

[書類名] 明細書

[発明の名称] MMP 2 阻害作用を有するポリペプチド

[技術分野]

5 本発明は、マトリックスメタロプロテアーゼ 2（以下、適宜に「MMP 2」と略記する。）を阻害する作用を有する、置換されているポリペプチド化合物に関する。

[背景技術]

10 マトリックスメタロプロテアーゼは亜鉛を活性中心に持つエンドペプチダーゼであり、24 種類の遺伝子が知られている。MMP はコラーゲンやゼラチン等の細胞外マトリックスを分解することから、骨リモデリングや創傷治癒など生理現象のみならず、炎症や癌の進行などの病的過程にも関与している（非特許文献 1 参照）。

15 これまでに MMP 阻害による抗癌作用に着目し、複数の MMP 阻害剤の臨床試験が実施されたが、相対的に各種 MMP サブタイプに対して非選択的な阻害作用が原因と考えられる骨格筋痛等の副作用や癌転移助長の可能性により断念されている（非特許文献 2 及び 3 参照）。

20 MMP 2 の活性化は、癌細胞の浸潤ならびに転移において重要な働きをしていることが報告されている。癌細胞の浸潤及び転移は悪性腫瘍の予後に関わる重要な因子であり、MMP 2 活性を抑制することは癌制御において有効な治療手段となり得る。MMP 2 遺伝子欠損動物では、癌の増殖が抑制されており、MMP 2 は癌の増殖に重要な役割を果たすことが報告されている（非特許文献 4 参照）。さらに、乳癌、膵臓癌、膀胱癌、大腸癌、卵巣癌、前立腺癌、脳腫瘍、胃癌、肝細胞癌、頭頸部癌、メラノーマ、子宮癌、食道癌、腎細胞癌、肺癌、神経膠腫などの各種癌患者において MMP 2 が病態進展
25 に関連していることが報告されている（非特許文献 5 及び 6 参照）。一方で、MMP 2 は非腫瘍性疾患においてもそれら病態の形成に関与していることが報告されている。

慢性腎臓病では、MMP 2 が尿細管基底膜の構造を変換することによって尿細管の上皮間葉移行を引き起こして、尿細管萎縮、線維化ならびに腎機能低下を誘発することが報告されている（非特許文献 7 参照）。さらに、慢性腎臓病患者では血液中における MMP 2 濃度の上昇が認められている（非特許文献 8 及び 9 参照）。また、MMP 2 遺伝子欠損動物では片側尿管結紮によって誘導される腎臓の線維化が抑制されることが報告されている（非特許文献 10 及び 11 参照）。このことから、慢性腎臓病の病態進展を制御するために MMP 2 活性を抑制することは有効な治療手段となり得る。
35

特発性肺線維症では、肺胞上皮細胞、線維芽細胞及びマクロファージにおいて MMP 2 の発現亢進が認められており、特に急速な進展を伴う特発性肺線維症患者では肺胞洗浄液中の MMP 2 の発現亢進が認められている（非特許文献 12 及び 13 参照）。また非選択的 MMP 阻害剤により、プレオマイシン誘発肺線維症マウスの肺中コラーゲン含量を減少させる効果（非特許文献 14 参照）や、TGF β によって誘発される肺実質線維芽細胞の形質転換を抑制する効果が報告されている（非特許文献 15 参照）。このことから、特発性肺線維症の病態進展を制御するために MMP 2 活性を抑制することは有
40

効な治療手段となり得る。

さらに、多発性硬化症、脳梗塞、動脈硬化、腹部大動脈瘤、腹膜硬化症、心筋梗塞、急性腎障害、糖尿病性腎症、腎硬化症、糸球体腎炎、多発性嚢胞腎、多発性嚢胞肝、アルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝疾患、胆汁うっ滞性肝損傷、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、糖尿病網膜症、加齢性黄斑変性、シェーグレン症候群、髄膜炎、筋ジストロフィー、強皮症、炎症性腸疾患、結核などの非腫瘍性疾患においてはMMP 2との関連が示唆されている（非特許文献16参照）。

これらのことから、MMP 2を選択的に阻害する手段を見出すことは、MMP 2が関与する疾患の有効な治療法を確立するための実現性の高いアプローチである。

さて、MMP 2阻害作用を有する低分子化合物として、ヒドロキサム酸やカルボン酸を亜鉛キレーターとして導入した化合物の報告がある。しかし、選択的MMP 2阻害作用を示すものは知られていない（例えば、非特許文献17及び18参照）。

また、10個の天然アミノ酸からなるペプチド化合物「 β -アミロイドプレカーサープロテイン（APP-IP、Ile-Ser-Tyr-Gly-Asn-Asp-Ala-Leu-Met-Pro）」が選択的MMP 2阻害作用を示すことが報告されている（非特許文献19参照）。しかし、一般的には、ペプチド化合物は体内での代謝、排泄が早いことから、ペプチド化合物を投与しても、期待される薬理作用が持続しないことが知られている。

[先行技術文献]

[非特許文献]

非特許文献1：H. J. Ra and W. C. Parks Matrix Biol., 2007, 26(8), 587-596.

非特許文献2：A. H. Drummond et al. Ann N Y Acad Sci., 1999, 878, 228-235.

非特許文献3：A. D. Baxter et al. Bioorg Med Chem Lett., 2001, 11, 1465-1468.

非特許文献4：T. Itoh et al. Cancer Res., 1998, 58, 1048-1051.

非特許文献5：R. Roy et al. J Clin Oncol., 2009, 27, 5287-5297.

非特許文献6：T. Turpeenniemi-Hujanen Biochimie., 2005, 87, 287-297

非特許文献7：S. Cheng et al. FASEB J., 2006, 20, 1898-1900.

非特許文献8：K. Pawlak et al. Clin Biochem., 2011, 44, 838-843.

非特許文献9：H. R. Chang et al. Clin Chim Acta., 2006, 366, 243-248.

非特許文献10：X. Du et al. Lab Invest., 2012, 92, 1149-1160.

非特許文献11：M. K. Tveitaras et al. PLoS One., 2015, 10, e0143390.

非特許文献12：M. Selman et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol., 2000, 279, L562-L574.

非特許文献13：M. Suga et al. Am J Respir Crit Care Med., 2000, 16

2, 1949-1956.

非特許文献 14 : M. Corbel et al. J Pathol., 2001, 193, 538-545.

非特許文献 15 : J. Michael et al. Am J Respir Cell Mol Biol., 2009, 41, 731-741.

5 非特許文献 16 : A. Tokito et al. Int J Mol Sci., 2016, 17, E1178.

非特許文献 17 : D. E. Levy et al. J Med Chem., 1998, 41, 199-223.

非特許文献 18 : Y. Tamura et al. J Med Chem., 1998, 41, 640-649.

非特許文献 19 : S. Higashi et al. J Biol Chem., 2003, 278, 14020-14028.

10

[発明の概要]

[発明が解決しようとする課題]

本発明の目的は、新規な MMP 2 阻害剤を提供することである。

[課題を解決するための手段]

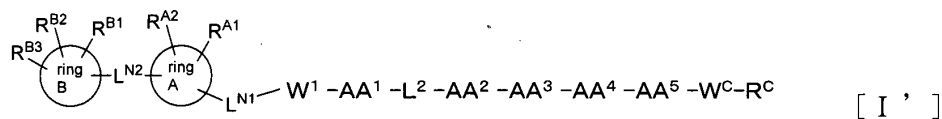
15 本発明者らは、上記課題を達成すべく鋭意検討を重ねた結果、下記式 [I'] で表される化合物（以下、化合物 [I'] と記載することもある。）が、MMP 2 を阻害する作用を有することを見出した。

以下、本発明を詳細に説明する。

すなわち、本発明の態様は、以下の通りである。

20 (1) 本発明のひとつの態様としては、

下記式 [I']



(上記式 [I'] 中、

25 AA¹ は、

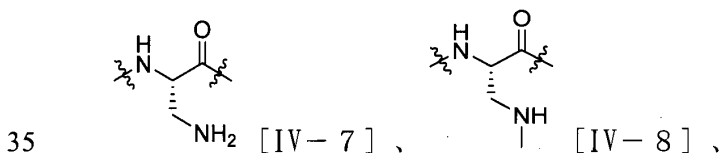
Asp、

β-Asp、β-(d)-Asp、γ-Glu、又は γ-(d)-Glu を示し、

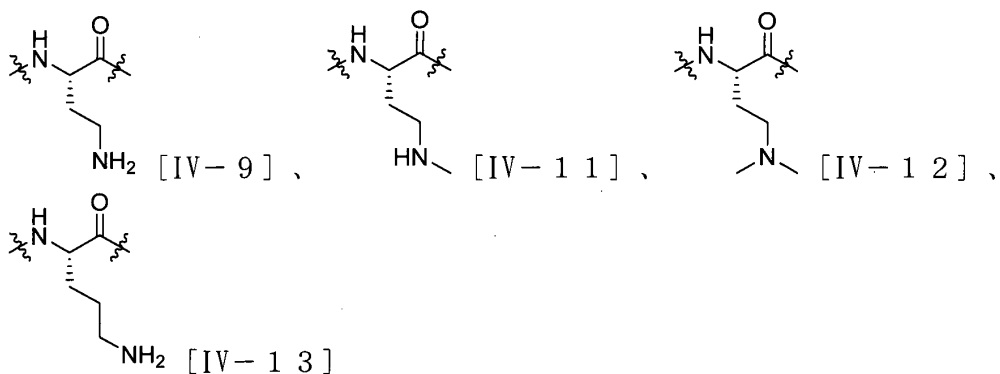
30 AA² は、

Ala、

下記式 [IV-7]、[IV-8]、[IV-9]、[IV-11]、[IV-12]、[IV-13]

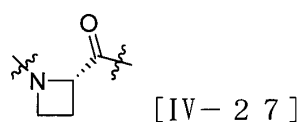


4

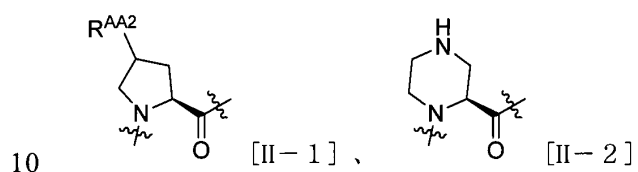


で表される基、
下記式 [IV-27]

5



で表される基、
Pro、下記式 [II-1]、及び [II-2]

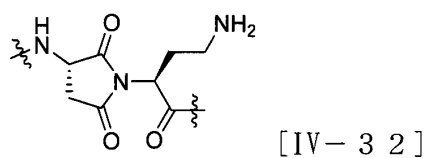


10

で表される基からなる群から選択される一個の基を示し、
ここで、 R^{AA^2} は、ヒドロキシ又はアミノを示し、

また、 AA^1 及び AA^2 は一緒になって、下記式 [IV-32]

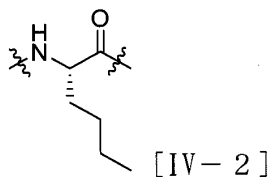
15



で表される構造を取ってもよく、

20 AA^3 は、
Val、Leu、Ile、下記式 [IV-2]

5

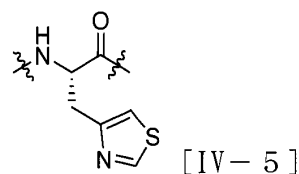
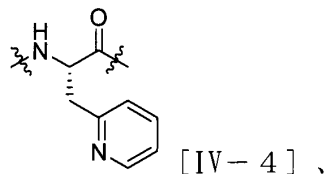
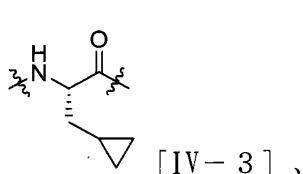


で表される基、

Phe、Trp、

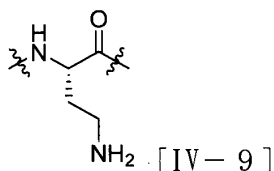
Tyr、Lys、下記式 [IV-3]、[IV-4]、[IV-5]

5



で表される基、及び

下記式 [IV-9]



10

で表される基からなる群から選択される一つの基を示し、

AA⁴ は、

15

単結合、

Gly、(d)-Ala、(N-Me)Ala、(N-Me)Val、(N-Me)Leu、(N-Me)Ile、

Pro、(d)-Pro、

(N-Me)Phe、(d)-Phe、

20

(N-Me)Tyr、(d)-Tyr、

(N-Me)Ser、(d)-Ser、homoSer、(d)-Thr、

Met、(N-Me)Met、

(N-Me)Asp、Glu、(N-Me)Glu、(d)-(N-Me)Glu、homoGlu、

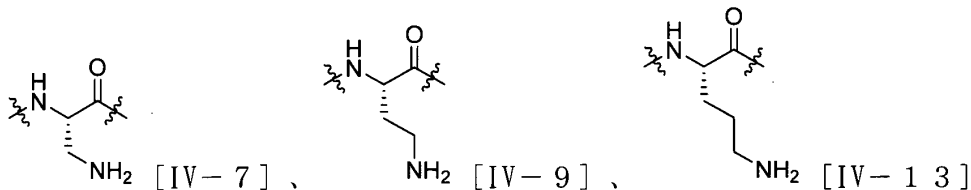
25

(N-Me)Asn、

(N-Me)Arg、(d)-Arg、

下記式 [IV-7]、[IV-9]、[IV-13]

6



で表される基、

L y s、及び(N-M e) L y s からの群から選択される一つの基を示し、

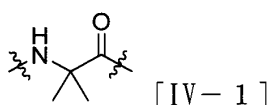
5 ここで、A A⁴ がL y sを表す場合、

該L y sの側鎖のアミノは末端がカルボキシで置換されているC₂₋₁₆アルキルカルボニルで置換されてもよく、

A A⁵ は、

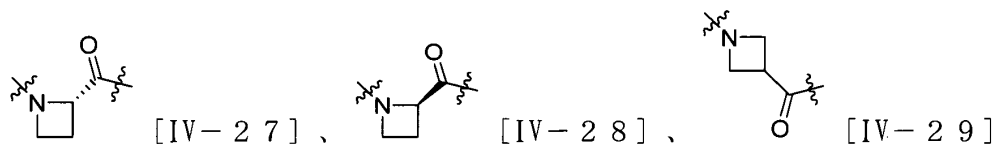
10 単結合、

A l a、下記式 [IV-1]



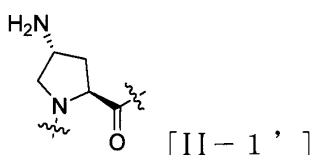
で表される基、

15 下記式 [IV-27]、[IV-28]、[IV-29]



で表される基、

20 P r o、(d)-P r o、β-h o m o P r o、h o m o P r o、下記式 [I-1']



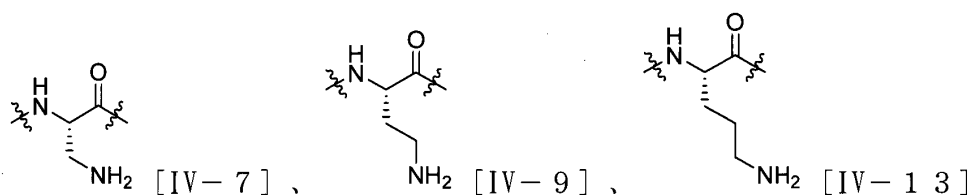
で表される基、

25 P h e、H i s、

T h r、

A r g、(d)-A r g、

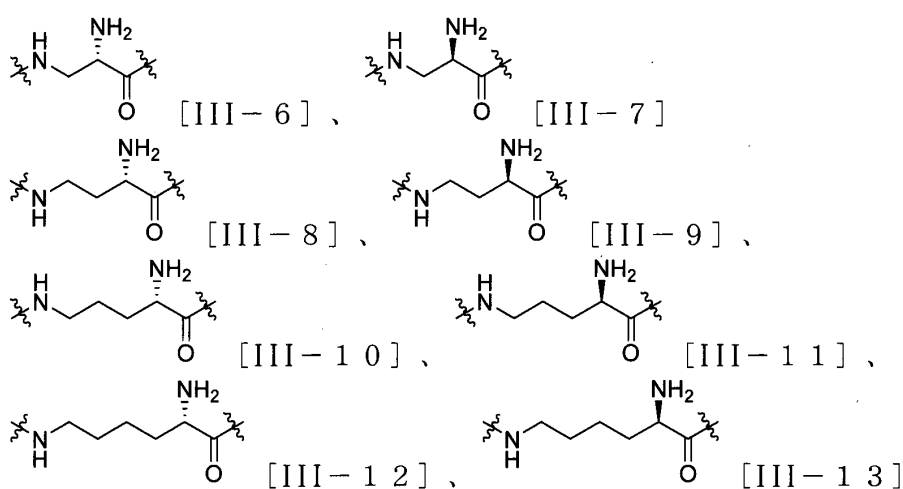
下記式 [IV-7]、[IV-9]、[IV-13]



で表される基、

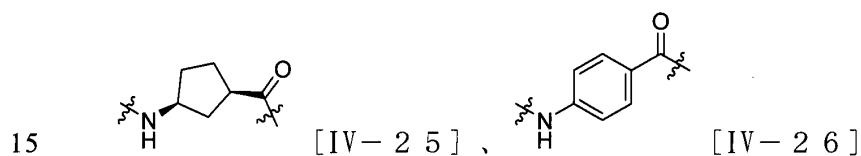
Lys、(d)-Lys、

- 5 β -Ala、(N-Me)- β -Ala、GABA、Ape、Acp、
下記式 [III-6] ~ [III-13]



で表される基、

下記式 [IV-25] 及び [IV-26]



で表される基からなる群から選択される一個の基
を示し、

W^1 は、 $-L^1-$ 又は $-L^{1'}-L^{1''}-$ を示し、

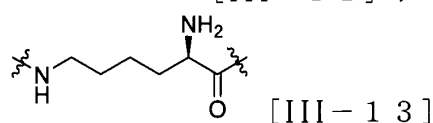
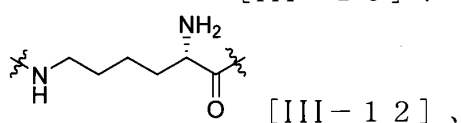
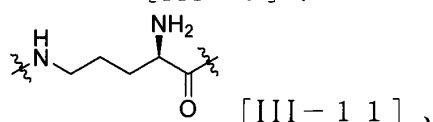
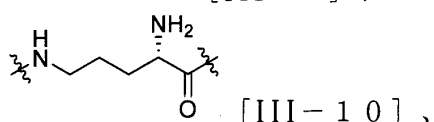
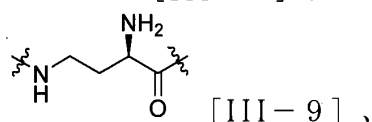
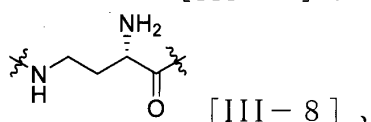
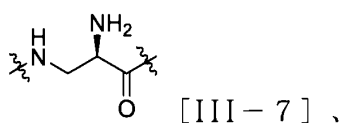
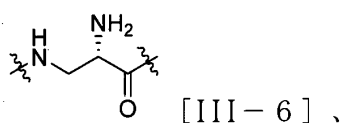
- 20 L^1 は、単結合を示し、

$L^{1'}$ は、

単結合、

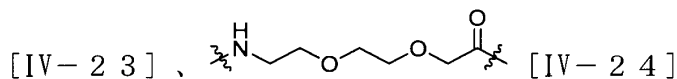
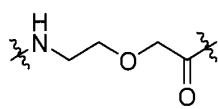
β -Ala、GABA、(N-Me)GABA、Ape、Acp、

下記式 [III-6] ~ [III-13]



で表される基、

下記式 [IV-23] 及び [IV-24]



10 で表される基からなる群から選択される一つの基を示し、

L¹” は、

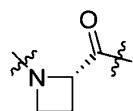
単結合、

15 Gly、(N-Me) Gly、

Ala、(N-Me) Ala、(d)-Ala、Val、(N-Me) Val、

(N-Me) Leu、(N-Me) Ile、

下記式 [IV-27]



20 で表される基、

Pro、(d)-Pro、homoPro、Phe、(N-Me) Phe、(d)-Phe、

His、(d)-His、Trp、(N-Me) Trp、(d)-Trp、

25 Tyr、(N-Me) Tyr、(d)-Tyr、

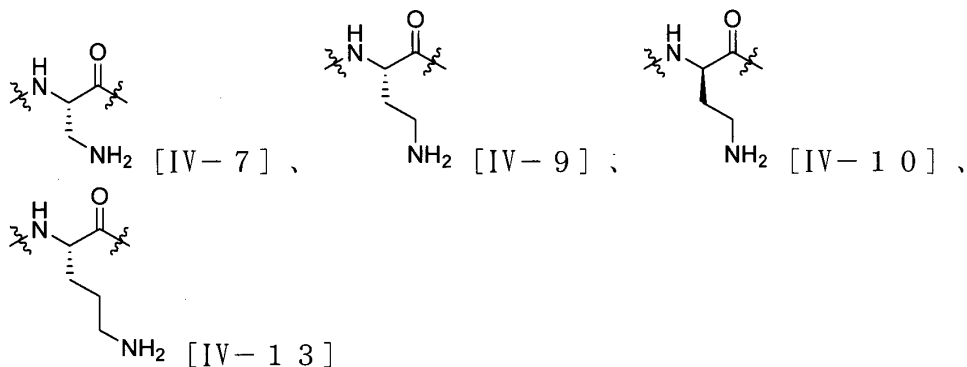
(d)-Ser、homoSer、Thr、(N-Me) Thr、(d)-Thr、

Cys、(d)-Cys、Met、(N-Me) Met、

(N-Me) Asp、Glu、(N-Me) Glu、(d)-Glu、

Asn、(N-Me)Asn、(d)-Asn、Gln、(N-Me)Gln、(d)-Gln、
Arg、(N-Me)Arg、(d)-Arg、Cit、(d)-Cit、
下記式 [IV-7]、[IV-9]、[IV-10]、[IV-13]

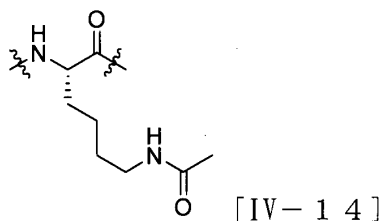
5



で表される基、

Lys、(N-Me)Lys、(d)-Lys、下記式 [IV-14]

10



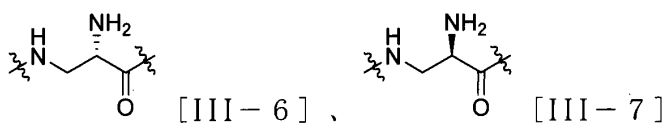
で表される基、

β -Ala、

β -Asp、 β -(d)-Asp、

15

下記式 [III-6] 及び [III-7]

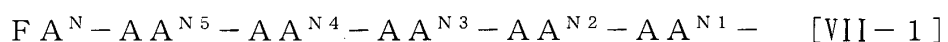


で表される基からなる群から選択される一つの基
を示し、

20

ここで、 L^1 が Lys 又は (d)-Lys を表す場合、

該 Lys 及び (d)-Lys の側鎖のアミノは下記式 [VII-1] で表される基
で置換されてもよく、



25

前記式 [VII-1] 中、

F A^Nは、末端がカルボキシで置換されているC₂₋₁₆アルキルカルボニルを示し、

A A^{N5}は、

5 単結合、

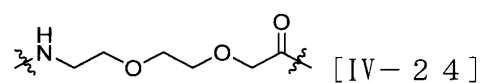
Arg、(d)-Arg、

Lys、(d)-Lys、

γ-Glu、又は

下記式 [IV-24]

10



で表される基

を示し、

A A^{N4}は、

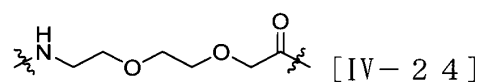
15 単結合、

Arg、(d)-Arg、

Lys、(d)-Lys、又は

下記式 [IV-24]

20



で表される基

を示し、

A A^{N3}は、

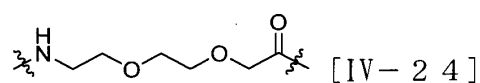
単結合、

25 Arg、(d)-Arg、

Lys、(d)-Lys、

γ-Glu、又は

下記式 [IV-24]



で表される基

を示し、

5 AA^{N2} は、

単結合、又は

(d) - L y s

を示し、

AA^{N1} は、

10 単結合、又は

(d) - L y s

を示し、

また、 L^1 が G l u で表される場合であって、かつ、 AA^3 が L y s で表

15 される場合、

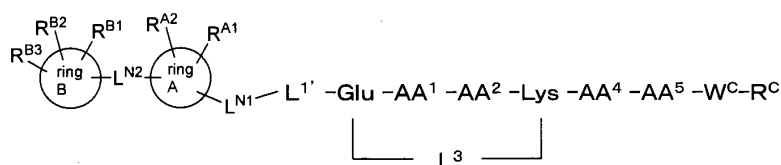
前記式 [I'] で表される化合物は、下記式 [I' - α] で表される通り、

当該2つのアミノ酸の側鎖の官能基とそれぞれ結合している L^3 と一緒になっ

て環状構造を形成することができ、

このとき、該 L^3 は、G l y、 β - A l a、又は G A B A を示し、

20



[I' - α]

L^{N1} は、式 - C (=O) - 又は式 - S (=O)₂ - を示し、

L^{N2} は、

25 単結合、

C_{1-3} アルカンジイル、

C_{2-3} アルケンジイル、

- エチンジイル、
 式-O-、
 式-C(=O)-、式-C(=O)-NH-、又は
 トリアゾールジイル
- 5 を示し、
 L² は、単結合を示し、
- 環Aは、芳香環又はヘテロ芳香環を示し、
- 10 R^{A 1}、R^{A 2} は、独立して、
 水素原子、
 ハロゲン原子、
 C₁₋₆ アルキル、又は
 C₁₋₆ アルコキシ
- 15 を示し、
- 環Bは、
 アリール又はヘテロアリールを示し、
- 20 R^{B 1}、R^{B 2}、R^{B 3} は、独立して、
 水素原子、
 カルバモイル、
 シアノ、
 ハロゲン原子、
- 25 C₁₋₆ アルキル（該C₁₋₆ アルキルは、1個のヒドロキシで置換されてもよい。）、ハロC₁₋₆ アルキル、
 C₁₋₆ アルコキシ（該C₁₋₆ アルコキシは、1個のヒドロキシで置換されてもよい。）、ハロC₁₋₆ アルコキシ、
 C₁₋₆ アルキルカルボニル、
- 30 C₁₋₆ アルキルカルボニルアミノ、
 モノC₁₋₆ アルキルアミノカルボニル、ジC₁₋₆ アルキルアミノカルボニル
 （該モノC₁₋₆ アルキルアミノカルボニル及びジC₁₋₆ アルキルアミノカルボニル中のアルキルは、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、及びアミノからなる群から選ばれる1個の基で置換されてもよい。）、
- 35 C₁₋₆ アルキルスルホニル、又は
 アリール
- を示し、
- 40 W^C は、単結合又は1～3個のアミノ酸からなるリンカーであって、
 ここで、該リンカーを形成する1～3個のアミノ酸は、
 Gly、
 Pro、

Arg、(d)-Arg、
 Lys、(d)-Lys、
 β-Ala、GABA、及びApe

からなる群からそれぞれ同一に又は異なって選ばれ、

- 5 ここで、 W^C で表される基にLys又は(d)-Lysが含まれている場合、
 該Lys及び(d)-Lysの側鎖のアミノは、末端がカルボキシで置換されている C_{2-16} アルキルカルボニル、Lys（該Lysの側鎖のアミノは、末端がカルボキシで置換されている C_{2-16} アルキルカルボニルで置換されてもよい。）、又は
 10 (d)-Lys（該(d)-Lysの側鎖のアミノは、末端がカルボキシで置換されている C_{2-16} アルキルカルボニルで置換されてもよい。）で置換されてもよく、

R^C は、式-OH、式-NH₂、

- 15 C_{1-6} アルキルアミノ（該 C_{1-6} アルキルアミノの C_{1-6} アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキコキシ、及び1個の窒素原子を含み、さらに1個のヘテロ原子を含んでもよい4から7員の飽和のヘテロシクリルからなる群から選ばれる1個の基で置換されてもよい。）、又は
 20 1個の窒素原子を含み、さらに1個のヘテロ原子を含んでもよい4から7員の飽和のヘテロシクリル（該1個の窒素原子を含み、さらに1個のヘテロ原子を含んでもよい4から7員の飽和のヘテロシクリルは、ヒドロキシ、アミノ、及び C_{1-6} アルキル（該 C_{1-6} アルキルは、1個のカルバモイルで置換されてもよい。）からなる群から選ばれる1個の基で置換されてもよく、そして、該1個の窒素原子を含み、さらに1個のヘテロ原子を含んでもよい
 25 4から7員の飽和のヘテロシクリルの中の2個の炭素原子は、 C_{1-4} アルカンジイルで架橋されてもよい。）である。）

で表される、置換されているポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩を提供することである。

- 30 （2）本発明の他の態様としては、
 W^C が、
 単結合、
 Pro、
 Arg、(d)-Arg、
 35 Lys、(d)-Lys、
 β-Ala、GABA、Ape、
 Gly-(d)-Lys、Gly-(d)-Lys-(d)-Lys、Gly-(d)-Lys-(d)-Arg、Gly-(d)-Arg-(d)-Lys、
 Lys-Lys、(d)-Lys-(d)-Lys、(d)-Lys-(d)-Lys
 40 s-(d)-Lys、

Arg-Arg、(d)-Arg-(d)-Arg、(d)-Arg-(d)-Lys、

Lys-(d)-Lys-(d)-Lys、(d)-Lys-Lys-(d)-Lys、(d)-Lys-(d)-Lys-Lys、

- 5 β -Ala-(d)-Lys、 β -Ala-(d)-Lys-(d)-Arg、 β -Ala-(d)-Arg-(d)-Lys、又は β -Ala-(d)-Arg-(d)-Arg

であって、

ここで、W^Cで表される基にLysが含まれている場合、

- 10 該Lysの側鎖のアミノは、末端がカルボキシで置換されているC₂₋₁₆アルキルカルボニル又は

(d)-Lys (該(d)-Lysの側鎖のアミノは、末端がカルボキシで置換されているC₂₋₁₆アルキルカルボニルで置換されてもよい。) で置換されてもよい、

- 15 (1)に記載の置換されているポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩を提供することである。

(3)本発明の他の態様としては、

環Aが、ベンゼン環、チオフェン環、又はピリジン環であり、

20

R^{A 1}、R^{A 2}が、独立して、

水素原子、又は

ハロゲン原子

であり、

25

環Bが、

フェニル、オキサゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、又はベンゾフラニルであり、

- 30 R^{B 1}、R^{B 2}、R^{B 3}が、独立して、

水素原子、

カルバモイル、

シアノ、

ハロゲン原子、

- 35 C₁₋₆アルキル (該C₁₋₆アルキルは、1個のヒドロキシで置換されてもよい。)、ハロC₁₋₆アルキル、

C₁₋₆アルコキシ (該C₁₋₆アルコキシは、1個のヒドロキシで置換されてもよい。)、ハロC₁₋₆アルコキシ、

C₁₋₆アルキルカルボニル、

- 40 モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル

(該モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル及びジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル中のアルキルは、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、及

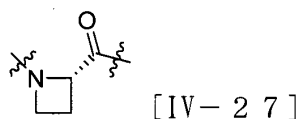
びアミノからなる群から選ばれる 1 個の基で置換されてもよい。)、又は
 C_{1-6} アルキルスルホニル
 であり、

- 5 R^C が、式-OH、式-NH₂、
 C_{1-6} アルキルアミノ (該 C_{1-6} アルキルアミノの C_{1-6} アルキルは、
 ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキコキシ、及びモルホリニルからなる群か
 ら選ばれる 1 個の基で置換されてもよい。)、
 アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、又はピペラジ
 10 ニル (該アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、及び
 ピペラジニルは、ヒドロキシ、アミノ、及び C_{1-6} アルキル (該 C_{1-6} ア
 ルキルは、1 個のカルバモイルで置換されてもよい。) からなる群から選ば
 れる 1 個の基で置換されてもよく、
 そして、該アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、及
 15 びピペラジニルの中の 2 個の炭素原子は、 C_{1-4} アルカンジイルで架橋され
 てもよい。) である、
 (1) 又は (2) に記載の置換されているポリペプチド又はその製薬学的に
 許容される塩を提供することである。

- 20 (4) 本発明の他の態様としては、
 前記式 [I'] で表される、置換されているポリペプチドにおいて、

環 A が、ベンゼン環であり、
 環 B が、フェニルであり、

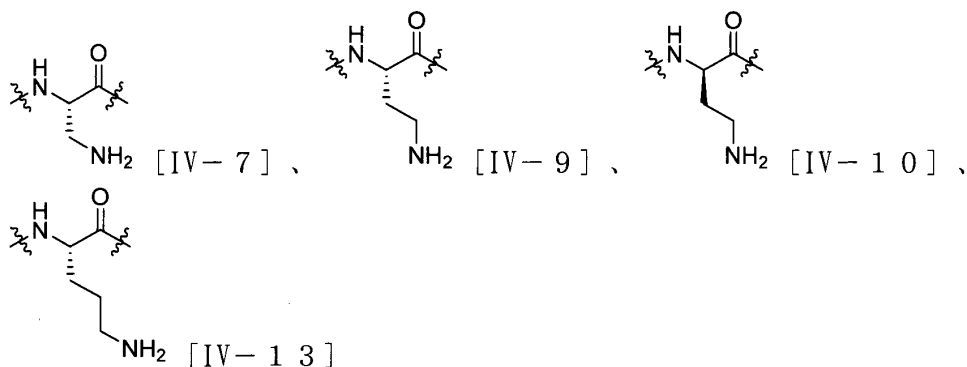
- 25 $L^{1'}$ が、
 単結合、
 Gly、(N-Me) Gly、
 Ala、(N-Me) Ala、(d)-Ala、Val、(N-Me) Val
 30 l、(N-Me) Leu、(N-Me) Ile、
 下記式 [IV-27]



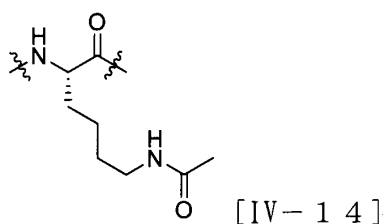
- で表される基、
 35 Pro、(d)-Pro、homopro、Phe、(N-Me) Phe、(d)-Phe、
 His、(d)-His、Trp、(N-Me) Trp、(d)-Trp、
 Tyr、(N-Me) Tyr、(d)-Tyr、
 (d)-Ser、homoser、Thr、(N-Me) Thr、(d)-T
 40 hr、

16

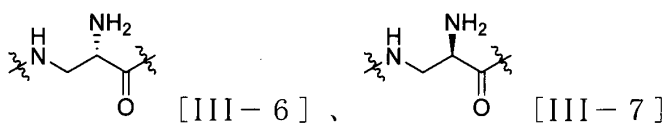
- Cys、(d)-Cys、Met、(N-Me)Met、
 (N-Me)Asp、Glu、(N-Me)Glu、(d)-Glu、
 Asn、(N-Me)Asn、(d)-Asn、Gln、(N-Me)Gln、
 (d)-Gln、
 5 Arg、(N-Me)Arg、(d)-Arg、Cit、(d)-Cit、
 下記式 [IV-7]、[IV-9]、[IV-10]、[IV-13]



- 10 で表される基、
 Lys、(N-Me)Lys、(d)-Lys、下記式 [IV-14]



- 15 で表される基、
 β -Ala、
 β -Asp、 β -(d)-Asp、
 下記式 [III-6] 及び [III-7]



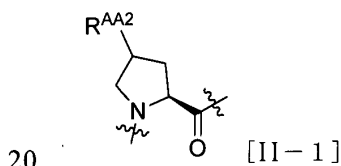
- 20 で表される基からなる群から選択される一つの基
 であり、
 W^C が、
 単結合、
 Pro、
 25 Arg、(d)-Arg、
 Lys、(d)-Lys、
 β -Ala、GABA、Ape、

- G l y - (d) - L y s , G l y - (d) - L y s - (d) - L y s , G l y - (d) - L y s - (d) - A r g , G l y - (d) - A r g - (d) - L y s ,
 L y s - L y s , (d) - L y s - (d) - L y s , (d) - L y s - (d) - L y s - (d) - L y s ,
 5 A r g - A r g , (d) - A r g - (d) - A r g , (d) - A r g - (d) - L y s ,
 L y s - (d) - L y s - (d) - L y s , (d) - L y s - L y s - (d) - L y s , (d) - L y s - (d) - L y s - L y s ,
 β - A l a - (d) - L y s , β - A l a - (d) - L y s - (d) - A r g ,
 10 β - A l a - (d) - A r g - (d) - L y s , 又は β - A l a - (d) - A r g - (d) - A r g

である、(1) ~ (3) のいずれかに記載の置換されているポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩を提供することである。

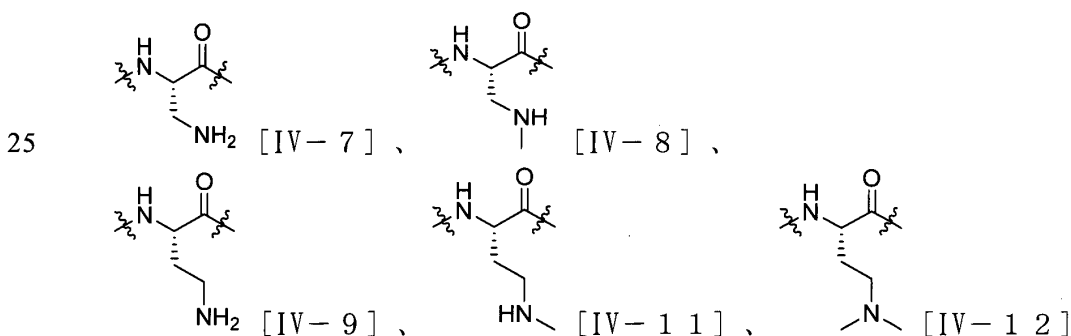
- 15 (5) 本発明の他の態様としては、
 前記式 [I '] で表される、置換されているポリペプチドにおいて、

AA² が、下記式 [II - 1]



で表される基、

下記式 [IV - 7] 、 [IV - 8] 、 [IV - 9] 、 [IV - 11] 、及び [IV - 12]



で表される基からなる群から選択される一個の基であり、

ここで、R^{AA2} は、アミノであり、

- 30 AA³ が、Val、Leu、Ile、Phe、又はTrpであり、

AA⁴ が、(N-Me)Val、(N-Me)Leu、(N-Me)Ile、(N-

Me) Asp、又は(N-Me) Gluであり、

AA⁵ が、β-Ala、GABA、Ape、Acp、Pro、(d)-Pro、又はβ-homoProであり、

5

W^C が、単結合、Arg、(d)-Arg、Lys、又は(d)-Lysであり、

R^C が、式-OH又は式-NH₂

10 である、(1)～(4)のいずれかに記載の置換されているポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩を提供することである。

(6) 本発明の他の態様としては、

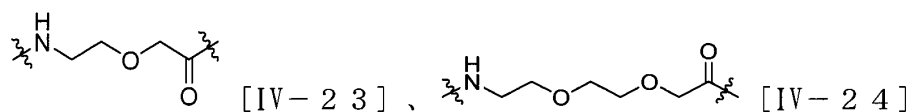
前記式[I']で表される、置換されているポリペプチドにおいて、

15 W¹ が、-L^{1'}、-L^{1''}であり、

L² が、単結合であり、

AA¹ が、Aspであり、

20 L^{1'} が、β-Ala、GABA、Ape、Acp、下記式[IV-23]及び[IV-24]



で表される基からなる群から選択される一個の基

25 であり、

L^{1''} が、単結合、Asn、(d)-Ser、(d)-Thr、又はGluであり、

L^{N1} が、式-C(=O)-又は式-S(=O)₂-であり、

30

L^{N2} が、式-O-又は式-C(=O)-NH-であり、

R^{A1}、R^{A2} が、それぞれ、水素原子であり、

R^{B1}、R^{B2}、R^{B3} が、独立して、水素原子、カルバモイル、ハロゲン原

35 子、C₁₋₆ アルコキシ、又はハロC₁₋₆ アルコキシ

である、(1)～(5)のいずれかに記載の置換されているポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩を提供することである。

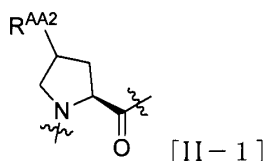
40 (7) 本発明の他の態様としては、

前記式[I']で表される、置換されているポリペプチドにおいて、

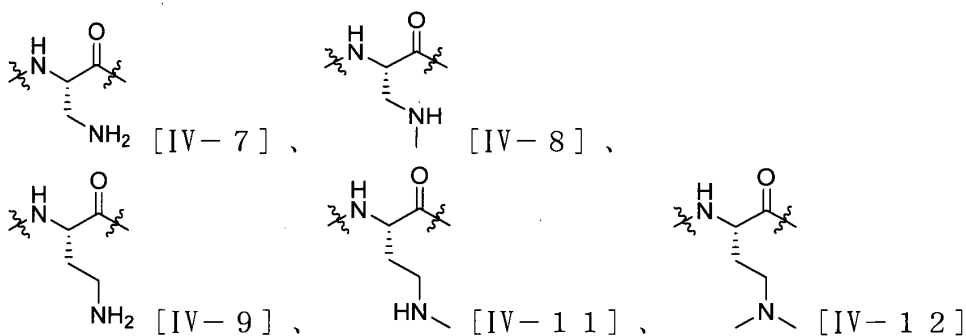
W^1 が、 $-L^1-$ であって、ここで、 L^1 は、単結合であり、
 L^2 が、単結合であり、

AA^1 が、 β -Asp、 β -(d)-Asp、 γ -Glu、又は γ -(d)-Gluであり、

AA^2 が、下記式 [II-1]



10 で表される基、
 下記式 [IV-7]、[IV-8]、[IV-9]、[IV-11]、及び [IV-12]



15 で表される基からなる群から選択される一つの基であり、
 ここで、 R^{AA2} は、アミノであり、

AA^3 が、Val、Leu、Ile、Phe、又はTrpであり、

20 AA^4 が、(N-Me)Val、(N-Me)Leu、(N-Me)Ile、(N-Me)Asp、又は(N-Me)Gluであり、

25 AA^5 が、 β -Ala、GABA、Ape、Acp、又は β -homoProであり、

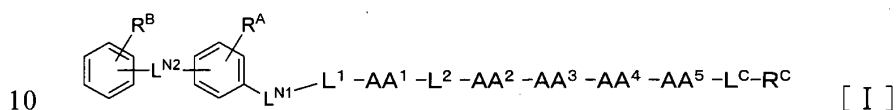
L^{N1} が、式 $-C(=O)-$ 又は式 $-S(=O)_2-$ であり、

L^{N2} が、単結合、式 $-O-$ 又は式 $-C(=O)-NH-$ であり、

30 R^{A1} 、 R^{A2} が、それぞれ、水素原子であり、
 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} が、独立して、水素原子、カルバモイル、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ、又はハロ C_{1-6} アルコキシ

である、(1)～(5)のいずれかに記載の置換されているポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩を提供することである。

- 5 (8) 本発明の他の態様としては、
前記式 [I'] で表される、置換されているポリペプチドが
下記式 [I]

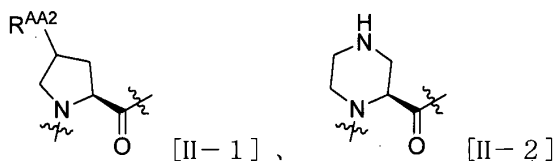


で表される、置換されているポリペプチドであって、

上記式 [I] 中、

AA¹ は、β-Asp、γ-Glu、又はγ-(d)-Gluであり、

- 15 AA² は、下記式 [II-1] 又は式 [II-2]



で表される基
であり、

- 20 ここで、R^{AA2} は、ヒドロキシ又はアミノであり、
AA³ は、Val、Leu、Ile、Phe、又はTrpであり、
AA⁴ は、単結合、Pro、(N-Me)Ala、(N-Me)Val、(N-Me)
Leu、(N-Me)Ile、(N-Me)Phe、(N-Me)Tyr、(N-Me)Ser、(N-Me)Asp、又は(N-Me)Gluであり、
25 AA⁵ は、単結合、Pro、(d)-Pro、β-homoPro、Arg、(d)-Arg、Lys、(d)-Lys、β-Ala、GABA、Ape、又は
Acpであり、
L¹ は、単結合であり、
L² は、単結合であり、
30 L^{N1} は、式-C(=O)-又は式-S(=O)₂-であり、
L^{N2} は、単結合、C₁₋₃アルカンジイル、式-O-、又は式-C(=O)-NH-であり、
R^A は、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、又はC₁₋₆アルコキシであり、
35 R^B は、水素原子、カルバモイル、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、又は

C_{1-6} アルコキシであり、

L^C は、単結合、Pro、Arg、(d)-Arg、Lys、(d)-Lys、
又は (d)-Lys-(d)-Lys であり、

R^C は、式-OH又は式-NH₂

- 5 である、(1)～(4)のいずれかに記載の置換されているポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩を提供することである。

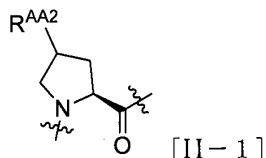
(9) 本発明の他の態様としては、

前記式 [I'] で表される、置換されているポリペプチドにおいて、

10

AA^1 が、Asp、 β -(d)-Asp、又は γ -(d)-Glu であり、

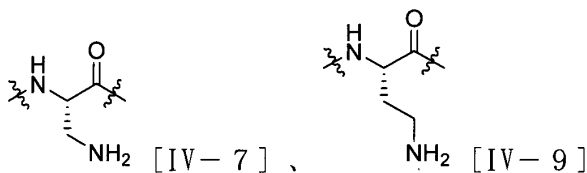
AA^2 が、下記式 [II-1]



15

で表される基、

下記式 [IV-7] 及び [IV-9]



で表される基からなる群から選択される一つの基

20

であり、

ここで、 R^{AA2} は、アミノであり、

AA^3 が、Val、Leu、又は Ile であり、

AA^4 が、(N-Me)Ile 又は (N-Me)Glu であり、

AA^5 が、Ape 又は β -homopro であり、

25

W^1 が、 $-L^1-$ 又は $-L^{1'}-L^{1''}-$ であり、

ここで、

L^1 は、単結合であり、

$L^{1'}$ は、GABA 又は Ape であり、

30

$L^{1''}$ は、Asn、(d)-Ser、(d)-Thr、又は Glu であり、

L^{N1} が、式-C(=O)-又は式-S(=O)₂-であり、

L^{N2} が、式-O-又は式-C(=O)-NH-であり、

35

R^{A1} 、 R^{A2} が、それぞれ、水素原子であり、

R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} が、独立して、水素原子、カルバモイル、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ、又はハロ C_{1-6} アルコキシであり、

W^C が、単結合又は (d) - L y s であり、

5

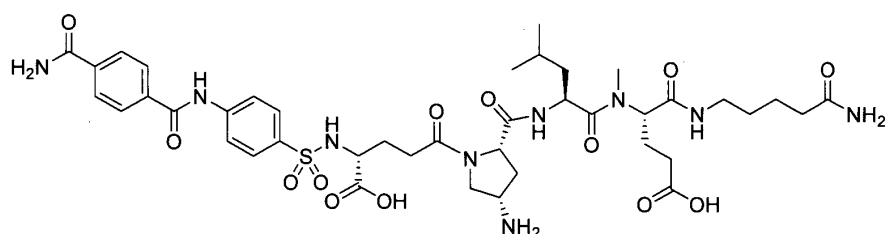
R^C が、式 -NH₂

である、(1) ~ (5) のいずれかに記載の置換されているポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩を提供することである。

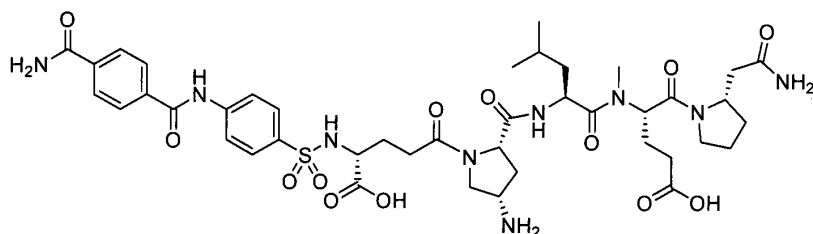
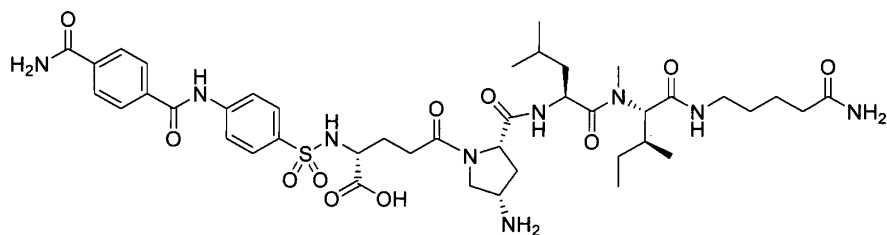
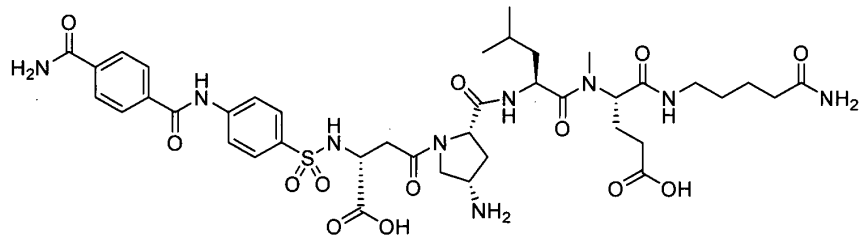
10

(10) 本発明の他の態様としては、

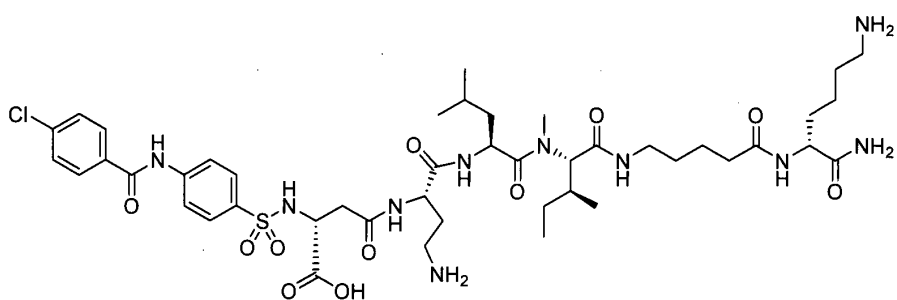
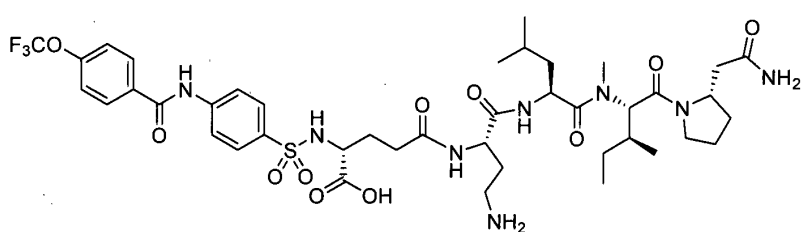
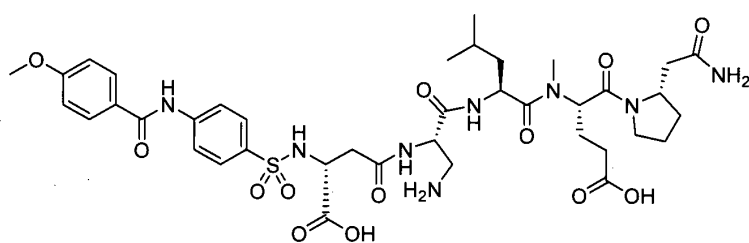
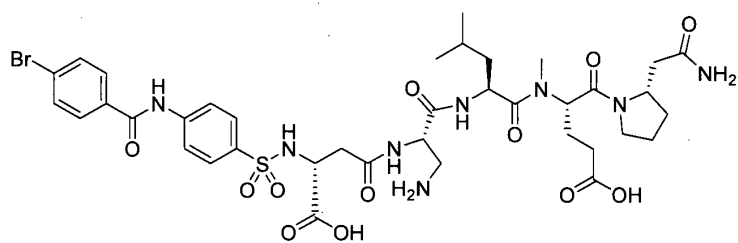
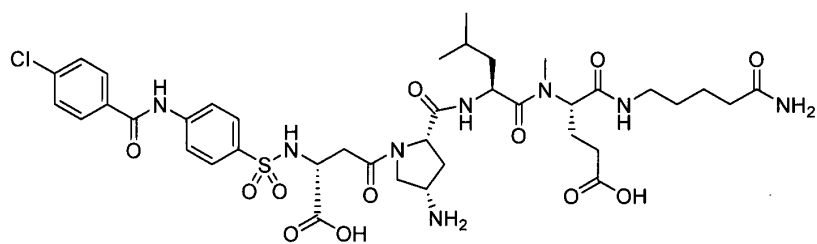
(1) ~ (5) のいずれか 1 項に記載の、以下に示す化合物から選択される置換されているポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩：



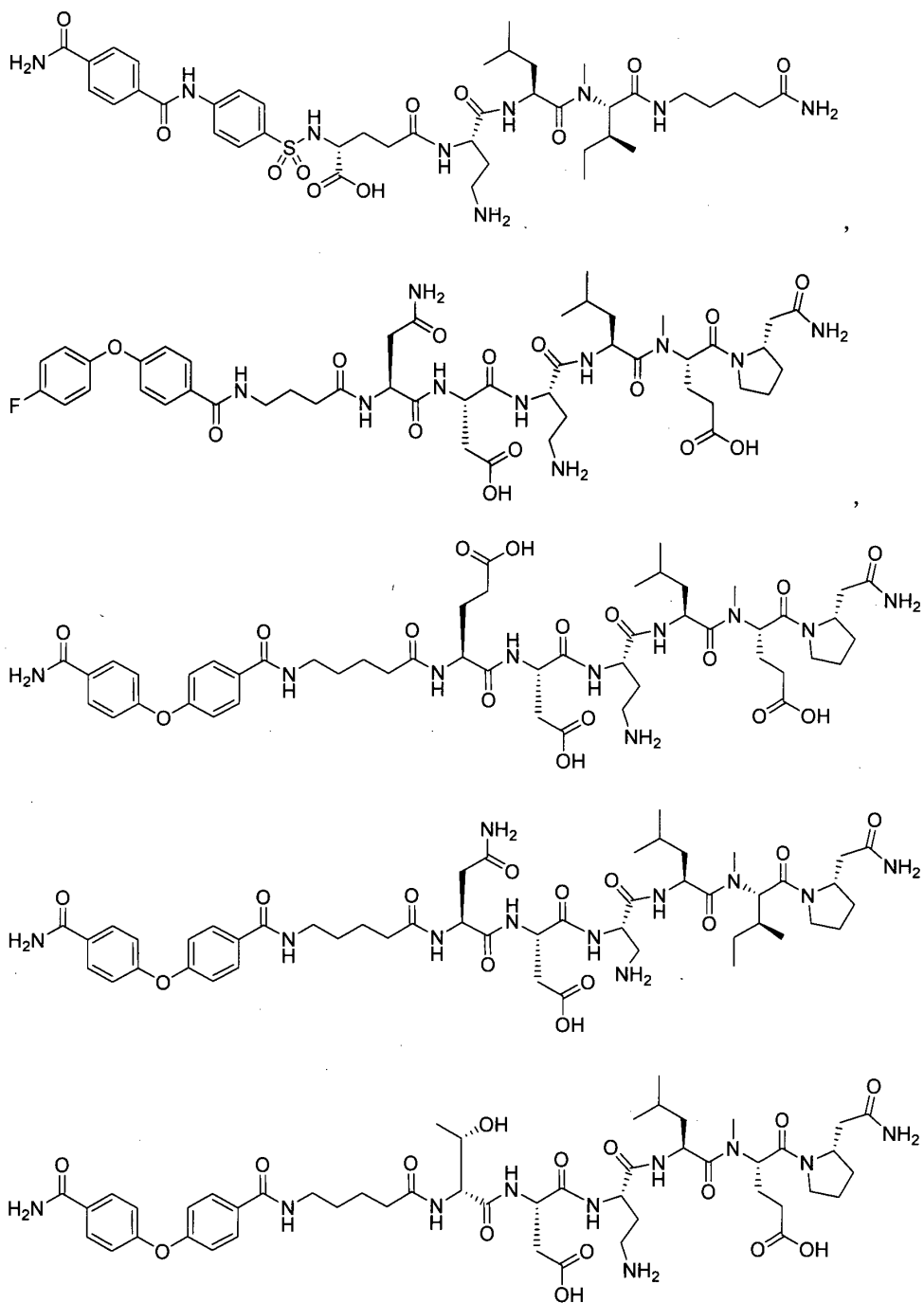
15



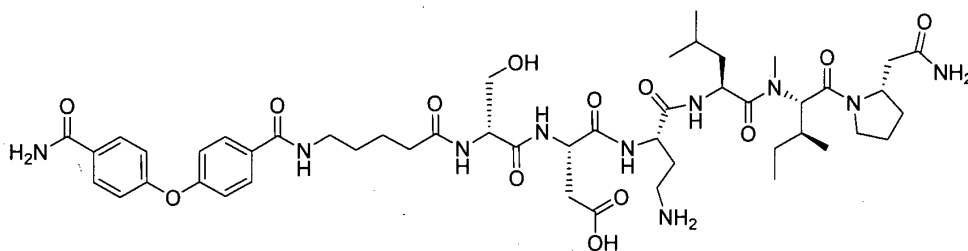
23



24



25



を提供することである。

- 5 (1 1) 本発明の他の態様としては、
(1) ~ (1 0) のいずれかに記載の置換されているポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬を提供することである。
- (1 2) 本発明の他の態様としては、
- 10 (1) ~ (1 0) のいずれかに記載の置換されているポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するMMP 2 阻害剤を提供することである。
- (1 3) 本発明の他の態様としては、
- 15 (1) ~ (1 0) のいずれかに記載の置換されているポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する癌細胞の増殖、浸潤、又は転移の抑制剤を提供することである。
- (1 4) 本発明の他の態様としては、
- 20 (1) ~ (1 0) のいずれかに記載の置換されているポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する線維化抑制剤を提供することである。
- (1 5) 本発明の他の態様としては、
- (1) ~ (1 0) のいずれかに記載の置換されているポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する癌疾患若しくは臓器線維症、又は癌疾患若しくは臓器線維症に関連する症状の予防薬又は治療薬を提供することである。
- 25

[発明の効果]

- 30 本発明の化合物（以下、「本発明化合物」と記載することもある。）は、MMP 2 を阻害する作用を有する。また、本発明化合物の中には、MMP 2 を選択的に阻害する作用を有するものもある。

[発明を実施するための形態]

本発明は、MMP 2 を阻害する作用を有する前記式 [I'] で表される、置換されているポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩を提供する。

- 35 以下に、本発明の化合物についてさらに詳細に説明するが、本発明は、例示されたものに限定されない。

本明細書中において、「アミノ酸」とは、広義にはアミノとカルボキシの両方の官能基を持つ有機化合物である。一方、狭義には（特に生化学の分野）、生体のタンパク質の構成ユニットとなる「 α -アミノ酸」（該 α -アミノ酸は、カルボキシが結合している炭素（ α 炭素）にアミノも結合しているアミノ酸のことである。）を指す。

5 本明細書におけるアミノ酸としては、例えば、天然タンパク原性L-アミノ酸；天然非タンパク原性アミノ酸；非天然アミノ酸が挙げられる。ここで、非天然アミノ酸としては、天然タンパク原性L-アミノ酸のD体；アミノ酸変異体及び誘導体などの化学修飾されたアミノ酸；及びアミノ酸の特徴である当業界で公知の特性を有する化学的に合成された化合物などが挙げられる。

本明細書中において、「アミノ酸」を、例えば3文字表記や1文字表記等のように略さずに、その名称を記載する場合は、L体若しくはD体、又はその両方を含むアミノ酸を示す。

15 本明細書中において、「アミノ酸」を、3文字表記や1文字表記等によって略して記載する場合は、L体のアミノ酸を示す。「アミノ酸」の直前に「L」や「l」を付して、L体のアミノ酸であることを明確にする場合もある。

20 本明細書中において、「アミノ酸」の直前に「D」や「d」を付する場合は、D体のアミノ酸を示す。

本明細書中において、「天然タンパク原性L-アミノ酸」とは、タンパク質を構成する、天然に存在するL体のアミノ酸であり、例えば、GlyやAla、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、His、Trp、Tyr、Ser、Thr、Met、Cys、Asp、Glu、Asn、Gln、Lys、Argなどが挙げられる。

25 本明細書中において、「天然タンパク原性L-アミノ酸のD体」とは、前記の天然タンパク原性L-アミノ酸の鏡像体を指す。グリシン以外の天然タンパク原性L-アミノ酸は、少なくとも1つの不斉炭素を持ち、光学的に活性である。グリセルアルデヒドのL体、D体の構造に準じて、これらのアミノ酸の構造は、L体、D体と区別される。

30 なお、天然タンパク原性L-アミノ酸以外のアミノ酸にも、D体のアミノ酸は存在しうる。

本明細書中において、「天然非タンパク原性アミノ酸」とは、タンパク質を構成しない、天然に存在するアミノ酸であり、例えば、L-ノルロイシン（以下、Nleと記載することもあり；なお、以下、本明細書において「括弧書きの併記」は略記を示す。）や β -アラニン（ β -Ala）、L-オルニチン（Orn）が挙げられる。

40 なお、天然非タンパク原性アミノ酸が不斉炭素を持つ場合は、当該アミノ酸にはL体及びD体が存在する。また、天然非タンパク原性アミノ酸以外のアミノ酸にも、L体とD体は存在しうる。

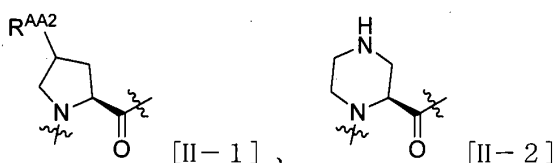
本明細書中において、「非天然アミノ酸」とは、タンパク質を構成しておらず、主に人工的に製造されたアミノ酸であり、前述の「天然タンパク原性L-アミノ酸及び天然非タンパク原性アミノ酸」以外のアミノ酸を指す。非

天然アミノ酸として、例えば、天然タンパク原性L-アミノ酸のD体（D-Cys、D-Serなど）； α -メチルアミノ酸（2-アミノイソ酪酸（Aib）など）；側鎖に余分のメチレンを有するアミノ酸（L- β -ホモプロリン（ β -Hep又は β -homopro）、L-ホモセリン（Hes又はhomoser）、L-ホモシステイン（Hec又はhomocys）、L-ホモプロリン（homopro）、L-ホモグルタミン酸（homoglu）などの「ホモ」アミノ酸）；側鎖中のカルボン酸官能基アミノ酸がスルホン酸基で置換されるアミノ酸（L-システイン酸など）；アミノ酸変異体及び誘導体などの化学修飾されたアミノ酸（ヒドロキシプロリン、L-2, 3-ジアミノプロピオン酸（Dap）、L-2, 4-ジアミノ酪酸（Dab）、N-メチルグリシンなど）；及びアミノ酸の特徴である当業界で公知の特性を有する化学的に合成された化合物（4-アミノ安息香酸など）が挙げられる。

なお、非天然アミノ酸が不斉炭素を持つ場合は、当該アミノ酸にはL体及びD体が存在する。

本明細書中における「非天然アミノ酸」の具体例としては、例えば、以下が挙げられる。

- ・(d)-Pro、(d)-Ser、(d)-Thr、(d)-Asp、(d)-Glu、(d)-Arg、(d)-Lys
- ・ β -homopro
- ・ β -Ala、GABA、Ape、Acp
- ・(N-Me)Ala、(N-Me)Val、(N-Me)Leu、(N-Me)Ile、(N-Me)Phe、(N-Me)Tyr、(N-Me)Ser、(N-Me)Asp、(N-Me)Glu
- ・下記式 [II-1] 又は式 [II-2]



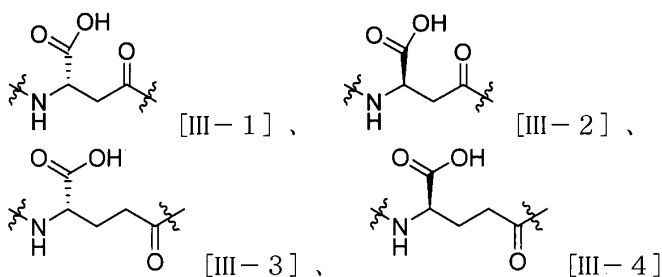
で表される基（ここで、 R^{AA2} は、ヒドロキシ又はアミノである）、

- ・後述の表1及び表2に記載のアミノ酸

なお、本明細書におけるアミノ酸のペプチド結合に関与する窒素原子は、アルキル化されていてもよい。そのような場合、当該アミノ酸は「N-アルキルアミノ酸」とも呼ばれる。ここで、当該アルキルとしては、例えば、メチルやエチルが挙げられる。

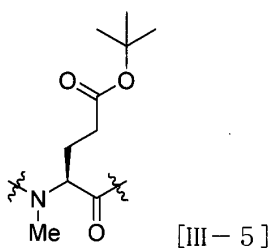
本明細書中において、「 β -Asp」と記載されている場合は、下記式 [I II-1] で表される構造に示す通り、側鎖のカルボキシを介して主鎖のアミド結合に関与するアスパラギン酸を意味する。同様に、「 β -(d)-Asp」

、「 γ -Glu」、 γ -(d)-Glu」と記載されている場合は、それぞれ、下記式 [III-2] ～式 [III-4] で表される構造を意味する。



5

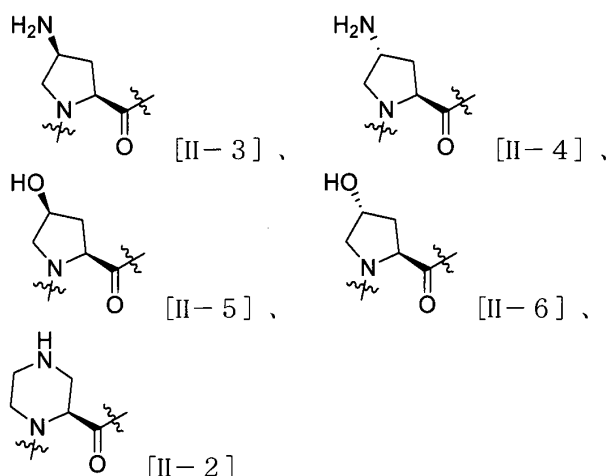
また、「(N-Me) Glu (OtBu)」と記載されている場合は、下記式 [III-5] で表される構造に示す通り、当該アミノ酸 (Glu (OtBu)) のN-メチル体を意味する。



10

そして、本明細書中において、AA² に当たる構造が「(2S, 4S)-(4-amino) Pro」と記載されている場合は、下記式 [II-3] で表される構造を意味する。同様に、「(2S, 4R)-(4-amino) Pro」、「(2S, 4S)-(4-hydroxy) Pro」、「(2S, 4R)-(4-hydroxy) Pro」と記載されている場合は、それぞれ、下記式 [II-4] ～式 [II-6] で表される構造を意味する。さらに、「(S)-piperazine」と記載されている場合は、下記式 [II-2] で表される構造を意味する。

15



本明細書において、「n」はノルマルを、「i」はイソを、「s」はセカンダリーを、「t」及び「tert」はターシャリーを、「c」はシクロを、「o」はオルトを、「m」はメタを、「p」はパラを示す。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示す。

「C₁₋₆ アルキル」とは、炭素原子を1～6個有する直鎖状又は分岐状のアルキルを示す。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルが挙げられる。

「ハロC₁₋₆ アルキル」とは、ハロゲン原子で置換されている、炭素原子を1～6個有する直鎖状又は分岐状のアルキルを示す。ハロゲン原子の好ましい置換数は1～5個であり、好ましいハロゲン原子はフッ素原子である。例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1-フルオロエチル、1, 1-ジフルオロエチル、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル、1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル、2-フルオロエチル、2-フルオロ-2-メチルプロピル、2, 2-ジフルオロプロピル、1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル、1, 1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル、1-フルオロペンチル、1-フルオロヘキシル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチルエチル等が挙げられる。

「アリール」とは、炭素原子を6～14個有する単環式芳香族炭化水素基又は縮合多環式芳香族炭化水素基を示す。例えば、フェニル、ナフチル、アントリル等が挙げられる。

「芳香環」とは、炭素原子を6～14個有する単環式芳香族炭化水素環又は縮合多環式芳香族炭化水素環を示す。例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、アントラセン環等が挙げられる。

また、部分的に飽和されたアリールも「アリール」に含まれる。同様のことは、芳香環にもあてはまる。「部分的に飽和されたアリール」、及びそれ

に対応する芳香環である「部分的に飽和された芳香環」とは、炭素原子を6～14個有する単環式芳香族炭化水素基又は縮合多環式芳香族炭化水素基が部分的に飽和された基、及びそのような構造を有する環を示す。例えば、ジヒドロインデニル、ジヒドロインデン環等が挙げられる。

- 5 「ヘテロアリール」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より同一に若しくは異なって選ばれる1個以上の原子と1～6個の炭素原子からなる5～7員の単環式芳香族複素環基又は酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より同一に若しくは異なって選ばれる1個以上の原子と1～13個の炭素原子からなる9～14個の原子から構成される縮合多環式芳香族複素環基を示す。例えば、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、チアゾリル、10 イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、インドリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、15 キノリル、イソキノリル、キノキサリル等が挙げられる。

- 「ヘテロ芳香環」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より同一に若しくは異なって選ばれる1個以上の原子と1～6個の炭素原子からなる5～7員の単環式芳香族複素環又は酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より同一に若しくは異なって選ばれる1個以上の原子と1～13個の炭素原子からなる9～14個の原子から構成される縮合多環式芳香族複素環を示す。例えば、イミダゾール環、ピラゾール環、チオフェン環、チアゾール環、10 イソチアゾール環、チアジアゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、オキサジアゾール環、ピロール環、トリアゾール環、テトラゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピリダジン環、トリアジン環、インドール環、ベンゾピラゾール環、ベンゾトリアゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、キノリン環、イソキノリン環、キノキサリン環が挙げられる。

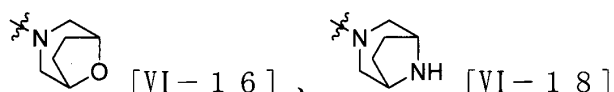
- また、部分的に飽和されたヘテロアリールも「ヘテロアリール」に含まれる。同様のことは、ヘテロ芳香環にも当てはまる。「部分的に飽和されたヘテロアリール」、及びそれに対応するヘテロ芳香環である「部分的に飽和されたヘテロ芳香環」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より同一に若しくは異なって選ばれる1個以上の原子と1～6個の炭素原子からなる5～7員の部分的に飽和された単環式複素環基又は酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より同一に若しくは異なって選ばれる1個以上の原子と1～13個の炭素原子からなる9～14個の原子から構成される部分的に飽和された縮合多環式複素環基、及びそのような構造を有する環を示す。例えば、オキサゾリジニル、チアゾリニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロベンゾフラニル、クロマニル、ジヒドロピラノピリジニル、ジヒドロフロピリジニル、10 テトラヒドロキノリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、テトラヒドロトリアゾロアゼピニル、オキサゾリジン環、チアゾリン環、ジヒドロピリジン環、ジヒドロベンゾフラン環、クロマン環、ジヒドロピラノピリジン環、ジヒドロフロピリジン環、テトラヒドロキノリン環、テトラヒドロキノリン環、ジヒドロベンゾジオキシニル環、テトラヒドロトリアゾロアゼピン環

等が挙げられる。

- 「窒素原子を含む 4～7 員の飽和のヘテロシクリル」とは、1 個の窒素原子と 3～6 個の炭素原子からなる 4～7 員の単環式飽和複素環基を示し、ここで、前述の窒素原子の他に、さらに、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群から選ばれる 1 個の原子を含んでもよい。例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルが挙げられる。

- 「1 個の窒素原子を含み、さらに 1 個のヘテロ原子を含んでもよい 4 から 7 員の飽和のヘテロシクリル」とは、1 個の窒素原子と 3～6 個の炭素原子からなる 4～7 員の単環式飽和複素環基を示し、ここで、前述の窒素原子の他に、さらに、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群から選ばれる 1 個の原子を含んでもよい。例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルが挙げられる。

- また、「C₁₋₄アルカンジイルで架橋されてもよい、1 個の窒素原子を含み、さらに 1 個のヘテロ原子を含んでもよい 4 から 7 員の飽和のヘテロシクリル」としては、例えば、8-オキサ-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル（下記式 [VI-16] で表される基）、3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル（下記式 [VI-18] で表される基）が挙げられる。



- 「C₁₋₆アルコキシ」とは、炭素原子を 1～6 個有する直鎖状又は分岐状のアルコキシを示す。例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシが挙げられる。

- 「ハロC₁₋₆アルコキシ」とは、ハロゲン原子で置換されている、炭素原子を 1～6 個有する直鎖状又は分岐状のアルコキシを示す。ハロゲン原子の好ましい置換数は 1～5 個であり、好ましいハロゲン原子はフッ素原子である。例えば、モノフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1-フルオロエトキシ、1, 1-ジフルオロエトキシ、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ、2-フルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ、1, 3-ジフル

オロプロパン-2-イルオキシ、2-フルオロ-2-メチルプロボキシ、2, 2-ジフルオロプロボキシ、1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イルオキシ、1, 1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イルオキシ、4, 4, 4-トリフルオロプロボキシ等が挙げられる。

- 5 「C₁₋₆ アルキルカルボニル」とは、前述の「C₁₋₆ アルキル」とカルボニルが結合した基を示す。例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、n-ペンチルカルボニル、n-ヘキシルカルボニルが挙げられる

- 10 。
「C₁₋₆ アルキルカルボニルアミノ」とは、前述の「C₁₋₆ アルキルカルボニル」とアミノ基が結合した基を示す。例えば、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、n-プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、n-ブチルカルボニルアミノ、イソブチルカルボニルアミノ、sec-ブチルカルボニルアミノ、tert-ブチルカルボニルアミノ、n-ペンチルカルボニルアミノ、n-ヘキシルカルボニルアミノが挙げられる。

- 「C₁₋₆ アルキルアミノ」とは、前述の「C₁₋₆ アルキル」を置換基として同一に又は異なって1~2個有するアミノを示す。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、n-ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ(n-プロピル)アミノ、ジ(イソプロピル)アミノ、エチルメチルアミノ、メチル(n-プロピル)アミノが挙げられる。

- 25 「モノC₁₋₆ アルキルアミノ」とは、前述の「C₁₋₆ アルキル」を置換基として1個有するアミノを示す。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、n-ヘキシルアミノが挙げられる。

- 30 「ジC₁₋₆ アルキルアミノ」とは、前述の「C₁₋₆ アルキル」を置換基として同一に又は異なって2個有するアミノを示す。例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ(n-プロピル)アミノ、ジ(イソプロピル)アミノ、エチルメチルアミノ、メチル(n-プロピル)アミノが挙げられる。

- 「モノC₁₋₆ アルキルアミノカルボニル」とは、前述の「モノC₁₋₆ アルキルアミノ」とカルボニルが結合した基を示す。例えば、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、n-プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、n-ブチルアミノカルボニル、イソブチルアミノカルボニル、n-ペンチルアミノカルボニル、n-ヘキシルアミノカルボニル等が挙げられる。

- 35

「ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル」とは、前述の「ジC₁₋₆アルキルアミノ」とカルボニルが結合した基を示す。例えば、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジ(n-プロピル)アミノカルボニル、ジ(イソプロピル)アミノカルボニル、エチルメチルアミノカルボニル、メチル(n-プロピル)アミノカルボニル等が挙げられる。

「C₁₋₆アルキルカルボニル」とは、前述の「C₁₋₆アルキル」とカルボニルが結合した基を示す。例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、n-ペンチルカルボニル、n-ヘキシルカルボニルが挙げられる。

「C₂₋₁₆アルキルカルボニル」とは、炭素原子を2~16個有する直鎖状又は分岐状のアルキルとカルボニルが結合した基を示す。例えば、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、n-デシルカルボニル(ウンデカノイル)、n-ドデシルカルボニル(トリデカノイル)、n-テトラデシルカルボニル(ペンタデカノイル)等が挙げられる。

また、「末端がカルボキシで置換されているC₂₋₁₆アルキルカルボニル」とは、前述の「C₂₋₁₆アルキルカルボニル」中の「C₂₋₁₆アルキル」の末端にカルボキシが置換した基を示す。例えば、11-カルボキシウンデカノイル、13-カルボキシトリデカノイル、15カルボキシペンタデカノイル等が挙げられる。

「C₁₋₆アルキルスルホニル」とは、前述の「C₁₋₆アルキル」とスルホニルが結合した基を示す。例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、n-ペンチルスルホニル、n-ヘキシルスルホニルが挙げられる。

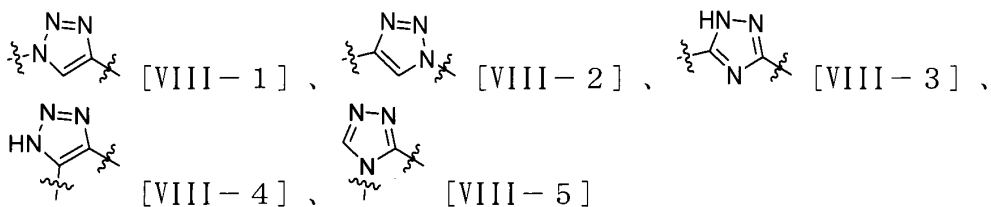
「C₁₋₃アルカンジイル」とは、炭素原子を1~3個有するアルキルから水素原子1個を除去してなる2価の炭化水素を示す。例えば、メタンジイル、エタン-1, 1-ジイル、エタン-1, 2-ジイル、プロパン-1, 1-ジイル、プロパン-1, 3-ジイル、プロパン-2, 2-ジイルが挙げられる。

「C₁₋₄アルカンジイル」とは、炭素原子を1~4個有するアルキルから水素原子1個を除去してなる2価の炭化水素を示す。例えば、メタンジイル

、エタン-1, 1-ジイル、エタン-1, 2-ジイル、プロパン-1, 1-ジイル、プロパン-1, 3-ジイル、プロパン-2, 2-ジイル、ブタン-1, 4-ジイルが挙げられる。

- 5 「C₂₋₃アルケンジイル」とは、炭素原子を2～3個有するアルケニルから水素原子1個を除去してなる2価の不飽和炭化水素を示す。例えば、エテン-1, 1-ジイル、エテン-1, 2-ジイル、プロパ-1-エン-1, 1-ジイル、プロパ-2-エン-1, 1-ジイル、プロパ-1-エン-1, 3-ジイル、プロパ-2-エン-1, 3-ジイル、プロパ-1-エン-2, 2-ジイルが挙げられる。

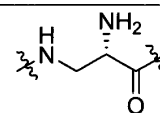
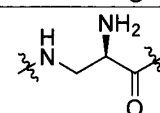
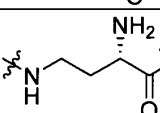
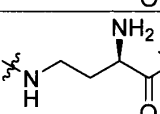
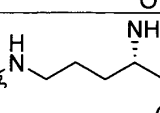
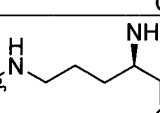
- 10 「トリアゾールジイル」とは、トリアゾール環から水素原子2個を除去してなる2価のトリアゾールを示す。例えば、下記式 [VIII-1] ～ [VIII-5] で表される構造が挙げられる。

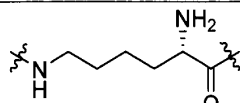
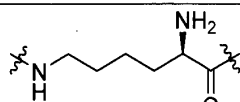


- 15

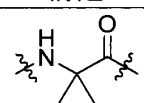
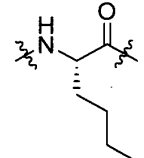
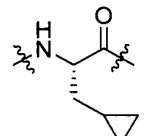
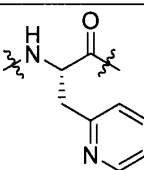
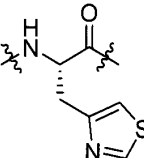
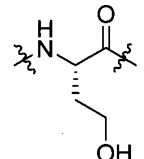
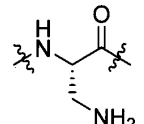
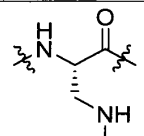
本明細書中で用いられている略号は、下記表1～表4で表される構造を意味する。

[表1-1]

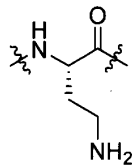
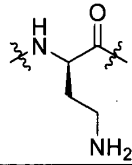
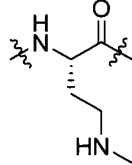
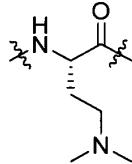
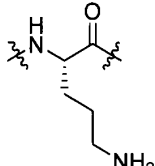
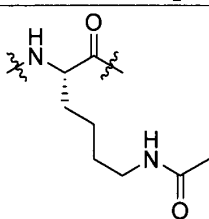
#	式番号	略号	構造
1	[III-6]	β -Dap	
2	[III-7]	β -(d)-Dap	
3	[III-8]	γ -Dab	
4	[III-9]	γ -(d)-Dab	
5	[III-10]	δ -Orn	
6	[III-11]	δ -(d)-Orn	

7	[III-12]	ϵ -Lys	
8	[III-13]	ϵ -(d)-Lys	

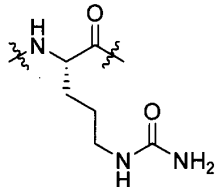
[表2-1]

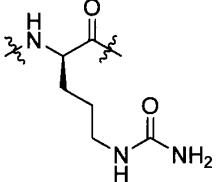
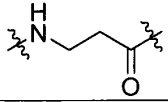
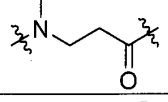
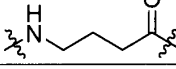
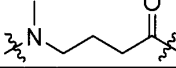
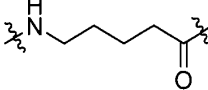
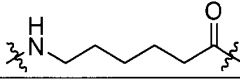
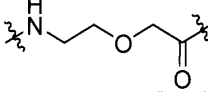
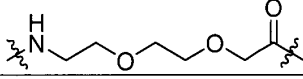
#	式番号	略号	構造
1	[IV-1]	Aib	
2	[IV-2]	Nle	
3	[IV-3]	Ala (cPropyl)	
4	[IV-4]	Ala (2-Pyr)	
5	[IV-5]	Ala (4-Thz)	
6	[IV-6]	homoSer	
7	[IV-7]	Dap	
8	[IV-8]	Dap (Me)	

[表 2 - 2]

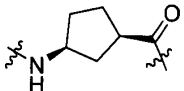
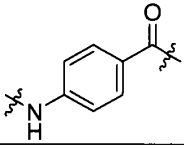
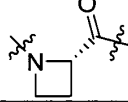
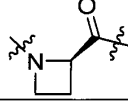
#	式番号	略号	構造
9	[IV- 9]	Dab	
10	[IV- 1 0]	(d) -Dab	
11	[IV- 1 1]	Dab (Me)	
12	[IV- 1 2]	Dab (Me) 2	
13	[IV- 1 3]	Orn	
14	[IV- 1 4]	Lys (Ac)	

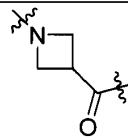
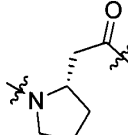
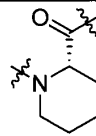
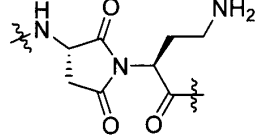
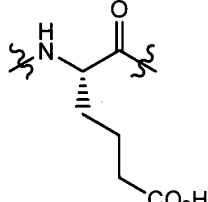
[表 2 - 3]

#	式番号	略号	構造
15	[IV- 1 5]	Cit	

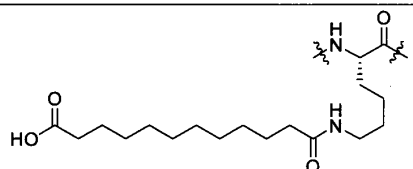
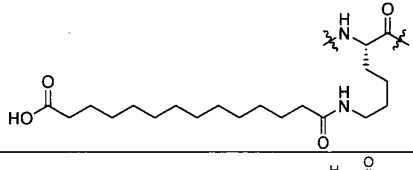
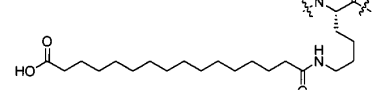
16	[IV-16]	(d)-Cit	
17	[IV-17]	β -Ala	
18	[IV-18]	(N-Me)- β -Ala	
19	[IV-19]	GABA	
20	[IV-20]	(N-Me) GABA	
21	[IV-21]	Ape	
22	[IV-22]	Acp	
23	[IV-23]	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$	
24	[IV-24]	Adox	

[表 2-4]

#	式番号	略号	構造
25	[IV-25]	cis-NH(3) cPen	
26	[IV-26]	(4) Abz	
27	[IV-27]	Aze (2)	
28	[IV-28]	(d)-Aze (2)	

29	[IV-29]	Aze (3)	
30	[IV-30]	β -homoPro	
31	[IV-31]	homoPro	
32	[IV-32]	aspartimide-Dab	
33	[IV-33]	homoGlu	

[表 3-1]

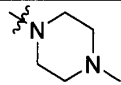
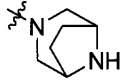
#	式番号	略号	構造
1	[V-1]	Lys (CO-(CH ₂) ₁₀ -CO ₂ H)	
2	[V-2]	Lys (CO-(CH ₂) ₁₂ -CO ₂ H)	
3	[V-3]	Lys (CO-(CH ₂) ₁₄ -CO ₂ H)	

[表 4 - 1]

#	式番号	略号	構造
1	[VI - 1]	-NHMe	
2	[VI - 2]	-NHEt	
3	[VI - 3]	-NH-(CH ₂) ₂ -OH	
4	[VI - 4]	-NH-(CH ₂) ₂ -NH ₂	
5	[VI - 5]	-NH-(CH ₂) ₃ -NH ₂	
6	[VI - 6]	-NH-(CH ₂) ₄ -NH ₂	
7	[VI - 7]	-NH-(CH ₂) ₅ -NH ₂	
8	[VI - 8]	the formula [VI-8]	
9	[VI - 9]	azetidin-1-yl	
10	[VI - 10]	pyrrolidin-1-yl	
11	[VI - 11]	piperidin-1-yl	
12	[VI - 12]	(3-OH) azetidin-1-yl	
13	[VI - 13]	(4-OH) piperidin-1-yl	

[表 4 - 2]

#	式番号	略号	構造
14	[VI - 14]	the formula [VI-14]	
15	[VI - 15]	morpholin-4-yl	
16	[VI - 16]	the formula [VI-16]	

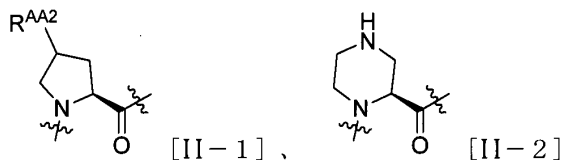
17	[VI-17]	(4-Me) piperazin-1-yl	
18	[VI-18]	the formula [VI-18]	

本発明の前記式 [I'] で表される、置換されているポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩の好ましい態様は、以下の通りである。

- 5 好ましい AA^1 は、Asp、 β -Asp、 β -(d)-Asp、 γ -Glu、又は γ -(d)-Glu であり、
 ひとつのより好ましい AA^1 は、 β -Asp、 γ -Glu、又は γ -(d)-Glu であり、
 このとき、さらに好ましい AA^1 は、 γ -(d)-Glu であり、
 10 他のより好ましい AA^1 は、 β -(d)-Asp 又は γ -(d)-Glu であり、
 このとき、さらに好ましい AA^1 は、 β -(d)-Asp であり、
 他のより好ましい AA^1 は、Asp
 である。

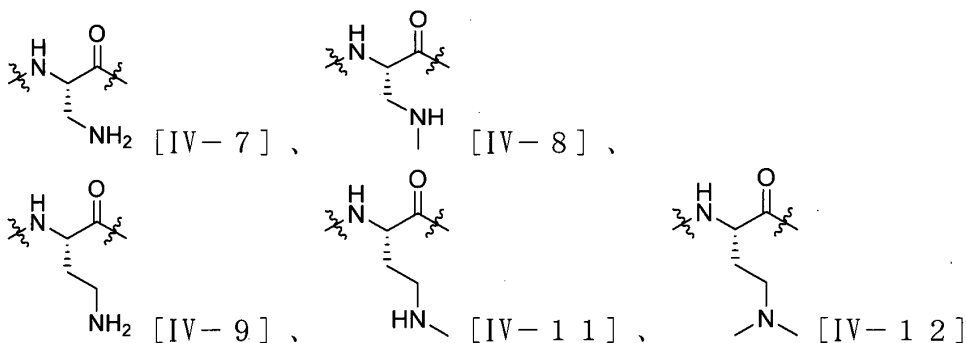
15

好ましい AA^2 は、下記式 [II-1] 又は式 [II-2]



で表される基、

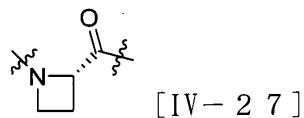
- 20 下記式 [IV-7]、[IV-8]、[IV-9]、[IV-11] 又は [IV-12]



- 25 で表される基、

Ala、

下記式 [IV-27]

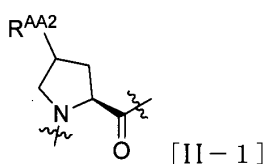


で表される基、又は

5 Pro

であり、

ここで、好ましい R^{AA2} は、ヒドロキシ又はアミノであり、
より好ましい AA^2 は、下記式 [II-1]

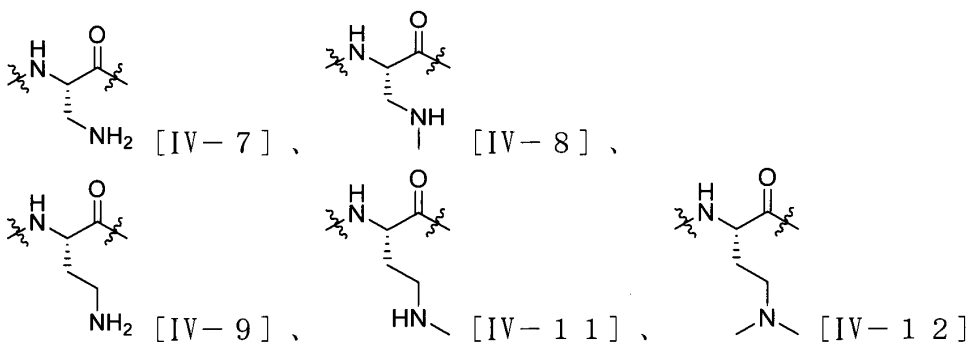


10

で表される基、

下記式 [IV-7]、[IV-8]、[IV-9]、[IV-11]、又は [IV-12]

15



で表される基

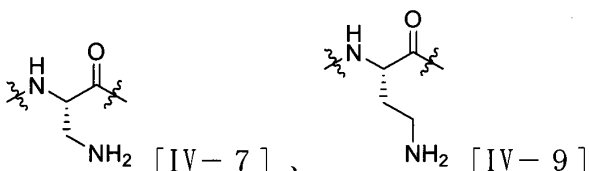
であり、

ここで、好ましい R^{AA2} は、アミノであり、

20

さらに好ましい AA^2 は、

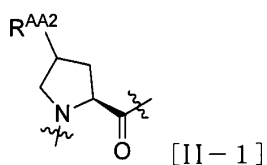
下記式 [IV-7] 又は [IV-9]



で表される基、又は

25

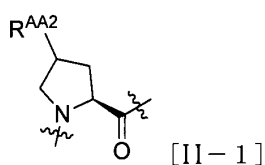
下記式 [II-1]



で表される基

であり、

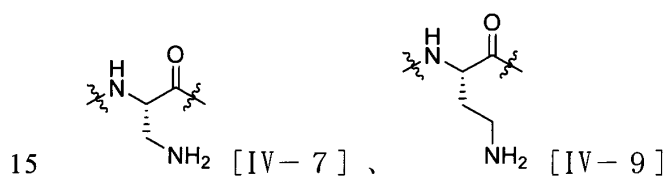
- ここで、好ましい R^{AA2} は、アミノであり、
 5 ひとつの特に好ましい AA^2 は、
 下記式 [II-1]



で表される基

- 10 であり、

ここで、好ましい R^{AA2} は、アミノであり、
 他の特に好ましい AA^2 は、
 下記式 [IV-7] 又は [IV-9]

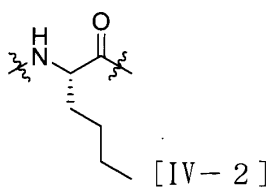


で表される基

である。

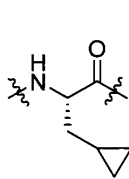
好ましい AA^3 は、Val、Leu、Ile、下記式 [IV-2]

- 20

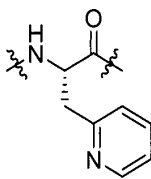


で表される基、

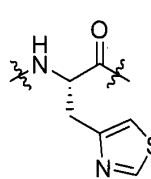
Phe、下記式 [IV-3]、[IV-4]、又は [IV-5]



[IV-3]、



[IV-4]、



[IV-5]

で表される基、又は

Trp

であり、

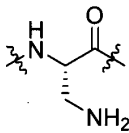
- 5 より好ましいAA³は、Val、Leu、Ile、Phe、又はTrpであり、
 さらに好ましいAA³は、Val、Leu、又はIleであり、
 ひとつの特に好ましいAA³は、Valであり、
 他の特に好ましいAA³は、Leuであり、
 10 他の特に好ましいAA³は、Ileである。

好ましいAA⁴は、単結合、Pro、Gly、homoSer、Met、Glu、(N-Me)Ala、(N-Me)Val、(N-Me)Leu、(N-Me)Ile、(N-Me)Phe、(N-Me)Tyr、(N-Me)Ser、(N-Me)Met、(N-Me)Asp、(N-Me)Glu、(d)-Pro、(d)-Ala、(d)-Phe、(d)-Tyr、(d)-Ser、(d)-Thr、又は(d)-(N-Me)Gluであり、

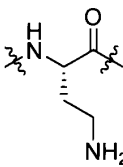
- 15 より好ましいAA⁴は、(N-Me)Ala、(N-Me)Val、(N-Me)Leu、(N-Me)Ile、(N-Me)Phe、(N-Me)Tyr、(N-Me)Ser、(N-Me)Met、(N-Me)Asp、(N-Me)Glu、(d)-Pro、(d)-Ala、(d)-Phe、(d)-Tyr、(d)-Ser、(d)-Thr、又は(d)-(N-Me)Gluであり、
 ひとつのさらに好ましいAA⁴は、(N-Me)Glu又は(N-Me)Aspであり、

- 25 このとき、特に好ましいAA⁴は、(N-Me)Gluであり、
 他のさらに好ましいAA⁴は、(N-Me)Ile、(N-Me)Val、又は(N-Me)Leuであり、
 このとき、特に好ましいAA⁴は、(N-Me)Ileである。

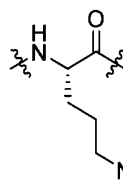
- 30 好ましいAA⁵は、β-Ala、GABA、Ape、Acp、Pro、(d)-Pro、β-homoPro、単結合、Arg、(d)-Arg、
 下記式 [IV-7]、[IV-9]、[IV-13]



[IV-7]、

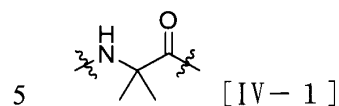


[IV-9]、

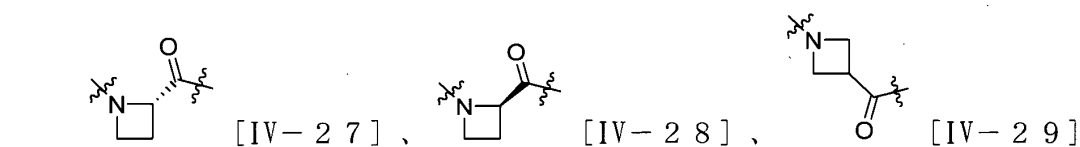


[IV-13]

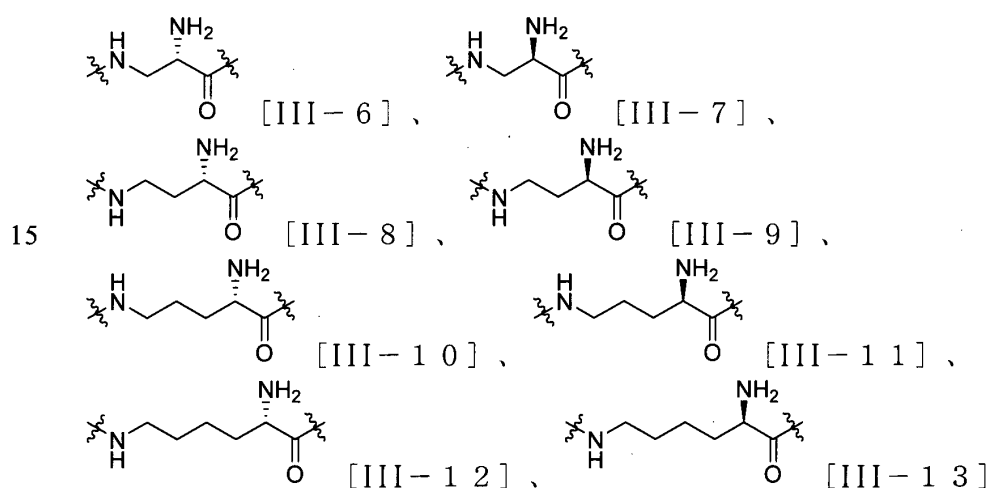
で表される基、
 Lys、(d)-Lys、
 Ala、下記式 [IV-1]



で表される基、
 下記式 [IV-27]、[IV-28]、[IV-29]

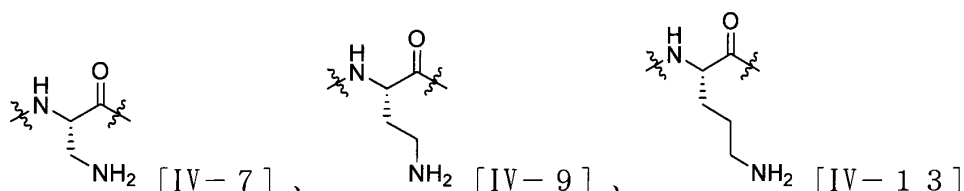


で表される基、
 Phe、His、Thr、
 下記式 [III-6] ~ [III-13]



で表される基のいずれか
 であり、

20 より好ましいAA⁵ は、 β -Ala、GABA、Ape、Acp、Pro、(d)-Pro、 β -homoPro、単結合、Arg、(d)-Arg、
 下記式 [IV-7]、[IV-9]、[IV-13]



で表される基、

Lys、又は(d)-Lysであり、

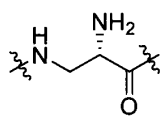
さらに好ましいAA⁵は、β-Ala、GABA、Ape、Acp、Pro、(d)-Pro、又はβ-homoProであり、

- 5 特に好ましいAA⁵は、β-Ala、GABA、Ape、Acp、又はβ-homoProである。

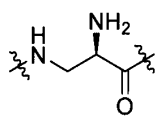
好ましいW¹は、-L¹-又は-L^{1'}-L^{1''}-であり、

ここで、L¹は、単結合であり、

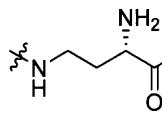
- 10 また、L^{1'}は、β-Ala、GABA、Ape、Acp、
下記式 [III-6] ~ [III-13]



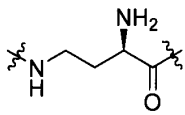
[III-6]、



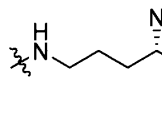
[III-7]、



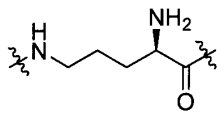
[III-8]、



[III-9]、

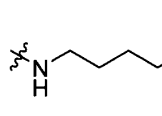


[III-10]、

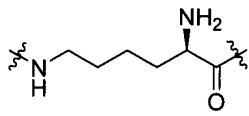


[III-11]、

15



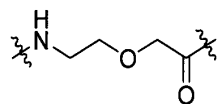
[III-12]、



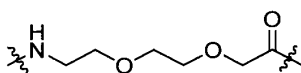
[III-13]

で表される基、

下記式 [IV-23] 及び [IV-24]



[IV-23]、



[IV-24]

20

で表される基からなる群から選択され、

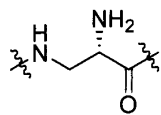
L^{1''}は、単結合、Asn、(d)-Ser、(d)-Thr、Lys、Arg、又はGluであり、

ひとつのより好ましいW¹は、-L¹-又は-L^{1'}-L^{1''}-であり、

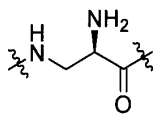
- 25 ここで、L¹は、単結合であり、

また、L^{1'}は、β-Ala、GABA、Ape、Acp、

下記式 [III-6] ~ [III-13]

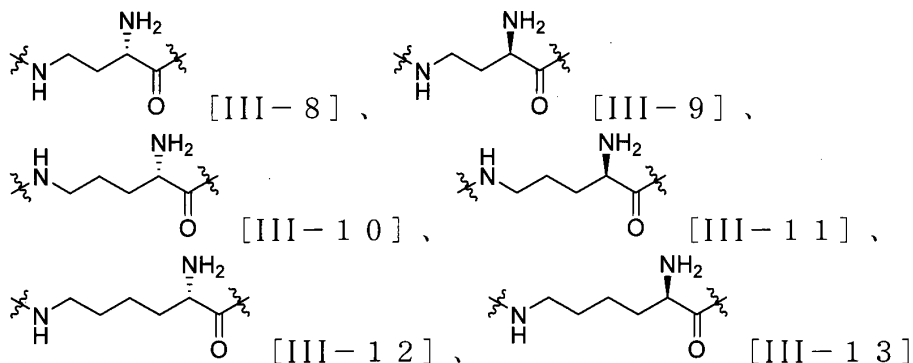


[III-6]、



[III-7]、

46



で表される基のいずれか

5 であり、

$L^{1''}$ は、Asn、(d)-Ser、(d)-Thr、又はGluであり、
このとき、さらに好ましい W^1 は、 $-L^1-$ 又は $-L^{1'}-L^{1''}-$ であり、
ここで、 L^1 は、単結合であり、

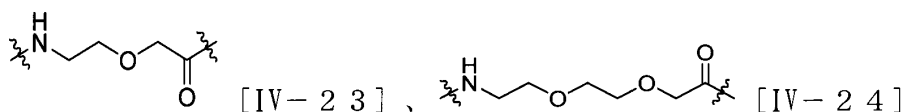
また、 $L^{1'}$ は、 β -Ala、GABA、Ape、又はAcpであり、

10 $L^{1''}$ は、Asn、(d)-Ser、(d)-Thr、又はGluであり、
このとき、特に好ましい W^1 は、 $-L^1-$ であり、
ここで、 L^1 は、単結合であり、

他のより好ましい W^1 は、 $-L^{1'}-L^{1''}-$ であり、

ここで、 $L^{1'}$ は、下記式 [IV-23] 又は [IV-24]

15



で表される基

であり、

$L^{1''}$ は、単結合である。

20

好ましい L^2 は、単結合である。

好ましい L^{N1} は、式 $-C(=O)-$ 又は式 $-S(=O)_2-$ であり、

ひとつのより好ましい L^{N1} は、式 $-C(=O)-$ であり、

25 他のより好ましい L^{N1} は、式 $-S(=O)_2-$ である。

好ましい L^{N2} は、単結合、式 $-O-$ 、又は式 $-C(=O)-NH-$ であり、

より好ましい L^{N2} は、式 $-O-$ 又は式 $-C(=O)-NH-$ であり、

ひとつのさらに好ましい L^{N2} は、式 $-O-$ であり、

30 他のさらに好ましい L^{N2} は、式 $-C(=O)-NH-$ である。

好ましい環Aは、ベンゼン環又はピリジン環であり、

より好ましい環Aは、ベンゼン環であり、

好ましい R^{A1} 、 R^{A2} は、独立して、水素原子、又はハロゲン原子であり

、
より好ましい R^{A1} 、 R^{A2} は、水素原子である。

好ましい環Bは、フェニル又はピリジルであり、

- 5 より好ましい環Bは、フェニルであり、
好ましい R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} は、独立して、水素原子、カルバモイル、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、又はハロ C_{1-6} アルコキシであり、
より好ましい R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} は、独立して、水素原子、カルバモイル、
10 ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ、又はハロ C_{1-6} アルコキシである。

好ましい W^C は、単結合又は1～3個のアミノ酸からなるリンカーであって

- 、
ここで、該リンカーを形成する1～3個のアミノ酸は、特に限定されないが
15 、好ましくは、Gly、Pro、Arg、(d)-Arg、Lys、(d)-Lys、 β -Ala、GABA、及びApeからなる群からそれぞれ同一に又は異なって選ばれ、
ここで、 W^C で表される基にLys又は(d)-Lysが含まれている場合、
該Lys及び(d)-Lysの側鎖のアミノは、末端がカルボキシで置換されている C_{2-16} アルキルカルボニル、Lys（該Lysの側鎖のアミノは、末端がカルボキシで置換されている C_{2-16} アルキルカルボニルで置換されてもよい。）、又は
20 (d)-Lys（該(d)-Lysの側鎖のアミノは、末端がカルボキシで置換されている C_{2-16} アルキルカルボニルで置換されてもよい。）で置換されてもよく、
より好ましい W^C は、単結合、Pro、Arg、(d)-Arg、Lys、(d)-Lys、又は(d)-Lys-(d)-Lysであり、
さらに好ましい W^C は、単結合、Arg、(d)-Arg、Lys、又は(d)-Lysであり、
25 ひとつの特に好ましい W^C は、単結合であり、
他の特に好ましい W^C は、(d)-Lysである。

好ましい R^C は、式-OH、式-NH₂、 C_{1-6} アルキルアミノ（該 C_{1-6} アルキルアミノの C_{1-6} アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、及び窒素原子を含む4から7員の飽和のヘテロシクリルからなる群から選ばれる1個の基で置換されてもよい。）、又は1個の窒素原子を含み、さらに1個のヘテロ原子を含んでもよい4から7員の飽和のヘテロシクリル（該1個の窒素原子を含み、さらに1個のヘテロ原子を含んでもよい4から7員の飽和のヘテロシクリルは、ヒドロキシ、及び C_{1-6} アルキル（該 C_{1-6} アルキルは、
40 1個のカルバモイルで置換されてもよい。）からなる群から選ばれる1個の基で置換されてもよく、

そして、該1個の窒素原子を含み、さらに1個のヘテロ原子を含んでもよい4から7員の飽和のヘテロシクリルの中の2個の炭素原子は、 C_{1-4} アルカンジイルで架橋されてもよい。)であり、

より好ましい R^C は、式 $-OH$ 又は式 $-NH_2$ であり、

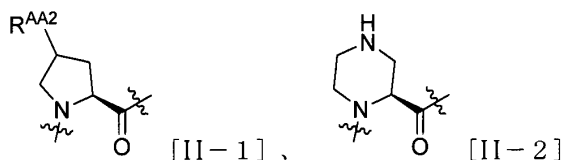
- 5 さらに好ましい R^C は、式 $-NH_2$ である。

本発明の化合物の他の好ましい態様は、

- 10 前記式[I']で表される、置換されているポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩であり、

AA^1 は、 β -Asp、 γ -Glu、又は γ -(d)-Gluであり、

AA^2 は、下記式[II-1]又は式[II-2]で表される基



15

であり、

ここで、 R^{AA2} は、ヒドロキシ又はアミノであり、

AA^3 は、Val、Leu、Ile、Phe、又はTrpであり、

- 20 AA^4 は、単結合、Pro、(N-Me)Ala、(N-Me)Val、(N-Me)Leu、(N-Me)Ile、(N-Me)Phe、(N-Me)Tyr、(N-Me)Ser、(N-Me)Asp、又は(N-Me)Gluであり、

AA^5 は、単結合、Pro、(d)-Pro、 β -homopro、Arg、(d)-Arg、Lys、(d)-Lys、 β -Ala、GABA、Ape、又はAcpであり、

- 25 W^1 は、 L^1 であり、 L^1 は、単結合であり、

L^2 は、単結合であり、

L^{N1} は、式 $-S(=O)_2-$ であり、

L^{N2} は、単結合、式 $-O-$ 、又は式 $-C(=O)-NH-$ であり、

環Aは、ベンゼン環であり、

- 30 R^{A1} 、 R^{A2} は、水素原子であり、

環Bは、フェニルであり、

R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} は、独立して、水素原子、カルバモイル、ハロゲン原子、又は C_{1-6} アルコキシであり、

W^C は、単結合、Pro、Arg、(d)-Arg、Lys、(d)-Lys、

- 35 又は(d)-Lys-(d)-Lysであり、

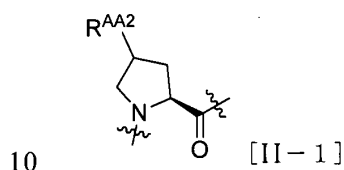
R^C は、式 $-NH_2$

である。

本発明の他の好ましい態様は、式 [I'] で表される、置換されているポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩であり、

- 5 AA^1 は、 β -Asp、 γ -Glu、又は γ -(d)-Gluであり、
 このとき、さらに好ましい AA^1 は、 γ -(d)-Gluであり、

AA^2 は、下記式 [II-1] で表される基



であり、

ここで、 R^{AA2} は、アミノであり、

- 15 AA^3 は、Val、Leu、又はIleであり、
 ここで、
 ひとつのさらに好ましい AA^3 は、Valであり、
 他のさらに好ましい AA^3 は、Leuであり、
 他のさらに好ましい AA^3 は、Ileであり、

- 20 AA^4 は、(N-Me)Val、(N-Me)Leu、(N-Me)Ile、(N-Me)Asp、又は(N-Me)Gluであり、
 ここで、
 ひとつのさらに好ましい AA^4 は、(N-Me)Val、(N-Me)Leu、
 25 又は(N-Me)Ileであり、
 このとき、特に好ましい AA^4 は、(N-Me)Ileであり、
 他のさらに好ましい AA^4 は、(N-Me)Asp又は(N-Me)Gluであり、
 このとき、特に好ましい AA^4 は、(N-Me)Gluであり、

- 30 AA^5 は、Pro、(d)-Pro、 β -homopro、 β -Ala、GABA、Ape、又はAcpであり、
 ここで、
 ひとつのさらに好ましい AA^5 は、Pro、(d)-Pro、又は β -homopro
 35 oProであり、
 このとき、特に好ましい AA^5 は、 β -homoproであり、
 他のさらに好ましい AA^5 は、 β -Ala、GABA、Ape、又はAcpであり、
 このとき、特に好ましい AA^5 は、 β -Ala、GABA、又はApeであ

り、

W^1 は、 L^1 であり、

L^1 は、単結合であり、

L^2 は、単結合であり、

5 L^{N1} は、式 $-S(=O)_2-$ であり、

L^{N2} は、単結合、式 $-O-$ 、又は式 $-C(=O)-NH-$ であり、

ここで、

ひとつのさらに好ましい L^{N1} は、式 $-C(=O)-$ であり、

他のさらに好ましい L^{N1} は、式 $-S(=O)_2-$ であり、

10

環Aは、ベンゼン環であり、

R^{A1} 、 R^{A2} は、水素原子であり、

環Bは、フェニルであり、

15 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} は、独立して、水素原子、カルバモイル、ハロゲン原子、又は C_{1-6} アルコキシであり、

W^C は、単結合又は $(d)-Lys$ であり、

ここで、

20 ひとつのさらに好ましい W^C は、単結合であり、

他のさらに好ましい W^C は、 $(d)-Lys$ であり、

R^C は、式 $-NH_2$

である。

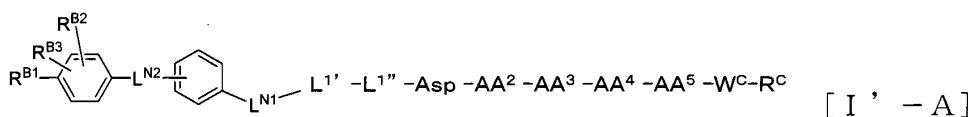
25

本発明の化合物の他の好ましい態様は、

W^1 が、 $-L^{1'}$ 、 $-L^{1''}$ であり、

L^2 が、単結合である、

30 下記式 $[I'-A]$



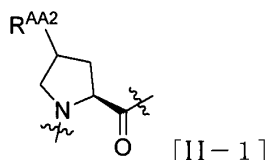
35 で表される、置換されているポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩であり、

AA^2 、 AA^3 、 AA^4 、 AA^5 、 $L^{1'}$ 、 $L^{1''}$ 、 L^{N1} 、 L^{N2} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 W^C 、及び R^C の好ましい態様は、前述の通りである。

上記式 $[I' - A]$ で表されるポリペプチド又はその製薬学的に許容され

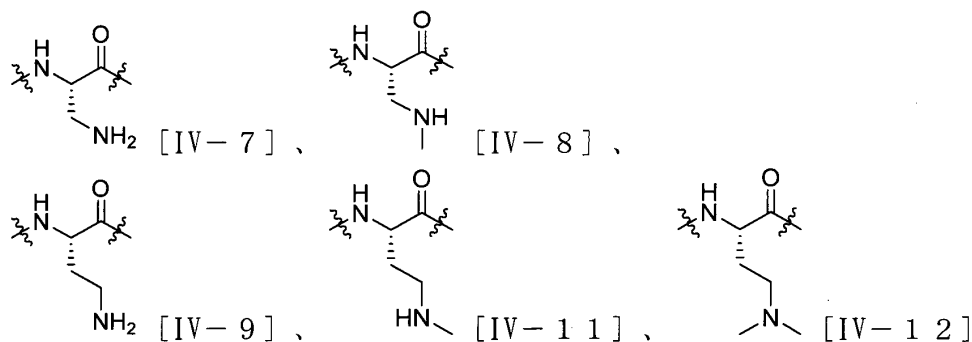
る塩において、より好ましい態様は、以下の通りである。

5 AA^2 は、下記式 [II-1]



で表される基、

10 下記式 [IV-7]、[IV-8]、[IV-9]、[IV-11]、又は [IV-12]



で表される基

15 であり、

ここで、 R^{AA2} は、アミノであり、

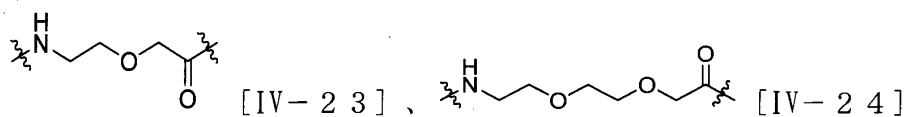
AA^3 は、Val、Leu、Ile、Phe、又はTrpであり、

20 AA^4 は、(N-Me)Val、(N-Me)Leu、(N-Me)Ile、(N-Me)Asp、又は(N-Me)Gluであり、

AA^5 は、 β -Ala、GABA、Ape、Acp、Pro、(d)-Pro、又は β -homoProであり、

25

$L^{1'}$ は、 β -Ala、GABA、Ape、Acp、下記式 [IV-23] 又は [IV-24]



で表される基

であり、

$L^{1''}$ は、単結合、 Asn 、 $(d)-Ser$ 、 $(d)-Thr$ 、又は Glu であり、

5

L^{N1} は、式 $-C(=O)-$ 又は式 $-S(=O)_2-$ であり、

L^{N2} は、式 $-O-$ 又は式 $-C(=O)-NH-$ であり、

10 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} は、独立して、水素原子、カルバモイル、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ、又はハロ C_{1-6} アルコキシであり、

W^C は、単結合、 Arg 、 $(d)-Arg$ 、 Lys 、又は $(d)-Lys$ であり、

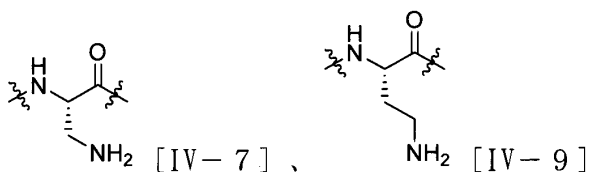
15

R^C は、式 $-OH$ 又は式 $-NH_2$ である。

上記式 $[I'-A]$ で表されるポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩において、さらに好ましい態様は、以下の通りである。

20

AA^2 は、下記式 $[IV-7]$ 又は $[IV-9]$



で表される基

25

であり、

AA^3 は、 Val 、 Leu 、又は Ile であり、

AA^4 は、 $(N-Me)Ile$ 又は $(N-Me)Glu$ であり、

30

AA^5 は、 $\beta-Ala$ 、 $GABA$ 、 Ape 、 AcP 、又は $\beta-homoPro$ であり、

$L^{1'}$ が、 $GABA$ 又は Ape であり、

$L^{1''}$ が、 Asn 、 Glu 、 $(d)-Ser$ 、又は $(d)-Thr$ であり、

35

L^{N1} は、式 $-C(=O)-$ 又は式 $-S(=O)_2-$ であり、

L^{N2} は、式 $-O-$ 又は式 $-C(=O)-NH-$ であり、

R^{B1} は、カルバモイル又はフッ素原子であり、
 R^{B2} は、水素原子であり、
 R^{B3} は、水素原子であり、

5

W^C は、単結合であり、

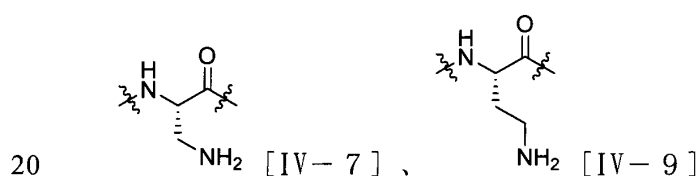
R^C は、式 $-NH_2$

10 である。

そして、本態様において、ひとつの特に好ましい態様は以下の通りである。

15 上記式 $[I' - A]$ で表されるポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩において、

AA^2 は、下記式 $[IV-7]$ 又は $[IV-9]$



で表される基
 であり、

AA^3 は、Valであり、

25 AA^3 は、Leuであってもよく、

AA^3 は、Ileであってもよく、

AA^4 は、(N-Me)Ileであり、

AA^4 は、(N-Me)Gluであってもよく、

30

AA^5 は、 β -Ala、GABA、Ape、又はAcpであり、

AA^5 は、 β -homoproであってもよく、

$L^{1'}$ が、GABA又はApeであり、

35 $L^{1''}$ が、Asn、Glu、(d)-Ser、又は(d)-Thrであり、

$L^{1'}$ 及び $L^{1''}$ の組み合わせは、好ましくは、GABA-Asn、Ape-

Asn、Ape-Glu、Ape-(d)-Ser、又はApe-(d)-Thrであり、

- L^{N1} は、式-C(=O)-であり、
 5 L^{N1} は、式-S(=O)₂-であってもよく、

L^{N2} は、式-O-であり、 L^{N2} は、式-C(=O)-NH-であってもよく、

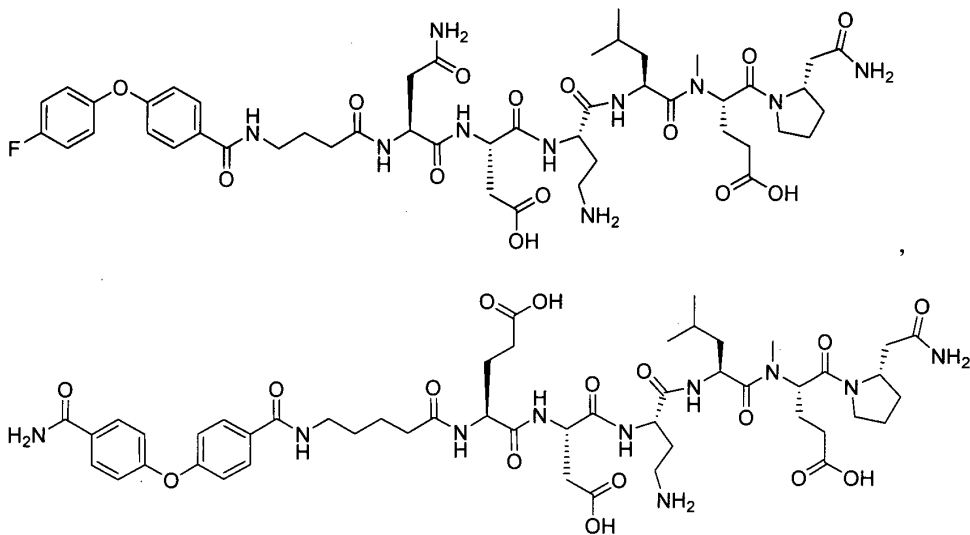
- 10 R^{B1} は、カルバモイル又はフッ素原子であり、
 R^{B2} は、水素原子であり、
 R^{B3} は、水素原子であり、

W^C は、単結合であり、

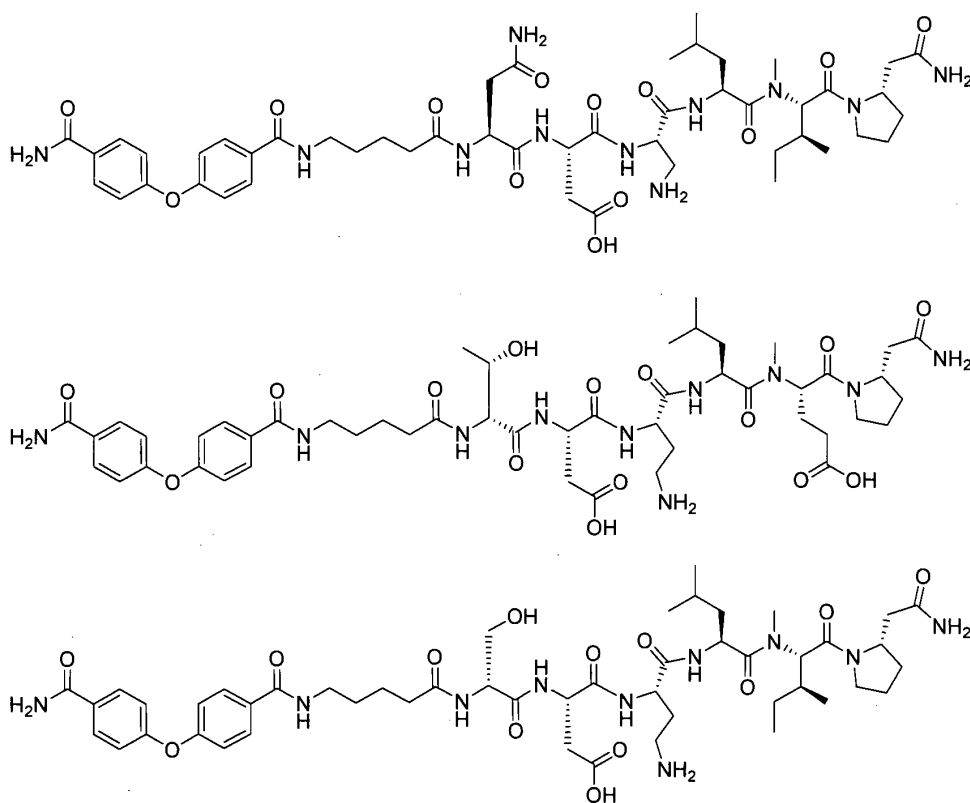
- 15 R^C は、式-NH₂
 である。

また、本態様において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

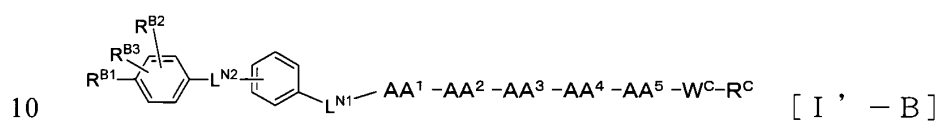
- 20 前述の式[I'-A]で表される、置換されているポリペプチドが、以下のいずれかである場合である：



55



- 5 本発明の化合物の他の好ましい態様は、
 W^1 が、 $-L^1-$ であって、ここで、 L^1 は、単結合であり、
 L^2 が、単結合である、
 下記式 [I' - B]

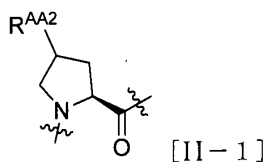


- 15 で表される、置換されているポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩であり、
 AA^1 、 AA^2 、 AA^3 、 AA^4 、 AA^5 、 L^{N1} 、 L^{N2} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 W^C 、及び R^C の好ましい態様は、前述の通りである。

上記式 [I' - B] で表されるポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩において、より好ましい態様は、以下の通りである。

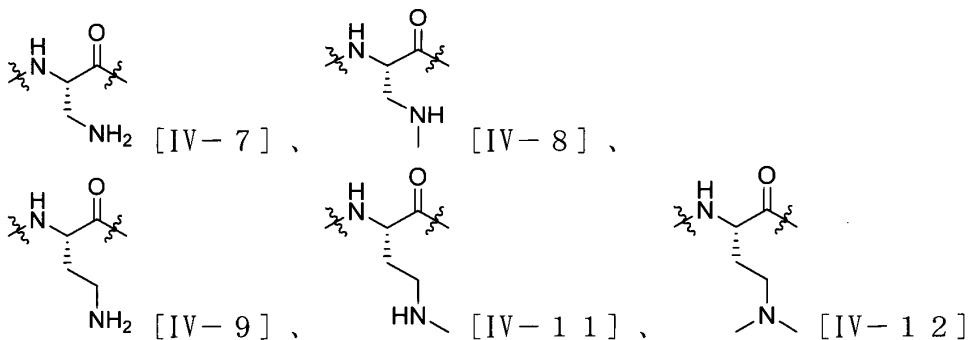
AA¹ は、 β -Asp、 β -(d)-Asp、 γ -Glu、又は γ -(d)-Gluであり、

5 AA² は、下記式 [II-1]



で表される基、

10 下記式 [IV-7]、[IV-8]、[IV-9]、[IV-11]、又は [IV-12]



で表される基

15 であり、

ここで、R^{AA2} は、アミノであり、

AA³ は、Val、Leu、Ile、Phe、又はTrpであり、

20 AA⁴ は、(N-Me)Val、(N-Me)Leu、(N-Me)Ile、(N-Me)Asp、又は(N-Me)Gluであり、

AA⁵ は、 β -Ala、GABA、Ape、Acp、又は β -homoproであり、

25

L^{N1} は、式-C(=O)-又は式-S(=O)₂-であり、

L^{N2} は、単結合、式-O-又は式-C(=O)-NH-であり、

30 R^{B1}、R^{B2}、R^{B3} は、独立して、水素原子、カルバモイル、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ、又はハロC₁₋₆アルコキシであり、

W^C は、単結合、 Arg 、 $(d)-Arg$ 、 Lys 、又は $(d)-Lys$ であり、

R^C は、式 $-OH$ 又は式 $-NH_2$ である。

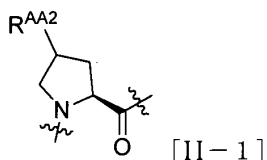
5

上記式 $[I'-B]$ で表されるポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩において、さらに好ましい態様は、以下の通りである。

AA^1 は、 $\beta-(d)-Asp$ 又は $\gamma-(d)-Glu$ であり、

10

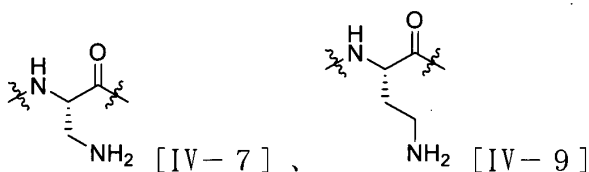
AA^2 は、下記式 $[II-1]$



で表される基、

15

下記式 $[IV-7]$ 又は $[IV-9]$



で表される基

であり、

20

ここで、 R^{AA2} は、アミノであり、

AA^3 は、 Val 、 Leu 、又は Ile であり、

AA^4 は、 $(N-Me)Ile$ 又は $(N-Me)Glu$ であり、

25

AA^5 は、 $\beta-Ala$ 、 $GABA$ 、 Ape 、 Acp 、又は $\beta-homoPro$ であり、

L^{N1} は、式 $-C(=O)-$ 又は式 $-S(=O)_2-$ であり、

30

L^{N2} は、式 $-O-$ 又は式 $-C(=O)-NH-$ であり、

R^{B1} は、カルバモイル、塩素原子、臭素原子、メトキシ、又はトリフルオロメトキシであり、

R^{B2} は、水素原子であり、
 R^{B3} は、水素原子であり、

W^C は、単結合又は (d) - L y s であり、

5

R^C は、式 $-NH_2$
 である。

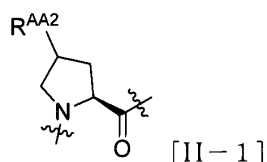
そして、本態様において、ひとつの特に好ましい態様は以下の通りである。

10

上記式 [I' - B] で表されるポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩において、

15 AA^1 は、 β - (d) - A s p であり、
 AA^1 は、 γ - (d) - G l u であってもよく、

AA^2 は、下記式 [II - 1]

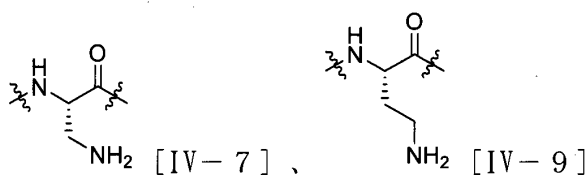


20

で表される基
 であり、

ここで、 R^{AA2} は、アミノであり、
 AA^2 は、下記式 [IV - 7] 又は [IV - 9]

25



で表される基
 であってもよく、

30 AA^3 は、V a l であり、
 AA^3 は、L e u であってもよく、
 AA^3 は、I l e であってもよく、

AA⁴ は、(N-Me)Ileであり、
 AA⁴ は、(N-Me)Gluであってもよく、

- 5 AA⁵ は、β-Ala、GABA、Ape、又はAcPであり、
 AA⁵ は、β-homoProであってもよく、

L^{N1} は、式-C(=O)-であり、
 L^{N1} は、式-S(=O)₂-であってもよく、

10

L^{N2} は、式-O-であり、
 L^{N2} は、式-C(=O)-NH-であってもよく、

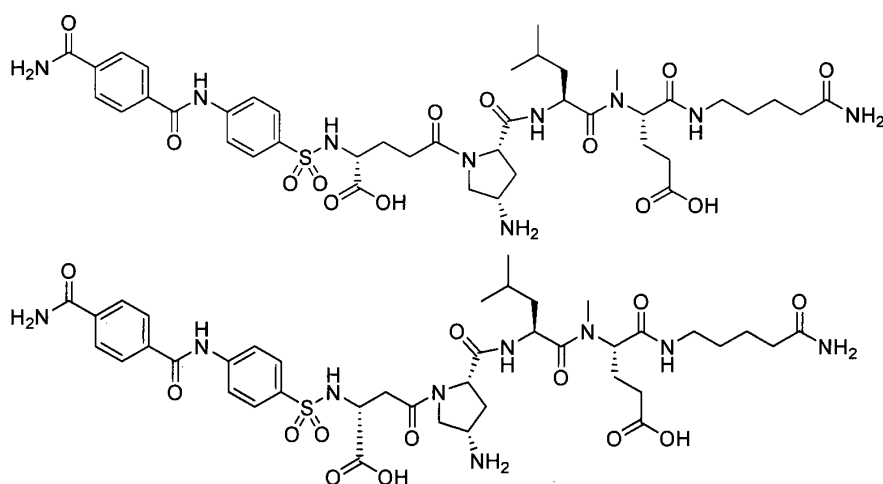
- 15 R^{B1} は、カルバモイル、塩素原子、臭素原子、メトキシ、又はトリフルオ
 ロメトキシであり、
 R^{B2} は、水素原子であり、
 R^{B3} は、水素原子であり、

- W^C は、単結合であり、
 20 W^C は、(d)-Lysであってもよく、

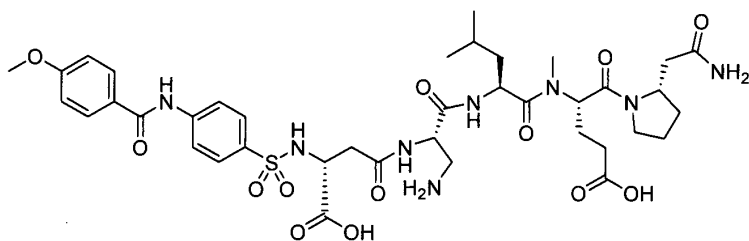
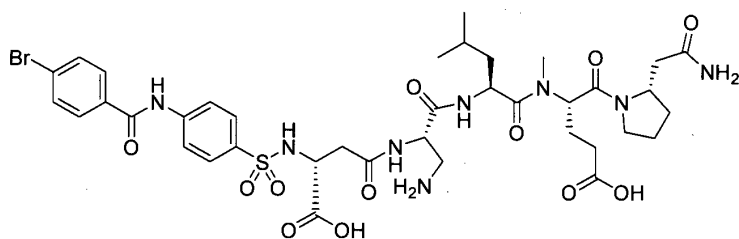
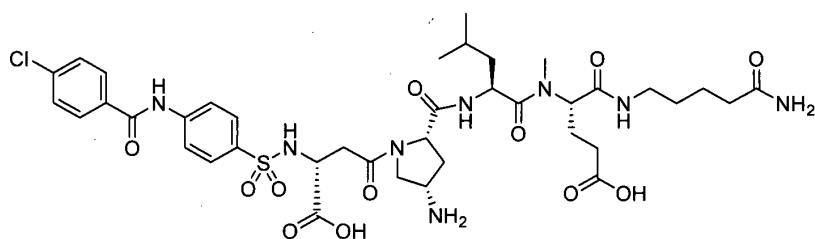
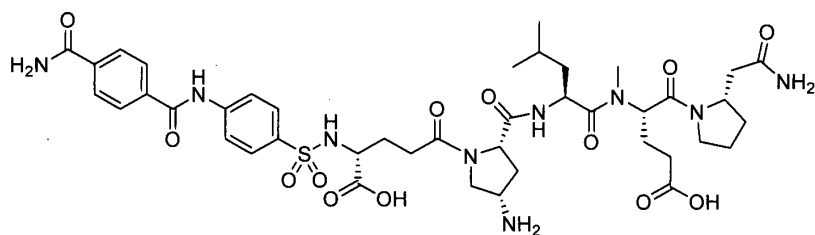
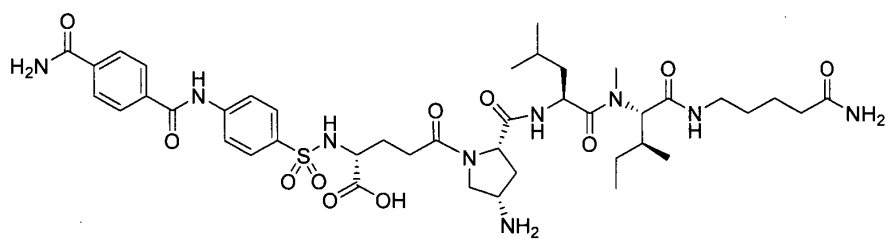
R^C は、式-NH₂ である。

また、本態様において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

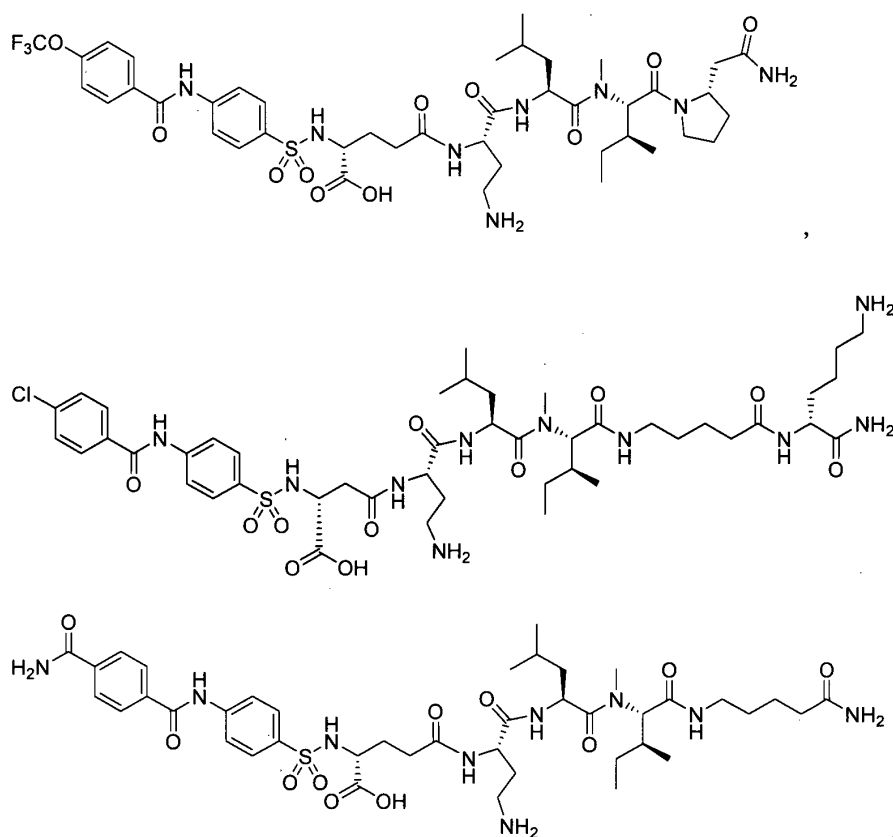
- 25 前述の式[I'-B]で表される、置換されているポリペプチドが、以下の
 いずれかである場合である：



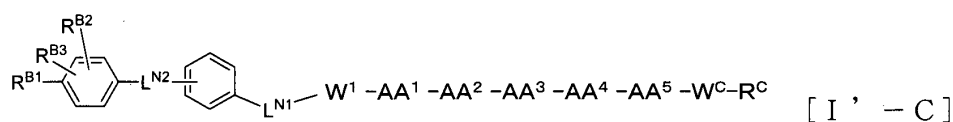
60



61



- 5 本発明の化合物の他の好ましい態様は、
 L^2 が、単結合である、
 下記式 [I' - C]



10

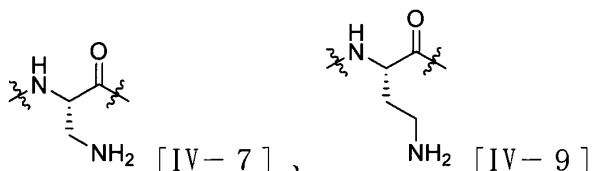
で表される、置換されているポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩であり、

AA^1 、 AA^2 、 AA^3 、 AA^4 、 AA^5 、 W^1 、 L^{N1} 、 L^{N2} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 W^C 、及び R^C の好ましい態様は、前述の通りである。

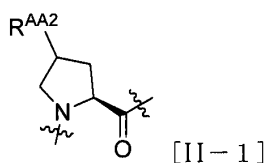
15

上記式 [I' - C] で表されるポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩において、より好ましい態様は、以下の通りである。

AA¹ は、Asp、 β -(d)-Asp、又は γ -(d)-Gluであり、
AA² は、下記式 [IV-7] 又は [IV-9]



- 5 で表される基、又は
 下記式 [II-1]



- 10 で表される基
 であり、
 ここで、R^{AA2} は、アミノであり、

- 15 AA³ は、Val、Leu、又はIleであり、
 AA⁴ は、(N-Me)Ile又は(N-Me)Gluであり、
 AA⁵ は、Ape又は β -homoProであり、

- 20 W¹ は、-L¹-又は-L^{1'}-L^{1''}-であり、
 ここで、L¹ は、単結合であり、
 また、L^{1'} は、GABA又はApeであり、
 L^{1''} は、Asn、(d)-Ser、(d)-Thr、又はGluであり、

L^{N1} が、式-C(=O)-又は式-S(=O)₂-であり、
L^{N2} が、式-O-又は式-C(=O)-NH-であり、

- 25 R^{B1}、R^{B2}、R^{B3} は、独立して、水素原子、カルバモイル、ハロゲン原子、C₁₋₆ アルコキシ、又はハロC₁₋₆ アルコキシであり、

W^C は、単結合又は(d)-Lysであり、

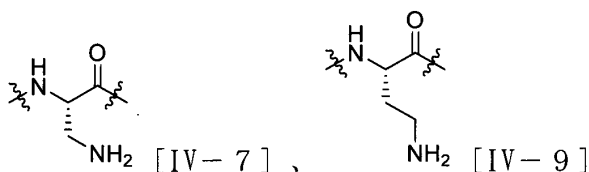
- 30 R^C は、式-NH₂
 である。

上記式 [I'-C] で表されるポリペプチド又はその製薬学的に許容される塩において、さらに好ましい態様は、以下の通りである。

AA¹ は、Aspであり、
 AA¹ は、β-(d)-Aspであってもよく、
 AA¹ は、γ-(d)-Gluであってもよく、

5

AA² は、下記式 [IV-7] 又は [IV-9]

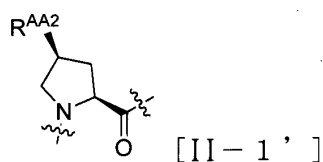


で表される基

10

であり、

AA² は、下記式 [II-1']



で表される基であってもよく、

15

ここで、R^{AA2} は、アミノであり、

AA³ は、Valであり、
 AA³ は、Leuであってもよく、
 AA³ は、Ileであってもよく、

20

AA⁴ は、(N-Me)Ileであり、
 AA⁴ は、(N-Me)Gluであってもよく、

AA⁵ は、Apeであり、

25

AA⁵ は、β-homoProであってもよく、

W¹ は、-L¹-又は-L^{1'}-L^{1''}-であり、

L¹ は、単結合であり、

L^{1'} 及びL^{1''} につき、その組み合わせ (-L^{1'}-L^{1''}-) は、GABA
 -Asn、Ape-Asn、Ape-Glu、Ape-(d)-Ser、又
 はApe-(d)-Thrであり、

30

L^{N1} は、式-C(=O)-であり、

L^{N1} は、式-S(=O)₂-であってもよく、

35

L^{N2} は、式-O-であり、

L^{N^2} は、式 $-C(=O)-NH-$ であってもよく、

R^{B^1} は、カルバモイル、塩素原子、臭素原子、メトキシ、又はトリフルオロメトキシであり、

5 R^{B^2} は、水素原子であり、

R^{B^3} は、水素原子であり、

W^C は、単結合であり、

W^C は、(d)-Lys であってもよく、

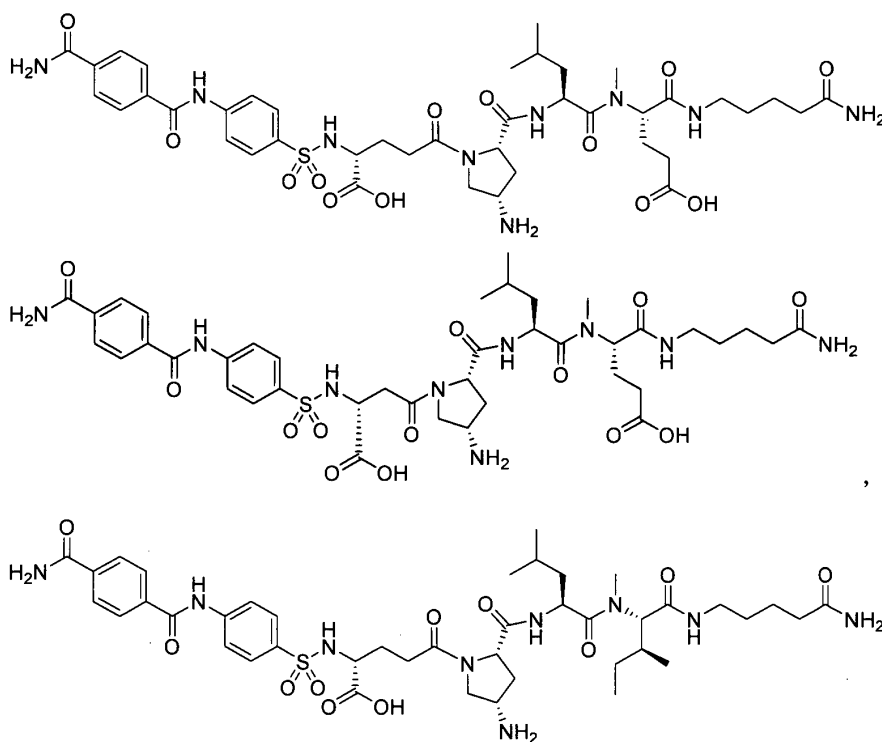
10

R^C は、式 $-NH_2$

である。

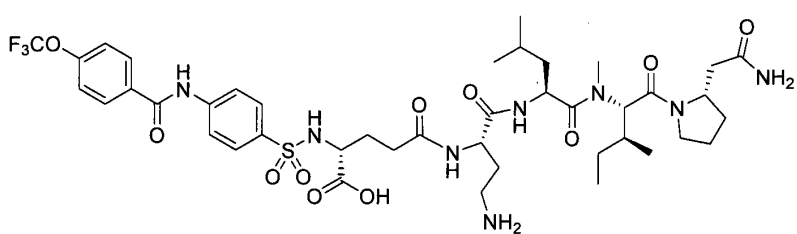
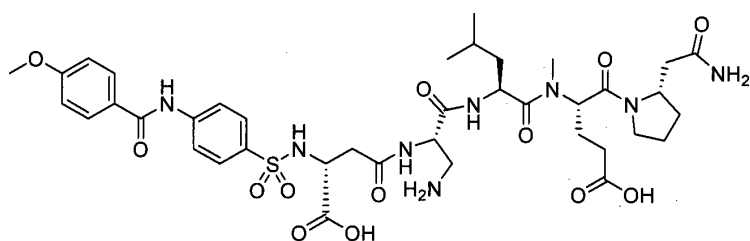
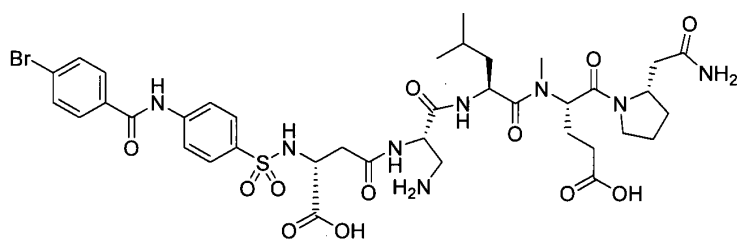
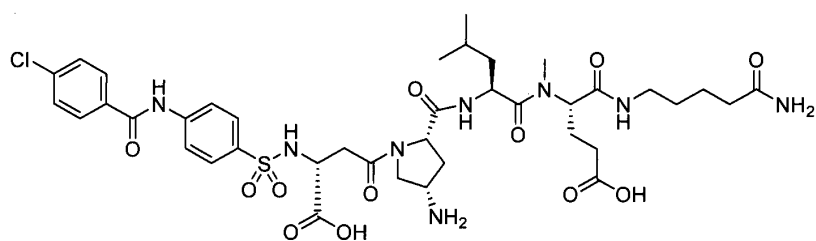
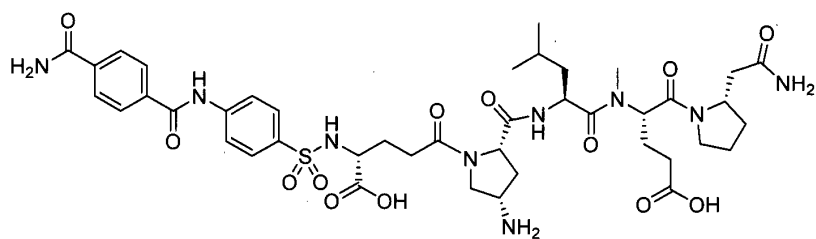
本態様において、ひとつの特に好ましい態様は以下の通りである。

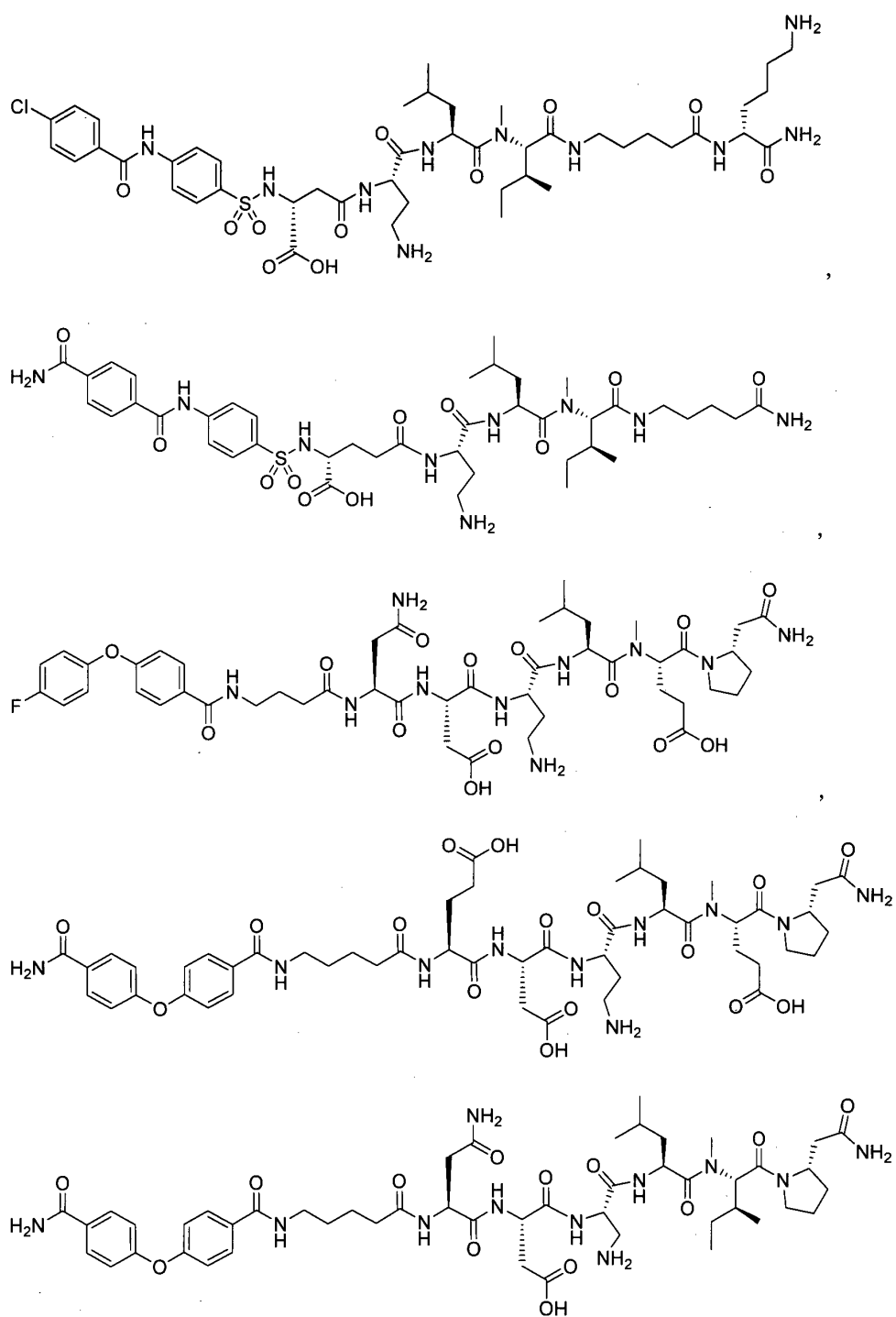
15 前述の式 [I'-C] で表される、置換されているポリペプチドが、以下のいずれかである場合である：



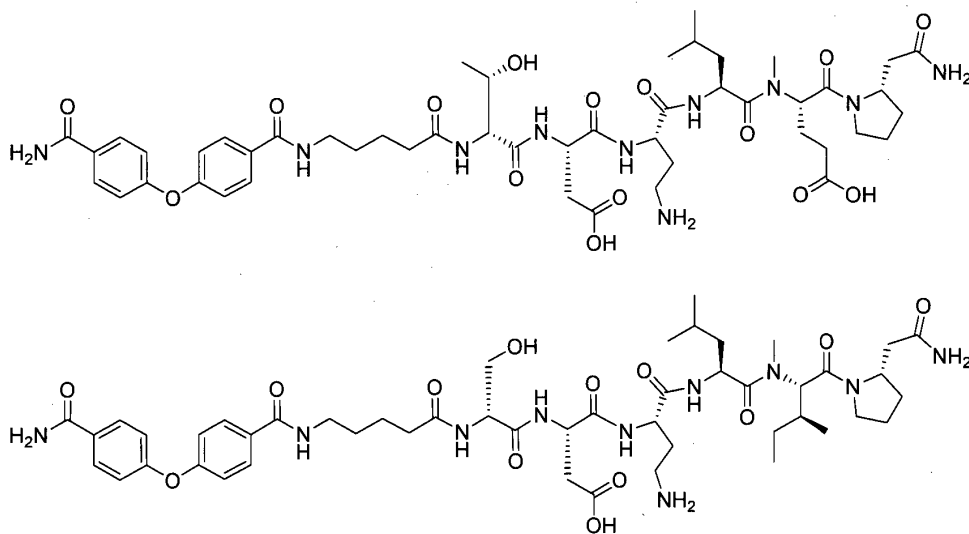
20

65



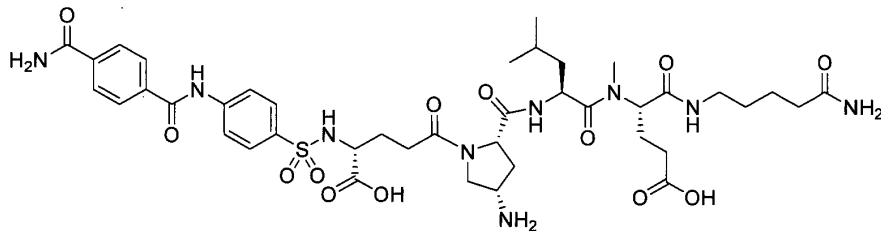


67



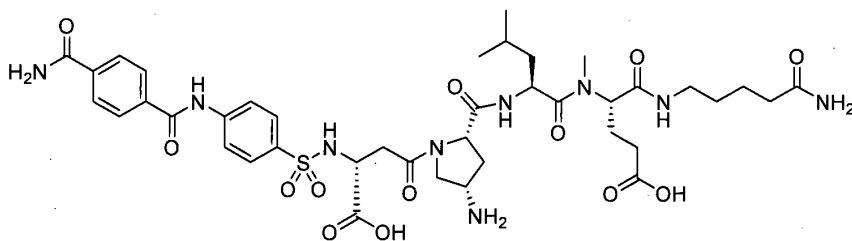
また、本態様において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

- 5 前述の式 [I' - C] で表される、置換されているポリペプチドが、以下の場合である：



- 10 また、本態様において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

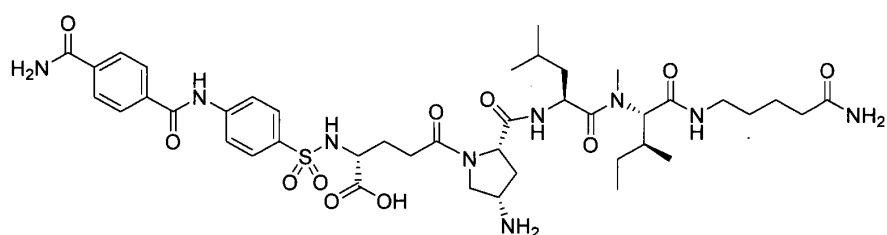
前述の式 [I' - C] で表される、置換されているポリペプチドが、以下の場合である：



また、本態様において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

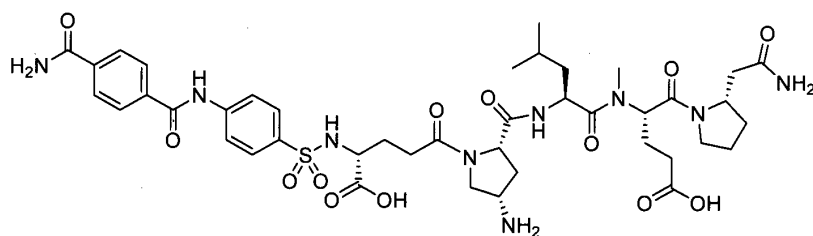
前述の式 [I' - C] で表される、置換されているポリペプチドが、以下の
場合である：

5



また、本態様において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

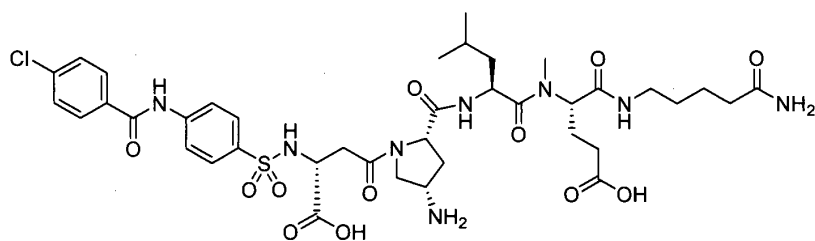
前述の式 [I' - C] で表される、置換されているポリペプチドが、以下の
10 場合である：



また、本態様において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

15 前述の式 [I' - C] で表される、置換されているポリペプチドが、以下の
場合である：

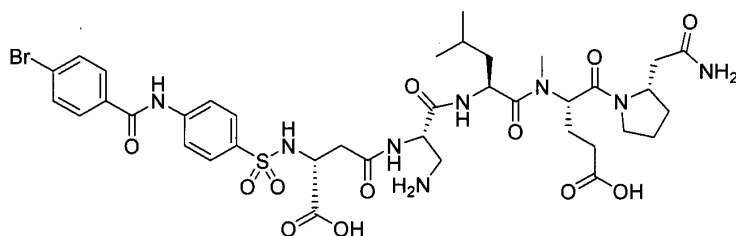
69



また、本態様において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式 [I' - C] で表される、置換されているポリペプチドが、以下

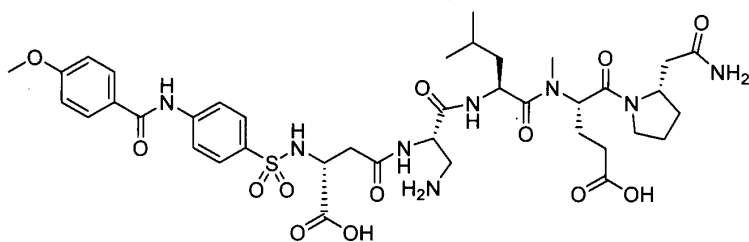
5 の場合である：



また、本態様において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

10 前述の式 [I' - C] で表される、置換されているポリペプチドが、以下

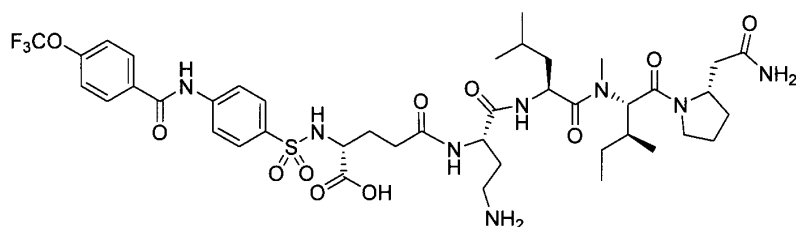
の場合である：



15 また、本態様において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

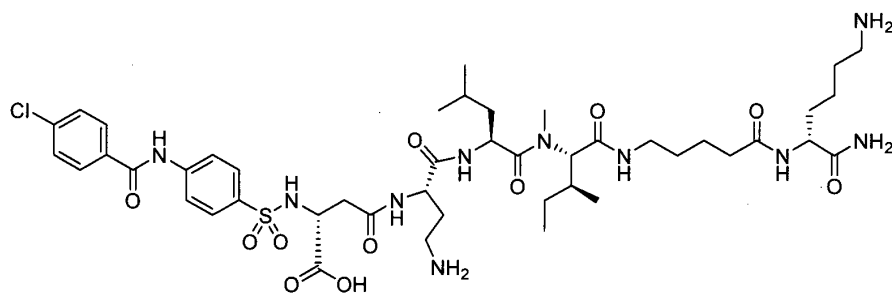
前述の式 [I' - C] で表される、置換されているポリペプチドが、以下

の場合である：



5 また、本態様において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

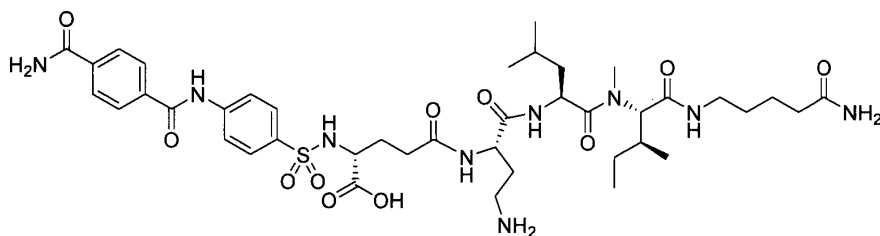
前述の式 [I' - C] で表される、置換されているポリペプチドが、以下の
場合である：



10

また、本態様において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式 [I' - C] で表される、置換されているポリペプチドが、以下の
場合である：

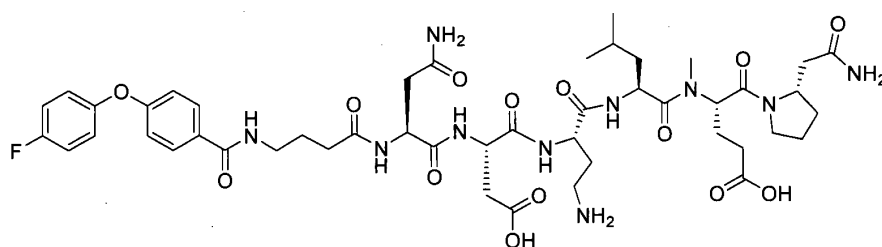


15

また、本態様において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式 [I' - C] で表される、置換されているポリペプチドが、以下の
場合である：

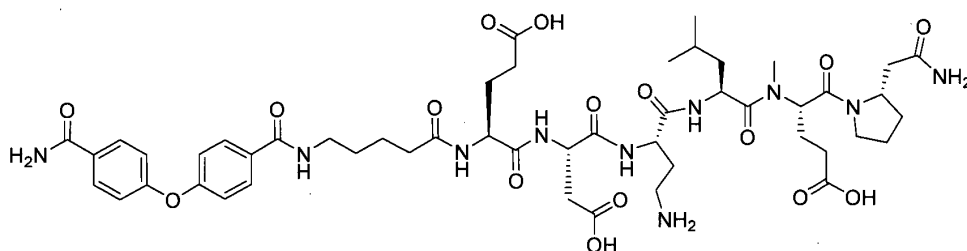
5



また、本態様において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式 [I' - C] で表される、置換されているポリペプチドが、以下の
場合である：

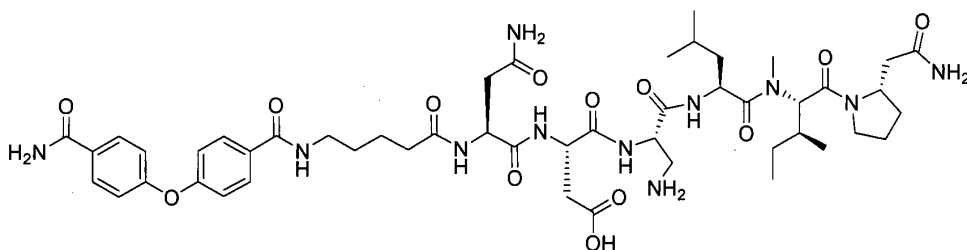
10



また、本態様において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

前述の式 [I' - C] で表される、置換されているポリペプチドが、以下の
場合である：

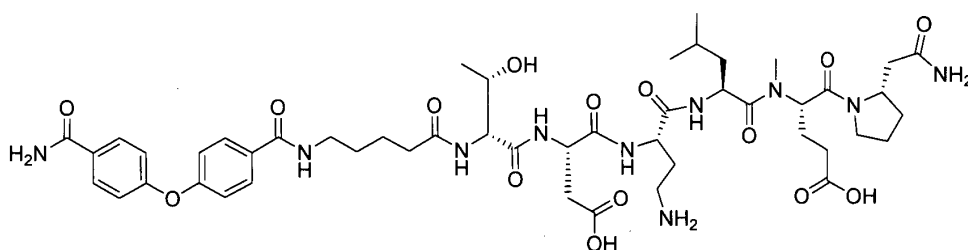
15



また、本態様において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

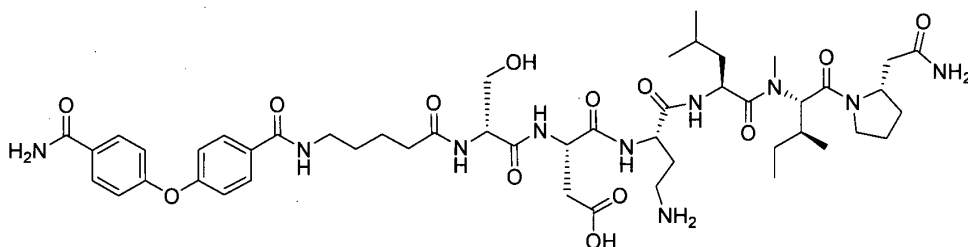
前述の式 [I' - C] で表される、置換されているポリペプチドが、以下の
場合である：

5



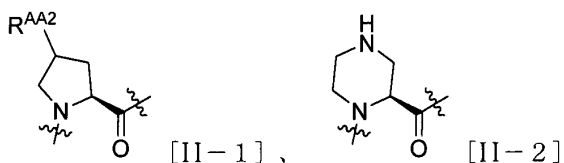
また、本態様において、他の特に好ましい態様は以下の通りである。

10 前述の式 [I' - C] で表される、置換されているポリペプチドが、以下の
場合である：



15 本発明の化合物の別の好ましい態様は、
前記式 [I] で表される、置換されているポリペプチド又はその製薬学的に
許容される塩であり、
AA¹ は、 β -Asp、 γ -Glu、又は γ -(d)-Glu であり、
AA² は、下記式 [II-1] 又は式 [II-2] で表される基

20



であり、

ここで、 R^{AA^2} は、ヒドロキシ又はアミノであり、

AA^3 は、Val、Leu、Ile、Phe、又はTrpであり、

- 5 AA^4 は、単結合、Pro、(N-Me)Ala、(N-Me)Val、(N-Me)Leu、(N-Me)Ile、(N-Me)Phe、(N-Me)Tyr、(N-Me)Ser、(N-Me)Asp、又は(N-Me)Gluであり、

AA^5 は、単結合、Pro、(d)-Pro、 β -homoPro、Arg、(d)-Arg、Lys、(d)-Lys、 β -Ala、GABA、Ape、又は

- 10 Acpであり、

L^1 は、単結合であり、

L^2 は、単結合であり、

L^{N^1} は、式 $-S(=O)_2-$ であり、

L^{N^2} は、単結合、式 $-O-$ 、又は式 $-C(=O)-NH-$ であり、

- 15 R^A は、水素原子であり、

R^B は、水素原子、カルバモイル、ハロゲン原子、又は C_{1-6} アルコキシであり、

L^C は、単結合、Pro、Arg、(d)-Arg、Lys、(d)-Lys、又は(d)-Lys-(d)-Lysであり、

- 20 R^C は、式 $-NH_2$

である。

本発明の化合物は、3から7個のアミノ酸からなるポリペプチドを基本骨格とし、さらに置換されているベンゾイル又は置換されているフェニルスルホニルを有する化合物であり、その製薬学的に許容される塩でも良い。

- 25 製薬学的に許容される塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、硝酸塩のような鉱酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩のようなスルホン酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、アスコルビン酸塩、乳酸塩、グルコン酸塩、リンゴ酸塩のような有機酸塩等の酸付加塩、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩、又は、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のような無機塩若しくはアンモニウム塩、トリエチルアミン塩、ジイソプロピルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩のような有機塩基
- 30
- 35
- との塩が挙げられる。なお、塩には、含水塩が含まれる。

本発明の化合物は、不斉中心を持つことがあり、その場合種々の光学異性体が存在する。したがって、本発明の化合物は、(R)及び(S)の別々の光学活性体として、及びラセミ体又は(RS)混合物として存在し得る。また、不斉中心を2個以上持つ化合物の場合には、さらにそれぞれの光学異性

40

によるジアステレオマーも存在する。本発明の化合物は、これらすべての型を、任意の割合で含む混合物も含む。たとえば、ジアステレオマーは当業者によく知られた方法、たとえば分別結晶法等によって分離することができ、

また、光学活性体はこの目的のためによく知られた有機化学的手法によって得ることができる。また、本発明の化合物には、*c i s* 体、*t r a n s* 体などの幾何異性体が存在することがある。さらに、本発明の化合物は、互変異性を有し、種々の互変異性体が存在する。本発明の化合物は、それらの異性体、及びそれらの異性体を任意の割合で含んだ混合物も含む。

さらに、本発明の化合物又はその塩が水和物又は溶媒和物を形成する場合、それらも本発明の化合物又はその塩の範囲内に含まれる。

「マトリックスメタロプロテアーゼ 2 (MMP 2)」とは、亜鉛を活性中心に持つエンドペプチダーゼの 1 種である。

さて、前述のように、MMP 2 はコラーゲンやゼラチン等の細胞外マトリックスを分解することから、細胞浸潤・遊走や転移などに関与しており、癌疾患や臓器線維症等の病態に関与している。

したがって、MMP 2 を阻害することによって、癌疾患及び臓器線維症、並びに癌疾患及び臓器線維症に関連する症状を予防又は治療することができる。

本発明の化合物は、MMP 2 を阻害する作用を有する。よって、本発明の化合物は、MMP 2 阻害剤、又は癌疾患及び臓器線維症の予防薬又は治療薬の有効成分として用いることができる。

また、本発明の化合物は、癌疾患及び臓器線維症に関連する症状の予防薬又は治療薬の有効成分として用いることもできる。

ここで、「癌疾患」とは、乳癌、膵臓癌、膀胱癌、大腸癌、卵巣癌、前立腺癌、脳腫瘍、胃癌、肝細胞癌、頭頸部癌、メラノーマ、子宮癌、食道癌、腎細胞癌、肺癌、神経膠腫等が挙げられる。また、「癌疾患に関連する症状」としては、新生細胞増加や腫瘍増殖に伴う痛み、体重減少、腫瘍随伴症候群等が挙げられる。

ここで、「臓器線維症」とは、慢性腎臓病、間質性肺炎、特発性肺線維症等が挙げられる。また、「臓器線維症に関連する症状」としては、慢性腎臓病における蛋白尿や腎機能異常等、間質性肺炎及び特発性肺線維症における労作時呼吸困難や乾性咳嗽等が挙げられる。

なお、本発明の化合物の MMP 2 を阻害する作用を評価するには、例えば、後述の本明細書の試験例に記載した方法など、公知の手法に従って行うことができる。

本発明に係る医薬について、含有する本発明の化合物である MMP 2 を阻害する作用を有する化合物又はその製薬学的に許容される塩は、単独に、又は薬学的或いは薬剤学的に許容される添加剤と共に投与することができる。

添加剤としては、常用の賦形剤又は希釈剤、そして、必要に応じて一般に使用される結合剤、崩壊剤、潤滑剤、被覆剤、糖衣剤、pH 調整剤、溶解剤又は水性若しくは非水性溶媒を使用することができる。具体的には、水、乳糖、デキストロース、フラクトース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、デンプン、コーンスターチ、ガム、ゼラチン、アルギネート、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルパラヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸

- マグネシウム、寒天、ペクチン、アラビアゴム、グリセリン、ゴマ油、オリーブ油、大豆油カカオバター、エチレングリコール、低粘度ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース（CMC）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC-Na）等やその他常用されるものを挙げることができる。

本発明に係る医薬は、固体組成物、液体組成物及びその他の組成物のいずれの形態でもよく、必要に応じて最適のものが選択される。

- 本発明に係る医薬は、本発明の化合物に、前述の添加剤を添加し、常用の製剤技術によって、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、散剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤等に調製することができる。

また、本発明に係る医薬は、本発明の化合物と、 α 、 β 若しくは γ -シクロデキストリン又はメチル化シクロデキストリン等とで包接化合物を形成させて製剤化することができる。

- 本発明に係る医薬は、本発明の化合物と併用可能な化合物について、単一の製剤（配合剤）、又は別々に製剤化して得られる2種以上の製剤（併用剤）とすることができる。

- これらの化合物を別々に製剤化して2種以上の製剤とする場合には、個々の製剤を同時又は一定の時間間隔を空けて投与することが可能である。この場合、どちらを先に投与しても構わない。当該2種以上の製剤は、1日にそれぞれ異なる回数で投与することもできる。また、当該2種以上の製剤は、異なる経路で投与することもできる。

- これらの化合物を別々に製剤化して2種の製剤とする場合は、同時に、又は極めて短い間隔で投与する場合もあり、例えば、市販されている医薬の添付文書や販売パンフレット等の文書に、それぞれを併用する旨を記載するのが好ましい。

また、これらの有効成分を別々に製剤化して2種の製剤からなるキットの形態とすることも好ましい。

- 本発明の化合物をMMP2阻害剤などとして使用する場合は、投与形態は特に制限されず、本発明の化合物をそのまま経口投与又は非経口投与することができる。また、本発明の化合物を有効成分として含む剤として経口投与又は非経口投与してもよい。

- また、本発明の化合物を癌疾患及び臓器線維症、並びに癌疾患及び臓器線維症に関連する症状の予防又は改善剤などとして使用する場合は、本発明の化合物をそのまま経口投与又は非経口投与することができる。また、本発明の化合物を有効成分として含む剤として経口投与又は非経口投与してもよい。

ここで、非経口投与としては、静脈内投与、皮下投与、又は経皮投与するのが好ましい。

- また、非経口投与する場合の剤型としては、注射剤、点滴用剤、埋め込み剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、貼付剤等が挙げられ、マイクロスフェア製剤であってもよい。

本発明の化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば、成人の患者に経口投与又は非経口投与する場

合、通常1回量として0.1mg~1000mg、好ましくは1mg~200mgであり、この量を、1日に1回~3回、又は2日~3日に1回投与するのが望ましい。

本発明の化合物の製剤の製造例を以下に示す。

5

製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

成分：一般式〔I'〕で表される化合物、乳糖、コーンスターチ、HPCL。

- 10 一般式〔I'〕で表される化合物と乳糖をふるいに通す。コーンスターチをふるいに通す。これらを混合機にて混合する。混合末にHPCL水溶液を添加し、練合、造粒（押し出し造粒）した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるいで篩過し顆粒剤を得る。

15 製剤例 2

以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

成分：一般式〔I'〕で表される化合物、乳糖、コーンスターチ、ステアリン酸マグネシウム。

- 20 一般式〔I'〕で表される化合物と乳糖をふるいに通す。コーンスターチをふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムを混合機にて混合し、散剤を得る。得られた散剤はカプセルに充填することができる。

製剤例 3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

- 25 成分：一般式〔I'〕で表される化合物、乳糖、コーンスターチ、HPCL。

- 30 一般式〔I'〕で表される化合物と乳糖をふるいに通す。コーンスターチをふるいに通す。これらを混合機にて混合する。混合末にHPCL水溶液を添加し、練合、造粒した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるいで篩過し整粒し、顆粒を得る。得られた顆粒はカプセルに充填することができる。

製剤例 4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

- 35 成分：一般式〔I'〕で表される化合物、乳糖、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、CMC-Na。

一般式〔I'〕で表される化合物と乳糖と微結晶セルロース、CMC-Naをふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウムを添加し、製剤用混合末を得る。本混合末を直打し錠剤を得る。

40

製剤例 5

以下の成分を含有する注射剤を製造する。

成分：一般式〔I'〕で表される化合物、精製卵黄レシチン、オレイン酸

、精製大豆油、グリセリン、注射用水。

一般式〔I'〕で表される化合物と精製卵黄レシチンとオレイン酸を精製大豆油に加え、溶解後、グリセリンを混合した注射用水を添加し、乳化機により乳化した。これに注射用水を添加し、アンプルに分注、封入、滅菌して

5 注射剤とした。

以下、本発明に係る化合物〔I'〕の製造方法を詳細に説明するが、製造方法は例示されたものに特に限定されない。また、製造に使用する溶媒も、各反応を阻害しない溶媒であればよく、特に下記の記載に限定されない。

10 化合物〔I'〕の製造においては、当該製造における工程順序を、適宜入れ替えることが可能である。

なお、当該製造において、原料化合物は塩として用いてもよく、塩としては、例えば、前述の「製薬学的に許容される塩」が挙げられる。

化合物〔I'〕は、固相合成若しくは液相合成又はこれらの組み合わせにて製造することができる。なお、以下の製造方法においては、固相合成による製造例を示す。

15 さて、化合物〔I'〕は、スキーム1～9に記載の方法又はこれらの方法の組み合わせにより製造することができる。

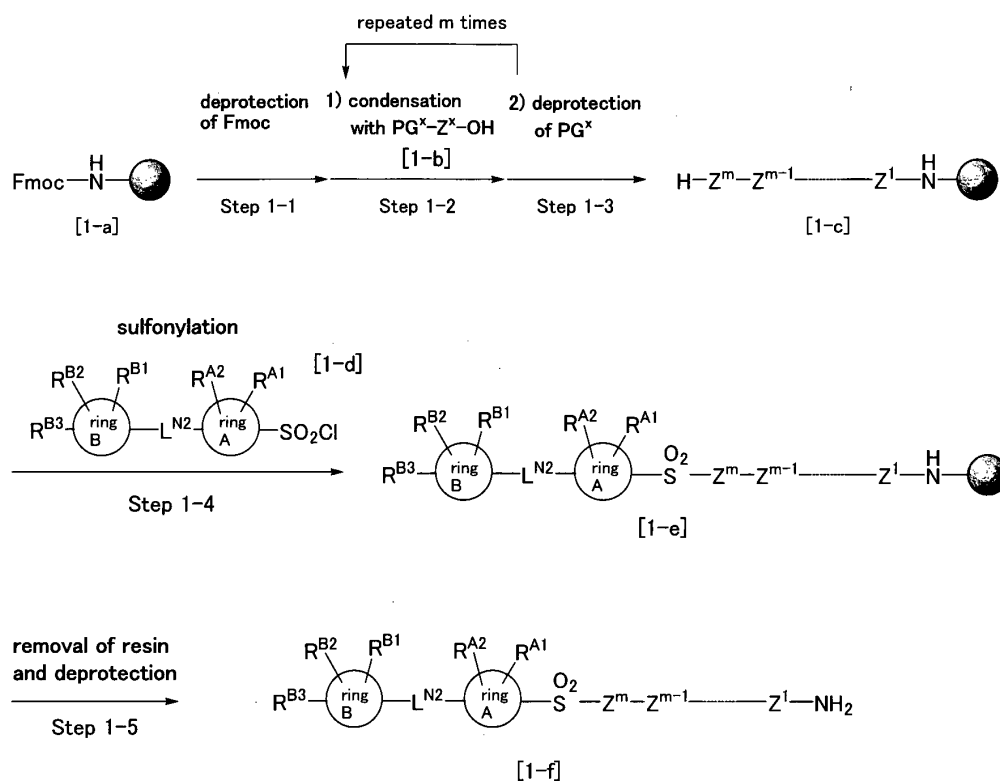
20 なお、化合物〔I'〕のポリペプチド部分を形成するアミノ酸においては、その側鎖は官能基を有する場合があります。該官能基は保護基で保護されていてもよい。ここで、該保護基としては、例えば、カルボキシに対してはtBuが、カルバモイルに対してはTrtが、ヒドロキシに対してはtBuが、フェノール性のヒドロキシに対してはtBuが、チオール（スルファニル）に対してはtBuが、アミノに対してはBocが、イミダゾリルに対してはTrtが、インドリルに対してはBocが、グアニジノに対してはPbfが
25 挙げられる。なお、これらの保護基はいずれも酸で処理することで、脱保護することができる。

また、該アミノ酸は、側鎖の官能基が保護されていなくても製造に使用することができる。

30 ポリペプチド部分のN末端アミノ酸のアミノがスルホニル化されている化合物であって、C末端アミノ酸のカルボキシがアミド化（-CONH₂）されている化合物〔1-f〕を製造する方法（A法）

35 該化合物〔1-f〕は、例えば、以下に概略を示す固相合成によって製造することができる（スキーム1）。

スキーム 1



- (スキーム 1 中、
- 5 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 L^{N2} 、環 A、及び環 B は、前述の定義と同じである。
 $H-Z^x-OH$ は、アミノ酸を示し、
 x は、1 ~ m の整数を示し、
 m は、2 ~ 15 の整数を示し、
- 10 ここで、 Z^x は、式 [I'] で表される化合物における AA^x 、 L^2 、 W^1 、又は W^c に相当し、また、単結合を示すこともあり、
 PG^x は、アミノ酸 ($H-Z^x-OH$) のアミノを保護する脂溶性保護基を示す。)
- 15 (1) [工程 1-1]
 $Fmoc$ で保護されたアミノを有する樹脂 (化合物 [1-a]) に、塩基を用いて、脱 $Fmoc$ を行う。
(2) [工程 1-2]
上記 (1) で得られる樹脂に、脂溶性保護基 (PG^x) でアミノが保護されたアミノ酸 (化合物 [1-b]) を反応させ、該樹脂中の遊離アミノと該化合物 [1-b] 中のカルボキシとをアミド化反応させる。
- 20 (3) [工程 1-3]
上記 (2) で得られる化合物の、ポリペプチド部分の N 末端アミノ酸のア

ミノの脂溶性保護基を脱保護する。

(4)

- 上記(2)及び(3)の工程を2回以上繰り返すことにより、ポリペプチド部分のC末端アミノ酸のカルボキシが樹脂に結合されており、N末端アミノ酸のアミノが遊離である化合物[1-c]を製造することができる。

(5) [工程1-4]

上記(4)で得られる化合物[1-c]に、化合物[1-d]を反応させ、化合物[1-c]中の遊離アミノを、スルホニル化することにより、化合物[1-e]を製造することができる。

- 10 (6) [工程1-5]

上記(5)で得られる化合物[1-e]に、酸を用いて樹脂との結合を切断することで、化合物[1-f]で表される本発明化合物を製造することができる。本工程で用いることができる酸としては、例えば、TFAを挙げることができる。

- 15 また、この時、ポリペプチド部分を形成するアミノ酸においてその側鎖に保護されている官能基が存在する場合には、同時に当該官能基の保護基を脱保護することができる。

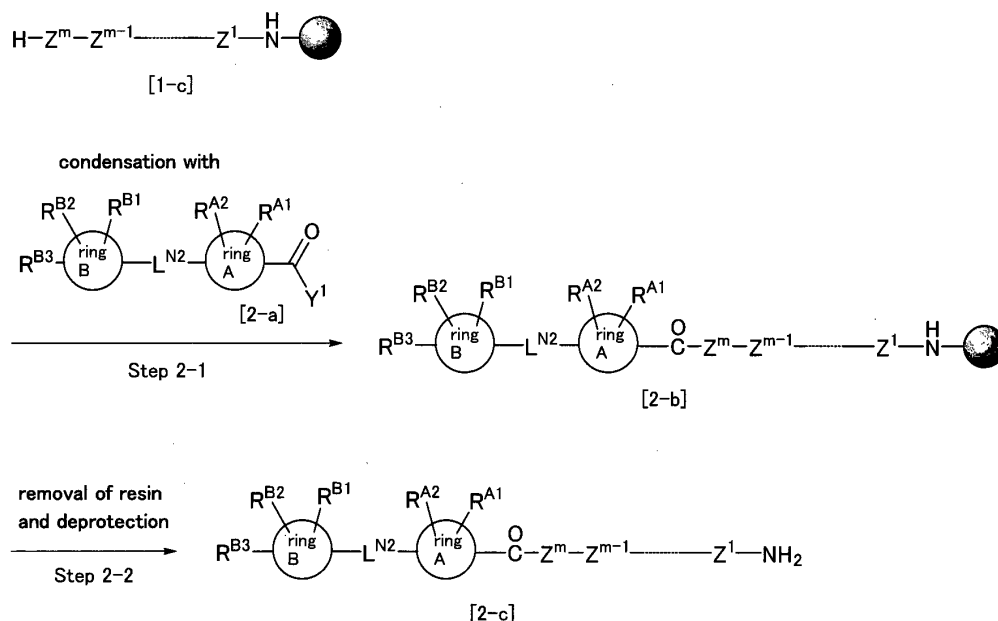
このようにして得られる化合物[1-f]は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

- 20 なお、上記スキーム1に記載の方法において、原料化合物として用いられる樹脂[1-a]、化合物[1-b]、及び化合物[1-d]は、自体公知の方法により製造、又は市販品の購入により入手することができる。

- 25 ポリペプチド部分のN末端アミノ酸のアミノがアシル化されている化合物であって、C末端アミノ酸のカルボキシがアミド化($-\text{CONH}_2$)されている化合物[2-c]を製造する方法(B法)

- 30 該化合物[2-c]は、例えば、化合物[1-c]を出発物質として、以下に概略を示す固相合成によって製造することができる(スキーム2)。

スキーム 2



- (スキーム 2 中、
- 5 $\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $\text{R}^{\text{B}2}$ 、 $\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $\text{L}^{\text{N}2}$ 、環 A、環 B、 $\text{H}-\text{Z}^x-\text{OH}$ 、 x 、 m 、及び Z^x は、前述の定義と同じである。
 Y^1 は、ヒドロキシ又は塩素原子を示す。)

(1) [工程 2-1]

- 10 化合物 [1-c] に、化合物 [2-a] を作用させてアミド化反応を行うことにより、化合物 [2-b] を製造することができる。

(2) [工程 2-2]

- 上記 (1) で得られる化合物 [2-b] に、酸を用いて樹脂との結合を切断することで、化合物 [2-c] で表される本発明化合物を製造することができる。本工程で用いることができる酸としては、例えば、TFA を挙げることができる。

また、この時、ポリペプチド部分を形成するアミノ酸においてその側鎖に保護されている官能基が存在する場合には、同時に当該官能基の保護基を脱保護することができる。

- 20 このようにして得られる化合物 [2-c] は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

- 25 なお、上記スキーム 2 に記載の方法において、原料化合物として用いられる化合物 [2-a] は、自体公知の方法により製造、又は市販品の購入により入手することができる。また、化合物 [1-c] は前述のスキーム 1 に記載の方法により製造することができる。

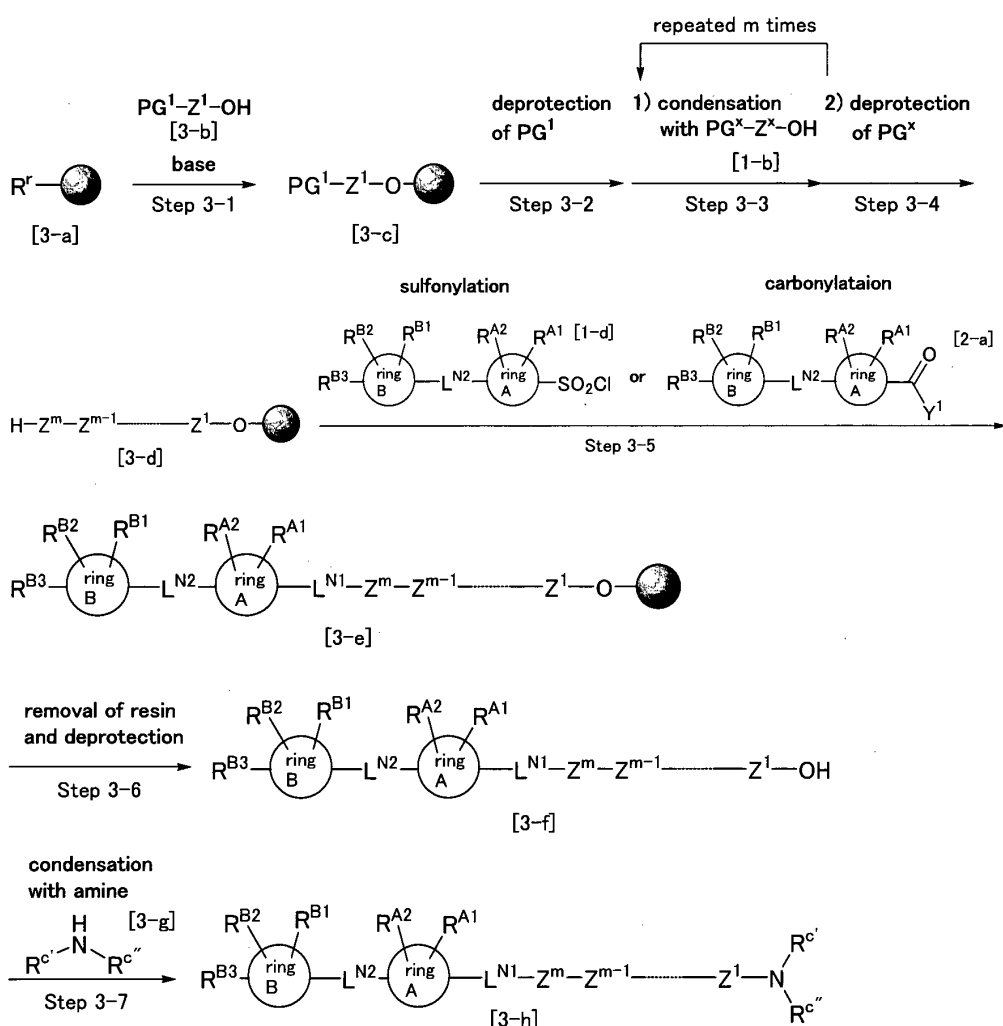
ポリペプチド部分のN末端アミノ酸のアミノがスルホニル化又はアシル化されている化合物であって、C末端アミノ酸のカルボキシが二級又は三級アミド化されている化合物〔3-h〕を製造する方法（C-1法）

- 5 該化合物〔3-h〕は、例えば、以下に概略を示す固相合成によって製造することができる（スキーム3）。

なお、本製造法で 사용할 ことができる樹脂（樹脂〔3-a〕）としては、例えば、クロロトリチルクロリドレジン、Wangレジンを挙げることができる。

10

スキーム3



（スキーム3中、

- 15 R^{A1}、R^{A2}、R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}、L^{N1}、L^{N2}、環A、環B、H-Z^x-O
H、x、m、Z^x、PG^x、及びY¹は、前述の定義と同じである。

R^rは、ヒドロキシ又は塩素原子を示し、

R^{c'}、R^{c''}は、同一に又は異なって、水素原子又はC₁₋₆アルキルを示し、ここで、該C₁₋₆アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、及びC₁₋₆アルコキシからなる群から選ばれる1個の基で置換されてもよく、

- 5 また、R^{c'}、R^{c''}は隣り合う窒素原子と一緒にあって、窒素原子を含む4～7員の飽和のヘテロ環を形成してもよく、

そして、R^{c'}とR^{c''}が隣り合う窒素原子と一緒にあって形成する、窒素原子を含む4～7員の飽和のヘテロ環は、ヒドロキシ、アミノ、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆アルコキシからなる群から選ばれる1個の基で置換されてもよく、

- 10 さらに、R^{c'}とR^{c''}が隣り合う窒素原子と一緒にあって形成する、窒素原子を含む4～7員の飽和のヘテロ環の中の2個の炭素原子は、C₁₋₄アルカンジイルで架橋されてもよい。))

- 15 (1) [工程3-1]

樹脂(化合物[3-a])に、脂溶性保護基(PG¹)でアミノが保護されたアミノ酸(化合物[3-b])を反応させることにより、化合物[3-c]

- (2) [工程3-2]

- 20 上記(1)で得られる化合物[3-c]中の脂溶性保護基(PG¹)を脱保護する。

- (3) [工程3-3]

上記(2)で得られる化合物に、脂溶性保護基(PG^x)でアミノが保護されたアミノ酸(化合物[1-b])を反応させ、上記(1)で得られる化合物中の遊離アミノと該化合物[1-b]中のカルボキシとを、アミド化反応

- 25 (4) [工程3-4]

上記(3)で得られる化合物の、ポリペプチド部分のN末端アミノ酸のアミノの脂溶性保護基を脱保護する。

- 30 (5)

上記(3)及び(4)の工程を2回以上繰り返すことにより、ポリペプチド部分のC末端アミノ酸のカルボキシが樹脂に結合され、N末端アミノ酸のアミノが遊離である化合物[3-d]を製造することができる。

- (6) [工程3-5]

- 35 上記(5)で得られる化合物[3-d]に、化合物[1-d]又は化合物[2-a]を反応させ、化合物[3-d]中の遊離アミノを、スルホン化又はアシル化することにより、化合物[3-e]を製造することができる。

- (7) [工程3-6]

- 40 上記(6)で得られる化合物[3-e]に、酸を用いて樹脂との結合を切断することで、ポリペプチド部分のC末端アミノ酸のカルボキシが遊離である化合物[3-f]を製造することができる。本工程で用いることができる酸としては、例えば、TFAを挙げることができる。

また、この時、ポリペプチド部分を形成するアミノ酸においてその側鎖に

保護されている官能基が存在する場合には、同時に当該官能基の保護基を脱保護することができる。

(8) [工程 3-7]

- 5 上記(7)で得られる化合物[3-f]に、化合物[3-g]を作用させてアミド化反応を行うことにより、化合物[3-h]で表される本発明化合物を製造することができる。

このようにして得られる化合物[3-h]は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

- 10 なお、上記スキーム3に記載の方法において、原料化合物として用いられる化合物[3-a]、化合物[3-b]、化合物[1-b]、化合物[1-d]、化合物[2-a]、及び[3-g]は、自体公知の方法により製造、又は市販品の購入により入手することができる。

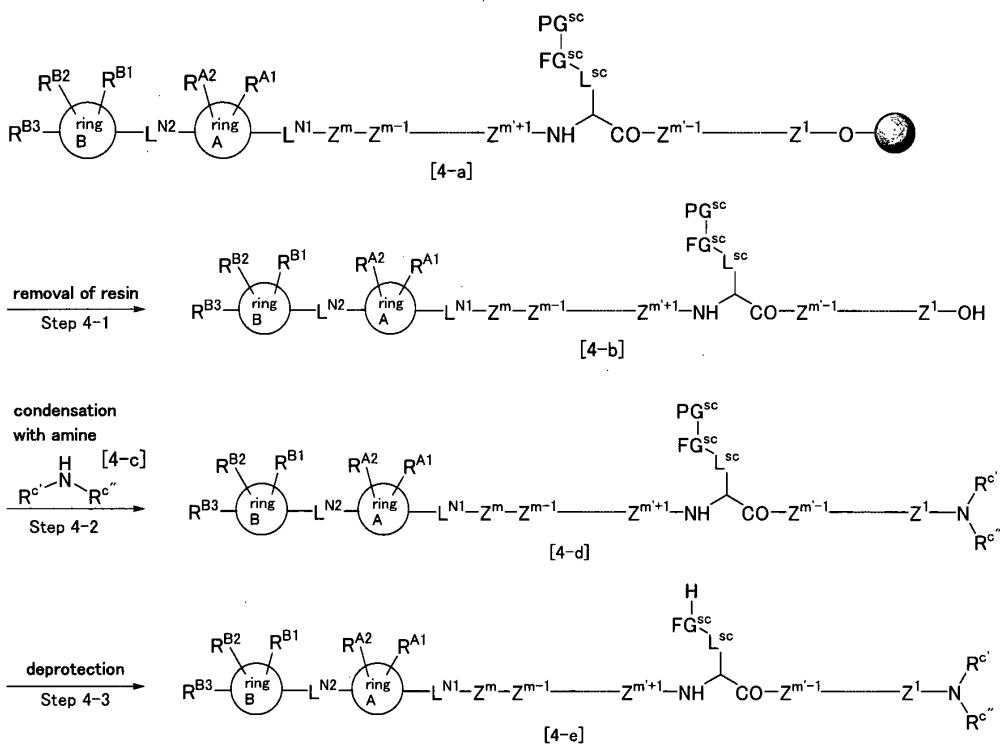
- 15 ポリペプチド部分のN末端アミノ酸のアミノがスルホニル化又はアシル化されている化合物であって、C末端アミノ酸のカルボキシが二級又は三級アミド化されている化合物[4-e]を製造する方法(C-2法)

- 20 該化合物[4-e]は、以下に概略を示す固相合成によっても製造することができる(スキーム4)。

なお、スキーム4では、化合物[4-e]において、ポリペプチド部分のC末端アミノ酸からm'番目のアミノ酸の側鎖に官能基が存在する化合物の製造方法を例示する。

- 25 本製造法で 사용할 ことができる樹脂としては、スキーム3と同様に、例えば、クロロトリチルクロリドレジン、Wangレジンを挙げる ことができる。

スキーム 4



(スキーム 4 中、

- 5 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 L^{N1} 、 L^{N2} 、環 A、環 B、 $H-Z^x-O$
 H 、 x 、 m 、 Z^x 、 $R^{c'}$ 、及び $R^{c''}$ は、前述の定義と同じである。
 m' は、1 ~ 15 の整数を示し、ただし、「 $m' \leq m$ 」の関係であり、

L^{sc} は、 C_{1-4} アルカンジイルを示し、

- 10 FG^{sc} は、前述のポリペプチド部分の C 末端アミノ酸から m' 番目のアミノ酸の側鎖に存在している官能基を示し、
 ここで、該官能基としては、例えば、式 $-O-$ (式 $-OH$)、式 $-S-$ (式 $-SH$)、式 $-NH-$ (式 $-NH_2$)、式 $-C(=O)O-$ (式 $-C(=O)OH$)、式 $-C(=O)NH-$ (式 $-C(=O)NH_2$)、式 $-NHC(=NH)NH-$ (式 $-NHC(=NH)NH_2$) を挙げることができ、
- 15 PG^{sc} は、該官能基に対する保護基を示し、
 ここで、該官能基としては、前述の通り、例えば、 tBu 、 Trt 、 Boc 、 Pbf を挙げることができる。)

20

(1) [工程 4-1]

化合物 [4-a] に、酸を用いて樹脂との結合を切断することで、ポリペプチド部分の C 末端アミノ酸のカルボキシが遊離である化合物 [4-b] を製造することができる。

このとき、酸として弱酸を用いることにより、該C末端アミノ酸からm'番目のアミノ酸の側鎖に存在する保護基(PG^{sc})の脱保護を防止することができる。該弱酸としては、例えば、HFIP、酢酸、希釈されたTFAを挙げることができる。

5 (2) [工程4-2]

上記(1)で得られる化合物[4-b]に、化合物「4-c」を作用させ、該化合物[4-b]中の遊離カルボキシと化合物[4-c]中のアミノとをアミド化反応させることにより、化合物[4-d]を製造することができる。

10 (3) [工程4-3]

酸を用いて、前述のC末端アミノ酸からm'番目のアミノ酸の側鎖に存在している保護基(PG^{sc})を脱保護することにより、化合物[4-e]で表される本発明化合物を製造することができる。本工程で用いることができる酸としては、例えば、TFAを挙げることができる。

15 このようにして得られる化合物[4-e]は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

なお、上記スキーム4に記載の方法において、原料化合物として用いられる化合物[4-c]は、自体公知の方法により製造、又は市販品の購入により入手することができる。また、化合物[4-a]は前述のスキーム3に記載の方法により製造することができる。

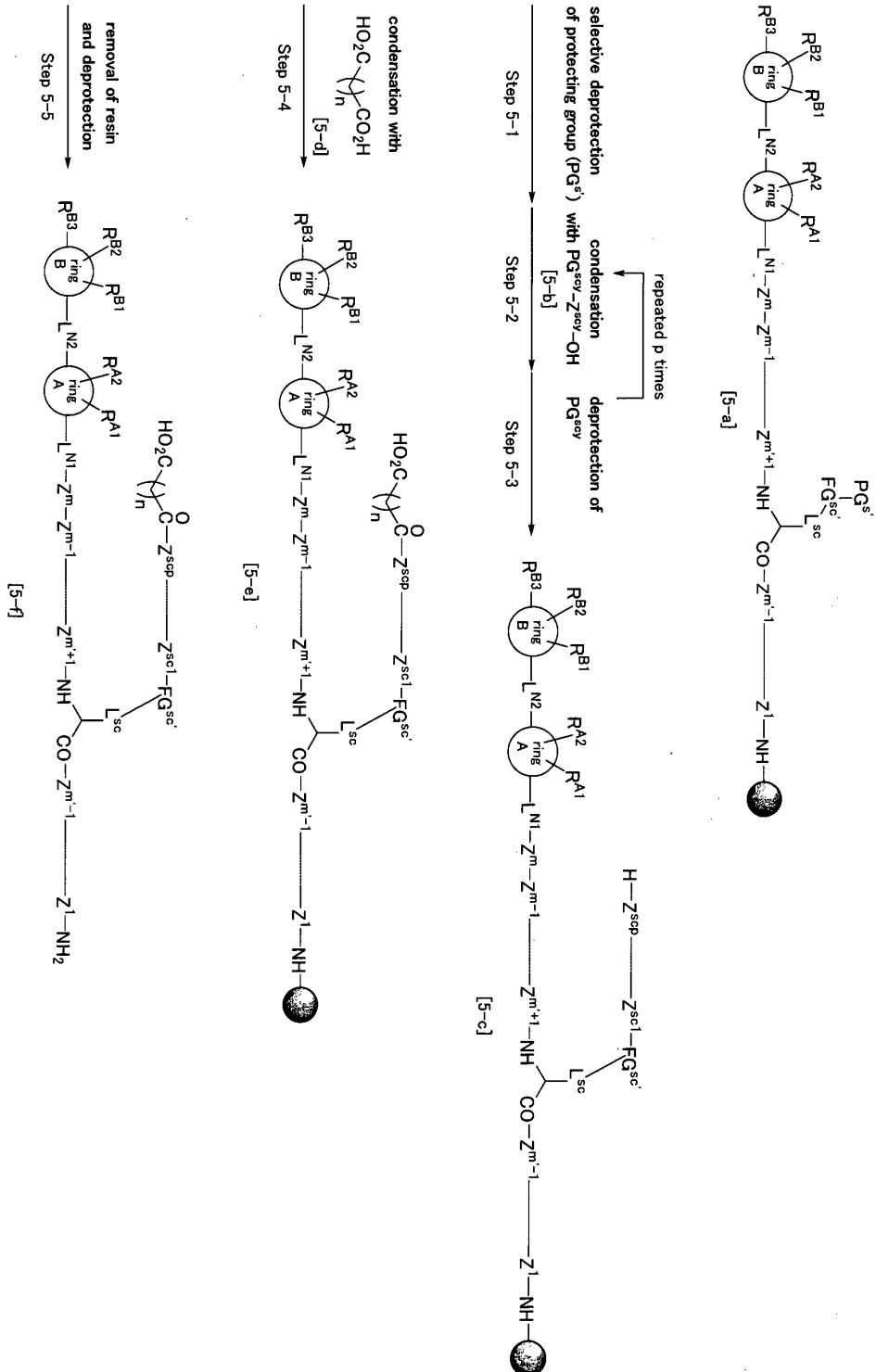
25 ポリペプチド部分を形成するアミノ酸において、そのアミノ酸の側鎖に官能基が存在する場合、該官能基がポリペプチドリンカーで置換されており、さらに、当該ポリペプチドリンカーのN末端アミノ酸のアミノが「カルボキシで置換されているC₁₋₂₀アルキルカルボニル」で置換されている化合物[5-f]を製造する方法(D法)

30 該化合物[5-f]は、以下に概略を示す固相合成によって製造することができる(スキーム5)。

ここで、当該ポリペプチドリンカーは、1~5個のアミノ酸からなる。

35 なお、スキーム5では、化合物[5-f]において、ポリペプチド部分のC末端アミノ酸からm'番目のアミノ酸の側鎖に官能基が存在し、該官能基がポリペプチドリンカーで置換されており、さらに、当該ポリペプチドリンカーのN末端アミノ酸のアミノが「カルボキシで置換されているC₁₋₂₀アルキルカルボニル」で置換されている化合物の製造方法を例示する。

スキーム 5



- (スキーム 5 中、
 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 L^{N1} 、 L^{N2} 、環 A、環 B、 $H-Z^x-O$
 H 、 x 、 m 、 m' 、 Z^x 、及び L^{Sc} は、前述の定義と同じである。
 $PG^{Sc'}$ は、前述のアミノ酸の側鎖に存在している官能基 ($FG^{Sc'}$) に対す
5 る保護基を示し、ここで、該保護基としては、例えば、アミノに対しては Dde 、 $ivDde$ 、 $Alloc$ 、 Mtt が挙げられ、
 $H-Z^{Scy}-OH$ は、官能基 ($FG^{Sc'}$) が置換されているポリペプチドリ
ンカーを形成するアミノ酸を示し、
 y は、1～ p の整数を示し、
10 p は、0～5 の整数を示し、
 PG^{Scy} は、アミノ酸 ($H-Z^{Scy}-OH$) のアミノを保護する脂溶性保護
基を示す。
 $FG^{Sc'}$ は、アミノ酸の側鎖に存在している官能基を示す。該官能基として
は、例えば、式 $-NH-$ (式 $-NH_2$)、式 $-COO-$ (式 $-COOH$) を挙
15 げることができる。なお、上記のスキーム 5 では、 $FG^{Sc'}$ が式 $-NH-$ (式 $-NH_2$) である場合を示す。
 n は、1～20 の整数を示す。)

- (1) [工程 5-1]
20 化合物 [5-a] おけるポリペプチド部分の C 末端アミノ酸から m' 番目
のアミノ酸の側鎖に存在している官能基の保護基 ($PG^{Sc'}$) を選択的に脱保
護する。
(2) [工程 5-2]
上記 (1) で得られる化合物に、脂溶性保護基 (PG^{Scy}) でアミノが保
25 護されたアミノ酸 (化合物 [5-b]) を反応させ、上記 (1) で得られる
化合物中の遊離官能基 ($FG^{Sc'}$) を、該化合物 [5-b] 中のカルボキシ
とアミド化反応させる。
(3) [工程 5-3]
脂溶性保護基 (PG^{Scy}) を脱保護する。
30 (4)
上記 (2) 及び (3) の工程を 1 回以上繰り返すことにより、ポリペプチ
ド部分の C 末端アミノ酸のカルボキシが樹脂に結合されており、該 C 末端ア
ミノ酸から m' 番目のアミノ酸の側鎖に存在する官能基がポリペプチドリ
ンカーで置換されており、さらに、当該ポリペプチドリンカーの N 末端アミノ
35 酸のアミノが遊離である化合物 [5-c] を製造することができる。
(5) [工程 5-4]
上記 (4) で得られる化合物 [5-c] に、アルカンジカルボン酸である
化合物 [5-d] を反応させ、化合物 [5-c] 中の遊離アミノを該化合物
[5-d] 中の 1 個のカルボキシとアミド化反応することにより、化合物 [5-
40 e] を製造することができる。
(6) [工程 5-5]
上記 (5) で得られる化合物 [5-e] に、酸を用いて樹脂との結合を切
断することで、化合物 [5-f] で表される本発明化合物を製造することが

できる。本工程で用いることができる酸としては、例えば、TFAを挙げる
ことができる。

また、この時、ポリペプチド部分を形成するアミノ酸においてその側鎖に保護されている官能基が存在する場合には、同時に当該官能基の保護基を脱

5 保護することができる。

このようにして得られる化合物〔5-f〕は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

10 なお、上記スキーム 5 に記載の方法において、原料化合物として用いられる化合物〔5-b〕及び化合物〔5-d〕は、自体公知の方法により製造、又は市販品の購入により入手することができる。また、化合物〔5-a〕は前述のスキーム 1 若しくはスキーム 2 に記載の方法、又はこれらに準ずる方法により製造することができる。

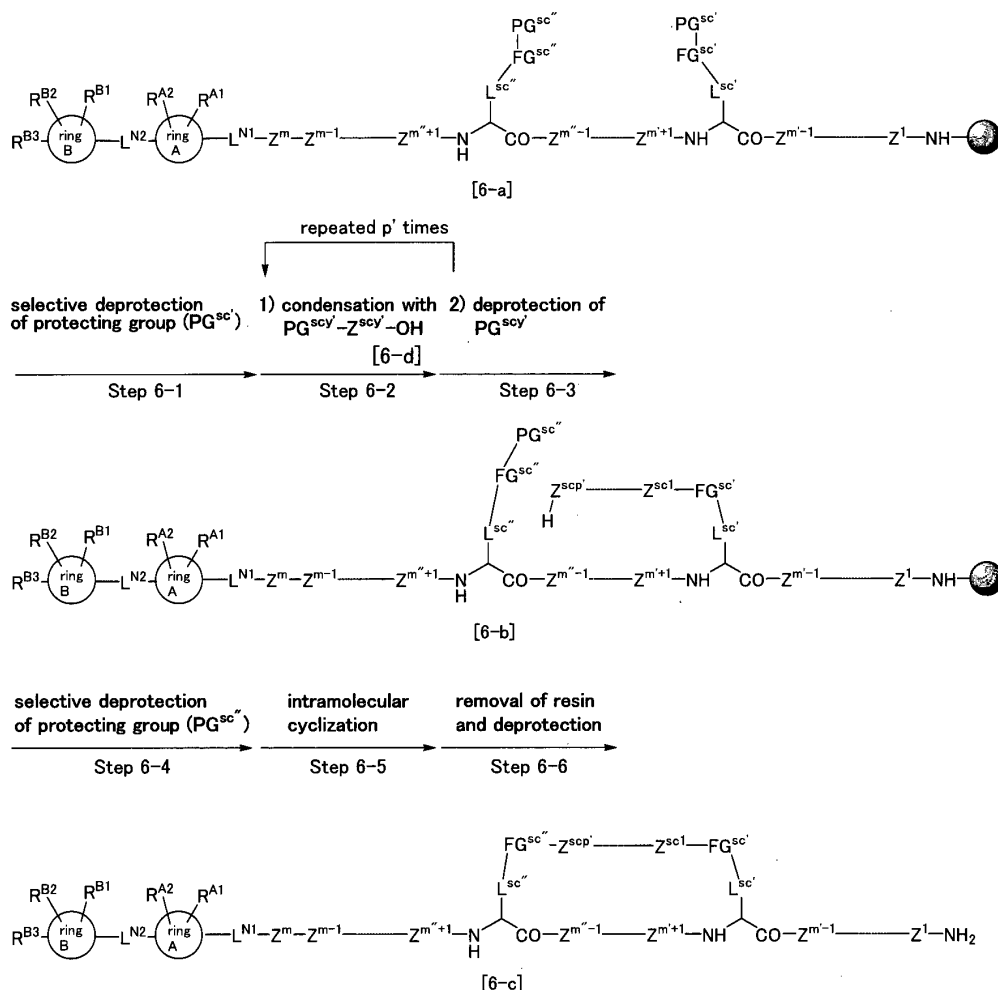
15 ポリペプチド部分を形成するアミノ酸の2つにおいて、それらのアミノ酸のそれぞれの側鎖に官能基が存在し、それぞれの官能基が同じポリペプチドリンカー（ $-Z^{sc1}-Z^{sc2}-\dots-Z^{scv}-$ ）で置換されていることで環を形成している化合物「6-c」を製造する方法（E法）

20 該化合物〔6-c〕は、例えば、以下に概略を示す固相合成によって製造することができる（スキーム6）。

ここで、当該ポリペプチドリンカーは、1～4個のアミノ酸からなる。

25 なお、スキーム 6 では、化合物 [6-a] において、ポリペプチド部分の C 末端アミノ酸から m' 番目及び m'' 番目のアミノ酸の側鎖にそれぞれ官能基が存在し、該官能基が同じポリペプチドリinkerで置換されていることで環を形成している化合物の製造方法を例示する。

スキーム 6



(スキーム 6 中、

- 5 R^{A1}、R^{A2}、R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}、L^{N1}、L^{N2}、環A、環B、H-Z^x-O
H、x、m、m'、Z^x、及びL^{sc}は、前述の定義と同じである。
m''は、2～15の整数を示し、ただし、「m' < m'' ≤ m」の関係であり、
化合物 [6-c] におけるポリペプチドリinker (-Z^{sc1}-Z^{sc2}-...-
Z^{sc'y}-)は、式 [I'] で表される化合物におけるL³ (ここで、該L³
10 は、Gly、β-Ala、又はGABAを示す。)に相当し、
y'は、1～p'の整数を示し、
p'は、1～4の整数を示す。
L^{sc'}及びL^{sc''}は、C₁₋₄アルカンジールを示す。
FG^{sc'}及びFG^{sc''}は、アミノ酸の側鎖に存在している官能基を示す。な
15 お、該官能基は、例えば、式-O- (式-OH)、式-S- (式-SH)、
式-NH- (式-NH₂)、式-C(=O)O- (式-C(=O)OH)、式
-C(=O)NH- (式-C(=O)NH₂)を示す。

$PG^{sc'}$ 及び $PG^{sc''}$ は、アミノ酸の側鎖に存在している官能基に対する保護基を示す。該官能基は、例えば、Dde、ivDde、Alloc、アリルである。）

5 (1) [工程 6-1]

化合物 [6-a] におけるポリペプチド部分の C 末端アミノ酸から m' 番目のアミノ酸の側鎖に存在している官能基の保護基 ($PG^{sc'}$) を選択的に脱保護する。

(2) [工程 6-2]

- 10 上記 (1) で得られる化合物に、脂溶性保護基 ($PG^{sc'y'}$) でアミノが保護されたアミノ酸 (化合物 [6-d]) を反応させ、上記 (1) で得られる化合物中の遊離官能基 ($FG^{sc'}$) を、脂溶性保護基でアミノが保護された該化合物 [6-d] 中のカルボキシとアミド化反応させる。

(3) [工程 6-3]

- 15 脂溶性保護基を脱保護する。

(4)

- 20 上記 (2) 及び (3) の工程を 1 回以上繰り返すことにより、ポリペプチド部分の C 末端アミノ酸から m' 番目のアミノ酸の側鎖に存在する官能基がポリペプチドリinkerで置換されており、さらに、当該ポリペプチドリinkerの N 末端アミノ酸のアミノが遊離であり、また、C 末端アミノ酸から m'' 番目のアミノ酸の側鎖に存在する官能基 ($FG^{sc''}$) が保護基 ($PG^{sc''}$) で保護されている化合物 [6-b] を製造することができる。

(5) [工程 6-4]

- 25 化合物 [6-b] におけるポリペプチド部分の C 末端アミノ酸から m'' 番目のアミノ酸の側鎖に存在している保護基 ($PG^{sc''}$) を選択的に脱保護する。

(6) [工程 6-5]

上記 (5) で得られる化合物中の「遊離官能基 ($FG^{sc''}$)」と「 $Z^{scD'}$ 」における遊離アミノと反応させ、分子内環化反応を行う。

30 (7) [工程 6-6]

上記 (6) で得られる化合物に、酸を用いて樹脂との結合を切断することで、化合物 [6-c] で表される本発明化合物を製造することができる。本工程で用いることができる酸としては、例えば、TFA を挙げることができる。

- 35 また、この時、ポリペプチド部分を形成するアミノ酸においてその側鎖に保護されている官能基が存在する場合には、同時に当該官能基の保護基を脱保護することができる。

- 40 このようにして得られる化合物 [6-c] は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

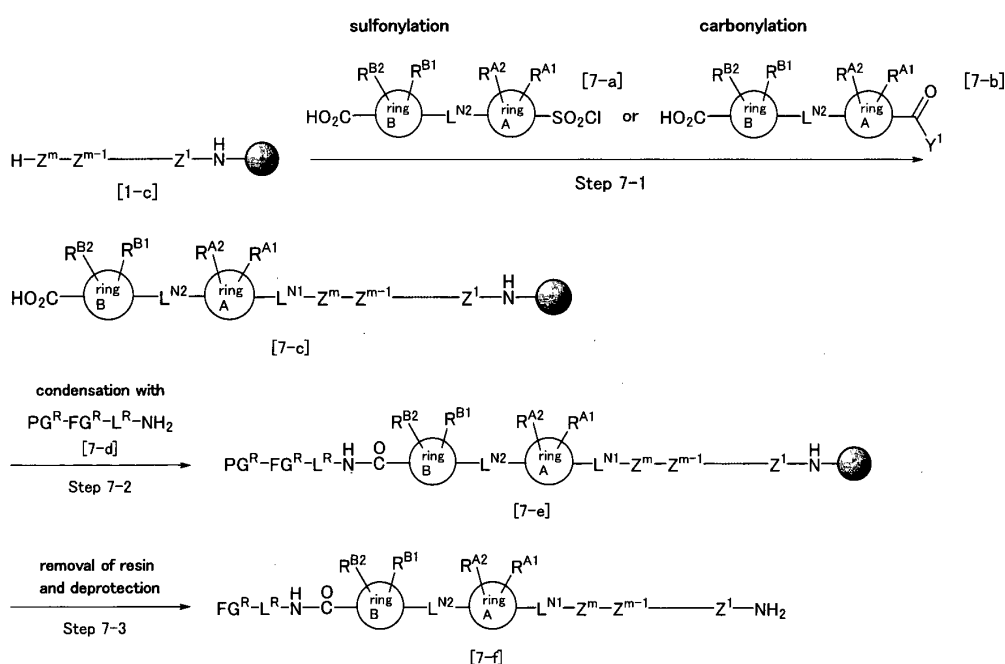
なお、上記スキーム 6 に記載の方法において、原料化合物として用いられる化合物 [6-d] は、自体公知の方法により製造、又は市販品の購入により入手することができる。また、化合物 [6-a] は前述のスキーム 1 若し

くはスキーム 2 に記載の方法、又はこれらに準ずる方法により製造することができる。

- 5 環 B 上に置換基「官能基で置換されているアルキルアミノカルボニル」を有する化合物 [7-f] を製造する方法 (F 法)

該化合物 [7-f] は、例えば、以下に概略を示す固相合成によって製造することができる (スキーム 7)。

10 スキーム 7



- (スキーム 7 中、
 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 、 L^{N1} 、 L^{N2} 、環 A、環 B、 $H-Z^x-OH$ 、 x
 15 m 、 Z^x 、及び Y^1 は、前述の定義と同じである。
 L^R は、 C_{1-4} アルカンジイルを示し、
 FG^R は、環 B 上に存在している置換基「アルキルアミノカルボニル ($L^R-NHC(=O)-$)」の「アルキル (L^R)」に置換している官能基を示し、
 20 例えば、式 $-O-$ (式 $-OH$)、式 $-S-$ (式 $-SH$)、式 $-NH-$ (式 $-NH_2$)、式 $-C(=O)O-$ (式 $-C(=O)OH$)、式 $-C(=O)NH-$ (式 $-C(=O)NH_2$) を挙げることができる。
 PG^R は、上記の官能基 (FG^R) の保護基を示し、該保護基としては、例えば、カルボキシに対しては tBu が、カルバモイルに対しては Trt が、ヒドロキシに対しては tBu が、チオール (スルファニル) に対しては tBu が、
 25 アミノに対しては Boc が挙げられる。なお、これらの保護基はいずれも酸で処理することで、脱保護することができる。)

(1) [工程 7-1]

- 化合物 [1-c] に対して、化合物 [7-a] 又は化合物 [7-b] を反応させることにより、化合物 [1-c] におけるポリペプチド部分の N 末端
5 アミノ酸の遊離アミノをスルホニル化又はアシル化することで、環 B 上にカルボキシを有する化合物 [7-c] を製造することができる。

(2) [工程 7-2]

- 化合物 [7-c] に対して、化合物 [7-d] を反応させることにより、
化合物 [7-c] 中のカルボキシと化合物 [7-d] 中のアミノとをアミド
10 化反応させることにより、化合物 [7-e] を製造することができる。

(3) [工程 7-3]

- 上記 (2) で得られる化合物 [7-e] に、酸を用いることで、樹脂との結合を切断し、同時に、環 B 上に存在している「官能基 (FG^R) で置換されているアルキルアミノカルボニル」の該官能基の保護基 (PG^R) を脱保護
15 し、化合物 [7-f] で表される本発明化合物を製造することができる。本工程で用いることができる酸としては、例えば、TFA を挙げることができる。また、この時、ポリペプチド部分を形成するアミノ酸においてその側鎖に保護されている官能基が存在する場合には、同時に当該官能基の保護基を脱保護することができる。

- 20 このようにして得られる化合物 [7-f] は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

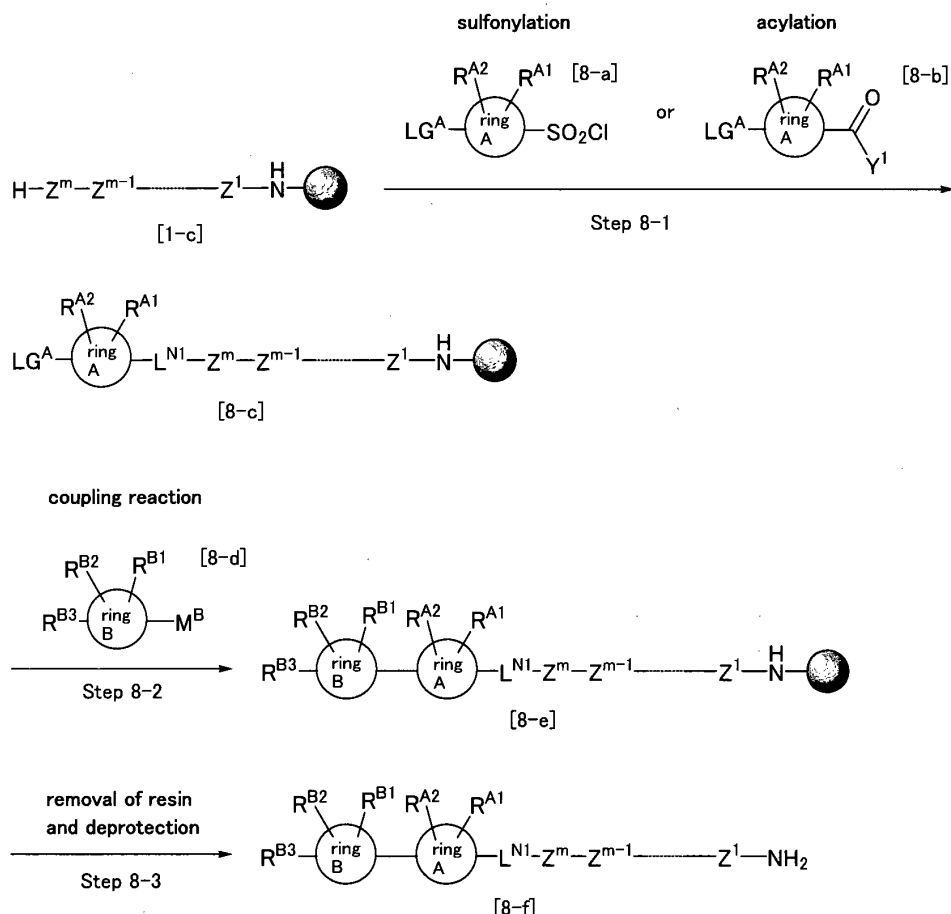
- なお、上記スキーム 7 に記載の方法において、原料化合物として用いられる化合物 [7-a]、化合物 [7-b]、及び化合物 [7-d] は、自体公
25 知の方法により製造、又は市販品の購入により入手することができる。また、化合物 [1-c] は前述のスキーム 1 に記載の方法又はこれらに準ずる方法により製造することができる。

環 A が環 B で直接置換されている化合物 [8-f] を製造する方法 (G 法)

30

該化合物 [8-f] は、例えば、以下に概略を示す固相合成によって製造することができる (スキーム 8)。

スキーム 8



- (スキーム 8 中、
- 5 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 L^{N1} 、環 A、環 B、 $H-Z^x-OH$ 、 x 、 m 、 Z^x 、及び Y^1 は、前述の定義と同じである。

- 10 LG^A は、脱離基を示し、該脱離基としては、例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ハロ C_{1-6} アルキルスルホニルオキシを挙げることができ、 M^B は、ボロン酸、ボロン酸エステル、アルキルスズ、アルキルシラン、又はアルコキシシランを示す。)

(1) [工程 8-1]

- 15 化合物 [1-c] に対して、化合物 [8-a] 又は化合物 [8-b] を反応させることにより、化合物 [1-c] におけるポリペプチド部分の N 末端アミノ酸の遊離アミノをスルホニル化又はアシル化することで、化合物 [8-c] を製造することができる。

(2) [工程 8-2]

化合物 [8-c] を、金属触媒及び塩基の存在下、化合物 [8-d] とカップリング反応させることにより、環 A が環 B で直接置換されている化合物

- 5 [8-e]を製造することができる。該金属触媒としては、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、酢酸パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウムを挙げることができる。該塩基としては、例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の金属炭酸塩、リン酸カリウム、フッ化セシウム、フッ化カリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリドを挙げることができる。

(3) [工程8-3]

- 10 上記(2)で得られる化合物[8-e]に、酸を用いて樹脂との結合を切断することで、化合物[8-f]で表される本発明化合物を製造することができる。本工程で用いることができる酸としては、例えば、TFAを挙げることができる。

また、この時、ポリペプチド部分を形成するアミノ酸においてその側鎖に保護されている官能基が存在する場合には、同時に当該官能基の保護基を脱保護することができる。

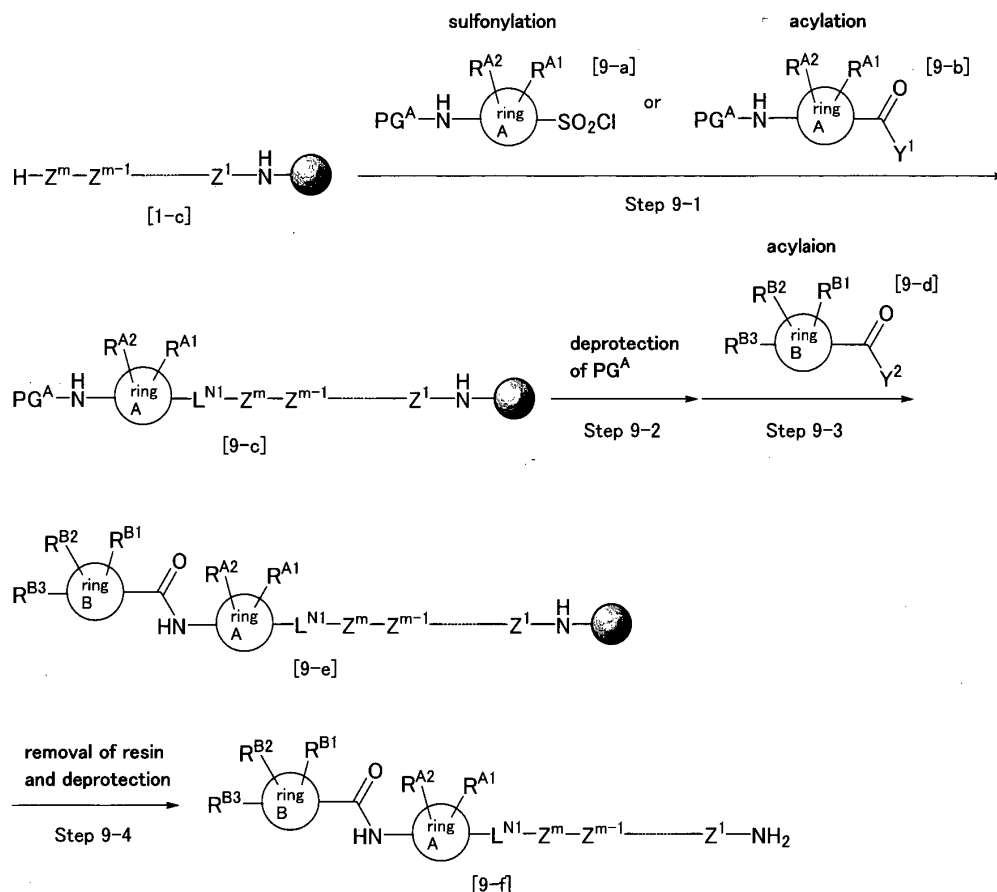
- 15 このようにして得られる化合物[8-f]は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

- 20 なお、上記スキーム8に記載の方法において、原料化合物として用いられる化合物[8-a]、化合物[8-b]、及び化合物[8-d]は、自体公知の方法により製造、又は市販品の購入により入手することができる。また、化合物[1-c]は前述のスキーム1に記載の方法又はこれらに準ずる方法により製造することができる。

- 25 環A上に置換基「アリールカルボニルアミノ（式 環B-C(=O)NH-）を有する化合物[9-f]を製造する方法（H法）

該化合物[9-f]は、例えば、以下に概略を示す固相合成によって製造することができる（スキーム9）。

スキーム 9



(スキーム 9 中、

- 5 $\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $\text{R}^{\text{B}2}$ 、 $\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $\text{L}^{\text{N}1}$ 、環 A、環 B、 $\text{H}-\text{Z}^x-\text{OH}$ 、 x 、 m 、 Z^x 、及び Y^1 は、前述の定義と同じである。

 Y^2 は、ヒドロキシ又は塩素原子を示し、 PG^A は、環 A 上に存在するアミノを保護する脂溶性保護基を示し、

ここで、該脂溶性保護基としては、例えば、 Fmoc を挙げることができる。
 10 。)

(1) [工程 9-1]

- スキーム 8 の工程 8-1 と同様に、化合物 [1-c] に対して、化合物 [9-a] 又は化合物 [9-b] を反応させることにより、化合物 [1-c] におけるポリペプチド部分の N 末端アミノ酸の遊離アミノをスルホニル化又はアシル化することで、化合物 [9-c] を製造することができる。

(2) [工程 9-2]

上記 (1) で得られる化合物 [9-c] 中の脂溶性保護基 (PG^A) を脱保護する。

(3) [工程 9-3]

上記(2)で得られる化合物に、化合物[9-d]を反応させ、上記(2)で得られる化合物中の遊離アミノと該化合物[9-d]中のカルボキシとをアミド化(アシル化)反応させることにより、化合物[9-e]を製造することができる。

(4) [工程 9-4]

上記(3)で得られる化合物[9-e]に、酸を用いて樹脂との結合を切断することで、化合物[9-f]で表される本発明化合物を製造することができる。本工程で用いることができる酸としては、例えば、TFAを挙げることができる。

また、この時、ポリペプチド部分を形成するアミノ酸においてその側鎖に保護されている官能基が存在する場合には、同時に当該官能基の保護基を脱保護することができる。

このようにして得られる化合物[9-f]は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

なお、上記スキーム9に記載の方法において、原料化合物として用いられる化合物[9-a]、化合物[9-b]、及び化合物[9-d]は、自体公知の方法により製造、又は市販品の購入により入手することができる。また、化合物[1-c]は前述のスキーム1に記載の方法又はこれらに準ずる方法により製造することができる。

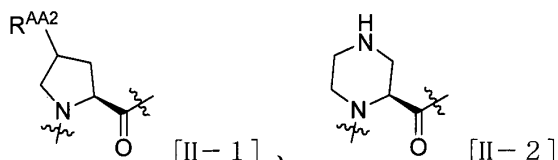
前述のスキーム1~9に示す、本発明に係る化合物[I']の製造方法において、アミノ酸としては全てのアミノ酸を用いることができ、例えば、天然タンパク原性L-アミノ酸である、GlyやAla、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、His、Trp、Tyr、Ser、Thr、Met、Cys、Asp、Glu、Asn、Gln、Lys、Argを挙げることができる。

また、本製造方法においては、天然非タンパク原性アミノ酸や、上記天然タンパク原性L-アミノ酸のD体をはじめとする非天然アミノ酸を使用することもできる。

ここで、本製造方法において使用できる非天然アミノ酸としては、例えば、以下が挙げられる。

- ・(d)-Pro、(d)-Ser、(d)-Thr、(d)-Asp、(d)-Glu、(d)-Arg、(d)-Lys
- ・ β -homopro
- ・ β -Ala、GABA、Ape、AcP
- ・(N-Me)Ala、(N-Me)Val、(N-Me)Leu、(N-Me)Ile、(N-Me)Phe、(N-Me)Tyr、(N-Me)Ser、(N-Me)Asp、(N-Me)Glu

・下記式 [II-1] 又は式 [II-2]



で表される基（ここで、 R^{AA2} は、ヒドロキシ又はアミノである）

5

・ 前述の表 1 及び表 2 に記載のアミノ酸

脂溶性保護基としては、例えば、9-フルオレニルメトキシカルボニル（Fmoc）、tert-ブチルオキシカルボニル（Boc）、ベンジル（Bn）、アリル（Allyl）、アリルオキシカルボニル（Alloc）、アセチル（Ac）等のカーボネート系、アミド系、又はアルキル系の保護基を挙げる事ができる。アミノ酸に脂溶性保護基を導入するには、例えばFmocを導入する場合には、9-フルオレニルメチル-N-スクシニジルカーボネートと炭酸水素ナトリウムを加えて反応を行うことにより導入できる。

15 反応は0～50℃、好ましくは室温で、約1～5時間程度行うのが良い。

脂溶性保護基で保護したアミノ酸としては、市販のものを使用することもできる。例えば、Fmoc-Ser-OH、Fmoc-Asn-OH、Fmoc-Val-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Tyr-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-Lys-OH、Fmoc-Arg-OH、Fmoc-His-OH、Fmoc-Asp-OH、Fmoc-Glu-OH、Fmoc-Gln-OH、Fmoc-Thr-OH、Fmoc-Cys-OH、Fmoc-Met-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Trp-OH、Fmoc-Pro-OHを挙げる事ができる。

25 また、脂溶性保護基で保護したアミノ酸であって、側鎖に保護基を導入したものとして、例えば、Fmoc-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Asn(Trt)-OH、Fmoc-Asp(OtBu)-OH、Fmoc-Cys(tBu)-OH、Fmoc-Glu(OtBu)-OH、Fmoc-Gln(Trt)-OH、Fmoc-His(Trt)-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-Trp(Boc)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OHを挙げる事ができる。

30 樹脂（レジン）としては、通常、固相合成で使用する樹脂であればよく、例えば、塩素原子で官能化された2-クロロトリチルクロリド樹脂、Wang樹脂、HMPA-PEGA樹脂、アミノで官能化されたAmino-PEGA樹脂を用いることができる。

ペプチドC末端のアミド体を得る方法としては、アミド体合成用樹脂を用いて固相合成するのがよい。例えば、Rink-Amide-AM樹脂、SAL-PEG樹脂、SAL-MBHA樹脂、Rink-Amide-PEG

A樹脂を用いることができる。これらの樹脂とペプチドを酸で切断することにより、ペプチドC末端のアミド体を得ることができる。

- 脂溶性保護基でアミノが保護されたアミノ酸と樹脂の結合は、例えば、ヒドロキシを有する樹脂や塩素原子で官能化された樹脂を使用する場合には、
5 アミノ酸のカルボキシを樹脂にエステル結合させることにより、結合することができる。

また、アミノで官能化された樹脂を使用する場合には、アミノ酸のカルボキシを樹脂にアミド結合させることにより、結合することができる。

- 2-クロロトリチルクロリド樹脂を用いる場合、ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA)、トリエチルアミン、ピリジン、2, 4, 6-コリジン等の塩基を用いることでエステル化を行うことができる。

- ヒドロキシを有する樹脂を用いる場合、エステル化触媒として、例えば、1-(メシチレン-2-スルホニル)-3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール (MSNT)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) 等の公知の脱水縮合剤を用いることができる。
15 アミノ酸と脱水縮合剤との使用割合は、前者1当量に対して、後者が、通常1~10当量、好ましくは2~5当量である。

- エステル化反応は、例えば、固相カラムに樹脂を入れ、この樹脂を溶媒で洗浄し、その後アミノ酸の溶液を加えることにより行うのが好ましい。洗浄用溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジメチルホルムアミド (DMF)、2-プロパノール、ジクロロメタン等を挙げることができる。アミノ酸を溶解する溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジメチルスルホキシド (DMSO)、DMF、ジクロロメタン等を挙げることができる。エステル化反応は0~50℃、好ましくは室温で、約10分~30時間程度、好ましくは
25 15分~24時間程度行うのが良い。

この時、固相上の未反応のヒドロキシを、無水酢酸等を用いてアセチル化してキャッピングすることも好ましい。

- 脂溶性保護基の脱離は、例えば、塩基で処理することにより行うことができる。塩基としては、例えば、ピペリジン、モルホリン等を挙げることができる。その際、溶媒の存在下で行うのが好ましい。溶媒としては、例えば、DMF、DMSO、メタノール等を挙げることができる。

遊離したアミノと、脂溶性保護基でアミノが保護された任意のアミノ酸のカルボキシとのアミド化反応は、活性化剤及び溶媒の存在下行うのが好ましい。

- 活性化剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (WSC/HCl)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、カルボニルジイミダゾール (CDI)、ジエチルシアノホスホネート (DEPC)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリスピロリジノホスホニウム (DIPCI)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、ヒドロキシスクシンイミド (HOSu)、ジメチルアミノピリジン (DMAP)、1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリア
40

- ゴール (H O A t)、ヒドロキシフタルイミド (H O P h t)、ペンタフル
 オロフェノール (P f p - O H)、2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 -
 イル) - 1, 1, 3, 3, - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフ
 5 ェート (H B T U)、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 5 - クロ
 ロ - 1 H - ベンゾトリアゾリウム 3 - オキド ヘキサフルオロホスフエー
 ト (H C T U)、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1,
 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスホネート (H A T U)
)、O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウ
 10 ロニウムテトラフルオロボレート (T B T U)、3, 4 - ジヒドロ - 3 - ヒ
 ドロジ - 4 - オキサ - 1, 2, 3 - ベンゾトリアジン (D h b t)、N - [
 1 - (シアノ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチ
 ルアミノ (モルホリノ)] ウロニウムヘキサフルオロホスフエート (C O M
 U)、シアノ (ヒドロキシイミノ) 酢酸エチル (O x y m a) 等を挙げること
 ができる。
- 15 活性化剤の使用量は、脂溶性の保護基でアミノが保護された任意のアミノ
 酸に対して、1 ~ 20 当量、好ましくは 1 ~ 10 当量、さらに好ましくは、
 1 ~ 5 当量とするのが好ましい。
- 溶媒としては、例えば、DMF、DMSO、ジクロロメタン等を挙げること
 ができる。反応は 0 ~ 50 °C、好ましくは室温で、約 10 分 ~ 30 時間程
 20 度、好ましくは 15 分 ~ 2 時間程度行うのが良い。
- 樹脂からペプチド鎖を切断する場合には、酸による処理で行うことができ
 る。酸としては、例えば、トリフルオロ酢酸 (T F A)、フッ化水素 (H F)
) を挙げることができる。脱樹脂反応は 0 ~ 50 °C、好ましくは室温で、約
 10 分 ~ 10 時間程度、好ましくは 30 分 ~ 4 時間程度行うのが良い。
- 25 本発明は、以下の実施例、参考例、及び試験例によってさらに詳しく説明
 されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また、本発明の範囲を
 逸脱しない範囲で変化させてもよい。
- 本明細書中の略号を以下に示す。
- A P C I : 大気圧化学イオン化法
- 30 A r g (P b f) : N^ω - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチルジヒドロベン
 ゴフランスルホニルアルギニン
- B u : ブチル
- B u O H : ブタノール
- D d e : 1 - (4, 4 - ジメチル - 2, 6 - ジオキソシクロヘキシリデン)
 35 - 3 - エチル
- D M S O - d₆ : 6 重水素化ジメチルスルホキシド
- E L S D : 蒸発光散乱検出器
- E S I : エレクトロスプレーイオン化法
- H P L C : 高速液体クロマトグラフィー
- 40 i v D d e : 1 - (4, 4 - ジメチル - 2, 6 - ジオキソシクロヘキシリデ
 ン) - 3 - メチルブチル
- L C M S : 液体クロマトグラフィー質量分析法
- N M P : 1 - メチル - 2 - ピロリドン

Trt: トリチル

UV: 紫外線

本明細書中で、「室温」とは、特に断りが無い限り、20～30℃を指す。

- 5 「氷冷下」とは、特に断りが無い限り、0～5℃を指す。

本明細書中で、カラムクロマトグラフィーを使用して精製した際の「シリカゲルカートリッジ」には、バイオタージ社製Biotage（登録商標）SNAP Ultra又はビュッヒ社製REVELERIS（登録商標）Silica 40 μmを使用した。

- 10 逆相カラムクロマトグラフィーを使用した精製（以下、分取LCMSと記載する場合もある）は下記2条件より適宜選択し、精製を行った。

分取装置: Agilent社 Agilent 1260 Infinity及びAgilent 6130（イオン化法: Electron Spray Ionization: ESI）、ELSD検出器が付属する場合は
15 Agilent 385-ELSDを用いた。

溶媒: A液; 0.1%ギ酸含有水、B液; 0.1%ギ酸含有アセトニトリル
流速: 50 mL/min

カラムは以下のいずれかを用いた。

- 20 Waters XBridge Prep C18、5 μm、30×50 mm

Waters XSelect CSH C18、5 μm、30×50 mm
（分取条件A）

0.0-0.5分（A液/B液=90/10）

0.5-7.5分（A液/B液=90/10～20/80）

- 25 7.5-7.95分（A液/B液=20/80）

7.95-8.0分（A液/B液=20/80～5/95）

8.0-9.0分（A液/B液=5/95）

（分取条件B）

0.0-0.5分（A液/B液=95/5）

- 30 0.5-7.5分（A液/B液=95/5～50/50）

7.5-7.95分（A液/B液=50/50）

7.95-8.0分（A液/B液=50/50～5/95）

8.0-9.0分（A液/B液=5/95）

本明細書中記載の各機器データは以下の機器で測定した。

- 35 マイクロウェーブ反応装置: Initiator (Biotage AB)

NMRスペクトル: [1H-NMR] 600 MHz: JNM-ECA600

（日本電子）、400 MHz: AVANCE III HD 400 (BRUKER)

- 40 本明細書中の高速液体クロマトグラフィーマススペクトル (LCMS) 及び保持時間 (RT) は、以下に示す条件で測定した。

測定機器: Shimadzu社 LCMS-2010EV

カラム: Shimadzu XR-ODS、2.2 μm、2.0×30 mm

イオン化法: ESI/APCI dual source

溶媒：A液；0.1%ギ酸含有水、B液；0.1%ギ酸含有アセトニトリル
 流速：0.6 mL/min、検出法：UV 210 nm、254 nm

(分析条件A)

0. 0-1. 0分 (A液/B液=90/10~60/40)
 5 1. 0-2. 0分 (A液/B液=60/40~1/99)
 2. 0-2. 6分 (A液/B液=1/99)

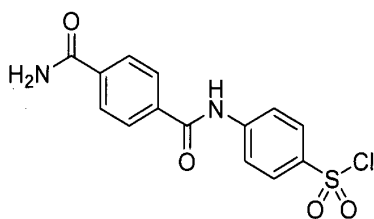
(分析条件B)

0. 0-0. 5分 (A液/B液=90/10)
 0. 5-1. 5分 (A液/B液=90/10~70/30)
 10 1. 5-2. 5分 (A液/B液=70/30~1/99)
 2. 5-5. 0分 (A液/B液=1/99)

製造例、参考例、及び実施例中の化合物名は、「ACD/Name 2019.1.2 (ACDL abs 2019.1.2, Advanced Chemistry Development Inc.)」により、命名した。

15

参考例1 4-(4-カルバモイルベンズアミド)ベンゼンスルホニルクロリド

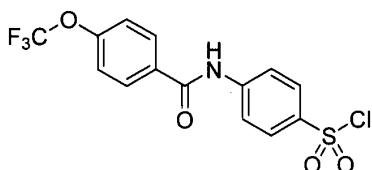


- 4-カルバモイル安息香酸 (150 g) のDMF (180 mL) 溶液に、WSC一塩酸塩 (209 g)、HOBt一水和物 (167 g) 及びDIPEA (380 mL) を加えた。室温で5分
 20 間攪拌後、アニリン (99 mL) を加え、室温で72時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体をろ取してN-フェニルテレフタルアミド (147 g) を黄色アモルファスとして得た。

- 得られたN-フェニルテレフタルアミドにクロロスルホン酸 (407 mL) を加え、60℃で1時間加熱攪拌した。反応混合物を氷冷後、氷水に加えた。析出した固体をろ取して、水で洗浄後、乾燥し、標題化合物 (198 g) を淡黄色固体として得た。

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.54 (bs, 1 H), 7.62 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 7.79 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 7.96-8.09 (m, 4 H), 8.14 (bs, 1 H), 10.46 (s, 1 H)
 30

参考例2 4-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド)ベンゼンスルホニルクロリド

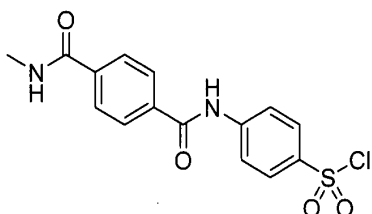


参考例 1 と同様の手法を用いて、対応する原料から標題化合物を黄色固体として得た。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.52 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.58 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.72 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 8.08 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 10.42 (s, 1 H)

参考例 3 4-(4-(メチルカルバモイル)ベンズアミド)ベンゼンスルホニルクロリド

10

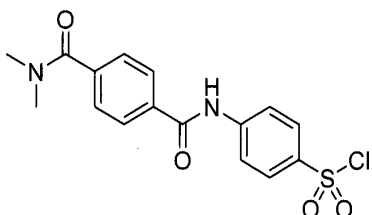


参考例 1 と同様の手法を用いて、対応する原料から標題化合物を灰色固体として得た。

- 15 ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.81 (d, $J=4.1$ Hz, 3 H), 7.57-7.61 (m, 2 H), 7.72-7.78 (m, 2 H), 7.96 (d, $J=8.7$ Hz, 2 H), 8.03 (d, $J=8.7$ Hz, 2 H), 8.62 (q, $J=4.1$, 1 H), 10.42 (s, 1 H)

参考例 4 4-(4-(ジメチルカルバモイル)ベンズアミド)ベンゼンスルホニルクロリド

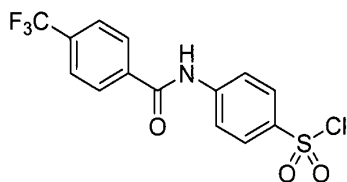
20



参考例 1 と同様の手法を用いて、対応する原料から標題化合物を茶色固体として得た。

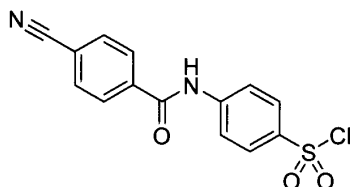
- 25 ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.91 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 7.54 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.58 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.74 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 8.01 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 10.41 (s, 1 H)

参考例 5 4-(4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ベンゼンスルホニルクロリド



- 5 参考例 1 と同様の手法を用いて、対応する原料から標題化合物を白色固体として得た。
 ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3 -d) δ ppm 7.81 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 7.93 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 8.01 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 8.08 (d, $J=8.1$ Hz, 3 H)

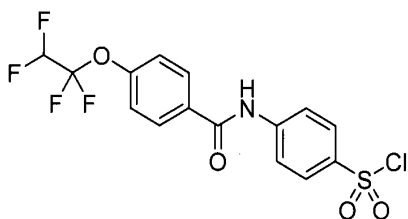
10 参考例 6 4-(4-シアノベンズアミド)ベンゼンスルホニルクロリド



参考例 1 と同様の手法を用いて、対応する原料から標題化合物を淡褐色固体として得た。

- 15 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.58 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.74 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.99 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 8.01 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 10.42 (s, 1 H)

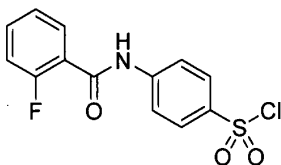
20 参考例 7 4-(4-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンズアミド)ベンゼンスルホニルクロリド



参考例 1 と同様の手法を用いて、対応する原料から標題化合物を黄色固体として得た。

- 25 ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3 -d) δ ppm 5.95 (tt, $J=53.2$ Hz, 2.8 Hz, 1 H), 7.37 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.92 (d, $J=7.2$ Hz, 2 H), 7.94 (d, $J=7.2$ Hz, 2 H), 8.05 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 8.12 (s, 1 H)

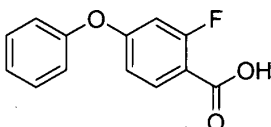
参考例 8 4-(2-フルオロベンズアミド)ベンゼンスルホニルクロリド



参考例 1 と同様の手法を用いて、対応する原料から標題化合物を白色固体として得た。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3 -d) δ ppm 7.20-7.27 (m, 1 H), 7.37 (dd, $J=7.6$ Hz, 7.6 Hz, 1 H), 7.56-7.63 (m, 1 H), 7.95 (d, $J=9.1$ Hz, 2 H), 8.06 (d, $J=9.1$ Hz, 2 H), 8.20 (td, $J=8.0$ Hz, 1.8 Hz, 1 H), 8.75 (d, $J=16.9$ Hz, 1 H)

10 参考例 9 2-フルオロ-4-フェノキシ安息香酸

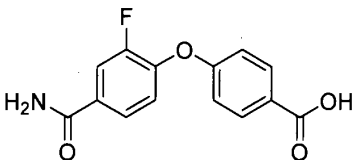


- 15 2, 4-ジフルオロベンズアルデヒド (250 mg) 及びフェノール (199 mg) の DMF (10 mL) 溶液に、炭酸カリウム (535 mg) を加え、120℃で4時間加熱撹拌した。室温まで放冷後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮して、2-フルオロ-4-フェノキシベンズアルデヒドを得た。

- 20 得られた2-フルオロ-4-フェノキシベンズアルデヒドをテトラヒドロフラン (5 mL) 及び水 (5 mL) に溶解し、リン酸二水素ナトリウム (844 mg)、2-メチル-2-ブテン (1.49 mL) 及び亜塩素酸ナトリウム (636 mg) を加え、室温で3時間撹拌した。反応液にクロロホルムを加え、水で洗浄した。有機層を Phase separatorに通し、減圧下濃縮して標題化合物 (182 mg) を白色固体として得た。

- 25 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6.75-6.92 (m, 2 H), 7.17 (d, $J=7.5$ Hz, 2 H), 7.24-7.33 (m, 1 H), 7.43-7.55 (m, 2 H), 7.83-7.97 (m, 1 H), 13.0 (br s, 1 H)

参考例 10 4-(4-カルバモイル-2-フルオロフェノキシ)安息香酸

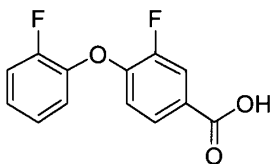


30

参考例 9 と同様の手法を用いて、対応する原料から標題化合物を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.12 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H), 7.40 (t, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.53 (br s, 1 H), 7.82 (t, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.90–8.00 (m, 2 H), 8.07 (br s, 1 H), 9.95 (s, 1 H)

5 参考例 1 1 3-フルオロ-4-(2-フルオロフェノキシ)安息香酸

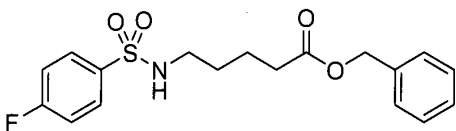
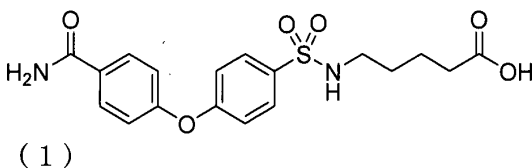


参考例 9 と同様の手法を用いて、対応する原料から標題化合物を白色固体として得た。

10 ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 6.89 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.10–7.25 (m, 4H), 7.80 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J=11.3$ Hz, 1 H)

参考例 1 2 5-((4-(4-カルバモイルフェノキシ)フェニル)スルホンアミド)ペンタン酸

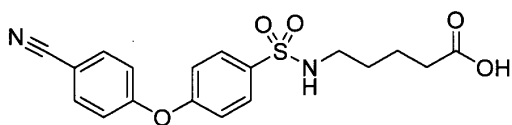
15



20 ベンジル 5-アミノペンタノエート・トシル酸塩 (1.48 g) のクロロホルム (20 mL) 溶液に、氷冷下にてトリエチルアミン (2.3 mL) 及び4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (800 mg) を加え、氷冷下で1時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層をPhase separatorに通し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、ヘキサン:酢酸エチル= 25 80:20~50:50) にて精製し、ベンジル 5-((4-フルオロフェニル)スルホンアミド)ペンタノエート (1.24 g) を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.46–1.56 (m, 2 H), 1.58–1.68 (m, 2 H), 2.33 (t, $J=7.0$ Hz, 2 H), 2.96 (q, $J=6.5$ Hz, 2 H), 4.40–4.47 (m, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 7.18 (t, $J=8.2$ Hz, 2 H), 7.31–7.39 (m, 5 H), 7.86 (dd, $J=7.6$ Hz, 5.3 Hz, 2 H)

30 (2)



上記 (1) で得られたベンジル 5-((4-フルオロフェニル)スルホンアミド)ペンタノエート (500 mg) の DMF (13 mL) 溶液に、4-ヒドロキシベンゾニトリル (179 mg) 及び炭酸カリウム (567 mg) を加え、マイクロウェーブ照射下、180℃で1時間撹拌した。反応液を放冷後、反応混合物に酢酸エチルと水を加えて分液した。水層を酢酸エチルで洗浄後、1M塩酸水溶液にて pH 1 に調整し、酢酸エチル/トルエンの混合溶媒にて抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮して、5-((4-(4-シアノフェノキシ)フェニル)スルホンアミド)ペンタン酸 (285 mg) を白色固体として得た。

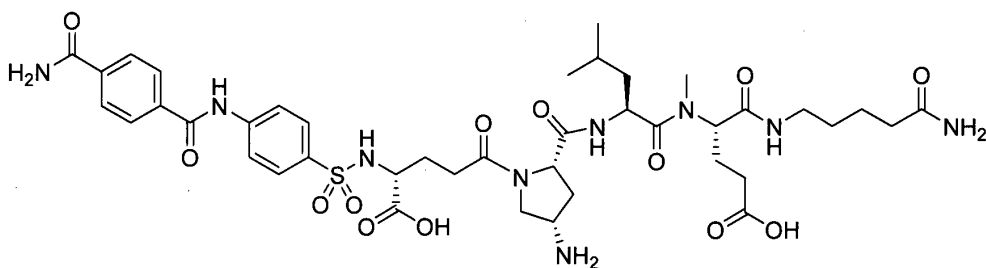
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.32-1.49 (m, 4 H), 2.10-2.17 (m, 2 H), 2.69-2.78 (m, 2 H), 7.23-7.31 (m, 2 H), 7.43 (t, J=8.7 Hz, 2 H), 7.59-7.66 (m, 1 H), 7.81-7.87 (m, 3 H), 7.91 (d, J=8.3 Hz, 1 H)

(3)

上記 (2) で得られた 5-((4-(4-シアノフェノキシ)フェニル)スルホンアミド)ペンタン酸 (100 mg) の DMSO (2 mL) 溶液に、炭酸カリウム (81 mg) 及び 30% 過酸化水素水 (0.15 mL) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応終了後、チオ硫酸ナトリウム水溶液及び 1M 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物 (89 mg) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.32-1.50 (m, 4 H), 2.10-2.18 (m, 2 H), 2.69-2.78 (m, 2 H), 7.16 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.34 (br s, 1 H), 7.43 (t, J=8.6 Hz, 2 H), 7.52-7.58 (m, 1 H), 7.59-7.66 (m, 1 H), 7.86-7.79 (m, 3 H), 7.96 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 12.0 (br s, 1 H)

実施例 1 化合物番号 1 である化合物 (*N*-[4-(4-carbamoylbenzamido)benzene-1-sulfonyl]-D-γ-glutamyl-(4*S*)-4-amino-L-prolyl-L-leucyl-*N*-(5-amino-5-oxopentyl)-*N*²-methyl-L-α-glutamine) の合成



(1)

Fmoc-Rink Amide AM resin (0.10 mmol) をピペリジンのDMF溶液（濃度：40%、1.6 mL）で3分間処理した後、ピペリジンのDMF溶液（濃度：20%、1.6 mL）で12分間処理して樹脂のFmocを脱保護した。続いて、Fmoc-Ape-OH (0.40 mmol) のDMF (0.8 mL) 溶液、COMU (0.40 mmol) 及びOxyma (0.40 mmol) のDMF (0.8 mL) 溶液、DIPEA (0.80 mmol) のNMP (0.4 mL) 溶液を加え、室温で40分間振盪し、Ape残基を導入した。同様にFmocの脱保護と縮合を繰り返し、具体的には、順次、Fmoc-(N-Me)Glu(OtBu)-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-(2S, 4S)-(4-NHBoc)Pro-OH、Fmoc-(d)-Glu-OtBuを縮合し、得られた樹脂のN末端Fmocを上記と同様の方法でピペリジン/DMF処理によって脱保護することで、ペプチドが結合した状態にある樹脂H- γ -(d)-Glu(OtBu)-(2S, 4S)-(4-NHBoc)Pro-Leu-(N-Me)Glu(OtBu)-Ape-Rink Amide AM resinを合成した。

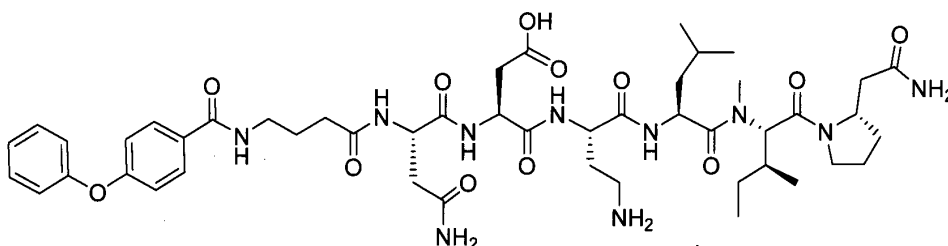
(2)

上記(1)で得られた樹脂に、参考例1で得られた4-(4-カルバモイルベンズアミド)ベンゼンスルホニルクロリド (0.30 mmol)、DIPEA (0.60 mmol) のDMF (3 mL) 溶液を加え、室温で1時間振盪した。反応終了後、DMF (3 mL×3回) 及びクロロホルム (3 mL×3回) で得られた樹脂を洗浄した。

(3)

上記(2)で得られた樹脂に、TFA:水:トリイソプロピルシラン (92.5:2.5:5、4 mL) を加え、室温で1.5時間振盪し、樹脂をろ過で除いた。ろ液に冷却したジエチルエーテルを加え、析出した白色粉末を遠心分離により沈殿させ、デカンテーションによりジエチルエーテルを除く操作を3回繰り返し、ペプチドの粗体を得た。得られた粗体について、分取LCMS（分取条件B）で精製を行った。溶出液は試験管にて分画し、目的物を含む溶出画分を集めて凍結乾燥することで、標題化合物 (46 mg) を白色粉末として得た。

実施例2 化合物番号106である化合物 (N^2 -[4-(4-phenoxybenzamido)butanoyl]-L-asparaginyl-N-[(2S)-4-amino-1-({(2S)-1-[(2S,3S)-1-[(2S)-2-(2-amino-2-oxoethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxopentan-2-yl}(methyl)amino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl}amino)-1-oxobutan-2-yl]-L- α -asparagine) の合成



(1)

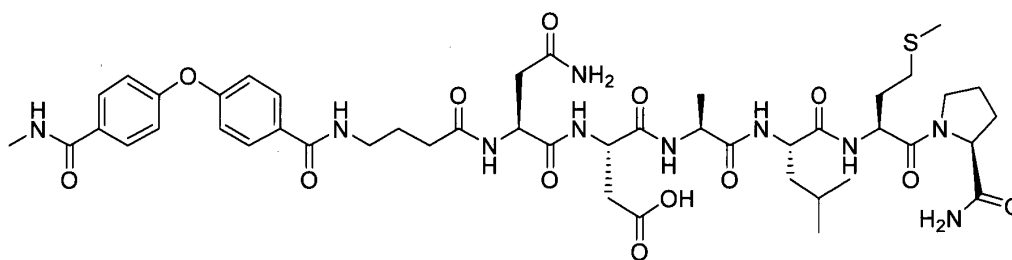
Fmoc-NH-SAL-PEG resin (0.12 mmol) をピペリジンのDMF溶液（濃度：40%、1.9 mL）で3分間処理した後、ピペリジンのDMF溶液（濃度：20%、1.9 mL）で12分間処理して樹脂のFmocを脱保護した。続いて、Fmoc- β -homoPro-OH (0.48 mmol) のDMF (1.0 mL) 溶液、COMU (0.48 mmol) 及びOxyma (0.48 mmol) のDMF (1.0 mL) 溶液、DIPEA (0.96 mmol) のNMP (0.48 mL) 溶液を加え、

室温で40分間振盪し、 β -homoPro残基を導入した。同様にFmocの脱保護と縮合を繰り返し、具体的には、順次、Fmoc-(N-Me)Ile-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Dab(Boc)-OH、Fmoc-Asp(OtBu)-OH、Fmoc-Asn(Trt)-OH、Fmoc-GABA-OH、4-フェノキシ安息香酸を縮合し、ペプチドが結合した状態にある樹脂Ph-O-Ph-CO-GABA-Asn(Trt)-Asp(OtBu)-Dab(Boc)-Leu-(N-Me)Ile- β -homoPro-NH-SAL-PEG resinを合成した。反応終了後、DMF (3 mL×3回) 及びクロロホルム (3 mL×3回) で得られた樹脂を洗浄した。

(2)

上記(1)で得られた樹脂に、TFA:水:トリイソプロピルシラン:ジチオトレイトール (90:2.5:5:2.5, 4 mL) を加え、室温で2時間振盪し、樹脂をろ過で除いた。ろ液に冷却したジエチルエーテルを加え、析出した白色粉末を遠心分離により沈殿させ、デカンテーションによりジエチルエーテルを除く操作を3回繰り返し、ペプチドの粗体を得た。得られた粗体について、分取LCMS (分取条件A) で精製を行った。溶出液は試験管にて分画し、目的物を含む溶出画分を集めて凍結乾燥することで、標題化合物 (14 mg) を白色粉末として得た。

実施例3 化合物番号177である化合物 (N^2 -(4-{4-[4-(methylcarbamoyl)phenoxy]benzamido}butanoyl)-L-asparaginy-L- α -aspartyl-L-alanyl-L-leucyl-L-methionyl-L-prolinamide) の合成



(1)

Fmoc-NH-SAL-PEG resin (0.10 mmol) をピペリジンのDMF溶液 (濃度: 40%、1.6 mL) で3分間処理した後、ピペリジンのDMF溶液 (濃度: 20%、1.6 mL) で12分間処理して樹脂のFmocを脱保護した。続いて、Fmoc-Pro-OH (0.40 mmol) のDMF (0.8 mL) 溶液、COMU (0.40 mmol) 及びOxyma (0.40 mmol) のDMF (0.8 mL) 溶液、DIPEA (0.80 mmol) のNMP (0.4 mL) 溶液を加え、室温で40分間振盪し、Pro残基を導入した。同様にFmocの脱保護と縮合を繰り返し、具体的には、順次、Fmoc-Met-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Asp(OtBu)-OH、Fmoc-Asn(Trt)-OH、Fmoc-GABA-OHを縮合し、得られた樹脂のN末端Fmocを上記と同様の方法でピペリジン/DMF処理によって脱保護することで、ペプチドが結合した状態にある樹脂H-GABA-Asn(Trt)-Asp(OtBu)-Ala-Leu-Met-Pro-NH-SAL-PEG resinを合成した。

(2)

上記(1)で得られた樹脂に、4,4'-オキシビス安息香酸 (0.75 mmol)、

HATU (0.15 mmol)、DIPEA (2.0 mmol) の DMF (3 mL) 溶液を加え、室温で2時間振盪した。反応終了後、DMF (3 mL×3回) で得られた樹脂を洗浄した。

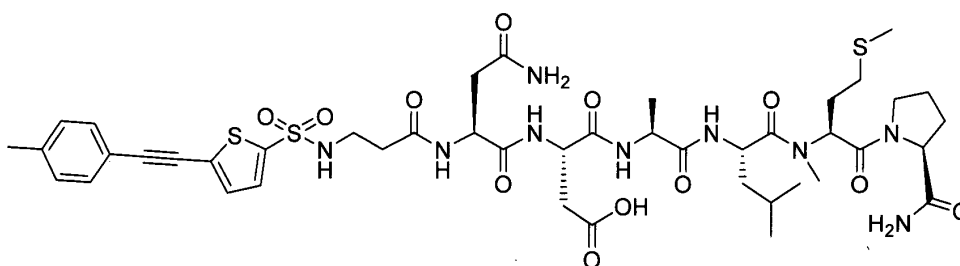
(3)

- 上記(2)で得られた樹脂に、HATU (0.30 mmol)、DIPEA (0.60 mmol)、及びメチルアミンのメタノール溶液 (濃度: 9.8 mol/L、0.30 mmol) の DMF (3 mL) 溶液を加え、室温で4時間攪拌した。反応終了後、DMF (3 mL×3回) 及びクロロホルム (3 mL×3回) で得られた樹脂を洗浄した。

(4)

- 上記(3)で得られた樹脂に、TFA:水:トリイソプロピルシラン:ジチオトレイトール (90:2.5:5:2.5、4 mL) を加え、室温で2時間振盪し、樹脂をろ過で除いた。ろ液に冷却したジエチルエーテルを加え、析出した白色粉末を遠心分離により沈殿させ、デカンテーションによりジエチルエーテルを除く操作を3回繰り返し、ペプチドの粗体を得た。得られた粗体について、分取LCMS (分取条件A) で精製を行った。溶出液は試験管にて分画し、目的物を含む溶出画分を集めて凍結乾燥することで、標題化合物 (30 mg) を白色粉末として得た。

- 実施例4 化合物番号587である化合物 (*N*-{5-[(4-methylphenyl)ethynyl]thiophene-2-sulfonyl}- β -alanyl-L-asparaginyl-L- α -aspartyl-L-alanyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-methionyl-L-prolinamide) の合成



(1)

- Fmoc-NH-SAL-PEG resin (0.10 mmol) をピペリジンのDMF溶液 (濃度: 40%、1.6 mL) で3分間処理した後、ピペリジンのDMF溶液 (濃度: 20%、1.6 mL) で12分間処理して樹脂のFmocを脱保護した。続いて、Fmoc-Pro-OH (0.40 mmol) のDMF (0.8 mL) 溶液、COMU (0.40 mmol) 及びOxyma (0.40 mmol) のDMF (0.8 mL) 溶液、DIPEA (0.80 mmol) のNMP (0.4 mL) 溶液を加え、室温で40分間振盪し、Pro残基を導入した。同様にしてFmocの脱保護と縮合を繰り返し、具体的には、順次、Fmoc-(*N*-Me)Met-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Asp(OtBu)-OH、Fmoc-Asn(Trt)-OH、Fmoc- β -Ala-OHを縮合し、得られた樹脂のN末端Fmocを上記と同様の方法でピペリジン/DMF処理によって脱保護することで、ペプチドが結合した状態にある樹脂H- β -Ala-Asn(Trt)-Asp(OtBu)-Ala-Leu-(*N*-Me)Met-Pro-NH-SAL-PEG resinを合成した。

(2)

上記(1)で得られた樹脂に、5-ブロモチオフェン-2-スルホニルクロリド

(0.20 mmol)、DIPEA (0.40 mmol)のDMF (3 mL) 溶液を加え、室温で2時間振盪した。反応終了後、DMF (3 mL×3回) 及びクロロホルム (3 mL×3回) で得られた樹脂を洗浄した。

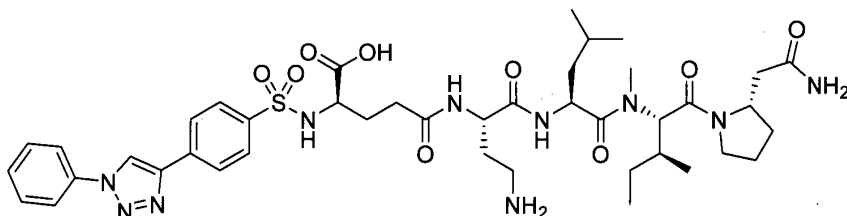
(3)

- 5 上記(2)で得られた樹脂に、TFA:水:トリイソプロピルシラン:ジチオトレイトール (90:2.5:5:2.5, 4 mL) を加え、室温で2時間振盪し、樹脂をろ過で除いた。ろ液に冷却したジエチルエーテルを加え、析出した白色粉末を遠心分離により沈殿させ、デカンテーションによりジエチルエーテルを除く操作を3回繰り返し、ペプチドの粗体を得た。得られた粗体について、分取LC
- 10 MS (分取条件B) で精製を行った。溶出液は試験管にて分画し、目的物を含む溶出画分を集めて凍結乾燥することで、5-Br-thiophene-2-SO₂-β-Ala-Asn-Asp-Ala-Leu-(N-Me)Met-Pro-NH₂ (27 mg) を白色粉末として得た。

(4)

- 15 上記(3)で得られた化合物をDMF (0.5 mL) に溶解し、4-エチニルトルエン (0.30 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (0.01 mmol)、トリエチルアミン (0.18 mmol)、ヨウ化銅 (0.01 mmol) を加え、窒素ガス雰囲気下50℃で5時間加熱攪拌した。室温に放冷後、反応液をDMSOで希釈してろ過した後、分取LCMS (分取条件A) で精製を行った。溶出液は試験管にて分画し、目的物を含む溶出画分を集めて凍結乾燥することで、標題化合物 (4 mg) を白色粉末として得た。
- 20

- 実施例5 化合物番号608である化合物 (N-[(2S)-4-amino-1-({(2S)-1-[(2S,3S)-1-[(2S)-2-(2-amino-2-oxoethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxopentan-2-yl}(methyl)amino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl}amino)-1-oxobutan-2-yl]-N²-[4-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzene-1-sulfonyl]-D-glutamine) の合成
- 25



(1)

- 30 Fmoc-Rink Amide AM resin (0.10 mmol) をピペリジンのDMF溶液 (濃度: 40%, 1.6 mL) で3分間処理した後、ピペリジンのDMF溶液 (濃度: 20%, 1.6 mL) で12分間処理して樹脂のFmocを脱保護した。続いて、Fmoc-β-homoPro-OH (0.40 mmol) のDMF (0.8 mL) 溶液、COMU (0.40 mmol) 及びOxyma (0.40 mmol) のDMF (0.8 mL) 溶液、DIPEA (0.80 mmol) のNMP (0.4 mL) 溶液を加え、室温で40分間振盪し、β-homoPro残基を導入した。同様にしてFmocの脱保護と縮合を繰り返して、具体的には、順次、Fmoc-(N-Me)Ile-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Dab(Boc)-OH、Fmoc-(d)-Glu-OtBuを縮合し、得られた樹脂のN末端Fmocを上記と同様の方法でピペリジン/DMF処理によって脱保護することで、ペ
- 35 プチドが結合した状態にある樹脂H-γ-(d)-Glu(OtBu)-Dab(Boc)-Leu-(N-Me)I

le- β -homoPro-Rink Amide AM resinを合成した。

(2)

上記(1)で得られた樹脂に、4-ブロモベンゼンスルホニルクロリド (0.30 mmol)、DIPEA (0.60 mmol)のDMF (2 mL)溶液を加え、室温で2時間振盪した。反応終了後、DMF (2 mL×3回)で得られた樹脂を洗浄した。

(3)

上記(2)で得られた樹脂に、トリメチルシリルアセチレン (0.30 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (0.03 mmol)、ヨウ化銅 (0.03 mmol)のDMF (2 mL)溶液を加え、マイクロウェーブ照射下、80℃で30分間加熱攪拌した。反応終了後、DMF (2 mL×3回)及びクロロホルム (2 mL×3回)で得られた樹脂を洗浄した。

得られた樹脂に、フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液(濃度: 0.33 mol/L、0.50 mmol)を加え、室温で1時間振盪した。反応終了後、DMF (2 mL×3回)及びクロロホルム (2 mL×3回)で得られた樹脂を洗浄した。

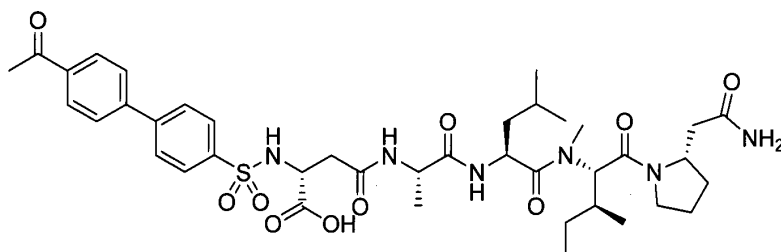
(4)

上記(3)で得られた樹脂に、アジドベンゼン (0.20 mmol)、硫酸銅(II)五水和物 (0.40 mmol)、アスコルビン酸 (0.40 mmol)の水 (2 mL)及びt BuOH (1 mL)溶液を加え、マイクロウェーブ照射下、60℃で1時間加熱攪拌した。反応終了後、DMF (2 mL×3回)及びクロロホルム (2 mL×3回)で得られた樹脂を洗浄した。

(5)

上記(4)で得られた樹脂に、TFA:水:トリイソプロピルシラン (92.5:2.5:5、4 mL)を加え、室温で2時間振盪し、樹脂をろ過で除いた。ろ液に冷却したジエチルエーテルを加え、析出した白色粉末を遠心分離により沈殿させ、デカンテーションによりジエチルエーテルを除く操作を3回繰り返し、ペプチドの粗体を得た。得られた粗体について、分取LCMS(分取条件A)で精製を行った。溶出液は試験管にて分画し、目的物を含む溶出画分を集めて凍結乾燥することで、標題化合物 (12 mg)を白色粉末として得た。

実施例6 化合物番号634である化合物 (*N*²-(4'-acetyl[1,1'-biphenyl]-4-sulfonyl)-*N*-[(2*S*)-1-({(2*S*)-1-[(2*S*,3*S*)-1-[(2*S*)-2-(2-amino-2-oxoethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxopentan-2-yl}(methyl)amino]-4-methyl-1-oxopentan-2-yl}amino)-1-oxopropan-2-yl]-D-asparagine)の合成



(1)

Fmoc-NH-SAL-PEG resin (0.10 mmol) をピペリジンのDMF溶液（濃度：40%、1.6 mL）で3分間処理した後、ピペリジンのDMF溶液（濃度：20%、1.6 mL）で12分間処理して樹脂のFmocを脱保護した。続いて、Fmoc- β -homoPro-OH (0.40 mmol) のDMF (0.8 mL) 溶液、COMU (0.40 mmol) 及びOxyma (0.40 mmol) のDMF (0.8 mL) 溶液、DIPEA (0.80 mmol) のNMP (0.4 mL) 溶液を加え、室温で40分間振盪し、 β -homoPro残基を導入した。同様にFmocの脱保護と縮合を繰り返して、具体的には、順次、Fmoc-(N-Me)Ile-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Ala-OH、Fmoc-(d)-Asp-OtBuを縮合し、得られた樹脂のN末端Fmocを上記と同様の方法でピペリジン/DMF処理によって脱保護することで、ペプチドが結合した状態にある樹脂H- β -(d)-Asp(OtBu)-Ala-Leu-(N-Me)Ile- β -homoPro-NH-SAL-PEG resinを合成した。

(2)

上記(1)で得られた樹脂に、4-ヨードベンゼンスルホンクロリド (0.30 mmol)、DIPEA (0.60 mmol) のDMF (2 mL) 溶液を加え、室温で2時間振盪した。反応終了後、DMF (2 mL×3回) 及びクロロホルム (2 mL×3回) で得られた樹脂を洗浄した。

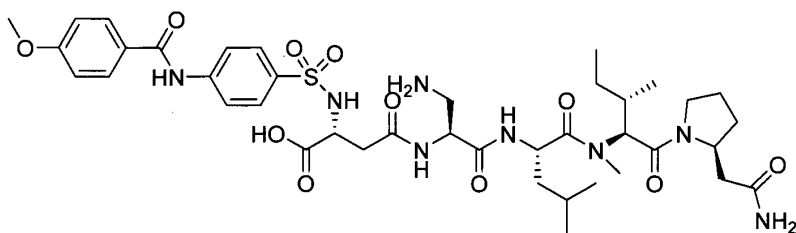
(3)

上記(2)で得られた樹脂に、4-アセチルフェニルボロン酸 (0.40 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.03 mmol)、リン酸カリウム (0.50 mmol) の1,4-ジオキサン (1.5 mL) 及び水 (1.5 mL) 溶液を加え、マイクロウェーブ照射下、100℃で30分間加熱攪拌した。反応終了後、DMF (2 mL×3回) 及びクロロホルム (2 mL×3回) で得られた樹脂を洗浄した。

(4)

上記(3)で得られた樹脂に、TFA:水:トリイソプロピルシラン (92.5:2.5:5、4 mL) を加えて室温で2時間振盪し、樹脂をろ過で除いた。ろ液に冷却したジエチルエーテルを加え、析出した白色粉末を遠心分離により沈殿させ、デカンテーションによりジエチルエーテルを除く操作を3回繰り返し、ペプチドの粗体を得た。得られた粗体について、分取LCMS (分取条件A) で精製を行った。溶出液は試験管にて分画し、目的物を含む溶出画分を集めて凍結乾燥することで、標題化合物 (8 mg) を白色粉末として得た。

実施例7 化合物番号692である化合物 (N-[(2S)-3-amino-1-({(2S)-1-[(2S,3S)-1-[(2S)-2-(2-amino-2-oxoethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxopentan-2-yl}(methyl)amino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl}amino)-1-oxopropan-2-yl]-N²-[4-(4-methoxybenzamido)benzene-1-sulfonyl]-D-asparagine) の合成



(1)

Fmoc-Rink Amide AM resin (0.10 mmol) をピペリジンのDMF溶液（濃度：4
 5 0%、1.6 mL）で3分間処理した後、ピペリジンのDMF溶液（濃度：20%、1.6 mL）
 ）で12分間処理して樹脂のFmocを脱保護した。続いて、Fmoc-β-homoPro-OH
 （0.40 mmol）のDMF（0.8 mL）溶液、COMU（0.40 mmol）及びOxyma（0.40 mmol）
 のDMF（0.8 mL）溶液、DIPEA（0.80 mmol）のNMP（0.4 mL）溶液を加え、
 室温で40分間振盪し、β-homoPro残基を導入した。同様にFmocの脱保
 10 護と縮合を繰り返し、具体的には、順次、Fmoc-(N-Me)Ile-OH、Fmoc-Leu-OH
 、Fmoc-Dap(Boc)-OH、Fmoc-(d)-Asp-OtBuを縮合し、得られた樹脂のN末端Fmoc
 を上記と同様の方法でピペリジン/DMF処理によって脱保護することで、ペプ
 チドが結合した状態にある樹脂H-γ-(d)-Asp(OtBu)-Dap(Boc)-Leu-(N-Me)Ile-
 β-homoPro-Rink Amide AM resinを合成した。

15 (2)

上記（1）で得られた樹脂に、(9H-フルオレン-9-イル)メチル 4-(ク
 ロロスルホニル)フェニル カルバメート（0.30 mmol）、DIPEA（0.60 mmol）
 の1,4-ジオキサン（3 mL）溶液を加え、室温で1時間振盪した。反応終了後、
 DMF（3 mL×3回）で得られた樹脂を洗浄した。続いて、ピペリジンのDMF溶液
 20 （濃度：20%、3 mL）及びOxyma（0.01 mmol）を加え、室温で10分間振盪した
 。

(3)

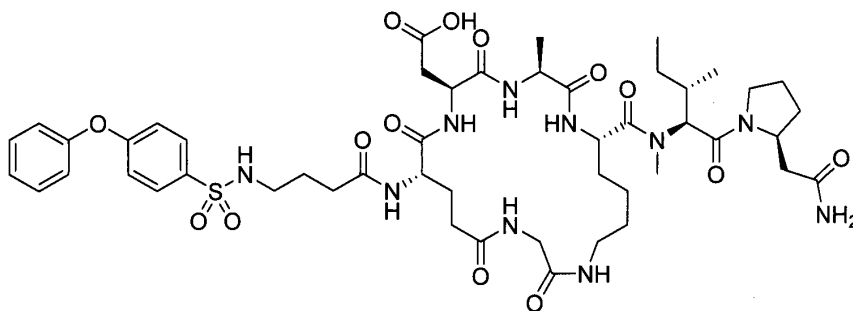
上記（2）で得られた樹脂に、4-メトキシベンゾイルクロリド（0.30 mmol）
 、DIPEA（0.60 mmol）の1,4-ジオキサン（2 mL）溶液を加え、室温で3時間
 25 振盪した。反応終了後、クロロホルム（3 mL×3回）で得られた樹脂を洗浄し
 た。

(4)

上記（3）で得られた樹脂に、TFA:水:トリイソプロピルシラン:ジチオト
 レイトール（90:2.5:5:2.5、4 mL）を加え、室温で2時間振盪し、樹脂をろ過
 30 で除いた。ろ液に冷却したジエチルエーテルを加え、析出した白色粉末を遠
 心分離により沈殿させ、デカンテーションによりジエチルエーテルを除く操
 作を3回繰り返し、ペプチドの粗体を得た。得られた粗体について、分取LC
 MS（分取条件A）で精製を行った。溶出液は試験管にて分画し、目的物を
 含む溶出画分を集めて凍結乾燥することで、標題化合物（12 mg）を白色粉末
 35 として得た。

実施例 8 化合物番号 892 である化合物 ([[(2S,5S,8S,20S)-8-[(2S,3S)-1-[(2S)

-2-(2-amino-2-oxoethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxopentan-2-yl}(methyl)carbamoyl]-5-methyl-3,6,14,17,21-pentaaxo-20-{4-[(4-phenoxybenzene-1-sulfonyl)amino]butanamido}-1,4,7,13,16-pentaazacyclohenicosan-2-yl]acetic acid) の合成



5

(1)

Fmoc-NH-SAL-PEG resin (0.12 mmol) をピペリジンのDMF溶液 (濃度: 40%、1.9 mL) で3分間処理した後、ピペリジンのDMF溶液 (濃度: 20%、1.9 mL) で12分間処理して樹脂のFmocを脱保護した。続いて、Fmoc-β-homoPro-OH (0.48 mmol) のDMF (1.0 mL) 溶液、COMU (0.48 mmol) 及びOxyma (0.48 mmol) のDMF (1.0 mL) 溶液、DIPEA (0.96 mmol) のNMP (0.48 mL) 溶液を加え、室温で40分間振盪し、β-homoPro残基を導入した。同様にFmocの脱保護と縮合を繰り返し、具体的には、順次、Fmoc-(N-Me)Ile-OH、Fmoc-Lys(Dde)-OH、Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Asp(OtBu)-OH、Fmoc-Glu(OAllyl)-OH、Fmoc-GABA-OH を縮合し、得られた樹脂のN末端Fmocを上記と同様の方法でピペリジン/DMF処理によって脱保護することで、ペプチドが結合した状態にある樹脂H-GABA-Glu(OAllyl)-Asp(OtBu)-Ala-Lys(Dde)-(N-Me)Ile-β-homoPro-SAL-PEG resinを合成した。

10

15

(2)

上記(1)で得られた樹脂に、4-フェノキシベンゼンスルホンクロリド (0.36 mmol)、DIPEA (0.72 mmol) のDMF (3 mL) 溶液を加え、室温で1.5時間振盪した。反応終了後、DMF (3 mL×3回) で得られた樹脂を洗浄した

20

(3)

上記(2)で得られた樹脂に、ヒドラジン-水和物のDMF溶液 (濃度: 5%、3 mL) 及びアリルアルコール (3.1 mmol) を加え、室温で30分間振盪し、Lys側鎖のDdeを脱保護した。続いて、Fmoc-Gly-OH (0.48 mmol)、COMU (0.48 mmol)、Oxyma (0.48 mmol)、及びDIPEA (0.96 mmol) のDMF (3 mL) 溶液を加え、室温で30分間振盪し、Gly残基を導入した。反応終了後、DMF (3 mL×3回) 及びクロロホルム (3 mL×3回) で得られた樹脂を洗浄した。

25

30

(4)

上記(3)で得られた樹脂に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.12 mmol)、フェニルシラン (0.60 mmol) のクロロホルム (4 mL) 溶液を加え、室温で1.5時間振盪し、Glu側鎖のAllylを脱保護した。続いて、ピペリジンのDMF溶液 (濃度: 20%、3 mL) を加え、室温で30分間振盪し、Fmocを脱保護した。反応終了後、DMF (3 mL×5回) で得られた樹脂を洗

35

浄した。

(5)

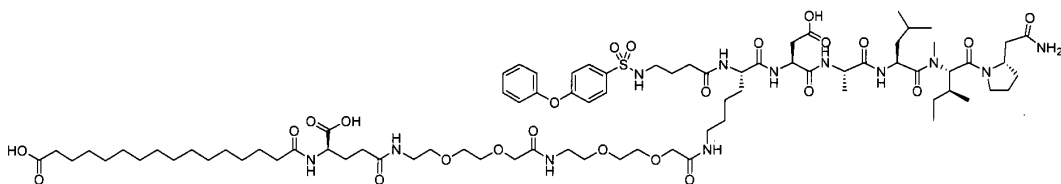
上記(4)で得られた樹脂に、PyBOP (0.36 mmol)、DIPEA (0.12 mmol)のDMF (4 mL)溶液を加え、室温で2時間振盪した。反応終了後、DMF (3 mL×3回)及びクロロホルム (3 mL×3回)で得られた樹脂を洗浄した。

(6)

上記(5)で得られた樹脂に、TFA:水:トリイソプロピルシラン:ジチオトレイトール (90:2.5:5:2.5、4 mL)を加えて室温で2時間振盪し、樹脂をろ過で除いた。ろ液に冷却したジエチルエーテルを加え、析出した白色粉末を遠心分離により沈殿させ、デカンテーションによりジエチルエーテルを除く操作を3回繰り返し、ペプチドの粗体を得た。得られた粗体について、分取LCMS (分取条件A)で精製を行った。溶出液は試験管にて分画し、目的物を含む溶出画分を集めて凍結乾燥することで、標題化合物 (10 mg)を白色粉末として得た。

15

実施例9 化合物番号903である化合物 ((2*S*,5*S*,32*R*)-2-{[(2*S*)-1-({(2*S*)-1-[(2*S*,3*S*)-1-[(2*S*)-2-(2-amino-2-oxoethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxopentan-2-yl](methyl)amino]-4-methyl-1-oxopentan-2-yl}amino)-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl}-4,11,20,29,34-pentaoxo-5-{4-[(4-phenoxybenzene-1-sulfonyl)amino]butanamido}-13,16,22,25-tetraoxa-3,10,19,28,33-pentaazaooctatetracontane-1,32,48-tricarboxylic acid)の合成



25 (1)

Fmoc-Rink Amide AM resin (0.12 mmol)をピペリジンのDMF溶液 (濃度:40%、1.9 mL)で3分間処理した後、ピペリジンのDMF溶液 (濃度:20%、1.9 mL)で12分間処理して樹脂のFmocを脱保護した。続いて、Fmoc-β-homoPro-OH (0.48 mmol)のDMF (1.0 mL)溶液、COMU (0.48 mmol)及びOxyma (0.48 mmol)のDMF (1.0 mL)溶液、DIPEA (0.96 mmol)のNMP (0.48 mL)溶液を加え、室温で40分間振盪し、β-homoPro残基を導入した。同様にしてFmocの脱保護と縮合を繰り返し、具体的には、順次、Fmoc-(N-Me)Ile-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Asp(OtBu)-OH、Fmoc-Lys(Dde)-OH、Fmoc-GABA-OHを縮合し、得られた樹脂のN末端Fmocを上記と同様の方法でピペリジン/DMF処理によって脱保護することで、ペプチドが結合した状態にある樹脂H-GABA-Lys(Dde)-Asp(OtBu)-Ala-Leu-(N-Me)Ile-β-homoPro-Rink Amide AM resinを合成した。

35 (2)

上記(1)で得られた樹脂に、4-フェノキシベンゼンスルホニルクロリド

(0.36 mmol)、DIPEA (0.72 mmol) の DMF (3 mL) 溶液を加え、室温で2時間振盪した。反応終了後、DMF (3 mL×3回) で得られた樹脂を洗浄した。

(3)

上記(2)で得られた樹脂に、ヒドラジン-水和物のDMF溶液(濃度:5%、3 mL)を加え、室温で30分間振盪する操作を4回繰り返し、Lys側鎖のDdeを脱保護した。得られた樹脂に対し、縮合と脱Fmocを繰り返し、具体的には、順次、Fmoc-Adox-OH、Fmoc-Adox-OH、Fmoc-Glu-OtBuを縮合し、Lys側鎖にペプチドを伸長した。Lys側鎖のN末端Fmocをピペリジン/DMF処理によって脱保護した。

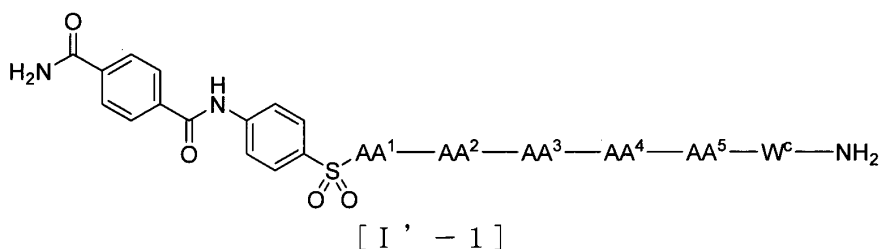
10 (4)

上記(3)で得られた樹脂に、ヘキサデカンジオン酸 (0.96 mmol)、COMU (0.18 mmol)、Oxyma (0.18 mmol)、DIPEA (0.96 mmol) の DMF (3 mL) 溶液を加え、室温で1時間振盪した。反応終了後、DMF (3 mL×4回) 及びクロロホルム (3 mL×3回) で得られた樹脂を洗浄した。

15 (5)

上記(4)で得られた樹脂に、TFA:水:トリイソプロピルシラン:ジチオトレイトール (90:2.5:5:2.5、4 mL) を加え、室温で2時間振盪し、樹脂をろ過で除いた。ろ液に冷却したジエチルエーテルを加え、析出した白色粉末を遠心分離により沈殿させ、デカンテーションによりジエチルエーテルを除く操作を3回繰り返し、ペプチドの粗体を得た。得られた粗体について、分取LCMS (分取条件A) で精製を行った。溶出液は試験管にて分画し、目的物を含む溶出画分を集めて凍結乾燥することで、標題化合物 (29 mg) を白色粉末として得た。

25 式 [I' - 1] で表される、実施例 1 又は実施例 1 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。



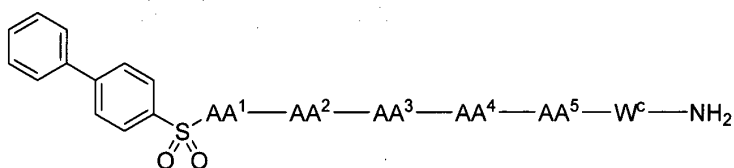
[表 5]

化合物 番号	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c
1	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Ape	単結合
2	β -Asp	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Ape	単結合
3	β -(d)-Asp	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Ape	単結合
4	γ -Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Ape	単結合
5	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Val	(N-Me)Glu	Ape	単結合
6	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Ile	(N-Me)Glu	Ape	単結合
7	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Phe	(N-Me)Glu	Ape	単結合
8	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Trp	(N-Me)Glu	Ape	単結合
9	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Ile	Ape	単結合
10	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Val	Ape	単結合
11	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Leu	Ape	単結合
12	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Leu	Ape	単結合
13	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Phe	Ape	単結合
14	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Tyr	Ape	単結合
15	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Ser	Ape	単結合
16	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	Pro	Ape	単結合
17	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Asp	β -homoPro	単結合
18	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Asp	Pro	単結合
19	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Asp	(d)-Pro	単結合
20	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	β -homoPro	単結合
21	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Pro	単結合
22	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	β -Ala	単結合
23	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	GABA	単結合
24	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Acp	単結合
25	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	(d)-Pro	単結合

26	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Lys	単結合
27	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	(d)-Lys	単結合
28	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Arg	単結合
29	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	(d)-Arg	単結合
30	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	単結合	単結合
31	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	単結合	単結合	単結合
32	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Ape	Pro
33	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Ape	Lys
34	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Ape	(d)-Lys
35	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Ape	Arg
36	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Ape	(d)-Arg
37	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Ape	(d)-Lys-(d)-Lys
38	β -(d)-Asp	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Ile	β -homoPro	単結合
39	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Ile	β -homoPro	単結合

式 [I' - 2] で表される、実施例 1 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。

5



[I' - 2]

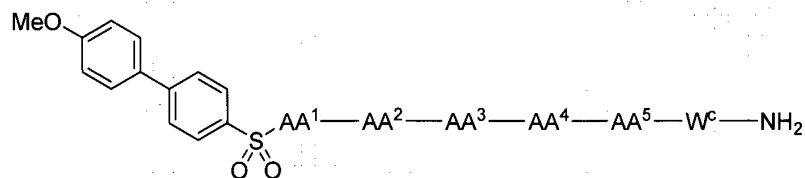
[表 6]

化合物 番号	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c
40	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Ape	単結合

10

式 [I' - 3] で表される、実施例 1 と同様の方法で合成した化合物の構造

造を以下の表に示す。



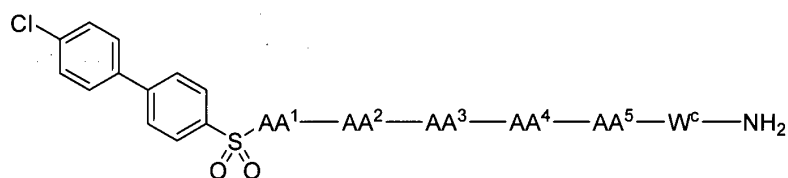
[I' - 3]

5 [表 7]

化合物 番号	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c
41	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Ape	単結合

式 [I' - 4] で表される、実施例 1 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。

10



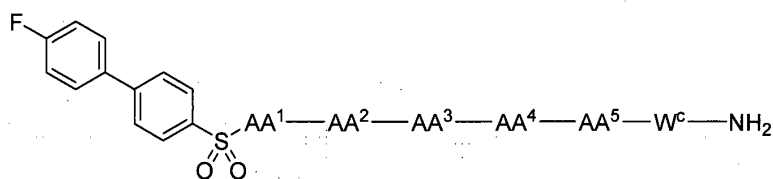
[I' - 4]

[表 8]

化合物 番号	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c
42	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Ape	単結合

15

式 [I' - 5] で表される、実施例 1 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。



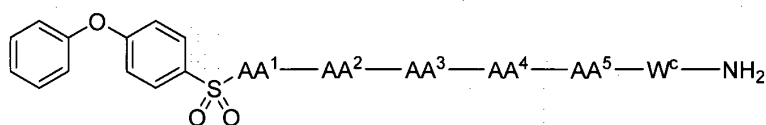
[I' - 5]

20

[表 9]

化合物 番号	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c
43	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Ape	単結合

式 [I' - 6] で表される、実施例 1 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。



5

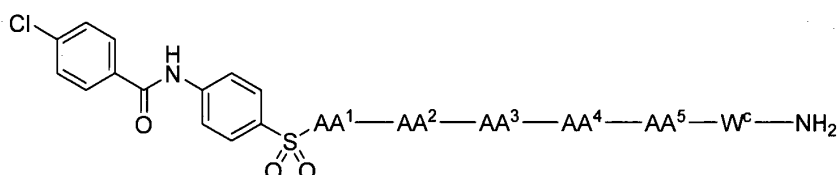
[I' - 6]

[表 1 0]

化合物 番号	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c
44	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Ape	単結合

式 [I' - 7] で表される、実施例 1 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。

10

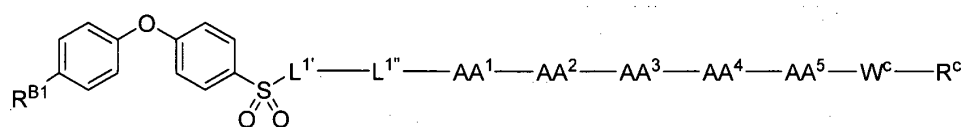


[I' - 7]

15 [表 1 1]

化合物 番号	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c
45	β -(d)-Asp	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Ile	Ape	単結合
46	β -(d)-Asp	(S)-piperazine	Leu	(N-Me)Ile	Ape	単結合
47	β -(d)-Asp	(2S, 4R)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Ile	Ape	単結合
48	β -(d)-Asp	(2S, 4S)-(4-hydroxy)Pro	Leu	(N-Me)Ile	β -homoPro	単結合
49	β -(d)-Asp	(2S, 4R)-(4-hydroxy)Pro	Leu	(N-Me)Ile	Ape	単結合
50	β -(d)-Asp	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	β -homoPro	単結合
51	β -(d)-Asp	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Ile	β -homoPro	単結合
52	β -(d)-Asp	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Ape	単結合
53	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Ape	単結合
54	γ -Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Ile	β -homoPro	単結合
55	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Ile	β -homoPro	単結合

式 [I' - 8] で表される、実施例 1 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。



5

[I' - 8]

[表 1 2]

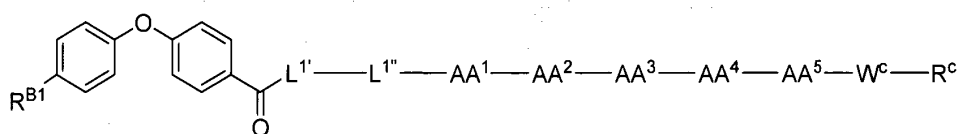
化合物番号	R ^{B1}	L ^{1'}	L ^{1''}	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
56	H	GABA	Asn	Asp	Ala	Leu	Met	Pro	単結合	NH ₂
57	H	GABA	Asn	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Val	Pro	単結合	NH ₂
58	H	GABA	Asn	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
59	H	GABA	Asn	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Val	β-homo Pro	単結合	NH ₂
60	H	(N-Me) GABA	Asn	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
61	H	GABA	Asn	Asp	Dap	Leu	(N-Me) Ile	β-homo Pro	単結合	NH ₂
62	H	GABA	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β-homo Pro	単結合	NH ₂
63	H	GABA	Asn	Asp	Orn	Leu	(N-Me) Ile	β-homo Pro	単結合	NH ₂
64	H	GABA	Asn	Asp	Ala	Leu	Glu	β-homo Pro	単結合	NH ₂

65	H	GABA	(N-Me) Asn	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
66	H	GABA	Asn	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Glu	β - homo Pro	単結合	NH ₂
67	H	GABA	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
68	H	GABA	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homo Pro	単結合	NH ₂
69	H	GABA	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	Pro	単結合	NH ₂
70	H	GABA	(N-Me) Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homo Pro	単結合	NH ₂
71	H	GABA	(N-Me) Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
72	H	GABA	(N-Me) Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homo Pro	単結合	NH ₂
73	H	GABA	(N-Me) Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	Pro	単結合	NH ₂
74	H	GABA	Asn	Asp	Ala	Dab	(N-Me) Ile	β - homo Pro	単結合	NH ₂
75	H	GABA	Asn	Asp	Ala	Leu	homoGlu	β - homo Pro	単結合	NH ₂
76	H	GABA	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homo Pro	単結合	OH
77	F	Ape	Glu	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homo Pro	単結合	NH ₂
78	F	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homo Pro	単結合	NH ₂
79	F	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homo Pro	単結合	NH ₂
80	H ₂ NCO	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homo Pro	単結合	NH ₂
81	H ₂ NCO	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homo Pro	単結合	NH ₂
82	H ₂ NCO	Ape	(d)- Ser	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homo Pro	単結合	NH ₂
83	H ₂ NCO	Ape	homo Ser	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homo Pro	単結合	NH ₂

84	H	Ape	(d)-Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Glu	β -homo Pro	単結合	NH ₂
85	H	Ape	(d)-Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -homo Pro	単結合	NH ₂
86	F	Ape	(d)-Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Glu	β -homo Pro	単結合	NH ₂
87	F	Ape	(d)-Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -homo Pro	単結合	NH ₂
88	F	Ape	Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Glu	β -homo Pro	単結合	NH ₂
89	F	Ape	Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -homo Pro	単結合	NH ₂
90	F	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -homo Pro	(d)-Lys	NH ₂
91	F	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -homo Pro	(d)-Arg	NH ₂

式 [I' - 9] で表される、実施例 2 又は実施例 2 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。

5



[I' - 9]

[表 1 3]

化合物番号	R ^{B1}	L ^{1'}	L ^{1''}	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
92	H	GABA	(N-Me)Ala	Asp	Ala	Leu	(N-Me)Ile	Pro	単結合	NH ₂
93	F	GABA	(N-Me)Ala	Asp	Ala	Leu	(N-Me)Ile	Pro	単結合	NH ₂
94	H	GABA	(N-Me)Asn	Asp	Ala	Leu	(N-Me)Ile	Pro	単結合	NH ₂

95	F	GABA	(N-Me) Asn	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
96	H	GABA	(N-Me) Ala	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Aib	単結合	NH ₂
97	F	GABA	(N-Me) Ala	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Aib	単結合	NH ₂
98	H	GABA	(N-Me) Asn	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Aib	単結合	NH ₂
99	F	GABA	(N-Me) Asn	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Aib	単結合	NH ₂
100	H	(N-Me) GABA	(N-Me) Ala	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
101	F	(N-Me) GABA	(N-Me) Ala	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
102	Me	(N-Me) GABA	(N-Me) Ala	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
103	H	(N-Me) GABA	(N-Me) Asn	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
104	F	(N-Me) GABA	(N-Me) Asn	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
105	Me	(N-Me) GABA	(N-Me) Asn	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
106	H	GABA	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homo Pro	単結合	NH ₂
107	H	GABA	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
108	H	GABA	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homo Pro	単結合	NH ₂
109	H	GABA	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	Pro	単結合	NH ₂
110	H	GABA	(N-Me) Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homo Pro	単結合	NH ₂
111	H	GABA	(N-Me) Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
112	H	GABA	(N-Me) Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homo Pro	単結合	NH ₂
113	H	GABA	(N-Me) Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	Pro	単結合	NH ₂
114	H	GABA	(d)- Asn	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
115	H	GABA	(N-Me) Gly	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
116	H	GABA	Aze(2)	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
117	H	GABA	Pro	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂

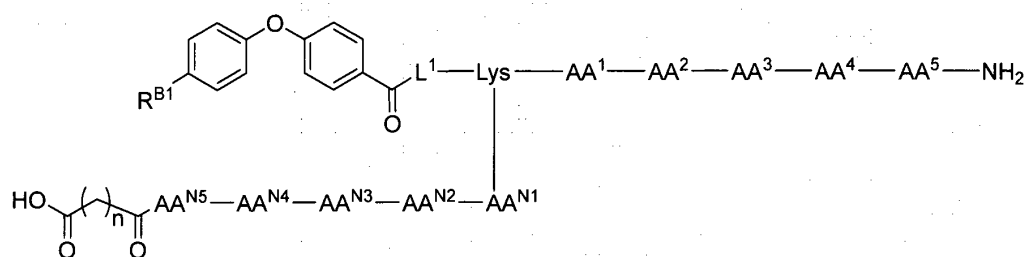
118	H	GABA	homo Pro	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
119	H	GABA	(N-Me) Val	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
120	H	GABA	(N-Me) Leu	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
121	H	GABA	(N-Me) Ile	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
122	H	GABA	(N-Me) Met	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
123	H	GABA	(d)- Lys	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
124	H	GABA	(N-Me) Phe	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
125	H	GABA	(N-Me) Asp	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
126	H	GABA	(N-Me) Glu	Asp	Ala	Leu	(N- Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
127	H	GABA	(N-Me) Lys	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
128	H	GABA	Gln	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
129	H	GABA	(N-Me) Tyr	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
130	H	GABA	(N-Me) Trp	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
131	H	GABA	(N-Me) Thr	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
132	H	GABA	Aze (2)	Asp	Dap	Leu	(N-Me) Ile	β - homo Pro	単結合	NH ₂
133	H	GABA	Aze (2)	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homo Pro	単結合	NH ₂
134	H	GABA	(N-Me) Met	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
135	H	GABA	(N-Me) Val	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
136	H	GABA	(N-Me) Leu	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
137	F	GABA	(N-Me) Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
138	F	GABA	(N-Me) Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homo Pro	単結合	NH ₂
139	F	GABA	(N-Me) Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Asp	β - homo Pro	単結合	NH ₂
140	F	GABA	(N-Me) Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homo Pro	単結合	NH ₂

141	F	GABA	(N-Me) Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Asp	Pro	単結合	NH ₂
142	F	GABA	(N-Me) Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	Pro	単結合	NH ₂
143	H	GABA	Val	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homo Pro	単結合	NH ₂
144	H	GABA	Glu	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homo Pro	単結合	NH ₂
145	H	GABA	Orn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homo Pro	単結合	NH ₂
146	H	GABA	Val	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homo Pro	単結合	NH ₂
147	H	GABA	Glu	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homo Pro	単結合	NH ₂
148	H	GABA	Orn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homo Pro	単結合	NH ₂
149	F	GABA	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homo Pro	単結合	NH ₂
150	F	GABA	Val	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homo Pro	単結合	NH ₂
151	F	GABA	Glu	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homo Pro	単結合	NH ₂
152	F	GABA	Orn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homo Pro	単結合	NH ₂
153	F	GABA	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homo Pro	単結合	NH ₂
154	H	GABA	(N-Me) Asn	Asp	Dap(M e)	Leu	(N-Me) Ile	β - homo Pro	単結合	NH ₂
155	H	GABA	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homo Pro	単結合	NH ₂
156	H	GABA	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homo Pro	単結合	NH ₂

式 [I' - 10] で表される、実施例 9 と同様の方法で合成した化合物の

127

構造を以下の表に示す。



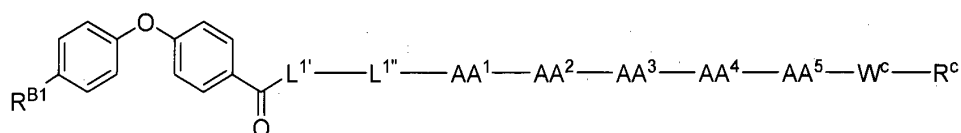
[I ' - 1 0]

5 [表 1 4]

化合物 番号	R ^{B1}	L ¹	AA ^{N5}	AA ^{N4}	AA ^{N3}	AA ^{N2}	AA ^{N1}	n	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵
157	H ₂ NC O	GAB A	γ - Glu	Ado x	Ado x	単 結 合	単 結 合	12	Asp	Dab	Leu	(N- Me) Glu	β - hom oPr o
158	H ₂ NC O	GAB A	γ - Glu	Ado x	Ado x	単 結 合	単 結 合	14	Asp	Dab	Leu	(N- Me) Glu	β - hom oPr o
159	H ₂ NC O	GAB A	(d) - Lys	(d) - Lys	(d) - Lys	単 結 合	単 結 合	12	Asp	Dab	Leu	(N- Me) Glu	β - hom oPr o
160	H ₂ NC O	GAB A	(d) - Lys	(d) - Lys	(d) - Lys	単 結 合	単 結 合	14	Asp	Dab	Leu	(N- Me) Glu	β - hom oPr o

式 [I ' - 9] で表される、実施例 2 又は実施例 2 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。

10



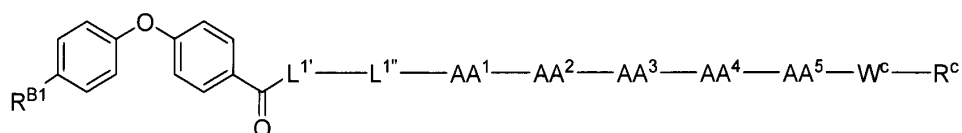
[I ' - 9]

[表 15]

化合物番号	R ^{B1}	L ^{1'}	L ^{1''}	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
161	F	GABA	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Glu	β-homoPro	単結合	OH
162	F	GABA	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Glu	β-homoPro	単結合	NH ₂
163	F	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Glu	β-homoPro	単結合	NH ₂
164	F	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Glu	β-homoPro	単結合	NH ₂
165	F	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β-homoPro	単結合	NH ₂
166	H	Adox	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β-homoPro	単結合	NH ₂
167	H	Adox	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Glu	β-homoPro	単結合	NH ₂
168	MeSO ₂	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Glu	β-homoPro	単結合	NH ₂
169	MeSO ₂	Ape	(d)-Ser	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Glu	β-homoPro	単結合	NH ₂
170	F	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β-homoPro	単結合	NH ₂
171	F	Ape	Glu	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β-homoPro	単結合	NH ₂
172	F	Ape	(d)-Ser	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β-homoPro	単結合	NH ₂
173	H	Ape	(d)-Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Glu	β-homoPro	単結合	NH ₂
174	H	Ape	(d)-Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β-homoPro	単結合	NH ₂
175	F	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β-homoPro	(d)-Lys	NH ₂
176	F	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β-homoPro	(d)-Arg	NH ₂

式 [I' - 9] で表される、実施例 3 又は実施例 3 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。

5



[I' - 9]

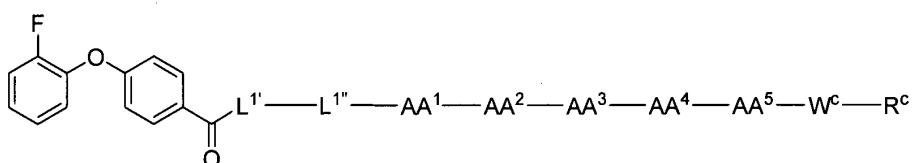
[表 1 6]

化合物番号	R ^{B1}	L ^{1*}	L ^{1*}	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
177	MeHNC O	GABA	Asn	Asp	Ala	Leu	Met	Pro	単結合	NH ₂
178	HO ₂ C- H ₂ CHN CO	Ape	Asn	Asp	Ala	Leu	Met	Pro	単結合	NH ₂
179	H ₂ N-(CH ₂) ₂ - NHCO	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β-homo Pro	単結合	NH ₂
180	H ₂ N-(CH ₂) ₃ - NHCO	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β-homo Pro	単結合	NH ₂
181	H ₂ N-(CH ₂) ₄ - NHCO	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β-homo Pro	単結合	NH ₂
182	HO-(C H ₂) ₃ -N HCO	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β-homo Pro	単結合	NH ₂
183	HO ₂ C- (CH ₂) ₂ - -NHCO	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β-homo Pro	単結合	NH ₂
184	MeNHC O	Ape	Lys	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β-homo Pro	単結合	NH ₂
185	MeNHC O	Ape	Lys	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β-homo Pro	単結合	NH ₂
186	MeNHC O	Acp	Lys	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β-homo Pro	単結合	NH ₂
187	MeNHC O	Acp	Lys	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β-homo Pro	単結合	NH ₂
188	MeNHC O	Ape	Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β-homo Pro	単結合	NH ₂
189	MeNHC O	Ape	Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β-homo Pro	単結合	NH ₂
190	MeNHC O	Acp	Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β-homo Pro	単結合	NH ₂
191	MeNHC O	Acp	Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β-homo Pro	単結合	NH ₂
192	EtNHC O	Ape	Lys	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β-homo Pro	単結合	NH ₂
193	EtNHC O	Ape	Lys	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β-homo Pro	単結合	NH ₂
194	EtNHC O	Acp	Lys	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β-homo Pro	単結合	NH ₂

195	EtNHC O	Acp	Lys	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β -homo Pro	単結合	NH ₂
196	EtNHC O	Ape	Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β -homo Pro	単結合	NH ₂
197	EtNHC O	Ape	Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β -homo Pro	単結合	NH ₂
198	EtNHC O	Acp	Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β -homo Pro	単結合	NH ₂
199	H ₂ NCO -(CH ₂) ₄ -NH CO	Ape	Glu	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β -homo Pro	単結合	NH ₂
200	HO ₂ C- (CH ₂) ₄ - NHCO	Ape	Glu	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β -homo Pro	単結合	NH ₂
201	H ₂ NCO -(CH ₂) ₄ -NH CO	Ape	Glu	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β -homo Pro	単結合	NH ₂

式 [I' - 11] で表される、実施例 2 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。

5

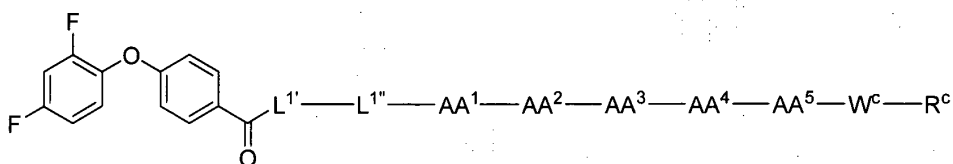


[表 17]

化合物 番号	L'	L''	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
202	GABA	Asn	Asp	Ala	Leu	Met	Pro	単結合	NH ₂

10

式 [I' - 12] で表される、実施例 2 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。

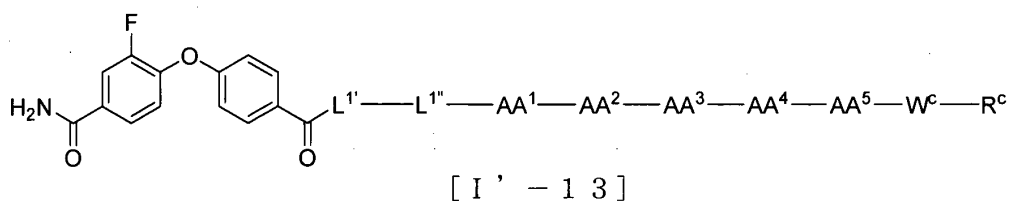


15

[表 1 8]

化合物 番号	L ^{1'}	L ^{1''}	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
203	Acp	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β -homo Pro	単結合	NH ₂
204	Acp	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β -homo Pro	単結合	NH ₂
205	Acp	Ala	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β -homo Pro	単結合	NH ₂

式 [I' - 1 3] で表される、実施例 2 と同様の方法で合成した化合物の
5 構造を以下の表に示す。

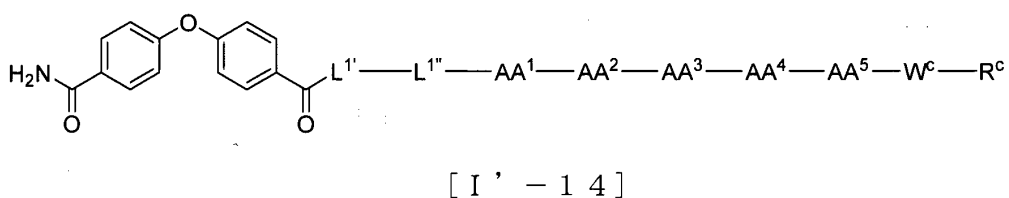


[表 1 9]

化合物 番号	L ^{1'}	L ^{1''}	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
206	Acp	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β -homo Pro	単結合	NH ₂
207	Acp	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β -homo Pro	単結合	NH ₂
208	Acp	Ala	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β -homo Pro	単結合	NH ₂
209	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β -homo Pro	単結合	NH ₂

10

式 [I' - 1 4] で表される、実施例 2 と同様の方法で合成した化合物の
構造を以下の表に示す。



15

[表 20]

化合物 番号	L ¹	L ²	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^e	R ^e
210	GABA	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
211	GABA	Val	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
212	GABA	Glu	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
213	GABA	Orn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
214	GABA	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
215	GABA	Val	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
216	GABA	Glu	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
217	GABA	Orn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
218	GABA	(N-Me) Asn	Asp	Dap(Me)	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
219	GABA	(N-Me) Asn	Asp	Dap(Me)	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
220	GABA	(N-Me) Asn	Asp	Dab(Me)	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
221	β -Ala	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
222	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
223	Ape	Glu	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
224	β -Ala	Asn	Asp	Dap	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
225	GABA	Asn	Asp	Dap	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
226	Ape	Asn	Asp	Dap	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
227	GABA	Glu	Asp	Dap	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
228	Ape	Glu	Asp	Dap	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
229	β -Ala	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
230	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
231	β -Ala	Glu	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
232	Ape	Glu	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂

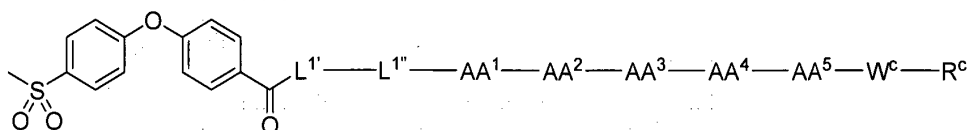
233	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
234	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
235	GABA	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	OH
236	GABA	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	OH
237	GABA	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	OH
238	GABA	(d)- Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	OH
239	GABA	(d)- Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	OH
240	GABA	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Asp	β - homoPro	単結合	OH
241	GABA	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Asn	β - homoPro	単結合	OH
242	GABA	(d)- Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	OH
243	GABA	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
244	GABA	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
245	ϵ -Lys	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
246	ϵ -Lys	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
247	ϵ - (d)- Lys	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
248	GABA	Asn	Asp	Dab(Me)) ₂	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
249	GABA	Gln	Asp	Dab(Me)) ₂	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
250	GABA	(d)- Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
251	GABA	(d)- Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
252	GABA	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Asp	β - homoPro	単結合	NH ₂
253	GABA	(d)- Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
254	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NHEt
255	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	pipe ridi n-1- yl
256	Acp	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂

257	Acp	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
258	Acp	Glu	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
259	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	OH
260	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	OH
261	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	OH
262	Adox	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
263	Adox	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
264	Adox	Glu	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
265	Adox	Glu	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
266	Adox	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
267	Adox	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
268	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NHMe
269	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	azet idin -1- yl
270	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	pyrr olid in- 1-yl
271	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	(4- OH)p iper idin -1- yl
272	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH- (CH ₂) ₂ - OH
273	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	azet idin -1- yl
274	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	(3- OH)a zeti din- 1-yl

275	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	pyrr olid in- l-yl
276	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	(4- OH)p iper idin -1- yl
277	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH- (CH ₂) ₂ - OH
278	Ape	Glu	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
279	GABA	(N-Me) Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
280	GABA	(N-Me) Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
281	Ape	(N-Me) Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
282	Ape	(N-Me) Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
283	Ape	(d)- Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
284	Ape	(d)- Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
285	Ape	(d)- Ser	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
286	Ape	(d)- Ala	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
287	Ape	Phe	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
288	Ape	(d)- Phe	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
289	Ape	Tyr	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
290	Ape	(d)- Tyr	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
291	γ -Dab	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
292	δ - (d)- Orn	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
293	GABA	β -Dap	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
294	GABA	β - (d)- Dap	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂

295	GABA	β -Ala	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
296	Ape	Dab	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
297	Ape	Dap	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
298	Ape	(d)- Dab	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
299	γ - (d)- Dab	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
300	GABA	Aze(2)	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
301	GABA	Aze(2)	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
302	Ape	Aze(2)	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
303	Ape	Aze(2)	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
304	GABA	(N-Me) Glu	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
305	GABA	(N-Me) Glu	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
306	β -Dap	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
307	β - (d)- Dap	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
308	Ape	(N-Me) Glu	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
309	GABA	(N-Me) Ile	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
310	GABA	(N-Me) Lys	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
311	GABA	(N-Me) Lys	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
312	Ape	(N-Me))Lys	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
313	Ape	(N-Me) Lys	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
314	-NH- (CH ₂) ₂ -O- CH ₂ - CO-	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
315	-NH- (CH ₂) ₂ -O- CH ₂ - CO-	(d)- Ser	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂

式 [I' - 15] で表される、実施例 2 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。



5

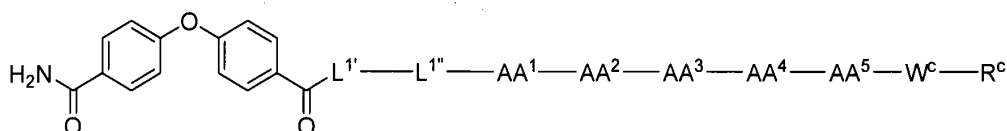
[I' - 15]

[表 2 1]

化合物 番号	L ^{1'}	L ^{1''}	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
316	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homo Pro	単結合	NH ₂
317	Ape	(d) - Ser	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homo Pro	単結合	NH ₂

式 [I' - 14] で表される、実施例 2 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。

10



[I' - 14]

[表 2 2]

化合物 番号	L ^{1'}	L ^{1''}	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
318	Ape	(N-Me) Glu	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
319	Ape	Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
320	Ape	(d) - Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
321	Ape	(d) - Pro	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂

15

322	Ape	Trp	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
323	Ape	(N-Me) Leu	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
324	Ape	(N-Me) Leu	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
325	Ape	(N-Me) Met	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
326	Ape	(N-Me) Met	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
327	Ape	(d) - Trp	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
328	Ape	His	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
329	Ape	(d) - His	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
330	Ape	Cys	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
331	Ape	(d) - Cys	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
332	Ape	Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
333	Ape	(d) - Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
334	Ape	(d) - Glu	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
335	-NH- (CH ₂) ₂ -O- CH ₂ - CO-	(d) - Ser	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
336	Ape	Lys (Ac)	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
337	Ape	Lys (Ac)	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
338	Ape	Cit	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
339	Ape	(d) - Cit	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
340	Ape	Cit	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
341	Ape	(d) - Cit	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
342	Ape	β -Asp	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
343	Ape	β - (d) - Asp	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
344	Ape	Lys	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂

345	Ape	Met	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
346	Ape	Met	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
347	Ape	(d)- Ser	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
348	Ape	(d)- Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
349	Adox	単結合	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
350	Ape	(d)- Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	(d)- Lys- (d)- Lys- (d)- Lys	NH ₂
351	Ape	(d)- Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	(d)- Lys- (d)- Lys- (d)- Lys	NH ₂
352	GABA	(d)- Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
353	GABA	(d)- Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
354	Acp	(d)- Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
355	Acp	(d)- Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
356	Ape	Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
357	Ape	(N-Me) Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
358	Ape	(N-Me) Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
359	Ape	Asn	Asp	Dab	Phe	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
360	Ape	Asn	Asp	Dab	Phe	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
361	δ -Orn	(d)- Ser	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
362	δ -Orn	(d)- Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
363	δ -Orn	Lys	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
364	δ -Orn	(d)- Ser	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
365	δ -Orn	(d)- Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂

366	δ -Orn	Lys	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
367	Ape	(N-Me) Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
368	Ape	(N-Me) Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
369	Ape	(d)- Lys	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	NH ₂
370	Ape	(d)- Lys	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
371	Ape	Lys	Asp	Dab	Leu	Dap	β - homoPro	単結合	NH ₂
372	Ape	Lys	Asp	Dab	Leu	Dab	β - homoPro	単結合	NH ₂
373	Ape	Lys	Asp	Dab	Leu	Orn	β - homoPro	単結合	NH ₂
374	Ape	Lys	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Arg	β - homoPro	単結合	NH ₂
375	Ape	Arg	Asp	Dab	Leu	Dap	β - homoPro	単結合	NH ₂
376	Ape	Arg	Asp	Dab	Leu	Dab	β - homoPro	単結合	NH ₂
377	Ape	Lys	Asp	Dab	Leu	Orn	β - homoPro	単結合	NH ₂
378	Ape	Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Lys	β - homoPro	単結合	NH ₂
379	Ape	Gln	Asp	Dap	Leu	(N-Me) Ile	単結合	単結合	NH ₂
380	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	単結合	単結合	NH ₂
381	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	単結合	単結合	NH ₂
382	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	単結合	単結合	単結合	NH ₂
383	Ape	Gln	aspart imide	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
384	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	(d)- Lys	NH ₂
385	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	(d)- Lys	NH ₂
386	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	(d)- Arg	NH ₂
387	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	(d)- Arg	NH ₂
388	Ape	Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	(d)- Lys	NH ₂
389	Ape	Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	(d)- Lys	NH ₂
390	Ape	Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	(d)- Arg	NH ₂

391	Ape	Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	(d)- Arg	NH ₂
392	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
393	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	Pro	単結合	NH ₂
394	Ape	Glu	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
395	Ape	Glu	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	Pro	単結合	NH ₂
396	Ape	Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
397	Ape	Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	Pro	単結合	NH ₂
398	Ape	(d)- Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂
399	Ape	(d)- Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	Pro	単結合	NH ₂
400	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	Pro	(d)- Arg	NH ₂
401	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Pro	(d)- Arg	NH ₂
402	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	Pro	(d)- Lys	NH ₂
403	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Pro	(d)- Lys	NH ₂
404	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	Pro	Lys	NH ₂
405	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Pro	Lys	NH ₂
406	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	Pro	Arg	NH ₂
407	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Pro	Arg	NH ₂
408	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	Arg	単結合	NH ₂
409	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Arg	単結合	NH ₂
410	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	Lys	単結合	NH ₂
411	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Lys	単結合	NH ₂
412	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β -Ala	単結合	NH ₂
413	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β -Ala	単結合	NH ₂
414	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	GABA	単結合	NH ₂
415	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	GABA	単結合	NH ₂

416	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	Ape	単結合	NH ₂
417	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	His	単結合	NH ₂
418	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	(d)-Arg	単結合	NH ₂
419	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	(d)-Arg	単結合	NH ₂
420	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	(d)-Lys	単結合	NH ₂
421	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	(d)-Lys	単結合	NH ₂
422	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	Dap	単結合	NH ₂
423	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	Dab	単結合	NH ₂
424	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Orn	単結合	NH ₂
425	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	Orn	単結合	NH ₂
426	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	homoPro	単結合	NH ₂
427	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Ape	単結合	NH ₂
428	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	(2S, 4R) -(4-amino)P ro	単結合	NH ₂
429	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	Arg- Arg	NH ₂
430	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	Arg- Arg	NH ₂
431	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	Pro	Arg- Arg	NH ₂
432	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Pro	Arg- Arg	NH ₂
433	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	(d)- Arg- (d)- Arg	NH ₂
434	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	(d)- Arg- (d)- Arg	NH ₂
435	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	Pro	(d)- Arg- (d)- Arg	NH ₂

436	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Pro	(d)- Arg- (d)- Arg	NH ₂
437	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β -Dap	単結合	NH ₂
438	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β -(d)- Dap	単結合	NH ₂
439	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	γ -Dab	単結合	NH ₂
440	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	Lys- Lys	NH ₂
441	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	Lys- Lys	NH ₂
442	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	Pro	Lys- Lys	NH ₂
443	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Pro	Lys- Lys	NH ₂
444	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β - homoPro	(d)- Lys- (d)- Lys	NH ₂
445	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	(d)- Lys- (d)- Lys	NH ₂
446	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	Pro	(d)- Lys- (d)- Lys	NH ₂
447	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Pro	(d)- Lys- (d)- Lys	NH ₂
448	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β -(d)- Dap	単結合	NH ₂
449	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	δ -Orn	単結合	NH ₂
450	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	δ -(d)- Orn	単結合	NH ₂
451	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	ϵ -Lys	単結合	NH ₂
452	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	ϵ -(d)- Lys	単結合	NH ₂
453	Ape	Gln	β -Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
454	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Aze(2)	単結合	NH ₂

455	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	(d)- Aze(2)	単結合	NH ₂
456	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	(N-Me)- β -Ala	単結合	NH ₂
457	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	GABA	Arg	NH ₂
458	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	GABA	(d)- Arg	NH ₂
459	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	GABA	Lys	NH ₂
460	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	GABA	(d)- Lys	NH ₂
461	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	GABA	Arg- Arg	NH ₂
462	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	GABA	(d)- Arg- (d)- Arg	NH ₂
463	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	GABA	(d)- Lys- (d)- Lys	NH ₂
464	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	GABA	Arg	NH ₂
465	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	GABA	(d)- Arg	NH ₂
466	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	GABA	Lys	NH ₂
467	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	GABA	(d)- Lys	NH ₂
468	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	GABA	Arg- Arg	NH ₂
469	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	GABA	(d)- Arg- (d)- Arg	NH ₂
470	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	GABA	Lys- Lys	NH ₂
471	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	GABA	(d)- Lys- (d)- Lys	NH ₂
472	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Ape	Arg	NH ₂
473	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Ape	(d)- Arg	NH ₂
474	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Ape	Lys	NH ₂

475	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Ape	(d)- Lys	NH ₂
476	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Ape	Arg- Arg	NH ₂
477	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Ape	(d)- Arg- (d)- Arg	NH ₂
478	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Ape	Lys- Lys	NH ₂
479	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Ape	(d)- Lys- (d)- Lys	NH ₂
480	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Acp	単結合	NH ₂
481	Ape	Gln	Asp	Dab	Ile	(N-Me) Glu	Ape	単結合	NH ₂
482	Ape	Gln	Asp	Dab	Ile	(N-Me) Ile	Ape	単結合	NH ₂
483	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	Arg	NH ₂
484	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	Lys	NH ₂
485	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	Ape	単結合	NH ₂
486	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Leu	Ape	単結合	NH ₂
487	Ape	Gln	Asp	Dab	Ile	(N-Me) Ile	Ape	(d)- Lys	NH ₂
488	Ape	Gln	Asp	Dab	Ile	(N-Me) Ile	Ape	(d)- Arg	NH ₂
489	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	Ape	(d)- Arg	NH ₂
490	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Leu	Ape	(d)- Lys	NH ₂
491	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Leu	Ape	(d)- Arg	NH ₂
492	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	単結合	単結合	NH- (CH ₂) ₂ -NH ₂
493	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Ape	単結合	NH- (CH ₂) ₂ -NH ₂
494	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	単結合	単結合	NH- (CH ₂) ₄ -NH ₂

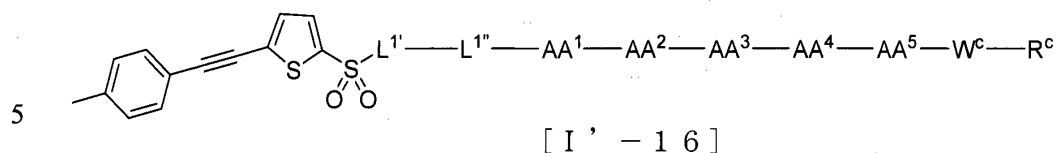
495	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	単結合	単結合	NH-(CH ₂) ₅ -NH ₂
496	δ-Orn	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β-homoPro	単結合	NH ₂
497	δ-Orn	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Ape	単結合	NH ₂
498	δ-Orn	Ala	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β-homoPro	単結合	NH ₂
499	δ-Orn	Ala	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Ape	単結合	NH ₂
500	δ-Orn	Lys(Ac)	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β-homoPro	単結合	NH ₂
501	δ-Orn	Lys(Ac)	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Ape	単結合	NH ₂
502	δ-Orn	Dap	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β-homoPro	単結合	NH ₂
503	δ-Orn	Dab	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Ape	単結合	NH ₂
504	δ-Orn	Gly	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β-homoPro	単結合	NH ₂
505	δ-Orn	Gly	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Ape	単結合	NH ₂
506	δ-Orn	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	β-homoPro	単結合	NH ₂
507	δ-Orn	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	Ape	単結合	NH ₂
508	Ape	(d)-Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	Pro	単結合	NH ₂
509	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	β-homoPro	(d)-Arg	NH ₂
510	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	β-homoPro	(d)-Lys	NH ₂
511	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	β-Ala	単結合	NH ₂
512	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	GABA	単結合	NH ₂
513	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	ε-(d)-Lys	単結合	NH ₂
514	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	Ape	(d)-Arg	NH ₂
515	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	Ape	(d)-Lys	NH ₂
516	δ-Orn	Dap	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	β-homoPro	単結合	NH ₂
517	δ-Orn	Dap	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	Ape	単結合	NH ₂
518	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	ε-(d)-Lys	(d)-Arg	NH ₂

519	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	ϵ -(d)- Lys	(d)- Lys	NH ₂
520	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	γ -Dab	β -Ala	NH ₂
521	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	γ -Dab	GABA	NH ₂
522	ϵ -(d)- Lys	単結合	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Ape	単結合	NH ₂
523	ϵ -Lys	単結合	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Ape	単結合	NH ₂
524	δ -Orn	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	ϵ -(d)- Lys	単結合	NH ₂
525	δ -Orn	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	ϵ -Lys	単結合	NH ₂
526	δ -Orn	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	ϵ -(d)- Lys	単結合	NH ₂
527	δ -Orn	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	ϵ -Lys	単結合	NH ₂
528	δ -Orn	Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	ϵ -(d)- Lys	単結合	NH ₂
529	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	β -Dap	単結合	NH ₂
530	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	β -(d)- Dap	単結合	NH ₂
531	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	γ -Dab	単結合	NH ₂
532	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	γ -(d)- Dab	単結合	NH ₂
533	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	δ -(d)- Orn	単結合	NH ₂
534	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	ϵ -Lys	単結合	NH ₂
535	δ -Orn	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	β -Dap	単結合	NH ₂
536	δ -Orn	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	β -(d)- Dap	単結合	NH ₂
537	δ -Orn	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	γ -Dab	単結合	NH ₂
538	δ -Orn	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	δ -Orn	単結合	NH ₂
539	δ -Orn	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	δ -(d)- Orn	単結合	NH ₂
540	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	γ -Dab	β -Ala	NH ₂
541	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	γ -Dab	GABA	NH ₂
542	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	δ -Orn	単結合	NH ₂

543	Ape	Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	ϵ -Lys	単結合	NH ₂
544	Ape	Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	ϵ -(d)- Lys	単結合	NH ₂
545	Ape	Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	ϵ -Lys	単結合	NH ₂
546	Ape	Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	ϵ -(d)- Lys	単結合	NH ₂
547	Ape	(d)- Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	ϵ -Lys	単結合	NH ₂
548	Ape	(d)- Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	ϵ -(d)- Lys	単結合	NH ₂
549	Ape	(d)- Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	ϵ -Lys	単結合	NH ₂
550	Ape	(d)- Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	ϵ -(d)- Lys	単結合	NH ₂
551	δ -Orn	Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	ϵ -Lys	単結合	NH ₂
552	δ -Orn	Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	ϵ -Lys	単結合	NH ₂
553	δ -Orn	Arg	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	ϵ -(d)- Lys	単結合	NH ₂
554	δ -Orn	(d)- Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	ϵ -Lys	単結合	NH ₂
555	δ -Orn	(d)- Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	ϵ -(d)- Lys	単結合	NH ₂
556	δ -Orn	(d)- Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	ϵ -Lys	単結合	NH ₂
557	δ -Orn	(d)- Thr	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	ϵ -(d)- Lys	単結合	NH ₂
558	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β -Dap	β -Ala	NH ₂
559	δ -Orn	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β -Dap	β -Ala	NH ₂
560	δ -Orn	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Val	β -Dap	β -Ala	NH ₂
561	δ -Orn	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β -Dap	単結合	NH ₂
562	δ -Orn	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β -(d)- Dap	単結合	NH ₂
563	δ -Orn	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	γ -Dab	単結合	NH ₂
564	δ -Orn	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	γ -(d)- Dab	単結合	NH ₂
565	δ -Orn	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	δ -Orn	単結合	NH ₂
566	δ -Orn	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	δ -(d)- Orn	単結合	NH ₂

567	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	ϵ -Lys	単結合	NH ₂
568	Ape	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	ϵ -(d)- Lys	単結合	NH ₂
569	Ape	Gln	Asp	Dap	Leu	(N-Me) Ile	ϵ -Lys	単結合	NH ₂
570	Ape	Gln	Asp	Dap	Leu	(N-Me) Ile	ϵ -(d)- Lys	単結合	NH ₂
571	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	ϵ -Lys	単結合	NH ₂
572	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	ϵ -(d)- Lys	単結合	NH ₂
573	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ala	ϵ -Lys	単結合	NH ₂
574	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ala	ϵ -(d)- Lys	単結合	NH ₂
575	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Leu	ϵ -Lys	単結合	NH ₂
576	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Leu	ϵ -(d)- Lys	単結合	NH ₂
577	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	ϵ -(d)- Lys	単結合	OH
578	Ape	Gln	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Aze(2)	単結合	OH
579	Ape	Gln	Asp	Aze (2)	Leu	(N-Me) Ile	$\alpha\beta$ - homoPro	単結合	NH ₂
580	Ape	Lys	Asp	Aze (2)	Leu	(N-Me) Ile	Ape	単結合	NH ₂
581	Ape	Lys	Asp	Aze (2)	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
582	Ape	Arg	Asp	Aze (2)	Leu	(N-Me) Ile	Ape	単結合	NH ₂
583	Ape	Arg	Asp	Aze (2)	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
584	Ape	(d)- Ser	Asp	Aze (2)	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂
585	Ape	(d)- Thr	Asp	Aze (2)	Leu	(N-Me) Ile	Ape	単結合	NH ₂
586	Ape	(d)- Thr	Asp	Aze (2)	Leu	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	NH ₂

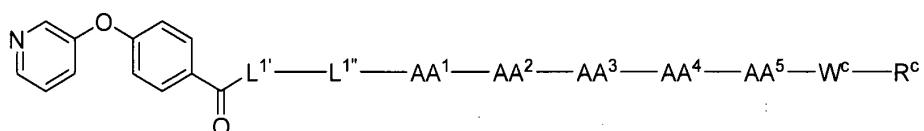
式 [I' - 16] で表される、実施例 4 又は実施例 4 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。



[表 2 3]

化合物 番号	L ^{1'}	L ^{1''}	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
587	β -Ala	Asn	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Met	Pro	単結合	NH ₂
588	GABA	Asn	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Met	Pro	単結合	NH ₂
589	β -Ala	Asn	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Val	Pro	単結合	NH ₂

- 式 [I' - 17] で表される、実施例 2 と同様の方法で合成した化合物の
5 構造を以下の表に示す。



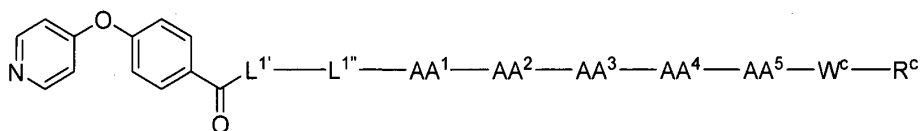
[I' - 17]

[表 2 4]

化合物 番号	L ^{1'}	L ^{1''}	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
590	Ape	Asn	Asp	Ala	Leu	Met	Pro	単結合	NH ₂

10

- 式 [I' - 18] で表される、実施例 2 と同様の方法で合成した化合物の
構造を以下の表に示す。



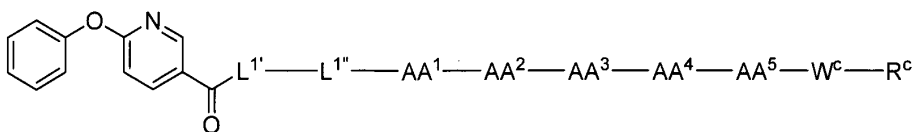
[I' - 18]

15

[表 2 5]

化合物 番号	L ^{1'}	L ^{1''}	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
591	GABA	Asn	Asp	Ala	Leu	Met	Pro	単結合	NH ₂

- 式 [I' - 19] で表される、実施例 2 と同様の方法で合成した化合物の
20 構造を以下の表に示す。



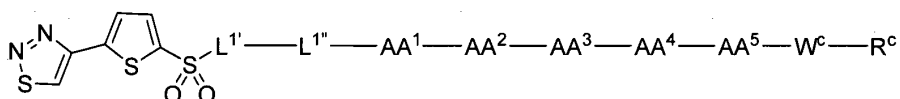
151

[I' - 19]

[表 26]

化合物 番号	L ^{1'}	L ^{1''}	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
592	Ape	Asn	Asp	Ala	Leu	Met	Pro	単結合	NH ₂

- 5 式 [I' - 20] で表される、実施例 1 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。



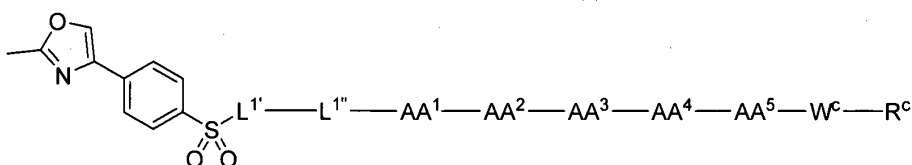
[I' - 20]

10 [表 27]

化合物 番号	L ^{1'}	L ^{1''}	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
593	単結合	単結合	β -(d) -Asp	Ala	Leu	(N-Me) Glu	β -hom oPro	単結合	NH ₂

式 [I' - 21] で表される、実施例 1 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。

15



[I' - 21]

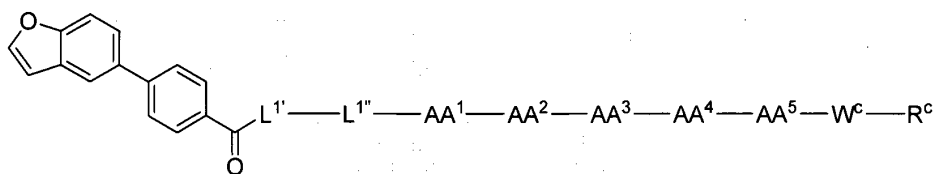
[表 28]

化合物 番号	L ^{1'}	L ^{1''}	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
594	単結合	単結合	β -(d) -Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	β -hom oPro	単結合	NH ₂
595	単結合	単結合	γ -(d) -Glu	(2S, 4S))-(4-amino)P ro	Leu	(N-Me) Glu	Ape	単結合	NH ₂

20

式 [I' - 22] で表される、実施例 2 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。

152



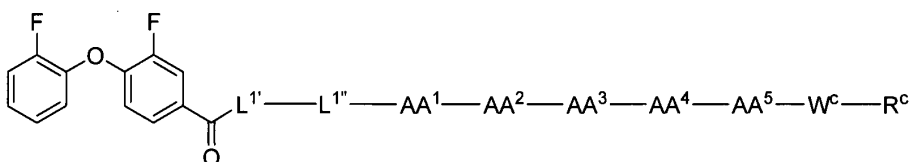
[I ' - 2 2]

[表 2 9]

化合物 番号	L ^{1'}	L ^{1''}	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
596	GABA	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	Pro	単結合	NH ₂

5

式 [I ' - 2 3] で表される、実施例 2 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。



[I ' - 2 3]

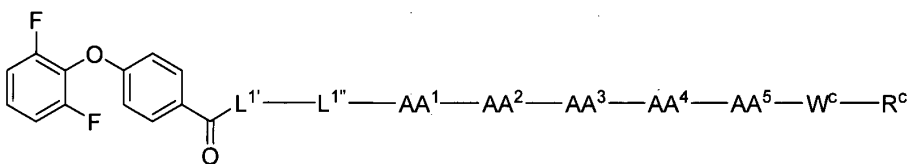
10

[表 3 0]

化合物 番号	L ^{1'}	L ^{1''}	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
597	GABA	Asn	Asp	Ala	Leu	Met	Pro	単結合	NH ₂

15

式 [I ' - 2 4] で表される、実施例 2 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。



[I ' - 2 4]

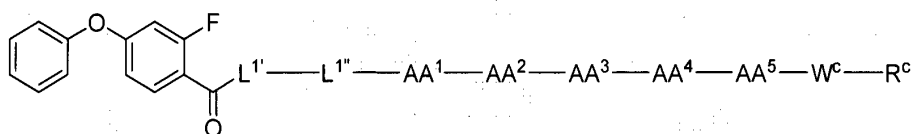
[表 3 1]

化合物 番号	L ^{1'}	L ^{1''}	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
598	GABA	Asn	Asp	Ala	Leu	Met	Pro	単結合	NH ₂

20

式 [I ' - 2 5] で表される、実施例 2 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。

153



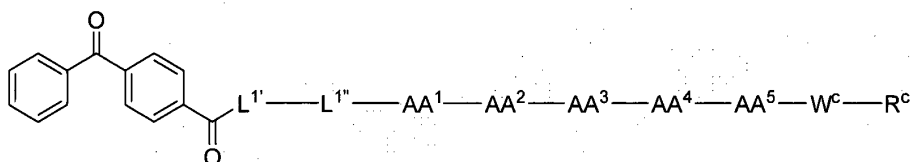
[I ' - 2 5]

[表 3 2]

化合物 番号	L ^{1'}	L ^{1''}	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
599	GABA	Asn	Asp	Ala	Leu	Met	Pro	単結合	NH ₂

5

式 [I ' - 2 6] で表される、実施例 2 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。



[I ' - 2 6]

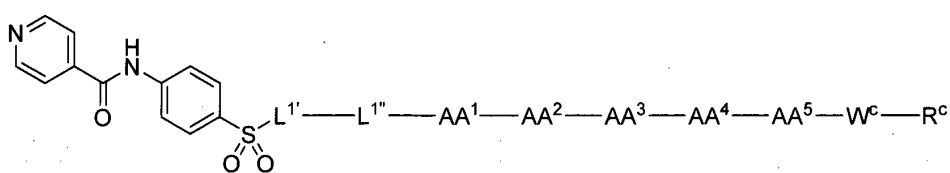
10

[表 3 3]

化合物 番号	L ^{1'}	L ^{1''}	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
600	GABA	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β-homo Pro	単結合	NH ₂
601	GABA	Asn	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β-homo Pro	単結合	NH ₂

式 [I ' - 2 7] で表される、実施例 1 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。

15

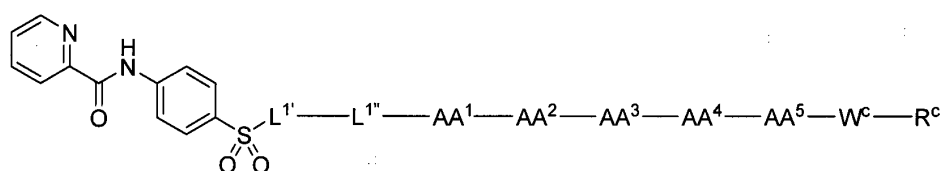


[I ' - 2 7]

[表 3 4]

化合物 番号	L ^{1'}	L ^{1''}	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
602	単結合	単結合	β -(d) -Asp	Dap	Leu	(N-Me) Glu	β -homo Pro	単結合	NH ₂
603	単結合	単結合	β -(d) -Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β -homo Pro	単結合	NH ₂
604	単結合	単結合	β -(d) -Asp	Dap	Leu	(N-Me) Ile	β -homo Pro	単結合	NH ₂
605	単結合	単結合	β -(d) -Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β -homo Pro	単結合	NH ₂

式 [I' - 28] で表される、実施例 1 と同様の方法で合成した化合物の
5 構造を以下の表に示す。

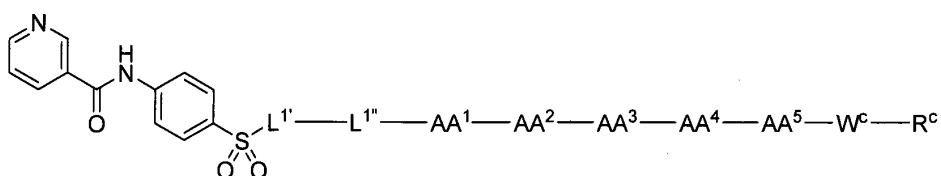


[表 3 5]

化合物 番号	L ^{1'}	L ^{1''}	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
606	単結合	単結合	γ -(d) -Glu	(2S, 4S))-(4-amino)P ro	Leu	(N-Me) Glu	Ape	単結合	OH

10

式 [I' - 29] で表される、実施例 1 と同様の方法で合成した化合物の
構造を以下の表に示す。

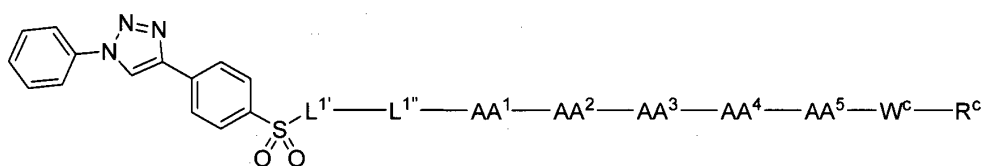


15

[表 3 6]

化合物 番号	L ^{1'}	L ^{1''}	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
607	単結合	単結合	γ -(d) -Glu	(2S, 4S))-(4-amino)P ro	Leu	(N-Me) Glu	Ape	単結合	OH

式 [I' - 30] で表される、実施例 5 に記載の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。



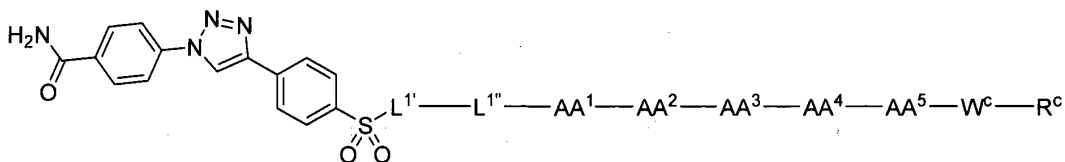
[I' - 30]

[表 3 7]

化合物 番号	L ¹	L ²	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
608	単結合	単結合	γ -(d) -Glu	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β -homo Pro	単結合	NH ₂

10

式 [I' - 31] で表される、実施例 5 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。



15

[I' - 31]

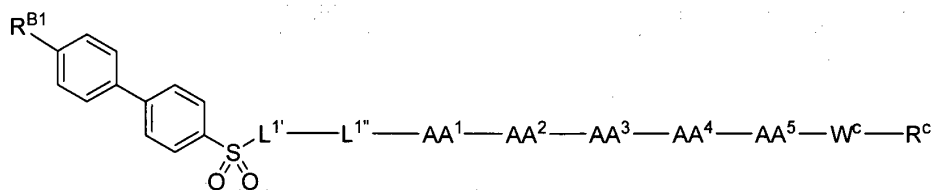
[表 3 8]

化合物 番号	L ^{1'}	L ^{1''}	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
609	単結合	単結合	γ -(d) -Glu	Dab	Leu	(N-Me) Glu	Ape	単結合	NH ₂

式 [I' - 32] で表される、実施例 1 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。

20

156



[表 3 9]

化合物番号	R ^{B1}	L'	L''	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
610	MeO	単結合	単結合	β-(d)-Asp	Ala	Ala(2-Pyr)	Met	Pro	単結合	NH ₂
611	MeO	単結合	単結合	β-(d)-Asp	Dap	Leu	(N-Me)Glu	β-homo Pro	単結合	NH ₂
612	MeO	単結合	単結合	β-(d)-Asp	Dab	Leu	(N-Me)Glu	β-homo Pro	単結合	NH ₂
613	MeO	単結合	単結合	β-(d)-Asp	Dap	Leu	(N-Me)Ile	β-homo Pro	単結合	NH ₂
614	MeO	単結合	単結合	β-(d)-Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β-homo Pro	単結合	NH ₂
615	F ₃ CO	単結合	単結合	β-(d)-Asp	Dap	Leu	(N-Me)Ile	β-homo Pro	単結合	NH ₂
616	F ₃ CO	単結合	単結合	β-(d)-Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β-homo Pro	単結合	NH ₂
617	EtO	単結合	単結合	β-(d)-Asp	Dap	Leu	(N-Me)Glu	β-homo Pro	単結合	NH ₂
618	EtO	単結合	単結合	β-(d)-Asp	Dab	Leu	(N-Me)Glu	β-homo Pro	単結合	NH ₂
619	EtO	単結合	単結合	β-(d)-Asp	Orn	Leu	(N-Me)Ile	β-homo Pro	単結合	NH ₂
620	H	単結合	単結合	β-(d)-Asp	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	β-homo Pro	単結合	NH ₂

157

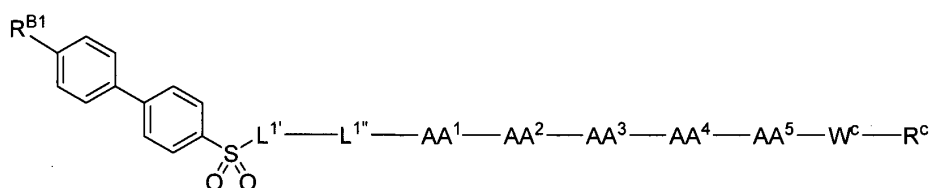
621	H	単結合	単結合	β - (d)- Asp	(2S, 4 S)- (4- amino)Pro	Leu	(N-Me) Ile	β - homo Pro	単結合	NH ₂
622	MeO	単結合	単結合	β - (d)- Asp	(2S, 4 S)- (4- amino)Pro	Leu	(N-Me) Glu	β - homo Pro	単結合	NH ₂
623	MeO	単結合	単結合	β - (d)- Asp	(2S, 4 S)- (4- amino)Pro	Leu	(N-Me) Ile	β - homo Pro	単結合	NH ₂
624	F	単結合	単結合	β - (d)- Asp	(2S, 4 S)- (4- amino)Pro	Leu	(N-Me) Glu	β - homo Pro	単結合	NH ₂
625	F	単結合	単結合	β - (d)- Asp	(2S, 4 S)- (4- amino)Pro	Leu	(N-Me) Ile	β - homo Pro	単結合	NH ₂
626	Cl	単結合	単結合	β - (d)- Asp	(2S, 4 S)- (4- amino)Pro	Leu	(N-Me) Glu	β - homo Pro	単結合	NH ₂
627	Cl	単結合	単結合	β - (d)- Asp	(2S, 4 S)- (4- amino)Pro	Leu	(N-Me) Ile	β - homo Pro	単結合	NH ₂
628	Ac	単結合	単結合	β - (d)- Asp	(2S, 4 S)- (4- amino)Pro	Leu	(N-Me) Glu	β - homo Pro	単結合	NH ₂
629	Ac	単結合	単結合	β - (d)- Asp	(2S, 4 S)- (4- amino)Pro	Leu	(N-Me) Ile	β - homo Pro	単結合	NH ₂

158

630	MeO	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	β -homo Pro	単結合	NH ₂
631	MeO	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Ile	β -homo Pro	単結合	NH ₂
632	MeO	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Ape	単結合	NH ₂
633	MeO	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	単結合	単結合	NH ₂

式 [I' - 32] で表される、実施例 6 又は実施例 6 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。

5



[I' - 32]

[表 40]

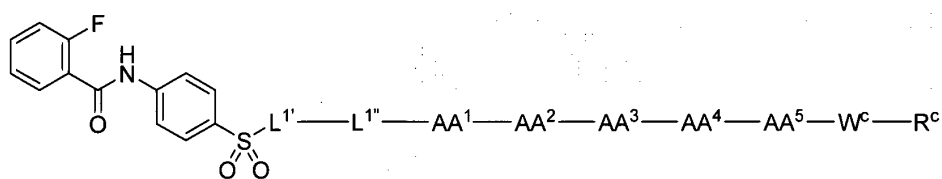
化合物番号	R ^{B1}	L ^{1'}	L ^{2'}	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
634	Ac	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Ala	Leu	(N-Me)Ile	β -homo Pro	単結合	NH ₂
635	H ₂ NCO	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Ala	Leu	(N-Me)Ile	β -homo Pro	単結合	NH ₂
636	MeCONH	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Ala	Leu	(N-Me)Ile	β -homo Pro	単結合	NH ₂
637	HO-CH ₂	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dap	Leu	(N-Me)Glu	β -homo Pro	単結合	NH ₂
638	HO-(CH ₂) ₂ -O	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dap	Leu	(N-Me)Glu	β -homo Pro	単結合	NH ₂

10

639	HO-CH ₂	単結合	単結合	β-(d)-Asp	Dab	Leu	(N-Me)Glu	β-homoPro	単結合	NH ₂
640	HO-(CH ₂) ₂ -O	単結合	単結合	β-(d)-Asp	Dab	Leu	(N-Me)Glu	β-homoPro	単結合	NH ₂
641	HO-CH ₂	単結合	単結合	β-(d)-Asp	Dap	Leu	(N-Me)Ile	β-homoPro	単結合	NH ₂
642	HO-CH ₂	単結合	単結合	β-(d)-Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β-homoPro	単結合	NH ₂

式 [I' - 33] で表される、実施例 1 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。

5



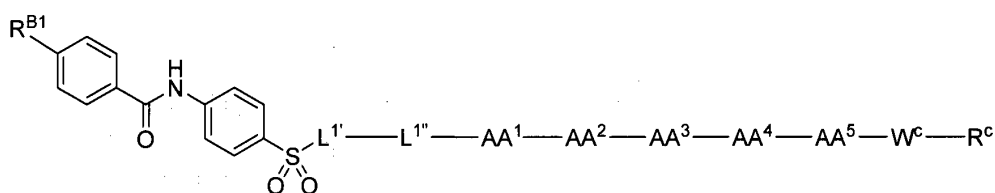
[I' - 33]

[表 4 1]

化合物番号	L'	L''	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
643	単結合	単結合	γ-(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Ape	単結合	OH

10

式 [I' - 34] で表される、実施例 1 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。



[I' - 34]

15

[表 4 2]

化合物番号	R ^{B1}	L ¹	L ²	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
644	H	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dap	Leu	(N-Me)Glu	β -homopro	単結合	NH ₂
645	H	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dap	Leu	(N-Me)Ile	β -homopro	単結合	NH ₂
646	H	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dab	Leu	(N-Me)Glu	β -homopro	単結合	NH ₂
647	H	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -homopro	単結合	NH ₂
648	H	単結合	単結合	β -Asp	Dap	Leu	(N-Me)Glu	β -homopro	単結合	NH ₂
649	H	単結合	単結合	γ -Glu	Dap	Leu	(N-Me)Ile	β -homopro	単結合	NH ₂
650	H	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dap	Leu	(N-Me)Glu	β -homopro	単結合	NH ₂
651	H	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dap	Leu	(N-Me)Ile	β -homopro	単結合	NH ₂
652	H	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Glu	β -homopro	単結合	NH ₂
653	H	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -homopro	単結合	NH ₂
654	F	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dap	Leu	(N-Me)Glu	β -homopro	単結合	NH ₂
655	F	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dap	Leu	(N-Me)Ile	β -homopro	単結合	NH ₂
656	F	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dab	Leu	(N-Me)Glu	β -homopro	単結合	NH ₂
657	F	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -homopro	単結合	NH ₂
658	Me	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dap	Leu	(N-Me)Glu	β -homopro	単結合	NH ₂

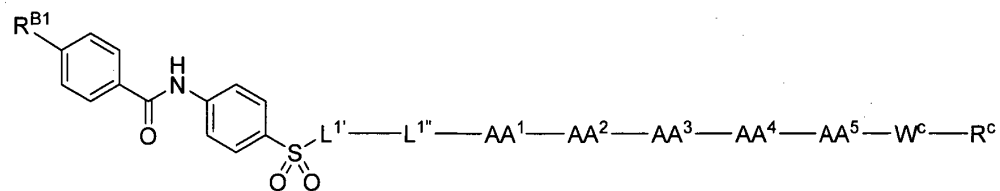
659	Me	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dap	Leu	(N-Me)Ile	β -homopro	単結合	NH ₂
660	Me	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dab	Leu	(N-Me)Glu	β -homopro	単結合	NH ₂
661	Me	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -homopro	単結合	NH ₂
662	CF ₃	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dap	Leu	(N-Me)Glu	β -homopro	単結合	NH ₂
663	CF ₃	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dap	Leu	(N-Me)Ile	β -homopro	単結合	NH ₂
664	CF ₃	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dab	Leu	(N-Me)Glu	β -homopro	単結合	NH ₂
665	CF ₃	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -homopro	単結合	NH ₂
666	Br	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dap	Leu	(N-Me)Glu	β -homopro	単結合	NH ₂
667	Br	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dab	Leu	(N-Me)Glu	β -homopro	単結合	NH ₂
668	CN	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dap	Leu	(N-Me)Glu	β -homopro	単結合	NH ₂
669	CN	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dap	Leu	(N-Me)Glu	β -homopro	単結合	NH ₂
670	H	Ape	Glu	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -homopro	単結合	NH ₂
671	Br	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dap	Leu	(N-Me)Ile	β -homopro	単結合	NH ₂
672	CN	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dap	Leu	(N-Me)Ile	β -homopro	単結合	NH ₂
673	Br	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -homopro	単結合	NH ₂
674	MeNHCO	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dap	Leu	(N-Me)Ile	β -homopro	単結合	NH ₂

675	Me ₂ NC O	単結 合	単結 合	β - (d) - Asp	Dap	Leu	(N - Me) Il e	β - homoP ro	単結 合	NH ₂
676	MeNHC O	単結 合	単結 合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N - Me) Il e	β - homoP ro	単結 合	NH ₂
677	Me ₂ NC O	単結 合	単結 合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N - Me) Il e	β - homoP ro	単結 合	NH ₂
678	MeNHC O	単結 合	単結 合	β - (d) - Asp	Dap	Leu	(N - Me) Gl u	β - homoP ro	単結 合	NH ₂
679	Me ₂ NC O	単結 合	単結 合	β - (d) - Asp	Dap	Leu	(N - Me) Gl u	β - homoP ro	単結 合	NH ₂
680	MeNHC O	単結 合	単結 合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N - Me) Gl u	β - homoP ro	単結 合	NH ₂
681	Me ₂ NC O	単結 合	単結 合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N - Me) Gl u	β - homoP ro	単結 合	NH ₂
682	F	単結 合	単結 合	γ - Glu	(2S, 4 S) - (4 - amino)Pro	Leu	(N - Me) Il e	Ape	単結 合	NH ₂
683	F	単結 合	単結 合	γ - Glu	(2S, 4 S) - (4 - amino)Pro	Leu	(N - Me) Va l	Ape	単結 合	NH ₂
684	H	単結 合	単結 合	γ - (d) - Glu	(2S, 4 S) - (4 - amino)Pro	Leu	(N - Me) Gl u	Ape	単結 合	OH
685	F	単結 合	単結 合	γ - (d) - Glu	(2S, 4 S) - (4 - amino)Pro	Leu	(N - Me) Gl u	Ape	単結 合	OH
686	Me	単結 合	単結 合	γ - (d) - Glu	(2S, 4 S) - (4 - amino)Pro	Leu	(N - Me) Gl u	Ape	単結 合	OH

687	F ₂ CO	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Ape	単結合	OH
688	F ₃ C	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Ape	単結合	OH
689	F ₂ HC-CF ₂	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Ape	単結合	OH
690	CN	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Ape	単結合	OH

式 [I' - 34] で表される、実施例 7 又は実施例 7 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。

5

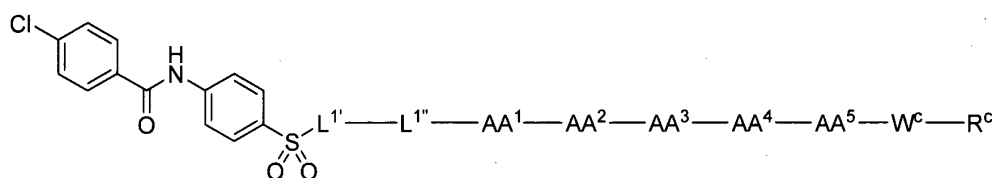


[I' - 34]

[表 4 3]

化合物番号	R ^{B1}	L ^{1'}	L ^{1''}	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
691	MeO	単結合	単結合	β -(d) -Asp	Dap	Leu	(N-Me) Glu	β -homo Pro	単結合	NH ₂
692	MeO	単結合	単結合	β -(d) -Asp	Dap	Leu	(N-Me) Ile	β -homo Pro	単結合	NH ₂
693	MeO	単結合	単結合	β -(d) -Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β -homo Pro	単結合	NH ₂
694	MeO	単結合	単結合	β -(d) -Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β -homo Pro	単結合	NH ₂
695	MeO	単結合	単結合	γ -(d) -Glu	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β -homo Pro	単結合	NH ₂
696	n-PrO	単結合	単結合	γ -(d) -Glu	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β -homo Pro	単結合	NH ₂
697	MeO	単結合	単結合	γ -(d) -Glu	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β -homo Pro	単結合	NH ₂
698	EtO	単結合	単結合	γ -(d) -Glu	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β -homo Pro	単結合	NH ₂
699	i-PrO	単結合	単結合	γ -(d) -Glu	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β -homo Pro	単結合	NH ₂
700	c-PrO	単結合	単結合	γ -(d) -Glu	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β -homo Pro	単結合	NH ₂
701	F ₃ CO	単結合	単結合	γ -(d) -Glu	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β -homo Pro	単結合	NH ₂
702	EtO	単結合	単結合	γ -(d) -Glu	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β -homo Pro	単結合	NH ₂
703	c-PrO	単結合	単結合	γ -(d) -Glu	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β -homo Pro	単結合	NH ₂
704	F ₃ CO	単結合	単結合	γ -(d) -Glu	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β -homo Pro	単結合	NH ₂

式 [I' - 35] で表される、実施例 1 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。



[I' - 35]

[表 4 4]

化合物 番号	L ¹	L ^{1*}	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
705	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dap	Leu	(N - Me) Glu	β - homoPr o	単結合	NH ₂
706	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dap	Leu	(N - Me) Ile	β - homoPr o	単結合	NH ₂
707	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N - Me) Glu	β - homoPr o	単結合	NH ₂
708	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N - Me) Ile	β - homoPr o	単結合	NH ₂
709	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dap	Leu	(N - Me) Glu	単結合	単結合	NH ₂
710	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dap	Leu	(N - Me) Ile	単結合	単結合	NH ₂
711	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N - Me) Glu	単結合	単結合	NH ₂
712	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N - Me) Ile	単結合	単結合	NH ₂
713	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Ala	Leu	(N - Me) Glu	単結合	単結合	NH ₂
714	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Ala	Leu	(N - Me) Glu	β - homoPr o	単結合	NH ₂
715	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Ala	Leu	(N - Me) Ile	β - homoPr o	単結合	NH ₂
716	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	Dap	Leu	(N - Me) Glu	β - homoPr o	単結合	NH ₂
717	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	Dap	Leu	(N - Me) Ile	β - homoPr o	単結合	NH ₂
718	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	Dab	Leu	(N - Me) Ile	β - homoPr o	単結合	NH ₂
719	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	Dab	Leu	(N - Me) Glu	β - homoPr o	単結合	NH ₂

720	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dap	Leu	(N-Me)Ile	β -homoPr o	(d)-Lys	NH ₂
721	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dap	Leu	(N-Me)Ile	β -homoPr o	(d)-Arg	NH ₂
722	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dap	Leu	(N-Me)Ile	β -homoPr o	単結合	NH-(CH ₂) ₂ -NH ₂
723	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -homoPr o	(d)-Lys	NH ₂
724	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -homoPr o	(d)-Arg	NH ₂
725	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -homoPr o	単結合	NH-(CH ₂) ₂ -NH ₂
726	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Nle	(N-Me)Ile	β -homoPr o	単結合	NH ₂
727	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Ala	単結合	NH ₂
728	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Thr	単結合	NH ₂
729	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Phe	単結合	NH ₂
730	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Lys	単結合	NH ₂
731	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -Ala	単結合	NH ₂
732	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	GABA	単結合	NH ₂
733	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Ape	単結合	NH ₂
734	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Acp	単結合	NH ₂
735	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	Lys(CO-(CH ₂) ₁₀ -CO ₂ H)	β -homoPr o	単結合	NH ₂

736	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	Lys(CO-(CH ₂) ₁₂ -CO ₂ H)	β -homoPro	単結合	NH ₂
737	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	Lys(CO-(CH ₂) ₁₄ -CO ₂ H)	β -homoPro	単結合	NH ₂
738	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -Dap	単結合	NH ₂
739	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -(d)-Dap	単結合	NH ₂
740	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	γ -Dab	単結合	NH ₂
741	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	γ -(d)-Dab	単結合	NH ₂
742	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	δ -Orn	単結合	NH ₂
743	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	ϵ -Lys	単結合	NH ₂
744	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	ϵ -(d)-Lys	単結合	NH ₂
745	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Glu	ϵ -Lys	単結合	NH ₂
746	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	単結合	単結合	NH-(CH ₂) ₄ -NH ₂
747	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -Ala	単結合	NH-(CH ₂) ₂ -NH ₂
748	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -Ala	単結合	NH-(CH ₂) ₃ -NH ₂
749	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -Ala	単結合	NH-(CH ₂) ₄ -NH ₂
750	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -Ala	単結合	NH-(CH ₂) ₅ -NH ₂

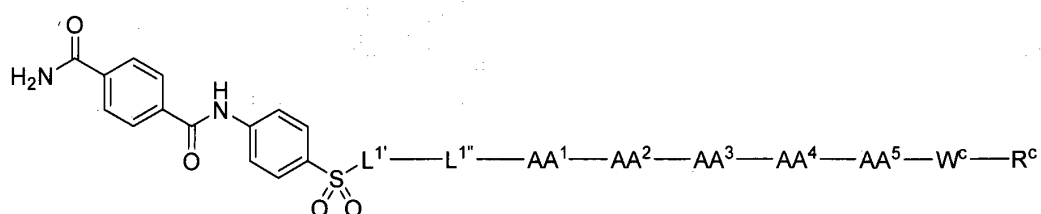
751	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	GABA	単結合	NH-(CH ₂) ₂ -NH ₂
752	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	GABA	単結合	NH-(CH ₂) ₃ -NH ₂
753	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	GABA	単結合	NH-(CH ₂) ₄ -NH ₂
754	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	GABA	単結合	NH-(CH ₂) ₅ -NH ₂
755	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Ape	単結合	NH-(CH ₂) ₂ -NH ₂
756	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Ape	単結合	NH-(CH ₂) ₃ -NH ₂
757	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Ape	単結合	NH-(CH ₂) ₄ -NH ₂
758	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Ape	単結合	NH-(CH ₂) ₅ -NH ₂
759	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	(4)Abz	単結合	NH ₂
760	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Ape	単結合	(4-Me)piperazin-1-yl
761	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Ape	単結合	morpholin-4-yl
762	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Ape	単結合	[VI-8]
763	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Ape	単結合	[VI-16]
764	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Ape	単結合	[VI-18]
765	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	homoSer	Ape	単結合	NH ₂

766	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N- Me) Ile	Ape	(d) - Lys	NH ₂
767	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N- Me) Ile	Ape	(d) - Arg	NH ₂
768	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N- Me) Ile	Ape	(d) - Arg (d) -Lys	NH ₂
769	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N- Me) Ile	Ape	(d) - Arg (d) -Arg	NH ₂
770	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N- Me) Ile	Ape	(d) - Lys (d) -Arg	NH ₂
771	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N- Me) Ile	Ape	(d) - Lys (d) -Lys	NH ₂
772	単結合	単結合	β - (d) - Asp	(S) - pipera zine	Leu	(N- Me) Ile	Ape	(d) - Lys	NH ₂
773	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N- Me) Glu	Ape	(d) - Arg (d) -Lys	NH ₂
774	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N- Me) Glu	Ape	(d) - Arg (d) -Arg	NH ₂
775	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N- Me) Glu	Ape	(d) - Lys (d) -Arg	NH ₂
776	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N- Me) Glu	Ape	(d) - Lys (d) -Lys	NH ₂
777	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N- Me) Ile	γ - (d) - Dab	単結合	NH ₂
778	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N- Me) Ile	δ -Orn	単結合	NH ₂
779	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N- Me) Ile	δ - (d) - Orn	単結合	NH ₂
780	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N- Me) Ile	ϵ -Lys	単結合	NH ₂
781	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N- Me) Ile	ϵ - (d) - Lys	単結合	NH ₂

782	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N - Me) Val	Ape	(d) - Lys	NH ₂
783	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N - Me) Leu	Ape	(d) - Lys	NH ₂
784	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N - Me) Glu	Ape	(d) - Lys	NH ₂
785	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N - Me) Ile	Ape	(d) - Lys	OH
786	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	(2S, 4S))- (4 - amino) Pro	Leu	(N - Me) Glu	Pro	単結合	NH ₂
787	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	(2S, 4S))- (4 - amino) Pro	Leu	(N - Me) Glu	GABA	単結合	NH ₂
788	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	(2S, 4S))- (4 - amino) Pro	Leu	(N - Me) Glu	Acp	単結合	NH ₂
789	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	(2S, 4S))- (4 - amino) Pro	Leu	(N - Me) Asp	β - homoPro	単結合	NH ₂
790	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	(2S, 4S))- (4 - amino) Pro	Leu	(N - Me) Asp	Pro	単結合	NH ₂
791	単結合	単結合	γ -Glu	(2S, 4S))- (4 - amino) Pro	Leu	(N - Me) Ile	Ape	単結合	NH ₂

式 [I' - 36] で表される、実施例 1 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。

5



[I' - 36]

[表 4 5]

化合物 番号	L ¹	L ^{1'}	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵	W ^c	R ^c
792	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dap	Leu	(N - Me)Glu	β - homoPr o	単結合	NH ₂
793	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N - Me)Glu	β - homoPr o	単結合	NH ₂
794	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dap	Leu	(N - Me)Ile	β - homoPr o	単結合	NH ₂
795	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N - Me)Ile	β - homoPr o	単結合	NH ₂
796	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	Dab	Leu	(N - Me)Ile	Ape	単結合	NH ₂
797	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	Dab	Leu	(N - Me)Ile	Acp	単結合	NH ₂
798	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	Dab	Leu	(N - Me)Glu	Ape	単結合	NH ₂
799	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	Dab	Leu	(N - Me)Glu	Acp	単結合	NH ₂
800	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	Dab	Leu	(N - Me)Glu	γ -Dab	単結合	NH ₂
801	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	Dab	Ala(cP ropryl)	(N - Me)Ile	Ape	単結合	NH ₂
802	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	Dab	Ala(4 - Thz)	(N - Me)Ile	Ape	単結合	NH ₂
803	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N - Me)Ile	Ape	(d) - Lys	NH ₂
804	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N - Me)Ile	Ape	(d) - Arg	NH ₂
805	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N - Me)Ile	Ape	(d) - Arg - (d) - Lys	NH ₂
806	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N - Me)Ile	Ape	(d) - Arg(d) -Arg	NH ₂

807	単結合	単結合	β - (d) - Asp	Dab	Leu	(N - Me) Ile	Ape	(d) - Lys (d) -Lys	NH ₂
808	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	Dab	Leu	(N - Me) Ile	Ape	(d) - Arg	NH ₂
809	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	Dab	Leu	(N - Me) Ile	Ape	(d) - Arg (d) -Lys	NH ₂
810	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	Dab	Leu	(N - Me) Ile	Ape	(d) - Lys (d) -Arg	NH ₂
811	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	Dab	Leu	(N - Me) Ile	Ape	(d) - Lys (d) -Lys	NH ₂
812	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	Dab	Leu	(N - Me) Ile	Ape	(d) - Lys	NH ₂
813	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	Dab	Leu	(N - Me) Ile	Ape	(d) - Arg (d) -Arg	NH ₂
814	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	Dab	Leu	(N - Me) Ile	β - (d) - Dap	単結合	NH ₂
815	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	Dab	Leu	(N - Me) Ile	δ -Orn	単結合	NH ₂
816	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	Dab	Leu	(N - Me) Ile	δ - (d) - Orn	単結合	NH ₂
817	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	Dab	Leu	(N - Me) Ile	ϵ -Lys	単結合	NH ₂
818	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	Dab	Leu	(N - Me) Ile	ϵ - (d) - Lys	単結合	NH ₂
819	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	Dab	Leu	(N - Me) Ile	β - homoPr o	単結合	NH ₂
820	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	Dab	Leu	(N - Me) Ile	β - homoPr o	(d) - Lys	NH ₂
821	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	Dab	Leu	(N - Me) Ile	β - homoPr o	(d) - Arg	NH ₂
822	単結合	単結合	γ - (d) - Glu	Dab	Leu	(N - Me) Ile	β - homoPr o	(d) - Arg (d) -Lys	NH ₂

823	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -homoPro	(d)-Arg(d)-Arg	NH ₂
824	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -homoPro	(d)-Lys(d)-Arg	NH ₂
825	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -homoPro	(d)-Lys(d)-Lys	NH ₂
826	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Val	Ape	単結合	NH ₂
827	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Val	β -homoPro	単結合	NH ₂
828	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Ape	Gly-(d)-Lys	NH ₂
829	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Ape	Gly-(d)-Arg	NH ₂
830	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Ape	Gly-(d)-Arg-(d)-Arg	NH ₂
831	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Ape	Gly-(d)-Lys(d)-Arg	NH ₂
832	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Ape	β -Ala-(d)-Lys	NH ₂
833	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Ape	β -Ala-(d)-Arg-(d)-Lys	NH ₂
834	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Ape	β -Ala-(d)-Arg-(d)-Arg	NH ₂

835	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Ape	β -Ala-(d)-Lys-(d)-Arg	NH ₂
836	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Ape	Gly-(d)-Arg-(d)-Lys	NH ₂
837	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Ape	Gly-(d)-Lys-(d)-Lys	NH ₂
838	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -homoPro	単結合	NH ₂
839	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Pro	単結合	NH ₂
840	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -Ala	単結合	NH ₂
841	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	GABA	単結合	NH ₂
842	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Ape	単結合	NH ₂
843	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Acp	単結合	NH ₂
844	単結合	単結合	β -(d)-Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β -Dap	単結合	NH ₂
845	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Aze(2)	単結合	NH ₂
846	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	(d)-Aze(2)	単結合	NH ₂
847	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Aze(3)	単結合	NH ₂
848	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	cis-NH(3)c Pen	単結合	NH ₂

849	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	cis-NH(3)c Pen	単結合	NH ₂
850	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	単結合	単結合	[VI-14]
851	単結合	単結合	β -(d)-Asp	(S)-piperazine	Leu	(N-Me)Ile	Ape	単結合	NH ₂
852	単結合	単結合	γ -Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Ape	単結合	NH ₂
853	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Leu	Ape	単結合	NH ₂
854	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Dab	Leu	(N-Me)Ile	Ape	単結合	OH
855	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(S)-piperazine	Leu	(N-Me)Ile	Ape	単結合	NH ₂
856	単結合	単結合	β -(d)-Asp	(S)-piperazine	Leu	(N-Me)Ile	β -homoPro	単結合	NH ₂
857	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	Pro	Leu	(N-Me)Glu	Ape	単結合	NH ₂
858	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Ape	単結合	OH
859	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	単結合	単結合	OH
860	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	単結合	Ape	単結合	NH ₂
861	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	単結合	β -Ala	単結合	NH ₂
862	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	単結合	GABA	単結合	NH ₂

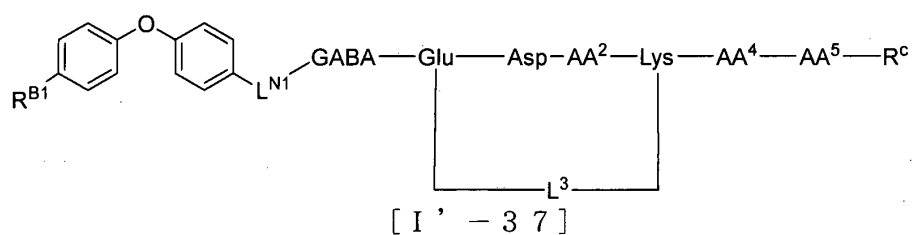
863	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	単結合	Acp	単結合	NH ₂
864	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	単結合	(d)-Lys	単結合	NH ₂
865	単結合	単結合	β -(d)-Asp	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	単結合	単結合	NH ₂
866	単結合	単結合	γ -Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	単結合	単結合	NH ₂
867	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Ile	(N-Me)Glu	単結合	単結合	NH ₂
868	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Ser	単結合	単結合	NH ₂
869	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Tyr	単結合	単結合	NH ₂
870	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Phe	単結合	単結合	NH ₂
871	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Ala	単結合	単結合	NH ₂
872	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Ile	単結合	単結合	NH ₂
873	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Val	単結合	単結合	NH ₂
874	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Leu	単結合	単結合	NH ₂

875	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Asp	単結合	単結合	NH ₂
876	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Lys	単結合	単結合	NH ₂
877	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	Gly	単結合	単結合	NH ₂
878	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(d)-Arg	単結合	単結合	NH ₂
879	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(d)-Pro	単結合	単結合	NH ₂
880	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(d)-Ser	単結合	単結合	NH ₂
881	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(d)-Tyr	単結合	単結合	NH ₂
882	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(d)-Phe	単結合	単結合	NH ₂
883	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(d)-Ala	単結合	単結合	NH ₂
884	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(d)-Thr	単結合	単結合	NH ₂
885	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Arg	単結合	単結合	NH ₂
886	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Val	(N-Me)Glu	単結合	単結合	NH ₂

887	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Tyr	(N-Me)Glu	単結合	単結合	NH ₂
888	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(d)-(N-Me)Glu	Ape	単結合	NH ₂
889	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	Glu	Ape	単結合	NH ₂
890	単結合	単結合	γ -(d)-Glu	(2S, 4S)-(4-amino)Pro	Leu	(N-Me)Glu	Ape	Ape	NH ₂

式 [I' - 37] で表される、実施例 8 又は実施例 8 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。

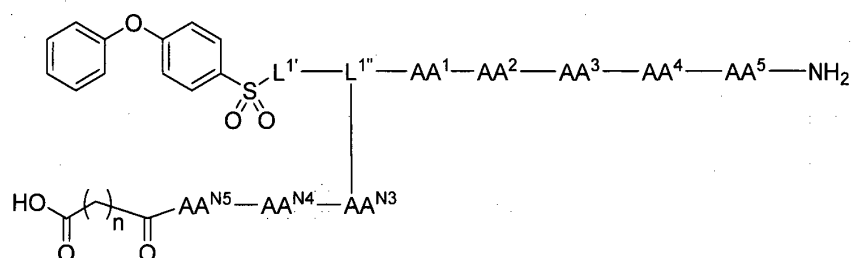
5



[表 4 6]

化合物番号	R ^{B1}	L ^{N1}	AA ²	L ³	AA ⁴	AA ⁵	R ^C
891	H	SO ₂	Ala	Gly	(N-Me)Ile	β -homoPro	OH
892	H	SO ₂	Ala	Gly	(N-Me)Ile	β -homoPro	NH ₂
893	H	SO ₂	Ala	GABA	(N-Me)Ile	β -homoPro	NH ₂
894	H	SO ₂	Dab	β -Ala	(N-Me)Ile	β -homoPro	NH ₂
895	H	SO ₂	Dab	β -Ala	(N-Me)Asp	β -homoPro	NH ₂
896	H	SO ₂	Dab	β -Ala	(N-Me)Ile	単結合	NH ₂
897	F	CO	Ala	β -Ala	(N-Me)Ile	β -homoPro	NH ₂
898	F	CO	Dab	β -Ala	(N-Me)Ile	β -homoPro	NH ₂
899	F	CO	Dab	β -Ala	(N-Me)Asp	β -homoPro	NH ₂

式 [I' - 38] で表される、実施例 9 又は実施例 9 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。



5

[I' - 38]

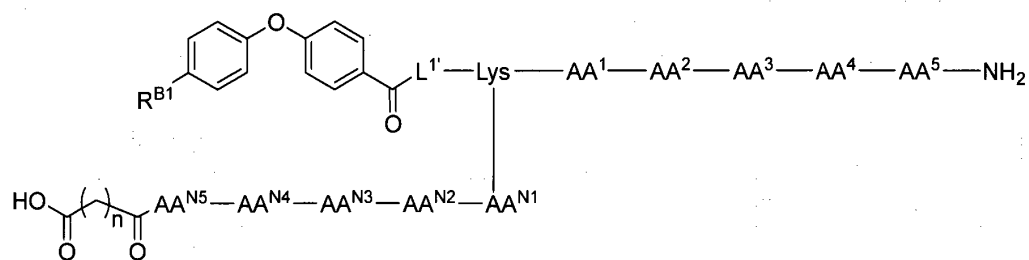
[表 4 7]

化合物番号	L ^{1'}	L ^{1''}	AA ^{N5}	AA ^{N4}	AA ^{N3}	n	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵
900	GABA	Lys	γ-Glu	Adox	Adox	4	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	β-homoPro
901	GABA	Lys	γ-Glu	Adox	Adox	6	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	β-homoPro
902	GABA	Lys	Lys	Lys	Lys	8	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	β-homoPro
903	GABA	Lys	γ-Glu	Adox	Adox	14	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	β-homoPro
904	GABA	Lys	γ-Glu	Adox	Adox	16	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	β-homoPro
905	GABA	Lys	Lys	Lys	Lys	14	Asp	Ala	Leu	(N-Me) Ile	β-homoPro
906	GABA	Lys	γ-Glu	Adox	Adox	14	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β-homoPro
907	GABA	Lys	Lys	Lys	Lys	14	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β-homoPro
908	GABA	Lys	(d)-Lys	(d)-Lys	(d)-Lys	14	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Ile	β-homoPro
909	GABA	Lys	(d)-Lys	(d)-Lys	(d)-Lys	14	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β-homoPro
910	GABA	(d)-Lys	γ-Glu	Adox	Adox	14	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β-homoPro
911	GABA	(d)-Lys	(d)-Lys	(d)-Lys	(d)-Lys	14	Asp	Dab	Leu	(N-Me) Glu	β-homoPro

式 [I' - 39] で表される、実施例 9 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。

10

180



[I' - 3 9]

[表 4 8]

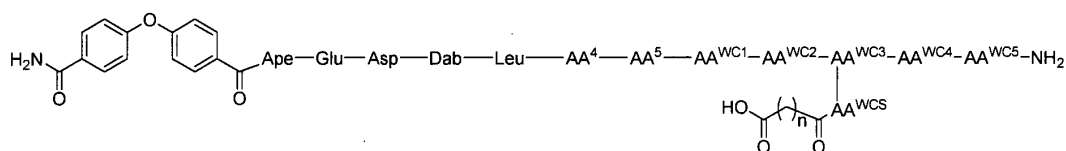
化合物番号	R ^{B1}	L ¹	AA ^{N5}	AA ^{N4}	AA ^{N3}	AA ^{N2}	AA ^{N1}	n	AA ¹	AA ²	AA ³	AA ⁴	AA ⁵
912	F	GABA	(d)-Lys	(d)-Lys	(d)-Lys	単結合	単結合	14	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β-homopro
913	F	GABA	(d)-Lys	(d)-Lys	(d)-Lys	単結合	単結合	14	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Asp	β-homopro
914	H ₂ NC(=O)	GABA	γ-Glu	Adox	Adox	単結合	単結合	14	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β-homopro
915	H ₂ NC(=O)	GABA	γ-Glu	Adox	Adox	単結合	単結合	14	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Asp	β-homopro
916	H ₂ NC(=O)	GABA	(d)-Lys	(d)-Lys	(d)-Lys	単結合	単結合	14	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β-homopro
917	H ₂ NC(=O)	GABA	(d)-Lys	(d)-Lys	(d)-Lys	単結合	単結合	14	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Asp	β-homopro
918	H ₂ NC(=O)	Ape	γ-Glu	Adox	Adox	単結合	単結合	14	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Glu	β-homopro
919	H ₂ NC(=O)	Ape	γ-Glu	Adox	Adox	単結合	単結合	14	Asp	Dab	Leu	(N-Me)Ile	β-homopro

920	H ₂ NC O	Ape	(d) - Lys	(d) - Lys	(d) - Lys	単 結 合	単 結 合	14	Asp	Dab	Leu	(N- Me)G lu	β - hom oPr o
921	H ₂ NC O	Ape	(d) - Lys	(d) - Lys	(d) - Lys	単 結 合	単 結 合	14	Asp	Dab	Leu	(N- Me)I le	β - hom oPr o
922	H ₂ NC O	Ape	γ - Glu	Ado x	Ado x	単 結 合	単 結 合	12	Asp	Dab	Leu	(N- Me)G lu	β - hom oPr o
923	H ₂ NC O	Ape	γ - Glu	Ado x	Ado x	単 結 合	単 結 合	12	Asp	Dab	Leu	(N- Me)I le	β - hom oPr o
924	H ₂ NC O	Ape	(d) - Lys	(d) - Lys	(d) - Lys	単 結 合	単 結 合	12	Asp	Dab	Leu	(N- Me)G lu	β - hom oPr o
925	H ₂ NC O	Ape	(d) - Lys	(d) - Lys	(d) - Lys	単 結 合	単 結 合	12	Asp	Dab	Leu	(N- Me)I le	β - hom oPr o
926	H ₂ NC O	Ape	(d) - Lys	単 結 合	単 結 合	単 結 合	単 結 合	14	Asp	Dab	Leu	(N- Me)I le	β - hom oPr o
927	H ₂ NC O	Ape	(d) - Lys	(d) - Lys	単 結 合	単 結 合	単 結 合	14	Asp	Dab	Leu	(N- Me)I le	β - hom oPr o
928	H ₂ NC O	Ape	(d) - Lys	(d) - Lys	(d) - Lys	(d) - Lys	単 結 合	14	Asp	Dab	Leu	(N- Me)I le	β - hom oPr o
929	H ₂ NC O	Ape	(d) - Lys	(d) - Lys	(d) - Lys	(d) - Lys	(d) - Lys	14	Asp	Dab	Leu	(N- Me)I le	β - hom oPr o
930	H ₂ NC O	Ape	(d) - Lys	単 結 合	単 結 合	単 結 合	単 結 合	12	Asp	Dab	Leu	(N- Me)G lu	β - hom oPr o
931	H ₂ NC O	Ape	(d) - Lys	(d) - Lys	単 結 合	単 結 合	単 結 合	12	Asp	Dab	Leu	(N- Me)G lu	β - hom oPr o

932	H ₂ NC O	Ape	(d) - Lys	(d) - Lys	(d) - Lys	(d) - Lys	単 結 合	12	Asp	Dab	Leu	(N- Me)G lu	β - hom oPr o
933	H ₂ NC O	Ape	(d) - Lys	(d) - Lys	(d) - Lys	(d) - Lys	(d) - Lys	12	Asp	Dab	Leu	(N- Me)G lu	β - hom oPr o
934	H ₂ NC O	Ape	Lys	Lys	Lys	単 結 合	単 結 合	12	Asp	Dab	Leu	(N- Me)G lu	β - hom oPr o
935	H ₂ NC O	Ape	Arg	Arg	Arg	単 結 合	単 結 合	12	Asp	Dab	Leu	(N- Me)G lu	β - hom oPr o
936	H ₂ NC O	Ape	(d) - Arg	(d) - Arg	(d) - Arg	単 結 合	単 結 合	12	Asp	Dab	Leu	(N- Me)G lu	β - hom oPr o
937	H ₂ NC O	Ape	Ado x	Ado x	単 結 合	単 結 合	単 結 合	12	Asp	Dab	Leu	(N- Me)G lu	β - hom oPr o
938	H ₂ NC O	Ape	Ado x	単 結 合	単 結 合	単 結 合	単 結 合	12	Asp	Dab	Leu	(N- Me)G lu	β - hom oPr o
939	H ₂ NC O	Ape	γ - Glu	単 結 合	単 結 合	単 結 合	単 結 合	12	Asp	Dab	Leu	(N- Me)G lu	β - hom oPr o
940	H ₂ NC O	Ape	Ado x	Ado x	γ - Glu	単 結 合	単 結 合	12	Asp	Dab	Leu	(N- Me)G lu	β - hom oPr o
941	H ₂ NC O	Ape	単 結 合	単 結 合	単 結 合	単 結 合	単 結 合	12	Asp	Dab	Leu	(N- Me)G lu	β - hom oPr o
942	H ₂ NC O	Ape	(d) - Lys	単 結 合	単 結 合	単 結 合	単 結 合	12	Asp	Dab	Leu	(N- Me)I le	β - hom oPr o
943	H ₂ NC O	Ape	(d) - Lys	(d) - Lys	単 結 合	単 結 合	単 結 合	12	Asp	Dab	Leu	(N- Me)I le	β - hom oPr o

944	H ₂ NC O	Ape	(d) - Lys	単 結 合	単 結 合	単 結 合	単 結 合	14	Asp	Dab	Leu	(N- Me)G lu	β - hom oPr o
945	H ₂ NC O	Ape	(d) - Lys	(d) - Lys	単 結 合	単 結 合	単 結 合	14	Asp	Dab	Leu	(N- Me)G lu	β - hom oPr o
946	H ₂ NC O	Ape	(d) - Lys	(d) - Lys	(d) - Lys	単 結 合	単 結 合	10	Asp	Dab	Leu	(N- Me)G lu	β - hom oPr o
947	H ₂ NC O	Ape	(d) - Lys	(d) - Lys	(d) - Lys	単 結 合	単 結 合	10	Asp	Dab	Leu	(N- Me)I le	β - hom oPr o
948	H ₂ NC O	Ape	(d) - Arg	単 結 合	単 結 合	単 結 合	単 結 合	12	Asp	Dab	Leu	(N- Me)G lu	β - hom oPr o
949	H ₂ NC O	Ape	(d) - Arg	(d) - Arg	単 結 合	単 結 合	単 結 合	12	Asp	Dab	Leu	(N- Me)G lu	β - hom oPr o
950	H ₂ NC O	Ape	(d) - Lys	(d) - Lys	(d) - Lys	単 結 合	単 結 合	12	Asp	Dab	Leu	(N- Me)G lu	β - hom oPr o
951	H ₂ NC O	Ape	単 結 合	単 結 合	単 結 合	単 結 合	単 結 合	12	Asp	Dab	Leu	(N- Me)I le	β - hom oPr o
952	H ₂ NC O	Ape	単 結 合	単 結 合	単 結 合	単 結 合	単 結 合	14	Asp	Dab	Leu	(N- Me)G lu	β - hom oPr o
953	H ₂ NC O	Ape	単 結 合	単 結 合	単 結 合	単 結 合	単 結 合	14	Asp	Dab	Leu	(N- Me)I le	β - hom oPr o
954	H ₂ NC O	Ape	(d) - Lys	(d) - Lys	(d) - Lys	単 結 合	単 結 合	16	Asp	Dab	Leu	(N- Me)G lu	β - hom oPr o
955	H ₂ NC O	Ape	(d) - Lys	(d) - Lys	(d) - Lys	単 結 合	単 結 合	16	Asp	Dab	Leu	(N- Me)I le	β - hom oPr o

式 [I' - 40] で表される、実施例 9 と同様の方法で合成した化合物の構造を以下の表に示す。

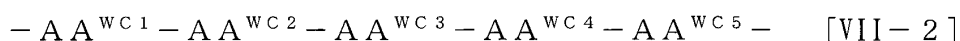


5

[I' - 40]

(上記式 [I' - 40] 中、
下記式 [VII - 2]

10



で表される構造は、

前記式 [I'] で表される化合物において、「1～3個のアミノ酸からなるリンカー」である W^C に相当し、

15

ここで、

AA^{WC1} 、 AA^{WC2} 、 AA^{WC4} 、及び AA^{WC5} は、単結合及び (d)-Lys からなる群からそれぞれ同一に又は異なって選ばれ、

AA^{WC3} は、Lys 又は (d)-Lys であり、

AA^{WCS} は、単結合又は (d)-Lys である。))

20

[表 4 9]

化合物 番号	AA ⁴	AA ⁵	AA ^{FC1}	AA ^{FC2}	AA ^{FC3}	AA ^{FC4}	AA ^{FC5}	AA ^{FC6}	n
956	(N-Me) Ile	β - homoPro	(d)- Lys	(d)-Lys	Lys	単結合	単結合	単結合	12
957	(N-Me) Ile	β - homoPro	(d)- Lys	(d)-Lys	Lys	単結合	単結合	単結合	14
958	(N-Me) Glu	β - homoPro	(d)- Lys-	(d)-Lys	Lys	単結合	単結合	単結合	14
959	(N-Me) Ile	β - homoPro	(d)- Lys	単結合	Lys	(d)- Lys	単結合	単結合	12
960	(N-Me) Ile	β - homoPro	(d)- Lys	単結合	Lys	(d)- Lys	単結合	単結合	14
961	(N-Me) Glu	β - homoPro	(d)- Lys	単結合	Lys	(d)- Lys	単結合	単結合	12
962	(N-Me) Glu	β - homoPro	(d)- Lys	単結合	Lys	(d)- Lys	単結合	単結合	14
963	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	単結合	Lys	(d)- Lys	(d)- Lys	単結合	12
964	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	単結合	Lys	(d)- Lys	(d)- Lys	単結合	14
965	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	単結合	Lys	(d)- Lys	(d)- Lys	単結合	12
966	(N-Me) Glu	β - homoPro	単結合	単結合	Lys	(d)- Lys	(d)- Lys	単結合	14
967	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	単結合	Lys	単結合	単結合	単結合	12
968	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	単結合	Lys	単結合	単結合	単結合	14
969	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	単結合	(d)- Lys	単結合	単結合	単結合	12
970	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	単結合	(d)- Lys	単結合	単結合	単結合	14
971	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	単結合	Lys	単結合	単結合	(d)- Lys	12
972	(N-Me) Ile	β - homoPro	単結合	単結合	Lys	単結合	単結合	(d)- Lys	14

- 5 本発明化合物の高速液体クロマトグラフィーマスペクトル (LCMS)、保持時間 (RT)、及び分析条件を以下の表に示す。

[表 5 0]

化合物 番号	LCMS分析			
	MS (実測値)	MS (計算値)	保持時間 RT (分)	分析条件
1	916.7 [M+H] ⁺	916.4 [M+H] ⁺	0.97	A
2	902.5 [M+H] ⁺	902.4 [M+H] ⁺	0.98	A

3	902.5 [M+H] ⁺	902.4 [M+H] ⁺	0.99	A
4	916.4 [M+H] ⁺	916.4 [M+H] ⁺	0.94	A
5	902.4 [M+H] ⁺	902.4 [M+H] ⁺	0.81	A
6	916.4 [M+H] ⁺	916.4 [M+H] ⁺	0.90	A
7	950.4 [M+H] ⁺	950.4 [M+H] ⁺	0.99	A
8	989.4 [M+H] ⁺	989.4 [M+H] ⁺	1.01	A
9	900.6 [M+H] ⁺	900.4 [M+H] ⁺	1.08	A
10	886.4 [M+H] ⁺	886.4 [M+H] ⁺	1.02	A
11	900.5 [M+H] ⁺	900.4 [M+H] ⁺	1.10	A
12	858.4 [M+H] ⁺	858.4 [M+H] ⁺	0.98	A
13	934.4 [M+H] ⁺	934.4 [M+H] ⁺	1.20	A
14	950.5 [M+H] ⁺	950.4 [M+H] ⁺	1.02	A
15	874.4 [M+H] ⁺	874.4 [M+H] ⁺	0.88	A
16	870.4 [M+H] ⁺	870.4 [M+H] ⁺	0.96	A
17	914.5 [M+H] ⁺	914.4 [M+H] ⁺	0.99	A
18	900.4 [M+H] ⁺	900.3 [M+H] ⁺	0.95	A
19	900.3 [M+H] ⁺	900.3 [M+H] ⁺	0.92	A
20	928.6 [M+H] ⁺	928.4 [M+H] ⁺	1.01	A
21	914.4 [M+H] ⁺	914.4 [M+H] ⁺	0.94	A
22	888.3 [M+H] ⁺	888.3 [M+H] ⁺	0.87	A
23	902.4 [M+H] ⁺	902.4 [M+H] ⁺	0.89	A
24	930.4 [M+H] ⁺	930.4 [M+H] ⁺	0.99	A
25	914.4 [M+H] ⁺	914.4 [M+H] ⁺	0.91	A
26	945.5 [M+H] ⁺	945.4 [M+H] ⁺	0.69	A
27	945.4 [M+H] ⁺	945.4 [M+H] ⁺	0.69	A
28	973.4 [M+H] ⁺	973.4 [M+H] ⁺	0.70	A
29	973.4 [M+H] ⁺	973.4 [M+H] ⁺	0.71	A
30	817.3 [M+H] ⁺	817.3 [M+H] ⁺	0.89	A
31	674.1 [M+H] ⁺	674.3 [M+H] ⁺	0.85	A
32	1013.5 [M+H] ⁺	1013.4 [M+H] ⁺	1.00	A
33	1042.7 [M-H] ⁻	1042.5 [M-H] ⁻	0.74	A
34	1042.6 [M-H] ⁻	1042.5 [M-H] ⁻	0.74	A
35	1070.7 [M-H] ⁻	1070.5 [M-H] ⁻	0.75	A
36	1070.5 [M-H] ⁻	1070.5 [M-H] ⁻	0.76	A
37	587.0 [M+2H] ²⁺	586.8 [M+2H] ²⁺	0.64	A
38	898.7 [M+H] ⁺	898.4 [M+H] ⁺	1.07	A
39	912.6 [M+H] ⁺	912.4 [M+H] ⁺	1.06	A
40	830.3 [M+H] ⁺	830.4 [M+H] ⁺	1.28	A
41	860.4 [M+H] ⁺	860.4 [M+H] ⁺	1.27	A
42	864.4 [M+H] ⁺	864.3 [M+H] ⁺	1.38	A

43	848.4 [M+H] ⁺	848.4 [M+H] ⁺	1.30	A
44	846.4 [M+H] ⁺	846.4 [M+H] ⁺	1.28	A
45	877.5 [M+H] ⁺	877.4 [M+H] ⁺	1.46	A
46	877.5 [M+H] ⁺	877.4 [M+H] ⁺	1.47	A
47	875.5 [M-H] ⁻	875.4 [M-H] ⁻	1.48	A
48	888.5 [M-H] ⁻	888.3 [M-H] ⁻	1.74	A
49	876.5 [M-H] ⁻	876.3 [M-H] ⁻	1.71	A
50	905.6 [M+H] ⁺	905.3 [M+H] ⁺	1.36	A
51	889.5 [M+H] ⁺	889.4 [M+H] ⁺	1.44	A
52	893.5 [M+H] ⁺	893.3 [M+H] ⁺	1.32	A
53	907.5 [M+H] ⁺	907.3 [M+H] ⁺	1.29	A
54	903.6 [M+H] ⁺	903.4 [M+H] ⁺	1.40	A
55	903.6 [M+H] ⁺	903.4 [M+H] ⁺	1.40	A
56	976.4 [M+H] ⁺	976.4 [M+H] ⁺	1.66	A
57	956.6 [M-H] ⁻	956.4 [M-H] ⁻	1.63	A
58	970.7 [M-H] ⁻	970.4 [M-H] ⁻	1.65	A
59	970.6 [M-H] ⁻	970.4 [M-H] ⁻	1.64	A
60	985.0 [M-H] ⁻	984.5 [M-H] ⁻	1.72	A
61	1001.6 [M+H] ⁺	1001.5 [M+H] ⁺	1.37	A
62	1015.6 [M+H] ⁺	1015.5 [M+H] ⁺	1.35	A
63	1029.6 [M+H] ⁺	1029.5 [M+H] ⁺	1.35	A
64	988.6 [M+H] ⁺	988.4 [M+H] ⁺	1.59	A
65	984.6 [M-H] ⁻	984.5 [M-H] ⁻	1.66	A
66	1000.6 [M-H] ⁻	1000.4 [M-H] ⁻	1.58	A
67	1001.6 [M+H] ⁺	1001.5 [M+H] ⁺	1.33	A
68	1031.6 [M+H] ⁺	1031.4 [M+H] ⁺	1.29	A
69	1017.5 [M+H] ⁺	1017.4 [M+H] ⁺	1.29	A
70	1027.7 [M-H] ⁻	1027.5 [M-H] ⁻	1.40	A
71	1015.6 [M+H] ⁺	1015.5 [M+H] ⁺	1.37	A
72	1045.6 [M+H] ⁺	1045.5 [M+H] ⁺	1.31	A
73	1031.5 [M+H] ⁺	1031.4 [M+H] ⁺	1.30	A
74	973.6 [M+H] ⁺	973.4 [M+H] ⁺	1.31	A
75	1002.6 [M+H] ⁺	1002.4 [M+H] ⁺	1.60	A
76	1032.7 [M+H] ⁺	1032.4 [M+H] ⁺	1.35	A
77	1078.7 [M+H] ⁺	1078.4 [M+H] ⁺	1.39	A
78	1047.7 [M+H] ⁺	1047.5 [M+H] ⁺	1.44	A
79	1063.6 [M+H] ⁺	1063.4 [M+H] ⁺	1.37	A
80	1088.8 [M+H] ⁺	1088.5 [M+H] ⁺	1.06	A
81	1102.7 [M+H] ⁺	1102.5 [M+H] ⁺	1.06	A
82	1025.6 [M+H] ⁺	1025.5 [M+H] ⁺	1.03	A

83	1037.7 [M-H] ⁻	1037.5 [M-H] ⁻	1.02	A
84	1032.8 [M+H] ⁺	1032.5 [M+H] ⁺	1.37	A
85	1016.7 [M+H] ⁺	1016.5 [M+H] ⁺	1.45	A
86	1050.7 [M+H] ⁺	1050.5 [M+H] ⁺	1.42	A
87	1034.7 [M+H] ⁺	1034.5 [M+H] ⁺	1.48	A
88	1103.8 [M-H] ⁻	1103.5 [M-H] ⁻	1.20	A
89	1089.8 [M+H] ⁺	1089.5 [M+H] ⁺	1.25	A
90	1188.1 [M-H] ⁻	1187.6 [M-H] ⁻	1.16	A
91	1216.0 [M-H] ⁻	1215.6 [M-H] ⁻	1.19	A
92	905.7 [M-H] ⁻	905.5 [M-H] ⁻	1.72	A
93	923.6 [M-H] ⁻	923.5 [M-H] ⁻	1.73	A
94	948.7 [M-H] ⁻	948.5 [M-H] ⁻	1.62	A
95	966.6 [M-H] ⁻	966.5 [M-H] ⁻	1.65	A
96	893.7 [M-H] ⁻	893.5 [M-H] ⁻	1.80	A
97	911.7 [M-H] ⁻	911.5 [M-H] ⁻	1.82	A
98	938.7 [M+H] ⁺	938.5 [M+H] ⁺	1.71	A
99	956.7 [M+H] ⁺	956.5 [M+H] ⁺	1.74	A
100	919.7 [M-H] ⁻	919.5 [M-H] ⁻	1.73	A
101	937.7 [M-H] ⁻	937.5 [M-H] ⁻	1.75	A
102	933.7 [M-H] ⁻	933.5 [M-H] ⁻	1.81	A
103	962.6 [M-H] ⁻	962.5 [M-H] ⁻	1.63	A
104	980.7 [M-H] ⁻	980.5 [M-H] ⁻	1.66	A
105	976.7 [M-H] ⁻	976.5 [M-H] ⁻	1.71	A
106	979.7 [M+H] ⁺	979.5 [M+H] ⁺	1.33	A
107	965.7 [M+H] ⁺	965.5 [M+H] ⁺	1.28	A
108	995.6 [M+H] ⁺	995.5 [M+H] ⁺	1.25	A
109	981.6 [M+H] ⁺	981.5 [M+H] ⁺	1.23	A
110	993.7 [M+H] ⁺	993.5 [M+H] ⁺	1.34	A
111	979.6 [M+H] ⁺	979.5 [M+H] ⁺	1.31	A
112	1009.6 [M+H] ⁺	1009.5 [M+H] ⁺	1.26	A
113	995.6 [M+H] ⁺	995.5 [M+H] ⁺	1.25	A
114	934.7 [M-H] ⁻	934.5 [M-H] ⁻	1.60	A
115	891.6 [M-H] ⁻	891.5 [M-H] ⁻	1.66	A
116	903.6 [M-H] ⁻	903.5 [M-H] ⁻	1.68	A
117	917.6 [M-H] ⁻	917.5 [M-H] ⁻	1.74	A
118	931.7 [M-H] ⁻	931.5 [M-H] ⁻	1.76	A
119	933.7 [M-H] ⁻	933.5 [M-H] ⁻	1.80	A
120	947.7 [M-H] ⁻	947.5 [M-H] ⁻	1.85	A
121	947.7 [M-H] ⁻	947.5 [M-H] ⁻	1.85	A
122	965.6 [M-H] ⁻	965.5 [M-H] ⁻	1.79	A

123	948.7 [M-H] ⁻	948.5 [M-H] ⁻	1.33	A
124	981.7 [M-H] ⁻	981.5 [M-H] ⁻	1.87	A
125	949.6 [M-H] ⁻	949.5 [M-H] ⁻	1.65	A
126	963.7 [M-H] ⁻	963.5 [M-H] ⁻	1.67	A
127	962.6 [M-H] ⁻	962.5 [M-H] ⁻	1.35	A
128	948.7 [M-H] ⁻	948.5 [M-H] ⁻	1.60	A
129	997.7 [M-H] ⁻	997.5 [M-H] ⁻	1.74	A
130	1020.6 [M-H] ⁻	1020.5 [M-H] ⁻	1.85	A
131	935.7 [M-H] ⁻	935.5 [M-H] ⁻	1.41	A
132	932.8 [M-H] ⁻	932.5 [M-H] ⁻	1.40	A
133	946.7 [M-H] ⁻	946.5 [M-H] ⁻	1.39	A
134	996.6 [M+H] ⁺	996.5 [M+H] ⁺	1.50	A
135	962.7 [M-H] ⁻	962.5 [M-H] ⁻	1.49	A
136	978.7 [M+H] ⁺	978.6 [M+H] ⁺	1.54	A
137	997.7 [M+H] ⁺	997.5 [M+H] ⁺	1.32	A
138	1011.8 [M+H] ⁺	1011.5 [M+H] ⁺	1.35	A
139	1013.6 [M+H] ⁺	1013.5 [M+H] ⁺	1.29	A
140	1027.7 [M+H] ⁺	1027.5 [M+H] ⁺	1.28	A
141	999.6 [M+H] ⁺	999.5 [M+H] ⁺	1.28	A
142	1013.6 [M+H] ⁺	1013.5 [M+H] ⁺	1.28	A
143	980.8 [M+H] ⁺	980.5 [M+H] ⁺	1.38	A
144	1010.7 [M+H] ⁺	1010.5 [M+H] ⁺	1.27	A
145	995.7 [M+H] ⁺	995.5 [M+H] ⁺	1.07	A
146	964.7 [M+H] ⁺	964.5 [M+H] ⁺	1.46	A
147	994.7 [M+H] ⁺	994.5 [M+H] ⁺	1.34	A
148	977.9 [M-H] ⁻	977.6 [M-H] ⁻	1.10	A
149	1013.7 [M+H] ⁺	1013.5 [M+H] ⁺	1.26	A
150	998.7 [M+H] ⁺	998.5 [M+H] ⁺	1.42	A
151	1028.6 [M+H] ⁺	1028.5 [M+H] ⁺	1.30	A
152	1013.6 [M+H] ⁺	1013.5 [M+H] ⁺	1.09	A
153	997.7 [M+H] ⁺	997.5 [M+H] ⁺	1.35	A
154	993.7 [M+H] ⁺	993.5 [M+H] ⁺	1.37	A
155	996.7 [M+H] ⁺	996.5 [M+H] ⁺	1.30	A
156	980.7 [M+H] ⁺	980.5 [M+H] ⁺	1.39	A
157	854.4 [M-2H] ²⁻	854.5 [M-2H] ²⁻	1.44	A
158	870.7 [M+2H] ²⁺	870.5 [M+2H] ²⁺	1.56	A
159	1675.3 [M-H] ⁻	1675.0 [M-H] ⁻	1.01	A
160	853.4 [M+2H] ²⁺	853.0 [M+2H] ²⁺	1.10	A
161	1012.6 [M-H] ⁻	1012.5 [M-H] ⁻	1.36	A
162	1025.7 [M-H] ⁻	1025.5 [M-H] ⁻	1.28	A

163	1026.0 [M-H] ⁻	1025.5 [M-H] ⁻	1.31	A
164	1041.8 [M+H] ⁺	1041.5 [M+H] ⁺	1.28	A
165	1025.8 [M+H] ⁺	1025.5 [M+H] ⁺	1.35	A
166	1039.7 [M+H] ⁺	1039.5 [M+H] ⁺	1.33	A
167	1055.7 [M+H] ⁺	1055.5 [M+H] ⁺	1.25	A
168	1087.7 [M+H] ⁺	1087.5 [M+H] ⁺	1.10	A
169	1060.6 [M+H] ⁺	1060.5 [M+H] ⁺	1.10	A
170	1059.6 [M-H] ⁻	1059.5 [M-H] ⁻	1.94	B
171	1062.6 [M+H] ⁺	1062.5 [M+H] ⁺	1.98	B
172	1020.6 [M+H] ⁺	1020.5 [M+H] ⁺	1.97	B
173	996.8 [M+H] ⁺	996.5 [M+H] ⁺	1.30	A
174	980.8 [M+H] ⁺	980.5 [M+H] ⁺	1.38	A
175	1152.0 [M-H] ⁻	1151.6 [M-H] ⁻	1.11	A
176	1180.0 [M-H] ⁻	1179.6 [M-H] ⁻	1.14	A
177	995.7 [M-H] ⁻	995.4 [M-H] ⁻	1.30	A
178	1055.4 [M+H] ⁺	1055.4 [M+H] ⁺	1.29	A
179	548.7 [M+2H] ²⁺	548.3 [M+2H] ²⁺	0.82	A
180	555.7 [M+2H] ²⁺	555.3 [M+2H] ²⁺	0.84	A
181	1121.8 [M-H] ⁻	1121.6 [M-H] ⁻	0.86	A
182	1110.7 [M+H] ⁺	1110.5 [M+H] ⁺	1.03	A
183	1124.7 [M+H] ⁺	1124.5 [M+H] ⁺	1.04	A
184	1079.0 [M-H] ⁻	1078.6 [M-H] ⁻	0.91	A
185	1063.4 [M-H] ⁻	1062.6 [M-H] ⁻	1.00	A
186	1093.0 [M-H] ⁻	1092.6 [M-H] ⁻	0.97	A
187	1077.0 [M-H] ⁻	1076.6 [M-H] ⁻	1.01	A
188	1106.9 [M-H] ⁻	1106.6 [M-H] ⁻	0.94	A
189	1090.9 [M-H] ⁻	1090.6 [M-H] ⁻	1.00	A
190	1121.1 [M-H] ⁻	1120.6 [M-H] ⁻	0.97	A
191	1105.0 [M-H] ⁻	1104.6 [M-H] ⁻	1.02	A
192	1093.1 [M-H] ⁻	1092.6 [M-H] ⁻	0.99	A
193	1077.0 [M-H] ⁻	1076.6 [M-H] ⁻	1.03	A
194	1106.9 [M-H] ⁻	1106.6 [M-H] ⁻	1.01	A
195	1091.0 [M-H] ⁻	1090.6 [M-H] ⁻	1.05	A
196	1121.0 [M-H] ⁻	1120.6 [M-H] ⁻	1.00	A
197	1105.0 [M-H] ⁻	1104.6 [M-H] ⁻	1.04	A
198	1118.9 [M-H] ⁻	1118.6 [M-H] ⁻	1.06	A
199	1164.8 [M-H] ⁻	1164.6 [M-H] ⁻	1.05	A
200	1151.7 [M+H] ⁺	1151.6 [M+H] ⁺	1.17	A
201	1150.7 [M+H] ⁺	1150.6 [M+H] ⁺	1.12	A
202	958.5 [M+H] ⁺	958.4 [M+H] ⁺	1.62	A

203	1059.7 [M+H] ⁺	1059.5 [M+H] ⁺	1.36	A
204	1073.7 [M+H] ⁺	1073.5 [M+H] ⁺	1.34	A
205	1016.7 [M+H] ⁺	1016.5 [M+H] ⁺	1.40	A
206	1084.7 [M+H] ⁺	1084.5 [M+H] ⁺	1.07	A
207	1098.7 [M+H] ⁺	1098.5 [M+H] ⁺	1.07	A
208	1041.7 [M+H] ⁺	1041.5 [M+H] ⁺	1.12	A
209	1070.6 [M+H] ⁺	1070.5 [M+H] ⁺	1.04	A
210	1038.7 [M+H] ⁺	1038.5 [M+H] ⁺	1.49	B
211	1023.7 [M+H] ⁺	1023.5 [M+H] ⁺	1.62	B
212	1053.7 [M+H] ⁺	1053.5 [M+H] ⁺	1.52	B
213	1038.7 [M+H] ⁺	1038.5 [M+H] ⁺	1.33	B
214	1022.7 [M+H] ⁺	1022.5 [M+H] ⁺	1.57	B
215	1007.7 [M+H] ⁺	1007.6 [M+H] ⁺	1.70	B
216	1037.6 [M+H] ⁺	1037.5 [M+H] ⁺	1.59	B
217	1020.6 [M-H] ⁻	1020.6 [M-H] ⁻	1.44	B
218	1036.7 [M+H] ⁺	1036.5 [M+H] ⁺	1.08	A
219	1052.7 [M+H] ⁺	1052.5 [M+H] ⁺	1.03	A
220	1066.6 [M+H] ⁺	1066.5 [M+H] ⁺	1.03	A
221	1024.7 [M+H] ⁺	1024.5 [M+H] ⁺	0.98	A
222	1052.7 [M+H] ⁺	1052.5 [M+H] ⁺	1.02	A
223	1067.7 [M+H] ⁺	1067.5 [M+H] ⁺	1.04	A
224	1010.6 [M+H] ⁺	1010.5 [M+H] ⁺	1.00	A
225	1024.5 [M+H] ⁺	1024.5 [M+H] ⁺	1.01	A
226	1038.6 [M+H] ⁺	1038.5 [M+H] ⁺	1.03	A
227	1039.6 [M+H] ⁺	1039.5 [M+H] ⁺	1.03	A
228	1053.6 [M+H] ⁺	1053.5 [M+H] ⁺	1.04	A
229	1008.7 [M+H] ⁺	1008.5 [M+H] ⁺	1.05	A
230	1036.7 [M+H] ⁺	1036.5 [M+H] ⁺	1.09	A
231	1023.7 [M+H] ⁺	1023.5 [M+H] ⁺	1.07	A
232	1051.7 [M+H] ⁺	1051.5 [M+H] ⁺	1.10	A
233	1066.6 [M+H] ⁺	1066.5 [M+H] ⁺	1.02	A
234	1050.6 [M+H] ⁺	1050.6 [M+H] ⁺	1.07	A
235	1039.7 [M+H] ⁺	1039.5 [M+H] ⁺	1.04	A
236	1023.7 [M+H] ⁺	1023.5 [M+H] ⁺	1.12	A
237	1053.7 [M+H] ⁺	1053.5 [M+H] ⁺	1.04	A
238	1039.7 [M+H] ⁺	1039.5 [M+H] ⁺	1.04	A
239	1023.7 [M+H] ⁺	1023.5 [M+H] ⁺	1.11	A
240	1025.6 [M+H] ⁺	1025.5 [M+H] ⁺	1.04	A
241	1024.6 [M+H] ⁺	1024.5 [M+H] ⁺	1.02	A
242	1053.6 [M+H] ⁺	1053.5 [M+H] ⁺	1.04	A

243	1052.6 [M+H] ⁺	1052.5 [M+H] ⁺	1.00	A
244	1036.7 [M-H] ⁺	1036.5 [M-H] ⁺	1.05	A
245	1065.8 [M+H] ⁺	1065.6 [M+H] ⁺	0.95	A
246	1079.8 [M+H] ⁺	1079.6 [M+H] ⁺	0.95	A
247	533.6 [M+2H] ²⁺	533.3 [M+2H] ²⁺	0.90	A
248	1050.7 [M+H] ⁺	1050.6 [M+H] ⁺	1.06	A
249	1064.7 [M+H] ⁺	1064.6 [M+H] ⁺	1.07	A
250	1038.7 [M+H] ⁺	1038.5 [M+H] ⁺	0.99	A
251	1022.7 [M+H] ⁺	1022.5 [M+H] ⁺	1.05	A
252	1024.7 [M+H] ⁺	1024.5 [M+H] ⁺	1.00	A
253	1052.6 [M+H] ⁺	1052.5 [M+H] ⁺	1.00	A
254	1064.8 [M+H] ⁺	1064.6 [M+H] ⁺	1.16	A
255	1104.8 [M+H] ⁺	1104.6 [M+H] ⁺	1.31	A
256	1066.7 [M+H] ⁺	1066.5 [M+H] ⁺	1.04	A
257	1080.7 [M+H] ⁺	1080.5 [M+H] ⁺	1.04	A
258	1081.7 [M+H] ⁺	1081.5 [M+H] ⁺	1.07	A
259	1053.6 [M+H] ⁺	1053.5 [M+H] ⁺	1.07	A
260	1067.7 [M+H] ⁺	1067.5 [M+H] ⁺	1.06	A
261	1051.6 [M+H] ⁺	1051.5 [M+H] ⁺	1.13	A
262	1082.7 [M+H] ⁺	1082.5 [M+H] ⁺	1.09	A
263	1098.6 [M+H] ⁺	1098.5 [M+H] ⁺	1.03	A
264	1097.7 [M+H] ⁺	1097.5 [M+H] ⁺	1.11	A
265	1113.6 [M+H] ⁺	1113.5 [M+H] ⁺	1.05	A
266	1096.6 [M+H] ⁺	1096.6 [M+H] ⁺	1.07	A
267	1112.7 [M+H] ⁺	1112.5 [M+H] ⁺	1.03	A
268	1066.7 [M+H] ⁺	1066.5 [M+H] ⁺	1.03	A
269	1092.7 [M+H] ⁺	1092.5 [M+H] ⁺	1.06	A
270	1106.7 [M+H] ⁺	1106.6 [M+H] ⁺	1.11	A
271	1136.7 [M+H] ⁺	1136.6 [M+H] ⁺	1.03	A
272	1096.6 [M+H] ⁺	1096.5 [M+H] ⁺	1.01	A
273	1076.7 [M+H] ⁺	1076.6 [M+H] ⁺	1.16	A
274	1092.6 [M+H] ⁺	1092.6 [M+H] ⁺	1.07	A
275	1090.7 [M+H] ⁺	1090.6 [M+H] ⁺	1.22	A
276	1120.7 [M+H] ⁺	1120.6 [M+H] ⁺	1.10	A
277	1080.6 [M+H] ⁺	1080.6 [M+H] ⁺	1.07	A
278	1103.7 [M+H] ⁺	1103.5 [M+H] ⁺	1.09	A
279	1036.8 [M+H] ⁺	1036.5 [M+H] ⁺	1.06	A
280	1052.7 [M+H] ⁺	1052.5 [M+H] ⁺	1.02	A
281	1050.7 [M+H] ⁺	1050.6 [M+H] ⁺	1.08	A
282	1066.7 [M+H] ⁺	1066.5 [M+H] ⁺	1.03	A

283	1036.8 [M+H] ⁺	1036.5 [M+H] ⁺	1.06	A
284	1052.6 [M+H] ⁺	1052.5 [M+H] ⁺	1.00	A
285	1025.7 [M+H] ⁺	1025.5 [M+H] ⁺	1.02	A
286	1007.7 [M-H] ⁻	1007.5 [M-H] ⁻	1.04	A
287	1085.7 [M+H] ⁺	1085.5 [M+H] ⁺	1.22	A
288	1085.7 [M+H] ⁺	1085.5 [M+H] ⁺	1.21	A
289	1101.7 [M+H] ⁺	1101.5 [M+H] ⁺	1.11	A
290	1101.5 [M+H] ⁺	1101.5 [M+H] ⁺	1.11	A
291	527.6 [M+2H] ²⁺	527.3 [M+2H] ²⁺	0.83	A
292	534.5 [M+2H] ²⁺	534.3 [M+2H] ²⁺	0.80	A
293	505.9 [M+2H] ²⁺	505.8 [M+2H] ²⁺	0.86	A
294	506.0 [M+2H] ²⁺	505.8 [M+2H] ²⁺	0.86	A
295	993.5 [M-H] ⁻	993.5 [M-H] ⁻	1.03	A
296	520.0 [M+2H] ²⁺	519.8 [M+2H] ²⁺	0.85	A
297	513.1 [M+2H] ²⁺	512.8 [M+2H] ²⁺	0.87	A
298	1036.8 [M-H] ⁻	1036.5 [M-H] ⁻	0.86	A
299	1051.8 [M-H] ⁻	1051.5 [M-H] ⁻	0.76	A
300	991.7 [M+H] ⁺	991.5 [M+H] ⁺	1.11	A
301	1007.6 [M+H] ⁺	1007.5 [M+H] ⁺	1.04	A
302	1005.6 [M+H] ⁺	1005.5 [M+H] ⁺	1.12	A
303	1021.6 [M+H] ⁺	1021.5 [M+H] ⁺	1.06	A
304	1051.7 [M+H] ⁺	1051.5 [M+H] ⁺	1.11	A
305	534.5 [M+2H] ²⁺	534.2 [M+2H] ²⁺	1.05	A
306	1037.7 [M-H] ⁻	1037.5 [M-H] ⁻	0.78	A
307	1037.7 [M-H] ⁻	1037.5 [M-H] ⁻	0.75	A
308	1081.8 [M+H] ⁺	1081.5 [M+H] ⁺	1.07	A
309	1035.8 [M+H] ⁺	1035.6 [M+H] ⁺	1.31	A
310	1048.9 [M-H] ⁻	1048.6 [M-H] ⁻	0.98	A
311	1066.8 [M+H] ⁺	1066.6 [M+H] ⁺	0.88	A
312	1062.8 [M-H] ⁻	1062.6 [M-H] ⁻	1.00	A
313	1078.9 [M-H] ⁻	1078.6 [M-H] ⁻	0.91	A
314	1038.7 [M+H] ⁺	1038.5 [M+H] ⁺	1.06	A
315	1011.7 [M+H] ⁺	1011.5 [M+H] ⁺	1.07	A
316	1071.7 [M+H] ⁺	1071.5 [M+H] ⁺	1.18	A
317	1044.7 [M+H] ⁺	1044.5 [M+H] ⁺	1.18	A
318	1065.7 [M+H] ⁺	1065.6 [M+H] ⁺	1.11	A
319	1039.8 [M+H] ⁺	1039.5 [M+H] ⁺	1.04	A
320	1039.7 [M+H] ⁺	1039.5 [M+H] ⁺	1.03	A
321	1035.7 [M+H] ⁺	1035.5 [M+H] ⁺	1.09	A
322	1124.7 [M+H] ⁺	1124.5 [M+H] ⁺	1.22	A

323	1049.8 [M+H] ⁺	1049.6 [M+H] ⁺	1.32	A
324	1064.8 [M+H] ⁺	1065.6 [M+H] ⁺	1.24	A
325	1067.8 [M+H] ⁺	1067.6 [M+H] ⁺	1.26	A
326	1082.7 [M+H] ⁺	1083.5 [M+H] ⁺	1.17	A
327	1124.7 [M+H] ⁺	1124.5 [M+H] ⁺	1.21	A
328	538.6 [M+2H] ²⁺	538.3 [M+2H] ²⁺	0.85	A
329	1073.8 [M-H] ⁻	1073.5 [M-H] ⁻	0.85	A
330	1041.7 [M+H] ⁺	1041.5 [M+H] ⁺	1.08	A
331	1041.7 [M+H] ⁺	1041.5 [M+H] ⁺	1.07	A
332	1092.7 [M-H] ⁻	1092.6 [M-H] ⁻	0.86	A
333	1092.9 [M-H] ⁻	1092.6 [M-H] ⁻	0.86	A
334	534.6 [M+2H] ²⁺	534.3 [M+2H] ²⁺	1.03	A
335	1027.7 [M+H] ⁺	1027.5 [M+H] ⁺	1.00	A
336	1092.8 [M+H] ⁺	1092.6 [M+H] ⁺	1.09	A
337	1108.7 [M+H] ⁺	1108.6 [M+H] ⁺	1.05	A
338	1079.8 [M+H] ⁺	1079.6 [M+H] ⁺	1.06	A
339	1079.8 [M+H] ⁺	1079.6 [M+H] ⁺	1.05	A
340	1095.7 [M+H] ⁺	1095.5 [M+H] ⁺	1.01	A
341	1095.7 [M+H] ⁺	1095.5 [M+H] ⁺	1.01	A
342	1053.7 [M+H] ⁺	1053.5 [M+H] ⁺	1.04	A
343	1053.6 [M+H] ⁺	1053.5 [M+H] ⁺	1.04	A
344	1048.9 [M-H] ⁻	1048.6 [M-H] ⁻	0.92	A
345	1053.7 [M+H] ⁺	1053.5 [M+H] ⁺	1.20	A
346	1069.7 [M+H] ⁺	1069.5 [M+H] ⁺	1.14	A
347	1009.8 [M+H] ⁺	1009.5 [M+H] ⁺	1.06	A
348	1023.8 [M+H] ⁺	1023.5 [M+H] ⁺	1.08	A
349	984.6 [M+H] ⁺	984.5 [M+H] ⁺	1.04	A
350	1422.4 [M-H] ⁻	1421.8 [M-H] ⁻	0.60	A
351	470.1 [M+3H] ³⁺	469.9 [M+3H] ³⁺	0.67	A
352	1025.7 [M+H] ⁺	1025.5 [M+H] ⁺	1.02	A
353	1009.7 [M+H] ⁺	1009.5 [M+H] ⁺	1.07	A
354	1053.7 [M+H] ⁺	1053.5 [M+H] ⁺	1.06	A
355	1037.7 [M+H] ⁺	1037.6 [M+H] ⁺	1.13	A
356	1076.8 [M-H] ⁻	1076.6 [M-H] ⁻	0.99	A
357	1064.7 [M+H] ⁺	1064.6 [M+H] ⁺	1.09	A
358	1080.7 [M+H] ⁺	1080.5 [M+H] ⁺	1.04	A
359	1070.6 [M+H] ⁺	1070.5 [M+H] ⁺	1.07	A
360	1086.6 [M+H] ⁺	1086.5 [M+H] ⁺	1.04	A
361	1038.9 [M-H] ⁻	1038.5 [M-H] ⁻	0.80	A
362	1052.7 [M-H] ⁻	1052.5 [M-H] ⁻	0.83	A

363	1079.8 [M-H] ⁻	1079.6 [M-H] ⁻	0.71	A
364	513.1 [M+2H] ²⁺	512.8 [M+2H] ²⁺	0.91	A
365	520.1 [M+2H] ²⁺	519.8 [M+2H] ²⁺	0.98	A
366	1064.0 [M-H] ⁻	1063.6 [M-H] ⁻	0.78	A
367	1107.0 [M-H] ⁻	1106.6 [M-H] ⁻	0.94	A
368	1091.1 [M-H] ⁻	1090.6 [M-H] ⁻	1.00	A
369	1064.9 [M-H] ⁻	1064.5 [M-H] ⁻	0.86	A
370	1049.1 [M-H] ⁻	1048.6 [M-H] ⁻	0.99	A
371	1009.9 [M+H] ⁺	1009.5 [M+H] ⁺	0.66	A
372	1021.8 [M-H] ⁻	1021.5 [M-H] ⁻	0.66	A
373	1035.9 [M-H] ⁻	1035.6 [M-H] ⁻	0.62	A
374	1092.0 [M-H] ⁻	1091.6 [M-H] ⁻	0.73	A
375	1035.9 [M-H] ⁻	1035.5 [M-H] ⁻	0.68	A
376	1049.9 [M-H] ⁻	1049.6 [M-H] ⁻	0.68	A
377	1065.8 [M+H] ⁺	1065.6 [M+H] ⁺	0.67	A
378	1093.8 [M+H] ⁺	1093.6 [M+H] ⁺	0.73	A
379	925.5 [M+H] ⁺	925.5 [M+H] ⁺	1.13	A
380	955.5 [M+H] ⁺	955.5 [M+H] ⁺	1.00	A
381	939.6 [M+H] ⁺	939.5 [M+H] ⁺	1.13	A
382	812.5 [M+H] ⁺	812.4 [M+H] ⁺	0.97	A
383	1032.7 [M+H] ⁺	1032.6 [M+H] ⁺	1.09	A
384	1192.9 [M-H] ⁻	1192.6 [M-H] ⁻	0.86	A
385	1176.9 [M-H] ⁻	1176.6 [M-H] ⁻	0.89	A
386	1221.0 [M-H] ⁻	1220.6 [M-H] ⁻	0.85	A
387	1204.9 [M-H] ⁻	1204.6 [M-H] ⁻	0.93	A
388	1220.9 [M-H] ⁻	1220.6 [M-H] ⁻	0.72	A
389	1205.0 [M-H] ⁻	1204.7 [M-H] ⁻	0.80	A
390	1249.0 [M-H] ⁻	1248.6 [M-H] ⁻	0.74	A
391	1232.9 [M-H] ⁻	1232.7 [M-H] ⁻	0.81	A
392	1036.7 [M+H] ⁺	1036.5 [M+H] ⁺	1.05	A
393	1052.7 [M+H] ⁺	1052.5 [M+H] ⁺	1.01	A
394	1037.7 [M+H] ⁺	1037.5 [M+H] ⁺	1.07	A
395	1053.6 [M+H] ⁺	1053.5 [M+H] ⁺	1.04	A
396	1062.9 [M-H] ⁻	1062.6 [M-H] ⁻	0.93	A
397	1078.9 [M-H] ⁻	1078.5 [M-H] ⁻	0.85	A
398	1009.7 [M+H] ⁺	1009.5 [M+H] ⁺	1.06	A
399	1025.7 [M+H] ⁺	1025.5 [M+H] ⁺	1.02	A
400	1206.8 [M-H] ⁻	1206.6 [M-H] ⁻	0.83	A
401	1191.0 [M-H] ⁻	1190.6 [M-H] ⁻	0.90	A
402	1178.9 [M-H] ⁻	1178.6 [M-H] ⁻	0.82	A

403	1163.0 [M-H] ⁻	1162.6 [M-H] ⁻	0.86	A
404	1179.0 [M-H] ⁻	1178.6 [M-H] ⁻	0.83	A
405	1163.1 [M-H] ⁻	1162.6 [M-H] ⁻	0.86	A
406	1206.9 [M-H] ⁻	1206.6 [M-H] ⁻	0.84	A
407	1191.0 [M-H] ⁻	1190.6 [M-H] ⁻	0.88	A
408	1110.0 [M-H] ⁻	1109.5 [M-H] ⁻	0.79	A
409	1093.9 [M-H] ⁻	1093.6 [M-H] ⁻	0.99	A
410	1081.9 [M-H] ⁻	1081.5 [M-H] ⁻	0.78	A
411	1065.7 [M-H] ⁻	1065.6 [M-H] ⁻	0.98	A
412	1026.7 [M+H] ⁺	1026.5 [M+H] ⁺	0.97	A
413	1010.7 [M+H] ⁺	1010.5 [M+H] ⁺	1.09	A
414	1040.7 [M+H] ⁺	1040.5 [M+H] ⁺	0.99	A
415	1024.8 [M+H] ⁺	1024.5 [M+H] ⁺	1.10	A
416	1054.7 [M+H] ⁺	1054.5 [M+H] ⁺	1.01	A
417	1092.7 [M+H] ⁺	1092.5 [M+H] ⁺	0.81	A
418	1093.9 [M-H] ⁻	1093.6 [M-H] ⁻	0.97	A
419	1109.9 [M-H] ⁻	1109.5 [M-H] ⁻	0.81	A
420	1065.8 [M-H] ⁻	1065.6 [M-H] ⁻	0.95	A
421	1081.8 [M-H] ⁻	1081.5 [M-H] ⁻	0.78	A
422	1039.8 [M-H] ⁻	1039.5 [M-H] ⁻	0.79	A
423	1053.7 [M-H] ⁻	1053.5 [M-H] ⁻	0.78	A
424	1051.9 [M-H] ⁻	1051.6 [M-H] ⁻	0.97	A
425	1067.8 [M-H] ⁻	1067.5 [M-H] ⁻	0.77	A
426	1066.7 [M+H] ⁺	1066.5 [M+H] ⁺	1.07	A
427	1038.8 [M+H] ⁺	1038.6 [M+H] ⁺	1.11	A
428	1049.8 [M-H] ⁻	1049.5 [M-H] ⁻	0.85	A
429	1377.2 [M-H] ⁻	1376.7 [M-H] ⁻	0.75	A
430	1361.0 [M-H] ⁻	1360.7 [M-H] ⁻	0.80	A
431	680.9 [M-2H] ²⁻	680.8 [M-2H] ²⁻	0.72	A
432	1347.1 [M-H] ⁻	1346.7 [M-H] ⁻	0.75	A
433	1376.8 [M-H] ⁻	1376.7 [M-H] ⁻	0.74	A
434	1361.2 [M-H] ⁻	1360.7 [M-H] ⁻	0.80	A
435	1363.0 [M-H] ⁻	1362.7 [M-H] ⁻	0.73	A
436	1347.1 [M-H] ⁻	1346.7 [M-H] ⁻	0.77	A
437	1025.8 [M+H] ⁺	1025.5 [M+H] ⁺	0.96	A
438	1023.8 [M-H] ⁻	1023.5 [M-H] ⁻	0.96	A
439	1038.1 [M-H] ⁻	1037.5 [M-H] ⁻	0.95	A
440	1321.1 [M-H] ⁻	1320.7 [M-H] ⁻	0.72	A
441	1305.1 [M-H] ⁻	1304.7 [M-H] ⁻	0.76	A
442	1307.1 [M-H] ⁻	1306.7 [M-H] ⁻	0.71	A

443	1291.1 [M-H] ⁻	1290.7 [M-H] ⁻	0.73	A
444	1321.1 [M-H] ⁻	1320.7 [M-H] ⁻	0.70	A
445	1305.1 [M-H] ⁻	1304.7 [M-H] ⁻	0.75	A
446	1307.0 [M-H] ⁻	1306.7 [M-H] ⁻	0.70	A
447	1291.2 [M-H] ⁻	1290.7 [M-H] ⁻	0.73	A
448	1037.9 [M-H] ⁻	1037.5 [M-H] ⁻	0.97	A
449	1053.8 [M+H] ⁺	1053.6 [M+H] ⁺	0.97	A
450	1051.9 [M-H] ⁻	1051.6 [M-H] ⁻	0.98	A
451	1065.8 [M-H] ⁻	1065.6 [M-H] ⁻	0.99	A
452	1065.9 [M-H] ⁻	1065.6 [M-H] ⁻	0.97	A
453	1050.8 [M+H] ⁺	1050.6 [M+H] ⁺	1.08	A
454	1020.8 [M-H] ⁻	1020.5 [M-H] ⁻	1.04	A
455	1020.9 [M-H] ⁻	1020.5 [M-H] ⁻	1.08	A
456	1022.9 [M-H] ⁻	1022.5 [M-H] ⁻	1.05	A
457	1179.0 [M-H] ⁻	1178.6 [M-H] ⁻	1.00	A
458	1179.0 [M-H] ⁻	1178.6 [M-H] ⁻	0.98	A
459	1150.9 [M-H] ⁻	1150.6 [M-H] ⁻	0.98	A
460	1151.0 [M-H] ⁻	1150.6 [M-H] ⁻	0.98	A
461	1335.1 [M-H] ⁻	1334.7 [M-H] ⁻	0.85	A
462	669.1 [M+2H] ²⁺	668.9 [M+2H] ²⁺	0.86	A
463	1279.3 [M-H] ⁻	1278.7 [M-H] ⁻	0.82	A
464	1194.9 [M-H] ⁻	1194.6 [M-H] ⁻	0.82	A
465	1195.0 [M-H] ⁻	1194.6 [M-H] ⁻	0.83	A
466	1167.1 [M-H] ⁻	1166.6 [M-H] ⁻	0.80	A
467	1166.9 [M-H] ⁻	1166.6 [M-H] ⁻	0.79	A
468	1351.2 [M-H] ⁻	1350.7 [M-H] ⁻	0.71	A
469	1351.1 [M-H] ⁻	1350.7 [M-H] ⁻	0.70	A
470	1295.1 [M-H] ⁻	1294.7 [M-H] ⁻	0.69	A
471	1295.0 [M-H] ⁻	1294.7 [M-H] ⁻	0.68	A
472	1193.0 [M-H] ⁻	1192.7 [M-H] ⁻	0.99	A
473	1193.0 [M-H] ⁻	1192.7 [M-H] ⁻	0.99	A
474	1165.1 [M-H] ⁻	1164.6 [M-H] ⁻	0.99	A
475	1165.0 [M-H] ⁻	1164.6 [M-H] ⁻	0.99	A
476	1349.2 [M-H] ⁻	1348.8 [M-H] ⁻	0.87	A
477	1349.5 [M-H] ⁻	1348.8 [M-H] ⁻	0.86	A
478	1293.1 [M-H] ⁻	1292.7 [M-H] ⁻	0.84	A
479	648.0 [M+2H] ²⁺	647.9 [M+2H] ²⁺	0.83	A
480	1052.9 [M+H] ⁺	1052.6 [M+H] ⁺	1.13	A
481	1052.9 [M-H] ⁻	1052.5 [M-H] ⁻	1.01	A
482	1037.0 [M-H] ⁻	1036.6 [M-H] ⁻	1.07	A

483	1205.2 [M-H] ⁻	1204.7 [M-H] ⁻	0.94	A
484	1177.2 [M-H] ⁻	1176.6 [M-H] ⁻	0.91	A
485	1022.9 [M-H] ⁻	1022.5 [M-H] ⁻	1.08	A
486	1037.0 [M-H] ⁻	1036.6 [M-H] ⁻	1.15	A
487	1164.9 [M-H] ⁻	1164.7 [M-H] ⁻	0.91	A
488	1193.0 [M-H] ⁻	1192.7 [M-H] ⁻	0.96	A
489	1178.9 [M-H] ⁻	1178.6 [M-H] ⁻	0.97	A
490	1165.1 [M-H] ⁻	1164.6 [M-H] ⁻	1.01	A
491	1193.1 [M-H] ⁻	1192.7 [M-H] ⁻	1.01	A
492	980.9 [M-H] ⁻	980.5 [M-H] ⁻	1.00	A
493	1080.1 [M-H] ⁻	1079.6 [M-H] ⁻	0.99	A
494	1008.9 [M-H] ⁻	1008.6 [M-H] ⁻	0.98	A
495	1023.0 [M-H] ⁻	1022.6 [M-H] ⁻	0.99	A
496	1063.9 [M-H] ⁻	1063.6 [M-H] ⁻	0.92	A
497	1051.9 [M-H] ⁻	1051.6 [M-H] ⁻	0.98	A
498	1006.9 [M-H] ⁻	1006.5 [M-H] ⁻	0.94	A
499	994.8 [M-H] ⁻	994.5 [M-H] ⁻	0.99	A
500	1105.7 [M-H] ⁻	1105.6 [M-H] ⁻	0.96	A
501	1093.8 [M-H] ⁻	1093.6 [M-H] ⁻	1.00	A
502	1021.9 [M-H] ⁻	1021.6 [M-H] ⁻	0.77	A
503	1009.9 [M-H] ⁻	1009.6 [M-H] ⁻	0.81	A
504	992.9 [M-H] ⁻	992.5 [M-H] ⁻	0.91	A
505	980.8 [M-H] ⁻	980.5 [M-H] ⁻	0.98	A
506	1050.0 [M-H] ⁻	1049.5 [M-H] ⁻	0.86	A
507	1037.9 [M-H] ⁻	1037.5 [M-H] ⁻	0.87	A
508	993.9 [M-H] ⁻	994.5 [M-H] ⁻	1.04	A
509	1191.0 [M-H] ⁻	1190.6 [M-H] ⁻	0.88	A
510	1163.0 [M-H] ⁻	1162.6 [M-H] ⁻	0.87	A
511	994.8 [M-H] ⁻	994.5 [M-H] ⁻	1.04	A
512	1008.8 [M-H] ⁻	1008.5 [M-H] ⁻	1.05	A
513	1052.0 [M-H] ⁻	1051.6 [M-H] ⁻	0.92	A
514	1179.0 [M-H] ⁻	1178.6 [M-H] ⁻	0.94	A
515	1150.9 [M-H] ⁻	1150.6 [M-H] ⁻	0.92	A
516	1007.7 [M-H] ⁻	1007.5 [M-H] ⁻	0.76	A
517	995.7 [M-H] ⁻	995.5 [M-H] ⁻	0.77	A
518	1221.9 [M-H] ⁻	1221.7 [M-H] ⁻	0.84	A
519	1193.9 [M-H] ⁻	1193.7 [M-H] ⁻	0.83	A
520	1109.0 [M-H] ⁻	1108.6 [M-H] ⁻	0.93	A
521	1123.0 [M-H] ⁻	1122.6 [M-H] ⁻	0.93	A
522	937.8 [M-H] ⁻	937.5 [M-H] ⁻	1.00	A

523	937.8 [M-H] ⁻	937.5 [M-H] ⁻	1.01	A
524	1067.1 [M-H] ⁻	1066.6 [M-H] ⁻	0.72	A
525	1067.0 [M-H] ⁻	1066.6 [M-H] ⁻	0.72	A
526	1080.8 [M-H] ⁻	1080.6 [M-H] ⁻	0.77	A
527	1080.5 [M-H] ⁻	1080.6 [M-H] ⁻	0.77	A
528	1108.9 [M-H] ⁻	1108.6 [M-H] ⁻	0.68	A
529	1009.9 [M-H] ⁻	1009.5 [M-H] ⁻	0.88	A
530	1009.9 [M-H] ⁻	1009.5 [M-H] ⁻	0.89	A
531	1023.8 [M-H] ⁻	1023.5 [M-H] ⁻	0.88	A
532	1023.9 [M-H] ⁻	1023.5 [M-H] ⁻	0.88	A
533	1037.9 [M-H] ⁻	1037.5 [M-H] ⁻	0.89	A
534	1051.9 [M-H] ⁻	1051.6 [M-H] ⁻	0.89	A
535	514.3 [M+2H] ²⁺	513.8 [M+2H] ²⁺	0.73	A
536	514.2 [M+2H] ²⁺	513.8 [M+2H] ²⁺	0.69	A
537	521.2 [M+2H] ²⁺	520.8 [M+2H] ²⁺	0.69	A
538	1053.0 [M-H] ⁻	1052.6 [M-H] ⁻	0.72	A
539	1052.9 [M-H] ⁻	1052.6 [M-H] ⁻	0.70	A
540	1095.0 [M-H] ⁻	1094.6 [M-H] ⁻	0.88	A
541	1108.9 [M-H] ⁻	1108.6 [M-H] ⁻	0.88	A
542	1038.0 [M-H] ⁻	1037.5 [M-H] ⁻	0.87	A
543	1094.0 [M-H] ⁻	1093.6 [M-H] ⁻	0.82	A
544	1094.0 [M-H] ⁻	1093.6 [M-H] ⁻	0.82	A
545	1080.0 [M-H] ⁻	1079.6 [M-H] ⁻	0.76	A
546	1079.8 [M-H] ⁻	1079.6 [M-H] ⁻	0.78	A
547	1038.8 [M-H] ⁻	1038.6 [M-H] ⁻	0.99	A
548	1038.9 [M-H] ⁻	1038.6 [M-H] ⁻	1.00	A
549	1024.9 [M-H] ⁻	1024.6 [M-H] ⁻	0.93	A
550	1024.9 [M-H] ⁻	1024.6 [M-H] ⁻	0.98	A
551	1109.0 [M-H] ⁻	1108.6 [M-H] ⁻	0.71	A
552	1095.0 [M-H] ⁻	1094.6 [M-H] ⁻	0.64	A
553	1095.0 [M-H] ⁻	1094.6 [M-H] ⁻	0.66	A
554	1053.7 [M-H] ⁻	1053.6 [M-H] ⁻	0.80	A
555	1053.8 [M-H] ⁻	1053.6 [M-H] ⁻	0.80	A
556	1039.8 [M-H] ⁻	1039.6 [M-H] ⁻	0.74	A
557	1039.8 [M-H] ⁻	1039.6 [M-H] ⁻	0.74	A
558	1094.9 [M-H] ⁻	1094.6 [M-H] ⁻	0.99	A
559	1109.9 [M-H] ⁻	1109.6 [M-H] ⁻	0.78	A
560	1095.8 [M-H] ⁻	1095.6 [M-H] ⁻	0.72	A
561	1039.0 [M-H] ⁻	1038.5 [M-H] ⁻	0.77	A
562	1038.8 [M-H] ⁻	1038.5 [M-H] ⁻	0.76	A

563	1053.0 [M-H] ⁻	1052.6 [M-H] ⁻	0.76	A
564	1052.9 [M-H] ⁻	1052.6 [M-H] ⁻	0.75	A
565	1066.9 [M-H] ⁻	1066.6 [M-H] ⁻	0.75	A
566	1067.0 [M-H] ⁻	1066.6 [M-H] ⁻	0.75	A
567	1051.9 [M-H] ⁻	1051.6 [M-H] ⁻	0.99	A
568	1051.9 [M-H] ⁻	1051.6 [M-H] ⁻	0.99	A
569	1051.9 [M-H] ⁻	1051.6 [M-H] ⁻	0.99	A
570	1051.9 [M-H] ⁻	1051.6 [M-H] ⁻	0.99	A
571	1081.9 [M-H] ⁻	1081.5 [M-H] ⁻	0.82	A
572	1081.9 [M-H] ⁻	1081.5 [M-H] ⁻	0.80	A
573	1023.9 [M-H] ⁻	1023.5 [M-H] ⁻	0.82	A
574	1023.9 [M-H] ⁻	1023.5 [M-H] ⁻	0.82	A
575	1065.9 [M-H] ⁻	1065.6 [M-H] ⁻	1.02	A
576	1065.8 [M-H] ⁻	1065.6 [M-H] ⁻	0.99	A
577	1066.9 [M-H] ⁻	1066.6 [M-H] ⁻	1.05	A
578	1021.8 [M-H] ⁻	1021.5 [M-H] ⁻	1.10	A
579	1031.9 [M-H] ⁻	1031.5 [M-H] ⁻	1.30	A
580	1019.8 [M-H] ⁻	1019.6 [M-H] ⁻	1.14	A
581	1031.8 [M-H] ⁻	1031.6 [M-H] ⁻	1.12	A
582	1047.8 [M-H] ⁻	1047.6 [M-H] ⁻	1.17	A
583	1059.8 [M-H] ⁻	1059.6 [M-H] ⁻	1.14	A
584	990.8 [M-H] ⁻	990.5 [M-H] ⁻	1.32	A
585	992.7 [M-H] ⁻	992.5 [M-H] ⁻	1.38	A
586	1004.7 [M-H] ⁻	1004.5 [M-H] ⁻	1.35	A
587	1002.7 [M-H] ⁻	1002.4 [M-H] ⁻	1.81	A
588	1016.7 [M-H] ⁻	1016.4 [M-H] ⁻	1.83	A
589	970.7 [M-H] ⁻	970.4 [M-H] ⁻	1.79	A
590	939.5 [M-H] ⁻	939.4 [M-H] ⁻	1.08	A
591	941.6 [M+H] ⁺	941.4 [M+H] ⁺	0.89	A
592	939.4 [M-H] ⁻	939.4 [M-H] ⁻	1.49	A
593	801.3 [M+H] ⁺	801.2 [M+H] ⁺	1.89	B
594	774.5 [M-H] ⁻	774.4 [M-H] ⁻	1.53	A
595	835.3 [M+H] ⁺	835.4 [M+H] ⁺	1.04	A
596	989.6 [M+H] ⁺	989.5 [M+H] ⁺	1.34	A
597	974.5 [M-H] ⁻	974.4 [M-H] ⁻	1.65	A
598	974.5 [M-H] ⁻	974.4 [M-H] ⁻	1.63	A
599	958.6 [M+H] ⁺	958.4 [M+H] ⁺	1.64	A
600	991.7 [M+H] ⁺	991.5 [M+H] ⁺	1.22	A
601	1007.7 [M+H] ⁺	1007.5 [M+H] ⁺	1.15	A
602	844.6 [M-H] ⁻	844.3 [M-H] ⁻	0.98	A

603	858.5 [M-H] ⁻	858.4 [M-H] ⁻	0.97	A
604	828.4 [M-H] ⁻	828.4 [M-H] ⁻	1.06	A
605	842.5 [M-H] ⁻	842.5 [M-H] ⁻	1.04	A
606	872.7 [M-H] ⁻	872.4 [M-H] ⁻	1.07	A
607	872.5 [M-H] ⁻	872.4 [M-H] ⁻	0.87	A
608	881.6 [M+H] ⁺	881.4 [M+H] ⁺	1.38	A
609	928.6 [M+H] ⁺	928.4 [M+H] ⁺	1.07	A
610	826.4 [M+H] ⁺	826.3 [M+H] ⁺	1.39	A
611	830.8 [M-H] ⁻	830.3 [M-H] ⁻	1.37	A
612	846.5 [M+H] ⁺	846.4 [M+H] ⁺	1.34	A
613	816.5 [M+H] ⁺	816.4 [M+H] ⁺	1.45	A
614	830.5 [M+H] ⁺	830.4 [M+H] ⁺	1.42	A
615	870.4 [M+H] ⁺	870.4 [M+H] ⁺	1.63	A
616	884.4 [M+H] ⁺	884.4 [M+H] ⁺	1.61	A
617	846.4 [M+H] ⁺	846.4 [M+H] ⁺	1.48	A
618	860.4 [M+H] ⁺	860.4 [M+H] ⁺	1.45	A
619	858.5 [M+H] ⁺	858.4 [M+H] ⁺	1.51	A
620	826.5 [M-H] ⁻	826.4 [M-H] ⁻	1.35	A
621	810.5 [M-H] ⁻	810.4 [M-H] ⁻	1.44	A
622	856.5 [M-H] ⁻	856.4 [M-H] ⁻	1.36	A
623	840.6 [M-H] ⁻	840.4 [M-H] ⁻	1.43	A
624	844.5 [M-H] ⁻	844.3 [M-H] ⁻	1.40	A
625	828.5 [M-H] ⁻	828.4 [M-H] ⁻	1.47	A
626	860.5 [M-H] ⁻	860.3 [M-H] ⁻	1.49	A
627	844.6 [M-H] ⁻	844.3 [M-H] ⁻	1.55	A
628	868.6 [M-H] ⁻	868.4 [M-H] ⁻	1.28	A
629	852.6 [M-H] ⁻	852.4 [M-H] ⁻	1.36	A
630	870.5 [M-H] ⁻	870.4 [M-H] ⁻	1.33	A
631	854.6 [M-H] ⁻	854.4 [M-H] ⁻	1.40	A
632	858.5 [M-H] ⁻	858.4 [M-H] ⁻	1.29	A
633	759.3 [M-H] ⁻	759.3 [M-H] ⁻	1.28	A
634	811.6 [M-H] ⁻	811.4 [M-H] ⁻	1.67	A
635	812.6 [M-H] ⁻	812.4 [M-H] ⁻	1.38	A
636	826.5 [M-H] ⁻	826.4 [M-H] ⁻	1.50	A
637	832.6 [M+H] ⁺	832.3 [M+H] ⁺	1.14	A
638	862.5 [M+H] ⁺	862.4 [M+H] ⁺	1.16	A
639	846.6 [M+H] ⁺	846.4 [M+H] ⁺	1.12	A
640	876.6 [M+H] ⁺	876.4 [M+H] ⁺	1.15	A
641	816.5 [M+H] ⁺	816.4 [M+H] ⁺	1.22	A
642	830.5 [M+H] ⁺	830.4 [M+H] ⁺	1.20	A

643	889.6 [M-H] ⁻	889.4 [M-H] ⁻	1.10	A
644	845.5 [M+H] ⁺	845.3 [M+H] ⁺	1.22	A
645	827.6 [M-H] ⁻	827.4 [M-H] ⁻	1.32	A
646	859.5 [M+H] ⁺	859.4 [M+H] ⁺	1.21	A
647	843.5 [M+H] ⁺	843.4 [M+H] ⁺	1.29	A
648	845.5 [M+H] ⁺	845.3 [M+H] ⁺	1.71	B
649	843.5 [M+H] ⁺	843.4 [M+H] ⁺	1.79	B
650	859.5 [M+H] ⁺	859.4 [M+H] ⁺	1.70	B
651	843.5 [M+H] ⁺	843.4 [M+H] ⁺	1.80	B
652	873.6 [M+H] ⁺	873.4 [M+H] ⁺	1.71	B
653	857.6 [M+H] ⁺	857.4 [M+H] ⁺	1.79	B
654	863.5 [M+H] ⁺	863.3 [M+H] ⁺	1.27	A
655	847.6 [M+H] ⁺	847.4 [M+H] ⁺	1.35	A
656	877.6 [M+H] ⁺	877.3 [M+H] ⁺	1.25	A
657	861.6 [M+H] ⁺	861.4 [M+H] ⁺	1.33	A
658	859.5 [M+H] ⁺	859.4 [M+H] ⁺	1.32	A
659	843.6 [M+H] ⁺	843.4 [M+H] ⁺	1.44	A
660	873.6 [M+H] ⁺	873.4 [M+H] ⁺	1.30	A
661	857.6 [M+H] ⁺	857.4 [M+H] ⁺	1.39	A
662	913.5 [M+H] ⁺	913.3 [M+H] ⁺	1.48	A
663	897.5 [M+H] ⁺	897.4 [M+H] ⁺	1.54	A
664	927.6 [M+H] ⁺	927.3 [M+H] ⁺	1.45	A
665	911.6 [M+H] ⁺	911.4 [M+H] ⁺	1.51	A
666	921.5 [M-H] ⁻	921.4 [M-H] ⁻	1.42	A
667	937.3 [M+H] ⁺	937.3 [M+H] ⁺	1.36	A
668	870.5 [M+H] ⁺	870.3 [M+H] ⁺	1.23	A
669	884.6 [M+H] ⁺	884.4 [M+H] ⁺	1.21	A
670	1071.7 [M+H] ⁺	1071.5 [M+H] ⁺	1.28	A
671	907.3 [M+H] ⁺	907.3 [M+H] ⁺	1.48	A
672	852.5 [M-H] ⁻	852.4 [M-H] ⁻	1.32	A
673	921.3 [M+H] ⁺	921.3 [M+H] ⁺	1.44	A
674	886.5 [M+H] ⁺	886.4 [M+H] ⁺	1.13	A
675	900.6 [M+H] ⁺	900.4 [M+H] ⁺	1.18	A
676	900.6 [M+H] ⁺	900.4 [M+H] ⁺	1.12	A
677	912.6 [M-H] ⁻	912.4 [M-H] ⁻	1.17	A
678	902.5 [M+H] ⁺	902.4 [M+H] ⁺	1.06	A
679	916.5 [M+H] ⁺	916.4 [M+H] ⁺	1.11	A
680	914.6 [M-H] ⁻	914.4 [M-H] ⁻	1.05	A
681	930.5 [M+H] ⁺	930.4 [M+H] ⁺	1.10	A
682	848.4 [M+H] ⁺	848.4 [M+H] ⁺	1.44	A

683	834.4 [M+H] ⁺	834.4 [M+H] ⁺	1.39	A
684	871.6 [M-H] ⁻	871.4 [M-H] ⁻	1.10	A
685	889.6 [M-H] ⁻	889.4 [M-H] ⁻	1.15	A
686	885.6 [M-H] ⁻	885.4 [M-H] ⁻	1.19	A
687	955.6 [M-H] ⁻	955.4 [M-H] ⁻	1.36	A
688	939.7 [M-H] ⁻	939.4 [M-H] ⁻	1.34	A
689	987.6 [M-H] ⁻	987.4 [M-H] ⁻	1.38	A
690	898.4 [M+H] ⁺	898.4 [M+H] ⁺	1.10	A
691	875.4 [M+H] ⁺	875.4 [M+H] ⁺	1.26	A
692	859.5 [M+H] ⁺	859.4 [M+H] ⁺	1.35	A
693	889.4 [M+H] ⁺	889.4 [M+H] ⁺	1.24	A
694	873.4 [M+H] ⁺	873.4 [M+H] ⁺	1.33	A
695	887.6 [M+H] ⁺	887.4 [M+H] ⁺	1.31	A
696	915.6 [M+H] ⁺	915.5 [M+H] ⁺	1.51	A
697	903.5 [M+H] ⁺	903.4 [M+H] ⁺	1.23	A
698	901.6 [M+H] ⁺	901.4 [M+H] ⁺	1.37	A
699	915.6 [M+H] ⁺	915.5 [M+H] ⁺	1.46	A
700	913.6 [M+H] ⁺	913.4 [M+H] ⁺	1.43	A
701	941.5 [M+H] ⁺	941.4 [M+H] ⁺	1.51	A
702	917.6 [M+H] ⁺	917.4 [M+H] ⁺	1.31	A
703	929.6 [M+H] ⁺	929.4 [M+H] ⁺	1.36	A
704	957.5 [M+H] ⁺	957.4 [M+H] ⁺	1.45	A
705	879.5 [M+H] ⁺	879.3 [M+H] ⁺	1.39	A
706	863.5 [M+H] ⁺	863.3 [M+H] ⁺	1.47	A
707	893.5 [M+H] ⁺	893.3 [M+H] ⁺	1.37	A
708	877.5 [M+H] ⁺	877.4 [M+H] ⁺	1.45	A
709	768.4 [M+H] ⁺	768.2 [M+H] ⁺	1.37	A
710	752.4 [M+H] ⁺	752.3 [M+H] ⁺	1.53	A
711	782.4 [M+H] ⁺	782.3 [M+H] ⁺	1.35	A
712	766.4 [M+H] ⁺	766.3 [M+H] ⁺	1.52	A
713	751.2 [M-H] ⁻	751.2 [M-H] ⁻	1.64	A
714	864.5 [M+H] ⁺	864.3 [M+H] ⁺	1.65	A
715	846.3 [M-H] ⁻	846.3 [M-H] ⁻	1.75	A
716	893.5 [M+H] ⁺	893.3 [M+H] ⁺	1.34	A
717	877.5 [M+H] ⁺	877.4 [M+H] ⁺	1.43	A
718	891.5 [M+H] ⁺	891.4 [M+H] ⁺	1.43	A
719	907.5 [M+H] ⁺	907.3 [M+H] ⁺	1.34	A
720	1003.8 [M-H] ⁻	1003.5 [M-H] ⁻	1.15	A
721	1031.7 [M-H] ⁻	1031.5 [M-H] ⁻	1.17	A
722	918.7 [M-H] ⁻	918.4 [M-H] ⁻	1.16	A

723	1017.8 [M-H] ⁻	1017.5 [M-H] ⁻	1.15	A
724	1045.8 [M-H] ⁻	1045.5 [M-H] ⁻	1.17	A
725	932.7 [M-H] ⁻	932.4 [M-H] ⁻	1.15	A
726	891.6 [M+H] ⁺	891.4 [M+H] ⁺	1.40	A
727	851.5 [M+H] ⁺	851.3 [M+H] ⁺	1.46	A
728	881.5 [M+H] ⁺	881.4 [M+H] ⁺	1.47	A
729	927.5 [M+H] ⁺	927.4 [M+H] ⁺	1.58	A
730	906.6 [M-H] ⁻	906.4 [M-H] ⁻	1.21	A
731	851.5 [M+H] ⁺	851.3 [M+H] ⁺	1.45	A
732	865.5 [M+H] ⁺	865.4 [M+H] ⁺	1.47	A
733	879.5 [M+H] ⁺	879.4 [M+H] ⁺	1.47	A
734	893.6 [M+H] ⁺	893.4 [M+H] ⁺	1.48	A
735	1104.7 [M+H] ⁺	1104.5 [M+H] ⁺	1.61	A
736	1132.8 [M+H] ⁺	1132.5 [M+H] ⁺	1.68	A
737	1159.0 [M-H] ⁻	1158.6 [M-H] ⁻	1.77	A
738	864.5 [M-H] ⁻	864.4 [M-H] ⁻	1.27	A
739	864.5 [M-H] ⁻	864.4 [M-H] ⁻	1.23	A
740	878.7 [M-H] ⁻	878.4 [M-H] ⁻	1.22	A
741	878.6 [M-H] ⁻	878.4 [M-H] ⁻	1.21	A
742	892.6 [M-H] ⁻	892.4 [M-H] ⁻	1.20	A
743	906.6 [M-H] ⁻	906.4 [M-H] ⁻	1.20	A
744	906.6 [M-H] ⁻	906.4 [M-H] ⁻	1.18	A
745	922.6 [M-H] ⁻	922.4 [M-H] ⁻	1.10	A
746	849.6 [M-H] ⁻	849.4 [M-H] ⁻	1.23	A
747	892.6 [M-H] ⁻	892.4 [M-H] ⁻	1.20	A
748	906.6 [M-H] ⁻	906.4 [M-H] ⁻	1.22	A
749	920.7 [M-H] ⁻	920.4 [M-H] ⁻	1.20	A
750	934.9 [M-H] ⁻	934.4 [M-H] ⁻	1.23	A
751	906.6 [M-H] ⁻	906.4 [M-H] ⁻	1.22	A
752	920.6 [M-H] ⁻	920.4 [M-H] ⁻	1.22	A
753	934.7 [M-H] ⁻	934.4 [M-H] ⁻	1.22	A
754	948.6 [M-H] ⁻	948.4 [M-H] ⁻	1.24	A
755	920.6 [M-H] ⁻	920.4 [M-H] ⁻	1.21	A
756	934.7 [M-H] ⁻	934.4 [M-H] ⁻	1.23	A
757	948.7 [M-H] ⁻	948.6 [M-H] ⁻	1.23	A
758	962.7 [M-H] ⁻	962.7 [M-H] ⁻	1.24	A
759	899.6 [M+H] ⁺	899.4 [M+H] ⁺	1.55	A
760	960.7 [M-H] ⁻	960.6 [M-H] ⁻	1.22	A
761	949.5 [M+H] ⁺	949.4 [M+H] ⁺	1.53	A
762	990.8 [M-H] ⁻	990.5 [M-H] ⁻	1.23	A

763	975.6 [M+H] ⁺	975.4 [M+H] ⁺	1.54	A
764	972.7 [M-H] ⁻	972.6 [M-H] ⁻	1.23	A
765	853.5 [M+H] ⁺	853.3 [M+H] ⁺	1.26	A
766	991.7 [M-H] ⁻	991.8 [M-H] ⁻	1.22	A
767	1019.8 [M-H] ⁻	1019.6 [M-H] ⁻	1.23	A
768	1147.9 [M-H] ⁻	1147.9 [M-H] ⁻	1.09	A
769	1175.9 [M-H] ⁻	1175.7 [M-H] ⁻	1.11	A
770	1147.9 [M-H] ⁻	1147.9 [M-H] ⁻	1.08	A
771	1119.7 [M-H] ⁻	1119.7 [M-H] ⁻	1.09	A
772	1003.7 [M-H] ⁻	1003.5 [M-H] ⁻	1.22	A
773	1164.0 [M-H] ⁻	1163.7 [M-H] ⁻	1.00	A
774	595.5 [M-2H] ²⁻	595.3 [M-2H] ²⁻	1.01	A
775	1163.9 [M-H] ⁻	1163.7 [M-H] ⁻	1.00	A
776	1136.0 [M-H] ⁻	1135.6 [M-H] ⁻	0.98	A
777	864.5 [M-H] ⁻	864.6 [M-H] ⁻	1.25	A
778	878.5 [M-H] ⁻	878.6 [M-H] ⁻	1.23	A
779	878.5 [M-H] ⁻	878.6 [M-H] ⁻	1.23	A
780	892.7 [M-H] ⁻	892.5 [M-H] ⁻	1.23	A
781	892.5 [M-H] ⁻	892.5 [M-H] ⁻	1.23	A
782	977.8 [M-H] ⁻	977.4 [M-H] ⁻	1.19	A
783	991.8 [M-H] ⁻	991.4 [M-H] ⁻	1.27	A
784	1007.8 [M-H] ⁻	1007.4 [M-H] ⁻	1.11	A
785	992.8 [M-H] ⁻	992.4 [M-H] ⁻	1.28	A
786	905.5 [M+H] ⁺	905.3 [M+H] ⁺	1.30	A
787	893.5 [M+H] ⁺	893.3 [M+H] ⁺	1.26	A
788	921.5 [M+H] ⁺	921.4 [M+H] ⁺	1.32	A
789	905.5 [M+H] ⁺	905.3 [M+H] ⁺	1.31	A
790	891.4 [M+H] ⁺	891.3 [M+H] ⁺	1.31	A
791	864.4 [M+H] ⁺	864.4 [M+H] ⁺	1.51	A
792	888.6 [M+H] ⁺	888.5 [M+H] ⁺	1.03	A
793	902.6 [M+H] ⁺	902.4 [M+H] ⁺	1.02	A
794	870.5 [M-H] ⁻	870.6 [M-H] ⁻	1.10	A
795	886.5 [M+H] ⁺	886.6 [M+H] ⁺	1.08	A
796	888.6 [M+H] ⁺	888.4 [M+H] ⁺	1.13	A
797	902.7 [M+H] ⁺	902.7 [M+H] ⁺	1.15	A
798	904.6 [M+H] ⁺	904.7 [M+H] ⁺	1.00	A
799	918.6 [M+H] ⁺	918.5 [M+H] ⁺	1.02	A
800	903.7 [M-H] ⁻	903.5 [M-H] ⁻	0.77	A
801	884.6 [M-H] ⁻	884.6 [M-H] ⁻	1.05	A
802	927.5 [M-H] ⁻	927.5 [M-H] ⁻	1.02	A

803	1000.8 [M-H] ⁻	1000.5 [M-H] ⁻	1.00	A
804	1028.7 [M-H] ⁻	1028.8 [M-H] ⁻	1.00	A
805	1156.9 [M-H] ⁻	1156.8 [M-H] ⁻	0.89	A
806	1184.9 [M-H] ⁻	1184.6 [M-H] ⁻	0.91	A
807	1129.0 [M-H] ⁻	1128.7 [M-H] ⁻	0.87	A
808	1043.0 [M-H] ⁻	1042.5 [M-H] ⁻	1.00	A
809	1171.0 [M-H] ⁻	1170.7 [M-H] ⁻	0.85	A
810	1171.0 [M-H] ⁻	1170.7 [M-H] ⁻	0.84	A
811	1142.8 [M-H] ⁻	1142.6 [M-H] ⁻	0.83	A
812	1014.8 [M-H] ⁻	1014.7 [M-H] ⁻	0.99	A
813	1199.0 [M-H] ⁻	1198.6 [M-H] ⁻	0.86	A
814	873.5 [M-H] ⁻	873.4 [M-H] ⁻	1.01	A
815	901.6 [M-H] ⁻	901.4 [M-H] ⁻	1.00	A
816	901.7 [M-H] ⁻	901.4 [M-H] ⁻	0.99	A
817	915.8 [M-H] ⁻	915.7 [M-H] ⁻	0.99	A
818	915.6 [M-H] ⁻	915.7 [M-H] ⁻	0.99	A
819	900.6 [M+H] ⁺	900.4 [M+H] ⁺	1.08	A
820	1026.8 [M-H] ⁻	1026.7 [M-H] ⁻	0.90	A
821	1054.7 [M-H] ⁻	1054.5 [M-H] ⁻	0.92	A
822	1183.0 [M-H] ⁻	1182.7 [M-H] ⁻	0.75	A
823	1211.0 [M-H] ⁻	1210.6 [M-H] ⁻	0.76	A
824	1183.1 [M-H] ⁻	1182.7 [M-H] ⁻	0.75	A
825	1155.0 [M-H] ⁻	1154.6 [M-H] ⁻	0.73	A
826	874.6 [M+H] ⁺	874.6 [M+H] ⁺	1.07	A
827	886.6 [M+H] ⁺	886.6 [M+H] ⁺	1.04	A
828	1072.0 [M-H] ⁻	1071.8 [M-H] ⁻	0.99	A
829	1099.9 [M-H] ⁻	1099.5 [M-H] ⁻	1.00	A
830	1256.0 [M-H] ⁻	1255.6 [M-H] ⁻	0.86	A
831	1228.1 [M-H] ⁻	1227.6 [M-H] ⁻	0.82	A
832	1085.8 [M-H] ⁻	1085.6 [M-H] ⁻	0.99	A
833	1242.1 [M-H] ⁻	1241.7 [M-H] ⁻	0.83	A
834	1270.1 [M-H] ⁻	1269.8 [M-H] ⁻	0.85	A
835	1242.1 [M-H] ⁻	1241.7 [M-H] ⁻	0.83	A
836	1228.0 [M-H] ⁻	1227.9 [M-H] ⁻	0.86	A
837	1199.8 [M-H] ⁻	1199.6 [M-H] ⁻	0.85	A
838	884.5 [M-H] ⁻	884.6 [M-H] ⁻	1.09	A
839	872.5 [M+H] ⁺	872.6 [M+H] ⁺	1.06	A
840	844.5 [M-H] ⁻	844.5 [M-H] ⁻	1.13	A
841	858.5 [M-H] ⁻	858.6 [M-H] ⁻	1.13	A
842	872.8 [M-H] ⁻	872.6 [M-H] ⁻	1.14	A

843	886.7 [M-H] ⁻	886.4 [M-H] ⁻	1.16	A
844	859.6 [M-H] ⁻	859.6 [M-H] ⁻	1.00	A
845	870.5 [M-H] ⁻	870.6 [M-H] ⁻	1.06	A
846	872.5 [M+H] ⁺	872.6 [M+H] ⁺	1.09	A
847	872.5 [M+H] ⁺	872.6 [M+H] ⁺	1.06	A
848	900.5 [M+H] ⁺	900.4 [M+H] ⁺	1.17	A
849	900.6 [M+H] ⁺	900.4 [M+H] ⁺	1.20	A
850	914.6 [M+H] ⁺	914.7 [M+H] ⁺	1.10	A
851	886.5 [M+H] ⁺	886.4 [M+H] ⁺	1.12	A
852	886.7 [M-H] ⁻	886.4 [M-H] ⁻	1.11	A
853	886.7 [M-H] ⁻	886.4 [M-H] ⁻	1.13	A
854	887.7 [M-H] ⁻	887.4 [M-H] ⁻	1.18	A
855	891.6 [M+H] ⁺	891.4 [M+H] ⁺	1.45	A
856	887.6 [M-H] ⁻	887.4 [M-H] ⁻	1.44	A
857	901.4 [M+H] ⁺	901.4 [M+H] ⁺	1.24	A
858	915.5 [M-H] ⁻	915.4 [M-H] ⁻	1.02	A
859	816.3 [M-H] ⁻	816.3 [M-H] ⁻	0.96	A
860	771.3 [M-H] ⁻	771.3 [M-H] ⁻	0.90	A
861	743.2 [M-H] ⁻	743.3 [M-H] ⁻	0.82	A
862	757.2 [M-H] ⁻	757.3 [M-H] ⁻	0.86	A
863	785.4 [M-H] ⁻	785.3 [M-H] ⁻	0.94	A
864	800.4 [M-H] ⁻	800.3 [M-H] ⁻	0.64	A
865	803.3 [M+H] ⁺	803.3 [M+H] ⁺	0.93	A
866	817.4 [M+H] ⁺	817.3 [M+H] ⁺	0.91	A
867	817.4 [M+H] ⁺	817.3 [M+H] ⁺	0.86	A
868	775.3 [M+H] ⁺	775.3 [M+H] ⁺	0.84	A
869	851.4 [M+H] ⁺	851.3 [M+H] ⁺	1.01	A
870	835.3 [M+H] ⁺	835.3 [M+H] ⁺	1.22	A
871	759.3 [M+H] ⁺	759.3 [M+H] ⁺	0.96	A
872	799.4 [M-H] ⁻	799.4 [M-H] ⁻	1.08	A
873	787.4 [M+H] ⁺	787.3 [M+H] ⁺	1.03	A
874	801.4 [M+H] ⁺	801.4 [M+H] ⁺	1.12	A
875	803.3 [M+H] ⁺	803.3 [M+H] ⁺	0.89	A
876	816.4 [M+H] ⁺	816.4 [M+H] ⁺	0.68	A
877	729.3 [M-H] ⁻	729.3 [M-H] ⁻	0.85	A
878	828.3 [M-H] ⁻	828.3 [M-H] ⁻	0.64	A
879	769.5 [M-H] ⁻	769.3 [M-H] ⁻	1.01	A
880	759.5 [M-H] ⁻	759.3 [M-H] ⁻	0.81	A
881	835.3 [M-H] ⁻	835.3 [M-H] ⁻	1.00	A
882	819.3 [M-H] ⁻	819.3 [M-H] ⁻	1.20	A

883	743.3 [M-H] ⁻	743.3 [M-H] ⁻	0.94	A
884	773.3 [M-H] ⁻	773.3 [M-H] ⁻	0.89	A
885	844.4 [M+H] ⁺	844.4 [M+H] ⁺	0.72	A
886	803.3 [M+H] ⁺	803.3 [M+H] ⁺	0.78	A
887	867.4 [M+H] ⁺	867.3 [M+H] ⁺	0.77	A
888	914.7 [M-H] ⁻	914.4 [M-H] ⁻	0.92	A
889	900.6 [M-H] ⁻	900.4 [M-H] ⁻	0.83	A
890	1015.5 [M+H] ⁺	1015.4 [M+H] ⁺	0.96	A
891	1054.7 [M-H] ⁻	1054.5 [M-H] ⁻	1.67	A
892	1053.7 [M-H] ⁻	1053.5 [M-H] ⁻	1.62	A
893	1105.8 [M+Na] ⁺	1105.5 [M+Na] ⁺	1.60	A
894	1098.6 [M+H] ⁺	1098.5 [M+H] ⁺	1.26	A
895	1100.6 [M+H] ⁺	1100.5 [M+H] ⁺	1.19	A
896	987.6 [M+H] ⁺	987.5 [M+H] ⁺	1.29	A
897	1073.6 [M+Na] ⁺	1073.5 [M+Na] ⁺	1.59	A
898	1080.8 [M+H] ⁺	1080.5 [M+H] ⁺	1.23	A
899	1082.7 [M+H] ⁺	1082.5 [M+H] ⁺	1.17	A
900	1546.2 [M-H] ⁻	1545.8 [M-H] ⁻	1.64	A
901	1598.2 [M+Na] ⁺	1597.8 [M+Na] ⁺	1.67	A
902	785.1 [M+2H] ²⁺	785.0 [M+2H] ²⁺	1.17	A
903	1686.5 [M-H] ⁻	1685.9 [M-H] ⁻	1.95	A
904	1714.3 [M-H] ⁻	1713.9 [M-H] ⁻	2.06	A
905	1651.7 [M-H] ⁻	1651.0 [M-H] ⁻	1.40	A
906	1733.4 [M+H] ⁺	1732.9 [M+H] ⁺	1.67	A
907	1696.5 [M-H] ⁻	1696.0 [M-H] ⁻	1.21	A
908	841.6 [M+2H] ²⁺	841.5 [M+2H] ²⁺	1.25	A
909	1696.4 [M-H] ⁻	1696.0 [M-H] ⁻	1.22	A
910	1733.2 [M+H] ⁺	1732.9 [M+H] ⁺	1.67	A
911	1695.9 [M-H] ⁻	1696.0 [M-H] ⁻	1.23	A
912	1662.8 [M-H] ⁻	1662.1 [M-H] ⁻	1.23	A
913	1664.4 [M-H] ⁻	1664.0 [M-H] ⁻	1.20	A
914	1724.6 [M+H] ⁺	1724.0 [M+H] ⁺	2.05	B
915	1726.5 [M+H] ⁺	1725.9 [M+H] ⁺	1.54	A
916	1687.6 [M-H] ⁻	1687.1 [M-H] ⁻	1.10	A
917	1689.6 [M-H] ⁻	1689.0 [M-H] ⁻	1.06	A
918	1754.5 [M+H] ⁺	1753.9 [M+H] ⁺	2.05	B
919	1736.6 [M-H] ⁻	1736.0 [M-H] ⁻	2.07	B
920	1717.6 [M-H] ⁻	1717.0 [M-H] ⁻	1.60	B
921	1701.2 [M-H] ⁻	1701.1 [M-H] ⁻	1.63	B
922	1723.9 [M-H] ⁻	1723.9 [M-H] ⁻	1.95	B

923	1710.6 [M+H] ⁺	1710.0 [M+H] ⁺	1.97	B
924	1689.5 [M-H] ⁻	1689.0 [M-H] ⁻	1.53	B
925	1673.0 [M-H] ⁻	1673.0 [M-H] ⁻	1.57	B
926	1445.0 [M-H] ⁻	1444.9 [M-H] ⁻	1.94	B
927	1573.7 [M-H] ⁻	1573.0 [M-H] ⁻	1.77	B
928	1829.7 [M-H] ⁻	1829.2 [M-H] ⁻	1.56	B
929	1957.9 [M-H] ⁻	1957.3 [M-H] ⁻	1.52	B
930	1433.4 [M-H] ⁻	1432.8 [M-H] ⁻	1.77	B
931	1561.4 [M-H] ⁻	1560.9 [M-H] ⁻	1.63	B
932	1817.3 [M-H] ⁻	1817.1 [M-H] ⁻	1.49	B
933	1945.8 [M-H] ⁻	1945.2 [M-H] ⁻	1.39	B
934	1689.7 [M-H] ⁻	1689.0 [M-H] ⁻	1.52	B
935	1773.7 [M-H] ⁻	1773.0 [M-H] ⁻	1.55	B
936	886.3 [M-2H] ²⁻	886.0 [M-2H] ²⁻	1.60	B
937	1597.3 [M+H] ⁺	1596.9 [M+H] ⁺	1.97	B
938	1452.3 [M+H] ⁺	1451.8 [M+H] ⁺	1.98	B
939	1434.3 [M-H] ⁻	1433.8 [M-H] ⁻	1.97	B
940	1726.5 [M+H] ⁺	1725.9 [M+H] ⁺	1.98	B
941	1307.0 [M+H] ⁺	1306.7 [M+H] ⁺	2.01	B
942	1417.5 [M-H] ⁻	1416.9 [M-H] ⁻	1.32	A
943	1545.6 [M-H] ⁻	1545.0 [M-H] ⁻	1.16	A
944	1461.0 [M-H] ⁻	1460.9 [M-H] ⁻	1.39	A
945	1589.7 [M-H] ⁻	1588.9 [M-H] ⁻	1.21	A
946	1661.6 [M-H] ⁻	1661.0 [M-H] ⁻	0.97	A
947	1645.8 [M-H] ⁻	1645.0 [M-H] ⁻	1.00	A
948	1461.3 [M-H] ⁻	1460.8 [M-H] ⁻	1.29	A
949	1617.2 [M-H] ⁻	1616.9 [M-H] ⁻	1.14	A
950	1675.4 [M-H] ⁻	1675.0 [M-H] ⁻	1.03	A
951	1291.0 [M+H] ⁺	1290.8 [M+H] ⁺	1.55	A
952	1335.1 [M+H] ⁺	1334.8 [M+H] ⁺	1.61	A
953	1319.1 [M+H] ⁺	1318.8 [M+H] ⁺	1.64	A
954	1745.5 [M-H] ⁻	1745.1 [M-H] ⁻	1.20	A
955	1729.8 [M-H] ⁻	1729.1 [M-H] ⁻	1.23	A
956	839.2 [M+2H] ²⁺	838.5 [M+2H] ²⁺	1.18	A
957	1702.8 [M-H] ⁻	1702.0 [M-H] ⁻	1.30	A
958	1718.3 [M-H] ⁻	1718.0 [M-H] ⁻	1.26	A
959	1674.3 [M-H] ⁻	1674.0 [M-H] ⁻	1.16	A
960	1702.4 [M-H] ⁻	1702.0 [M-H] ⁻	1.25	A
961	1690.2 [M-H] ⁻	1690.0 [M-H] ⁻	1.15	A
962	1719.3 [M-H] ⁻	1719.0 [M-H] ⁻	1.28	A

963	1675.2 [M-H] ⁻	1675.0 [M-H] ⁻	1.21	A
964	1703.4 [M-H] ⁻	1703.0 [M-H] ⁻	1.34	A
965	1691.1 [M-H] ⁻	1691.0 [M-H] ⁻	1.20	A
966	1719.4 [M-H] ⁻	1719.0 [M-H] ⁻	1.32	A
967	1418.0 [M-H] ⁻	1417.8 [M-H] ⁻	1.54	A
968	1448.0 [M+H] ⁺	1447.8 [M+H] ⁺	1.63	A
969	1420.0 [M+H] ⁺	1419.8 [M+H] ⁺	1.53	A
970	1446.1 [M-H] ⁻	1445.8 [M-H] ⁻	1.63	A
971	1546.3 [M-H] ⁻	1545.9 [M-H] ⁻	1.30	A
972	1573.9 [M-H] ⁻	1573.9 [M-H] ⁻	1.41	A

本発明化合物のMMP 2に対する阻害作用を、以下の試験例1-1～1-2に記載した方法により測定した。

5 試験例1-1：本発明の各化合物の、ヒトMMP 2に対する阻害作用評価試験（方法1）

各化合物のヒトMMP 2阻害作用を、基質としてMOCAc-Pro-Leu-Gly-Leu-A2pr (Dnp)-Ala-Arg-NH₂を用いた酵素アッセイによって測定した。100 μg/mLのヒトのリコンビナントMMP 2酵素と1 mmol/L 4-Aminophenylmercuric acetateを反応液 [50 mmol/L Tris-HCl (pH 7.5)、150 mmol/L NaCl、10 mmol/L CaCl₂、0.05% Brij L23] 中で混和し、37℃で60分間反応させた。反応により活性化したヒトMMP 2を最終濃度0.7又は7 ng/mLとなるよう、96ウェルマイクロプレートに注いだ。更に種々の濃度に希釈した本発明の各化合物を添加し、室温で15分間静置した。次いで、MOCAc-Pro-Leu-Gly-Leu-A2pr (Dnp)-Ala-Arg-NH₂を最終濃度5又は16 μmol/Lとなるよう添加し、酵素反応を開始した。室温で2時間反応させた後、蛍光強度 (Ex 320 nm/Em 400 nm) をマイクロプレートリーダーで測定した。測定した蛍光値を用いて酵素阻害率 (%) を下記の式に従って算出し、各発明化合物の50%阻害濃度 (IC₅₀ 値) を算出した。

20 酵素阻害率 (%) = [1 - (A - B) / (C - B)] * 100

A：化合物添加時の蛍光値

B：化合物および酵素非添加時の蛍光値

C：化合物非添加時の蛍光値

25 試験例1-2：本発明の各化合物の、ヒトMMP 2に対する阻害作用評価試験（方法2）

各化合物のヒトMMP 2阻害作用を、基質としてMOCAc-Pro-Leu-Gly-Leu-A2pr (Dnp)-Ala-Arg-NH₂を用いて酵素アッセイによって測定した。12.5 μg/mLのヒトのリコンビナントMMP 2酵素と1 mmol/L 4-Aminophenylmercuric acetateを反応液 [50 mmol/L Tris-HCl (pH 7.5)、150 mmol/L NaCl、10 mmol/L CaCl₂、0.05% Brij L23] 中で混和し、37℃で60分間反応させた。反応により活性化したヒトMMP 2を最終濃度7又は2

- 8 ng/mLとなるよう、384ウェルマイクロプレートに注いだ。更に種々の濃度に希釈した本発明の各化合物を添加し、室温で10分間静置した。次いで、MOCac-Pro-Leu-Gly-Leu-A2pr (Dnp)-Ala-Arg-NH₂を最終濃度16又は5 μ mol/Lとなるよう添加し、酵素反応を開始した。室温で1～2時間反応させた後、蛍光強度 (Ex 320 nm/Em 405 nm) をマイクロプレートリーダーで測定した。測定した蛍光値を用いて酵素阻害率 (%) を下記の式に従って算出し、各発明化合物の50%阻害濃度 (IC₅₀ 値) を算出した。

$$\text{酵素阻害率 (\%)} = [1 - (A - B) / (C - B)] * 100$$

- A : 化合物添加時の蛍光値
 10 B : 化合物および酵素非添加時の蛍光値
 C : 化合物非添加時の蛍光値

本発明化合物のヒトMMP 2 酵素活性に対する阻害作用の結果を以下の表に示す。

[表 5 1 - 1]

化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号	化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号
1	0.22	1 - 1	29	0.140	1 - 2
2	2.04	1 - 2	30	0.107	1 - 2
3	0.25	1 - 1	31	0.199	1 - 2
4	0.128	1 - 2	32	0.0996	1 - 2
5	0.608	1 - 2	33	0.144	1 - 2
6	0.198	1 - 2	34	0.130	1 - 2
7	0.898	1 - 2	35	0.147	1 - 2
8	3.15	1 - 2	36	0.152	1 - 2
9	0.29	1 - 1	37	0.178	1 - 2
10	0.107	1 - 2	38	0.27	1 - 1
11	0.109	1 - 2	39	0.27	1 - 1
12	0.109	1 - 2	40	0.451	1 - 2
13	0.0784	1 - 2	41	0.0719	1 - 2
14	0.0897	1 - 2	42	0.113	1 - 2
15	0.108	1 - 2	43	0.594	1 - 2
16	0.119	1 - 2	44	4.75	1 - 2
17	0.199	1 - 2	45	0.32	1 - 1
18	0.135	1 - 2	46	0.31	1 - 1
19	0.148	1 - 2	47	4.1	1 - 1
20	0.20	1 - 1	48	0.0740	1 - 2
21	0.101	1 - 2	49	0.113	1 - 2
22	0.109	1 - 2	50	0.089	1 - 1
23	0.0923	1 - 2	51	0.21	1 - 1
24	0.105	1 - 2	52	0.12	1 - 1

212

25	0.178	1 - 2	53	0.0702	1 - 2
26	0.151	1 - 2	54	0.095	1 - 1
27	0.152	1 - 2	55	0.13	1 - 1
28	0.136	1 - 2			

[表 5 1 - 2]

化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号	化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号
56	0.083	1 - 1	86	0.40	1 - 1
57	0.078	1 - 1	87	0.84	1 - 1
58	0.097	1 - 1	88	0.97	1 - 1
59	0.046	1 - 1	89	0.58	1 - 1
60	0.97	1 - 1	90	1.4	1 - 1
61	0.13	1 - 1	91	1.5	1 - 1
62	0.090	1 - 1	92	0.31	1 - 1
63	0.61	1 - 1	93	0.34	1 - 1
64	0.060	1 - 1	94	0.088	1 - 1
65	0.083	1 - 1	95	0.13	1 - 1
66	0.047	1 - 1	96	0.74	1 - 1
67	0.11	1 - 1	97	0.84	1 - 1
68	0.068	1 - 1	98	0.27	1 - 1
69	0.19	1 - 1	99	0.33	1 - 1
70	0.34	1 - 1	100	1.2	1 - 1
71	0.89	1 - 1	101	1.2	1 - 1
72	0.52	1 - 1	102	0.55	1 - 1
73	1.9	1 - 1	103	0.67	1 - 1
74	8.1	1 - 1	104	0.51	1 - 1
75	0.097	1 - 1	105	0.30	1 - 1
76	0.055	1 - 1	106	0.16	1 - 1
77	0.25	1 - 1	107	0.32	1 - 1
78	0.037	1 - 1	108	0.19	1 - 1
79	0.091	1 - 1	109	0.70	1 - 1
80	0.22	1 - 1	110	0.37	1 - 1
81	0.48	1 - 1	111	0.96	1 - 1
82	0.83	1 - 1	112	0.55	1 - 1
83	0.37	1 - 1	113	2.2	1 - 1
84	0.17	1 - 1	114	0.072	1 - 1
85	0.49	1 - 1	115	0.42	1 - 1

[表 5 1 - 3]

化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号	化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号
116	0.055	1 - 1	146	1.7	1 - 1
117	0.55	1 - 1	147	0.14	1 - 1
118	0.40	1 - 1	148	0.48	1 - 1
119	0.17	1 - 1	149	0.11	1 - 1
120	0.21	1 - 1	150	3.3	1 - 1
121	0.19	1 - 1	151	0.33	1 - 1
122	0.16	1 - 1	152	0.85	1 - 1
123	1.11	1 - 1	153	0.066	1 - 1
124	0.31	1 - 1	154	0.44	1 - 1
125	0.47	1 - 1	155	0.19	1 - 1
126	0.29	1 - 1	156	0.088	1 - 1
127	0.24	1 - 1	157	1.24	1 - 1
128	0.15	1 - 1	158	1.38	1 - 1
129	0.46	1 - 1	159	0.37	1 - 1
130	0.36	1 - 1	160	0.68	1 - 1
131	0.36	1 - 1	161	0.33	1 - 1
132	0.43	1 - 1	162	0.60	1 - 1
133	0.88	1 - 1	163	0.12	1 - 1
134	2.0	1 - 1	164	0.37	1 - 1
135	9.3	1 - 1	165	0.23	1 - 1
136	4.7	1 - 1	166	0.39	1 - 1
137	0.60	1 - 1	167	0.58	1 - 1
138	0.26	1 - 1	168	1.2	1 - 1
139	1.1	1 - 1	169	2.5	1 - 1
140	0.43	1 - 1	170	0.072	1 - 1
141	1.0	1 - 1	171	0.068	1 - 1
142	2.1	1 - 1	172	0.13	1 - 1
143	2.6	1 - 1	173	0.19	1 - 1
144	0.26	1 - 1	174	0.55	1 - 1
145	0.72	1 - 1	175	2.0	1 - 1

[表 5 1 - 4]

化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号	化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号
176	1.9	1 - 1	206	0.101	1 - 1
177	0.21	1 - 1	207	0.49	1 - 1
178	3.6	1 - 1	208	0.61	1 - 1
179	3.5	1 - 1	209	0.094	1 - 1
180	2.6	1 - 1	210	0.17	1 - 1
181	3.1	1 - 1	211	2.9	1 - 1
182	0.49	1 - 1	212	0.62	1 - 1
183	7.0	1 - 1	213	1.9	1 - 1
184	0.61	1 - 1	214	0.096	1 - 1
185	1.0	1 - 1	215	2.6	1 - 1
186	2.0	1 - 1	216	0.21	1 - 1
187	2.8	1 - 1	217	0.72	1 - 1
188	0.81	1 - 1	218	0.32	1 - 1
189	0.86	1 - 1	219	0.47	1 - 1
190	1.8	1 - 1	220	0.12	1 - 1
191	2.7	1 - 1	221	0.53	1 - 1
192	1.9	1 - 1	222	0.051	1 - 1
193	1.7	1 - 1	223	0.20	1 - 1
194	3.7	1 - 1	224	1.1	1 - 1
195	2.7	1 - 1	225	0.33	1 - 1
196	1.7	1 - 1	226	0.12	1 - 1
197	2.6	1 - 1	227	0.49	1 - 1
198	5.1	1 - 1	228	0.19	1 - 1
199	1.4	1 - 1	229	0.39	1 - 1
200	7.4	1 - 1	230	0.103	1 - 1
201	1.4	1 - 1	231	1.1	1 - 1
202	0.097	1 - 1	232	0.18	1 - 1
203	0.13	1 - 1	233	0.17	1 - 1
204	0.42	1 - 1	234	0.14	1 - 1
205	0.80	1 - 1	235	0.22	1 - 1

[表 5 1 - 5]

化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号	化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号
236	0.10	1 - 1	266	1.5	1 - 1
237	0.53	1 - 1	267	1.6	1 - 1
238	0.11	1 - 1	268	0.16	1 - 1
239	0.108	1 - 1	269	0.15	1 - 1
240	0.44	1 - 1	270	0.12	1 - 1
241	0.32	1 - 1	271	0.084	1 - 1
242	6.3	1 - 1	272	0.13	1 - 1
243	0.33	1 - 1	273	0.071	1 - 1
244	0.27	1 - 1	274	0.12	1 - 1
245	0.16	1 - 1	275	0.096	1 - 1
246	0.64	1 - 1	276	0.103	1 - 1
247	1.9	1 - 1	277	0.12	1 - 1
248	6.0	1 - 1	278	0.71	1 - 1
249	8.9	1 - 1	279	0.084	1 - 1
250	0.093	1 - 1	280	0.15	1 - 1
251	0.18	1 - 1	281	0.047	1 - 1
252	0.31	1 - 1	282	0.059	1 - 1
253	3.5	1 - 1	283	0.046	1 - 1
254	0.18	1 - 1	284	0.064	1 - 1
255	0.072	1 - 1	285	0.091	1 - 1
256	0.13	1 - 1	286	1.15	1 - 1
257	0.68	1 - 1	287	0.35	1 - 1
258	0.94	1 - 1	288	1.9	1 - 1
259	0.083	1 - 1	289	0.29	1 - 1
260	0.15	1 - 1	290	1.3	1 - 1
261	0.13	1 - 1	291	0.11	1 - 1
262	0.14	1 - 1	292	0.14	1 - 1
263	0.17	1 - 1	293	2.8	1 - 1
264	0.97	1 - 1	294	2.1	1 - 1
265	2.0	1 - 1	295	2.8	1 - 1

[表 5 1 - 6]

化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号	化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号
296	0.96	1 - 1	326	1.9	1 - 1
297	0.35	1 - 1	327	0.92	1 - 1
298	3.4	1 - 1	328	0.43	1 - 1
299	0.62	1 - 1	329	2.5	1 - 1
300	0.86	1 - 1	330	0.22	1 - 1
301	2.0	1 - 1	331	0.22	1 - 1
302	0.29	1 - 1	332	0.14	1 - 1
303	0.21	1 - 1	333	0.84	1 - 1
304	1.05	1 - 1	334	0.63	1 - 1
305	1.9	1 - 1	335	0.56	1 - 1
306	2.2	1 - 1	336	0.13	1 - 1
307	3.7	1 - 1	337	0.17	1 - 1
308	0.48	1 - 1	338	0.13	1 - 1
309	1.4	1 - 1	339	0.62	1 - 1
310	3.2	1 - 1	340	0.16	1 - 1
311	4.5	1 - 1	341	0.77	1 - 1
312	0.29	1 - 1	342	3.9	1 - 1
313	0.57	1 - 1	343	7.0	1 - 1
314	0.11	1 - 1	344	0.13	1 - 1
315	0.54	1 - 1	345	0.10	1 - 1
316	1.06	1 - 1	346	0.11	1 - 1
317	2.3	1 - 1	347	0.059	1 - 1
318	0.15	1 - 1	348	0.083	1 - 1
319	0.75	1 - 1	349	1.4	1 - 1
320	0.061	1 - 1	350	0.21	1 - 1
321	5.8	1 - 1	351	0.34	1 - 1
322	0.27	1 - 1	352	0.26	1 - 1
323	0.17	1 - 1	353	0.28	1 - 1
324	7.8	1 - 1	354	0.076	1 - 1
325	0.17	1 - 1	355	0.12	1 - 1

[表 5 1 - 7]

化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号	化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号
356	0.19	1 - 1	386	0.12	1 - 1
357	0.10	1 - 1	387	0.12	1 - 1
358	0.14	1 - 1	388	0.20	1 - 1
359	5.1	1 - 1	389	0.39	1 - 1
360	2.5	1 - 1	390	0.36	1 - 1
361	0.20	1 - 1	391	0.37	1 - 1
362	0.27	1 - 1	392	0.15	1 - 1
363	0.24	1 - 1	393	0.28	1 - 1
364	0.25	1 - 1	394	0.17	1 - 1
365	0.49	1 - 1	395	0.48	1 - 1
366	0.33	1 - 1	396	0.40	1 - 1
367	0.17	1 - 1	397	0.61	1 - 1
368	0.28	1 - 1	398	0.12	1 - 1
369	0.76	1 - 1	399	0.13	1 - 1
370	1.2	1 - 1	400	0.43	1 - 1
371	2.1	1 - 1	401	0.43	1 - 1
372	6.5	1 - 1	402	0.31	1 - 1
373	4.7	1 - 1	403	0.20	1 - 1
374	1.9	1 - 1	404	0.42	1 - 1
375	2.4	1 - 1	405	0.15	1 - 1
376	3.4	1 - 1	406	0.45	1 - 1
377	2.8	1 - 1	407	0.15	1 - 1
378	2.6	1 - 1	408	2.0	1 - 1
379	0.20	1 - 1	409	1.8	1 - 1
380	0.75	1 - 1	410	1.1	1 - 1
381	0.23	1 - 1	411	0.59	1 - 1
382	5.3	1 - 1	412	0.30	1 - 1
383	6.3	1 - 1	413	0.13	1 - 1
384	0.13	1 - 1	414	0.27	1 - 1
385	0.17	1 - 1	415	0.082	1 - 1

[表 5 1 - 8]

化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号	化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号
416	0.29	1 - 1	446	0.46	1 - 1
417	1.5	1 - 1	447	0.50	1 - 1
418	2.1	1 - 1	448	0.19	1 - 1
419	1.8	1 - 1	449	0.17	1 - 1
420	1.5	1 - 1	450	0.24	1 - 1
421	2.6	1 - 1	451	0.16	1 - 1
422	1.8	1 - 1	452	0.14	1 - 1
423	1.9	1 - 1	453	30	1 - 1
424	0.44	1 - 1	454	0.19	1 - 1
425	0.62	1 - 1	455	0.46	1 - 1
426	0.27	1 - 1	456	0.61	1 - 1
427	0.073	1 - 1	457	0.24	1 - 1
428	1.0	1 - 1	458	0.27	1 - 1
429	0.15	1 - 1	459	0.25	1 - 1
430	0.071	1 - 1	460	0.29	1 - 1
431	0.69	1 - 1	461	0.29	1 - 1
432	0.38	1 - 1	462	0.33	1 - 1
433	0.19	1 - 1	463	0.76	1 - 1
434	0.23	1 - 1	464	0.79	1 - 1
435	0.45	1 - 1	465	0.82	1 - 1
436	0.30	1 - 1	466	1.1	1 - 1
437	0.21	1 - 1	467	0.85	1 - 1
438	0.26	1 - 1	468	0.52	1 - 1
439	0.16	1 - 1	469	0.85	1 - 1
440	0.28	1 - 1	470	0.81	1 - 1
441	0.29	1 - 1	471	1.6	1 - 1
442	0.67	1 - 1	472	0.21	1 - 1
443	0.32	1 - 1	473	0.18	1 - 1
444	0.17	1 - 1	474	0.30	1 - 1
445	0.24	1 - 1	475	0.19	1 - 1

[表 5 1 - 9]

化合物 番号	ヒト MMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号	化合物 番号	ヒト MMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号
476	0.20	1 - 1	506	0.15	1 - 1
477	0.46	1 - 1	507	0.16	1 - 1
478	0.53	1 - 1	508	0.30	1 - 1
479	0.66	1 - 1	509	0.28	1 - 1
480	0.45	1 - 1	510	0.40	1 - 1
481	2.4	1 - 1	511	0.20	1 - 1
482	0.90	1 - 1	512	0.15	1 - 1
483	0.22	1 - 1	513	0.18	1 - 1
484	0.26	1 - 1	514	0.22	1 - 1
485	0.096	1 - 1	515	0.29	1 - 1
486	0.39	1 - 1	516	1.3	1 - 1
487	1.4	1 - 1	517	1.3	1 - 1
488	1.8	1 - 1	518	1.4	1 - 1
489	0.27	1 - 1	519	1.6	1 - 1
490	0.86	1 - 1	520	0.32	1 - 1
491	0.81	1 - 1	521	0.41	1 - 1
492	0.68	1 - 1	522	3.1	1 - 1
493	0.55	1 - 1	523	1.9	1 - 1
494	0.37	1 - 1	524	0.12	1 - 1
495	0.44	1 - 1	525	0.15	1 - 1
496	0.23	1 - 1	526	0.21	1 - 1
497	0.24	1 - 1	527	0.32	1 - 1
498	0.32	1 - 1	528	0.23	1 - 1
499	0.31	1 - 1	529	0.49	1 - 1
500	0.25	1 - 1	530	0.42	1 - 1
501	0.32	1 - 1	531	0.35	1 - 1
502	0.30	1 - 1	532	0.31	1 - 1
503	0.45	1 - 1	533	0.34	1 - 1
504	0.34	1 - 1	534	0.29	1 - 1
505	0.38	1 - 1	535	0.31	1 - 1

[表 5 1 - 1 0]

化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号	化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号
536	0.35	1 - 1	566	0.59	1 - 1
537	0.28	1 - 1	567	0.54	1 - 1
538	0.22	1 - 1	568	0.92	1 - 1
539	0.23	1 - 1	569	0.93	1 - 1
540	0.29	1 - 1	570	1.0	1 - 1
541	0.35	1 - 1	571	1.7	1 - 1
542	0.45	1 - 1	572	1.8	1 - 1
543	1.3	1 - 1	573	4.3	1 - 1
544	1.3	1 - 1	574	4.8	1 - 1
545	1.0	1 - 1	575	2.0	1 - 1
546	0.98	1 - 1	576	2.8	1 - 1
547	0.59	1 - 1	577	0.34	1 - 1
548	0.67	1 - 1	578	0.36	1 - 1
549	0.52	1 - 1	579	0.249	1 - 2
550	0.52	1 - 1	580	0.436	1 - 2
551	0.92	1 - 1	581	0.412	1 - 2
552	0.62	1 - 1	582	0.254	1 - 2
553	1.1	1 - 1	583	0.217	1 - 2
554	0.89	1 - 1	584	1.82	1 - 2
555	0.87	1 - 1	585	1.20	1 - 2
556	0.55	1 - 1	586	1.03	1 - 2
557	0.44	1 - 1	587	0.19	1 - 1
558	0.66	1 - 1	588	0.12	1 - 1
559	0.42	1 - 1	589	0.12	1 - 1
560	0.42	1 - 1	590	3.2	1 - 1
561	0.74	1 - 1	591	0.98	1 - 1
562	0.58	1 - 1	592	0.38	1 - 1
563	0.49	1 - 1	593	2.6	1 - 1
564	0.44	1 - 1	594	1.8	1 - 1
565	0.42	1 - 1	595	3.83	1 - 2

[表 5 1 - 1 1]

化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号	化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号
596	1.3	1 - 1	626	0.18	1 - 1
597	0.27	1 - 1	627	<0.05	1 - 2
598	4.1	1 - 1	628	0.0914	1 - 2
599	0.39	1 - 1	629	0.0655	1 - 2
600	0.98	1 - 1	630	0.11	1 - 1
601	1.03	1 - 1	631	<0.05	1 - 2
602	0.59	1 - 1	632	0.0682	1 - 2
603	1.6	1 - 1	633	0.135	1 - 2
604	0.94	1 - 1	634	0.13	1 - 1
605	0.80	1 - 1	635	0.83	1 - 1
606	0.355	1 - 2	636	0.94	1 - 1
607	2.68	1 - 2	637	0.48	1 - 1
608	0.34	1 - 1	638	0.14	1 - 1
609	0.24	1 - 1	639	1.0	1 - 1
610	0.70	1 - 1	640	0.38	1 - 1
611	0.15	1 - 1	641	0.57	1 - 1
612	0.31	1 - 1	642	1.6	1 - 1
613	0.12	1 - 1	643	0.320	1 - 2
614	0.35	1 - 1	644	0.26	1 - 1
615	0.18	1 - 1	645	0.41	1 - 1
616	0.36	1 - 1	646	0.29	1 - 1
617	0.087	1 - 1	647	0.35	1 - 1
618	0.17	1 - 1	648	5.9	1 - 1
619	0.30	1 - 1	649	0.70	1 - 1
620	0.132	1 - 2	650	1.6	1 - 1
621	0.0867	1 - 2	651	2.0	1 - 1
622	<0.05	1 - 2	652	1.1	1 - 1
623	<0.05	1 - 2	653	0.74	1 - 1
624	0.159	1 - 2	654	0.21	1 - 1
625	0.103	1 - 2	655	0.27	1 - 1

[表 5 1 - 1 2]

化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号	化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号
656	0.72	1 - 1	686	0.0488	1 - 2
657	0.56	1 - 1	687	0.0577	1 - 2
658	0.055	1 - 1	688	0.0513	1 - 2
659	0.065	1 - 1	689	0.0319	1 - 2
660	0.12	1 - 1	690	0.0974	1 - 2
661	0.11	1 - 1	691	0.065	1 - 1
662	0.093	1 - 1	692	0.068	1 - 1
663	0.13	1 - 1	693	0.079	1 - 1
664	0.19	1 - 1	694	0.094	1 - 1
665	0.17	1 - 1	695	0.53	1 - 1
666	0.035	1 - 1	696	0.22	1 - 1
667	0.079	1 - 1	697	0.28	1 - 1
668	0.25	1 - 1	698	0.31	1 - 1
669	0.37	1 - 1	699	0.27	1 - 1
670	5.3	1 - 1	700	0.41	1 - 1
671	0.069	1 - 1	701	0.27	1 - 1
672	0.23	1 - 1	702	0.25	1 - 1
673	0.061	1 - 1	703	0.33	1 - 1
674	0.22	1 - 1	704	0.42	1 - 1
675	3.7	1 - 1	705	0.066	1 - 1
676	0.49	1 - 1	706	0.080	1 - 1
677	6.3	1 - 1	707	0.14	1 - 1
678	0.20	1 - 1	708	0.16	1 - 1
679	1.5	1 - 1	709	0.41	1 - 1
680	0.33	1 - 1	710	0.29	1 - 1
681	4.1	1 - 1	711	1.0	1 - 1
682	1.68	1 - 2	712	0.27	1 - 1
683	1.86	1 - 2	713	0.11	1 - 1
684	0.126	1 - 2	714	0.065	1 - 1
685	0.134	1 - 2	715	0.069	1 - 1

[表 5 1 - 1 3]

化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号	化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号
716	0.48	1 - 1	746	1.0	1 - 1
717	0.80	1 - 1	747	0.88	1 - 1
718	0.43	1 - 1	748	0.96	1 - 1
719	0.55	1 - 1	749	1.1	1 - 1
720	0.72	1 - 1	750	0.78	1 - 1
721	0.43	1 - 1	751	1.4	1 - 1
722	0.66	1 - 1	752	1.6	1 - 1
723	0.41	1 - 1	753	1.7	1 - 1
724	0.45	1 - 1	754	2.3	1 - 1
725	0.51	1 - 1	755	1.9	1 - 1
726	2.4	1 - 1	756	1.3	1 - 1
727	0.39	1 - 1	757	1.4	1 - 1
728	1.9	1 - 1	758	0.86	1 - 1
729	1.4	1 - 1	759	2.1	1 - 1
730	2.9	1 - 1	760	1.4	1 - 1
731	0.20	1 - 1	761	1.5	1 - 1
732	0.16	1 - 1	762	1.1	1 - 1
733	0.11	1 - 1	763	0.78	1 - 1
734	0.10	1 - 1	764	1.7	1 - 1
735	0.65	1 - 1	765	1.7	1 - 1
736	1.2	1 - 1	766	0.27	1 - 1
737	4.5	1 - 1	767	0.29	1 - 1
738	1.2	1 - 1	768	0.35	1 - 1
739	1.0	1 - 1	769	0.34	1 - 1
740	1.4	1 - 1	770	0.31	1 - 1
741	0.61	1 - 1	771	0.44	1 - 1
742	0.57	1 - 1	772	0.81	1 - 1
743	0.78	1 - 1	773	5.4	1 - 1
744	1.0	1 - 1	774	5.1	1 - 1
745	1.7	1 - 1	775	4.4	1 - 1

[表 5 1 - 1 4]

化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号	化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号
776	5.2	1 - 1	806	0.28	1 - 1
777	1.0	1 - 1	807	1.0	1 - 1
778	1.1	1 - 1	808	0.55	1 - 1
779	1.3	1 - 1	809	1.9	1 - 1
780	0.97	1 - 1	810	0.99	1 - 1
781	1.8	1 - 1	811	0.82	1 - 1
782	0.41	1 - 1	812	1.3	1 - 1
783	2.1	1 - 1	813	1.6	1 - 1
784	2.1	1 - 1	814	1.5	1 - 1
785	0.51	1 - 1	815	0.98	1 - 1
786	0.0830	1 - 2	816	1.3	1 - 1
787	0.0670	1 - 2	817	0.93	1 - 1
788	0.0645	1 - 2	818	1.1	1 - 1
789	0.0553	1 - 2	819	0.42	1 - 1
790	0.0605	1 - 2	820	0.70	1 - 1
791	0.584	1 - 2	821	1.2	1 - 1
792	0.11	1 - 1	822	1.1	1 - 1
793	0.23	1 - 1	823	0.95	1 - 1
794	0.15	1 - 1	824	1.0	1 - 1
795	0.19	1 - 1	825	1.1	1 - 1
796	0.22	1 - 1	826	0.32	1 - 1
797	0.30	1 - 1	827	0.58	1 - 1
798	0.59	1 - 1	828	1.4	1 - 1
799	0.72	1 - 1	829	1.5	1 - 1
800	1.6	1 - 1	830	1.7	1 - 1
801	1.3	1 - 1	831	1.1	1 - 1
802	1.4	1 - 1	832	1.1	1 - 1
803	0.46	1 - 1	833	1.4	1 - 1
804	0.32	1 - 1	834	1.2	1 - 1
805	0.46	1 - 1	835	1.2	1 - 1

[表 5 1 - 1 5]

化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号	化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号
836	1.2	1 - 1	866	0.137	1 - 2
837	1.0	1 - 1	867	0.213	1 - 2
838	0.61	1 - 1	868	0.143	1 - 2
839	0.62	1 - 1	869	0.106	1 - 2
840	0.80	1 - 1	870	0.124	1 - 2
841	0.74	1 - 1	871	0.140	1 - 2
842	0.82	1 - 1	872	0.123	1 - 2
843	1.1	1 - 1	873	0.135	1 - 2
844	1.4	1 - 1	874	0.133	1 - 2
845	1.3	1 - 1	875	0.191	1 - 2
846	2.3	1 - 1	876	0.158	1 - 2
847	2.1	1 - 1	877	0.136	1 - 2
848	1.1	1 - 1	878	0.124	1 - 2
849	1.3	1 - 1	879	0.133	1 - 2
850	0.92	1 - 1	880	0.146	1 - 2
851	0.66	1 - 1	881	0.106	1 - 2
852	0.64	1 - 1	882	0.0996	1 - 2
853	0.57	1 - 1	883	0.143	1 - 2
854	0.89	1 - 1	884	0.153	1 - 2
855	0.67	1 - 1	885	0.128	1 - 2
856	0.19	1 - 1	886	1.09	1 - 2
857	0.307	1 - 2	887	1.34	1 - 2
858	0.17	1 - 1	888	0.153	1 - 2
859	0.25	1 - 1	889	0.170	1 - 2
860	0.108	1 - 2	890	0.158	1 - 2
861	0.124	1 - 2	891	1.6	1 - 1
862	0.114	1 - 2	892	1.7	1 - 1
863	0.118	1 - 2	893	1.15	1 - 1
864	0.107	1 - 2	894	1.1	1 - 1
865	0.150	1 - 2	895	1.3	1 - 1

[表 5 1 - 1 6]

化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号	化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号
896	1.2	1 - 1	926	0.090	1 - 1
897	0.87	1 - 1	927	0.090	1 - 1
898	6.4	1 - 1	928	0.081	1 - 1
899	4.2	1 - 1	929	0.12	1 - 1
900	0.055	1 - 1	930	0.074	1 - 1
901	0.054	1 - 1	931	0.081	1 - 1
902	0.049	1 - 1	932	0.077	1 - 1
903	0.127	1 - 1	933	0.084	1 - 1
904	0.20	1 - 1	934	0.086	1 - 1
905	0.092	1 - 1	935	0.079	1 - 1
906	0.19	1 - 1	936	0.11	1 - 1
907	0.080	1 - 1	937	0.13	1 - 1
908	0.049	1 - 1	938	0.21	1 - 1
909	0.13	1 - 1	939	0.20	1 - 1
910	2.5	1 - 1	940	0.26	1 - 1
911	3.1	1 - 1	941	0.22	1 - 1
912	0.111	1 - 1	942	0.080	1 - 1
913	0.38	1 - 1	943	0.081	1 - 1
914	0.23	1 - 1	944	0.15	1 - 1
915	1.19	1 - 1	945	0.11	1 - 1
916	0.19	1 - 1	946	0.093	1 - 1
917	0.61	1 - 1	947	0.082	1 - 1
918	0.31	1 - 1	948	0.12	1 - 1
919	0.18	1 - 1	949	0.12	1 - 1
920	0.18	1 - 1	950	0.19	1 - 1
921	0.085	1 - 1	951	0.088	1 - 1
922	0.27	1 - 1	952	0.29	1 - 1
923	0.13	1 - 1	953	0.21	1 - 1
924	0.096	1 - 1	954	0.11	1 - 1
925	0.16	1 - 1	955	0.17	1 - 1

[表 5 1 - 1 7]

化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号	化合物 番号	ヒトMMP 2、 IC ₅₀ (nmol/L)	試験例 番号
956	0.18	1 - 1	965	0.50	1 - 1
957	0.12	1 - 1	966	0.37	1 - 1
958	0.35	1 - 1	967	0.18	1 - 1
959	0.23	1 - 1	968	0.23	1 - 1
960	0.28	1 - 1	969	0.14	1 - 1
961	0.28	1 - 1	970	0.25	1 - 1
962	0.38	1 - 1	971	0.16	1 - 1
963	0.26	1 - 1	972	0.36	1 - 1
964	0.27	1 - 1			

また、本発明化合物の各MMPに対する阻害作用は、試験例2～9に記載した方法で測定することができる。

5

試験例2：本発明の各化合物の、ヒトMMP 1に対する阻害作用評価試験

各化合物のヒトMMP 1阻害作用を、基質としてMOCAc-Lys-Pro-Leu-Gly-Leu-A2pr (Dnp)-Ala-Arg-NH₂を用いた酵素アッセイによって測定する。50 μg/mLのヒトのリコンビナントMMP 1酵素と1 mmol/L 4-Aminophenylmercuric acetateを反応液 [50 mmol/L Tris-HCl (pH 7.5)、150 mmol/L NaCl、10 mmol/L CaCl₂、0.05% Brij L23] 中で混和し、37℃で120分間反応させる。反応により活性化したヒトMMP 1を最終濃度8 ng/mLとなるよう、96ウェルマイクロプレートに注ぐ。更に種々の濃度に希釈した本発明の各化合物を添加し、室温で15分間静置する。次いで、MOCAc-Lys-Pro-Leu-Gly-Leu-A2pr (Dnp)-Ala-Arg-NH₂を最終濃度11 μmol/Lとなるよう添加し、酵素反応を開始する。室温で1時間反応させた後、蛍光強度 (Ex 320 nm/Em 400 nm) をマイクロプレートリーダーで測定する。測定した蛍光値を用いて酵素阻害率 (%) を下記の式に従って算出し、各発明化合物の50%阻害濃度 (IC₅₀ 値) を算出する。

20 酵素阻害率 (%) = [1 - (A - B) / (C - B)] * 100

A：化合物添加時の蛍光値

B：化合物および酵素非添加時の蛍光値

C：化合物非添加時の蛍光値

25 試験例3：本発明の各化合物の、ヒトMMP 3に対する阻害作用評価試験

各化合物のヒトMMP 3阻害作用を、基質としてMOCAc-Arg-Pro-Lys-Pro-Val-Glu-Nva-Trp-Arg-Lys (Dnp)-NH₂を用いた酵素アッセイによって測定する。3 μg/mLのヒトのリコンビナントMMP 3酵素と5 μg/mL Chymotrypsinを反応液 [50 mmol/L Tris-HCl (pH 7.5)、150 mmol/L NaCl、10 mmol/L CaCl₂、0.05% Brij L23] 中で混和する。37℃で30分間反応

30

させた後、PMSFを2 mmol/Lになるよう添加し反応を停止させる。反応により活性化したヒトMMP 3を最終濃度52 ng/mLとなるよう、96ウェルマイクロプレートに注ぐ。更に種々の濃度に希釈した本発明の各化合物を添加し、室温で15分間静置する。次いで、MOCAc-Arg-Pro-Lys-Pro-Val-Glu-Nva-Trp-Arg-Lys(Dnp)-NH₂を最終濃度26 μmol/Lとなるよう添加し、酵素反応を開始する。室温で1時間反応させた後、蛍光強度(Ex 320 nm/Em 400 nm)をマイクロプレートリーダーで測定する。測定した蛍光値を用いて酵素阻害率(%)を下記の式に従って算出し、各発明化合物の50%阻害濃度(IC₅₀値)を算出する。

$$10 \quad \text{酵素阻害率}(\%) = [1 - (A - B) / (C - B)] * 100$$

A: 化合物添加時の蛍光値

B: 化合物および酵素非添加時の蛍光値

C: 化合物非添加時の蛍光値

15 試験例4: 本発明の各化合物の、ヒトMMP 7に対する阻害作用評価試験

各化合物のヒトMMP 7阻害作用を、基質としてMOCAc-Pro-Leu-Gly-Leu-A2pr(Dnp)-Ala-Arg-NH₂を用いた酵素アッセイによって測定する。5.0 μg/mLのヒトのリコンビナントMMP 7酵素と1 mmol/L 4-Aminophenylmercuric acetateを反応液[50 mmol/L Tris-HCl (pH 7.5)、150 mmol/L NaCl、10 mmol/L CaCl₂、0.05% Brij L23]中で混和し、37℃で60分間反応させる。反応により活性化したヒトMMP 7を最終濃度18 ng/mLとなるよう、96ウェルマイクロプレートに注ぐ。更に種々の濃度に希釈した本発明の各化合物を添加し、室温で15分間静置する。次いで、MOCAc-Pro-Leu-Gly-Leu-A2pr(Dnp)-Ala-Arg-NH₂を最終濃度22 μmol/Lとなるよう添加し、酵素反応を開始する。室温で1時間反応させた後、蛍光強度(Ex 320 nm/Em 400 nm)をマイクロプレートリーダーで測定する。測定した蛍光値を用いて酵素阻害率(%)を下記の式に従って算出し、各発明化合物の50%阻害濃度(IC₅₀値)を算出する。

$$25 \quad \text{酵素阻害率}(\%) = [1 - (A - B) / (C - B)] * 100$$

30 A: 化合物添加時の蛍光値

B: 化合物および酵素非添加時の蛍光値

C: 化合物非添加時の蛍光値

試験例5: 本発明の各化合物の、ヒトMMP 8に対する阻害作用評価試験

35 各化合物のヒトMMP 8阻害作用を、基質としてMOCAc-Pro-Leu-Gly-Leu-A2pr(Dnp)-Ala-Arg-NH₂を用いた酵素アッセイによって測定する。100 μg/mLのヒトのリコンビナントMMP 8酵素と1 mmol/L 4-Aminophenylmercuric acetateを反応液[50 mmol/L Tris-HCl (pH 7.5)、150 mmol/L NaCl、10 mmol/L CaCl₂、0.05% Brij L23]中で混和し、37℃で60分間反応させる。反応により活性化したヒトMMP 8を最終濃度149 ng/mLとなるよう、96ウェルマイクロプレートに注ぐ。更に種々の濃度に希釈した本発明の各化合物を添加し、室温で15分間静置する。次いで、MOCAc-Pro-Leu-Gly-Leu-A2pr(Dnp)-Ala-Arg-NH₂を最終濃度25 μmol/Lとなるよう添

加し、酵素反応を開始する。室温で1時間反応させた後、蛍光強度 (Ex 320 nm/Em 400 nm) をマイクロプレートリーダーで測定する。測定した蛍光値を用いて酵素阻害率 (%) を下記の式に従って算出し、各発明化合物の50%阻害濃度 (IC₅₀ 値) を算出する。

$$5 \quad \text{酵素阻害率 (\%)} = [1 - (A - B) / (C - B)] * 100$$

A : 化合物添加時の蛍光値

B : 化合物および酵素非添加時の蛍光値

C : 化合物非添加時の蛍光値

10 試験例6 : 本発明の各化合物の、ヒトMMP 9 に対する阻害作用評価試験

各化合物のヒトMMP 9 阻害作用を、基質としてMOCAc-Pro-Leu-Gly-Leu-A2pr (Dnp)-Ala-Arg-NH₂を用いた酵素アッセイによって測定する。50 μg/mL のヒトのリコンビナントMMP 9 酵素と1 mmol/L 4-Aminophenylmercuric acetateを反応液 [50 mmol/L Tris-HCl (pH 7.5)、150 mmol/L NaCl、10 mmol/L CaCl₂、0.05% Brij L23] 中で混和し、37℃で24時間反応させる。反応により活性化したヒトMMP 9 を最終濃度58 ng/mLとなるよう、96ウェルマイクロプレートに注ぐ。更に種々の濃度に希釈した本発明の各化合物を添加し、室温で15分間静置する。次いで、MOCAc-Pro-Leu-Gly-Leu-A2pr (Dnp)-Ala-Arg-NH₂を最終濃度3 μmol/Lとなるよう添加し、

15 酵素反応を開始する。室温で1時間反応させた後、蛍光強度 (Ex 320 nm/Em 400 nm) をマイクロプレートリーダーで測定する。測定した蛍光値を用いて酵素阻害率 (%) を下記の式に従って算出し、各発明化合物の50%阻害濃度 (IC₅₀ 値) を算出する。

$$20 \quad \text{酵素阻害率 (\%)} = [1 - (A - B) / (C - B)] * 100$$

25 A : 化合物添加時の蛍光値

B : 化合物および酵素非添加時の蛍光値

C : 化合物非添加時の蛍光値

試験例7 : 本発明の各化合物の、ヒトMMP 12 に対する阻害作用評価試験

30 各化合物のヒトMMP 12 阻害作用を、基質としてMOCAc-Pro-Leu-Gly-Leu-A2pr (Dnp)-Ala-Arg-NH₂を用いた酵素アッセイによって測定した。50 μg/mL のヒトのリコンビナントMMP 12 酵素と1 mmol/L 4-Aminophenylmercuric acetateを反応液 [50 mmol/L Tris-HCl (pH 7.5)、150 mmol/L NaCl、10 mmol/L CaCl₂、0.05% Brij L23] 中で混和し、37℃で4

35 又は24時間反応させた。反応により活性化したヒトMMP 12 を最終濃度17又は5.2 ng/mLとなるよう、96ウェルマイクロプレートに注いだ。更に種々の濃度に希釈した本発明の各化合物を添加し、室温で15分間静置した。次いで、MOCAc-Pro-Leu-Gly-Leu-A2pr (Dnp)-Ala-Arg-NH₂を最終濃度5

40 又は14 μmol/Lとなるよう添加し、酵素反応を開始した。室温で1時間反応させた後、蛍光強度 (Ex 320 nm/Em 400 nm) をマイクロプレートリーダーで測定した。測定した蛍光値を用いて酵素阻害率 (%) を下記の式に従って算出し、各発明化合物の50%阻害濃度 (IC₅₀ 値) を算出した。

$$\text{酵素阻害率 (\%)} = [1 - (A - B) / (C - B)] * 100$$

- A : 化合物添加時の蛍光値
 B : 化合物および酵素非添加時の蛍光値
 C : 化合物非添加時の蛍光値

各発明化合物のヒトMMP 1 2 酵素活性に対する阻害作用の結果を以下の

5 表に示す。

[表 5 2]

化合物番号	ヒトMMP 1 2 、 IC ₅₀ (nmol/L)
1	253
3	502
9	160
20	254
52	190
149	4478
223	1367
230	1270
320	1897
347	2769
666	80
691	101
701	169
766	756
796	411

試験例 8 : 本発明の各化合物の、ヒトMMP 1 3 に対する阻害作用評価試験

10

各化合物のヒトMMP 1 3 阻害作用を、基質としてMOCAc-Pro-Leu-Gly-Leu-A2pr (Dnp)-Ala-Arg-NH₂を用いた酵素アッセイによって測定した。50 μg/mLのヒトのリコンビナントMMP 1 3 酵素と1 mmol/L 4-Aminophenylmercuric acetateを反応液 [50 mmol/L Tris-HCl (pH 7.5)、150 mmol/L NaCl、10 mmol/L CaCl₂、0.05% Brij L23] 中で混和し、37℃で2
 15 時間反応させた。反応により活性化したヒトMMP 1 3 を最終濃度5 ng/mLとなるよう、96 ウェルマイクロプレートに注いだ。更に種々の濃度に希釈した本発明の各化合物を添加し、室温で15分間静置した。次いで、MOCAc-Pro-Leu-Gly-Leu-A2pr (Dnp)-Ala-Arg-NH₂を最終濃度6 μmol/Lとなるよう添
 20 加し、酵素反応を開始した。室温で1時間反応させた後、蛍光強度 (Ex 320 nm/Em 400 nm) をマイクロプレートリーダーで測定した。測定した蛍光値を用いて酵素阻害率 (%) を下記の式に従って算出し、各発明化合物の50%阻害濃度 (IC₅₀ 値) を算出した。

$$\text{酵素阻害率 (\%)} = [1 - (A - B) / (C - B)] * 100$$

A：化合物添加時の蛍光値
B：化合物および酵素非添加時の蛍光値
C：化合物非添加時の蛍光値

各発明化合物のヒトMMP 1 3 酵素活性に対する阻害作用の結果を以下の表に示す。

[表 5 3]

化合物番号	ヒトMMP 1 3 、 IC ₅₀ (nmol/L)
1	240
3	732
9	250
20	224
52	679
149	1293
223	174
230	114
320	94
347	162
666	81
691	142
701	116
766	699
796	685

試験例 9：本発明の各化合物の、ヒトMMP 1 4 に対する阻害作用評価試験
各化合物のヒトMMP 1 4 阻害作用を、基質としてMOCAc-Lys-Pro-Leu-Gly
10 -Leu-A2pr (Dnp)-Ala-Arg-NH₂を用いた酵素アッセイによって測定する。1 0
0 μg/mLのヒトのリコンビナントMMP 1 4 酵素と5 μg/mL trypsinを反
応液 [5 0 mmol/L Tris-HCl (pH 7. 5)、2 0 0 mmol/L NaCl、5 mmol/
L CaCl₂、2 0 μmol/L ZnSO₄、0. 0 5 % Brij L23] 中で混和する。室温で
2 5 分間反応させた後、トリプシンインヒビターを2 5 μg/mLになるよう添
15 加し反応を停止させる。反応により活性化したヒトMMP 1 4 を最終濃度 6
ng/mLとなるよう、9 6 ウェルマイクロプレートに注ぐ。更に種々の濃度に希
釈した本発明の各化合物を添加し、室温で1 5 分間静置する。次いで、MOCAc
-Lys-Pro-Leu-Gly-Leu-A2pr (Dnp)-Ala-Arg-NH₂を最終濃度5 μmol/Lとなる
よう添加し、酵素反応を開始する。室温で1 時間反応させた後、蛍光強度 (E
20 x 3 2 0 nm/Em 4 0 0 nm) をマイクロプレートリーダーで測定する。測定
した蛍光値を用いて酵素阻害率 (%) を下記の式に従って算出し、各発明化
合物の5 0 % 阻害濃度 (IC₅₀ 値) を算出する。

酵素阻害率 (%) = [1 - (A - B) / (C - B)] * 1 0 0

A：化合物添加時の蛍光値

B : 化合物および酵素非添加時の蛍光値

C : 化合物非添加時の蛍光値

[産業上の利用可能性]

- 5 本発明の化合物はMMP 2を阻害する優れた作用を有し、本発明により癌疾患及び臓器線維症、並びに癌疾患及び臓器線維症に関連する症状の予防又は治療に有効な医薬品を提供することが可能となり、患者の負担を軽減し、医薬品産業の発達に寄与することが期待される。