下	44691	68029	68240	0.15	0.21
	6	1	皮下	63474	80522	80676	0.13	0.06
mCMZ371	10	1	皮下	127402	267216	273625	0.06	0.12
	11	1	皮下	67917	138868	143707	0.12	0.08
	12	1	皮下	95280	197314	202468	0.08	0.24

試料名	動物	用量 (mg/kg)	経路	MRT_{last} (時)	MRT_{INF_pred} (時)	$AUC_\%Extrap_pred$ (%)	$AUMC_\%Extrap_pred$ (%)	No_points_lambda_z (L/kg)
mCMZ370	4	1	皮下	16.06	16.23	0.26	1.32	3
	5	1	皮下	20.45	20.64	0.31	1.23	3
	6	1	皮下	15.69	15.82	0.19	0.99	3
mCMZ371	10	1	皮下	27.64	29.04	2.34	7.05	3
	11	1	皮下	26.63	28.76	3.37	10.52	3
	12	1	静脈内.	27.22	28.77	2.55	7.78	3

【０６７２】

ｍＣＭＺ３７１は、マウス、カニクイザル、イヌ、ならびにヒトＧＬＰ１ＲおよびＧＩＰＲとの交差反応性を示した。カニクイザルアッセイのデータを、図１７および表１７に示す。イヌアッセイのデータを、図１８および表１８に示す。交差反応性に加えて、ｍＣＭＺ３７１は、カニクイザルおよびイヌの両方において、長いｔ$_{1/2}$を有する延長された薬物動態プロファイルを表した。

【０６７３】

【表２６】

表 17. カニクイザルにおける mCMZ371 および mCMV268 薬物動態の概要

PK パラメータ	CTR371 –静脈内	CTR371 –皮下
C_{max} (ng/mL)	-	1737
$T_{1/2}$ （時）	60.2	49.3
Vd_{ss} (L/kg)	0.0538	-
Cl (mL/分/kg)	0.0126	-
T_{max} （時）	-	24
T_{last} （時）	240	240
$AUC_{0\text{-}last}$	266594	155915
バイオアベイラビリティ (%)	-	58.5
PK パラメータ	**mCMV268 – 静脈内**	**mCMV268 – 皮下**
C_{max} (ng/mL)	-	3927
$T_{1/2}$ （時）	58.8	60.5
Vd_{ss} (L/kg)	0.0612	-
Cl (mL/分/kg)	0.0140	-
T_{max} （時）	-	14.7
T_{last} （時）	504	504
$AUC_{0\text{-}last}$	-	437624
バイオアベイラビリティ (%)	-	73.7

【０６７４】

【表２７】

表 18. イヌにおける mCMZ371 および mCMV268 薬物動態の概要

PK パラメータ	CTR371 – 静脈内	CTR371 – 皮下
C_{max} (ng/mL)	-	150
$T_{1/2}$ (時)	71.9	62.7
Vd_{ss} (L/kg)	0.110	-
Cl (mL/分/kg)	0.0198	-
T_{max} (時)	-	24
T_{last} (時)	240	240
$AUC_{0\text{-}last}$	25585	17575
バイオアベイラビリティ (%)	-	68.7
PK パラメータ	**mCMV268 – 静脈内.**	**mCMV268 – 経口**
C_{max} (ng/mL)	8497	31.4
$T_{1/2}$ (時)	63.9	77.8
Vd_{ss} (L/kg)	0.0957	-
Cl (mL/分/kg)	0.0181	21.6
T_{max} (h)	0.693	1.00
T_{last} (時)	168	144
$AUC_{0\text{-}last}$	59235	1699
バイオアベイラビリティ (%)		0.27%, 0.27%, 0.04%, 0.06%, 0

【０６７５】

実施例Ｅ：インビボ経口グルコース負荷試験（ＯＧＴＴ）

マウスを、経口グルコース負荷試験（ＯＧＴＴ）の前に一晩絶食させ、次いでペプチドを投与した。１２時間後、体重ｋｇ当たり１ｇのグルコース溶液を経口投与し、マウスの尾の血糖値をグルコースチャレンジの前（０分）および９０分後に測定した（１５、３０、６０、および９０分での測定）（図１６）。データを、対応のないスチューデントｔ検定を使用して比較した。適切な場合、反復測定または一元配置分散分析を用いてデータを比較し、続いてスチューデント－ニューマン－コイルス事後検定を行った。また、AUC_{0-120}（ｍｇ／ｄＬ＊分）の計算も分析し、図１６にグラフ化した。様々な投与量（１、３、１０、および３０ｎｍｏｌ／ｋｇ、皮下）でのｍＣＭＺ３７１の経口グルコース負荷に対する効果を試験し、チルゼパチド（ｋＣＭＣ７６０）（１０ｎｍｏｌ／ｋｇ、皮下）およびｋＣＬＤ３８５（１０ｎｍｏｌ／ｋｇ、皮下）の効果と比較した。AUC_{0-120}の平均および標準誤差のグラフは、１ｎｍｏｌ／ｋｇ、皮下でのｍＣＭＺ３７１のグルコース負荷応答、およびより高い用量（３ｎｍｏｌ／ｋｇ、皮下、　１０ｎｍｏｌ／ｋｇ、皮下、および３０ｎｍｏｌ／ｋｇ、皮下）におけるより強固な応答を表し、明確な用量応答効果を示す。ｍＣＭＺ３７１、チルゼパチド（ｋＣＭＣ７６０）、およびセマグルチド（ｋＣＬＤ３８５）に対するマウスの応答は、すべて投与量が１０ｎｍｏｌ／ｋｇ、

皮下で、グルコース負荷に対して区別できない効果を生じた。注目すべきことに、単回用量３ｎｍｏｌ／ｋｇ、皮下でのｍＣＭＺ３７１で処置したマウスは、１０ｎｍｏｌ／ｋｇ、皮下でのチルゼパチドおよびセマグルチドに対する応答と区別できないグルコース負荷応答を生じた。これは、中程度の濃度でのｍＣＭＺ３７１の薬力学的効力の程度を表し、このことは、処置を必要とする対象に対するチルゼパチドまたはセマグルチドの使用よりも低い有効用量を可能にする。ｍＣＭＺ３７１のこのより低い有効用量は、処置を必要とする対象における有害な薬物応答の可能性および重症度の両方を低下させる。

【０６７６】

実施例Ｆ：マウスにおける摂食グルコースおよび体重に対する、用量依存的な長時間作用型ＰＤ効果

マウスにペプチドコンジュゲートを単回投与し、摂食グルコースレベルおよび体重について最大７日間アッセイした。図１２に示されるように、ｍＣＭＶ２６６およびｍＣＭＶ２６８は、野生型マウスにおける摂食グルコースに対する強固で持続的な影響を表す。用量応答ＰＤ効果が、両方の化合物について観察され、高用量ｍＣＭＶ２６６でより劇的な効果があった。ｍＣＭＶ２６６およびｍＣＭＶ２６８ペプチドコンジュゲートは、セマグルチドよりも良好な有効性、およびチルゼパチドよりもインビボで高い効力を表した。

【０６７７】

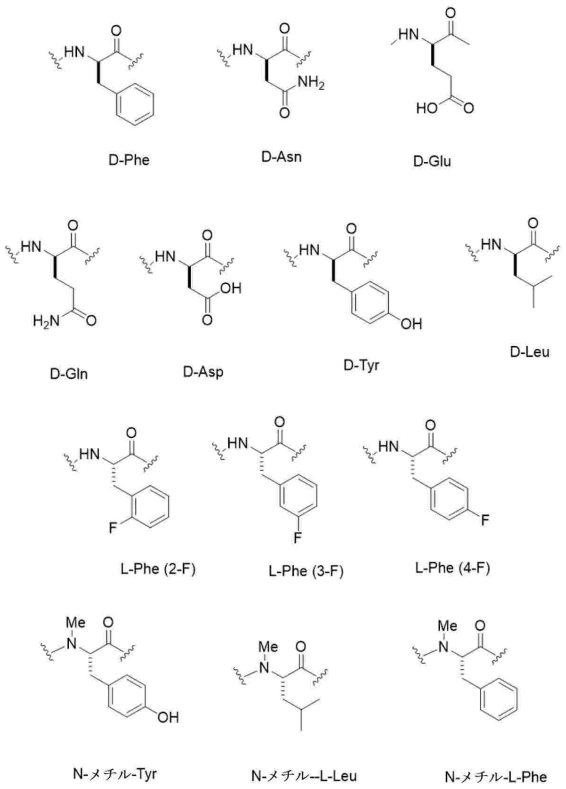
図１３に示されるように、ｍＣＭＶ２６６およびｍＣＭＶ２６８ペプチドコンジュゲートは、マウスにおける体重減少に対する持続的な影響を表す。ペプチドコンジュゲートは、セマグルチドよりも良好な効力を表し、インビボでチルゼパチドよりも効力が高かった。

【０６７８】

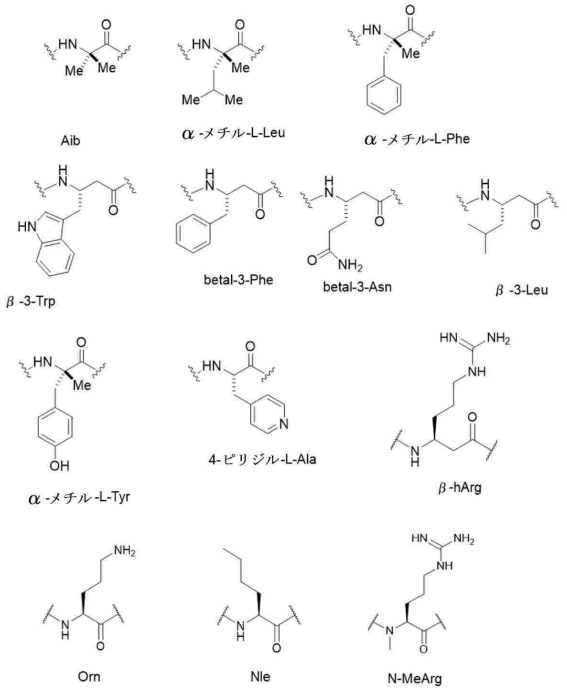
図１５に示されるように、ｍＣＭＺ３７１は、野生型マウスにおいて摂食グルコースに対して強固で持続的な影響を表した。ｍＣＭＺ３７１は、１ｎｍｏｌ／ｋｇの単回投与からでも有効であった。ｍＣＭＺ３７１は、摂食レベルの低下において、３ｎｍｏｌ／ｋｇでのｍＣＭＶ２６８処置よりも強力であり、１０ｎｍｏｌ／ｋｇでのチルゼパチドよりも強力であり、明らかな用量応答効力を示した。ｍＣＭＺ３７１は、ｍＣＭＶ２６８（両方とも３ｎｍｏｌ／ｋｇ、皮下）よりも強い摂食グルコースの低下を示し、３倍高い投与量（１０ｎｍｏｌ／ｋｇ、皮下）で、チルゼパチドに対して同様の摂食グルコースの低下を達成した。図１５に示されるように、ｍＣＭＺ３７１ペプチドコンジュゲートは、マウスにおける体重減少に対して持続的な影響を表した。用量応答は明らかであったが、試験したｍＣＭＺ３７１の全ての用量（１ｎｍｏｌ／ｋｇ、皮下を含む）は、体重の減少をもたらした。ｍＣＭＺ３７１およびｍＣＭＶ２６８処置（それぞれ３ｎｍｏｌ／ｋｇ、皮下）は、体重減少において同様の有効性を達成した。ｍＣＭＺ３７１およびｍＣＭＶ２６８（３ｎｍｏｌ／ｋｇ、皮下）のこれらの効果は、チルゼパチド（１０ｎｍｏｌ／ｋｇ、皮下）による高用量処置に対して同様の応答を生じた。３０ｎｍｏｌ／ｋｇ、皮下での、ｍＣＭＺ３７１処置は、試験した他の用量および分子と比較して、体重の減少において優れた効力をもたらした。ｍＣＭＺ３７１に対するこれらの強固な薬力学的応答は、チルゼパチドよりも低い有効用量範囲を有する処置投与レジメンを展開する機会を提供し、それによって、処置を必要とする対象における有害な薬物応答の発生のリスクおよび程度を軽減する。試験した最高用量でのｍＣＭＺ３７１の体重減少における優れた効力に基づいて、チルゼパチドでの処置よりも広範な体重減少をもたらす処置投与レジメンを展開することができる。

【図面】

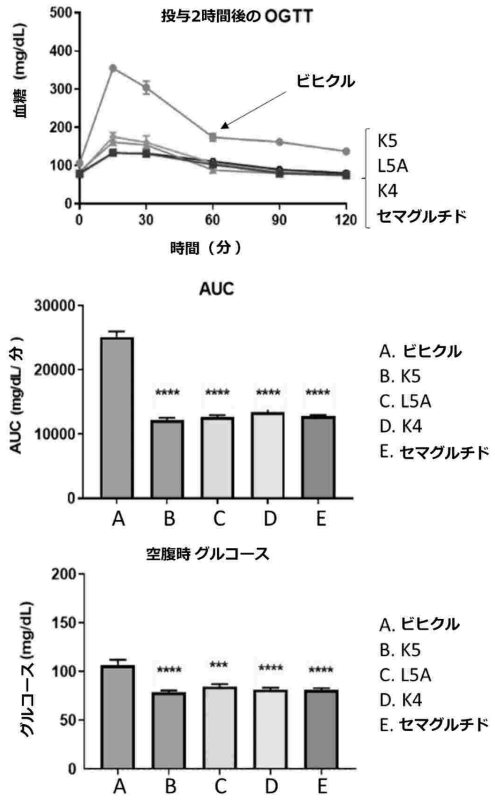
【図１Ａ】



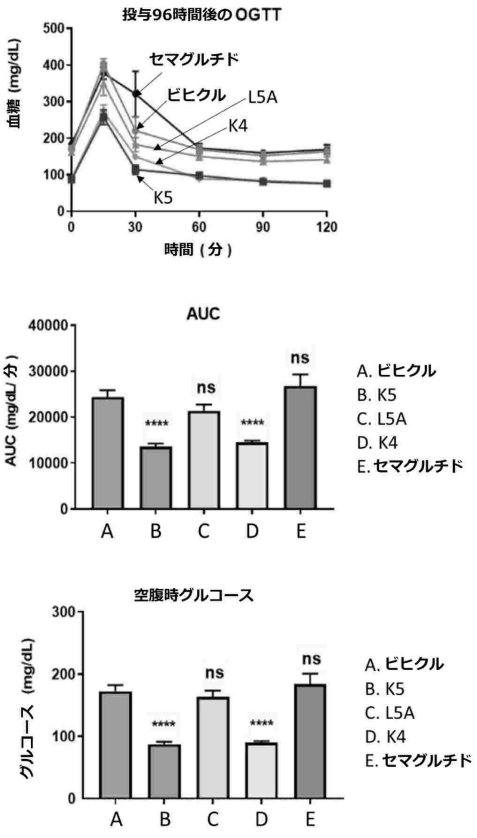
【図１Ｂ】



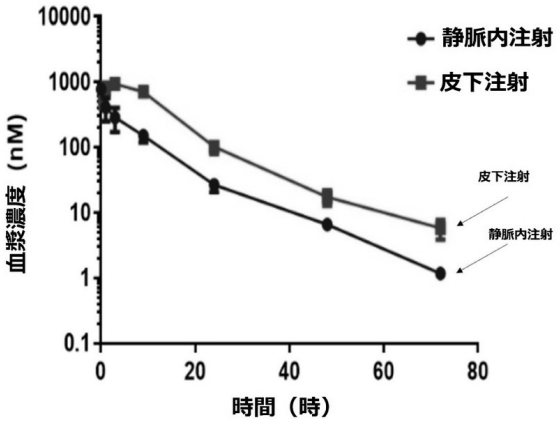
【図２Ａ】



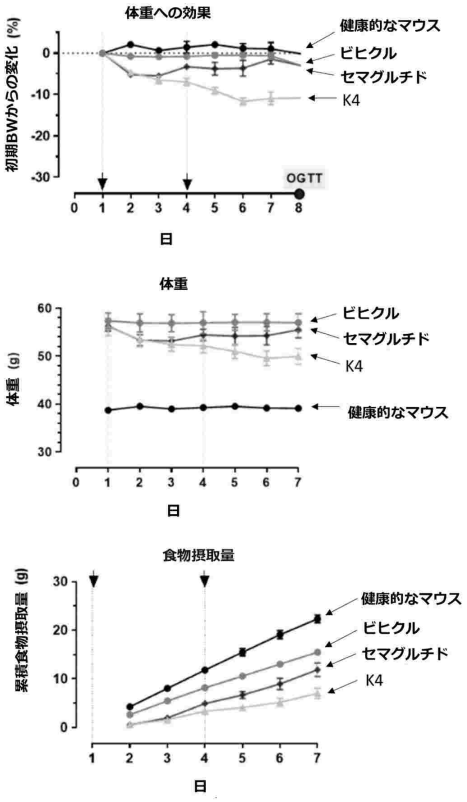
【図２Ｂ】



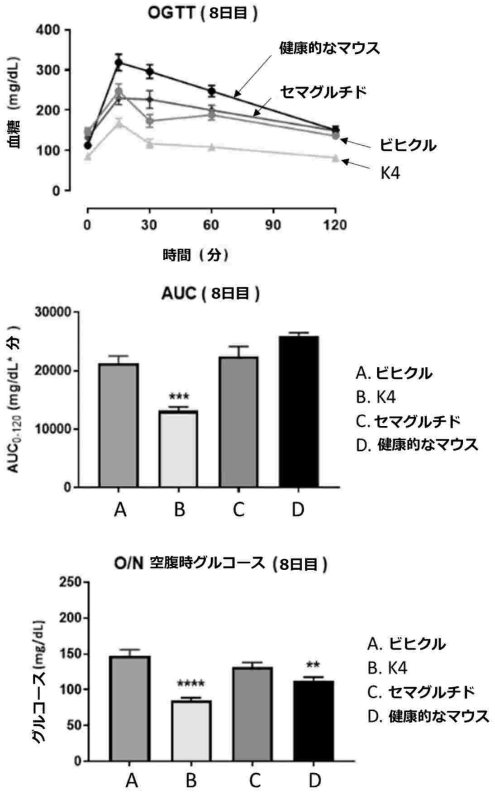
【図３】



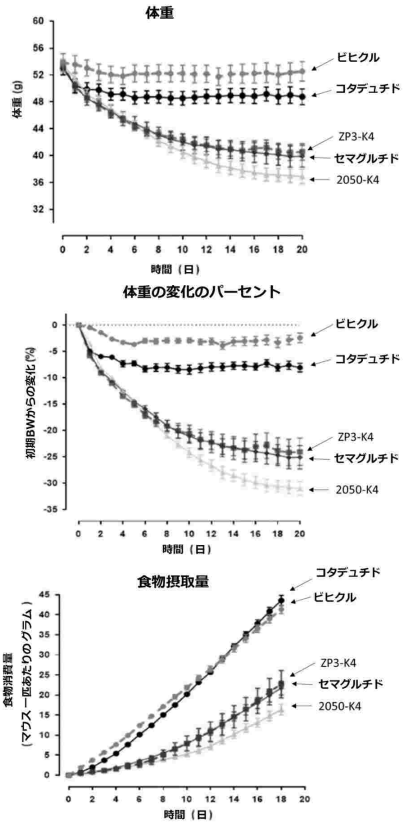
【図４Ａ】



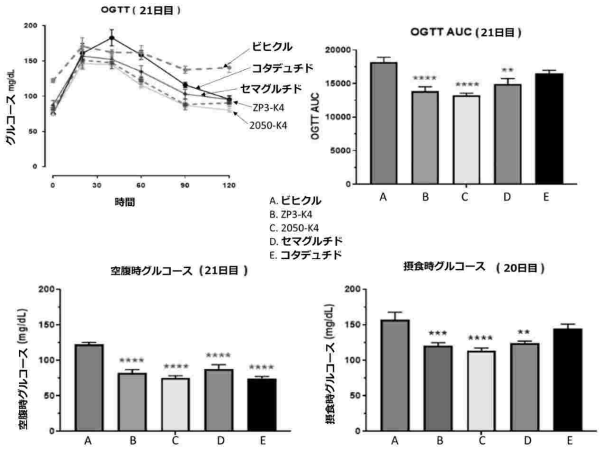
【図４Ｂ】



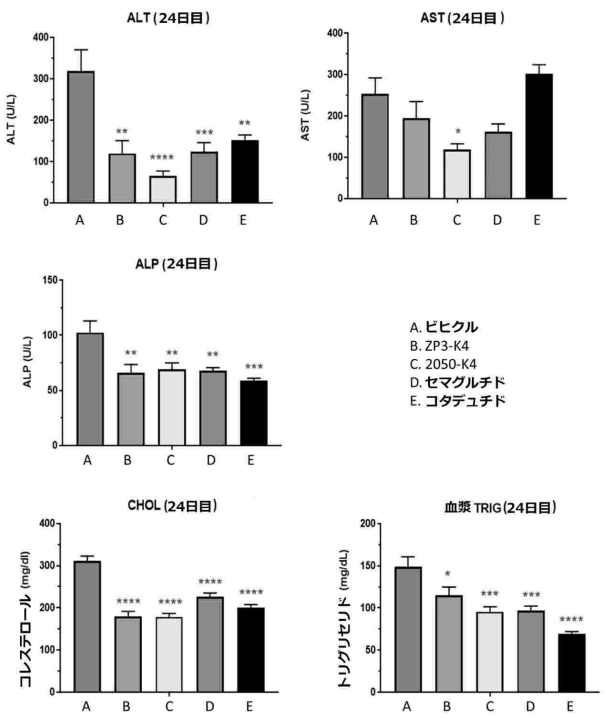
【図５Ａ】



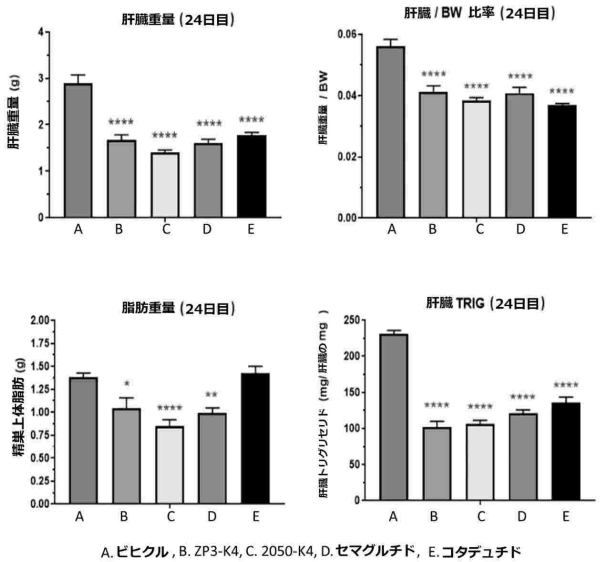
【図５Ｂ】



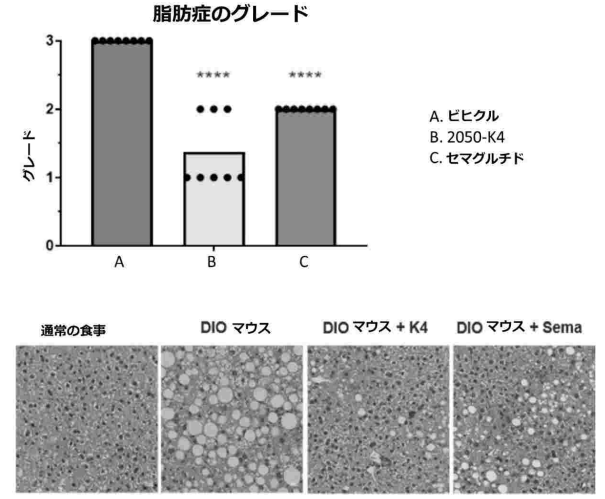
【図５Ｃ】



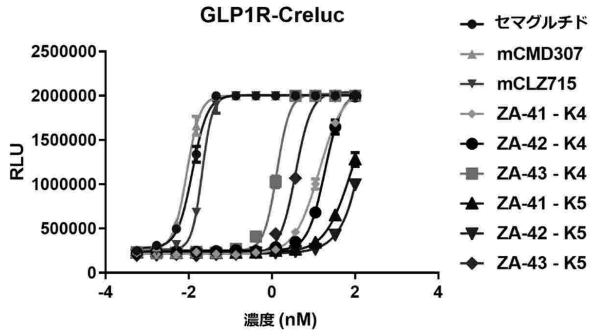
【図５Ｄ】



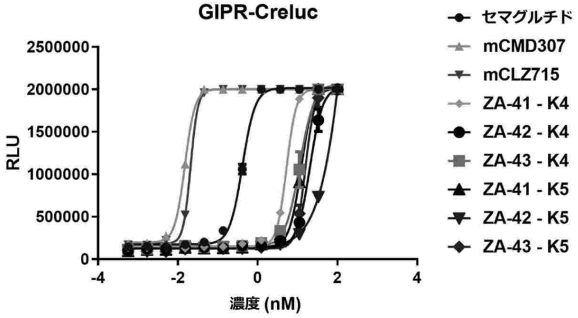
【図５Ｅ】



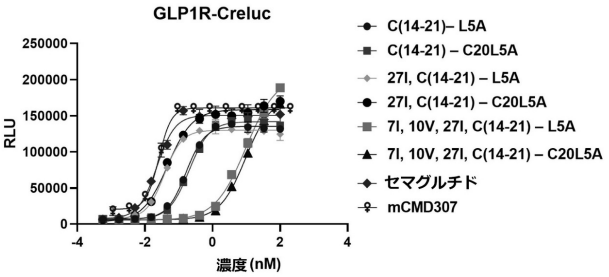
【図６Ａ】



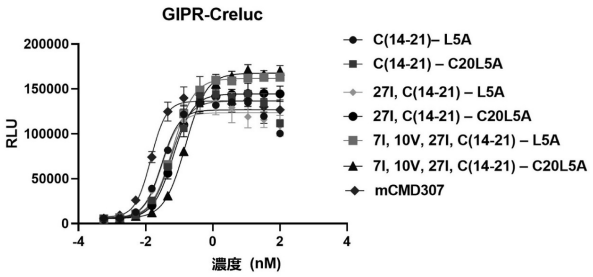
【図６Ｂ】



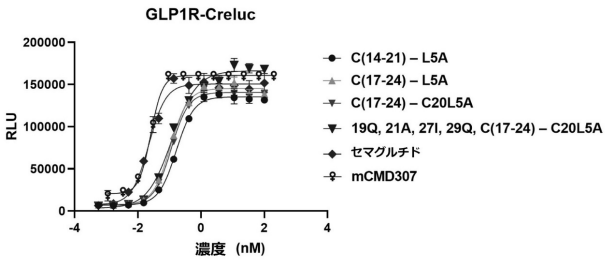
【図７Ａ】



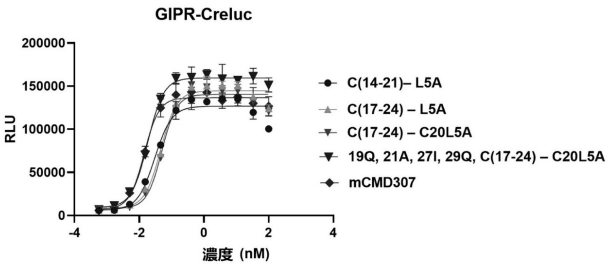
【図７Ｂ】



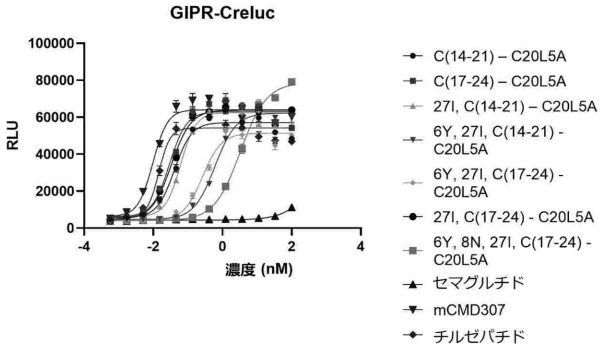
【図８Ａ】



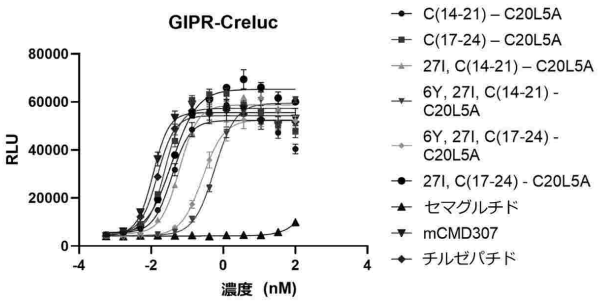
【図８Ｂ】



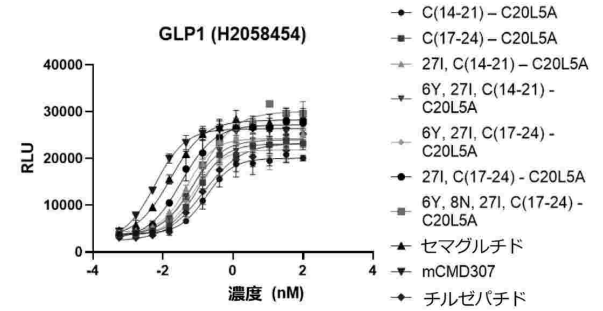
【図９Ａ】



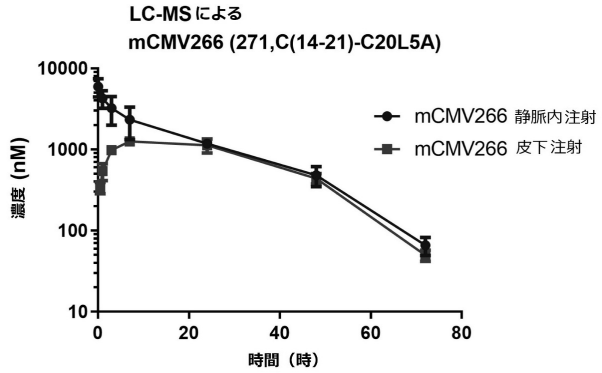
【図９Ｂ】



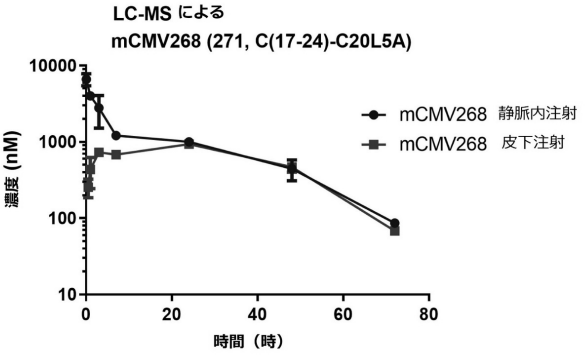
【図１０】



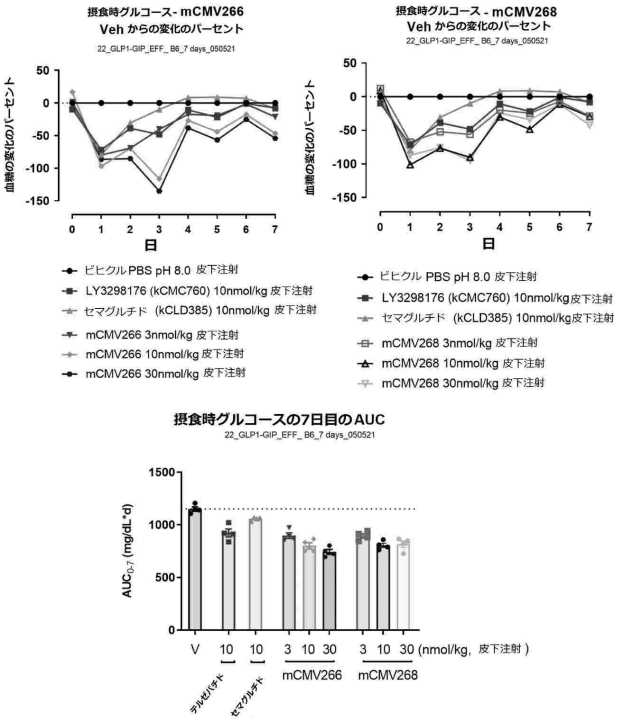
【図１１Ａ】



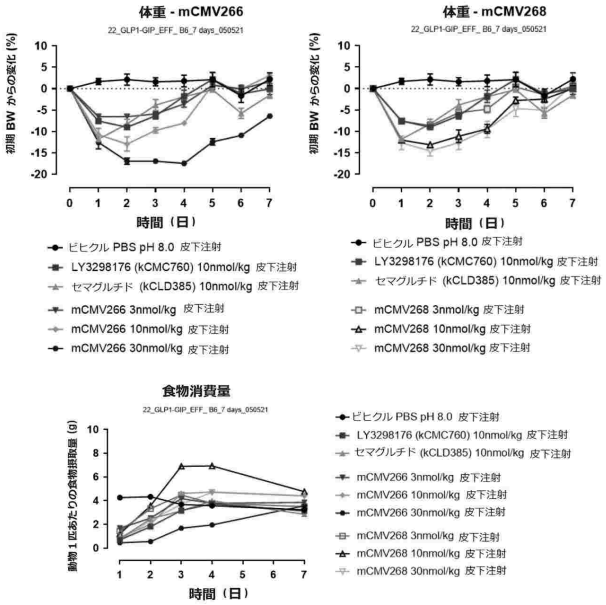
【図１１Ｂ】



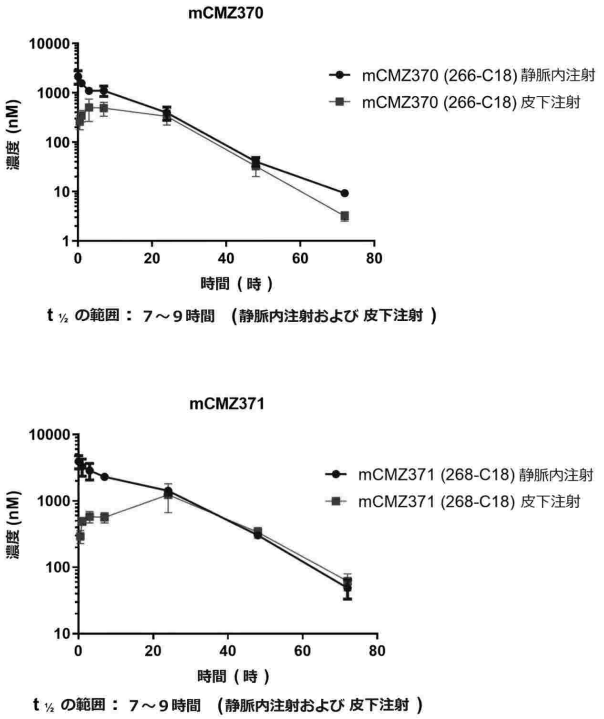
【図１２】



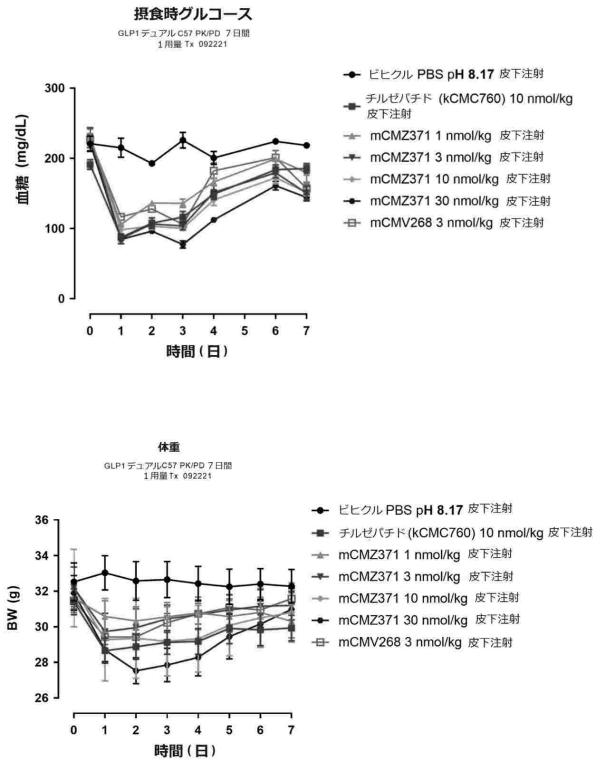
【図１３】



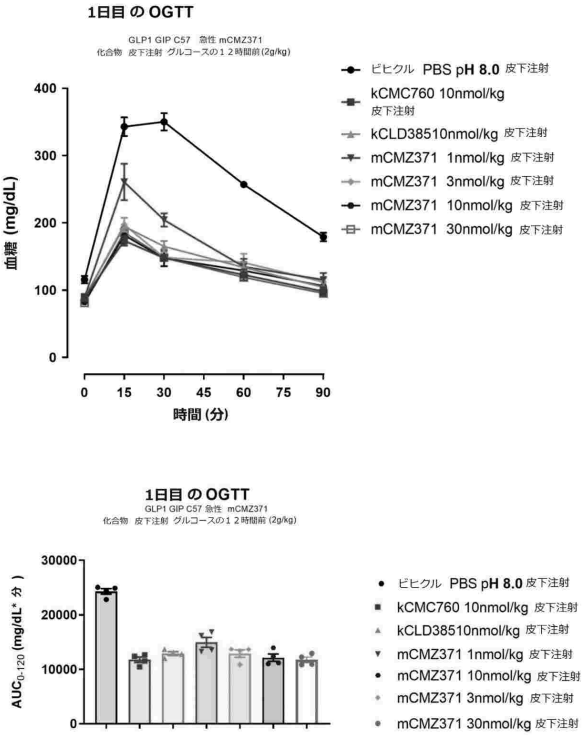
【図１４】



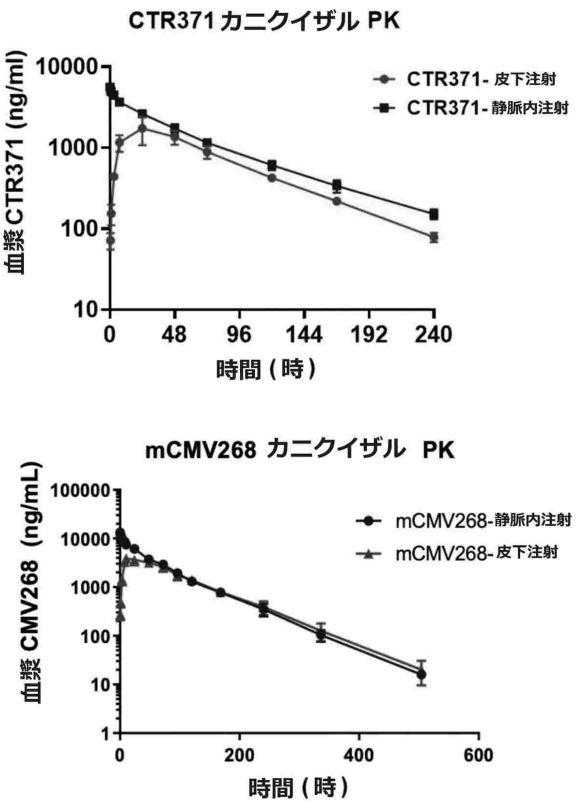
【図１５】



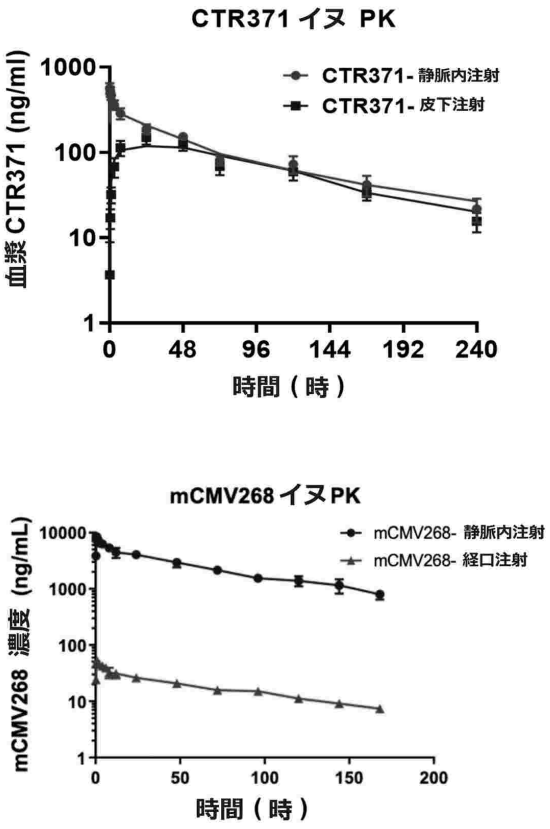
【図１６】



【図１７】



【図１８】



【配列表】
20245221960000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/097662

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 14/605(2006.01)i; A61K 38/26(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K; A61K; A61P

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

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

CNTXT, WPABS, WPABSC, ENTXT, ENTXTC, DWPI, VEN, CNKI, PubMed,GenBank, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP, glucagon like peptide-1, GLP-1, analogs, receptor agnoists, modifications,staple, bridge, reduce weight,diabetes,SEQ ID NO:6

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 104945500 A (UNIV. INDIANA RES. & TECHNOLOGY CORP.) 30 September 2015 (2015-09-30) description, paragraphs 0009-0012, 0024, 0073-0078, 0086, 0199, 0232, SEQ ID NO:166	1-2, 5-45, 62-74
Y	CN 104945500 A (UNIV. INDIANA RES. & TECHNOLOGY CORP.) 30 September 2015 (2015-09-30) description, paragraphs 0009-0012, 0024, 0073-0078, 0086, 0199, 0232, SEQ ID NO:166	2-4, 9, 11-45, 62-74
Y	WO 2020207477 A1 (JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP CO. LTD. et al.) 15 October 2020 (2020-10-15) claim 4	2-4, 9, 11-45, 62-74
Y	WO 2021093883 A1 (JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP CO. LTD.) 20 May 2021 (2021-05-20) claim 16	2-4, 9, 11-45, 62-74
A	CN 104582736 A (UNIV. INDIANA RES. & TECHNOLOGY CORP.) 29 April 2015 (2015-04-29) the whole document	1-74

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 August 2022	**20 September 2022**
Name and mailing address of the ISA/CN **National Intellectual Property Administration, PRC** **6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing** **100088, China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer **LI,Zidong** Telephone No. **86-(10)-53961971**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/097662

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 106029087 A (UNIV. INDIANA RES. & TECHNOLOGY CORP.) 12 October 2016 (2016-10-12) the whole document	1-74
A	CN 103402536 A (MARCADIA BIOTECH INC.) 20 November 2013 (2013-11-20) the whole document	1-74

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/097662

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☑ forming part of the international application as filed:
      ☑ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
      ☐ on paper or in the form of an image file.
   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/097662

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **63-74**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claims 63-74 relate to the treatment of diseases, and therefore do not warrant an international search according to the criteria set out in PCT Rule 39.1(iv). An international search is still carried out on the basis of the use for manufacturing a medicament for the treatment of diseases.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/097662

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	104945500	A	30 September 2015	ES	2558842	T3	09 February 2016
				WO	2010011439	A2	28 January 2010
				AR	072159	A1	11 August 2010
				EA	201001801	A1	30 August 2011
				TW	201010729	A	16 March 2010
				MX	2010013453	A	21 January 2011
				MA	32397	B1	01 June 2011
				CR	11849	A	18 July 2011
				JP	2011524420	A	01 September 2011
				HU	E028072	T2	28 November 2016
				BR	PI0915282	A2	07 February 2017
				ZA	201008807	B	28 September 2011
				DK	2300035	T3	16 November 2015
				KR	20110040760	A	20 April 2011
				PL	2300035	T3	29 April 2016
				SG	192405	A1	30 August 2013
				NZ	589848	A	30 November 2012
				US	2015322130	A1	12 November 2015
				CN	102105159	A	22 June 2011
				CO	6280539	A2	20 May 2011
				JP	2015164922	A	17 September 2015
				US	2011166062	A1	07 July 2011
				CL	2009001425	A1	30 April 2010
				IN	9001DELNP2010	A	02 March 2012
				ES	2650038	T3	16 January 2018
				EP	2952202	A1	09 December 2015
				PE	20100056	A1	26 January 2010
				AU	2009274425	A1	28 January 2010
				NZ	603445	A	28 March 2014
				IL	209666	D0	28 February 2011
				CA	2729296	A1	28 January 2010
				EP	2300035	A2	30 March 2011
				HK	1153934	A1	13 April 2012
				EC	SP10010684	A	31 January 2011
WO	2020207477	A1	15 October 2020	EP	3954701	A1	16 February 2022
				US	2022168396	A1	02 June 2022
				AU	2020256648	A1	04 November 2021
				JP	2022527803	A	06 June 2022
				CA	3136163	A1	15 October 2020
				TW	202104253	A	01 February 2021
				KR	20210149747	A	09 December 2021
				CN	112351994	A	09 February 2021
WO	2021093883	A1	20 May 2021	TW	202120535	A	01 June 2021
				CN	113383014	A	10 September 2021
CN	104582736	A	29 April 2015	RU	2015101699	A	10 August 2016
				JP	2015531748	A	05 November 2015
				AR	091476	A1	04 February 2015
				EP	2863954	A1	29 April 2015
				KR	20150023826	A	05 March 2015
				HK	1209034	A1	24 March 2016

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/097662

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				WO	2013192131	A1	27 December 2013
				CA	2877363	A1	27 December 2013
				TW	201402611	A	16 January 2014
				MX	2014015557	A	24 February 2015
				US	2014051834	A1	20 February 2014
CN	106029087	A	12 October 2016	WO	2015095684	A1	25 June 2015
				JP	2017504598	A	09 February 2017
				US	2016310575	A1	27 October 2016
				EP	3082847	A1	26 October 2016
CN	103402536	A	20 November 2013	AU	2011348202	A1	04 July 2013
				US	2014018291	A1	16 January 2014
				RU	2013133803	A	27 January 2015
				CA	2822617	A1	28 June 2012
				MX	2013007327	A	08 January 2014
				AR	084558	A1	22 May 2013
				KR	20140020851	A	19 February 2014
				US	2016175400	A1	23 June 2016
				WO	2012088379	A2	28 June 2012
				NZ	611878	A	27 February 2015
				JP	2014501762	A	23 January 2014
				BR	112013015861	A2	05 June 2018
				EP	2654774	A2	30 October 2013
				SG	191252	A1	31 July 2013

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*1/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16	
Ａ６１Ｐ	*9/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ	*1/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/00	
Ａ６１Ｐ	*1/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04	
Ａ６１Ｐ	*25/28*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	
Ａ６１Ｐ	*25/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/16	
Ａ６１Ｐ	*25/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/14	
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	
Ａ６１Ｋ	*38/22*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/22	
Ａ６１Ｋ	*38/26*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/26	
Ａ６１Ｋ	*38/28*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/28	
Ａ６１Ｐ	*17/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/06	
Ｃ０７Ｋ	*14/605*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	14/605	
Ｃ０７Ｋ	*14/575*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	14/575	

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

２．プルロニック

３．ＴＲＩＴＯＮ

４．ＵＮＩＸ

５．ＰＬＵＲＯＮＩＣ

(72)発明者　アメリカ合衆国　９２０１９　カリフォルニア州　エルカホン　ビア・グラネロ　１１８７５
シュルツ，ピーター　ジー．
アメリカ合衆国 ９２０３７ カリフォルニア州 ラ・ホーヤ ラ・ホーヤ・ランチョ・ロード １６５０

Ｆターム（参考）　4C076　AA95 CC01 CC11 CC16 CC21 CC30 CC41 EE23 EE59 FF31
4C084　AA02 AA19 BA02 BA19 BA37 DB34 DB35 DB37 MA02 NA05
NA12 NA14 ZA02 ZA16 ZA66 ZA68 ZA70 ZA75 ZA89 ZC35
4H045　AA10 AA30 BA19 BA40 BA55 CA40 DA30 DA45