

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和7年3月6日(2025.3.6)

【国際公開番号】WO2022/212700

【公表番号】特表2024-513391(P2024-513391A)

【公表日】令和6年3月25日(2024.3.25)

【年通号数】公開公報(特許)2024-054

【出願番号】特願2023-560496(P2023-560496)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 0 7 K 4/00(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 0 7 K 7/06(2006.01)

C 0 7 K 7/64(2006.01)

A 6 1 P 7/00(2006.01)

A 6 1 K 47/60(2017.01)

A 6 1 K 38/12(2006.01)

A 6 1 K 47/54(2017.01)

【F I】

C 1 2 N 15/12

C 0 7 K 4/00 Z N A

C 1 2 N 15/63 Z

C 0 7 K 7/06

C 0 7 K 7/64

A 6 1 P 7/00

A 6 1 K 47/60

A 6 1 K 38/12

A 6 1 K 47/54

【手続補正書】

【提出日】令和7年2月26日(2025.2.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

$R^1 - X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 - X_8 - X_9 - X_{10} - X_{11} - X_{12} - X_{13} - X_{14} - R^2 (I)$

(式中、

R^1 が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_6 - C_{12}$ アリール、 $C_6 - C_{12}$ アリール - $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_{20}$ アルカノイル、又は $C_1 - C_{20}$ シクロアルカノイルであり、

R^2 が、 NH_2 、置換アミノ、OH、又は置換ヒドロキシであり、

X_1 が、不在であるか、又は Asp、iso Asp、Asp(OMe)、Glu、b h Glu、b Glu、Gly、N置換 Gly、Gla、Glp、Ala、Arg、Dab、Leu、Lys、Dap、Orn、(D) Asp、(D) Arg、Tet 1、又は Tet

10

20

30

40

50

2、Lys、置換Lys、(D)Lys、又は置換(D)Lysであり、

X2が、Ala、t-BuAla、Thr、置換Thr、Gly、N置換Gly、又はSerであり、

X3が、Ala、t-BuAla、Gly、N置換Gly、His、又は置換Hisであり、

X4が、Ala、t-BuAla、Phe、Dpa、Gly、N置換Gly、bhPhe、a-MePhe、NMe-Phe、D-Phe、又は2Palであり、

X5が、Ala、t-BuAla、Pro、D-Pro、bhPro、D-bhPro、NPC、D-NPC、Gaba、2-ピロリジンプロパン酸(Ppa)、2-ピロリジンプタン酸(Pba)、Glu、Lys、置換Lys、(D)Lys、又は置換(D)Lysであり、

X6が、不在であるか、又はCys、(D)Cys、aMeCys、hCys、若しくはPen以外のいずれかのアミノ酸であり、

X7が、不在であるか、又はAla、t-BuAla、Gly、N置換Gly、Ile、Val、Leu、NLeu、Lys、置換Lys、(D)Lys、若しくは置換(D)Lysであり、

X8が、不在であるか、又はAla、t-BuAla、(D)Ala、a-MeAla、Ile、Gly、N置換Gly、Glu、Val、Leu、NLeu、Phe、bhPhe、Lys、置換Lys、(D)Lys、置換(D)Lys、aMeLys、若しくは123トリアゾールであり、

X9が、不在であるか、又はAla、Ile、Gly、N置換Gly、Val、Leu、NLeu、Phe、bhPhe、Lys、置換Lys、(D)Lys、若しくは置換(D)Lysであり、

X10が、不在であるか、又はAla、Gly、N置換Gly、Ile、Phe、bhPhe、Lys、置換Lys、(D)Lys、若しくは置換(D)Lysであり、

X11が、不在であるか、又はAla、Pro、bhPhe、Lys、置換Lys、若しくは(D)Lysであり、

X12~X14が各々、不在であるか、又は各々独立していずれかのアミノ酸であるが、但し、

i) 前記ペプチドが更にいずれかのアミノ酸でコンジュゲートされていてもよく、

ii) 前記ペプチドの前記アミノ酸のうちのいずれかが、前記アミノ酸の対応する(D)-アミノ酸であってもよいか、又はN置換されてもよく、かつ

iii) X1~X14のうちの少なくとも2つが独立して、Ala又はaMeAlaであり、Alaの各々の側鎖メチルCがC₂-C₁₂アルカニル又はC₂-C₁₂アルケニルリンカーを介して環化されて、大員環を形成することを条件とし、

アルカニルがアルキル鎖であり、アルケニルが少なくとも1つの二重結合で埋め込まれたアルキル鎖であり、

Dapaがジアミノプロパン酸であり、Dpa又はDIPが3,3-ジフェニルアラニン又はb,b-ジフェニルアラニンであり、bhPheがb-ホモフェニルアラニンであり、Bipがビフェニルアラニンであり、bhProがb-ホモプロリンであり、TicがL-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸であり、NPCがL-ニペコチン酸であり、bhTrpがb-ホモトリプトファンであり、1-Nalが1-ナフチルアラニンであり、2-Nalが2-ナフチルアラニンであり、Ornがオリニチンであり、Nleuがノルロイシンであり、2Palが2-ピリジルアラニンであり、Ppaが2-(R)-ピロリジンプロパン酸であり、Pbaが2-(R)-ピロリジンプタン酸であり、置換Pheがフェニルアラニンであり、ここで、フェニルが、F、Cl、Br、I、OH、メトキシ、ジメトキシ、ジクロロ、ジメチル、ジフルオロ、ペンタフルオロ、アリルオキシ、アジド、ニトロ、4-カルバモイル-2,6-ジメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、フェノキシ、ベンジルオキシ、カルバモイル、t

10

20

30

40

50

- B u、カルボキシル、C N、又はグアニジンで置換され、

置換 b h P h e が b - ホモフェニルアラニンであり、ここで、フェニルが、F、C l、B r、I、O H、メトキシ、ジメトキシ、ジクロロ、ジメチル、ジフルオロ、ペンタフルオロ、アリルオキシ、アジド、ニトロ、4 - カルバモイル - 2 , 6 - ジメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、フェノキシ、ベンジルオキシ、カルバモイル、t - B u、カルボキシル、C N、又はグアニジンで置換され、

置換 T r p が、F、C l、O H、又は t - B u で置換された N - メチル - L - トリプトファン、a - メチルトリプトファン、又はトリプトファンであり、

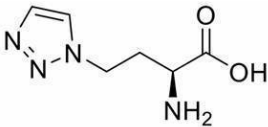
置換 b h T r p が、F、C l、O H、又は t - B u で置換された N - メチル - L - b - ホモトリプトファン、a - メチル - b - ホモトリプトファン、又は b - ホモトリプトファンであり、

10

T e t 1 が (S) - (2 - アミノ) - 3 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) プロパン酸であり、T e t 2 が (S) - (2 - アミノ) - 4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ブタン酸であり、

1 2 3 トリアゾールが

【化 3 0】

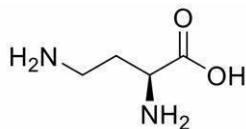


20

であり、

D a b が

【化 3 1】



である) に従うペプチドを含むヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

30

【請求項 2】

X 1 及び X 6、X 1 及び X 7、又は X 1 及び X 8 が各々、A l a であり、A l a の各々の側鎖メチル C が C₂ - C₁₂ アルカニル又は C₂ - C₁₂ アルケニルリンカーを介して環化されて、大員環を形成する、請求項 1 に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 3】

X 1 が、G l u、D a b、D a p、O r n、L y s、又は T e t 1 であり、

X 2 が、T h r であり、

X 3 が、H i s 又は 1 M e H i s であり、

40

X 4 が、D p a であり、

X 5 が、A l a 又は P r o であり、

X 6 が、不在、A l a、G l u、又は置換 L y s であり、

X 7 が、不在であるか、又は A l a、I l e、L y s、置換 L y s、(D) L y s、若しくは置換 (D) L y s であり、

X 8 が、不在であるか、又は A l a、I l e、G l u、A s p、1 2 3 トリアゾール、L y s、置換 L y s、(D) L y s、置換 (D) L y s、若しくは a M e L y s であり、

X 9 が、不在であるか、又は b h P h e であり、

X 1 0 が、不在であるか、又は A l a、I l e、P h e、b h P h e、L y s、置換 L y s、(D) L y s、若しくは置換 (D) L y s であり、

50

X 1 1 が、不在であるか、又は P r o、b h P h e、L y s、置換 L y s、若しくは (D) L y s である、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 4】

X 1 が G l u であり、X 2 が T h r であり、X 3 が H i s であり、X 4 が D P A であり、X 5 が P r o である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 5】

(a) X 7 が A l a、I l e、若しくは置換 L y s である、及び / 又は

(b) X 8 が A l a、L y s、若しくは (D) L y s である、及び / 又は

(c) X 9 が不在であるか、若しくは b h F である、及び / 又は

(d) X 1 0 が、不在、L y s、置換 L y s、(D) L y s、若しくは置換 (D) L y s である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 6】

(a) 前記ペプチドが、式 I I に従い、

$$R^1 - A l a' - T h r - H i s - [D p a] - P r o - X 6 - X 7 - A l a' - X 9 - X 1 0 - X 1 1 - X 1 2 - X 1 3 - X 1 4 - R^2 (I I)$$

式中、R¹、R²、X 6 ~ X 7、及び X 9 ~ X 1 4 が、請求項 1 に記載のとおりであり、A l a' がアラニンであり、A l a' の各々の側鎖メチル C が C₁ - C₁₂ アルカニル若しくは C₂ - C₁₂ アルケニルリンカーを介して環化されて、大員環を形成する、又は

(b) 前記ペプチドが、式 V I に従い、

$$R^1 - G l u - T h r - H i s - [D p a] - P r o - A l a' - X 7 - A l a' - X 9 - X 1 0 - X 1 1 - X 1 2 - X 1 3 - X 1 4 - R^2 (V I)$$

式中、R¹、R²、及び X 8 ~ X 1 4 が、請求項 1 に記載のとおりであり、A l a' がアラニンであり、A l a' の各々の側鎖メチル C が C₂ - C₁₂ アルカニル若しくは C₂ - C₁₂ アルケニルリンカーを介して環化されて、大員環を形成する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 7】

(a) X 1 0 が、不在、L y s、置換 L y s、(D) L y s、若しくは置換 (D) L y s である、又は

(b) X 1 0 が L y s (A h x P a l m) である、又は

(c) X 1 0 が L y s (L 1 Z) 若しくは (D) L y s (L 1 Z) であり、式中、L 1 がリンカーであり、Z が半減期延長部分であり、

任意選択的に

(i) L 1 が A h x である、又は

(i i) L 1 が P E G - A h x である、又は

(i i i) L 1 が i s o - G l u - P E G - A h x である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 8】

P E G が、- [C (O) - C H 2 - (P e g) n - N (H)] m - 又は - [C (O) - C H 2 - C H 2 - (P e g) n - N (H)] m - であり、P e g が、- O C H 2 C H 2 - であり、m が、1、2、又は 3 であり、n が、1 ~ 1 0 0 の整数であるか、又は 1 0 K、2 0 K、若しくは 3 0 K である、請求項 7 に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 9】

(a) Z が P a l m である、

(b) - L 1 Z が、

P E G 1 1 O M e、

P E G 1 2 C 1 8 酸、

10

20

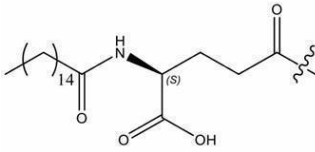
30

40

50

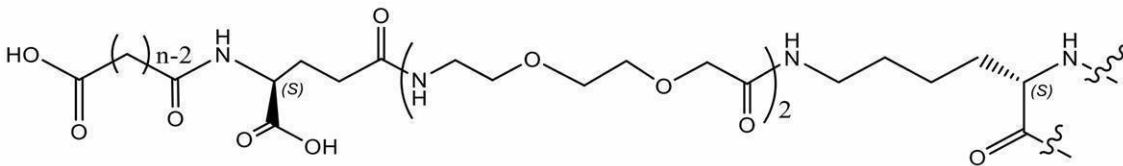
1 P E G 2 1 P E G 2 A h x P a l m、
1 P E G 2 A h x P a l m、
A d o P a l m、
A h x P a l m、
A h x P E G 2 0 K、
P E G 1 2 A h x I s o G l u ベヘン酸、
P E G 1 2 A h x P a l m、
P E G 1 2 D E K H K S P a l m、
P E G 1 2 I s o G l u C 1 8 酸、
P E G 1 2 A h x C 1 8 酸、 10
P E G 1 2 I s o G l u P a l m、
P E G 1 2 K K K P a l m、
P E G 1 2 K K K G P a l m、
P E G 1 2 D E K H K S P a l m、
P E G 1 2 P a l m、
P E G 1 2 P E G 1 2 P a l m、
P E G 2 0 K、
P E G 4 A h x P a l m、
P E G 4 P a l m、
P E G 8 A h x P a l m、若しくは 20
I s o G l u P a l m、
- 1 P E G 2 1 P E G 2 D a p C 1 8 二酸、
- 1 P E G 2 1 P E G 2 I s o G l u C 1 0 二酸、
- 1 P E G 2 1 P E G 2 I s o G l u C 1 2 二酸、
- 1 P E G 2 1 P E G 2 I s o G l u C 1 4 二酸、
- 1 P E G 2 1 P E G 2 I s o G l u C 1 6 二酸、
- 1 P E G 2 1 P E G 2 I s o G l u C 1 8 二酸、
- 1 P E G 2 1 P E G 2 I s o G l u C 2 2 二酸、
- 1 P E G 2 1 P E G 2 A h x C 1 8 二酸、
- 1 P E G 2 1 P E G 2 C 1 8 二酸、 30
- 1 P E G 8 I s o G l u C 1 8 二酸、
- I s o G l u C 1 8 二酸、
- P E G 1 2 A h x C 1 8 二酸、
- P E G 1 2 C 1 6 二酸、
- P E G 1 2 C 1 8 二酸、
- 1 P E G 2 1 P E G 2 1 P E G 2 C 1 8 二酸、
- 1 P E G 2 1 P E G 2 1 P E G 2 I s o G l u C 1 8 二酸、
- P E G 1 2 I s o G l u C 1 8 二酸、
- P E G 4 I s o G l u C 1 8 二酸、若しくは
- P E G 4 P E G 4 I s o G l u C 1 8 二酸であり、 40
ここで、
P E G 1 1 O M e が - [C (O) - C H ₂ - C H ₂ - (O C H ₂ C H ₂) _{1 1} - O M
e] であり、
1 P E G 2 が - C (O) - C H ₂ - (O C H ₂ C H ₂) ₂ - N H - であり、
P E G 4 が - C (O) - C H ₂ - C H ₂ - (O C H ₂ C H ₂) ₄ - N H - であり、
P E G 8 が - [C (O) - C H ₂ - C H ₂ - (O C H ₂ C H ₂) ₈ - N H - であり、
1 P E G 8 が - [C (O) - C H ₂ - (O C H ₂ C H ₂) ₈ - N H - であり、
P E G 1 2 が - [C (O) - C H ₂ - C H ₂ - (O C H ₂ C H ₂) _{1 2} - N H - であり、
A d o が - [C (O) - (C H ₂) _{1 1} - N H] - であり、
C n 酸が - C (O) (C H ₂) _{n - 2} - C H ₃ であり、C 1 8 酸が - C (O) - (C H ₂ 50

) 16 - Me であり、
Pal m が - C (O) - (C H ₂) ₁₄ - Me であり、
i s o G l u が イソグルタミン酸 であり、
i s o G l u Pal m が
【化 3 2】



10

であり、
A h x が - [C (O) - (C H ₂) ₅ - N H] - であり、
C n 二酸 が - C (O) - (C H ₂) _{n-2} - C O O H であり、式中、n が、10、12、14、16、18、若しくは22である、又は
(c) X 6 若しくは X 10 が L y s (1 P E G 2 _ 1 P E G 2 _ I s o G l u _ C n _ 二酸) であり、L y s (1 P E G 2 _ 1 P E G 2 _ I s o G l u _ C n _ 二酸) が
【化 3 3】



20

であり、n が、10、12、14、16、若しくは18である、請求項 7 に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 10】

(a) R ¹ が I V A 若しくはイソ吉草酸である、又は
(b) 前記ペプチドが直鎖状ペプチドである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 11】

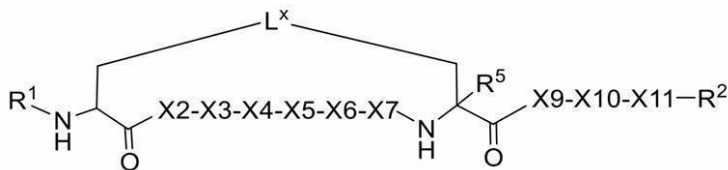
ペプチドを含むか、又はそれからなるヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であって、前記ペプチドが、

(a) 表 6 A に列記されるペプチドのうちのいずれか 1 つである、又は
(b) 表 6 B 又若しくは表 6 C に列記されるペプチドのうちのいずれか 1 つである、又は
(c) 表 7 に列記されるペプチドのうちのいずれかである、ヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

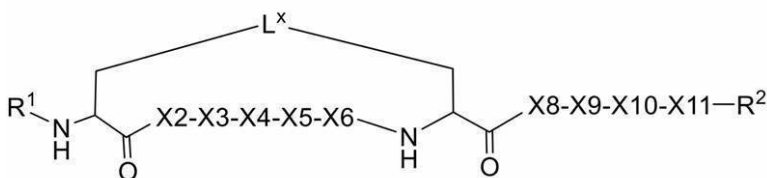
【請求項 12】

ペプチドを含むか、又はそれからなり、前記ペプチドが、式 (X) 又は式 (X I) を有し、

【化 5 3】



(X) 又は



(X I)

40

50

R¹が、C₁-C₂₀アルカノイルであり、
R²が、OH、NH₂、又はフェニル-C₁-₈アルキレン-アミノであり、
R⁵が、H又はC₁-₆アルキルであり、
L^xが、-CH₂CH=CHCH₂-、-CH₂CH=CHCH₂-、-(CH₂)₂CH=CH(CH₂)₂-、-(CH₂)₂CH=CH(CH₂)₂-、-(CH₂)₂C(=CH₂)C(=CH₂)(CH₂)₂-、-(CH₂)₆-、-(CH₂)₄-、又は-CH₂C(=CH₂)C(=CH₂)CH₂-であり、

X₂が、Thr、(NMe)Thr、又はThr_{psi}であり、

X₃が、His又はHis_{psi}であり、

X₄が、DIP又はDIP_{psi}であり、

X₅が、Proであり、

X₆が、Ala、Sar、Lys(Ahx Palm)、Lys Ahx DMG N₂ae C₁₈ 二酸、Lys₁PEG₂₁PEG₂ Dap C₁₈ 二酸、Lys₁PEG₂₁PEG₂ IsoGlu C₁₈ 二酸、Lys₁PEG₂₁PEG₂ IsoGlu Palm、Lys₁PEG₂₁PEG₂ Ahx C₁₈ 二酸、Lys₁PEG₂₁PEG₂ DMG N₂ae C₁₈ 二酸、Lys₁PEG₂₁PEG₂ Dap C₁₈ 二酸、-NHCH₂CH₂N⁺(CH₃)₂-CH₂C(O)-、又はLys₁PEG₂₁PEG₂ Ahx Palmであり、

X₇が、Arg、Tba、Tle、Ile、Ala、又はLys(カルチン)であり、

X₈が、Ala、(a-Me)Ala、bhPhe、Lys、又は(D)Lysであり、

X₉が、Dip、bhF、又はNMe Lys Ahx Palmであり、

X₁₀が、Arg、(D)Arg、Lys Ahx Palm、Lys₁PEG₂₁PEG₂ Ahx C₁₈ 二酸、Lys₁PEG₂₁PEG₂ DMG N₂ae C₁₈ 二酸、Lys₁PEG₂₁PEG₂ IsoGlu Palm、Lys₁PEG₂₁PEG₂ IsoGlu C₁₈ 二酸、Lys₁PEG₂₁PEG₂ Ahx C₁₈ 二酸、dK ベタイン、又は(D)Lysであり、

X₁₁が、Arg、(D)Arg、又は(D)Lysであり、

任意選択的に

(a) X₁₀が、(D)Arg、Lys Ahx Palm、Lys₁PEG₂₁PEG₂ Ahx C₁₈ 二酸、Lys₁PEG₂₁PEG₂ DMG N₂ae C₁₈ 二酸、Lys₁PEG₂₁PEG₂ IsoGlu Palm、Lys₁PEG₂₁PEG₂ IsoGlu C₁₈ 二酸、Lys₁PEG₂₁PEG₂ Ahx C₁₈ 二酸、dK ベタイン、若しくは(D)Lysであり、及び/又は

(b) X₁₁が、(D)Arg若しくは(D)Lysである、請求項1に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項13】

フェロポーチンに結合させるか、又はフェロポーチン内部移行及び分解を誘導する方法における使用のための組成物であって、前記方法が、前記フェロポーチンを、少なくとも1つの前記ヘプシジン類似体又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物と接触させることを含み、前記組成物が、請求項1~12のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を含む、組成物。

【請求項14】

(a) 鉄代謝疾患の治療を必要とする対象におけるそれを治療するための方法であって、任意選択的に前記鉄代謝疾患が鉄過剰疾患である方法、又は

(b) ヘプシジンシグナル伝達調節不全に関連する疾患又は障害の治療を必要とする対象におけるそれを治療するための方法であって、任意選択的に前記疾患又は障害が、ヘモクロマトーシス、サラセミア、又は真性多血症である方法

における使用のための組成物であって、

10

20

30

40

50

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を含む、組成物。

【請求項 15】

前記組成物が、

(a) 経口、静脈内、腹腔内、皮内、皮下、筋肉内、くも膜下腔内、吸入、気化、噴霧、舌下、頬側、非経口、直腸、膺、若しくは局所投与経路により前記対象に提供される、及び / 又は

(b) 最大で 1 日 2 回、最大で 1 日 1 回、最大で 2 日に 1 回、最大で週 1 回、若しくは最大で月 1 回、前記対象に提供される、及び / 又は

(c) 約 1 mg ~ 約 100 mg の投薬量で前記対象に提供される、

10

請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記ヘプシジン類似体又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を任意選択的に経口又は皮下で対象に送達するためのデバイスであって、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体、賦形剤、又はビヒクルと、を含む医薬組成物を含むデバイス。

【請求項 17】

試薬、デバイス、若しくは指示書、又はそれらの組み合わせとともに包装されている、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体、賦形剤、又はビヒクルと、を含む医薬組成物を含むキット。

20

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0479

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0479】

前述から、本発明の具体的な実施形態が例証目的のために本明細書に説明されているが、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、様々な修正が加えられてもよいことが理解されるであろう。

30

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

式 I:

$R^1 - X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 - X_8 - X_9 - X_{10} - X_{11} - X_{12} - X_{13} - X_{14} - R^2 - (I)$

(式中、

R^1 が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_6 - C_{12}$ アリール、 $C_6 - C_{12}$ アリール - $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_{20}$ アルカノイル、又は $C_1 - C_{20}$ シクロアルカノイルであり、

R^2 が、 NH_2 、置換アミノ、OH、又は置換ヒドロキシであり、

40

X_1 が、不在であるか、又は Asp、isoAsp、Asp(OMe)、Glu、bGlu、bGlu、Gly、N置換Gly、Gla、Glp、Ala、Arg、Dab、Leu、Lys、Dap、Orn、(D)Asp、(D)Arg、Tet1、又はTet2、Lys、置換Lys、(D)Lys、又は置換(D)Lysであり、

X_2 が、Ala、t-BuAla、Thr、置換Thr、Gly、N置換Gly、又はSerであり、

X_3 が、Ala、t-BuAla、Gly、N置換Gly、His、又は置換Hisであり、

X_4 が、Ala、t-BuAla、Phe、Dpa、Gly、N置換Gly、bPhe、a-MePhe、NMe-Phe、D-Phe、又は2Palであり、

50

X 5 が、Ala、t - BuAla、Pro、D - Pro、bhPro、D - bhPro、NPC、D - NPC、Gaba、2 - ピロリジンプロパン酸 (Ppa)、2 - ピロリジンブタン酸 (Pba)、Glu、Lys、置換Lys、(D) Lys、又は置換 (D) Lys であり、

X 6 が、不在であるか、又はCys、(D) Cys、aMeCys、hCys、若しくはPen以外のいずれかのアミノ酸であり、

X 7 が、不在であるか、又はAla、t - BuAla、Gly、N置換Gly、Ile、Val、Leu、NLeu、Lys、置換Lys、(D) Lys、若しくは置換 (D) Lys であり、

X 8 が、不在であるか、又はAla、t - BuAla、(D) Ala、a - MeAla、Ile、Gly、N置換Gly、Glu、Val、Leu、NLeu、Phe、bhPhe、Lys、置換Lys、(D) Lys、置換 (D) Lys、aMeLys、若しくは123トリアゾールであり、

X 9 が、不在であるか、又はAla、Ile、Gly、N置換Gly、Val、Leu、NLeu、Phe、bhPhe、Lys、置換Lys、(D) Lys、若しくは置換 (D) Lys であり、

X 10 が、不在であるか、又はAla、Gly、N置換Gly、Ile、Phe、bhPhe、Lys、置換Lys、(D) Lys、若しくは置換 (D) Lys であり、

X 11 が、不在であるか、又はAla、Pro、bhPhe、Lys、置換Lys、若しくは (D) Lys であり、

X 12 ~ X 14 が各々、不在であるか、又は各々独立していずれかのアミノ酸であるが、但し、

i) 前記ペプチドが更にいずれかのアミノ酸でコンジュゲートされていてもよく、

ii) 前記ペプチドの前記アミノ酸のうちのいずれかが、前記アミノ酸の対応する (D) - アミノ酸であってもよいか、又はN置換されてもよく、かつ

iii) X 1 ~ X 14 のうちの少なくとも2つが独立して、Ala又はaMeAlaであり、Alaの各々の側鎖メチルCがC₂ - C₁₂アルカニル又はC₂ - C₁₂アルケニルリンカーを介して環化されて、大員環を形成することを条件とし、

アルカニルがアルキル鎖であり、アルケニルが少なくとも1つの二重結合で埋め込まれたアルキル鎖であり、

Dapaがジアミノプロパン酸であり、Dpa又はDIPが3,3 - ジフェニルアラニン又はb,b - ジフェニルアラニンであり、bhPheがb - ホモフェニルアラニンであり、Bipがピフェニルアラニンであり、bhProがb - ホモプロリンであり、TicがL - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸であり、NPCがL - ニペコチン酸であり、bhTrpがb - ホモトリプトファンであり、1 - NaIが1 - ナフチルアラニンであり、2 - NaIが2 - ナフチルアラニンであり、Ornがオリニチンであり、Nleuがノルロイシンであり、2Palが2 - ピリジルアラニンであり、Ppaが2 - (R) - ピロリジンプロパン酸であり、Pbaが2 - (R) - ピロリジンブタン酸であり、置換Pheがフェニルアラニンであり、ここで、フェニルが、F、Cl、Br、I、OH、メトキシ、ジメトキシ、ジクロロ、ジメチル、ジフルオロ、ペンタフルオロ、アリルオキシ、アジド、ニトロ、4 - カルバモイル - 2,6 - ジメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、フェノキシ、ベンジルオキシ、カルバモイル、t - Bu、カルボキシル、CN、又はグアニジンで置換され、

置換bhPheがb - ホモフェニルアラニンであり、ここで、フェニルが、F、Cl、Br、I、OH、メトキシ、ジメトキシ、ジクロロ、ジメチル、ジフルオロ、ペンタフルオロ、アリルオキシ、アジド、ニトロ、4 - カルバモイル - 2,6 - ジメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、フェノキシ、ベンジルオキシ、カルバモイル、t - Bu、カルボキシル、CN、又はグアニジンで置換され、

置換Trpが、F、Cl、OH、又はt - Buで置換されたN - メチル - L - トリプトファン、a - メチルトリプトファン、又はトリプトファンであり、

10

20

30

40

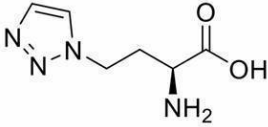
50

置換 $b h T r p$ が、 F 、 $C l$ 、 $O H$ 、又は $t - B u$ で置換された $N - メチル - L - b -$ ホモトリプトファン、 $a - メチル - b -$ ホモトリプトファン、又は $b -$ ホモトリプトファンであり、

$T e t 1$ が $(S) - (2 - アミノ) - 3 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル)$ プロパン酸であり、 $T e t 2$ が $(S) - (2 - アミノ) - 4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル)$ ブタン酸であり、

$1 2 3$ トリアゾールが

【化 3 0】

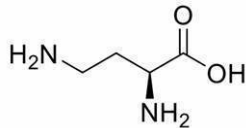


10

であり、

$D a b$ が

【化 3 1】



20

である) に従うペプチドを含むヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 2)

$X 1$ 及び $X 6$ 、 $X 1$ 及び $X 7$ 、又は $X 1$ 及び $X 8$ が各々、 $A 1 a$ であり、 $A 1 a$ の各々の側鎖メチル C が $C_2 - C_{1 2}$ アルカニル又は $C_2 - C_{1 2}$ アルケニルリンカーを介して環化されて、大員環を形成する、項目 1 に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 3)

$X 4$ 及び $X 6$ 又は $X 4$ 及び $X 8$ が各々、 $A 1 a$ であり、 $A 1 a$ の各々の側鎖メチル C が $C_2 - C_{1 2}$ アルカニル又は $C_2 - C_{1 2}$ アルケニルリンカーを介して環化されて、大員環を形成する、項目 1 に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

30

(項目 4)

$X 5$ 及び $X 6$ が各々、 $A 1 a$ であり、 $A 1 a$ の各々の側鎖メチル C が $C_2 - C_{1 2}$ アルカニル又は $C_2 - C_{1 2}$ アルケニルリンカーを介して環化されて、大員環を形成する、項目 1 に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 5)

$X 6$ 及び $X 7$ 又は $X 6$ 及び $X 8$ が各々、 $A 1 a$ であり、 $A 1 a$ の各々の側鎖メチル C が $C_2 - C_{1 2}$ アルカニル又は $C_2 - C_{1 2}$ アルケニルリンカーを介して環化されて、大員環を形成する、項目 1 に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

40

(項目 6)

$C_2 - C_{1 2}$ アルカニルが $- C H_2 - (C H_2)_q - C H_2 -$ であり、式中、 q が $2 \sim 10$ である、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 7)

$C_2 - C_{1 2}$ アルケニルが $- (C H_2)_{t 1} - (C H = C H) - (C H_2)_{t 2} -$ であり、式中、 $t 1$ 及び $t 2$ が各々独立して、 $0 \sim 9$ である、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

50

(項目 8)

前記リンカーが、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、又は $-(CH_2)_6-$ である、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 9)

前記リンカーが、 $-(CH_2)_{t_1}-(CH=CH)-(CH_2)_{t_2}-$ であり、 t_1 及び t_2 が各々独立して、0、1、2、又は3である、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 10)

前記リンカーが、 $-(CH_2)_{t_1}-(CH=CH)-(CH_2)_{t_2}-$ であり、 t_1 及び t_2 が各々独立して、2である、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 11)

前記リンカーが、 $-(CH=CH)-$ 又は $-(CH_2)-(CH=CH)-(CH_2)-$ である、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 12)

前記リンカーが、 $-(CH_2)_2-(CH=CH)-(CH_2)_2-$ である、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 13)

X 1 が、G l u、D a b、D a p、O r n、L y s、又はT e t 1であり、
 X 2 が、T h rであり、
 X 3 が、H i s又は1 M e H i sであり、
 X 4 が、D p aであり、
 X 5 が、A l a又はP r oであり、
 X 6 が、不在、A l a、G l u、又は置換L y sであり、
 X 7 が、不在であるか、又はA l a、I l e、L y s、置換L y s、(D) L y s、若しくは置換(D) L y sであり、
 X 8 が、不在であるか、又はA l a、I l e、G l u、A s p、1 2 3 トリアゾール、L y s、置換L y s、(D) L y s、置換(D) L y s、若しくはa M e L y sであり、
 X 9 が、不在であるか、又はb h P h eであり、
 X 10 が、不在であるか、又はA l a、I l e、P h e、b h P h e、L y s、置換L y s、(D) L y s、若しくは置換(D) L y sであり、
 X 11 が、不在であるか、又はP r o、b h P h e、L y s、置換L y s、若しくは(D) L y sである、項目 1 ~ 12 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 14)

X 1 がA l a又はG l uである、項目 1 ~ 13 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 15)

X 2 がT h rである、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 16)

X 3 がH i sである、項目 1 ~ 15 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 17)

X 4 がA l a又はD p aである、項目 1 ~ 16 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 18)

10

20

30

40

50

X 5 が A l a 又は P r o である、項目 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 1 9)

X 6 が A l a 又は置換 L y s である、項目 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 2 0)

X 7 が A l a、I l e、又は置換 L y s である、項目 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 2 1)

X 8 が A l a、L y s、又は (D) L y s である、項目 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 2 2)

X 9 が不在であるか、又は b h F である、項目 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 2 3)

X 1 0 が、不在、L y s、置換 L y s、(D) L y s、又は置換 (D) L y s である、項目 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 2 4)

X 1 1 が、不在、A r g、L y s、置換 L y s、(D) L y s、又は置換 (D) L y s である、項目 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 2 5)

X 1 2、X 1 3、及び X 1 4 が各々、不在である、項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 2 6)

前記ペプチドが、式 I I に従い、
R¹-A l a'-T h r-H i s-[D p a]-P r o-X 6-X 7-A l a'-X 9-X
1 0-X 1 1-X 1 2-X 1 3-X 1 4-R²(I I)

式中、R¹、R²、X 6 ~ X 7、及び X 9 ~ X 1 4 が、項目 1 に記載のとおりであり、
A l a' がアラニンであり、A l a' の各々の側鎖メチル C が C-C_{1 2}アルカニル
又は C₂-C_{1 2}アルケニルリンカーを介して環化されて、大員環を形成する、項目 1 ~
2 5 のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは
溶媒和物。

(項目 2 7)

X 6 が A l a である、項目 2 6 に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 2 8)

X 6 が A h x - P a l m で置換された L y s である、項目 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 2 9)

X 6 が、不在、L y s、置換 L y s、(D) L y s、又は置換 (D) L y s である、項目 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 3 0)

X 6 が不在である、項目 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 3 1)

X 6 が (D) L y s である、項目 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

10

20

30

40

50

(項目 3 2)

X 6 が L y s である、項目 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 3 3)

X 6 が A h x - P a l m で置換された L y s である、項目 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 3 4)

X 6 が L y s (A h x P a l m) である、項目 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 3 5)

X 6 がコンジュゲートされたアミノ酸である、項目 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 3 6)

X 6 がコンジュゲートされた L y s 又は (D) L y s である、項目 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 3 7)

X 6 が L y s (L 1 Z) 又は (D) L y s (L 1 Z) であり、式中、L 1 がリンカーであり、Z が半減期延長部分である、項目 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 3 8)

L 1 が単結合である、項目 3 7 に記載のヘプシジン類似体。

(項目 3 9)

L 1 が i s o - G l u である、項目 3 7 に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 4 0)

L 1 が A h x である、項目 3 7 に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 4 1)

L 1 が i s o - G l u - A h x である、項目 3 7 に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 4 2)

L 1 が P E G である、項目 3 7 に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 4 3)

L 1 が P E G - A h x である、項目 3 7 に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 4 4)

L 1 が i s o - G l u - P E G - A h x である、項目 3 7 に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 4 5)

P E G が、 $- [C (O) - C H 2 - (P e g) n - N (H)] m -$ 又は $- [C (O) - C H 2 - C H 2 - (P e g) n - N (H)] m -$ であり、P e g が、 $- O C H 2 C H 2 -$ であり、m が、1、2、又は 3 であり、n が、1 ~ 1 0 0 の整数であるか、又は 1 0 K、2 0 K、若しくは 3 0 K である、項目 4 1 に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 4 6)

m が 1 である、項目 3 7 に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 4 7)

m が 2 である、項目 3 7 に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若

10

20

30

40

50

しくは溶媒和物。

(項目48)

n が2である、項目37に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目49)

n が4である、項目37に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目50)

n が8である、項目37に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目51)

n が11である、項目37に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目52)

n が12である、項目37に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目53)

n が20Kである、項目37に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目54)

PEGが1Peg2であり、1Peg2が $-C(O)-CH_2-(Peg)_2-N(H)-$ である、項目37に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目55)

PEGが2Peg2であり、2Peg2が $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_2-N(H)-$ である、項目37に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目56)

PEGが1Peg2-1Peg2であり、1Peg2が各々 $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_2-N(H)-$ である、項目37に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目57)

PEGが1Peg2-1Peg2であり、1Peg2-1Peg2が $-[C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)_2-NH-C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)_2-NH-]$ である、項目37に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目58)

PEGが2Peg4であり、2Peg4が $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_4-N(H)-$ 又は $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)_4-NH]$ である、項目37に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目59)

PEGが1Peg8であり、1Peg8が $-C(O)-CH_2-(Peg)_8-N(H)-$ 又は $-[C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)_8-NH]$ である、項目37に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目60)

PEGが2Peg8であり、2Peg8が $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_8-N(H)-$ 又は $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)_8-NH]$ である、項目37に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

10

20

30

40

50

(項目61)

PEGが1 Peg 11であり、1 Peg 11が - C (O) - CH₂ - (Peg) 11 - N (H) - 又は - [C (O) - CH₂ - (OCH₂CH₂) 11 - NH] - である、項目37に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目62)

PEGが2 Peg 11であり、2 Peg 11が - C (O) - CH₂ - CH₂ - (Peg) 11 - N (H) - 又は - [C (O) - CH₂ - CH₂ - (OCH₂CH₂) 11 - NH] - である、項目37に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目63)

PEGが2 Peg 11' 又は2 Peg 12であり、2 Peg 11' 又は2 Peg 12が - C (O) - CH₂ - CH₂ - (Peg) 12 - N (H) - 又は - [C (O) - CH₂ - CH₂ - (OCH₂CH₂) 12 - NH] - である、項目37に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目64)

PEGがLysに結合している場合、PEGの前記 - C (O) - がLysのNeに結合している、項目37に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目65)

PEGがisoGluに結合している場合、PEGの前記 - N (H) - がisoGluの - C (O) - に結合している、項目37に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目66)

PEGがAhxに結合している場合、PEGの前記 - N (H) - がAhxの - C (O) - に結合している、項目37に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目67)

PEGがPalmに結合している場合、PEGの前記 - N (H) - がPalmの - C (O) - に結合している、項目37に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目68)

ZがPalmである、項目37に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目69)

前記ペプチドが、式IIIに従い、

R¹ - Glu - Thr - His - Ala' - Pro - Ala' - X₇ - X₈ - X₉ - X₁₀ - X₁₁ - X₁₂ - X₁₃ - X₁₄ - R² (III)

式中、R¹、R²、及びX₇ ~ X₁₄が、項目1に記載のとおりであり、Ala'がアラニンであり、Ala'の各々の側鎖メチルCがC₂ - C₁₂アルカニル又はC₂ - C₁₂アルケニルリンカーを介して環化されて、大員環を形成する、項目1 ~ 25のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目70)

前記ペプチドが、式IVに従い、

R¹ - Glu - Thr - His - [Dpa] - Ala' - Ala' - X₇ - X₈ - X₉ - X₁₀ - X₁₁ - X₁₂ - X₁₃ - X₁₄ - R² (IV)

式中、R¹、R²、及びX₇ ~ X₁₄が、項目1に記載のとおりであり、Ala'がアラニンであり、Ala'の各々の側鎖メチルCがC₂ - C₁₂アルカニル又はC₂ - C₁₂アルケニルリンカーを介して環化されて、大員環を形成する、項目1 ~ 25のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目71)

10

20

30

40

50

前記ペプチドが、式Vに従い、

$R^1 - \text{Glu} - \text{Thr} - \text{His} - [\text{Dpa}] - \text{Pro} - \text{Ala}' - \text{Ala}' - \text{X8} - \text{X9} - \text{X10} - \text{X11} - \text{X12} - \text{X13} - \text{X14} - R^2 (V)$

式中、 R^1 、 R^2 、及びX8～X14が、項目1に記載のとおりであり、Ala'がアラニンであり、Ala'の各々の側鎖メチルCがC₂-C₁₂アルカニル又はC₂-C₁₂アルケニルリンカーを介して環化されて、大員環を形成する、項目1～25のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目72)

X8がLys又は(D)Lysである、項目69～71のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目73)

前記ペプチドが、式VIに従い、

$R^1 - \text{Glu} - \text{Thr} - \text{His} - [\text{Dpa}] - \text{Pro} - \text{Ala}' - \text{X7} - \text{Ala}' - \text{X9} - \text{X10} - \text{X11} - \text{X12} - \text{X13} - \text{X14} - R^2 (VI)$

式中、 R^1 、 R^2 、及びX8～X14が、項目1に記載のとおりであり、Ala'がアラニンであり、Ala'の各々の側鎖メチルCがC₂-C₁₂アルカニル又はC₂-C₁₂アルケニルリンカーを介して環化されて、大員環を形成する、項目1～25のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目74)

X9が不在である、項目1～73のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目75)

X9がbhfである、項目1～73のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目76)

X11が不在である、項目1～75のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目77)

X11がArgである、項目1～75のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目78)

X11がLys、置換Lys、(D)Lys、又は置換(D)Lysである、項目1～75のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目79)

X11が(D)Lysである、項目1～75のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目80)

X12、X13、及びX14が各々独立して、不在又はいずれかのアミノ酸である、項目1～79のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目81)

X12、X13、及びX14が各々、不在である、項目1～79のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目82)

X10が、不在、Lys、置換Lys、(D)Lys、又は置換(D)Lysである、項目1～81のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目83)

X10が不在である、項目1～81のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はそ

10

20

30

40

50

の薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 8 4)

X 1 0 が (D) L y s である、項目 1 ~ 8 1 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 8 5)

X 1 0 が L y s である、項目 1 ~ 8 1 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 8 6)

X 1 0 が A h x - P a l m で置換された L y s である、項目 1 ~ 8 1 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 8 7)

X 1 0 が L y s (A h x P a l m) である、項目 1 ~ 8 1 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 8 8)

X 1 0 がコンジュゲートされたアミノ酸である、項目 1 ~ 8 1 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 8 9)

X 1 0 がコンジュゲートされた L y s 又は (D) L y s である、項目 1 ~ 8 1 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 9 0)

X 1 0 が L y s (L 1 Z) 又は (D) L y s (L 1 Z) であり、式中、L 1 がリンカーであり、Z が半減期延長部分である、項目 1 ~ 8 1 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 9 1)

L 1 が単結合である、項目 9 0 に記載のヘプシジン類似体。

(項目 9 2)

L 1 が i s o - G l u である、項目 9 0 に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 9 3)

L 1 が A h x である、項目 9 0 に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 9 4)

L 1 が i s o - G l u - A h x である、項目 9 0 に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 9 5)

L 1 が P E G である、項目 9 0 に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 9 6)

L 1 が P E G - A h x である、項目 9 0 に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 9 7)

L 1 が i s o - G l u - P E G - A h x である、項目 9 0 に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 9 8)

P E G が、 - [C (O) - C H 2 - (P e g) n - N (H)] m - 又は - [C (O) - C H 2 - C H 2 - (P e g) n - N (H)] m - であり、P e g が、 - O C H 2 C H 2 - であり、m が、1、2、又は3であり、n が、1 ~ 1 0 0 の整数であるか、又は 1 0 K、2 0 K、若しくは 3 0 K である、項目 4 1 に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 9 9)

10

20

30

40

50

mが1である、項目90に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目100)

mが2である、項目90に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目101)

nが2である、項目90に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目102)

nが4である、項目90に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目103)

nが8である、項目90に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目104)

nが11である、項目90に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目105)

nが12である、項目90に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目106)

nが20Kである、項目90に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目107)

PEGが1Peg2であり、1Peg2が-C(O)-CH₂-(Peg)2-N(H)-である、項目90に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目108)

PEGが2Peg2であり、2Peg2が-C(O)-CH₂-CH₂-(Peg)2-N(H)-である、項目90に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目109)

PEGが1Peg2-1Peg2であり、1Peg2が各々-C(O)-CH₂-CH₂-(Peg)2-N(H)-である、項目90に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目110)

PEGが1Peg2-1Peg2であり、1Peg2-1Peg2が-[C(O)-CH₂-(OCH₂CH₂)₂-NH-C(O)-CH₂-(OCH₂CH₂)₂-NH]-である、項目90に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目111)

PEGが2Peg4であり、2Peg4が-C(O)-CH₂-CH₂-(Peg)4-N(H)-又は-[C(O)-CH₂-CH₂-(OCH₂CH₂)₄-NH]-である、項目90に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目112)

PEGが1Peg8であり、1Peg8が-C(O)-CH₂-(Peg)8-N(H)-又は-[C(O)-CH₂-(OCH₂CH₂)₈-NH]-である、項目90に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目113)

10

20

30

40

50

PEGが2 Peg 8であり、2 Peg 8が - C (O) - CH₂ - CH₂ - (Peg) 8 - N (H) - 又は - [C (O) - CH₂ - CH₂ - (OCH₂CH₂) 8 - NH] - である、項目90に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 1 1 4)

PEGが1 Peg 11であり、1 Peg 11が - C (O) - CH₂ - (Peg) 11 - N (H) - 又は - [C (O) - CH₂ - (OCH₂CH₂) 11 - NH] - である、項目90に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 1 1 5)

PEGが2 Peg 11であり、2 Peg 11が - C (O) - CH₂ - CH₂ - (Peg) 11 - N (H) - 又は - [C (O) - CH₂ - CH₂ - (OCH₂CH₂) 11 - NH] - である、項目90に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

10

(項目 1 1 6)

PEGが2 Peg 11' 又は 2 Peg 12 であり、2 Peg 11' 又は 2 Peg 12 が - C (O) - CH₂ - CH₂ - (Peg) 12 - N (H) - 又は - [C (O) - CH₂ - CH₂ - (OCH₂CH₂) 12 - NH] - である、項目90に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 1 1 7)

PEGがLysに結合している場合、PEGの前記 - C (O) - がLysのNeに結合している、項目90に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

20

(項目 1 1 8)

PEGがisoGluに結合している場合、PEGの前記 - N (H) - がisoGluの - C (O) - に結合している、項目90に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 1 1 9)

PEGがAhxに結合している場合、PEGの前記 - N (H) - がAhxの - C (O) - に結合している、項目90に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

30

(項目 1 2 0)

PEGがPalmに結合している場合、PEGの前記 - N (H) - がPalmの - C (O) - に結合している、項目90に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 1 2 1)

ZがPalmである、項目90に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 1 2 2)

- L1Zが、

PEG11_OMe、

PEG12_C18酸、

1PEG2_1PEG2_Ahx_Palm、

1PEG2_Ahx_Palm、

Ado_Palm、

Ahx_Palm、

Ahx_PEG20K、

PEG12_Ahx_IsoGlu_ベヘン酸、

PEG12_Ahx_Palm、

PEG12_DEKHKS_Palm、

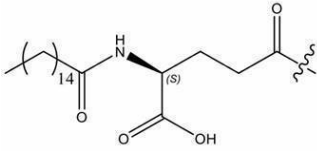
PEG12_IsoGlu_C18酸、

40

50

PEG 1 2 Ahx C 1 8 酸、
PEG 1 2 IsoGlu Palm、
PEG 1 2 KKK Palm、
PEG 1 2 KKKG Palm、
PEG 1 2 DEKHKS Palm、
PEG 1 2 Palm、
PEG 1 2 PEG 1 2 Palm、
PEG 2 0 K、
PEG 4 Ahx Palm、
PEG 4 Palm、 10
PEG 8 Ahx Palm、又は
IsoGlu Palm、
- 1 PEG 2 1 PEG 2 Dap C 1 8 二酸、
- 1 PEG 2 1 PEG 2 IsoGlu C 1 0 二酸、
- 1 PEG 2 1 PEG 2 IsoGlu C 1 2 二酸、
- 1 PEG 2 1 PEG 2 IsoGlu C 1 4 二酸、
- 1 PEG 2 1 PEG 2 IsoGlu C 1 6 二酸、
- 1 PEG 2 1 PEG 2 IsoGlu C 1 8 二酸、
- 1 PEG 2 1 PEG 2 IsoGlu C 2 2 二酸、
- 1 PEG 2 1 PEG 2 Ahx C 1 8 二酸、 20
- 1 PEG 2 1 PEG 2 C 1 8 二酸、
- 1 PEG 8 IsoGlu C 1 8 二酸、
- IsoGlu C 1 8 二酸、
- PEG 1 2 Ahx C 1 8 二酸、
- PEG 1 2 C 1 6 二酸、
- PEG 1 2 C 1 8 二酸、
- 1 PEG 2 1 PEG 2 1 PEG 2 C 1 8 二酸、
- 1 PEG 2 1 PEG 2 1 PEG 2 IsoGlu C 1 8 二酸、
- PEG 1 2 IsoGlu C 1 8 二酸、
- PEG 4 IsoGlu C 1 8 二酸、又は 30
- PEG 4 PEG 4 IsoGlu C 1 8 二酸であり、
ここで、
PEG 1 1 OMe が - [C (O) - C H ₂ - C H ₂ - (O C H ₂ C H ₂) _{1 1} - O M
e] であり、
1 PEG 2 が - C (O) - C H ₂ - (O C H ₂ C H ₂) ₂ - N H - であり、
PEG 4 が - C (O) - C H ₂ - C H ₂ - (O C H ₂ C H ₂) ₄ - N H - であり、
PEG 8 が - [C (O) - C H ₂ - C H ₂ - (O C H ₂ C H ₂) ₈ - N H - であり、
1 PEG 8 が - [C (O) - C H ₂ - (O C H ₂ C H ₂) ₈ - N H - であり、
PEG 1 2 が - [C (O) - C H ₂ - C H ₂ - (O C H ₂ C H ₂) _{1 2} - N H - であり、
Ado が - [C (O) - (C H ₂) _{1 1} - N H] - であり、 40
C n 酸が - C (O) (C H ₂) _{n - 2} - C H ₃ であり、C 1 8 酸が - C (O) - (C H ₂
) _{1 6} - M e であり、
Palm が - C (O) - (C H ₂) _{1 4} - M e であり、
isoGlu がイソグルタミン酸であり、
isoGlu Palm が

【化32】



であり、

Ahxが - [C (O) - (C H ₂) ₅ - N H] - であり、

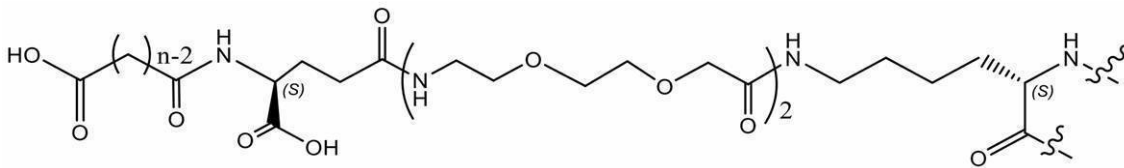
C_n 二酸が - C (O) - (C H ₂) _{n - 2} - C O O Hであり、式中、nが、10、12、14、16、18、又は22である、項目37又は90のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

10

(項目123)

X6又はX10が Lys (1 P E G 2 1 P E G 2 I s o G l u C_n 二酸) であり、Lys (1 P E G 2 1 P E G 2 I s o G l u C_n 二酸) が

【化33】



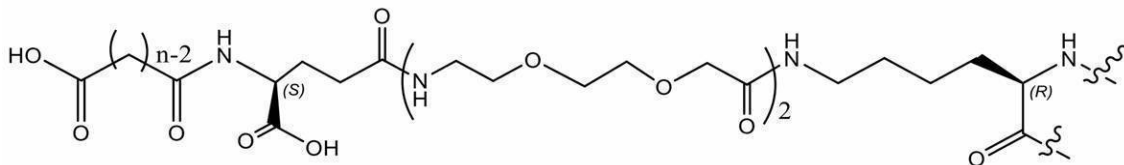
20

であり、nが、10、12、14、16、又は18である、項目37又は90のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目124)

X6又はX10が (D) Lys (1 P E G 2 1 P E G 2 I s o G l u C_n 二酸) であり、(D) Lys (1 P E G 2 1 P E G 2 I s o G l u C_n 二酸) が

【化34】



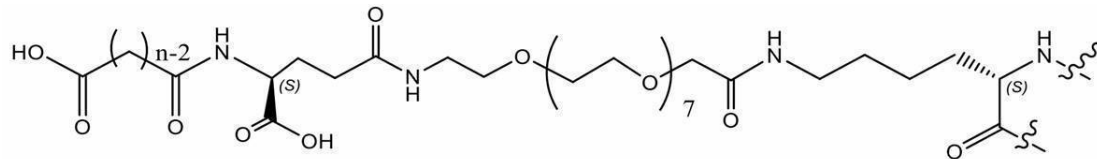
30

であり、nが、10、12、14、16、又は18である、項目37又は90のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目125)

X6又はX10が Lys (1 P E G 8 I s o G l u C_n 二酸) であり、Lys (1 P E G 8 I s o G l u C_n 二酸) が

【化35】



40

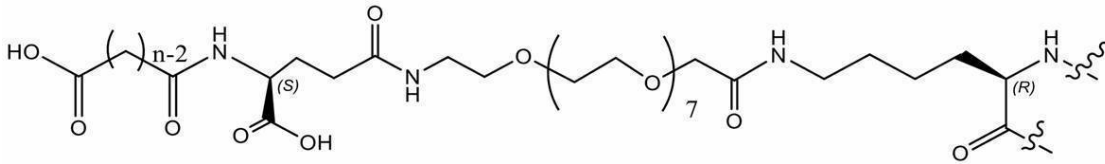
であり、nが、10、12、14、16、又は18である、項目37又は90のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目126)

X6又はX10が (D) Lys (1 P E G 8 I s o G l u C_n 二酸) であり、(D) Lys (1 P E G 8 I s o G l u C_n 二酸) が

50

【化36】



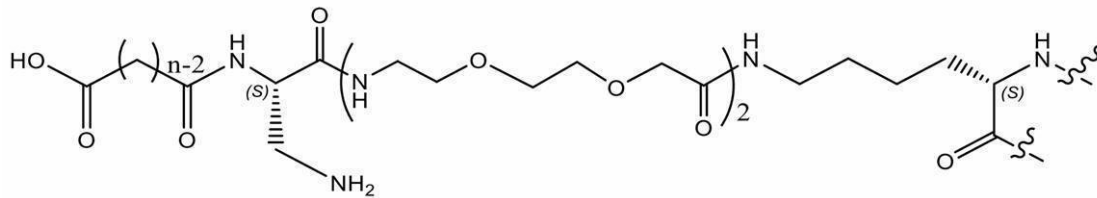
であり、 n が、10、12、14、16、又は18である、項目37又は90のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目127)

X6又はX10がLys(1PEG2_1PEG2_Dap_C_n二酸)であり、Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C_n二酸)が

10

【化37】



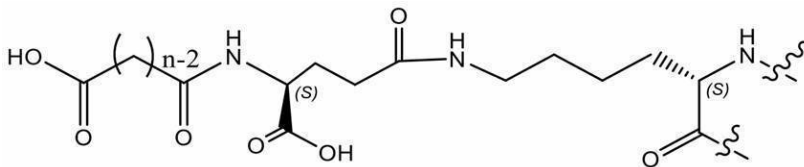
であり、 n が、10、12、14、16、又は18である、項目37又は90のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目128)

X6又はX10がLys(IsoGlu_C_n二酸)であり、Lys(IsoGlu_C_n二酸)が

20

【化38】



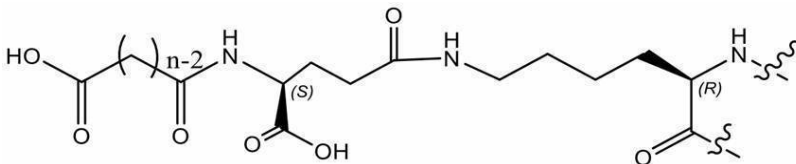
であり、 n が、10、12、14、16、又は18である、項目37又は90のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目129)

X6又はX10が(D)Lys(IsoGlu_C_n二酸)であり、(D)Lys(IsoGlu_C_n二酸)が

30

【化39】



であり、 n が、10、12、14、16、又は18である、項目37又は90のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

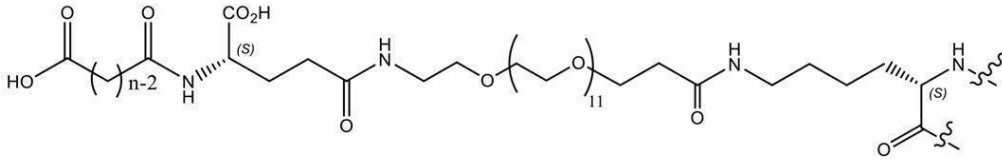
(項目130)

X6又はX10がLys(PEG12_IsoGlu_C_n二酸)であり、Lys(PEG12_IsoGlu_C_n二酸)が

40

50

【化40】



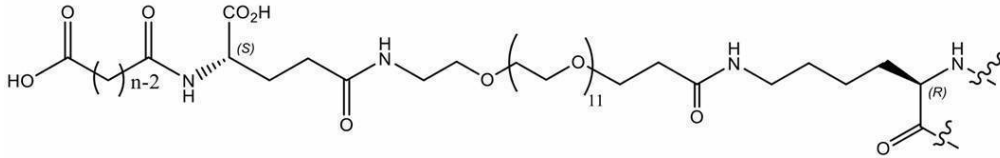
:

であり、 n が、10、12、14、16、又は18である、項目37又は90のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目131)

X6又はX10が(D) Lys (PEG12_IsoGlu_C_n_二酸)であり、(D) Lys (PEG12_IsoGlu_C_n_二酸)が

【化41】



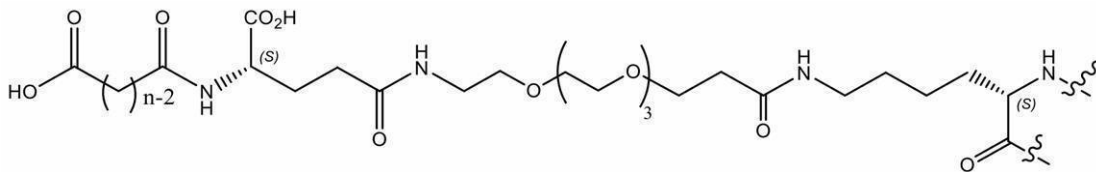
:

であり、 n が、10、12、14、16、又は18である、項目37又は90のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目132)

X6又はX10がLys (PEG4_IsoGlu_C_n_二酸)であり、Lys (PEG4_IsoGlu_C_n_二酸)が

【化42】



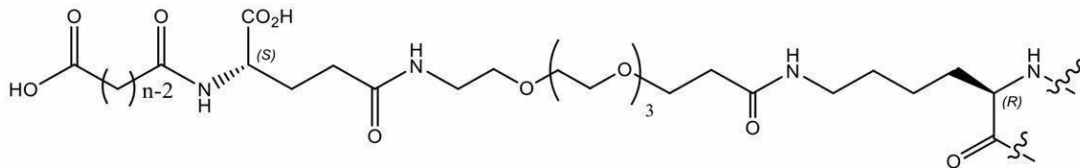
:

であり、 n が、10、12、14、16、又は18である、項目37又は90のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目133)

X6又はX10が(D) Lys (PEG4_IsoGlu_C_n_二酸)であり、(D) Lys (PEG4_IsoGlu_C_n_二酸)が

【化43】



:

であり、 n が、10、12、14、16、又は18である、項目37又は90のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目134)

X6又はX10がLys (PEG4_PEG4_IsoGlu_C_n_二酸)であり、Lys (PEG4_PEG4_IsoGlu_C_n_二酸)が

10

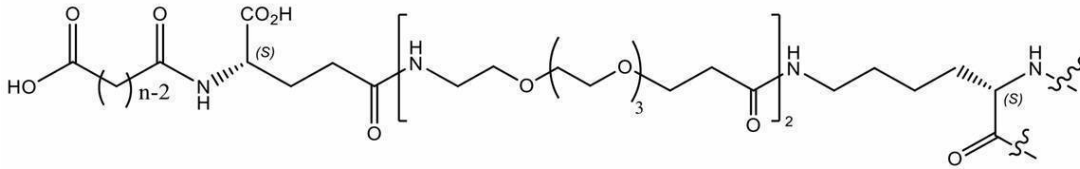
20

30

40

50

【化 4 4】

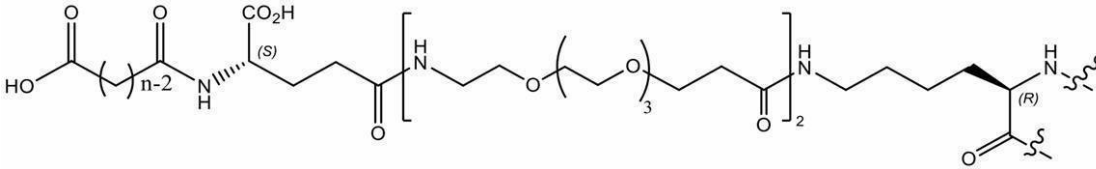


であり、 n が、10、12、14、16、又は18である、項目37又は90のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目135)

X6又はX10が(D) Lys (PEG4-PEG4-IsoGlu-C_n-二酸)であり、(D) Lys (PEG4-PEG4-IsoGlu-C_n-二酸)が

【化 4 5】

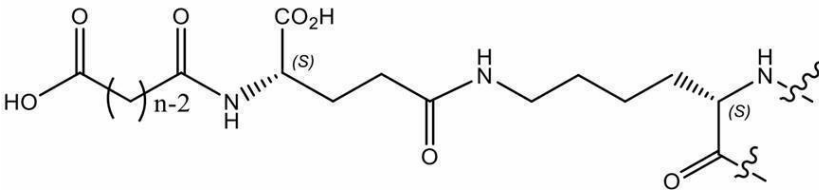


であり、 n が、10、12、14、16、又は18である、項目37又は90のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目136)

X6又はX10がLys (IsoGlu-C_n-二酸)であり、Lys (IsoGlu-C_n-二酸)が

【化 4 6】

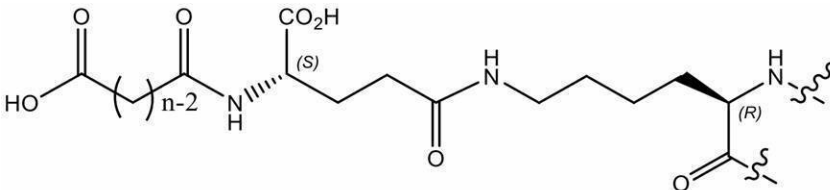


であり、 n が、10、12、14、16、又は18である、項目37又は90のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目137)

X6又はX10が(D) Lys (IsoGlu-C_n-二酸)であり、(D) Lys (IsoGlu-C_n-二酸)が

【化 4 7】



であり、 n が、10、12、14、16、又は18である、項目37又は90のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目138)

X6又はX10がLys (PEG12-Ahx-C_n-二酸)であり、Lys (PEG12-Ahx-C_n-二酸)が

10

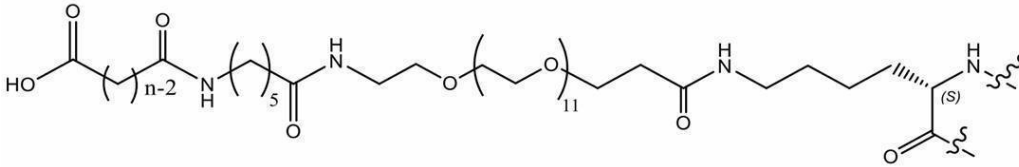
20

30

40

50

【化 4 8】

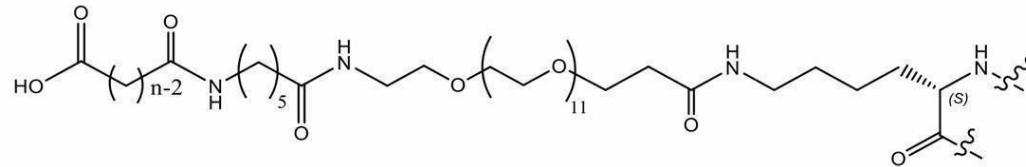


であり、 n が、10、12、14、16、又は18である、項目37又は90のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目139)

X6又はX10が Lys (PEG12 Ahx C_n 二酸) であり、Lys (PEG12 Ahx C_n 二酸) が

【化 4 9】



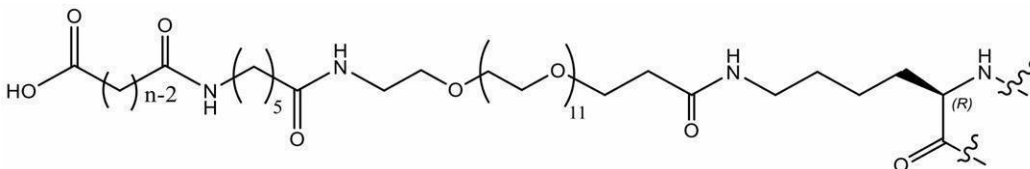
;

であり、 n が、10、12、14、16、又は18である、項目37又は90のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目140)

X6又はX10が (D) Lys (PEG12 Ahx C_n 二酸) であり、(D) Lys (PEG12 Ahx C_n 二酸) が

【化 5 0】



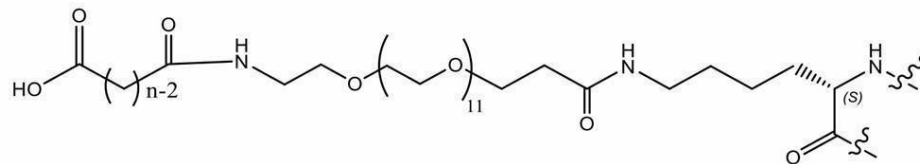
;

であり、 n が、10、12、14、16、又は18である、項目37又は90のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目141)

X6又はX10が Lys (PEG12 C_n 二酸) であり、Lys (PEG12 C_n 二酸) が

【化 5 1】



;

であり、 n が、10、12、14、16、又は18である、項目37又は90のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目142)

X6又はX10が (D) Lys (PEG12 C_n 二酸) であり、(D) Lys (PEG12 C_n 二酸) が

10

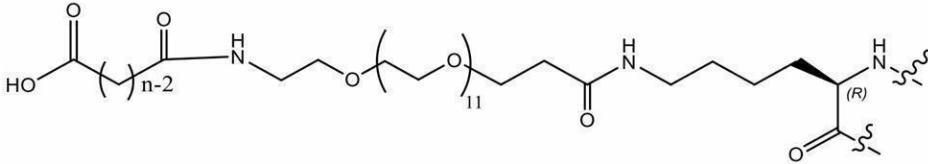
20

30

40

50

【化 5 2】



であり、 n が、10、12、14、16、又は18である、項目37又は90のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目143)

R^2 が NH_2 である、項目1~142のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目144)

R^2 が置換アミノである、項目1~142のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目145)

R^2 が N -アルキルアミノである、項目1~142のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目146)

R^2 が N -アルキルアミノであり、ここで、アルキルが更に置換されるか、又は非置換である、項目1~142のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目147)

R^2 が N -アルキルアミノであり、ここで、アルキルが更に置換されたアリール又はヘテロアリールである、項目1~142のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目148)

R^2 がアルキルアミノであり、ここで、アルキルが非置換であるか、又はアリールで置換され、アルキルが、エチル、プロピル、ブチル、又はペンチルである、項目1~142のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目149)

R^2 がアルキルアミノであり、ここで、アルキルが非置換であるか、又はフェニルで置換され、アルキルが、エチル、プロピル、ブチル、又はペンチルである、項目1~142のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目150)

R^2 が OH である、項目1~142のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目151)

R^1 が C_{1} - C_{20} アルカノイルである、項目1~150のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目152)

R^1 が IVA 又はイソ吉草酸である、項目1~150のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目153)

前記ペプチドが直鎖状ペプチドである、項目1~150のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目154)

10

20

30

40

50

前記ペプチドがラクタムである、項目 1 ~ 150 のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 155)

前記ペプチドがラクタムであり、ここで、いずれかの遊離 - NH₂ がいずれかの遊離 - C(O)₂H で環化されている、項目 1 ~ 150 のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 156)

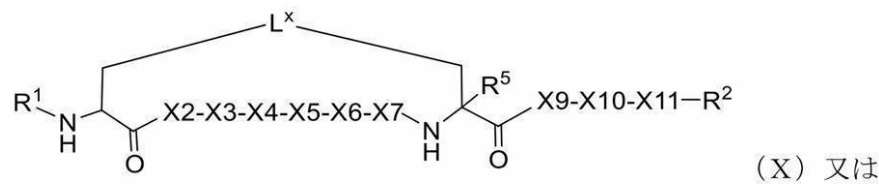
ペプチドを含むか、又はそれからなるヘブシジン類似体であって、前記ペプチドが、表 6A に列記されるペプチドのうちのいずれか 1 つである、ヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

10

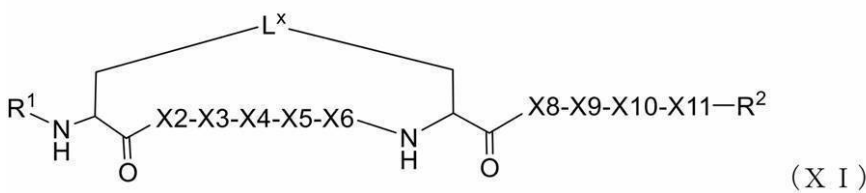
(項目 157)

ペプチドを含むか、又はそれからなり、前記ペプチドが、式 (X) 又は式 (XI) を有し、

【化 53】



20



R¹が、C₁ - C₂₀アルカノイルであり、

R²が、OH、NH₂、又はフェニル - C₁ - 8アルキレン - アミノであり、

R⁵が、H又はC₁ - 6アルキルであり、

L^xが、-CH₂CH=CHCH₂-、-CH₂CH=CHCH₂-、-(CH₂)₂CH=CH(CH₂)₂-、-(CH₂)₂CH=CH(CH₂)₂-、-(CH₂)₂C(=CH₂)C(=CH₂)(CH₂)₂-、-(CH₂)₆-、-(CH₂)₄-、又は-CH₂C(=CH₂)C(=CH₂)CH₂-であり、

30

X₂が、Thr、(NMe)Thr、又はThr_{psi}であり、

X₃が、His又はHis_{psi}であり、

X₄が、DIP又はDIP_{psi}であり、

X₅が、Proであり、

X₆が、Ala、Sar、Lys(Ahx_Palm)、Lys_Ahx_DMG_N_{2ae}_C₁₈二酸、Lys_1PEG2_1PEG2_Dap_C₁₈二酸、Lys_1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C₁₈二酸、Lys_1PEG2_1PEG2_IsoGlu_Palm、Lys_1PEG2_1PEG2_Ahx_C₁₈二酸、Lys_1PEG2_1PEG2_DMG_N_{2ae}_C₁₈二酸、Lys_1PEG2_1PEG2_Dap_C₁₈二酸、-NHCH₂CH₂N⁺(CH₃)₂-CH₂C(O)-、又はLys_1PEG2_1PEG2_Ahx_Palmであり

40

X₇が、Arg、Tba、Tle、Ile、Ala、又はLys(カルチン)であり、

X₈が、Ala、(a-Me)Ala、bhPhe、Lys、又は(D)Lysであり、

X₉が、Dip、bhF、又はNMe_Lys_Ahx_Palmであり、

X₁₀が、Arg、(D)Arg、Lys_Ahx_Palm、Lys_1PEG2_1PEG2_Ahx_C₁₈二酸、Lys_1PEG2_1PEG2_DMG_N_{2ae}_C₁₈二酸、Lys_1PEG2_1PEG2_IsoGlu_Palm、Ly

50

s_1 PEG2_1 PEG2_IsoGlu_C18_二酸、Lys_1 PEG2_1 PEG2_Ahx_C18_二酸、dK_ベタイン、又は(D)Lysであり、X11が、Arg、(D)Arg、又は(D)Lysである、項目1に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目158)

R¹がイソ吉草酸である、項目157に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目159)

R²がOH、NH₂、又は4-フェニルブチルアミノである、項目157又は158に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目160)

R⁵がH又はメチルである、項目157~159のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目161)

X2がThr又は(NMe)Thrである、項目157~160のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目162)

X3がHisであり、X4がDIPであり、X5がProである、項目157~161のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目163)

X7がArg、Tba、Tle、Ile、又はLys(カルチン)である、項目157~162のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目164)

X8が(D)Lys又はbhFである、項目157~163のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目165)

X10が、(D)Arg、Lys_Ahx_Palm、Lys_1 PEG2_1 PEG2_Ahx_C18_二酸、Lys_1 PEG2_1 PEG2_DMGN_2ae_C18_二酸、Lys_1 PEG2_1 PEG2_IsoGlu_Palm、Lys_1 PEG2_1 PEG2_IsoGlu_C18_二酸、Lys_1 PEG2_1 PEG2_Ahx_C18_二酸、dK_ベタイン、又は(D)Lysである、項目157~164のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目166)

X11が(D)Arg又は(D)Lysである、項目157~165のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目167)

L^xが、(トランス)-CH₂CH=CHCH₂-、(シス)-CH₂CH=CHCH₂-、(シス)-(CH₂)₂CH=CH(CH₂)₂-、(トランス)-(CH₂)₂CH=CH(CH₂)₂-、-(CH₂)₂C(=CH₂)C(=CH₂)(CH₂)₂-、-(CH₂)₆-、-(CH₂)₄-、又は-CH₂C(=CH₂)C(=CH₂)CH₂-である、項目157~1667に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目168)

ペプチドを含むか、又はそれからなり、前記ペプチドが表6B又は表6Cに列記されるペプチドのうちいずれか1つである、項目1又は157に記載のヘプシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目169)

10

20

30

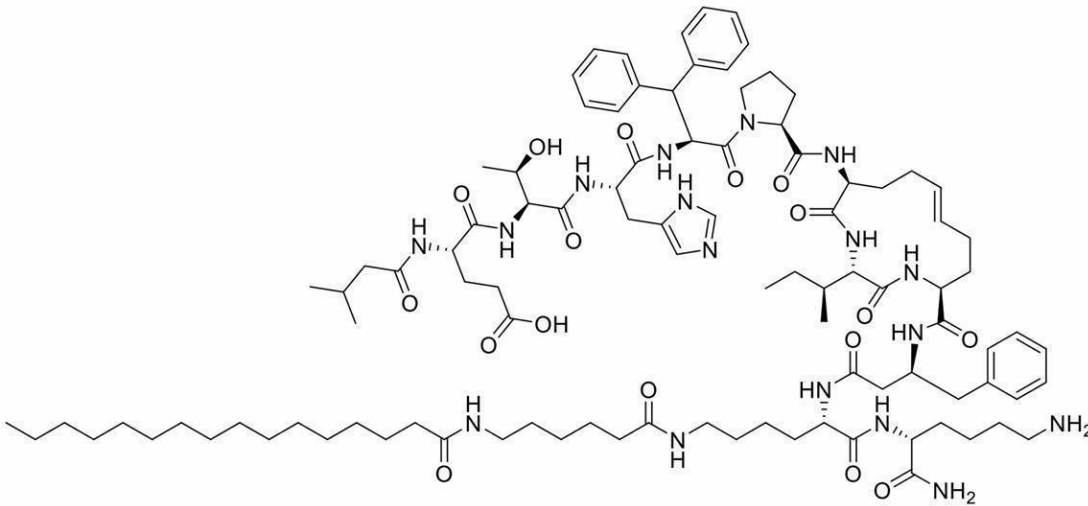
40

50

ペプチドを含むか、又はそれからなり、前記ペプチドが、以下の式：

【化 5 4】

ID番号6



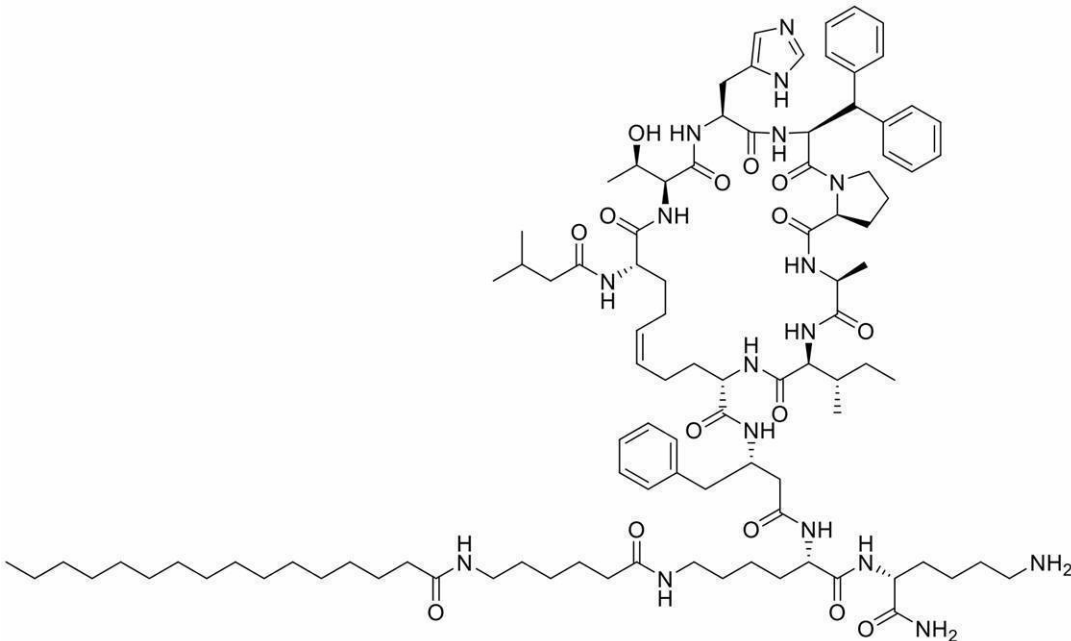
10

、又は

ID番号16を有する、項目1に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

20

【化 5 5】



30

40

(項目170)

ペプチドを含むか、又はそれからなり、前記ペプチドが表7に列記されるペプチドのうちいずれかである、項目1又は157に記載のヘブシジン類似体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目171)

項目1～170のいずれか一項に記載のヘブシジン類似体又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物に存在する前記ペプチドをコードする、ポリヌクレオチド。

(項目172)

項目171に記載のポリヌクレオチドを含む、ベクター。

(項目173)

50

項目 1 ~ 170 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、項目 171 に記載のポリヌクレオチド、又は項目 172 に記載のベクターと、薬学的に許容される担体、賦形剤、又はビヒクルと、を含む、医薬組成物。
(項目 174)

フェロポーチンに結合させるか、又はフェロポーチン内部移行及び分解を誘導する方法であって、前記フェロポーチンを、少なくとも 1 つの項目 1 ~ 170 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又は項目 173 に記載の医薬組成物と接触させることを含む、方法。
(項目 175)

鉄代謝疾患の治療を必要とする対象におけるそれを治療するための方法であって、前記対象に、有効量の項目 1 ~ 170 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又は項目 173 に記載の医薬組成物を提供することを含む、方法。
(項目 176)

ヘプシジンシグナル伝達調節不全に関連する疾患又は障害の治療を必要とする対象におけるそれを治療するための方法であって、前記対象に、有効量の項目 1 ~ 170 のいずれか一項に記載のヘプシジン類似体又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又は項目 173 に記載の医薬組成物を提供することを含む、方法。
(項目 177)

前記医薬組成物が、経口、静脈内、腹腔内、皮内、皮下、筋肉内、くも膜下腔内、吸入、気化、噴霧、舌下、頬側、非経口、直腸、膺、又は局所投与経路により前記対象に提供される、項目 175 又は項目 176 に記載の方法。
(項目 178)

前記医薬組成物が、経口又は皮下投与経路により前記対象に提供される、項目 177 に記載の方法。
(項目 179)

前記疾患又は障害が鉄代謝疾患である、項目 175 ~ 178 のいずれか一項に記載の方法。
(項目 180)

前記鉄代謝疾患が鉄過剰疾患である、項目 179 に記載の方法。
(項目 181)

前記疾患又は障害が、ヘモクロマトーシス、サラセミア、又は真性多血症である、項目 175 ~ 180 のいずれか一項に記載の方法。
(項目 182)

前記ヘプシジン類似体又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又は前記医薬組成物が、最大で 1 日 2 回、最大で 1 日 1 回、最大で 2 日に 1 回、最大で週 1 回、又は最大で月 1 回、前記対象に提供される、項目 175 ~ 181 のいずれか一項に記載の方法。
(項目 183)

前記ヘプシジン類似体又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又は前記医薬組成物が、約 1 mg ~ 約 100 mg の投薬量で前記対象に提供される、項目 175 ~ 182 のいずれか一項に記載の方法。
(項目 184)

前記ヘプシジン類似体又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を任意選択的に経口又は皮下で対象に送達するための、項目 173 に記載の医薬組成物を含むデバイス。
(項目 185)

試薬、デバイス、若しくは指示書、又はそれらの組み合わせとともに包装されている、項目 173 に記載の医薬組成物を含むキット。

10

20

30

40

50