

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7554928号
(P7554928)

(45)発行日 令和6年9月20日(2024.9.20)

(24)登録日 令和6年9月11日(2024.9.11)

(51)国際特許分類	F I	
A 6 1 K 38/22 (2006.01)	A 6 1 K 38/22	
C 0 7 K 19/00 (2006.01)	C 0 7 K 19/00	Z N A
C 0 7 K 14/575 (2006.01)	C 0 7 K 14/575	
C 1 2 N 15/16 (2006.01)	C 1 2 N 15/16	
C 1 2 N 15/62 (2006.01)	C 1 2 N 15/62	Z
請求項の数 16 (全214頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2023-528227(P2023-528227)	(73)特許権者	509091848 ノヴォ ノルディスク アーノエス デンマーク, パウスヴェア ディーケー - 2 8 8 0, ノヴォ アレー 1
(86)(22)出願日	令和3年12月17日(2021.12.17)	(74)代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(65)公表番号	特表2023-553591(P2023-553591 A)	(74)代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(43)公表日	令和5年12月25日(2023.12.25)	(74)代理人	100133400 弁理士 阿部 達彦
(86)国際出願番号	PCT/EP2021/086494	(72)発明者	クルーゼ、トーマス デンマーク国 2 8 8 0 パウスヴェア ノヴォ アレー
(87)国際公開番号	WO2022/129526	(72)発明者	コダム、アン、ルイーゼ、バンク デンマーク国 2 8 8 0 パウスヴェア
(87)国際公開日	令和4年6月23日(2022.6.23)		
審査請求日	令和5年12月28日(2023.12.28)		
(31)優先権主張番号	20215291.4		
(32)優先日	令和2年12月18日(2020.12.18)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		
(31)優先権主張番号	21154668.4		
(32)優先日	令和3年2月2日(2021.2.2)		
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 G L P - 1 およびアミリン受容体の共作動薬

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

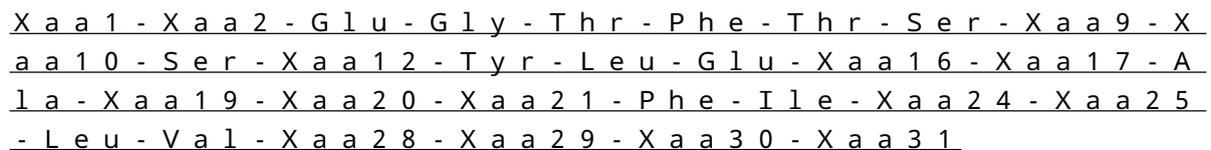
G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬であって、1 ~ 3 個のリジン (L y s、K) 残基を含み、ジスルフィド架橋を含まない、式 I :



〔式中、

・ Z 1 は、配列番号 1 と比較して、最大 9 個のアミノ酸修飾を含む、G L P - 1 受容体作動薬ペプチドであり、かつ、

式 I I (配列番号 2 5 5) :



(式中、

X a a 1 が、H i s (H) または I m p であり、

X a a 2 が、A i b、A l a (A)、G l y (G)、または T r p (W) であり、

X a a 9 が、A s p (D) または L y s (K) であり、

X a a 1 0 が、L y s (K) または V a l (V) であり、

X a a 1 2 が、L y s (K)、A r g (R)、または S e r (S) であり、

X a a 1 6 が、G l u (E)、G l y (G)、または L y s (K) であり、

X a a 1 7 が、G l n (Q) または L y s (K) であり、
X a a 1 9 が、A l a (A) または V a l (V) であり、
X a a 2 0 が、L y s (K) または A r g (R) であり、
X a a 2 1 が、G l u (E) または L y s (K) であり、
X a a 2 4 が、A l a (A) または G l u (E) であり、
X a a 2 5 が、L y s (K) または T r p (W) であり、
X a a 2 8 が、L y s (K) または A r g (R) であり、
X a a 2 9 が、L y s (K) または G l y (G) であり、
X a a 3 0 が、A l a (A)、G l y (G)、L y s (K)、A r g (R)、または不在
であり、
X a a 3 1 が、A l a (A)、L y s (K)、G l y (G)、G l n (Q)、または不在
である) を有し、

10

・ Z 2 は、ペプチドリンカーであり、
 ・ Z 3 は、C 末端アミド、および配列番号 7 9 と比較して、最大 7 個のアミノ酸修飾を
 含む、アミン受容体作動薬ペプチドであり、かつ、
式 I I I (配列番号 2 5 6) :

X a a 1 - X a a 2 - X a a 3 - L e u - S e r - T h r - X a a 7 - A l a - L e u -
G l y - A r g - L e u - S e r - X a a 1 4 - G l u - L e u - H i s - X a a 1 8 -
L e u - X a a 2 0 - T h r - L e u - X a a 2 3 - A r g - T h r - G l u - T h r -
G l y - X a a 2 9 - G l y - S e r - P r o

20

(式中、
X a a 1 が、A l a (A)、または不在であり、
X a a 2 が、L y s (K) または S e r (S) であり、
X a a 3 が、G l u (E) または A r g (R) であり、
X a a 7 が、A l a (A) または G l u (E) であり、
X a a 1 4 が、A l a (A) または L y s (K) であり、
X a a 1 8 が、G l u (E)、L y s (K)、または G l n (Q) であり、
X a a 2 0 が、A l a (A) または L y s (K) であり、
X a a 2 3 が、L y s (K) または P r o (P) であり、
X a a 2 9 が、S e r (S) または L y s (K) である) を有する]

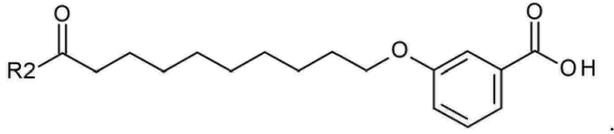
30

によるポリペプチド (R 1) を含み、
 前記 1 ~ 3 個のリジン (L y s、K) 残基を介して前記ポリペプチド (R 1) と結合す
 る、1 ~ 3 個の延長部分 (R 2 - R 3) をさらに含み、
R 2 が、リンカーであり、
R 3 が、

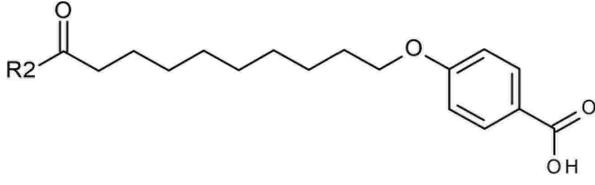
40

50

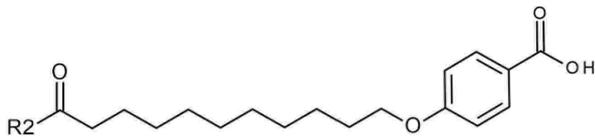
【化 1】



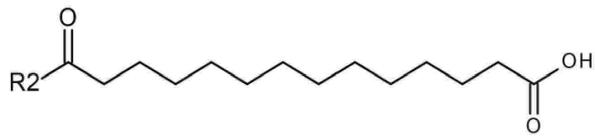
;



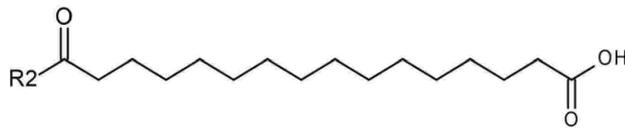
;



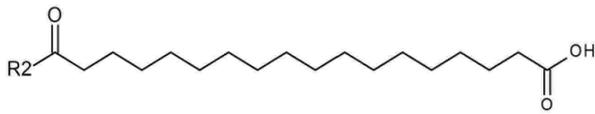
;



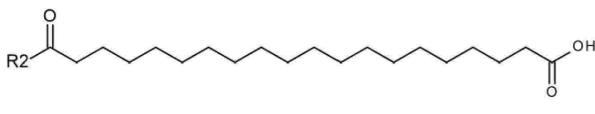
;



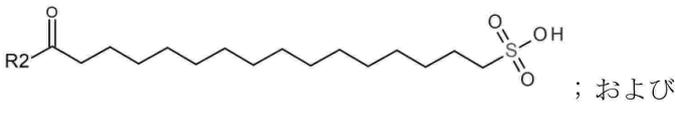
;



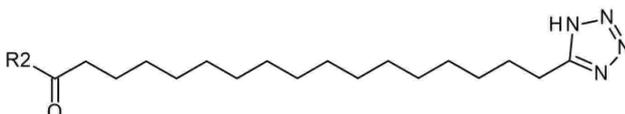
;



;



; および



10

20

30

40

からなる群から選択される、

GLP - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬。

【請求項 2】

前記 GLP - 1 受容体作動薬ペプチド (Z1) が、配列番号 255 と比較して、9 位、10 位、12 位、16 位、20 位、21 位、25 位、28 位、29 位、30 位、および / もしくは 31 位のうちのいずれか 1 つまたはそれらの組み合わせに 0 ~ 3 個のリジン (Lys、K) 残基を含む、請求項 1 に記載の GLP - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬。

【請求項 3】

前記 GLP - 1 受容体作動薬ペプチド (Z1) が、配列番号 255 と比較して

・ 12 位、および 21 位、30 位、もしくは 31 位のいずれか、または

50

・ 21位、および30位もしくは31位のいずれかに2個のリジン(Lys、K)残基を含む、請求項1または2に記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

【請求項4】

前記GLP-1受容体作動薬ペプチド(Z1)が、12位、20位、21位、28位、30位、または31位のうちのいずれか1つに1個のリジン残基(Lys、K)を含む、請求項1～3のいずれか一項に記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

【請求項5】

前記ペプチドリンカー(Z2)が、0～3個のリジン(Lys、K)残基を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

10

【請求項6】

前記アミリン受容体作動薬ペプチド(Z3)が、配列番号256と比較して、2位、14位、18位、20位、23位、および/または29位のうちのいずれか1つに0～3個のリジン(Lys、K)残基を含む、請求項1～5のいずれか一項に記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

【請求項7】

前記アミリン受容体作動薬ペプチド(Z3)が、配列番号79で表されるポリペプチドである、請求項1～6のいずれか一項に記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

【請求項8】

1～2個のC14-C20二酸を含む、請求項1～7のいずれか一項に記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

20

【請求項9】

配列番号117～236のうちのいずれか1つで表されるポリペプチドを含む、請求項1～8のいずれか一項に記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

【請求項10】

配列番号153で表されるポリペプチドを含む、請求項1～9のいずれか一項に記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

【請求項11】

実施例1aに列挙される化合物のうちのいずれか1つである、請求項1～10のいずれか一項に記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

30

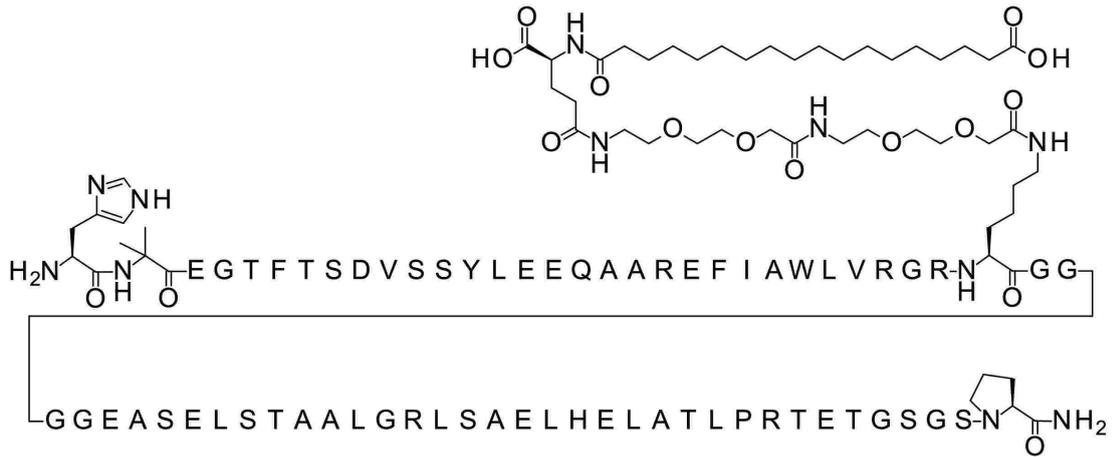
【請求項12】

GLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬であって、H-Aib-EGTF TSDVSSYLEEQAAREFI A WLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-GGGGEASELSTAALGRLSAE LHE L ATLPRTETGSGSP-アミド：

40

50

【化2】



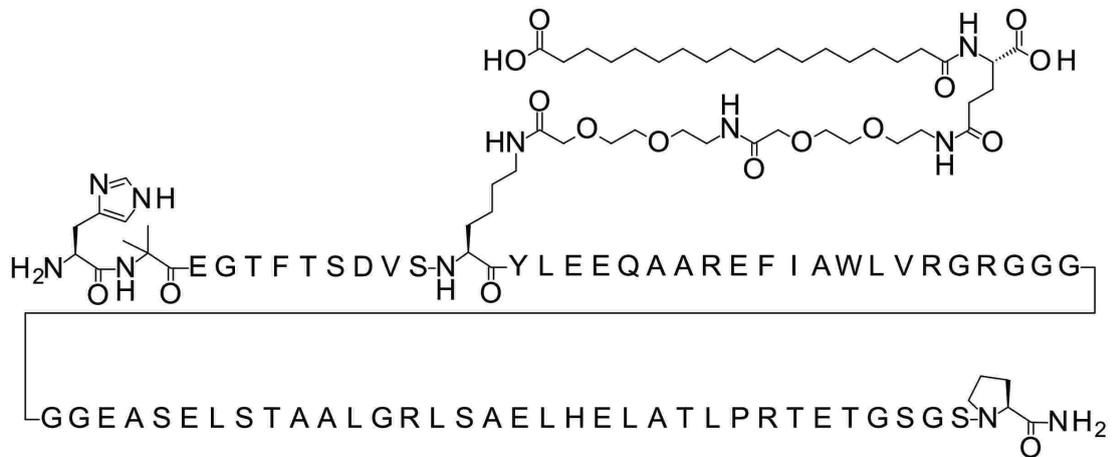
10

または

H - A i b - E G T F T S D V S - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - Y L E E Q A A R E F I A W L V R G R G G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド :

20

【化3】



30

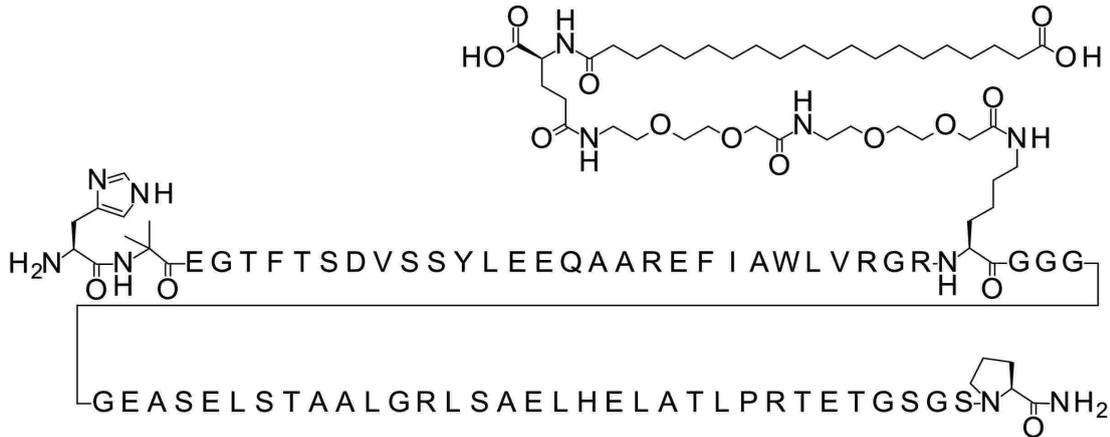
または

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R E F I A W L V R G R - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド :

40

50

【化4】



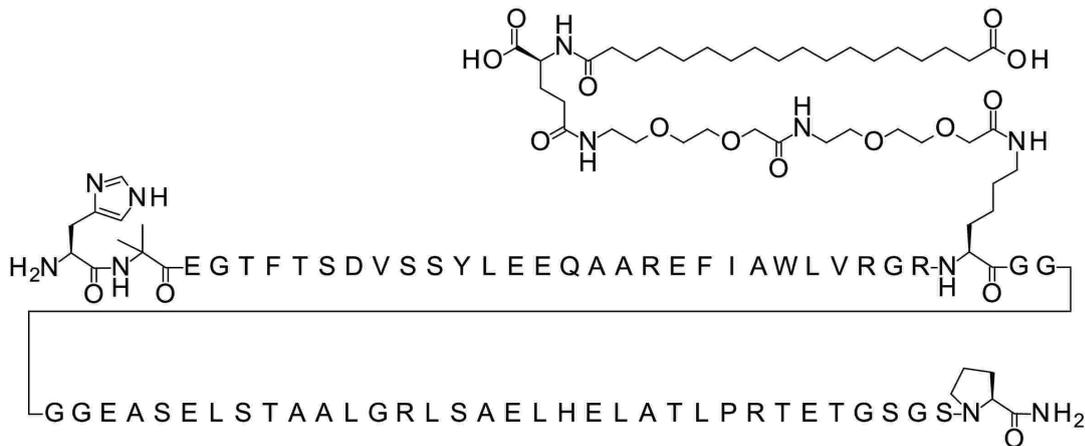
である、GLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

【請求項13】

GLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬であって、H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVGR-K（〔2-〔2-〔2-〔〔2-〔2-〔2-〔〔(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル〕アミノ〕エトキシ〕エトキシ〕アセチル〕アミノ〕エトキシ〕エトキシ〕アセチル〕)-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-アミド：

20

【化5】



である、請求項12に記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

【請求項14】

請求項1～13のいずれか一項に記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬を含む、医薬製剤。

40

【請求項15】

医薬として使用するための、請求項1～13のいずれか一項に記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬、または請求項14に記載の医薬製剤。

【請求項16】

肥満；糖尿病；心血管疾患；非アルコール性脂肪性肝炎、および/または、認知障害を有する対象の治療に使用するための、請求項1～13のいずれか一項に記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬、または請求項14に記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は、G L P - 1 受容体作動薬およびアミリン受容体作動薬を含む化合物に関する。本発明はまた、経口投与に好適であるが、これに限定されない、かかる化合物を含む、医薬製剤に関する。化合物およびそれを含む医薬製剤は、関連する併存疾患の有無にかかわらず、過体重または肥満；関連する併存疾患の有無にかかわらず糖尿病；心血管疾患、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、アルツハイマー病などによって引き起こされる認知障害などを有する対象の医学的治療に使用することができる。

【背景技術】

【0002】

過体重および肥満は、体脂肪の異常な蓄積または過剰蓄積であり、個体の全体的な健康にリスクをもたらす。25を超えるボディマス指数（B M I）は過体重とみなされ、30を超えるB M Iは肥満とみなされる。肥満は、2型糖尿病およびそれに関連する併存疾患、ならびに心臓疾患および脳卒中などの心血管系疾患を含む、多数の重篤な病態における主要なリスク因子であり、これは世界中で主要な死因である。肥満は現在、世界保健機関（W H O）によって、小児の間でも蔓延するほど拡大している問題であると認識されており、2016年には、世界中の19億人の成人が肥満であると報告されており、2019年には、世界中の3,830万人の5歳未満の小児が肥満であると報告されている。W H Oによれば、世界中の4億2,200万人が糖尿病に罹患しており、毎年160万人の死因が糖尿病に直接的に起因する。そのため、個人だけでなく社会にとっても、肥満を予防および/または治療しようとする大きな動機が存在する。

【0003】

食事および運動のみで肥満者のボディマス指数（B M I）を許容可能なレベルまで低減するのに十分でない場合、リラグルチド、オルリスタット、およびナルトレキソン-ブプロピオンなどの医薬品による治療が、ある程度の体重減少を引き起こすことが示されている。それにもかかわらず、多くの場合、肥満外科手術が必要であることが証明されている。肥満外科手術は、現在、長期の体重減少を得るという点で最も効果的な治療であるが、これは患者にとって高いリスクおよび高額な費用を伴う侵襲的処置である。したがって、効果的、かつ最小限に侵襲性の治療は、肥満の治療における著しい改善となるであろう。

【0004】

アミリンは、膵臓ベータ（ β ）細胞で産生され、インスリンと同時に分泌される37個のアミノ酸の長さのポリペプチドホルモンである。内因性アミリンは、約15~20分の半減期を有する。それは、主にアミリン受容体1~3（A M Y R 1~3）を介して作用し、いくつかの異なる器官系でその効果を生じる。アミリンは、健康および疾患におけるエネルギー代謝の重要な調節因子であり、グルカゴン分泌を阻害し、胃内容排出を遅延させ、満腹感を伝え、食欲を抑制する。心血管系および骨などに対するアミリンの他の作用も報告されている。

【0005】

臨床試験では、アミリン受容体作動薬は、過体重、肥満、1型糖尿病、および/または2型糖尿病の治療に有用であり得ることが示されている。現在、有効活性成分としてアミリン受容体作動薬（プラムリンチドアセテート）を含有する1つの製品（S y m l i n（登録商標））が市販されている。皮下投与用の液体医薬製剤であるS y m l i n（登録商標）は、基礎および食事時インスリンを使用した最適なインスリン療法にもかかわらず、望ましい血糖コントロールを達成できていない1型または2型糖尿病を有する患者への使用が承認されている。過体重および肥満患者におけるプラムリンチドの使用についても、クリニックで調査した。プラムリンチドは、短い生物学的半減期（1時間未満）を有し、1日3回投与を必要とする。その結果、それで治療された患者のプラムリンチドの血漿レベルには、大きな日中差が存在する。

【0006】

G L P - 1 は、腸内分泌L細胞から合成および分泌される、30または31個のアミノ酸のポリペプチドホルモンである。G L P - 1 はインクレチンであり、インスリンの分泌を強化することによりグルコース依存的な様式で血糖値を低下させる。内因性G L P -

10

20

30

40

50

1 は、主にジペプチジルペプチダーゼ - 4 (DPP - 4) によって急速に分解され、約 2 分の半減期をもたらす。

【 0 0 0 7 】

GLP - 1 受容体作動薬を有効活性成分として含有するいくつかの市販製品は、2 型糖尿病を有する個体での使用が承認されている。これらには、デュラグルチド (Trulicity (登録商標))、エクセナチド (Byetta (登録商標))、Bydureon (登録商標))、リラグルチド (Victoza (登録商標))、リキシセナチド (Lixumia (登録商標))、およびセマグルチド (Ozempic (登録商標)) が含まれる。

【 0 0 0 8 】

セマグルチドは、錠剤 (Rybel sus (登録商標)) の形態で承認された最初の GLP - 1 受容体作動薬である。これは、2 型糖尿病の治療における単独療法としても、追加の薬物療法としても安全、かつ効果的である。

【 0 0 0 9 】

有効活性成分として GLP - 1 受容体作動薬を含有する 2 つの市販製品、リラグルチド (Saxenda (登録商標)) およびセマグルチド (Wegovy (登録商標)) は、過体重または肥満で、少なくとも 1 つの体重に関連する併存疾患がある個体への使用が承認されている。GLP - 1 受容体作動薬を用いて達成できる最大有効性は、忍容性によって制限される。用量が増加すると、悪心および嘔吐などの副作用がますます顕著になる。アミリン受容体作動薬療法は、GLP - 1 受容体作動薬療法とほぼ同様の忍容性によって制限される (悪心および嘔吐などの類似の副作用によって)。アミリンの作用を延長できるという同様の期待があった。

【 0 0 1 0 】

アミリン受容体作動薬であるカグリリンチドおよび GLP - 1 受容体作動薬であるセマグルチドの固定用量の組み合わせは、過体重および肥満の治療のために現在研究中である (

【文献】)。調査されている医薬品は、皮下使用のための別個の液体医薬製剤である。臨床試験は、セマグルチドおよびカグリリンチドの組み合わせが、副作用プロファイルの重大な悪化をもたらすことなく、セマグルチド単独療法の最大承認用量よりも大きな体重減少を肥満患者に誘導することを示した。

【 0 0 1 1 】

現在の治療選択肢および治験薬は有望性を提供するが、過体重、肥満、および / または関連する併存疾患を有する個体は、最善の状態でも、中程度の有効性を有する注射用医薬製剤または医薬品による治療が見込まれ得る。同時に、比例的に増加する副作用のレベルをもたらさず、経口投与に好適である、より有効な医薬品に対する当該技術分野におけるニーズが依然として存在する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【 0 0 1 2 】

【文献】 (Lancet 2021 ; 397 : 1736 - 48)

【発明の概要】

【 0 0 1 3 】

本明細書で開示されるのは、GLP - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬であって、1 ~ 3 個のリジン (Lys, K) 残基を含み、ジスルフィド架橋を含まない、式 I :

Z 1 - Z 2 - Z 3

(式中、

・ Z 1 は、Z 1 が、配列番号 1 または配列番号 255 と比較して、22 位にイソロイシン (Ile, I) を含まないことを条件とする、配列番号 1 (ヒト GLP - 1 (7 - 37)) と比較して、最大 9 個のアミノ酸修飾を含む、GLP - 1 受容体作動薬ペプチドであり、

10

20

30

40

50

- ・ Z 2 は、任意選択のペプチドリンカーであり、
 - ・ Z 3 は、Z 3 が、1 2 位にプロリン (P r o、 P) を含まない (配列番号 7 9 または配列番号 2 5 6 と比較して) ことを条件とする、C 末端アミド、
- および配列番号 7 9 と比較して、最大 4 個のアミノ酸修飾を含む、アミリン受容体作動薬ペプチドである) によるポリペプチド (R 1) を含む、G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬である。

【 0 0 1 4 】

本明細書で開示されるのは、G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬であって、1 ~ 3 個のリジン (L y s、K) 残基を含み、ジスルフィド架橋を含まない、式 I :



(式中、

- ・ Z 1 は、配列番号 1 (ヒト G L P - 1 (7 - 3 7) と比較して、最大 9 個のアミノ酸修飾を含む、G L P - 1 受容体作動薬ペプチドであり、
- ・ Z 2 は、任意選択のペプチドリンカーであり、
- ・ Z 3 は、C 末端アミド

および配列番号 7 9 と比較して、最大 7 個のアミノ酸修飾を含む、アミリン受容体作動薬ペプチドである) によるポリペプチド (R 1) を含む、G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬である。

【 0 0 1 5 】

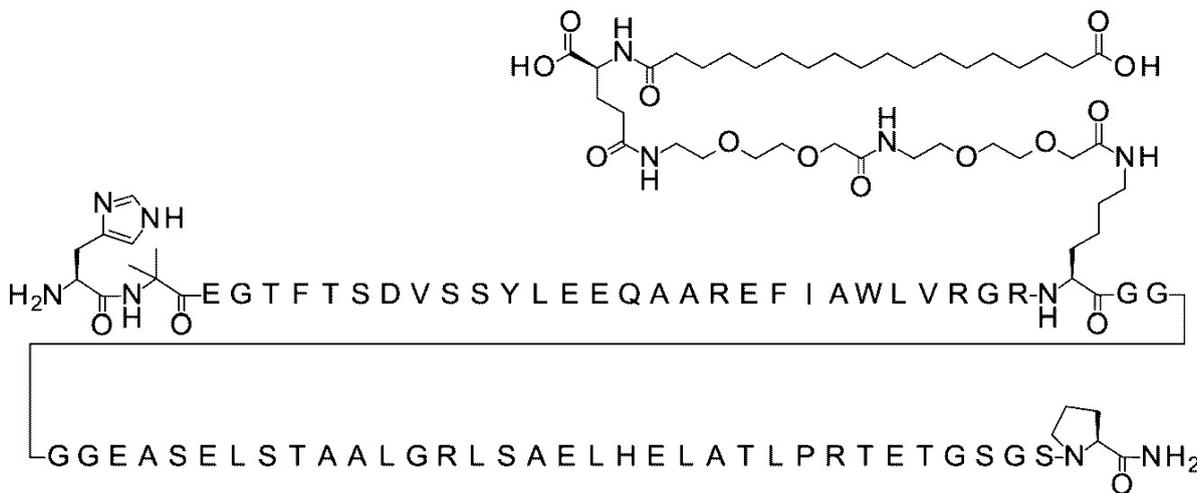
本明細書で開示されるのは、1 ~ 3 個のリジン残基を介して結合した 1 ~ 3 個の延長部分をさらに含む、該 G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬である。

【 0 0 1 6 】

1 つの好ましい化合物は「化合物 0 1 1 1」、すなわち以下のものである

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R E F I A W L V R G R - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド (図 4 6 参照) :

【 化 1 】



【 0 0 1 7 】

本明細書に開示されるのは、医薬として使用するための G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬である。本明細書で開示されるのは、任意選択で、少なくとも 1 つの体重に関連する併存疾患の存在下で、2 7 以上、例えば、3 0 以上の初期ボディマス指数 (B M I) ; 任意選択で、少なくとも 1 つの併存疾患の存在下で、糖尿病 ; 心血管疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、および / または例えば、アルツハイマー病によって引き起こされる認知障害を有する対象の治療に使用するための G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動

薬である。

【 0 0 1 8 】

本明細書で開示されるのは、G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬と、薬学的に許容可能な賦形剤と、を含む、医薬製剤である。

【 0 0 1 9 】

配列表

配列番号 1 は、ヒト G L P - 1 (7 - 3 7) のアミノ酸配列を表す。

【 0 0 2 0 】

配列番号 2 ~ 7 8 は、例示的な G L P - 1 受容体作動薬ペプチド骨格のアミノ酸配列を表す。

【 0 0 2 1 】

配列番号 7 9 ~ 8 8 は、例示的なアミリン受容体作動薬ペプチド骨格のアミノ酸配列を表す。

【 0 0 2 2 】

配列番号 8 9 ~ 1 1 6 は、例示的な任意選択のペプチドリンカーのアミノ酸配列を表す。

【 0 0 2 3 】

配列番号 1 1 7 ~ 2 3 6 は、例示的な G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬ポリペプチド骨格のアミノ酸配列を表す。

【 0 0 2 4 】

配列番号 2 3 7 は、ヒトグルカゴンのアミノ酸配列を表す。

【 0 0 2 5 】

配列番号 2 3 8 は、式 I I による G L P - 1 受容体作動薬 (ペプチド Z 1) のアミノ酸配列を表す。

【 0 0 2 6 】

配列番号 2 3 9 は、任意選択のペプチドリンカー Z 2 のアミノ酸配列を表す。

【 0 0 2 7 】

配列番号 2 4 0 は、式 I I I によるアミリン受容体作動薬 (ペプチド Z 3) のアミノ酸配列を表す。

【 0 0 2 8 】

配列番号 2 4 1 ~ 2 4 5 は、例示的な比較化合物内のポリペプチド骨格のアミノ酸配列を表す。

【 0 0 2 9 】

配列番号 2 4 6 は、セマグルチド内のポリペプチド骨格のアミノ酸配列を表す。

【 0 0 3 0 】

配列番号 2 4 7 は、プラムリンチド内のポリペプチド骨格のアミノ酸配列を表す。

【 0 0 3 1 】

配列番号 2 4 8 は、カグリリンチド内のポリペプチド骨格のアミノ酸配列を表す。

【 0 0 3 2 】

配列番号 2 4 9 は、サケカルシトニンのアミノ酸配列を示す。

【 0 0 3 3 】

配列番号 2 5 0 は、化合物 1 8 0 6 内のポリペプチド骨格のアミノ酸配列を表す。

【 0 0 3 4 】

配列番号 2 5 1 ~ 2 5 4 は、例示的な比較化合物内のポリペプチド骨格のアミノ酸配列を表す。

【 0 0 3 5 】

配列番号 2 5 5 は、式 I I による G L P - 1 受容体作動薬 (ペプチド Z 1) のアミノ酸配列を表す。

【 0 0 3 6 】

配列番号 2 5 6 は、式 I I I によるアミリン受容体作動薬 (ペプチド Z 3) のアミノ

10

20

30

40

50

酸配列を表す。

【 0 0 3 7 】

図 1 ~ 1 7 3 は、実施例 1 でさらに記載される本発明に従って作製された化合物を示す。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 3 8 】

【 図 1 】 図 1 は、化合物 0 0 0 7 を示す。

【 図 2 】 図 2 は、化合物 0 0 0 9 を示す。

【 図 3 】 図 3 は、化合物 0 0 1 0 を示す。

【 図 4 】 図 4 は、化合物 0 0 1 9 を示す。

10

【 図 5 】 図 5 は、化合物 0 0 2 6 を示す。

【 図 6 】 図 6 は、化合物 0 0 3 5 を示す。

【 図 7 】 図 7 は、化合物 0 0 3 9 を示す。

【 図 8 】 図 8 は、化合物 0 0 4 0 を示す。

【 図 9 】 図 9 は、化合物 0 0 4 2 を示す。

【 図 1 0 】 図 1 0 は、化合物 0 0 4 4 を示す。

【 図 1 1 】 図 1 1 は、化合物 0 0 4 5 を示す。

【 図 1 2 】 図 1 2 は、化合物 0 0 5 1 を示す。

【 図 1 3 】 図 1 3 は、化合物 0 0 5 2 を示す。

20

【 図 1 4 】 図 1 4 は、化合物 0 0 5 6 を示す。

【 図 1 5 】 図 1 5 は、化合物 0 0 5 7 を示す。

【 図 1 6 】 図 1 6 は、化合物 0 0 7 1 を示す。

【 図 1 7 】 図 1 7 は、化合物 0 0 7 2 を示す。

【 図 1 8 】 図 1 8 は、化合物 0 0 7 3 を示す。

【 図 1 9 】 図 1 9 は、化合物 0 0 7 4 を示す。

【 図 2 0 】 図 2 0 は、化合物 0 0 7 5 を示す。

【 図 2 1 】 図 2 1 は、化合物 0 0 7 6 を示す。

【 図 2 2 】 図 2 2 は、化合物 0 0 7 7 を示す。

【 図 2 3 】 図 2 3 は、化合物 0 0 8 3 を示す。

【 図 2 4 】 図 2 4 は、化合物 0 0 8 4 を示す。

30

【 図 2 5 】 図 2 5 は、化合物 0 0 8 5 を示す。

【 図 2 6 】 図 2 6 は、化合物 0 0 8 6 を示す。

【 図 2 7 】 図 2 7 は、化合物 0 0 8 7 を示す。

【 図 2 8 】 図 2 8 は、化合物 0 0 8 9 を示す。

【 図 2 9 】 図 2 9 は、化合物 0 0 9 0 を示す。

【 図 3 0 】 図 3 0 は、化合物 0 0 9 2 を示す。

【 図 3 1 】 図 3 1 は、化合物 0 0 9 3 を示す。

【 図 3 2 】 図 3 2 は、化合物 0 0 9 4 を示す。

【 図 3 3 】 図 3 3 は、化合物 0 0 9 5 を示す。

【 図 3 4 】 図 3 4 は、化合物 0 0 9 6 を示す。

40

【 図 3 5 】 図 3 5 は、化合物 0 0 9 7 を示す。

【 図 3 6 】 図 3 6 は、化合物 0 0 9 8 を示す。

【 図 3 7 】 図 3 7 は、化合物 0 0 9 9 を示す。

【 図 3 8 】 図 3 8 は、化合物 0 1 0 0 を示す。

【 図 3 9 】 図 3 9 は、化合物 0 1 0 1 を示す。

【 図 4 0 】 図 4 0 は、化合物 0 1 0 2 を示す。

【 図 4 1 】 図 4 1 は、化合物 0 1 0 3 を示す。

【 図 4 2 】 図 4 2 は、化合物 0 1 0 5 を示す。

【 図 4 3 】 図 4 3 は、化合物 0 1 0 6 を示す。

【 図 4 4 】 図 4 4 は、化合物 0 1 0 9 を示す。

50

【図 4 5】	図 4 5 は、化合物 0 1 1 0 を示す。	
【図 4 6】	図 4 6 は、化合物 0 1 1 1 を示す。	
【図 4 7】	図 4 7 は、化合物 0 1 1 4 を示す。	
【図 4 8】	図 4 8 は、化合物 0 1 1 5 を示す。	
【図 4 9】	図 4 9 は、化合物 0 1 1 6 を示す。	
【図 5 0】	図 5 0 は、化合物 0 1 2 0 を示す。	
【図 5 1】	図 5 1 は、化合物 0 1 2 4 を示す。	
【図 5 2】	図 5 2 は、化合物 0 1 2 5 を示す。	
【図 5 3】	図 5 3 は、化合物 0 1 2 7 を示す。	
【図 5 4】	図 5 4 は、化合物 0 1 2 8 を示す。	10
【図 5 5】	図 5 5 は、化合物 0 1 2 9 を示す。	
【図 5 6】	図 5 6 は、化合物 0 1 3 1 を示す。	
【図 5 7】	図 5 7 は、化合物 0 1 3 2 を示す。	
【図 5 8】	図 5 8 は、化合物 0 1 4 1 を示す。	
【図 5 9】	図 5 9 は、化合物 0 1 4 2 を示す。	
【図 6 0】	図 6 0 は、化合物 0 1 4 4 を示す。	
【図 6 1】	図 6 1 は、化合物 0 1 4 5 を示す。	
【図 6 2】	図 6 2 は、化合物 0 1 4 6 を示す。	
【図 6 3】	図 6 3 は、化合物 0 1 4 7 を示す。	
【図 6 4】	図 6 4 は、化合物 0 1 5 1 を示す。	20
【図 6 5】	図 6 5 は、化合物 0 1 5 6 を示す。	
【図 6 6】	図 6 6 は、化合物 0 1 5 7 を示す。	
【図 6 7】	図 6 7 は、化合物 0 1 5 9 を示す。	
【図 6 8】	図 6 8 は、化合物 0 1 6 0 を示す。	
【図 6 9】	図 6 9 は、化合物 0 1 7 9 を示す。	
【図 7 0】	図 7 0 は、化合物 0 1 8 0 を示す。	
【図 7 1】	図 7 1 は、化合物 0 1 9 1 を示す。	
【図 7 2】	図 7 2 は、化合物 0 2 0 2 を示す。	
【図 7 3】	図 7 3 は、化合物 0 2 3 1 を示す。	
【図 7 4】	図 7 4 は、化合物 0 2 3 2 を示す。	30
【図 7 5】	図 7 5 は、化合物 0 2 3 3 を示す。	
【図 7 6】	図 7 6 は、化合物 0 2 3 4 を示す。	
【図 7 7】	図 7 7 は、化合物 0 2 3 5 を示す。	
【図 7 8】	図 7 8 は、化合物 0 2 5 4 を示す。	
【図 7 9】	図 7 9 は、化合物 0 2 5 5 を示す。	
【図 8 0】	図 8 0 は、化合物 0 2 5 9 を示す。	
【図 8 1】	図 8 1 は、化合物 0 2 6 0 を示す。	
【図 8 2】	図 8 2 は、化合物 0 2 6 1 を示す。	
【図 8 3】	図 8 3 は、化合物 0 2 6 3 を示す。	
【図 8 4】	図 8 4 は、化合物 0 2 6 4 を示す。	40
【図 8 5】	図 8 5 は、化合物 0 2 6 5 を示す。	
【図 8 6】	図 8 6 は、化合物 0 2 6 6 を示す。	
【図 8 7】	図 8 7 は、化合物 0 2 6 7 を示す。	
【図 8 8】	図 8 8 は、化合物 0 2 6 8 を示す。	
【図 8 9】	図 8 9 は、化合物 0 2 6 9 を示す。	
【図 9 0】	図 9 0 は、化合物 0 2 7 0 を示す。	
【図 9 1】	図 9 1 は、化合物 0 2 7 1 を示す。	
【図 9 2】	図 9 2 は、化合物 0 2 7 2 を示す。	
【図 9 3】	図 9 3 は、化合物 0 2 7 3 を示す。	
【図 9 4】	図 9 4 は、化合物 0 2 8 0 を示す。	50

- 【図95】図95は、化合物0281を示す。
【図96】図96は、化合物0284を示す。
【図97】図97は、化合物0285を示す。
【図98】図98は、化合物0292を示す。
【図99】図99は、化合物0294を示す。
【図100】図100は、化合物0295を示す。
【図101】図101は、化合物0296を示す。
【図102】図102は、化合物0297を示す。
【図103】図103は、化合物0299を示す。
【図104】図104は、化合物0396を示す。 10
【図105】図105は、化合物0397を示す。
【図106】図106は、化合物0411を示す。
【図107】図107は、化合物0414を示す。
【図108】図108は、化合物0415を示す。
【図109】図109は、化合物0416を示す。
【図110】図110は、化合物0417を示す。
【図111】図111は、化合物0431を示す。
【図112】図112は、化合物0433を示す。
【図113】図113は、化合物0434を示す。
【図114】図114は、化合物0435を示す。 20
【図115】図115は、化合物0436を示す。
【図116】図116は、化合物0437を示す。
【図117】図117は、化合物0438を示す。
【図118】図118は、化合物0439を示す。
【図119】図119は、化合物0440を示す。
【図120】図120は、化合物0472を示す。
【図121】図121は、化合物0473を示す。
【図122】図122は、化合物0474を示す。
【図123】図123は、化合物0475を示す。
【図124】図124は、化合物0482を示す。 30
【図125】図125は、化合物0483を示す。
【図126】図126は、化合物0484を示す。
【図127】図127は、化合物0502を示す。
【図128】図128は、化合物0503を示す。
【図129】図129は、化合物0504を示す。
【図130】図130は、化合物0506を示す。
【図131】図131は、化合物0509を示す。
【図132】図132は、化合物0511を示す。
【図133】図133は、化合物0512を示す。
【図134】図134は、化合物0516を示す。 40
【図135】図135は、化合物0518を示す。
【図136】図136は、化合物0528を示す。
【図137】図137は、化合物0529を示す。
【図138】図138は、化合物0539を示す。
【図139】図139は、化合物0552を示す。
【図140】図140は、化合物0560を示す。
【図141】図141は、化合物0561を示す。
【図142】図142は、化合物0562を示す。
【図143】図143は、化合物0564を示す。
【図144】図144は、化合物0565を示す。 50

【図 1 4 5】図 1 4 5 は、化合物 0 5 7 5 を示す。

【図 1 4 6】図 1 4 6 は、化合物 0 5 7 6 を示す。

【図 1 4 7】図 1 4 7 は、化合物 0 5 7 7 を示す。

【図 1 4 8】図 1 4 8 は、化合物 0 5 7 8 を示す。

【図 1 4 9】図 1 4 9 は、化合物 0 5 8 0 を示す。

【図 1 5 0】図 1 5 0 は、化合物 0 5 8 1 を示す。

【図 1 5 1】図 1 5 1 は、化合物 0 6 2 9 を示す。

【図 1 5 2】図 1 5 2 は、化合物 0 6 3 0 を示す。

【図 1 5 3】図 1 5 3 は、化合物 0 6 3 1 を示す。

【図 1 5 4】図 1 5 4 は、化合物 0 6 3 2 を示す。

10

【図 1 5 5】図 1 5 5 は、化合物 0 6 3 3 を示す。

【図 1 5 6】図 1 5 6 は、化合物 0 6 3 4 を示す。

【図 1 5 7】図 1 5 7 は、化合物 0 6 3 5 を示す。

【図 1 5 8】図 1 5 8 は、化合物 0 6 3 6 を示す。

【図 1 5 9】図 1 5 9 は、化合物 0 6 3 7 を示す。

【図 1 6 0】図 1 6 0 は、化合物 0 6 3 8 を示す。

【図 1 6 1】図 1 6 1 は、化合物 0 6 3 9 を示す。

【図 1 6 2】図 1 6 2 は、化合物 0 6 4 0 を示す。

【図 1 6 3】図 1 6 3 は、化合物 0 6 4 8 を示す。

【図 1 6 4】図 1 6 4 は、化合物 0 6 5 4 を示す。

20

【図 1 6 5】図 1 6 5 は、化合物 0 6 5 5 を示す。

【図 1 6 6】図 1 6 6 は、化合物 0 6 5 6 を示す。

【図 1 6 7】図 1 6 7 は、化合物 0 6 5 7 を示す。

【図 1 6 8】図 1 6 8 は、化合物 0 6 5 8 を示す。

【図 1 6 9】図 1 6 9 は、化合物 0 6 5 9 を示す。

【図 1 7 0】図 1 7 0 は、化合物 0 6 6 0 を示す。

【図 1 7 1】図 1 7 1 は、化合物 0 6 6 1 を示す。

【図 1 7 2】図 1 7 2 は、化合物 0 6 6 2 を示す。

【図 1 7 3】図 1 7 3 は、化合物 0 6 6 3 を示す。

図 1 7 4 ~ 1 8 2 は、実施例 1 でさ

らに記載される作製された比較化合物を示す。

30

【図 1 7 4】図 1 7 4 は、比較化合物 0 1 6 4 を示す。

【図 1 7 5】図 1 7 5 は、比較化合物 0 1 8 5 を示す。

【図 1 7 6】図 1 7 6 は、比較化合物 0 0 1 5 を示す。

【図 1 7 7】図 1 7 7 は、比較化合物 0 0 1 6 を示す。

【図 1 7 8】図 1 7 8 は、比較化合物 0 6 6 8 を示す。

【図 1 7 9】図 1 7 9 は、比較化合物 0 6 7 1 を示す。

【図 1 8 0】図 1 8 0 は、比較化合物 0 6 7 2 を示す。

【図 1 8 1】図 1 8 1 は、比較化合物 0 1 6 7 を示す。

【図 1 8 2】図 1 8 2 は、比較化合物 0 1 9 2 を示す。

【図 1 8 3】図 1 8 3 は、アミリン受容体作動薬 1 8 0 6 を示す。

40

【発明を実施するための形態】

【0 0 3 9】

本発明は、アミリン受容体作動薬および G L P - 1 受容体作動薬を含む化合物に関する。本明細書に開示される化合物は、G L P - 1 受容体およびアミリン受容体系の両方を活性化するまたは「作動する」ことができ、それは「G L P - 1 受容体 - アミリン受容体作動薬」である。化合物は、1、2、または3個の延長部分をさらに含み得る。

【0 0 4 0】

本明細書に開示される化合物は、強力な G L P - 1 受容体作動薬であり得る。

【0 0 4 1】

本明細書に開示される化合物は、強力なアミリン受容体作動薬であり得る。

50

【 0 0 4 2 】

本明細書に開示される化合物は、両方の受容体系の同様のレベルの活性化を提供することができ、すなわち、それは「平衡」であり得る。化合物のGLP-1およびアミリン受容体作動薬部分の相対比が分子にロックされているため、比較的「平衡」する受容体活性化が有利であり、2つの受容体作動薬を互いに対して滴定することは不可能である。最終的に、分子が「平衡」する場合、副作用が利益を上回ることなく両方のホルモン系が活性化されるように分子を投与することができる。

【 0 0 4 3 】

一方の受容体に対して非常に強力であり、他方に対してはるかに弱い化合物は、「不平衡」であり得る。例えば、GLP-1受容体に対しては非常に強力であるが（例えば、 $< 50 \text{ pM}$ の EC_{50} 値を有する）、アミリン受容体に対しては顕著に強力ではない（例えば、 $> 200 \text{ pM}$ の EC_{50} 値を有する）化合物は、「不平衡」であり得、すなわち、GLP-1受容体作動薬としてのみ作用する可能性が高い。このような化合物は、GLP-1受容体の活性化から生じる副作用が、アミリンホルモン系の活性化を達成するのに十分に高い用量の投与が妨げられ得るため、両方のホルモン系から最適な有効性を達成することは不可能であろう。化合物がアミリン受容体に対して非常に強力であり（例えば、 $< 50 \text{ pM}$ の EC_{50} 値を有する）、GLP-1受容体に対して顕著に強力ではない（例えば、 $> 200 \text{ pM}$ の EC_{50} 値を有する）場合には、逆の状況が発生し得る。

【 0 0 4 4 】

さらに、本明細書に開示される化合物は、それらの天然リガンドと比較して長い半減期を有する。本明細書に開示される化合物は、投与間隔と関連する長い生物学的半減期を有し、したがって定常状態の曝露の変動性を減少させることができる。

【 0 0 4 5 】

本明細書に開示される化合物は、経口的に、生物学的に利用可能であり得、したがって、それを必要とする対象への経口投与に好適である。

【 0 0 4 6 】

上記の特性を全て備えた化合物を達成するために、ポリペプチド骨格および延長部分の両方が操作および精製されている。

【 0 0 4 7 】

受容体作動薬

「受容体作動薬」または「作動薬」は、生物学的受容体と結合して活性化し、生物学的応答を生じさせる化合物などのリガンドである。完全な作動薬は、天然リガンドと同じ度合いの応答を誘発する作動薬として定義され得る（例えば、“Principles of Biochemistry”, AL Lehninger, DL Nelson, MM Cox, Second Edition, Worth Publishers, 1993, page 763を参照されたい）。受容体は、内因性ホルモンなどの内因性作動薬、または医薬品などの外因性作動薬のいずれかによって活性化され得る。

【 0 0 4 8 】

共作動薬

本発明の文脈において、「共作動薬」は、2つの異なるリガンドを含む化合物であり、その各々が所与の生物学的受容体と結合して、天然リガンドに特徴的な生物学的応答を生じさせる。本明細書に開示される作動薬は、本明細書では「GLP-1-アミリン共作動薬」または「GLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬」と呼ばれる。

【 0 0 4 9 】

GLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬

本明細書に開示される化合物は、「GLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬」または「GLP-1-アミリン受容体共作動薬」である。GLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬は、GLP-1受容体作動薬、任意選択のペプチドリンカー、およびアミリン受容体作動薬を含む。GLP-1受容体作動薬成分は、GLP-1受容体と結合して活性化し、アミリン受容体作動薬成分は、少なくともヒトアミリン3受容体（AMYR3）と

10

20

30

40

50

結合して活性化する。

【 0 0 5 0 】

分子形式は、1、2、または3個のリジン（L y s、K）残基を含む単鎖ポリペプチド骨格であり得る。分子形式は、1、2、または3個のシステイン（C y s、C）残基を含む単鎖ポリペプチド骨格であり得る。分子形式は、1、2、または3個のリジン（L y s、K）および/またはシステイン（C y s、C）残基を含む単鎖ポリペプチド骨格であり得る。G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬は、1～3個の延長部分をさらに含み得る。延長部分は、該リジン（L y s、K）残基またはシステイン（C y s、C）残基と共有結合し得る。

【 0 0 5 1 】

アミリン受容体作動薬のC末端のアミド部分は、アミリン受容体作動薬が最大の生物活性を保持するために遊離しなければならない。したがって、G L P - 1 受容体作動薬のC末端残基は、任意選択のペプチドリンカーまたはアミリン受容体作動薬のいずれかのN末端残基と共有結合し、アミリン受容体作動薬のN末端残基は、任意選択のペプチドリンカーまたはG L P - 1 受容体作動薬のいずれかのC末端と共有結合する。存在する場合、ペプチドリンカーは、1～30個の天然起源アミノ酸を含む。

【 0 0 5 2 】

G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬のポリペプチド骨格は、1、2、または3個のリジン残基を含み得る。G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬のポリペプチド骨格は、1または2個のリジン残基を含み得る。G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬のポリペプチド骨格は、1個のリジン残基を含み得る。

【 0 0 5 3 】

G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬のポリペプチド骨格は、1、2、または3個のシステイン残基を含み得る。G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬のポリペプチド骨格は、1または2個のシステイン残基を含み得る。G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬のポリペプチド骨格は、1個のシステイン残基を含み得る。

【 0 0 5 4 】

G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬のポリペプチド骨格は、本明細書では「R 1」と呼ばれ得、以下の式I：



（式中、Z 1は、G L P - 1 受容体作動薬ペプチドであり、Z 2は、任意選択のペプチドリンカーであり、Z 3は、アミリン受容体作動薬ペプチドである）によって記載され得る。

【 0 0 5 5 】

Z 1は、野生型G L P - 1（7 - 37）（配列番号1）と比較して、最大9個のアミノ酸修飾を含み得る。Z 1のC末端は、Z 2が存在する場合は、Z 2と結合するか、またはZ 2が不在である場合は、Z 3と結合するかのいずれかである。

【 0 0 5 6 】

Z 2は、任意選択のペプチドリンカーである。存在する場合、そのN末端はZ 1のC末端と結合し、そのC末端はZ 3のN末端と結合する。

【 0 0 5 7 】

Z 3は、配列番号79と比較して、最大7個のアミノ酸修飾を含み得る。Z 3のC末端は、アミド基で修飾される。Z 3のN末端は、Z 2が存在する場合は、Z 2のC末端と結合し、またはZ 2が不在である場合は、Z 1のC末端と結合する。

【 0 0 5 8 】

Z 1 - Z 2 - Z 3は、1、2、または3個のリジンおよび/またはシステイン残基を含む。各リジンおよび/またはシステイン残基は、本明細書では「R 2 - R 3」と呼ばれ得る延長部分と共有結合することができ、「R 2」は、任意選択のリンカーであり、「R 3」は、延長因子である。

【 0 0 5 9 】

10

20

30

40

50

GLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬は、本明細書に記載されるように、それを医薬として有用にする様々な特性を示し得る。

【0060】

GLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬は、GLP-1受容体およびアミリン受容体に対して強力であり得る。GLP-1受容体およびアミリン-3受容体に対するGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬のインビトロ効力は、それぞれアッセイ1および2に記載されるように測定することができる。化合物の効力は、そのEC₅₀値によって説明され得る。EC₅₀は、その最大効果の50%が観察される化合物の濃度を表す。EC₅₀値が低いほど、化合物はより強力である。

【0061】

アッセイ1に記載されるように試験された場合、本明細書に開示されるGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬は、300pM未満、例えば、200pM未満、例えば、150pM未満、好ましくは、100pM未満、例えば、75pM未満、さらにより好ましくは、50pM未満、例えば、40pM未満、例えば、30pM未満、例えば、20pM未満、例えば、10pM未満のEC₅₀値を有し得る。

【0062】

アッセイ2に記載されるように試験された場合、本明細書に開示されるGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬は、300pM未満、例えば、200pM未満、例えば、150pM未満、好ましくは、100pM未満、例えば、75pM未満、好ましくは、50pM未満、例えば、40pM未満、例えば、30pM未満、例えば、20pM未満、例えば、10pM未満のEC₅₀値を有し得る。

【0063】

本明細書に記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬の半減期を含むインビボでの薬理作用は、実施例4および5に記載されるように評価することができる。

【0064】

動物対象におけるGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬の半減期は、125時間よりも長くなり得る。動物対象におけるGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬の半減期は、少なくとも4時間であり得る。GLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬の半減期は、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120時間超であり得る。GLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬の半減期は、15~60時間、例えば、20~55時間、例えば、25~50時間であり得る。

【0065】

GLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬は、経口的に、生物学的に利用可能であり、すなわち、経口投与ごとの後に血流中に存在し得る。

【0066】

本明細書に開示されるGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬は、対象における食物摂取量を低減し得る。本明細書に開示されるGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬の投与は、食物摂取量の急激な低減をもたらし得る。ラットにおける食物摂取に対するGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬のインビボ効果は、実施例5に記載されるように評価され得る。本明細書に開示されるGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬の投与は、10nmol/kgの該共作動薬の単回皮下注射後、0~24時間以内に、0~90%、例えば、0~80%、例えば、0~70%、例えば、0~60%、好ましくは、0~50%、さらにより好ましくは、0~40%のビヒクルと比較した、ラットにおける食物摂取量をもたらし得、ビヒクルと比較した0%の食物摂取は、ラットが食べないことを意味する。本明細書に開示されるGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬の投与は、10nmol/kgの該共作動薬の単回皮下注射後、24~48時間以内に、0~90%、例えば、0~80%、例えば、0~70%、例えば、0~60%、好ましくは、0~50%、さらにより好ましくは、0~40%のビヒクルと比較した、ラットにおける食物摂取量をもたらし得、ビヒクルと比較した0%の食物摂取は、ラットが食べないことを

10

20

30

40

50

意味する。

【0067】

GLP - 1

本明細書における「GLP - 1」または「天然GLP - 1」という用語は、配列表において配列番号1として示される、ヒトグルカゴン様ペプチド - 1 (GLP - 1 (7 - 37)) を指す。配列表では、アミノ酸残基は、1 ~ 31 に連続する番号が付けられている。したがって、野生型ヒトGLP - 1 (7 - 37) における第1のアミノ酸、すなわち、N末端ヒスチジンは、配列番号1の番号「1」である。

【0068】

GLP - 1 受容体作動薬

本明細書に開示される化合物は、GLP - 1 受容体作動薬を含む。「GLP - 1 受容体作動薬」は、GLP - 1 受容体と結合し、天然リガンドであるグルカゴン様ペプチド1 (GLP - 1) と同様の生物学的応答を生じさせることができるリガンドとして定義され得る。「完全な」GLP - 1 受容体作動薬は、GLP - 1 と同じ程度の生物学的応答を誘発することができるGLP - 1 受容体作動薬として定義され得る。

10

【0069】

WO2006/097537の実施例4に開示されるセマグルチドは、外因性GLP - 1 受容体作動薬の一例である。

【0070】

GLP - 1 受容体作動薬は、遊離N末端を有する必要がある。したがって、本明細書に開示される化合物は、任意選択のペプチドまたはアミリン受容体作動薬のいずれかのそのC末端と結合するGLP - 1 受容体作動薬を含む。

20

【0071】

GLP - 1 受容体作動薬は、ポリペプチド「Z1」を含む。

【0072】

本明細書に開示される化合物は、GLP - 1 (7 - 37) (配列番号1) のポリペプチドバリエーションであるGLP - 1 受容体作動薬を含み得る。GLP - 1 受容体作動薬は、GLP - 1 (7 - 37) のポリペプチドバリエーションの誘導体であり得る。

【0073】

GLP - 1 受容体作動薬は、ヒトGLP - 1 (配列番号1) と比較して、0、1、2、または3個のリジン残基および最大9個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。GLP - 1 受容体作動薬は、ヒトGLP - 1 (配列番号1) と比較して、1または2個のリジン残基および最大9個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。GLP - 1 受容体作動薬は、ヒトGLP - 1 (配列番号1) と比較して、1個のリジン残基および最大9個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。

30

【0074】

GLP - 1 受容体作動薬は、ヒトGLP - 1 (配列番号1) と比較して、0、1、2、または3個のリジン残基および最大8個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。GLP - 1 受容体作動薬は、ヒトGLP - 1 (配列番号1) と比較して、1または2個のリジン残基および最大8個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。GLP - 1 受容体作動薬は、ヒトGLP - 1 (配列番号1) と比較して、1個のリジン残基および最大8個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。

40

【0075】

GLP - 1 受容体作動薬は、ヒトGLP - 1 (配列番号1) と比較して、0、1、2、または3個のリジン残基および最大7個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。GLP - 1 受容体作動薬は、ヒトGLP - 1 (配列番号1) と比較して、1または2個のリジン残基および最大7個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。GLP - 1 受容体作動薬は、ヒトGLP - 1 (配列番号1) と比較して、1個のリジン残基および最大7個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。

【0076】

50

、または3個のシステイン残基および最大7個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。G L P - 1 受容体作動薬は、ヒトG L P - 1 (配列番号1)と比較して、1または2個のシステイン残基および最大7個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。G L P - 1 受容体作動薬は、ヒトG L P - 1 (配列番号1)と比較して、1個のシステイン残基および最大7個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。

【0084】

G L P - 1 受容体作動薬は、ヒトG L P - 1 (配列番号1)と比較して、0、1、2、または3個のシステイン残基および最大6個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。G L P - 1 受容体作動薬は、ヒトG L P - 1 (配列番号1)と比較して、1または2個のシステイン残基および最大6個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。G L P - 1 受容体作動薬は、ヒトG L P - 1 (配列番号1)と比較して、1個のシステイン残基および最大6個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。

10

【0085】

G L P - 1 受容体作動薬は、ヒトG L P - 1 (配列番号1)と比較して、0、1、2、または3個のシステイン残基および最大5個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。G L P - 1 受容体作動薬は、ヒトG L P - 1 (配列番号1)と比較して、1または2個のシステイン残基および最大5個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。G L P - 1 受容体作動薬は、ヒトG L P - 1 (配列番号1)と比較して、1個のシステイン残基および最大5個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。

【0086】

G L P - 1 受容体作動薬は、ヒトG L P - 1 (配列番号1)と比較して、0、1、2、または3個のシステイン残基および最大4個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。G L P - 1 受容体作動薬は、ヒトG L P - 1 (配列番号1)と比較して、1または2個のシステイン残基および最大4個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。G L P - 1 受容体作動薬は、ヒトG L P - 1 (配列番号1)と比較して、1個のシステイン残基および最大4個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。

20

【0087】

G L P - 1 受容体作動薬は、ヒトG L P - 1 (配列番号1)と比較して、0、1、2、または3個のシステイン残基および最大3個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。G L P - 1 受容体作動薬は、ヒトG L P - 1 (配列番号1)と比較して、1または2個のシステイン残基および最大3個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。G L P - 1 受容体作動薬は、ヒトG L P - 1 (配列番号1)と比較して、1個のシステイン残基および最大3個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。

30

【0088】

G L P - 1 受容体作動薬は、ヒトG L P - 1 (配列番号1)と比較して、0、1、2、または3個のシステイン残基および最大2個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。G L P - 1 受容体作動薬は、ヒトG L P - 1 (配列番号1)と比較して、1または2個のシステイン残基および最大2個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。G L P - 1 受容体作動薬は、ヒトG L P - 1 (配列番号1)と比較して、1個のシステイン残基および最大2個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。

40

【0089】

G L P - 1 受容体作動薬は、ヒトG L P - 1 (7 - 37)のアミノ酸配列および番号付けと比較して、28位にフェニルアラニン残基(P h e、F)、トリプトファン(T r p、W)、またはチロシン(T y r、Y)残基を含み得る。配列番号1と比較して、番号付けは、式I I、配列番号238および配列番号255に示すように、-6シフトされる。したがって、G L P - 1 受容体作動薬は、配列番号1、配列番号238、または配列番号255と比較して、22位にフェニルアラニン残基(P h e、F)、トリプトファン(T r p、W)、またはチロシン(T y r、Y)残基を含み得る。G L P - 1 受容体作動薬は、配列番号1、配列番号238、または配列番号255と比較して、22位にイソロイシン(I l e、I)を含まなくてもよい。

50

【 0 0 9 0 】

GLP - 1 受容体作動薬は、ヒトGLP - 1 (7 - 3 7) のアミノ酸配列および番号付けと比較して、29位にイソロイシン (I l e、I) ロイシン (L e u、L)、またはバリン (V a l、V) 残基を含み得る。配列番号1と比較して、番号付けは、式IIおよび配列番号238に示すように、-6シフトされる。したがって、GLP - 1 受容体作動薬は、配列番号1、配列番号238、または配列番号255と比較して、23位にイソロイシン (I l e、I) ロイシン (L e u、L)、またはバリン (V a l、V) 残基を含み得る。

【 0 0 9 1 】

GLP - 1 受容体作動薬は、ヒトGLP - 1 (7 - 3 7) のアミノ酸配列および番号付けと比較して、7位に化学式1のImp (イミダゾプロピオニルまたはデアミノヒスチジン) を含み得る。配列番号1と比較して、番号付けは、式IIおよび配列番号238に示すように、-6シフトされる。

化学式1：

10

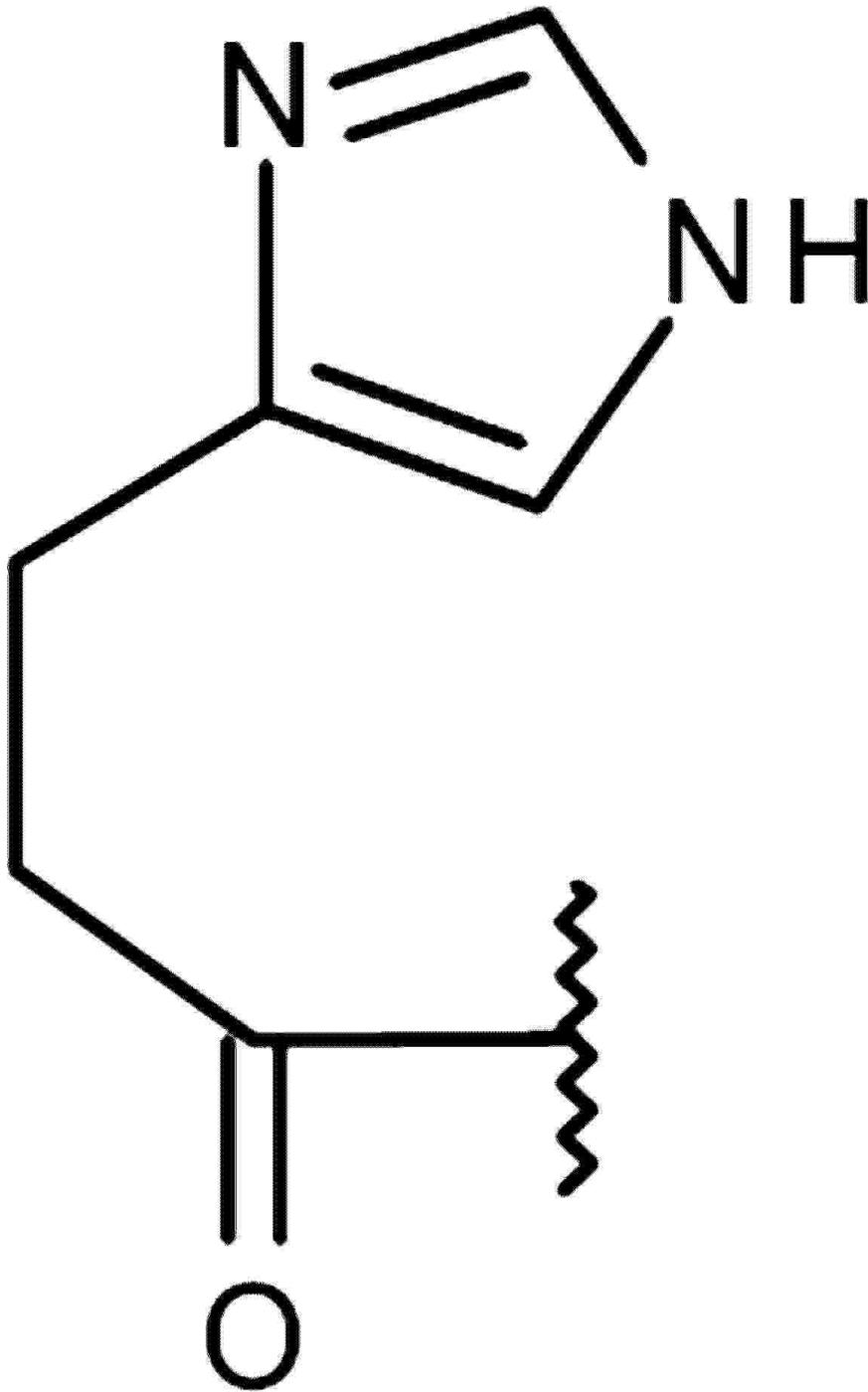
20

30

40

50

【化 2】



10

20

30

40

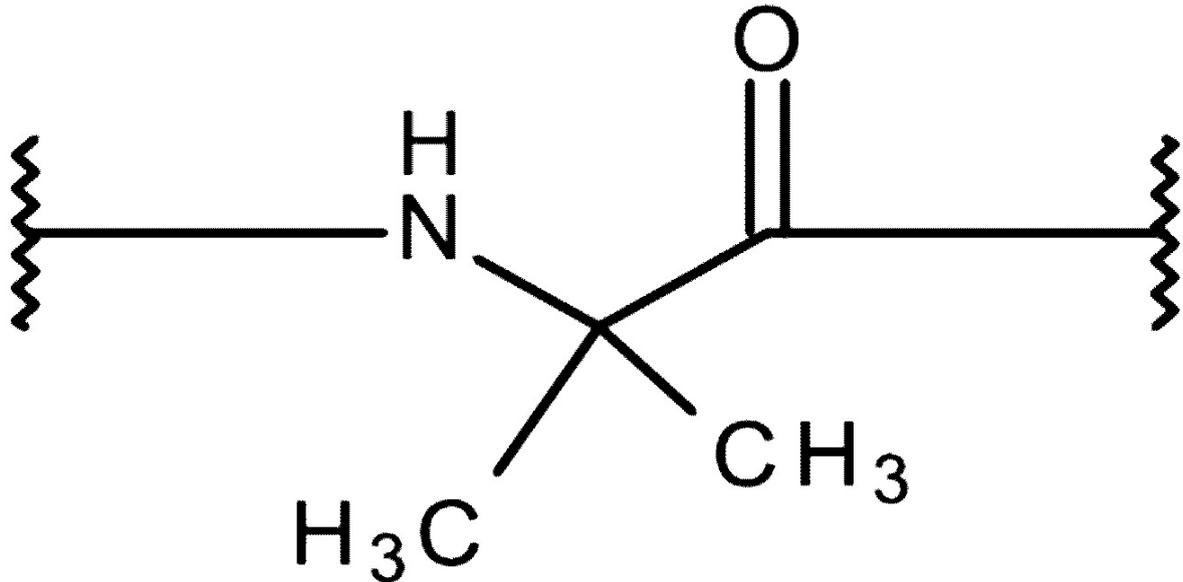
【0092】

GLP-1受容体作動薬は、ヒトGLP-1(7-37)のアミノ酸配列および番号付けと比較して、8位に化学式2のAib(アルファ()-アミノイソブチリル、-アミノイソ酪酸、または-メチルアラニン)を含み得る。配列番号1と比較して、番号付けは、式IIおよび配列番号238に示すように、-6シフトされる。

化学式2：

50

【化3】



10

【0093】

GLP-1受容体作動薬は、配列番号238または配列番号255と比較して、9位、10位、12位、16位、17位、20位、21位、24位、25位、28位、29位、30位、または31位のうちのいずれか1つにリジン(Lys、K)残基を含み得る。

20

【0094】

本明細書に開示されるGLP-1受容体作動薬は、以下として配列表に示される、式II(配列番号238)：

Xaa1 - Xaa2 - Glu - Gly - Thr - Phe - Thr - Ser - Xaa9 -
Xaa10 - Ser - Xaa12 - Tyr - Leu - Glu - Xaa16 - Xaa17 -
Ala - Xaa19 - Xaa20 - Xaa21 - Xaa22 - Xaa23 - Xaa24 -
Xaa25 - Leu - Val - Xaa28 - Xaa29 - Xaa30 - Xaa31

(式中、

30

Xaa1が、His(H)またはImpであり、
Xaa2が、Aib、Ala(A)、Gly(G)、またはTrp(W)であり、
Xaa9が、Cys(C)、Asp(D)、またはLys(K)であり、
Xaa10が、Cys(C)、Lys(K)、またはVal(V)であり、
Xaa12が、Cys(C)、Lys(K)、Arg(R)、またはSer(S)であり、
Xaa16が、Cys(C)、Glu(E)、Gly(G)、またはLys(K)であり、

Xaa17が、Cys(C)、Gln(Q)、またはLys(K)であり、

Xaa19が、Ala(A)またはVal(V)であり、

40

Xaa20が、Cys(C)、Lys(K)、またはArg(R)であり、

Xaa21が、Cys(C)、Glu(E)、またはLys(K)であり、

Xaa22が、Phe(F)、Trp(W)、またはTyr(Y)であり、

Xaa23が、Ile(I)、Leu(L)、またはVal(V)であり、

Xaa24が、Ala(A)、Cys(C)、Glu(E)、またはLys(K)であり、

Xaa25が、Cys(C)、Lys(K)、またはTrp(W)であり、

Xaa28が、Cys(C)、Lys(K)、またはArg(R)であり、

Xaa29が、Cys(C)、Lys(K)、またはGly(G)であり、

Xaa30が、Cys(C)、Ala(A)、Gly(G)、Lys(K)、Arg(R)

50

R)、または不在であり、

Xaa31が、Ala(A)、Cys(C)、Lys(K)、Gly(G)、Gln(Q)、または不在である)を有し得る。

【0095】

当業者は、標準的なヒト野生型GLP-1(7-37)命名法を参照することによって、GLP-1受容体作動薬のアミノ酸修飾に言及することが多い。本文献では、GLP-1(7-37)における第1のアミノ酸は、番号7として呼ばれ、後続のアミノ酸残基にはそれに応じて番号が付けられ、番号37のグリシンで終了する。

【0096】

したがって、当業者は、以下のように式IIの残基に番号を付ける場合があり、式IのXaa1は、GLP-1(7-37)のXaa7に対応する、などである：

Xaa7 - Xaa8 - Glu - Gly - Thr - Phe - Thr - Ser - Xaa15
- Xaa16 - Ser - Xaa18 - Tyr - Leu - Glu - Xaa22 - Xaa23
- Ala - Xaa25 - Xaa26 - Xaa27 - Xaa28 - Xaa29 - Xaa30
- Xaa31 - Leu - Val - Xaa34 - Xaa35 - Xaa36 - Xaa37

(式中、

Xaa7が、His(H)またはImpであり、

Xaa8が、Aib、Ala(A)、Gly(G)、Trp(W)であり、

Xaa15が、Cys(C)、Asp(D)、またはLys(K)であり、

Xaa16が、Cys(C)、Lys(K)、またはVal(V)であり、

Xaa18が、Cys(C)、Lys(K)、Arg(R)、またはSer(S)であり、

Xaa22が、Cys(C)、Glu(E)、Gly(G)、またはLys(K)であり、

Xaa23が、Cys(C)、Gln(Q)、またはLys(K)であり、

Xaa25が、Ala(A)またはVal(V)であり、

Xaa26が、Cys(C)、Lys(K)、またはArg(R)であり、

Xaa27が、Cys(C)、Glu(E)、またはLys(K)であり、

Xaa28が、Phe(F)、Trp(W)、またはTyr(Y)であり、

Xaa29が、Ile(I)、Leu(L)、またはVal(V)であり、

Xaa30が、Ala(A)、Cys(C)、Glu(E)、またはLeu(L)であり、

Xaa31が、Cys(C)、Lys(K)、またはTrp(W)であり、

Xaa34が、Cys(C)、Lys(K)、またはArg(R)であり、

Xaa35が、Cys(C)、Lys(K)、またはGly(G)であり、

Xaa36が、Cys(C)、Ala(A)、Gly(G)、Lys(K)、Arg(R)、または不在であり、

Xaa37が、Ala(A)、Cys(C)、Lys(K)、Gly(G)、Gln(Q)、または不在である)。

【0097】

本明細書に開示されるGLP-1受容体作動薬は、以下として配列表に示される、式II(配列番号255)：

Xaa1 - Xaa2 - Glu - Gly - Thr - Phe - Thr - Ser - Xaa9 -
Xaa10 - Ser - Xaa12 - Tyr - Leu - Glu - Xaa16 - Xaa17 -
Ala - Xaa19 - Xaa20 - Xaa21 - Xaa22 - Xaa23 - Xaa24 -
Xaa25 - Leu - Val - Xaa28 - Xaa29 - Xaa30 - Xaa31

(式中、

Xaa1が、His(H)またはImpであり、

Xaa2が、Aib、Ala(A)、Gly(G)、またはTrp(W)であり、

Xaa9が、Asp(D)またはLys(K)であり、

10

20

30

40

50

X a a 1 0 が、L y s (K) または V a l (V) であり、
 X a a 1 2 が、L y s (K)、A r g (R)、または S e r (S) であり、
 X a a 1 6 が、G l u (E)、G l y (G)、または L y s (K) であり、
 X a a 1 7 が、G l n (Q) または L y s (K) であり、
 X a a 1 9 が、A l a (A) または V a l (V) であり、
 X a a 2 0 が、L y s (K) または A r g (R) であり、
 X a a 2 1 が、G l u (E) または L y s (K) であり、
 X a a 2 2 が、P h e (F) であり、
 X a a 2 3 が、I l e (I) であり、
 X a a 2 4 が、A l a (A)、G l u (E)、または L y s (K) であり、
 X a a 2 5 が、L y s (K) または T r p (W) であり、
 X a a 2 8 が、L y s (K) または A r g (R) であり、
 X a a 2 9 が、L y s (K) または G l y (G) であり、
 X a a 3 0 が、A l a (A)、G l y (G)、L y s (K)、A r g (R)、または不
 在であり、
 X a a 3 1 が、A l a (A)、L y s (K)、G l y (G)、G l n (Q)、または不
 在である) を有し得る。

10

【 0 0 9 8 】

G L P - 1 受容体作動薬ペプチド (Z 1) は、配列表の配列を参照することによって
 記載され得る。本明細書に開示される G L P - 1 受容体共作動薬は、配列番号 2 ~ 7 8 に
 示されるもののうちのいずれか 1 つから選択される G L P - 1 受容体作動薬ペプチド (Z
 1) を含み得る。

20

【 0 0 9 9 】

本明細書に開示される G L P - 1 受容体作動薬は、G L P - 1 受容体を作動または活
 性化する。この用語は、G L P - 1 受容体に結合し、シグナル経路を開始して、当技術分
 野で公知であるような生理的作用またはその他の生理学的效果をもたらす能力を指す。本
 明細書に開示される G L P 受容体作動薬は、実施例 2 (インビトロ)、4 および 5 (イン
 ビボ) に記載されているように、G L P - 1 受容体活性化について試験され得る。

【 0 1 0 0 】

化合物がより強力であるほど、その E C ₅₀ 値が低くなる。化合物は、その E C ₅₀ 値
 が約 5 0 p M を下回る場合、非常に強力な G L P - 1 受容体作動薬とみなされる。化合物
 は、その E C ₅₀ 値が 5 0 ~ 2 5 0 p M である場合、中程度の効力を有するとみなされる
 。化合物は、その E C ₅₀ 値の値が 2 5 0 ~ 1 0 0 0 p M である場合、より不十分な効力
 を有するとみなされる。化合物は、その E C ₅₀ 値が 1 0 0 0 p M を上回る場合、不活性
 であるとみなされる。

30

【 0 1 0 1 】

G L P - 1 受容体作動薬は、ヒト G L P - 1 受容体機能アッセイ (アッセイ 1 を参照
) において、約 3 0 0 p M 以下の E C ₅₀ を有し得る。G L P - 1 受容体作動薬は、ヒト
 G L P - 1 受容体機能アッセイにおいて、約 2 0 0 p M 以下の E C ₅₀ を有し得る。G L
 P - 1 受容体作動薬は、ヒト G L P - 1 受容体機能アッセイにおいて、約 1 5 0 p M 以下
 の E C ₅₀ を有し得る。G L P - 1 受容体作動薬は、ヒト G L P - 1 受容体機能アッセイ
 において、約 1 0 0 p M 以下の E C ₅₀ を有し得る。G L P - 1 受容体作動薬は、ヒト G
 L P - 1 受容体機能アッセイにおいて、約 9 0 p M 以下の E C ₅₀ を有し得る。G L P -
 1 受容体作動薬は、ヒト G L P - 1 受容体機能アッセイにおいて、約 8 0 p M 以下の E C
₅₀ を有し得る。G L P - 1 受容体作動薬は、ヒト G L P - 1 受容体機能アッセイにおい
 て、約 7 0 p M 以下の E C ₅₀ を有し得る。G L P - 1 受容体作動薬は、ヒト G L P - 1
 受容体機能アッセイにおいて、約 6 0 p M 以下の E C ₅₀ を有し得る。好ましくは、G L
 P - 1 受容体作動薬は、ヒト G L P - 1 受容体機能アッセイにおいて、約 5 0 p M 以下の
 E C ₅₀ を有する。G L P - 1 受容体作動薬は、ヒト G L P - 1 受容体機能アッセイにお
 いて、約 4 0 p M 以下の E C ₅₀ を有し得る。G L P - 1 受容体作動薬は、ヒト G L P -

40

50

1 受容体機能アッセイにおいて、約 30 pM 以下の EC₅₀ を有し得る。GLP-1 受容体作動薬は、ヒト GLP-1 受容体機能アッセイにおいて、約 25 pM 以下の EC₅₀ を有し得る。GLP-1 受容体作動薬は、ヒト GLP-1 受容体機能アッセイにおいて、約 20 pM 以下の EC₅₀ を有し得る。GLP-1 受容体作動薬は、ヒト GLP-1 受容体機能アッセイにおいて、約 19 pM 以下の EC₅₀ を有し得る。GLP-1 受容体作動薬は、ヒト GLP-1 受容体機能アッセイにおいて、約 18 pM 以下の EC₅₀ を有し得る。GLP-1 受容体作動薬は、ヒト GLP-1 受容体機能アッセイにおいて、約 17 pM 以下の EC₅₀ を有し得る。GLP-1 受容体作動薬は、ヒト GLP-1 受容体機能アッセイにおいて、約 16 pM 以下の EC₅₀ を有し得る。GLP-1 受容体作動薬は、ヒト GLP-1 受容体機能アッセイにおいて、約 15 pM 以下の EC₅₀ を有し得る。GLP-1 受容体作動薬は、ヒト GLP-1 受容体機能アッセイにおいて、約 14 pM 以下の EC₅₀ を有し得る。GLP-1 受容体作動薬は、ヒト GLP-1 受容体機能アッセイにおいて、約 13 pM 以下の EC₅₀ を有し得る。GLP-1 受容体作動薬は、ヒト GLP-1 受容体機能アッセイにおいて、約 12 pM 以下の EC₅₀ を有し得る。GLP-1 受容体作動薬は、ヒト GLP-1 受容体機能アッセイにおいて、約 11 pM 以下の EC₅₀ を有し得る。GLP-1 受容体作動薬は、ヒト GLP-1 受容体機能アッセイにおいて、約 10 pM 以下の EC₅₀ を有し得る。GLP-1 受容体作動薬は、ヒト GLP-1 受容体機能アッセイにおいて、約 5 pM 以下の EC₅₀ を有し得る。

10

【0102】

GLP-1 受容体作動薬は、セマグルチドと同様の効力を有し得る。

20

【0103】

アミリン

本明細書において「アミリン」という用語は、ヒトアミリンなどの内因性アミリンと同じアミノ酸配列を有するポリペプチドを指す。

【0104】

アミリン受容体

アミリン受容体作動薬は、カルシトニン受容体 (CTR) および/もしくはアミリン受容体 (AMYR) を活性化または作動し得る。アミリン受容体は、カルシトニン受容体 (CTR) および 3 つの受容体活性修飾タンパク質 (RAMP 1 ~ 3) のうちの 1 つの 2 つの成分のヘテロ二量体から成り、3 つの可能性がある複合体、AMYR 1 ~ 3 をもたらず。本明細書に別段の指定がない限り、「アミリン受容体」は、少なくともアミリン受容体 3 (AMYR 3) を指す。しかしながら、ある程度の交差反応が予期され得る。

30

【0105】

アミリン受容体作動薬

本明細書に開示される化合物は、アミリン受容体作動薬を含む。「アミリン受容体作動薬」は、アミリン受容体と結合することができ、それを活性化することができる化学物質として定義され得る。本発明の文脈において、「アミリン受容体作動薬」は、少なくとも AMYR 3 複合体と結合して活性化することができる。アミリン受容体作動薬はまた、カルシトニン受容体および AMYR 1 ~ 2 を作動することが可能であり得る。

【0106】

内因性アミリン受容体作動薬の例は、ヒトアミリンおよびヒトカルシトニンである。外因性アミリン受容体作動薬の例は、プラムリンチドおよびカグリリンチド (WO 2012/168432 に開示される) である。

40

【0107】

本明細書に開示されるアミリン受容体作動薬は、ペプチド「Z3」を含む。本明細書に開示されるアミリン受容体作動薬は、生物活性に必須である C 末端アミドを含む。

【0108】

アミリン受容体作動薬は、配列番号 79 と比較して、0、1、2、または 3 個のリジン残基および最大 7 個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。アミリン受容体作動薬は、配列番号 79 と比較して、1 または 2 個のリジン残基および最大 7 個のアミノ酸

50

比較して、1個のシステイン残基および最大6個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。

【0117】

アミリン受容体作動薬は、配列番号79と比較して、0、1、2、または3個のシステイン残基および最大5個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。アミリン受容体作動薬は、配列番号79と比較して、1または2個のシステイン残基および最大5個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。アミリン受容体作動薬は、配列番号79と比較して、1個のシステイン残基および最大5個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。

【0118】

アミリン受容体作動薬は、配列番号79と比較して、0、1、2、または3個のシステイン残基および最大4個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。アミリン受容体作動薬は、配列番号79と比較して、1または2個のシステイン残基および最大4個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。アミリン受容体作動薬は、配列番号79と比較して、1個のシステイン残基および最大4個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。

【0119】

アミリン受容体作動薬は、配列番号79と比較して、0、1、2、または3個のシステイン残基および最大3個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。アミリン受容体作動薬は、配列番号79と比較して、1または2個のシステイン残基および最大3個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。アミリン受容体作動薬は、配列番号79と比較して、1個のシステイン残基および最大3個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。

【0120】

アミリン受容体作動薬は、配列番号79と比較して、0、1、2、または3個のシステイン残基および最大2個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。アミリン受容体作動薬は、配列番号79と比較して、1または2個のシステイン残基および最大2個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。アミリン受容体作動薬は、配列番号79と比較して、1個のシステイン残基および最大2個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。

【0121】

アミリン受容体作動薬は、配列番号79と比較して、0、1、2、または3個のシステイン残基および1個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。アミリン受容体作動薬は、配列番号79と比較して、1または2個のシステイン残基および1個のアミノ酸修飾を含むポリペプチドを含み得る。アミリン受容体作動薬は、配列番号79と比較して、1個のシステイン残基および1個の修飾を含むポリペプチドを含み得る。

【0122】

アミリン受容体作動薬は、配列番号240または配列番号256と比較して、12位にプロリンを含まなくてもよい。

【0123】

アミリン受容体作動薬は、配列番号240または配列番号256と比較して、1位、2位、3位、7位、14位、18位、20位、23位、または29位のうちのいずれか1つにリジン(Lys、K)残基を含み得る。

【0124】

本明細書に開示されるGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬は、式III(配列番号240)：

Xaa1 - Xaa2 - Xaa3 - Leu - Ser - Thr - Xaa7 - Ala - Leu
- Gly - Arg - Leu - Ser - Xaa14 - Glu - Leu - His - Xaa18
- Leu - Xaa20 - Thr - Leu - Xaa23 - Arg - Thr - Glu - Thr
- Gly - Xaa29 - Gly - Ser - Xaa32

10

20

30

40

50

(式中、

X a a 1 が、A l a (A)、C y s (C)、L y s (K)、または不在であり、
 X a a 2 が、C y s (C)、L y s (K)、またはS e r (S)であり、
 X a a 3 が、C y s (C)、G l u (E)、L y s (K)、またはA r g (R)であり、
 X a a 7 が、A l a (A)、C y s (C)、G l u (E)、またはL y s (K)であり、
 X a a 1 4 が、A l a (A)、C y s (C)、またはL y s (K)であり、
 X a a 1 8 が、C y s (C)、G l u (E)、L y s (K)、またはG l n (Q)であ
 り、
 X a a 2 0 が、A l a (A)、C y s (C)、またはL y s (K)であり、
 X a a 2 3 が、C y s (C)、L y s (K)、またはP r o (P)であり、
 X a a 2 9 が、C y s (C)、S e r (S)、またはL y s (K)であり、
 X a a 3 2 が、P r o (P)またはT y r (Y)である)によるアミリン受容体作動薬
 を含み得る。

10

【0125】

本明細書に開示されるG L P - 1受容体 - アミリン受容体共作動薬は、式I I I :

X a a 1 - X a a 2 - X a a 3 - L e u - S e r - T h r - X a a 7 - A l a - L e u
 - G l y - A r g - L e u - S e r - X a a 1 4 - G l u - L e u - H i s - X a a 1 8
 - L e u - X a a 2 0 - T h r - L e u - X a a 2 3 - A r g - T h r - G l u - T h r
 - G l y - X a a 2 9 - G l y - S e r - X a a 3 2

(式中、

X a a 1 が、A l a (A)、L y s (K)、または不在であり、
 X a a 2 が、L y s (K)またはS e r (S)であり、
 X a a 3 が、G l u (E)、L y s (K)、またはA r g (R)であり、
 X a a 7 が、A l a (A)、G l u (E)、またはL y s (K)であり、
 X a a 1 4 が、A l a (A)またはL y s (K)であり、
 X a a 1 8 が、G l u (E)、L y s (K)、またはG l n (Q)であり、
 X a a 2 0 が、A l a (A)またはL y s (K)であり、
 X a a 2 3 が、L y s (K)またはP r o (P)であり、
 X a a 2 9 が、S e r (S)またはL y s (K)であり、
 X a a 3 2 が、P r o (P)またはT y r (Y)である)によるアミリン受容体作動薬
 を含み得る。

20

30

【0126】

アミリン受容体作動薬は、配列番号79~88のうちのいずれか1つによって表され
 るポリペプチド(Z3)を含み得る。したがって、本明細書に記載されるアミリン受容体
 作動薬のポリペプチド骨格(Z3)は、配列表の配列を参照することによって記載され得
 る。

【0127】

本明細書に開示されるアミリン受容体作動薬は、アミリン受容体を作動または活性化
 する。本明細書に開示されるアミリン作動薬は、実施例2(インビトロ)、4および5(イ
 ンビボ)に記載されるように、アミリン活性について試験され得る。

40

【0128】

化合物がより強力であるほど、そのE C₅₀値が低くなる。化合物は、そのE C₅₀値
 が50 pMを下回る場合、非常に強力なアミリン受容体作動薬とみなされる。化合物は、
 そのE C₅₀値が50~250 pMである場合、中程度の効力を有するとみなされる。化
 合物は、そのE C₅₀値が250~1000 pMである場合、より不十分な効力を有する
 とみなされる。化合物は、そのE C₅₀値が1000 pMを上回る場合、無効であるとみ
 なされる。

【0129】

アミリン受容体作動薬は、ヒトアミリン受容体機能アッセイ(アッセイ2を参照)に
 おいて、約300 pM以下のE C₅₀を有し得る。アミリン受容体作動薬は、ヒトアミリ

50

ン受容体機能アッセイにおいて、約250 pM以下のEC₅₀を有し得る。アミリン受容体作動薬は、ヒトアミリン受容体機能アッセイにおいて、約200 pM以下のEC₅₀を有し得る。アミリン受容体作動薬は、ヒトアミリン受容体機能アッセイにおいて、約150 pM以下のEC₅₀を有し得る。アミリン受容体作動薬は、ヒトアミリン受容体機能アッセイにおいて、約100 pM以下のEC₅₀を有し得る。アミリン受容体作動薬は、ヒトアミリン受容体機能アッセイにおいて、約90 pM以下のEC₅₀を有し得る。アミリン受容体作動薬は、ヒトアミリン受容体機能アッセイにおいて、約80 pM以下のEC₅₀を有し得る。アミリン受容体作動薬は、ヒトアミリン受容体機能アッセイにおいて、約70 pM以下のEC₅₀を有し得る。アミリン受容体作動薬は、ヒトアミリン受容体機能アッセイにおいて、約60 pM以下のEC₅₀を有し得る。好ましくは、アミリン受容体作動薬は、ヒトアミリン受容体機能アッセイにおいて、約50 pM以下のEC₅₀を有する。アミリン受容体作動薬は、ヒトアミリン受容体機能アッセイにおいて、約40 pM以下のEC₅₀を有し得る。アミリン受容体作動薬は、ヒトアミリン受容体機能アッセイにおいて、約30 pM以下のEC₅₀を有し得る。アミリン受容体作動薬は、ヒトアミリン受容体機能アッセイにおいて、約25 pM以下のEC₅₀を有し得る。アミリン受容体作動薬は、ヒトアミリン受容体機能アッセイにおいて、約20 pM以下のEC₅₀を有し得る。アミリン受容体作動薬は、ヒトアミリン受容体機能アッセイにおいて、約19 pM以下のEC₅₀を有し得る。アミリン受容体作動薬は、ヒトアミリン受容体機能アッセイにおいて、約18 pM以下のEC₅₀を有し得る。アミリン受容体作動薬は、ヒトアミリン受容体機能アッセイにおいて、約17 pM以下のEC₅₀を有し得る。アミリン受容体作動薬は、ヒトアミリン受容体機能アッセイにおいて、約16 pM以下のEC₅₀を有し得る。アミリン受容体作動薬は、ヒトアミリン受容体機能アッセイにおいて、約15 pM以下のEC₅₀を有し得る。アミリン受容体作動薬は、ヒトアミリン受容体機能アッセイにおいて、約14 pM以下のEC₅₀を有し得る。アミリン受容体作動薬は、ヒトアミリン受容体機能アッセイにおいて、約13 pM以下のEC₅₀を有し得る。アミリン受容体作動薬は、ヒトアミリン受容体機能アッセイにおいて、約12 pM以下のEC₅₀を有し得る。アミリン受容体作動薬は、ヒトアミリン受容体機能アッセイにおいて、約11 pM以下のEC₅₀を有し得る。アミリン受容体作動薬は、ヒトアミリン受容体機能アッセイにおいて、約10 pM以下のEC₅₀を有し得る。アミリン受容体作動薬は、ヒトアミリン受容体機能アッセイにおいて、約5 pM以下のEC₅₀を有し得る。

10

20

30

【0130】

本明細書に開示されるアミリン受容体作動薬は、カグリリンチド、プラムリンチド、またはアミリン受容体作動薬1806と同様の効力を有し得る。

【0131】

ペプチドリンカー

本明細書に開示されるGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬ポリペプチド骨格R1は、任意選択のペプチドリンカーZ2を含み得、これは、式IV(配列番号239)：

Xaa1 - Xaa2 - Xaa3 - Xaa4 - Xaa5 - Xaa6 - Xaa7 - Xaa8
 - Xaa9 - Xaa10 - Xaa11 - Xaa12 - Xaa13 - Xaa14 - Xaa15 - Xaa16 - Xaa17 - Xaa18 - Xaa19 - Xaa20 - Xaa21 - Xaa22 - Xaa23 - Xaa24 - Xaa25 - Xaa26 - Xaa27 - Xaa28 - Xaa29 - Xaa30

40

(式中、Xaa1-30が、不在であるか、または独立して、任意の7個の天然起源、もしくは標準のアミノ酸残基から選択される)によって表され得る。

【0132】

したがって、任意選択のペプチドリンカーは、1~30個の標準アミノ酸残基を含み得る。任意選択のペプチドリンカーは、1~25個の標準アミノ酸残基を含み得る。任意選択のペプチドリンカーは、1~20個の標準アミノ酸残基、例えば、1~15、1~10、または1~5個の標準アミノ酸残基を含み得る。

【0133】

50

任意選択のペプチドリンカーに関して、X a aは、任意選択の非芳香族アミノ酸残基から選択され得る。X a aは、荷電アミノ酸であり得る。X a aは、極性アミノ酸であり得る。X a aは、疎水性アミノ酸であり得る。

【0134】

X a aは、アラニン(A l a、A)、システイン(C y s、C)、グルタミン酸(E)、グリシン(G)、イソロイシン(I l e、I)、リジン(L y s、K)、グルタミン(Q)、セリン(S)、および/またはプロリン(P r o、P)から成る群から選択され得る。

【0135】

X a aは、アラニン(A)、グルタミン酸(E)、グリシン(G)、イソロイシン(I)、リジン(K)、グルタミン(Q)、セリン(S)、および/またはプロリン(P)から成る群から選択され得る。

10

【0136】

任意選択のペプチドリンカー(Z 2)は、配列番号89~116で表されるペプチドリンカーのうちのいずれか1つであり得る。任意選択のペプチドリンカー(Z 2)は、表1に列挙されるペプチドリンカーのうちのいずれか1つであり得る。任意選択のペプチドリンカーは、G G G G Eであり得る。

【表1】

表1：任意選択のペプチドリンカー(Z 2)

配列番号	ペプチドリンカー	配列番号	ペプチドリンカー
-	E	100	EGQEPGG
-	GE	101	QEPGQAPE
-	GG	102	QAPGQEPE
-	EA	103	QEPKGGAP
-	EGE	104	GGGGGGGK
-	GGE	105	GGGSGGGE
-	GKE	106	GQEPGQEPE
89	EGGE	107	KQEPGQEPE
90	GGGE	108	GQEKGGQEPE
91	GGGG	109	QEPGQAPKE
92	KGGG	110	QEPKGGQAPE
93	EAEAE	111	GGGGGGGGE
94	GGGGE	112	GQEPGQEPKE
95	EGEGEE	113	KGQEPGQAPE
96	EGGGGG	114	EGGGGGGGGGE
97	KGGGGE	115	GGGGGGGGGGGGE
98	EGEGEKE	116	GGGGGGGGGGGGGGE
99	EGGGGGE		

20

30

【0137】

ポリペプチド

本明細書で使用される「ポリペプチド」または「ペプチド」という用語は、アミド(またはペプチド)結合によって相互接続された一連のアミノ酸残基から成る化合物を指す。

【0138】

本明細書に開示されるG L P - 1受容体 - アミリン受容体共作動薬(R 1)のポリペプチド骨格は、典型的には、ペプチド結合によって互いに連結された60~85個のアミノ酸残基を含む。R 1は、ペプチドZ 1 - Z 2 - Z 3を含み、これは、G L P - 1受容体作動薬(Z 1)、任意選択のペプチドリンカー(Z 2)、およびアミリン受容体作動薬であるペプチド(Z 3)である。

40

50

【 0 1 3 9 】

アミノ酸

アミノ酸は、アミン基およびカルボン酸基、ならびに側鎖と呼ばれることの多い1つ以上の追加的な基を任意選択で含有する分子である。

【 0 1 4 0 】

「アミノ酸」という用語には、標準アミノ酸（遺伝的にコードされている）および非天然アミノ酸が含まれる。

【 0 1 4 1 】

非天然アミノ酸の非限定的な例は、A i b（ β -アミノイソ酪酸）、デアミノヒスチジン（別名3-（イミダゾール-4-イル）プロパン酸、略称I m p（イミダゾプロピオン）、および標準アミノ酸のd-異性体である。

10

【 0 1 4 2 】

光学異性体が記載されていないポリペプチド内の全てのアミノ酸残基は、本明細書では、別段の指定がない限り、I-異性体を意味すると理解されるべきである。

【 0 1 4 3 】

本明細書に開示されるG L P - 1受容体作動薬ペプチド（Z 1）は、ヒトG L P - 1（配列番号1）と比較して、最大9個のアミノ酸修飾を有し得る。本明細書に開示されるアミリン受容体作動薬ペプチド（Z 3）は、配列番号79と比較して、最大7個のアミノ酸修飾を有し得る。本明細書において、「アミノ酸修飾」とは、参照配列中の所与の位置におけるアミノ酸の置換、付加、または欠失を指す。

20

【 0 1 4 4 】

延長部分

本明細書に開示されるG L P - 1受容体 - アミリン受容体共作動薬は、1、2、または3個の「延長部分」をさらに含み得る。延長部分は、一般式「R 2 - R 3」で表すことができ、式中、R 2は、任意選択のリンカーであり、R 3は、延長因子である。各延長部分は、化合物のポリペプチド骨格（R 1）内のリジンまたはシステイン残基と結合する。

【 0 1 4 5 】

延長部分は、1個の延長因子から成り得る。

【 0 1 4 6 】

延長部分は、1個のリンカーおよび1個の延長因子を含み得る。

30

【 0 1 4 7 】

延長部分は、1個のリンカーおよび2個の延長因子を含み得る。

【 0 1 4 8 】

リンカー（R 2）が存在する場合、延長部分は、R 2を介してポリペプチド骨格（R 1）と結合する。リンカー（R 2）が不在である場合、R 3は、ポリペプチド骨格と結合する。

【 0 1 4 9 】

延長部分（R 2 - R 3）は、ポリペプチド骨格のG L P - 1受容体作動薬部分（Z 1 - Z 2 - Z 3における「Z 1」）のリジン残基と結合し得る。延長部分は、ポリペプチド骨格の任意選択のペプチドリンカー部分（Z 1 - Z 2 - Z 3における「Z 2」）のリジン残基と結合し得る。延長部分は、ポリペプチド骨格のアミリン受容体作動薬部分（Z 1 - Z 2 - Z 3における「Z 3」）のリジン残基と結合し得る。延長部分がアミド結合を介してリジン残基と結合する場合、G L P - 1受容体 - アミリン受容体共作動薬は、「アシル化」されているとみなされる。

40

【 0 1 5 0 】

本明細書に開示されるG L P - 1受容体 - アミリン受容体共作動薬は、単一のリジン残基を含み得、これと単一の延長部分が結合する。

【 0 1 5 1 】

本明細書に開示されるG L P - 1受容体 - アミリン受容体共作動薬は、2個のリジン残基および2個の延長部分を含み得る。本明細書に開示される化合物は、2個のリジン残

50

基および2個の同一の延長部分を含み得る。

【0152】

本明細書に開示されるGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬は、3個のリジン残基および3個の延長部分を含み得る。本明細書に開示される化合物は、3個のリジン残基および3個の同一の延長部分を含み得る。

【0153】

延長部分は、ポリペプチド骨格のGLP-1受容体作動薬部分(Z1-Z2-Z3における「Z1」)のシステイン残基と結合し得る。延長部分は、ポリペプチド骨格の任意選択のペプチドリンカー部分(Z1-Z2-Z3における「Z2」)のシステイン残基と結合し得る。延長部分は、ポリペプチド骨格のアミリン受容体作動薬部分(Z1-Z2-Z3における「Z3」)のシステイン残基と結合し得る。延長部分がチオエーテル結合を介してシステイン残基と結合する場合、GLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬は、「アルキル化」されているとみなされる。

10

【0154】

本明細書に開示されるGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬は、単一のシステイン残基を含み得、これと単一の延長部分が結合する。

【0155】

本明細書に開示されるGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬は、2個のシステイン残基および2個の延長部分を含み得る。本明細書に開示されるGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬は、2個のシステイン残基および2個の同一の延長部分を含み得る。

20

【0156】

本明細書に開示される化合物は、3個のシステイン残基および3個の延長部分を含み得る。本明細書に開示される化合物は、3個のシステイン残基および3個の同一の延長部分を含み得る。

【0157】

GLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬が2または3個の延長部分を含む場合、延長部分は、類似しており、好ましくは、実質的に同一であり、最も好ましくは、同一である。

【0158】

本明細書に開示される延長部分などの化学部分に関して、類似性および/または同一性は、当技術分野において公知である任意の好適なコンピュータプログラムおよび/またはアルゴリズムを使用して決定され得る。

30

【0159】

当業者は、延長部分を含む化合物を「誘導體」と呼ぶ場合がある。例えば、「アミリン誘導體」は、延長部分を含むアミリン受容体作動薬であると理解される。

【0160】

本明細書において、「延長部分」という用語は、「延長因子」(R3)および任意選択の「側鎖リンカー」または「リンカー」(R2)を含む半減期を延長する合成部分を指す。R2は、GLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬のポリペプチド骨格であるR1のリジン残基またはシステイン残基の側鎖とR3を連結し得る。

40

【0161】

延長部分は、アルブミンと非共有結合することが可能であり得、それによって、血流中のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬の循環を促進し、その半減期を延長することができる。したがって、当業者は、延長部分を「アルブミン結合部分」と呼ぶ場合がある。

【0162】

延長因子(R3)は、アシル基を含み得る。アシル基は、分枝または非分枝であり得る。アシル基は、飽和または不飽和であり得る。延長因子(R3)は、脂肪アシル基を含み得る。アシル基は、分枝または非分枝であり得る。アシル基は、飽和または不飽和であり得る。

50

【0163】

延長因子 (R3) は、遠位カルボン酸基を含み得る。

【0164】

延長因子 (R3) は、脂肪酸基を含み得る。

【0165】

延長因子 (「R3」) は、脂肪酸基およびアミド基を含み得る。

【0166】

延長因子 (R3) は、遠位カルボン酸基およびアミド基を含み得る。

【0167】

延長因子 (R3) は、アルキル基を含み得る。

10

【0168】

延長因子 (R3) は、アリアル基を含み得る。

【0169】

延長因子 (R3) は、テトラゾール基を含み得る。

【0170】

延長因子 (R3) は、スルホン酸基を含み得る。

【0171】

延長因子 (R3) は、フェノキシ基を含み得る。

【0172】

延長因子 (R3) は、安息香酸基を含み得る。

20

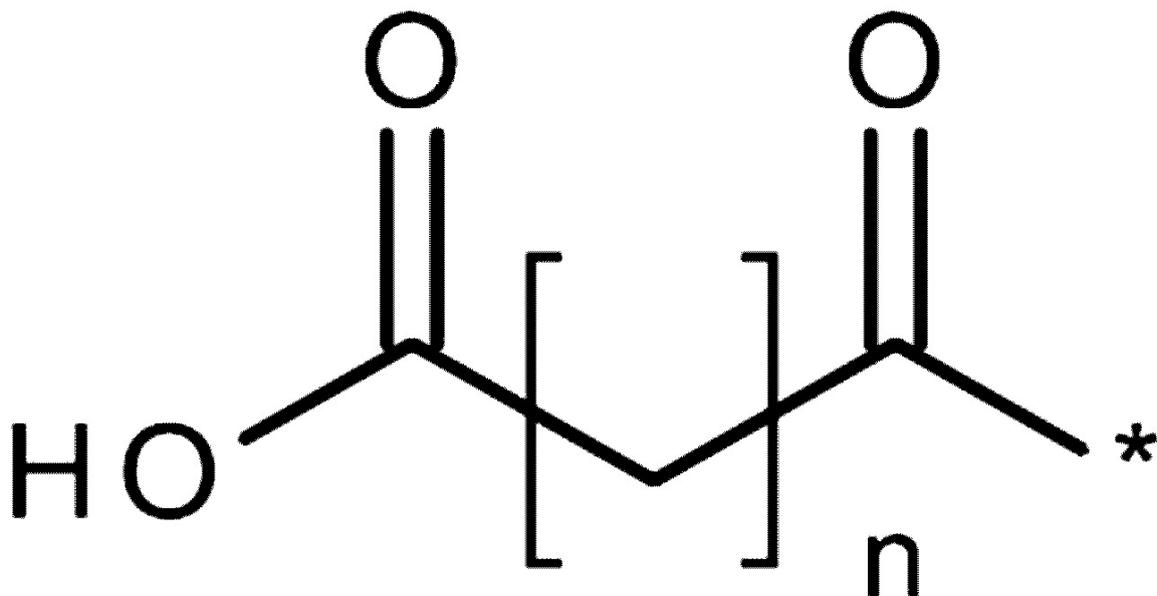
【0173】

延長因子 (R3) は、

化学式 3 : $\text{HOOC} - (\text{CH}_2)_n - \text{CO} - *$ (式中、 n が 8 ~ 30 の範囲の整数である) によって定義される基を含み得、これは、 $\text{C}(n+2)$ 二酸とも、または

化学式 3 b :

【化4】



30

40

(式中、 n が 8 ~ 30 の範囲の整数である) とも呼ばれる場合がある。

【0174】

延長因子 (R3) は、8 ~ 30 個の炭素原子を含み得る。延長因子は、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または 30 個の炭素原子を含み得る。

【0175】

延長因子 (R3) は、6 ~ 30 個の連続する $-\text{CH}_2-$ 基を含み得る。延長因子 (R

50

3) は、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または30個の連続する -CH₂- 基を含む炭素鎖を含み得る。

【0176】

延長因子(R3)は、12~26個の炭素原子を含み得る。「延長因子」または「側鎖」は、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、または26個の炭素原子を含み得る。

【0177】

延長因子(R3)は、10~26個の連続する -CH₂- 基を含み得る。延長因子(R3)は、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、または26個の連続する -CH₂- 基を含む炭素鎖を含み得る。

10

【0178】

延長因子(R3)は、16~22個の炭素原子を含み得る。化合物は、16、17、18、19、20、21、または22個の炭素原子を含む側鎖を含む、単一の延長部分を含み得る。

【0179】

延長因子(R3)は、14~20個の連続する -CH₂- 基を含み得る。延長因子(R3)は、14、15、16、17、18、19、または20個の連続する -CH₂- 基を含む炭素鎖を含み得る。

20

【0180】

延長因子(R3)は、16~22個の連続する炭素原子および14~20個の連続する -CH₂- 基を含み得る。

【0181】

延長因子(R3)は、16個の連続する炭素原子および14個の連続する -CH₂- 基を含み得る。

【0182】

延長因子(R3)は、18個の連続する炭素原子および16個の連続する -CH₂- 基を含み得る。

【0183】

延長因子(R3)は、20個の連続する炭素原子および18個の連続する -CH₂- 基を含み得る。

30

【0184】

延長因子(R3)は、22個の連続する炭素原子および20個の連続する -CH₂- 基を含み得る。

【0185】

GLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬は、2個の延長部分を含み得、その各々が、14、15、16、17、18、19、または20個の炭素原子を含む。GLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬は、2個の延長部分を含み得、各延長因子(R3)は、12、13、14、15、16、17、または18個の連続する -CH₂- 基を含む。

40

【0186】

GLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬は、2個のC14二酸、2個のC16二酸、または2個のC18二酸を含み得る。

【0187】

GLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬は、3個の延長部分を含み得、その各々が、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個の炭素原子を含む延長因子を含む。GLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬は、3個の延長部分を含み得、延長因子(R3)は、10、11、12、13、14、15、16、17、または18個の連続する -CH₂- 基を含む。

【0188】

50

延長部分 (R 2 - R 3) は、ポリペプチド骨格 (R 1) 内のリジン残基と共有結合し得る。延長部分は、延長部分におけるカルボン酸基とリジン残基のイプシロンアミノ基との間に形成されるアミド結合を介して結合され得る。

【 0 1 8 9 】

延長部分 (R 2 - R 3) は、ポリペプチド骨格 (R 1) 内のシステイン残基と共有結合し得る。延長部分は、ポリペプチドにおける延長部分とシステイン残基の硫黄原子との間に形成されるチオエーテル結合を介して結合され得る。

【 0 1 9 0 】

上述したように、本明細書に開示される化合物は、1、2、もしくは3個のリジンまたはシステイン残基、したがって、1、2、または3個の延長部分 (R 2 - R 3) を含み得、各延長部分は、単一のリジンまたはシステイン残基の側鎖と結合する。

10

【 0 1 9 1 】

延長部分は、配列番号 2 3 8 または配列番号 2 5 5 と比較して、ポリペプチド骨格の G L P - 1 受容体作動薬部分 (Z 1) の 9 位、10位、12位、16位、17位、20位、21位、24位、25位、28位、29位、30位、または31位のうちのいずれか1つでリジン (K) 残基を介して本明細書に記載のポリペプチド骨格 (R 1) と結合され得る。

【 0 1 9 2 】

延長部分は、任意選択のリンカー (Z 2) 内のリジン (K) 残基を介してポリペプチド骨格 (R 1) と結合され得る。

20

【 0 1 9 3 】

延長部分は、配列番号 2 4 0 または配列番号 2 5 6 と比較して、ポリペプチド骨格のアミリン受容体作動薬部分 (Z 3) の 1 位、2位、3位、7位、10位、14位、18位、20位、23位、または29位のうちのいずれか1つでリジン (K) 残基を介してポリペプチド骨格 (R 1) と結合され得る。

【 0 1 9 4 】

延長部分は、配列番号 2 3 8 と比較して、ポリペプチド骨格の G L P - 1 受容体作動薬部分 (Z 1) の 9 位、10位、12位、16位、17位、20位、21位、24位、25位、28位、29位、30位、または31位のうちのいずれか1つでシステイン (C) 残基を介してポリペプチド骨格 (R 1) と結合され得る。

30

【 0 1 9 5 】

延長部分は、ポリペプチド骨格の任意選択のリンカー部分 (Z 2) 内のシステイン (C) 残基を介してポリペプチド骨格 (R 1) と結合され得る。

【 0 1 9 6 】

延長部分は、ポリペプチド骨格のアミリン受容体作動薬 (Z 3) 部分内のシステイン (C) 残基を介して本明細書に記載のポリペプチドと結合され得る。システイン残基は、配列番号 2 4 0 と比較して、1位、2位、3位、7位、10位、14位、18位、20位、23位、または29位のうちのいずれか1つにあり得る。

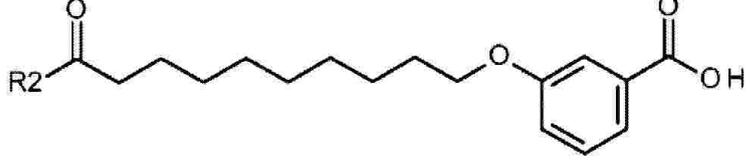
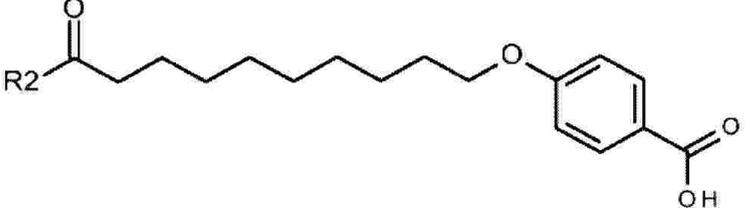
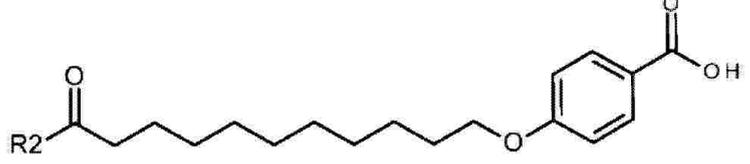
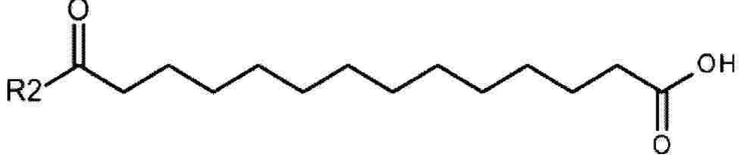
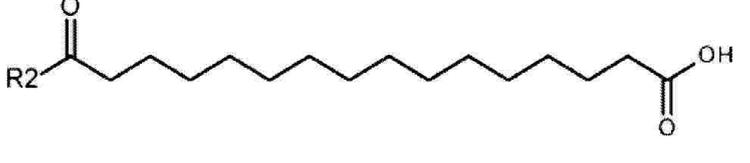
【 0 1 9 7 】

本明細書に開示される G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬は、表 2 に示されるもののうちのいずれか1つから選択される延長因子 (R 3) を含み得る。表 2 では、R 2 は、示した延長因子 (R 3) をポリペプチド骨格 (R 1) と接続する任意選択のリンカーを表す。R 1 は、表に示されていない。

40

【表 2 - 1】

表 2 : 延長因子 (R 3)

延長因子番号	構造	化合物において
1	 <p>3-(9-カルボキシノニルオキシ)安息香酸</p>	0235(2x)
2	 <p>4-(9-カルボキシノニルオキシ)安息香酸</p>	0096(2x)、 0097(2x)、 0098(2x)、 0099(2x)、 0100(2x)、 0101(2x)、 0231(2x)、 0232(2x)、 0233(2x)、 0234(2x)、
3	 <p>4-(10-カルボキシデシルオキシ)安息香酸</p>	0255(2x)
4	 <p>C14 二酸</p>	0039(2x)、 0484(2x)、 0635(3x)
5	 <p>C16 二酸</p>	0560、 0564(2x)、 0630(2x)、 0631(2x)、 0634(2x)、 0072(2x)、 0073(2x)、 0074(2x)、 0075(2x)、 0076(2x)、

10

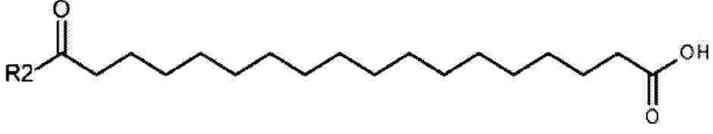
20

30

40

50

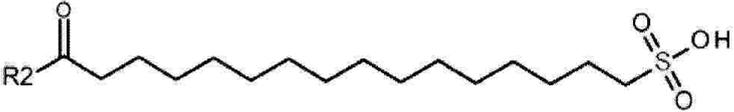
【表 2 - 2】

		0077(2x)、 0086(2x)、 0087(2x)、 0105(2x)、 0259(2x)、 0260(2x)、 0261(2x)、 0280(2x)、 0281(2x)、 0284(2x)、 0285(2x)、 0292(2x)、 0294(2x)、 0295(2x)、 0296(2x)、 0297(2x)、 0299(2x)、 0396(2x)、 0397(2x)、 0411(2x)、 0475(2x)、 0482(2x)、 0483(2x)、 0509(2x)、 0516(2x)、 0528(2x)、 0575(2x)、 0576(2x)、 0577(2x)、 0578(2x)、 0629(2x)	10
6	 <p>C18二酸</p>	0658、 0656、 0007、 0009、 0010、 0019、 0026、 0040、 0042、 0051、 0052、 0083、 0084、 0085、 0092、 0093、 0111、	30
			40

【表 2 - 3】

		0114、 0115、 0132、 0144、 0151、 0156、 0191、 0271、 0273、 0472、 0637、 0639、 0640、 0648、 0044、 0045、 0159、 0661、 0662、 0660、 0131(2x)、 0160(2x)、 0056(2x)、 0057(2x)、 0071(2x)、 0089(2x)、 0090(2x)、 0106(2x)、 0109(2x)、 0116(2x)、 0127(2x)、 0128(2x)、 0129(2x)、 0110(2x)	10
7	 C20二酸	0636、 0632、 0633、 0141、 0142、 0659、 0657、 0094、 0157、 0202、 0473、 0474、 0502、 0529、	30
			40

【表 2 - 4】

		0562、 0565、 0580、 0581、 0638、 0552、 0663、 0035、 0095、 0120、 0254、 0263、 0264、 0265、 0266、 0267、 0268、 0269、 0270、 0272、 0414、 0415、 0416、 0417、 0431、 0440、 0503、 0504、 0511、 0512、 0518、 0539、 0561、 0433、 0434、 0435、 0436、 0437、 0438、 0439、 0506、 0179、0180	
8	 C16-スルホン酸	0654	

10

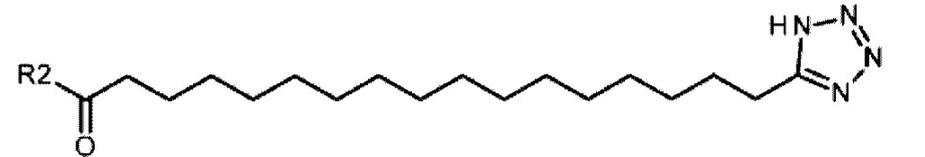
20

30

40

50

【表 2 - 5】

9	 <p>C17-テトラゾール</p>	0102、 0103、 0124、 0125、 0145、 0146、 0147、0655
---	--	---

10

【0198】

上述したように、延長部分（「R2 - R3」）は、任意選択の側鎖リンカー「R2」を含み得る。

【0199】

任意選択の側鎖リンカー（R2）は、Ado、Aeep、またはAeeep、スルホンアミド、Trx、-Lys、Ahx、Glu、Glu、Gly、Ser、Ala、Thr、および/または結合を含み得る。

【0200】

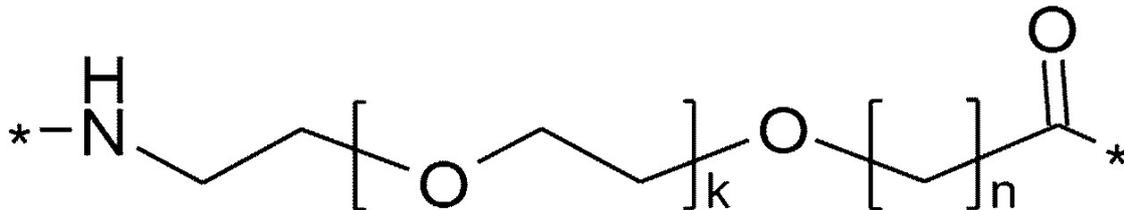
任意選択の側鎖リンカーは、

化学式 4 a : * - NH - (CH₂)₂ - (O - (CH₂))_k - O - (CH₂)_n - CO - *

20

化学式 4 b :

【化 5】



30

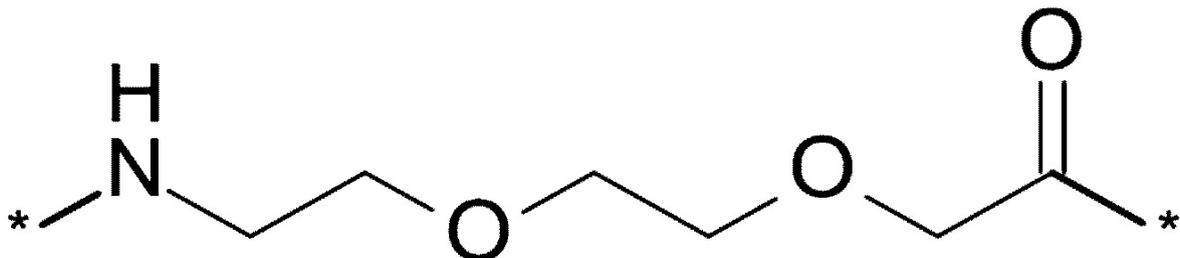
（式中、kは1～5の範囲の整数であり、nは1～5の範囲の整数である）の化学式によって表され得る少なくとも一部分を含み得る。k = 1およびn = 1の場合、リンカー要素は、Ado、または8-アミノ-3,6-ジオキサオクタノイルと指定され得、

化学式 5 a : * - NH - (CH₂)₂ - O - (CH₂)₂ - O - CH₂ - CO - *

または

化学式 5 b :

【化 6】



40

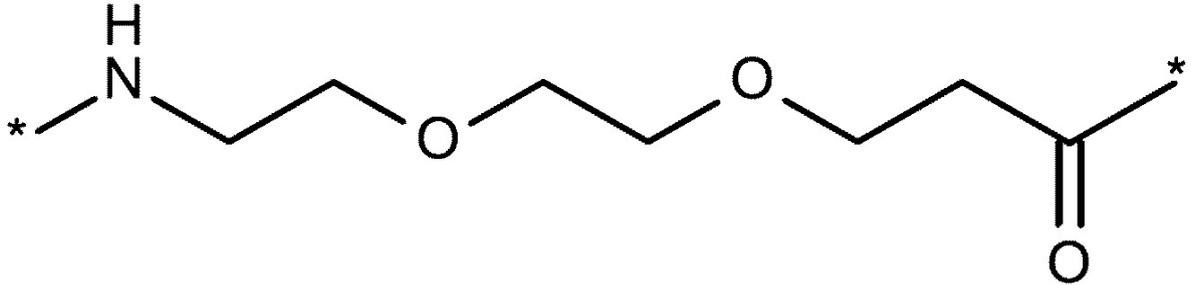
の化学式によって表され得る。

【0201】

50

k = 1 および n = 2 の場合、リンカー要素は、A e e p と指定され得、
 化学式 6 : * - NH - (CH₂)₂ - O - (CH₂)₂ - O - (CH₂)₂ - CO - *
 または
 化学式 6 b :

【化 7】



10

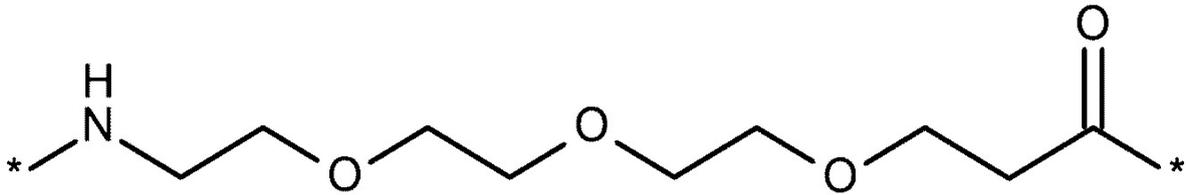
の化学式によって表され得る。

【0202】

k = 2 および n = 2 の場合、リンカー要素は、A e e e p と指定され得、
 化学式 7 a : * - NH - (CH₂)₂ - O - (CH₂)₂ O - (CH₂)₂ - O - (CH₂)₂ - CO - *
 または
 化学式 7 b :

20

【化 8】

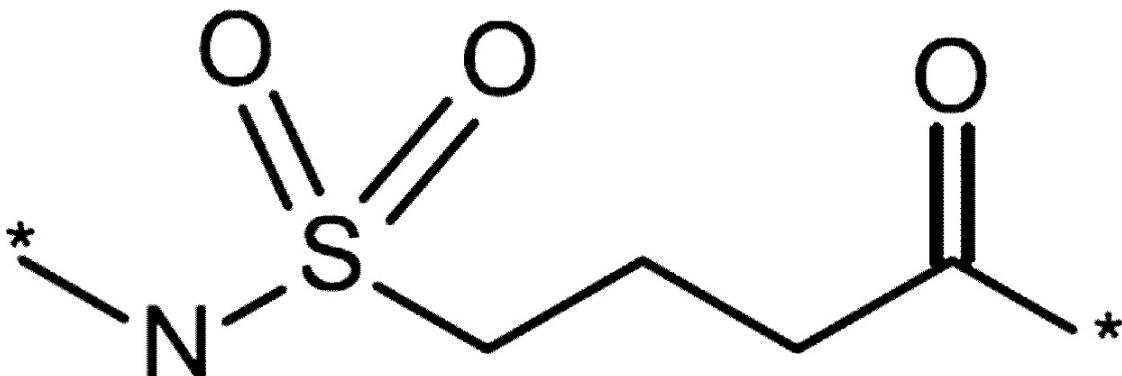


の化学式によって表され得る。

【0203】

任意選択の側鎖リンカーは、スルホンアミド - C 4 部分を含み得る。スルホンアミド - C 4 基は、4 - ブタノイル基と結合したスルホンアミド基であり、
 化学式 9 a : * NH - S (O)₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - CO - *
 化学式 9 b :

【化 9】



40

の化学式を有する。

【0204】

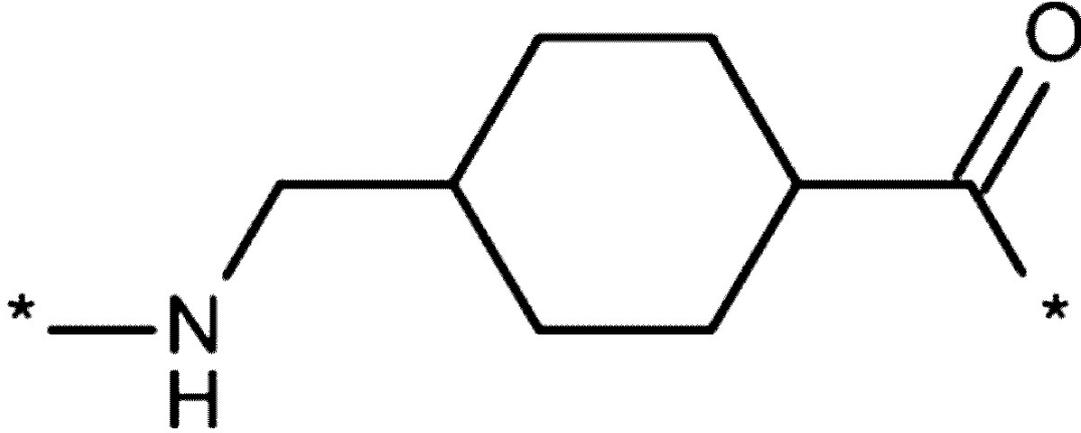
50

任意選択の側鎖リンカーは、Trxを含み得る。Trxはまた、トラネキサム酸、トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸とも呼ばれ、

化学式10a: $*-NH-CH_2-(C_6H_{10})-CO-*$ または

化学式10b:

【化10】



10

の化学式を有する。

20

【0205】

任意選択の側鎖リンカーは、イプシロン-リジン(ε-Lys)を含み得る。

【0206】

任意選択の側鎖リンカーは、リジン(Lys)を含み得る。

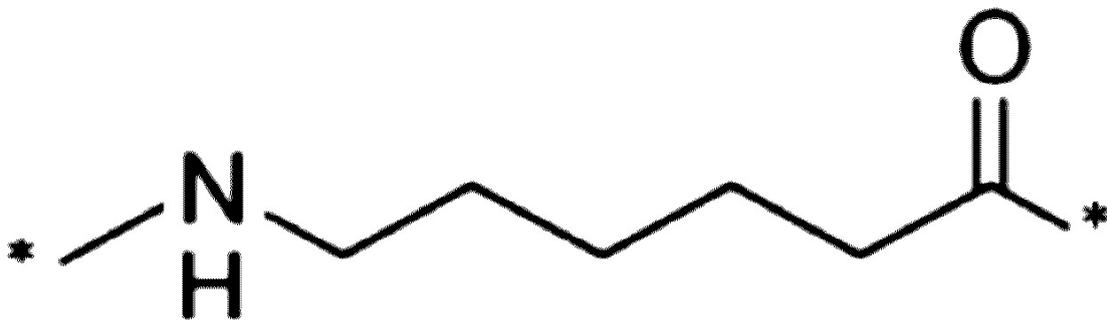
【0207】

任意選択の側鎖リンカーは、Ahxを含み得る。Ahxは、アミノカプロン酸、6-アミノヘキサン酸とも呼ばれ、

化学式11a: $*-NH-(CH_2)_5-CO-*$ または

化学式11b:

【化11】



40

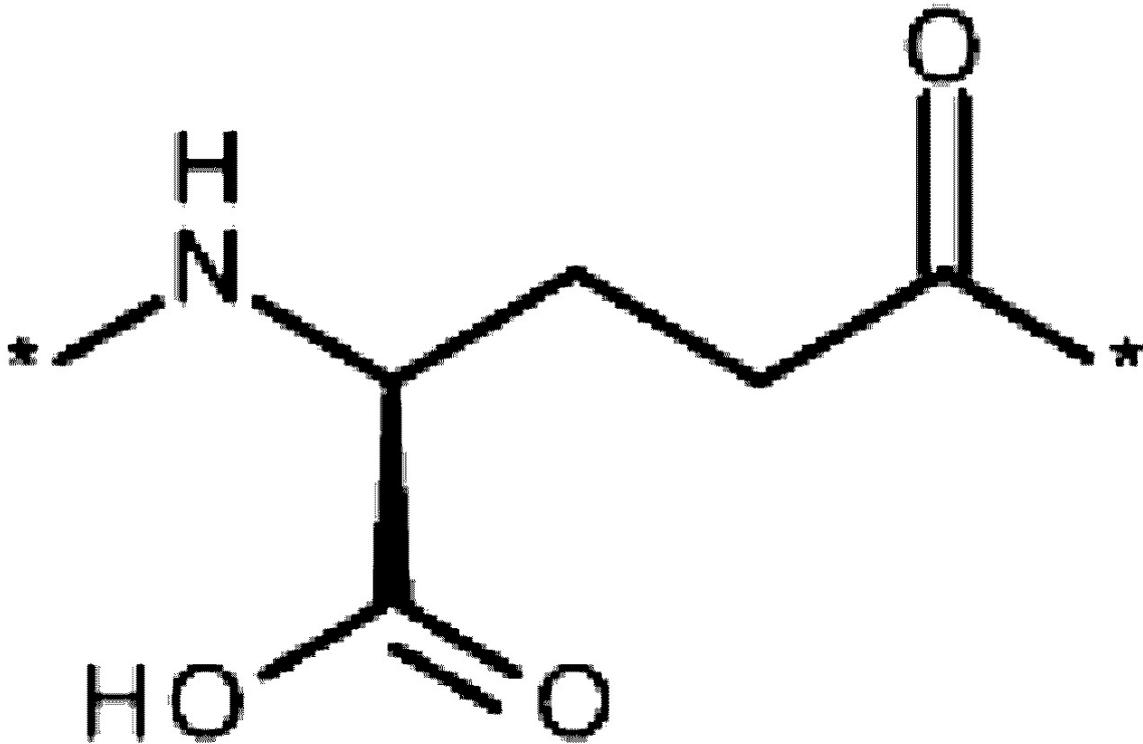
によって定義される。

【0208】

任意選択の側鎖リンカーは、例えば、化学式12:

50

【化 1 2】



10

20

(式中、G l uジラジカルは、p回含まれ得、pは1～3の範囲の整数である)などのG l uジラジカルを含み得る。

【0209】

化学式12はまた、本明細書では別のリンカー要素との、またはリジンのイプシロンアミノ基との結合のために使用されるアミノ酸グルタミン酸のガンマカルボキシ基であることから、ガンマ-G l u、または簡潔にG l uとも呼ばれる場合がある。上記に説明するように、他のリンカー要素は、例えば、別のG l u残基、またはA d o分子であってもよい。次にG l uのアミノ基は、延長部分のカルボキシ基、または存在する場合は、例えば、A d o分子のカルボキシ基と、または存在する場合は、例えば、別のG l uのガンマカルボキシ基と、アミド結合を形成する。

30

【0210】

本明細書に開示されるG L P - 1受容体 - アミリン受容体共作動薬は、表3に示されるもののうちのいずれか1つから選択される側鎖リンカー(R 2)を含み得る。表3では、「R 1」は、ポリペプチド骨格(Z 1 - Z 2 - Z 3)を表し、R 2(示される)は、側鎖リンカーを表し、「R 3」は、延長因子を表す。))

40

50

【表 3 - 1】

表 3 : 任意選択のリンカー (「R 2」)

リンカー番号	構造	化合物において
1		0564
2		0630(2x)
3		0636
4		0621(2x), 0632, 0633, 0634(2x)
5		0141, 0142, 0131(2x), 0160(2x)

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

6		658, 659
7		656, 657
8		0560, 0007, 0009, 0010, 0019, 0026, 0040, 0042, 0051, 0052, 0083, 0084, 0085, 0092, 0093, 0111, 0114, 0115, 0132, 0144, 0151, 0156, 0191, 0271, 0273, 0472, 0637, 0639, 0640, 0648, 0094, 0457, 0202, 0473, 0474, 0502,

10

20

30

40

50

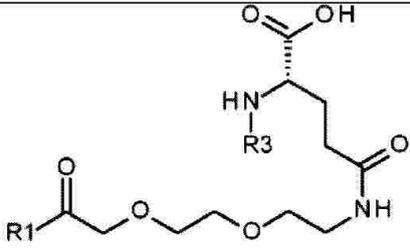
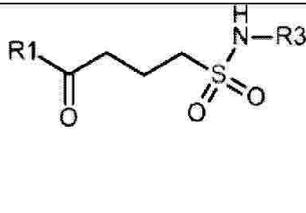
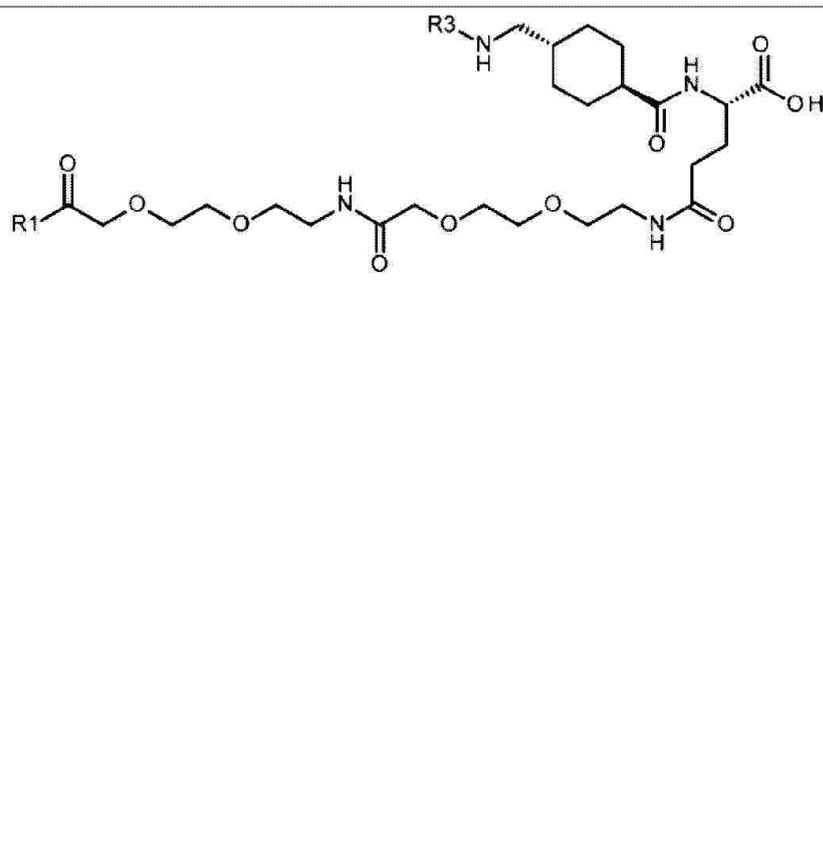
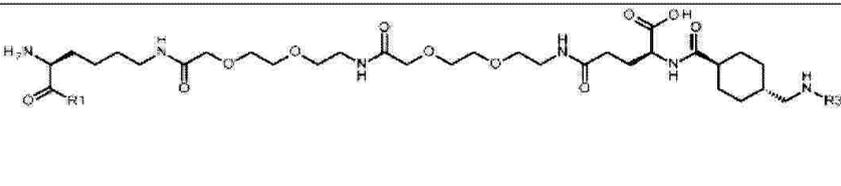
【表 3 - 3】

	0529、	
	0562、	
	0565、	
	0580、	
	0581、	
	0638、	
	0654、	
	0655、	
	0635(3x)、	
	0235(2x)、	10
	0096(2x)、	
	0097(2x)、	
	0098(2x)、	
	0099(2x)、	
	0100(2x)、	
	0101(2x)、	
	0231(2x)、	
	0232(2x)、	
	0233(2x)、	
	0234(2x)、	
	0255(2x)、	
	0039(2x)、	20
	0484(2x)、	
	0072(2x)、	
	0073(2x)、	
	0074(2x)、	
	0075(2x)、	
	0076(2x)、	
	0077(2x)、	
	0086(2x)、	
	0087(2x)、	
	0105(2x)、	
	0259(2x)、	
	0260(2x)、	
	0261(2x)、	30
	0280(2x)、	
	0281(2x)、	
	0284(2x)、	
	0285(2x)、	
	0292(2x)、	
	0294(2x)、	
	0295(2x)、	
	0296(2x)、	
	0297(2x)、	
	0299(2x)、	
	0396(2x)、	
	0397(2x)、	40
	0411(2x)、	

【表 3 - 4】

		0475(2x), 0482(2x), 0483(2x), 0509(2x), 0516(2x), 0528(2x), 0575(2x), 0576(2x), 0577(2x), 0578(2x), 0629(2x), 0056(2x), 0057(2x), 0071(2x), 0089(2x), 0090(2x), 0106(2x), 0109(2x), 0116(2x), 0127(2x), 0128(2x), 0129(2x)	10
9		0044, 0045, 0159, 0552, 0110(2x)	20
10		0661	30
11		0662, 0663	40

【表 3 - 5】

12		0660
13		0102, 0103, 0124, 0125, 0145, 0146, 0147
14		0035, 0095, 0120, 0254, 0263, 0264, 0265, 0266, 0267, 0268, 0269, 0270, 0272, 0414, 0415, 0416, 0417, 0431, 0440, 0503, 0504, 0511, 0512, 0518, 0539, 0561, 0179
15		0433, 0434, 0435, 0436, 0437, 0438,

10

20

30

40

【表 3 - 6】

		0439, 0506, 0180
--	--	------------------------

【0211】

共作動薬は、同じ分子式および結合原子の配列を有するが、空間内でのそれらの原子の三次元配向のみが異なる、異なる立体異性形態で存在し得る。例証された共作動薬の立体異性は、標準の命名法を使用して、実験セクション、名称、ならびに構造に示されてい

50

る。別段の定めのない限り、本発明は、具現化された誘導体の全ての立体異性形態に関する。

【0212】

産生方法

本明細書に開示される化合物は、例えば、古典的なペプチド合成、例えば、t - BocもしくはFmoc化学を使用する固相ペプチド合成、または他の十分に確立された技術によって産生され得、例えば、Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1999、Florencio Zaragoza Dorwald, "Organic Synthesis on Solid Phase", Wiley - VCH Verlag GmbH, 2000、および"Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis", Edited by W.C.Chan and P.D.White, Oxford University Press, 2000を参照されたい。

10

【0213】

あるいは、化合物は、組み換え法により、例えば、ペプチド配列をコードするDNA配列を含み、ペプチドを発現することができる宿主細胞を、ペプチドの発現を可能にする条件下で、好適な栄養培地中で培養することにより産生され得る。これらのペプチドの発現に好適な宿主細胞の非限定的な例は、Escherichia coli、Saccharomyces cerevisiae、および哺乳動物BHKまたはCHO細胞株である。

20

【0214】

非天然アミノ酸および/または共有結合した置換基を含む共作動薬は、実験パートに記載されるように生成され得る。

【0215】

多くの開示された化合物を調製する方法の具体的な例が、実施例に含まれる。

【0216】

本発明のさらなる態様は、本明細書に記載のペプチドを調製する方法に関する。

【0217】

本発明のさらなる態様は、本明細書に記載の受容体共作動薬を調製する方法に関する。

【0218】

一実施形態では、本明細書に記載の化合物を調製するための方法は、固相ペプチド合成の工程を含む。置換基は、固相ペプチド合成の一部として連続的に構築されるか、または別個に生成され、ペプチド合成後にリジン残基を介して結合され得る。

30

【0219】

一実施形態では、化合物は、ペプチド断片の1つに置換基を結合させた後、2つのペプチド断片をライゲーシオンする2段階プロセスによって産生される。

【0220】

医薬組成物

また、本明細書に開示されるGLP - 1受容体 - アミリン受容体共作動薬を含む医薬組成物も本明細書に開示される。GLP - 1受容体 - アミリン受容体共作動薬またはその薬学的に許容可能な塩と、1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤と、を含む、医薬組成物は、当業者に公知である方法を使用して調製され得る。

40

【0221】

「薬学的に許容可能な賦形剤」という用語は、活性薬学的成分ではない医薬組成物中の任意の成分を指す。賦形剤は、機能的または不活性であり得、1つ以上の目的を果たし得る。例えば、賦形剤は、活性物質の吸収を増強し得る。賦形剤は、とりわけ、緩衝剤、抗菌保存剤、等張化剤、担体、ビヒクル、充填剤、結合剤、滑沢剤、滑剤、崩壊剤、流動制御剤、結晶化阻害剤、可溶化剤、安定剤、着色剤、香味剤、界面活性剤、乳化剤であり得る。使用される各賦形剤の量は、当該技術分野において慣行である範囲内で変化してもよい。

50

【0222】

医薬組成物は、経口投与に好適であり得る。経口投与される医薬組成物の製剤化に使用され得る技術および賦形剤は、Handbook of Pharmaceutical Excipients (例えば、第8版、Sheskey et al., Eds., American Pharmaceuticals Association and Pharmaceutical Press, publications department of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2017)、およびそれ以降の版)、およびRemington: The Science and Practice of Pharmacy (例えば、第22版、Remington and Allen, Eds., Pharmaceutical Press (2013)、およびそれ以降の版)に記載されている。

10

【0223】

医薬製剤は、例えば、凍結乾燥または噴霧乾燥組成物として活性医薬成分を含有する固形医薬製剤 (例えば、圧縮錠剤またはカプセル) であってもよく、そのまま使用しても、使用前に溶解しても、または製剤中の賦形剤と組み合わせてもよい。

【0224】

医薬組成物は、当技術分野で記載されているように、本明細書に開示される化合物、N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリレートの塩、および1つ以上のさらなる賦形剤を含む、固形製剤であり得る。例えば、固形製剤は、WO2012/080471、WO2013/139694、WO2013/189988、WO2019/149880、WO2019/215063、またはWO2021/219710に記載されているとおりであり得る。

20

【0225】

あるいは、医薬組成物は、水性製剤などの液体製剤であり得る。かかる液体組成物は、経口投与または非経口投与に好適であり得る。注射に好適である液体組成物は、所望の最終産物を得るために必要に応じて成分を溶解および混合することを伴う医薬品産業の従来の技術を使用して調製することができる。したがって、1つの手順によれば、本明細書に記載される化合物は、好適なpHで好適な緩衝液中に溶解される。本組成物は、例えば、滅菌濾過によって滅菌され得る。液体製剤の調製に使用され得る技術および賦形剤は、Handbook of Pharmaceutical Excipients (例えば、第8版、Sheskey et al., Eds., American Pharmaceuticals Association and Pharmaceutical Press, publications department of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2017)、およびそれ以降の版)、およびRemington: The Science and Practice of Pharmacy (例えば、第22版、Remington and Allen, Eds., Pharmaceutical Press (2013)、およびそれ以降の版)に記載されている。

30

【0226】

薬学的適応症

本明細書に開示されるGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬は、薬剤として使用され得る。

40

【0227】

本明細書に開示されるGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬は、以下の医学的治療に使用することができる：

(i) 高血糖症、2型糖尿病、耐糖能障害、1型糖尿病、非インスリン依存性糖尿病、MODY (若年発症成人型糖尿病)、妊娠糖尿病、および/またはHbA1cの減少などの全ての形態の糖尿病の予防および/または治療、

(ii) 2型糖尿病の進行などの糖尿病疾患の進行の遅延または予防、耐糖能障害 (IGT) からインスリンを必要とする2型糖尿病への進行の遅延、および/またはインスリ

50

ンを必要としない2型糖尿病からインスリンを必要とする2型糖尿病への進行の遅延、

(i i i) 肥満などの摂食障害、例えば、満腹感を含む、食物摂取量の減少、体重減少、食欲の抑制の予防および/もしくは治療、抗精神病薬もしくはステロイドの投与によって誘導される過食症、食物渴望、神経性過食症および/もしくは肥満の治療または予防、胃の運動の減少、ならびに/または胃内容排出の遅延の治療または予防、

(i v) (薬剤誘発性または食事と運動による) 減量成功後の体重維持、すなわち、減量成功後の体重増加の予防、

(v) 心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、血行再建、不安定狭心症のための入院、および心不全のための入院から成る群から選択される主要有害心血管事象 (M A C E) の発症の遅延または低減などの、心血管疾患の予防および/または治療、

(v i) 非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) の予防および/または治療、

(v i i) 例えば、アルツハイマー病によって引き起こされる認知障害の予防および/または治療。

【 0 2 2 8 】

いくつかの実施形態では、適応症は、(i) である。いくつかの実施形態では、適応症は、(i i) である。なおさらなる特定の態様では、適応症は、(i i i) である。いくつかの実施形態では、適応症は、(i v) である。いくつかの実施形態では、適応症は、(v) である。いくつかの実施形態では、適応症は、(v i) である。いくつかの実施形態では、適応症は、(v i i) である。いくつかの実施形態では、適応症は、2型糖尿病および/または肥満である。

【 0 2 2 9 】

本明細書で使用される場合、「治療」という用語は、それを必要とする任意のヒトまたは他の脊椎動物対象者の医学的療法を指す。該対象者は、該特定の治療の使用が該ヒトまたは他の脊椎動物の健康に有益であることを示す、暫定的または決定的な診断を与えた医師または獣医師による身体検査を受けていることが期待される。該治療のタイミングおよび目的は、対象者の健康の現状に従って、個体によって異なり得る。したがって、該治療は、予防的 (p r o p h y l a c t i c) (予防的 (p r e v e n t a t i v e))、緩和的、症候性、および/または治癒的であり得る。

【 0 2 3 0 】

いくつかの実施形態では、適応症は、(i) および (i i i) である。いくつかの実施形態では、適応症は、(i i) および (i i i) である。

【 0 2 3 1 】

いくつかの実施形態では、肥満を患う対象は、成人のヒトまたは小児のヒト (乳児、子供、および青年期の若者を含む) などのヒトである。

【 0 2 3 2 】

ボディマス指数 (B M I) は、身長および体重に基づく体脂肪の指標である。計算式は、 $B M I = \text{体重 (キログラム)} / \text{身長 (メートル)}^2$ である。肥満を患うヒト対象は、30のB M Iを有し得、この対象は、肥満であるとも呼ばれる場合がある。いくつかの実施形態では、肥満を患うヒト対象は、35のB M Iまたは30 ~ < 40の範囲のB M Iを有し得る。いくつかの実施形態では、肥満は、重度の肥満または病的肥満であり、ヒト対象は、40のB M Iを有し得る。

【 0 2 3 3 】

いくつかの実施形態では、本発明は、任意選択で少なくとも1つの体重に関連する併存疾患の存在下での過体重の治療または予防のための方法に関する。いくつかの実施形態では、本発明は、任意選択で少なくとも1つの体重に関連する併存疾患の存在下での過体重の治療または予防のための製剤の使用に関する。いくつかの実施形態では、過体重を患う対象は、成人のヒトまたは小児のヒト (乳児、子供、および青年期の若者を含む) などのヒトである。いくつかの実施形態では、過体重を患うヒト対象は、25のB M I、例えば、27のB M I、例えば、30のB M I、例えば、35のB M I、または40のB M Iを有し得る。いくつかの実施形態では、過体重を患うヒト対象は、25 ~ < 3

10

20

30

40

50

0 の範囲または 27 ~ < 30 の範囲の BMI を有する。いくつかの実施形態では、体重関連併存疾患は、高血圧、糖尿病（2 型糖尿病など）、脂質異常症、高コレステロール、および閉塞性睡眠時無呼吸から成る群から選択される。

【0234】

「体重の低減」という用語は、肥満および/もしくは過体重の治療または予防を含み得る。

【0235】

本明細書に開示される化合物の投与は、少なくとも1つの体重に関連する併存疾患（例えば、高血圧、2 型糖尿病、または脂質異常症）の存在下で、30 kg/m² 以上（肥満）または 27 kg/m² 以上（過体重）の初期ボディマス指数（BMI）を有する成人または小児患者における常習の体重管理のために、低減したカロリー食および増加した身体活動の補助としてであり得る。

10

【0236】

投薬頻度

本明細書に開示される GLP - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬は、約 1 日 1 回、例えば、12 ~ 36 時間毎に 1 回、例えば、18 ~ 30 時間毎に 1 回、例えば、約 24 時間毎に 1 回投与され得る。

【0237】

本明細書に開示される GLP - 1 アミリン受容体共作動薬は、約 1 日おきに 1 回、例えば、36 ~ 60 時間毎に 1 回、例えば、42 ~ 54 時間毎に 1 回、例えば、約 48 時間毎に 1 回投与され得る。

20

【0238】

本明細書に開示される GLP - 1 アミリン受容体共作動薬は、約 1 日 2 回、例えば、6 ~ 18 時間毎に 1 回、例えば、9 ~ 15 時間毎に 1 回、例えば、約 12 時間毎に 1 回投与され得る。

【0239】

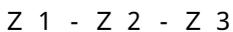
以下は、本発明の実施形態の非限定的な一覧である。

【0240】

実施形態

1. GLP - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬であって、1 ~ 3 個のリジン（Lys、K）残基を含み、任意選択で、ジスルフィド架橋を含まない、式 I :

30



（式中、

・ Z1 は、配列番号 1（ヒト GLP - 1（7 - 37））と比較して、最大 9 個のアミノ酸修飾を含む、GLP - 1 受容体作動薬ペプチドであり、

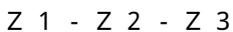
・ Z2 は、任意選択のペプチドリンカーであり、

・ Z3 は、C 末端アミド

および配列番号 79 と比較して、最大 7 個のアミノ酸修飾を含む、アミリン受容体作動薬ペプチドである）によるポリペプチド（R1）を含む、GLP - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬。

40

2. GLP - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬であって、1 ~ 3 個のリジン（Lys、K）および/またはシステイン（Cys、C）残基を含み、ジスルフィド架橋を含まない、式 I :



（式中、

・ Z1 は、配列番号 1（ヒト GLP - 1（7 - 37））と比較して、最大 9 個のアミノ酸修飾を含む、GLP - 1 受容体作動薬ペプチドであり、

・ Z2 は、任意選択のペプチドリンカーであり、

・ Z3 は、C 末端アミド

および配列番号 79 と比較して、最大 7 個のアミノ酸修飾を含む、アミリン受容体作

50

動薬ペプチドである)によるポリペプチド(R1)を含む、GLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

3. 該1~3個のリジン残基を介してポリペプチド(R1)と結合する、1~3個の延長部分(R2-R3)をさらに含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

4. 1~3個のリジン残基を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

5. 1~2個のリジン残基を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

6. 1個のリジン残基を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

10

7. 1~3個のシステイン残基を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

8. 1~2個のシステイン残基を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

9. 1個のシステイン残基を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

10. GLP-1受容体作動薬ペプチド(Z1)が、配列番号238または255と比較して、9位、10位、12位、16位、17位、20位、21位、24位、25位、28位、29位、30位、および/もしくは31位のうちのいずれか1つまたはそれらの組み合わせに0~3個のリジン(Lys、K)残基を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

20

11. GLP-1受容体作動薬ペプチド(Z1)が、配列番号238または255と比較して

- ・ 12位、および21位、30位、もしくは31位のいずれか、または

- ・ 21位、および30位もしくは31位のいずれかに2個のリジン(Lys、K)残基を含む、

先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

12. GLP-1受容体作動薬ペプチド(Z1)が、配列番号238または255と比較して

30

- ・ 12位、および21位もしくは31位のいずれか、または

- ・ 21位および31位に2個のリジン(Lys、K)残基を含む、

先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

13. GLP-1受容体作動薬ペプチド(Z1)が、12位、17位、20位、21位、28位、30位、または31位のうちのいずれか1つに1個のリジン残基(Lys、K)を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

14. GLP-1受容体作動薬ペプチド(Z1)が、31位に1個のリジン残基(Lys、K)を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

40

15. ペプチドリンカー(Z2)が、0~3個のリジン(K)残基を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

16. ペプチドリンカー(Z2)が、1~2個のリジン(Lys、K)残基を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

17. ペプチドリンカー(Z2)が、1個のリジン(Lys、K)残基を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

18. ペプチドリンカー(Z2)が、0~3個のシステイン(Cys、C)残基を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

19. ペプチドリンカー(Z2)が、1~2個のシステイン(Cys、C)残基を含

50

む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

20. ペプチドリンカー(Z2)が、1個のシステイン(Cys、C)残基を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

21. アミリン受容体作動薬ペプチド(Z3)が、0~3個のリジン(Lys、K)残基を含む、先行する請求項のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体作動薬。

22. アミリン受容体作動薬ペプチド(Z3)が、0~3個のシステイン(Cys、C)残基を含む、先行する請求項のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体作動薬。

23. アミリン受容体作動薬ペプチド(Z3)が、配列番号240または配列番号256と比較して、1位、2位、3位、7位、14位、18位、20位、23位、および/または29位のうちのいずれか1つに1~3個のリジン(Lys、K)残基を含む、先行する請求項のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

24. アミリン受容体作動薬ペプチド(Z3)が、配列番号240または配列番号256と比較して、14位、18位、20位、23位、29位のうちのいずれか1つに1個のリジン(Lys、K)残基を含む、先行する請求項のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

25. アミリン受容体作動薬ペプチド(Z3)が、配列番号240または配列番号256と比較して、18位に1個のリジン(Lys、K)残基を含む、先行する請求項のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

26. 式II(配列番号238):

Xaa1 - Xaa2 - Glu - Gly - Thr - Phe - Thr - Ser - Xaa9 -
Xaa10 - Ser - Xaa12 - Tyr - Leu - Glu - Xaa16 - Xaa17 -
Ala - Xaa19 - Xaa20 - Xaa21 - Xaa22 - Xaa23 - Xaa24 -
Xaa25 - Leu - Val - Xaa28 - Xaa29 - Xaa30 - Xaa31

(式中、

Xaa1が、His(H)またはImpであり、

Xaa2が、Aib、Ala(A)、Gly(G)、またはTrp(W)であり、

Xaa9が、Cys(C)、Asp(D)、またはLys(K)であり、

Xaa10が、Cys(C)、Lys(K)、またはVal(V)であり、

Xaa12が、Cys(C)、Lys(K)、Arg(R)、またはSer(S)であり、

Xaa16が、Cys(C)、Glu(E)、Gly(G)、またはLys(K)であり、

Xaa17が、Cys(C)、Gln(Q)、またはLys(K)であり、

Xaa19が、Ala(A)またはVal(V)であり、

Xaa20が、Cys(C)、Lys(K)、またはArg(R)であり、

Xaa21が、Cys(C)、Glu(E)、またはLys(K)であり、

Xaa22が、Phe(F)、Trp(W)、またはTyr(Y)であり、

Xaa23が、Ile(I)、Leu(L)、またはVal(V)であり、

Xaa24が、Ala(A)、Cys(C)、Glu(E)、またはLys(K)であり、

Xaa25が、Cys(C)、Lys(K)、またはTrp(W)であり、

Xaa28が、Cys(C)、Lys(K)、またはArg(R)であり、

Xaa29が、Cys(C)、Lys(K)、またはGly(G)であり、

Xaa30が、Ala(A)、Cys(C)、Gly(G)、Lys(K)、Arg(R)、または不在であり、

Xaa31が、Ala(A)、Cys(C)、Lys(K)、Gly(G)、Gln(Q)、または不在である)によるGLP-1受容体作動薬(Z1)を含む、先行する実施

10

20

30

40

50

形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

27.式II(配列番号255):

Xaa1 - Xaa2 - Glu - Gly - Thr - Phe - Thr - Ser - Xaa9 - Xaa10 - Ser - Xaa12 - Tyr - Leu - Glu - Xaa16 - Xaa17 - Ala - Xaa19 - Xaa20 - Xaa21 - Xaa22 - Xaa23 - Xaa24 - Xaa25 - Leu - Val - Xaa28 - Xaa29 - Xaa30 - Xaa31

(式中、

Xaa1が、His(H)またはImpであり、

Xaa2が、Aib、Ala(A)、Gly(G)、またはTrp(W)であり、

Xaa9が、Asp(D)またはLys(K)であり、

10

Xaa10が、Lys(K)またはVal(V)であり、

Xaa12が、Lys(K)、Arg(R)、またはSer(S)であり、

Xaa16が、Glu(E)、Gly(G)、またはLys(K)であり、

Xaa17が、Gln(Q)またはLys(K)であり、

Xaa19が、Ala(A)またはVal(V)であり、

Xaa20が、Lys(K)またはArg(R)であり、

Xaa21が、Glu(E)またはLys(K)であり、

Xaa22が、Phe(F)、Trp(W)、またはTyr(Y)であり、

Xaa23が、Ile(I)、Leu(L)、またはVal(V)であり、

Xaa24が、Ala(A)、Glu(E)、またはLys(K)であり、

20

Xaa25が、Lys(K)またはTrp(W)であり、

Xaa28が、Lys(K)またはArg(R)であり、

Xaa29が、Lys(K)またはGly(G)であり、

Xaa30が、Ala(A)、Gly(G)、Lys(K)、Arg(R)、または不在であり、

Xaa31が、Ala(A)、Lys(K)、Gly(G)、Gln(Q)、または不在である)によるGLP-1受容体作動薬(Z1)を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

28. GLP-1受容体作動薬ペプチド(Z1)が、配列番号238または配列番号255と比較して、22位にイソロイシン(Ile、I)を含まない、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

30

29. GLP-1受容体作動薬ペプチド(Z1)が、配列番号238または配列番号255と比較して、22位にフェニルアラニン(Phe、F)、トリプトファン(W)、またはチロシン(Tyr、Y)を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

30. GLP-1受容体作動薬ペプチド(Z1)が、配列番号238または配列番号255と比較して、22位にフェニルアラニン(Phe、F)を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

31. GLP-1受容体作動薬ペプチド(Z1)が、配列番号238または配列番号255と比較して、23位にイソロイシン(Ile、I)、ロイシン(Leu、L)、またはバリン(Val、V)を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

40

32. GLP-1受容体作動薬ペプチド(Z1)が、配列番号238または配列番号255と比較して、23位にイソロイシン(Ile、I)を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

33.式II(配列番号255):

Xaa1 - Xaa2 - Glu - Gly - Thr - Phe - Thr - Ser - Xaa9 - Xaa10 - Ser - Xaa12 - Tyr - Leu - Glu - Xaa16 - Xaa17 - Ala - Xaa19 - Xaa20 - Xaa21 - Phe - Ile - Xaa24 - Xaa25 - Leu - Val - Xaa28 - Xaa29 - Xaa30 - Xaa31

50

(式中、

X a a 1 が、H i s (H) または I m p であり、
 X a a 2 が、A i b、A l a (A)、G l y (G)、または T r p (W) であり、
 X a a 9 が、A s p (D) または L y s (K) であり、
 X a a 1 0 が、L y s (K) または V a l (V) であり、
 X a a 1 2 が、L y s (K)、A r g (R)、または S e r (S) であり、
 X a a 1 6 が、G l u (E)、G l y (G)、または L y s (K) であり、
 X a a 1 7 が、G l n (Q) または L y s (K) であり、
 X a a 1 9 が、A l a (A) または V a l (V) であり、
 X a a 2 0 が、L y s (K) または A r g (R) であり、
 X a a 2 1 が、G l u (E) または L y s (K) であり、
 X a a 2 4 が、A l a (A)、G l u (E)、または L y s (K) であり、
 X a a 2 5 が、L y s (K) または T r p (W) であり、
 X a a 2 8 が、L y s (K) または A r g (R) であり、
 X a a 2 9 が、L y s (K) または G l y (G) であり、
 X a a 3 0 が、A l a (A)、G l y (G)、L y s (K)、A r g (R)、または不
 在であり、

10

X a a 3 1 が、A l a (A)、L y s (K)、G l y (G)、G l n (Q)、または不
 在である) による G L P - 1 受容体作動薬 (Z 1) を含む、先行する実施形態のいずれか
 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬。

20

3 4 .

Z 1 が、

X a a 1 - X a a 2 - G l u - G l y - T h r - P h e - T h r - S e r - X a a 9 -
 X a a 1 0 - S - X a a 1 2 - T y r - L e u - G l u - X a a 1 6 - X a a 1 7 - A l
 a - X a a 1 9 - X a a 2 0 - X a a 2 1 - P h e - I l e - X a a 2 4 - X a a 2 5 -
 L e u - V a l - X a a 2 8 - X a a 2 9 - X a a 3 0 - X a a 3 1

(式中、

X a a 1 が、H i s (H) または I m p であり、
 X a a 2 が、A i b、A l a (A)、G l y (G)、または T r p (W) であり、
 X a a 9 が、C y s (C) または A s p (D) であり、
 X a a 1 0 が、C y s (C) または V a l (V) であり、
 X a a 1 2 が、C y s (C)、A r g (R)、または S e r (S) であり、
 X a a 1 6 が、C y s (C)、G l u (E)、または G l y (G) であり、
 X a a 1 7 が、C y s (C) または G l n (Q) であり、
 X a a 1 9 が、A l a (A) または V a l (V) であり、
 X a a 2 0 が、C y s (C) または A r g (R) であり、
 X a a 2 1 が、C y s (C) または G l u (E) であり、
 X a a 2 4 が、A l a (A)、C y s (C)、または G l u (E) であり、
 X a a 2 5 が、C y s (C) または T r p (W) であり、
 X a a 2 8 が、C y s (C) または A r g (R) であり、
 X a a 2 9 が、C y s (C) または G l y (G) であり、
 X a a 3 0 が、C y s (C)、A l a (A)、G l y (G)、A r g (R)、または不
 在であり、

30

X a a 3 1 が、A l a (A)、C y s (C)、G l y (G)、G l n (Q)、または不
 在である) である、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリ
 ン受容体共作動薬。

40

3 5 . アミリン受容体作動薬ペプチド (Z 3) が、配列番号 2 4 0 または配列番号 2
 5 6 と比較して、1 2 位にプロリン (P r o、P) を含まない、先行する実施形態のい
 ずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬。

3 6 . アミリン受容体作動薬ペプチド (Z 3) が、配列番号 2 4 0 または配列番号 2

50

56と比較して、12位にロイシン(Leu、L)を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

37.アミリン受容体作動薬ペプチド(Z3)が、配列番号240または配列番号256と比較して、12位にロイシン(Leu12)を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

38.任意選択のリンカーZ2が、不在であるか、または1~30、1~25、もしくは1~20個の天然起源アミノ酸残基(配列番号239)を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

39.任意選択のリンカーZ2が、Ala(A)、Glu(E)、Gly(G)、Lys(K)、Pro(P)、およびGln(Q)から成る群から選択される、0~20個のアミノ酸残基を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

10

40.任意選択のリンカーZ2が、表1に列挙されるもののうちのいずれか1つである、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

41.式III(配列番号240):

Xaa1 - Xaa2 - Xaa3 - Leu - Ser Thr - Xaa7 - Ala - Leu - Gly - Arg - Leu - Ser - Xaa14 - Glu - Leu - His - Xaa18 - Leu - Xaa20 - Thr - Leu - Xaa23 - Arg - Thr - Glu - Thr - Gly - Xaa29 - Gly - Ser - Xaa32

20

(式中、

Xaa1が、Ala(A)、Cys(C)、Lys(K)、または不在であり、

Xaa2が、Cys(C)、Lys(K)、またはSer(S)であり、

Xaa3が、Cys(C)、Glu(E)、Lys(K)、またはArg(R)であり、

Xaa7が、Ala(A)、Cys(C)、Glu(E)、またはLys(K)であり、

Xaa14が、Ala(A)、Cys(C)、またはLys(K)であり、

Xaa18が、Cys(C)、Glu(E)、Lys(K)、またはGln(Q)であり、

Xaa20が、Ala(A)、Cys(C)、またはLys(K)であり、

Xaa23が、Cys(C)、Lys(K)、またはPro(P)であり、

30

Xaa29が、Cys(C)、Ser(S)、またはLys(K)であり、

Xaa32が、Pro(P)またはTyr(Y)である)によるアミリン受容体作動薬ペプチド(Z3)を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

42.式III(配列番号256):

Xaa1 - Xaa2 - Xaa3 - Leu - Ser - Thr - Xaa7 - Ala - Leu - Gly - Arg - Leu - Ser - Xaa14 - Glu - Leu - His - Xaa18 - Leu - Xaa20 - Thr - Leu - Xaa23 - Arg - Thr - Glu - Thr - Gly - Xaa29 - Gly - Ser - Xaa32

(式中、

Xaa1が、Ala(A)、またはLys(K)、または不在であり、

Xaa2が、Lys(K)またはSer(S)であり、

Xaa3が、Glu(E)、Lys(K)、またはArg(R)であり、

Xaa7が、Ala(A)、Glu(E)、またはLys(K)であり、

Xaa14が、Ala(A)またはLys(K)であり、

Xaa18が、Glu(E)、Lys(K)、またはGln(Q)であり、

Xaa20が、Ala(A)またはLys(K)であり、

Xaa23が、Lys(K)またはPro(P)であり、

Xaa29が、Ser(S)またはLys(K)であり、

Xaa32が、Pro(P)またはTyr(Y)である)によるアミリン受容体作動薬

40

50

(Z 3) を含む、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬。

4 3 . G L P - 1 受容体作動薬ペプチド (Z 1) が、ヒト G L P - 1 (7 - 3 7) と比較して、2、3、4、5、6、7、8、または 9 個のアミノ酸修飾を含む、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬。

4 4 . G L P - 1 受容体作動薬ペプチド (Z 1) が、1 または 2 個の非天然アミノ酸による天然起源アミノ酸残基の 1 または 2 個の置換を含む、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬。

4 5 . G L P - 1 受容体作動薬ペプチド (Z 1) が、ヒト G L P - 1 (7 - 3 7) と比較して 7 位に、または配列番号 2 3 8 もしくは配列番号 2 5 5 と比較して 1 位にイミダゾールプロピオニル (I m p) を含む、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬。

10

4 6 . G L P - 1 受容体作動薬 (Z 1) が、ヒト G L P - 1 (7 - 3 7) と比較して 8 位に、または配列番号 2 3 8 もしくは配列番号 2 5 5 と比較して 2 位にアルファ - アミノイソブチリル (A i b) を含む、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬。

4 7 . G L P - 1 受容体作動薬ペプチド (Z 1) が、ヒト G L P - 1 (7 - 3 7) と比較して 8 位、2 5 位、3 0 位、もしくは 3 7 位のうちいずれか 1 つに、または配列番号 2 3 8 もしくは配列番号 2 5 5 と比較して 2 位、1 9 位、2 4 位、もしくは 3 1 位のうちのいずれか 1 つにアラニン (A l a 、 A) を含む、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬。

20

4 8 . G L P - 1 受容体作動薬 (Z 1) が、ヒト G L P - 1 (7 - 3 7) と比較して 2 6 位もしくは 3 4 位のうちいずれか 1 つに、または配列番号 2 3 8 もしくは配列番号 2 5 5 と比較して 1 8 位もしくは 2 6 位のうちのいずれか 1 つにアルギニン残基 (A r g 、 R) を含む、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬。

4 9 . G L P - 1 受容体作動薬 (Z 1) が、ヒト G L P - 1 (7 - 3 7) と比較して 1 5 位に、または配列番号 2 3 8 もしくは配列番号 2 5 5 と比較して 9 位にアスパラギン酸残基 (A s p 、 D) を含む、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬。

30

5 0 . G L P - 1 受容体作動薬 (Z 1) が、ヒト G L P - 1 (7 - 3 7) と比較して 2 2 位、2 7 位、もしくは 3 0 位のうちいずれか 1 つに、または配列番号 2 3 8 もしくは配列番号 2 5 5 と比較して 1 6 位、2 1 位、もしくは 2 4 位のうちのいずれか 1 つにグルタミン酸残基 (G l u 、 E) を含む、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬。

5 1 . G L P - 1 受容体作動薬 (Z 1) が、ヒト G L P - 1 (7 - 3 7) と比較して 8 位もしくは 3 6 位のうちいずれか 1 つに、または配列番号 2 3 8 もしくは配列番号 2 5 5 と比較して 2 位もしくは 3 0 位のうちのいずれか 1 つにグリシン残基 (G l y 、 G) を含む、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬。

40

5 2 . G L P - 1 受容体作動薬 (Z 1) が、ヒト G L P - 1 (7 - 3 7) と比較して 7 位に、または配列番号 2 3 8 もしくは配列番号 2 5 5 と比較して 1 位にヒスチジン残基 (H i s 、 H) を含む、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬。

5 3 . G L P - 1 受容体作動薬 (Z 1) が、ヒト G L P - 1 (7 - 3 7) と比較して 1 8 位に、または配列番号 2 3 8 もしくは配列番号 2 5 5 と比較して 1 2 位にセリン残基 (S e r 、 S) を含む、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬。

5 4 . G L P - 1 受容体作動薬 (Z 1) が、ヒト G L P - 1 (7 - 3 7) と比較して 8 位もしくは 3 1 位のうちいずれか 1 つに、または配列番号 2 3 8 もしくは配列番号 2 5

50

5と比較して2位もしくは25位のうちのいずれか1つにトリプトファン残基(Trp、W)を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

55. GLP-1受容体作動薬(Z1)が、ヒトGLP-1(7-37)と比較して16位もしくは25位のうちのいずれか1つに、または配列番号238もしくは配列番号255と比較して10位もしくは19位のうちのいずれか1つにバリン残基(Val、V)を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

56. アミリン受容体作動薬ペプチド(Z3)が、配列番号79と比較して、0、1、2、3、または4個のアミノ酸修飾を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

10

57. アミリン受容体作動薬ペプチド(Z3)が、配列番号79と比較して、0、1、2、または3個のアミノ酸修飾を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

58. アミリン受容体作動薬ペプチド(Z3)が、配列番号79と比較して、0、1、または2個のアミノ酸修飾を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

59. アミリン受容体作動薬ペプチド(Z3)が、配列番号79と比較して、0または1個のアミノ酸修飾を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

20

60. アミリン受容体作動薬ペプチド(Z3)が、配列番号240または配列番号256と比較して、1位、2位、3位、7位、10位、14位、18位、20位、23位、または29のうちのいずれか1つにリジン(Lys、K)残基を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

61. アミリン受容体作動薬ペプチド(Z3)が、配列番号240または配列番号256と比較して、2位、14位、18位、20位、23位、または29位のうちのいずれか1つにリジン(Lys、K)残基を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

62. アミリン受容体作動薬ペプチド(Z3)が、配列番号240または配列番号256と比較して、3位にアルギニン(Arg、R)残基を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

30

63. アミリン受容体作動薬ペプチド(Z3)が、配列番号240または配列番号256と比較して、7位にGlu(E)残基を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

64. アミリン受容体作動薬ペプチド(Z3)が、配列番号79と比較して、12位にLeu(L)を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

65. Z1が、配列番号2~78から成る群から選択される、GLP-1受容体作動薬である、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

40

66. Z2が、表1に提示したアミノ酸残基またはペプチドのうちのいずれかである、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

67. Z3が、配列番号79~88から成る群から選択される、アミリン受容体作動薬ペプチド(Z3)である、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

68. 各リジン残基と結合した延長部分をさらに含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

69. 各リジン残基が、アシル化される、先行する実施形態のいずれか1つに記載のGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬。

70. 該延長部分が、C14-C20二酸を含む、先行する実施形態のいずれか1つ

50

に記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬。

71 . 延長部分が、C 1 4 二酸、C 1 6 二酸、C 1 8 二酸、C 2 0 二酸、C 1 8 - テトラゾール、C 1 4 - スルホン酸、4 - (9 - カルボキシノニルオキシ) 安息香酸、4 - (1 0 - カルボキシデシルオキシ) 安息香酸、または 3 - (9 - カルボキシノニルオキシ) 安息香酸を含む、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬。

72 . 2 個の C 1 4 二酸、C 1 6 二酸、または C 1 8 二酸を含む、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬。

73 . 3 個の C 1 4 二酸を含む、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬。

10

74 . リジンが、表 3 に提示した任意選択のリンカー (「 R 2 」) のうちのいずれか 1 つと結合する、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬。

75 . 配列番号 1 1 7 ~ 2 3 6 のうちのいずれか 1 つから選択される、ポリペプチドを含む、G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬。

76 . 実施例 1 a で同定されたもののうちのいずれか 1 つから選択される、G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬。

77 . 先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬の薬学的に許容可能な塩。

78 . 先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬を含む、医薬製剤。

20

79 . 経口投与用である、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬製剤。

80 . 固形医薬製剤である、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬製剤。

81 . 錠剤である、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の固形医薬製剤。

82 . ナトリウム N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリレートおよびステアリン酸マグネシウムを含む、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の錠剤。

83 . 7 5 ~ 6 0 0 m g のナトリウム N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリレートおよび 7 ~ 8 . 5 m g のステアリン酸マグネシウムを含む、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の錠剤。

84 . 約 1 日 1 回、例えば、1 2 ~ 3 6 時間毎に 1 回、例えば、1 8 ~ 3 0 時間毎に 1 回、例えば、約 2 4 時間毎に 1 回投与するための、実施形態 7 8 ~ 8 3 のいずれか 1 つに記載の医薬製剤。

30

85 . 医薬として使用するための、実施形態 1 ~ 7 7 のいずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬、または実施形態 7 8 ~ 8 4 のいずれか 1 つに記載の製剤。

86 . 2 7 以上、例えば、3 0 以上の初期ボディマス指数 (B M I) を有する対象の治療に使用するための、実施形態 1 ~ 7 7 のいずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬、または実施形態 7 8 ~ 8 4 のいずれか 1 つに記載の製剤。

87 . 2 7 以上の初期ボディマス指数 (B M I) および少なくとも 1 つの体重に関連する併存疾患を有する対象の治療に使用するための、実施形態 1 ~ 7 7 のいずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬、または実施形態 7 8 ~ 8 4 のいずれか 1 つに記載の製剤。

40

88 . 少なくとも 1 つの体重に関連する併存疾患の存在下で、3 0 k g / m 2 以上 (肥満) または 2 7 k g / m 2 以上 (過体重) の初期ボディマス指数 (B M I) を有する成人対象における常習の体重管理のために、低減したカロリー食および増加した身体活動の補助として使用するための、実施形態 1 ~ 7 7 のいずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬、または実施形態 7 8 ~ 8 4 のいずれか 1 つに記載の製剤。

89 . 該併存疾患が、糖尿病および / または心血管疾患である、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の使用。

90 . I I 型糖尿病などの糖尿病を有する対象の治療に使用するための、実施形態 1

50

～ 77 のいずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬、または実施形態 78 ～ 84 のいずれか 1 つに記載の製剤。

91 . 心血管疾患の治療および/または予防に使用するための、実施形態 1 ～ 77 のいずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬、または実施形態 78 ～ 84 のいずれか 1 つに記載の製剤。

92 . N A S H の治療に使用するための、実施形態 1 ～ 77 のいずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬、または実施形態 78 ～ 84 のいずれか 1 つに記載の製剤。

93 . 例えば、アルツハイマー病によって引き起こされる認知障害の治療および/または予防に使用するための、実施形態 1 ～ 77 のいずれか 1 つに記載の G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬、または実施形態 78 ～ 84 のいずれか 1 つに記載の製剤。

10

【実施例】

【0241】

実施例 1 : G L P - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬および比較化合物の合成

本実施例は、本発明による多くの化合物の正体、作製のための材料、および合成方法を提供する。

【0242】

また、本明細書に記載の比較化合物の正体、作製のための材料、および合成方法も提供される。

【0243】

20

材料および方法

略語リスト

以下の略語はアルファベット順であり、以下で使用される。

A c : アセチル

A i b : アルファ - アミノイソ酪酸

A U C : 曲線下面積

B o c : t - ブチルオキシカルボニル

D C M : ジクロロメタン

D I C : ジイソプロピルカルボジイミド

D I P E A : N , N - ジイソプロピルエチルアミンまたはヒューニツヒ塩基

30

D M F : ジメチルホルムアミド

D O D T : 3 , 6 - ジオキサ - 1 , 8 - オクタンジチオール

D T T : ジチオスレイトール

E D T A : エチレンジアミン四酢酸

E L I S A : 酵素結合免疫吸着測定法

F m o c : 9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル

H F I P : 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - プロパノールまたはヘキサフルオロイソプロパノール

H O B t : 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール

H P L C : 高速液体クロマトグラフィー

40

H S A : ヒト血清アルブミン

I m p : イミダゾールプロピオニル

i . v . : 静脈内

L C M S または L C - M S : 液体クロマトグラフィー質量分析

M e C N : アセトニトリル

M t t : 4 - メチルトリチル

N H S : N - ヒドロキシスクシンイミド

N M P : N - メチルピロリドン

O x y m a P u r e (登録商標) : シアノ - ヒドロキシイミノ - 酢酸エチルエステル

P K : 薬物動態

50

Q T o f : 定量的飛行時間法
 s . c . : 皮下
 S D : 標準偏差
 S E C - H P L C : サイズ排除高圧液体クロマトグラフィー
 S E M : 標準誤差
 t B u : t - ブチル
 T F A : トリフルオロ酢酸
 T I S : トリイソプロピルシラン
 T r t : トリフェニルメチルまたはトリチル
 T r x : トラネキサム酸
 U P L C : 超高速液体クロマトグラフィー

10

【0244】

一般的な調製方法

この節は、固相ペプチド合成の一般的な方法（樹脂からペプチドを切断し、保護基を除去し、精製する方法を含む、SPPS法）に関するものであり、得られたペプチドを検出および特性評価するためのLCMS法も同様に含まれる。

【0245】

C末端ペプチドアミドの調製に使用した樹脂は、PAL Amide AM樹脂（例えば、0.6 mmol / g 負荷）、またはH-Rink Amide-ChemMatrix樹脂（例えば、0.5 mmol / g 負荷）、またはRink Amide AMポリスチレン樹脂（例えば、0.3 ~ 0.7 mmol / g 負荷）、またはTentagel（登録商標）リンクアミド樹脂（例えば、0.2 ~ 0.3 mmol / g 負荷）、またはSPPSに好適な類似の樹脂であった。

20

【0246】

使用したFmoc保護アミノ酸誘導体には、特に以下の標準的に推奨されるものが含まれた：例えば、AAPTEC、Anaspec、Bachem、ChemImpex、Iris Biotech、Midwest Biotech、Gyros Protein Technologies、またはNovabiochemから供給される、Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Asn(Trt)-OH、Fmoc-Asp(OtBu)-OH、Fmoc-Cys(Trt)-OH、Fmoc-Gln(Trt)-OH、Fmoc-Glu(OtBu)-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-His(Trt)-OH、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH、Fmoc-Met-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-Trp(Boc)-OHまたはFmoc-Trp-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-Val-OH、Fmoc-Lys(Mtt)-OH、Fmoc-Aib-OH。Fmoc-シュードプロリンおよび類似の誘導体などの他の構成要素が、いくつかの困難な配列で用いられた。他に何も指定されていない場合、アミノ酸の天然L型が使用される。Boc基を事前導入した試薬（例えば、N末端にHisを有するペプチドの場合、Boc-His(Trt)-OH）を使用するか、またはペプチドN末端にアミノ酸を導入した後にN末端Fmoc保護基をBoc保護基と交換するかのいずれかを行うことによって、N末端アミノ酸のアルファアミノ基をBoc保護した。Fmoc-Lys(Mtt)-OHおよび類似の誘導体、例えば、これに限定されないがイプシロンアミノ位に直交保護基を有するFmoc-Lys(ivDD)が、側鎖取り付けが関連している場合に使用した。イプシロンアミノ誘導体は、DCM中のHFIPなどの好適な直交脱保護剤を使用して遊離され得、側鎖は、SPPSで段階的に、またはイプシロンアミノ官能基を活性化エステル（例えば、NHSエステル）側鎖構成要素と直接的にカップリングすることのいずれかによって取り付けた。

30

40

【0247】

SPPSを使用する段階的な側鎖結合の場合、Fmoc-8-アミノ-3,6-ジオ

50

キサオクタン酸 (Fmoc-OEG-OH)、Fmoc-トラネキサム酸 (Fmoc-Trx-OH)、Fmoc-Glu-OtBu、オクタデカン二酸モノ-tert-ブチルエステル、ノナデカン二酸モノ-tert-ブチルエステル、エイコサン二酸モノ-tert-ブチルエステル、ヘキサデカン二酸モノ-tert-ブチルエステル、テトラデカン二酸モノ-tert-ブチルエステル、または4-(9-カルボキシノニルオキシ)安息香酸tert-ブチルエステルなどであるが、これらに限定されない、好適に保護された構成要素を使用した。以下に記載する全ての操作は、50~450 μmol合成スケール範囲内で実施した。

【0248】

ペプチジル骨格のSPPS:

SPPSは、Protein Technologies (Tucson, AZ 85714 U.S.A.)製のSymphony X固相ペプチド合成装置上でのFmocベースの化学を使用して実施した。Fmoc脱保護は、0~0.2 MのOxymaを含有するDMF中の20%ピペリジンを用いて達成した。ペプチドカップリングは、DIC/Oxyma Pure (登録商標)を使用して実施した。アミノ酸/Oxyma Pure (登録商標)溶液(3~12倍モル過剰の0.3 M/0.3 M DMF溶液)を樹脂に加え、その後、同じモル当量のDIC(0.6~1.5 MのDMF溶液として)およびコリジン(1.5 MのDMF溶液)を加えた。段階的な構築は以下の工程を使用して行った: 1) DMFを使用した樹脂の予備膨潤、2) 0~0.2 MのOxyma Pure (登録商標)を含有するDMF中の20%ピペリジンを各々5~30分間の1~5回の処理で使用することによるFmoc脱保護、3) DMFで洗浄して、微量のピペリジンを除去する、4) 等モル体積のDICおよびコリジンと混合したDMF中の0.3 M Oxyma Pure (登録商標)中の0.3 M溶液としての、3~12当量のFmoc-アミノ酸との1~12時間のFmoc-アミノ酸のカップリング。立体的に妨害されるアミノ酸の場合、このカップリング工程を1回または2回繰り返した; 5) DMFで洗浄して過剰な試薬を除去する、6) アセンブリの完了時にDCMで最終洗浄し、これにより樹脂がリジン側鎖上に修飾基を結合できる状態になる。

【0249】

あるいは、SPPSは、Protein Technologies (Tucson, AZ 85714 U.S.A.)製のSymphony X固相ペプチド合成装置上でのFmocベースの化学を使用して実施した。Fmoc脱保護は、0~0.2 MのOxymaを含有するDMF中の20%ピペリジンを用いて達成した。ペプチドカップリングは、DIC/Oxyma Pure (登録商標)を使用して実施した。アミノ酸/Oxyma Pure (登録商標)溶液(3~12倍のモル過剰の0.3 M/0.3 M DMF)を樹脂に加え、続いて等モル当量のDIC(0.6 M DMF溶液として)を加えた。段階的な構築は以下の工程を使用して行った: 1) DMFを使用した樹脂の予備膨潤、2) 0~0.2 MのOxyma Pure (登録商標)を含有するDMF中の20%ピペリジンを各々5~30分間の1~5回の処理で使用することによるFmoc脱保護、3) DMFで洗浄して、微量のピペリジンを除去する、4) 等モル体積のDICと混合したDMF中の0.3 M Oxyma Pure (登録商標)中の0.3 M溶液としての、3~12当量のFmoc-アミノ酸との1~12時間のFmoc-アミノ酸のカップリング。立体的に妨害されるアミノ酸の場合、このカップリング工程を1回または2回繰り返した; 5) DMFで洗浄して過剰な試薬を除去する、6) アセンブリの完了時にDCMで最終洗浄し、これにより樹脂がリジン側鎖上に修飾基を結合できる状態になる。

【0250】

あるいは、保護ペプチジル樹脂は、Prelude固相ペプチド合成装置(Protein Technologies, Tucson, USA)上で、製造業者から支給されたプロトコルを使用し、Fmoc方法に従って合成した。カップリングは、DMF中でカップリングを媒介するDIC(ジシクロヘキシルカルボジイミド)およびOxyma Pure(エチル2-シアノ-2-(ヒドロキシイミノ)-アセテート、Merck, N

ovabiochem, Switzerland) の使用によって行った。Fmoc-アミノ酸のカップリングは上述のように、樹脂置換(4~8当量)に対して4~8倍過剰のアミノ酸を使用して行った。カップリング時間は、1時間~最大6時間の範囲であった。Fmoc-Arg(pbf)-OHは、二重カップリング手順(1時間+1時間)を使用してカップリングした。Preludeでの段階的な固相構築は、以下の工程を使用して行った: 工程1) DMF中の20~25%ピペリジンを2x4~10分間使用することによる脱保護(Fmocの除去)、工程2) DMFおよびDCMによる洗浄(ピペリジンの除去)、工程3) Fmoc-アミノ酸(DMF中の0.3M Oxyma Pure中の0.3MのFmoc-アミノ酸)の3~10当量過剰の1~4時間のカップリングは、DMF中の1/10体積の3MのDICおよびDMF中の1/10体積のコリジンを加えることによってカップリングを開始し、混合は、窒素を時々バブリングすることによって行った。工程4) 洗浄(DMFおよびDCMの使用による過剰なアミノ酸および試薬の除去)。最後の工程は、修飾基のリジン側鎖への付加のために樹脂を準備する、DCMでの洗浄を含む。

10

【0251】

樹脂結合保護ペプチド骨格への側鎖の付加:

N-イプシロン-リジンMtt保護基を、ピペリジン、DMF、およびDCMで洗浄する前に、例えば、0~5%のTISを含有する、DCM中20~30%のHFIPを含むがこれに限定されない好適な直交脱保護混合物で樹脂を複数サイクル(例えば、1回x5分および2回x20分)洗浄することによって除去した。

20

【0252】

アシル化は、手動で、または例えば、これらに限定されないが、Fmoc-8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸(Fmoc-OEG-OH)、Fmoc-Glu-OtBu、Fmoc-トラネキサム酸(Fmoc-Trx-OH)などの構成要素の段階的な追加を使用する、例えば、これらに限定されないが、本方法の節「ペプチジル骨格のSPPS」で説明されているような、Protein Technologies(Tucson, AZ 85714 U.S.A.)製のSymphony X固相ペプチド合成装置などの固相ペプチド合成装置でのいずれかで実施した。脂肪酸部分の導入を、例えば、オクタデカン二酸モノ-tert-ブチルエステル、エイコサン二酸モノ-tert-ブチルエステル、ヘキサデカン二酸モノ-tert-ブチルエステル、テトラデカン二酸モノ-tert-ブチルエステル、4-(9-カルボキシノニルオキシ)安息香酸tert-ブチルエステルであるがこれらに限定されない好適な構成要素を使用して達成した。

30

【0253】

あるいは、例えば、NHSなどの活性化エステルを有する好適な側鎖構成要素を使用することにより、本節の第1の部で説明したように、Mtt基の除去直後に、側鎖部分を1ステップで取り付けることができる。

【0254】

樹脂結合ペプチドの切断および精製

合成後、樹脂をDCMで洗浄し、ペプチジル樹脂を、これらに限定されないが、水、TIS、DTT、およびDODTなどの1~20体積%の捕捉剤の存在下でTFA混合物での処理に供した。切断反応を、典型的には、室温および1~3時間の期間で実施した。あるいは、切断を、高温(例えば、50)で、より短い時間(15~60分)にわたって実施してもよい。切断反応に続いて、冷たい(例えば、5)ジエチルエーテルを使用して粗ペプチドを沈殿させた。沈殿物をジエチルエーテルで洗浄し、水とMeCNの適切な混合物に溶解した。任意選択で、酢酸などの適切な水混和性共溶媒を使用した。

40

【0255】

粗ペプチド溶液を逆相分取HPLC(Waters Deltaprep 4000)のC18シリカゲル含有カラムで精製した。溶出を、0.1% TFAを含有する水中でMeCNの勾配を増加させて実施した。関連する分画を、分析用UPLCによって分析した。純粋な標的ペプチドを含む分画をプールし、凍結乾燥した。

50

【0256】

あるいは、またはさらなる精製が必要な場合、上述のように単離した粗ペプチドまたは凍結乾燥ペプチドのTFA塩を、限定されないが、例えば、リン酸水素ナトリウムまたは重炭酸アンモニウムなどの一般的な緩衝塩をベースとした中性（例えば、pH7~8）の水性緩衝液に溶解し、C18-シリカゲルを含むカラム上の逆相分取HPLC（Waters Delta prep 4000）で精製した。溶出を、水性緩衝液（例えば、限定されないが、リン酸ナトリウム（5~100mM、pH7~8、または2~40g/lの重炭酸アンモニウム）など）中のMeCNの勾配を増加させて実施した。関連する分画を分析用UPLCによって分析した。純粋な標的ペプチドを含む分画をプールし、pH2になるまでTFAで酸性化し、MeCNの総濃度が<20%になるまで水で希釈した。任意選択で、得られた混合物を、真空濾過により脱気した。次いで、溶液を、C18-シリカゲルを含むカラム上の逆相分取HPLC（Waters Delta prep 4000）によって精製した。溶出を、0.1% TFAを含有する水中でMeCNの勾配を増加させて実施した。関連する分画を、分析用UPLCによって分析した。純粋な標的ペプチドを含む分画をプールし、凍結乾燥した。

10

【0257】

LCMS特性評価法：

LCMS34：

LCMS34は、Waters Acquity UPLC H ClassシステムおよびWaters Xevo G2-XS QToFから成るセットアップで実施した。

20

溶離液：A：MQ水中の0.1%ギ酸；B：MeCN中の0.1%ギ酸。

【0258】

分析は、AおよびBの勾配で溶出されたカラムに適切な量の試料を注入することによって、RT（カラム温度40）で実施した。UPLCの条件、検出器の設定、質量分析計の設定は以下のとおりである：カラム：Waters Acquity BEH、C-18、1.7µm、2.1mm×50mm 勾配：0.4ml/分で4.0分間、線形5%~95%のB。検出：MS分解能モード、イオン化法：ES。スキャン：50~4000amu。

【0259】

LCMS36：

30

LCMS36は、Waters Acquity UPLC H ClassシステムおよびWaters Xevo G2-XS QToFから成るセットアップで実施した。

溶離液：A：MQ水中の0.1%ギ酸；B：MeCN中の0.1%ギ酸。

【0260】

分析は、AおよびBの勾配で溶出されたカラムに適切な量の試料を注入することによって、RT（カラム温度60C）で実施した。UPLCの条件、検出器の設定、質量分析計の設定は以下のとおりである：カラム：Phenomenex Aeris、C-4、3.6µm幅孔、2.1mm×50mm。勾配：0.4ml/分で、8分間にわたって段階的に；1.0分間で5%~25%のB、6分間で25%~65%のB、0.5分間で65~95%のB、0.5分間で95%のBの定組成。検出：MS分解能モード、イオン化法：ES。スキャン：50~4000amu。

40

【0261】

LCMS_ZQ：

LCMS_ZQを、Waters Acquity TUV検出器およびWaters Micromass ZQ2000検出器を組み合わせたWaters Acquity UPLCシステムから成るLCMS機器で実施した。溶離液：A-MQ水中の0.05% TFA、B-アセトニトリル中の0.05% TFA。

【0262】

分析を、AおよびBの勾配で溶出されるカラム上に適切な体積（0.2~10µl）の試料を注入することによってRT（カラム温度40）で実施した。カラム：Wate

50

rs Acquity UPLC BEH、C-18、1.7 μm、2.1 mm x 50 mm。勾配実行時間：流量 0.45 ml / 分で、線形 5 ~ 95 % の B を 4.5 分、その後 95 % の B を 0.5 分、95 ~ 5 % の B を 0.5 分、5 % の B を 0.5 分。検出：イオン化方法：エレクトロスプレー陽性、走査範囲：200 ~ 2048 (m/z)、キャピラリ電圧：3.0 kV、コーン電圧：20 V、スキャン時間：0.9 秒、スキャン間遅延：0.1 秒、検出方法：四重極。

【0263】

LCMS01:

LCMS__01は、Micromass製のWaters Acquity UPLC システムおよびLCT Premier XE質量分析計から成るセットアップで実施した。溶離液：A：0.1%ギ酸MQ水溶液、B：0.1%ギ酸MeCN溶液。分析は、AおよびBの勾配で溶出されたカラムに適切な量の試料を注入することによって、RT(カラム温度40℃)で実施した。UPLCの条件、検出器の設定、質量分析計の設定は以下のとおりである：カラム：Waters Acquity UPLC BEH、C-18、1.7 μm、2.1 mm x 50 mm。勾配：流速 0.4 ml / 分で、線形 5 % ~ 95 % B を 4.0 分。検出：214 nm(TUVからのアナログ出力(調整可能UV検出器))MSイオン化モード：API-ES。スキャン：500 ~ 2000 原子質量単位(amu)。

10

【0264】

作製した化合物

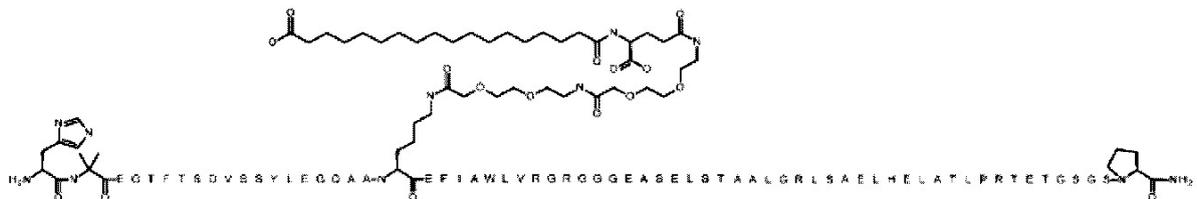
実施例1a：本発明による化合物

20

化合物0007

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-EFI AWLV RGRGGGEASELSTAA LGR LSAELHELATLPR TETGSGSP-アミド

【化13】



30

C₃₃₂H₅₃₁N₈₉O₁₁₂

計算分子量(平均): 7561.3 g/mol

モノアイソトピック質量: 7556.9 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1513.3 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI AWLV RGRGGGEASELS TAALGR LSAELHELATLPR TETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号117を有する

40

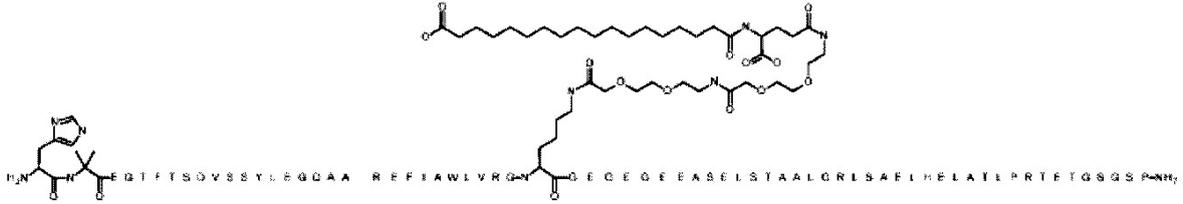
【0265】

化合物0009

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFI AWLV RGRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-GEGEGEEASELSTAA LGR LSAELHELATLPR TETGSGSP-アミド

50

【化14】



C₃₄₇H₅₅₂N₉₂O₁₂₁

計算分子量(平均): 7948.6 g/mol

モノアイソトピック質量: 7944.0 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺+1591(最も豊富)

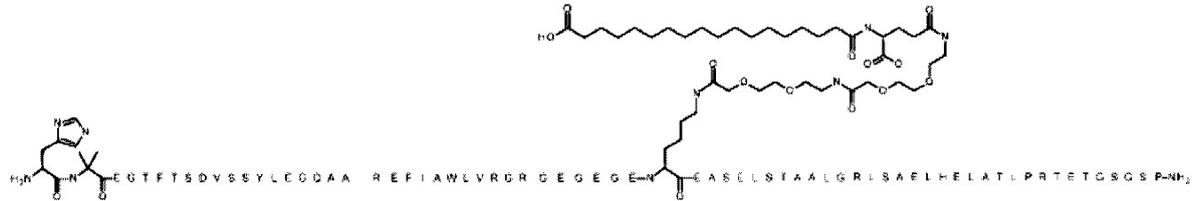
HXEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGKGE GEGEGEEAS
ELSTAALGRLSAELHELATLPRTEFGSGSPのアミノ酸配列は、配
列番号118を有する

【0266】

化合物0010

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGEGE
GE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4
-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキ
シ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-EASELSTAALGR
LSAELHELATLPRTEFGSGSP-アミド

【化15】



C₃₅₃H₅₆₄N₉₆O₁₂₂

計算分子量(平均): 8104.8 g/mol

モノアイソトピック質量: 8100.1 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺+1622(最も豊富)

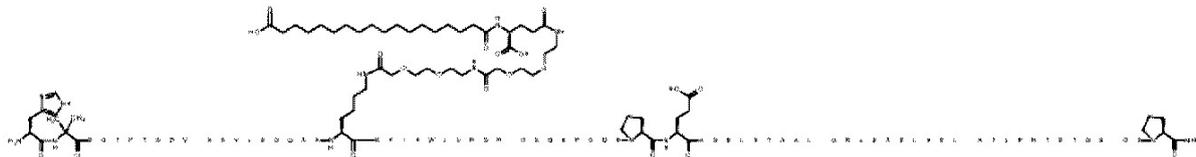
HXEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGEGEGEKEA
SELSTAALGRLSAELHELATLPRTEFGSGSPのアミノ酸配列は、
配列番号119を有する

【0267】

化合物0019

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-
- [2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイ
ルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エ
トキシ]アセチル))-EFIAWLVRGRGGQEPGQEPEASELSTAAL
GRLSAELHELATLPRTEFGSGSP-アミド

【化16】



C₃₆₂H₅₇₅N₉₇O₁₂₄

10

20

30

40

50

計算分子量 (平均) : 8 2 7 0 . 0 1 4 4 g / m o l

モノアイソトピック質量 : 8 2 6 5 . 1 6 7 0 g / m o l

LCMS 3 6 : 実測値 (M + 5 H) ⁵ + 1 6 5 4 . 8 5 (最も豊富)

H X E G T F T S D V S S Y L E G Q A A K E F I A W L V R G R G G Q E P G Q E P E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P のアミノ酸配列は、配列番号 1 2 0 を有する

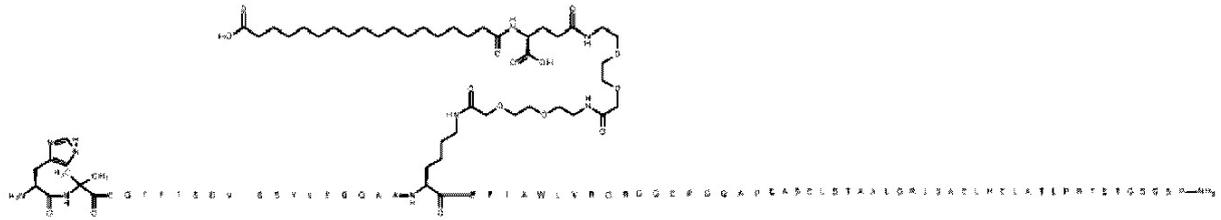
【 0 2 6 8 】

化合物 0 0 2 6

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E G Q A A - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - E F I A W L V R G R G Q E P G Q A P E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

10

【 化 1 7 】



20

C 3 5 8 H 5 7 0 N 9 6 O 1 2 1

計算分子量 (平均) : 8 1 5 4 . 9 2 7 0 g / m o l

モノアイソトピック質量 : 8 1 5 0 . 1 4 0 0 g / m o l

LCMS 3 4 : 実測値 (M + 5 H) ⁵ + 1 6 3 1 . 0 4 (最も豊富)

H X E G T F T S D V S S Y L E G Q A A K E F I A W L V R G R G Q E P G Q A P E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P のアミノ酸配列は、配列番号 1 2 1 を有する

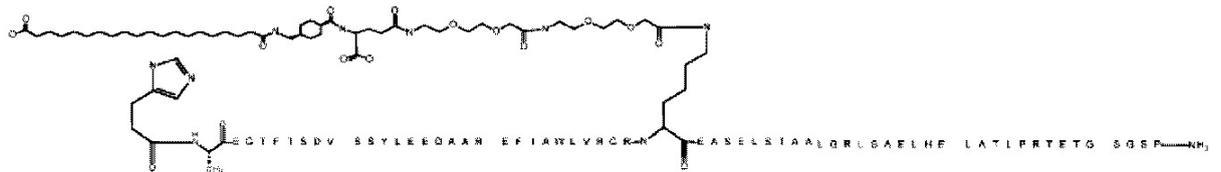
【 0 2 6 9 】

化合物 0 0 3 5

I m p - A E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R E F I A W L V R G R - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[4 - [(1 9 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル] アミノ] ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

30

【 化 1 8 】



40

C 3 4 4 H 5 5 2 N 9 0 O 1 1 3

計算分子量 (平均) : 7 7 5 6 . 5 9 8 9 g / m o l

モノアイソトピック質量 : 7 7 5 2 . 0 2 1 4 g / m o l

LCMS 0 1 : 実測値 (M + 5 H) ⁵ + 1 5 5 2 (最も豊富)

X A E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R E F I A W L V R G R K E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P のアミノ酸配列は、配列番号 1 2 2 を有する

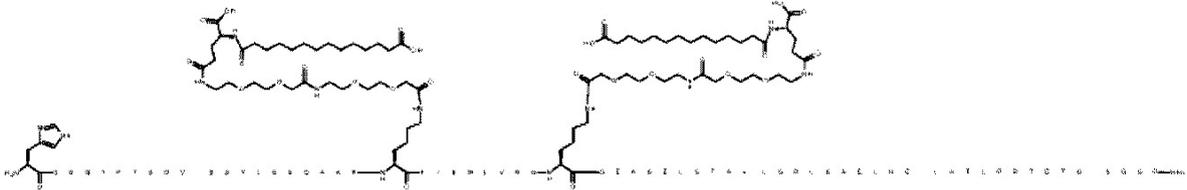
50

【0270】

化合物0039

HGEGTFTSDVSSYLEEQAAR - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (13 - カルボキシトリデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - FIEWLVRG - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (13 - カルボキシトリデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - GEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP - アミド
【化19】

10



C₃₅₉H₅₇₇N₉₁O₁₂₄

計算分子量 (平均) : 8151.9580 g/mol

モノアイソトピック質量 : 8147.1642 g/mol

LCMS01 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1631.6 (最も豊富)

20

HGEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号123を有する

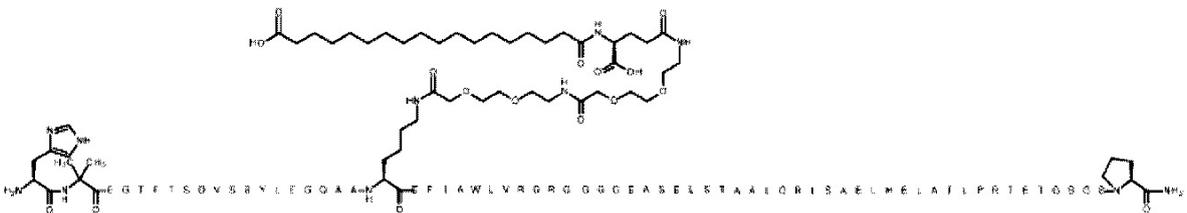
【0271】

化合物0040

H - Aib - EGTFSTSDVSSYLEGQAA - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - E F I A W L V R G R G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

30

【化20】



C₃₃₄H₅₃₄N₉₀O₁₁₃

計算分子量 (平均) : 7618.3490 g/mol

モノアイソトピック質量 : 7613.8806 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1524.92 (最も豊富)

40

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号124を有する

【0272】

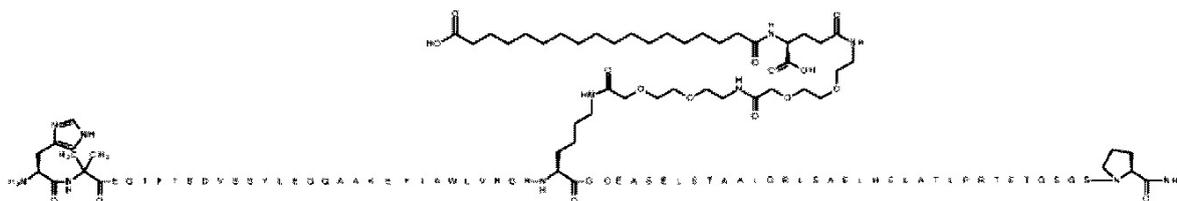
化合物0042

H - Aib - EGTFSTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGR - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - GEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP - アミド

50

【アミノ】エトキシ【エトキシ】アセチル】) - G G E A S E L S T A A L G R L S A E
L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

【化21】



10

$C_{336}H_{540}N_9O_{112}$

計算分子量 (平均) : 7632.4186 g/mol

モノアイソトピック質量 : 7627.9326 g/mol

LCMS34 : 実測値 ($M+5H$)⁵⁺ 1527.76 (最も豊富)

H X E G T F T S D V S S Y L E G Q A A K E F I A W L V R G R K G G E A S E L S
T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P のアミノ酸配列は、配列番号
125を有する

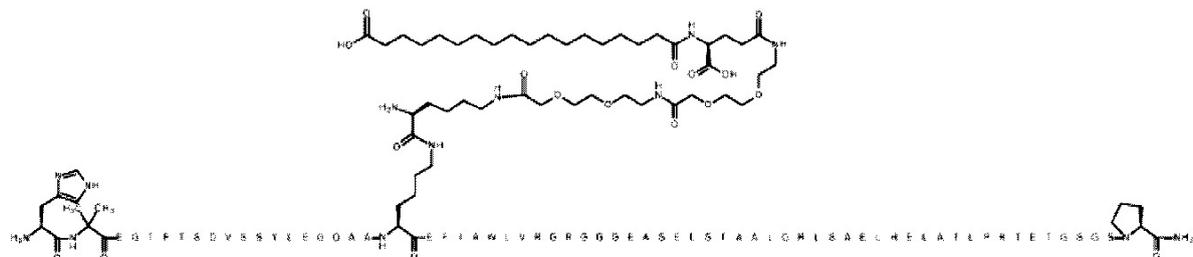
【0273】

化合物0044

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E G Q A A - K ([(2 S) - 2 - アミノ -
6 - [[2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (
17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ]
アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] ヘキサノイル]) - E F I
A W L V R G R G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S
G S P - アミド

20

【化22】



30

$C_{338}H_{543}N_9O_{113}$

計算分子量 (平均) : 7689.4699 g/mol

モノアイソトピック質量 : 7684.9541 g/mol

LCMS34 : 実測値 ($M+5H$)⁵⁺ 1538.8 (最も豊富)

H X E G T F T S D V S S Y L E G Q A A K E F I A W L V R G R G G G E A S E L S
T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P のアミノ酸配列は、配列番号
117を有する

【0274】

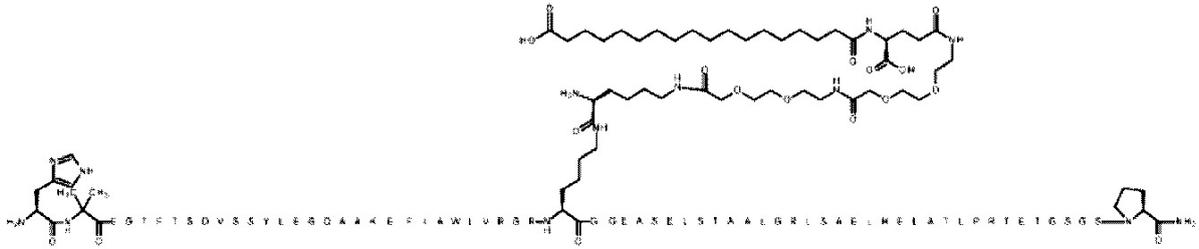
化合物0045

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E G Q A A K E F I A W L V R G R - K ([
(2 S) - 2 - アミノ - 6 - [[2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) -
4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ
] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] ヘ
キサノイル]) - G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S
G S P - アミド

40

50

【化23】



$C_{342}H_{552}N_{92}O_{113}$

計算分子量 (平均) : 7760.5909 g/mol

モノアイソトピック質量 : 7756.0276 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1553.22 (最も豊富)

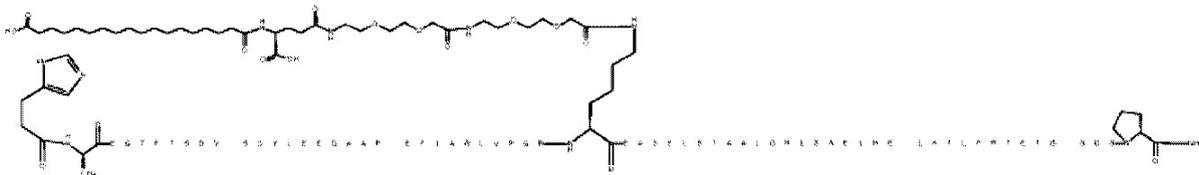
HXEGTFTSDVSSYLEGQA AKEFIAWLVRGRKGGGEASELS TAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP のアミノ酸配列は、配列番号 125 を有する

【0275】

化合物 0051

Imp - AEGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGR - K ([2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP - アミド

【化24】



$C_{334}H_{535}N_{89}O_{112}$

計算分子量 (平均) : 7589.3508 g/mol

モノアイソトピック質量 : 7584.8904 g/mol

LCMS01 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1519.1 (最も豊富)

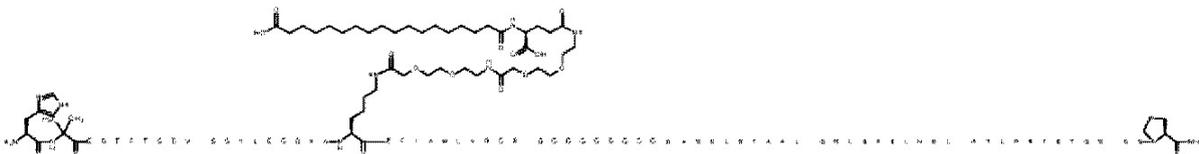
XAEGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGRKEASELSTA ALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP のアミノ酸配列は、配列番号 122 を有する

【0276】

化合物 0052

H - Aib - EGTFTSDVSSYLEGQAA - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - EFWLVRGRGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP - アミド

【化25】



10

20

30

40

50

C₃₄₄H₅₄₉N₉₅O₁₁₈

計算分子量(平均): 7903.6056 g/mol

モノアイソトピック質量: 7898.9879 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1581.7 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGGGGGGG
EASELSTAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号126を有する

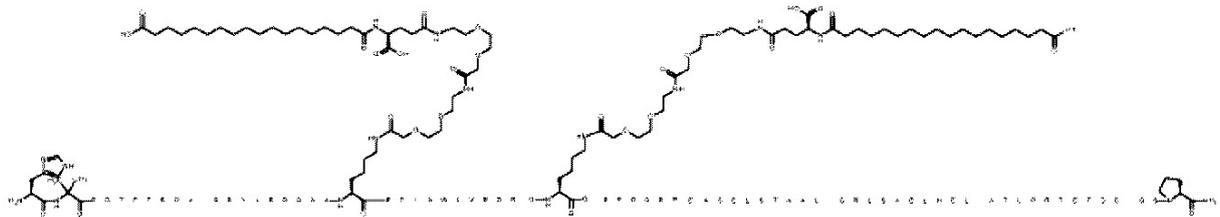
【0277】

化合物0056

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-
- [2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-EFIAWLVRGRG-K([2-[2-[2-[[2-
- [2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-QEPGQPEASELSTAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSP-アミド

10

【化26】



20

C₄₀₁H₆₄₅N₁₀₁O₁₃₆

計算分子量(平均): 9057.0071 g/mol

モノアイソトピック質量: 9051.6660 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1812.4 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGKQEPGQEP
EASELSTAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号127を有する

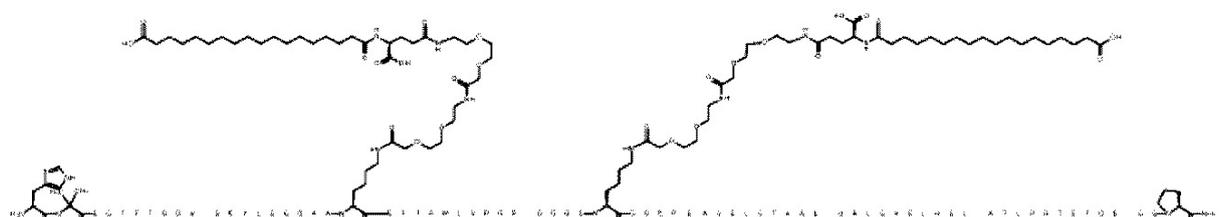
【0278】

化合物0057

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-
- [2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-EFIAWLVRGRGGQE-K([2-[2-[2-[[2-
- [2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-GQPEASELSTAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSP-アミド

30

【化27】



40

50

C₃₉₈H₆₄₁N₁₀₁O₁₃₆
 計算分子量(平均): 9016.9432 g/mol
 モノアイソトピック質量: 9011.6347 g/mol
 LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1804.1 (最も豊富)
 HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI AWLVRRGGQEKGP
 EASELSTAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSP のアミノ酸配列
 は、配列番号128を有する

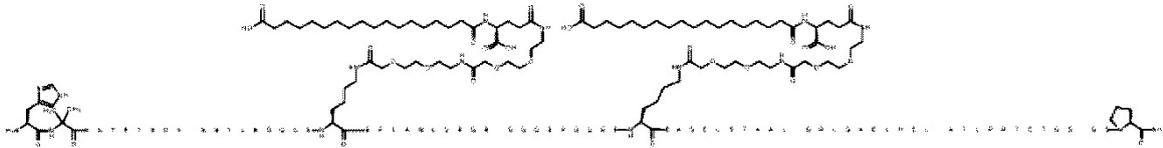
【0279】

化合物0071

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K ([2-[2-[2-[[2-
 - [2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノ
 イルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]ア
 ミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-EFIAWLVRRGGQEPGQEP-K
 ([2-[2-[2-[[2- [2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシ
 ヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]
 アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-EASELSTAALGRL
 SAELHELATLPR TETGSGSP-アミド

10

【化28】



20

C₄₀₃H₆₄₈N₁₀₂O₁₃₇
 計算分子量(平均): 9114.0584 g/mol
 モノアイソトピック質量: 9108.6874 g/mol
 LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1823.7 (最も豊富)
 HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI AWLVRRGGQEPGQEP
 KEASELSTAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSP のアミノ酸配
 列は、配列番号129を有する

30

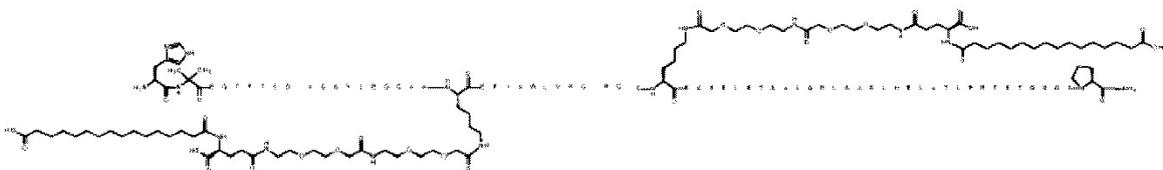
【0280】

化合物0072

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K ([2-[2-[2-[[2-
 - [2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノ
 イルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]ア
 ミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-EFIAWLVRRGG-K ([2-[2-
 [2-[[2- [2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペン
 タデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]ア
 セチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-EASELSTAALGRL
 SAELHELATLPR TETGSG SP-アミド

40

【化29】



C₃₆₇H₅₉₃N₉₃O₁₂₄
 計算分子量(平均): 8292.1840 g/mol
 モノアイソトピック質量: 8287.2955 g/mol

50

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1659.27 (最も豊富)
HXEGTFTSDVSSYLEGQAARKEFI AWLVRGRGGKEASELS
TAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号
130を有する

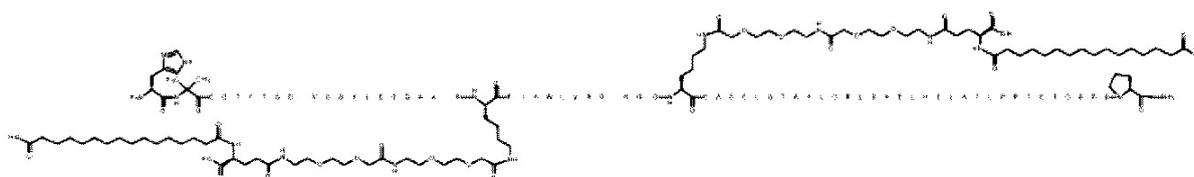
【0281】

化合物0073

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAR-K ([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-FIAWLVRGRGG-K ([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP-アミド

10

【化30】



20

C₃₆₈H₅₉₈N₉₆O₁₂₂

計算分子量 (平均) : 8319.2557 g/mol

モノアイソトピック質量 : 8314.3540 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1664.69 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEGQAARKFIAWLVRGRGGKEASELS
TAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号
131を有する

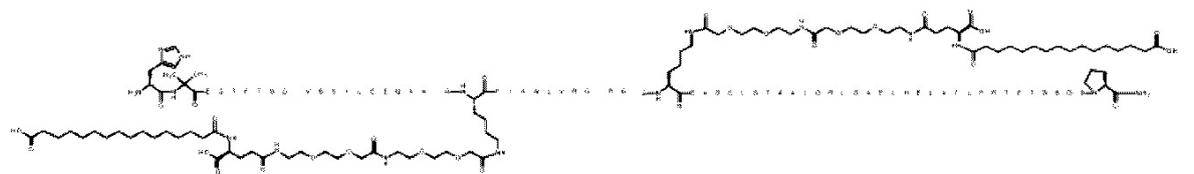
【0282】

化合物0074

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K ([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-FIAWLVRGRGG-K ([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP-アミド

30

【化31】



40

C₃₇₁H₆₀₂N₉₆O₁₂₄

計算分子量 (平均) : 8391.3184 g/mol

モノアイソトピック質量 : 8386.3752 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1679.1 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRGGKEASELS

50

TAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号132を有する

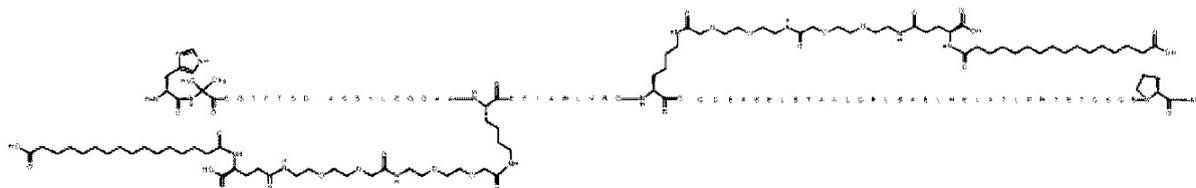
【0283】

化合物0075

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-
- [2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-EFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-
2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-GGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP-アミド

10

【化32】



$C_{363}H_{584}N_{90}O_{124}$

20

計算分子量(平均): 8193.0497 g/mol

モノアイソトピック質量: 8188.2159 g/mol

LCMS34: 実測値($M+5H$)⁵⁺ 1639.45 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEGQAARKFIAWLVRGKGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号133を有する

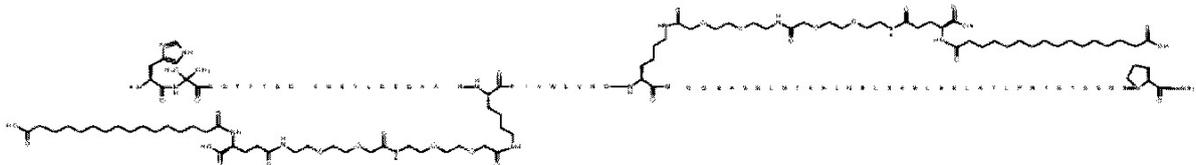
【0284】

化合物0076

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-
2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-FIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-
2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-GGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP-アミド

30

【化33】



40

$C_{367}H_{593}N_{93}O_{124}$

計算分子量(平均): 8292.1840 g/mol

モノアイソトピック質量: 8287.2955 g/mol

LCMS34: 実測値($M+5H$)⁵⁺ 1659.48 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGKGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号134を有する

50

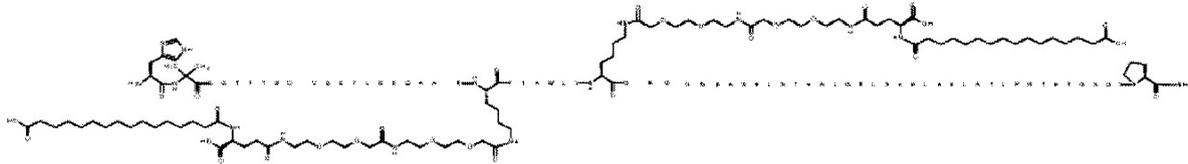
【0285】

化合物0077

H - Aib - EGTFTSDVSSYLEEQAAR - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 5 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - FIAWLV - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 5 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - GRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSP - アミド

10

【化34】



C₃₆₇H₅₉₃N₉₃O₁₂₄

計算分子量 (平均) : 8292.1840 g/mol

モノアイソトピック質量 : 8287.2955 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M + 5H)⁵⁺ + 1659.48 (最も豊富)

20

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVKGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号135を有する

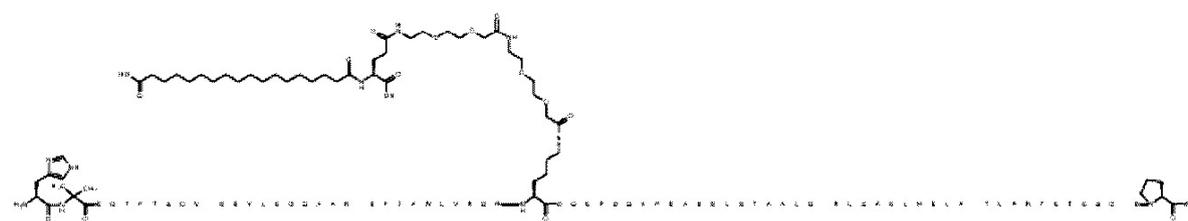
【0286】

化合物0083

H - Aib - EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGR - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - GQEPGQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSP - アミド

30

【化35】



C₃₆₄H₅₈₂N₁₀₀O₁₂₂

計算分子量 (平均) : 8311.1127 g/mol

モノアイソトピック質量 : 8306.2411 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M + 5H)⁵⁺ + 1662.34 (モノアイソトピック)

40

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRKQGEPGQAP EASELSTAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号136を有する

【0287】

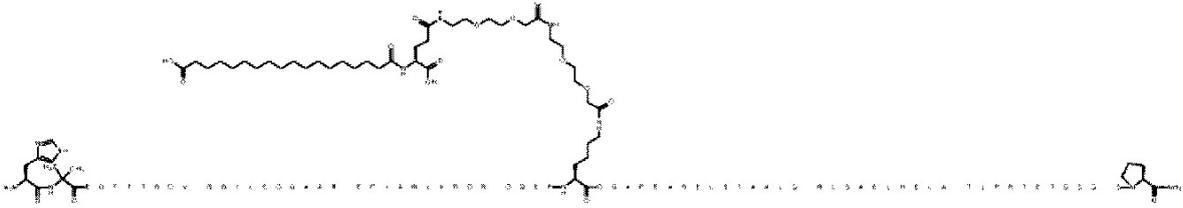
化合物0084

H - Aib - EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEP - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ]

50

アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル])) - GQAP EASELSTAAL
GRLSAELHELATLPRTETGSGSP - アミド

【化36】



C₃₆₄H₅₈₂N₁₀₀O₁₂₂

計算分子量(平均): 8311.1127 g/mol

モノアイソトピック質量: 8306.2411 g/mol

LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1663 (最も豊富)

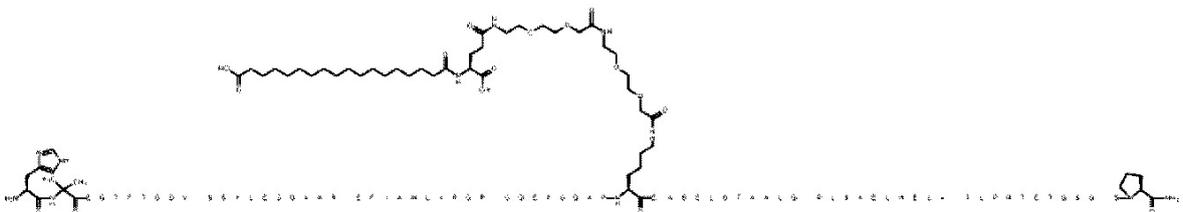
HXEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEPKGQAP
EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSPの amino 酸配列
は、配列番号137を有する

【0288】

化合物0085

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEP
GQAP-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ
-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エ
トキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル])) - EASELSTAAL
GRLSAELHELATLPRTETGSGSP - アミド

【化37】



C₃₆₄H₅₈₂N₁₀₀O₁₂₂

計算分子量(平均): 8311.1127 g/mol

モノアイソトピック質量: 8306.2411 g/mol

LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1662.24 (モノアイソトピック)

HXEGTFTSDVSSYLEEQ AAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ
-4-(15-カルボキシペンタデカノ
イルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]
エトキシ]アセチル])) - FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ
-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)
ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]ア
セチル])) - GEGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGS
GSP - アミド

【0289】

化合物0086

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQ AAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ
-4-(15-カルボキシペンタデカノ
イルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]
エトキシ]アセチル])) - FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ
-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)
ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]ア
セチル])) - GEGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGS
GSP - アミド

10

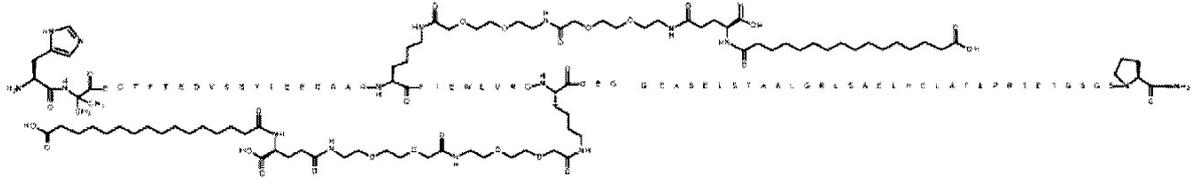
20

30

40

50

【化38】



$C_{374}H_{602}N_{94}O_{129}$

計算分子量(平均): 8479.3341 g/mol

モノアイソトピック質量: 8474.3436 g/mol

LCMS34: 実測値 ($M+5H$)⁵⁺ 1696.69 (最も豊富)

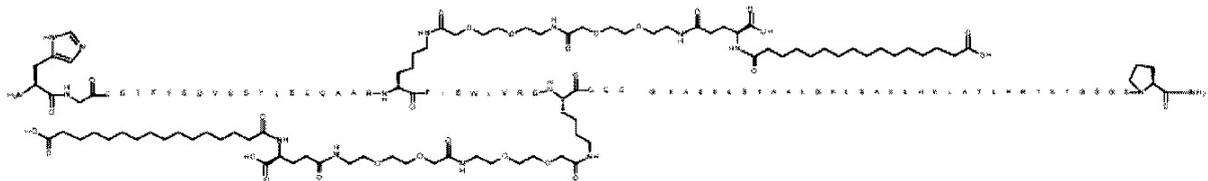
HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGGEGGEASEL
STAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号139を有する

【0290】

化合物0087

HGEGTFTSDVSSYLEEQAAR - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - FIEWLVRG - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - GEGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP - アミド

【化39】



$C_{372}H_{598}N_{94}O_{129}$

計算分子量(平均): 8451.2809 g/mol

モノアイソトピック質量: 8446.3123 g/mol

LCMS34: 実測値 ($M+5H$)⁵⁺ 1691.08 (最も豊富)

HGEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGGEGGEASEL
STAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号140を有する

【0291】

化合物0089

H - Aib - EGTFTSDVSSYLEEQAAR - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - FIEWLVRG - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - GEGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP - アミド

10

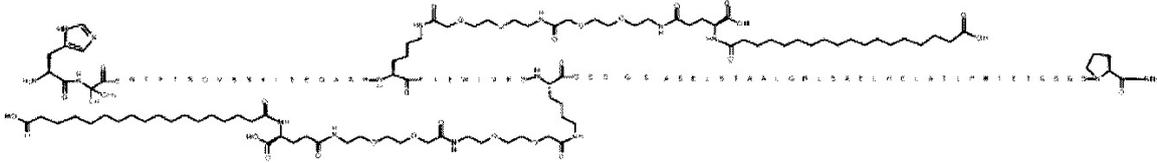
20

30

40

50

【化40】



C₃₇₈H₆₁₀N₉₄O₁₂₉

計算分子量(平均): 8535.4404 g/mol

モノアイソトピック質量: 8530.4062 g/mol

LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1707.9 (最も豊富)

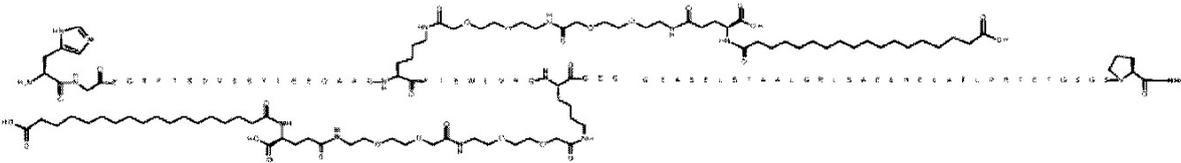
HXEGTFTSDVSSYLEEQARKFIEWLVRGKGGEGGEASEL
STAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号139を有する

【0292】

化合物0090

HGEGTFTSDVSSYLEEQARK([2-[2-[2-[[2-[2-
- [2 - [[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル)]-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[
(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]
)-GEGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP-
アミド

【化41】



C₃₇₆H₆₀₆N₉₄O₁₂₉

計算分子量(平均): 8507.3872 g/mol

モノアイソトピック質量: 8502.3749 g/mol

LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1702.49 (最も豊富)

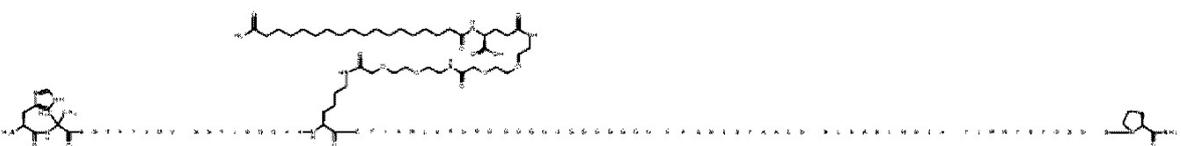
HGEGTFTSDVSSYLEEQARKFIEWLVRGKGGEGGEASEL
STAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号140を有する

【0293】

化合物0092

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-
- [2 - [2 - [[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル)]-EFIWLVRGRGGGGGGGGGGGGEGEASELS
TAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP-アミド

【化42】



C₃₅₂H₅₆₁N₉₉O₁₂₂

10

20

30

40

50

計算分子量 (平均) : 8131.8108 g/mol
 モノアイソトピック質量 : 8127.0737 g/mol
 LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ + 1627.5 (最も豊富)
 HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGGGGGGGGGGGGGGGGGEGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP のアミノ酸配列は、配列番号141を有する

【0294】

化合物0093

H - Aib - EGTFTSDVSSYLEGQAA - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル)) - E F I A W L V R G R G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

10

【化43】



C₃₆₀H₅₇₃N₁₀₃O₁₂₆
 計算分子量 (平均) : 8360.0161 g/mol
 モノアイソトピック質量 : 8355.1596 g/mol
 LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ + 1672.8 (最も豊富)
 HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGGGGGGGGGGGGGGGGGEGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP のアミノ酸配列は、配列番号142を有する

20

【0295】

化合物0094

H - Aib - EGTFTSDVSSYLEGQAA - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル)) - E F I A W L V R G R G G G G G G G G G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

30

【化44】



C₃₄₆H₅₅₃N₉₅O₁₁₈
 計算分子量 (平均) : 7931.6587 g/mol
 モノアイソトピック質量 : 7927.0192 g/mol
 LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ + 1587.2 (最も豊富)
 HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGGGGGGGGGGGGGGGEGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP のアミノ酸配列は、配列番号126を有する

40

【0296】

化合物0095

H - Aib - EGTFTSDVSSYLEGQAA - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル] アミノ] プタノイル] アミノ]

50

エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - E F I A
W L V R G R G G G G G G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R
T E T G S G S P - アミド

【化45】



10

C₃₅₄H₅₆₆N₉₆O₁₁₉

計算分子量(平均): 8070.8536 g/mol

モノアイソトピック質量: 8066.1189 g/mol

LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1615.0 (最も豊富)

H X E G T F T S D V S S Y L E G Q A A K E F I A W L V R G R G G G G G G G G G
E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P のアミノ酸配列
は、配列番号126を有する

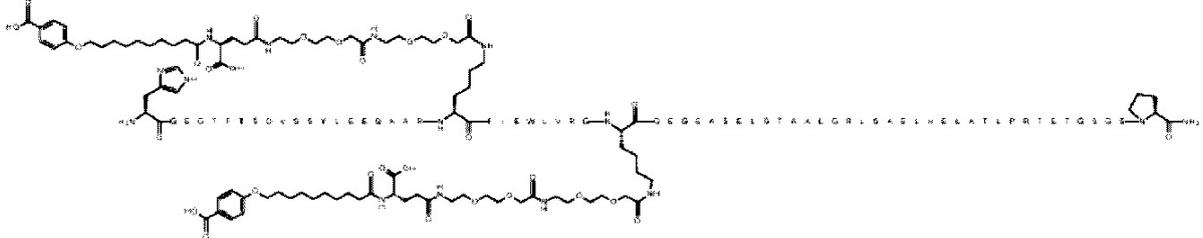
【0297】

化合物0096

H G E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2
- [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [10 - (4 - カルボキシフェノキシ) デ
カノイルアミノ] ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキ
シ] エトキシ] アセチル]) - F I E W L V R G - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2
- [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [10 - (4 - カルボキシフェノキシ) デ
カノイルアミノ] ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキ
シ] エトキシ] アセチル]) - G E G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L
P R T E T G S G S P - アミド

20

【化46】



30

C₃₇₂H₅₈₃N₉₃O₁₃₀

計算分子量(平均): 8438.1545 g/mol

モノアイソトピック質量: 8433.1868 g/mol

LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1688.65 (最も豊富)

H G E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R K F I E W L V R G K G E G E A S E L S
T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P のアミノ酸配列は、配列番号
143を有する

40

【0298】

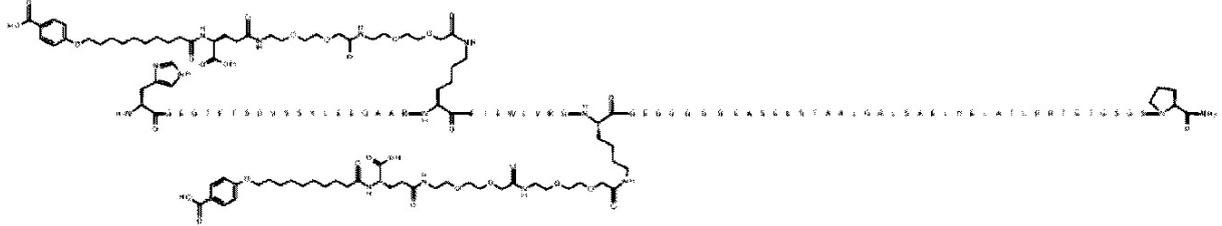
化合物0097

H G E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2
- [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [10 - (4 - カルボキシフェノキシ) デ
カノイルアミノ] ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキ
シ] エトキシ] アセチル]) - F I E W L V R G - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2
- [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [10 - (4 - カルボキシフェノキシ) デ

50

カノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル)] - GEGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP - アミド

【化47】



10

C380H595N97O134

計算分子量(平均): 8666.3598 g/mol

モノアイソトピック質量: 8661.2726 g/mol

LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1734.26 (最も豊富)

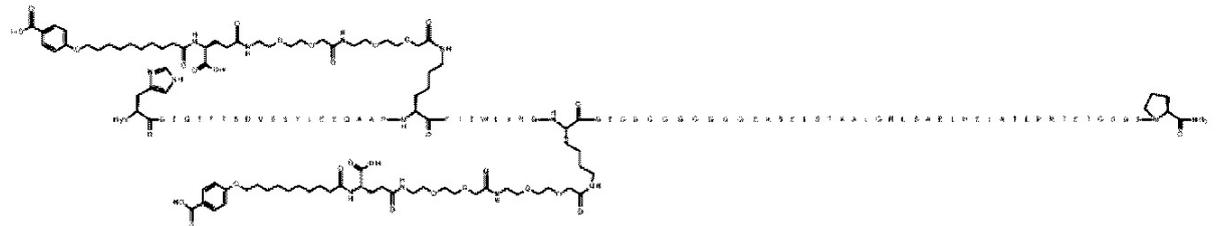
HGEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSPの amino 酸配列は、配列番号144を有する

【0299】

化合物0098

HGEGTFTSDVSSYLEEQAAR - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - [10 - (4 - カルボキシフェノキシ)デカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル)] - FIEWLVRG - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - [10 - (4 - カルボキシフェノキシ)デカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル)] - GEGGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP - アミド

【化48】



30

C388H607N101O138

計算分子量(平均): 8894.5651 g/mol

モノアイソトピック質量: 8889.3585 g/mol

LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1779.88 (最も豊富)

HGEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGGGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSPの amino 酸配列は、配列番号145を有する

【0300】

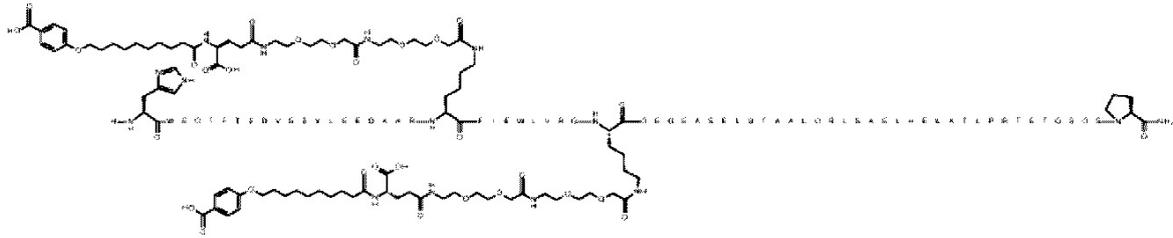
化合物0099

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - [10 - (4 - カルボキシフェノキシ)デカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル)] - FIEWLVRG - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - [10 - (4 - カルボキシフェノキシ)デ

50

カノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル)] - GEGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSP - アミド

【化49】



10

C381H590N94O130

計算分子量(平均): 8567.3131 g/mol

モノアイソトピック質量: 8562.2446 g/mol

LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1714.46 (最も豊富)

HWEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGEGEASELS TAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号146を有する

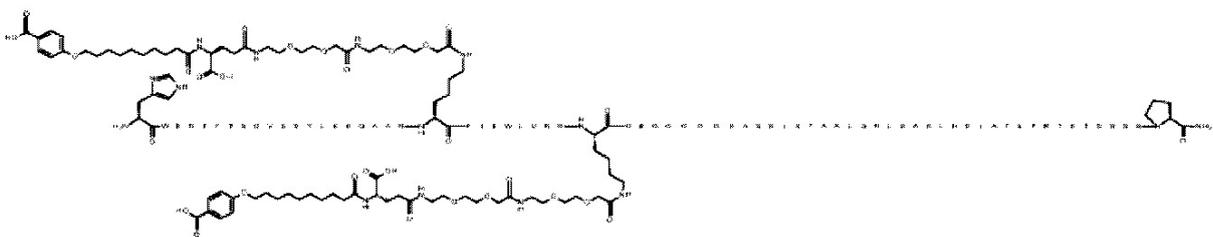
【0301】

化合物0100

20

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - [10 - (4 - カルボキシフェノキシ)デカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル)] - FIEWLVRG - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - [10 - (4 - カルボキシフェノキシ)デカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル)] - GEGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSP - アミド

【化50】



30

C389H602N98O134

計算分子量(平均): 8795.5184 g/mol

モノアイソトピック質量: 8790.3305 g/mol

LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1760.08 (最も豊富)

HWEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGEGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号147を有する

【0302】

化合物0101

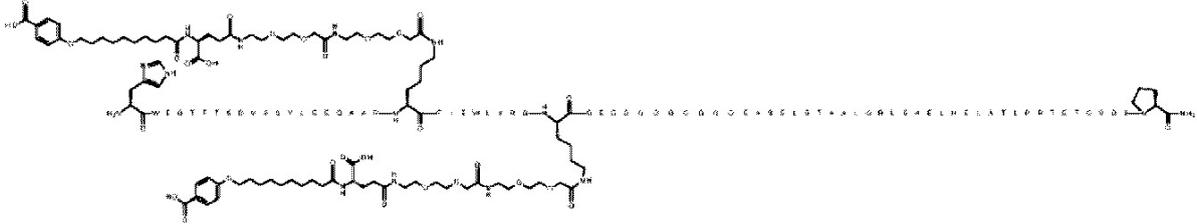
40

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - [10 - (4 - カルボキシフェノキシ)デカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル)] - FIEWLVRG - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - [10 - (4 - カルボキシフェノキシ)デ

50

カノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル)] - GEGGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP - アミド

【化51】



10

C₃₉₇H₆₁₄N₁₀₂O₁₃₈

計算分子量(平均): 9023.7237 g/mol

モノアイソトピック質量: 9018.4163 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1805.49 (最も豊富)

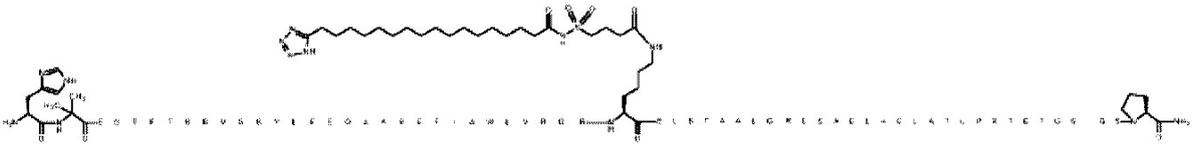
HWEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGE GGGGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号148を有する

【0303】

化合物0102

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K(4-[17-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘプタデカノイルスルファモイル]ブタノイル)-ELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-アミド

【化52】



20

C₃₁₁H₄₉₉N₈₉O₉₈S

計算分子量(平均): 7084.8923 g/mol

モノアイソトピック質量: 7080.6520 g/mol

LCMS01: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1418 (最も豊富)

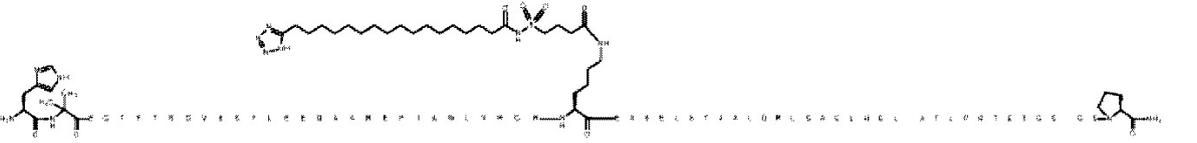
HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号149を有する

【0304】

化合物0103

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K(4-[17-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘプタデカノイルスルファモイル]ブタノイル)-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-アミド

【化53】



30

C₃₂₂H₅₁₆N₉₂O₁₀₄S

計算分子量(平均): 7372.1614 g/mol

モノアイソトピック質量: 7367.7637 g/mol

40

50

LCMS01 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1475 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFI AWLV RGRKEASELSTA
ALGRLSAELHELATLPRTE T GSGSP のアミノ酸配列は、配列番号 15
0 を有する

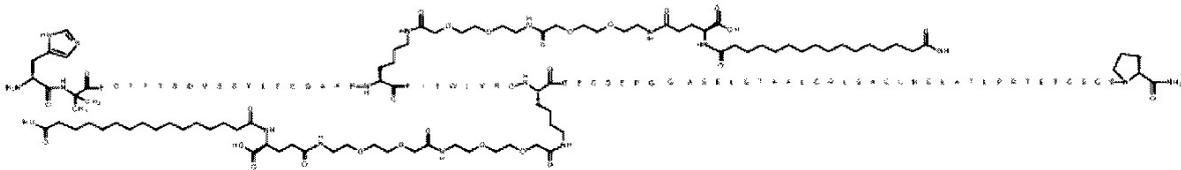
【0305】

化合物 0105

H - Aib - EG T F T S D V S S Y L E E Q A A R - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノ
イルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ]
エトキシ] アセチル]) - F I E W L V R G - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ)
ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] ア
セチル]) - G E G Q E P G G A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E
T G S G S P - アミド

10

【化54】



20

C₃₈₆H₆₂₀N₉₈O₁₃₃

計算分子量 (平均) : 8761.6298 g/mol

モノアイソトピック質量 : 8756.4764 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1753.31 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLV R G K G E G Q E P G G A
S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P のアミノ酸配列は、
配列番号 151 を有する

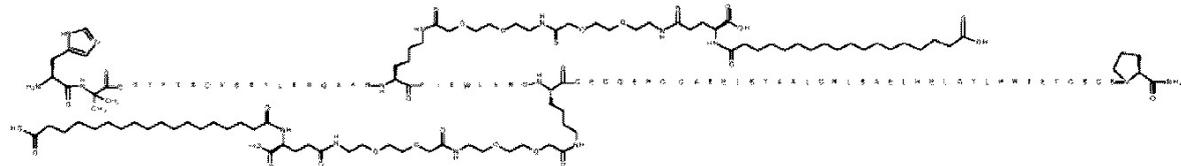
【0306】

化合物 0106

H - Aib - EG T F T S D V S S Y L E E Q A A R - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノ
イルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ]
エトキシ] アセチル]) - F I E W L V R G - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ)
ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] ア
セチル]) - G E G Q E P G G A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E
T G S G S P - アミド

30

【化55】



40

C₃₉₀H₆₂₈N₉₈O₁₃₃

計算分子量 (平均) : 8817.7361 g/mol

モノアイソトピック質量 : 8812.5390 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1764.33 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLV R G K G E G Q E P G G A

50

SELSTAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSPのアミノ酸配列は、
配列番号151を有する

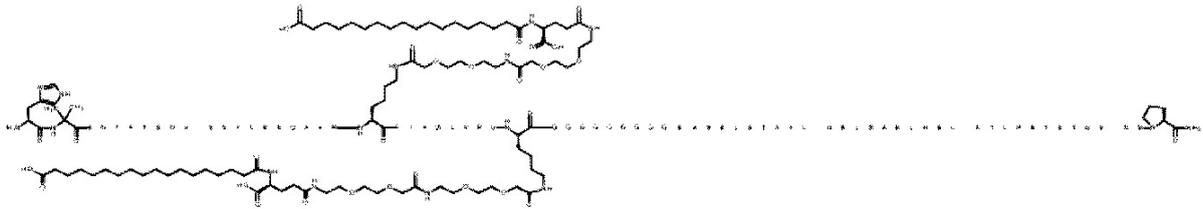
【0307】

化合物0109

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - F I A W L V R G - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - G G G G G G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

10

【化56】



20

C 3 8 3 H 6 1 9 N 9 9 O 1 3 0

計算分子量(平均): 8690.5983 g/mol

モノアイソトピック質量: 8685.4869 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1738.9 (最も豊富)

H X E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R K F I A W L V R G K G G G G G G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P のアミノ酸配列は、配列番号152を有する

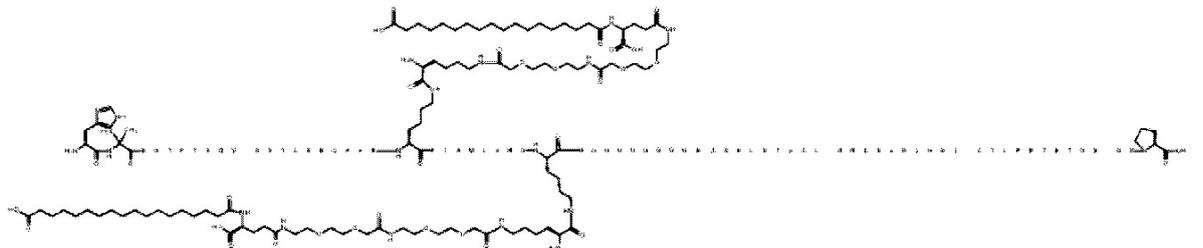
【0308】

化合物0110

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R - K ([(2 S) - 2 - アミノ - 6 - [[2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]) - F I A W L V R G - K ([(2 S) - 2 - アミノ - 6 - [[2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]) - G G G G G G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

30

【化57】



40

C 3 9 5 H 6 4 3 N 1 0 3 O 1 3 2

計算分子量(平均): 8946.9428 g/mol

モノアイソトピック質量: 8941.6768 g/mol

50

LCMS34 : 実測値 (M + 5H)⁵⁺ + 1790.3 (最も豊富)
 HXEGTFTSDVSSYLEEQAAARKFIAWLVRGKGGGGGGGGG
 EASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSPのアミノ酸配列
 は、配列番号152を有する

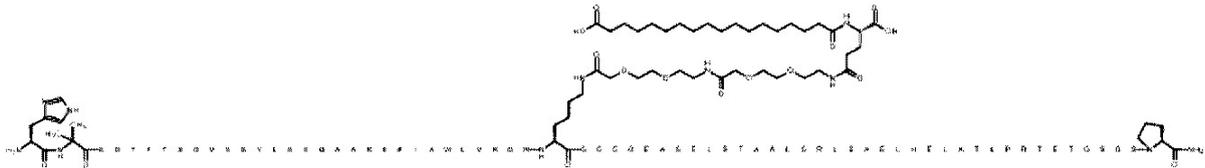
【0309】

化合物0111

H - Aib - EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGR - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP - アミド

10

【化58】



C₃₄₃H₅₅₀N₉₄O₁₁₆

20

計算分子量 (平均) : 7846.5973 g/mol

モノアイソトピック質量 : 7842.0028 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M + 5H)⁵⁺ + 1570.22 (最も豊富)
 HXEGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGRKGGGGGEASE
 LSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列
 番号153を有する

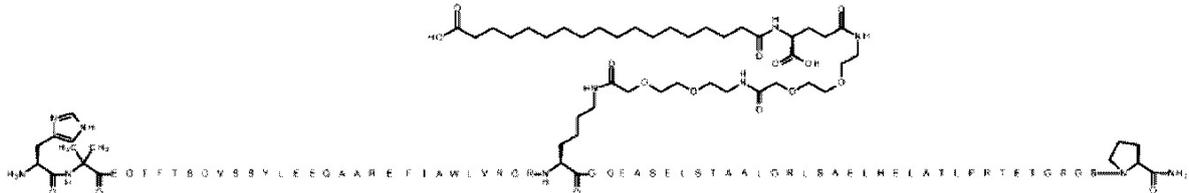
【0310】

化合物0114

H - Aib - EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGR - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP - アミド

30

【化59】



40

C₃₃₉H₅₄₄N₉₂O₁₁₄

計算分子量 (平均) : 7732.4947 g/mol

モノアイソトピック質量 : 7727.9599 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M + 5H)⁵⁺ + 1547.4 (最も豊富)
 HXEGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGRKGGGEASELS
 TAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号
 154を有する

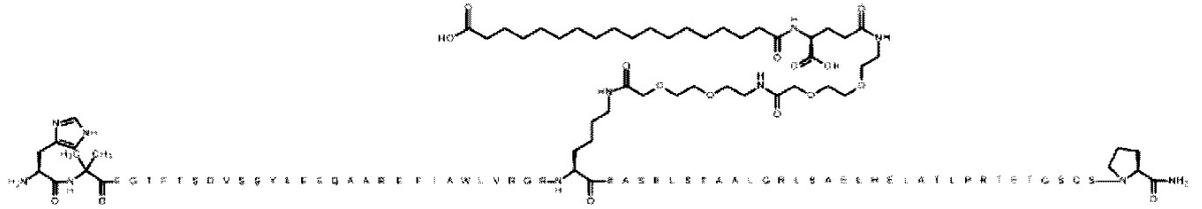
【0311】

化合物0115

H - Aib - EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGR - K ([

50

2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド
 【化 6 0】



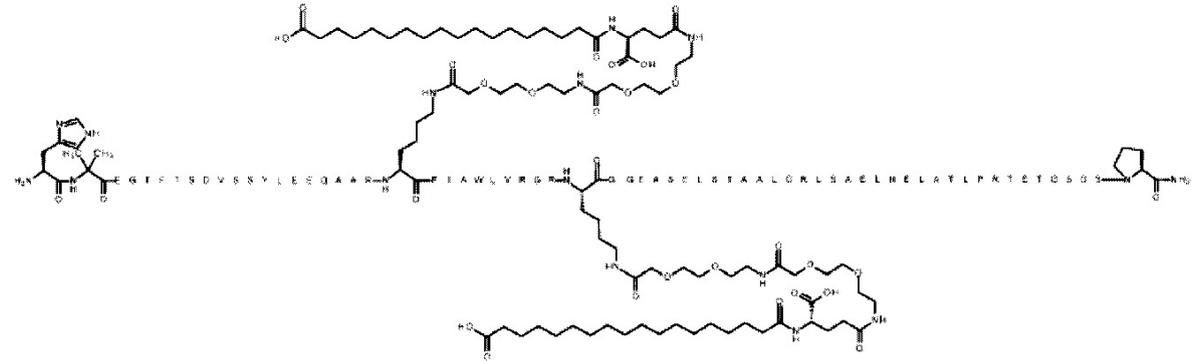
10

C₃₃₅H₅₃₈N₉₀O₁₁₂
 計算分子量 (平均) : 7618.3920 g/mol
 モノアイソトピック質量 : 7613.9169 g/mol
 LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ + 1524.6 (最も豊富)
 HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKEASELSTALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号150を有する
 【0312】

20

化合物 0 1 1 6
 H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - F I A W L V R G R - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド
 【化 6 1】

30



40

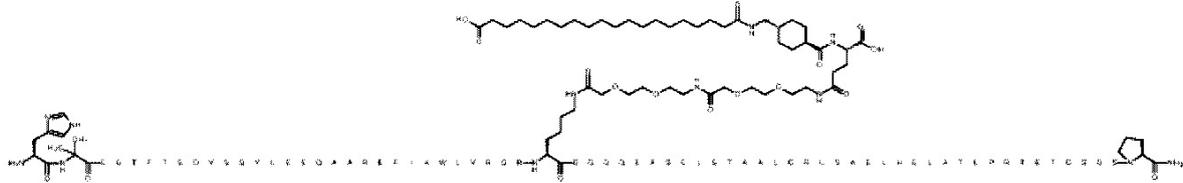
C₃₇₅H₆₁₀N₉₆O₁₂₄
 計算分子量 (平均) : 8447.4247 g/mol
 モノアイソトピック質量 : 8442.4378 g/mol
 LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ + 1690.3 (最も豊富)
 HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRKGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号155を有する
 【0313】

化合物 0 1 2 0
 H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R E F I A W L V R G R - K ([

50

2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル] アミノ] ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

【化62】



10

C₃₅₃H₅₆₇N₉₅O₁₁₇

計算分子量 (平均) : 8013.8454 g/mol

モノアイソトピック質量 : 8009.1338 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1603.63 (最も豊富)

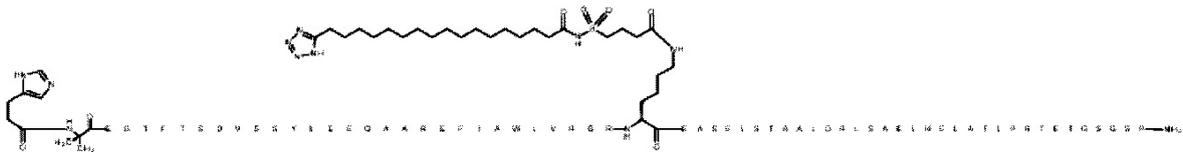
HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号153を有する

【0314】

化合物0124

Imp - Aib - EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR - K (4 - [17 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ヘプタデカノイルスルファモイル] ブタノイル) - EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP - アミド

【化63】



30

C₃₂₂H₅₁₅N₉₁O₁₀₄S

計算分子量 (平均) : 7357.1468 g/mol

モノアイソトピック質量 : 7352.7528 g/mol

LCMS01 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1472 (最も豊富)

XXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号156を有する

【0315】

化合物0125

H - Aib - EGTFTSDVSSYLEEQAAR - K (4 - [17 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ヘプタデカノイルスルファモイル] ブタノイル) - FIAWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP - アミド

【化64】



50

C₃₁₉H₅₁₂N₉₂O₁₀₂S

計算分子量 (平均) : 7300.0988 g/mol

モノイソトピック質量 : 7295.7426 g/mol

LCMS01 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1461 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRGEASELSTALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号157を有する

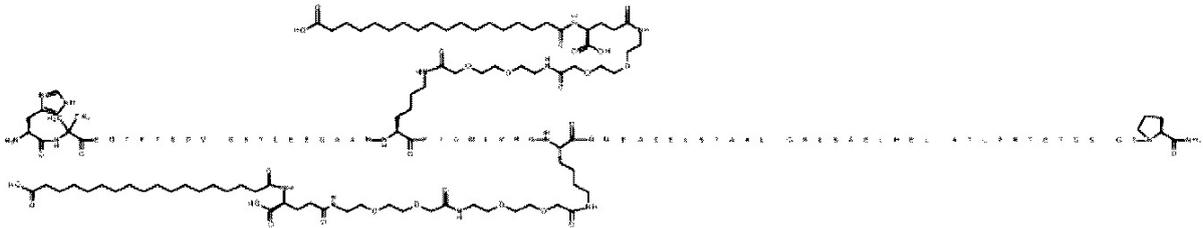
【0316】

化合物0127

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-FIAWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP-アミド

10

【化65】



20

C₃₆₉H₅₉₈N₉₂O₁₂₃

計算分子量 (平均) : 8291.2390 g/mol

モノイソトピック質量 : 8286.3367 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1659.1 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGKGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号158を有する

30

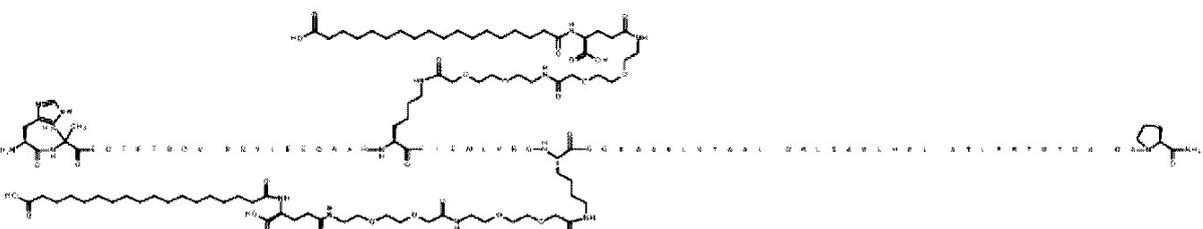
【0317】

化合物0128

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP-アミド

40

【化66】



C₃₇₁H₆₀₀N₉₂O₁₂₅

50

計算分子量 (平均) : 8349.2751 g/mol

モノイソトピック質量 : 8344.3421 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ + 1670.7 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAARKFIEWLVGRGKGGEASELST
AALGRLSAELHELATLPRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号1
59を有する

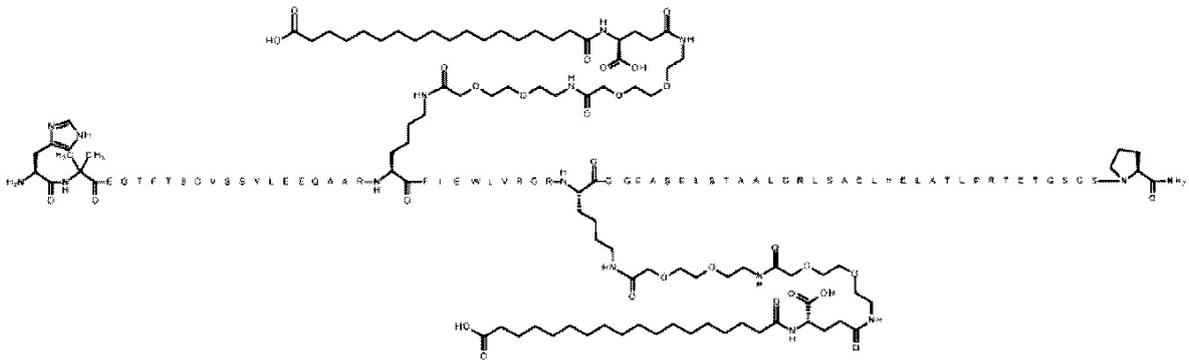
【0318】

化合物0129

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K([2-[2-[2-[[
2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノ
イルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]
エトキシ]アセチル))-FIEWLVGRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-
[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ
)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]
アセチル))-GGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSG
SP-アミド

10

【化67】



20

C377H612N96O126

計算分子量 (平均) : 8505.4608 g/mol

モノイソトピック質量 : 8500.4432 g/mol

LCMS_ZQ : 実測値 (M+5H)⁵⁺ + 1702.0 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAARKFIEWLVGRGRKGGEASELS
TAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号
160を有する

30

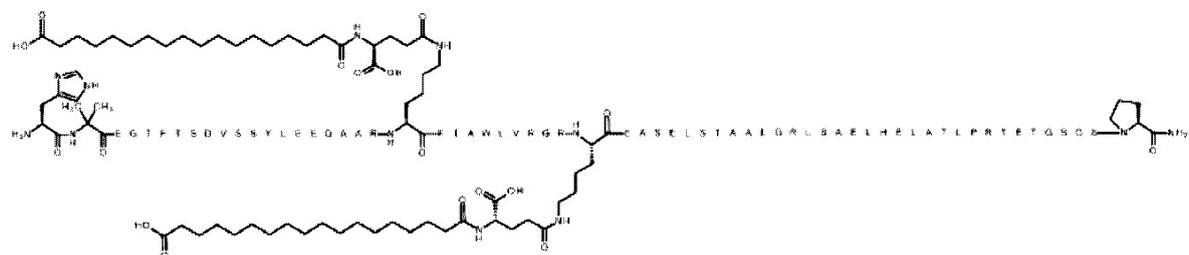
【0319】

化合物0131

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K([(4S)-4-カルボ
キシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル])-FIAWL
VRGR-K([(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルア
ミノ)ブタノイル])-EASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETG
SGSP-アミド

40

【化68】



50

C₃₄₇H₅₆₀N₉₀O₁₁₀

計算分子量 (平均) : 7752.6963 g/mol

モノアイソトピック質量 : 7748.0993 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M + 5H)⁵⁺ 1551.6 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRKEASELSTALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号161を有する

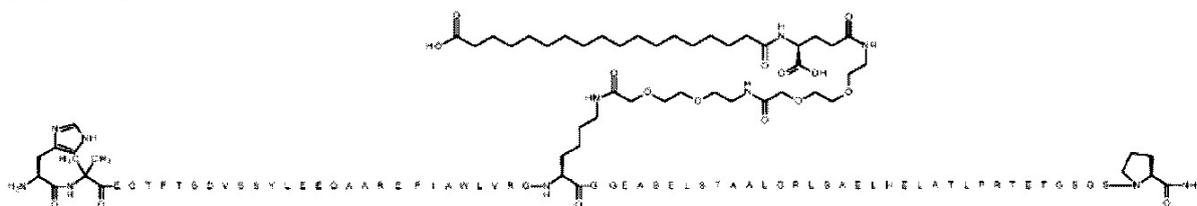
【0320】

化合物0132

H - Aib - EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG - K ([2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - GG EASELSTAAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP - アミド

10

【化69】



20

C₃₃₃H₅₃₂N₈₈O₁₁₃

計算分子量 (平均) : 7576.3090 g/mol

モノアイソトピック質量 : 7571.8588 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M + 5H)⁵⁺ 1516.11 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGKGG EASELSTAAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号162を有する

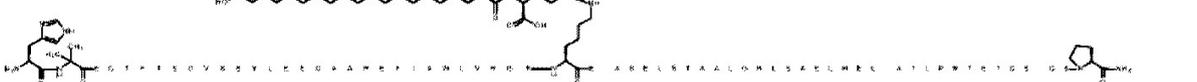
【0321】

化合物0141

H - Aib - EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR - K ([(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) ブタノイル]) - EASELSTAAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP - アミド

30

【化70】



C₃₂₅H₅₂₀N₈₈O₁₀₆

計算分子量 (平均) : 7356.1323 g/mol

モノアイソトピック質量 : 7351.8005 g/mol

LCMS01 : 実測値 (M + 5H)⁵⁺ 1472 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKEASELSTALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号150を有する

【0322】

化合物0142

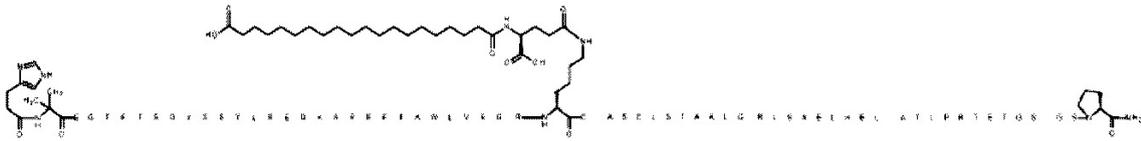
Imp - Aib - EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR - K ([(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) ブタノイル]) - EASELSTAAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP - ア

40

50

ミド

【化71】

C₃₂₅H₅₁₉N₈₇O₁₀₆

計算分子量(平均): 7341.1177 g/mol

モノアイソトピック質量: 7336.7896 g/mol

LCMS01: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1469 (最も豊富)

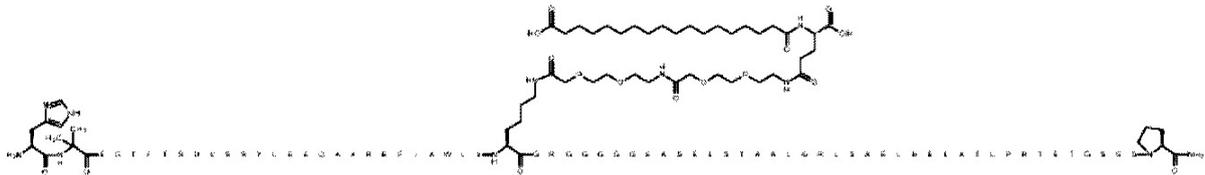
XXEGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGRKEASELSTAA
 ALGRLSAELHELATLPRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号156を有する。

【0323】

化合物0144

H - Aib - EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWL - K ([2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - GRGGGGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP - アミド

【化72】

C₃₃₉H₅₄₁N₉₁O₁₁₆

計算分子量(平均): 7747.4629 g/mol

モノアイソトピック質量: 7742.9232 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1550.39 (最も豊富)

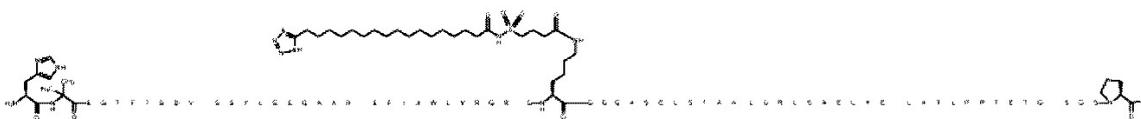
HXEGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLKGRGGGGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号163を有する

【0324】

化合物0145

H - Aib - EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGRG - K (4 - [17 - (1H - テトラゾール - 5 - イル)ヘプタデカノイルスルファモイル]ブタノイル) - GGGASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP - アミド

【化73】

C₃₂₅H₅₂₁N₉₅O₁₀₅S

計算分子量(平均): 7471.2527 g/mol

モノアイソトピック質量: 7466.8070 g/mol

LCMS01: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1495 (最も豊富)

10

20

30

40

50

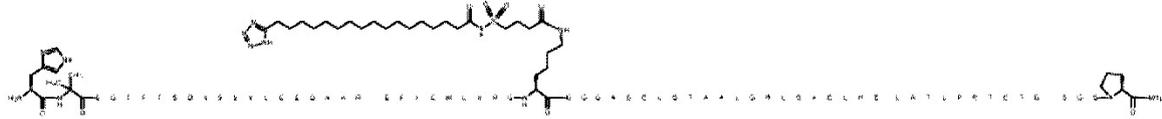
HXEGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGRGKGGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号164を有する

【0325】

化合物0146

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIEWLVRG-K(4-[17-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘプタデカノイルスルファモイル]ブタノイル)-GGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP-アミド

【化74】



10

C319H508N90O105S

計算分子量(平均): 7316.0518 g/mol

モノアイソトピック質量: 7311.6899 g/mol

LCMS01: 実測値(M+5H)⁵⁺+1464(最も豊富)

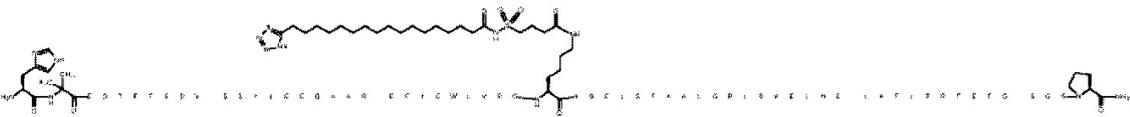
HXEGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIEWLVRGKGGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号165を有する

【0326】

化合物0147

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIEWLVRG-K(4-[17-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘプタデカノイルスルファモイル]ブタノイル)-ASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP-アミド

【化75】



20

30

C313H499N87O102S

計算分子量(平均): 7144.8979 g/mol

モノアイソトピック質量: 7140.6255 g/mol

LCMS01: 実測値(M+5H)⁵⁺+1430(最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIEWLVRGKASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号166を有する。

【0327】

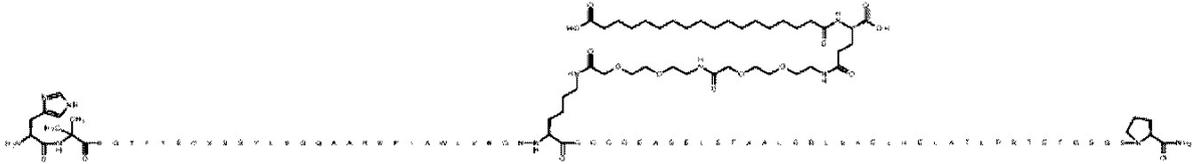
化合物0151

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP-アミド

40

50

【化76】



C₃₄₀H₅₄₆N₉₄O₁₁₄

計算分子量(平均): 7774.5346 g/mol

モノアイソトピック質量: 7769.9817 g/mol

LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1555.81 (最も豊富)

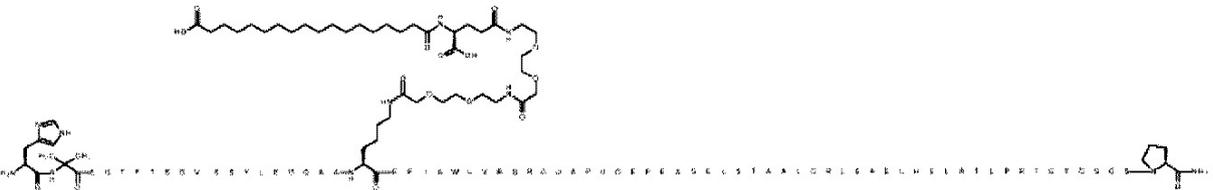
HXEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASE
LSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列
番号167を有する。

【0328】

化合物0156

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-
- [2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイ
ルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エ
トキシ]アセチル))-EFIAWLVRGRGQAPGQPEASELSTAALG
RLSAELHELATLPRRTETGSGSP-アミド

【化77】



C₃₅₈H₅₇₀N₉₆O₁₂₁

計算分子量(平均): 8154.9270 g/mol

モノアイソトピック質量: 8150.1400 g/mol

LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1631.04 (モノアイソトピック)

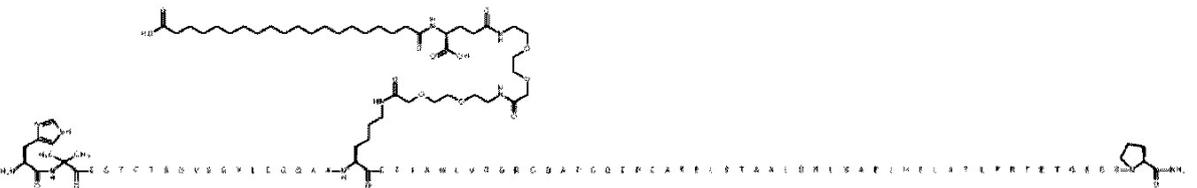
HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGQAPGQPEE
ASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSPのアミノ酸配列は
、配列番号168を有する

【0329】

化合物0157

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-
- [2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(19-カルボキシノナデカノイル
アミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エ
トキシ]アセチル))-EFIAWLVRGRGQAPGQPEASELSTAALGR
LSAELHELATLPRRTETGSGSP-アミド

【化78】



C₃₆₀H₅₇₄N₉₆O₁₂₁

10

20

30

40

50

計算分子量 (平均) : 8182.9802 g/mol

モノアイソトピック質量 : 8178.1713 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1636.65 (モノアイソトピック)

HXEGTFTSDVSSYLEGQA AKEFIAWLVRGRGQAPGQEEPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTE TETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号168を有する

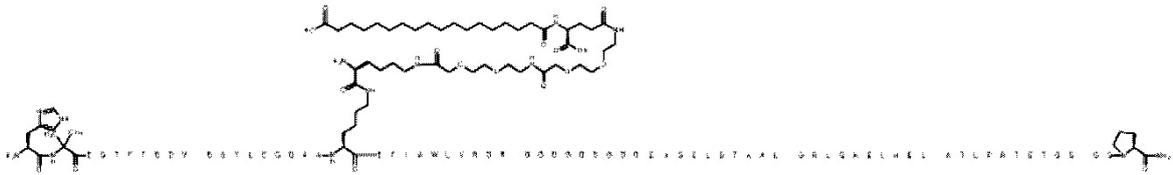
【0330】

化合物0159

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E G Q A A - K ([(2 S) - 2 - アミノ - 6 - [[2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] ヘキサノイル]) - E F I A W L V R G R G G G G G G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

10

【化79】



20

C350H561N97O119

計算分子量 (平均) : 8031.7778 g/mol

モノアイソトピック質量 : 8027.0828 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1607.2 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEGQA AKEFIAWLVRGRGGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTE TETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号126を有する

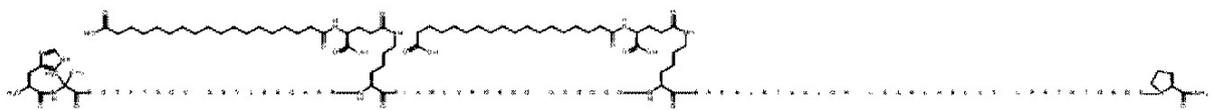
【0331】

化合物0160

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R - K ([(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル]) - F I A W L V R G R G G G G G G G G - K ([(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル]) - E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

30

【化80】



40

C363H584N98O118

計算分子量 (平均) : 8209.1069 g/mol

モノアイソトピック質量 : 8204.2710 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1642.7 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAA RKFIAWLVRGRGGGGGGGGGK EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTE TETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号169を有する

【0332】

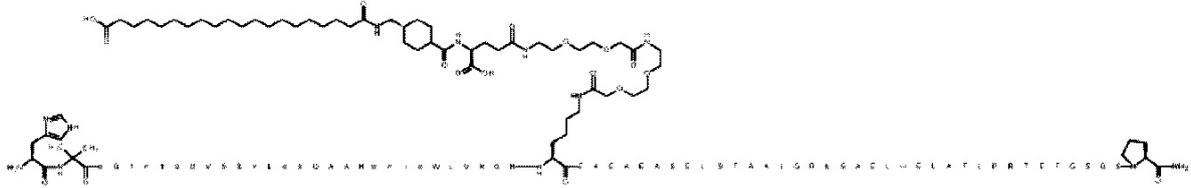
化合物0179

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R E F I E W L V R G R - K ([

50

2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[4 - [(1 9 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル] アミノ] ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - E A E A E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

【化81】



C₃₆₃H₅₈₁N₉₅O₁₂₃

計算分子量 (平均) : 8244.0599 g/mol

モノアイソトピック質量 : 8239.2129 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ + 1648.86 (モノアイソトピック)

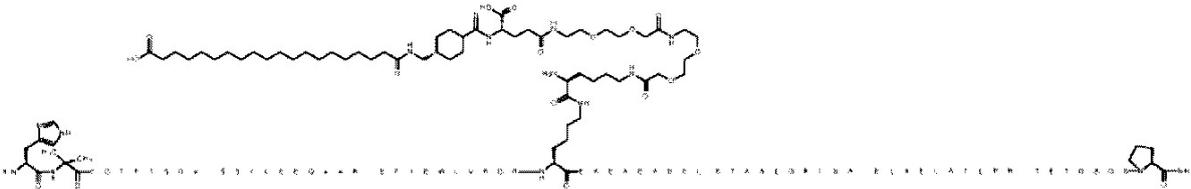
HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGRKEAEAEASE
LSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号170を有する

【0333】

化合物0180

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R E F I E W L V R G R - K ([(2 S) - 2 - アミノ - 6 - [[2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[4 - [(1 9 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル] アミノ] ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] ヘキサノイル]) - E A E A E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

【化82】



C₃₆₉H₅₉₃N₉₇O₁₂₄

計算分子量 (平均) : 8372.2322 g/mol

モノアイソトピック質量 : 8367.3078 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ + 1674.46 (モノアイソトピック)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGRKEAEAEASE
LSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号170を有する

【0334】

化合物0191

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E G Q A A R E F I A W L V R G R G Q E P - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - G Q A P A S R L S T E A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

10

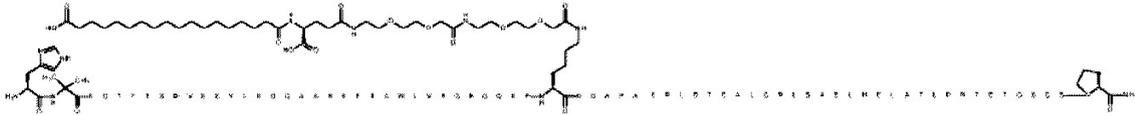
20

30

40

50

【化83】



C₃₆₂H₅₈₂N₁₀₂O₁₁₉

計算分子量(平均): 8267.1065 g/mol

モノアイソトピック質量: 8262.2625 g/mol

LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1653.45 (モノアイソトピック)

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEPKGGQAP
ASRLSTEALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、
配列番号171を有する

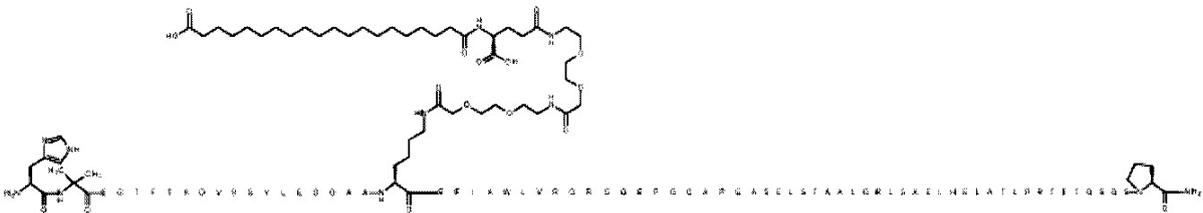
10

【0335】

化合物0202

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-
- [2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(19-カルボキシノナデカノイル
アミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エト
キシ]アセチル))-EFIAWLVRGRGQEPGQAPEASELSTAALGR
LSAELHELATLPRTEETGSGSP-アミド

【化84】



20

C₃₆₀H₅₇₄N₉₆O₁₂₁

計算分子量(平均): 8182.9802 g/mol

モノアイソトピック質量: 8178.1713 g/mol

LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1636.67 (モノアイソトピック)

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGQEPGQAPE
ASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、
配列番号121を有する

30

【0336】

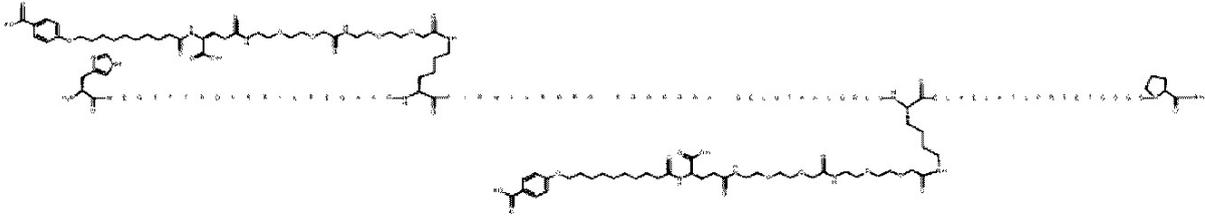
化合物0231

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-
- [2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-[10-(4-カルボキシフェノキシ)デ
カノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキ
シ]エトキシ]アセチル))-FIEWLVRGRGEGGGGGASELSTAALG
RLS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-
4-[10-(4-カルボキシフェノキシ)デカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エ
トキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-ELHEL
ATLPRTEETGSGSP-アミド

40

50

【化85】



C₃₈₇H₆₀₂N₁₀₀O₁₃₁

計算分子量(平均): 8751.5122 g/mol

モノアイソトピック質量: 8746.3519 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1751.09 (最も豊富)

HWEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRRGRGEGGGGGAS
ELSTAALGRLSKELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配
列番号172を有する。

10

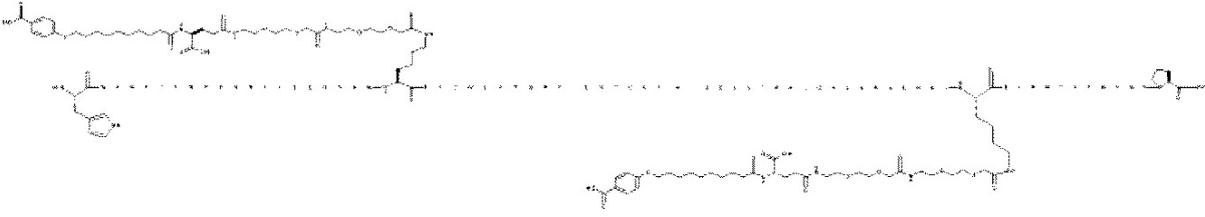
【0337】

化合物0232

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[2-
-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[10-(4-カルボキシフェノキシ)デ
カノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ
シ]エトキシ]アセチル))-FIEWLVRRGRGEGGGGGASELSTAALG
RLSAELHEL-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-
カルボキシ-4-[10-(4-カルボキシフェノキシ)デカノイルアミノ]ブタノイル
]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]))
-TLPRTEETGSGSP-アミド

20

【化86】



C₃₈₇H₆₀₂N₁₀₀O₁₃₁

計算分子量(平均): 8751.5122 g/mol

モノアイソトピック質量: 8746.3519 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1751.17 (最も豊富)

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRRG-K([2-[2-
[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-カルボキシ-4-[10-(4-カルボ
キシフェノキシ)デカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチ
ル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-GEGGGGGASELSTAALG
RLS-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-カルボキシ-
4-[10-(4-カルボキシフェノキシ)デカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エ
トキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]))-ELHEL
ATLPRTEETGSGSP-アミド

30

【0338】

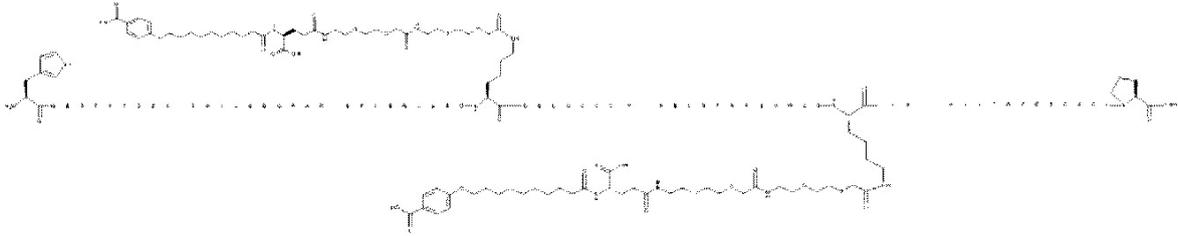
化合物0233

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRRG-K([2-[2-
[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-カルボキシ-4-[10-(4-カルボ
キシフェノキシ)デカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチ
ル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-GEGGGGGASELSTAALG
RLS-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-カルボキシ-
4-[10-(4-カルボキシフェノキシ)デカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エ
トキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]))-ELHEL
ATLPRTEETGSGSP-アミド

40

50

【化87】



C₃₈₆H₅₉₇N₉₇O₁₃₃

計算分子量(平均): 8724.4405 g/mol

モノアイソトピック質量: 8719.2933 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1745.54 (最も豊富)

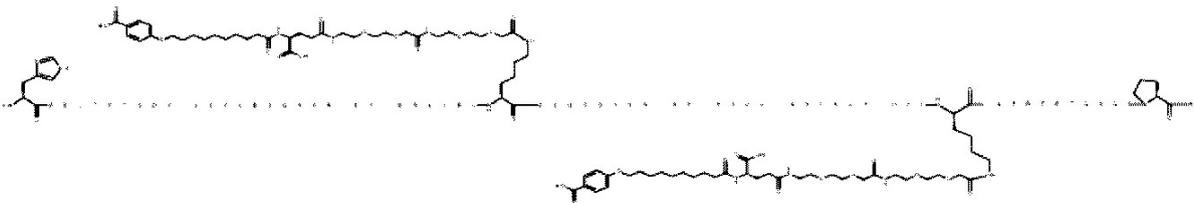
HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLV RGKGEGGGGGAS
ELSTAALGR LSKELHELATLPRTETGSGSPの amino 酸配列は、配
列番号174を有する

【0339】

化合物0234

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLV RG - K ([2 - [2 -
[2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [10 - (4 - カルボ
キシフェノキシ) デカノイルアミノ] ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - GEGGGGGASELSTAALG
RLSAELHEL - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 -
カルボキシ - 4 - [10 - (4 - カルボキシフェノキシ) デカノイルアミノ] ブタノイル
] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル])
- TLPRTETGSGSP - アミド

【化88】



C₃₈₆H₅₉₇N₉₇O₁₃₃

計算分子量(平均): 8724.4405 g/mol

モノアイソトピック質量: 8719.2933 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1745.73 (最も豊富)

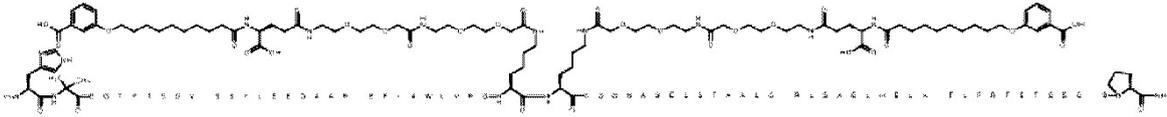
HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLV RGKGEGGGGGAS
ELSTAALGR LSAELHELKTLPR TETGSGSPの amino 酸配列は、配
列番号175を有する。

【0340】

化合物0235

H - A i b - EGTFTSDVSSYLEEQAAREF IAWLV RG - K ([2
- [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [10 - (3
- カルボキシフェノキシ) デカノイルアミノ] ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ
] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - - K ([2 - [2 - [2 - [[2
- [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [10 - (3 - カルボキシフェ
ノキシ) デカノイルアミノ] ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミ
ノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - GGGGASELSTAALGR LSAELH
ELATLPRTETGSGSP - アミド

【化89】



C₃₇₁H₅₈₄N₉₄O₁₂₇

計算分子量(平均): 8393.1603 g/mol

モノアイソトピック質量: 8388.2129 g/mol

LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1678.65 (モノアイソトピック)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFI AWLV RGKKGGGGASEL
STAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSPの amino 酸配列は、配列番
号176を有する。

10

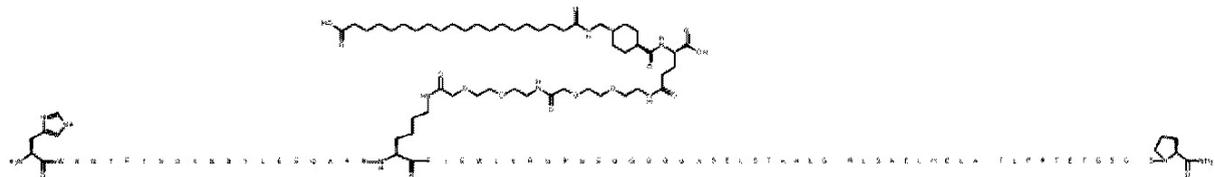
【0341】

化合物0254

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2
- [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[4 - [(19 - カルボキシノナデカノ
イルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ
]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - FIEWLV R
GRGEGGGGGASELSTAALGRLSAELHELATLPR TETGSGS
P - アミド

20

【化90】



C₃₆₁H₅₇₁N₉₇O₁₁₈

計算分子量(平均): 8157.9755 g/mol

モノアイソトピック質量: 8153.1662 g/mol

LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1632.55 (最も豊富)

HWEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLV RGRGEGGGGGAS
ELSTAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSPの amino 酸配列は、配
列番号177を有する。

30

【0342】

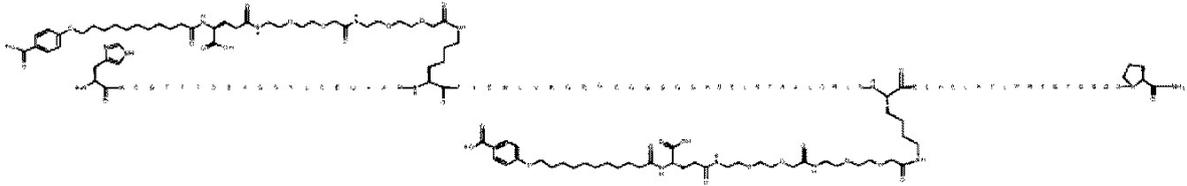
化合物0255

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2
- [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - [11 - (4 - カルボキシフェノキシ)ウ
ンデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エ
トキシ]エトキシ]アセチル]) - FIEWLV RGRGEGGGGGASELSTAA
LGRLS - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキ
シ - 4 - [11 - (4 - カルボキシフェノキシ)ウ
ンデカノイルアミノ]ブタノイル]ア
ミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - E
LHELATLPR TETGSGSP - アミド

40

50

【化91】



$C_{389}H_{606}N_{100}O_{131}$

計算分子量(平均): 8779.5653 g/mol

モノアイソトピック質量: 8774.3832 g/mol

LCMS34: 実測値($M+5H$)⁵⁺ 1756.92 (最も豊富)

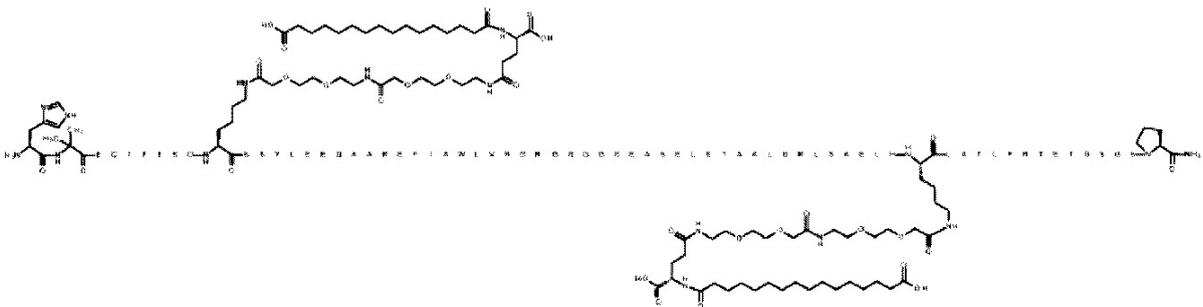
HWEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGRGEGGGGGAS
ELSTAALGRLSKELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配
列番号172を有する。

【0343】

化合物0259

H-Aib-EGTFTSD-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-
(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル
]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル])
-SSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLS
AELH-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-
(4S)-4-カルボキシ
-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エ
トキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) -LATLPRTEETG
SGSP-アミド

【化92】



$C_{372}H_{602}N_{98}O_{126}$

計算分子量(平均): 8463.3413 g/mol

モノアイソトピック質量: 8458.3711 g/mol

LCMS_ZQ: 実測値($M+5H$)⁵⁺ 1693.6 (最も豊富)

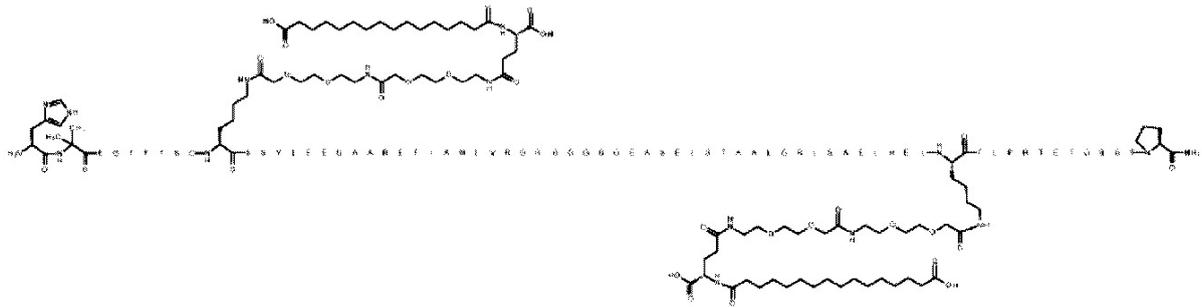
HXEGTFTSDKSSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASE
LSTAALGRLSAELHKLATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列
番号178を有する。

【0344】

化合物0260

H-Aib-EGTFTSD-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-
(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル
]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル])
-SSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLS
AELHEL-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-
(4S)-4-カルボ
キシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ
]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) -TLPRTEETG

SGSP - アミド
【化93】



10

C₃₇₄H₆₀₄N₉₈O₁₂₈

計算分子量(平均): 8521.3774 g/mol

モノアイソトピック質量: 8516.3766 g/mol

LCMS_ZQ: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1705.3 (最も豊富)

HXEGTFTSDKSSYLEEQAAAREFI AWLV RGRGGGGGEASE
LSTAA LGRLSAELHELKTLPR TETGSGSPのアミノ酸配列は、配列
番号179を有する。

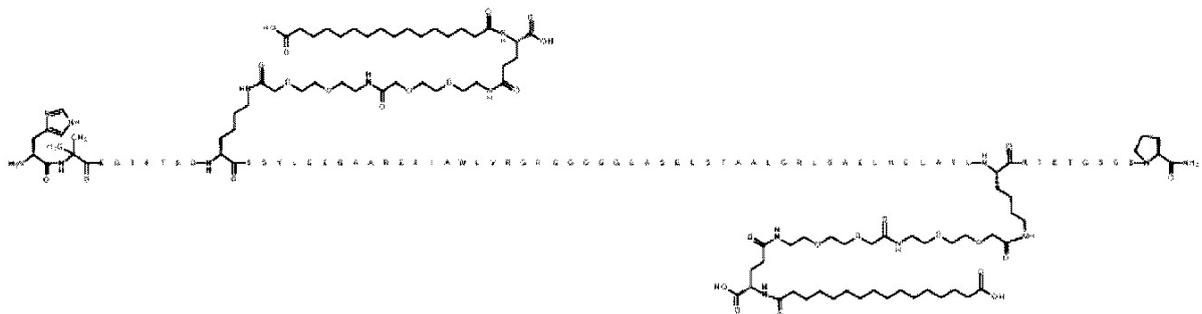
【0345】

化合物0261

20

H - Aib - EGTFTSD - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - S S Y L E E Q A A R E F I A W L V R G R G G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - R T E T G S G S P - アミド

【化94】



30

C₃₇₂H₆₀₂N₉₈O₁₂₈

計算分子量(平均): 8495.3401 g/mol

モノアイソトピック質量: 8490.3610 g/mol

LCMS_ZQ: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1699.9 (最も豊富)

HXEGTFTSDKSSYLEEQAAAREFI AWLV RGRGGGGGEASE
LSTAA LGRLSAELHELATLKRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列
番号180を有する。

【0346】

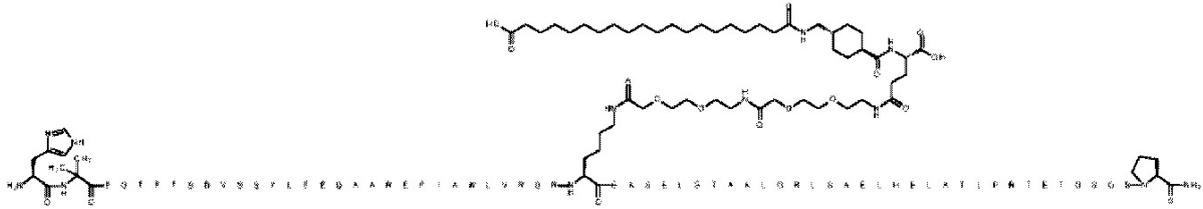
化合物0263

40

H - Aib - EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFI AWLV RGR - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル] アミノ]

50

〕ブタノイル〕アミノ〕エトキシ〕エトキシ〕アセチル〕アミノ〕エトキシ〕エトキシ〕アセチル〕) - E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P
 - アミド
 【化95】



10

C₃₄₅H₅₅₅N₉₁O₁₁₃
 計算分子量(平均): 7785.6401 g/mol
 モノアイソトピック質量: 7781.0480 g/mol
 LCMS_ZQ: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1558.2 (最も豊富)
 HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKEASELSTAA
 ALGRLSAELHELATLPRTE TETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号15
 0を有する。

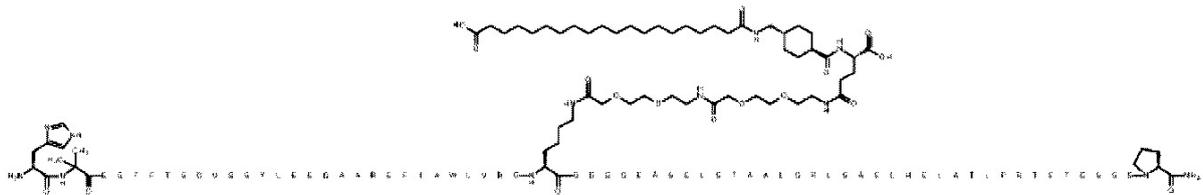
【0347】

化合物0264

20

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R E F I A W L V R G - K ([2
 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S
 G S P - アミド

【化96】



30

C₃₄₇H₅₅₅N₉₁O₁₁₆
 計算分子量(平均): 7857.6597 g/mol
 モノアイソトピック質量: 7853.0327 g/mol
 LCMS_ZQ: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1572.5 (最も豊富)
 HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGKGGGGGEASEL
 STAALGRLSAELHELATLPRTE TETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番
 号181を有する。

【0348】

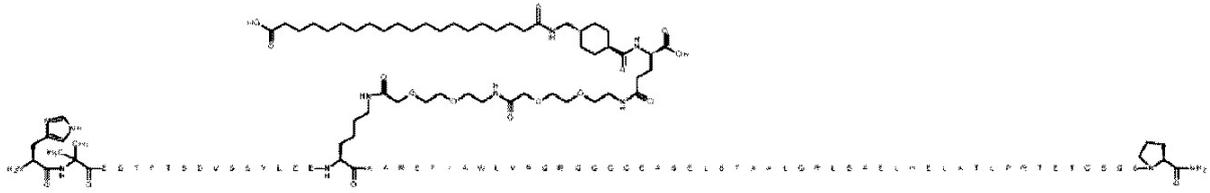
化合物0265

40

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E E - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2
 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[4 - [(19 - カルボキシノナデカノ
 イルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキ
 シ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - A A R E F I A
 W L V R G R G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S
 G S P - アミド

50

【化97】



C₃₄₈H₅₅₉N₉₃O₁₁₅

計算分子量(平均): 7885.7162 g/mol

モノアイソトピック質量: 7881.0752 g/mol

LCMS_ZQ: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1577.9 (最も豊富)

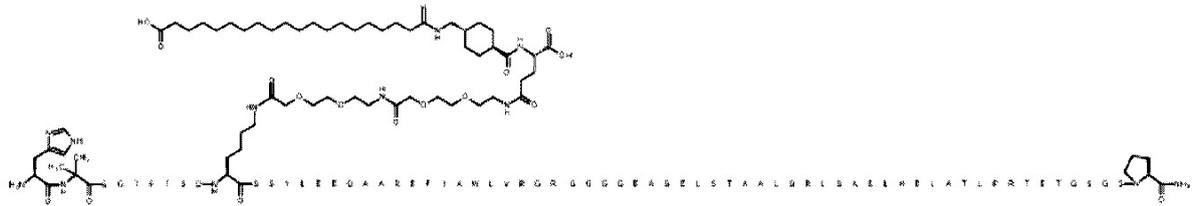
HXEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIAWLVRGRGGGGGEASEL
STAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番
号182を有する。

【0349】

化合物0266

H-Aib-EGTFTSD-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサノール]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル)]-SSYLEEQAAREFIA
WLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP-アミド

【化98】



C₃₄₈H₅₅₈N₉₄O₁₁₆

計算分子量(平均): 7914.7143 g/mol

モノアイソトピック質量: 7910.0654 g/mol

LCMS_ZQ: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1583.9 (最も豊富)

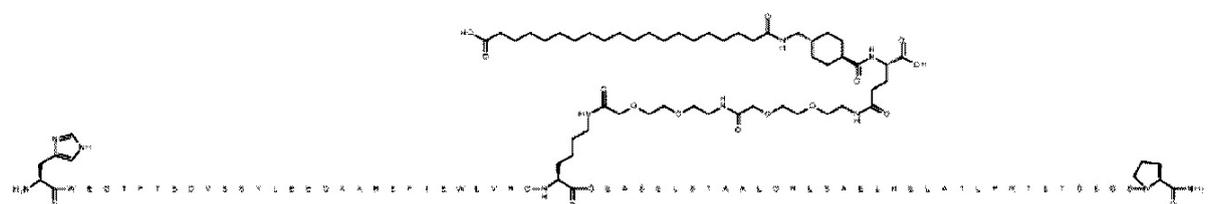
HXEGTFTSDKSSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASEL
STAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番
号183を有する。

【0350】

化合物0267

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサノール]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル)]-GEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP-アミド

【化99】



10

20

30

40

50

C₃₅₀H₅₅₁N₈₉O₁₁₅

計算分子量 (平均) : 7845.6472 g/mol

モノアイソトピック質量 : 7841.0003 g/mol

LCMS_ZQ : 実測値 (M + 5H)⁵⁺ 1570.1 (最も豊富)

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGKGEASELSTAA
ALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号18
4を有する。

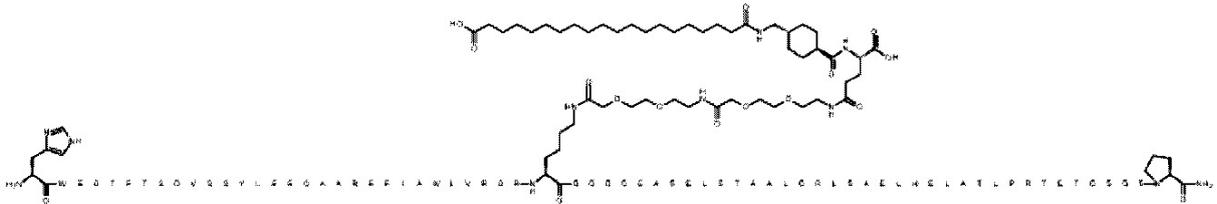
【0351】

化合物0268

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR - K ([2 - [2
- [2 - [[2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[4 - [(19 -
カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノ
イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル
]) - GGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP
- アミド

10

【化100】



20

C₃₆₀H₅₇₀N₉₆O₁₁₇

計算分子量 (平均) : 8114.9508 g/mol

モノアイソトピック質量 : 8110.1604 g/mol

LCMS_ZQ : 実測値 (M + 5H)⁵⁺ 1624.0 (最も豊富)

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASE
LSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列
番号185を有する。

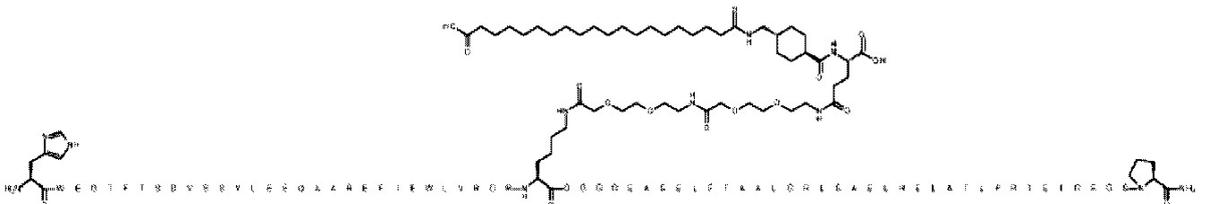
【0352】

化合物0269

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGR - K ([2 - [2
- [2 - [[2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[4 - [(19 -
カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノ
イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル
]) - GGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP
- アミド

30

【化101】



40

C₃₆₂H₅₇₂N₉₆O₁₁₉

計算分子量 (平均) : 8172.9869 g/mol

モノアイソトピック質量 : 8168.1658 g/mol

LCMS_ZQ : 実測値 (M + 5H)⁵⁺ 1634.5 (モノアイソトピック)

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGRKGGGGEASE

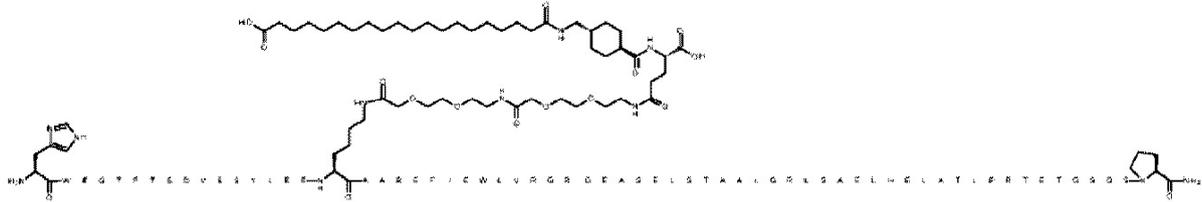
50

LSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号186を有する。

【0353】

化合物0270

HWEGTFTSDVSSYLEE - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - AAREFIEWLVRGRGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP - アミド
【化102】



C₃₅₁H₅₅₅N₉₁O₁₁₄

計算分子量(平均) : 7873.7037 g/mol

モノアイソトピック質量 : 7869.0429 g/mol

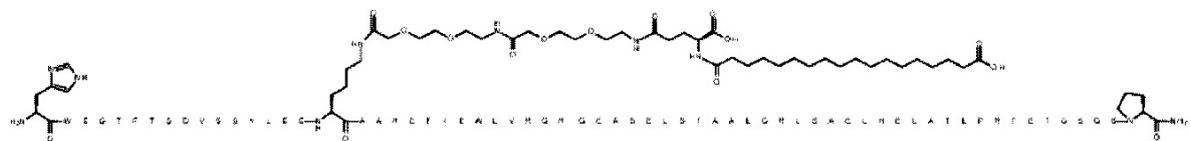
LCMS_ZQ : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1575.4 (最も豊富)

HWEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIEWLVRGRGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号187を有する。

【0354】

化合物0271

HWEGTFTSDVSSYLEE - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - AAREFIEWLVRGRGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP - アミド
【化103】



C₃₄₁H₅₃₈N₉₀O₁₁₃

計算分子量(平均) : 7706.4556 g/mol

モノアイソトピック質量 : 7701.9119 g/mol

LCMS_ZQ : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1542.27 (最も豊富)

HWEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIEWLVRGRGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号187を有する。

【0355】

化合物0272

HWEGTFTSD - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - SSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP - アミド

10

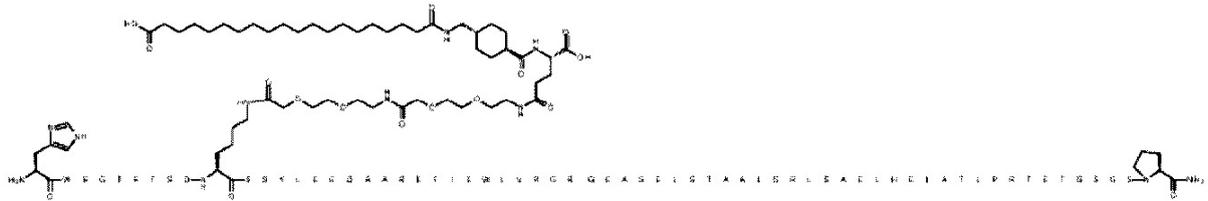
20

30

40

50

【化104】



C₃₅₁H₅₅₄N₉₂O₁₁₅

計算分子量(平均): 7902.7019 g/mol

モノアイソトピック質量: 7898.0330 g/mol

LCMS_ZQ: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1581.4 (最も豊富)

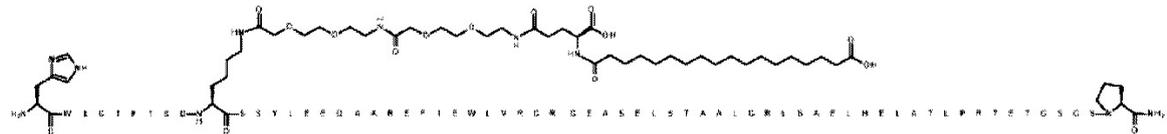
HWEGTFTSDKSSYLEEQAAAREFIEWLVRGRGEASELSTALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号188を有する。

【0356】

化合物0273

HWEGTFTSD-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-SSYLEEQAAAREFIEWLVRGRGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP-アミド

【化105】



C₃₄₁H₅₃₇N₉₁O₁₁₄

計算分子量(平均): 7735.4538 g/mol

モノアイソトピック質量: 7730.9020 g/mol

LCMS_ZQ: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1547.9 (最も豊富)

HWEGTFTSDKSSYLEEQAAAREFIEWLVRGRGEASELSTALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号188を有する。

【0357】

化合物0280

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-GGGGGEASELSTAAALGRLSAELH-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-LATLPRTEETGSGSP-アミド

10

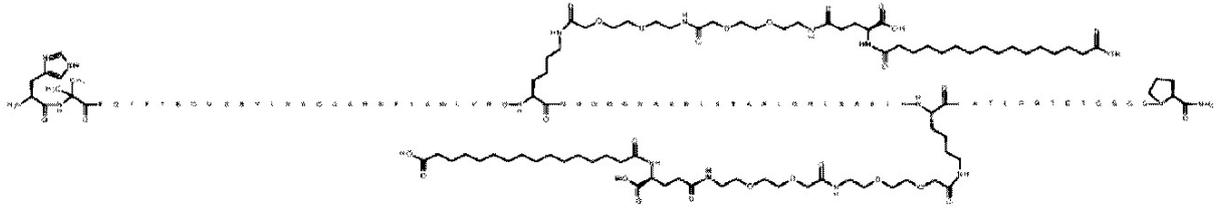
20

30

40

50

【化106】



$C_{371}H_{599}N_{95}O_{126}$

計算分子量(平均): 8406.2867 g/mol

モノアイソトピック質量: 8401.3384 g/mol

LCMS34: 実測値 $(M+5H)^{5+} 1682.1$ (最も豊富)

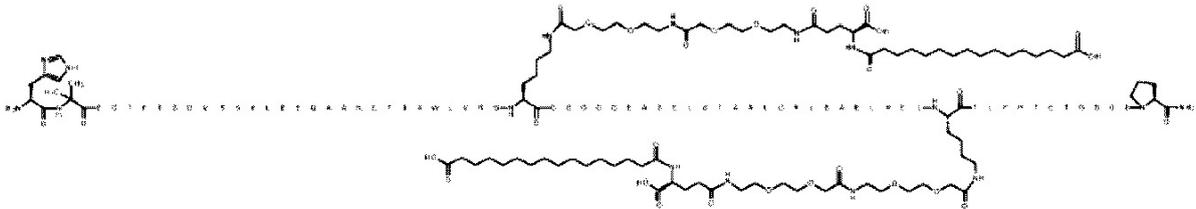
HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGKGGGGGEASE
LSTAALGRLSAELHKLATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列
番号189を有する。

【0358】

化合物0281

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K([2-
- [2- [2- [[2- [2- [2- [[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カル
ボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]
アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - GGGGGGEASELSTAALGRLS
AELHEL-K([2- [2- [2- [[2- [2- [2- [[(4S)-4-カルボ
キシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ
]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - TLPRTETG
SGSP-アミド

【化107】



$C_{373}H_{601}N_{95}O_{128}$

計算分子量(平均): 8464.3227 g/mol

モノアイソトピック質量: 8459.3439 g/mol

LCMS34: 実測値 $(M+5H)^{5+} 1693.7$ (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGKGGGGGEASE
LSTAALGRLSAELHELKTLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列
番号190を有する。

【0359】

化合物0284

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K([2-
- [2- [2- [[2- [2- [2- [[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カル
ボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]
アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - GGGGGGEASELSTAALGRLS
AELHELATL-K([2- [2- [2- [[2- [2- [2- [[(4S)-4-
カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エ
トキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - RTETG
SGSP-アミド

10

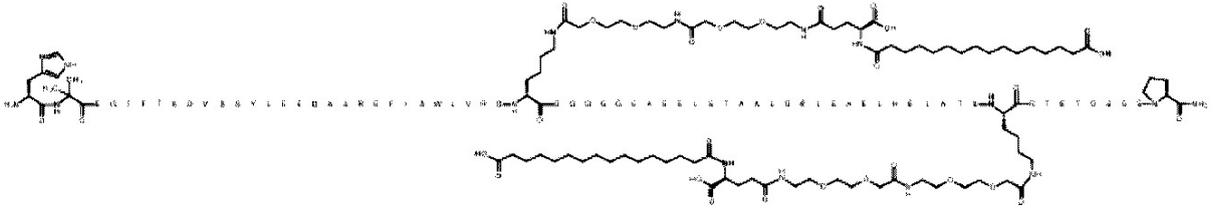
20

30

40

50

【化108】



C₃₇₁H₅₉₉N₉₅O₁₂₈

計算分子量(平均): 8438.2855 g/mol

モノアイソトピック質量: 8433.3283 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1688.7 (最も豊富)

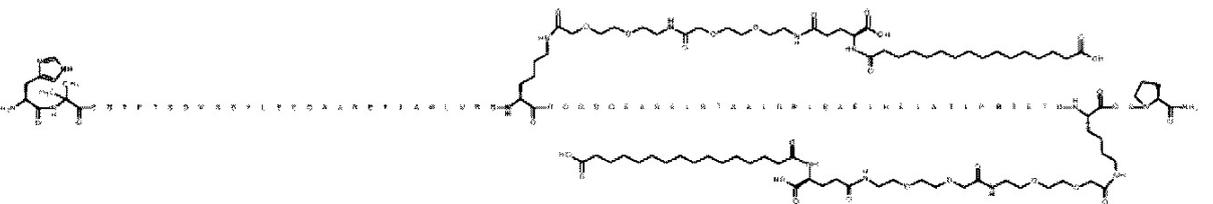
HXEGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGKGGGGGEASE
LSTAALGRLSAELHELATLKRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列
番号191を有する。

【0360】

化合物0285

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRG-K([2-
- [2- [2- [[2- [2- [2- [[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カル
ボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]
アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-GGGGGEASELSTAALGRLS
AELHELATLPRTEETG-K([2- [2- [2- [[2- [2- [2- [[(4
S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル
]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))
-GSP-アミド

【化109】



C₃₇₃H₆₀₁N₉₅O₁₂₇

計算分子量(平均): 8448.3233 g/mol

モノアイソトピック質量: 8443.3490 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1690.7 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGKGGGGGEASE
LSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGKGGSPのアミノ酸配列は、配列
番号192を有する。

【0361】

化合物0292

H-Aib-EGTFTSD-K([2- [2- [2- [[2- [2- [2- [[(4
S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル
]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))
-SSYLEEQAAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLS-
K([2- [2- [2- [[2- [2- [2- [[(4S)-4-カルボキシ-4-(1
5-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]ア
セチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-ELHELATLPRTEETGS
GSP-アミド

10

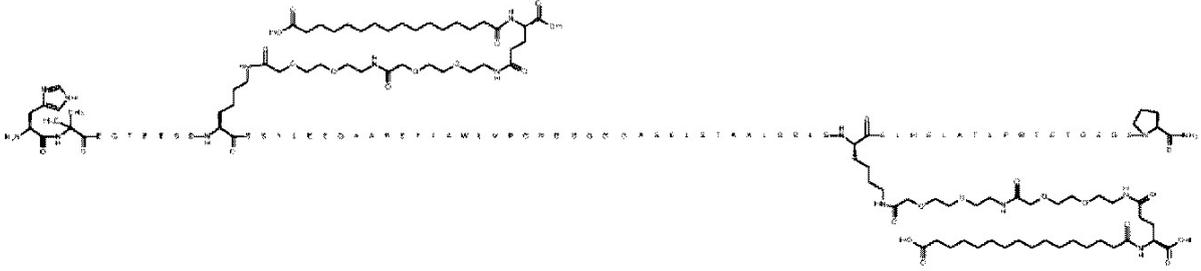
20

30

40

50

【化110】



$C_{369}H_{597}N_{97}O_{125}$

計算分子量 (平均) : 8392.2634 g/mol

モノアイソトピック質量 : 8387.3340 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1679.24 (最も豊富)

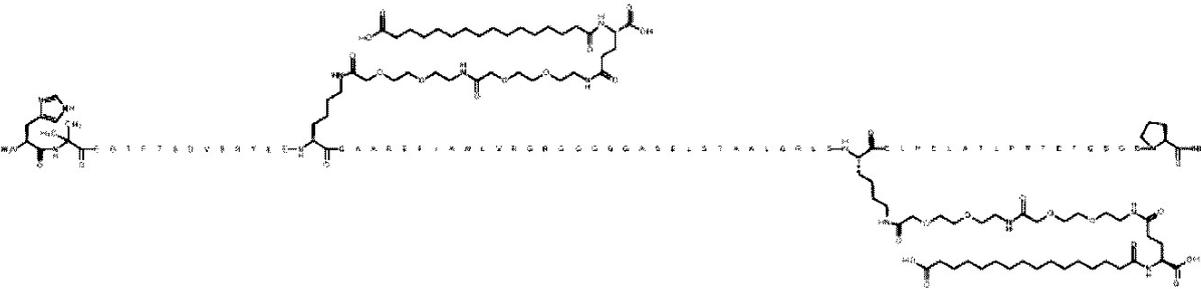
HXEGTFTSDKSSYLEEQAAAREFIAWLVRGRGGGGGASEL
STAALGRLSKELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号193を有する。

【0362】

化合物0294

H-Aib-EGTFTSDVSSYLE-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル)]-QAAREFIAWLVRGRGGGGGASELSTAALGRLS-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル)]-ELHELATLPRTEETGSGSP-アミド

【化111】



$C_{369}H_{599}N_{97}O_{123}$

計算分子量 (平均) : 8362.2805 g/mol

モノアイソトピック質量 : 8357.3598 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1673.26 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEKQAAREFIAWLVRGRGGGGGASEL
STAALGRLSKELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号194を有する。

【0363】

化合物0295

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル)]-AAREFIAWLVRGRGGGGGASELSTAALGRLS-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル)]-ELHELATLPRTEETGSGSP-アミド

10

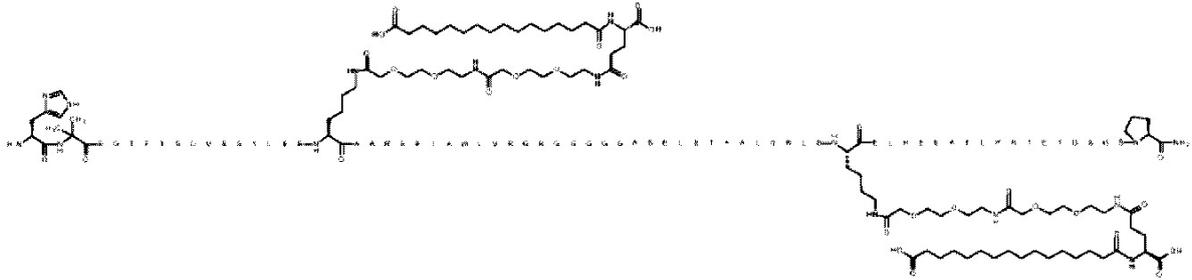
20

30

40

50

5 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - ELHELATLPRTEETGSGSP - アミド
 【化112】



10

$C_{369}H_{598}N_{96}O_{124}$
 計算分子量(平均): 8363.2652 g/mol
 モノアイソトピック質量: 8358.3439 g/mol
 LCMS34: 実測値($M+5H$)⁵⁺ 1673.65 (最も豊富)
 HXEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIAWLVRGRGGGGGASELSTAALGRLSKELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号195を有する。

【0364】

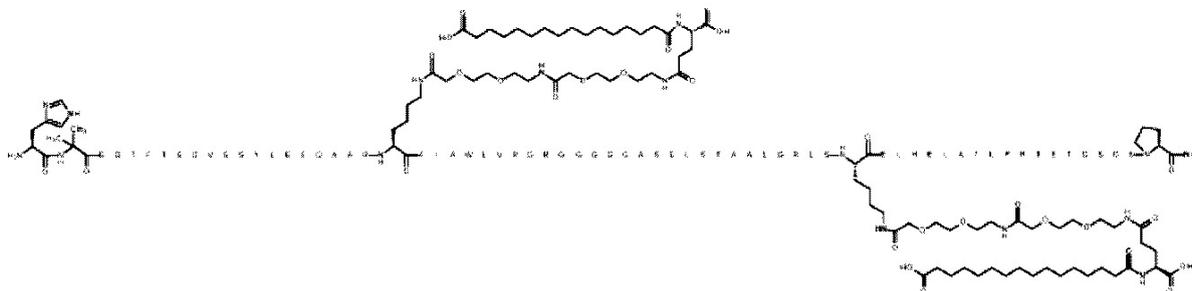
20

化合物0296

H - Aib - EGTFTSDVSSYLEEQAAR - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - FIAWLVRGRGGGGGASELSTAALGRLS - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - ELHELATLPRTEETGSGSP - アミド

【化113】

30



$C_{369}H_{599}N_{97}O_{123}$
 計算分子量(平均): 8362.2805 g/mol
 モノアイソトピック質量: 8357.3598 g/mol
 LCMS34: 実測値($M+5H$)⁵⁺ 1673.46 (最も豊富)
 HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRGGGGGASELSTAALGRLSKELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号196を有する。

【0365】

40

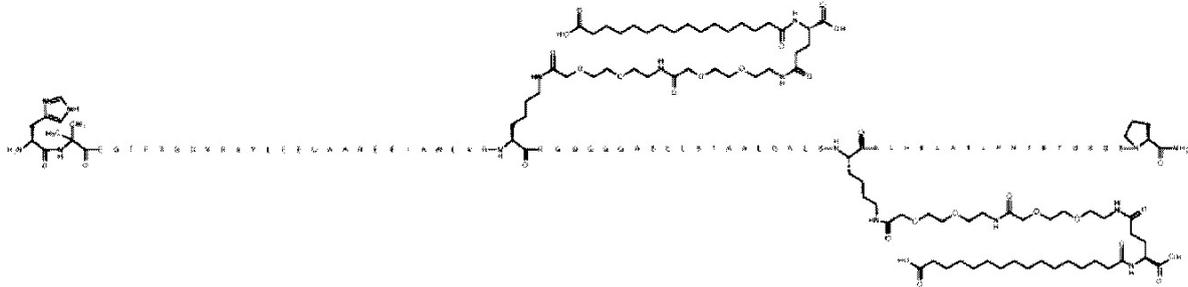
化合物0297

H - Aib - EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVR - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボ

50

キシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]ア
 ミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - RGGGGGASELSTAALGRSL -
 K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1
 5 - カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]ア
 セチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - ELHELATLPRTETGSG
 GSP - アミド

【化114】



10

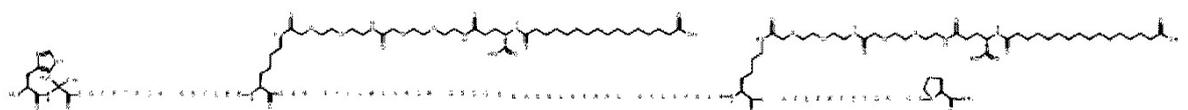
C₃₇₂H₆₀₃N₉₇O₁₂₅
 計算分子量(平均): 8434.3431 g/mol
 モノアイソトピック質量: 8429.3810 g/mol
 LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1687.87 (最も豊富)
 HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFI AWLVKRGGGGGASEL
 STAALGRLSKELHELATLPRTETGSGSPの amino 酸配列は、配列番
 号197を有する。

【0366】

化合物0299

H - Aib - EGTF TSDVSSYLEE - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2
 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミ
 ノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ
]アセチル]) - AAREFI AWLVRRGGGGGEASELSTAALGRLS
 AELH - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ
 - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エ
 トキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - LATLPRTETG
 S G S P - アミド

【化115】



30

C₃₇₂H₆₀₃N₉₇O₁₂₅
 計算分子量(平均): 8434.3431 g/mol
 モノアイソトピック質量: 8429.3810 g/mol
 LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1688 (最も豊富)
 HXEGTFTSDVSSYLEEKAAREFI AWLVRRGGGGGEASE
 LSTAALGRLSAELHKLATLPRTETGSGSPの amino 酸配列は、配列
 番号198を有する。

【0367】

化合物0396

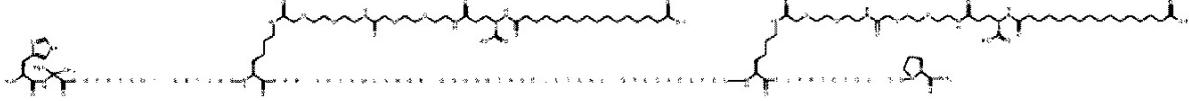
H - Aib - EGTF TSDVSSYLEE - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2
 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミ
 ノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ

40

50

〕アセチル〕) - A A R E F I A W L V R G R G G G G G E A S E L S T A A L G R L S
 A E L H E L - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボ
 キシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ
] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - T L P R T E T G
 S G S P - アミド

【化116】



10

C₃₇₄H₆₀₅N₉₇O₁₂₇
 計算分子量 (平均) : 8492.3792 g/mol
 モノアイソトピック質量 : 8487.3865 g/mol
 LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1699 (最も豊富)
 H X E G T F T S D V S S Y L E E K A A R E F I A W L V R G R G G G G G E A S E
 L S T A A L G R L S A E L H E L K T L P R T E T G S G S P のアミノ酸配列は、配列
 番号199を有する。

【0368】

化合物0397

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E E - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2
 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミ
 ノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ
] アセチル]) - A A R E F I A W L V R G R G G G G G E A S E L S T A A L G R L S
 A E L H E L A T L - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 -
 カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エ
 トキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - R T E T G
 S G S P - アミド

20

【化117】



30

C₃₇₂H₆₀₃N₉₇O₁₂₇
 計算分子量 (平均) : 8466.3419 g/mol
 モノアイソトピック質量 : 8461.3708 g/mol
 LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1694 (最も豊富)
 H X E G T F T S D V S S Y L E E K A A R E F I A W L V R G R G G G G G E A S E
 L S T A A L G R L S A E L H E L A T L K R T E T G S G S P のアミノ酸配列は、配列
 番号200を有する。

【0369】

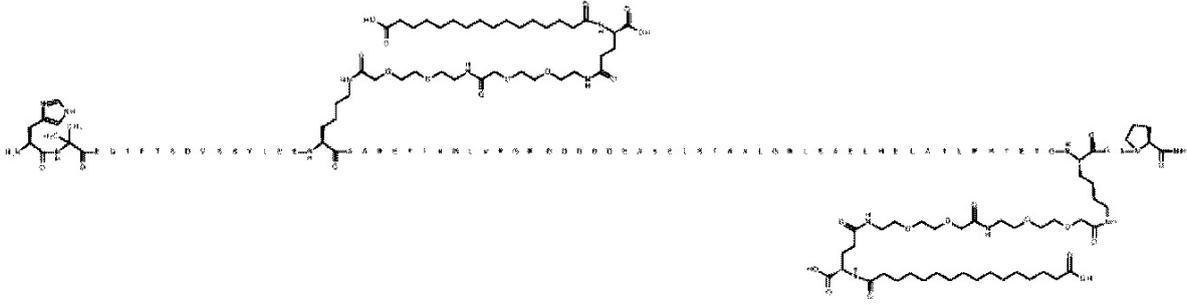
化合物0411

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E E - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2
 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミ
 ノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ
] アセチル]) - A A R E F I A W L V R G R G G G G G E A S E L S T A A L G R L S
 A E L H E L A T L P R T E T G - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4
 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル
] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル])
 - G S P - アミド

40

50

【化118】



C₃₇₄H₆₀₅N₉₇O₁₂₆

計算分子量(平均): 8476.3798 g/mol

モノアイソトピック質量: 8471.3915 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1696 (最も豊富)

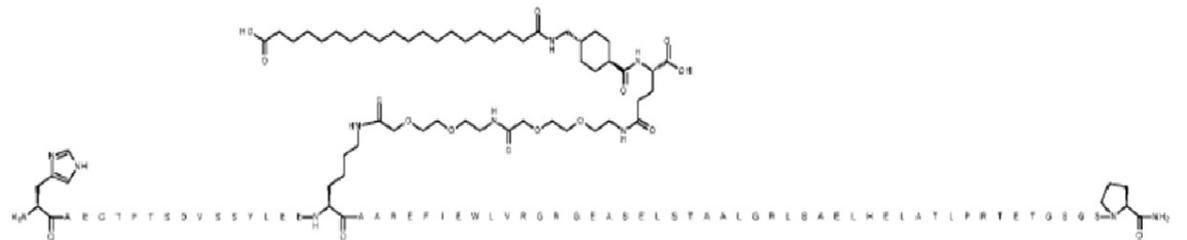
HXEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIAWLVRGRGGGGGEASE
LSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGKGS Pのアミノ酸配列は、配列
番号201を有する。

【0370】

化合物0414

HAEGTFTSDVSSYLEE - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 -
[[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミ
ノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エト
キシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - AAREFIEWLVR
GRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP - アミド

【化119】



C₃₄₃H₅₅₀N₉₀O₁₁₄

計算分子量(平均): 7758.5717 g/mol

モノアイソトピック質量: 7754.0007 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1551.88 (モノアイソトピック)

HAEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIEWLVRGRGEASELSTA
ALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号20
2を有する。

【0371】

化合物0415

H - Aib - EGTFTSDVSSYLEE - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2
- [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[4 - [(19 - カルボキシノナデカノ
イルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ
シ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - AAREFIE
WLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP
- アミド

10

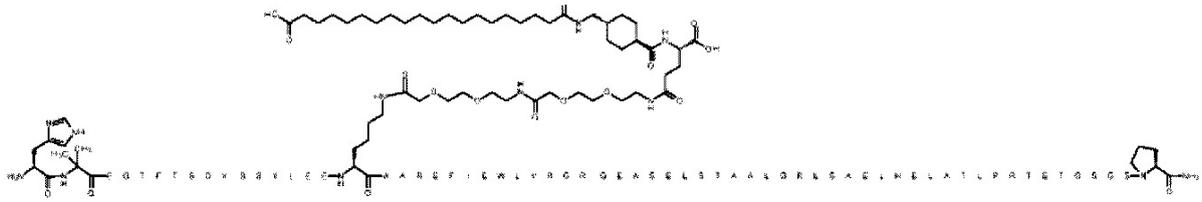
20

30

40

50

【化120】



C₃₄₄H₅₅₂N₉₀O₁₁₄

計算分子量(平均): 7772.5983 g/mol

モノアイソトピック質量: 7768.0163 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1554.67 (モノアイソトピック)

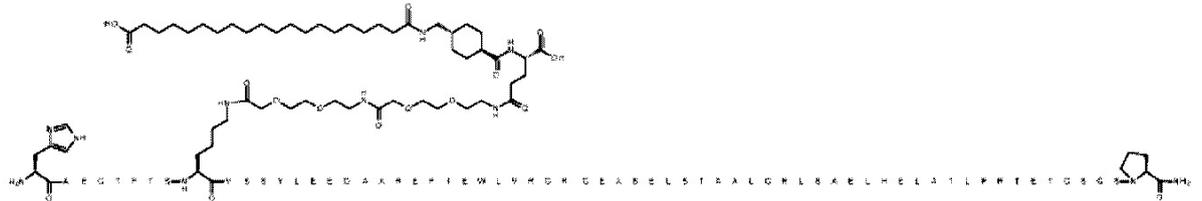
HXEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIEWLVRGRGEASELSTALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号203を有する。

【0372】

化合物0416

HAEGTFTS-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[4-[19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル)]-VSSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP-アミド

【化121】



C₃₄₄H₅₅₃N₉₁O₁₁₃

計算分子量(平均): 7771.6135 g/mol

モノアイソトピック質量: 7767.0323 g/mol

LCMS_ZQ: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1555.3 (最も豊富)

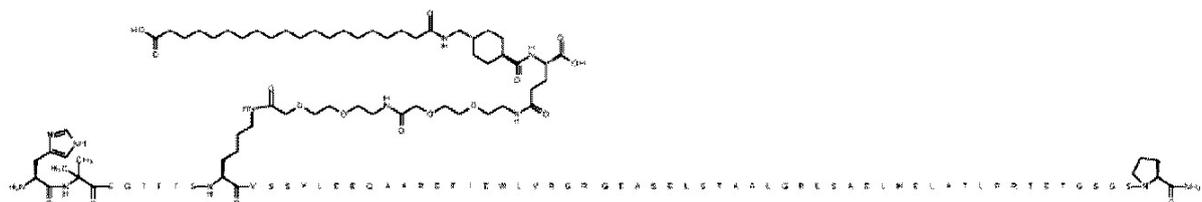
HAEGTFTSKVSSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号204を有する。

【0373】

化合物0417

H-Aib-EGTFTS-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[4-[19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル)]-VSSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP-アミド

【化122】



10

20

30

40

50

$C_{345}H_{555}N_{91}O_{113}$

計算分子量 (平均): 7785.6401 g/mol

モノアイソトピック質量: 7781.0480 g/mol

LCMS_ZQ: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1558.1 (最も豊富)

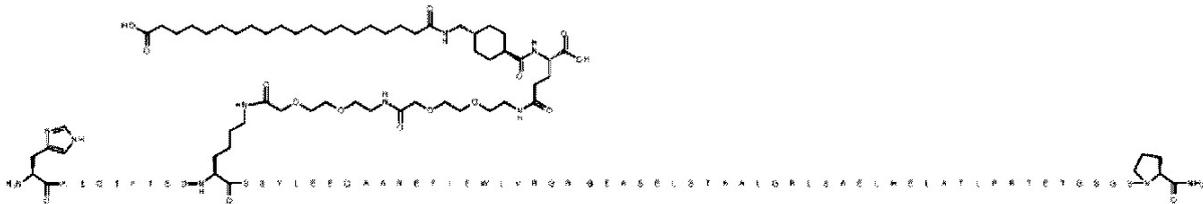
HXEGTFTSKVSSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAA
ALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号20
5を有する。

【0374】

化合物0431

HAEGTFTSD-K ([2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-
4-カルボキシ-4-[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シ
クロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル
]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - SSYLEEQAAREFIEWLVR
GRGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP - アミド
【化123】

10



20

$C_{343}H_{549}N_{91}O_{115}$

計算分子量 (平均): 7787.5699 g/mol

モノアイソトピック質量: 7782.9908 g/mol

LCMS_ZQ: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1558.67 (最も豊富)

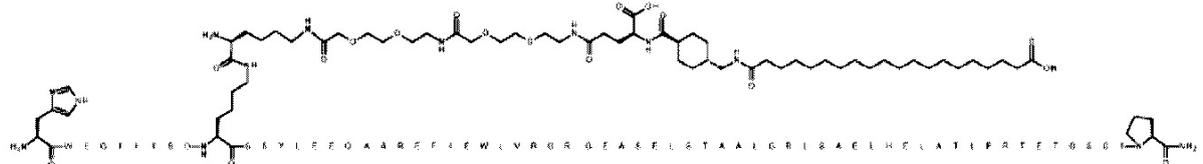
HAEGTFTSDKSSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAA
ALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号20
6を有する。

【0375】

化合物0433

HWEGTFTSD-K ((2S)-2-アミノ-6-[2-[2-[2-[2-
[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[4-[(19-カルボキシノ
ナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ
]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘ
キサノイル]) - SSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAAALG
RLSAELHELATLPRTEETGSGSP - アミド
【化124】

30



40

$C_{357}H_{566}N_{94}O_{116}$

計算分子量 (平均): 8030.8741 g/mol

モノアイソトピック質量: 8026.1280 g/mol

LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1607.09 (最も豊富)

HWEGTFTSDKSSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAA
ALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号18

50

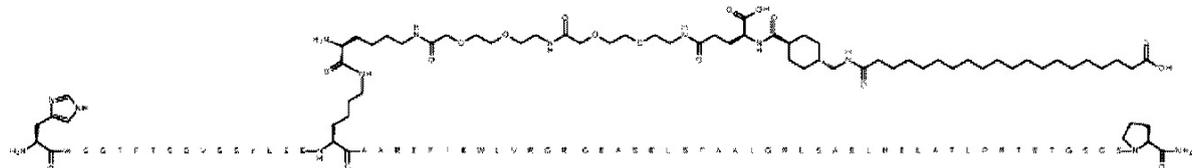
8を有する。

【0376】

化合物0434

HWEGTFTSDVSSYLEE-K([(2S) - 2 - アミノ - 6 - [[2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]) - AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP - アミド

【化125】



C₃₅₇H₅₆₇N₉₃O₁₁₅

計算分子量(平均) : 8001.8760 g/mol

モノアイソトピック質量 : 7997.1378 g/mol

LCMS34 : 実測値(M+5H)⁵⁺ 1601.19 (最も豊富)

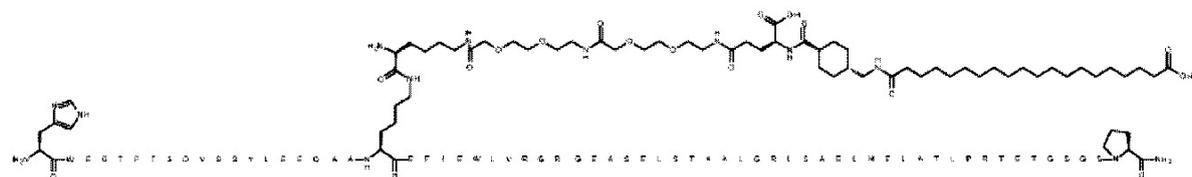
HWEGTFTSDVSSYLEEKAAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号187を有する。

【0377】

化合物0435

HWEGTFTSDVSSYLEEQAA-K([(2S) - 2 - アミノ - 6 - [[2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]) - E F I E W L V R G R G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

【化126】



C₃₅₆H₅₆₃N₉₁O₁₁₆

計算分子量(平均) : 7973.8195 g/mol

モノアイソトピック質量 : 7969.0953 g/mol

LCMS34 : 実測値(M+5H)⁵⁺ 1595.67 (最も豊富)

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号207を有する。

【0378】

化合物0436

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAA-K([(2S) - 2 - アミノ - 6 - [[2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]

10

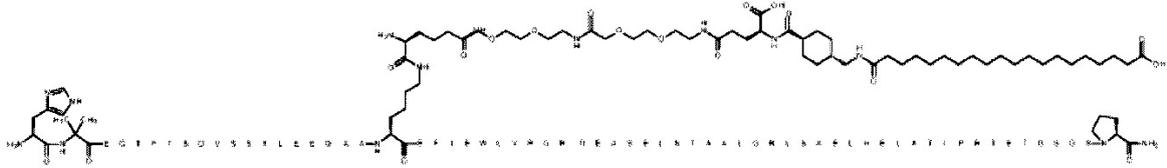
20

30

40

50

【アミノ】ブタノイル】アミノ】エトキシ】エトキシ】アセチル】アミノ】エトキシ】エトキシ】アセチル】アミノ】ヘキサノイル】) - E F I E W L V R G R G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド
 【化127】



10

C₃₄₉H₅₆₀N₉₀O₁₁₆
 計算分子量(平均): 7872.7141 g/mol
 モノアイソトピック質量: 7868.0688 g/mol
 LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1575.47 (最も豊富)
 HXEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIEWLVRGRGEASELSTAA
 ALGRLSAELHELATLPRTE TETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号208を有する。

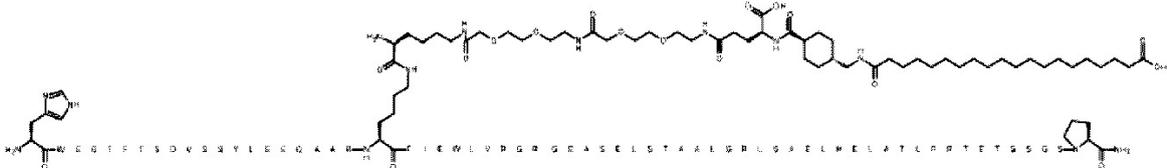
【0379】

化合物0437

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAAR - K ([(2 S) - 2 - アミノ - 6 - [[2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]) - F I E W L V R G R G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

20

【化128】



30

C₃₅₇H₅₆₈N₉₄O₁₁₄
 計算分子量(平均): 8000.8912 g/mol
 モノアイソトピック質量: 7996.1538 g/mol
 LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1601.06 (最も豊富)
 HWEGTFTSDVSSYLEEQAAARKFIEWLVRGRGEASELSTAA
 ALGRLSAELHELATLPRTE TETGSGSPアミノ酸配列は、配列番号209を有する。

【0380】

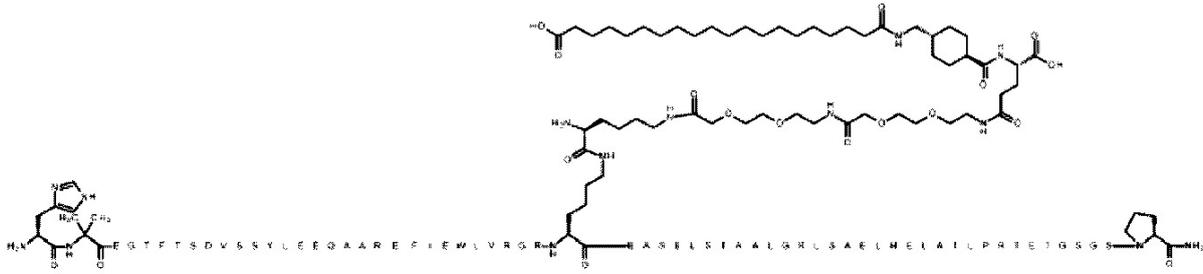
化合物0438

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R E F I E W L V R G R - K ([(2 S) - 2 - アミノ - 6 - [[2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]) - E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

40

50

【化129】



C₃₅₃H₅₆₉N₉₃O₁₁₆

計算分子量(平均): 7971.8485 g/mol

モノアイソトピック質量: 7967.1484 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1595.27 (最も豊富)

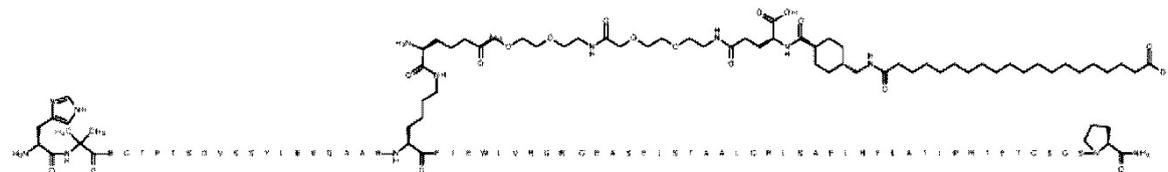
HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGRKEASELSTAA
ALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号210を有する。

【0381】

化合物0439

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([(2S)-2-アミノ-6-[[2-[[2-[[2-[[2-[[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]) - FIEWLVRGRGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP - アミド

【化130】



C₃₅₀H₅₆₅N₉₃O₁₁₄

計算分子量(平均): 7899.7858 g/mol

モノアイソトピック質量: 7895.1273 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1580.88 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGRGEASELSTAA
ALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号211を有する。

【0382】

化合物0440

H-Aib-EGTFTSD-K([2-[[2-[[2-[[2-[[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - SSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP - アミド

10

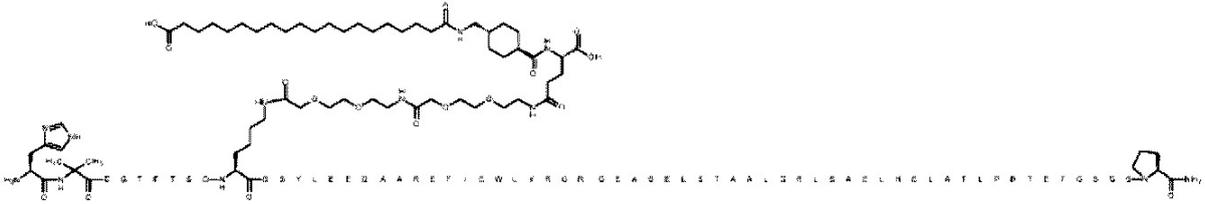
20

30

40

50

【化131】



$C_{344}H_{551}N_{91}O_{115}$

計算分子量 (平均) : 7801.5964 g/mol

モノアイソトピック質量 : 7797.0065 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1560.48 (モノアイソトピック)

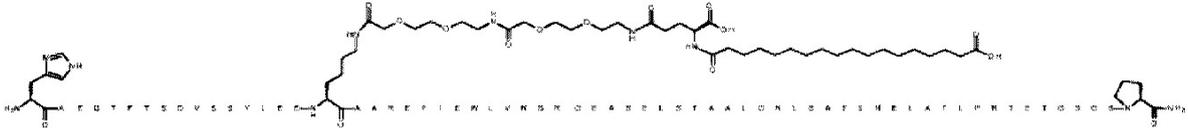
HXEGTFTSDKSSYLEEQAAAREFIEWLVRGRGEASELSTALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号212を有する。

【0383】

化合物0472

HAEGTFTSDVSSYLEE-K ([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル])-AAREFIEWLVRGRGEASELSTALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP-アミド

【化132】



$C_{333}H_{533}N_{89}O_{113}$

計算分子量 (平均) : 7591.3236 g/mol

モノアイソトピック質量 : 7586.8697 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1519.18 (最も豊富)

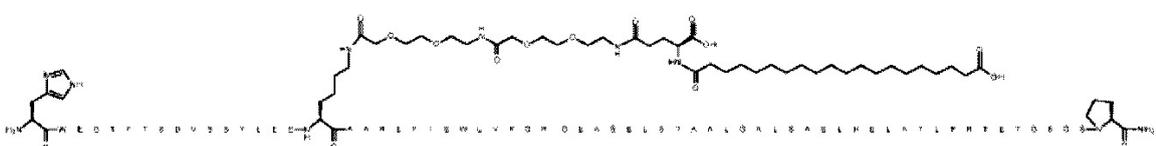
HAEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIEWLVRGRGEASELSTALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号202を有する。

【0384】

化合物0473

HWEGTFTSDVSSYLEE-K ([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル])-AAREFIEWLVRGRGEASELSTALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP-アミド

【化133】



$C_{343}H_{542}N_{90}O_{113}$

計算分子量 (平均) : 7734.5088 g/mol

10

20

30

40

50

モノアイソトピック質量：7729.9432 g/mol

LCMS34：実測値(M+5H)⁵⁺1547.82(最も豊富)

HAEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIEWLVRGRGEASELSTAA
ALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号18
7を有する。

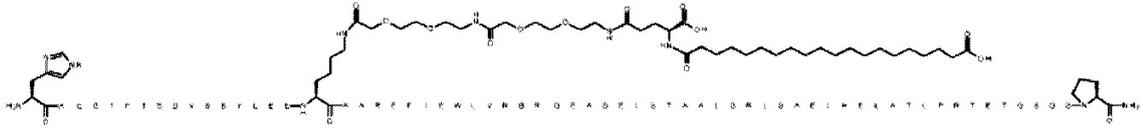
【0385】

化合物0474

HAEGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-
[[4S)-4-カルボキシ-4-(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)ブタノ
イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル
)-AAREFIEWLVRGRGEASELSTAAALGRLSAELHELATL
PRTEETGSGSP-アミド

10

【化134】



C₃₃₅H₅₃₇N₈₉O₁₁₃

計算分子量(平均)：7619.3768 g/mol

モノアイソトピック質量：7614.9010 g/mol

20

LCMS34：実測値(M+5H)⁵⁺1524.8(最も豊富)

HAEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIEWLVRGRGEASELSTAA
ALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号20
2を有する。

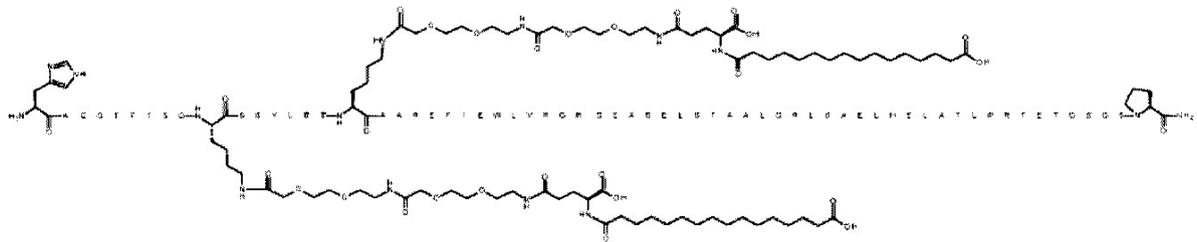
【0386】

化合物0475

HAEGTFTSD-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-
[[4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ
]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル])
-SSYLEE-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-
[[4S)-4-カルボキシ-
4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エト
キシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル])
-AAREFIEWLVR
GRGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP-アミド

30

【化135】



40

C₃₆₅H₅₈₉N₉₃O₁₂₅

計算分子量(平均)：8280.1303 g/mol

モノアイソトピック質量：8275.2591 g/mol

LCMS34：実測値(M+5H)⁵⁺1656.86(最も豊富)

HAEGTFTSDKSSYLEEKAAREFIEWLVRGRGEASELSTAA
ALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号21
3を有する。

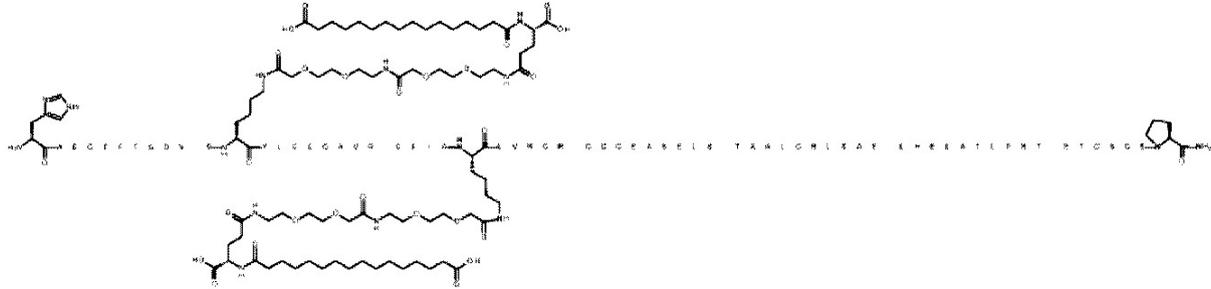
【0387】

50

化合物 0 4 8 2

HAEGTFTSDVS - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - Y L E E Q A V R E F I A - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - L V R G R G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

【化 1 3 6】



10

$C_{365}H_{599}N_{95}O_{125}$

計算分子量 (平均) : 8318.2231 g/mol

モノアイソトピック質量 : 8313.3435 g/mol

LCMS_ZQ : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1664.64 (最も豊富)

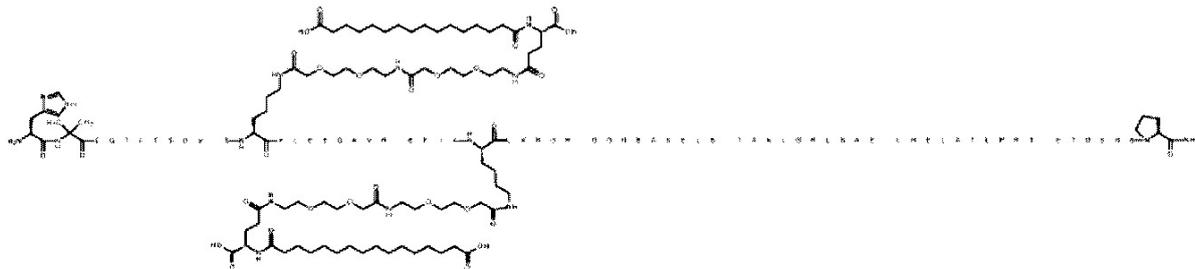
HAEGTFTSDVSKYLEEQAVREFIAKLVRGRGGGGEASELS
TAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP のアミノ酸配列は、配列番号
214 を有する。

【0388】

化合物 0 4 8 3

H - A i b - E G T F T S D V S - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - Y L E E Q A V R E F I A - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - L V R G R G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

【化 1 3 7】



30

40

$C_{366}H_{601}N_{95}O_{125}$

計算分子量 (平均) : 8332.2496 g/mol

モノアイソトピック質量 : 8327.3592 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1667.47 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSKYLEEQAVREFIAKLVRGRGGGGEASELS

50

T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P のアミノ酸配列は、配列番号 2 1 5 を有する。

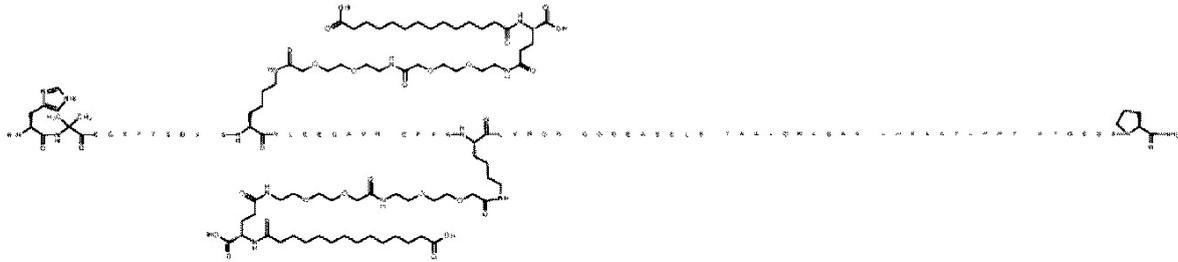
【 0 3 8 9 】

化合物 0 4 8 4

H - A i b - E G T F T S D V S - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 3 - カルボキシトリデカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - Y L E E Q A V R E F I A - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 3 - カルボキシトリデカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - L V R G R G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

10

【 化 1 3 8 】



20

C 3 6 2 H 5 9 3 N 9 5 O 1 2 5

計算分子量 (平均) : 8 2 7 6 . 1 4 3 3 g / m o l

モノアイソトピック質量 : 8 2 7 1 . 2 9 6 6 g / m o l

LCMS34 : 実測値 (M + 5H)⁵⁺ + 1 6 5 6 . 1 (最も豊富)

H X E G T F T S D V S K Y L E E Q A V R E F I A K L V R G R G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P のアミノ酸配列は、配列番号 2 1 5 を有する。

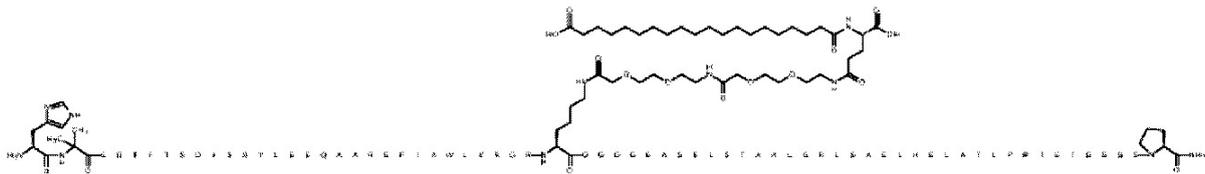
【 0 3 9 0 】

化合物 0 5 0 2

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R E F I A W L V R G R - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 9 - カルボキシノナデカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

30

【 化 1 3 9 】



40

C 3 4 5 H 5 5 4 N 9 4 O 1 1 6

計算分子量 (平均) : 7 8 7 4 . 6 5 0 5 g / m o l

モノアイソトピック質量 : 7 8 7 0 . 0 3 4 1 g / m o l

LCMS34 : 実測値 (M + 5H)⁵⁺ + 1 5 7 5 . 0 9 (モノアイソトピック)

H X E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R E F I A W L V R G R K G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P のアミノ酸配列は、配列番号 1 5 3 を有する。

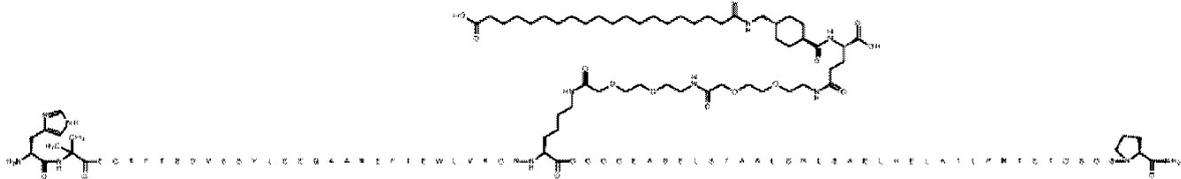
【 0 3 9 1 】

50

化合物 0 5 0 3

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R E F I E W L V R G R - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[4 - [(1 9 - カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

【化 1 4 0】



10

C 3 5 5 H 5 6 9 N 9 5 O 1 1 9

計算分子量 (平均) : 8 0 7 1 . 8 8 1 5 g / m o l

モノアイソトピック質量 : 8 0 6 7 . 1 3 9 3 g / m o l

LCMS34 : 実測値 (M + 5H)⁵⁺ + 1 6 1 4 . 5 2 (モノアイソトピック)

H X E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R E F I E W L V R G R K G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P のアミノ酸配列は、配列番号 2 1 6 を有する。

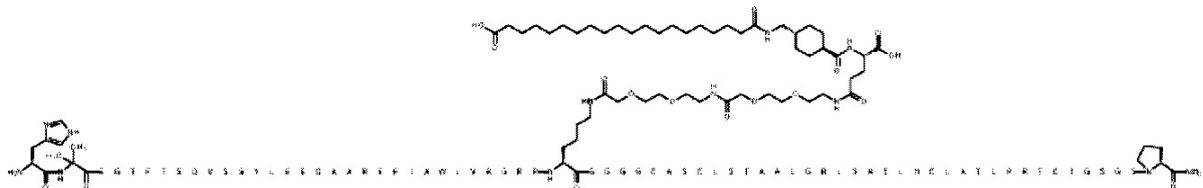
20

【0 3 9 2】

化合物 0 5 0 4

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R E F I A W L V R G R P - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[4 - [(1 9 - カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

【化 1 4 1】



30

C 3 5 8 H 5 7 4 N 9 6 O 1 1 8

計算分子量 (平均) : 8 1 1 0 . 9 6 0 6 g / m o l

モノアイソトピック質量 : 8 1 0 6 . 1 8 6 6 g / m o l

LCMS34 : 実測値 (M + 5H)⁵⁺ + 1 6 2 2 . 3 4 (最も豊富)

H X E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R E F I A W L V R G R P K G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P のアミノ酸配列は、配列番号 2 1 7 を有する。

40

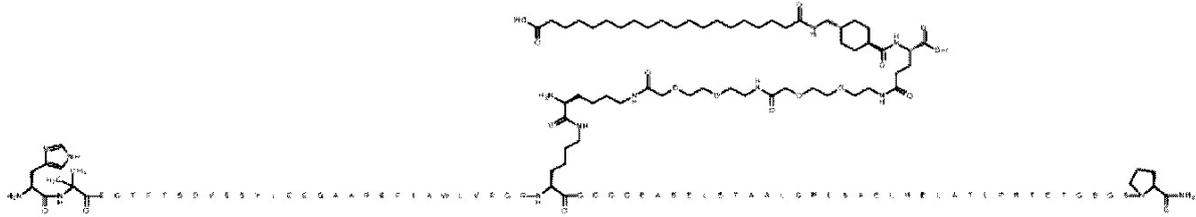
【0 3 9 3】

化合物 0 5 0 6

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R E F I A W L V R G R - K ([(2 S) - 2 - アミノ - 6 - [[2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[4 - [(1 9 - カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]) - G G G G E A S

50

ELSTAALGRLSAELHELATLPRRETETGSGSP - アミド
【化142】



C₃₅₉H₅₇₉N₉₇O₁₁₈

計算分子量 (平均) : 8142.0177 g/mol

モノアイソトピック質量 : 8137.2288 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1629.33 (最も豊富)

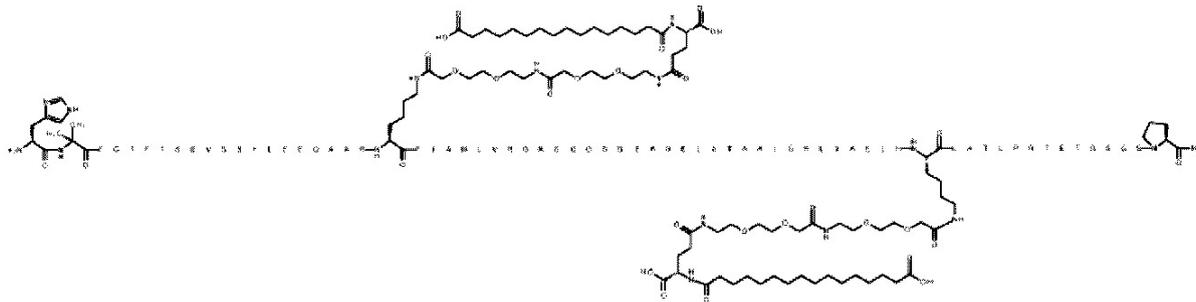
HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFI AWLVGRKGGGGGEASE
ELSTAALGRLSAELHELATLPRRETETGSGSPのアミノ酸配列は、配列
番号153を有する。

【0394】

化合物0509

H - Aib - EG T F T S D V S S Y L E E Q A A R - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - F I A W L V R G R G G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - L A T L P R T E T G S G S P - アミド

【化143】



C₃₇₂H₆₀₄N₉₈O₁₂₄

計算分子量 (平均) : 8433.3584 g/mol

モノアイソトピック質量 : 8428.3970 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1687.55 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVGRKGGGGGEASE
ELSTAALGRLSAELHKLATLPRRETETGSGSPのアミノ酸配列は、配列
番号218を有する。

【0395】

化合物0511

H - Aib - EG T F T S D V S R Y L E E Q A A R E F I E W L V R G R - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル] アミノ] プタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G

10

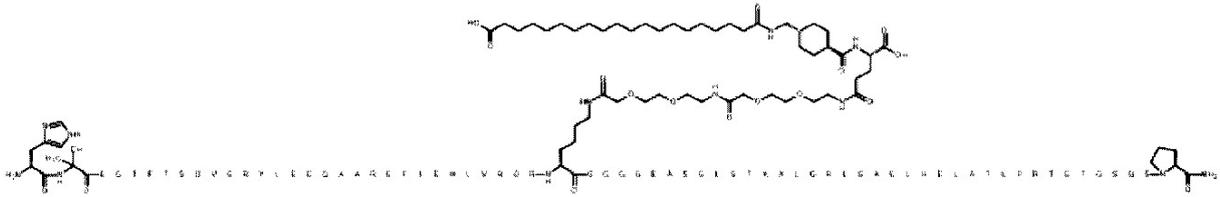
20

30

40

50

SGSP - アミド
【化144】



C₃₅₈H₅₇₆N₉₈O₁₁₈

計算分子量 (平均) : 8140.9898 g/mol

モノアイソトピック質量 : 8136.2084 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ + 1629.34 (最も豊富)

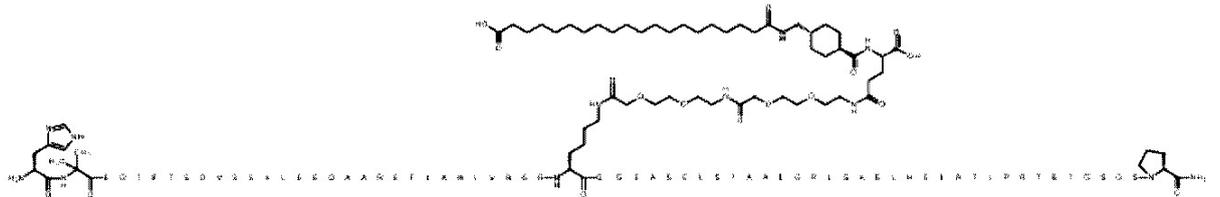
HXEGTFTSDVSRYLEEQAAAREFIEWLVGRGRKGGGGEASE
LSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列
番号219を有する。

【0396】

化合物0512

H - Aib - EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVGRGR - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル] アミノ] ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - GGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGSG
SP - アミド

【化145】



C₃₄₉H₅₆₁N₉₃O₁₁₅

計算分子量 (平均) : 7899.7427 g/mol

モノアイソトピック質量 : 7895.0909 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ + 1580.31 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVGRGRKGGGEASELS
TAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号
154を有する。

【0397】

化合物0516

H - Aib - EGTFTSDVS - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - YLEEQAAAR - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - FIAWLVGRGRGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEETG
SGSP - アミド

10

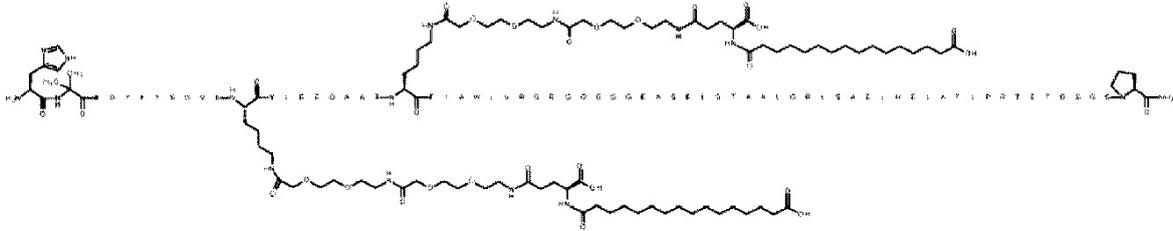
20

30

40

50

【化146】



C₃₇₄H₆₀₆N₉₈O₁₂₅

計算分子量(平均): 8475.3950 g/mol

モノアイソトピック質量: 8470.4075 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1694.99 (モノアイソトピック)

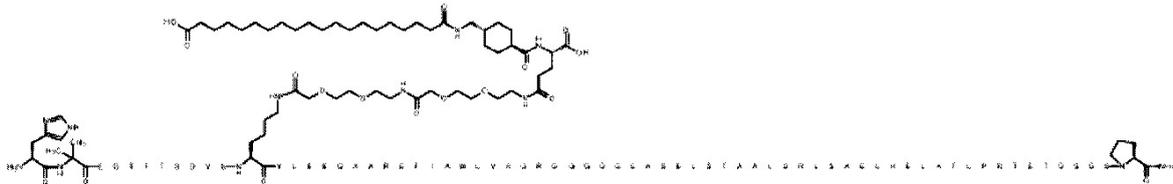
HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIAWLVRGRGGGGGEASE
LSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列
番号220を有する。

【0398】

化合物0518

H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[
[(4S)-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ
)メチル]シクロヘキサノール]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ
]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-YLEEQAAREFIA
WLVRGRGGGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETG
SGSP-アミド

【化147】



C₃₅₂H₅₆₅N₉₅O₁₁₆

計算分子量(平均): 7983.8194 g/mol

モノアイソトピック質量: 7979.1232 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1597.7 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSKYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASE
LSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列
番号221を有する。

【0399】

化合物0528

H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[
[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノ
イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル
])-YLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[[2-[2-
[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ
)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ
]アセチル))-GGGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETG
SGSP-アミド

10

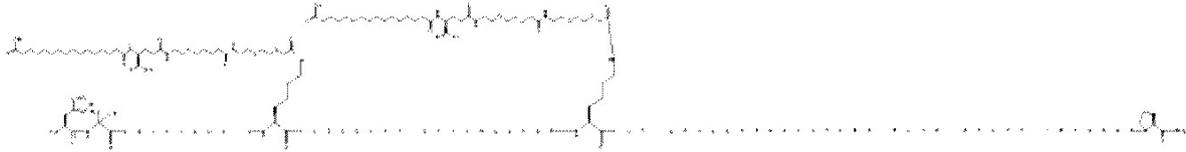
20

30

40

50

【化148】



C₃₇₇H₆₁₀N₉₈O₁₂₇

計算分子量(平均): 8547.4577 g/mol

モノアイソトピック質量: 8542.4287 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1710.41 (最も豊富)

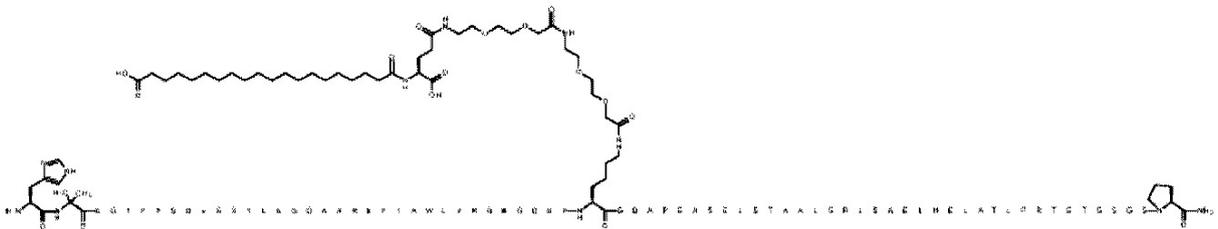
HXEGTFTSDVSKYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASE
LSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列
番号222を有する。

【0400】

化合物0529

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEP
-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-カルボキシ-4-(
19-カルボキシノナデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]ア
セチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-GQAPEASELSTAALG
RLSAELHELATLPRTETGSGSP-アミド

【化149】



C₃₆₆H₅₈₆N₁₀₀O₁₂₂

計算分子量(平均): 8339.1658 g/mol

モノアイソトピック質量: 8334.2724 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1668.7 (最も豊富)

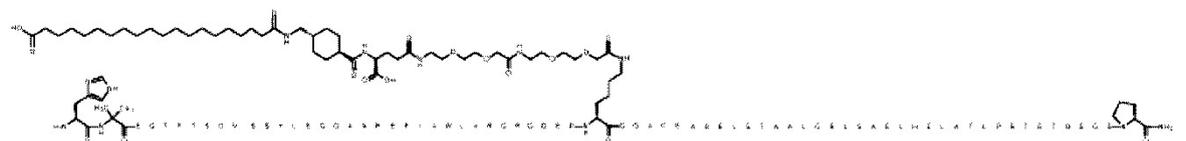
HXEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEPKGQAP
EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSPのアミノ酸配列
は、配列番号137を有する。

【0401】

化合物0539

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEP
-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-カルボキシ-4-[
[4-[[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル
]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エ
トキシ]アセチル))-GQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLP
RTETGSGSP-アミド

【化150】



C₃₇₄H₅₉₉N₁₀₁O₁₂₃

10

20

30

40

50

計算分子量 (平均) : 8478.3608 g/mol

モノアイソトピック質量 : 8473.3721 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1696.5011 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEPKGGQAP
EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列
は、配列番号137を有する。

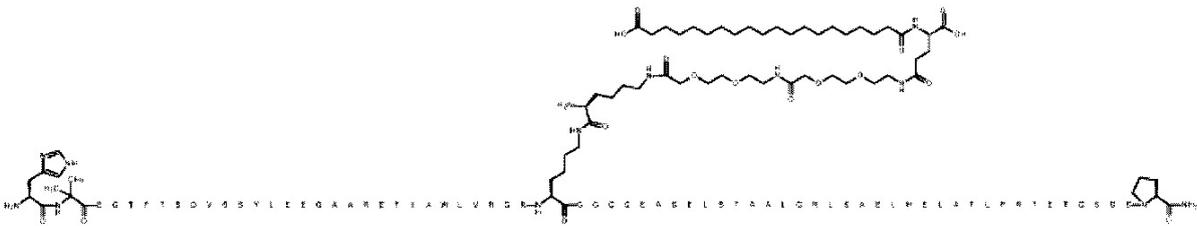
【0402】

化合物0552

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGR-K([
(2S)-2-アミノ-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[2-(4S)-
4-カルボキシ-4-(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]
エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサ
ノイル]) - GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEETG
SGSP - アミド

10

【化151】



20

C351H566N96O117

計算分子量 (平均) : 8002.8227 g/mol

モノアイソトピック質量 : 7998.1291 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1600.55 (モノアイソトピック)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGRKGGGGEASE
LSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列
番号153を有する。

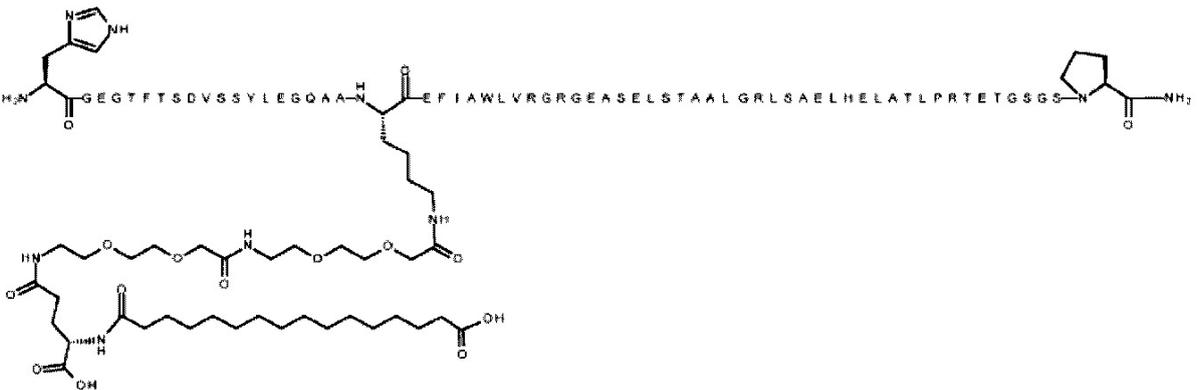
【0403】

化合物0560

HGEGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-
[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)
]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]
アセチル]) - EFWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELAT
LPRTEETGSGSP - アミド

30

【化152】



40

C324H517N87O110

計算分子量 (平均) : 7391.0887 g/mol

50

モノアイソトピック質量：7386.7536 g/mol

LCMS34：実測値 (M+5H)⁵⁺ + 1478.31 (モノアイソトピック)

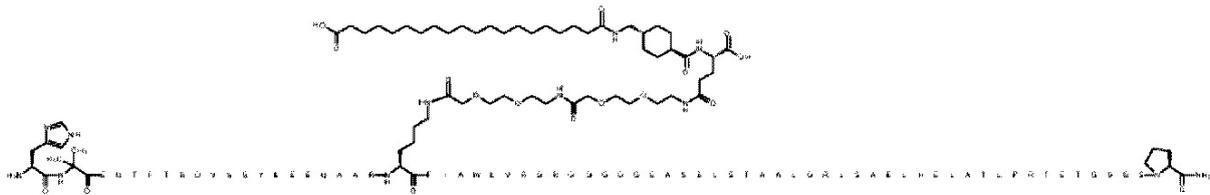
HGEGTFTSDVSSYLEGQAARKEFIAWLVRGRGEASELSTALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号223を有する。

【0404】

化合物0561

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-FIAWLVRGRGGGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP-アミド

【化153】



10

20

C350H563N95O115

計算分子量(平均)：7941.7827 g/mol

モノアイソトピック質量：7937.1127 g/mol

LCMS01：実測値 (M+5H)⁵⁺ + 1589.3 (最も豊富)

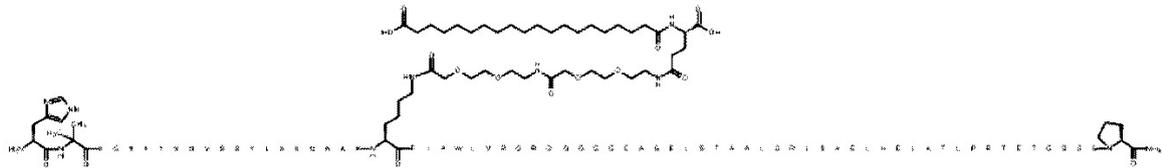
HXEGTFTSDVSSYLEEQAAARKFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号224を有する。

【0405】

化合物0562

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-カルボキシ-4-(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-FIAWLVRGRGGGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP-アミド

【化154】



30

40

C342H550N94O114

計算分子量(平均)：7802.5878 g/mol

モノアイソトピック質量：7798.0130 g/mol

LCMS01：実測値 (M+5H)⁵⁺ + 1561.5 (最も豊富)

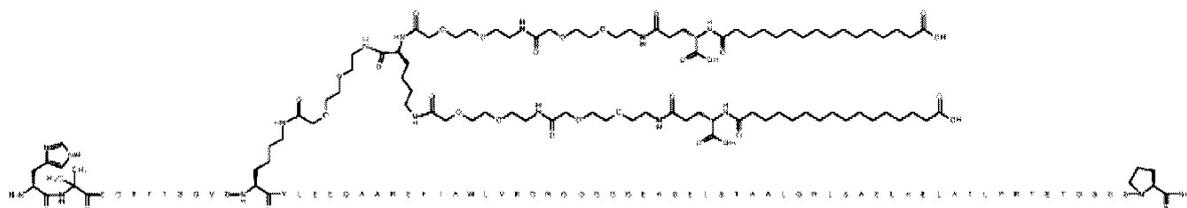
HXEGTFTSDVSSYLEEQAAARKFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号224を有する。

【0406】

化合物0564

50

H - A i b - E G T F T S D V S - K ([2 - [2 - [2 - [[(2 S) - 2 , 6 -
 ビス [[2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ]
 アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] ヘキサノイル] アミノ] エ
 トキシ] エトキシ] アセチル]) - Y L E E Q A A R E F I A W L V R G R G G G G G E
 A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド
 【化155】



10

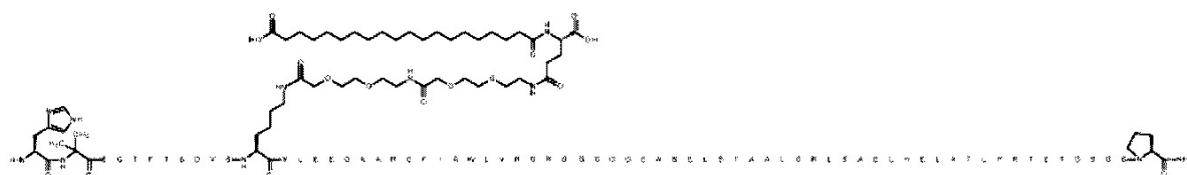
C 3 8 5 H 6 2 4 N 1 0 0 O 1 3 1
 計算分子量 (平均) : 8 7 4 9 . 6 6 5 5 g / m o l
 モノアイソトピック質量 : 8 7 4 4 . 5 2 4 0 g / m o l
 LCMS34 : 実測値 (M + 5H)⁵⁺ + 1 7 4 9 . 8 (モノアイソトピック)
 H X E G T F T S D V S K Y L E E Q A A R E F I A W L V R G R G G G G G E A S E
 L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P のアミノ酸配列は、配列
 番号 2 2 1 を有する。

20

【0407】

化合物 0 5 6 5

H - A i b - E G T F T S D V S - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - Y L E E Q A A R E F I A W L V R G R G G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド
 【化156】



30

C 3 4 4 H 5 5 2 N 9 4 O 1 1 5
 計算分子量 (平均) : 7 8 4 4 . 6 2 4 5 g / m o l
 モノアイソトピック質量 : 7 8 4 0 . 0 2 3 5 g / m o l
 LCMS34 : 実測値 (M + 5H)⁵⁺ + 1 5 6 8 . 8 9 (モノアイソトピック)
 H X E G T F T S D V S K Y L E E Q A A R E F I A W L V R G R G G G G G E A S E
 L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P のアミノ酸配列は、配列
 番号 2 2 1 を有する。

40

【0408】

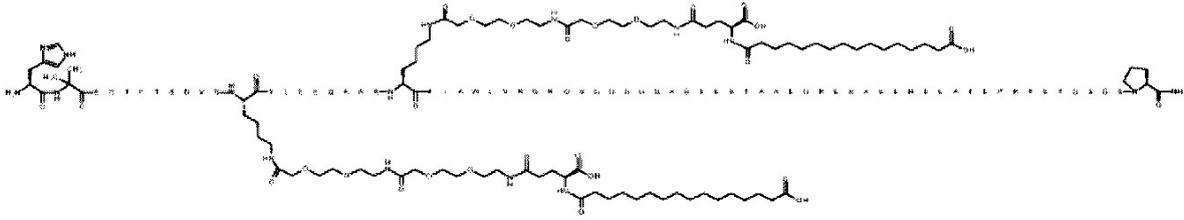
化合物 0 5 7 5

H - A i b - E G T F T S D V S - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - Y L E E Q A A R - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - F I A

50

WLVGRGRQEGGGGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTE
T
GSGSP - アミド

【化157】



C₃₇₉H₆₁₄N₁₀₀O₁₂₇

計算分子量(平均): 8603.5243 g/mol

モノアイソトピック質量: 8598.4661 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1721.5 (最も豊富)

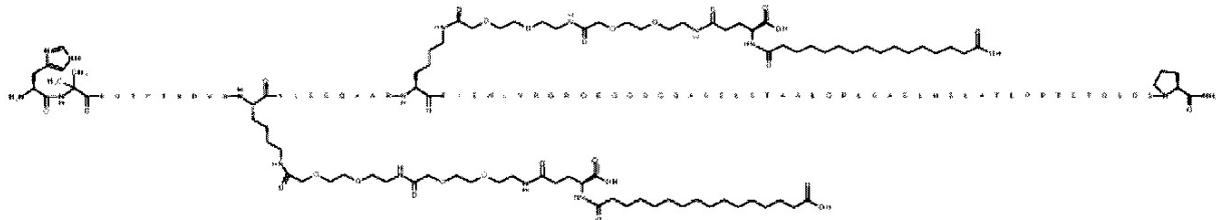
HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIAWLVRGRQEGGGGGAS
ELSTAALGRLSAELHELATLPRTE
T
GSGSPのアミノ酸配列は、配
列番号225を有する。

【0409】

化合物0576

H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-
[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノ
イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル
)-YLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-
[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ
]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - FIE
WLVGRGRGEGGGGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTE
T
GSGSP - アミド

【化158】



C₃₇₈H₆₁₁N₉₉O₁₂₈

計算分子量(平均): 8590.4824 g/mol

モノアイソトピック質量: 8585.4345 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1719.1 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIEWLVRGRGEGGGGGAS
ELSTAALGRLSAELHELATLPRTE
T
GSGSPのアミノ酸配列は、配
列番号226を有する。

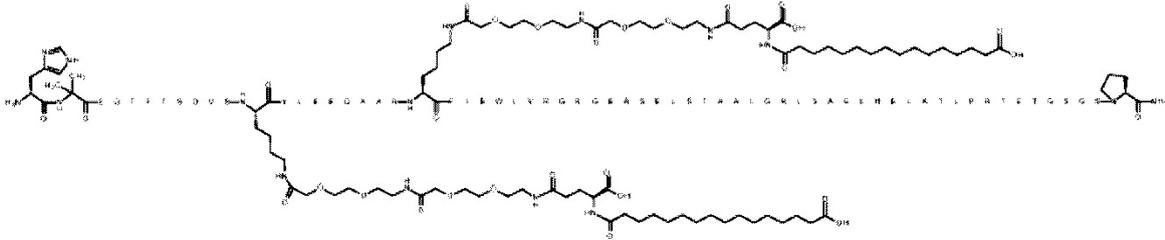
【0410】

化合物0577

H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-
[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノ
イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル
)-YLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-
[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ
]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - FIE

WLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP
- アミド

【化159】



C₃₆₈H₅₉₆N₉₄O₁₂₃

計算分子量(平均): 8305.2258 g/mol

モノアイソトピック質量: 8300.3272 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1661.9 (最も豊富)

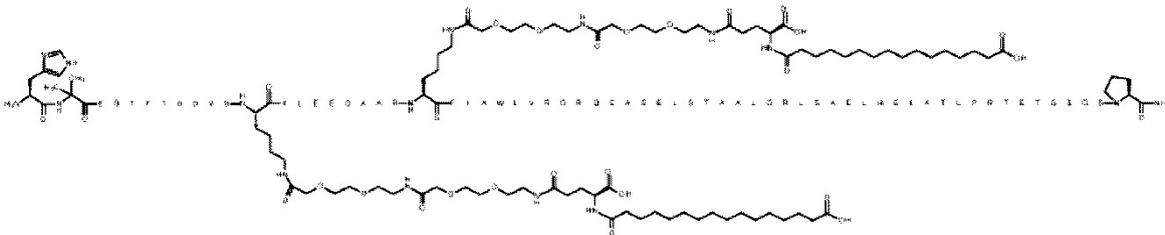
HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIEWLVRGRGEASELSTA
ALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号227を有する。

【0411】

化合物0578

H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル])-YLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル])-FI
AWLVRGRQEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP
- アミド

【化160】



C₃₆₉H₅₉₉N₉₅O₁₂₂

計算分子量(平均): 8318.2677 g/mol

モノアイソトピック質量: 8313.3588 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1664.5 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFI
AWLVRGRQEASELSTA
ALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号228を有する。

【0412】

化合物0580

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル])-FI
AWLVRGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP
- アミド

10

20

30

40

50

【化161】



$C_{323}H_{519}N_{85}O_{106}$

計算分子量 (平均) : 7289.0829 g/mol

モノアイソトピック質量 : 7284.7834 g/mol

LCMS01 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1458.76 (最も豊富)

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGGASELSIAALGRLSAELHELATLPRTEYGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号229を有する。

【0413】

化合物0581

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K ([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル)]-FIEWLVRGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEYGSGSP-アミド

【化162】



$C_{323}H_{518}N_{84}O_{107}$

計算分子量 (平均) : 7290.0676 g/mol

モノアイソトピック質量 : 7285.7674 g/mol

LCMS01 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1458.96 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEYGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号230を有する。

【0414】

化合物0629

H-Aib-EGTFTSDVSS-K ([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル)]-YLEEQAAR-K ([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル)]-FIEWLVRGAAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEYGSGSP-アミド

10

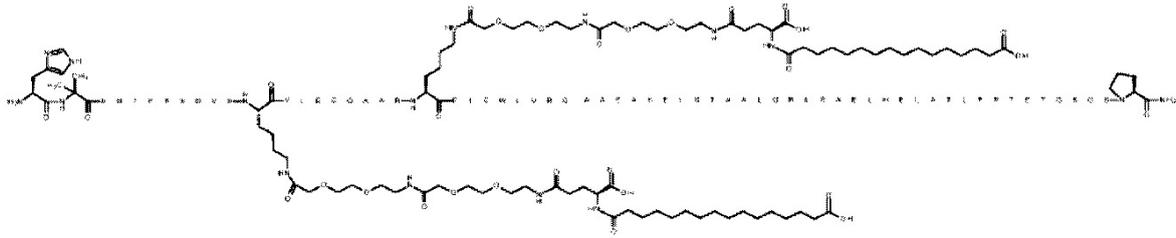
20

30

40

50

【化163】



C₃₆₆H₅₉₁N₉₁O₁₂₃

計算分子量(平均): 8234.1446 g/mol

モノアイソトピック質量: 8229.2788 g/mol

LCMS01: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1647.55 (最も豊富)

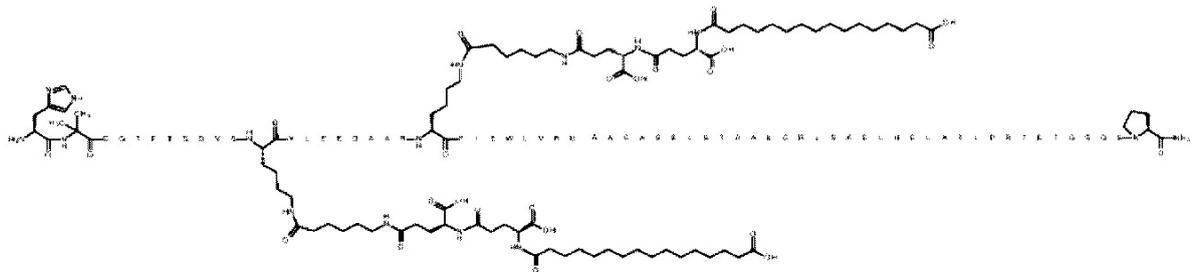
HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIEWLVRGAAEASELSTALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号231を有する。

【0415】

化合物0630

H-Aib-EGTFTSDVS-K(6-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ヘキサノイル)-YLEEQAAR-K(6-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ヘキサノイル)-FIEWLVRGAAEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP-アミド

【化164】



C₃₆₄H₅₈₃N₉₁O₁₁₉

計算分子量(平均): 8138.0621 g/mol

モノアイソトピック質量: 8133.2365 g/mol

LCMS01: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1628.55 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIEWLVRGAAEASELSTALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号231を有する。

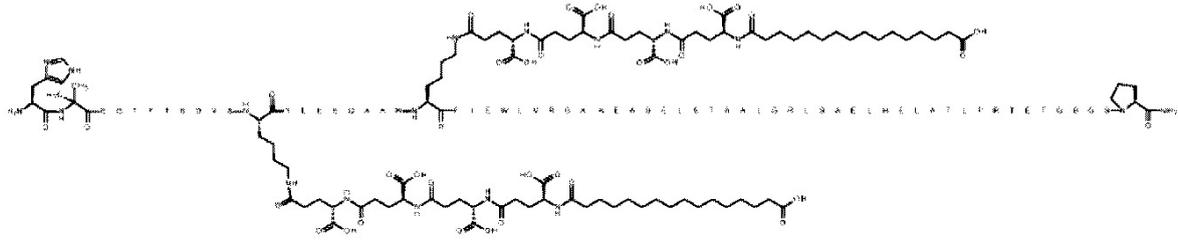
【0416】

化合物0631

H-Aib-EGTFTSDVS-K([(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ブタノイル]-YLEEQAAR-K([(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ブタノイル]-FIEWLVRGAAEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTE

T G S G S P - アミド

【化165】

C₃₇₂H₅₈₉N₉₃O₁₂₉

計算分子量(平均): 8428.2028 g/mol

モノアイソトピック質量: 8423.2388 g/mol

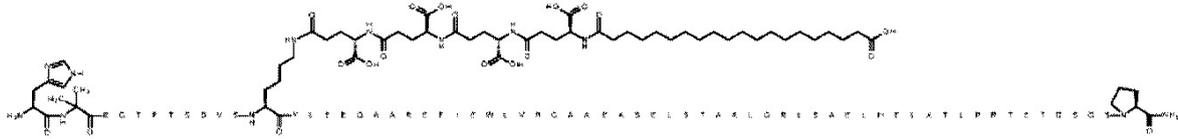
LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1686.7 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIEWLVRGAAEASELSTAL
 ALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号231を有する。

【0417】

化合物0632

H-Aib-EGTFTSDVS-K([(4S)-4-カルボキシ-4-[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ブタノイル))-YLEEQAAREFIEWLV
 RGAEEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP-アミド
 【化166】

C₃₃₉H₅₃₆N₈₈O₁₁₆

計算分子量(平均): 7700.4031 g/mol

モノアイソトピック質量: 7695.8748 g/mol

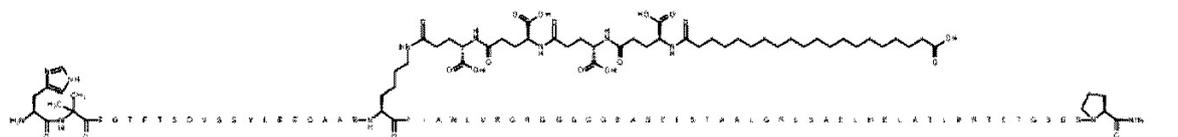
LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1541.1 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSKYLEEQAAREFIEWLVRGAAEASELSTAL
 ALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号232を有する。

【0418】

化合物0633

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([(4S)-4-カルボキシ-4-[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ブタノイル))-FIAWLVRGRGGGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP-アミド
 【化167】



10

20

30

40

50

C₃₄₅H₅₄₉N₉₅O₁₁₇

計算分子量 (平均) : 7899.6169 g/mol

モノアイソトピック質量 : 7894.9930 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1580.9 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号224を有する。

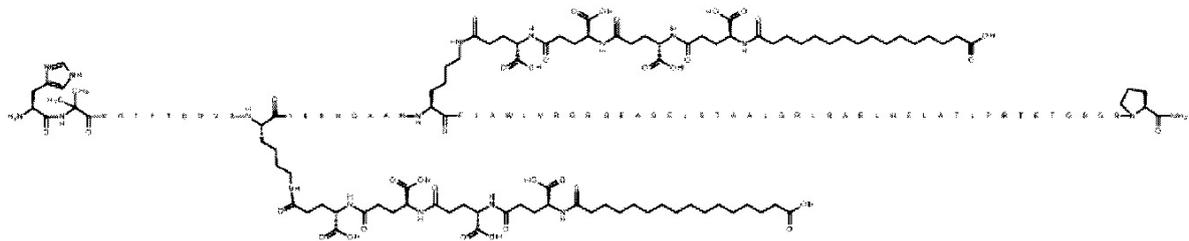
【0419】

化合物0634

H - Aib - EGTFTSDVS - K ([(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] ブタノイル] アミノ] ブタノイル]) - Y L E E Q A A R - K ([(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] ブタノイル] アミノ] ブタノイル]) - F I A W L V R G R G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

10

【化168】



20

C₃₇₂H₅₉₂N₉₆O₁₂₇

計算分子量 (平均) : 8441.2479 g/mol

モノアイソトピック質量 : 8436.2817 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1689.1 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIAWLVRGRGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号233を有する。

【0420】

化合物0635

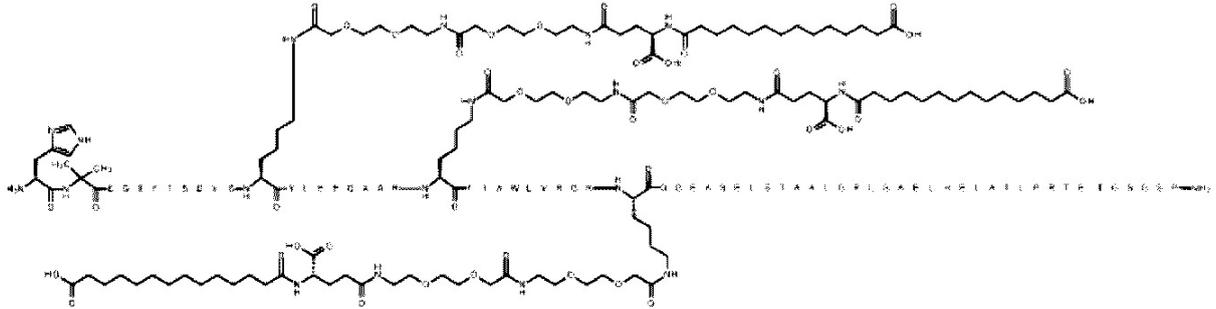
H - Aib - EGTFTSDVS - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (13 - カルボキシトリデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - Y L E E Q A A R - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 R) - 4 - カルボキシ - 4 - (13 - カルボキシトリデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - F I A W L V R G R - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (13 - カルボキシトリデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

30

40

50

【化169】



C 401 H 654 N 100 O 135

計算分子量(平均): 9036.0725 g/mol

モノアイソトピック質量: 9030.7384 g/mol

LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ + 1807.05 (モノアイソトピック)

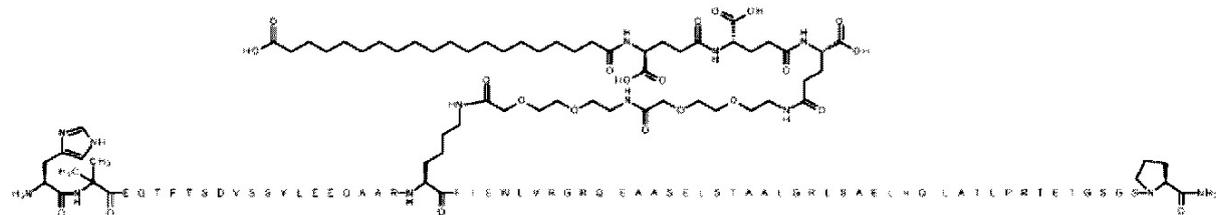
HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIAWLVRGRKGGGEASELS
TAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号
234を有する。

【0421】

化合物0636

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[
2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-
4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)ブ
タノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]ア
セチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-FIEWLVRGRQEAASE
LSTAAALGRLSAELHQLATLPRTETGSGSP-アミド

【化170】



C 352 H 565 N 95 O 119

計算分子量(平均): 8031.8176 g/mol

モノアイソトピック質量: 8027.1080 g/mol

LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ + 1606.3 (モノアイソトピック)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGRQEAASELST
AALGRLSAELHQLATLPRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号2
35を有する。

【0422】

化合物0637

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([
2-[2-[2-[[[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カ
ルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル
]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル))-GGGGSGGGGEASELSTAAAL
GRLSAELHELATLPRTETGSGSP-アミド

10

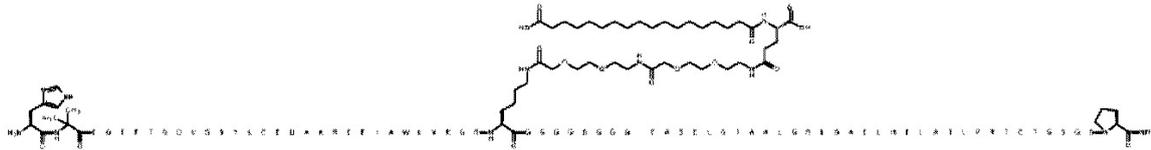
20

30

40

50

【化171】



C₃₅₂H₅₆₄N₉₈O₁₂₁

計算分子量(平均): 8104.8286 g/mol

モノアイソトピック質量: 8100.0992 g/mol

LCMS_ZQ: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1621.8 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGRKGGGGSGGG
EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSPのアミノ酸配列
は、配列番号236を有する。

10

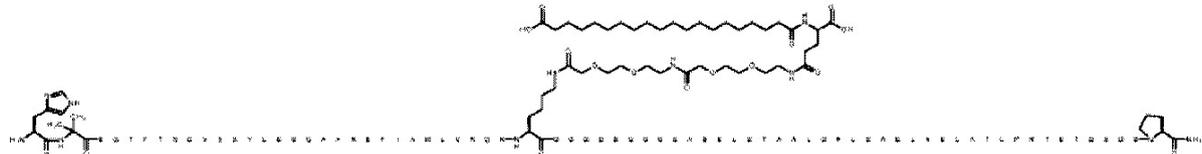
【0423】

化合物0638

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGR-K([
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(19-カル
ボキシノナデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]
アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル])-GGGGSGGGEASELSTAALG
RLSAELHELATLPRTETGSGSP-アミド

20

【化172】



C₃₅₄H₅₆₈N₉₈O₁₂₁

計算分子量(平均): 8132.8817 g/mol

モノアイソトピック質量: 8128.1305 g/mol

LCMS_ZQ: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1627.5 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGRKGGGGSGGG
EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSPのアミノ酸配列
は、配列番号236を有する。

30

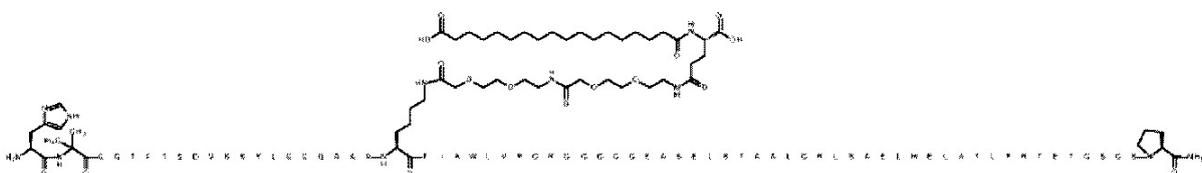
【0424】

化合物0639

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K([2-[2-[2-[
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノ
イルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]
エトキシ]アセチル])-FIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLS
AELHELATLPRTETGSGSP-アミド

40

【化173】



C₃₄₀H₅₄₆N₉₄O₁₁₄

計算分子量(平均): 7774.5346 g/mol

モノアイソトピック質量: 7769.9817 g/mol

50

LCMS_ZQ : 実測値 (M + 5H)⁵⁺ 1556.0 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAARKFIAWLVRGRGGGGGEASE
LSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列
番号224を有する。

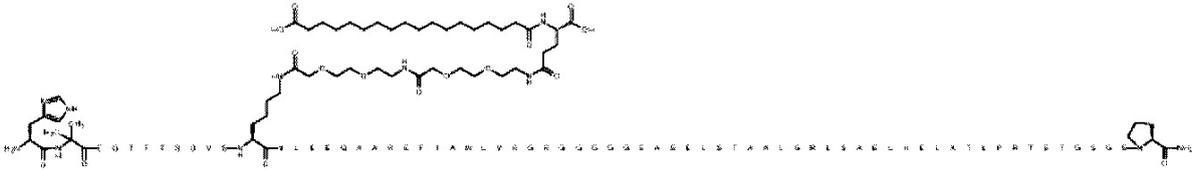
【0425】

化合物0640

H - Aib - EGTFTSDVS - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - YLEEQAAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAAALGRLS
AELHELATLPRTEETGSGSP - アミド

10

【化174】



C₃₄₂H₅₄₈N₉₄O₁₁₅

計算分子量 (平均) : 7816.5713 g/mol

20

モノアイソトピック質量 : 7811.9922 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M + 5H)⁵⁺ 1564.3 (最も豊富)

HXEGTFTSDVSKYLEEQAAAREFIAWLVRGRGGGGGEASE
LSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列
番号221を有する。

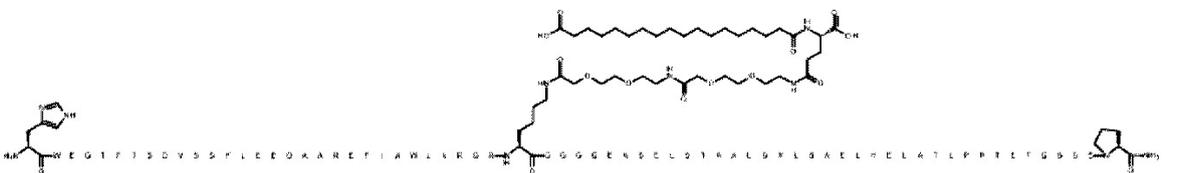
【0426】

化合物0648

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGR - K ([2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - GGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP - アミド

30

【化175】



C₃₅₀H₅₅₃N₉₅O₁₁₆

計算分子量 (平均) : 7947.7027 g/mol

40

モノアイソトピック質量 : 7943.0293 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M + 5H)⁵⁺ 1590.5 (最も豊富)

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGRKGGGGGEASE
LSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列
番号185を有する。

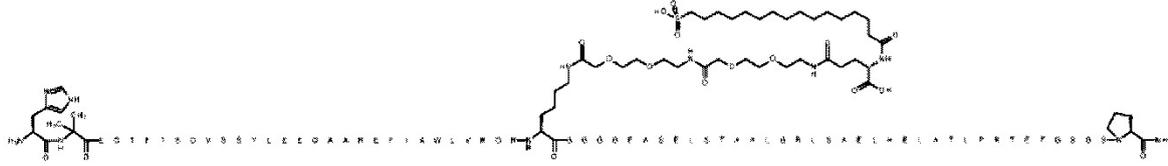
【0427】

化合物0654

H - Aib - EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGR - K ([2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (16 - ス

50

ルホヘキサデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]ア
 ミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - GGGGEASELSTAALGRLSAE
 LHELATLPRTETGSGSP - アミド
 【化176】



10

C₃₄₁H₅₄₈N₉₄O₁₁₇S

計算分子量(平均): 7868.6244 g/mol

モノアイソトピック質量: 7863.9541 g/mol

LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1573.79 (モノアイソトピック)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASE
 LSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列
 番号153を有する。

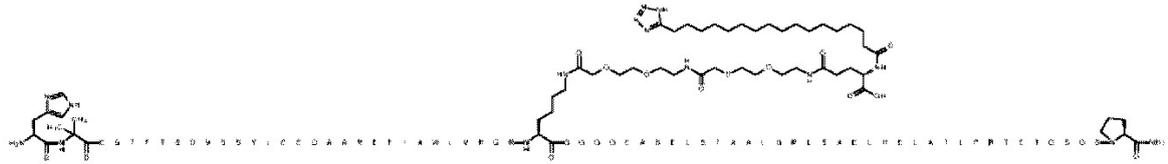
【0428】

化合物0655

H - Aib - EGTF TSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR - K ([
 2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [17 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ヘプタデカノイルアミノ] ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP - アミド

20

【化177】



30

C₃₄₃H₅₅₀N₉₈O₁₁₄

計算分子量(平均): 7870.6253 g/mol

モノアイソトピック質量: 7866.0253 g/mol

LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1574.2 (モノアイソトピック)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASE
 LSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSPのアミノ酸配列は、配列
 番号153を有する。

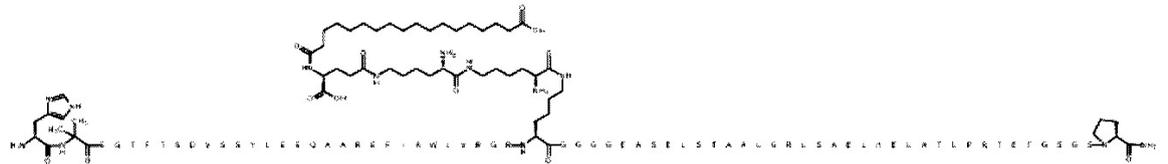
【0429】

化合物0656

H - Aib - EGTF TSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR - K ([
 (2 S) - 2 - アミノ - 6 - [[(2 S) - 2 - アミノ - 6 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] ヘキサノイル] アミノ] ヘキサノイル]) - GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP - アミド

40

【化178】



50

C₃₄₃H₅₅₂N₉₆O₁₁₂

計算分子量(平均): 7812.6290 g/mol

モノアイソトピック質量: 7808.0449 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1562.61 (モノアイソトピック)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号153を有する。

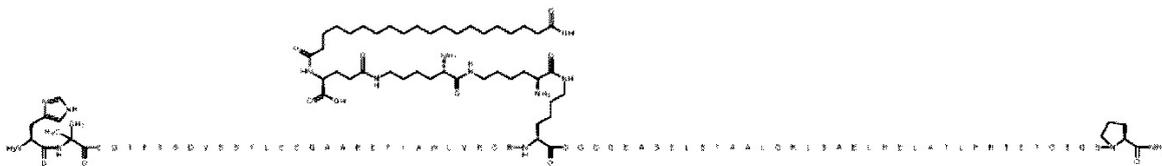
【0430】

化合物0657

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([(2S)-2-アミノ-6-[[(2S)-2-アミノ-6-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]ヘキサノイル))-GGGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP-アミド

10

【化179】



20

C₃₄₅H₅₅₆N₉₆O₁₁₂

計算分子量(平均): 7840.6821 g/mol

モノアイソトピック質量: 7836.0762 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1568.21 (モノアイソトピック)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号153を有する。

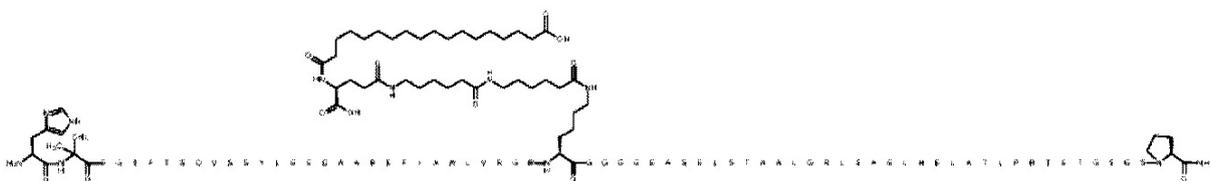
【0431】

化合物0658

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K(6-[6-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ヘキサノイルアミノ]ヘキサノイル)-GGGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP-アミド

30

【化180】



40

C₃₄₃H₅₅₀N₉₄O₁₁₂

計算分子量(平均): 7782.5997 g/mol

モノアイソトピック質量: 7778.0231 g/mol

LCMS34: 実測値(M+5H)⁵⁺ 1556.6 (モノアイソトピック)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号153を有する。

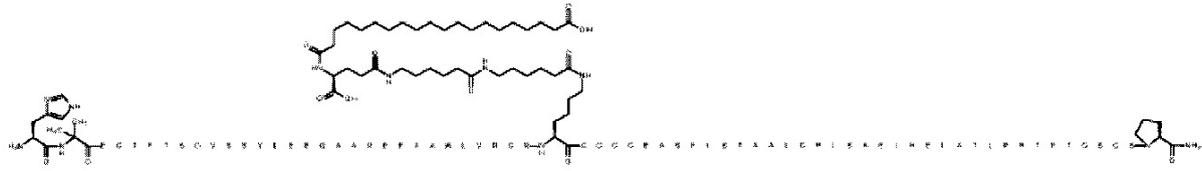
【0432】

化合物0659

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K(6

50

- [6 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (19 - カルボキシノナデカノイルアミノ)
) ブタノイル] アミノ] ヘキサノイルアミノ] ヘキサノイル) - G G G G E A S E L S T
 A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド
 【化 1 8 1】



10

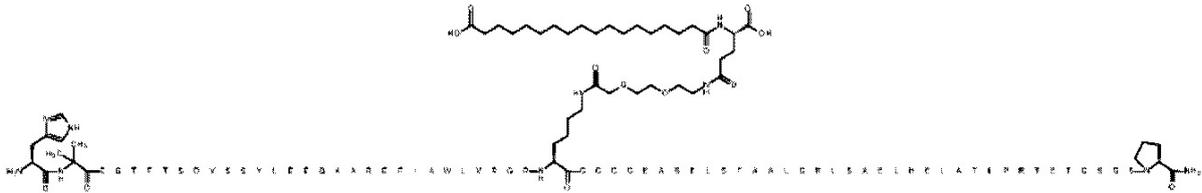
C 3 4 5 H 5 5 4 N 9 4 O 1 1 2
 計算分子量 (平均) : 7 8 1 0 . 6 5 2 9 g / m o l
 モノアイソトピック質量 : 7 8 0 6 . 0 5 4 4 g / m o l
 LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1 5 6 2 . 2 1 (モノアイソトピック)
 H X E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R E F I A W L V R G R K G G G G E A S E
 L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P のアミノ酸配列は、配列
 番号 1 5 3 を有する。

【0 4 3 3】

化合物 0 6 6 0

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R E F I A W L V R G R - K ([2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノ
 イルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - G G G G E A S
 E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド
 【化 1 8 2】

20



30

C 3 3 7 H 5 3 9 N 9 3 O 1 1 3
 計算分子量 (平均) : 7 7 0 1 . 4 4 0 9 g / m o l
 モノアイソトピック質量 : 7 6 9 6 . 9 2 8 9 g / m o l
 LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1 5 4 0 . 3 8 (モノアイソトピック)
 H X E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R E F I A W L V R G R K G G G G E A S E
 L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P のアミノ酸配列は、配列
 番号 1 5 3 を有する。

【0 4 3 4】

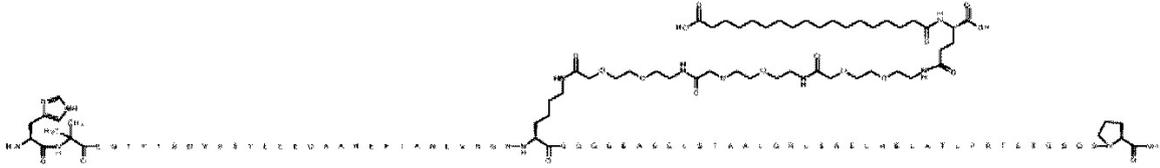
化合物 0 6 6 1

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R E F I A W L V R G R - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボ
 キシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ
] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エ
 トキシ] アセチル]) - G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R
 T E T G S G S P - アミド

40

50

【化183】



C₃₄₉H₅₆₁N₉₅O₁₁₉

計算分子量(平均): 7991.7537 g/mol

モノアイソトピック質量: 7987.0767 g/mol

LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1598.41 (モノアイソトピック)

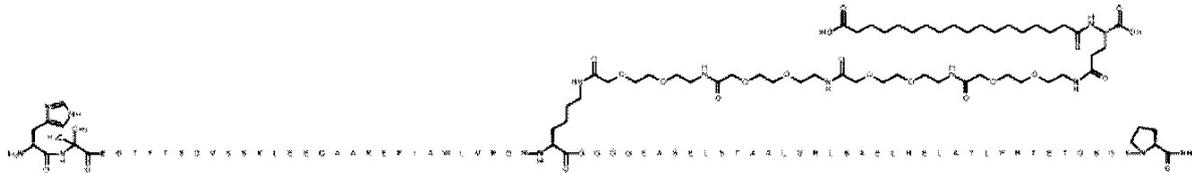
HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASE
LSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列
番号153を有する。

【0435】

化合物0662

H - Aib - EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP - アミド

【化184】



C₃₅₅H₅₇₂N₉₆O₁₂₂

計算分子量(平均): 8136.9102 g/mol

モノアイソトピック質量: 8132.1506 g/mol

LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1627.42 (モノアイソトピック)

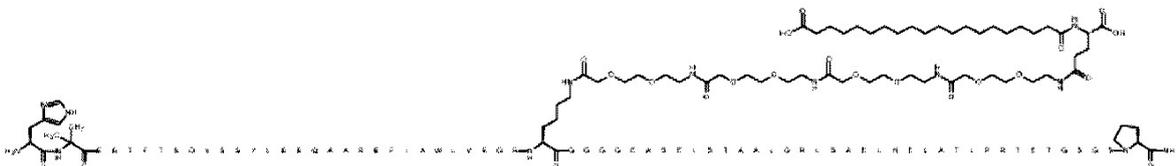
HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASE
LSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSPのアミノ酸配列は、配列
番号153を有する。

【0436】

化合物0663

H - Aib - EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP - アミド

【化185】



10

20

30

40

50

C₃₅₇H₅₇₆N₉₆O₁₂₂

計算分子量 (平均) : 8164.9633 g/mol

モノアイソトピック質量 : 8160.1819 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1633.03 (モノアイソトピック)

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRRETETGSGSPのアミノ酸配列は、配列番号153を有する。

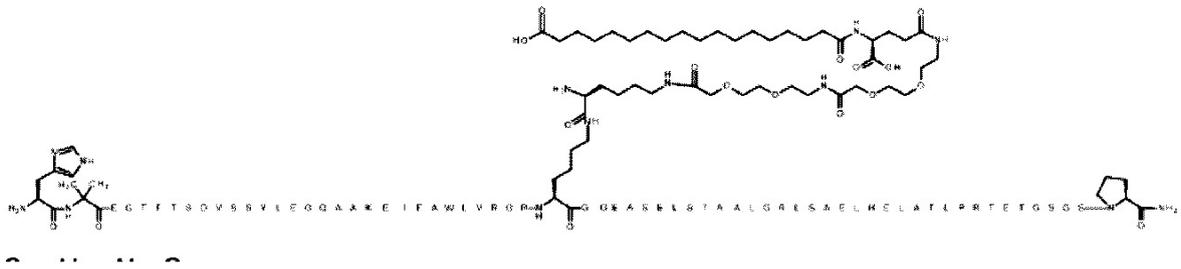
【0437】

実施例1b : 比較化合物

比較化合物0164

H - Aib - EGTFTSDVSSYLEGQAAKEIFAWLVRGR - K ([(2 S) - 2 - アミノ - 6 - [[2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] ヘキサノイル]) - GGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRRETETGSGSP - アミド

【化186】



10

20

C₃₄₂H₅₅₂N₉₂O₁₁₃

計算分子量 (平均) : 7760.5909 g/mol

モノアイソトピック質量 : 7756.0276 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1553.02 (最も豊富)。

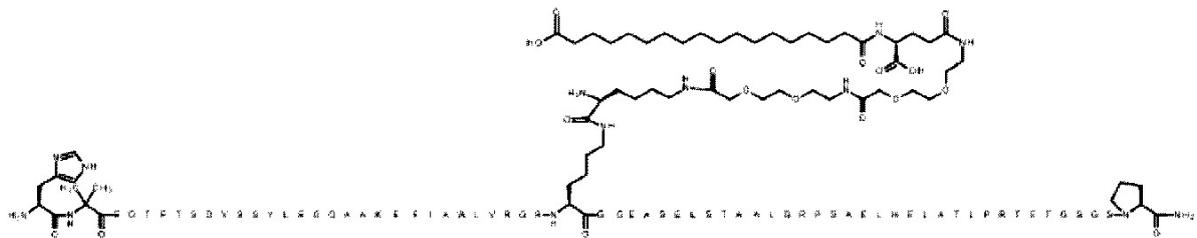
この比較化合物におけるペプチド骨格のアミノ酸配列は、配列番号241を有する。

【0438】

比較化合物0185

H - Aib - EGTFTSDVSSYLEGQAAKEIFAWLVRGR - K ([(2 S) - 2 - アミノ - 6 - [[2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] ヘキサノイル]) - GGEASELSTAAALGRPSAELHELATLPRRETETGSGSP - アミド

【化187】



40

C₃₄₁H₅₄₈N₉₂O₁₁₃

計算分子量 (平均) : 7744.5484 g/mol

モノアイソトピック質量 : 7739.9963 g/mol

LCMS34 : 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1549.81 (最も豊富)

50

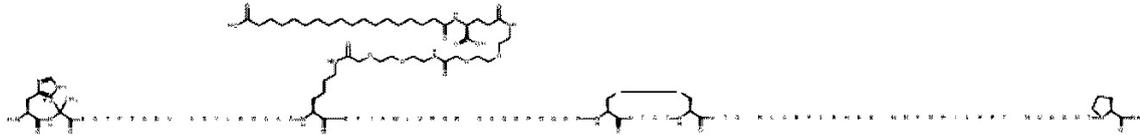
この比較化合物におけるペプチド骨格のアミノ酸配列は、配列番号 242 を有する。

【0439】

比較化合物 0015

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E G Q A A - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - E F I A W L V R G R G G Q E P G Q E P C N T A T C A T Q R L A E F L R H S S N N F G P I L P P T N V G S N T P - アミド

【化188】



10

C 384 H 596 N 106 O 124 S 2

計算分子量 (平均) : 8745.6068 g/mol

モノアイソトピック質量 : 8740.3031 g/mol

LCMS_ZQ : 実測値 (M + 5H)⁵⁺ 1749.9 (最も豊富)

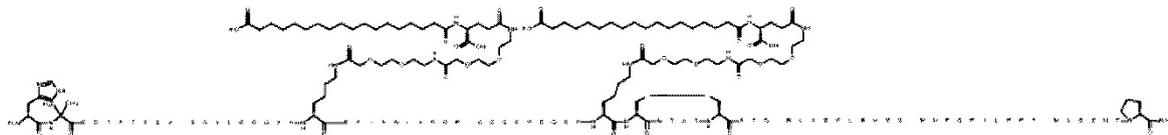
この比較化合物におけるペプチド骨格のアミノ酸配列は、配列番号 243 を有する。

【0440】

比較化合物 0016

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E G Q A A - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - E F I A W L V R G R G G Q E P G Q E P - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - C N T A T C A T Q R L A E F L R H S S N N F G P I L P P T N V G S N T P - アミド

【化189】



30

C 425 H 669 N 111 O 137 S 2

計算分子量 (平均) : 9589.6509 g/mol

モノアイソトピック質量 : 9583.8236 g/mol

LCMS_ZQ : 実測値 (M + 5H)⁵⁺ 1918.9 (最も豊富)

この比較化合物におけるペプチド骨格のアミノ酸配列は、配列番号 244 を有する。

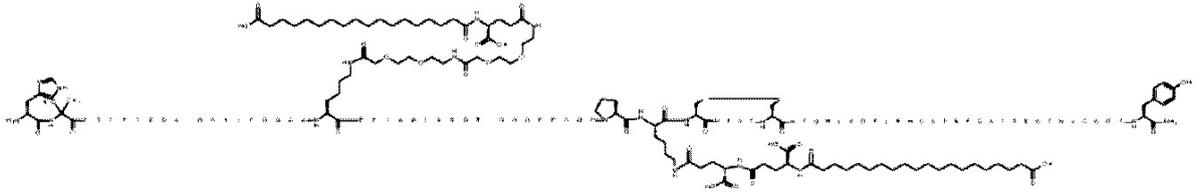
【0441】

比較化合物 0668

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E G Q A A - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - E F I A W L V R G R G G Q E P G Q E P - K ([(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] ブタノイル]) - C N T A T C A T Q R L A D F L R H S S P N F G A I P S S T N V G S R T Y - アミド

50

【化190】



$C_{419}H_{655}N_{111}O_{135}S_2$

計算分子量(平均): 9471.4767 g/mol

モノアイソトピック質量: 9465.7242 g/mol

LCMS_ZQ: 実測値 ($M+5H$)⁵⁺ 1895.2 (最も豊富)

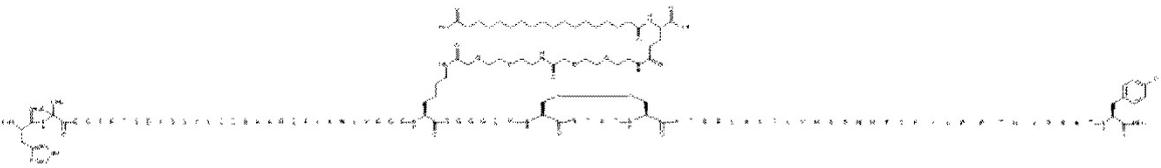
この比較化合物におけるペプチド骨格のアミノ酸配列は、配列番号245を有する。

【0442】

比較化合物0671

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R E F I A W L V R G R - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル)) - G G G G E K C N T A T C A T Q R L A N F L V H S S N N F G P I L P P T N V G S N T Y - アミド

【化191】



$C_{378}H_{588}N_{104}O_{120}S_2$

計算分子量(平均): 8573.4681 g/mol

モノアイソトピック質量: 8568.2547 g/mol

LCMS_ZQ: 実測値 ($M+5H$)⁵⁺ 1715.4 (最も豊富)

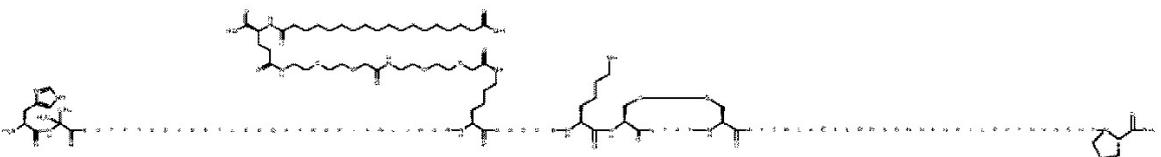
この比較化合物におけるペプチド骨格のアミノ酸配列は、配列番号251を有する。

【0443】

比較化合物0672

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R E F I A W L V R G R - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル)) - G G G G E K C N T A T C A T Q R L A E F L R H S S N N F G P I L P P T N V G S N T P - アミド

【化192】



$C_{376}H_{590}N_{106}O_{120}S_2$

計算分子量(平均): 8579.4760 g/mol

モノアイソトピック質量: 8574.2765 g/mol

LCMS_ZQ: 実測値 ($M+5H$)⁵⁺ 1716.8 (最も豊富)

この比較化合物におけるペプチド骨格のアミノ酸配列は、配列番号252を有する。

【0444】

10

20

30

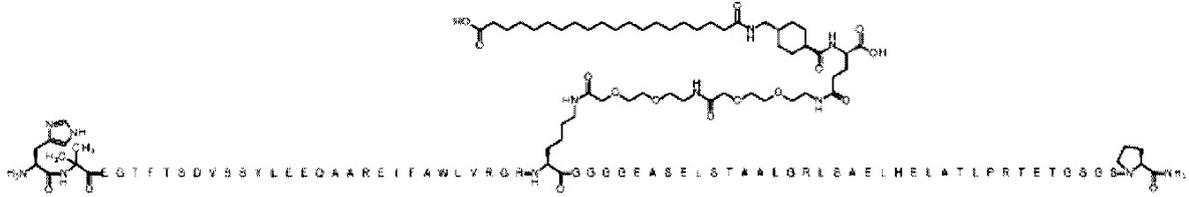
40

50

比較化合物 0167

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R E I F A W L V R G R - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

【化193】



10

C₃₅₃H₅₆₇N₉₅O₁₁₇

計算分子量(平均): 8013.8454 g/mol

モノアイソトピック質量: 8009.1338 g/mol

LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1603.63 (最も豊富)

この比較化合物におけるペプチド骨格のアミノ酸配列は、配列番号253を有する。

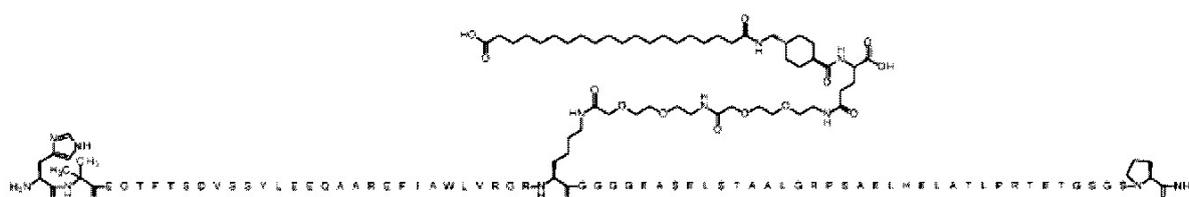
【0445】

20

比較化合物 0192

H - A i b - E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R E F I A W L V R G R - K ([2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]) - G G G G E A S E L S T A A L G R P S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

【化194】



30

C₃₅₂H₅₆₃N₉₅O₁₁₇

計算分子量(平均): 7997.8029 g/mol

モノアイソトピック質量: 7993.1025 g/mol

LCMS34: 実測値 (M+5H)⁵⁺ 1600.63 (最も豊富)

この比較化合物におけるペプチド骨格のアミノ酸配列は、配列番号254を有する。

40

【0446】

実施例 1c: アミリン受容体作動薬

化合物 1806

E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミド

【化195】



50

C₁₄H₂₃N₄O₅分子量(平均)計算値: 3351.6327 g/mol
 モノアイソトピック質量: 3349.7114 g/mol
 LCMS_ZQ: 実測値(M+3H)³⁺ 1118.4 (最も豊富)
 化合物1806におけるペプチド骨格のアミノ酸配列は、配列番号250を有する。

【0447】

実施例2: GLP-1およびアミリン受容体に対する化合物の効力
 化合物の効力を、アッセイ1および2に記載されているように試験した。

【0448】

アッセイ1: ヒトGLP-1受容体のインビトロ効力アッセイ
 化合物がGLP-1受容体(GLP-1R)を活性化または作動する能力を決定するために、ヒトGLP-1受容体を発現する細胞におけるインビトロ効力アッセイを下記のように実施した。

10

【0449】

アッセイ原理

GLP-1受容体の活性化は、サイクリックAMP(cAMP)の細胞濃度の増加をもたらす。その結果、転写は、cAMP応答要素(CRE)の複数のコピーを含むプロモーターによって活性化される。したがって、GLP-1受容体を共発現するベビーハムスター腎臓(BHK)細胞に導入されたCREルシフェラーゼレポーター遺伝子を使用して、GLP-1受容体活性を測定することが可能である。

【0450】

細胞およびアッセイ試薬

細胞ストックは、ヒトGLP-1受容体およびCRE応答性ルシフェラーゼ(CRE-Luc)レポーター遺伝子(BHK467-12AKZ-10、当業者に公知である方法に従って調製した)を発現する安定にトランスフェクトされた細胞株を、10% FBS(Gibco、16140-071)、1%ペニシリン/ストレプトマイシン(Gibco、15140-122)、1mM Na-ピルベート(Gibco、11360-039)、1mg/mL G418(Gibco、10131-027)、および240nM MTX(Pfizer、15936)を補充したDMEM(Gibco、61965-026)から成る増殖培地中で培養することによって調製した。約80~90%コンフルエンスにある細胞をPBSで1回洗浄し、Versene(Gibco、15040-033)を用いて細胞フラスコから剥がした。遠心分離後、細胞ペレットを溶解し、20% FBS(Gibco、16140-071)、1%ペニシリン/ストレプトマイシン(Gibco、15140-122)、1mM Na-ピルベート(Gibco、11360-039)、1mg/mL G418(Gibco、10131-027)、240nM MTX(Pfizer、15936)、および10% DMSO(Sigma、D2650)を補充したDMEM(Gibco、61965-026)から成る培地で1.5×10⁶細胞/mLに希釈した。細胞を等分し、使用するまで-180で貯蔵した。

20

30

【0451】

アッセイ緩衝液は、フェノールレッド(Gibco、11880-028)を含まず、1X GlutaMAX(Gibco、35050-038)、10mM HEPES(Gibco、15630-056)、1%(w/v)オボアルブミン(Sigma、A5503)、および0.1%(v/v)プルロニックF-68(Gibco、24040-032)を補充したDMEMから成った。

40

【0452】

手順

アッセイを実施するために、比較化合物およびGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬の段階希釈(化合物当たり10倍希釈、8濃度)を、多くの場合、96ウェルプレート中で約100~200nMから開始して、HASを含まないアッセイ緩衝液中で実施した。ヒトGLP-1R/CRE-Luc細胞の凍結ストックを、37ウォーターバス中で解凍し、PBSで1回洗浄し、アッセイ緩衝液で100,000細胞/mLに希釈し

50

た。各希釈について、比較化合物またはGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬の50 μ L等分したものを96ウェルアッセイプレート(ThermoFisher、237105)に移し、そこに50 μ Lの細胞懸濁液を加えた(5,000細胞/ウェル)。アッセイプレートを5%CO₂中37 $^{\circ}$ Cで3時間インキュベートし、室温で5分間放置し、その後100 μ LのSteadyLite Plus(PerkinElmer、6066759)を各ウェルに加えた。プレートを密封し、光から保護しながら30分間穏やかに振盪しながら室温でインキュベートした。発光を、発光プレートリーダー、例えば、Synergy 2(BioTek)で検出した。EC₅₀値[pM]を、GraphPad Prismを使用する4パラメータロジスティックモデル(ヒルスロープ=1)を適用する非線形曲線適合によって、またはTIBCO Enterprise Runtime for R(TIBCO Software、Palo Alto, CA, USA)を使用して計算した。

10

【0453】

アッセイ2:ヒトアミリン受容体のインビトロ効力アッセイ

化合物がアミリン受容体を活性化または作動する能力を決定するために、ヒトアミリン受容体(hAmyR3)を発現する細胞におけるインビトロ効力アッセイを下記のように実施することができる。

【0454】

アッセイ原理

hAmyR3の活性化は、cAMPの細胞濃度の増加をもたらす。その結果、転写は、cAMP応答要素(CRE)の複数のコピーを含むプロモーターによって活性化される。したがって、hAmyR3を共発現するベビーハムスター腎臓(BHK)細胞に導入されたCRE-ルシフェラーゼレポーター遺伝子を使用して、hAmyR3活性を測定することが可能である。

20

【0455】

細胞およびアッセイ試薬

BHK細胞株を、当業者に公知の方法(Hollex-1細胞株、米国特許第5622839号に記載されるZymogeneticsから取得)に従って、ヒトカルシトニン受容体(a)およびCRE応答ルシフェラーゼ(CRE-Luc)レポーター遺伝子で安定的にトランスフェクトした。細胞株に、標準的な方法を使用してヒト受容体修飾タンパク質3(RAMP3)をさらにトランスフェクトした。これにより、ヒトカルシトニン受容体がヒトアミリン-3(a)受容体になる。

30

【0456】

細胞ストックは、安定的にトランスフェクトされたBHK hAmyR3/CRE-Luc細胞株を、10%FBS(Gibco、1640-071)、1%ペニシリン/ストレプトマイシン(Gibco、15140-122)、0.5mg/mLジェネテシン(Gibco、10131-027)、0.4mg/mLハイグロマイシン(Invitrogen、1068701)、および250nMメトトレキサート(Sigma、A6770)を補充したDMEM(Gibco、31966-021)からなる増殖培地中で培養することによって調製した。約80~90%コンフルエンスにある細胞をPBSで1回洗浄し、Versene(Gibco、15040-033)を用いて細胞フラスコから剥がした。遠心分離後、細胞ペレットを溶解し、Recovery(商標)Cell Culture Freezing Medium(Gibco、12648-010)で2.5 \times 10⁶細胞/mLに希釈した。細胞を等分し、使用するまで-180 $^{\circ}$ Cで貯蔵した。

40

【0457】

アッセイ緩衝液は、フェノールレッド(Gibco、11880-028)を含まず、1X GlutaMAX(Gibco、35050-038)、10mM HEPES(Gibco、15630-056)、および0.1%(w/v)オボアルブミン(Sigma、A5503)を補充したDMEMから成った。

50

【0458】

手順

アッセイを実施するために、BHK hAmyR3/CRE-Luc細胞を解凍し、PBSで1回洗浄し、実験前日に白色384ウェル培養プレート(PerkinElmer、6007688)内の40 μ L増殖培地に4,000細胞/ウェルの細胞密度で播種した。プレートを、5%CO₂中、37 $^{\circ}$ Cで一晩インキュベートした。アッセイ当日、細胞をアッセイ緩衝液中で3回洗浄した。比較化合物およびGLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬の段階希釈(化合物ごとに7倍希釈、7濃度、およびアッセイ緩衝液のみを含む1つのウェル)を、多くの場合、96ウェルプレート中で約10~100nMから開始して、30 μ Lの各濃度を、細胞を含む384ウェルアッセイプレートに加えたアッセイ緩衝液中で実施した。アッセイプレートを、5%CO₂中、37 $^{\circ}$ Cで3時間インキュベートした後、30 μ LのSteadyLite Plus(PerkinElmer、6066759)を各ウェルに加えた。アッセイプレートを密封し、室温で穏やかに振盪しながら5分間インキュベートし、続いて光から保護しながら振盪せずに30分間インキュベートした。発光を、発光プレートリーダー、例えば、Synergy 2(BioTek)で検出した。EC₅₀値[pM]を、GraphPad Prismを使用する4パラメータロジスティックモデル(ヒルスロープ=1.5、各プレート内で共有底部応答)を適用する非線形曲線適合によって、またはTIBCO Enterprise Runtime for R(TIBCO Software、Palo Alto, CA, USA)を使用して計算した。

10

20

【0459】

実施例2a: GLP-1受容体およびアミリン受容体に対する GLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬の効力

本発明による化合物の効力を、アッセイ1および2に記載されているように試験した。結果を表4aに提供する。IUPAC命名法などの化合物に関する詳細は、実施例1および配列表に見出すことができる。

30

40

50

【表 4 - 1】

表 4 a : インビトロでのヒトAmyR3およびGLP-1Rに対するGLP-1受容体-
アミリン受容体共作動薬の効力。

化合物番号	ヒトGLP-1R効力 [EC50(pM)]	ヒトAmyR3効力 [EC50(pM)]
0007	13.3	9.4
0009	7.9	49.5
0010	5.4	37.0
0019	13.7	26.5
0026	8.8	14.0
0035	16.7	16.0
0039	34.8	59.5
0040	20.7	7.7
0042	16.2	10.8
0044	16.0	9.1
0045	19.4	25.9
0051	14.3	19.5
0052	17.0	19.4
0056	41.4	120.0
0057	59.0	164.8
0071	69.4	158.9
0072	55.9	95.1
0073	1.6	34.7
0074	0.8	60.9
0075	84.5	43.9
0076	1.7	46.4
0077	2.1	25.7
0083	5.4	46.2
0084	2.5	14.0
0085	2.2	55.8
0086	3.9	78.3
0087	23.8	97.9
0089	5.7	65.5
0090	32.6	70.9
0092	18.5	10.9
0093	7.5	8.6
0094	7.5	11.3
0095	7.4	6.6
0097	10.0	93.1
0098	7.9	15.6
0099	9.6	44.9
0100	6.8	30.4

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

0101	7.1	10.2
0102	14.7	9.8
0103	28.1	11.6
0105	1.1	30.8
0106	5.5	28.4
0109	3.2	19.1
0110	2.7	40.7
0111	3.0	11.5
0114	1.0	17.5
0115	2.2	22.8
0116	1.5	21.7
0120	9.1	10.6
0124	27.9	24.4
0125	8.0	12.2
0127	7.1	63.9
0128	9.7	110.3
0129	1.2	23.5
0131	16.1	14.5
0132	3.0	34.9
0141	43.3	13.2
0142	88.2	15.4
0144	7.1	16.8
0145	11.9	16.5
0146	25.7	14.0
0147	36.8	33.7
0151	10.4	9.5
0156	22.6	22.6
0157	28.7	18.4
0159	30.3	19.3
0160	11.9	27.3
0179	8.8	35.9
0180	6.4	37.0
0191	5.9	54.8
0202	10.5	28.4
0231	5.6	68.0
0232	6.4	74.2
0233	46.4	182.5
0234	38.9	38.4
0235	10.4	24.0
0254	8.9	7.7
0255	2.5	28.6
0259	15.8	12.0

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

0260	11.9	41.8
0261	17.4	23.9
0263	13.8	25.2
0264	6.5	11.7
0265	6.0	8.1
0266	6.3	8.5
0267	28.5	45.3
0268	26.4	14.4
0269	7.7	7.5
0270	6.3	8.6
0271	4.6	15.2
0272	9.2	11.3
0273	24.9	18.0
0280	34.3	18.0
0281	35.2	114.5
0284	41.7	32.8
0285	19.0	78.9
0292	12.0	33.8
0294	13.7	34.3
0295	4.8	32.7
0296	4.0	29.9
0297	30.2	46.0
0299	6.0	11.5
0396	4.8	32.8
0397	3.8	18.5
0411	3.5	45.9
0414	11.2	17.7
0415	10.3	16.1
0416	104.6	18.3
0417	97.8	21.0
0431	10.9	11.9
0433	30.7	12.9
0434	11.8	13.9
0435	92.4	22.3
0436	15.2	12.3
0437	12.0	11.8
0438	11.8	27.5
0439	8.3	10.7
0440	5.7	10.4
0472	2.8	24.0
0473	3.1	16.2
0474	2.9	21.8

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

0475	70.4	66.8
0482	36.5	31.8
0483	33.7	36.8
0484	72.8	32.5
0502	8.4	9.0
0503	6.5	7.7
0504	8.3	6.0
0506	5.8	9.8
0509	7.1	29.9
0511	8.8	8.4
0512	7.6	10.8
0516	3.3	8.9
0518	3.4	4.4
0528	3.8	22.0
0529	6.4	14.1
0539	5.0	12.1
0552	4.7	6.9
0561	17.5	10.7
0562	19.3	4.1
0564	24.5	14.5
0565	6.4	6.2
0575	5.6	8.3
0576	2.9	10.1
0577	5.6	19.1
0578	2.5	26.9
0580	7.4	9.3
0581	17.0	26.4
0629	7.9	97.5
0630	7.1	109.7
0632	18.8	148.4
0633	28.2	5.3
0634	14.7	59.4
0635	7.3	78.9
0636	10.8	8.5
0637	1.9	14.1
0638	4.6	6.9
0639	1.5	4.6
0640	2.3	6.0
0648	17.0	9.2
0654	2.9	11.3
0655	3.0	11.4
0656	4.1	13.3

10

20

30

40

50

【表 4 - 5】

0657	9.9	10.4
0658	3.1	11.0
0659	4.7	11.5
0660	3.9	12.7
0661	2.8	14.4
0662	3.0	14.6
0663	3.2	12.6

10

【 0 4 6 0 】

実施例 2 b : G L P - 1 およびアミリン受容体に対する化合物および比較化合物の効力
本発明による 1 つの化合物 (化合物 0 1 1 1) の G L P - 1 受容体 (G L P - 1 R)
およびアミリン受容体 (A m y R 3) の効力を、それが由来する G L P - 1 およびアミリン受容体作動薬の効力、ならびに比較化合物の効力と比較した。結果を表 4 b に示す。I U P A C 命名法などの化合物に関する詳細は、実施例 1 および配列表に見出すことができる。

【表 5】

表 4 b : インビトロでのヒト A m y R 3 および G L P - 1 R に対する参照化合物および比較化合物の効力。

20

化合物番号または INN 名	説明	ヒト GLP-1R 効力 [EC50(pM)]	ヒト AmyR3 効力 [EC50(pM)]
セマグルチド	Ozempic(登録商標)、Rybelsus(登録商標)、および Wegovy(登録商標)中の活性医薬品成分(GLP-1受容体作動薬)	5.5	-
カグリリンチド	開発中のアミリン受容体作動薬(RA)	-	11
プラムリンチド	Symmlin(登録商標)中の活性医薬品成分(アミリンRA)	-	7.8
1806	ジスルフィドを含まないアミリンRA。化合物0111におけるアミリンRAのアミノ酸配列	-	5.0
0672	セマグルチドおよびカグリリンチドに由来する比較化合物	2.2	606
0671	セマグルチドおよびプラムリンチドに由来する比較化合物	4.5	230
0111	セマグルチドおよび化合物 1806 に由来する化合物	3.0	11.5

30

40

【 0 4 6 1 】

比較化合物 0 6 7 2 は、短いペプチドリンカーを介して、カグリリンチドと同一のアミノ酸配列を有するアミリン R A と連結された、セマグルチドと同様のアミノ酸配列を有する G L P - 1 R A を含む。(セマグルチドでは、配列番号 1 または配列番号 2 3 8 と比較して、20位にリジン(L y s 2 0)、31位にグリシン(G l y 3 1)があり、延

50

長部分が L y s 2 0 と結合している。セマグルチドと類似した G L P - 1 R A は、配列番号 1 または配列番号 2 3 8 と比較して、2 0 位にアルギニン (A r g 2 0) および 3 1 位にリジン残基 (L y s 3 1)、および L y s 3 1 と結合した延長部分を含む。

【 0 4 6 2 】

比較化合物 0 6 7 1 は、短いペプチドリンカーを介して、プラムリンチド内と同一のアミノ酸配列を有するアミリン R A と連結された、比較化合物 0 6 7 2 と同じ G L P - 1 R A を含む。

【 0 4 6 3 】

化合物 0 1 1 1 は、短いペプチドリンカーを介して、化合物 1 8 0 6) と同一のアミノ酸配列を有するアミリン R A と連結された、化合物 0 6 7 2 および化合物 0 6 7 1 で使用されたものと同じ G L P - 1 配列を含む。

10

【 0 4 6 4 】

実施例 2 c : G L P - 1 およびアミリン受容体に対する化合物および比較化合物の効力本発明による 2 つの化合物 (化合物 0 0 4 5 および化合物 0 1 2 0) の G L P - 1 受容体 (G L P - 1 R) およびアミリン受容体 (A m y R 3) の効力を、それらの G L P - 1 部分またはアミリン部分のいずれかに選択された変異を有する比較化合物の効力と比較した。

【 0 4 6 5 】

比較化合物 0 1 6 4 および 0 1 6 7 は、配列番号 1、配列番号 2 3 8、または配列番号 2 5 5 の番号付けと比較して、それらの G L P - 1 部分が 2 つの配列変異 : P h e 2 2 I l e および I l e 2 3 P h e を含むという事実を除いて、それぞれ、化合物 0 0 4 5 および化合物 0 1 2 0 と同一である。

20

【 0 4 6 6 】

比較化合物 0 1 8 5 および 0 1 9 2 は、配列番号 7 9、配列番号 2 4 0、または配列番号 2 5 6 の番号付けと比較して、それらのアミリン部分がペプチド骨格に単一の変異 : L e u 1 2 P r o を含むという事実を除いて、それぞれ、化合物 0 0 4 5 および 0 1 2 0 と同一である。

【 0 4 6 7 】

比較化合物 0 0 1 5、0 0 1 6、および 0 6 6 8 は、セマグルチドと類似した G L P - 1 受容体作動薬 (実施例 2 b に詳述) と、カグリリンチドのアミノ酸配列を有するアミリン受容体作動薬 (化合物 0 0 1 5 および 0 0 1 6) または代替の持続性アミリン受容体作動薬 (化合物 0 6 6 8) と、を含む、化合物のさらなる例である。

30

【 0 4 6 8 】

結果を 4 c に示す。I U P A C 命名法などの化合物に関する詳細は、実施例 1 および配列表に見出すことができる。

40

50

【表 6】

表 4 c : インビトロでのヒト AmyR3 および GLP-1R に対するさらなる比較化合物の効力。

名称または比較化合物番号	特色	ヒトGLP-1R効力 [EC50(pM)]	ヒトAmyR3効力 [EC50(pM)]
セマグルチド		5.5	-
ヒトGLP-1		10.8	-
カグリリンチド		-	11.0
プラムリンチド		-	7.8
サケカルシトニン		-	3.5
0164	GLP-1受容体作動薬の効力を損なう変異を有する化合物0045との比較対照	852.0	29.6
0167	GLP-1受容体作動薬の効力を損なう変異を有する化合物0120との比較対照	10000.0	10.9
0185	アミリン受容体作動薬の効力を損なう変異を有する化合物0045との比較対照	13.1	5659.0
0192	アミリン受容体作動薬の効力を損なう変異を有する化合物0120との比較対照	10.8	10000
0015	セマグルチドと類似したGLP-1 RA、カグリリンチドのアミノ酸配列、および単一の延長部分を含む化合物	45.0	312.0
0016	セマグルチドと類似したGLP-1 RA、カグリリンチドのアミノ酸配列、および2つの延長部分を含む化合物	509.5	1550.0
0668	セマグルチドと類似したGLP-1 RAおよびアシル化アミリン作動薬を含む化合物	455.0	10000.0

【0469】

結果

表 4 a のデータは、試験化合物の全てがヒト AmyR3 および GLP-1R の両方を作動する、すなわち、それらが GLP-1 受容体 - アミリン受容体共作動薬であることを示す。表 4 a に列挙した化合物は、全て本発明による化合物である。

【0470】

対照的に、表 4 b のデータは、強力な GLP-1 受容体作動薬（セマグルチドと同様）の C 末端をペプチドリンカーを介して強力なアミリン受容体作動薬（カグリリンチドまたはプラムリンチド）の N 末端に連結することが、これら 2 つに対して同等に強力であり、必然的に GLP-1 受容体 - アミリン受容体共作動薬（すなわち、本発明による化合物）として機能し得る化合物をもたらさないことを示す。比較化合物 0672 および 0671 と化合物 0111 との比較は、この点：化合物 0672 および 0671 が両方とも、GLP-1 受容体に対するそれらの効力を保持しているが、アミリン受容体に対する効力が

損なわれていることを示している。化合物 0111 のみが両方の受容体に対して完全な効力を保持し、それぞれセマグルチドおよびカグリリンチドと比較して、GLP-1 受容体およびアミリン受容体の両方に対して同様に強力であった。化合物 0111 は、「平衡」化合物とみなされる。

【0471】

表 4c のデータは、比較化合物が、GLP-1 またはアミリン受容体を作動（活性化）する能力が損なわれていることを示す。比較化合物 0164 および 0167 における Phe22Ile および Ile23Phe 変異は、GLP-1 受容体を作動（活性化）するそれらの能力を損なった。比較化合物 0185 および 0192 における Leu12Pro 変異は、アミリン受容体を作動（活性化）するそれらの能力を損なった。この損なわれた能力は、表 6b に提供されるデータによってさらに示される。表 4c のさらなるデータは、GLP-1 受容体作動薬をアミリン受容体作動薬と連結することの困難さを強調している。コンパレータ化合物 0015 は、アミリン受容体の作動薬として乏しいことが見出された。比較化合物 0016 および 0668 は、アミリン受容体を活性化しない。

10

【0472】

実施例 3：ビーグルにおける薬物動態研究のための錠剤の調製

錠剤投与後の経口曝露を評価できるようにするために、試験物質および SNAC（ナトリウム N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリレート）を含む錠剤組成物を、例えば、WO2019/149880 に記載されているように、試験物質をローラー圧縮した SNAC およびステアリン酸マグネシウムと混合することによって調製した。

20

【0473】

実施例 4：ビーグル犬における薬物動態研究

ビーグル犬における薬物動態（PK）研究を、経口投与後の GLP-1 受容体 - アミリン受容体共作動薬の曝露を決定するために実施した。

【0474】

薬物動態研究には、研究開始時に 2～7 歳、または 1～5 歳で、体重が約 10～15 kg、例えば、10～12 kg の重さの雄のビーグル犬を使用した。ビーグル犬を囲い内に群別に収容し（12 時間明：12 時間暗）、Royal Canin Medium Adult dog（Royal Canin Products（中国支店）または Brogaarden A/S（デンマーク））を個別かつ制限的に 1 日 1 回給餌した。運動および群の社交は、可能限りいつでも毎日許可された。イヌは、連続投与間に好適なウォッシュアウト期間を伴って反復薬物動態研究のために使用した。最初の薬物動態研究の開始前に、適切な順応期間を与えた。全ての取り扱い、投薬、および採血を、訓練を受けた熟練したスタッフが行った。研究前に、イヌを一晩絶食させ、投薬後 0～4 時間絶食させた。さらに、投薬 1 時間前から投薬 4 時間後までイヌの水へのアクセスを制限したが、それ以外、全期間を通して水に自由にアクセスさせた。

30

【0475】

本明細書に記載の p.o. 研究に使用される錠剤は、経口投与される即時放出型 SNAC 系錠剤であった。

40

【0476】

錠剤を以下の様式で投与した：錠剤投与の 10 分前に、イヌに約 3 nmol/kg の配列番号 237 を皮下投与することができ、錠剤をイヌの口の奥に置いて咀嚼を防止した。その後、口を閉じ、注射器またはチューブを用いて 10 mL の水道水を与えて、錠剤の嚥下を促進した。

【0477】

採血・分析・薬物動態計算

GLP-1 作動薬の完全な血漿濃度 - 時間吸収プロファイルを十分に網羅するために

50

、投与後240時間まで、例えば、10時間までなど、所定の時点で血液を採取した。

【0478】

各採血時点について、約0.8mLの全血を1.5mLのEDTAコーティングチューブに採取し、チューブを静かに回転させてEDTAで試料を混合させた。血液試料（例えば、0.8mL）をEDTA緩衝液（8mM）に採取し、次いで4 および2000Gで10分間遠心分離した。血漿をドライアイス上でマイクロチューブにピペットで移し、分析まで-20 で維持した。

【0479】

血液試料を必要に応じて、例えば、前脚の橈側皮静脈のベンフロンから最初の2時間、次いで、残りの時点については頸静脈からシリンジで採取した（最初の数滴をベンフロンから排出させて、試料中のベンフロンからのヘパリン生理食塩水を防いだ）。

10

【0480】

GLP-1受容体-アミリン受容体共作動薬の血漿濃度を、LCMSを使用して決定した。個々の血漿濃度-時間プロファイルを、WinNonlin v.5.0またはPhoenix v.6.2もしくは6.3（Pharsight Inc.、Mountain View, CA, USA）、あるいはPK分析のための他の関連ソフトウェアにおいて、非区画モデルによって分析した。

【0481】

個々の血漿濃度-時間プロファイルを、ノンコンパートメント分析（NCA）により分析した。表5に示すように、PKパラメータ、 t_{max} 、 C_{max} /用量、および $t_{1/2}$ を計算して報告した。

20

【0482】

表5：経口投与後のイヌの薬物動態パラメータ

IUPAC命名法などの化合物に関する詳細は、実施例1および配列表に見出すことができる。

30

40

50

【表 7】

化合物番号	Tmax(時間)	Cmax/D(kg/L)	AUC/D(h*kg/L)	T1/2(時間)
0045	1.3	0.27	10.90	41
0084	1.5	0.36	15.16	47
0111	1.5	0.46	15.00	44
	2.0	0.42	17.76	42
0120	2.0	0.24	7.3	24
	2.0	0.44	14.45	22
0231	1.0	0.27	0.83	6
0232	0.8	0.51	2.00	4
0233	1.5	0.3	8.43	43
0234	1.0	0.35	8.00	31
0235	1.0	0.22	3.3	21
0254	1.8	0.36	19.54	40
0259	1.5	0.48	31.73	97
0265	2.0	0.16	5.68	16
0292	2.0	0.72	65.29	110
0431	1.5	0.29	9.75	34
0436	1.5	0.3	15.00	35
0439	2.0	0.21	5.36	24
0440	1.8	0.29	5.78	32
	2.0	0.14	9.8	66
0502	2.0	0.24	13.92	61
	4.0	0.33	22.46	74
	4.0	0.14	8.72	41
0503	4.0	0.14	8.72	41
0504	3.0	0.12	3.25	25
0506	2.0	0.14	6.53	23
0511	2.0	0.14	3.80	25
0512	2.0	0.13	3.21	21
0516	2.0	0.67	43.92	99
	2.0	0.39	34.57	103
0518	2.0	0.45	11.10	27
0528	1.5	0.5	37.01	107
0529	4.0	0.3	19.71	68
0539	3.0	0.22	8.71	30
0552	1.0	0.22	8.58	52
0575	1.5	0.34	27.60	91
0576	1.3	0.34	28.20	94
0577	1.3	0.45	37.60	93
0578	1.3	0.39	30.60	90
0580	2.0	0.38	12.77	39
0630	1.5	0.53	33.33	73
0640	1.5	0.37	7.57	29

【0483】

経口投与後に血漿中の化合物の濃度が検出されたため（ $C_{max}/D > 0$ および $AUC/D > 0$ ）、本モデルにおいて試験した全ての化合物が経口バイオアベイラビリティを示した。さらに、試験化合物は、それぞれ約 2 ~ 4 分および 15 ~ 20 分と測定されたヒト GLP-1 およびヒトアミリンの半減期と比較して、長い半減期（4 ~ 110 時間）を有した（Meier et al., Diabetes, 2004, 53(3): 654-662）。

【0484】

実施例 5 - 自由摂取ラットモデルを使用した食欲に対する有効性試験のための実験プロ

10

20

30

40

50

トコル

デンマーク、Taconic EuropeからのSprague Dawley (SD) ラットを、急性食物摂取実験に使用し、実験動物管理の原則に従った。

【0485】

ラットは、実験開始時に200～250gの体重を有した。実験設定に順応させるために、ラットは実験開始の少なくとも10～14日前に到着した。この期間中、動物は少なくとも2回、処理された。到着直後に、ラットを逆光サイクル(午前11時から午後11時まで暗)にかけ、HM2システムに入れ、IDチップを取り付けた。3匹のラットを各ケージに収容した。ラットが新しい光サイクルおよび食事(研究食、LF10%(D12450B))に慣れる順応期間中、動物は食物および水を自由に摂取した。ラットは通常活動的であり、一日の食物摂取の大部分を暗期間中に食べるため、照明が消灯する直前の朝にラットに投与した。こうしたセットアップにより、データ変動が最小となり、試験感度が最高となる。GLP-アミリン受容体共作動薬の各用量を、5～8匹のラットの群において試験した。6～8匹のラットのビヒクル群を、各試験セットに含めた。各ケージには、3つの異なる治療群からの動物がいた(これは、ケージのうちの1つが故障した場合に行われた)。ラットには、体重に応じて0.01～3mg/kgの溶液を1回皮下(sc)投与した。投与時間を各群について記録した。

10

【0486】

投与後、ラットをホームケージに戻し、そこで餌および水にアクセスさせた。食物消費量を、最大72時間までのオンライン登録(HM2システム)により、個別に連続的に記録した。実験セッションの最後に、動物を安楽死させた。

20

【0487】

表6は、除脂肪ラットにおける急性食物摂取量を示す。結果は、インビボでの効力の評価を可能にし、化合物の作用持続時間の指標を提供するものであった。食物摂取量は、ラットで最長48時間実施した。

【0488】

表6a:薬力学的スクリーニングモデル:GLP-1-アミリン共作動薬(10nmol/kg)の単回投与後のラットにおける急性食物摂取量。

IUPAC命名法などの化合物に関する詳細は、実施例1および配列表に見出すことができる。

30

40

50

【表 8】

化合物番号 (実施例 1 に提供される)	ビヒクルと比較した 食物摂取量(%)0~24 時間、10nmol/kg	ビヒクルと比較した 食物摂取量(%)24~48 時間、10nmol/kg
0007	67	105
0035	76	95
0042	52	101
0044	40	82
0045	46	80
0052	42	86
0073	47	89
0084	44	50
0095	55	95
0100	85	86
0103	80	80
0111	28	75
0116	83	82
0120	53	55
0131	70	80
0151	29	70
0231	27	76
0232	61	95
0254	71	46
0411	81	88
0434	39	105
0439	43	41
0440	81	77
0502	61	72
0504	73	53
0506	47	44
0511	61	75
0516	87	82
0518	50	45
0552	56	55
0565	39	42
0640	28	66

10

20

30

40

【0489】

表 6 b : 薬力学的スクリーニングモデル : GLP - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬 (化合物 0120、10nmol/kg) の単回投与後のラットにおける急性食物摂取を、GLP - 1 障害化合物 0167 およびアミリン障害化合物 0192 と比較した。

【0490】

IUPAC 命名法などの化合物に関する詳細は、実施例 1 および配列表に見出すことができる。

50

【表 9】

化合物または比較化合物番号 (実施例 1 に提供される)	説明	ビヒクルと比較した 食物摂取量(%)0~24 時間、10nmol/kg	ビヒクルと比較した 食物摂取量(%)24~48 時間、10nmol/kg
ビヒクル	-	100	100
0120	GLP-1 受容体-アミリン 受容体共作動薬	53	55
0167	化合物 0120 の GLP-1 障 害比較物	85	73
0192	化合物 0120 のアミリン 障害比較物	71	67

10

【0491】

表 6 a に提示したデータから推測できるように、ラットに GLP - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬を投与した後、それらの多くがビヒクル治療と比較して重大な食物摂取阻害を誘導することが観察された。

【0492】

表 6 b のデータは、GLP - 1 受容体およびアミリン受容体の両方を活性化することができる化合物の重要性を強調している。比較は、3 つの化合物：両方の受容体に対して完全に強力な GLP - 1 受容体 - アミリン受容体共作動薬（化合物 0 1 2 0 ）、GLP - 1 活性は損なわれているが、完全なアミリン効力を有する、比較化合物 0 1 6 7、およびアミリン活性は損なわれているが、完全な GLP - 1 効力を有する、比較化合物 0 1 9 2 を用いて行った（インビトロデータについては表 4 c を参照されたい）。化合物 0 1 2 0 をラットに投与した場合（10 nmol / kg）、最初の 48 時間以内に食物摂取量の有意な阻害をもたらす。化合物 0 1 6 7 または化合物 0 1 9 2 のいずれかをラット（10 nmol / kg）に投与した場合、ラットの食物摂取量の阻害は、いずれの場合も、化合物 0 1 2 0 の事例よりも有意に少ない。これは、両方の受容体系が化合物 0 1 2 0 によって活性化され、かつそれが「平衡」化合物であることを示す。

20

【0493】

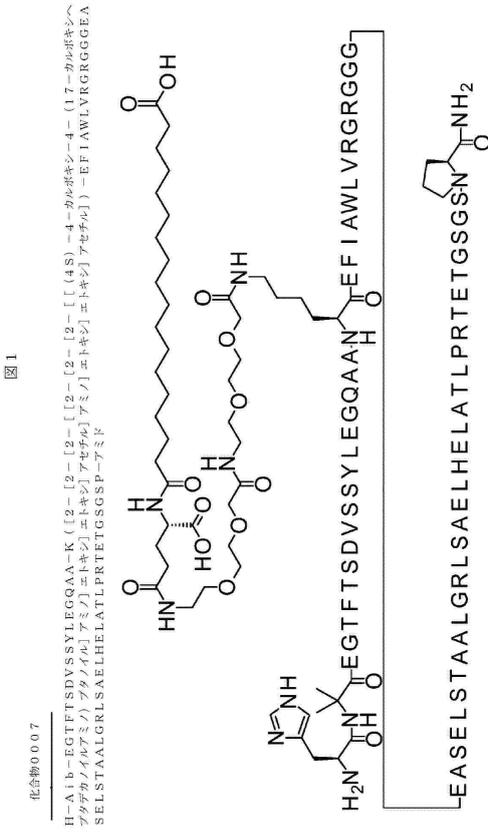
本発明のある特定の特徴が本明細書に例証および記載されているが、ここで、多くの修正、代用、変更、および均等物が当業者に想到されるであろう。したがって、添付の特許請求の範囲が、本発明の真の趣旨の範囲内にあるこうした全ての修正および変更を網羅することを意図していることが理解されるべきである。

30

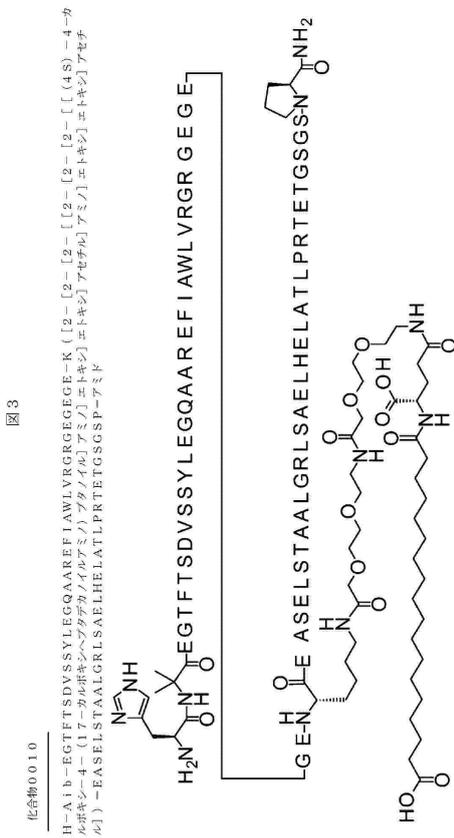
40

50

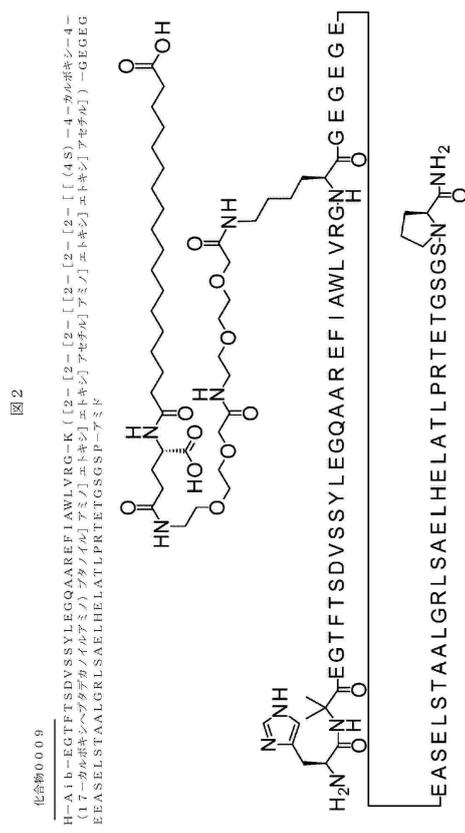
【 図 1 】



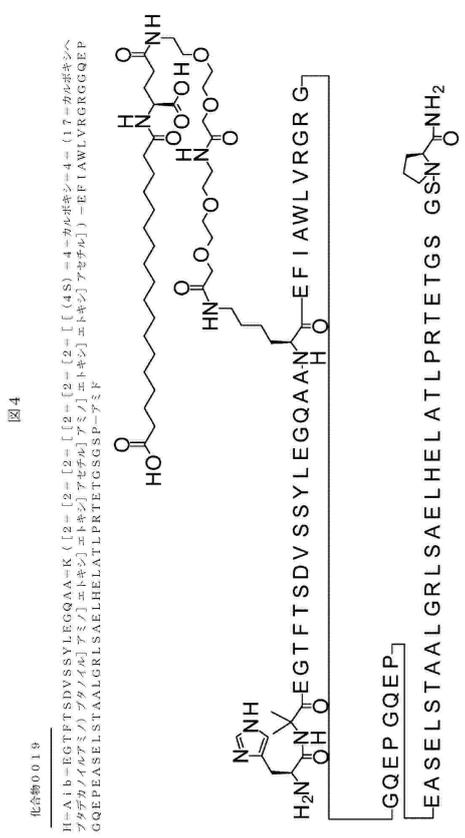
【 図 3 】



【 図 2 】



【 図 4 】



10

20

30

40

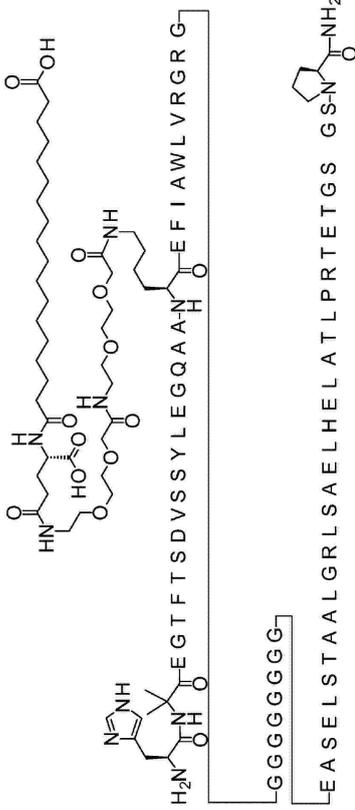
50

【 図 1 3 】

図 1 3

化合物0052

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K ([2 - [2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシ - ヘプタカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アセチル]) - E F I A W L V R G R G G G G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミノ

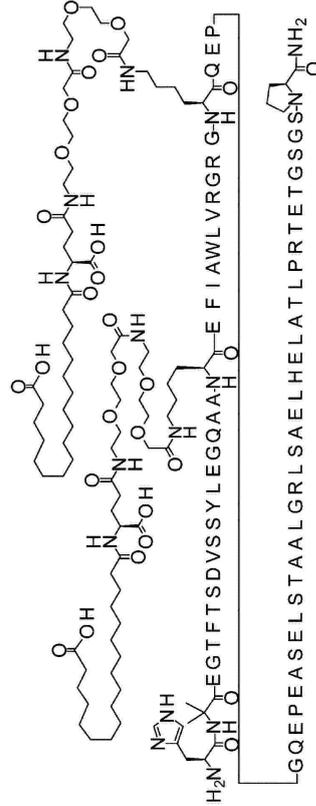


【 図 1 4 】

図 1 4

化合物0056

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K ([2 - [2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシ - ヘプタカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - E F I A W L V R G R G - K ([2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシ - ヘプタカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - Q E P P G Q E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミノ

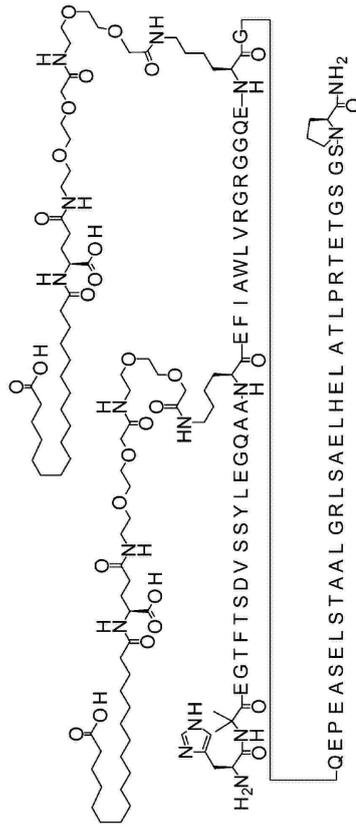


【 図 1 5 】

図 1 5

化合物0057

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K ([2 - [2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシ - ヘプタカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - E F I A W L V R G R G G G - E - K ([2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシ - ヘプタカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - Q E P E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミノ

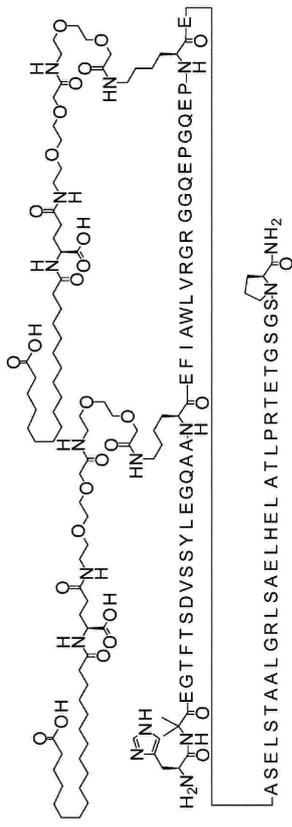


【 図 1 6 】

図 1 6

化合物0071

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K ([2 - [2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシ - ヘプタカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - E F I A W L V R G R G G G - E P G Q E P - K ([2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシ - ヘプタカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) - E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P - アミノ

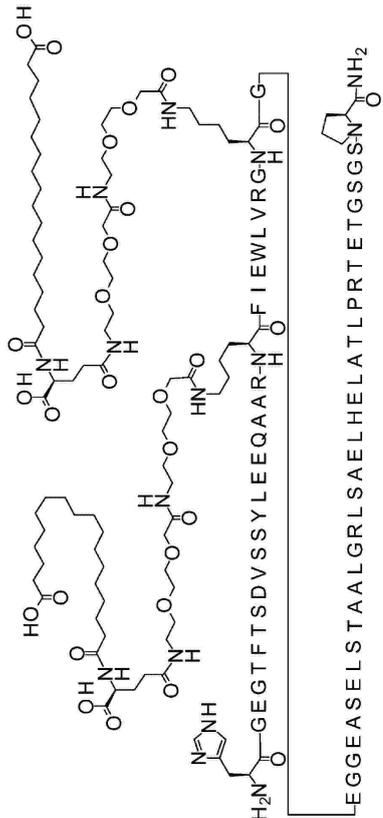


【**図 29**】

図 29

化合物0090

HGEFTSDVSSYLEEQAAR-K ([2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘキサデカノイルアミル)ブタノイル)アミル]エトキシ]エトキシ]アセチル)アミル]エトキシ]アセチル)-E F I E W L V R G K ([2-[2-[12-EGGEGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRETGTGSSP-アミノ]

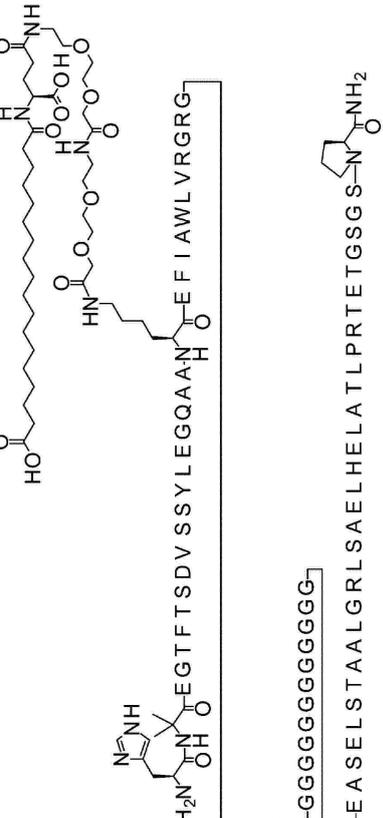


【**図 30**】

図 30

化合物0092

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K ([2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘキサデカノイルアミル)ブタノイル)アミル]エトキシ]エトキシ]アセチル)アミル]エトキシ]アセチル)-E F I A W L V R G R G G G G G G G G G G G G G G G G G G

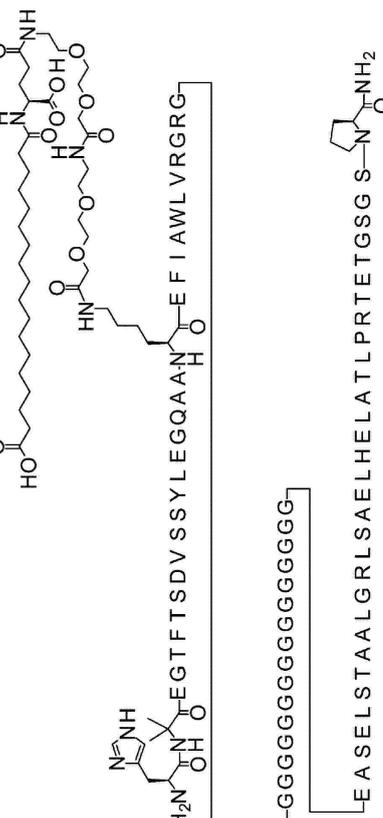


【**図 31**】

図 31

化合物0093

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K ([2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘキサデカノイルアミル)ブタノイル)アミル]エトキシ]エトキシ]アセチル)アミル]エトキシ]アセチル)-E F I A W L V R G R G G G G G G G G G G G G G G G G G G

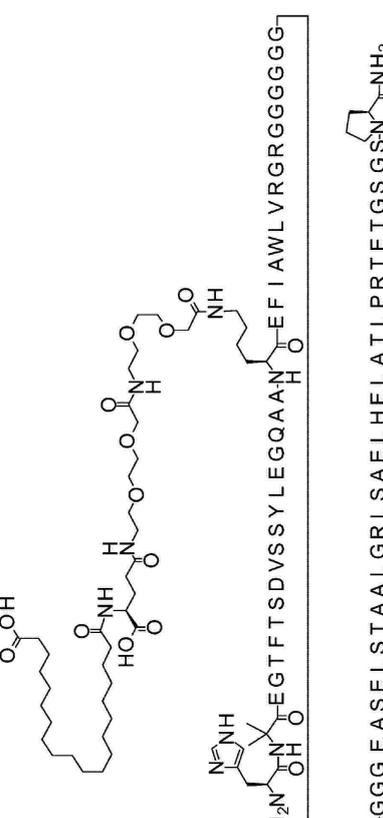


【**図 32**】

図 32

化合物0094

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K ([2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(19-カルボキシノナデカノイルアミル)ブタノイル)アミル]エトキシ]エトキシ]アセチル)アミル]エトキシ]アセチル)-E F I A W L V R G R G G G G G G G G G G G G G G G G G G



10

20

30

40

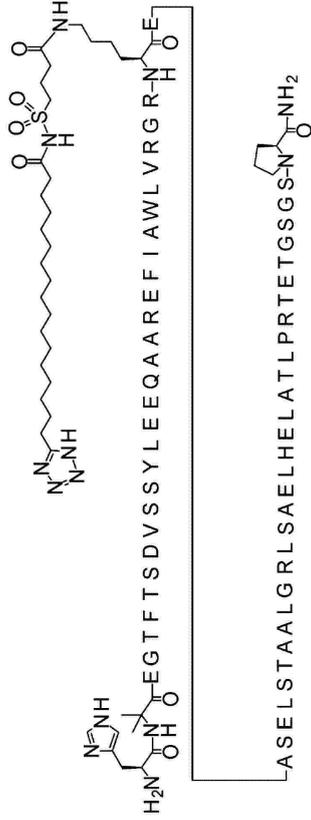
50

【 図 4 1 】

図 4 1

化合物0103

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K(4-[17-(1H-イミダゾール-5-イル)ヘキサノイルアミノ]ブタノイル)-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTGSGSP-A7MF

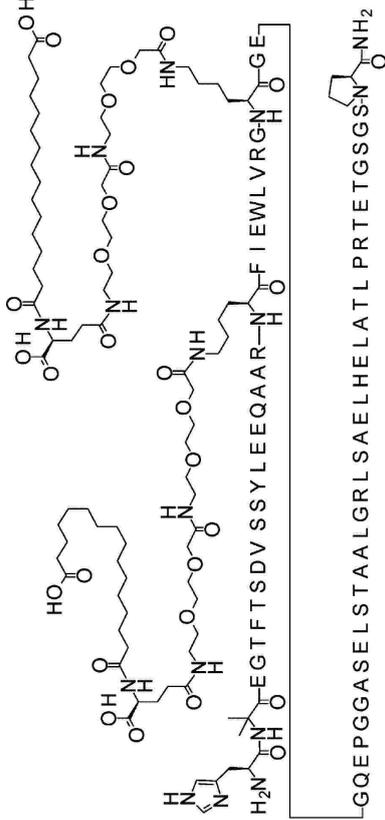


【 図 4 2 】

図 4 2

化合物0105

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K(2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミル)ブタノイル]アミル]エトキシ]アセチル]アセチル]-FIEWLVRG-K(2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミル)ブタノイル]アミル]エトキシ]アセチル]アセチル]アセチル]アセチル]アセチル))-GEGPEGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTGSGSP-A7MF

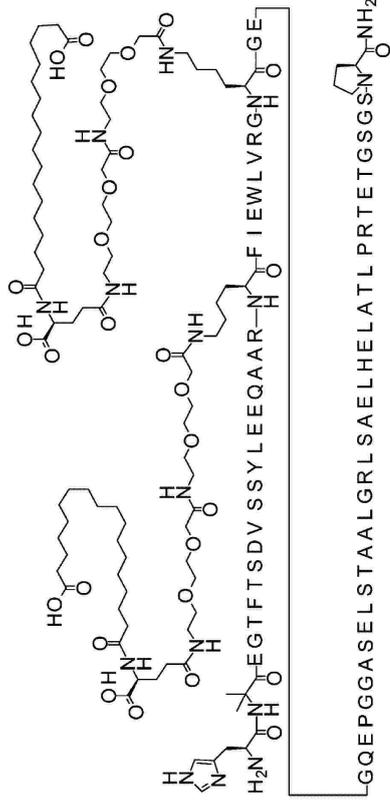


【 図 4 3 】

図 4 3

化合物0106

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K(2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘキサデカノイルアミル)ブタノイル]アミル]エトキシ]アセチル]アセチル]アセチル]アセチル]アセチル]-FIEWLVRG-K(2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘキサデカノイルアミル)ブタノイル]アミル]エトキシ]アセチル]アセチル]アセチル]アセチル]アセチル))-GEGPEGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTGSGSP-A7MF

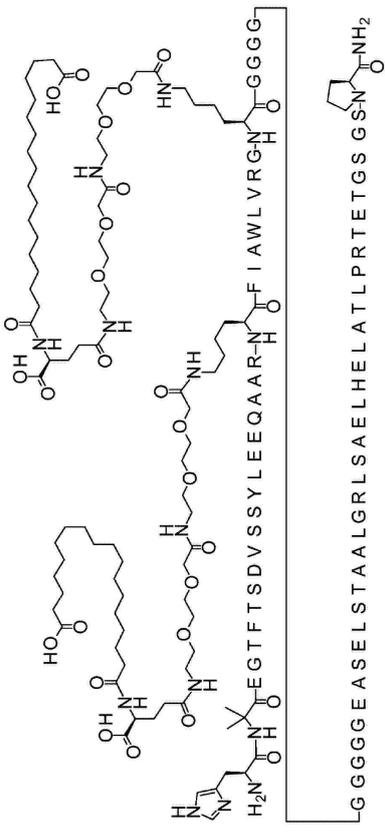


【 図 4 4 】

図 4 4

化合物0109

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K(2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘキサデカノイルアミル)ブタノイル]アミル]エトキシ]アセチル]アセチル]アセチル]アセチル]アセチル]-FIEWLVRG-K(2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘキサデカノイルアミル)ブタノイル]アミル]エトキシ]アセチル]アセチル]アセチル]アセチル]アセチル))-GGGGGGEGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTGSGSP-A7MF

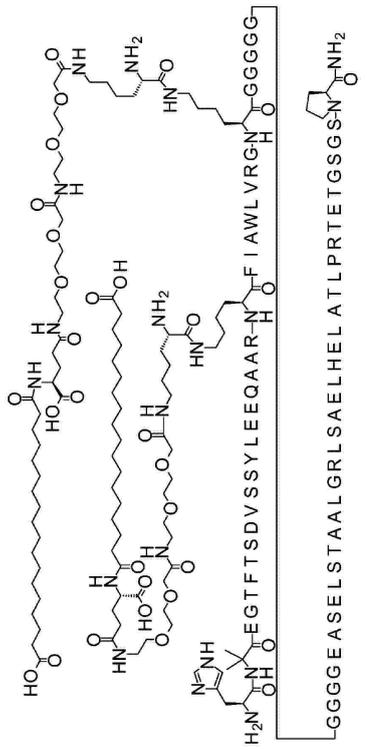


【 4 5 】

図 4 5

化合物 0110

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K ([2S]-2-アミノ-6-[2-[2-[2-[[4S]-4-カルボキシル-4-(17-カルボキシルヘプタカノイルアミノ)アミノ]エトキ]アセチル]アミノ]エトキ]アセチル]アミノ]ヘキソノイル)-FTAWLVGR-K ([2S]-2-アミノ-6-[2-[2-[2-[[4S]-4-カルボキシル-4-(17-カルボキシルヘプタカノイルアミノ)アミノ]エトキ]アセチル]アミノ]エトキ]アセチル]アミノ]エトキ]アセチル]アミノ]ヘキソノイル) -GGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-AZF

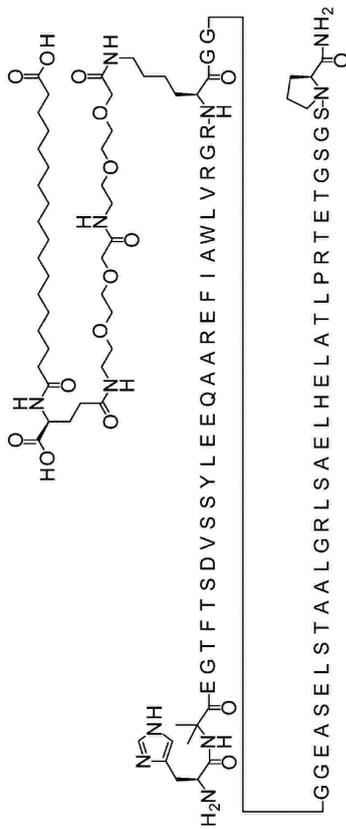


【 4 6 】

図 4 6

化合物 0111

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAARFIAWLVGR-K ([2-[[2-[[2-[[4S]-4-カルボキシル-4-(17-カルボキシルヘプタカノイルアミノ)アミノ]エトキ]アセチル]アミノ]エトキ]アセチル]アミノ]ヘキソノイル)-TAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-AZF

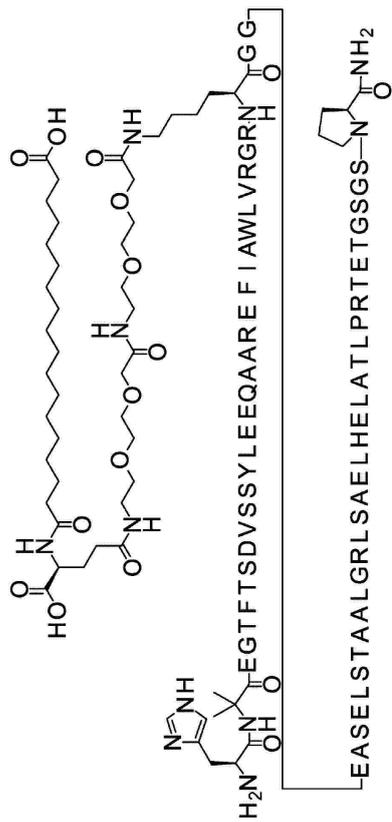


【 4 7 】

図 4 7

化合物 0114

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAARFIAWLVGR-K ([2-[[2-[[2-[[4S]-4-カルボキシル-4-(17-カルボキシルヘプタカノイルアミノ)アミノ]エトキ]アセチル]アミノ]エトキ]アセチル]アミノ]ヘキソノイル)-ALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-AZF

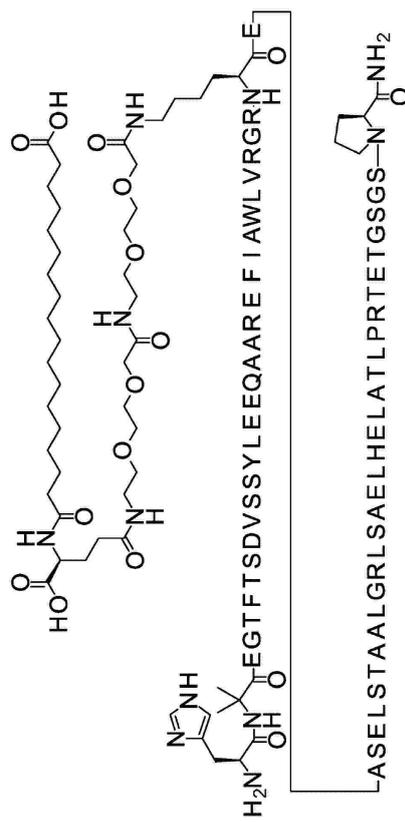


【 4 8 】

図 4 8

化合物 0115

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAARFIAWLVGR-K ([2-[[2-[[2-[[4S]-4-カルボキシル-4-(17-カルボキシルヘプタカノイルアミノ)アミノ]エトキ]アセチル]アミノ]エトキ]アセチル]アミノ]ヘキソノイル)-ASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-AZF

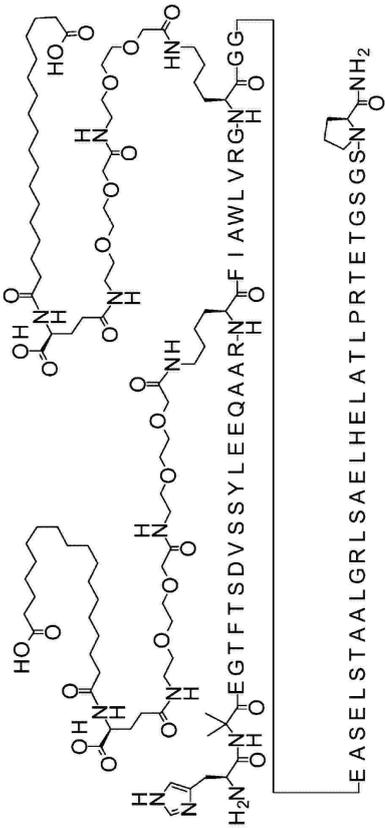


【 5 3 】

図 5 3

化合物 0127

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K ([2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシ - ヘプタノイルアミノ) プタノイルアミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - F IAWLVRRG-K ([2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシ - ヘプタノイルアミノ) プタノイルアミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRLETGSGSP - アミノ

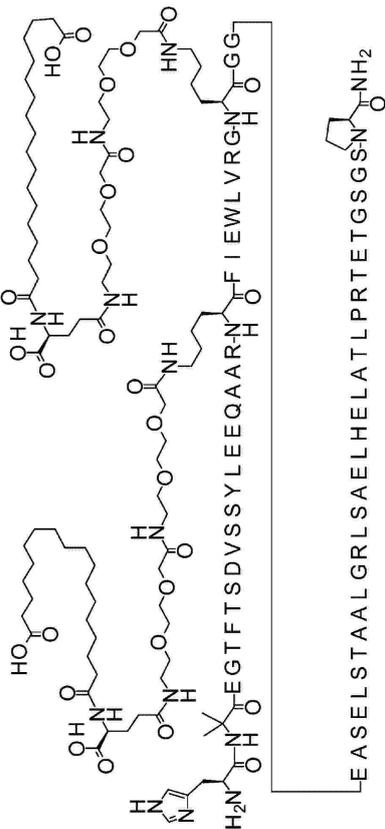


【 5 4 】

図 5 4

化合物 0128

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K ([2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシ - ヘプタノイルアミノ) プタノイルアミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - F IEWLVRRG-K ([2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシ - ヘプタノイルアミノ) プタノイルアミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRLETGSGSP - アミノ

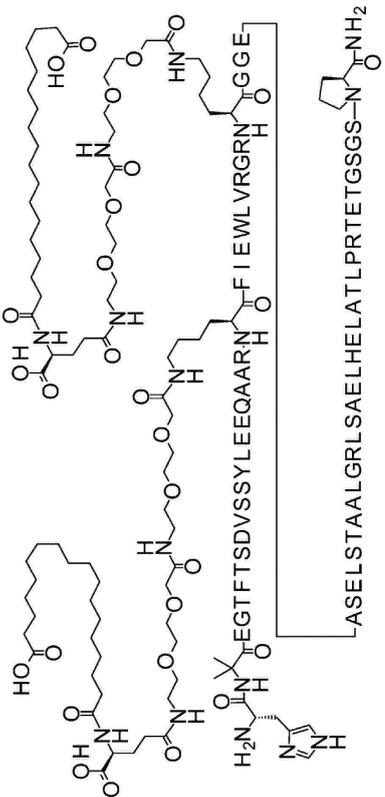


【 5 5 】

図 5 5

化合物 0129

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K ([2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシ - ヘプタノイルアミノ) プタノイルアミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] アセチル] - F IEWLVRRG-K ([2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシ - ヘプタノイルアミノ) プタノイルアミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRLETGSGSP - アミノ

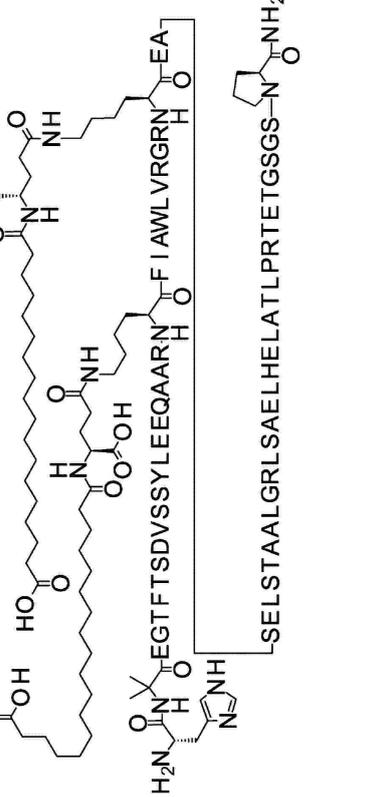


【 5 6 】

図 5 6

化合物 0131

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K ([4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシ - ヘプタノイルアミノ) プタノイル] - F IAWLVRRG-K ([4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシ - ヘプタノイルアミノ) プタノイル] - EASELSTAALGRLSAELHELATLPRLETGSGSP - アミノ

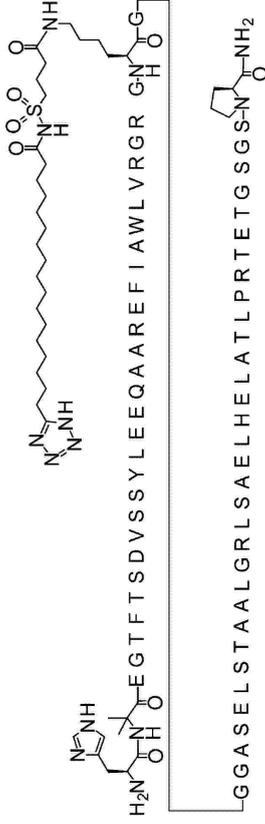


【 図 6 1 】

図 6 1

化合物 0145

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGK (4-[17-(1H-チトラーノル-5-イル)ヘプ
チカノイルスルファモイル]ブチノイル)-GGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-アミド

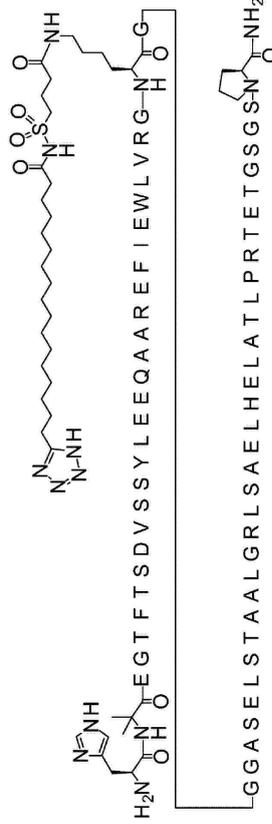


【 図 6 2 】

図 6 2

化合物 0146

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGK (4-[17-(1H-チトラーノル-5-イル)ヘプ
チカノイルスルファモイル]ブチノイル)-GGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-アミド

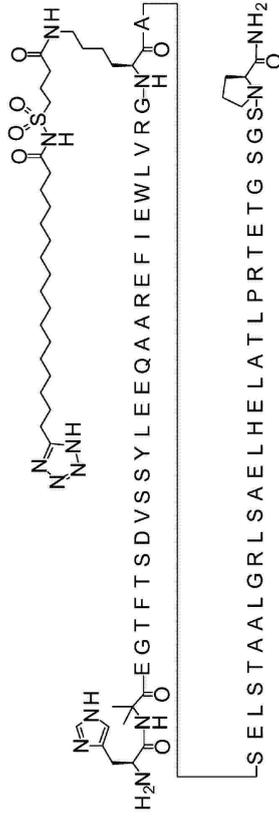


【 図 6 3 】

図 6 3

化合物 0147

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGK (4-[17-(1H-チトラーノル-5-イル)ヘプ
チカノイルスルファモイル]ブチノイル)-ASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-アミド

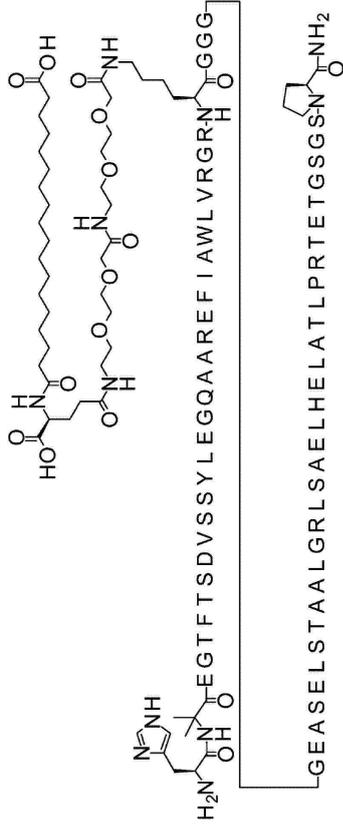


【 図 6 4 】

図 6 4

化合物 0151

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGK ([2-[2-[2-[2-(4S)-4-カルボキシ-4-
(17-カルボキシヘプタカノイルアミド)ブチノイル]アミノ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル)-GGGGEA
SELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-アミド



10

20

30

40

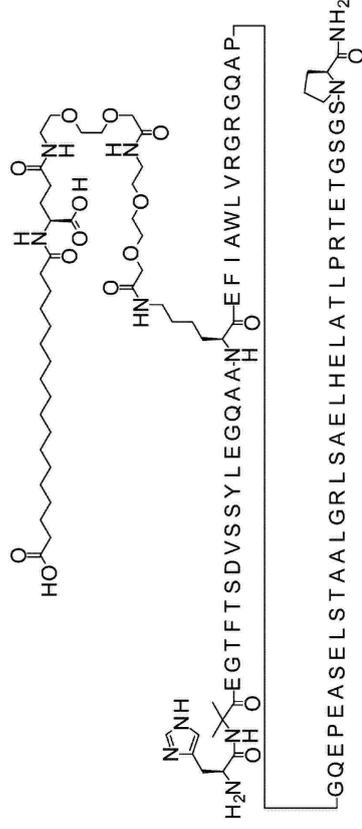
50

【図65】

図65

化合物0156

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K ([2S]-2-アミノノ-6-[[2]-[2]-[2]-[2]-[2]-[2]-[2]-[2]-[2]-[2]-[4S]-4-カルボキシ
 シノチカノイルアミノ] プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] ハキ
 QATGQPEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-アミド

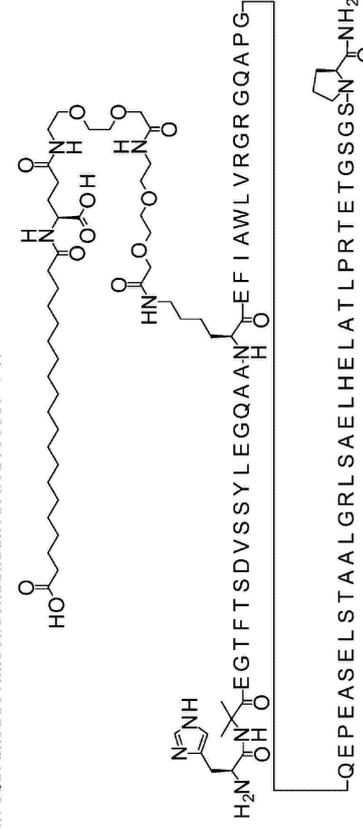


【図66】

図66

化合物0157

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K ([2S]-2-アミノノ-6-[[2]-[2]-[2]-[2]-[2]-[2]-[2]-[2]-[2]-[4S]-4-カルボキシ
 シノチカノイルアミノ] プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] ハキ
 APGQPEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-アミド

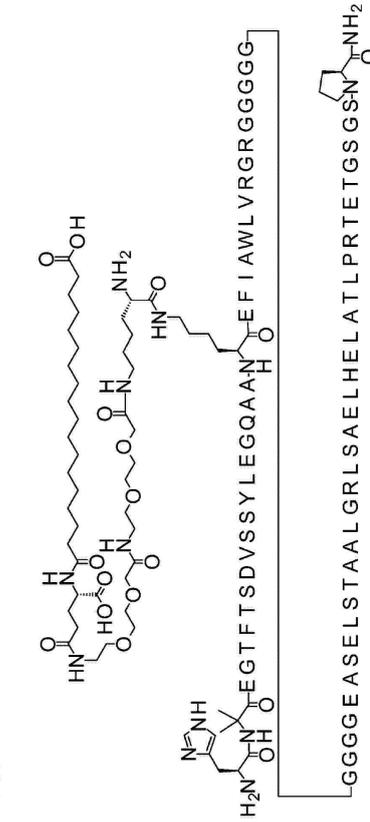


【図67】

図67

化合物0159

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K ([2S]-2-アミノノ-6-[[2]-[2]-[2]-[2]-[2]-[2]-[2]-[2]-[2]-[4S]-4-カルボキシ
 -4-(17-カルボキシヘプタチカノイルアミノ] プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] ハキ
 カノイル] -EFLAWLVRGRRGGGGGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-アミド

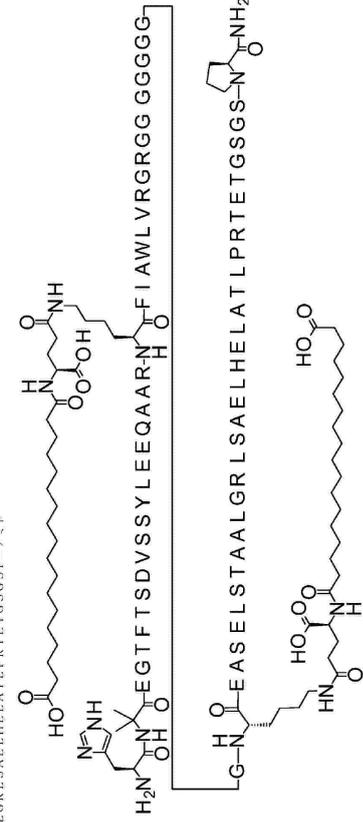


【図68】

図68

化合物0160

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEGQAA-R-K ([4S]-4-カルボキシヘプタチカノイルアミノ] プタノイル] -F
 LAWLVRGRRGGGGGGGG-K ([4S]-4-カルボキシヘプタチカノイルアミノ] プタノイル] -EASELSTAA
 LGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-アミド

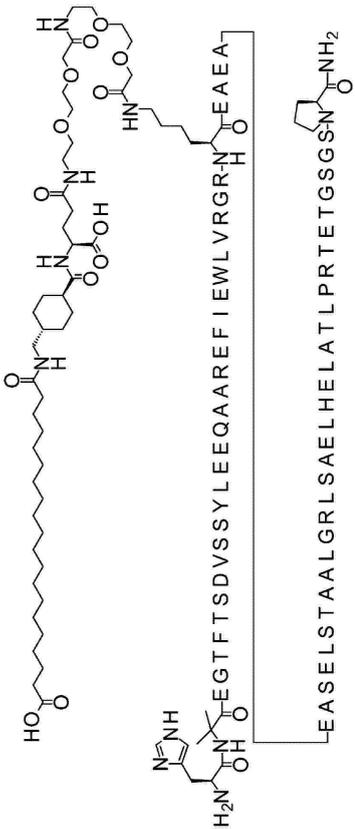


【 図 6 9 】

図 6 9

化合物0179

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGR-K ([2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ-4-
- [4 - [(1 9 - カルボキシ-シナチカノイルアミド) メチル] シクロヘキサンカルボニル] アミノ] プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] -EAAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-AZMF
アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) -EAAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-AZMF

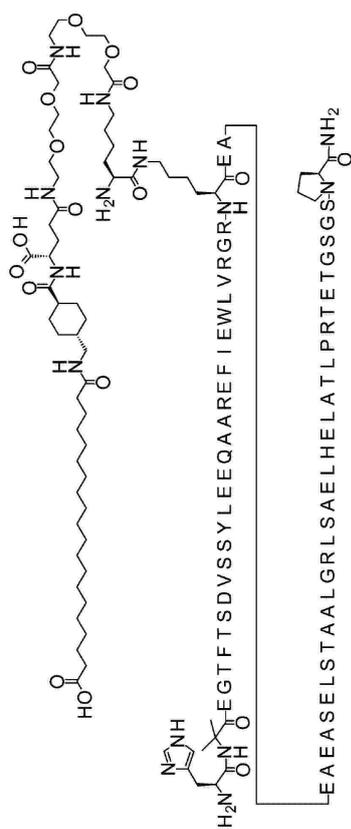


【 図 7 0 】

図 7 0

化合物0180

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGR-K ([2 S) - 2 - アミノ-6 - [[2 - [2 - [2 - [2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ-シナチカノイルアミド) メチル] シクロヘキサンカルボニル] アミノ] プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] -EAAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-AZMF
アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) -EAAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-AZMF

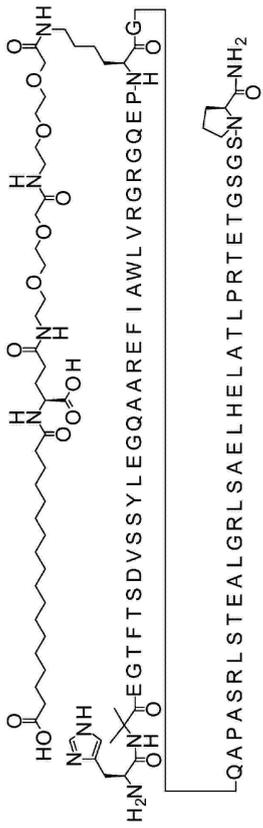


【 図 7 1 】

図 7 1

化合物0191

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEP-K ([2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ-
- 4 - (1 7 - カルボキシ-シナチカノイルアミド) プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ]) -GQAP
ASRLSTEALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-AZMF

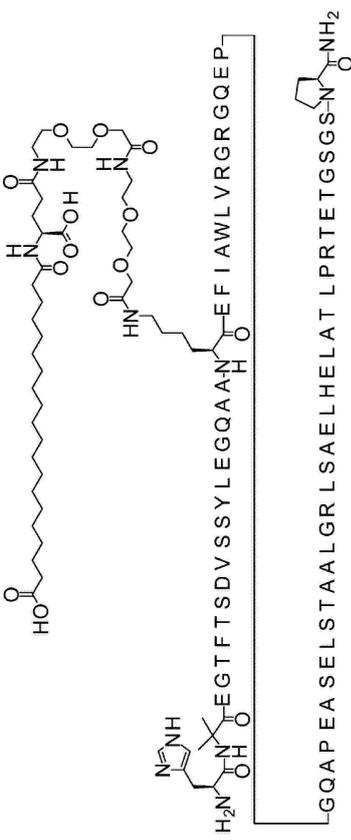


【 図 7 2 】

図 7 2

化合物0202

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K ([2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ-4 - (1 9 - カルボキ
シナチカノイルアミド) プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ]) -EFIAWLVRGRGQ
EPGQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-AZMF



10

20

30

40

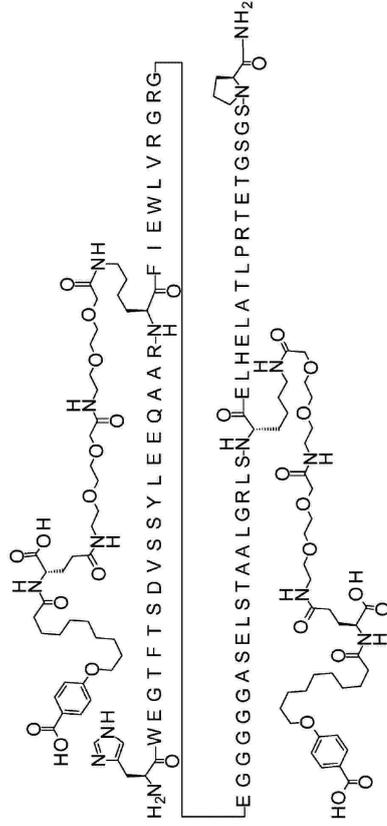
50

【 図 7 3 】

図 7 3

化合物 0 2 3 1

HWEGFTSDVSSYLEEQAAR-K ([2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - ガルボキシ - 4 - [1 0 - (4 - ガルボキシ) フエノキル] フタノイルアミノ] フタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ]) - FIEWLVRGRGGGGGG
ASELSTAAALGRLS-K ([2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - ガルボキシ - 4 - [1 0 - (4 - ガルボキシ) フエノキル] フタノイルアミノ] フタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アセチル]) - ELHELATLPRRTETGSGSP-アミド

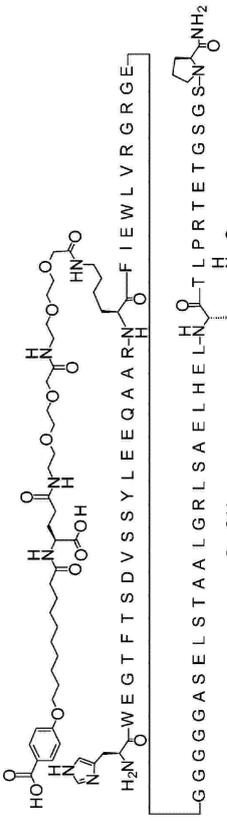


【 図 7 4 】

図 7 4

化合物 0 2 3 2

HWEGFTSDVSSYLEEQAAR-K ([2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - ガルボキシ - 4 - [1 0 - (4 - ガルボキシ) フエノキル] フタノイルアミノ] フタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ]) - FIEWLVRGRGGGGGG
ASELSTAAALGRLSAELHEL-K ([2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - ガルボキシ - 4 - [1 0 - (4 - ガルボキシ) フエノキル] フタノイルアミノ] フタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アセチル]) - TLPRTETGSGSP-アミド

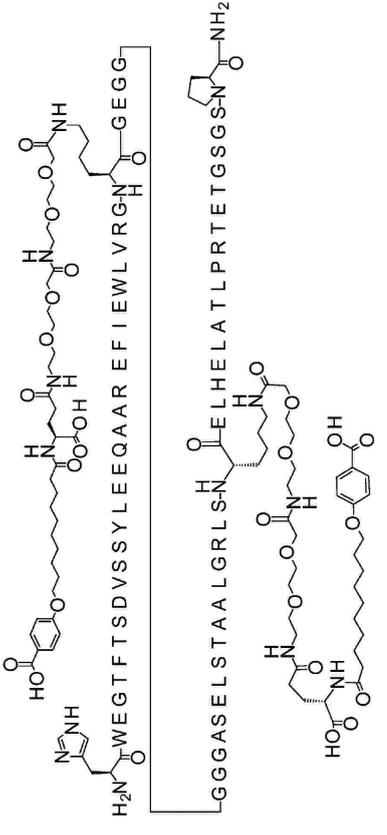


【 図 7 5 】

図 7 5

化合物 0 2 3 3

HWEGFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRG-K ([2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - ガルボキシ - 4 - [1 0 - (4 - ガルボキシ) フエノキル] フタノイルアミノ] フタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ]) - GEGGGGAS
ELSTAAALGRLS-K ([2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - ガルボキシ - 4 - [1 0 - (4 - ガルボキシ) フエノキル] フタノイルアミノ] フタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アセチル]) - ELHELATLPRRTETGSGSP-アミド

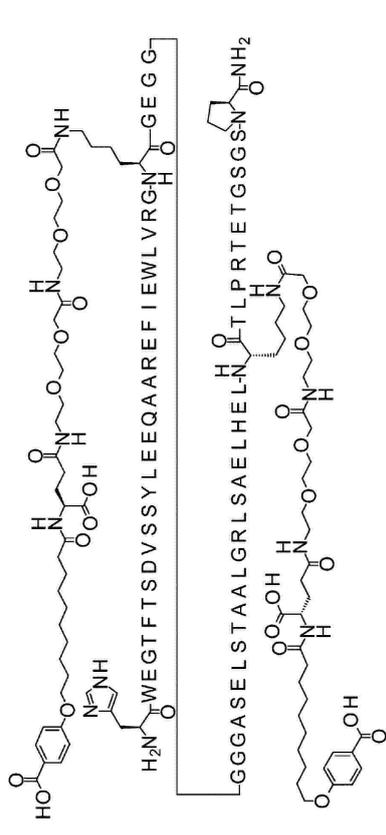


【 図 7 6 】

図 7 6

化合物 0 2 3 4

HWEGFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRG-K ([2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - ガルボキシ - 4 - [1 0 - (4 - ガルボキシ) フエノキル] フタノイルアミノ] フタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ]) - GEGGGGAS
ELSTAAALGRLSAELHEL-K ([2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - ガルボキシ - 4 - [1 0 - (4 - ガルボキシ) フエノキル] フタノイルアミノ] フタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アセチル]) - TLPRTETGSGSP-アミド



10

20

30

40

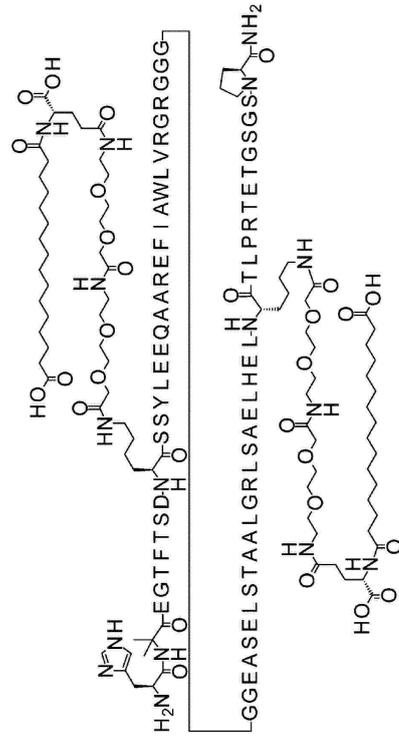
50

【 8 1 】

図 8 1

化合物 0 2 6 0

H-A1b-EGTFTSD-K ([2 - [2 - [[2 - [2 - [[2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシルベンチルアミノアシルアミド] プラノイル] アミノ] エトキシル] アセチル] アミノ] アミノ] プラノイル] アミノ] エトキシル] アセチル] アセチル] アセチル] アセチル]) - S S Y L E E Q A A R E F I A W L V R G R G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L - K ([2 - [2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシルベンチルアミノアシルアミド] プラノイル] アミノ] エトキシル] アセチル] アセチル] アセチル]) - T L P R T E T G S G S P - アミド

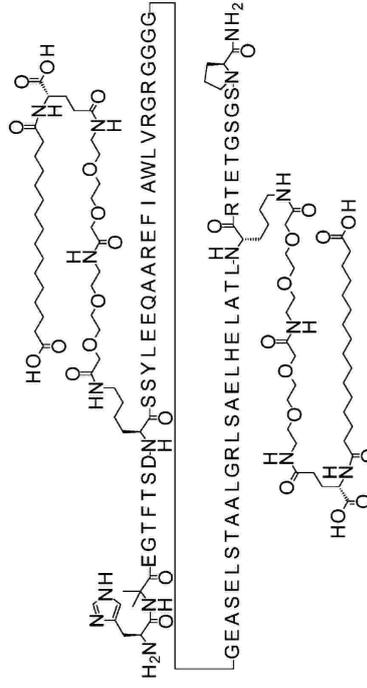


【 8 2 】

図 8 2

化合物 0 2 6 1

H-A1b-EGTFTSD-K ([2 - [2 - [[2 - [2 - [[2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシルベンチルアミノアシルアミド] プラノイル] アミノ] エトキシル] アセチル] アミノ] エトキシル] アセチル]) - S S Y L E E Q A A R E F I A W L V R G R G G G G E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L - K ([2 - [2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシルベンチルアミノアシルアミド] プラノイル] アミノ] エトキシル] アセチル] アセチル]) - R T E T G S G S P - アミド

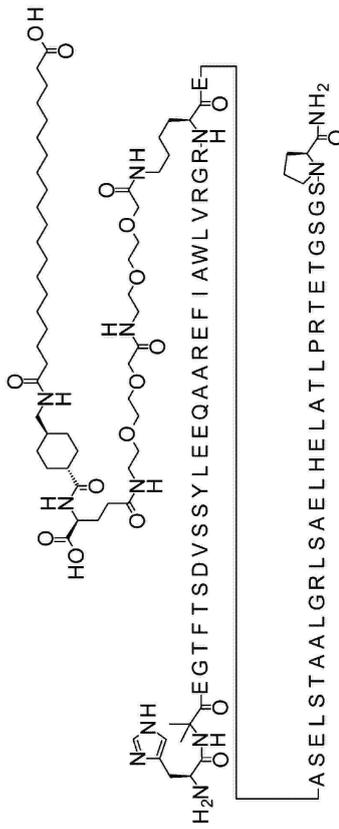


【 8 3 】

図 8 3

化合物 0 2 6 3

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K ([2 - [2 - [[2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシル] プラノイル] アミノ] エトキシル] アセチル]) - S S Y L E E Q A A R E F I A W L V R G R N - E ([4 - [[(1 9 - カルボキシルベンチルアミノアシルアミド] プラノイル] アミノ] エトキシル] アセチル]) - T L P R T E T G S G S P - アミド

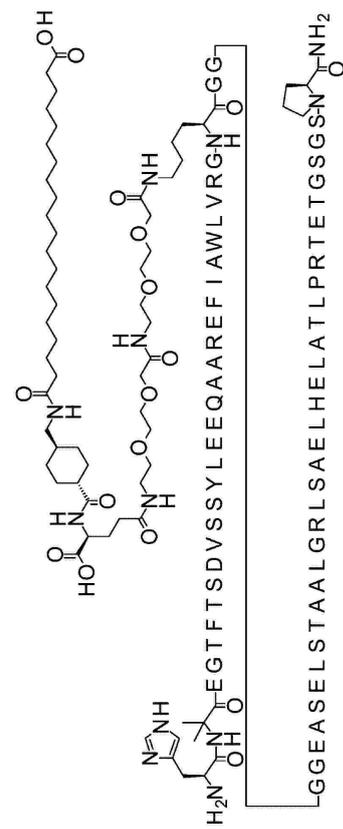


【 8 4 】

図 8 4

化合物 0 2 6 4

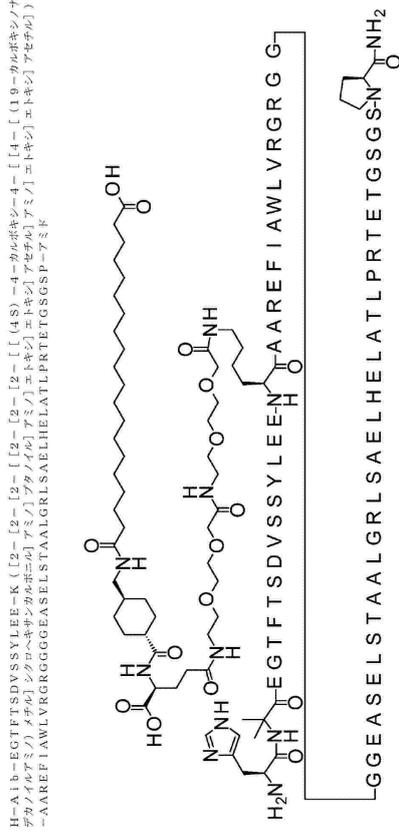
H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K ([2 - [2 - [[2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシル] プラノイル] アミノ] エトキシル] アセチル]) - S S Y L E E Q A A R E F I A W L V R G N - G G ([4 - [[(1 9 - カルボキシルベンチルアミノアシルアミド] プラノイル] アミノ] エトキシル] アセチル]) - T L P R T E T G S G S P - アミド



【 8 5 】

図 8 5

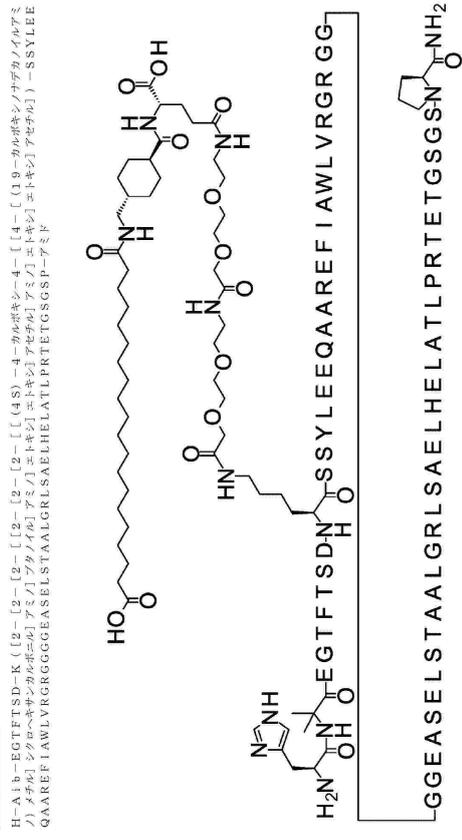
化合物 0 2 6 5



【 8 6 】

図 8 6

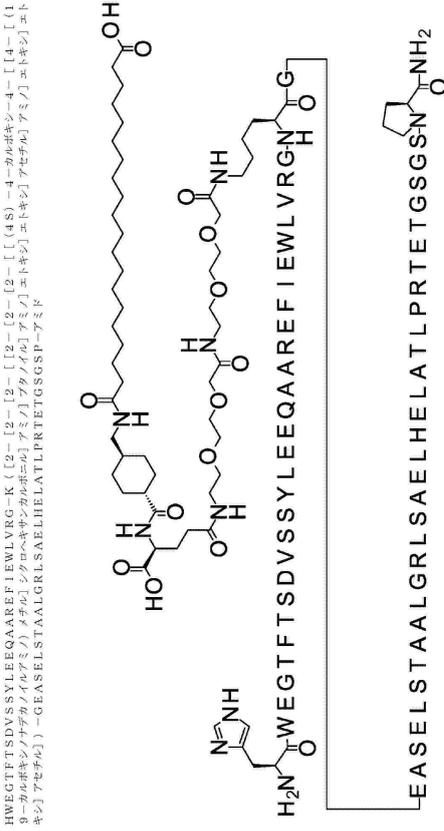
化合物 0 2 6 6



【 8 7 】

図 8 7

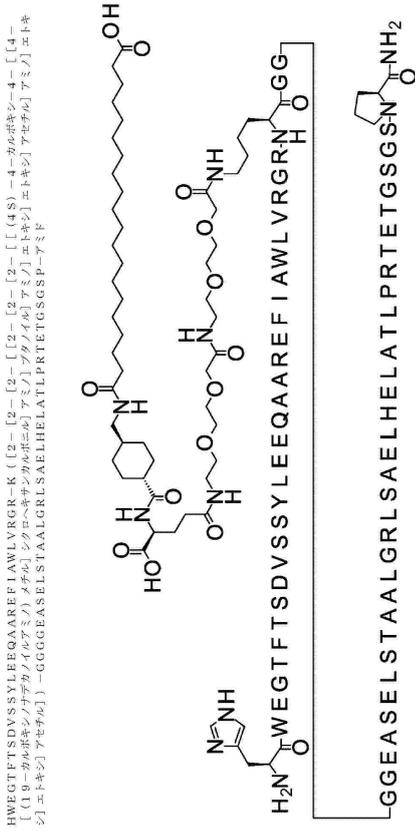
化合物 0 2 6 7



【 8 8 】

図 8 8

化合物 0 2 6 8

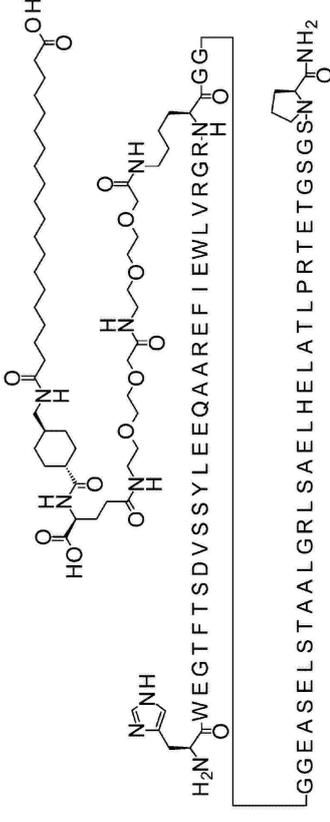


【 8 9 】

図 8 9

化合物 0 2 6 9

HWEGFTSDVSSYLEEQAREFIEWLVRRGK([2- [2- [2- [2- [[4S] -4-カルボキシ-4- [(4- (19-カルボキシノナチカノイルアミド) メチル] シクロヘキサンカルボニル) アミド] プライド] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アセチル]) -GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP-アミノ

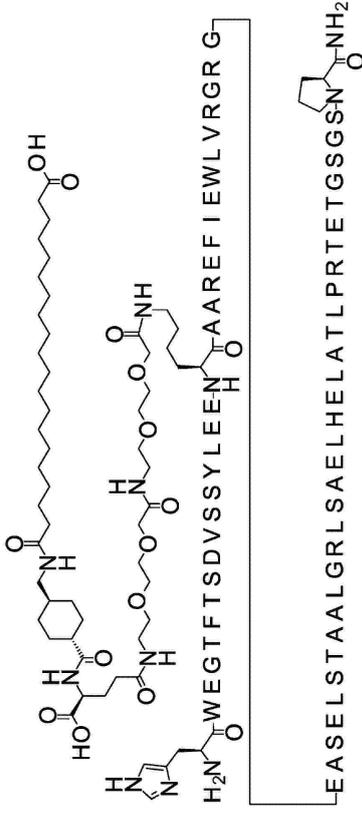


【 9 0 】

図 9 0

化合物 0 2 7 0

HWEGFTSDVSSYLEEFK([2- [2- [2- [2- [[4S] -4-カルボキシ-4- [(4- (19-カルボキシノナチカノイルアミド) メチル] シクロヘキサンカルボニル) アミド] プライド] アミノ] エトキシ] アセチル] アセチル]) -AAR EFWLVRRGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP-アミノ

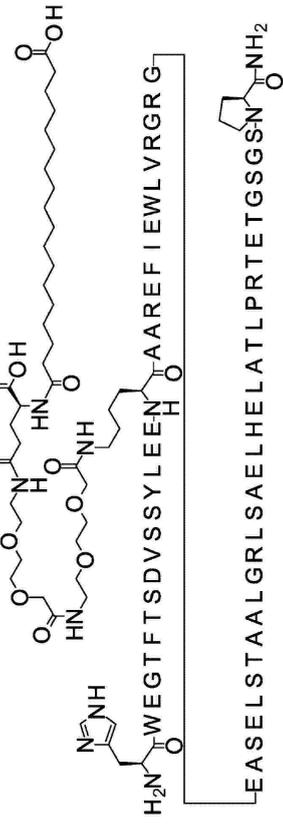


【 9 1 】

図 9 1

化合物 0 2 7 1

HWEGFTSDVSSYLEE-K([2- [2- [2- [2- [[4S] -4-カルボキシ-4- (17-カルボキシノナチカノイルアミド) プライド] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] アセチル]) -AAREFIEWLVRRGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP-アミノ

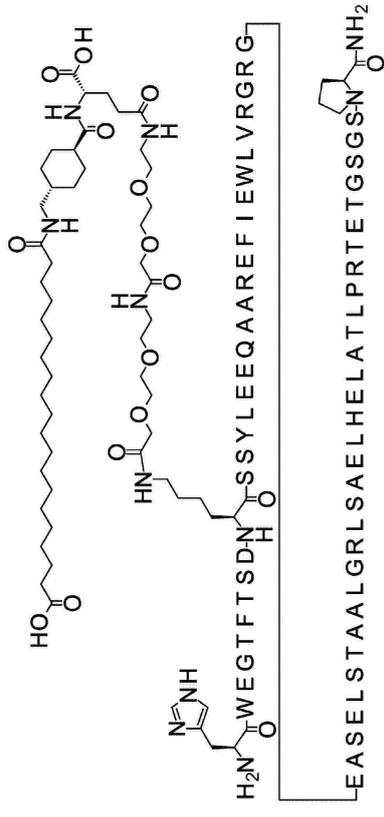


【 9 2 】

図 9 2

化合物 0 2 7 2

HWEGFTSD-K([2- [2- [2- [2- [[4S] -4-カルボキシ-4- [(4- (19-カルボキシノナチカノイルアミド) メチル] シクロヘキサンカルボニル) アミド] プライド] アミノ] エトキシ] アセチル] アセチル]) -SSYLEEQARE EFWLVRRGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP-アミノ



10

20

30

40

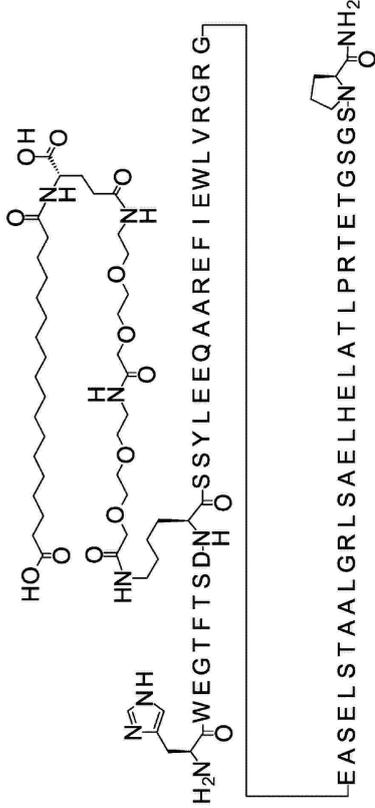
50

【 図 9 3 】

図 9 3

化合物 0273

HWGTFSTSD-K ([2- [2- [2- [2- [[(4S) -4-カルボキシペンチルアミノ] プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) -SSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRETETGSGSP-アミド

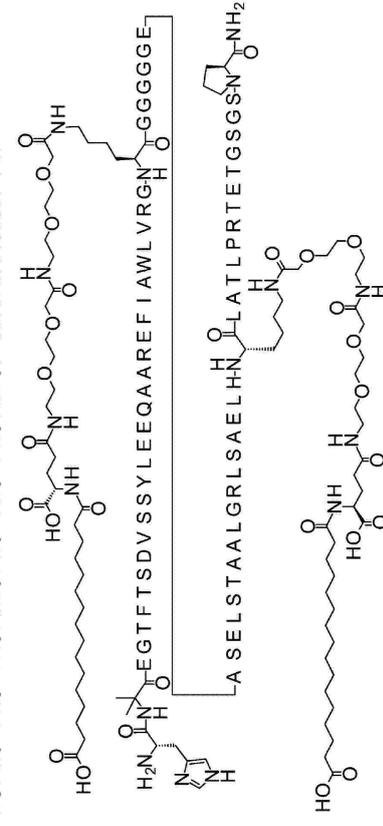


【 図 9 4 】

図 9 4

化合物 0280

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K ([2- [2- [2- [2- [[(4S) -4-カルボキシペンチルアミノ] プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) -GGGGGEASELSTAALGRLSAELH-K ([2- [2- [2- [2- [[(4S) -4-カルボキシペンチルアミノ] プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ]) -LATLPRRETETGSGSP-アミド

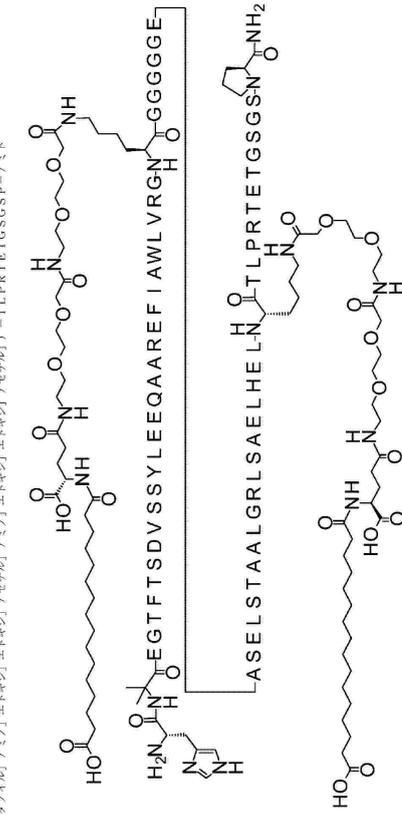


【 図 9 5 】

図 9 5

化合物 0281

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K ([2- [2- [2- [2- [[(4S) -4-カルボキシペンチルアミノ] プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ]) -GGGGGEASELSTAALGRLSAELH-K ([2- [2- [2- [2- [[(4S) -4-カルボキシペンチルアミノ] プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ]) -TLPRRETETGSGSP-アミド

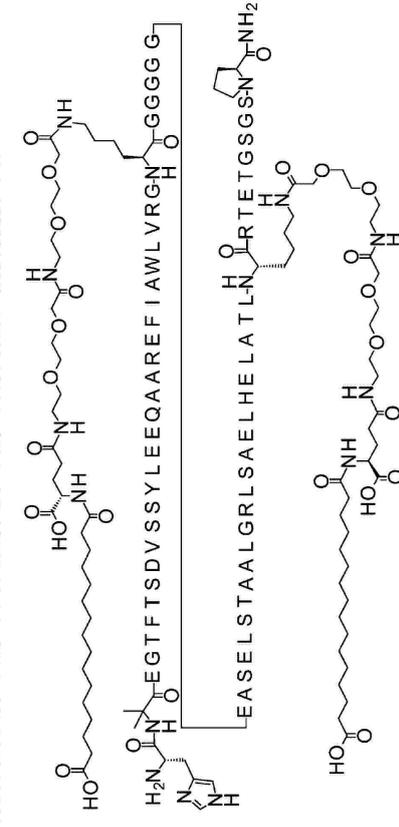


【 図 9 6 】

図 9 6

化合物 0284

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K ([2- [2- [2- [2- [[(4S) -4-カルボキシペンチルアミノ] プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ]) -GGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL-N ([2- [2- [2- [2- [[(4S) -4-カルボキシペンチルアミノ] プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ]) -RTETGSGSP-アミド

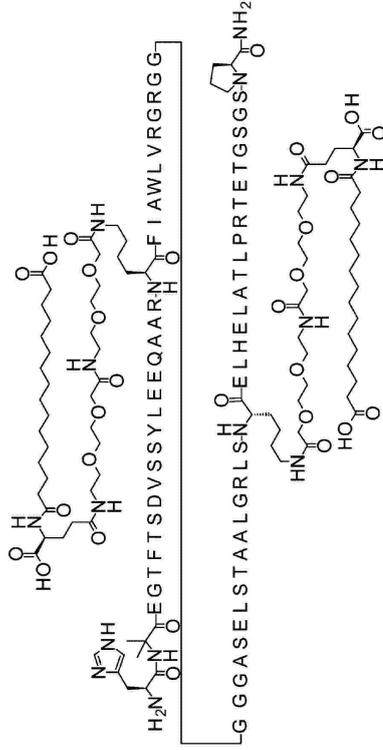


【図101】

図101

化合物0296

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K (12-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンチルアミル)ブチル]アミノ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ)-FIAWLVRGGGGASELST AALGRLS-K (12-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンチルアミル)ブチル]アミノ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ)-ELHELATLPRTETGSGSP-アミノ

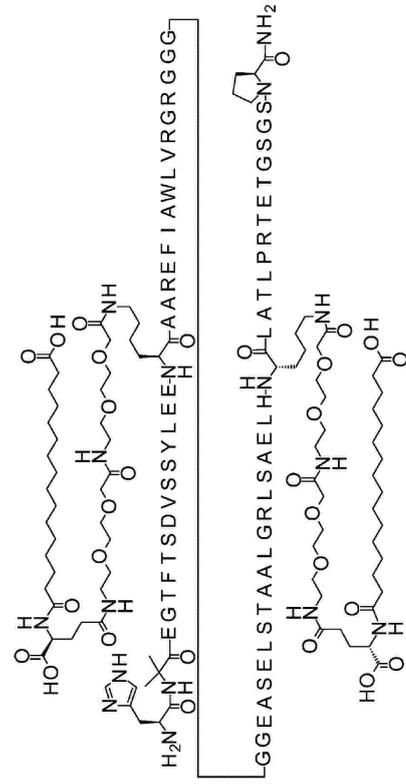


【図103】

図103

化合物0299

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K (12-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンチルアミル)ブチル]アミノ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ)-AAAREFIAWLVRGGGGASELST TAALGRLSAELH-K (12-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンチルアミル)ブチル]アミノ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ)-LATLPRTETGSGSP-アミノ

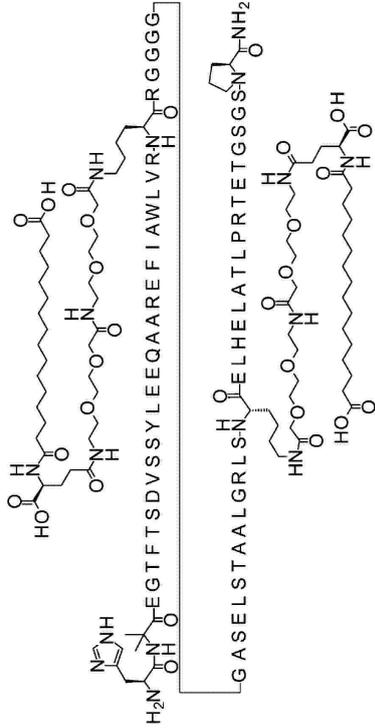


【図102】

図102

化合物0297

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVR-K (12-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンチルアミル)ブチル]アミノ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ)-RGGGGASELST AALGRLS-K (12-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンチルアミル)ブチル]アミノ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ)-ELHELATLPRTETGSGSP-アミノ

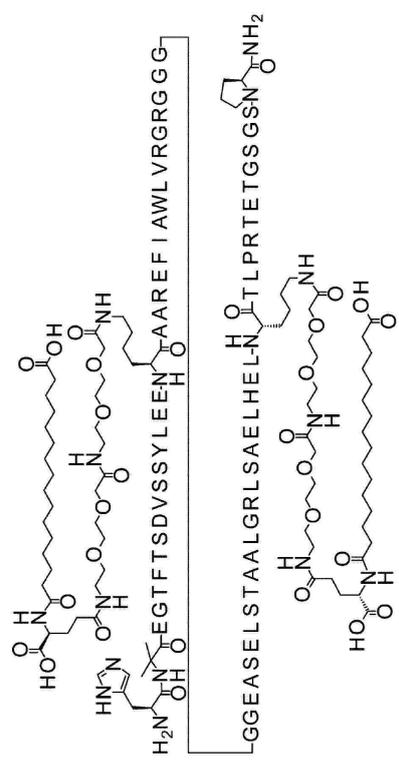


【図104】

図104

化合物0396

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVR-K (12-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンチルアミル)ブチル]アミノ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ)-AAAREFIAWLVRGGGGASELST TAALGRLSAELH-K (12-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンチルアミル)ブチル]アミノ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ)-TLPRTETGSGSP-アミノ

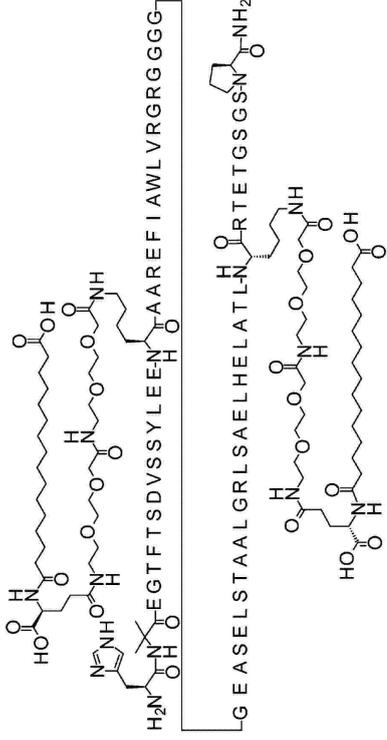


【 図 1 0 5 】

図 105

化合物0397

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEE-K ([2- [2- [2- [2- [[(4S) -4-カルボキシ-4- (15-カルボキシペンタカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] プタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アセチル] エトキシ] アセチル] アセチル] エトキシ] アセチル] アセチル]) -AAREF IAWLVRRGGGGGEASELS
TAALGRLSAELHELATL-K ([2- [2- [2- [[(4S) -4-カルボキシ-4- (15-カルボキシペンタカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アセチル]) -RTETGSGSP-アミノ

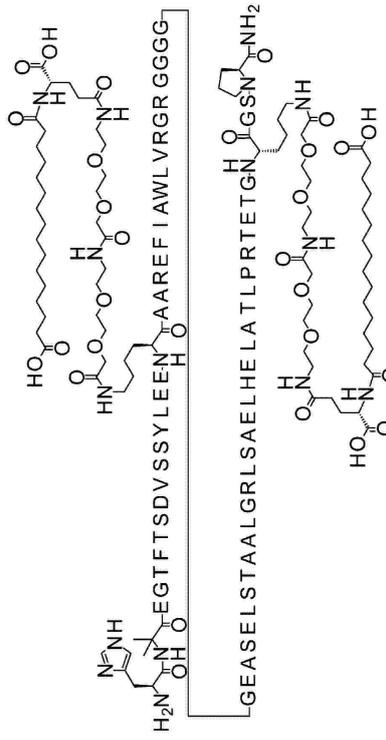


【 図 1 0 6 】

図 106

化合物0411

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEE-K ([2- [2- [2- [[(4S) -4-カルボキシ-4- (15-カルボキシペンタカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アセチル]) -AAREF IAWLVRRGGGGGEASELS
TAALGRLSAELHELATL-PRTEG-K ([2- [2- [2- [2- [[(4S) -4-カルボキシ-4- (15-カルボキシペンタカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アセチル]) -GSP-アミノ

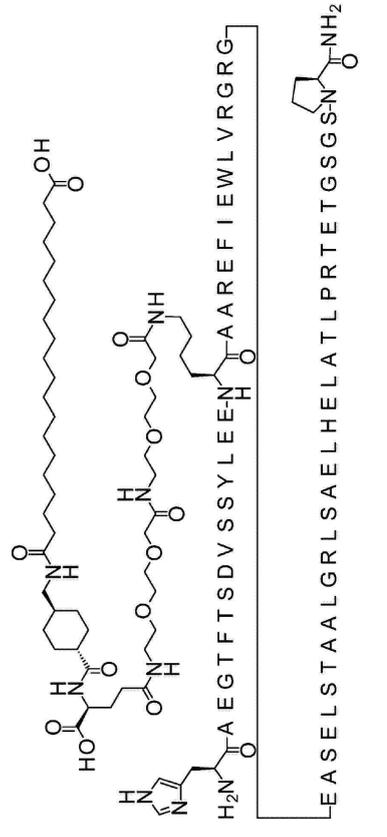


【 図 1 0 7 】

図 107

化合物0414

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEE-K ([2- [2- [2- [[(4S) -4-カルボキシ-4- [[4- [(19-カルボキシノナカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] シクロヘキサンカルボキシ] アミノ] プタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) -AAREF IAWLVRRGGGGGEASELS
TAALGRLSAELHELATL-PRTEGSGSP-アミノ

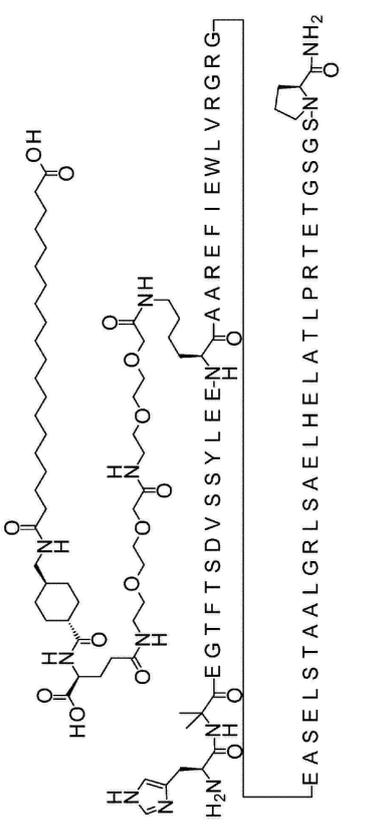


【 図 1 0 8 】

図 108

化合物0415

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEE-K ([2- [2- [2- [[(4S) -4-カルボキシ-4- [[4- [(19-カルボキシノナカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] シクロヘキサンカルボキシ] アミノ] プタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル]) -AAREF IAWLVRRGGGGGEASELS
TAALGRLSAELHELATL-PRTEGSGSP-アミノ

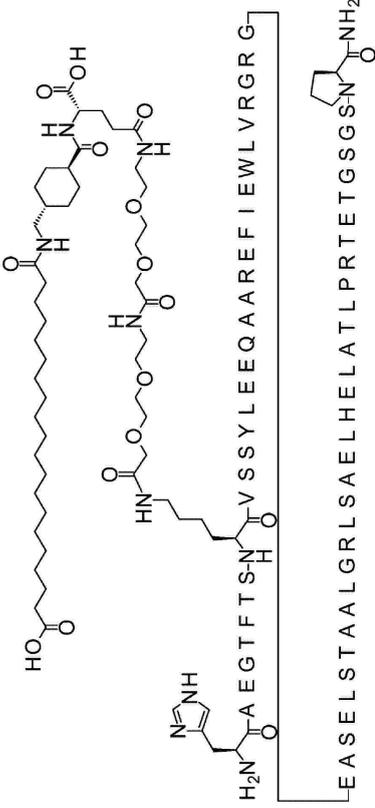


【 109 】

図109

化合物0416

HAEGTFTS-K ([2-[2-[2-[2-[4S]-4-カルボキシ-4-[[14-[[(19-カルボキシノナチカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブチノイル]アミノ]エトキシル]アセチル]アセチル]アセチル]-VSSYLEEQAAAREFIEWLVRGRGSELSSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-アミノ]

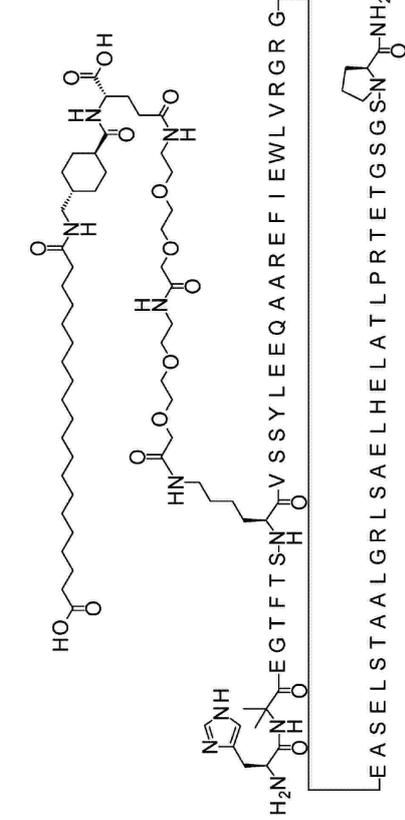


【 110 】

図110

化合物0417

H-A1b-EGTFTS-K ([2-[2-[2-[2-[4S]-4-カルボキシ-4-[[14-[[(19-カルボキシノナチカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブチノイル]アミノ]エトキシル]アセチル]アセチル]アセチル]-VSSYLEEQAAAREFIEWLVRGRGSELSSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-アミノ]

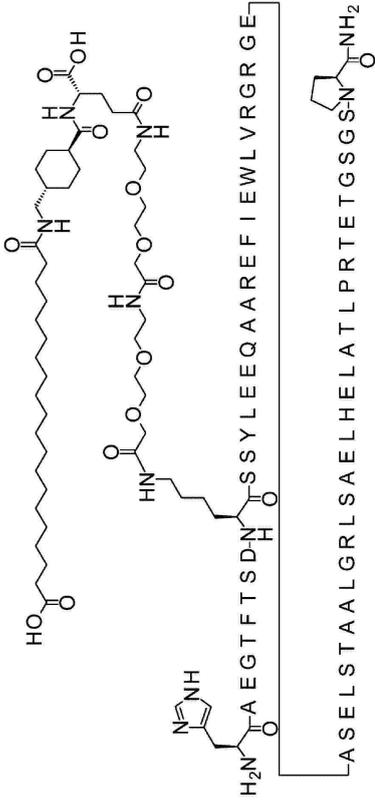


【 111 】

図111

化合物0431

HAEGTFTSD-K ([2-[2-[2-[2-[4S]-4-カルボキシ-4-[[14-[[(19-カルボキシノナチカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブチノイル]アミノ]エトキシル]アセチル]アセチル]アセチル]-SSYLEEQAAAREFIEWLVRGRGSELSSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-アミノ]

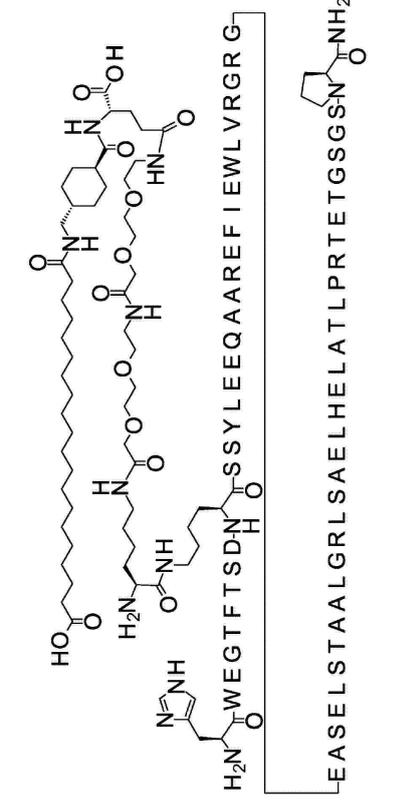


【 112 】

図112

化合物0433

HWEGTFTSD-K ([2-[2-[2-[2-[6S]-6-[[12-[2-[2-[2-[4S]-4-カルボキシ-4-[[14-[[(19-カルボキシノナチカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブチノイル]アミノ]エトキシル]アセチル]アセチル]アセチル]-SSYLEEQAAAREFIEWLVRGRGSELSSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-アミノ]



10

20

30

40

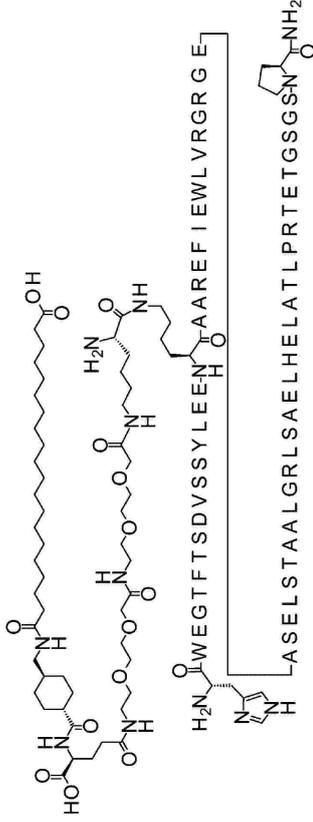
50

【 図 1 1 3 】

図 1 1 3

化合物 0.4.3.4

HWEGTFTSDVSSYLEE-K [(2S) -2-アミノ-6- [[2- [2- [2- [[(4S) -4-カルボキシ-4- [(19-カルボキシナチカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル] アミノ] プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] ヘキサノイル] -AAAREFIEWLVRGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGGSP-アミド

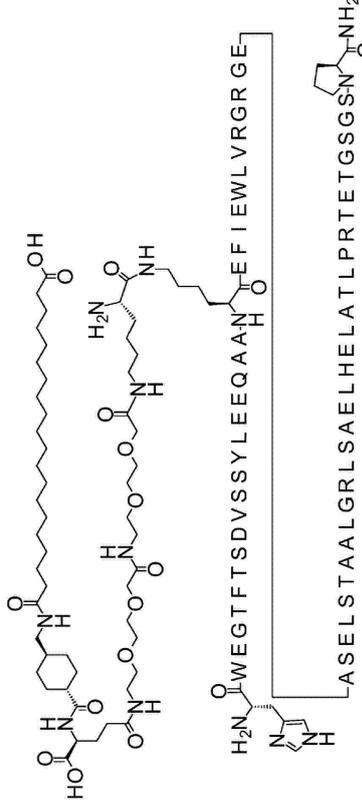


【 図 1 1 4 】

図 1 1 4

化合物 0.4.3.5

HWEGTFTSDVSSYLEEQAA-K [(2S) -2-アミノ-6- [[2- [2- [2- [[(4S) -4-カルボキシ-4- [(19-カルボキシナチカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル] アミノ] プタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] ヘキサノイル] -EPIEWLVRGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGGSP-アミド

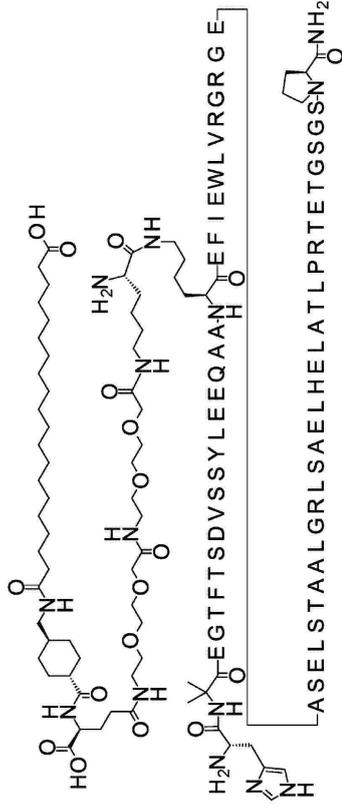


【 図 1 1 5 】

図 1 1 5

化合物 0.4.3.6

H-Ab-EGTFTSDVSSYLEEQAA-K [(2S) -2-アミノ-6- [[2- [2- [2- [[(4S) -4-カルボキシ-4- [(19-カルボキシナチカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル] アミノ] プタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] ヘキサノイル] -EFIEWLVRGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGGSP-アミド

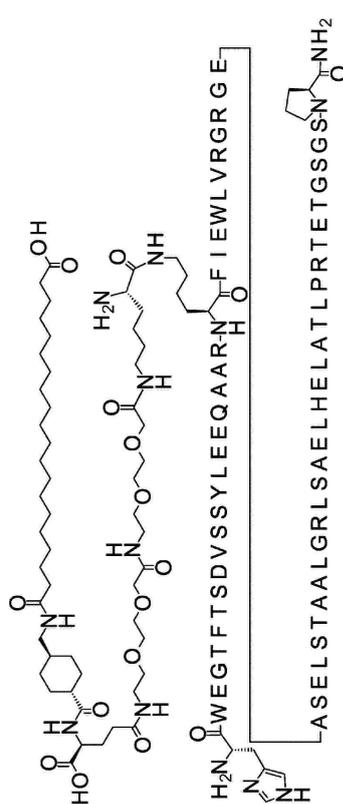


【 図 1 1 6 】

図 1 1 6

化合物 0.4.3.7

HWEGTFTSDVSSYLEEQAA-K [(2S) -2-アミノ-6- [[2- [2- [2- [[(4S) -4-カルボキシ-4- [(19-カルボキシナチカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル] アミノ] プタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] ヘキサノイル] -FIEWLVRGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGGSP-アミド

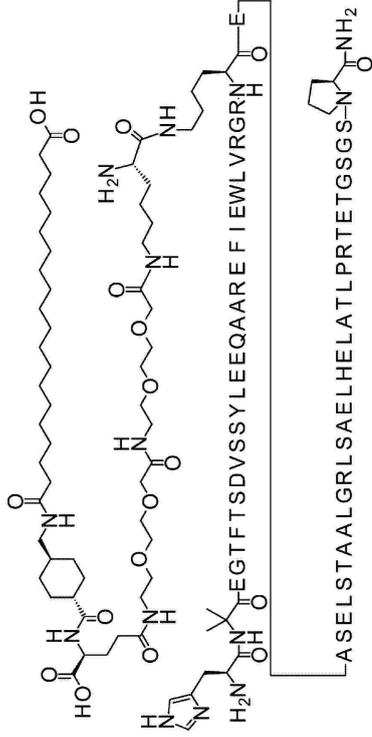


【 図 1 1 7 】

図 117

化合物0438

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGR-K ([2S]-2-アミノ-6-[[[2-[2-[2-[2-[4-S]-4-カルボキシノナザカノイルアミノ]メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブチル]アミノ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-アミド

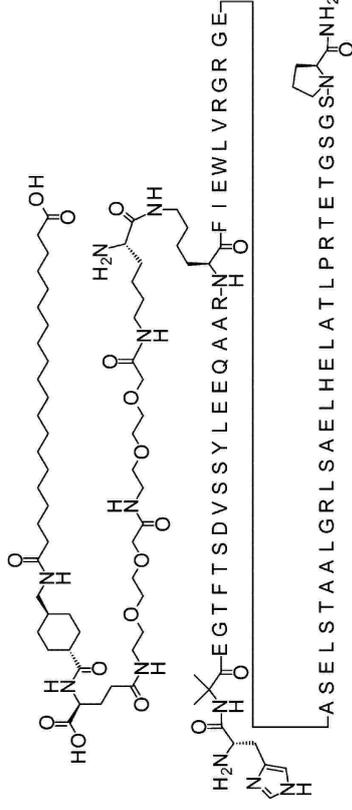


【 図 1 1 8 】

図 118

化合物0439

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K ([2S]-2-アミノ-6-[[[2-[2-[2-[2-[4S]-4-カルボキシノナザカノイルアミノ]メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブチル]アミノ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]-FIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-アミド

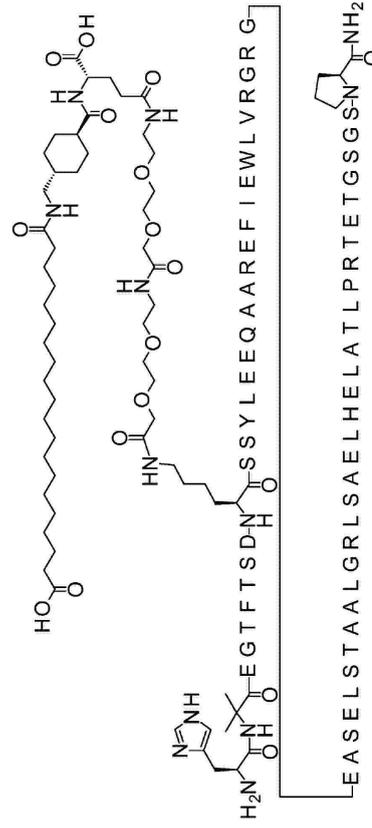


【 図 1 1 9 】

図 119

化合物0440

H-A1b-EGTFTSD-K ([2-[2-[2-[2-[4S]-4-カルボキシノナザカノイルアミノ]メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブチル]アミノ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]-SSYLEEQAAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-アミド

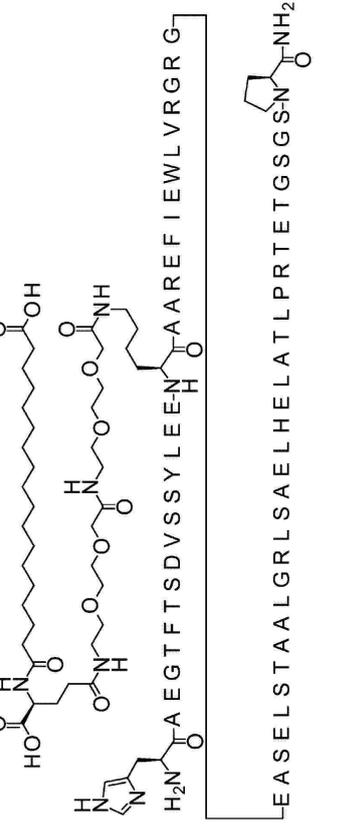


【 図 1 2 0 】

図 120

化合物0472

H-AEGTFTSDVSSYLEE-K ([2-[2-[2-[2-[4S]-4-カルボキシノナザカノイルアミノ]メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブチル]アミノ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]-AAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-アミド



10

20

30

40

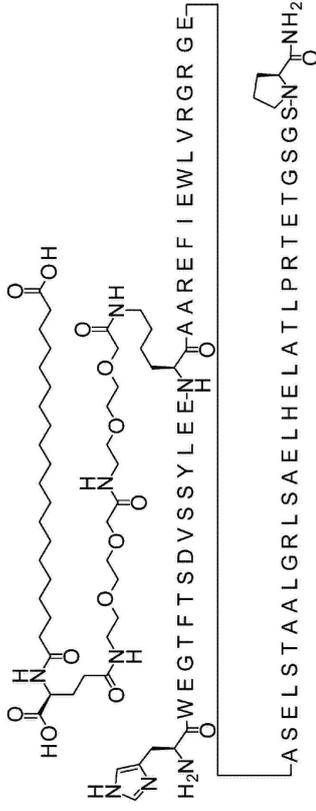
50

【 1 2 1 】

図 1 2 1

化合物 0 4 7 3

HWEGTFTSDVSSYLEE-K ([2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシペンタカノイルアミノ] プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] アセチル]) - AAAREFIEWLVRGRGEASELSTAAALGRLSA ELHELATLPRTTETGSGSP-アミノ

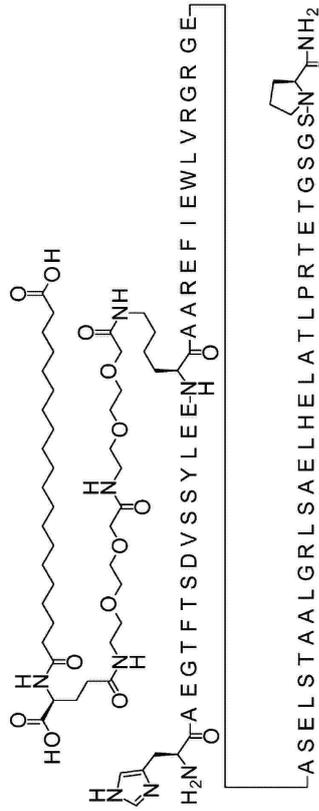


【 1 2 2 】

図 1 2 2

化合物 0 4 7 4

HAEGTFTSDVSSYLEE-K ([2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシペンタカノイルアミノ] プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] アセチル]) - AAAREFIEWLVRGRGEASELSTAAALGRLSA ELHELATLPRTTETGSGSP-アミノ

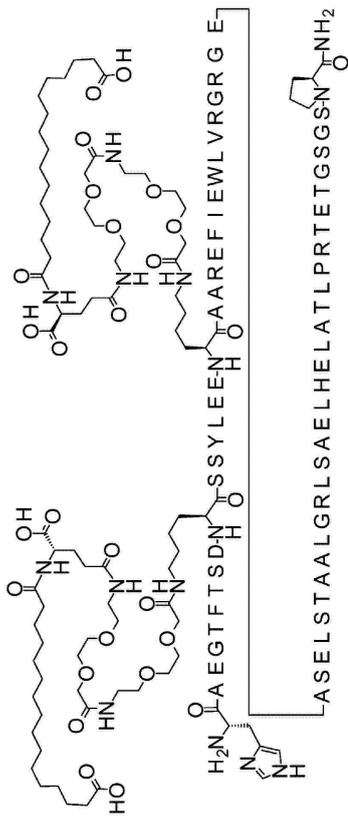


【 1 2 3 】

図 1 2 3

化合物 0 4 7 5

HAEGTFTSD-K ([2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシペンタカノイルアミノ] プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] アセチル]) - SSYLEE-K ([2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシペンタカノイルアミノ] プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル]) - AAAREFIEWLVRGRGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTTETGSGSP-アミノ

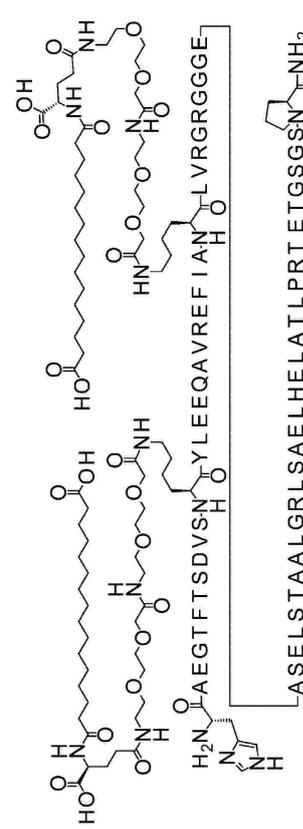


【 1 2 4 】

図 1 2 4

化合物 0 4 8 2

HAEGTFTSDV-S-K ([2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシペンタカノイルアミノ] プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] アセチル]) - YLEEQAVREFIA-K ([2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシペンタカノイルアミノ] プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル]) - AAAREFIEWLVRGRGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTTETGSGSP-アミノ

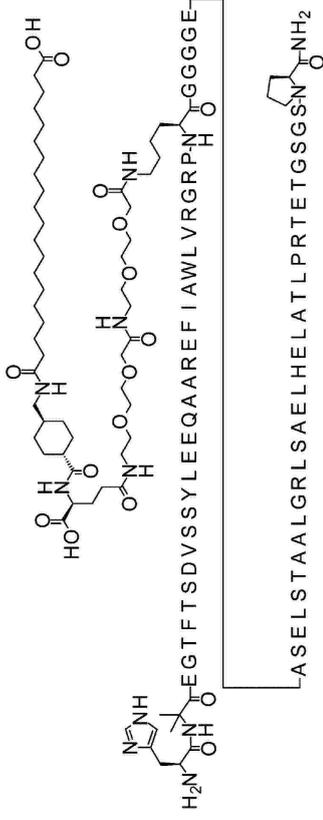


【 図 1 2 9 】

図 1 2 9

化合物 0 5 0 4

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRP-K ([2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシベンゾアミド] アミノ] プロピル] アミノ] メチル] シクロヘキサンカルボニル] アミノ] プロピル] アミノ] エトキシル] アセチル] アミノ] エトキシル] アセチル]) -GGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRRETGTGSSP-AZMF

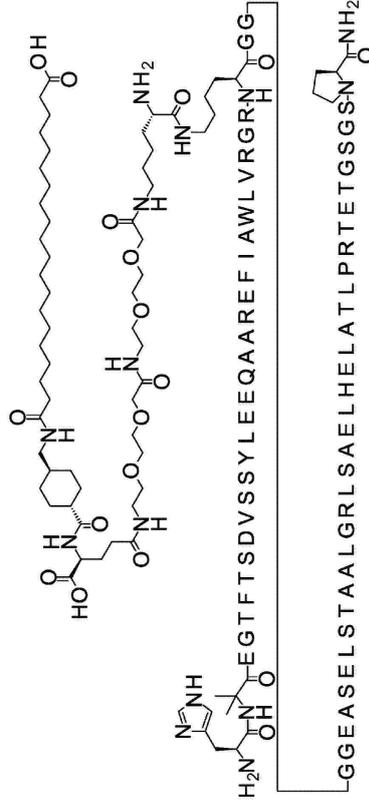


【 図 1 3 0 】

図 1 3 0

化合物 0 5 0 6

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K ([(2 S) - 2 - アミノ] - 6 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシベンゾアミド] アミノ] プロピル] アミノ] シクロヘキサンカルボニル] アミノ] プロピル] アミノ] エトキシル] エトキシル] アセチル] アミノ] エトキシル] アセチル] アミノ] ヘキサノイル]) -GGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRRETGTGSSP-AZMF

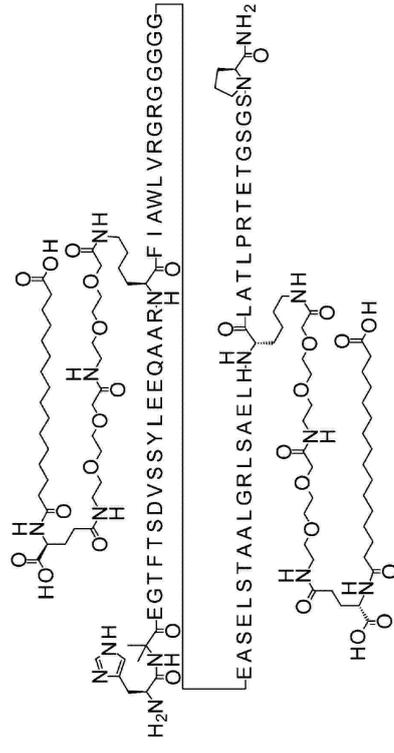


【 図 1 3 1 】

図 1 3 1

化合物 0 5 0 9

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K ([2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシベンゾアミド] アミノ] プロピル] アミノ] エトキシル] アセチル] アミノ] プロピル] アミノ] エトキシル] アセチル] アミノ] エトキシル] アセチル]) -LATLPRRETGTGSSP-AZMF

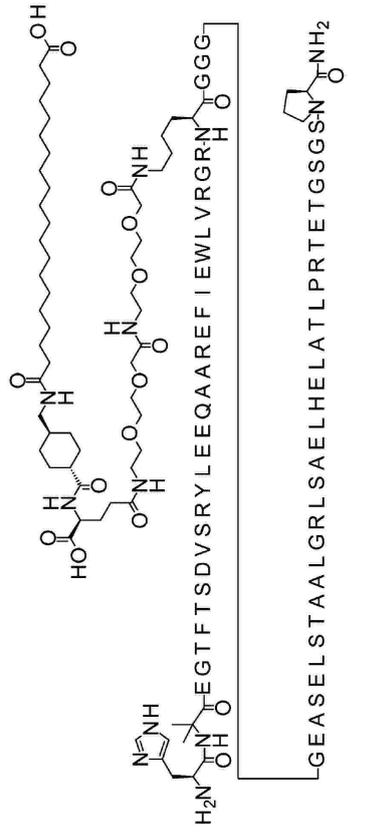


【 図 1 3 2 】

図 1 3 2

化合物 0 5 1 1

H-A1b-EGTFTSDVSSRYLEEQAAREFIEWLVRGR-K ([2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシベンゾアミド] アミノ] プロピル] アミノ] シクロヘキサンカルボニル] アミノ] プロピル] アミノ] エトキシル] エトキシル] アセチル] アミノ] エトキシル] アセチル]) -GGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRRETGTGSSP-AZMF

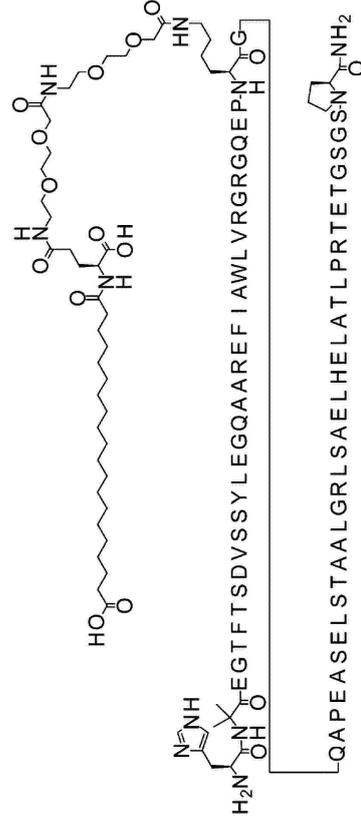


【 図 1 3 7 】

図 1 3 7

化合物 0 5 2 9

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRRGQEP-K ([2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシル - 4 - [(1 9 - カルボキシノナチルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシル] アセチル] アミノ] エトキシル] エトキシル] エトキシル] アセチル] アミノ] エトキシル]) - GQAPEAS ELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-アミノ F

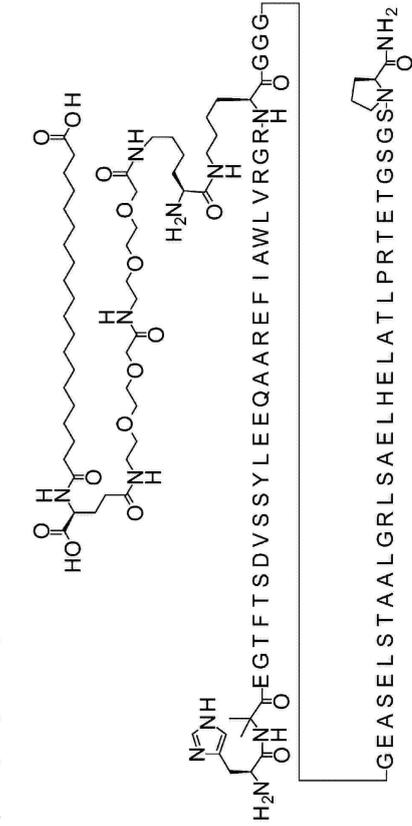


【 図 1 3 9 】

図 1 3 9

化合物 0 5 5 2

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQQAAREFIAWLVRRG-K ([(2 S) - 2 - アミノ - 6 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシル - 4 - [(1 9 - カルボキシノナチルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシル] アセチル] アミノ] エトキシル] エトキシル] アセチル] アミノ] エトキシル]) - GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-アミノ F

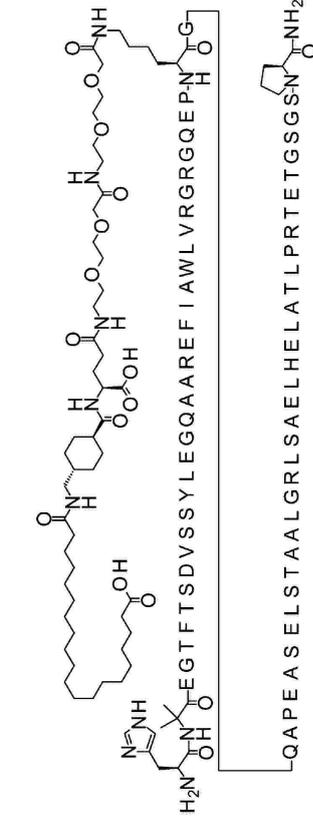


【 図 1 3 8 】

図 1 3 8

化合物 0 5 3 9

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRRGQEP-K ([2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシル - 4 - [(1 9 - カルボキシノナチルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシル] アセチル] アミノ] エトキシル] エトキシル] アセチル] アミノ] エトキシル]) - GQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-アミノ F

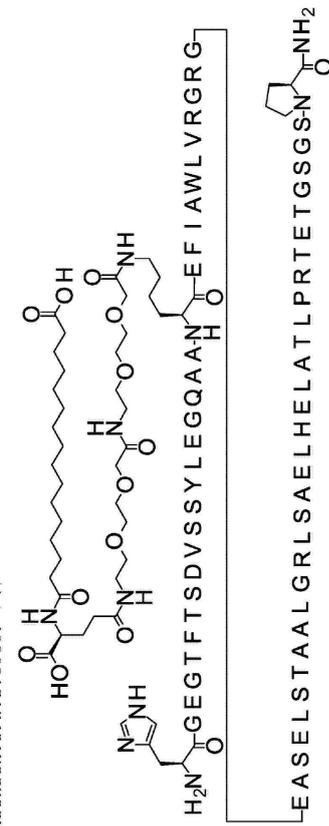


【 図 1 4 0 】

図 1 4 0

化合物 0 5 6 0

HGEFTTSDVSSYLEGQAA-K ([2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシル - 4 - [(1 5 - カルボキシペンチルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシル] アセチル] アミノ] エトキシル] アセチル] アセチル]) - EFIAWLVRRGGEASELSTAALGRLS AELHELATLPRTETGSGSP-アミノ F

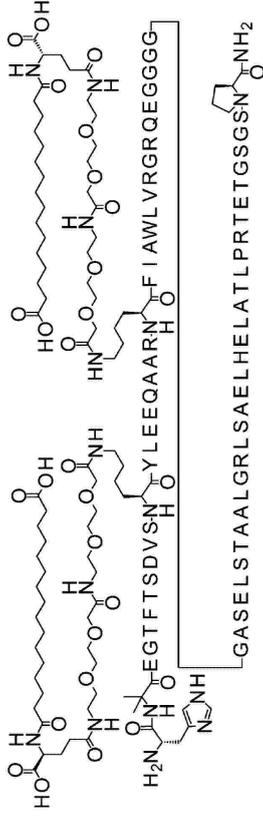


【 図 1 4 5 】

図 1 4 5

化合物 0 5 7 5

H-A1b-EGTFTSDVSK ([2- [2- [2- [(4S) -4-カルボキシ-4- (15-カルボキシペンタカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ]) -YLEEQAAAR-K ([2- [2- [2- [2- [2- [2- [2- [(4S) -4-カルボキシ-4- (15-カルボキシペンタカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ]) -FIAWLVRGRQEGGGGASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-AZNF

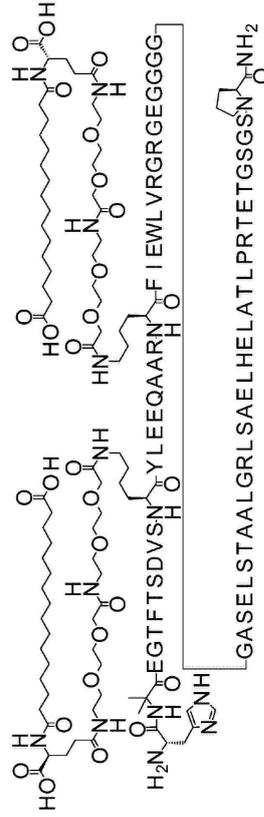


【 図 1 4 6 】

図 1 4 6

化合物 0 5 7 6

H-A1b-EGTFTSDVSK ([2- [2- [2- [(4S) -4-カルボキシ-4- (15-カルボキシペンタカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ]) -YLEEQAAAR-K ([2- [2- [2- [2- [2- [2- [2- [(4S) -4-カルボキシ-4- (15-カルボキシペンタカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ]) -FIEWLVRGRQEGGGGASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-AZNF

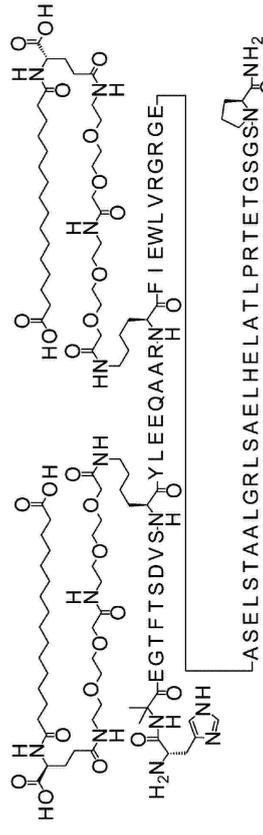


【 図 1 4 7 】

図 1 4 7

化合物 0 5 7 7

H-A1b-EGTFTSDVSK ([2- [2- [2- [(4S) -4-カルボキシ-4- (15-カルボキシペンタカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ]) -YLEEQAAAR-K ([2- [2- [2- [2- [2- [2- [2- [(4S) -4-カルボキシ-4- (15-カルボキシペンタカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ]) -FIEWLVRGRQEGGGGASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-AZNF

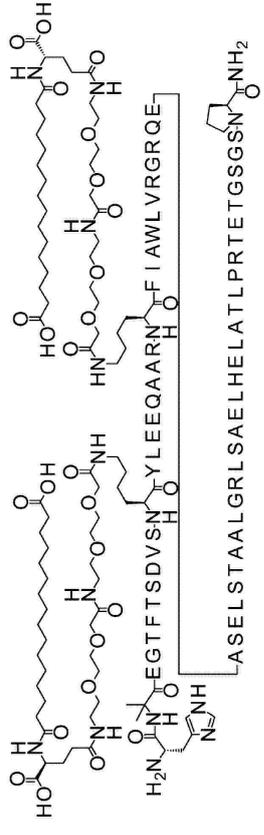


【 図 1 4 8 】

図 1 4 8

化合物 0 5 7 8

H-A1b-EGTFTSDVSK ([2- [2- [2- [(4S) -4-カルボキシ-4- (15-カルボキシペンタカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ]) -YLEEQAAAR-K ([2- [2- [2- [2- [2- [2- [2- [(4S) -4-カルボキシ-4- (15-カルボキシペンタカノイルアミノ) プタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ]) -FIAWLVRGRQEGGGGASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-AZNF



10

20

30

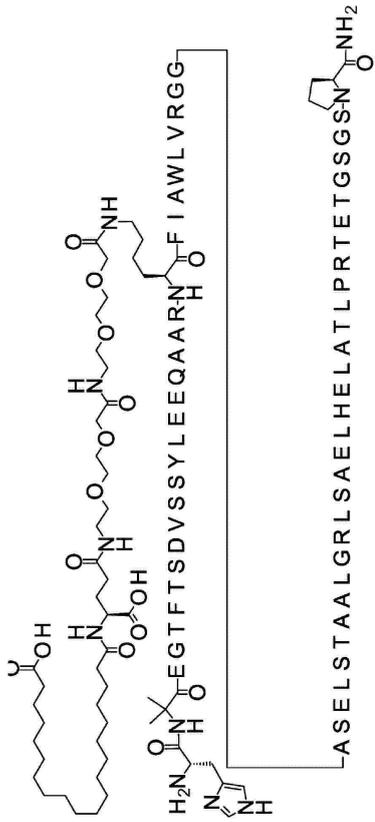
40

50

【 1 4 9】

図 1 4 9

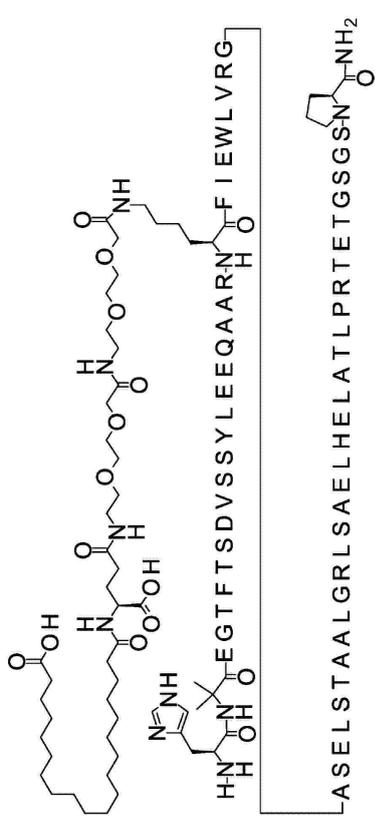
化合物0580
H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K ([2- [2- [2- [[(4S) -4-カルボキシ-4- (19-カルボキシノル) カノイルアミノ] フタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ]) -PIAWLVRRGGAELSTAAALGRLLSAELHELATLPRTETGSGSP-A75F



【 1 5 0】

図 1 5 0

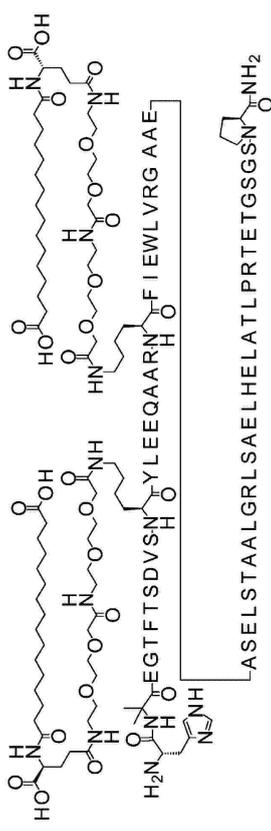
化合物0581
H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K ([2- [2- [2- [[(4S) -4-カルボキシ-4- (19-カルボキシノル) カノイルアミノ] フタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ]) -FIEWLVRRGGAELSTAAALGRLLSAELHELATLPRTETGSGSP-A75F



【 1 5 1】

図 1 5 1

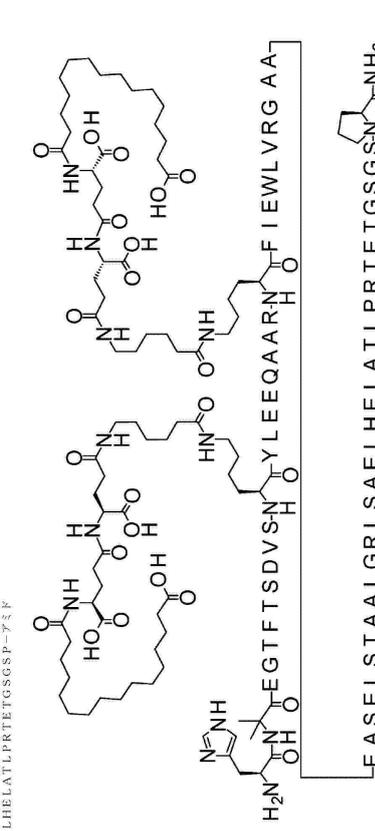
化合物0629
H-A1b-EGTFTSDVSK ([2- [2- [2- [2- [[(4S) -4-カルボキシ-4- (15-カルボキシベンチル) カノイルアミノ] フタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ]) -YLEEQAAAR-K ([2- [2- [2- [[(4S) -4-カルボキシ-4- (15-カルボキシベンチル) カノイルアミノ] フタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ]) -FIEWLVRRGGAELSTAAALGRLLSAELHELATLPRTETGSGSP-A75F



【 1 5 2】

図 1 5 2

化合物0630
H-A1b-EGTFTSDVSK ([6- [[(4S) -4-カルボキシ-4- (15-カルボキシベンチル) カノイルアミノ] フタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ]) -YLEEQAAAR-K ([6- [[(4S) -4-カルボキシ-4- [[(4S) -4-カルボキシ-4- (15-カルボキシベンチル) カノイルアミノ] フタノイル] アミノ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ]) -FIEWLVRRGGAELSTAAALGRLLSAELHELATLPRTETGSGSP-A75F



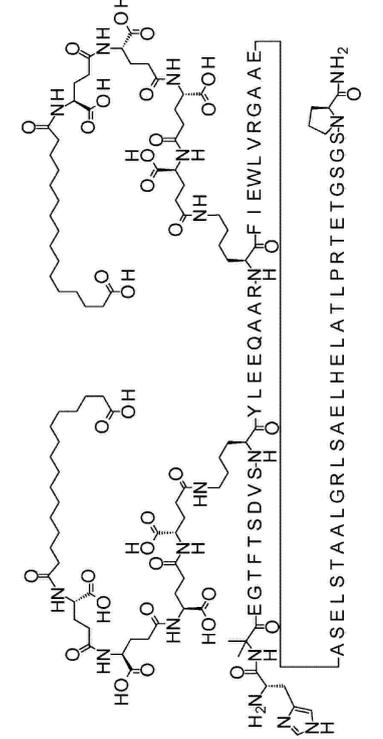
10
20
30
40
50

【 図 1 5 3 】

図 1 5 3

化合物 0 6 3 1

H-A1b-EGTFTSDVS-K ([(4S) -4-カルボキシ-4- [[(4S) -4-カルボキシ-4- [[(4S) -4-カルボキシ-4- [[(4S) -4-カルボキシ-4- [[(4S) -4-カルボキシ-4- (15-カルボキシペンチルアミン) プロノイル アミノ] プロノイル アミノ] プロノイル アミノ] プロノイル アミノ]) -YLEEQQAAR-K ([(4S) -4-カルボキシ-4- [[(4S) -4-カルボキシ-4- [[(4S) -4-カルボキシ-4- [[(4S) -4-カルボキシ-4- (15-カルボキシペンチルアミン) プロノイル アミノ] プロノイル アミノ] プロノイル アミノ]) -FIEWLVRGAAASELSTAA LGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-アミン

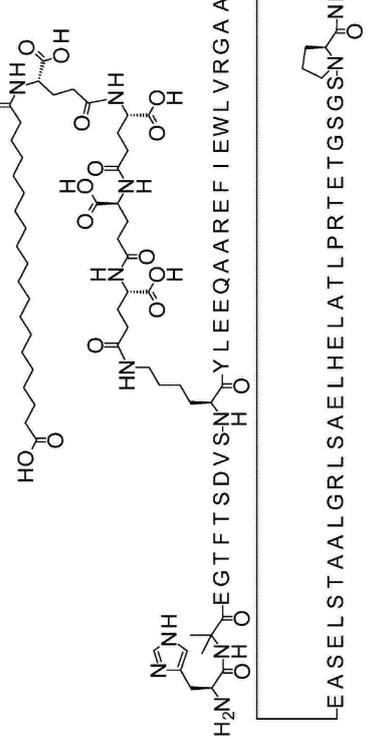


【 図 1 5 4 】

図 1 5 4

化合物 0 6 3 2

H-A1b-EGTFTSDVS-K ([(4S) -4-カルボキシ-4- [[(4S) -4-カルボキシ-4- [[(4S) -4-カルボキシ-4- [[(4S) -4-カルボキシ-4- (19-カルボキシノナールアミン) プロノイル アミノ] プロノイル アミノ] プロノイル アミノ]) -YLEEQQAAREFIEWLVRGAAEASELSTAA LGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-アミン

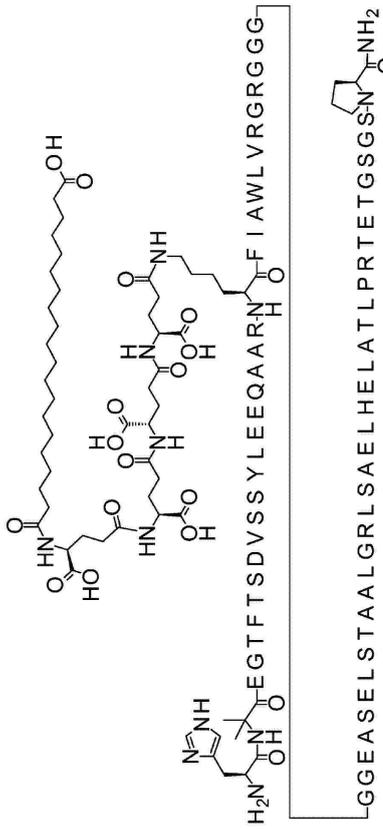


【 図 1 5 5 】

図 1 5 5

化合物 0 6 3 3

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQQAAR-K ([(4S) -4-カルボキシ-4- [[(4S) -4-カルボキシ-4- [[(4S) -4-カルボキシ-4- [[(4S) -4-カルボキシ-4- (19-カルボキシノナールアミン) プロノイル アミノ] プロノイル アミノ] プロノイル アミノ]) -FIAWLVRGGGGGEASELSTAA LGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-アミン

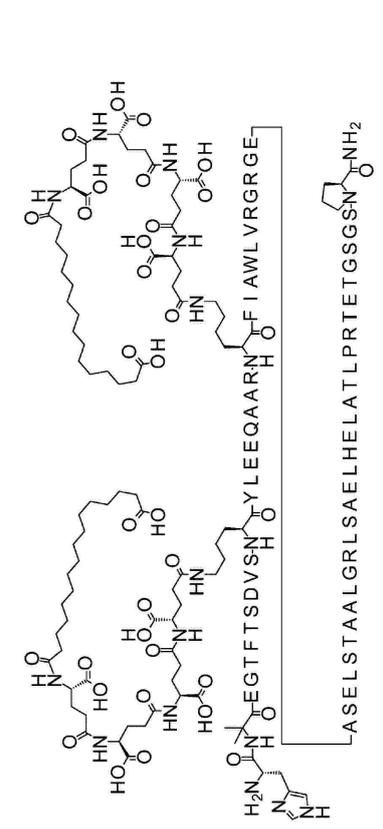


【 図 1 5 6 】

図 1 5 6

化合物 0 6 3 4

H-A1b-EGTFTSDVS-K ([(4S) -4-カルボキシ-4- [[(4S) -4-カルボキシ-4- [[(4S) -4-カルボキシ-4- [[(4S) -4-カルボキシ-4- (15-カルボキシペンチルアミン) プロノイル アミノ] プロノイル アミノ] プロノイル アミノ]) -YLEEQQAAR-K ([(4S) -4-カルボキシ-4- [[(4S) -4-カルボキシ-4- [[(4S) -4-カルボキシ-4- [[(4S) -4-カルボキシ-4- (15-カルボキシペンチルアミン) プロノイル アミノ] プロノイル アミノ] プロノイル アミノ]) -FIAWLVRGGGEASELSTAA LGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-アミン



10

20

30

40

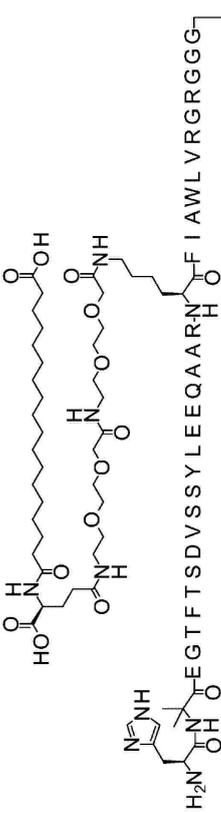
50

【 1 6 1】

図 1 6 1

化合物 0 6 3 9

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K ([2-[2-[2-[[4S]-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタチカノイルアミノ)ブチル]アミノ]エトキシ]アセチル]アミノ)エトキシ]-FIAWLVRRGGGGGEAS

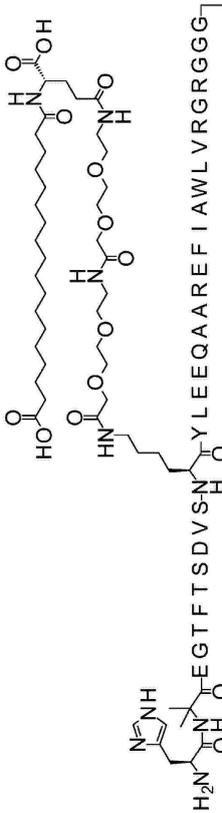


【 1 6 2】

図 1 6 2

化合物 0 6 4 0

H-A1b-EGTFTSDVS-K ([2-[2-[2-[[4S]-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタチカノイルアミノ)ブチル]アミノ]エトキシ]アセチル]アミノ)エトキシ]-YLEEQAAREFIAWLVRRGGGGGEASELS

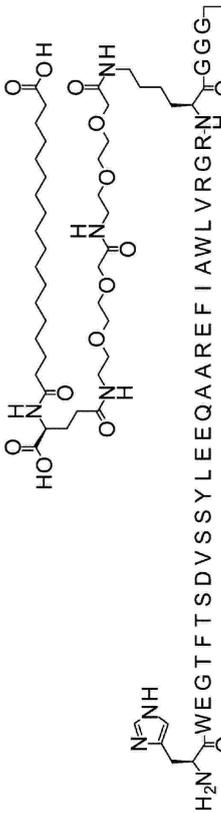


【 1 6 3】

図 1 6 3

化合物 0 6 4 8

HWEFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVGR-K ([2-[2-[2-[[4S]-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタチカノイルアミノ)ブチル]アミノ]エトキシ]アセチル]アミノ)エトキシ]-GGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRLETGTSGSP-AZIF

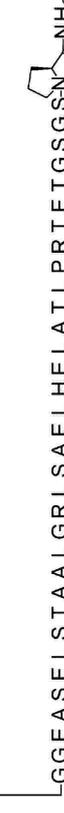
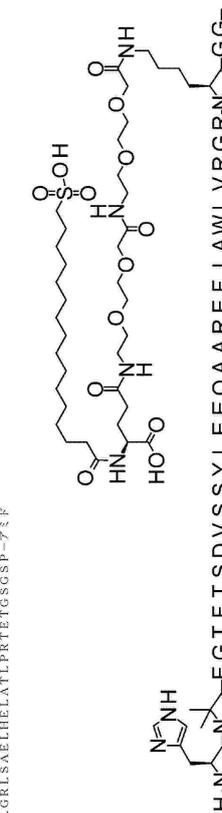


【 1 6 4】

図 1 6 4

化合物 0 6 5 4

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVGR-K ([2-[2-[2-[[4S]-4-カルボキシ-4-(16-スルホヘプタチカノイルアミノ)ブチル]アミノ]エトキシ]アセチル]アミノ)エトキシ]-GGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRLETGTSGSP-AZIF

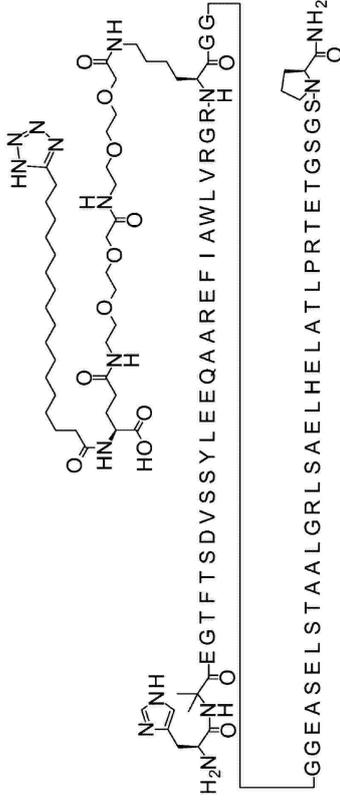


【 165 】

図165

化合物0655

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K ([2S]-2-アミノ-6-[[[(4S)-4-カルボキシル-4-カルボキシル-4-(1H-イミダゾール-5-イル)ヘプタチカノイルアミノ]ブチル]アミノ]ヘキサノイル)-GGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEGTSGSP-アミド

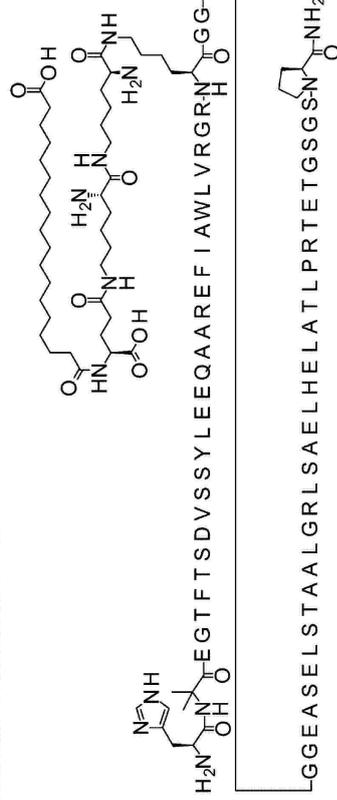


【 166 】

図166

化合物0656

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K ([2S]-2-アミノ-6-[[[(2S)-2-アミノ-6-[[[(4S)-4-カルボキシル-4-(17-カルボキシルヘプタチカノイルアミノ]ブチル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]ヘキサノイル)-GGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEGTSGSP-アミド

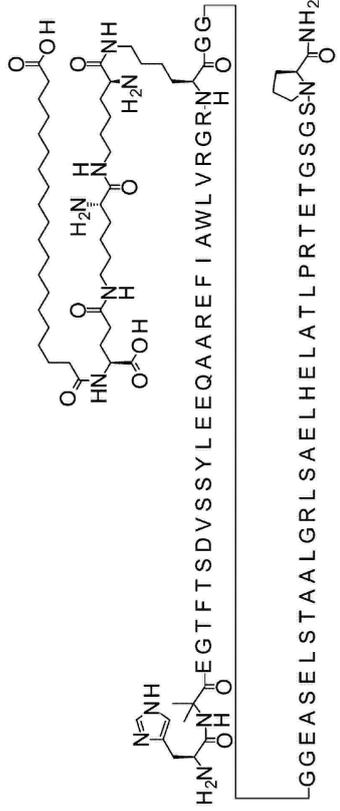


【 167 】

図167

化合物0657

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K ([2S)-2-アミノ-6-[[[(4S)-4-カルボキシル-4-(19-カルボキシルヘプタチカノイルアミノ]ブチル]アミノ]ヘキサノイル)-GGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEGTSGSP-アミド

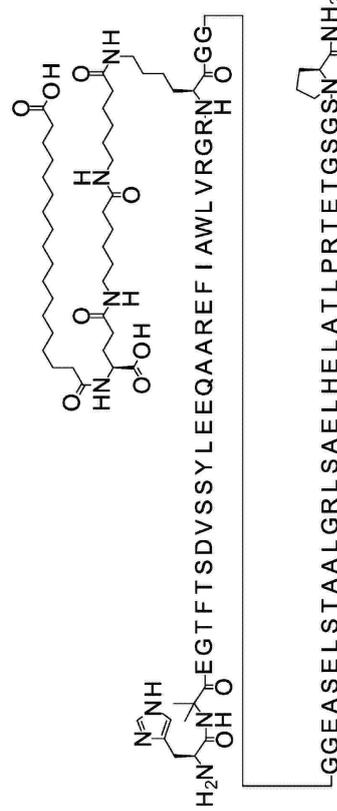


【 168 】

図168

化合物0658

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K (6-[6-[[[(4S)-4-カルボキシル-4-(17-カルボキシルヘプタチカノイルアミノ]ブチル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]ヘキサノイル)-GGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEGTSGSP-アミド



10

20

30

40

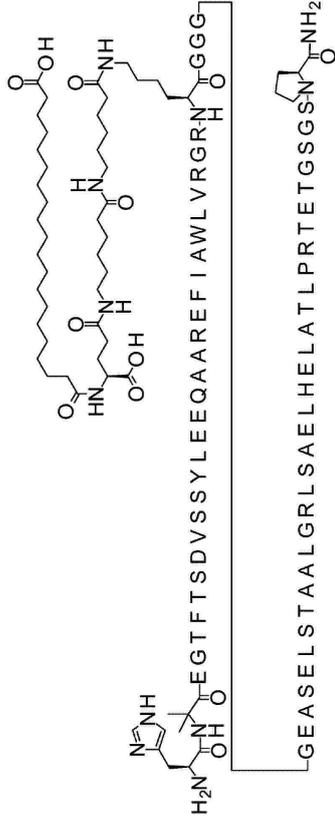
50

【 図 1 6 9 】

図 1 6 9

化合物 0 6 5 9

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K (6-[(4S)-4-カルボキシ-4-(19-カルボキシノナデカノイルアミノ) プタノイル] アミノ) エチルアミン) エチルアミン) -GGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTSGSP-アミド

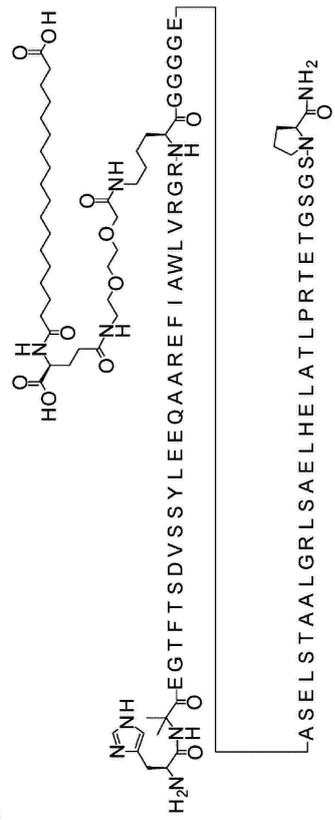


【 図 1 7 0 】

図 1 7 0

化合物 0 6 6 0

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K ((2-[2- ((4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシノヘプタデカノイルアミノ) プタノイル) アミノ] エチルアミン) エチルアミン) -GGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTSGSP-アミド

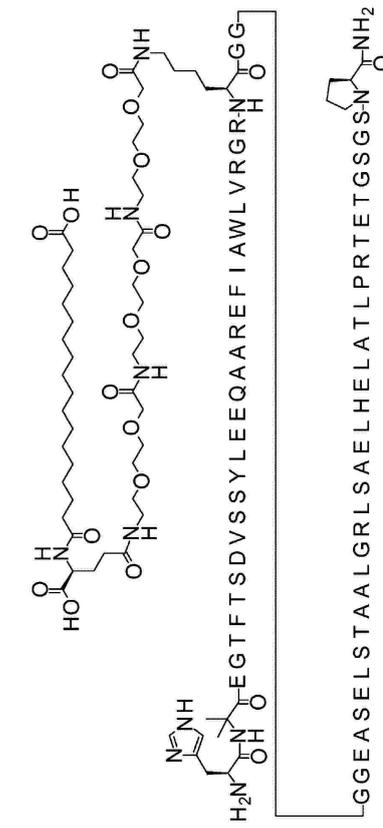


【 図 1 7 1 】

図 1 7 1

化合物 0 6 6 1

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K ((2-[2- ((2-[2- ((4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシノヘプタデカノイルアミノ) プタノイル) アミノ] エチルアミン) エチルアミン) エチルアミン) エチルアミン) -GGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTSGSP-アミド

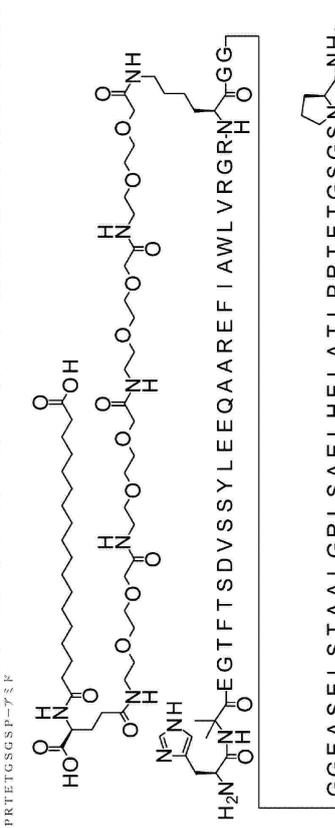


【 図 1 7 2 】

図 1 7 2

化合物 0 6 6 2

H-A1b-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K ((2-[2- ((2-[2- ((4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシノヘプタデカノイルアミノ) プタノイル) アミノ] エチルアミン) エチルアミン) エチルアミン) エチルアミン) -GGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTSGSP-アミド



10

20

30

40

50

【配列表】

0007554928000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I		
A 6 1 K	47/60 (2017.01)	A 6 1 K	47/60	
A 6 1 K	47/65 (2017.01)	A 6 1 K	47/65	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(31)優先権主張番号 21179810.3

(32)優先日 令和3年6月16日(2021.6.16)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

早期審査対象出願

ノヴォ アレー

(72)発明者 マドセン、ジョニー

デンマーク国 2 8 8 0 バウスヴェア ノヴォ アレー

(72)発明者 オステルガード、ソーレン

デンマーク国 2 8 8 0 バウスヴェア ノヴォ アレー

(72)発明者 ホーゲンドルフ、ワウテル、フレデリック、ジョアン
デンマーク国 2 8 8 0 バウスヴェア ノヴォ アレー

(72)発明者 トーノエ、クリスチャン、ウエンゼル

デンマーク国 2 8 8 0 バウスヴェア ノヴォ アレー

(72)発明者 シェーフエル、ラウゲ

デンマーク国 2 8 8 0 バウスヴェア ノヴォ アレー

(72)発明者 マドセン、アリス、レイヴン

デンマーク国 2 8 8 0 バウスヴェア ノヴォ アレー

審査官 伊藤 良子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 2 / 1 6 0 2 1 2 (W O , A 1)

特表 2 0 1 7 - 5 3 0 1 0 8 (J P , A)

特表 2 0 0 7 - 5 2 5 4 9 5 (J P , A)

特表 2 0 0 9 - 5 3 0 3 9 5 (J P , A)

PLOS ONE , 2013年 , Volume 8, Issue 10 e78154 , pp.1-12

Molecular and Cellular Endocrinology , 2015年 , Vol.418 , pp.42-54

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K

A 6 1 P

C 0 7 K

C 1 2 N

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)