

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-538360

(P2009-538360A)

(43) 公表日 平成21年11月5日 (2009.11.5)

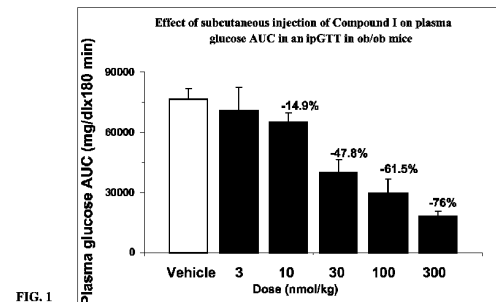
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 K 7/06 (2006.01)	C 0 7 K 7/06 Z N A	4 C 0 8 4
A 6 1 K 38/26 (2006.01)	A 6 1 K 37/28	4 H 0 4 5
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 174 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-513397 (P2009-513397)	(71) 出願人	391015708
(86) (22) 出願日	平成19年5月25日 (2007. 5. 25)		ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
(85) 翻訳文提出日	平成21年1月26日 (2009. 1. 26)		パニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/069703		B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
(87) 国際公開番号	W02007/140284		B C O M P A N Y
(87) 国際公開日	平成19年12月6日 (2007. 12. 6)		アメリカ合衆国ニューヨーク州 1 0 1 5
(31) 優先権主張番号	60/809, 134		4 ニューヨーク パーク アベニュー
(32) 優先日	平成18年5月26日 (2006. 5. 26)		3 4 5
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100068526
			弁理士 田村 恭生
		(74) 代理人	100100158
			弁理士 鯨島 睦
		(74) 代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 N末端修飾 G L P - 1 受容体モジュレーター

(57) 【要約】

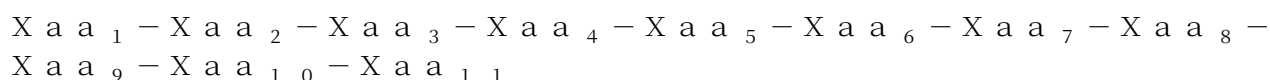
本発明は、天然 G L P - 1 ペプチドと同様またはより優れた生物活性を有し、したがって G L P 活性と関連する疾患または障害の治療または予防に有用な、新規なヒトグルカゴン様ペプチド-1 (G L P - 1) 受容体モジュレーターを提供する。本発明の化合物は、I I 型糖尿病患者のインスリン分泌を刺激し得るが、他の有益なインスリン分泌反応をも生じ得る化学修飾されたペプチドを含む。これら本発明の合成ペプチド G L P - 1 受容体モジュレーターは、タンパク質切断に対する安定性の増加を示し、経口または非経口投与のための理想的な治療薬の候補である。本発明のペプチドは、糖尿病の有効性モデルにおいて、望ましい薬物動態的性質および望ましい効力を示す。



【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :



式 I

の配列を含む単離ポリペプチドであって、
式中、

X a a₁ は、ヒスチジンまたはチアゾリルアラニンなどの、イミダゾールまたはチアゾール環を含む天然もしくは非天然アミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のいずれかは、水素、または1個もしくは複数のアルキル基、または1個もしくは複数のハロ基によって所望により置換されていてもよく、前記アミノ酸の遊離アミノ基は、ヒドロキシル基またはアルコキシ基によって所望により置換されていてもよく、または水素、アルキル、アシル、ベンゾイル、アルキルオキシカルボニル、メチルオキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヘテロアリアルアルキルオキシカルボニル、アルキルカルバモイル、アリアルカルバモイル、アラルキルカルバモイル、ヘテロシクリルスルホニル、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、アリアルアルキルスルホニル、ヘテロアリアルアルキルスルホニルもしくはヘテロアリアルスルホニルによって所望により置換されていてもよく、ここで

X a a₁ が、ヒスチジンまたはチアゾリルアラニンの脱アミノ酸（炭素原子のいずれかは、アルキル、ハロ、またはヒドロキシル基によって所望により置換されていてもよい）であるように、X a a₁ のアミノ基は所望により存在していなくてもよく；

X a a₂ は、α-アミノイソ酪酸（A i b）、（L）-アラニン、（D）-アラニン、N-メチル-L-アラニン、N-メチル-D-アラニン、（L）-プロリン、（S）-α-メチル-プロリン [α-M e -P r o]、（L）-アゼチジン（A z t）、（S）-α-メチル-アゼチジン（α-M e -A z t）、（L）-バリン、および（R）-または（S）-イソバリンからなる群から選択される天然もしくは非天然アミノ酸であり、ここで前記アミノ酸の炭素原子は、1個もしくは複数のアルキル基またはハロ基によって所望により置換されていてもよく；

X a a₃ は、カルボン酸を含むアミノ酸側鎖を含有する天然もしくは非天然アミノ酸、例えばアスパラギン酸またはグルタミン酸であり、ここで前記アミノ酸の炭素原子のいずれかは、1個もしくは複数のアルキル基またはハロ基によって所望により置換されていてもよく；

X a a₄ は、グリシンであり；

X a a₅ は、（L）-スレオニン、（L）-アロースレオニン、（L）-セリン、（L）-ノルバリン、（L）-ノルロイシンからなる群から選択される天然もしくは非天然アミノ酸であり、ここで前記アミノ酸の炭素原子のいずれかは、1個もしくは複数のアルキル基またはハロ基によって所望により置換されていてもよく；

X a a₆ は、二置換されたα炭素を含む天然もしくは非天然アミノ酸であり、前記アミノ酸側鎖の1つは、芳香族環または芳香族複素環であり、例えばα-メチル-フェニルアラニン、α-メチル-2-フルオロフェニルアラニン、およびα-メチル-2, 6-ジフルオロフェニルアラニンであり、ここで

前記アミノ酸の炭素原子のいずれかは、1個もしくは複数のアルキル基によって所望により置換されていてもよく、および前記アミノ酸の炭素原子のいずれかは、1個もしくは複数のハロ基によって所望により置換されていてもよく；

X a a₇ は、ヒドロキシル基によって置換されているアミノ酸側鎖を含む天然もしくは非天然アミノ酸、例えばL-スレオニンまたはL-アロースレオニンであり、ここで前記アミノ酸の炭素原子のいずれかは、1個もしくは複数のアルキルまたはハロ基によって所望により置換されていてもよく；

X a a₈ は、L-セリン、L-ヒスチジンおよびL-アスパラギンからなる群から選択

10

20

30

40

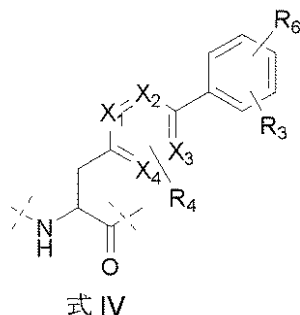
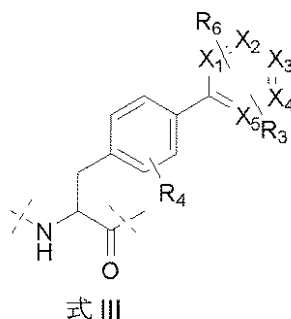
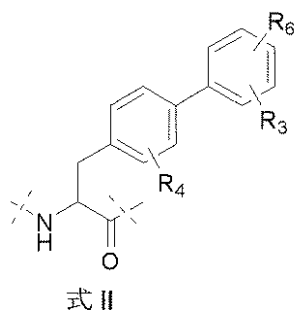
50

される天然もしくは非天然アミノ酸であり、ここで前記アミノ酸の炭素原子の1個もしくは複数、1個もしくは複数のアルキル基またはハロ基によって所望により置換されていてもよく；

X a a₉ は、カルボン酸を含むアミノ酸側鎖を含有する天然もしくは非天然アミノ酸、例えばL-アスパラギン酸またはL-グルタミン酸であり、ここで前記アミノ酸の炭素原子の1個もしくは複数、1個もしくは複数のアルキルまたはハロ基によって所望により置換されていてもよく；

X a a₁₀ は、式 I I、I I I、または I V：

【化 1】



の天然もしくは非天然アミノ酸であり；

上式中、R₃、R₄ および R₆ は、水素、アルキル、メチル、エチル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、シアノ、アミノ、アミノアルキル、カルボキシル、カルボキシアルキル、アルコキシ、メトキシ、アリールオキシ、カルボキサミド、置換カルボキサミド、アルキルエステル、アリールエステル、アルキルスルホニル、およびアリールスルホニルからなる群からそれぞれ選択され；

そして

X₁、X₂、X₃、X₄、および X₅ は、それぞれ C または N（ただし、X₁、X₂、X₃、X₄、および X₅ の少なくとも1個は、Nである）であり；

X a a₁₁ は、式 I I a、I I I a、または I V a：

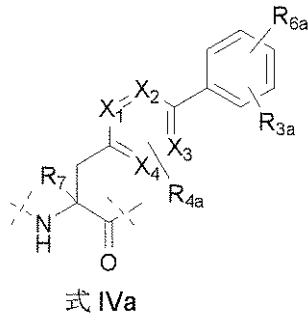
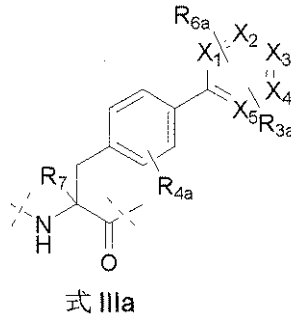
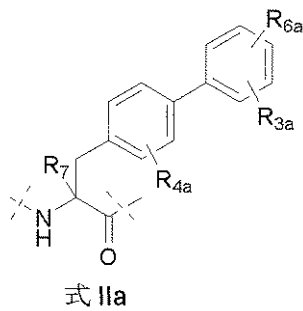
10

20

30

40

【化 2】



の天然もしくは非天然アミノ酸であり；

上式中、前記アミノ酸のC末端カルボニル炭素は窒素に結合して、カルボキサミド（NH₂）、アルキルカルボキサミド（NHR₁）、またはジアルキルカルボキサミド（NR₁R₂）を形成し；

R₁ および R₂ のそれぞれは、アルキルまたはアリーラルキル基であり；

R_{3a}、R_{4a} および R_{6a} は、水素、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、シアノ、アミノ、アミノアルキル、カルボキシル、カルボキシアルキル、アルコキシ、メトキシ、アリールオキシ、カルボキサミド、置換カルボキサミド、アルキルエステル、アリールエステル、アルキルスルホニル、およびアリールスルホニルからなる群からそれぞれ選択され；

R₇ は、水素、メチル、およびエチルからなる群から選択され；

X₁、X₂、X₃、X₄、およびX₅ は、それぞれCまたはN（ただし、X₁、X₂、X₃、X₄、およびX₅ の少なくとも1個は、Nである）であり；そして

Xaa₁₀ が、式 I I のアミノ酸である場合は、Xaa₁₁ は、式 I I a のアミノ酸ではない、単離ポリペプチド。

【請求項 2】

Xaa₁₀ は、式 I I の天然もしくは非天然アミノ酸である、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 3】

Xaa₁₀ は、式 I I I の天然もしくは非天然アミノ酸である、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 4】

Xaa₁₁ は、式 I V a の天然もしくは非天然アミノ酸である、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 5】

前記 Xaa₁ は、L-His、D-His、L-N-メチル-His、D-N-メチル-His、L-4-チアゾリルAla、D-4-チアゾリルAla、デス-アミノ-His、デス-アミノ-チアゾリルAla、3-（1H-イミダゾール-4-イル）-2-メチルプロパノイル、（S）-3-（1H-イミダゾール-4-イル）-2-ヒドロキシプロパノイル（L-β-イミダゾールラクチル）からなる群から選択され、そして

10

20

30

40

50

末端アミノ基が存在する場合は、前記末端アミノ基は、水素、アルキル、ジアルキル、アシル、ベンゾイル、アルキルオキシカルボニル、メチルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヘテロアリールアルキルオキシカルボニル、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、アラルキルカルバモイル、ヘテロシクリルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、ヘテロアリールアルキルスルホニルまたはヘテロアリールスルホニルによって所望により置換されていてもよい、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 6】

前記 $X a a_2$ は、 $L-Ala$ 、 $D-Ala$ 、 N -メチル- $L-Ala$ 、 N -メチル- $D-Ala$ 、 $L-Pro$ 、 $(S)-\alpha$ -メチル- $L-Pro$ ($\alpha-Me-Pro$)、 (L) -アゼチジン (Azt)、 $(S)-\alpha$ -メチル-アゼチジン ($\alpha-Me-Azt$) および α -アミノイソ酪酸 (Aib) からなる群から選択される、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 7】

前記 $X a a_3$ は、 $L-Glu$ 、 $L-Asp$ 、および $L-Gla$ からなる群から選択される、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 8】

前記 $X a a_4$ は Gly である、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 9】

前記 $X a a_5$ は、 $L-Thr$ 、 $L-Nle$ 、 $L-Nva$ 、 $L-Aoc$ および L -アロー- Thr からなる群から選択される、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 10】

前記 $X a a_6$ は、 $L-\alpha-Me-Phe$ 、 $L-\alpha-Et-Phe$ 、 $L-\alpha-Me-2$ -フルオロ- Phe 、 $L-\alpha-Me-3$ -フルオロ- Phe 、 $L-\alpha-Me-2, 3$ -ジフルオロ- Phe 、 $L-\alpha-Me-2, 6$ -ジフルオロ- Phe 、および $L-\alpha-Me-Phe$ (ペンターフルオロ) からなる群から選択される、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 11】

前記 $X a a_7$ は、 $L-Thr$ または L -アロー-スレオニンである、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 12】

前記 $X a a_8$ は、 $L-Ser$ 、 $L-His$ 、および $L-Asn$ からなる群から選択される、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

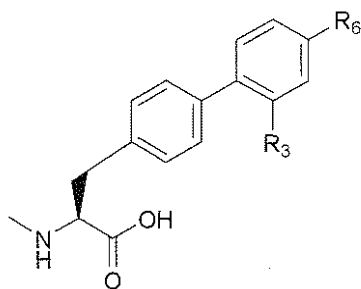
【請求項 13】

前記 $X a a_9$ は、 $L-Asp$ である、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 14】

$X a a_{10}$ は、式 VI :

【化 3】



(式中、 R_3 は、アルキルおよびハロゲンからなる群から選択され、そして R_6 は、ヒドロキシルおよびメトキシからなる群から選択される)

によってさらに定義される、式 I I の天然もしくは非天然アミノ酸である、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 1 5】

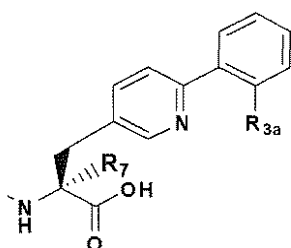
式 I I の前記天然もしくは非天然アミノ酸は、4-[(4'-メトキシ-2'-エチル)フェニル]フェニルアラニン、4-[(4'-エトキシ-2'-エチル)フェニル]フェニルアラニン、4-[(4'-メトキシ-2'-メチル)フェニル]フェニルアラニン、4-[(4'-エトキシ-2'-メチル)フェニル]フェニルアラニン、4-(2'-エチルフェニル)フェニルアラニン、4-(2'-メチルフェニル)フェニルアラニン、4-[(3', 5'-ジメチル)フェニル]フェニルアラニン、4-[(3', 4'-ジメトキシ)フェニル]フェニルアラニン、および4-[(2'-エチル-4'-ヒドロキシ)フェニル]フェニルアラニンからなる群から選択される、請求項 2 に記載の単離ポリペプチド。

10

【請求項 1 6】

X a a₁₁ は、式 V I a :

【化 4】



式 VIa

20

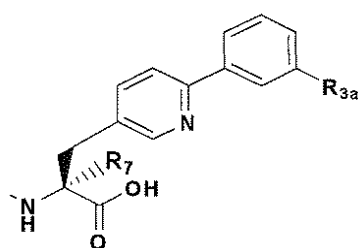
(式中、R_{3a} は、メチル、エチルおよびフルオロからなる群から選択され、そして R₇ は、水素およびメチルからなる群から選択される) によってさらに定義される、式 I V a の天然もしくは非天然アミノ酸である、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 1 7】

X a a₁₁ は、式 V I I a :

30

【化 5】



式 VIIa

40

(式中、R_{3a} は、メトキシであり、そして R₇ は、水素およびメチルからなる群から選択される) によってさらに定義される、式 I V a の天然もしくは非天然アミノ酸である、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 1 8】

式 I I I の前記天然もしくは非天然アミノ酸は、4-[2'-(4'-メトキシ-6'-エチル)ピリジル]フェニルアラニン、4-[2'-(4'-メトキシ-6'-メチル)ピリジル]-4-フェニルアラニン、4-[2'-(6'-エチル)ピリジル]フェニルアラニン、4-[2'-(6'-メチル)ピリジル]フェニルアラニン、4-[2'-(3', 5'-ジメチル)ピリジル]フェニルアラニン、4-[2'-(4'-メトキシ

50

ー6'ーエチル)ピリジル]フェニルアラニン、4ー[3'ー(4'ーメトキシー6'ーメチル)ピリジル]フェニルアラニン、4ー[3'ー(2'ーエチル)ピリジル]フェニルアラニン、および4ー[3'ー(6'ーメチル)ピリジル]フェニルアラニンからなる群から選択される、請求項3に記載の単離ポリペプチド。

【請求項19】

前記Xaa₁₀は、前記式IVの天然もしくは非天然アミノ酸である、請求項1に記載の単離ポリペプチド。

【請求項20】

式IVの前記天然もしくは非天然アミノ酸は、4ー[(4'ーメトキシー2'ーエチル)フェニル]ー3ーピリジルアラニン、4ー[(4'ーメトキシー2'ーメチル)フェニル]ー3ーピリジルアラニン、4ー(2'ーエチルフェニル)ー3ーピリジルアラニン、4ー(2'ーメチルフェニル)ー3ーピリジルアラニン、4ー[(3', 5'ージメチル)フェニル]ー3ーピリジルアラニンおよび4ー[(2'ーエチルー4'ーヒドロキシ)フェニル]ー3ーピリジルアラニンからなる群から選択される、請求項19に記載の単離ポリペプチド。

10

【請求項21】

前記Xaa₁₁は、前記式IIaの天然もしくは非天然アミノ酸である、請求項1に記載の単離ポリペプチド。

【請求項22】

式IIaの前記天然もしくは非天然アミノ酸は、4ー(2'ーメチルフェニル)フェニルアラニン、4ー(2'ーフルオロフェニル)フェニルアラニン、4ー(2'ークロロフェニル)フェニルアラニン、4ー[(3', 4'ージメトキシ)フェニル]フェニルアラニン、および4ー[(3', 5'ージメチル)フェニル]フェニルアラニンからなる群から選択され、ここで、

20

前記アミノ酸のC末端カルボニル炭素は窒素に結合して、カルボキサミド(NH₂)、アルキルカルボキサミド(NHR₁)またはジアルキルカルボキサミド(NR₁R₂) (式中、R₁およびR₂のそれぞれは、アルキルまたはアリーラルアルキル基である)を形成し、

R₇は、水素およびメチルからなる群から選択される、
請求項21に記載の単離ポリペプチド。

30

【請求項23】

前記Xaa₁₁は、前記式IIIaの天然もしくは非天然アミノ酸である、請求項1に記載の単離ポリペプチド。

【請求項24】

式IIIaの前記天然もしくは非天然アミノ酸は、4ー[(6'ーメチル)ー2'ーピリジル]フェニルアラニン、4ー[(6'ーメチル)ー3'ーピリジル]フェニルアラニン、4ー[(6'ーエチル)ー2'ーピリジル]フェニルアラニン、および4ー[(6'ーエチル)ー3'ーピリジル]フェニルアラニンからなる群から選択され、そして

前記アミノ酸のC末端カルボニル炭素は窒素に結合して、カルボキサミド(NH₂)、アルキルカルボキサミド(NHR₁)またはジアルキルカルボキサミド(NR₁R₂) (式中、R₁およびR₂のそれぞれは、アルキルまたはアリーラルアルキル基である)を形成し、

40

R₇は、水素およびメチルからなる群から選択される、
請求項23に記載の単離ポリペプチド。

【請求項25】

式IVaの前記天然もしくは非天然アミノ酸は、4ー(2'ーメチルフェニル)ー3ーピリジルアラニン、4ー(2'ーフルオロフェニル)ー3ーピリジルアラニン、4ー[(3', 5'ージメチル)フェニル]ー3ーピリジルアラニン、4ー(4'ートリフルオロメチルフェニル)ー3ーピリジルアラニン、および4ー(2'ーエチルフェニル)ー3ーピリジルアラニンからなる群から選択される、請求項4に記載の単離ポリペプチド。

50

【請求項 26】

X a a₁ は、L-H i s、D-H i s、L-N-メチル-H i s、D-N-メチル-H i s、L- α -メチル-H i s、D- α -メチル-H i s、L-4-チアゾリルアラニン、D-4-チアゾリルアラニン、デス-アミノ-H i s、デス-アミノ-チアゾリルアラニン、3-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチルプロパノイル、(S)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-ヒドロキシプロパノイル(L- β -イミダゾールラクチル)および、(R)および(S)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メトキシプロパノイルからなる群から選択されるアミノ酸であり、

末端アミノ基が存在する場合は、前記末端アミノ基は、水素、アルキル、アシル、ベンゾイル、アルキルオキシカルボニル(例えば、メチルオキシカルボニル)、アリールオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヘテロアリールアルキルオキシカルボニル、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、アラルキルカルバモイル、ヘテロシクリルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、ヘテロアリールアルキルスルホニルまたはヘテロアリールスルホニルによって所望により置換されていてもよく；

X a a₂ は、L-A l a、D-A l a、N-メチル-L-A l a、N-メチル-D-A l a、L-P r o、(S)- α -メチル-プロリン [α -M e -P r o]、(L)-アゼチジン(A z t)、(S)- α -メチル-アゼチジン(α -M e -A z t)、およびアミノイソ酪酸(A i b)からなる群から選択されるアミノ酸であり；

X a a₃ は、L-G l u、L-A s p、およびL-G l aからなる群から選択されるアミノ酸であり；

X a a₄ は、G l yからなる群から選択されるアミノ酸であり；

X a a₅ は、L-T h r、L-N I e、L-N v a、L-A o cおよびL-アロー-T h rからなる群から選択されるアミノ酸であり；

X a a₆ は、L- α -M e -P h e、L- α -E t -P h e、L- α -M e -2-フルオロ-P h e、L- α -M e -3-フルオロ-P h e、L- α -M e -2, 3-ジフルオロ-P h e、L- α -M e -2, 6-ジフルオロ-P h e、およびL- α -M e -P h e(ペンターフルオロ)からなる群から選択されるアミノ酸であり；

X a a₇ は、L-T h rおよびL-アロースレオニンからなる群から選択されるアミノ酸であり；

X a a₈ は、L-S e r、L-H i s、およびL-A s nからなる群から選択されるアミノ酸であり；

X a a₉ は、L-A s pであり；

X a a₁₀ は、式I I、I I I、およびI Vのアミノ酸からなる群から選択される天然もしくは非天然アミノ酸であり；

式I Iは、4-[(4'-メトキシ-2'-エチル)フェニル]フェニルアラニン、4-[(2'-エチル-4'-ヒドロキシ)フェニル]フェニルアラニン、4-[(4'-エトキシ-2'-エチル)フェニル]フェニルアラニン、4-[(4'-メトキシ-2'-メチル)フェニル]フェニルアラニン、4-[(4'-エトキシ-2'-メチル)フェニル]フェニルアラニン、4-(2'-エチルフェニル)フェニルアラニン、4-(2'-メチルフェニル)フェニルアラニン、4-[(3', 5'-ジメチル)フェニル]フェニルアラニンおよび4-[(3', 4'-ジメトキシ)フェニル]フェニルアラニンからなる群から選択されるアミノ酸であり；

式I I Iは、4-[2'-(4'-メトキシ-6'-エチル)ピリジル]フェニルアラニン、4-[2'-(4'-メトキシ-6'-メチル)ピリジル]-4-フェニルアラニン、4-[2'-(6'-エチル)ピリジル]フェニルアラニン、4-[2'-(6'-メチル)ピリジル]フェニルアラニン、4-[2'-(3', 5'-ジメチル)ピリジル]フェニルアラニン、4-[2'-(4'-メトキシ-6'-エチル)ピリジル]フェニルアラニン、4-[3'-(4'-メトキシ-6'-メチル)ピリジル]フェニルアラニン、4-[3'-(2'-エチル)ピリジル]フェニルアラニン、および4-[3'-(

10

20

30

40

50

6'-メチル)ピリジル)フェニルアラニンからなる群から選択されるアミノ酸であり；
 式 I V は、4-[(4'-メトキシ-2'-エチル)フェニル]-3-ピリジルアラニン、4-[(4'-メトキシ-2'-メチル)フェニル]-3-ピリジルアラニン、4-(2'-エチルフェニル)-3-ピリジルアラニン、4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン、および4-[(3', 5'-ジメチル)フェニル]-3-ピリジルアラニンからなる群から選択されるアミノ酸であり；ならびに、

X a a₁₁ は、式 I I a、I I I a、および I V a のアミノ酸からなる群から選択される天然もしくは非天然アミノ酸であり；

式 I I a は、4'-(2-メチルフェニル)フェニルアラニン、4'-(2-フルオロフェニル)フェニルアラニン、および4-[(3', 5'-ジメチル)フェニル]フェニルアラニンからなる群から選択されるアミノ酸であり；

10

式 I I I a は、4-(6'-メチル-2'-ピリジル)フェニルアラニン、4-(6'-メチル-2'-ピリジル)フェニルアラニン、4-(6'-エチル-2'-ピリジル)フェニルアラニン、および4-(6'-エチル-3'-ピリジル)フェニルアラニンからなる群から選択されるアミノ酸であり；

式 I V a は、4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン、4-(2'-フルオロフェニル)-3-ピリジルアラニン、4-[(3', 5'-ジメチル)フェニル]-3-ピリジルアラニン、4-(4'-トリフルオロメチルフェニル)-3-ピリジルアラニン、および4-(2'-エチルフェニル)-3-ピリジルアラニンからなる群から選択されるアミノ酸であり；

20

前記 C 末端カルボニル炭素は窒素に結合して、カルボキサミド (NH₂)、アルキルカルボキサミド (NHR₁)、またはジアルキルカルボキサミド (NR₁R₂) (式中、R₁ および R₂ のそれぞれは、アルキルまたはアリールアルキル基である) を形成し、

R₇ は、水素およびメチルからなる群から選択され、そして

X a a₁₀ が式 I I のアミノ酸である場合は、X a a₁₁ は式 I I a のアミノ酸ではない、

請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 27】

以下の群

【表 1】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
133	デス- NH ₂ - His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
134	デス- NH ₂ - His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6- di-フルオ ロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
135	デス- NH ₂ - His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-フルオロ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
136	デス- NH ₂ - His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'-メトキシ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
137	(R)- Imp	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
138	(S)- Imp	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
139	CH ₃ O -CO- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
140	CH ₃ O -CO- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6- di-フルオ ロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
141	CH ₃ O -CO- His	N- Me- (D)- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
142	CH ₃ O -CO- His	N- Me- (D)- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6- di-フルオ ロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂

10

20

30

40

【表 2】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
143	CH ₃ SO ₂ - His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-メチルフ エニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
144	CH ₃ SO ₂ - His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6- di-フルオ ロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-メチルフ エニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
145	L-ラク チル-His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-メチルフ エニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
146	L-ラク チル-His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6- di-フルオ ロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-メチルフ エニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
151	L-β- イミ ダゾ ール- ラク チル	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-メチルフ エニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
152	L-β- イミ ダゾ ール- ラク チル	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-メチルフ エニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
153	L-β- イミ ダゾ ール- ラク チル	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OH)	4-(2'-メチルフ エニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
154	L-β- イミ ダゾ ール- ラク チル	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OH)	4-(2'-メチルフ エニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂

10

20

30

40

【表 3】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
155	L-β- イミ ダゾ ール- ラク チル	N- Me- D- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
156	L-β- イミ ダゾ ール- ラク チル	N- Me- D- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
157	CH ₃ O -CO- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
158	CH ₃ O -CO- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
159	CH ₃ O -CO- His	N- Me- D- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
160	CH ₃ O -CO- His	N- Me- D- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
161	CH ₃ O -CO- His	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
162	CH ₃ O -CO- His	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
163	L-β- イミ ダゾ ール- ラク チル	N- Me- D- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂

10

20

30

40

【表 4】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
164	CH ₃ O -CO- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OH-5'- I)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
165	デス- NH ₂ - His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
166	デス- NH ₂ - His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
167	(R)- Imp	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
168	(S)- Imp	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
169	(R)- Imp	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
170	(S)- Imp	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
171	(R)- IMeO p	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
172	(S)- IMeO p	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
173	(R)- IMeO p	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
174	(S)- IMeO p	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂

10

20

30

40

【表 5】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
175	(R)- IMeO p	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂ , および
176	(S)- IMeO p	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 28】

以下の群：

【表 6】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
151.	L-β-イミ ダゾ ール- ラク チル	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フル オロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
152.	L-β-イミ ダゾ ール- ラク チル	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
153.	L-β-イミ ダゾ ール- ラク チル	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フル オロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
154.	L-β-イミ ダゾ ール- ラク チル	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
155.	L-β-イミ ダゾ ール- ラク チル	N- Me- D- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フル オロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
156.	L-β-イミ ダゾ ール- ラク チル	N- Me- D- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
157.	CH ₃ O -CO- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フル オロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂

10

20

30

40

【表 7】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
158.	CH ₃ O -CO- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ エニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
159.	CH ₃ O -CO- His	N- Me- D- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フル オロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ エニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
160.	CH ₃ O -CO- His	N- Me- D- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ エニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
161.	CH ₃ O -CO- His	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フル オロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ エニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂ ; および
162.	CH ₃ O -CO- His	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ エニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂

10

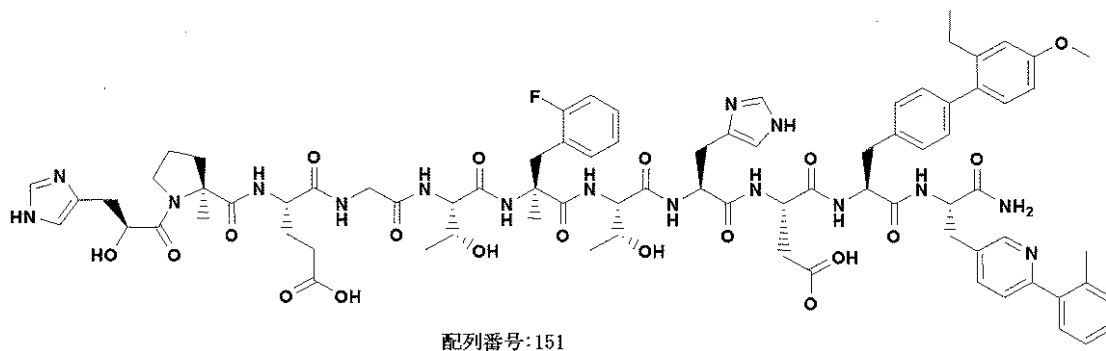
20

からなる群から選択される、単離ポリペプチド。

【請求項 29】

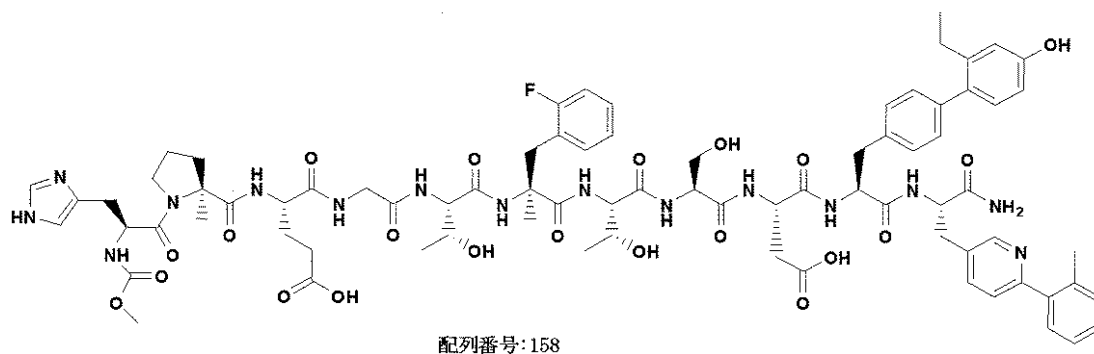
該単離ポリペプチドは、式：

【化 6】



30

または



40

50

を含む、単離ポリペプチド。

【請求項 30】

式 I の単離ポリペプチドまたは配列番号 1～157 および 159～179 のペプチドのいずれかを含むポリペプチド、ならびに医薬的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 31】

式 I の単離ポリペプチドまたは配列番号 1～157 および 159～179 のペプチドのいずれかを含むポリペプチド、ならびに糖尿病薬、抗肥満薬、降圧剤、抗アテローム硬化剤および脂質低下剤からなる群から選択される少なくとも 1 種類の治療剤を含む、医薬的な組合せ。

【請求項 32】

前記糖尿病薬は、ビッグアニド、スルホニル尿素、グルコシダーゼ阻害剤、PPAR γ アゴニスト、PPAR α/γ デュアルアゴニスト、aP2 阻害剤、DPP4 阻害剤、インスリン増感剤、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)、インスリン、SGLT-2 阻害剤、GPR119 モジュレーター、およびメグリチニドからなる群から選択される少なくとも 1 種類の薬物である、請求項 31 に記載の組合せ。

【請求項 33】

前記糖尿病薬は、メトホルミン、グリブリド、グリメピリド、グリピリド、グリピジド、クロルプロパミド、グリクラジド、アカルボース、ミグリトール、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾン、インスリン、ファルグリタザル、イサグリタゾン、レグリタザル、バラグリタゾン、CAS RN: 335149-08-1、(Z)-1, 4-ビス{4-[(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル) メチル] フェノキシ} ブター-2-エン、リボグリタゾン、ラファエグロン、レパグリニド、ナテグリニド、(S)-2-ベンジル-4-オキソ-4-(シス-ペルヒドロイソインドール-2-イル) 酪酸カルシウム塩、テサグリタザール、L-フェニルアラニン、N-[(1Z)-1-メチル-3-オキソ-3-フェニル-1-プロペニル]-4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) プロピル]、ベンズアミド、5-[(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル) メチル]-2-メトキシ-N-[[4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル]、エキセナチド、8-37-グルカゴン様ペプチド I (ヒト)、N-[3-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-オキソプロピル]-26-L-アルギニン-34-[N6-(1-オキソオクチル)-L-リシン]、8-36-グルカゴン関連ペプチド 1 (オクトドン デグー)、N-[3-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-オキソプロピル]-26-L-アルギニン-34-[N6-(1-オキソオクチル)-L-リシン]-36a、およびビルダグリプチンからなる群から選択される少なくとも 1 種類の薬物である、請求項 32 に記載の組合せ。

【請求項 34】

前記抗肥満薬は、CB-1 アンタゴニストもしくはインバースアゴニスト、Y2 受容体アゴニスト、Y4 受容体アゴニスト、ベータ3 アドレナリンアゴニスト、リパーゼ阻害剤、セロトニン再取り込み阻害剤、ドーパミン再取り込み阻害剤、セロトニンおよびドーパミン再取り込み阻害剤、甲状腺受容体 β 化合物、ならびに食欲抑制剤からなる群から選択される少なくとも 1 種類の薬物である、請求項 31 に記載の組合せ。

【請求項 35】

前記抗肥満薬は、リモナバン、MK-0364、SLV-319、オルリスタット、セチリスタット、ラファブレゴン、ベンゼンスルホンアミド、N-[4-[2-[[(2S)-3-[(6-アミノ-3-ピリジニル) オキシ]-2-ヒドロキシプロピル] アミノ] エチル] フェニル]-4-(1-メチルエチル)、ベンゼンスルホンアミド、N-[4-[2-[[3-[(6-アミノ-3-ピリジニル) オキシ]-2-ヒドロキシプロピル] アミノ] エチル] フェニル]-4-(1-メチルエチル)-(S) CAS RN: 335149-25-2、シブトラミン、トピラマート、アキソキン、デキサメフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミンおよびマジンドールからなる群から選択される少なくとも 1 種類の薬物である、請求項 34 に記載の組合せ。

10

20

30

40

50

【請求項 36】

前記脂質低下薬は、MTP阻害剤、コレステロールエステル転送タンパク、HMG CoA還元酵素阻害剤、スクアレンシンテターゼ阻害剤、フィブル酸誘導体、LDL受容体活性のアップレギュレーター、リポキシゲナーゼ阻害剤、またはACAT阻害剤からなる群から選択される少なくとも1種類の薬物である、請求項31に記載の組合せ。

【請求項 37】

前記脂質低下薬は、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ニスバスタチン、ビスバスタチン、フェノフィブラート、ゲンフィプロジル、クロフィブラート、アバシミブ、アセトアミド、N-[2, 6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-(テトラデシルチオ)-, 1(3H)-イソベンゾフラノン、3-(13-ヒドロキシ-10-オキソテトラデシル)-5, 7-ジメトキシ、トルセトラピブ、および/または(3α, 4α, 5α)-4-(2-プロペニルコレスタン-3-オール)からなる群から選択される少なくとも1種類の薬物である、請求項36に記載の組合せ。

【請求項 38】

治療を必要としている哺乳動物に式Iの単離ポリペプチドまたは配列番号1~179のペプチドのいずれかを含むペプチドの治療有効量を投与することを含む、糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、創傷治癒、インスリン抵抗性、高血糖症、高インスリン血症、X症候群、糖尿病性合併症、遊離脂肪酸もしくはグリセロールの血中濃度上昇、高脂血症、肥満症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症または高血圧の進行もしくは発症を治療または遅延させるための方法。

【請求項 39】

糖尿病薬、抗肥満薬、降圧剤、抗アテローム硬化剤および脂質低下剤からなる群から選択される、1種もしくは複数の治療剤の治療有効量を、同時にまたは順次に投与することをさらに含む、請求項38に記載の治療または遅延させるための方法。

【請求項 40】

抗糖尿病薬は、ビグアニド、スルホニル尿素、グルコシダーゼ阻害剤、PPARγアゴニスト、PPARα/γ二重アゴニスト、αP2阻害剤、DPP4阻害剤、インスリン感受性改善薬、グルカゴン様ペプチド(GLP-1)、インスリン、SGLT-2阻害剤、GPR119モジュレーター、およびメグリチナイドからなる群から選ばれる少なくとも1つの薬物であり、該抗糖尿病薬は更にメトホルミン、グリブリド、グリメピリド、グリピリド、グリピジド、クロルプロパミド、グリクラジド、アカルボース、ミグリトール、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾン、インスリン、ファルグリタザル、イサグリタゾン、レグリタザル、バラグリタゾン、CAS RN:335149-08-1、(Z)-1, 4-ビス{4-[(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ}ブター-2-エン、リボグリタゾン、ラファエグロン、レバグリニド、ナテグリニド、(S)-2-ベンジル-4-オキソ-4-(シス-ペルヒドロイソインドール-2-イル)酪酸カルシウム塩、テサグリタザル、L-フェニルアラニン、N-[(1Z)-1-メチル-3-オキソ-3-フェニル-1-プロピル]-4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)プロピル]、ベンズアミド、5-[(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル]-2-メトキシ-N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]、エキセナチド、8-37-グルカゴン様ペプチドI(ヒト)、N-[3-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-オキソプロピル]-26-L-アルギニン-34-[N6-(1-オキソオクチル)-L-リシン]、8-36-グルカゴン関連ペプチド1(オクトドンデグー)、N-[3-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-オキソプロピル]-26-L-アルギニン-34-[N6-(1-オキソオクチル)-L-リシン]-36a、およびビルダグリプチンからなる群から選ばれる少なくとも1つの薬物として定義され；

抗肥満薬は、CB-1アンタゴニストまたはインバースアゴニスト、Y2受容体アゴニスト、Y4受容体アゴニスト、ベータ3アドレナリン作動性アゴニスト、リパーゼ阻害剤、セロトニン再取り込み阻害剤、ドーパミン再取り込み阻害剤、セロトニンおよびドーパ

10

20

30

40

50

ミン再取り込み阻害剤、甲状腺受容体ベータ化合物、および食欲低下薬からなる群から選ばれる少なくとも1つの薬物であり、該抗肥満薬は更にリモナバント、MK-0364、SLV-319、オルリスタット、セチリスタット、ラファブレゴン、ベンゼンスルホンアミド、N-[4-[2-[[[(2S)-3-[(6-アミノ-3-ピリジニル)オキシ]-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-(1-メチルエチル)、ベンゼンスルホンアミド、N-[4-[2-[[3-[(6-アミノ-3-ピリジニル)オキシ]-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-(1-メチルエチル)-(S) CAS RN:335149-25-2、シブトラミン、トピラメート、アクソカイン、デキサンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミンおよびマジンドールからなる群から選ばれる少なくとも1つの薬物として定義され；

10

脂質低下薬は、MTP阻害剤、コレステリルエステル転送タンパク質、HMG-CoA還元酵素阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤、フィブリン酸誘導体、LDL受容体活性の上昇調節薬、リポキシゲナーゼ阻害剤、およびACAT阻害剤からなる群から選ばれる少なくとも1つの薬物であり、該脂質低下薬は更に、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ニスバスタチン、ビサスタチン、フェノフィブラート、ゲムフィブログル、クロフィブラート、アバシマイブ、アセトアミド、N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-(テトラデシルチオ)-,1(3H)-イソベンゾフラノン、3-(13-ヒドロキシ-10-オキソテトラデシル)-5,7-ジメトキシ、トルセトラピブおよび(3アルファ,4アルファ,5アルファ)-4-(2-プロピルコレスタン-3-オール)からなる群から選ばれる少なくとも1つの薬物として定義される、

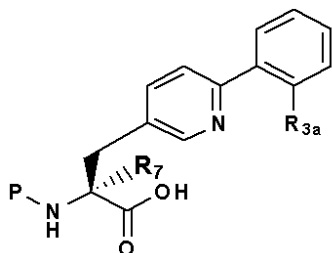
20

請求項39記載の方法。

【請求項41】

下記の構造式：

【化7】



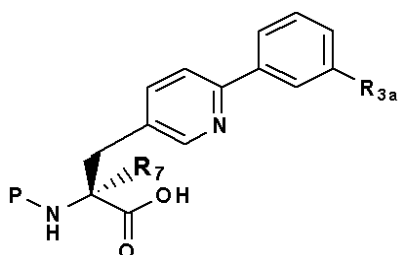
30

(式中、Pは、水素またはフルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)またはt-ブチルオキシカルボニル(t-Boc)であり、R_{3a}は、メチル、エチルおよびフルオロからなる群から選択され、R₇は、水素およびメチルからなる群から選択される)を含む、化合物。

【請求項42】

下記の構造式：

【化8】



40

(式中、Pは、水素またはフルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)またはt-ブチルオキシカルボニル(t-Boc)であり、R_{3a}は、メトキシであり、R₇は、水素およびメチルからなる群から選択される)を含む、化合物。

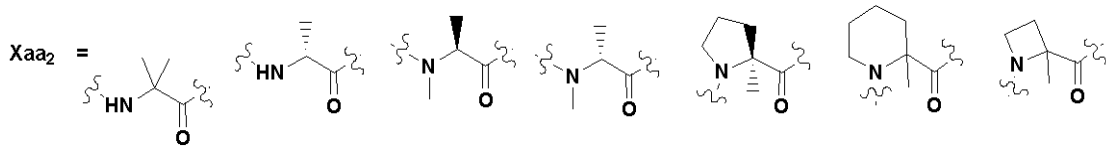
50

【請求項 43】

Xaa₁ は L-ヒスチジンであり、および Xaa₁ のアミノ基は置換されておらず；

Xaa₂ は、下記の式：

【化 9】



からなる群から選択され；

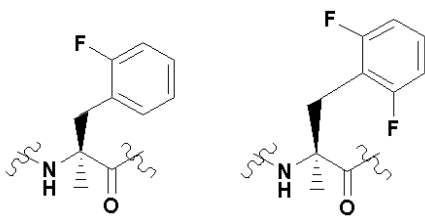
Xaa₃ は、L-グルタミン酸または L-ヒスチジンであり；

Xaa₄ は、グリシンであり；

Xaa₅ は、L-スレオニンであり；

Xaa₆ は、下記の式：

【化 10】

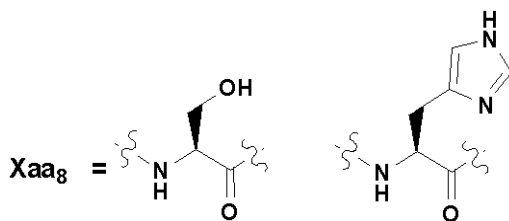


からなる群から選択され；

Xaa₇ は、L-スレオニンであり；

Xaa₈ は、下記の式：

【化 11】

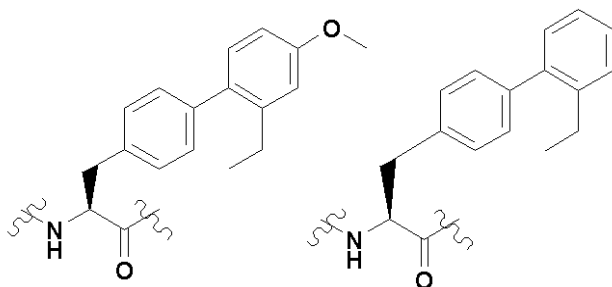


からなる群から選択され；

Xaa₉ は、L-アスパラギン酸であり；

Xaa₁₀ は、式 I I の天然もしくは非天然アミノ酸であり、式 I I の前記天然もしくは非天然アミノ酸は、下記の式：

【化 12】



からなる群から選択され；

Xaa₁₁ は、式 I V a の天然もしくは非天然アミノ酸であり、式 I V a の前記天然もしくは非天然アミノ酸は、下記の式：

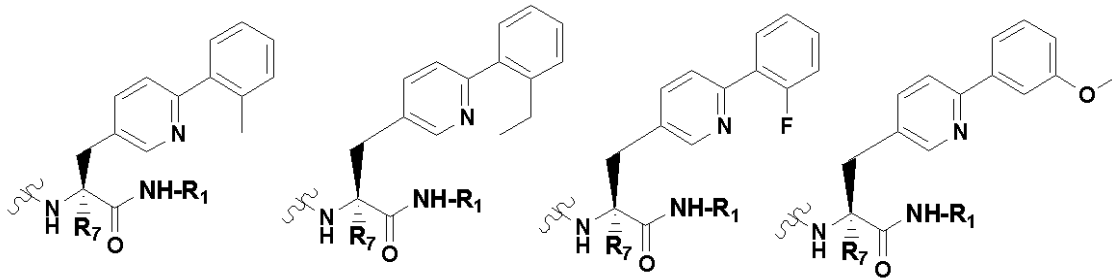
10

20

30

40

【化 1 3】



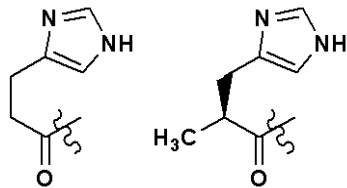
からなる群から選択され；そして、

R_1 および R_7 は、水素およびメチルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 4 4】

Xaa_1 は、下記の群：

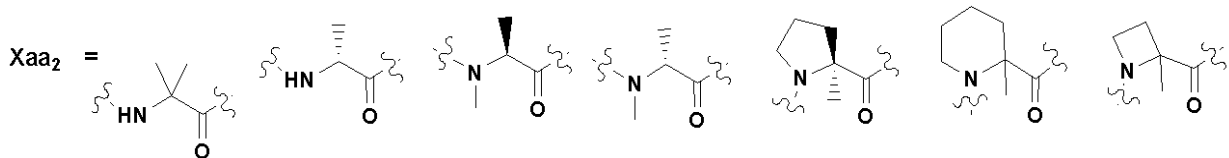
【化 1 4】



から選択され；

Xaa_2 は、下記の群：

【化 1 5】



から選択され；

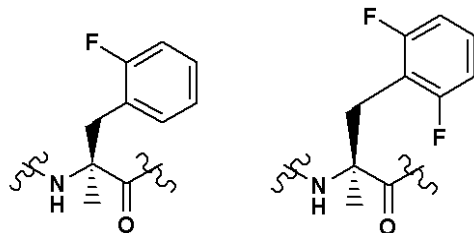
Xaa_3 は、L-グルタミン酸または L-ヒスチジンであり；

Xaa_4 はグリシンであり；

Xaa_5 は L-スレオニンであり；

Xaa_6 は、下記の群：

【化 1 6】



から選択され；

Xaa_7 は、L-スレオニンであり；

Xaa_8 は、下記の群：

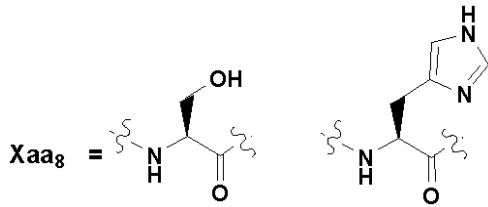
10

20

30

40

【化 1 7】

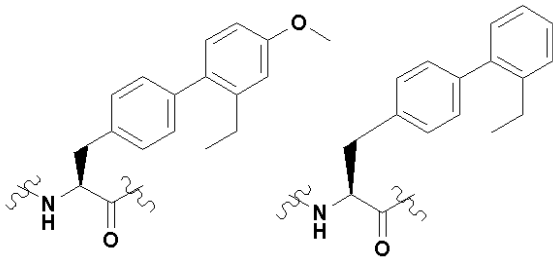


から選択され；

Xaa_9 は、L-アスパラギン酸であり；

Xaa_{10} は、式 I I の天然もしくは非天然アミノ酸であり、式 I I の前記天然もしくは非天然アミノ酸は、下記の群；

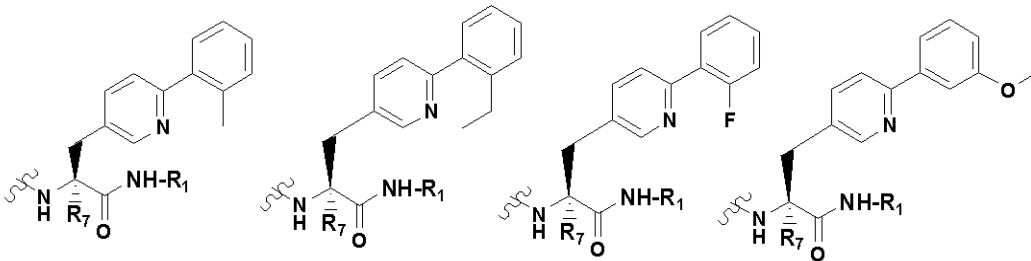
【化 1 8】



から選択され；

Xaa_{11} は、式 I V a の天然もしくは非天然アミノ酸であり、式 I V a の前記天然もしくは非天然アミノ酸は、下記の群；

【化 1 9】



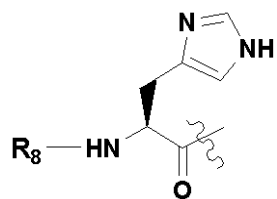
から選択され；

R_1 および R_7 は、水素およびメチルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 4 5】

Xaa_1 は、

【化 2 0】



であり；

R_8 は、

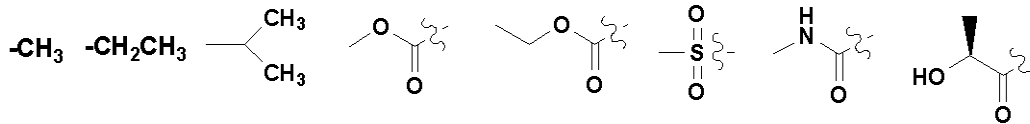
10

20

30

40

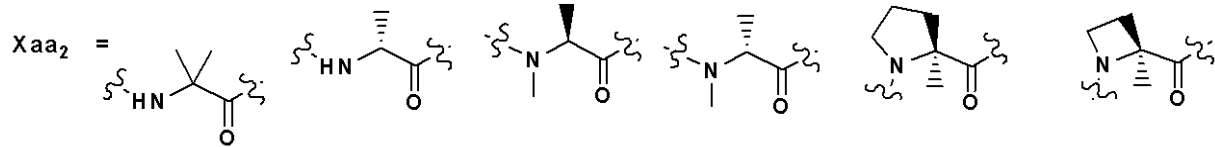
【化 2 1】



からなる群から選択され；

X a a₂ は、

【化 2 2】

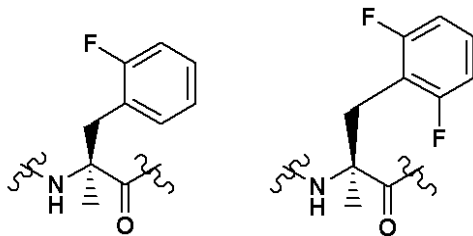


10

からなる群から選択され；

X a a₃ は、L-グルタミン酸またはL-ヒスチジンであり；X a a₄ は、グリシンであり；X a a₅ は、L-スレオニンであり；X a a₆ は、

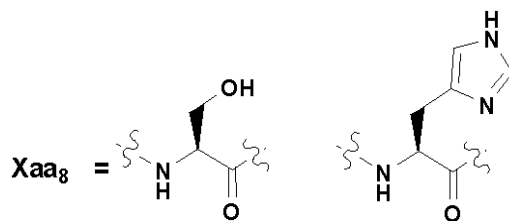
【化 2 3】



からなる群から選択され；

X a a₇ は、L-スレオニンであり；X a a₈ は、

【化 2 4】



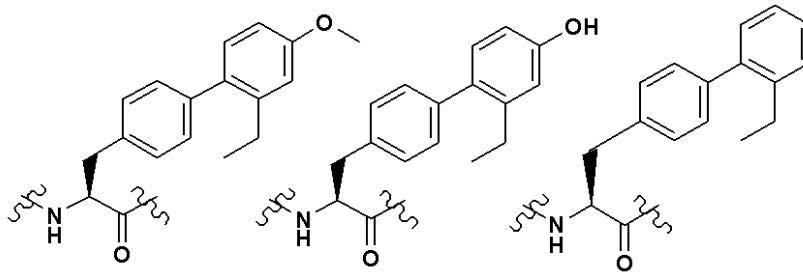
からなる群から選択され；

X a a₉ は、L-アスパラギン酸であり、X a a₁₀ は、式 I I の天然もしくは非天然アミノ酸であり、式 I I の前記天然もしくは非天然アミノ酸は、

30

40

【化 2 5】

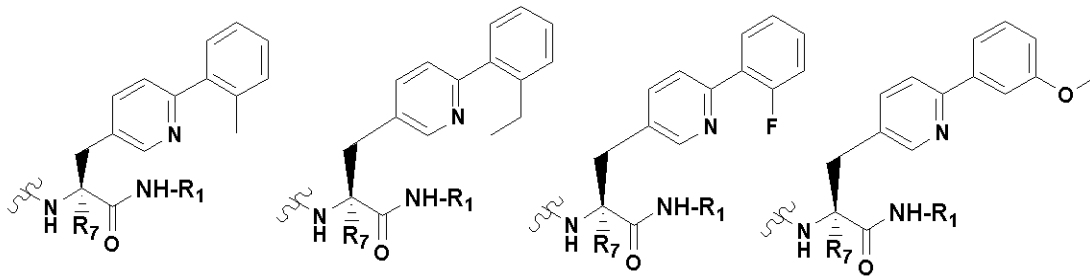


からなる群から選択され；

10

X a a₁ は、式 I V a の天然もしくは非天然アミノ酸であり、式 I V a の前記天然もしくは非天然アミノ酸は、

【化 2 6】



20

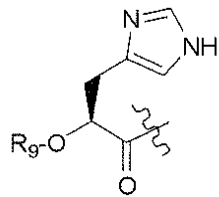
からなる群から選択され；そして、

R₁ および R₇ は、水素およびメチルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 4 6】

X a a₁ は、

【化 2 7】

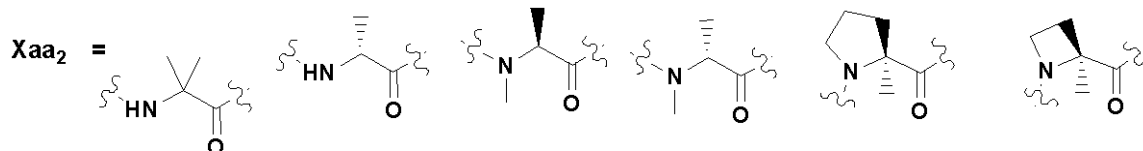


30

(式中、R₉ は、水素およびメチルからなる群から選択される)であり；

X a a₂ は、

【化 2 8】



40

からなる群

から選択され；

X a a₃ は、L-グルタミン酸または L-ヒスチジンであり；

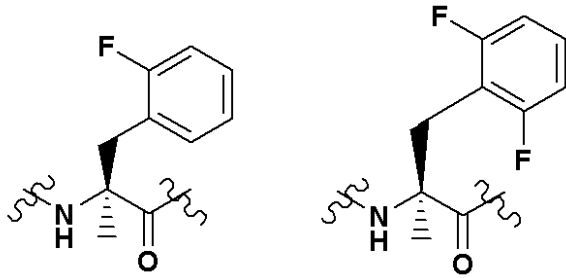
X a a₄ は、グリシンであり；

X a a₅ は、L-スレオニンであり；

X a a₆ は、

50

【化 2 9】

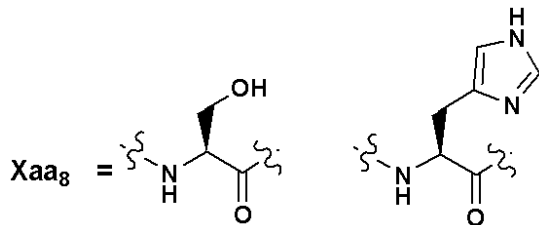


からなる群から選択され；

X a a ₇ は、L-スレオニンであり；

X a a ₈ は、

【化 3 0】

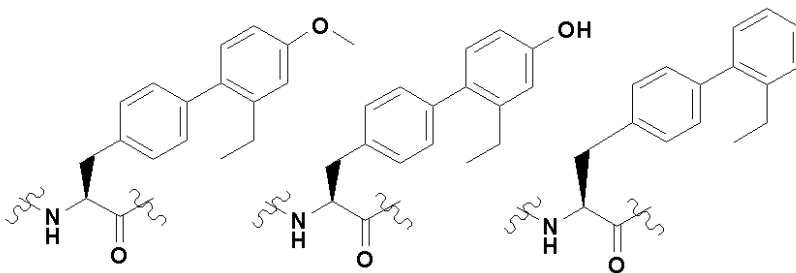


からなる群から選択され；

X a a ₉ は、L-アスパラギン酸であり；

X a a ₁₀ は、式 I I の天然もしくは非天然アミノ酸であり、式 I I の前記天然もしくは非天然アミノ酸は、下記の群；

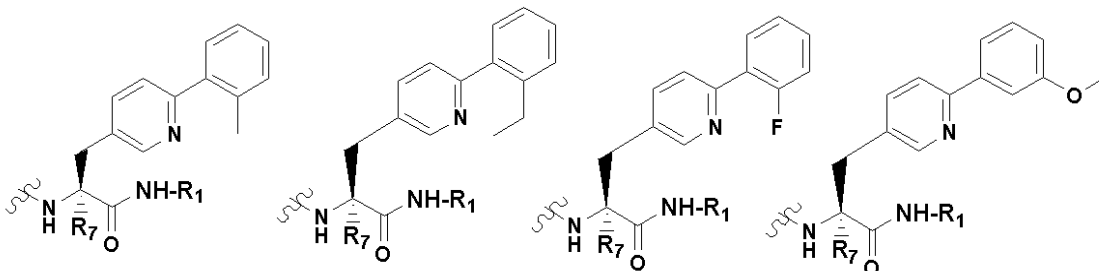
【化 3 1】



から選択され；

X a a ₁₁ は、式 I V a の天然もしくは非天然アミノ酸であり、式 I V a の前記天然もしくは非天然アミノ酸は、下記の群；

【化 3 2】



から選択され；そして、

R₁ および R₇ は、水素およびメチルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 4 7】

配列 T h r - S e r - A s p - B i p (2 - E t - 4 ' - O H) - ピリジルアラニン (配

10

20

30

40

50

列番号：177)を含有するポリペプチドであって、GLP-1受容体と結合しそして活性化する、該ポリペプチド。

【請求項48】

該ポリペプチドは更にプロリンを含む、請求項47記載のポリペプチド。

【請求項49】

該プロリンは該アミノ末端残基から2番目の残基であり、そしてアルファメチルプロリンである、請求項48記載のポリペプチド。

【請求項50】

該ピリジルアラニンは4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニンである、請求項47記載のポリペプチド。

【請求項51】

該ポリペプチドは更にアミノ末端カルバメートを含む、請求項47記載のポリペプチド。

【請求項52】

該Thr-Ser-Asp-Bip(2-Et-4-OH)-ピリジルアラニン残基は該ポリペプチドのそれぞれ7番目、8番目、9番目および10番目の位置に存在し、そして2位はアルファメチルプロリンを含む、請求項47記載のポリペプチド。

【請求項53】

該ポリペプチドは配列番号：158を含有するペプチドである、請求項47記載のポリペプチド。

【請求項54】

配列番号：158を含有するポリペプチド。

【請求項55】

配列番号：158の単離ポリペプチドおよび医薬的に許容する担体を含む、医薬組成物。

【請求項56】

配列番号：158の単離ポリペプチド、および抗糖尿病薬、抗肥満薬、降圧薬、抗アテローム硬化症薬、および脂質低下薬からなる群から選ばれる少なくとも1つの治療薬を含む、医薬的な組み合わせ。

【請求項57】

抗糖尿病薬は、ビグアニド、スルホニル尿素、グルコシダーゼ阻害剤、PPAR γ アゴニスト、PPAR α/γ 二重アゴニスト、aP2阻害剤、DPP4阻害剤、インスリン感受性改善薬、グルカゴン様ペプチド(GLP-1)、インスリン、SGLT-2阻害剤、GPR119モジュレーター、およびメグリチナイドからなる群から選ばれる少なくとも1つの薬物である、請求項56記載の組み合わせ。

【請求項58】

抗糖尿病薬は、メトホルミン、グリブリド、グリメピリド、グリピリド、グリピジド、クロルプロバミド、グリクラジド、アカルボース、ミグリトール、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾン、インスリン、ファルグリタザル、イサグリタゾン、レグリタザル、バラグリタゾン、CAS RN:335149-08-1、(Z)-1,4-ビス{4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ}ブター-2-エン、リボグリタゾン、ラファエグロン、レパグリニド、ナテグリニド、(S)-2-ベンジル-4-オキソ-4-(シス-ペルヒドロイソインドール-2-イル)酪酸カルシウム塩、テサグリタザル、L-フェニルアラニン、N-[(1Z)-1-メチル-3-オキソ-3-フェニル-1-プロピル]-4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)プロピル]、ベンズアミド、5-[(2,4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル]-2-メトキシ-N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]、エキセナチド、8-37-グルカゴン様ペプチドI(ヒト)、N-[3-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-オキソプロピル]-26-L-アルギニン-34-[N6-(1-オキソオクチル)-L-リシン]、8-36-グルカゴン関連ペプチド1(オクトドンデグー)、N-[3-(1H-イミダゾール

10

20

30

40

50

ル-4-イル)-1-オキソプロピル]-2,6-L-アルギニン-3,4-[N,6-(1-オキソオクチル)-L-リシン]-3,6a、およびビルダグリプチンからなる群から選ばれる少なくとも1つの薬物である、請求項5,7記載の組み合わせ。

【請求項5,9】

抗肥満薬は、CB-1アンタゴニストまたはインバースアゴニスト、Y2受容体アゴニスト、Y4受容体アゴニスト、ベータ3アドレナリン作動性アゴニスト、リパーゼ阻害剤、セロトニン再取り込み阻害剤、ドーパミン再取り込み阻害剤、セロトニンおよびドーパミン再取り込み阻害剤、甲状腺受容体ベータ化合物、および食欲低下薬からなる群から選ばれる少なくとも1個の薬物である、請求項5,6記載の組み合わせ。

【請求項6,0】

抗肥満薬は、リモナバント、MK-0364、SLV-319、オルリスタット、セチリスタット、ラファブレゴン、ベンゼンスルホンアミド、N-[4-[2-[(2S)-3-[(6-アミノ-3-ピリジニル)オキシ]-2-ヒドロキシ-プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-(1-メチルエチル)、ベンゼンスルホンアミド、N-[4-[2-[(3-[(6-アミノ-3-ピリジニル)オキシ]-2-ヒドロキシ-プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-(1-メチルエチル)-(S) CAS RN:335149-25-2、シブトラミン、トピラメート、アクソカイン、デキサメフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、およびマジンドールからなる群から選ばれる少なくとも1個の薬物である、請求項5,9記載の組み合わせ。

【請求項6,1】

脂質低下薬は、MTP阻害剤、コレステリルエステル転送タンパク質、HMG-CoA還元酵素阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤、フィブリン酸誘導体、LDL受容体活性の上昇調節薬、リポキシゲナーゼ阻害剤、およびACAT阻害剤からなる群から選ばれる少なくとも1個の薬物である、請求項5,6記載の組み合わせ。

【請求項6,2】

脂質低下薬は、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ニスバスタチン、ビサスタチン、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、クロフィブラート、アバシマイブ、アセトアミド、N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-(テトラデシルチオ)-,1(3H)-イソベンゾフラノン、3-(1,3-ヒドロキシ-10-オキソテトラデシル)-5,7-ジメトキシ、トルセトラピブ、および(3アルファ,4アルファ,5アルファ)-4-(2-プロペニルコレスタン-3-オール)からなる群から選ばれる少なくとも1個の薬物である、請求項6,1記載の組み合わせ。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0001】

本出願は、参照により本明細書にその内容全体が組み込まれている、2006年5月26日に提出された米国特許出願第60/809,134号の優先権を主張する。

【技術分野】

【0002】

本明細書において開示されおよび特許請求されている主題は、天然ペプチドであるGLP-1の優れた生物学的特性を示し、GLP-1天然配列と比較してタンパク質切断に対する増加した安定性を示し、したがって糖尿病状態の寛解に有用である、新規なヒトグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) ペプチド受容体モジュレーター、アゴニストまたは部分アゴニストを提供する。

【背景技術】

【0003】

GLP-1は、グルコース代謝ならびに消化管分泌および代謝において制御的機能を有する重要な消化管ホルモンである。ヒトGLP-1は、例えば回腸末端部内のL細胞内において、および脳内において合成されるプレプログルカゴン由来のアミノ酸30個のペプ

10

20

30

40

50

チドである。プレプログルカゴンがプロセッシングされ、GLP-1 (7-36) アミドおよびGLP-2を生成することは、主にL細胞において起こる。GLP-1は、通常食物摂取に反応して分泌され、特に炭水化物および脂質は、GLP-1分泌を刺激する。GLP-1は、インスリン放出の非常に強力な効果的な刺激物質として同定されてきた。GLP-1は、血漿グルカゴン濃度を低下させ、胃内容排出を遅延させ、インスリン合成を刺激し、インスリン感受性を高める (Nauck, 1997, Horm. Metab. Res. 47:1253~1258)。GLP-1はまた、耐糖能異常を有する被験者においてグルコースを知覚しおよび応答するベータ細胞の能力も高める (Byrne, Eur. J. Clin. Invest., 28:72~78, 1998)。ヒトにおけるGLP-1インスリン分泌効果は、部分的には上昇したインスリン濃度によって、および部分的には高められたインスリン感受性によって、グルコース代謝率を増加させる (D'Allesio, Eur. J. Clin. Invest., 28:72~78, 1994)。GLP-1は、上述のその薬理学的性質によって、II型糖尿病の治療のための非常に望ましい治療剤となっている。

【0004】

さらに、最近の研究によって、わずかに生理学的な量を超えるGLP-1の注入が、通常の被験者の満腹感を相当高め、食物摂取を減少させることが示されてきた (Flint, A., Raben, A., Astrup, A. およびHolst, J. J. によるJ. Clin. Invest, 101:515~520, 1998; Gutswiller, J. P., Goke, B., Drewe, J., Hildebrand, P., Ketterer, S., Handschin, D., Winterhaider, R., Conen, D.、ならびにBeglinger, C. によるGut 44:81~86, 1999)。食物摂取および満腹感に及ぼす効果はまた、肥満の被験者においても維持されることが報告されてきた (Naslund, E., Barkeling, B., King, N., Gutniak, M., Blundell, J. E., Holst, J. J., Rosner, S. およびHellstrom, P. M. によるInt. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 23:304~311, 1999)。

【0005】

上記の研究において、GLP-1が胃内容排出に対する顕著な効果も生じることが予測された。胃内容排出は、食後グルコース変動をもたらす。インスリン分泌の刺激に加えて、GLP-1は、転写因子である脾臓-十二指腸ホメオボックス-1 (IDX-1) の発現を刺激し、一方でB細胞新生を刺激し、したがって糖尿病の効果的な治療剤および／または予防剤となり得ることも示されてきた (Stoffers, D. A., Kieffer, T. J., Hussain, M. A., Drucker, D. J., Bonner-Weir, S., Habener, J. F. およびEgan, J. M. によるDiabetes, 40:741~748, 2000)。GLP-1はまた、胃酸分泌を抑制することも示されており (Wettergren, A., Schjoldager, B., Mortensen, P. E., Myhre, J., Christiansen, J., Holst, J. J., Dig. Dis. Sci., 38:665~673, 1993)、胃潰瘍に対する予防を実現し得る。

【0006】

GLP-1は、インクレチンホルモン、例えば食事誘発性のインスリン分泌を増加させる腸管ホルモンである (Holst, J. J., Curr. Med. Chem., 6:1005~1017, 1999)。これは、プログルカゴンをコードするグルカゴン遺伝子の産物である。この遺伝子は、脾臓のA細胞中だけでなく、腸粘膜の内分泌L細胞中においても発現する。プログルカゴンは、160個のアミノ酸を含有するペプチド (タンパク質) である。プログルカゴンのさらなるプロセッシングにより、a) グルカゴン、b) N末端のおそらく不活性なフラグメント、およびc) 「主要プログルカゴンフラグメント」と通常称される大きなC末端フラグメントの生成をもたらす。このフラグメントは、生物学的に不活性と考えられている。このフラグメントは、脾臓および消化管のL細胞内の両

方に存在するが、G L P-1 および G L P-2 と通常称される 2 種類の高度に相同なペプチドをもたらす「主要プログルカゴンフラグメント」の分解産物が観察されるのは腸内のみである。これらの 2 種類のペプチドは、重要な生物活性を有する。それ自体では、L 細胞内に存在する G L P-1 のアミノ酸配列は、プログルカゴンの 78 ~ 107 部分と同一である。

【0007】

このようなペプチドの血清半減期は極めて短いため、現在 G L P-1 型分子の使用を伴う治療には著しい問題が生じている。例えば、G L P-1 (7-37) は、5 分未満の血清半減期を有する。したがって、長時間に亘る薬力学的プロファイルを有する、生物活性のある G L P-1 受容体モジュレーター、アゴニストまたはアンタゴニストに対する大きな必要性が存在する。開示されおよび特許請求されたこの対象が対象としているのは、この必要性および他の必要性である。

10

【0008】

本明細書において開示されているのは、天然ペプチドである G L P-1 と同様のまたはより優れた生物学的特性を示し、したがって糖尿病および関連した状態の寛解に有用な、G L P-1 受容体モジュレーター、アゴニストまたは部分アゴニストとして作用する新規なペプチドである。

【発明の概要】

【0009】

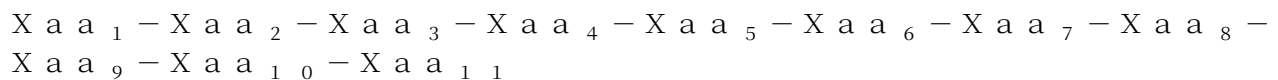
(発明の概要)

20

本明細書に記載する合成単離ペプチドは、G L P-1 受容体の望ましくはアゴニストまたは部分アゴニストとして、G L P-1 受容体を調節することができる。これらの合成ペプチドは、G L P-1 と比較して、食後の血漿グルコース低下および同時に起こる血漿インスリン濃度の上昇を含めた同様な *in vivo* の効力および優れた薬物動態的性質を示し、したがってこれらは、皮下、肺、鼻、口腔への処方または徐放性処方に理想的な治療用の候補である。

【0010】

本発明の第 1 の実施形態は、式 I の配列



30

を含む単離ポリペプチドであり、

式中、

Xaa_1 は、ヒスチジンまたはチアゾリルアラニンなどの、イミダゾールまたはチアゾール環を含む天然もしくは非天然アミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のいずれかは、水素、または 1 個もしくは複数のアルキル基、または 1 個もしくは複数のハロ基によって所望により置換されていてもよく、前記アミノ酸の遊離アミノ基は、ヒドロキシル基もしくはアルコキシ基によって置換されていてもよく、または水素、アルキル、アシル、ベンゾイル、アルキルオキシカルボニル（例えば、メチルオキシカルボニル）、アリールオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヘテロアリールアルキルオキシカルボニル、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、アラルキルカルバモイル、ヘテロシクリルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、ヘテロアリールアルキルスルホニルもしくはヘテロアリールスルホニルによって所望により置換されていてもよく、ここで

40

Xaa_1 が、ヒスチジンまたはチアゾリルアラニンの脱アミノ酸（炭素原子のいずれかは、アルキル、ハロ、またはヒドロキシル基によって所望により置換されていてもよい）であるように、 Xaa_1 のアミノ基は所望により存在していなくてもよく、

Xaa_2 は、 α -アミノイソ酪酸 (Aib)、(D)-アラニン、(L)-アラニン、N-メチル-L-アラニン、N-メチル-D-アラニン、(L)-プロリン、(S)- α -メチル-プロリン、(L)-アゼチジン (Azt)、(S)- α -メチル-アゼチジン (α -Me-Azt)、(L)-バリン、および (R)-または (S)-イソバリンか

50

らなる群から選択される天然もしくは非天然アミノ酸であり、ここで前記アミノ酸の炭素原子は、1個もしくは複数のアルキル基またはハロ基によって所望により置換されていてもよく；

X a a₃ は、カルボン酸を含むアミノ酸側鎖を含有する天然もしくは非天然アミノ酸、例えばアスパラギン酸またはグルタミン酸であり、ここで前記アミノ酸の炭素原子のいずれかは、1個もしくは複数のアルキル基またはハロ基によって所望により置換されていてもよく；

X a a₄ は、グリシンであり；

X a a₅ は、(L)ースレオニン、(L)ーアロースレオニン、(L)ーセリン、(L)ーノルバリン、(L)ーノルロイシンからなる群から選択される天然もしくは非天然アミノ酸であり、ここで前記アミノ酸の炭素原子のいずれかは、1個もしくは複数のアルキル基またはハロ基によって所望により置換されていてもよく；

X a a₆ は、二置換されたα炭素を含む天然もしくは非天然アミノ酸であり、前記アミノ酸側鎖の1つは、芳香族環または芳香族複素環であり、例えばαーメチルーフェニルアラニン、αーメチルー2ーフルオロフェニルアラニン、およびαーメチルー2, 6ージフルオロフェニルアラニンであり、ここで

前記アミノ酸の炭素原子のいずれかは、1個もしくは複数のアルキル基によって所望により置換されていてもよく、および前記アミノ酸の炭素原子のいずれかは、1個もしくは複数のハロ基によって所望により置換されていてもよく；

X a a₇ は、ヒドロキシル基によって置換されているアミノ酸側鎖を含む天然もしくは非天然アミノ酸、例えばLースレオニンまたはLーアロースレオニンであり、ここで前記アミノ酸の炭素原子のいずれかは、1個もしくは複数のアルキルまたはハロ基によって所望により置換されていてもよく；

X a a₈ は、Lーセリン、LーヒスチジンおよびLーアスパラギンからなる群から選択される天然もしくは非天然アミノ酸であり、ここで前記アミノ酸の炭素原子の1個もしくは複数のアルキルまたはハロ基によって所望により置換されていてもよく；

X a a₉ は、カルボン酸を含むアミノ酸側鎖を含有する天然もしくは非天然アミノ酸、例えばLーアスパラギン酸またはLーグルタミン酸であり、ここで前記アミノ酸の炭素原子の1個もしくは複数のアルキルまたはハロ基によって所望により置換されていてもよく；

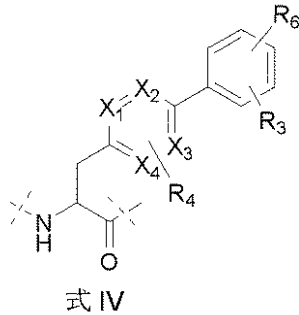
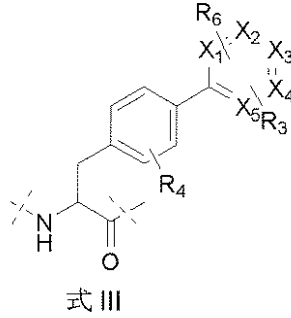
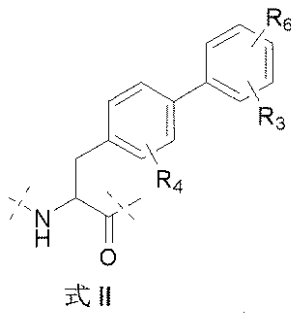
X a a₁₀ は、式 I I、I I I、または I V：

10

20

30

【化 1】



10

20

の天然もしくは非天然アミノ酸であり；

上式中、 R_3 、 R_4 および R_6 は、水素、メチル、エチル、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、シアノ、アミノ、アミノアルキル、カルボキシル、カルボキシアルキル、メトキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキサミド、置換カルボキサミド、アルキルエステル、アリールエステル、アルキルスルホニル、およびアリールスルホニルからなる群からそれぞれ選択され；

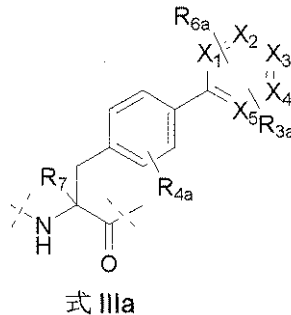
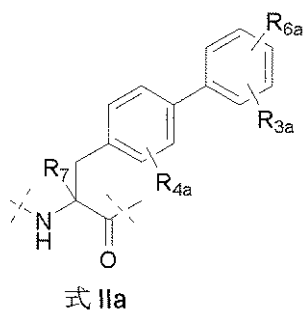
そして

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、および X_5 は、それぞれ C または N（ただし、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、および X_5 の少なくとも 1 個は、N である）であり；

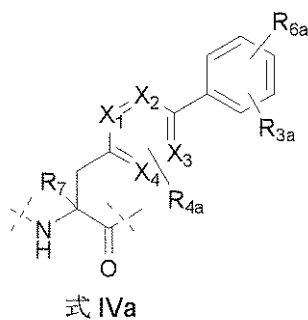
30

X_{aa11} は、式 I Ia、I I Ia、または I V a：

【化 2】



40



50

の天然もしくは非天然アミノ酸であり；

上式中、前記アミノ酸のC末端カルボニル炭素は窒素に結合して、カルボキサミド（NH₂）、アルキルカルボキサミド（NHR₁）、またはジアルキルカルボキサミド（NR₁R₂）を形成し；

R₁およびR₂のそれぞれは、アルキルまたはアリーラルアルキル基であり；

R_{3a}、R_{4a}およびR_{6a}は、水素、アルキル（例えば、メチル、エチル）、アリーラル、ヘテロシクリル、ヘテロアリーラル、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、シアノ、アミノ、アミノアルキル、カルボキシル、カルボキシアルキル、アルコキシ、アリーラルオキシ、カルボキサミド、置換カルボキサミド、アルキルエステル、アリーラルエステル、アルキルスルホニル、およびアリールスルホニルからなる群からそれぞれ選択され；

10

R₇は、水素、メチル、およびエチルからなる群から選択され；

X₁、X₂、X₃、X₄、およびX₅は、それぞれCまたはN（ただし、X₁、X₂、X₃、X₄、およびX₅の少なくとも1個は、Nである）であり；そして

Xa a₁₀が、式I Iのアミノ酸である場合は、Xa a₁₁は、式I I aのアミノ酸ではない。

【0011】

式I Iの天然もしくは非天然アミノ酸は、複数のR₃、R₄またはR₆基をさらに含む得る。式I I Iの天然もしくは非天然アミノ酸は、複数のR₃、R₄またはR₆基をさらに含む得る。式I Vの天然もしくは非天然アミノ酸は、複数のR₃、R₄またはR₆基をさらに含む得る。式Vの天然もしくは非天然アミノ酸は、1個もしくは複数のR₄またはR₅基をさらに含む得る。

20

【0012】

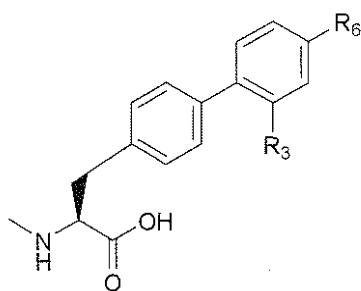
式I I aの天然もしくは非天然アミノ酸は、複数のR_{3a}、R_{4a}またはR_{6a}基をさらに含む得る。式I I I aの天然もしくは非天然アミノ酸は、複数のR_{3a}、R_{4a}またはR_{6a}基をさらに含む得る。式I V aの天然もしくは非天然アミノ酸は、複数のR_{3a}、R_{4a}またはR_{6a}基をさらに含む得る。

【0013】

式Iの第1の実施形態のXa a₁₀はまた、式V I：

【化3】

30



の化合物でもよく、

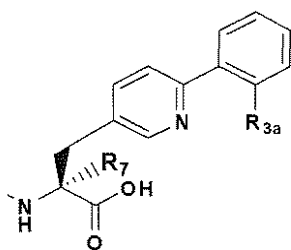
40

上式中、R₃は、アルキル（例えば、メチル、エチル）およびハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）からなる群から選択され、R₆は、ヒドロキシルおよびメトキシからなる群から選択される。

【0014】

式Iの第1の実施形態のXa a₁₁はまた、式V I a：

【化 4】



式 VIa

10

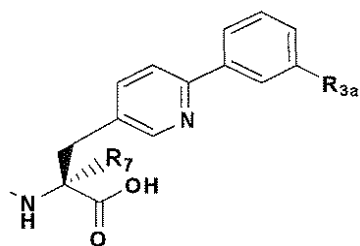
の化合物でもよく；

上式中、 R_{3a} は、メチル、エチルおよびフルオロからなる群から選択され、 R_7 は、水素およびメチルからなる群から選択される。

【0015】

式 I の第 1 の実施形態の Xa_{a11} はまた、式 VIIa：

【化 5】



式 VIIa

20

の化合物でもよく；

上式中、 R_{3a} は、メトキシであり、 R_7 は、水素およびメチルからなる群から選択される。

【0016】

他の実施形態では、

30

Xa_{a1} は、L-His、D-His、L-N-メチル-His、D-N-メチル-His、L-4-チアゾリルAla、D-4-チアゾリルAla、デス-アミノ-His、デス-アミノ-チアゾリルAla、3-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチルプロパノイル、(S)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-ヒドロキシプロパノイル (L- β -イミダゾールラクチル(imidazolelactyl))、(S) または (R)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メトキシプロパノイル (IMeOp) からなる群から選択され、そして

末端アミノ基が存在する場合は、前記末端アミノ基は、水素、アルキル、ジアルキル、アシル、ベンゾイル、アルキルオキシカルボニル (例えば、メチルオキシカルボニル)、アリールオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヘテロアリールアルキルオキシカルボニル、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、アラルキルカルバモイル、ヘテロシクリルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、ヘテロアリールアルキルスルホニルまたはヘテロアリールスルホニルによって所望により置換されていてもよい。

40

【0017】

Xa_{a2} は、L-Ala、D-Ala、N-メチル-L-Ala、N-メチル-D-Ala、L-Pro、(S)- α -メチル-L-Pro、(L)-アゼチジン (Azt)、(S)- α -メチル-アゼチジン (α -Me-Azt) および α -アミノイソ酪酸 (Aib) からなる群から選択される。

【0018】

50

X a a₃ は、L-G l u、L-A s p、および L-G l a からなる群から選択される。

【0019】

X a a₄ は、G l y である。

【0020】

X a a₅ は、L-T h r、L-N I e、L-N v a、L-A o c および L-アロー T h r からなる群から選択される。

【0021】

X a a₆ は、L-α-M e-P h e、L-α-E t-P h e、L-α-M e-2-フルオロ P h e、L-α-M e-3-フルオロ P h e、L-α-M e-2, 3-ジ-フルオロ P h e、L-α-M e-2, 6-ジ-フルオロ P h e、L-α-M e-P h e (ペンターフルオロ) からなる群から選択され、そして

10

X a a₇ は、L-T h r または L-アロー スレオニンである。

【0022】

X a a₈ は、L-S e r、L-H i s、および L-A s n からなる群から選択される。

【0023】

X a a₉ は、L-A s p である。

【0024】

X a a₁₀ は、式 I I の天然もしくは非天然アミノ酸である。

【0025】

式 I I の天然もしくは非天然アミノ酸は、4-[(4'-メトキシ-2'-エチル)-フェニル]フェニルアラニン、4-[(4'-エトキシ-2'-エチル)フェニル]フェニルアラニン、4-[(4'-メトキシ-2'-メチル)フェニル]フェニルアラニン、4-[(4'-エトキシ-2'-メチル)フェニル]フェニルアラニン、4-(2'-エチルフェニル)フェニルアラニン、4-(2'-メチルフェニル)フェニルアラニン、4-[(3', 5'-ジメチル)フェニル]フェニルアラニン、4-[(3', 4'-ジメトキシ)フェニル]フェニルアラニン、4-[(2'-エチル-4'-ヒドロキシ)フェニル]フェニルアラニンからなる群から選択され、そして

20

X a a₁₀ は、式 I I I の天然もしくは非天然アミノ酸である。

【0026】

式 I I I の天然もしくは非天然アミノ酸は、4-[2'-(4'-メトキシ-6'-エチル)ピリジル]フェニルアラニン、4-[2'-(4'-メトキシ-6'-メチル)ピリジル]-4-フェニルアラニン、4-[2'-(6'-エチル)ピリジル]フェニルアラニン、4-[2'-(6'-メチル)ピリジル]フェニルアラニン、4-[2'-(3', 5'-ジメチル)ピリジル]フェニルアラニン、4-[2'-(4'-メトキシ-6'-エチル)ピリジル]フェニルアラニン、4-[3'-(4'-メトキシ-6'-メチル)ピリジル]フェニルアラニン、4-[3'-(2'-エチル)ピリジル]フェニルアラニン、および 4-[3'-(6'-メチル)ピリジル]フェニルアラニンからなる群から選択され、そして

30

X a a₁₀ は、式 I V の天然もしくは非天然アミノ酸である。

【0027】

式 I V の天然もしくは非天然アミノ酸は、4-[(4'-メトキシ-2'-エチル)フェニル]-3-ピリジルアラニン、4-[(4'-メトキシ-2'-メチル)フェニル]-3-ピリジルアラニン、4-(2'-エチルフェニル)-3-ピリジルアラニン、4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン、4-[(3', 5'-ジメチル)フェニル]-3-ピリジルアラニン、および 4-[(2'-エチル-4'-ヒドロキシ)フェニル]-3-ピリジルアラニンからなる群から選択され、そして

40

X a a₁₁ は、式 I I a の天然もしくは非天然アミノ酸である。

【0028】

式 I I a の天然もしくは非天然アミノ酸は、4-(2'-メチルフェニル)フェニルアラニン、4-(2'-フルオロフェニル)フェニルアラニン、および 4-[(3', 5'

50

ージメチル) フェニル] フェニルアラニンからなる群から選択され、そして

X a a_{1 1} は、式 I I I a の天然もしくは非天然アミノ酸である。

【0029】

式 I I I a の天然もしくは非天然アミノ酸は、4-[(6'-メチル)-2'-ピリジル] フェニルアラニン、4-[(6'-メチル)-3'-ピリジル] フェニルアラニン、4-[(6'-エチル)-2'-ピリジル] フェニルアラニン、および4-[(6'-エチル)-3'-ピリジル] フェニルアラニンからなる群から選択され、そして

X a a_{1 1} は、式 I V a の天然もしくは非天然アミノ酸である。

【0030】

式 I V a の天然もしくは非天然アミノ酸は、4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン、4-(2'-フルオロフェニル)-3-ピリジルアラニン、4-[(3', 5'-ジメチル) フェニル]-3-ピリジルアラニン、4-(4'-トリフルオロメチルフェニル)-3-ピリジルアラニン、および4-(2'-エチルフェニル)-3-ピリジルアラニンからなる群から選択され、そして、

10

前記アミノ酸のC末端カルボニル炭素は窒素に結合して、カルボキサミド(NH₂)、アルキルカルボキサミド(NHR₁)またはジアルキルカルボキサミド(NR₁R₂) (式中、R₁ および R₂ のそれぞれは、アルキルまたはアリアルアルキル基である) を形成する。

【0031】

他の態様では、

20

X a a₁ は、L-H i s、D-H i s、L-N-メチル-H i s、D-N-メチル-H i s、L-4-チアゾリルA l a、D-4-チアゾリルA l a、デス-アミノ-H i s、デス-アミノ-チアゾリルA l a、3-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチルプロパノイル、(S)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-ヒドロキシプロパノイル(L-β-イミダゾールラクチル(imidazolelactyl))、および(S)または(R)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メトキシプロパノイル(I M e O p) からなる群から選択されるアミノ酸であり；

末端アミノ基が存在する場合は、前記末端アミノ基は、水素、アルキル、アシル、ベンゾイル、アルキルオキシカルボニル(例えば、メチルオキシカルボニル)、アリアルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヘテロアリアルアルキルオキシカルボニル、アルキルカルバモイル、アリアルカルバモイル、アラルキルカルバモイル、ヘテロシクリルスルホニル、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、アリアルアルキルスルホニル、ヘテロアリアルアルキルスルホニルまたはヘテロアリアルスルホニルによって所望により置換されていてもよく；

30

X a a₂ は、L-アラニン、D-アラニン、N-メチル-L-アラニン、N-メチル-D-アラニン、L-プロリン、(S)-α-メチル-プロリン、(L)-アゼチジン(A z t)、(S)-α-メチル-アゼチジン(α-M e -A z t) およびα-アミノイソ酪酸(A i b) からなる群から選択されるアミノ酸であり；

X a a₃ は、L-G l u、L-A s p、およびL-G l a からなる群から選択されるアミノ酸であり；

40

X a a₄ は、G l y であり；

X a a₅ は、L-Th r、L-N I e、L-N v a、L-A o c およびL-アロー-Th r からなる群から選択されるアミノ酸であり；

X a a₆ は、L-α-M e -P h e、L-α-E t -P h e、L-α-M e -2-フルオロP h e、L-α-M e -3-フルオロP h e、L-α-M e -2, 3-ジフルオロP h e、L-α-M e -2, 6-ジフルオロP h e、およびL-α-M e -P h e (ペンターフルオロ) からなる群から選択されるアミノ酸であり；

X a a₇ は、L-Th r およびL-アロースレオニンからなる群から選択されるアミノ酸であり；

X a a₈ は、L-S e r、L-H i s、およびL-A s n からなる群から選択されるア

50

ミノ酸であり；

X a a₉ は、L - A s pであり；

X a a₁₀ は、式 I I、I I I、I V、およびVのアミノ酸からなる群から選択される天然もしくは非天然アミノ酸であり；

式 I I は、4 - [(2' - エチル - 4' - ヒドロキシ) フェニル] フェニルアラニン、4 - [(4' - メトキシ - 2' - エチル) フェニル] フェニルアラニン、4 - [(4' - メトキシ - 2' - メチル) フェニル] フェニルアラニン、4 - (2' - エチルフェニル) フェニルアラニン、4 - (2' - メチルフェニル) フェニルアラニン、4 - [(3' , 5' - ジメチル) フェニル] フェニルアラニン、および 4 - [(3' , 4' - ジメトキシ) フェニル] フェニルアラニンからなる群から選択されるアミノ酸であり；

10

式 I I I は、4 - [2' - (4' - メトキシ - 6' - エチル) ピリジル] フェニルアラニン、4 - [2' - (4' - メトキシ - 6' - メチル) ピリジル] - 4 - フェニルアラニン、4 - [2' - (6' - エチル) ピリジル] フェニルアラニン、4 - [2' - (6' - メチル) ピリジル] フェニルアラニン、4 - [2' - (3' , 5' - ジメチル) ピリジル] フェニルアラニン；4 - [2' - (4' - メトキシ - 6' - エチル) ピリジル] フェニルアラニン；4 - [3' - (4' - メトキシ - 6' - メチル) ピリジル] フェニルアラニン；4 - [3' - (2' - エチル) ピリジル] フェニルアラニン、および 4 - [3' - (6' - メチル) ピリジル] フェニルアラニンからなる群から選択されるアミノ酸であり；

式 I V は、4 - [(2' - エチル - 4' - ヒドロキシ) フェニル] - 3 - ピリジルアラニン、4 - [(4' - メトキシ - 2' - エチル) フェニル] - 3 - ピリジルアラニン、4 - [(4' - メトキシ - 2' - メチル) フェニル] - 3 - ピリジルアラニン、4 - (2' - エチルフェニル) - 3 - ピリジルアラニン、4 - (2' - メチルフェニル) - 3 - ピリジルアラニン、および 4 - [(3' , 5' - ジメチル) フェニル] - 3 - ピリジルアラニンからなる群から選択されるアミノ酸であり；

20

X a a₁₁ は、式 I I a、I I I a、および I V aのアミノ酸からなる群から選択される天然もしくは非天然アミノ酸であり；

式 I I a は、4 - (2' - メチルフェニル) フェニルアラニン、4 - (2' - フルオロフェニル) フェニルアラニン、および 4 - [(3' , 5' - ジメチル) フェニル] フェニルアラニンからなる群から選択されるアミノ酸であり；

式 I I I a は、4 - [2' - (6' - メチル) ピリジル] フェニルアラニン、4 - [2' - (6' - メチル) ピリジル] フェニルアラニン、4 - [2' - (6' - エチル) ピリジル] フェニルアラニン、および 4 - [3' - (6' - エチル) ピリジル] フェニルアラニンからなる群から選択されるアミノ酸であり；

30

式 I V a は、4 - (2' - メチルフェニル) - 3 - ピリジルアラニン、4 - (2' - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルアラニン、4 - [(3' , 5' - ジメチル) フェニル] - 3 - ピリジルアラニン、4 - (4' - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - ピリジルアラニン、および 4 - (2' - エチルフェニル) - 3 - ピリジルアラニンからなる群から選択されるアミノ酸であり；

X a a₁₀ が、式 I I のアミノ酸である場合は、X a a₁₁ は、式 I I a のアミノ酸ではなく；

40

C 末端カルボニル炭素が窒素に結合して、カルボキサミド (N H₂) 、アルキルカルボキサミド (N H R₁) 、またはジアルキルカルボキサミド (N R₁ R₂) (式中、R₁ および R₂ のそれぞれは、アルキルまたはアリールアルキル基であり) を形成し；そして

X a a₁₀ および X a a₁₁ は、両方が同時に式 I I のアミノ酸ではない。

【 0 0 3 2 】

他の実施形態は、以下の配列のいずれかを含む単離ポリペプチドを含む。

【表 1】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
1.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Me)	4-(2'-ピリジル) フェニルアラ ニン-NH ₂
2.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(3',5'-ジ- Me)	4-(2'-ピリジル) フェニルアラ ニン-NH ₂
3.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-OBu)	4-(2'-ピリジル) フェニルアラ ニン-NH ₂
4.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Me)	4-(4'-ピリジル) フェニルアラ ニン-NH ₂
5.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Cl)	4-(4'-ピリジル) フェニルアラ ニン-NH ₂
6.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-メトキ シ-5'-イソ-プロ ピル)	4-(4'-ピリジル) フェニルアラ ニン-NH ₂
7.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	4-(2'-エチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン	Bip(2'-Me)-NH ₂
8.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	4-[(2'-エチル- 4'-メトキシ)フ ェニル]-3-ピリ ジルアラニン	Bip(2'-Me)-NH ₂
9.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
10.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
11.	デ ス- NH ₂ - His	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
12.	デ ス- NH ₂ - His	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂

10

20

30

40

【表 2】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
13.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	4-(2'-エチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
14.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	4-(2'-エチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
15.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-[3-(4-メチル) ピリジル]]フェ ニルアラニン- NH ₂
16.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-[3-(4-メチル) ピリジル]]フェ ニルアラニン- NH ₂
17.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3-ピリダジ ル)フェニルア ラニン-NH ₂
18.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3-ピリダジ ル)フェニルア ラニン-NH ₂
19.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-[3-(4-Me,6- OMe)ピリジ ル]]フェニルア ラニン-NH ₂
20.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	4-[3-(4'-メチル) ピリジル]]フェ ニルアラニン	Bip(2'-Me)-NH ₂
21.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	4-[(4'-Me-6'- OMe)-3-ピリジ ル]フェニルア ラニン	Bip(2'-Me)-NH ₂
22.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	4-[(4'-Me-6'- OMe)-3-ピリジ ル]フェニルア ラニン	Bip(2'-Me)-NH ₂
23.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-[2(1H)ピリド ニル]フェニル アラニン-NH ₂

10

20

30

40

【表 3】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
24.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	Bip(8-キノリ ン)-NH ₂
25.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	Bip(3-キノリ ン)-NH ₂
26.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	Bip(6-キノリ ン)-NH ₂
27.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	Bip(5-キノリ ン)-NH ₂
28.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3-(6-OMe)ピ リジル)フェニ ルアラニン- NH ₂
29.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3-(2-メトキ シ)ピリジル)フ ェニルアラニ ン-NH ₂
30.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3'-ピリジル) フェニルアラ ニン-NH ₂
31.	デ ス- NH ₂ - His	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-ジ-フル オロ)	T	S	D	4-(2'-エチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
32.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	4-(5-キノリン) フェニルアラ ニン	Bip(2'-Me)-NH ₂
33.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	4-[3-(2'-OMe)ピ リジル]フェニ ルアラニン	Bip(2'-Me)-NH ₂
34.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	4-(6-キノリン) フェニルアラ ニン	Bip(2'-Me)-NH ₂
35.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	4-(4'-ピリジル) フェニルアラ ニン	Bip(2'-Me)-NH ₂
36.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	4-[4'-(3',5'-ジメ チルイソキサ ゾール)]フェニ ルアラニン	Bip(2'-Me)-NH ₂

10

20

30

40

【表 4】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
37.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂
38.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2-メチル-5-フルオロフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂
39.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4-メタンスルホニルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂
40.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂
41.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂
42.	H	Aib	E	G	Nle	L- α -Me-Phe(2-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂
43.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(2'-Cl, 4'-CF ₃)-3'-ピリジル]フェニルアラニン-NH ₂
44.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[3'-(2'-CN-6'-Me)ピリジル]フェニルアラニン-NH ₂
45.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Cl)	4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂
46.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	Bip(2',4'-ジ-OMe)	4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂

10

20

30

40

【表 5】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
47.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-(3'-ピリジル)フェニルアラニン	4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂
48.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-(4'-ピリジル)フェニルアラニン	4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂
49.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Me-3'-F)	4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂
50.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-F)	4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂
51.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-[3'-(2'-Cl-6'-CF ₃)ピリジル]フェニルアラニン	4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂
52.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-(2'-エチルフェニル)-3-ピリジルアラニン	Bip(2'-Cl)-NH ₂
53.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-(2'-エチルフェニル)-3-ピリジルアラニン	Bip(3'-Cl-4'-F)-NH ₂
54.	H	Aib	E	G	Nva	L- α -Me-Phe(2-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂
55.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-(2'-エチルフェニル)-3-ピリジルアラニン	Bip(3',5'-ジ-Me)-NH ₂
56.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-(2'-エチルフェニル)-3-ピリジルアラニン	4-(2',3'-ピリダジル)フェニルアラニン-NH ₂
57.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-エチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂

10

20

30

40

【表 6】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
58.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-(2'-エチルフェニル)-3-ピリジルアラニン	4-[3'-(2'-Cl-6'-CF ₃)ピリジル]フェニルアラニン-NH ₂
59.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-(2'-エチルフェニル)-3-ピリジルアラニン	4-[3'-(2'-CN-6'-Me)ピリジル]フェニルアラニン-NH ₂
60.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-[3'-(4'-Me)ピリジル]フェニルアラニン	Bip(2'-Cl)-NH ₂
61.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-[3'-(4'-Me)ピリジル]フェニルアラニン	Bip(3'-Cl-4'-F)-NH ₂
62.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-[3'-(4'-Me)ピリジル]フェニルアラニン	Bip(3',5'-ジ-Me)-NH ₂
63.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-[3'-(4'-Me)ピリジル]フェニルアラニン	Bip(2'-Me-4'-OMe)-NH ₂
64.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-[3'-(4'-Me)ピリジル]フェニルアラニン	Bip(2'-Me-3'-F)-NH ₂
65.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-[3'-(4'-Me)ピリジル]フェニルアラニン	Bip(2'-F)-NH ₂
66.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-[(4'-Me-6'-OMe)-3-ピリジル]フェニルアラニン	Bip(2'-Cl)-NH ₂
67.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-[(4'-Me-6'-OMe)-3-ピリジル]フェニルアラニン	Bip(3',4'-ジ-OMe)-NH ₂
68.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-[(4'-Me-6'-OMe)-3-ピリジル]フェニルアラニン	4-(2'-ピリジル)フェニルアラニン-NH ₂

10

20

30

40

【表 7】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
69.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-[(4'-Me-6'-OMe)-3-ピリジル]フェニルアラニン	Bip(2'-Me-4'-OMe)-NH ₂
70.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-[(4'-Me-6'-OMe)-3-ピリジル]フェニルアラニン	4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂
71.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'-エチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂
72.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-[3'-(4'-メチル)ピリジル]フェニルアラニン	4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂
73.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'-ピリジル)-フェニルアラニン-NH ₂
74.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'-キノリン)フェニルアラニン-NH ₂
75.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'-(2'-メトキシ)ピリジル)フェニルアラニン-NH ₂
76.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-フェニル-3-ピリジルアラニン-NH ₂
77.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3',5'-ジメチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂
78.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(3'-クロロ-4'-フルオロ)フェニル]-3-ピリジルアラニン-NH ₂
79.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(3',4'-ジメトキシ)フェニル]-3-ピリジルアラニン-NH ₂

10

20

30

40

【表 8】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
80.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-[(2'-エチル- 4'-メトキシ)フ ェニル)]-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
81.	L- β - イミ ダゾ ー ル- ラク チル	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
82.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	2-(5-6-トリル) チエニルアラ ニン-NH ₂
83.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	2-[(5-(3'-メトキ シ)フェニル)]チ エニルアラニ ン-NH ₂
84.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	2-[(5-(3',5'-ジ メチル)フェニ ル)]チエニルア ラニン-NH ₂
85.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	2-[(5-(3'-Cl,5'- F)フェニル)]チ エニルアラニ ン-NH ₂
86.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3'-イソプロ ポキシフェニ ル)-3-ピリジル アラニン-NH ₂
87.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチル, 5'-フルオロ)フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
88.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-イソプロ ポキシフェニ ル)-3-ピリジル アラニン-NH ₂
89.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	3-(4-Br)ピリジ ルアラニン- NH ₂

10

20

30

40

【表 9】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
90.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(4'-メトキシ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
91.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチル, 4'-フルオロ)フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
92.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
93.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-トリフル オロメトキシ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
94.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(4'-トリフル オロメトキシ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
95.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	3-ピリジルアラ ニン-NH ₂
96.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチル, 4'-クロロ)フェ ニル)-3-ピリジ ルアラニン- NH ₂
97.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Me-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
98.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3'-トリフル オロメチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
99.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(4'-フルオロ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂

10

20

30

40

【表 10】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
100.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-トリフル オロメチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
101.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-クロロフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
102.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3'-クロロフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
103.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(4'-イソプロ ピルフェニル)- 3-ピリジルアラ ニン-NH ₂
104.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3',5'-ジメチ ルイソキサゾ ール-4'-イル)- 3-ピリジルアラ ニン-NH ₂
105.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-[(2'-メチル- 4'-メトキシ)フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
106.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(4'-トリフル オロメチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
107.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(4'-クロロフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
108.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(4'-ピリジ ル)-3-ピリジル アラニン-NH ₂
109.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3'-メトキシ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂

10

20

30

40

【表 1 1】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
110.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(6'-メトキシ ピリジン-3'-イ ル)-3-ピリジル アラニン-NH ₂
111.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-イソプロ ピルフェニル)- 3-ピリジルアラ ニン-NH ₂
112.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メトキシ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
113.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-[(3',5'-ジ-フ ルオロ-2'-メト キシ)フェニ ル]-3-ピリジル アラニン-NH ₂
114.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
115.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-フルオロ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
116.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-フルオロ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
117.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3'-メトキシ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
118.	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
119.	H	N- Me- (D)- Ala	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂

10

20

30

40

【表 1 2】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
120.	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
121.	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	(S)-4-(2'-メチルフ ェニル)-α- Me-3-ピリジル アラニン-NH ₂
122.	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	(S)-4-(2'-メチルフ ェニル)-α- Me-3-ピリジル アラニン-NH ₂
123.	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
124.	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
125.	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3'-メトキシ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
126.	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3'-メトキシ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
127.	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-フルオロ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
128.	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-フルオロ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
129.	H	N- Me- (L)- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
130.	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3,5-ピ リミジルアラ ニン-NH ₂

10

20

30

40

【表 1 3】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
131.	H	(S)- α- Me- Pro	D	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
132.	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'-エチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
133.	デ ス- NH ₂ - His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
134.	デ ス- NH ₂ - His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
135.	デ ス- NH ₂ - His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-フルオロ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
136.	デ ス- NH ₂ - His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3'-メトキシ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
137.	(R)- Imp	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
138.	(S)- Imp	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
139.	CH ₃ O- CO- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
140.	CH ₃ O- CO- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
141.	CH ₃ O- CO- His	N- Me- (D)- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂

10

20

30

40

【表 1 4】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
142.	CH ₃ O- CO- His	N- Me- (D)- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ エニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
143.	CH ₃ SO ₂ - His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ エニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
144.	CH ₃ SO ₂ - His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ エニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
145.	L-ラ クチ ル- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ エニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
146.	L-ラ クチ ル- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ エニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
147.	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3',5'-ジ-Me) フェニル-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
148.	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フル オロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ エニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
149.	H	D- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ エニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
150.	H	Aib	H	G	T	L-α-Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ エニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
151.	L-β- イミ ダゾ ー ル- ラク チル	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フル オロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-O- Me)	4-(2'-メチルフ エニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂

10

20

30

40

【表 15】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
152.	L-β- イミ ダゾ ー ル- ラク チル	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-O- Me)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
153.	L-β- イミ ダゾ ー ル- ラク チル	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
154.	L-β- イミ ダゾ ー ル- ラク チル	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
155.	L-β- イミ ダゾ ー ル- ラク チル	N- Me- D- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-O- Me)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
156.	L-β- イミ ダゾ ー ル- ラク チル	N- Me- D- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-O- Me)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
157.	CH ₃ O- CO- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
158.	CH ₃ O- CO- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂

10

20

30

40

【表 16】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
159.	CH ₃ O- CO- His	N- Me- D- Ala	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
160.	CH ₃ O- CO- His	N- Me- D- Ala	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
161.	CH ₃ O- CO- His	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
162.	CH ₃ O- CO- His	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
163.	L- β - イミ ダゾ ール- ラク チル	N- Me- D- Ala	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
164.	CH ₃ O- CO- His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OH-5'-I)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
165.	デ ス- NH ₂ - His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
166.	デ ス- NH ₂ - His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
167.	(R)- Imp	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
168.	(S)- Imp	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂

10

20

30

40

【表 17】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
169.	(R)- Imp	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチル フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
170.	(S)- Imp	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチル フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
171.	(R)- IMe Op	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチル フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
172.	(S)- IMe Op	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチル フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
173.	(R)- IMe Op	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチル フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
174.	(S)- IMe Op	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチル フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
175.	(R)- IMe Op	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチル フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
176.	(S)- IMe Op	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチル フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
177.							T	S	D	Bip(2'-Et-4-OH)	4-(2'-メチル フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
178.		(S)- α - Me- Pro					T	S	D	Bip(2'-Et-4-OH)	4-(2'-メチル フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
179.							T	H	D	Bip(2'-Et-4-OH)	4-(2'-メチル フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂

【0033】

他の実施形態には、

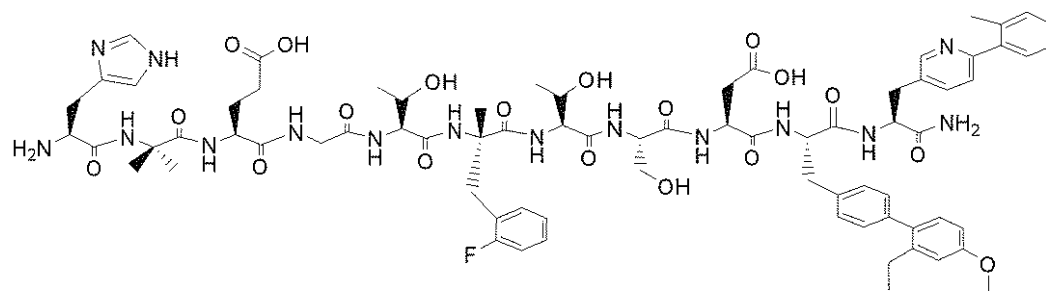
10

20

30

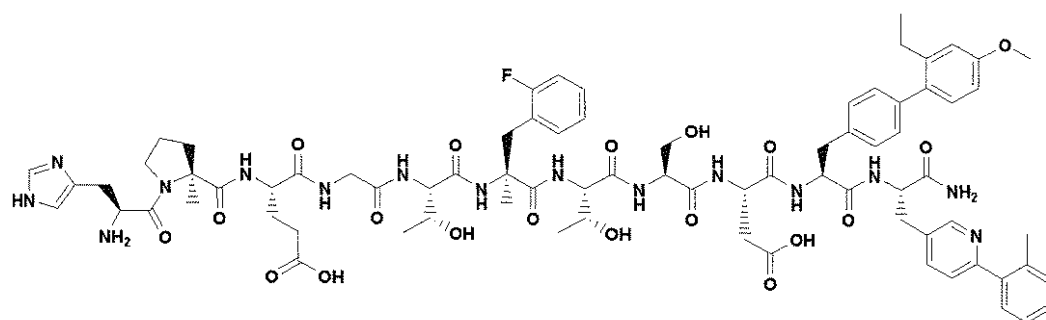
40

【化 6】



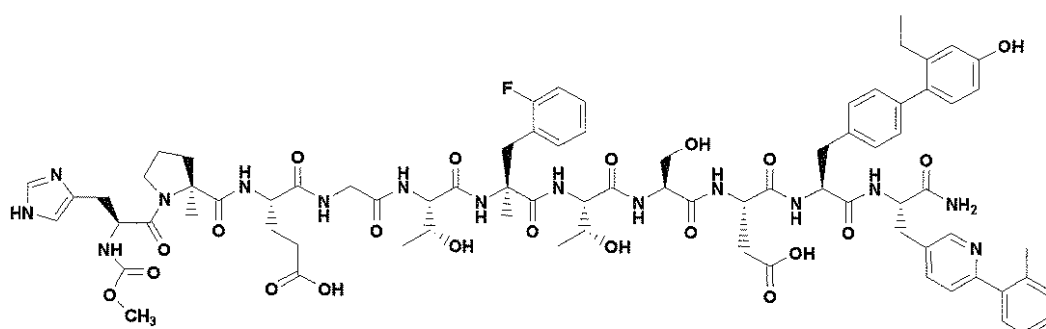
配列番号:9

10



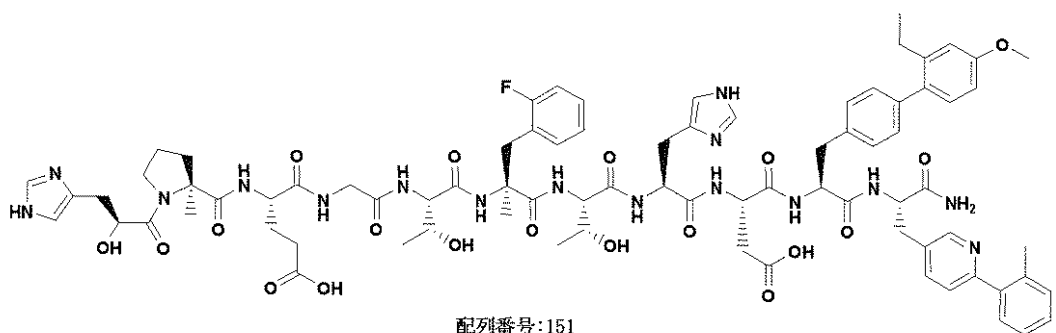
配列番号:118

20



配列番号:158

30

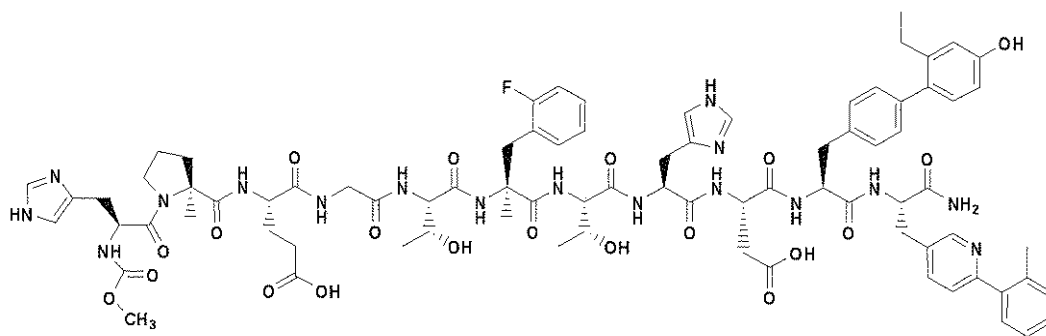


配列番号:151

40

【化 7】

または



配列番号:157

10

の構造を有する単離ポリペプチドが含まれる。

【0034】

別の実施態様は、配列：Thr-Ser-Asp-Bip(2-Et-4'-OH)-ピリジルアラニン(配列番号：177)またはThr-Ser-Asp-Bip(2-Et-4'-OH)-ピリジルアラニン(配列番号：179)を含有するポリペプチド(該ポリペプチドはGLP-1受容体と結合しそしてこれを活性化する)を含む。該ペプチドは更に、該アミノ末端残基から二番目の残基上にプロリン(例えば、アルファメチルプロリン)；置換ピリジルアラニン(例えば、4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン)；および、アミノ末端カルバメートを含み得る。

20

【0035】

配列番号：177または179の上記の配列は、それぞれ該配列を含有するペプチドの7番目、8番目、9番目および10番目に存在し得る。該ペプチドは更に、2位のプロリン(例えば、アルファメチルプロリン)を含み得る。配列番号177の配列を含有する典型的なペプチドは配列番号：158のペプチドである。配列番号179の配列を含有する典型的なペプチドは配列番号：157のペプチドである。

【0036】

他の実施形態は、式Iの単離ポリペプチドまたは配列番号1～179の少なくとも1つを含むペプチドを含む医薬組成物である。

30

【0037】

他の実施形態は、式Iの単離ポリペプチドまたは配列番号1～179のいずれかを含むペプチド、ならびに糖尿病薬、抗肥満薬、降圧剤、抗アテローム硬化剤および脂質低下剤からなる群から選択される少なくとも1種類の治療剤を含む、医薬的な組合せに関する。

【0038】

他の実施形態は、糖尿病薬がビグアナイド、スルホニル尿素、グルコシダーゼ阻害剤、PPAR γ アゴニスト、PPAR α/γ デュアルアゴニスト、aP2阻害剤、DPP4阻害剤、SGLT-2阻害剤、インスリン増感剤、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)、GPR119モジュレーター、インスリンおよびメグリチニドからなる群から選択される、式Iの単離ポリペプチドまたは配列番号1～179のいずれかを含むペプチドの医薬的な組合せに関する。

40

【0039】

他の実施形態は、糖尿病薬がメトホルミン、グリブリド、グリメピリド、グリピリド、グリピジド、クロルプロパミド、グリクラジド、アカルボース、ミグリトール、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾン、マルグリタザー、インスリン、G1-262570、イサグリタゾン、JTT-501、NN-2344、L895645、YM-440、R-119702、AJ9677、レバグリニド、ナテグリニド、KAD1129、AR-HO39242、GW-409544、KRP297、AC2993、LY315902、およびNVP-DPP-728Aからなる群から選択される、式Iの単離ポリ

50

ペプチドまたは配列番号 1～179 のいずれかを含むペプチドの医薬品の上記の組合せに関する。

【0040】

他の実施形態は、抗肥満薬が、CB-1 アンタゴニスト（もしくは、インバースアゴニスト）、MCHR-1 アンタゴニスト、DGA T 阻害剤、ベータ3 アドレナリンアゴニスト、リパーゼ阻害剤、セロトニン（およびドーパミン）再取り込み阻害剤、甲状腺受容体 β 化合物、ならびに食欲抑制剤からなる群から選択される、式 I の単離ポリペプチドまたは配列番号 1～179 のいずれかを含むペプチドの医薬品の上記の組合せに関する。

【0041】

他の実施形態は、抗肥満薬がオルリスタット、ATL-962、AJ9677、L750355、CP331648、アコンプリア、MK-0364、SLV-319、シブトラミン、トピラマート、アキソキン、デキサンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミンおよびマジンドールからなる群から選択される、式 I の単離ポリペプチドまたは配列番号 1～179 のいずれかを含むペプチドの医薬品の上記の組合せに関する。

10

【0042】

他の実施形態は、脂質低下薬がMTP 阻害剤、コレステロールエステル転送タンパク、HMG CoA 還元酵素阻害剤、スクアレンシンターゼ阻害剤、フィブル酸誘導体、LDL 受容体活性のアップレギュレーター、リポキシゲナーゼ阻害剤、およびACAT 阻害剤からなる群から選択される、式 I の単離ポリペプチドまたは配列番号 1～179 のいずれかを含むペプチドの医薬品の上記の組合せに関する。

20

【0043】

他の実施形態は、脂質低下薬がプラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ニスバスタチン、ビスバスタチン、フェノフィブラート、ゲンフィブロジル、クロフィブラート、アバシミブ、TS-962、MD-700、CP-529414、およびLY295427 からなる群から選択される、式 I の単離ポリペプチドまたは配列番号 1～179 のいずれかを含むペプチドの医薬品の上記の組合せに関する。

【0044】

他の実施形態は、治療を必要としている哺乳動物に、治療有効量の式 I の単離ポリペプチドまたは配列番号 1～179 のいずれかを含むペプチドを投与することを含む、糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、創傷治癒、インスリン抵抗性、高血糖症、高インスリン血症、X 症候群、糖尿病性合併症、遊離脂肪酸もしくはグリセロールの血中濃度上昇、高脂血症、肥満症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症または高血圧の進行もしくは発症を治療または遅延させるための方法に関する。

30

【0045】

他の実施形態は、糖尿病薬、抗肥満薬、降圧剤、抗アテローム硬化剤、脂質低下剤、および式 I の単離ポリペプチドまたは配列番号 1～179 のいずれかを含むペプチドからなる群から選択される 1 種もしくは複数の治療剤の治療有効量を、同時にまたは順次に投与することを含む、このような糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、創傷治癒、インスリン抵抗性、高血糖症、高インスリン血症、X 症候群、糖尿病性合併症、遊離脂肪酸もしくはグリセロールの血中濃度上昇、高脂血症、肥満症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症または高血圧の進行もしくは発症を治療または遅延させるための方法に関する。

40

【0046】

他の実施形態は、治療を必要としている哺乳動物に医薬品の上記の組合せのいずれかの治療有効量を投与することを含む、糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、創傷治癒、インスリン抵抗性、高血糖症、高インスリン血症、X 症候群、糖尿病性合併症、遊離脂肪酸もしくはグリセロールの血中濃度上昇、高脂血症、肥満症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症または高血圧の進行もしくは発症を治療または

50

遅延させるための方法に関する。

【0047】

本発明の内容の別の態様は、リガンド結合アッセイの開発のための放射標識としての該開示するペプチドの使用である。例えば、実施例：164のペプチドは該放射性同位体¹²⁵Iを用いて調製し得て、そして得られた放射標識ペプチドを用いて結合アッセイを開発することができる。別に、同じ目的のために、配列番号：164のペプチドを、当業者にとって知られる方法を用いる、触媒的なトリチウム標識によって、配列番号：158のペプチドの放射標識形態に変換し得る。

【図面の簡単な説明】

【0048】

【図1】図1は、ob/obマウスのipGTTにおける血漿グルコースに及ぼす化合物Iの皮下注射の効果を例示する図面である。

【図2】図2は、ob/obマウスのipGTTにおける血漿インスリンに及ぼす化合物Iの皮下注射の効果を例示する図面である。

【図3】図3は、ob/obマウスのipGTTにおける血漿グルコースに及ぼす配列番号：9の化合物の皮下注射の効果を例示する図面である。

【図4】図4は、ob/obマウスのipGTTにおける血漿インスリンに及ぼす配列番号：9の化合物の皮下注射の効果を例示する図面である。

【図5】図5は、ob/obマウスのipGTTにおける血漿グルコースに及ぼす配列番号：118の化合物の皮下注射の効果を例示する図面である。

【図6】図6は、ob/obマウスのipGTTにおける血漿グルコースに及ぼす配列番号：151の化合物の皮下注射の効果を例示する図面である。

【図7】図7は、ob/obマウスのipGTTにおける血漿インスリンに及ぼす配列番号：151の化合物の皮下注射の効果を例示する図面である。

【図8】図8は、ob/obマウスのipGTTにおける血漿グルコースに及ぼす配列番号：158の化合物の皮下注射の効果を例示する図面である。

【図9】図9は、ob/obマウスのipGTTにおける血漿インスリンに及ぼす配列番号：158の化合物の皮下注射の効果を例示する図面である。

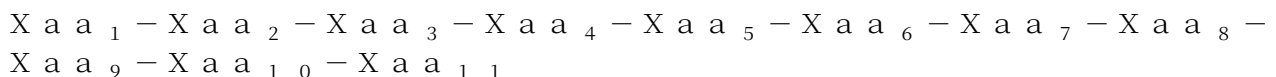
【0049】

(詳細な記載)

本明細書に記載する合成単離ペプチドは、望ましくはGLP-1受容体のアゴニストまたは部分アゴニストとして、GLP-1受容体を調節することができる。これらの合成ペプチドは、GLP-1と比較して、食後の血漿グルコース低下および同時に起こる血漿インスリン濃度の上昇を含めた、同様なインビボでの効力および優れた薬物動態的性質を示し、したがってこれらは、皮下、肺、鼻、口腔への処方または徐放性処方に理想的な治療の候補となっている。

【0050】

本明細書において開示されおよび特許請求されている対象には、式I



式I

の配列を含む単離ポリペプチドが含まれ、
式中、

Xaa₁は、ヒスチジンまたはチアゾリルアラニンなどの、イミダゾールまたはチアゾール環を含む天然もしくは非天然アミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のいずれかは、水素、または1個もしくは複数のアルキル基、または1個もしくは複数のハロ基によって所望により置換されていてもよく、前記アミノ酸の遊離アミノ基は、水素、ヒドロキシル、アルキル、アシル、ベンゾイル、アルコキシ、アルキルオキシカルボニル（例えば、メチルオキシカルボニル）、アリールオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヘテロアリールアルキルオキシカルボニル、アルキル

10

20

30

40

50

カルバモイル、アリアルカルバモイル、アラルキルカルバモイル、ヘテロシクリルスルホニル、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、アリアルアルキルスルホニル、ヘテロアリアルアルキルスルホニルまたはヘテロアリアルスルホニルによって所望により置換されていてもよく；ここで

X a a₁ は、ヒスチジンまたはチアゾリルアラニンの脱アミノ酸（炭素原子のいずれかは、アルキル、ハロ、またはヒドロキシル基によって所望により置換されていてもよい）であるように、X a a₁ のアミノ基は所望により存在していなくてもよく；

X a a₂ は、 α -アミノイソ酪酸、L-アラニン、D-アラニン、N-メチル-L-アラニン、N-メチル-D-アラニン、L-プロリン、(S)- α -メチル-プロリン、L-アゼチジン (A z t)、(L)- α -メチル-アゼチジン (α -M e -A z t)、L-バリン、および (R)-または (S)-イソバリンからなる群から選択される天然もしくは非天然アミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子は、1 個もしくは複数のアルキル基またはハロ基によって所望により置換されていてもよく；

X a a₃ は、カルボン酸を含むアミノ酸側鎖を含有する天然もしくは非天然アミノ酸、例えばアスパラギン酸またはグルタミン酸であり、ここで前記アミノ酸の炭素原子のいずれかは、1 個もしくは複数のアルキル基またはハロ基によって所望により置換されていてもよく；

X a a₄ は、グリシンであり；

X a a₅ は、L-スレオニン、L-アロースレオニン、L-セリン、L-ノルバリン、L-ノルロイシンからなる群から選択される天然もしくは非天然アミノ酸であり、ここで前記アミノ酸の炭素原子のいずれかは、1 個もしくは複数のアルキル基またはハロ基によって所望により置換されていてもよく；

X a a₆ は、二置換された α 炭素を含む天然もしくは非天然アミノ酸であり、前記アミノ酸側鎖の 1 つは、芳香族環または芳香族複素環であり、例えば α -メチル-フェニルアラニン、 α -メチル-2-フルオロフェニルアラニン、 α -メチル-2, 6-ジフルオロフェニルアラニンであり、ここで

前記アミノ酸の炭素原子のいずれかは、1 個もしくは複数のアルキル基によって所望により置換されていてもよく、および前記アミノ酸の炭素原子のいずれかは、1 個もしくは複数のハロ基によって所望により置換されていてもよく；

X a a₇ は、ヒドロキシル基によって置換されているアミノ酸側鎖を含む天然もしくは非天然アミノ酸、例えばL-スレオニンまたはL-アロースレオニンであり、ここで前記アミノ酸の炭素原子のいずれかは、1 個もしくは複数のアルキルまたはハロ基によって所望により置換されていてもよく；

X a a₈ は、L-セリン、L-ヒスチジンおよびL-アスパラギンからなる群から選択される天然もしくは非天然アミノ酸であり、ここで前記アミノ酸の炭素原子の 1 個もしくは複数の、1 個もしくは複数のアルキル基またはハロ基によって所望により置換されていてもよく；

X a a₉ は、カルボン酸を含むアミノ酸側鎖を含有する天然もしくは非天然アミノ酸、例えばL-アスパラギン酸またはL-グルタミン酸であり、ここで前記アミノ酸の炭素原子の 1 個もしくは複数の、1 個もしくは複数のアルキルまたはハロ基によって所望により置換されていてもよく；

X a a₁₀ は、式 I I、I I I、または I V：

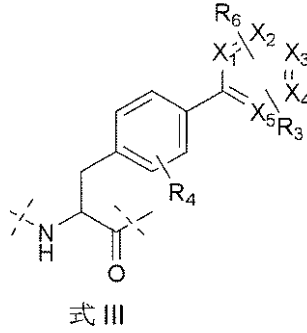
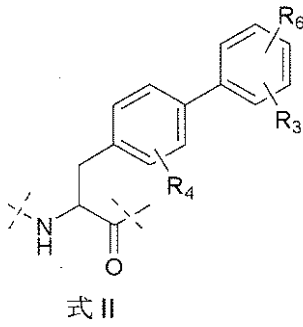
10

20

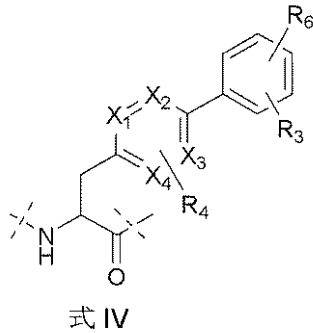
30

40

【化 8】



10



20

の天然もしくは非天然アミノ酸であり；

上式中、 R_3 、 R_4 および R_6 は、水素、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、シアノ、アミノ、アミノアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、カルボキシアルキル、カルボキサミド、置換カルボキサミド、アルキルエステル、アリールエステル、アルキルスルホニル、およびアリールスルホニルからなる群からそれぞれ選択され；

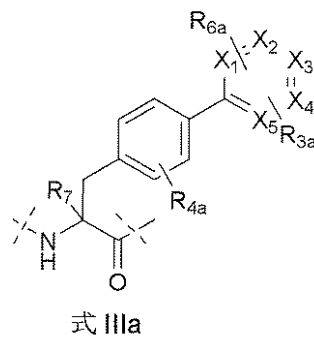
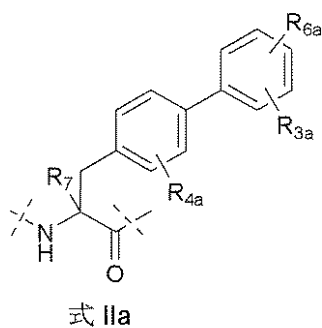
そして

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、および X_5 は、それぞれ C または N（ただし、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、および X_5 の 1 個は、N である）であり；

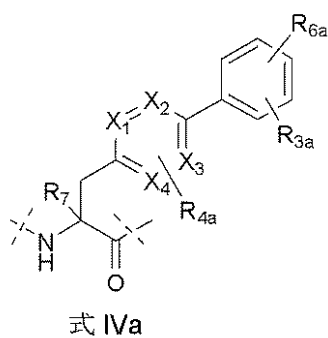
$Xa a_{11}$ は、式 I Ia、III Ia、または IV a；

30

【化 9】



40



50

の天然もしくは非天然アミノ酸であり、

前記アミノ酸のC末端カルボニル炭素は窒素に結合して、カルボキサミド (NH_2)、アルキルカルボキサミド (NHR_1)、またはジアルキルカルボキサミド (NR_1R_2) を形成し；

R_1 および R_2 のそれぞれは、アルキルまたはアリアルアルキル基であり；

R_{3a} 、 R_{4a} および R_{6a} は、水素、アルキル、アリアル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、シアノ、アミノ、アミノアルキル、アルコキシ、アリアルオキシ、カルボキシル、カルボキシアルキル、カルボキサミド、置換カルボキサミド、アルキルエステル、アリアルエステル、アルキルスルホニル、およびアリアルスルホニルからなる群からそれぞれ選択され；

R_7 は、水素、メチル、およびエチルからなる群から選択され；そして

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、および X_5 は、それぞれCまたはN（ただし、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、および X_5 の1個は、Nである）であり；

Xaa_{10} が、式IIのアミノ酸である場合は、 Xaa_{11} は、式IIaのアミノ酸ではない。

【0051】

好ましい実施態様は、配列： $\text{Thr-Ser-Asp-Bip}(2\text{-Et-4'-OH})$ －ピリジルアラニン（配列番号：177）または $\text{Thr-Ser-Asp-Bip}(2\text{-Et-4'-OH})$ ピリジルアラニン（配列番号：179）を含有するポリペプチド（該ポリペプチドはGLP-1受容体と結合しそしてこれを活性化する）である。該ペプチドは更に、該アミノ末端残基から2番目の残基にプロリン（例えば、アルファメチルプロリン）；置換ピリジルアラニン（例えば、4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン）；および、アミノ末端カルバメートを含み得る。

【0052】

好ましいペプチドは、配列番号：157および158のペプチドを含み、そしてこれらのペプチドは医薬組成物および医薬的な組み合わせ中に含まれ得る。

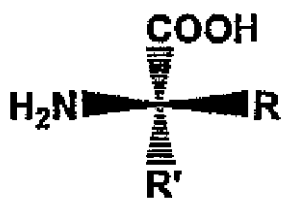
【0053】

本明細書において提供される定義は、特定の例に置いて他に限定されることがなければ、この明細書を通して使用される用語に、制限なく適用される。

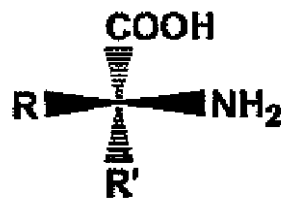
【0054】

アミノ酸およびペプチド化学の当業者であれば、アミノ酸には、一般構造式：

【化10】



L-またはS- α -アミノ酸
($\text{R}=\text{H}$ である場合)



D-またはR- α -アミノ酸
($\text{R}=\text{H}$ である場合)

（式中、 R および R' は、本明細書において説明する通り）によって表される化合物が含まれることを認識している。

【0055】

別段の指示がない限り、「アミノ酸」という用語には、本明細書において単独でまたは他の基の一部として用いる場合、「 α 」炭素と称される同じ炭素に連結したアミノ基およびカルボキシル基が制限なしに含まれ、 R および/または R' は、水素を含めた天然または非天然の側鎖であり得る。「 α 」炭素での「S」絶対配置は、一般に「L」または「天

然」配置と称される。「R」および「R'」（主要）置換基の両方が水素と等しい場合は、このアミノ酸はグリシンであり、キラルではない。

【0056】

別段の指示がない限り、「アミノアルコール」という用語には、本明細書において単独でまたは他の基の一部として用いる場合、カルボキシ基が、バリノール、グリシノール、アラニノール、アリアルアラニノール (arylalaninol)、ヘテロアリアルアラニノール (heteroarylalaninol) などのメチルアルコールに置換された（還元された）、天然または非天然のアミノ酸が制限なしに含まれる。

【0057】

別段の指示がない限り、「アルキル」という用語には、本明細書において単独でまたは他の基の一部として用いる場合、直鎖中に1～40個の炭素、好ましくは1～20個の炭素、さらに好ましくは1～8個の炭素を含有する、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*n*-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4, 4-ジメチルペンチル、オクチル、2, 2, 4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、その様々な分枝鎖異性体などの、直鎖および分枝鎖両方の炭化水素が制限なしに含まれる。さらに、アルキル基は、本明細書に記載されている場合、任意の利用可能な炭素原子上で、これらだけに限らないが、このような鎖に一般に結合するアルキル、アリアル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アリアルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、アリアルアルキルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロアリアルアルキルオキシ、アルカノイル、ハロ、ヒドロキシル、チオ、ニトロ、シアノ、カルボキシル、カルボニル

【化11】



、カルボキサミド、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミド、アルキルアミノ、アリアルアミド、ヘテロアリアルアミド、アジド、グアニジノ、アミジノ、ホスホン、ホスフィン、スルホン、スルホンアミド、ハロアリアル、 CF_3 、 OCF_2 、 OCF_3 、アリアルオキシ、ヘテロアリアル、シクロアルキルアルコキシアルキル、シクロヘテロアルキルなどなどの1個もしくは複数の官能基によって、所望により置換されていてもよく、トリフルオロメチル、3-ヒドロキシヘキシル、2-カルボキシプロピル、2-フルオロエチル、カルボキシメチル、シアノブチルなどのアルキル基を形成し得る。

【0058】

別段の指示がない限り、「アルケニル」という用語には、本明細書において単独でまたは他の基の一部として用いる場合、直鎖中に、1個もしくは複数の二重結合を有する2～40個の炭素、好ましくは1～3個の二重結合を有する2～20個の炭素、より好ましくは1～2個の二重結合を有する2～8個の炭素を含有する、直鎖および分枝鎖両方の炭化水素が制限なしに含まれ、「アルキル」のために上述したように、任意の炭素は所望により置換されていてもよい。

【0059】

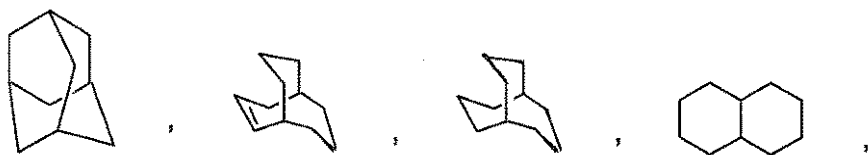
別段の指示がない限り、「アルキニル」という用語には、本明細書において単独でまたは他の基の一部として用いる場合、直鎖中に、1個もしくは複数の三重結合を有する2～40個の炭素、好ましくは1～3個の三重結合を有する2～20個の炭素、より好ましくは1～2個の三重結合を有する2～8個の炭素を含有する、直鎖および分枝鎖両方の炭化水素が制限なしに含まれ、「アルキル」のために上述したように、任意の炭素は所望により置換されていてもよい。

【0060】

別段の指示がない限り、「シクロアルキル」という用語には、本明細書において単独でまたは他の基の一部として用いる場合、単環式アルキル、二環式アルキルおよび三環式ア

ルキルを含めた、付加または縮合した 1～3 個の環を含有する、飽和もしくは部分不飽和（1 個または 2 個の二重結合を含有する）環状炭化水素基が制限なしに含まれ、環を形成する全部で 3～20 個の炭素、好ましくは各環を形成する 4～7 個の炭素を含有し、アリールのために上述したように 1 個の芳香環に縮合していてもよく、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、シクロドデシル、シクロヘキセニル、

【化 1 2】



10

が含まれ、

これらの基のいずれも、任意の利用可能な炭素原子を通して、水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキニル、シクロアルキルアルキル、フルオレニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールアルコキシ、アリールチオ、アリールアゾ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ、シアノ、カルボキシル、カルボニル

20

【化 1 3】



、カルボキサミド、アミノ、置換アミノ（このアミノには、1 個または 2 個の置換基（これはアルキル、アリールまたは定義において述べた他のアリール化合物のいずれかである）が含まれる）、アミド、アジド、グアニジノ、アミジノ、ホスホン、ホスフィン、スルホン、スルホンアミド、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アリールチオアルキル、アルコキシアリールチオ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニルアミノまたはアリールスルホンアミノカルボニル、または上記で示したアルキル置換基のいずれかから選択される 1 個または複数の基によって所望により置換されていてもよい。

30

【0061】

40

「アリール」という用語は、本明細書において単独でまたは他の基の一部として用いる場合、環部分（フェニルまたはナフチルなど）中に 6～10 個の炭素を含有する単環式および二環式芳香族基を制限なしに示し、「アリール」（アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル環など）に縮合した 1～3 個のさらなる環が所望により含まれていてもよく、任意の利用可能な炭素原子を通して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキニル、シクロアルキルアルキル、フルオレニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールアルコキシ、アリールチオ、アリールアゾ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールオキ

50

シ、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ、シアノ、アミノ、置換アミノ（このアミノには、1個または2個の置換基（これはアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはアリールまたは定義において述べた他のアリール化合物のいずれかである）が含まれる）、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アリールチオアルキル、アルコキシアリールチオ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニルアミノまたはアリールスルホンアミノカルボニル、または上記で示したアルキル置換基のいずれかから選択された1個または複数の基によって所望により置換されていてもよい。

10

【0062】

「アリールアルキル」という用語は、本明細書において単独でまたは他の基の一部として用いる場合、ベンジル、フェネチルまたはナフチルプロピルなどのアリール置換基を有する上記で定義したアルキル基を制限なしに示し、前記アリールおよび／またはアルキル基は、上記で定義したように所望により置換されていてもよい。

【0063】

「アルコキシ」、「アリールオキシ」、「ヘテロアリールオキシ」「アリールアルキルオキシ」、または「ヘテロアリールアルキルオキシ」という用語は、本明細書において単独でまたは他の基の一部として用いる場合、酸素原子1個を介して連結している上記の定義によるアルキルまたはアリール基が制限なしに含まれる。

20

【0064】

「ヘテロシクロ」、「複素環」、「ヘテロシクリル」または「複素環式」という用語は、本明細書で使用する場合、非置換または置換の安定した4、5、6、または7員環の単環式環系を制限なしに示し、これは飽和または不飽和であってよく、炭素原子および窒素、硫黄、酸素から選択された1～4個のヘテロ原子および／またはSOまたはSO₂基（ここで、窒素および硫黄ヘテロ原子は、所望により酸化されていてもよく、ならびに窒素ヘテロ原子は、所望により四級化されていてもよい）からなる。複素環は、任意のヘテロ原子または炭素原子で結合していてもよく、これによって安定的な構造がもたらされる。このような複素環基の例には、これらだけに限らないが、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキソピロリジニル、オキソピペラジニル、オキソピペリジニルおよびオキサジアゾリルが含まれる。ヘテロシクロ基は、「アルキル」または「アリール」のために説明したものなどのような1個もしくは複数の官能基によって所望により置換されていてもよい。

30

【0065】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、本明細書において単独でまたは他の基の一部として用いる場合、ヘテロシクロアルキル置換基を有する上記で定義したアルキル基を制限なしに示し、前記「ヘテロシクロ」および／またはアルキル基は、上記で定義したように所望により置換されていてもよい。

40

【0066】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書で使用する場合、窒素、硫黄、酸素から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子および／またはSOまたはSO₂基を含有する、5、6または7員環の芳香族複素環を制限なしに示す。このような環は、他のアリールまたはヘテロアリール環に縮合していてもよく、可能なN-酸化物を含んでもよい。このようなヘテロアリール基の例には、それだけに限らないが、フラン、ピロール、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、イソオキサゾール、オキサゾール、イミダゾールなどが挙げられる。ヘテロアリール基は、「アルキル」または「アリール」のために説明したものなどの鎖に通常結合している1個もしくは複数の官能基によって所望

50

により置換されていてもよい。

【0067】

「ヘテロアリアルアルキル」という用語は、本明細書において単独でまたは他の基の一部として用いる場合、ヘテロアリアル置換基を有する、上記で定義したアルキル基を制限なしに示し、前記ヘテロアリアルおよび／またはアルキル基は、上記で定義したように所望により置換されていてもよい。

【0068】

「受容体モジュレーター」という用語は、GLP-1受容体で作用して下流シグナル伝達事象の制御能力を変化させる化合物を示す。受容体モジュレーターの例には、標準的な薬理学の教科書（例えば、E. M. RossおよびT. P. Kenakinによる Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第10版（2001）McGraw Hill, Chapter 2, pp. 31~43）に記載のアゴニスト、アンタゴニスト、部分アゴニスト、インバースアゴニスト、アロステリックアンタゴニストおよびアロステリック相乗因子が含まれる。

【0069】

当業者であれば、本事案および当技術分野において提供されるような用語の意味は容易に理解するであろう。

【0070】

「糖尿病および関連した疾患または関連した状態」という用語は、I型糖尿病、I型糖尿病、耐糖能異常、肥満症、高血糖症、X症候群、代謝異常症候群、糖尿病性合併症、および高インスリン血症を制限なしに示す。

【0071】

「脂質調節」または「脂質降下」薬という用語は、本明細書において用いられる場合、治療的に脂質障害を治療するための、LDLを減少させ、および／またはHDLを上昇させ、および／またはトリグリセリドを減少させ、および／または総コレステロールを減少させる薬物、ならびに／あるいは他の公知の機構を制限なしに示す。

【0072】

本明細書に記載する治療剤の投与には、治療剤の治療有効量を投与することが制限なしに含まれる。「治療有効量」という用語は、本明細書で使用する場合、本明細書に記載するGLP-1受容体モジュレーターの組成物の投与によって治療可能な状態を治療または予防する治療剤の量を、制限なしに示す。その量は、検証可能な治療的または予防的または寛解的な効果を示すのに十分な量である。この効果には、例えば本明細書において記載された状態の治療または予防が、制限なしに含まれ得る。被験者にとっての厳密な有効量は、被験者の大きさおよび健康、治療する状態の性質および程度、治療する医師の勧め、ならびに投与のために選択される治療法または治療法の組合せに依存するであろう。したがって、あらかじめ厳密な有効量を特定することは有用ではない。

【0073】

本明細書において開示されおよび特許請求されているペプチドは、示した表および図に例示されているように、グルコース低下の有効性モデル（ob/obマウスモデル）における比較可能な曝露を有する優れた効力と、優れた薬物動態（イヌにおける皮下注射により測定）とを示す。

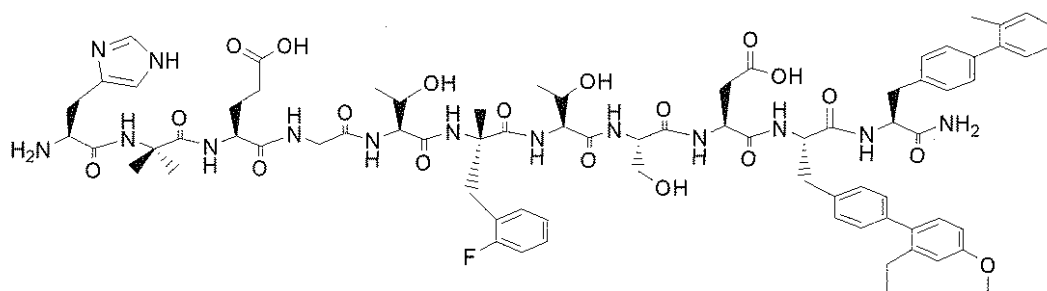
10

20

30

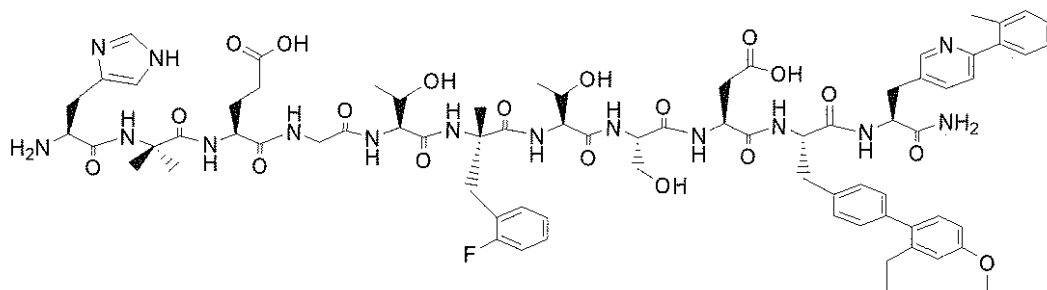
40

【化 1 4】



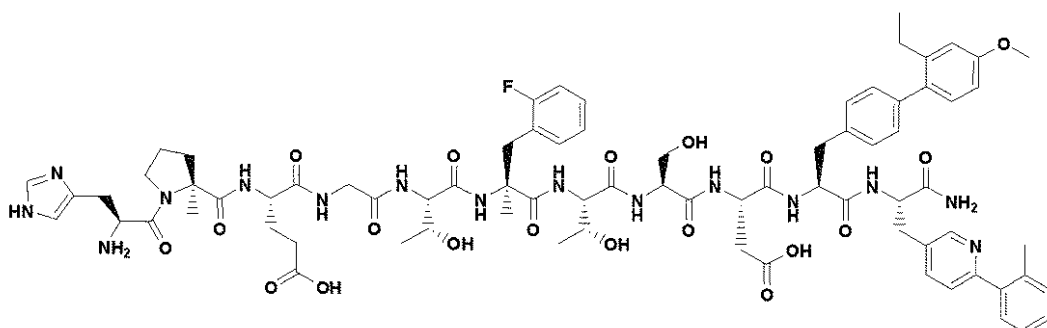
化合物 I

10



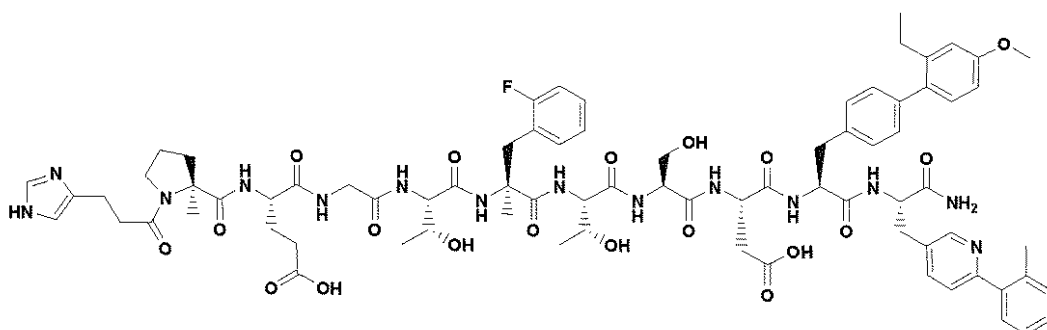
配列番号: 9

20



配列番号: 118

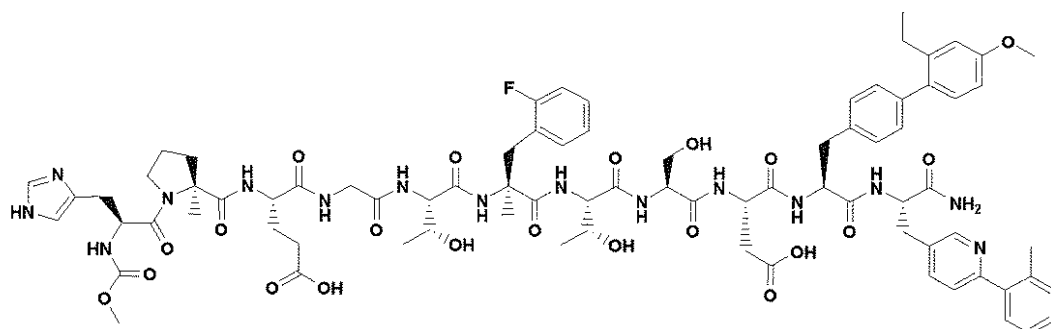
30



配列番号: 133

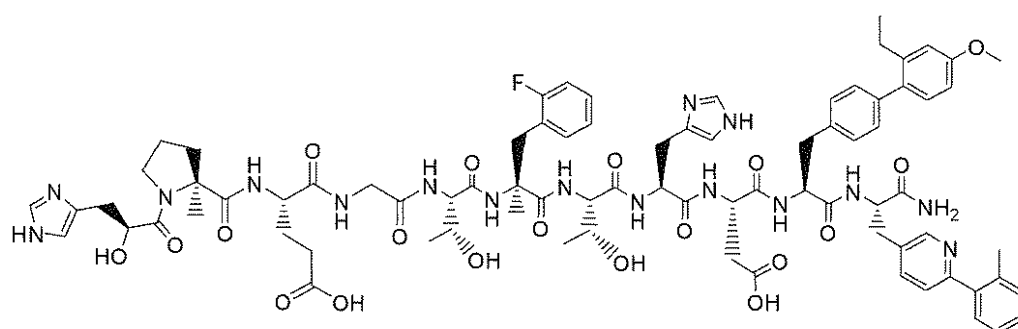
40

【化 1 5】



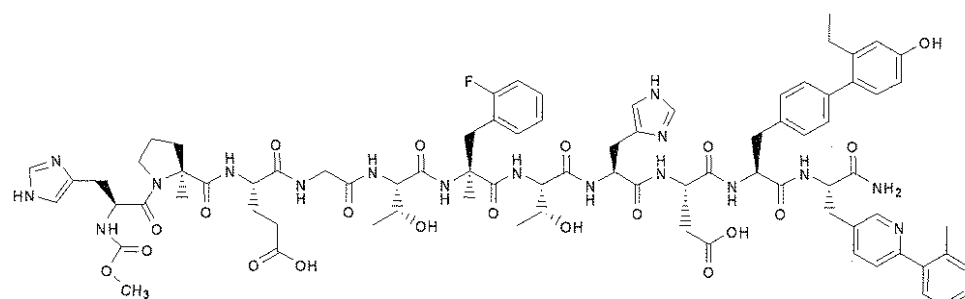
配列番号: 139

10



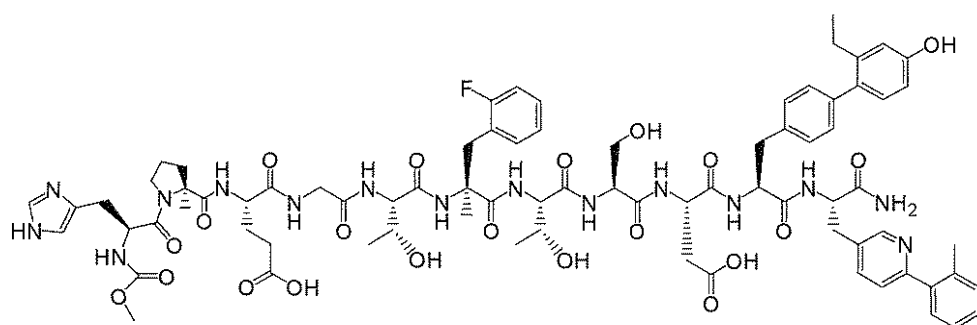
配列番号: 151

20



配列番号: 157

30



配列番号: 158

40

【表 18】

表 I

化合物／ 配列番号	ob/ob マウスにおける 効力	ob/ob マウスの ipGTT に おける曝露/用量 (nM [*] h/nmol/kg)	イヌにおける曝 露 [*] (sc@67μg/kg)
化合物 I	ED50=50nmol/kg	22	89 nM [*] h
9	ED50=5nmol/kg	18	452 nM [*] h
118	ED50=2.5nmol/kg	4.4	4020 nM [*] h
151	ED50=1nmol/kg	16	1566 nM [*] h
158	ED50=2nmol/kg	11	1467 nM [*] h

*化合物 I および配列番号118の化合物を、プロピレングリコール/pH7.4リン酸緩衝液(1:1)中に添加した。配列番号9、151および158の化合物を、0.2Mトリス緩衝液(pH8.0)中に添加した。

【表 19】

表 I I

化合物／ 配列番号	ob/ob マウスにおける効力:化合物の皮下注 射後の IP グルコース負荷試験における血 漿グルコース中の AUC 減少% [*]	イヌにおける曝露 ^{***} (sc@67μg/kg)
化合物 I	-15%(p=0.247, NS) (10nmol/kg)	89 nM [*] h
9	-68%(p<0.0001) (10nmol/kg)	1230 nM [*] h
118	-70%(p<0.001) (10nmol/kg)	4020 nM [*] h
130	-72%(p<0.0001) (10nmol/kg)	541 nM [*] h
149	-54%(p<0.0001) (10nmol/kg)	940 nM [*] h
140	-73%(p<0.001) (10nmol/kg)	283 nM [*] h
120	-68%(p<0.0001) (10nmol/kg)	1116 nM [*] h
139	-63%(p<0.01) (10nmol/kg)	1603 nM [*] h
119	-61%(p<0.0001) (5nmol/kg)	1257 nM [*] h
150	-38%(p<0.05) (10nmol/kg)	979 nM [*] h

*AUC=曲線下面積。AUC値は、それぞれ個々の動物におけるベースラインとして空腹時血漿グルコース値を使用して計算する。同試験におけるビヒクル処理群のAUCと比較して、AUCの変化率を計算する。所与のp値は、分散分析法(ANOVA)とそれに続くフィッシャーのポストホック検定を使用してビヒクル処理群と比較して決定する。*NS=統計的に有意でない。***投与ビヒクル:プロピレングリコール/pH7.4リン酸緩衝液(1:1)。

表 3 a および 表 3 b

ヒトまたはマウスの GLP-1 受容体を発現する CHO 細胞における cAMP 合成の刺激についての効力および有効性

【表 2 0】

表 3 a - ヒト GLP-1 受容体

	平均 EC ₅₀ (nM)	平均 E _{最大値} (%)	平均ヒル 値	
配列番号:158 の化合物	0.018 ± 0.004	100.8 ± 6.7	1.5	n=10
配列番号:157 の化合物	0.026	99.4	1.9	n=1
配列番号:164 の化合物	0.010	97.2	1.5	n=1
配列番号:173(または 174)の 化合物*	0.018	95.6	2.6	n=1
配列番号:174(または 173)の 化合物*	0.024	103.7	2.7	n=1
配列番号:175(または 176)の 化合物*	0.030	105.3	2.8	n=1
配列番号:176(または 175)の 化合物*	0.030	95.8	3.1	n=1
GLP-1	0.010 ± 0.002	108.5 ± 5.8	1.6	n=10

10

20

【表 2 1】

表 3 b - マウス GLP-1 受容体

	平均 EC ₅₀ (nM)	平均 E _{最大値} (%)	平均ヒル 値	
配列番号:158 の化合物	0.191 ± 0.058	100.9 ± 7.2	1.5	n=10
配列番号:157 の化合物	0.046	106.4	2.9	n=1
配列番号:164 の化合物	0.055	103.0	2.7	n=1
配列番号:173(または 174)の 化合物*	0.114	99.7	1.4	n=1
配列番号:174(または 173)の 化合物*	0.273	105.0	2.1	n=1
配列番号:175(または 176) の化合物*	0.084	100.2	2.7	n=1
配列番号:176(または 175)の 化合物*	0.126	104.7	1.9	n=1
GLP-1	0.041 ± 0.015	106.4 ± 14.5	1.9	n=10

【0074】

表 3 a および 3 b について、配列番号：173 および配列番号：174 の化合物、および配列番号：175 および配列番号：176 の化合物をジアステレオマーの混合物として製造し、そして異性体 A および B として HPLC によって分離した（実施例 31）。3-（1H-イミダゾール-4-イル）-2-メトキシプロパノイル（IMeOp）Xaa₁ 基の絶対配置は、決定しなかった。

【0075】

本明細書に記載するペプチドおよびその類似体は、G. Barany および R. B. Merrifield による「The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology」第2巻「Special Methods in Peptide Synthesis, Part A」, pp. 3~284, E. Gross および J. Meienhofer 編, Academic Press, New York, 1980、ならびに J. M. Stewart および J. D. Young による「Solid-Phase Peptide Synthesis」第2版, Pierce Chemical Co., Rockford, IL, 1984 において記載されているものなどの、様々な固相技術を使用して化学合成によって製造することができる。望ましい方法は、アミノ酸側鎖の一時的保護のための tert-ブチル基と組み合わせた、α-アミノ基の一時的保護のための Fmoc（9-フルオレニルメチルオキシカルボニル）基をベースとする（例えば、E. Atherton および R. C. Sheppard による「The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology」第9巻「Special Methods in Peptide Synthesis, Part C」中の「The Fluorenylmethoxycarbonyl Amino Protecting Group」pp1~38, S. Undenfriend

および J. Meienhofer 編, Academic Press, San Diego, 1987 を参照されたい)。

【0076】

ペプチドは、不溶性ポリマー担体（これは「樹脂」とも称される）上でのペプチドの C 末端から開始される段階的方法で合成することができる。合成は、アミドまたはエステル結合の形成によって、ペプチドの C 末端アミノ酸を樹脂に添加することによって開始する。これによって、それぞれ C 末端アミドまたはカルボン酸として、生成ペプチドの最終的な切り出しが可能となる。あるいは、C 末端アミノアルコールが存在する場合には、C 末端残基を、本明細書に記載する 2-メトキシ-4-アルコキシベンジルアルコール樹脂 (SASRIN (商標)、Bachem Bioscience, Inc. 社製、King of Prussia, PA) と結合させることができ、そしてペプチド配列アセンブリの完成後、得られたペプチドアルコールを、LiBH₄ の THF 溶液と共に切り出す (J. M. Stewart および J. D. Young による上記の p. 92 を参照されたい)。

10

【0077】

合成で使用する C 末端アミノ酸および全ての他のアミノ酸は、 α -アミノ保護基が合成中に選択的に除去され得るように、異なる保護基で保護された α -アミノ基および側鎖官能基（存在する場合）を有する必要がある。アミノ酸のカップリングは、活性エステルとしてのそのカルボキシル基の活性化、およびその基と樹脂に添加された N 末端アミノ酸のブロックされていない α -アミノ基との反応によって行われる。全てのペプチド配列がアセンブルされるまで、一連の α -アミノ基脱保護およびカップリングを繰り返す。次いで、通常副反応を制限するための適当な捕捉剤の存在下で、側鎖官能基を同時に脱保護することによってペプチドを樹脂から切り出す。得られたペプチドを、逆相 HPLC によって最終的に精製する。

20

【0078】

最終的なペプチド前駆体として必要とされるペプチジル樹脂の合成には、市販の架橋ポリスチレンポリマー樹脂 (Novabiochem, San Diego, CA; Applied Biosystems 社製、Foster City, CA) を使用する。C 末端カルボキサミドのための好ましい固体担体は、4-(2', 4'-ジメトキシフェニル-Fmoc-アミノメチル)-フェノキシアセチル-p-メチルベンズヒドリルアミン樹脂 (Rink アミド MBHA 樹脂)、9-Fmoc-アミノ-キサンテン-3-イルオキシ-メリフィールド樹脂 (Sieber アミド樹脂)、4-(9-Fmoc) アミノメチル-3, 5-ジメトキシフェノキシ) バレリル-アミノメチル-メリフィールド樹脂 (PAL 樹脂) である。第 1 およびそれに続くアミノ酸のカップリングは、それぞれ DIC/HOBT、HBTU/HOBT、BOP、PyBOP から、または DIC/HOAT、HATU/HOAT から生成された HOBT または HOAT 活性エステルを使用して行うことができる。保護ペプチドフラグメントのための好ましい固体担体は、2-クロロトリチルクロリド樹脂および 9-Fmoc-アミノ-キサンテン-3-イルオキシ-メリフィールド樹脂 (Sieber アミド樹脂) である。第 1 のアミノ酸の 2-クロロトリチルクロリド樹脂への添加は、ジクロロメタンおよび DIEA 中で Fmoc 保護アミノ酸を樹脂と反応させることによって最良に行われる。必要に応じて、アミノ酸の溶解を容易にするために少量の DMF を添加し得る。

30

40

【0079】

本明細書に記載する 11mer ペプチド類似体の合成は、Advanced Chemtech Multiple Peptide Synthesizer (MPS 396) または Applied Biosystems Inc. ペプチド合成機 (ABI 433a) などのペプチド合成機を使用して行うことができる。MPS 396 を使用した場合、96 個までのペプチドが同時に合成された。ABI 433a 合成機を使用した場合、個々のペプチドは順次合成された。両方の場合とも、段階的な固相ペプチド合成は、本明細書に記載する Fmoc/t-ブチル保護方法を使用して行った。

50

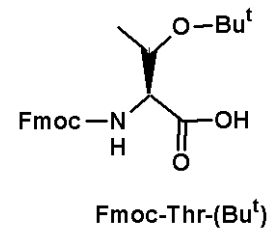
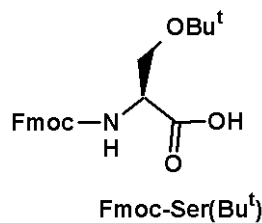
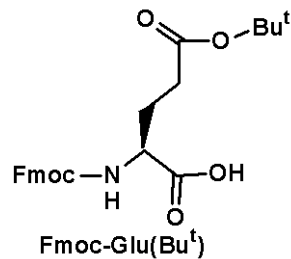
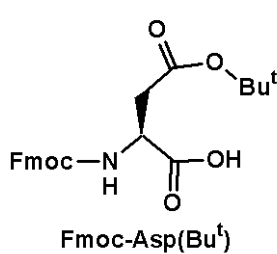
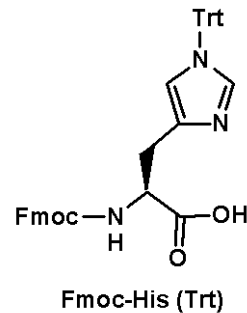
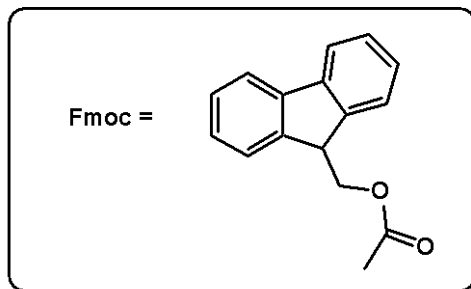
【0080】

X a a₁₀ 位および X a a₁₁ 位に存在する非天然で非市販のアミノ酸を、2 種類の方法の一方でペプチド鎖に組み込んだ。第 1 の方法では、B o c または F m o c 保護の非天然アミノ酸を、適切な有機合成手順を用いて溶液中で調製した。次いで、得られた誘導体をペプチドの段階的合成に使用した。あるいは、必要とされる非天然アミノ酸を、有機合成化学の手順を用いて直接樹脂上で形成した。非天然非市販のアミノ酸が X a a₆ 位または任意の他の X a a 位に組み込むために必要とされる場合は、必要とされる F m o c 保護非天然アミノ酸を溶液中で合成した。次いで、このような誘導体を段階的な固相ペプチド合成において使用した。

【0081】

有用な F m o c アミノ酸誘導体を下記に示す。
固相合成に使用されるオルトゴナル保護アミノ酸の例

【化 1 6】



固相合成に使用される保護アミノ酸

10

20

30

10



40

50

所望の純度のペプチドは、分取HPLC、例えば、Waters Model 4000
 またはShimadzu Model LC-8A液体クロマトグラフを使用して、精製
 によって得ることができる。粗ペプチド溶液を、YMC S50DS (20×100mm
)カラムに注入し、14~20mL/minの流量で、流出液を220nmのUV吸光度
 によってモニターしながら、共に0.1% TFAで緩衝した水中のMeCNの直線グラジ

エントを用いて溶出する。精製ペプチドの構造は、エレクトロスプレーMS分析によって確認することができる。

【0084】

下記の略号を、本明細書の実施例および他の場所で使用する。

Ph = フェニル	
Bn = ベンジル	
i-Bu = イソブチル	
i-Pr = イソプロピル	
Me = メチル	
Et = エチル	10
Pr = n-プロピル	
Bu = n-ブチル	
t-Bu = tert-ブチル	
Trt = トリチル	
TMS = トリメチルシリル	
TIS = トリイソプロピルシラン	
Et ₂ O = ジエチルエーテル	
HOAc または AcOH = 酢酸	
MeCN または AcCN = アセトニトリル	
DMF = N, N-ジメチルホルムアミド	20
EtOAc = 酢酸エチル	
THF = テトラヒドロフラン	
TFA = トリフルオロ酢酸	
TFE = α, α, α-トリフルオロエタノール	
Et ₂ NH = ジエチルアミン	
NMM = N-メチルモルホリン	
NMP = N-メチルピロリドン	
DCM = ジクロロメタン	
n-BuLi = n-ブチルリチウム	
Pd/C = パラジウム炭素	30
PtO ₂ = 酸化白金	
TEA = トリエチルアミン	
min = 分	
h または hr = 時間	
L = リットル	
mL または ml = ミリリットル	
μL = マイクロリットル	
g = グラム	
mg = ミリグラム	
mol = モル	40
mmol = ミリモル	
meq = ミリ当量	
rt または RT = 室温	
sat または sat' d = 飽和	
aq. = 水性	
mp = 融点	
Bip = ビフェニルアラニン	
LiBH ₄ = 水素化ホウ素リチウム	
Mg = マグネシウム	
BOP 試薬 = ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス-ジメチルアミノ-ホスホニ	50

ウムヘキサフルオロホスフェート（カストロ試薬）

P y B O P 試薬＝ベンゾトリアゾール－1－イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

H B T U＝2－（1H－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ェート

H A 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フェート

H C T U＝2－（6－クロロ－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ェート

T F F H＝テトラメチルフルオロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート

D M A P＝4－（ジメチルアミノ）ピリジン

D I E A＝ジイソプロピルエチルアミン

E D A C＝3－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（または1－〔（3－（ジメチル）アミノ）プロピル〕－3－エチルカルボジイミド塩酸塩）

F m o c または F M O C＝フルオレニルメチルオキシカルボニル

B o c または B O C＝tert－ブチルオキシカルボニル

C b z＝カルボベンジルオキシまたはカルボベンゾキシまたはベンジルオキシカルボニル

H O B T または H O B T · H₂O＝1－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

C l－H O B t＝6－クロロベンゾトリアゾール

H O A T＝1－ヒドロキシ－7－アザベンゾトリアゾール

T L C＝薄層クロマトグラフィー

H P L C＝高速液体クロマトグラフィー

L C／M S＝高速液体クロマトグラフィー／質量分析法

M S または M a s s S p e c＝質量分析法

N M R＝核磁気共鳴

S c または S C＝皮下

I P または i p＝腹腔内

G T T＝グルコース負荷試験。

【0085】

ペプチド化学の当業者であれば、アミノ酸はDおよびL異性体の両方として存在し、本明細書において開示されおよび特許請求されている対象（配列表中に提示されている対象を含む）には、本明細書に記載するペプチドの合成に組み込まれているアミノ酸のため異性体のいずれかまたはその混合物の使用が含まれることを認識している。

【0086】

式 I V a のアミノ酸合成のための基本手順

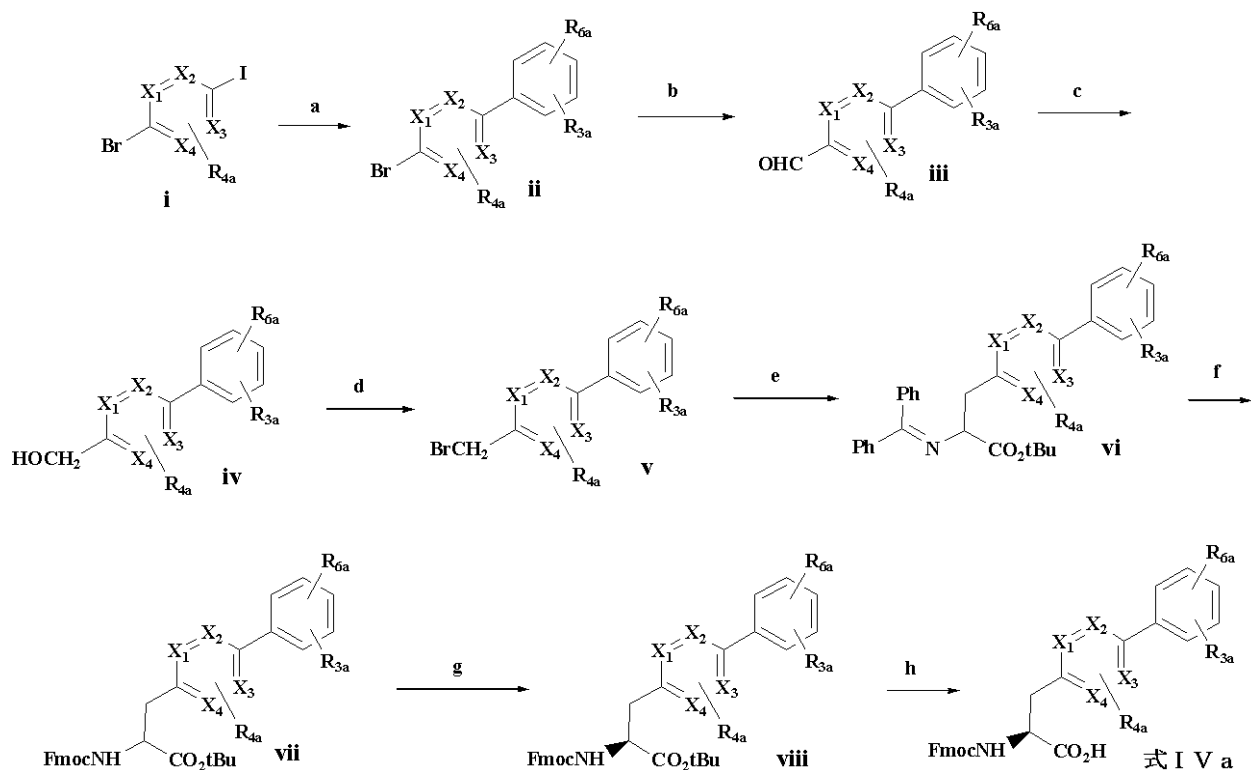
式 I V a の保護アミノ酸は、いくつかの方法によって調製することができる。例えば（反応式 A）、ヨードプロモ複素環 i（式中、X₃＝Nである）は、標準的文献における方法によってパラジウムが媒介する触媒作用を介してボロン酸とカップリングすることができ、これによりアリール複素環式臭化物 i i をもたらし、これはリチオ化と、アシル化剤（ジメチルホルムアミドなど）との反応とによってアルデヒド i i i がもたらされる。アルデヒドは、水酸化ホウ素ナトリウムまたは同様の薬物によってアルコール i v に還元され、対応する臭化物 v は 48% 臭化水素酸中の i v の長時間の還流によって調製される。オドネルの方法（Tetrahedron Letters 39 8775（1998））の後の、キラル触媒を用いた tert－ブチル 2－（ジフェニルメチレンアミノ）アセテートの v によるアルキル化によってキラルエステル v i が生じ、これを強力な無水酸による脱保護および F m o c－C l によって処理することによって、主に 1 種類のキラル型の F m o c tert－ブチルエステル v i i がもたらされる。一般的な有機溶媒からの v i i の再結晶によって、鏡像体過剰率 > 95% の v i i i がもたらされる。強力な無水酸を使用したエステルの除去によって式 I V a の化合物がもたらされる。

【0087】

あるいは、式 I V a の化合物は、メチル複素環 i x のラジカル誘発臭素化（反応式 B）によって調製することができ、プロモメチル複素環 x が生じる。上記のようなオドネルの方法による x のアルキル化、および同様の再結晶によって、高い鏡像体過剰率のキラルエステル x i i i がもたらされる。反応式 A で説明したようなボロン酸カップリングによって、式 I V a の化合物がもたらされる。

【0088】

反応式 A



a) $R_{3a} R_{6a} C_6 H_3 B(OH)_2$ 、 $Pd(Ph_3P)_4$ 、トルエン／10% Na_2CO_3 b) $s-BuLi$ 、DMF／トルエン c) $NaBH_4$ ／MeOH d) 48% HBr 、還流 e) $PhC=NCH_2CO_2tBu$ 、キラル触媒、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチル-ペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン／THF f) i. 15%クエン酸 ii. $FmocCl$ 、 Na_2CO_3 ／THF- H_2O g) 再結晶 h) TFA

【0089】

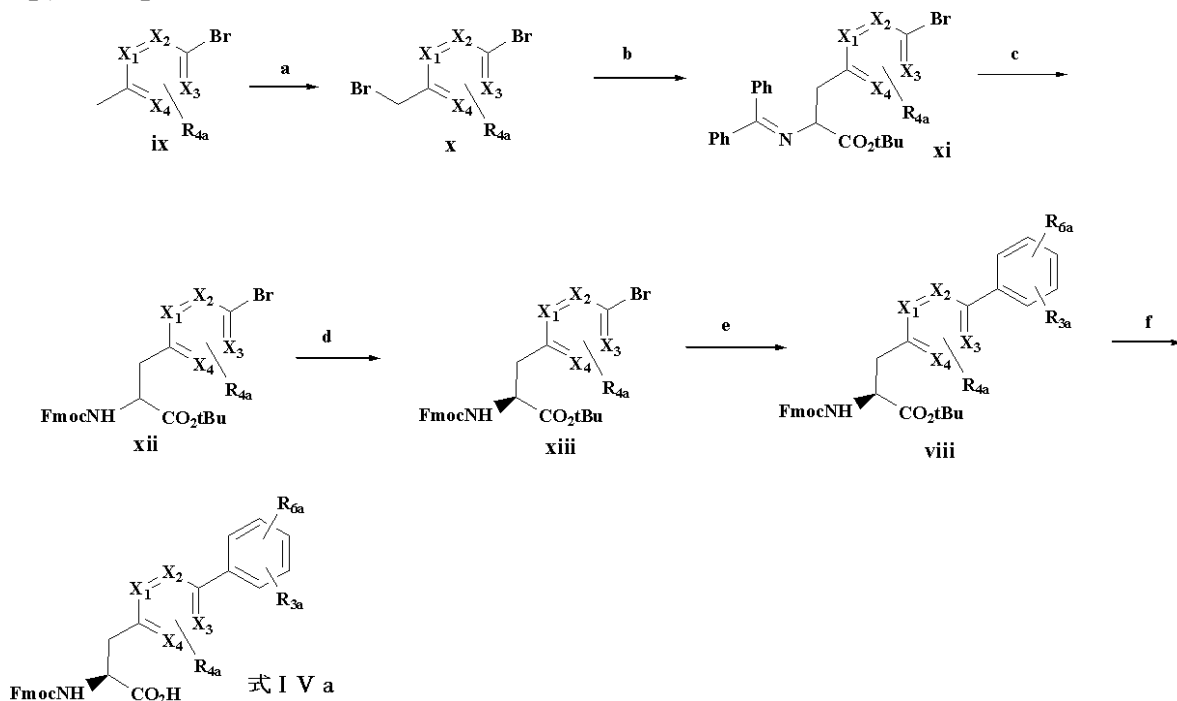
反応式 B

10

20

30

【化 19】



10

a) NBS、AIBN/CCl₄ b) PhC=NCH₂CO₂tBu、キラル触媒、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン/THF c) i. 15%クエン酸 ii. FmocCl、Na₂CO₃/THF-H₂O d) 再結晶 e) R_{3a}R_{6a}H₃B(OH)₂、Pd(Ph₃P)₄/トルエン-10%Na₂CO₃ f) TFA

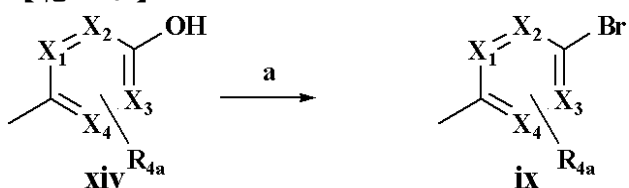
20

【0090】

化合物 ix は、オキシ臭化リンで処理することによってヒドロキシ複素環 xiv から調製することができる（反応式 C）。

反応式 C

【化 20】



a) NBS, AIBN/CCl₄

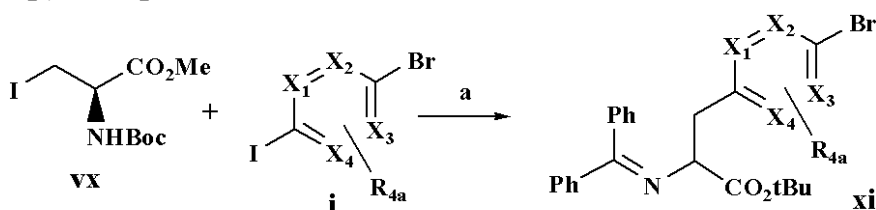
30

【0091】

中間体 ix の別の合成は、亜鉛-銅カップリングによって xv であるメチル-3-ヨードアラネートと i とを使用する（反応式 D）。

反応式 D

【化 21】



a) Zn-Cu(Ph₃P)₂PdCl₂、ベンゼン、DMA

40

【0092】

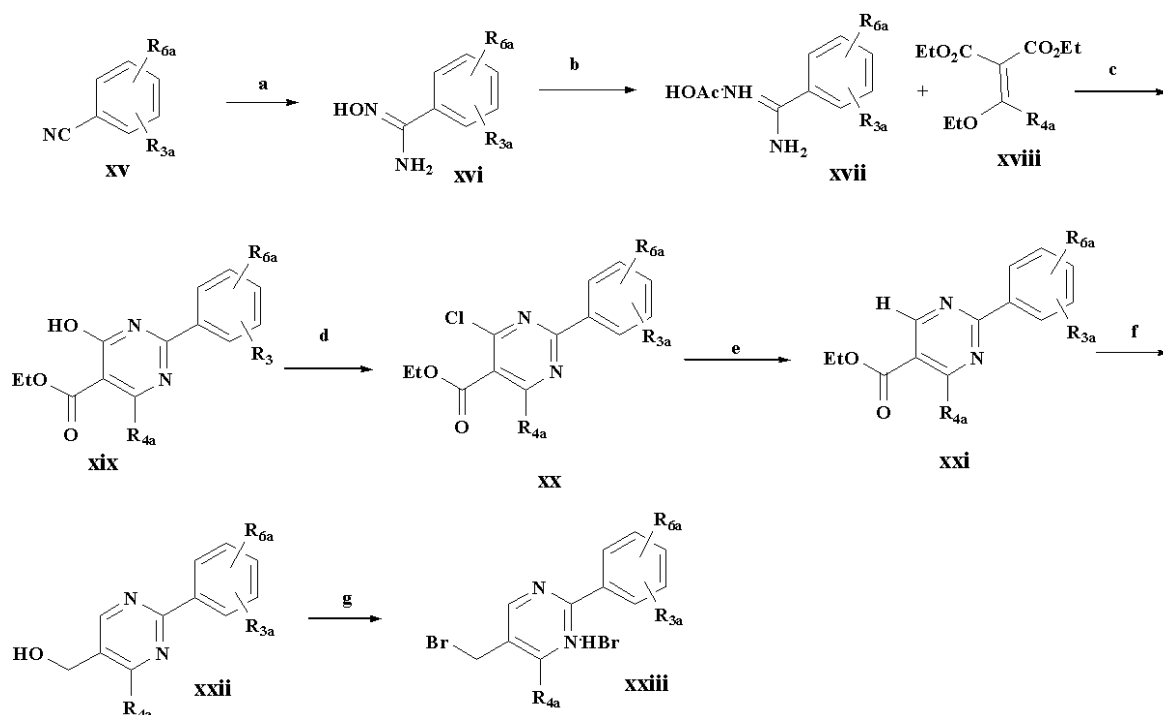
アリールピリミジニルメチルプロミド xxi (X₂、X₃=N、X₁、X₄=CR

50

4 a) は、アリールニトリル x v から調製することができる (反応式 E)。

反応式 E

【化 2 2】



10

20

【0093】

ヒドロキシピリミジン **xvi** は、ニトリルをヒドロキシルアミン塩酸塩で処理することによって **xv** から調製する。ピリミジン **xviii** は **xvi** の水素添加から生じる。 **xviii** のエノールメチレンマロネート (enol methylene malonate) **xviii** との縮合によって、ピリミジン **xix** が生じ、これはオキシ塩化リンによる塩素化によって **xx** が生じる。接触水素化を介する脱ハロゲン化によって **xxi** がもたらされ、DiBALによる還元によってアルコール **xxii** が生じる。アルコールをオキシ臭化リンで処理することによって、不安定な臭化物 **xxiii** が生じ、これは保護アミノ酸 **v** を生じさせるために、反応式 A におけるように即座に使用しなくてはならない。

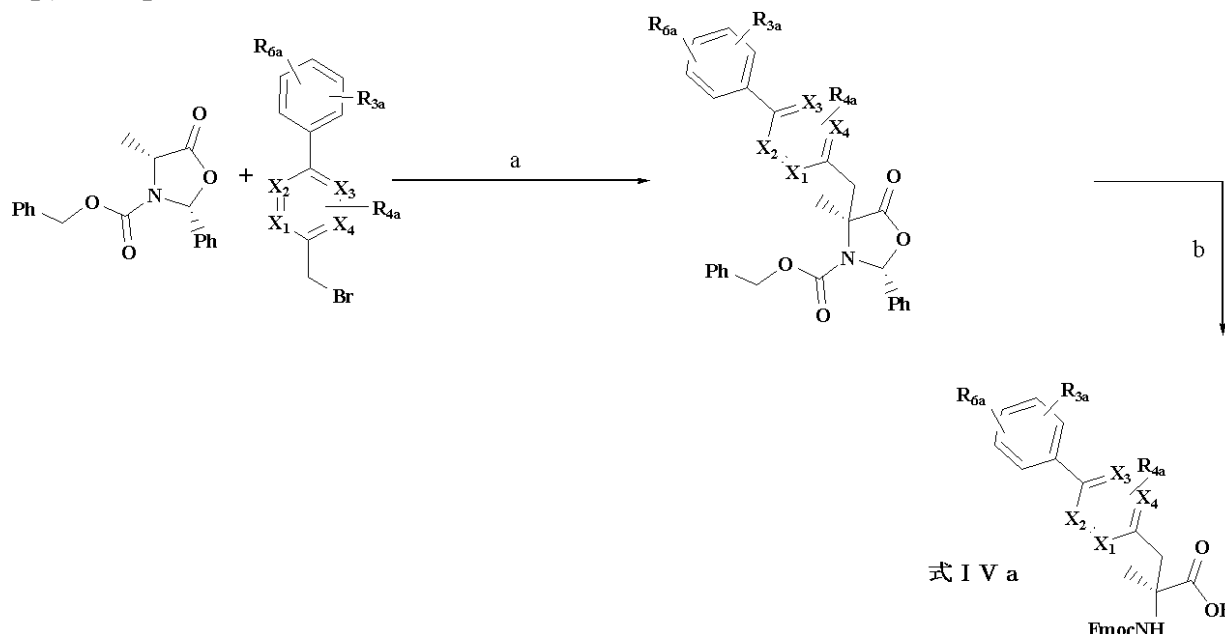
30

【0094】

式 IV a の化合物 ($R_7 = Me$) は、カバディアの方法 (J. Org. Chem. 66 1903 (2001)) によってオキサゾリジン **xxiv** から調製される (反応式 F)。したがって、ヘキサメチルジシラザンカリウムまたは他の強力な塩基を使用した **xxiv** の **v** によるアルキル化は、**xxv** をもたらす。 **xxv** の強酸加水分解とそれに続くアミンの保護 (Fmoc-Cl または Fmoc-OSu などによる) によって、式 IV a のタイプの化合物が生じる。

反応式 F

【化 2 3】



10

【0095】

以下の実施例は、本明細書中に記載しおよび特許請求する本発明の様々な方法および具体的な実施態様を例示する。当業者は、該実施例は本発明の範囲を限定するものではなく、むしろ当業者が本発明の実施態様を実行するために導くのに役立つと認識すべきである。別の実施態様が意図され、これは本発明の明細書および特許請求の範囲によって包含される。

20

【実施例】

【0096】

(実施例1)

ペプチドの同時固相ペプチド合成

MPS-396 ペプチド合成機で同時自動合成プロトコルを用いたペプチド鎖伸長の前に、バッチ式で下記の手動手順を用いて、Xaa₁₀位およびXaa₁₁位にアミノ酸を含有するジペプチジル樹脂を調製した。手動カップリングにおいて使用するN-α-Fmoc保護ビフェニルアラニンまたはフェニルヘテロアリールアラニン誘導体の合成を、上記の一般的実験および実施例10～19に記載する。

30

【0097】

いくつかの類似体を合成するのに十分な9-Fmoc-アミノキサンテン-3-イルオキシメリフィールド樹脂 (Sieber アミド樹脂、ローディング: 0.5～0.7 mmol/g) の量を、DMFによる洗浄 (4×10 mL/g、5分間) によって膨張させた。次いで、Fmoc基を、それぞれ5分および15分間、20%ピペリジンのDMF溶液 (10 mL/g) で2回処理することによって除去した。樹脂をDMF (4×10 mL/g) およびNMP (4×10 mL/g) で洗浄した。Fmoc-L-4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-OH (HCl塩) (1.1当量) (または式IVaで表される任意の他のアミノ酸) と、PyBOP (1.1当量) と、DIEA (3.3当量) とをNMPに溶かした0.5 M溶液を樹脂に加えた。次いで、樹脂を16～24時間振盪しボルテックスした。定性的ニンヒドリン試験を用いてカップリング完了をモニターした。樹脂を排出し、NMP (3×10 mL/g) およびDMF (3×10 mL/g) で洗浄し、10%無水酢酸のDCM (10 mL/g) 溶液で90分間処理した。DCM洗浄 (4×10 mL/g) 後に、DIC/HOAtが媒介する第2の手動カップリングサイクルを、20%ピペリジンのDMF溶液によるFmoc基の除去から開始し、カップリング工程において式IIによって示されたようなFmoc保護ビフェニルアラニン類似体を使用して次いで行った。この合成反応式によって、所望のFmoc保護ジペプチジル-S

40

50

i e b e r アミド樹脂が生成した。

【0098】

次いで、一連の設計した類似体合成に必要なこのようなジペプチジル樹脂を、下記の方法で1回の操作当たり96ペプチドまでのMPS自動合成において使用した。ジペプチジル樹脂を、リアクターのウェル毎に樹脂0.01~0.025mmol(20~50mg)に相当する容量で、Advanced Chemtech MPS396合成機の96ウェルリアクター中に、ジクロロメタン/DMF(60:40)中の懸濁液として添加した。リアクターを装置上に置き、排出した。次いで、ウェルをDMF(0.5~1.0mL、3×2min)で洗浄し、あらかじめ設定した配列合成表によって決定されているそれぞれのペプチド配列をアSEMBLするのに必要な数の自動カップリングサイクルを行った。

10

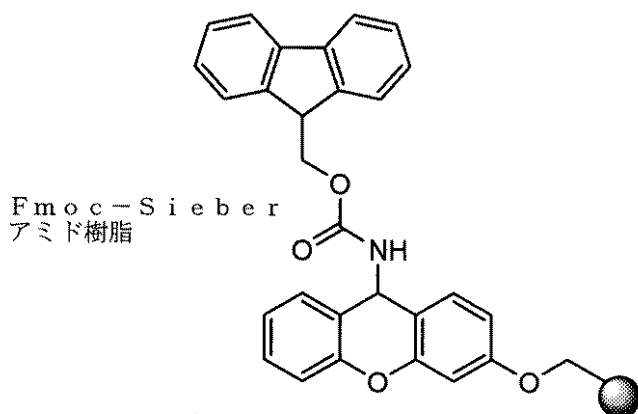
【0099】

96の化合物の典型的な0.025mmol/ウェルの同時合成に使用する詳細な段階的合成プロトコルを下記に説明する。このプロトコルは、個々の操作毎に12~96の範囲の類似体のアレイの同時合成に適用される。一般的な合成プロトコルを、反応式1に示す。

反応式1

G L P - 1 受容体モジュレーターペプチド類似体の自動合成

【化 2 4】



- 1) ピペリジン/DMF (Fmoc 除去)
- 2) 1. 1当量Fmoc-(S)-4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラ/PyBOP/DIEA/NMP (16時間)
- 3) (a) 工程1を繰り返す、(b) 2~4当量Fmoc-(S)-Bip(2'-Et-4'-OMe)/DIC/HOAt/NMP (16時間)
- 4) (a) 工程1を繰り返す、(b) 5当量Fmoc-Xaa9/DIC/HOAt (2時間)
- 5) Fmoc-Xaa8を使用して工程4を繰り返す
- 6) Fmoc-Xaa7を使用して工程4を繰り返す
- 7) (a) 工程1を繰り返す、(b) Xaa6/HOAt/DIC (6時間)
- 8) (a) 工程1を繰り返す、(b) 10当量Fmoc-Xaa5/HOAt/DIC (4時間)、(c) 10%Ac₂O/DCM (30分) (未反応アミンキャッピング工程)
- 9) 工程1を繰り返す、(b) 10当量Fmoc-Xaa4/HOAt/DIC (2時間)
- 10) Fmoc-Xaa3を使用して工程9を繰り返す
- 11) 工程1を繰り返す、(b) 5当量Fmoc-Xaa2/HOAt/DIC (16時間)
- 12) Fmoc-Xaa1/HOAt/DICを使用して工程11を繰り返す
- 13) (a) 工程1を繰り返す、(b) NMPおよびDCMで洗浄、(c) 減圧下で乾燥
- 14) TFA/水/トリイソプロピルシラン (2時間)
- 15) RP-HPLC精製

Xaa1-Xaa2-Xaa3-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11

【0100】

合成を開始する前に、下記の試薬溶液を調製し、必要に応じ装置上に置いた：1. 5 M (15%) ピペリジンのDMF溶液；0. 5 M DIEAのNMP溶液；NMP中の0. 36 M DIC；DMF中の1 M (10%) 無水酢酸。必要とされるFmoc保護アミノ酸を、HOAt/NMP 0. 36 Mに溶かした0. 36 M溶液として調製し、32位のアミノ酸ラック中の適当な位置に置いた。

【0101】

上記で調製したFmoc保護ジペプチジル樹脂を、DMF中の20%ピペリジンで処理(1. 0 mL；1×5分；1×15分)することによって脱保護した。次いで、樹脂をNMPで洗浄した(8×1. 0 mL)。

【0102】

次のアミノ酸(通常、Fmoc-Asp(OtBu)-OHまたは他のFmoc-アミノ酸、必要であれば適当なオルトゴナル保護を用いる)のカップリングは、全てのウェルに、適当なFmoc-アミノ酸(0. 075 mmol、3. 0当量)と、HCTU(0. 50

0.75 mmol、3.0 当量)と、DIEA (0.15 mmol、6.0 当量)とをNMP (1 mL)に溶かした溶液を手動操作により添加することによって行われた。カップリングを3時間進行させた。窒素圧 (3~5 psi) によるリアクター排出の後、ウェルをNMPで洗浄した (4×1.0 mL)。

【0103】

次のカップリングサイクルは、上記のようにFmoc基の除去で開始し、この位置で所望の配列置換によって必要とされるFmoc-Ser(tBu)-OHまたは異なるFmoc-アミノ酸のカップリングを伴った。Fmoc-Asp(OtBu)-OHのために説明したものと同一方法でカップリングが行われた。次のカップリング工程は同様に行われ、Fmoc-Thr(tBu)-OHまたは他の選択されたFmoc-アミノ酸のいずれかを、必要に応じてこの配列位置に組み込んだ。

10

【0104】

次のFmoc-アミノ酸 (例えば、Fmoc-α-メチル-Phe-OHまたはその類似体) は、下記によりカップリングした。通常の方法によるFmoc脱保護の後に、Fmoc-アミノ酸 (1~5 当量)、HOAt (1~5 当量) およびDIC (1~5 当量) を、NMP (1.0 mL) 中の溶液として手動操作で加え、カップリングを16~24時間継続させた。この場合は、カップリングは繰り返さなかった。通常のカップリング後の洗浄の後に、ペプチジル樹脂を本明細書に記載するように無水酢酸でキャッピングした。

【0105】

次のカップリング工程は、この位置での配列置換による必要に応じて、Fmoc-Thr(tBu)-OHまたは置換類似体を伴った。Fmoc-Thr(tBu)-OHまたは置換類似体の10当量を使用し、カップリングが16時間継続し、使用したカップリング試薬がNMP中のDIC/HOAtであることを除いては、Fmoc-Asp(OtBu)-OHおよびその類似体の最初のMPSカップリングのために説明したようにカップリングを行った。通常のカップリング後の洗浄の後に、ペプチジル樹脂を、DCM中の10%無水酢酸でキャッピングした (1×1 mL×60分)。

20

【0106】

Fmoc-Asp(OtBu)-OHのカップリングで説明したものと同一カップリングプロトコルを用い、次の3個のアミノ酸残基のために繰り返した。所望の11merペプチド類似体の配列アセンブリを完成させるために、上記の項に記載したFmoc-Thr(tBu)-OH残基として、Fmoc-His(Trt)-OHをカップリングした。特定の配列位置で必要とされる市販および非市販の非天然アミノ酸のカップリングのために、6位 (Xaa₆) の新規なアミノ酸のために上記したものと同様の1回のカップリングプロトコルを使用した。

30

【0107】

最後に、Fmoc基を上記のようにDMF中の20%ピペリジンで除去し、ペプチジル樹脂をDMF (4×1.0 mL) およびDCM (4×1.0 mL) で洗浄した。次いで、10~15分間定圧の窒素ガス (5 psi) をかけることにより、これらをリアクターブロック上で乾燥した。

【0108】

40

切断/脱保護

下記のようにTFA切断混合物で処理することによって、所望のペプチドをそのそれぞれのペプチジル樹脂から切断/脱保護した。TFA/DCM/トリイソプロピルシラン (70:28:2) (1.0 mL) の溶液を、リアクターブロック中の各ウェルに加え、次いで10分間ボルテックスした。これをさらに2回繰り返し、ウェルからのTFA溶液を、リアクターの底にある対応する96-バイアルブロック中に配置されている風袋計量済のバイアル中に陽圧によって回収した。バイアルにふたをして、さらに90分間穏やかにボルテックスした。バイアルのふたを取って、Speed Vac (商標) (Savant) 中で約0.2 mLの容量に濃縮した。次いで、ジイソプロピルエーテル (3 mL) を加えることにより粗ペプチドを沈殿させ、短時間ボルテックスした。沈殿物を遠心分

50

離によりペレット化し、上清をデカントした。バイアルをSpeed Vac (商標) (Savant) 内で乾燥し、通常 $>100\%$ の収率(20~40mg)で粗ペプチドを得た。粗ペプチドを、下記の通り分取HPLCによる精製のために0.6%水酸化アンモニウム2mL中に直接溶解した。

【0109】

粗ペプチドの分取HPLCによる精製

Waters Model 4000またはShimadzu Model LC-8A液体クロマトグラフで分取HPLCを行った。粗ペプチドの各溶液を、YMC S50DS(20×100mm)カラム中に注入し、両方とも0.1%TFAで緩衝した水中のMeCNの直線グラジエントを用いて溶出した。使用した典型的なグラジエントは、15分に亘る0.1%TFA/水中の20%~50%の0.1%TFA/MeCNであり、14mL/分の流量で、流出液を220nmでUV検出することを伴った。溶出した所望の生成物は、通常10~11分後に不純物からよく分離し、フラクションコレクター上で1つの10~15mL画分で通常回収した。所望のペプチドを、HPLC画分の凍結乾燥によってアモルファスの白色粉末として得た。

【0110】

精製ペプチドのHPLC分析

上記のように分取HPLCによる精製後、各ペプチドを分析用RP-HPLCによって、SC10Aシステムコントローラー、SIL-10A自動注入装置、SPD10AVもしくはSPD-M6A UV/VIS検出器、またはSPD-M10Aダイオードアレイ検出器で構成されるShimadzu LC-10ADあるいはLC-10AT分析用HPLCシステムで分析した。YMC ODS S3(4.6×50mm)カラムを使用し、下記のグラジエントの1つを用いて溶出を行った。8分に亘り10~70%B/A、2.5mL/分(方法A)。8分に亘り5~80%B/A、2.5mL/分(方法B)。8分に亘り5~70%B/A、2.5mL/分(方法C)。8分に亘り25~75%B/A、2.5mL/分(方法D)。8分に亘り20~75%B/A、2.5mL/分(方法E)。8分に亘り15~70%B/A、2.5mL/分(方法F)。8分に亘り10~90%B/A、2.5mL/分(方法G)。8分に亘り20~65%B/A、2.5mL/分(方法H)。8分に亘り5~90%B/A、2.0mL/分(方法I)。8分に亘り5~90%B/A、2.5mL/分(方法J)。8分に亘り20~80%B/A、2.5mL/分(方法K)。8分に亘り10~100%B/A、2.5mL/分(方法L)。8分に亘り10~75%B/A、2.5mL/分(方法M)。移動相A:0.1%TFA/水、移動相B:0.1%TFA/アセトニトリル。純度は典型的には $>90\%$ であった。

【0111】

質量分析法による特性決定

各ペプチドをエレクトロスプレー質量分析法(ES-MS)によって、フローインジェクションまたはLC/MSモードで特性決定した。Finnigan SSQ7000シングル4重極質量分析計(ThermoFinnigan, San Jose, CA)を全ての分析において、正イオンおよび負イオンエレクトロスプレーモードで使用した。1.0秒のスキャン時間で、300~2200amu質量範囲に亘って完全なスキャンデータを得た。4重極は、単位分割で操作した。フローインジェクション分析のために、質量分析計をWaters 616HPLCポンプ(Waters Corp. 社製、Milford, MA)に接続し、HTS PALオートサンプラー(CTC Analytics, Zwingen, Switzerland)を備えた。0.1%水酸化アンモニウムと共に50:50水:アセトニトリルを含有する移動相に、試料を注入した。分析のための流量は、0.42mL/分であり、注入容量は6μlであった。ThermoSeparations Constametric 3500液体クロマトグラフ(ThermoSeparation Products, San Jose, CA)およびHTS PALオートサンプラーを、LC/MS分析のために使用した。Luna C₁₈、5ミ

クロンカラム (2×30 mm) (Phenomenex 社製、Torrance、CA) を用いて、クロマトグラフ分離を行った。分析のための流量は、1.0 mL/分であり、エレクトロスプレーインターフェースへの流量が400 μl/分となるようにカラム流出液を分離した。4分に亘る0%~100% B/Aの直線グラジエントを行い、移動相Aは98:2水:アセトニトリルおよび酢酸アンモニウム10 mM、ならびに移動相Bは10:90水:アセトニトリルおよび酢酸アンモニウム10 mMであった。UV反応を220 nmでモニターした。200 μlの50:50 H₂O:MeCN (0.05% TFA) に試料を溶解した。注入容量は5 μlであった。

【0112】

全ての場合において、実験的に測定した分子量は、計算したモノアイソトピック分子量の0.5ダルトン以内であった。

【0113】

(実施例2)

A. N-アシル化ペプチド類似体合成の基本手順 (反応式2)

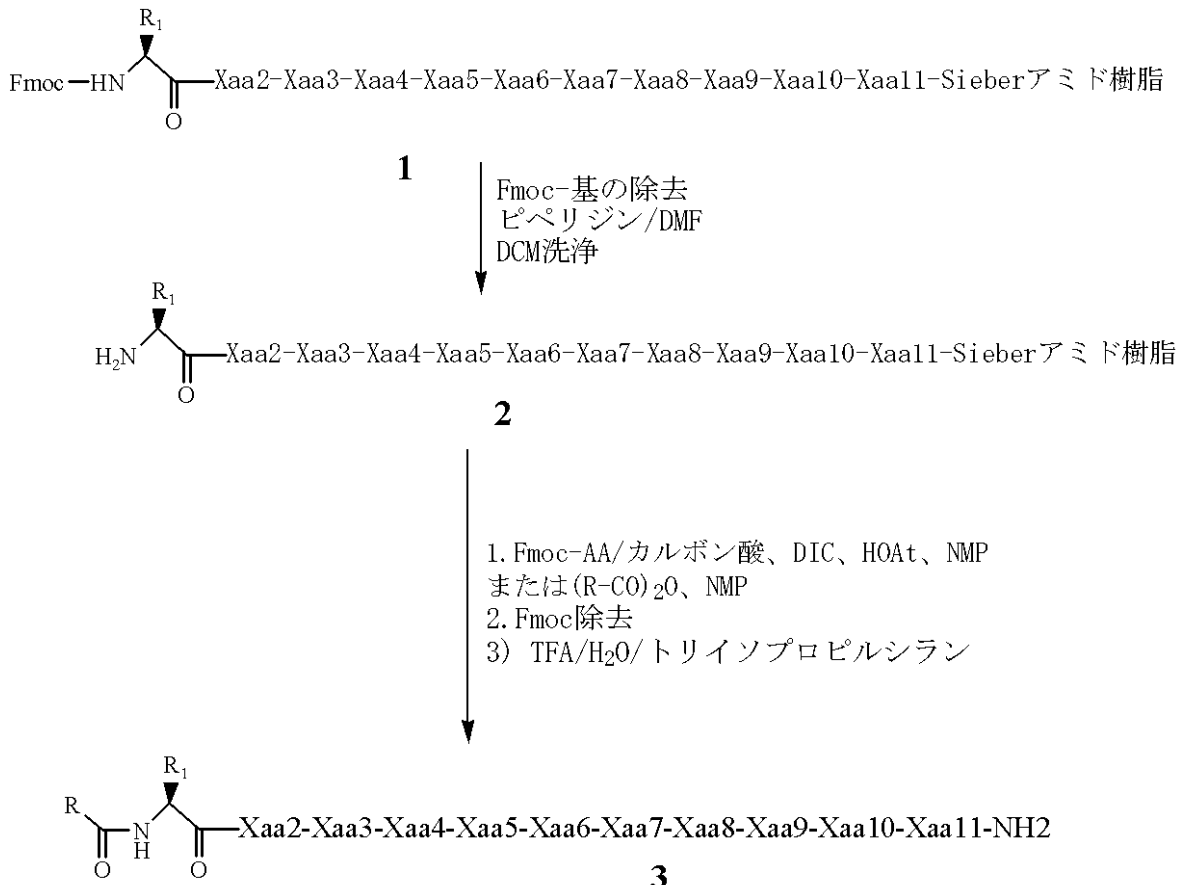
N-アシル化ペプチド類似体の合成を、反応式2に示すように本明細書に記載するように調製した11mer保護ペプチジル樹脂中間体(1)(0.015 mmol)から開始した。本明細書に記載する手順を使用してFmoc基を除去し、本明細書に記載されている一般的な方法で説明するカップリングプロトコルを用いて、得られた樹脂中間体2を、適切なFmoc保護アミノ酸またはカルボン酸とカップリングさせた。適当な無水物が利用できる場合は、NMP中の無水物5当量を使用してN-アシル化を行った。本明細書に記載する一般的な方法によって、得られたN-アシル化11mer類似体(3)を切断/脱保護し、分取HPLCにより精製した。

【0114】

反応式2

残基#1置換/誘導体化ペプチド類似体の合成

【化25】



【0115】

B. ペプチド類似体のN-カルバメート誘導体合成の基本手順

ペプチド類似体のN-カルバメート誘導体の合成は、本明細書に記載のように調製された保護ペプチジル樹脂中間体(1)(0.015mmol)から開始することができる。本明細書に記載する手順を使用してFmoc基を除去し、得られた樹脂中間体2を、第三級アミンなどの適当な塩基の存在下で適切なクロロギ酸アルキル/アリアルと反応させ、あるいはジカーボネートまたは活性カーボネート(p-ニトロフェニルまたはフェニルまたはヒドロキシスクシンイミジルカーボネートなど)と反応させる。

【0116】

C. ペプチド類似体のN-尿素誘導体合成の基本手順

ペプチド類似体(例えば、11mer)のN-尿素誘導体の合成は、本明細書に記載のように調製された保護ペプチジル樹脂中間体(1)(0.025mmol)から開始することができる。本明細書に記載する手順を使用してFmoc基を除去し、得られた樹脂中間体2を、例えば、K. BurgessらによるJ. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 1556~1564に記載の通り調製された適切なイソシアネートと反応させることができる。あるいは、樹脂中間体2は、適切なカルバモイルクロリドと反応させることができる。同様に、10merペプチド類似体のN-尿素誘導体は、保護10merペプチジル樹脂中間体から開始し、Fmoc除去、得られたペプチジル樹脂中間体と適切なイソシアネートまたはカルバモイルクロリドとの反応によって調製することができる。

10

【0117】

20

D. ペプチド類似体のN-スルホンアミド合成の基本手順

ペプチド類似体(例えば、11mer)のN-スルホンアミドの合成は、本明細書に記載のように調製された保護ペプチジル樹脂中間体(1)(0.025mmol)から開始することができる。本明細書に記載する手順を使用してFmoc基を除去し、得られた樹脂中間体2を適切なスルホニルクロリドと反応させることができる。同様に、10merペプチド類似体のN-スルホンアミドは、保護10merペプチジル樹脂中間体から開始して、Fmoc除去、得られたペプチジル樹脂中間体と適切なスルホニルクロリドとの反応によって調製することができる。

【0118】

30

E. ペプチド類似体のN-スルファミド誘導体合成の基本手順

ペプチド類似体(例えば、11mer)のN-スルホニル尿素誘導体の合成は、本明細書に記載のように調製されたペプチジル樹脂中間体(1)(0.025mmol)から開始することができる。本明細書に記載する手順を使用してFmoc基を除去し、得られた樹脂中間体2を適切なスルファモイルクロリド $R_4R_5N-SO_2-Cl$ と反応させ、スルファミド中間体を得る(例えば、P. DavernらのJ. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1994(2), 381~387を参照されたい)。同様に、10merペプチド類似体のN-スルファミド誘導体は、保護10merペプチジル樹脂中間体から開始して、Fmocの除去、得られたペプチジル樹脂中間体と適切なスルファモイルクロリド $R_4R_5N-SO_2-Cl$ との反応によって調製することができる。

40

【0119】

(実施例3)

Applied Biosystems Model 433Aペプチド合成機を使用したペプチド類似体の固相合成

下記は、グレードアップしたApplied Biosystems Model 433Aペプチド合成機を使用した、典型的なペプチド類似体の固相合成のための概要である。合成機のグレードアップしたハードウェアおよびソフトウェアによって、カップリングのフィードバック制御を伴うFmoc脱保護工程の伝導率モニタリングが可能となった。このプロトコルは、0.05~1.0mmolの合成スケール範囲を可能にした。

【0120】

50

2種類の非天然C末端アミノ酸の取込みは、ペプチド類似体の同時合成と関連して上記で説明した。このようなFmoc保護ジペプチジル樹脂を、このABI合成で使用した。Fmoc保護ジペプチジル樹脂(0.1 mmol)を、装置上の適当な大きさの容器に入れ、NMPで6回洗浄し、22%ピペリジン/NMPによる2回の処理(それぞれ2分および8分)によって脱保護した。モニタリングオプションの条件が満足されるまで、1回または2回のさらなるモニターされている脱保護工程を行った(最後2回の伝導率に基づいた脱保護ピーク間の差異が10%未満)。脱保護の総時間は10~12分であった。脱保護されたジペプチジル樹脂を、NMPで6回洗浄し、次いで次のアミノ酸とカップリングさせた。この手順を、次の工程において使用する例によって例示する。

【0121】

したがって、Fmoc-Asp(OtBu)-OHを、下記の方法を用いて次にカップリングさせた。Fmoc-Asp(OtBu)-OH(1 mmol、10当量)を、NMP 2 mLで溶解し、DMF(2.2 mL)中のHBTU/HOBt 0.45 MとDIEA/NMP 2 M(1 mL)とをそれに続いて添加することによって活性化させた。次いで、活性化Fmoc保護アミノ酸の溶液を、反応容器に移し、脱保護工程からのフィードバックに応じてカップリングを30~60分間進行させた。次いで、樹脂をNMPで6回洗浄し、所望の配列のアセンブリを完成するために、上記のように8回のさらなる脱保護/カップリングサイクルを行った。続いて使用されたFmoc-アミノ酸は、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc- α -メチル-Phe(2-フルオロ)-OHまたはその類似体、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-Glu(OtBu)-OH、Fmoc-Aib-OHおよびFmoc-His(Trt)-OHであった。最後に、Fmoc基を上記のようにNMP中の22%ピペリジンで除去し、ペプチジル樹脂をNMPおよびDCMで6回洗浄し、減圧下で乾燥した。

【0122】

あるいは、修飾したカップリングプロトコルを使用し、それに従ってFmoc保護アミノ酸(0.26 mmol)を、DMF(0.52 mL)中のHOAt 0.5 Mと、DIC(40 μ L)とを連続的に添加することによって活性化させ、これを手動操作で反応容器に移し、14~18時間カップリングさせた。

【0123】

切断/脱保護

所望のペプチドを、TFA/水/トリ-イソプロピルシラン(96:2:2)(3.0 mL)の溶液で2時間処理することによって、そのそれぞれのペプチジル樹脂から切断/脱保護した。この樹脂を濾過し、TFA(1.0 mL)ですすぎ、混合したTFA濾液をEt₂O 35 mLに加えた。得られた沈殿物を遠心分離によって回収し、最後に乾燥し粗ペプチド生成物232 mgを白色固体として得た。これを本明細書に記載する分取HPLCによって精製した。使用したグラジエントは、40分に亘る0.1%TFA/水中の15%~45%の0.1%TFA/MeCNであった。純粋な生成物を含有する画分をプールし凍結乾燥し、純粋な生成物28.4 mg(回収率18%)を得た。

【0124】

(実施例4)

式II~IVおよびIIa~IVaによって示されたXaa₁₀位およびXaa₁₁位のビフェニルアラニン類似体の合成

Xaa₁₀位およびXaa₁₁位残基が、式II~IVおよびIIa~IVaによって示された置換アミノ酸類似体(すなわちビフェニルアラニン類似体(Bip類似体)またはヘテロビフェニルアラニン類似体)によって示されるそれらの類似体のために、ペプチド鎖へのそれらの組込みを下記の2種類のアプローチのうちの1つによって行った。

【0125】

アプローチA: 固相鈴木縮合

アプローチAにおいて、固相鈴木縮合を行い、標的ペプチドを得るためにその後の固相

10

20

30

40

50

ペプチド合成を行うのに適切な方法で必要とされる修飾ビフェニルアラニンまたはヘテロビフェニルアラニン残基を調製した。標的ペプチドにおける Xaa_{11} 位のアミノ酸が、修飾ビフェニルアラニンまたはヘテロビフェニルアラニン残基によって示されている場合、これは反応式 3 に示すように調製された。Boc- α -アミノ保護基の除去後に、上記の項で説明したように複数のペプチド合成を用いて鎖伸長を続け、所望のペプチドまたはその誘導体を得た。修飾したビフェニルアラニンまたはヘテロビフェニルアラニン類似体が、標的ペプチドの Xaa_{10} 位にある場合は、必要とされるアミノ酸を、反応式 4 において示されるように固体担体上の適切なジペプチドを使用して調製した。

【0126】

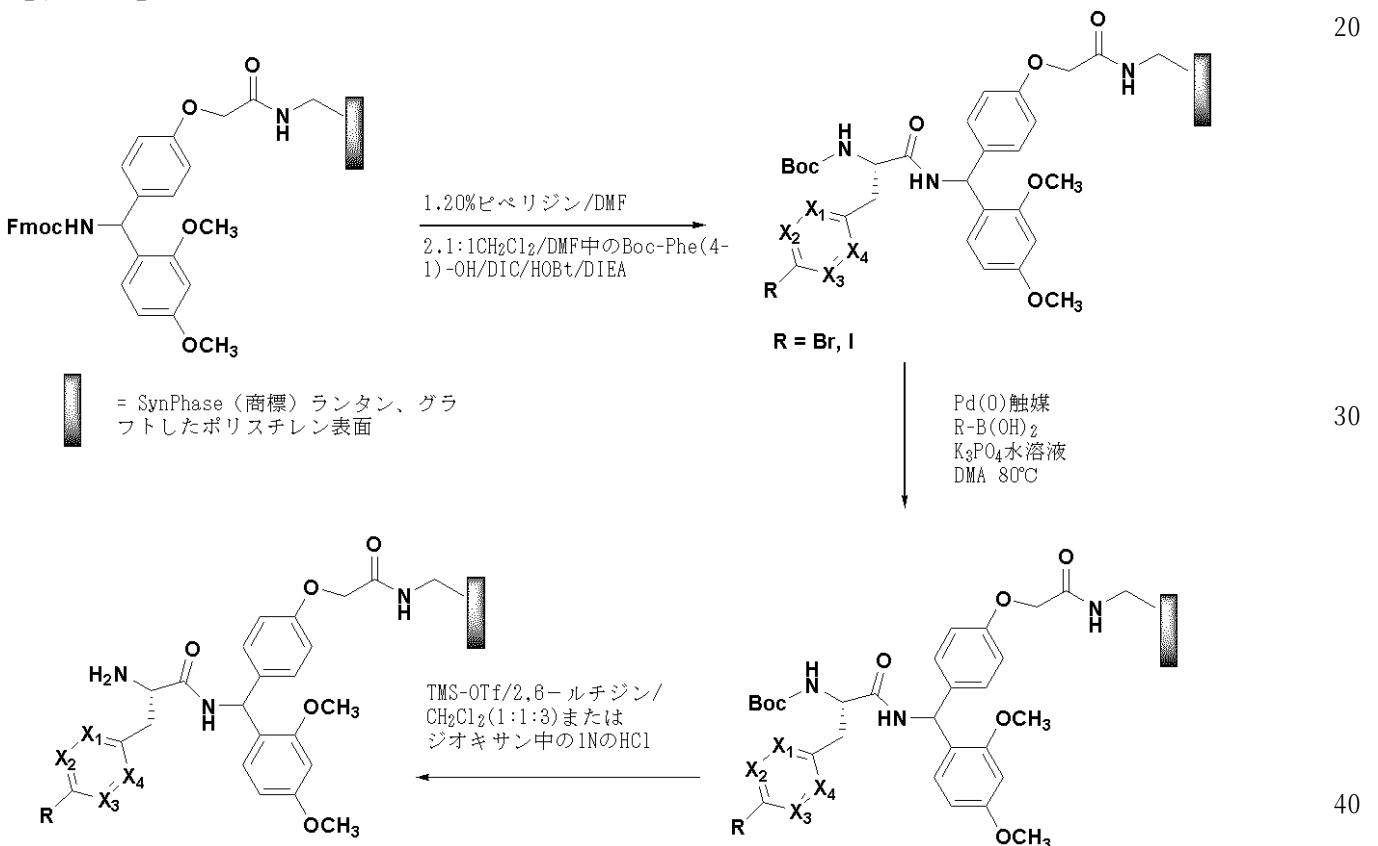
次いで、必要とされる修飾ビフェニルアラニンまたはヘテロビフェニルアラニン誘導体を含む得られたジペプチジルセグメントを用い、標的ペプチドまたはその誘導体の合成を行った。 Xaa_{10} 位および Xaa_{11} 位の両方が新規なビフェニルアラニンまたはヘテロビフェニルアラニン残基を必要とする場合は、反応式 6 (下記) に示すように 2 種類の順次の固相鈴木反応を行った。

Xaa_{11} 位で式 I I ~ I V および I I a ~ I V a によって示されたアミノ酸を含む SynPhase (商標) ランタンの調製のための一般手順 (鈴木カップリング)

【0127】

反応式 3

【化 2 6】



R-B(OH)₂=アリールまたはヘテロアリールボロン酸

【0128】

一般手順 A

クノル(Knorr)結合 (Boc-アミノ酸-樹脂) を介して、あるいはアミノ酸-クノル結合 (Boc-ジペプチド-樹脂) を介して直接結合している N- α -Boc-4-ヨロフェニルアラニン残基によって誘導体化された SynPhase (商標) ランタン (A シリーズ (0.075 mmol/ランタン)) または D シリーズ ((0.035 mmol/ランタン)、Mimotopes 社製) を、スクリーキャップ付きの 13 × 100 m

mガラス製培養管中に入れた。(下記の手順はDシリーズランタンのために使用した。同様の割合の反応剤をAシリーズランタンに関わる反応に使用した。)アリールーまたはヘテロアリールーボロン酸(0.140 mmol、4当量)を、N,N-ジメチルアセトアミド0.30 mlで溶解した。

【0129】

リン酸カリウム(0.280 mmol、8当量、2 M水溶液0.14 ml)、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)触媒4.0 mg(約10 mol%、0.0035 mmol)を含有するN,N-ジメチルアセトアミド溶液0.10 mlを、アリールーまたはヘテロアリールーボロン酸溶液に添加した。得られた混合物を窒素流で覆い、反応容器のふたを密封し、オービタルシェーカー上に置いている間80℃で17~20時間保った。Boc基切断前に、ランタンを3×1 mlのN,N-ジメチルアセトアミドおよび3×1 mlのジクロロメタン(最低3分/洗浄サイクル)で洗浄した(下記の一般手順を参照されたい)。

10

【0130】

一般手順 B

異なる触媒を用いる以外は、反応は一般手順Aのように行われた。この手順のために、使用した触媒はジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)であった。Dシリーズランタンスケールの反応のために、約10 mol%(0.0035 mol)の触媒を使用した。

20

【0131】

Boc基切断のための手順

方法 A

(下記の手順は、Dシリーズランタン(0.035 mmol/ランタン)に適用する。同様の適切に計量した手順をAシリーズランタン(0.075 mmol/ランタン)に使用した。)一般手順AまたはBにおいて説明したように調製したBoc保護ランタンを、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル、2,6-ルチジンおよびジクロロメタン(容量で1:1:3)からなる試薬溶液0.5 mlで処理した。各1時間の2回の穏やかに攪拌しながらの試薬処理後に、4×1.0 mlのジクロロメタン、3×1.0 mlのN,N-ジメチルホルムアミド、および3×1.0 mlのジクロロメタンで、樹脂を洗浄した。次いでランタンに、ペプチド合成配列中の次のアシル化(カップリング反応)を行った。

30

【0132】

方法 B

一般手順AまたはBにおいて説明したように調製したBoc保護ランタンを、無水1,4-ジオキサン中の1 NのHCl 0.5 mlで、穏やかに攪拌しながら室温で1時間処理した。ランタンを2×1.0 mlの1,4-ジオキサン、2×1.0 mlの10% N,N-ジイソプロピルエチルアミンのN,N-ジメチルアセトアミド溶液(vol:vol)、3×1.0 mlのN,N-ジメチルアセトアミド、および3×1.0 mlのジクロロメタンで洗浄し、次のアシル化(カップリング反応)工程が可能な状態である遊離アミノランタンを得た。

40

【0133】

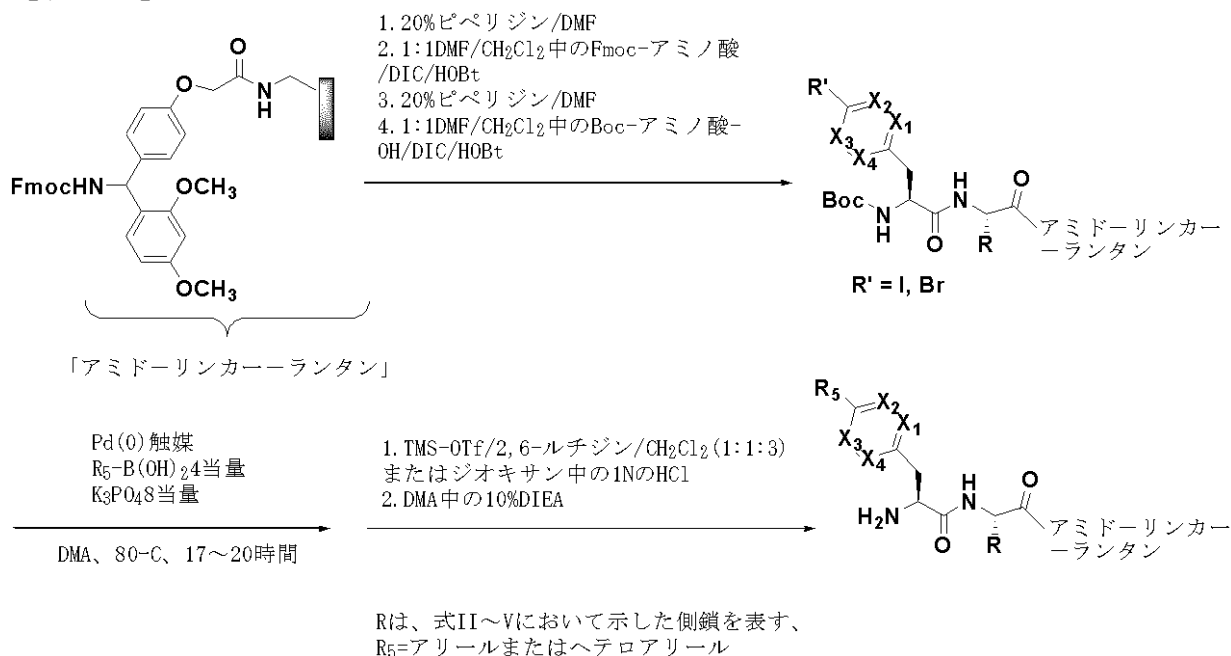
(実施例6)

Xaa₁₀位に修飾したビフェニルアラニン残基を含有するランタンの調製のための一般手順

鈴木カップリングのために上記(AまたはB)で説明した基本手順を用いて、反応式4に示す通りSynphase^(商標)ランタンに(Xaa₁₁位で)結合しているアミノ酸で開始して、Xaa₁₀位に修飾Pheを含有する必要とされるジペプチジルランタンを得た。

【0134】

【化 27】



10

【0135】

(実施例7)

20

Xaa₁₀位およびXaa₁₁位の両方において式II~IVおよびIIa~IVaにより示されるアミノ酸を含有するランタンを調製するための基本手順

Xaa₁₁位が修飾された類似体のために上記で説明した手順（反応式1）を使用し、鈴木カップリング手順を2回連続して行うことにより、下記の反応式6で例示するように、Xaa₁₀位およびXaa₁₁位の両方において修飾フェニルアラニン残基を含有するジペプチジルランタンが生成した。

【0136】

(実施例8)

30

SynPhase（商標）ランタン上でのアシル化／ペプチド伸長のための基本手順
 Fmoc脱保護のための手順

DシリーズのSynPhase（商標）ランタン（0.035mmol／ランタンローディング）を、8:2N, N-ジメチルホルムアミド／ピペリジン（vol:vol）0.5mlに加えた。穏やかな攪拌を行った。1時間後に、ランタンを3×1.0mlのN, N-ジメチルホルムアミドおよび3×1.0mlのジクロロメタンで洗浄し、ランタンに少なくとも3分の浸漬／洗浄を行った。

【0137】

アシル化／アミノ酸カップリングのための手順（反応式5）

40

側鎖およびα-アミン保護アミノ酸（0.105mmol）を、1:1N, N-ジメチルホルムアミド／ジクロロメタン0.5mlで溶解した。この溶液に、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール（0.105mmol）、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.315mmol）、およびN, N'-ジイソプロピルカルボジイミド（0.105mmol）を加えた。アミノ酸溶液を10分間静置し、その後α-アミン脱保護ペプチド（0.035mmol／ランタン）を含有するDシリーズランタンを、溶液に加えた。バイアルのふたを閉め、16~20時間穏やかに攪拌した。次いで、ランタンを3×1.0mlのN, N-ジメチルホルムアミドおよび3×1.0mlのジクロロメタンで洗浄し、ランタンに3~5分の浸漬／洗浄サイクルを行った。

【0138】

反応式5

R_{10} および R_{11} は、式 I I ~ I V および I I a ~ I V a において示される側鎖で表される。

反応式 6

方式 3

「アミドリンカー-ランタン」

3. 4. 1:1DMF/CH₂Cl₂中のBoc-Phe(4-1)
-OH/DIC/HIC/HOBt

DMA、80°C、17~20時間

R-B(OH)₂=アリール-またはヘテロアリールボロン酸

1. TMS-OTf/2, 6-ルチジン/ CH_2Cl_2 (1:1:3)
またはジオキサン中の1NのHCl
2. DMA中の10%DIEA

R₁₀およびR₁₁は、式II～IVおよびIIa～IVaにおいて示されるアミノ酸側鎖を表す。

(实施例 9)

フラグメント縮合を介するペプチド調製のための一般手順

アプローチ A において、実施例 7 において説明するように X a a₁₀ 位および X a a₁₁ 位において、式 I I ~ I V および I I a ~ I V a によって表される必要とされるアミノ酸を調製するために、固相鈴木縮合を行った。X a a₁₀ 位アミノ酸からの B o c α - ア

ミン保護基の除去後に、ジペプチドを担体から切断した。次いで、ジペプチドを、側鎖が完全に保護された9個のアミノ酸ペプチドにカップリングさせた（下を参照されたい）。それに続く側鎖の脱保護および精製によって、所望のペプチド生成物を得た。上記の手順の変形として、Xaa₁₀位およびXaa₁₁位のアミノ酸が組み込まれたジペプチドを、反応式10Bにおいて説明するように固体担体上にある間に、側鎖が完全に保護された9個のアミノ酸ペプチドにカップリングしてもよい。

【0141】

アプローチA：溶相フラグメント縮合

アプローチAにおいて、（実施例7において説明するように）固相鈴木縮合およびアシル化を行い、Synphase（商標）ランタンに結合し、N末端α-アミンがBoc保護またはFmoc保護された所望のジペプチドを調製した。ジペプチドを、酸性条件下でランタン担体から切断した。Boc保護N末端α-アミンの場合、酸性切断によって、反応式7に示されるように同時のα-アミンの脱保護をもたらし、これらを精製するか、あるいは直接フラグメントカップリング配列に組み込んだ。

【0142】

反応式8に示されるように、Fmoc保護N末端α-アミンを含有するジペプチドを、酸性条件下で切断し、N末端α-アミンを溶液中で脱保護した。これらのジペプチドを精製し、次いでフラグメントカップリング配列に組み込んだ。

【0143】

Synphase（商標）ランタンからのジペプチドの切断のための手順

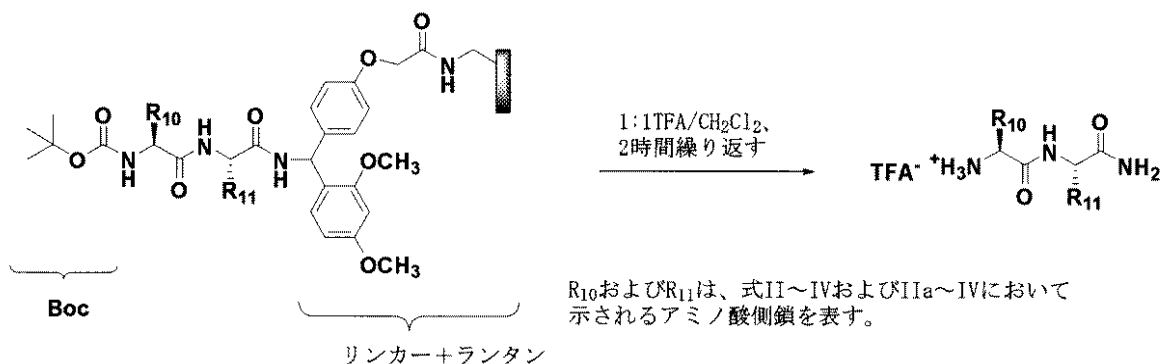
手順A（Boc保護ジペプチド、反応式7を参照されたい）

DシリーズSynphase（商標）ランタンを、1ドラムガラス製バイアル中に置いた。1：1トリフルオロ酢酸／ジクロロメタンの溶液（0.5mL）をバイアルに加えた。バイアルのふたをして、オービタルシェーカー（100rpm）上で2時間穏やかに攪拌した。切断溶液を新しいバイアルに移し、さらなる1：1トリフルオロ酢酸／ジクロロメタン0.5mLをランタンに加えた。再びバイアルのふたをして、オービタルシェーカー（100rpm）上で2時間穏やかに攪拌した。第2の切断溶液を第1の溶液に加え、ランタンをジクロロメタンですすいだ。リンス液を切断溶液に加え、溶媒を蒸発し、α-アミンのTFA塩としてジペプチドを得た。

【0144】

反応式7

【化30】



【0145】

手順B（Fmoc保護ジペプチド、反応式8を参照されたい）

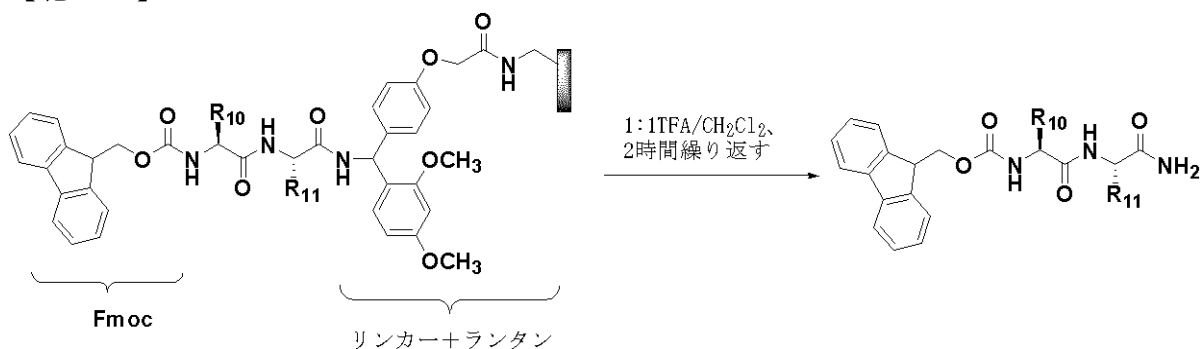
上記の手順Aにおけるように、Fmoc保護ジペプチドをSynphase（商標）ランタンから切断した。ランタンをジクロロメタンですすいで、混合したリンス液／切断溶液から溶媒を蒸発した。（1ドラムバイアル中の）得られた残渣に、8：2ジメチルホルムアミド／ピペリジン（vol：vol）0.40mLを加えた。バイアルにふたをして、45分間反応させた。残りの溶媒を蒸発し、得られた生成物をC-18カラムおよび

CH₃CN/H₂O/TFA溶媒系を使用してHPLCによって精製し、(溶媒蒸発後に)
α-アミンのTFA塩としてジペプチドを得た。

【0146】

反応式 8

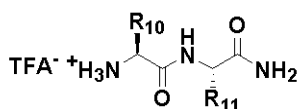
【化31】



10

R₁₀およびR₁₁は、式II～IVおよびIIa～IVaにおいて
示されているアミノ酸側鎖を表す。

1. 8:2DMF/ピペリジン
2. CH₃CN/H₂O/TFA溶媒系中の
HPCL精製



20

【0147】

側鎖保護 9mer ペプチド C 末端カルボン酸の固相合成のための手順 (反応式 9A)

Fmoc-(L)-Ser(tBu)-OH (5 当量) と、0.5 M の HOAt / DMF (5 当量) と、DIC (5 当量) とを NMP に溶かした溶液 (5 mL) を、(L)-Asp(OtBu)-2-クロロトリチル樹脂 (3.0 g、2.16 mmol) と共に室温で 18 時間ボルテックスした。NMP による数回の洗浄後、1.5 M のピペリジン / DMF で 2 回処理 (5 分および 10 分) することによって Fmoc 基を除去した。これらのカップリングおよび脱保護工程を 7 回繰り返し、所望の配列をアSEMBルしたが、それらのカップリングのために 1.1 当量および 1.5 当量の Fmoc-α-Me-Phe(2-R-6-R'')-OH および Boc-(L)-His(Trt)-OH をそれぞれ使用し、HATU / HOAt および DIEA (4 当量) を、Fmoc-Thr(tBu)-OH を (S)-α-Me-Phe(2-R-6-R'')-ペプチジル樹脂にカップリングするために使用した。

30

【0148】

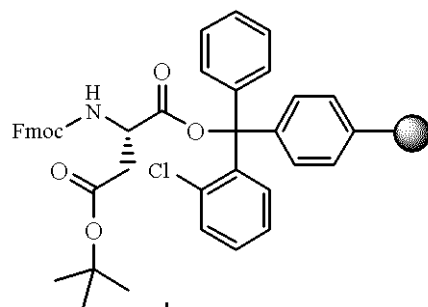
アSEMBリ完成と共に、ペプチジル樹脂を DCM で洗浄し、次いで、DCM / AcOH / TFE (8:1:1、v:v:v) で室温にて 1 時間処理することによって、保護 9mer ペプチド C 末端カルボン酸を樹脂から切り出した。樹脂を濾過し、濾液が乾燥するまで蒸発し、AcCN / 水 (2:1) に再溶解し凍結乾燥し (2 回)、81% 純粋な生成物 2.777 g を得て、さらなる精製をせずにこれをそれに続くフラグメントカップリング工程に使用した。

40

【0149】

反応式 9A

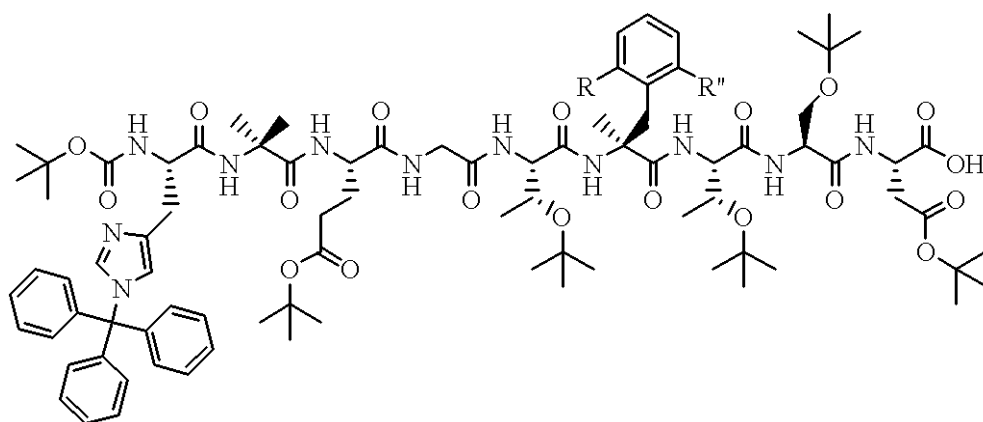
【化 3 2】



- i) ピペリジン/DMF (Fmoc除去)
- ii) Fmoc-AA/DIC/HOAt/NMP/DMF (4~5当量)
- iii) 上記の工程を2回繰り返し、Fmoc-AAを必要に応じて変化させる
- iv) ピペリジン/DMF
- v) Fmoc-(S)- α -Me-Phe(2-R-6-R'')-OH、DIC/HOAt/NMP/DMF (1.1当量)
- vi) ピペリジン/DMF
- vii) Fmoc-Thr(tBu)-OH/HATU/DIEA/HOAt/NMP/DMF (4当量)
- viii) ピペリジン/DMF
- ix) Fmoc-Gly-OH/DIC/HOAt/NMP/DMF (4当量)
- x) 工程viii~ixを2回繰り返し、Fmoc-AAを必要に応じて変える
- xi) Boc-His(Trt)-OH/DIC/HOAt/NMP/DMF (1.5当量)
- xii) DCM/HOAc/TFE (8:1:1、v:v:v)
- vi) Speed-vac/凍結乾燥

10

20



30

【0150】

側鎖保護N-メトキシカルボニル 9mer ペプチドC末端カルボン酸の固相合成のための手順 (反応式 9B)

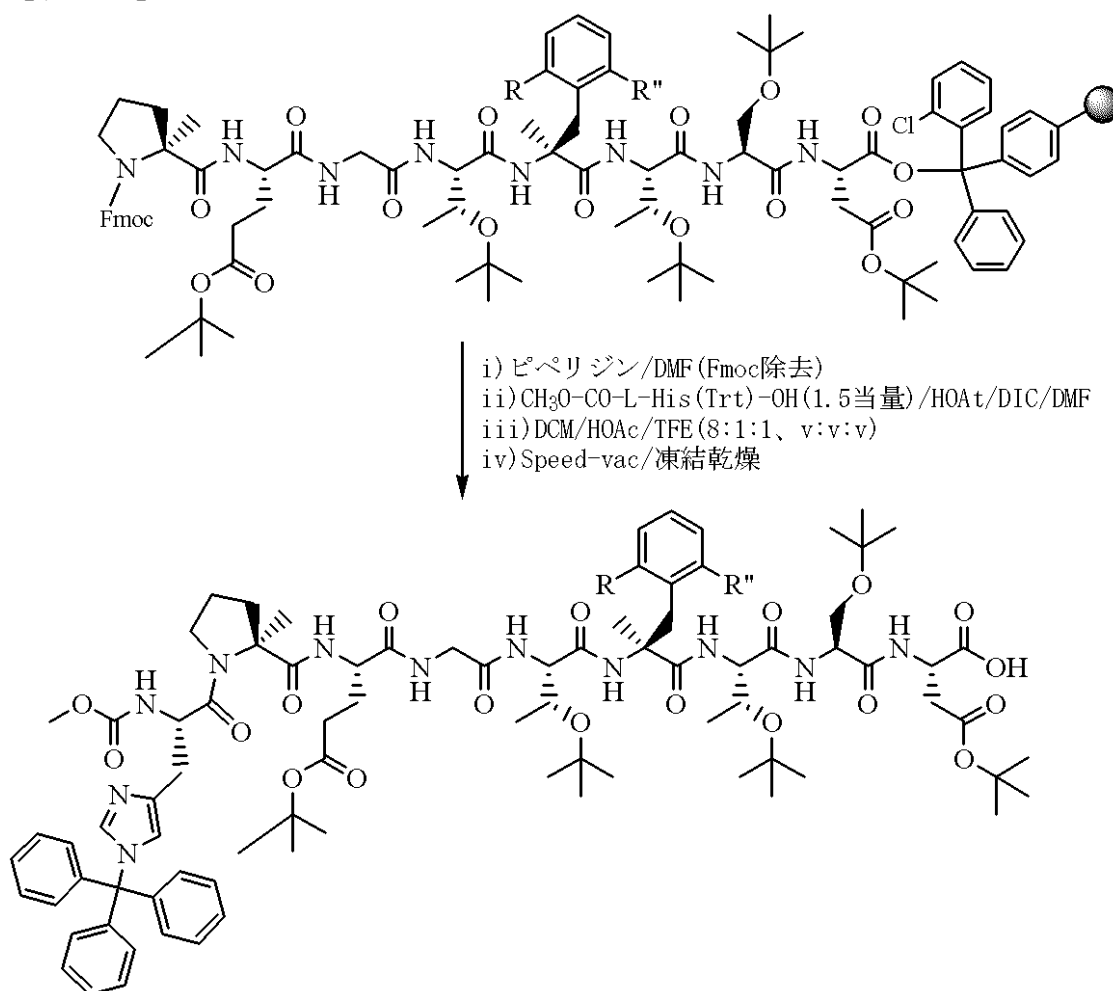
N-Fmoc 側鎖保護 8mer ペプチジル- (o-Cl) -トリチル樹脂 (3.5 mmol) を上記のように調製した (反応式 9A)。Fmoc 除去および DMF 洗浄の後に、ペプチジル-樹脂 (3.5 mmol) を、DMF (9.8 mL、5.33 mmol) 中の HOAt 0.546 M 中の N- α -メチルオキシカルボニル-N-イモトリチル-L-ヒスチジン (2.4 g、5.33 mmol) で処理し、その後 DMF (10 mL) および DIC (0.633 mL、5.33 mmol) を加えた。72 時間攪拌した後、N-誘導体 9mer ペプチジル-樹脂を DMF (4 × 50 mL) および DCM (2 × 50 mL) で洗浄し、保護 9mer ペプチドC末端カルボン酸を、室温で3時間の DCM/AcOH/TFE (8:1:1、v:v:v) で処理することによって樹脂から切り出した。樹脂を濾過し、濾液を乾燥するまで蒸発し、AcCN/水 (1:1.4) に再溶解し、凍結乾燥し (2回)、71% 純粋な生成物 4.05 g を得て、さらなる精製をせずにこれをそれに続くフラグメントカップリング工程に使用した。

40

【0151】

反応式 9B

【化 3 3】



10

20

【0152】

溶相フラグメントカップリング反応のための手順

これらの反応は、1ドラムバイアル中の単一の化合物フォーマット中と、2ml 96ウェルプレート中の化合物の並行配列中との両方で行った。(反応式10に示す)以下の説明は、単一の化合物の場合に適用するが、96ウェルプレート中で行われる反応においても完全に同様である。

30

【0153】

ジペプチドのTFA塩(0.01mmol)を、1.5mlガラスバイアル中に0.5% N,N-ジイソプロピルエチルアミンを含有するTHF 0.25mlに溶解した。マクロ孔質カーボネート樹脂(MP-カーボネート、0.03mmol、Argonaut Technologies社製)を、バイアルに加えた。バイアルにふたをして、室温で2時間攪拌した。溶液を濾過し、過剰な溶媒を蒸発によって除去した。

【0154】

側鎖保護9merペプチドC末端カルボン酸(0.008mmol)およびN-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT、0.008mmol)を含有する9:1クロロホルム/N,N-ジメチルホルムアミドの溶液0.15mlを、ジペプチドアミンを含有するバイアルに加えた。ジイソプロピルカルボジイミド(DIC、0.08mmol)を、9:1クロロホルム/N,N-ジメチルホルムアミド0.05mlの溶液に加えた。バイアルにふたをして、反応物をオービタルシェーカー上で室温にて16時間攪拌した。残りの溶媒をバイアルから蒸発させた。

40

【0155】

11merペプチド側鎖およびN末端α-アミンを、97.5:2.5トリフルオロ酢酸/トリイソプロピルシラン(TFA/TIS)0.40mlによって1時間に亘り脱

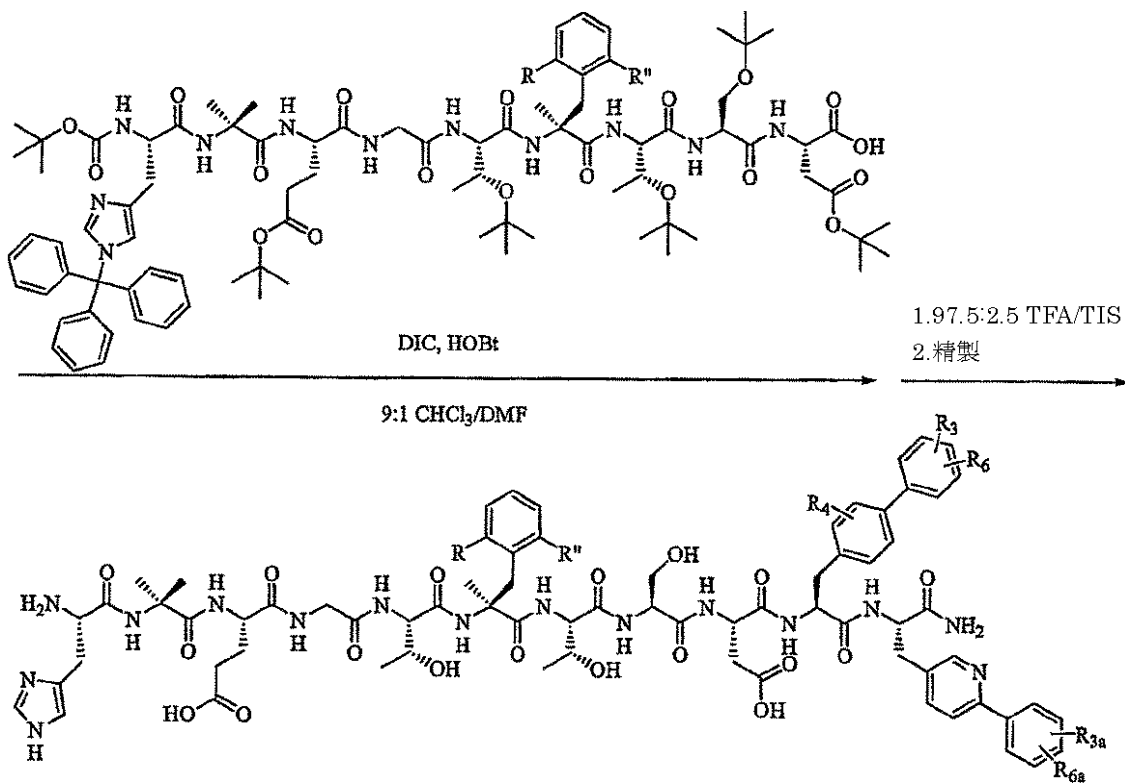
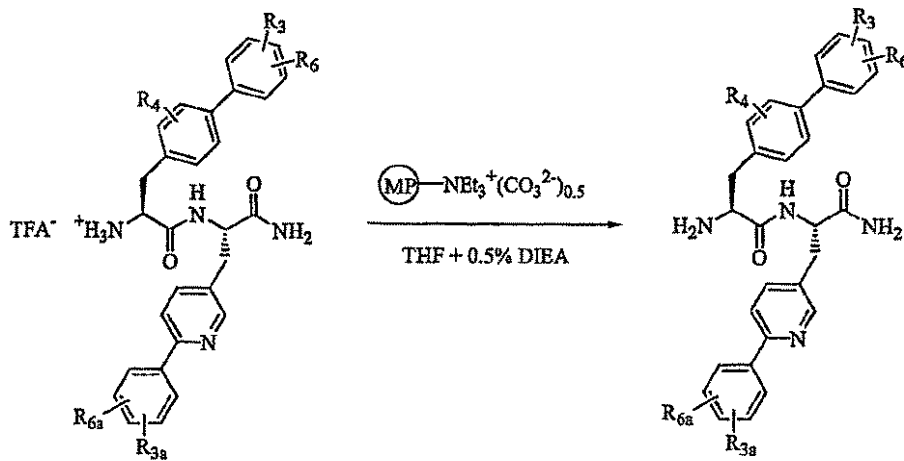
50

保護した。残りの溶媒を蒸発させ、次いで 1 l m e r ペプチド生成物を、 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 溶媒系を使用し、所望の生成物塊の検出による流出液の回収を開始させて、HPLC によって精製した。

【0156】

反応式 10 A

【化 34】



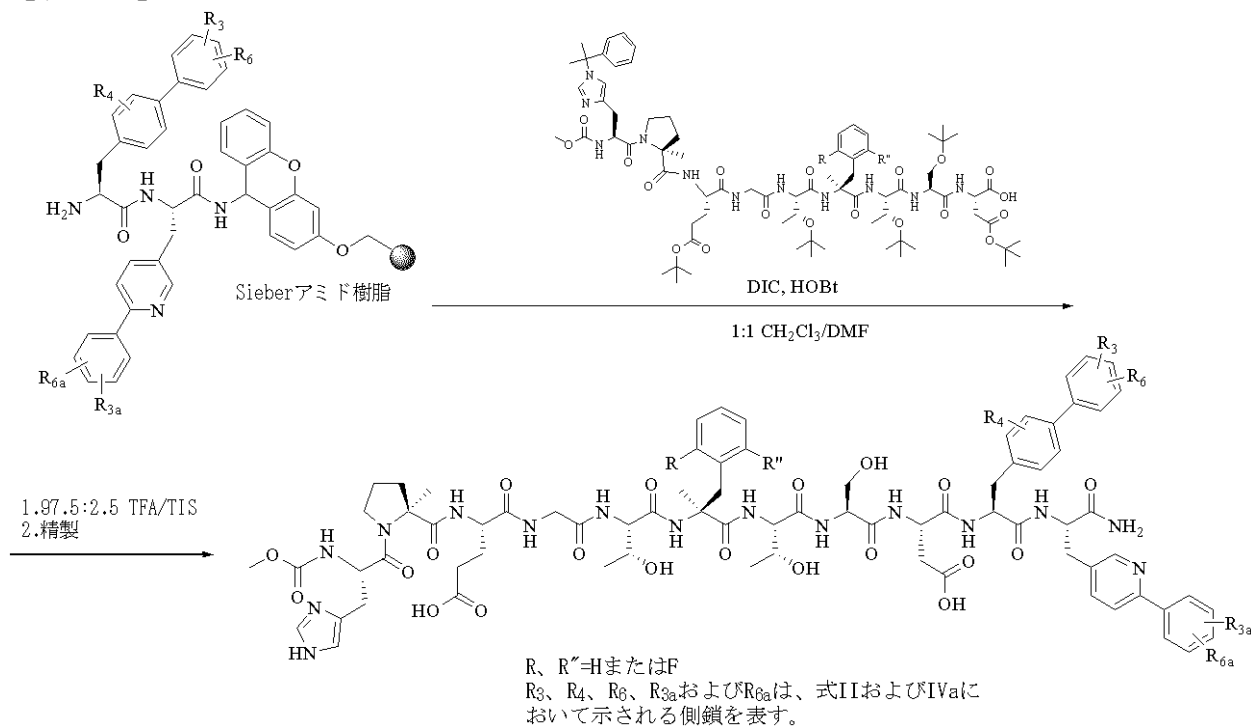
R、R''=H または F

R₃、R₄、R₆、R_{3a} および R_{6a} は、式 II および IVa において示される側鎖を表す。

【0157】

反応式 10 B

【化 3 5】



10

20

【0158】

アプローチ B：溶液中の鈴木カップリングを用いた式 I I ~ I V および I I a ~ I V a で表される Fmoc-アミノ酸類似体の合成

下記の実施例は、式 I I ~ I V および I I a ~ I V a で表されるいくつかの Fmoc-アミノ酸類似体の合成を例示する。次いで、これらを本明細書に記載する 11mer および他のペプチド類似体の固相合成に使用した。

【0159】

(実施例 10)

Fmoc-(S)-2'-エチル-4'-メトキシ-ビフェニルアラニン [Fmoc-(S)-Bip(2'-Et-4'-OMe)] の合成

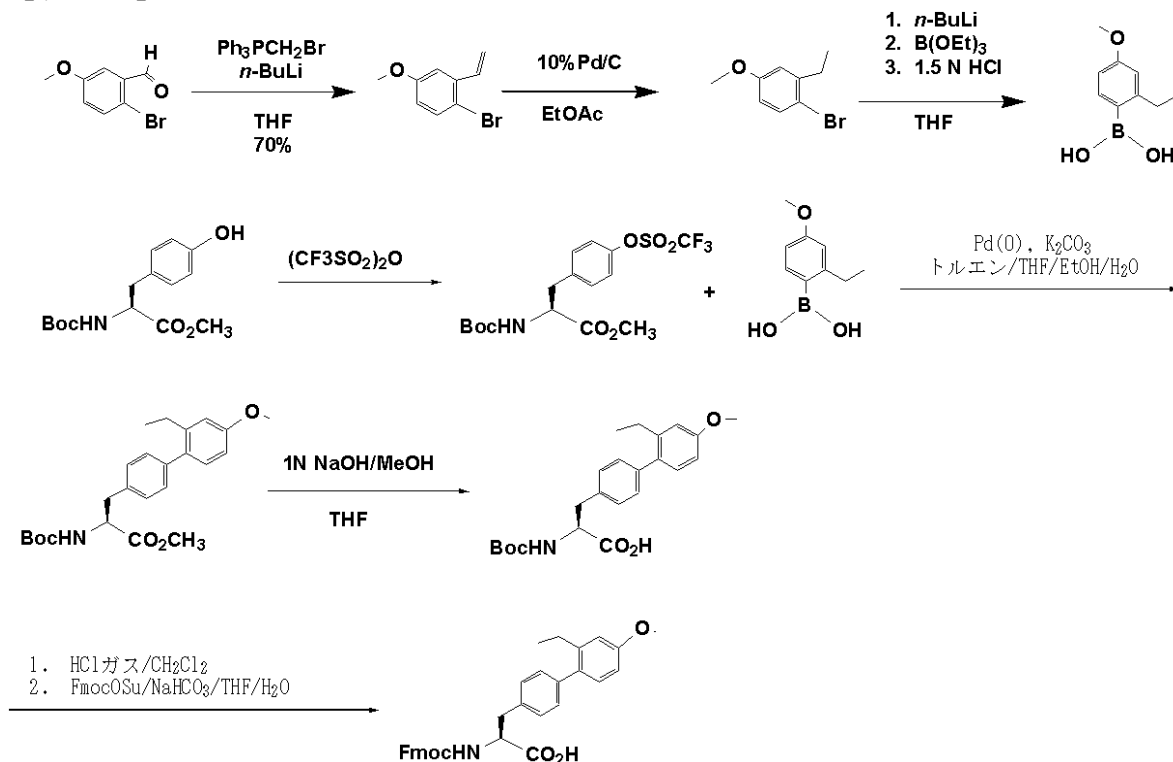
反応式 11 は、Fmoc-(S)-2'-エチル-4'-メトキシ-ビフェニルアラニンの合成を説明する。

【0160】

反応式 11

30

【化 3 6】



10

20

【0161】

Boc-L-チロシン-O-トリフレート

Boc-L-チロシンメチルエステル 25 g (85 mmol) と、2,6-ルチジン 36.25 g (339 mmol、4 当量) とを乾燥 DCM 200 mL 中に溶かした溶液に、N₂ 下で -40℃ に保ちゆっくりと 30 分に亘り、DCM (100 mL) 中のトリフルオロメタンスルホン酸無水物 47.74 mg (169.5 mmol、2 当量) を加えた。溶液を -40℃ でさらに 2 時間攪拌した。HPLC 分析によって、反応が完了したことが示された。水 20 mL を加えることによって反応をクエンチした。層を分離し、有機層を、1 N の HCl 3 × 200 mL、飽和 Na₂CO₃ 200 mL、水 200 mL およびブラインで 200 mL 洗浄した。有機層を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で乾燥し、赤色油として粗生成物を得た。これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 300 g、ヘキサン中の 0~50% EtOAc のグラジエント) にかけた。生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、所望の化合物 (27 g、収率 75%) を白色固体として得た。

30

【0162】

2-エチル-4-メトキシフェニルボロン酸

方法 A

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (199.5 g、0.465 mol) の乾燥 THF (800 mL) 中の懸濁液を 10 分間バージし、10℃ に冷却した。*n*-ブチルリチウム (169 mL、0.465 mol、2.75 M 溶液) を 30 分に亘りゆっくりと加え、1 時間攪拌した。乾燥 THF (300 mL) 中の 2-ブロモ-5-メトキシベンズアルデヒド (100 g、0.465 mol) を 30 分かけてゆっくりと加えた。添加の後、反応混合物を 1 時間攪拌した。石油エーテル (2 L) を加え、反応混合物をさらに 30 分攪拌した。反応混合物をシリカゲルパッド上で濾過した。このパッドをジエチルエーテルで洗浄した。混合した有機洗浄剤を 30℃ 未満で濃縮し、粗生成物を、溶離液として 100% 石油エーテルを使用して 60~120 シリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。収率: 92 g、90% (淡黄色液体として)。

40

【0163】

酢酸エチル (650 mL) 中の 2,2'-ビピリジル (24.3 g、0.15 mol)

50

および 2-ブロモ-5-メトキシスチレン (65 g、0.31 mol) を、0℃に冷却した。溶液をパージし、10%パラジウム炭素 (16.25 g、25%) を窒素流下で加えた。反応混合物を、Parr シェーカー中で水素下 2 kg の圧力で 3 日間攪拌した。反応の進行を HPLC によってモニターした。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を硫酸水素カリウムの 5% 溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、30℃未満で濃縮した。収率：60 g、91% (淡黄色液体として)。

【0164】

4-ブロモ-3-エチルアニソール (94 g、0.437 mol) を THF で溶かした溶液 (900 mL) を、-78℃に冷却した。n-ブチルリチウム (249 mL、0.55 mol) を同じ温度にて滴下で添加した。-78℃で 1 時間攪拌を続けた。トリ-*n*-ブチルボレート (177 mL、0.655 mol) を -78℃にてゆっくりと加えた。冷却槽を取り除き、反応混合物を 0℃に加熱し、0℃にて 1.5 N の塩酸でクエンチした。有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、混合した有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。得られた残渣を石油エーテル中で 30 分間攪拌した。得られた固体を濾過し、真空下で乾燥した。収率：65 g、82% (白色固体として)。

【0165】

方法 B (反応式 12 を参照されたい)

乾燥アセトン (500 mL) 中の 3-エチルフェノール (50 g、0.4 mol、98% 純度、Fluka 社製) および K_2CO_3 (283 g、2.05 mol) 混合物に、ヨウ化メチル (290 g、2.05 mol) を加えた。反応混合物をオートクレーブに移し、70℃で一晩還流した。反応混合物をセライトパッドで濾過した。パッドをアセトンで洗浄し、混合した濾液および洗浄液を濃縮した。生成物を DCM で溶解し、濾過し、乾燥するまで蒸発した。収率：50 g、90% (茶色の液体として)。

【0166】

アセトニトリル溶液 (1 L) 中の 3-エチルアニソール (50 g、0.3676 mol) および *N*-ブロモスクシンイミド (72 g、0.4 mol) を暗所において室温にて 8 時間攪拌した。反応混合物を 40℃未満で濃縮し、得られた残渣を CCl_4 で再溶解し、濾過した。濾液を濃縮し、生成物を分留によって精製した。収率：35 g、43% (淡黄色液体として)。

【0167】

4-ブロモ-3-エチルアニソールを、方法 A において説明するように対応するボロン酸に変換した。

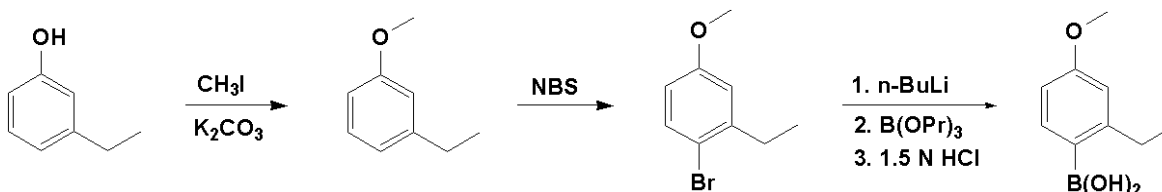
【0168】

反応のスケールアップの目的で、グリニャール方法を使用して 4-ブロモ-3-エチルアニソールの 2-エチル-4-メトキシ-ボロン酸への変換を行うことができる。このような方法は、方法 A において説明するよう、4-ブロモ-3-エチルアニソールと THF 中の Mg (1.1 当量) との反応と、得られたグリニャール中間体とホウ酸トリ-*n*-ブチルまたはホウ酸トリメチルとのそれに続く反応によるグリニャール試薬の形成を伴う。

【0169】

反応式 12

【化 37】



【0170】

Fmoc-(S)-2'-エチル-4'-メトキシ-ビフェニルアラニン

乾燥トルエン (600 mL) 中の Boc-L-チロシン-オトリフレート (81 g、

0.19 mol) を、10 分間窒素でパージした。K₂CO₃ (36 g、0.26 mol) の水溶液 200 mL を加え、2-エチル-4-メトキシフェニルボロン酸 (36 g、0.2 mol) を続いて加え、反応混合物を 10 分間窒素を用いてパージした。Pd(PPh₃)₄ (16.18 g、0.014 mol)、エタノール (200 mL) および THF (400 mL) を加え、反応混合物を 4 時間攪拌しながら 100 °C に加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を DCM (1.0 L) で溶解した。有機層を 10 % 水酸化ナトリウム溶液、15 % クエン酸溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物を、石油エーテル中の 10 % 酢酸エチルと共に 60 ~ 120 メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。収率：50 g、65 % (黄色い液体として)

【0171】

THF (450 mL) 中の Boc-(S)-2'-エチル-4'-メトキシビフェニルアラニン (60 g、0.146 mol) のメチルエステルとメタノール (85 mL) との混合物に、水酸化ナトリウム (24 g、0.58 mol) の水溶液 85 mL を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮し、残渣を水 (100 mL) に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。20 % クエン酸を用いて水層を pH 1 まで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥するまで蒸発した。収率：55 g、94 % (無色液体として)。

【0172】

Boc-(S)-2'-エチル-4'-メトキシビフェニルアラニン (55 g、0.138 mol) を、乾燥 DCM (1 リットル) で溶解し、乾燥 HCl ガスを室温で 6 時間パージした。得られた固形生成物を濾過し、真空下で乾燥した。収率：46 g、100 %

【0173】

THF (700 mL) 中の遊離のアミノ酸塩酸塩 (30 g、0.089 mol) に、NaHCO₃ (29 g、0.358 mol) の水溶液 (240 mL) を加えた。Fmoc-OSu (30 g、0.089 mol) を、30 分かけて一部分ずつ加えた。反応混合物を、一晩室温で攪拌した。THF を真空下で除去し、水 (2.0 L) を加えた。清澄な溶液をエーテルで抽出し、いかなる不純物も除去した。水溶液を、pH 1 に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥するまで蒸発した。収率：37 g、80 %

【0174】

(実施例 11)

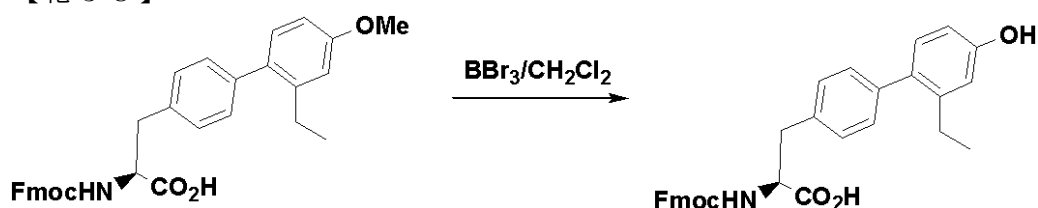
Fmoc-(S)-2'-エチル-4'-ヒドロキシビフェニルアラニン [Fmoc-(S)-Bip(2'-Et-4'-OH)] の合成

下記の反応式 13 は、Fmoc-(S)-2'-エチル-4'-ヒドロキシビフェニルアラニン [Fmoc-(S)-Bip(2'-Et-4'-OH)] の合成を説明する。

【0175】

反応式 13

【化 38】



【0176】

(S)-2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-(2'-エチル-4'-メトキシビフェニル-4-イル)プロパン酸 [Fmoc-Bi

p (2'-Et-4'-OMe)-OH] 4.46 g (8.55 mmol) のジクロロメタンに溶かした攪拌した溶液 (34 mL) に、三臭化ホウ素 1 M をジクロロメタン (21.2 mmol) に溶かした溶液 21.4 mL を、 -12°C にてアルゴン下で 20 分間かけて加えた。反応混合物を攪拌し、*in situ* で室温にまで温め、それと共に灰色のスラリーが形成された。3 時間後に、反応混合物を、急速に攪拌中の水 300 mL に室温にてゆっくりと加えた。1 時間後に、反応混合物を、ジクロロメタン (100 mL 部分) で 2 回抽出した。有機抽出物を混合し、乾燥 (MgSO_4)、濾過、蒸発し、黄褐色の泡 4.65 g を得た。所望の生成物を逆相 HPLC によって精製した (Luna 5 $\mu\text{C}18$ 30 $\times$ 100 mm カラム、50% ~ 100% のグラジエント (10 分)、溶離液として (900:100:1 ~ 100:900:1 水/アセトニトリル/TFA)。流量 40 mL/分。220 nm で UV 検出)。プール画分の部分蒸発によって、粘着性の物質がもたらされ、これを残りの溶液からデカントし、水で洗浄し、ジクロロメタンで再溶解し、乾燥 (MgSO_4)、濾過、蒸発し、白色アモルファス固体として生成物を得た (3.50 g、収率 81%)。HPLC/MS: 保持時間 = 5.52 分 [Zorbax SB C18 (4.6 $\times$ 75 mm) カラム、0% ~ 100% のグラジエント (8 分)、(溶離液として 90:10:0.1 ~ 10:90:0.1 水/ACN/TFA)。流量 2.5 mL/分。220 nm で UV 検出] $[\text{M}+\text{H}]^+ = 508$ 。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.77 (br s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.28 (m, 4H), 7.11 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 2.2, 8.3$ Hz, 1H), 4.20 (m, 5H), 3.32 (br s, 1H), 3.10 (dd, $J = 4.4, 13.8$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 10.5, 13.2$ Hz, 1H), 2.37 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 0.91 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H).

10

20

【0177】

上記の生成物 2.28 g を、キラル HPLC でさらに精製した (CHIRALPAK (登録商標) AD、10 μm 、50 $\times$ 500 mm カラム、定組成溶離 (n-ヘプタン/アセトニトリル/メタノール/TFA、839:80:80:1)、流量 60 mL/分。217 nm で UV 検出)。プール画分の蒸発と、それに続くクロロホルム (3 $\times$ 20 mL) による再蒸発によって、オフホワイトのアモルファス固体として生成物を得た (2.17 g、収率 95%)。逆相 HPLC、保持時間 = 21.42 分。[YMC ODS-A C18 3 μm (4.6 $\times$ 150 mm) カラム、10% ~ 100% B のグラジエント (30 分)、(緩衝液 A: 0.1% TFA の水溶液、緩衝液 B: 0.1% TFA の ACN 溶液)。流量 1 mL/分。217 nm で UV 検出]。MS 分析: $[\text{M}+\text{NH}_3]^+ = 525.3$ および $[\text{M}-\text{H}]^- = 506.2$ 。キラル HPLC 分析: >99% ee、保持時間 = 12.17 分 [CHIRALPAK (登録商標) AD、10 μm 、4.6 $\times$ 250 mm カラム、定組成溶離 (n-ヘプタン/ACN/メタノール/TFA、799:100:100:1)、流量 1 mL/分。217 nm で UV 検出]。 $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -12.6$ (DMF 中の $c = 1.0$)。

30

【0178】

(実施例 12)

(2S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-((6-オトリルピリジン-3-イル)プロパン酸塩酸塩 [Fmoc-(S)-4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン塩酸塩] の合成

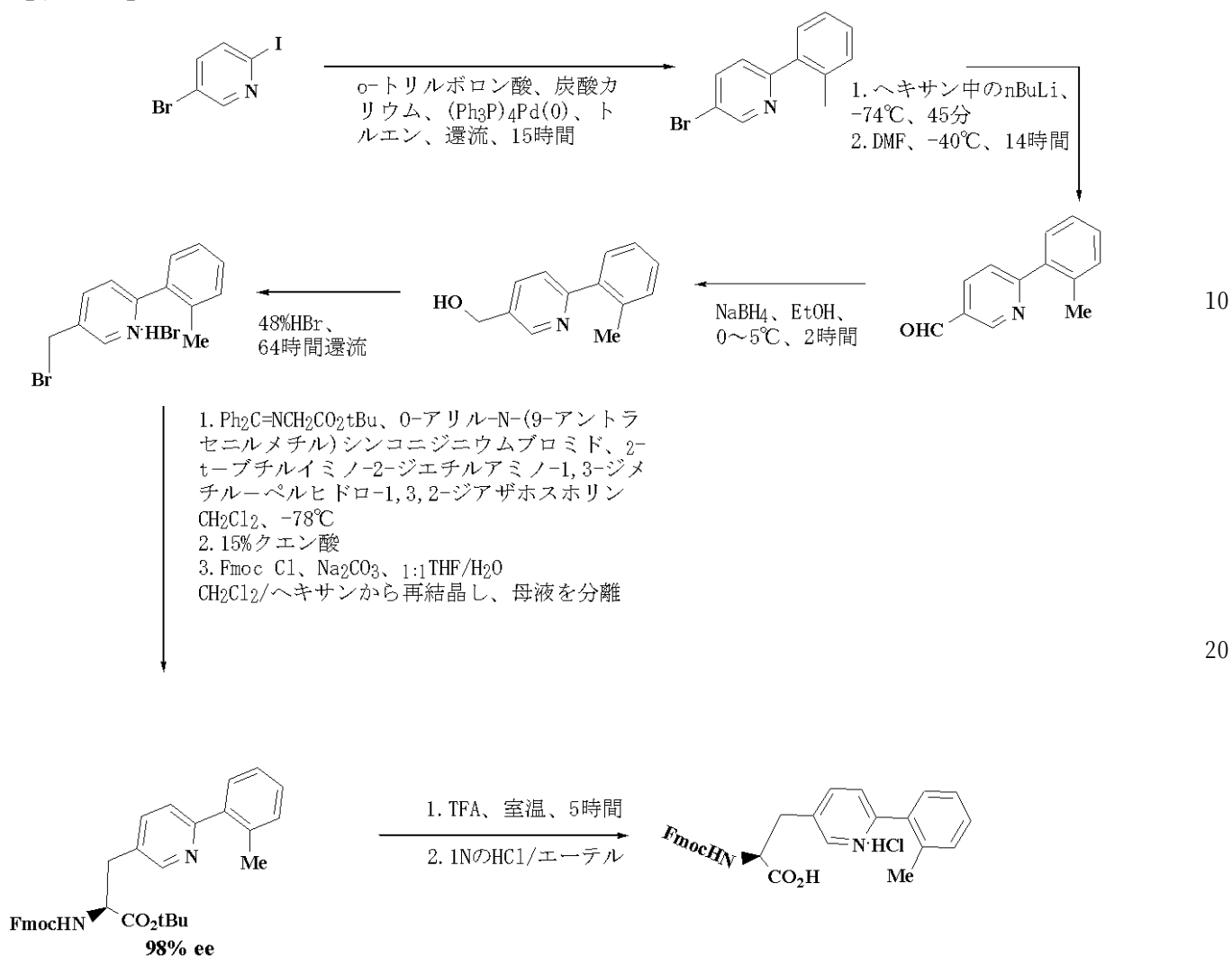
40

下記の反応式 14 は、(2S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-((6-オトリルピリジン-3-イル)プロパン酸塩酸塩の合成を説明する。

【0179】

反応式 14

【化 3 9】



【0180】

5-ブロモ-2-オ-トリルピリジン

5-ブロモ-2-ヨードピリジン 910 mg (3.21 mmol) と、2-オ-トリルボロン酸 436 mg (3.21 mmol、1.0 当量) とを、トルエン 8 mL と、2 M の水性炭酸ナトリウム 3.2 mL との中でアルゴンパージし排気したスラリーに、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 36 mg (0.032 mmol、0.01 当量) を加えた。反応混合物をパージし、アルゴンでさらに 2 回排気し、次いでアルゴン下で 15 時間還流した。反応物を冷却し、水および EtOAc の間で分配した。層を分離し、水層をもう一度 EtOAc で抽出した。有機抽出物を混合し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、濃縮し、減圧下で乾燥して、オレンジ色の油として粗生成物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (7:3 CH₂Cl₂/ヘキサン) による精製によって、黄色い油として表題化合物を得た (666 mg、収率 84%)。

【0181】

6-オ-トリルニコチンアルデヒド

上記の化合物 (0.50 mmol) 125 mg を THF (2.0 mL) に溶かした攪拌した溶液に、nBuLi 220 μL をヘキサン (2.5 M、0.55 mmol、1.1 当量) に溶かした溶液を、アルゴン下で -74°C にて 5 分に亘り加え、温度は -71°C を超えて上昇させなかった。薄緑色の溶液が形成され、30 分後に濃緑色になった。45 分後に、DMF 49.4 μL (0.61 mmol、1.2 当量) を加え、反応物を -40°C に温めた。14 時間後に、鮮やかなオレンジ色の溶液が形成された。反応物を 10% クエン酸でクエンチし、混合物を 20 分間室温にてすばやく攪拌した。得られた鮮黄色の溶

液をEtOAcで2回抽出した。有機抽出物を混合し、MgSO₄上で乾燥し、濾過、濃縮して、黄色い油を得た。次いで得られた粗混合物を、溶離液として酢酸エチル／ジクロロメタン（1：24）を使用して、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し（2.5×10cmカラム）、白色固体を得た（mp 82～84℃、90.3mg、収率91%）。

【0182】

（6-オトリルピリジン-3-イル）メタノール

6-オトリルニコチンアルデヒド 1.070g（5.43mmol）をエタノール 19mLに溶かした溶液に、0～5℃で水酸化ホウ素ナトリウム 287mg（7.5mmol、1.4当量）を加えた。2時間後に、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、30分後に、ジクロロメタンおよびブラインの間に分配した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、無色の油として表示した生成物を得た。（1.08g、収率100%）

【0183】

5-（プロモメチル）-2-オトリルピリジンヒドロブロミド

（6-オトリルピリジン-3-イル）メタノール 4.49g（22.5mmol）を48%臭化水素酸 75mLで溶かした溶液を、64時間加熱還流した。反応混合物を部分的に冷却し、黄褐色の固体残留物がフラスコ内に残るまで、過剰な臭化水素酸を真空蒸留（2 Torrで110℃）によって除去した。蒸留装置および真空ポンプの間に配置した大きなKOHペレットトラップを使用して蒸留を行った。固体残渣をジエチルエーテル中でスラリーにし、濾過し、窒素流下で乾燥し、生成物 7.38gを得た（収率95%）。

【0184】

（2S）-tert-ブチル 2-（ジフェニルメチレンアミノ）-3-（6-オトリルピリジン-3-イル）プロパノエート

5-（プロモメチル）-2-オトリルピリジンヒドロブロミド 800mg（2.33mmol）と、tert-ブチル 2-（ジフェニルメチレンアミノ）アセテート 689mg（2.33mmol、1.0当量）と、O-アシル-N-（9-アントラセニルメチル）シンコニジニウムブロミド 141mg（0.233mmol、0.1当量）とをジクロロメタン 14mL中で攪拌した混合物に、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチル-ペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン 1.687mL（5.83mmol、2.5当量）を、-78℃にてアルゴン下で5分に亘り加えた。反応混合物を-78℃で10時間攪拌し、次いでin situで室温にまで温めた。混合物を、溶離液（5×10cmカラム）として酢酸エチル／ジクロロメタン（1：4）を使用して、シリカゲルクロマトグラフィーによって直接精製し、黄褐色の油を得た（1.10g、収率100%）。

【0185】

（2S）-tert-ブチル 2-（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニルアミノ-3-（6-オトリルピリジン-3-イル）プロパノエート

（2S）-tert-ブチル 2-（ジフェニルメチレンアミノ）-3-（6-オトリルピリジン-3-イル）プロパノエート 1.10g（2.33mmol）をTHF 9mLに溶かした攪拌した溶液に、水 9mL中のクエン酸 2.795g（14.54mmol、6.5当量）を、アルゴン下で室温にて加えた。20時間後に、反応混合物を水（5mL）で希釈し、エーテル（10mL）で2回洗浄した。次いで、水相を固体炭酸ナトリウムでpH 9とし、ジクロロメタンで2回抽出した。

【0186】

ジクロロメタン抽出物を混合し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた油をTHF 10mLで溶解し、10%炭酸ナトリウム溶液 7.2mL、次いで9-フルオレンメチルオキシカルボニルクロリド 703mg（2.56mmol、1.1当量）で室温にて処理した。14時間後に反応混合物をジクロロメタンで2回抽出し、硫酸ナトリウ

10

20

30

40

50

ムで乾燥し、濾過、濃縮し、溶離液（2.5×10cmカラム）として酢酸エチル／ジクロロメタン（1：19）を使用して、シリカゲル上のクロマトグラフィーによって精製し、無色の油を得た（1.082g、収率91%）。7：1ヘキサン：ジクロロメタン20mLからの再結晶によって、白色固体287mgがもたらされた。母液を濃縮し、表題化合物であるアモルファス白色固体を得た（779mg、収率63%）。キラルHPLC分析（4.6×250mmADカラム、溶離液として38：1：1ヘプタン：メタノール：エタノール、流量1mL／分）は、98%eeを示した。

【0187】

（2S）-2-（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニルアミノ）-3-（6-オトリルピリジン-3-イル）プロパン酸塩酸塩

（2S）-tert-ブチル2-（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニルアミノ）-3-（6-オトリルピリジン-3-イル）プロパノエート1.75g（3.19mmol）をTFA（5.0mL）で溶かした溶液（塩化カルシウムが充填された乾燥管によって空気から保護されている）を、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で40℃未満にて濃縮し、得られたオレンジ色の油をエーテル10mLで溶解し、これに1MのHCl／エーテル5mLの溶液を加えた。得られた白色固体を濾過し、エーテルで洗浄し、白色粉末として所望の化合物を得た（1.65g、収率100%）。

【0188】

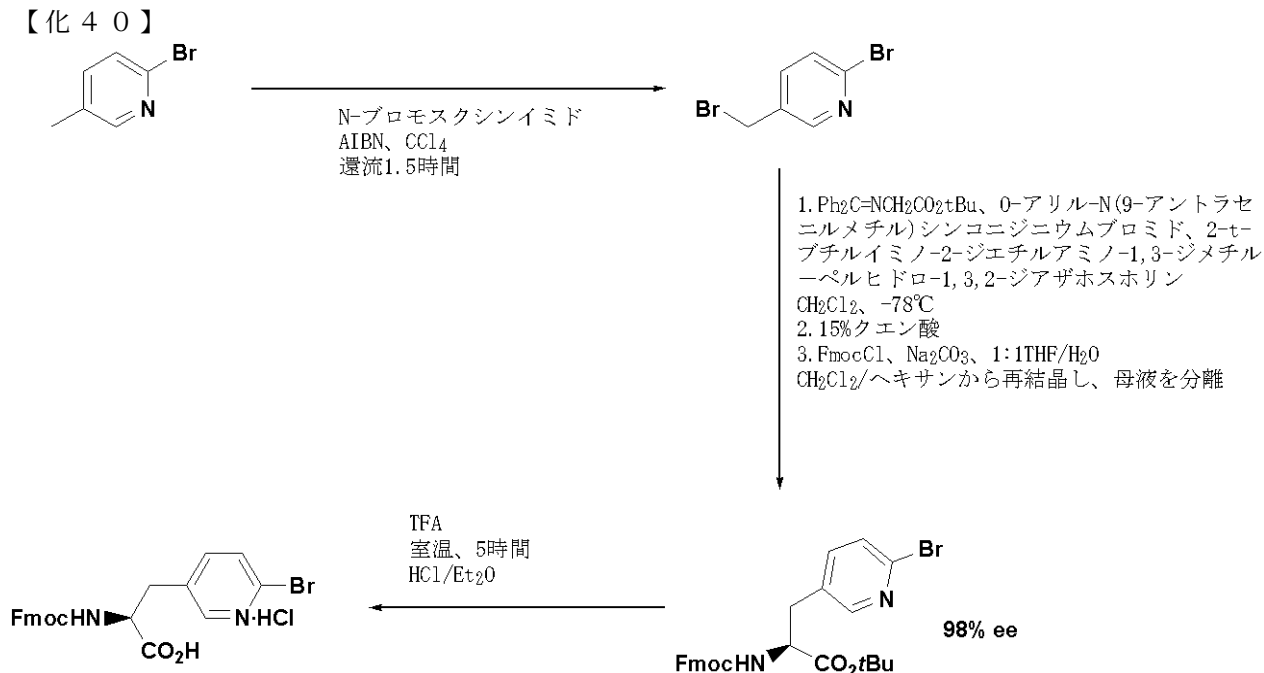
（実施例13）

（2S）-2-（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニルアミノ）-4-（6-ブロモピリジン-3-イル）プロパン酸塩酸塩の合成

下記の反応式15は、3-（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニルアミノ）-3-（6-ブロモピリジン-3-イル）プロパン酸塩酸塩の合成を説明する。

【0189】

反応式15



【0190】

2-ブロモ-5-（ブロモメチル）ピリジン

5-メチル-2-ブロモピリジン10.320g（60.0mmol）と、再結晶N-ブロモスクシンイミド5.339g（30.0mmol、0.5当量）とを四塩化炭素150mL中で攪拌したスラリーに、AIBN200mgを加えた。反応混合物を、アルゴンで2回パージし、排気し、アルゴン下で還流させた。90分後に反応混合物を室

温に冷却し、濾過し、濾液を濃縮して黄色い油を得た。混合物は、53% (mol) の未反応 5-メチル-2-ブロモピリジン、43% の表題生成物、および 4% の 2-ブロモ-5-(ジブロモメチル)ピリジンを含有することがプロトン NMR によって示された。混合物は、次の手順のためにさらに精製せずに、すぐ使用した。

【0191】

(S)-tert-ブチル 2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-(6-ブロモピリジン-3-イル)プロパノエート

2-ブロモ-5-(ブロモメチル)ピリジン (規格上 26.4 mmol) と、tert-ブチル 2-(ジフェニルメチレンアミノ)アセテート 7.798 g (26.4 mmol、1.0 当量) と、O-アリル-N-(9-アントラセニルメチル)シンコニジニウムブロミド 1.60 g (2.64 mmol、0.1 当量) とをジクロロメタン 100 mL 中で攪拌した混合物に、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチル-ペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン 11.46 mL (39.6 mmol、1.5 当量) を、アルゴン下で -78℃ にて 5 分に亘り加えた。反応混合物を -78℃ で 7 時間攪拌し、次いで *in situ* で室温にまで温めた。次いで、反応混合物を濃縮し、THF 75 mL に再溶解し、水 75 mL 中のクエン酸 (22 g) で処理した。7 時間激しく攪拌した後、混合物をエーテル (75 mL) で 2 回抽出した。有機抽出物を混合し、水 (25 mL) で 1 回洗浄した。水様抽出物を混合し、固体炭酸ナトリウムで pH 8 にした。水溶液を、次の反応のためにさらに処理をせずに使用した。

【0192】

(S)-tert-ブチル 2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-(6-ブロモピリジン-3-イル)プロパノエート

上記の水溶液を、9-フルオレニルメチルオキシカルボニルクロリド 7.545 g (27.5 mmol、1.04 当量) を THF 75 mL に溶かした溶液に室温で加えた。14 時間後に、反応混合物を酢酸エチルで 2 回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、濃縮し、溶離液として酢酸エチル/ジクロロメタン (1:24) (12×25 cm カラム) を使用して、シリカゲル上のクロマトグラフィーによって精製し、無色の油を得た (7.25 g、収率 91%)。5:1 ヘキサン/ジクロロメタン 120 mL からの再結晶によって、少量の白色固体を得て、それを濾過した。母液を濃縮し、表題化合物であるアモルファス白色固体を得た (4.96 g、収率 62%)。キラル HPLC 分析 (4.6×250 mm AD カラム、溶離液として 38:1:1 ヘプタン:メタノール:エタノール、流量 1 mL/分) は、97.2% ee を示した。

【0193】

2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-(6-ブロモピリジン-3-イル)プロパン酸塩酸塩

(2S)-tert-ブチル 2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-(6-ブロモピリジン-3-イル)プロパノエート 1.02 g (1.95 mmol) を TFA (3.0 mL) で溶かした溶液 (塩化カルシウムが充填された乾燥管によって空気から保護されている) を、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で 35℃ 未満にて濃縮し、得られたオレンジ色の油をジクロロメタン 3 mL で溶解し、それに 1 M の HCl/エーテル 6 mL の溶液を加えた。得られた白色固体を濾過し、エーテルで洗浄し、表題化合物を白色粉末として得た (845 mg、収率 86%)。

【0194】

(実施例 14)

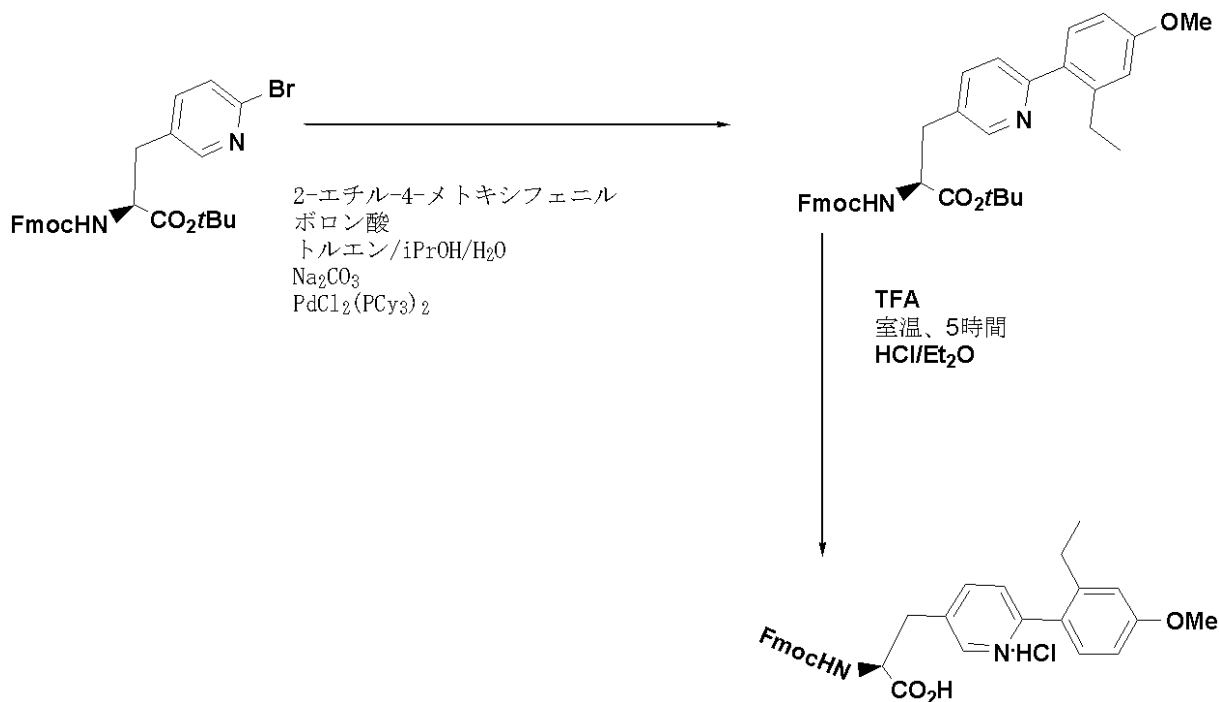
(2S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-(6-(2-エチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパン酸塩酸塩 [Fmoc-(S)-4-(2'-エチルフェニル)-3-ピリジルアラニン] の合成

下記の反応式 16 は、(2S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-(6-(2-エチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパン酸塩酸塩の合成を説明する。

【0195】

反応式 16

【化41】



10

20

【0196】

((S)-tert-ブチル 2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-(6-(2-エチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート

((S)-tert-ブチル 2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-(6-プロモ-ピリジン-3-イル)プロパノエート 1.75 g (3.35 mmol)と、2-エチルフェニルボロン酸 1.005 g (6.70 mmol、2当量)とを1:1 イソプロパノール/トルエン 50 mL中で攪拌したスラリーに、2 Mの水性炭酸ナトリウム溶液 25.0 mLを加えた。反応混合物を、アルゴンで2回パージし、排気し、次いでビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)クロリド 124 mg (0.167 mmol、0.05当量)を加え、混合物をアルゴンで再びパージし、排気した。すばやく攪拌した混合物をアルゴン下で80℃に加熱した。20時間後に、反応混合物を室温に冷却し、部分濃縮してイソプロパノールを除去した。残渣を酢酸エチルおよび水の間で分配し、水相を酢酸エチルでもう一度抽出した。有機抽出物を混合し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、濃縮し、茶色い油を得た。溶離液として酢酸エチル/ジクロロメタン(1:9)(5×15 cmカラム)を使用して、シリカゲル上のクロマトグラフィーによる精製によって、所望の化合物を無色の油として得た(1.25 g、収率77%)。

30

【0197】

((2S)-2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-(6-(2-エチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパン酸塩酸塩

((2S)-tert-ブチル 2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-4-(6-(2-エチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート 1.53 g (2.79 mmol)をTFA(5.0 mL)で溶かした溶液(塩化カルシウムが充填された乾燥管によって空気から保護されている)を、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で35℃未満にて濃縮し、得られたオレンジ色の油をエーテルで溶解し、これに1 MのHCl/エーテル 6 mLの溶液を加えた。得られた白色固体を濾過し、エーテルで洗浄し、所望の生成物を白色粉末として得た(1.38 g、収率93%)。

40

50

【0198】

(実施例15)

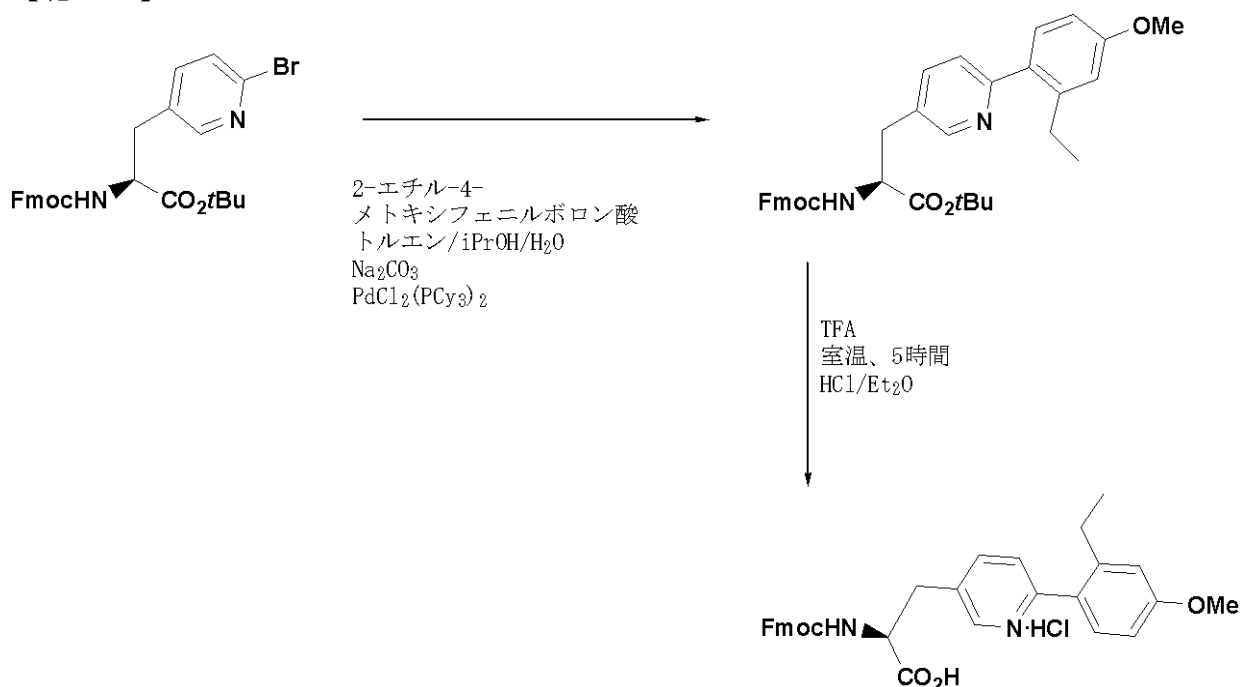
(2S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-((6-(2-エチル-4-メトキシ)フェニル)ピリジン-3-イル)プロパン酸塩酸塩 [Fmoc-(S)-4-[(2'-エチル-4'-メトキシ)フェニル]-3-ピリジルアラニン] の合成

下記の反応式17は、(2S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-((6-(2-エチル-4-メトキシ)フェニル)ピリジン-3-イル)プロパン酸塩酸塩の合成を説明する。

【0199】

反応式17

【化42】



【0200】

(S)-tert-ブチル 2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-((6-(2-エチル-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート

(S)-tert-ブチル 2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-((6-ブロモピリジン-3-イル)プロパノエート 613 mg (1.17 mmol) と、2-エチルフェニルボロン酸 422 mg (2.34 mmol、2 当量) とを 1 : 1 イソプロパノール/トルエン 20 mL 中で攪拌したスラリーに、2 M の水性炭酸ナトリウム溶液 10.0 mL を加えた。反応混合物を、アルゴンで 2 回パージし、排気し、次いでビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)クロリド 43.2 mg (0.059 mmol、0.05 当量) を加え、混合物をアルゴンで再びパージし、排気した。急速に攪拌した混合物をアルゴン下で 80 °C に加熱した。9 時間後に、反応混合物を室温に冷却し、部分濃縮して、イソプロパノールを除去した。残渣を酢酸エチルおよび水の間で分配し、水相を酢酸エチルでもう一度抽出した。有機抽出物を混合し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、濃縮し、茶色い油を得た。溶離液として酢酸エチル/ジクロロメタン (3 : 17) を使用して (5 × 15 cm カラム)、シリカゲル上のクロマトグラフィーによる精製によって、予想された化合物を無色の油として得た (401 mg、収率 59%)。

【0201】

(2S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-

(6-(2-エチル-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)プロパン酸塩酸塩
(2S)-tert-ブチル 2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-(6-(2-エチル-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート 401 mg (0.69 mmol) を TFA (2.0 mL) で溶かした溶液 (塩化カルシウムが充填された乾燥管によって空気から保護されている) を、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で 30℃未満にて濃縮し、得られたオレンジ色の油をエーテルで溶解し、これに 1 M の HCl / エーテル 2 mL の溶液を加えた。得られた白色固体を濾過し、エーテルで洗浄し、所望の生成物を白色粉末として得た (336 mg、収率 84%)。

【0202】

10

(実施例 16)

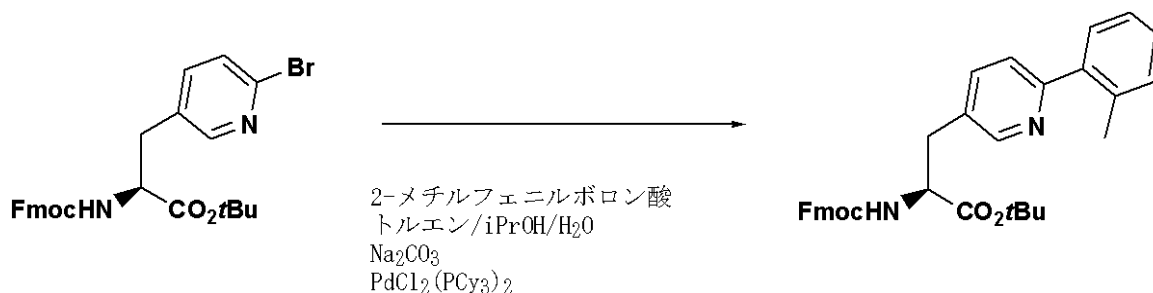
(S)-tert-ブチル 2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-(6-(2-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエートの代替合成

下記の反応式 18 は、(S)-tert-ブチル 2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-(6-(2-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエートの代替合成を説明する。

【0203】

反応式 18

20



【0204】

30

(S)-tert-ブチル 2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-(6-(2-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート

(S)-tert-ブチル 2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-(6-プロモピリジン-3-イル)プロパノエート 1.75 g (3.35 mmol) と、2-メチルフェニルボロン酸 913 mg (6.70 mmol、2 当量) とを 1:1 イソプロパノール/トルエン 50 mL 中で攪拌したスラリーに、2 M の水性炭酸ナトリウム溶液 25.0 mL を加えた。反応混合物を、アルゴンで 2 回パージし、排気し、次いでビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)クロリド 124 mg (0.167 mmol、0.05 当量) を加え、混合物をアルゴンで再びパージし、排気した。

【0205】

40

急速に攪拌した混合物を、アルゴン下で 80℃にて加熱した。20 時間後に、反応混合物を室温に冷却し、部分濃縮してイソプロパノールを除去した。残渣を酢酸エチルおよび水の間で分配し、水相を酢酸エチルでもう一度抽出した。有機抽出物を混合し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、濃縮し、茶色い油を得た。溶離液として酢酸エチル/ジクロロメタン (1:9) (5×15 cm カラム) を使用して、シリカゲル上のクロマトグラフィーによる精製によって、所望の化合物を無色の油として得た (1.81 g、収率 90%)。

【0206】

(実施例 17)

(2S)-tert-ブチル 2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カル

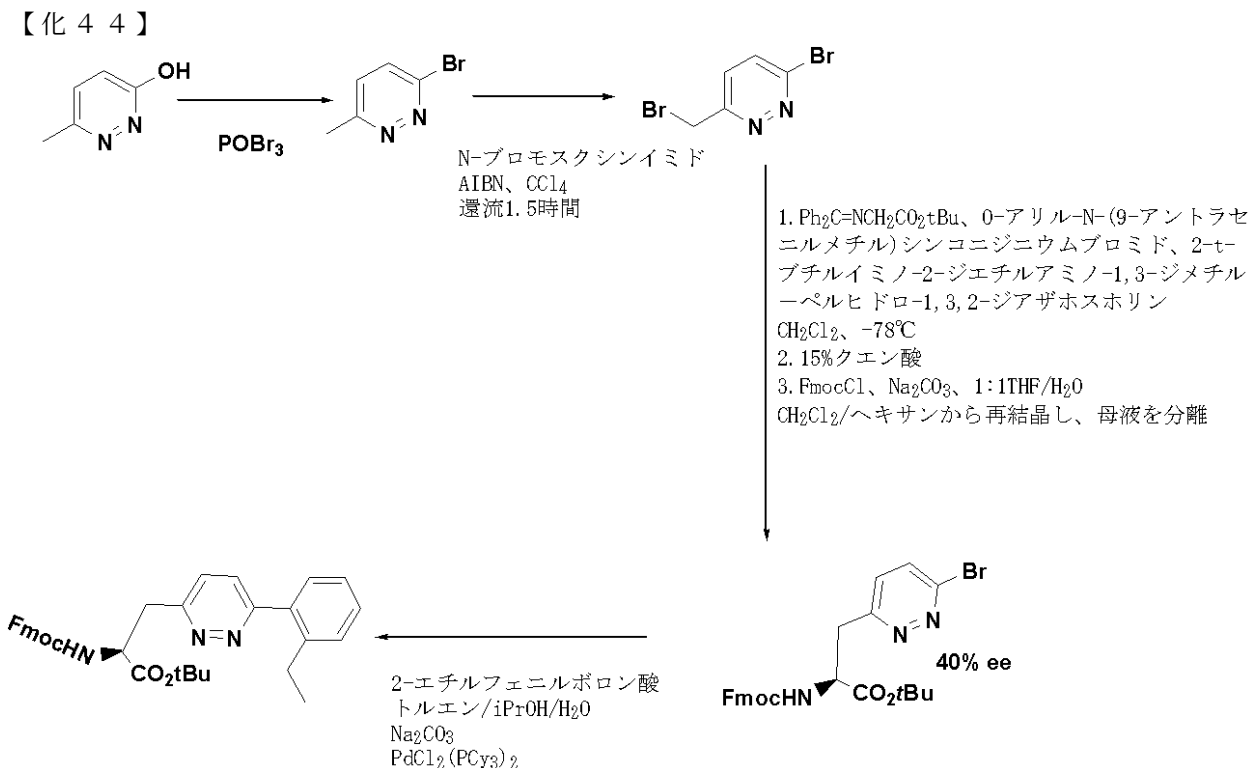
50

ボニルアミノ) - 3 - (6 - (2 - エチルフェニル) ピリダジン - 3 - イル) プロパノエート [Fmoc - (S) - 4 - (2' - エチルフェニル) - 2, 3 - ピリダジラルアニン (pyridazylalanine)] の合成

下記の反応式 19 は、(2S) - tert - ブチル 2 - ((9H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニルアミノ) - 3 - (6 - (2 - エチルフェニル) ピリダジン - 3 - イル) プロパノエートの合成を説明する。

【0207】

反応式 19



【0208】

3 - プロモ - 6 - メチルピリダジン

3 - メチル - 6 - ピラジノール (20.0 mmol) 2.20 g およびオキシ臭化リン (45.6 mmol、2.3 当量) 13.06 g の混合物を攪拌し、50 分間 130 °C に加熱した (予熱した油浴)。固体反応混合物を氷浴中で冷却し、~20 g のかき氷を加えた。得られた溶液を氷浴中で冷却し、50% KOH を加え中和した。得られた固体を回収し、水で洗浄し、15 時間風乾した。溶離液としてエーテル/ジクロロメタン (3:17) (5×15 cm カラム) を使用して、シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、淡黄色の固体として表題化合物を得た (1.37 g、収率 39%)。

【0209】

3 - プロモ - 6 - (プロモメチル) ピリダジン

3 - プロモ - 6 - メチルピリダジン 1.00 g (5.78 mmol) と、再結晶 N - ブロモスクシンイミド 1.03 g (5.79 mmol、1.0 当量) とを四塩化炭素 20 mL で溶かした溶液に、AIBN 95 mg を加えた。反応混合物を、アルゴンで 2 回バージし、排気し、アルゴン下で還流させた。3 時間後に、反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を濃縮し、黄色の油を得た。溶離液としてヘキサン/ジクロロメタン (1:9) (5×12 cm カラム) を使用して、シリカゲルクロマトグラフィーによって、混合物を直接精製し、無色の油を得た (444 mg、収率 30%)。

【0210】

(S) - tert - ブチル 2 - ((9H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニルアミノ) - 3 - (6 - プロモピリダジン - 3 - イル) プロパノエート

3 - プロモ - 6 - (プロモメチル) ピリダジン 374 mg (1.48 mmol) と、

tert-ブチル 2-(ジフェニルメチレンアミノ)アセテート 439 mg (1.48 mmol、1.0 当量)と、O-アリル-N-(9-アントラセニルメチル)シンコニジニウムブロミド 112 mg (0.186 mmol、0.12 当量)とをジクロロメタン 4 mL 中で攪拌した混合物に、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチル-ペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン 0.645 mL (2.23 mmol、1.5 当量)を、アルゴン下で-78℃にて5分に亘り加えた。反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、次いで-40℃に *in situ* で温めた。16時間後に、溶離液として酢酸エチル/ジクロロメタン(1:9)(5×10 cm カラム)を使用して、シリカゲルクロマトグラフィーによって、混合物を直接精製し、黄色の油を得た(540 mg、収率78%)。

10

【0211】

上記の生成物を THF 10 mL に溶かした攪拌した溶液に、アルゴン下で室温にて15%水性クエン酸 10 mL を加えた。16時間後に、反応混合物を水(5 mL)で希釈し、エーテル(10 mL)で2回洗浄した。

【0212】

次いで、水相を固体炭酸ナトリウムで pH 9 にし、ジクロロメタンで2回抽出した。ジクロロメタン抽出物を混合し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた油を THF 5 mL で溶解し、10%炭酸ナトリウム溶液 5 mL、次いで9-フルオレニルメチルオキシカルボニルクロリド 480 mg (1.86 mmol、1.3 当量)で室温にて処理した。6時間後に、反応混合物をジクロロメタンで2回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮し、溶離液として酢酸エチル/ジクロロメタン(1:5)(5×15 cm カラム)を使用して、シリカゲル上のクロマトグラフィーによって精製し、無色の油を得た(507 mg、収率65%)。キラル HPLC 分析(4.6×250 mm AD カラム、溶離液として38:1:1 ヘプタン:メタノール:エタノール、流量1 mL/分)は、40% ee を示した。

20

【0213】

(2S)-tert-ブチル 2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-(6-(2-エチルフェニル)ピリダジン-3-イル)プロパノエート

(S)-tert-ブチル 2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-(6-ブロモピリダジン-3-イル)プロパノエート 507 mg (0.967 mmol)と、2-エチルフェニルボロン酸 290 mg (1.93 mmol、2 当量)とを1:1 イソプロパノール/トルエン 16 mL 中で攪拌したスラリーに、2 M の水性炭酸ナトリウム溶液 8.0 mL を加えた。反応混合物を、アルゴンで2回パーズし、排気し、次いでビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)クロリド 35.7 mg (0.048 mmol、0.05 当量)を加え、混合物を、アルゴンで再びパーズし、排気した。急速に攪拌した混合物を、アルゴン下で90℃に加熱した。

30

【0214】

8時間後に、反応混合物を室温に冷却し、部分濃縮してイソプロパノールを除去した。残渣を酢酸エチルおよび水の間で分配し、水相を酢酸エチルでもう一度抽出した。有機抽出物を混合し、濃縮し、残渣を THF 2 mL で再溶解した。この溶液に、9-フルオレニルメチルクロロホルメート 300 mg (1.17 mmol) およびトリエチルアミン 100 μL を加えた。21時間後に、反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、ブラインで1回洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。溶離液として酢酸エチル/ジクロロメタン(1:2)(2.5×15 cm カラム)を使用して、シリカゲル上のクロマトグラフィーによる精製によって、所望の化合物を無色の油として得た(428 mg、収率81%)。

40

【0215】

(実施例18)

50

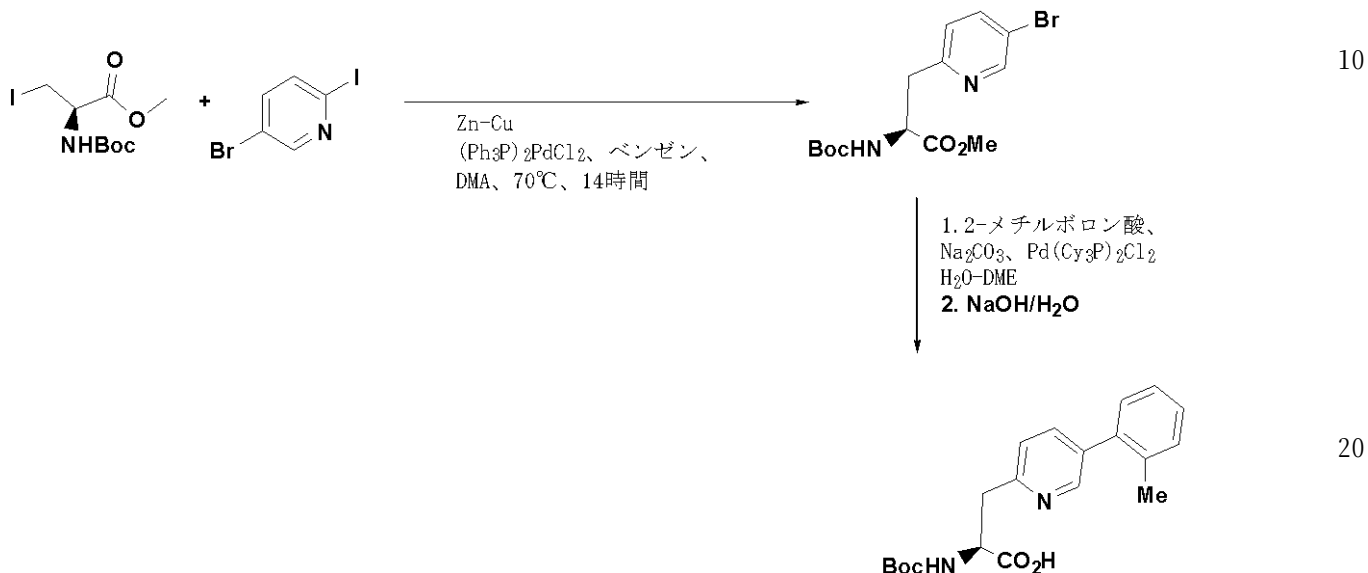
(2S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(5-ortho-tripyrizine-2-yl)propanoic acid [Boc-(S)-4-(2'-methylphenyl)-2-pyrizylalanine] の合成

下記の反応式20は、(2S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(5-ortho-tripyrizine-2-yl)propanoic acid の合成を説明する。

【0216】

反応式20

【化45】



【0217】

(S)-methyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(5-bromopyridin-2-yl)propanoate

亜鉛-銅合金 210mg (Organic Synthesis Collective 第5巻、855ページにおけるように調製した) および3-ヨードアラニン 580mg (1.76mmol) のアルゴンパージし排気したスラリーを、ベンゼン7mLで溶解し、これにN,N-ジメチルアセトアミド 0.5mLを加えた。スラリーを密封したフラスコ内で40分間超音波処理し、次いで5-ブロモ-2-ヨードピリジン 500mg (1.76mmol、1.0当量) およびビス(トリフェニルホスフィン)二塩化パラジウム 82mg (0.11mmol、0.06当量)を加えた。

【0218】

反応混合物をさらに2回アルゴンパージと排気を行い、次いでアルゴン下で15時間70℃で加熱した。反応物を冷却し、水およびEtOAcの間で分配した。層を分離し、水層をEtOAcでもう1回抽出した。有機抽出物を混合し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、濃縮、減圧下で乾燥して、黄色い油として粗生成物を得た。溶離液としてCH₂Cl₂/ヘキサン(3:1)(2.5×15cmカラム)を使用して、シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、予想された化合物を黄色い油として得た(288mg、収率46%)。

【0219】

(2S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(5-ortho-tripyrizine-2-yl)propanoic acid

(S)-methyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(5-bromopyridin-2-yl)propanoate 285mg (0.79mmol) と、2-メチルフェニルボロン酸 162mg (1.19mmol、1.5当量) とを1,2-ジメトキシエタン 7mL中で攪拌したスラリーに、炭酸ナトリウム 168mg (1.59mmol、2.0当量) および水 0.5mLを加えた。反応混合物を、アルゴンで2回パージし、排気し、次いでビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)クロリド 2

10

20

30

40

50

9 mg (0.040 mmol、0.05 当量) を加え、混合物をアルゴンで再びパージし、排気した。急速に攪拌した混合物をアルゴン下で 80 °C に加熱した。

【0220】

14 時間後に、反応混合物を室温に冷却し、1 N の水酸化ナトリウム溶液 4 mL を加えた。反応混合物を 1 時間 70 °C に加熱した。室温に冷却した後、混合物をエーテルで 1 回抽出した。水相を 10 % 硫酸水素ナトリウム溶液で pH 3 に酸性化し、次いで DCM で 2 回抽出した。DCM 抽出物を混合し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、濃縮し、黄色い半固体を得た。分取逆相 HPLC (YMC ODS S5 30 × 100 mm カラム、10 % ~ 90 % アセトニトリル / 水のグラジエント (10 分)、0.1 % TFA) による精製によって、所望の生成物を白色のアモルファス固体として (濃縮後に) 得た (46.5 mg、収率 17 %)。

10

【0221】

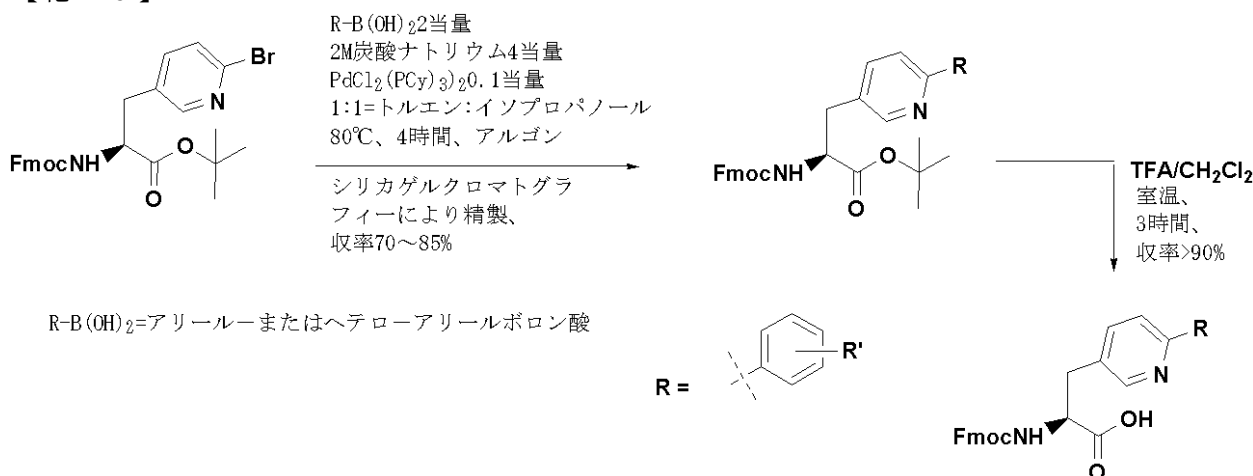
(実施例 19)

下記の反応式 21 は、(2S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-((6-フェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエートの類似体の一般合成を説明する。

【0222】

反応式 21

【化 46】



20

30

【0223】

(2S)-tert-ブチル 2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-((6-[(3-クロロ-4-フルオロ)フェニル]ピリジン-3-イル)プロパノエート

丸底フラスコに、Fmoc-L-プロモ-3-ピリジルアラニン (0.573 mmol) 300 mg、3-クロロ-4-フルオロフェニルボロン酸 (1.145 mmol、2 当量) 200 mg、2 M の炭酸ナトリウム溶液 (2.29 mmol、4 当量) 1.145 mL、トルエン 5 mL、イソプロパノール (isopropylol) 5 mL および PdCl₂(PCy)₃₂ (0.0573 mmol、0.1 当量) 42 mg を加えた。反応溶液を、80 °C になる前にアルゴンで 5 時間パージした。反応物を室温に冷却し、EtOAc 50 mL で希釈した。溶液を水 (30 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。原油をシリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル 12 gm、0 ~ 40 % EtOAc / ヘキサンのグラジエント) にかき、所望の化合物 245 mg を油として得た (収率 75 %)。

40

【0224】

(2S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-((6-[(3-クロロ-4-フルオロ)フェニル]ピリジン-3-イル)プロパノ酸

(2S)-tert-ブチル 2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カ

50

ルボニルアミノ) - 3 - (6 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ) フェニル] ピリジン - 3 - イル) プロパノエート (240 mg、0.429 mmol) およびジクロロメタン 3 mL の溶液に、TFA (3 mL) を加えた。反応物を5時間室温で攪拌した。溶媒を乾燥するまで蒸発し、残渣を分取HPLC (メタノール-水のグラジエント、0.1% TFA) にかけた。生成物を含有する画分の濃縮によって、所望の化合物 200 mg をTFA 塩として得た (収率93%)。

【0225】

(実施例20)

10位および11位に非天然非市販のアミノ酸を含有するジペプチジル樹脂から開始するペプチドの一般的合成

10位および11位に非天然非市販のアミノ酸を含有するジペプチジル樹脂を、MPS-396 ペプチド合成機で同時自動合成プロトコルを用いてペプチド鎖伸長を続ける前に、下記の手順を用いてAdvanced Chemtech ACT90 合成機によってバッチ式モードで調製した。

【0226】

いくつかのペプチド類似体を合成するのに十分な量の9-Fmoc-アミノキサンテン-3-イルオキシ-メリフィールド樹脂 (Sieber アミド樹脂、ローディング: 0.5 mmol/g、Novabiochem 社製) を、DMF (2 × 10 mL/g、1分) で洗浄することによって膨潤させた。次いで、DMF (10 mL/g) 中の20% ピペリジンによる2回の処理を、それぞれ5分および15分行ってFmoc基を除去した。樹脂をDMF (2 × 10 mL/g) およびNMP (4 × 10 mL/g) で洗浄した。Fmoc-(S)-4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-OH (HCl 塩) (1.2当量) またはその類似体と、PyBOP (1.07当量) と、HOBT (1.07当量) と、DIEA (3.6当量) とをNMPに溶かした溶液を、樹脂に加えた。次いで、樹脂を18時間振盪またはボルテックスした。定性的ニンヒドリン試験を用いてカップリング完了をモニターした。樹脂を排出し、NMP (3 × 10 mL/g) およびDCM (3 × 10 mL/g) で洗浄し、任意の未反応アミンをDCM (v/v) 中の2.6% 無水酢酸、2.4% DIEAで30分間キャッピングした。DMF洗浄 (3 × 10 mL/g) の後、キャッピングプロトコルを、DCM (v/v) 中の10% 無水酢酸、2% DIEAで30分間繰り返した。Fmoc定量アッセイは、0.39 mmol/グラム置換を示した。

【0227】

次いで、DMF中の20% ピペリジンによるFmoc基の除去から開始し、何回かのDMF洗浄の後に、脱保護した樹脂に、Fmoc-L-(2'-エチル-4'-メトキシ) ビフェニルアラニン-OH (1.27当量) またはその類似体と、HOBT (1.29当量) とをNMP (4 mL) に溶かした溶液 (5分間ボルテックスした) を加えることによって、第2の手動カップリングサイクルを上記のように行った。次いで、DIC (1.27当量) を樹脂スラリーに加え、樹脂を15時間振盪またはボルテックスした。樹脂を排出し、NMP (3 × 10 mL/g) およびDCM (3 × 10 mL/g) で洗浄し、次いでDCM (10 mL) 中の5.0% 無水酢酸、1.0% DIEAで30分間キャッピングした。最後に樹脂をDCM (3 × 10 mL/g) で洗浄した。この合成反応式によって、所望のFmoc保護ジペプチジル-Sieberアミド樹脂が生成した。

【0228】

Fmoc基を上記で説明したように除去した。Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH (3当量) と、HOBT (3当量) とをNMP (2 mL) に溶かした溶液を、5分ボルテックスし、次いでDIC (3当量) を加えた。得られた溶液を樹脂に加えた。次いで樹脂を2時間振盪またはボルテックスした。樹脂を排出し、NMP (3 × 10 mL/g) およびDCM (3 × 10 mL/g) で洗浄した。定性的ニンヒドリン試験を用いてカップリング完了をモニターした。

【0229】

樹脂上に X a a₇ から X a a₁₁ へと所望の配列をアセンブルするために、この樹脂をさらなる 2 回の上記のような脱保護／カップリングサイクルにかけた。順次使用した Fmoc-アミノ酸は、Fmoc-L-Ser(tBu)-OH および Fmoc-L-Thr(tBu)-OH であった。下記のプロトコルを用いて Fmoc-[(S)-2-フルオロ- α -Me-Phe]-OH をカップリングした。Fmoc-[(S)-2-フルオロ- α -Me-Phe]-OH (1.5 当量) と、PyBOP (1.5 当量) と、HOBT (1.5 当量) と、DIEA (3.0 当量) とを NMP (2 mL) に溶かした溶液を、樹脂に加えた。次いで、樹脂を 2 時間振盪またはボルテックスした。樹脂を排出し、NMP (3 × 10 mL / g) および DCM (3 × 10 mL / g) で洗浄した。

【0230】

残基 X a a₅ をカップリングするために、Fmoc 基を上記で説明したように除去した。Fmoc-Thr(tBu)-OH (5 当量) と、2-Cl-HOBT (5 当量) と、DIC (5 当量) とを NMP (4 mL) で溶かした溶液を、短時間ボルテックスし、次いで樹脂に加えた。次いで樹脂を、18 時間振盪またはボルテックスした。樹脂を排出し、NMP (3 × 10 mL / g) および DCM (3 × 10 mL / g) で洗浄した。樹脂を、DCM (10 mL / g) 中の 10.0% 無水酢酸で 30 分間キャッピングした。DCM 洗浄 (3 × 10 mL / g) の後、Fmoc 基を上記で説明したように除去し、Fmoc-Gly-OH、残基 X a a₄ を、Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH のために説明したようにカップリング／脱保護した。得られた使用した X a a₄ ~ X a a₁₁ ペプチジル樹脂を、下記のように異なる 11mer ペプチド類似体を合成するために使用した。

【0231】

配列番号：118 の化合物の合成

上記で説明した X a a₄ ~ X a a₁₁ ペプチジル樹脂 (0.067 mmol) の試料を、Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH (5 当量) と、残基 X a a₃ と、HOAt 0.5 M (5 当量) とを DMF に溶かした溶液 (5 分間事前にボルテックス)、ならびに DIC (5 当量) と共に 18 時間ボルテックスした。樹脂を排出し、DMF (4 × 3 mL) で洗浄した。残基 X a a₃ のために上記で説明したように、樹脂に結合したペプチド (0.034 mmol) を脱保護し、Fmoc-[(S)- α -Me-Pro]-OH (5 当量) とカップリングし、樹脂に結合した Fmoc-[X a a₂ ~ X a a₁₁]-ペプチドを得た。

【0232】

樹脂 (0.017 mmol) を脱保護し、残基 X a a₂ のために説明したように Boc-L-His(Trt)-OH (5 当量) とカップリングさせた。TFA / 水 / トリーイソプロピルシラン (94 : 3 : 3) (5.0 mL) の溶液で 3 時間処理することによって、所望のペプチドをそのそれぞれのペプチジル樹脂から切断／脱保護した。樹脂を濾過し、TFA (1.0 mL) ですすぎ、混合した TFA 濾液を蒸発し、粗ペプチド生成物 39 mg を油状固形物として得た。これを分取 HPLC によって、20 分に亘る 0.1% TFA / 水中の 5% ~ 65% の 0.1% TFA / AcCN のグラジエントを用いて精製した。純粋な生成物を含有する画分をプールし、凍結乾燥し、配列番号：118 の化合物 5.4 mg (回収率 18.9%) を得た。

【0233】

配列番号：119 の化合物の合成

上記の合成において説明した Fmoc-[X a a₃ ~ X a a₁₁]-ペプチジル-Sieber 樹脂 (0.015 mmol) の試料を、Fmoc-[N-メチル-(D)-Ala]-OH (5 当量) と、HOAt 0.5 M (5 当量) とを DMF に溶かした溶液 (5 分間事前にボルテックスする)、ならびに DIC (5 当量) と共に 4 時間ボルテックスした。樹脂を排出し、DMF (4 × 3 mL) で洗浄した。樹脂を排出し、DMF (4 × 3 mL) で洗浄した。Fmoc 基を DMF (3 mL) 中の 20% ピペリジンで 5 分および 15 分処理することによって除去した。上記の合成で説明したように、樹脂を DMF (8 × 3 mL) で洗浄し、次いで Boc-L-His(Trt)-OH (5 当量) とカップリングし

10

20

30

40

50

た。T F A / 水 / トリーイソプロピルシラン (9 4 : 3 : 3) (5 . 0 m L) の溶液で 3 時間処理することによって、所望のペプチドをそのそれぞれのペプチジル樹脂から切断 / 脱保護した。樹脂を濾過し、T F A (1 . 0 m L) ですすぎ、混合した T F A 濾液を蒸発した。得られた油状固形物を (1 : 1) アセトニトリル / 水 (2 m L) で溶解し、分取 H P L C によって、2 0 分に亘る 0 . 1 % T F A / 水中の 5 % ~ 6 5 % の 0 . 1 % T F A / M e C N のグラジエントを用いて精製した。純粋な生成物を含有する画分をプールし、凍結乾燥し、配列番号 : 1 1 9 の化合物 5 . 2 m g (回収率 1 8 . 5 %) を得た。

【 0 2 3 4 】

配列番号 : 1 3 3 の化合物の合成

上記の合成において説明した F m o c 脱保護 [X a a ₂ ~ X a a ₁₁] - ペプチジル - S i e b e r 樹脂 (0 . 0 1 7 m m o l) の試料を、デスーアミノ - H i s (T r t) - O H (5 当量) と、H A T U (5 当量) とを D M F (5 当量) 中の 0 . 5 H O A t で溶かした溶液、ならびに 2 M の D I E A を N M P (5 当量) で溶かした溶液と共に 1 8 時間ボルテックスした。樹脂を排出し、D M F (6 × 2 m L) および D C M (3 × 2 m L) で洗浄した。T F A / 水 / トリーイソプロピルシラン (9 4 : 3 : 3) (5 . 0 m L) の溶液で 3 時間処理することにより、所望のペプチドを、そのそれぞれのペプチジル樹脂から切断 / 脱保護した。樹脂を濾過し、T F A (1 . 0 m L) ですすぎ、混合した T F A 濾液を蒸発した。得られた油状固形物 (3 2 m g) を (1 : 1) アセトニトリル / 水 (2 m L) で溶解し、分取 H P L C によって、2 0 分に亘る 0 . 1 % T F A / 水中の 5 % ~ 6 5 % の 0 . 1 % T F A / M e C N のグラジエントを用いて精製した。純粋な生成物を含有する画分をプールし、凍結乾燥し、配列番号 : 1 3 3 の化合物 7 . 4 m g (回収率 2 4 . 6 %) を得た。

【 0 2 3 5 】

配列番号 : 1 2 0 の化合物の合成

上記で説明したように調製した F m o c 脱保護 [X a a ₁₀ ~ X a a ₁₁] - ジペプチジル - S i e b e r 樹脂 (0 . 0 5 m m o l) の試料を、実施例 3 において説明したように A p p l i e d B i o s y s t e m s 4 3 3 a ペプチド合成機の F a s t M o c (商 標) プロトコルを用いて 9 回のさらなるカップリングサイクルにかけた。

【 0 2 3 6 】

F m o c 保護ジペプチジル樹脂 (0 . 0 5 m m o l) を、装置上の適当な大きさの容器に置き、N M P で 6 回洗浄し、2 0 % ピペリジン / N M P による 2 回の処理 (各 2 分および 8 分) によって脱保護した。モニタリングオペションの条件が満足されるまで、モニターされている脱保護工程をさらに 1 回行った。脱保護の総時間は 1 0 ~ 1 2 分であった。脱保護されたジペプチジル樹脂を N M P で 6 回洗浄し、次いで次のアミノ酸とカップリングさせた。この手順を、次の工程において使用する実施例によって例示する。

【 0 2 3 7 】

F m o c - L - A s p (O t B u) - O H を、下記の方法を用いて次にカップリングした。F m o c - L - A s p (O t B u) - O H (1 m m o l 、 2 0 当量) を N M P 2 m L で溶解し、D M F (2 . 2 m L) 中の H B T U / H O B t 0 . 4 5 M および D I E A / N M P 2 M (1 m L) をそれに続いて加えることによって活性化した。次いで、活性化 F m o c 保護アミノ酸の溶液を、反応容器に移し、脱保護工程からのフィードバックに応じてカップリングを 3 0 ~ 6 0 分間継続した。次いで、樹脂を N M P で 6 回洗浄し、カップリングプロトコルを繰り返した。所望の X a a ₄ ~ X a a ₁₁ 配列のアセンブリを完成させるために、これに上記のように 5 回のさらなる脱保護 / カップリングサイクルを行った。順次カップリングした F m o c - アミノ酸は、F m o c - (L) - H i s (T r t) - O H 、 F m o c - (L) - T h r (t B u) - O H 、 F m o c - (S) - 2 - フルオロ - α - M e - P h e - O H 、 F m o c - (L) - T h r (t B u) - O H および F m o c - G l y - O H であった。最後に、ペプチジル樹脂を N M P および D C M で 6 回洗浄した。F m o c 保護ジペプチジル樹脂 (0 . 0 2 5 m m o l) を、A C T 3 9 6 M u l t i p l e P e p t i d e S y n t h e s i z e r へ、N , N - ジメチルホルムア

10

20

30

40

50

ミド／ジクロロメタン（５５：４５）のスラリー中で加えた。実施例１において説明したように、樹脂をDMFで２回洗浄し、１．５Mのピペリジン／DMFで２回処理することにより脱保護した。DMF（４．０当量）中のHOAt ０．５M、およびDIC（４．０当量）をそれに続いて加えることによって、Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH（４．０当量）を活性化し、反応容器に手動操作で移し、２時間カップリングさせた。樹脂を、１分間ボルテックスしながらNMP（４×０．５mL）ですすいだ。上記のカップリングのために説明したように、Fmoc基の脱保護後に、Fmoc-[(S)-α-Me-Pro]-OHを、下記のようにカップリングした。Fmoc-[(S)-α-Me-Pro]-OH（２．４当量）を、DMF（２．４当量）中のHOAt ０．５M（NMP（０．１２mL）で希釈）、およびDIC（２．４当量）をそれに続いて加えることによって活性化した。溶液を手動操作で反応容器に移し、１８時間カップリングさせた。樹脂を、NMPですすいだ。Fmoc基の脱保護後に、アミノ酸（４当量）をDMF（４当量）中のHOAt ０．５Mで溶かした溶液（NMP（０．２mL）で希釈）、およびDIC（４当量）を、反応容器に手動操作で加えることによって、Fmoc-(L)-His(Trt)-OHをカップリングした。カップリング反応物を１８時間カップリングさせた。樹脂を、NMPですすいだ。上記のカップリングのために説明したようにFmoc基を除去した。ペプチドのTFA切断／脱保護を、実施例１において説明するように行った。これを分取HPLCによって、２０分に亘る０．１％TFA／水中の１０％～６０％の０．１％TFA／MeCNのグラジエントを用いて精製した。純粋な生成物を含有する画分をプールし、凍結乾燥し、配列番号：１２０の化合物２１．７mg（回収率４２％）を得た。

10

20

【０２３８】

（実施例２１）

配列番号：１５１の化合物の合成

Advanced Chemtech Model 90 合成機の５０mLリアクター中でSieberアミド樹脂 ２．６７g（０．５６mmol/g、１．５mmol）から開始して、合成を始めた。段階的アセンブリのために使用した全体的な脱保護／カップリング反復サイクルは以下の通りであった。

- １．DMF洗浄１回×２０mL×１分
- ２．DMF中の２０％ピペリジン１回×２０mL×５分
- ３．DMF中の２０％ピペリジン１回×２０mL×１５分
- ４．DMF洗浄３回×２０mL×１分
- ５．NMP洗浄４回×２０mL×１分
- ６．カップリング工程（下記を参照されたい）
- ７．DMF洗浄４回×１５mL×１分
- ８．カイザーニンヒドリン試験またはHPLCによる切断／脱保護および質量スペクトル分析

30

【０２３９】

上記の工程１～５を用いて、Fmoc基をSieberアミド樹脂から除去した。N-α-Fmoc-4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン（０．７３g、１．５０mmol）、PyBOP（０．７８g、１．５０mmol）およびHOBT（０．３９g、１．５０mmol）を、NMP（５mL）で溶解し、次いでこの溶液を樹脂に加え、次いでDIEA（０．３９g、３．０５mmol）を加えた。カップリング混合物を１６時間ボルテックスした。樹脂をDCM中の１０％無水酢酸で処理し（１×５０mL×６０min）、DCMで洗浄し（４×５０mL×１min）、減圧下で一晩乾燥した。Fmoc測定試験は、０．４５６mmol／グラムの置換を示した。樹脂３．１１g（１．４２mmol）で合成を続けた。樹脂脱保護の後に、N-α-Fmoc-(L)-Bip(2'-Et-4'-OMe)-OH（０．９８g、１．９mmol）と、HCTU（０．７８g、１．９mmol）とをNMP（５mL）に溶かした溶液を、樹脂に加え、次いでDIEA（０．４８g、３．８０mmol）を加え、混合物を１６時間ボルテックスし

40

50

た。NMPで洗浄した後、カイザーニンヒドリン試験は陰性であった。樹脂脱保護の後に、N- α -Fmoc-L-アスパラギン酸 β -t-ブチルエステル (0.6487 g、1.24 mmol) を、NMP (10 mL) 中のHCTU (1.03 g、2.49 mmol) およびDIEA (0.65 g、5.03 mmol) を用いて48時間カップリングさせた。樹脂脱保護の後に、N- α -Fmoc-N-イミトリチル-L-ヒスチジン (3.85 g、6.25 mmol) を、DMF (11.5 mL、6.3 mmol) およびDIC (0.96 mL、6.3 mmol) 中のHOAt 0.546 Mを使用して16時間カップリングさせた。このプロトコルを繰り返し、N- α -Fmoc-O-t-ブチル-L-スレオニン (2.5 g、6.30 mmol) を樹脂にカップリングさせた。樹脂脱保護の後に、DMF (3.4 mL、1.87 mmol) 中のHOAt 0.546 M中のN- α -Fmoc- α -メチル-2-フルオロ-L-フェニルアラニン (0.78 g、1.86 mmol)、次いでDMF (3.5 mL) 中のDIC (0.24 g、1.87 mmol) を樹脂に加え、カップリングを4時間継続させた。樹脂脱保護の後に、N- α -Fmoc-O-t-ブチル-L-スレオニン (4.97 g、12.50 mmol) を、HOAt 0.546 MをDMF (25 mL、12.50 mmol) で溶かした溶液、およびDIC (1.58 g、12.52 mmol) を使用して16時間カップリングさせた。樹脂をDMF (20 mL) 中の10%無水酢酸で1時間キャッピングし、DMFで洗浄した (4 $\times$ 20 mL)。Fmoc基を除去し、上記のN- α -Fmoc-L-アスパラギン酸 β -t-ブチルエステルカップリング工程のために説明したようにN-Fmoc-グリシン (1.11 g、3.75 mmol) を90分間カップリングさせ、次いでN- α -Fmoc-L-グルタミン酸 γ -t-ブチルエステル (1.60 g、3.75 mmol) を同様にカップリングさせた。ペプチジル樹脂 (0.030 mmol) の一部を脱保護し、N- α -Fmoc- α -メチル-L-プロリン (21.2 mg、0.06 mmol) を、DMF (0.110 mL、0.83 mmol) 中のHOAt 0.546 MおよびDMF (0.1 mL) 中のDIC (7.6 mg、0.06 mmol) を使用して16時間カップリングさせた。最後に、NMP (0.9 mL) 中のL- β -(N-1-トリチル) イミダゾール乳酸 (39.8 mg、0.10 mmol) およびHATU (38 mg、0.10 mmol) を、ペプチジル樹脂 (0.01 mmol) の一部に加え、次いでDIEA (17.4 mL、0.10 mmol) を加えた。1時間ボルテックスし、NMPで洗浄した後、カップリングを上記のように繰り返し、48時間継続した。樹脂に結合したペプチドを、TFA/TIS/水 (94:3:3) (2 mL) で2.5時間処理し、次いでTFA/TIS/水 (94:3:3) で2回すすいだ (各2 $\times$ 1 mL)。混合した濾液を減圧濃縮し、粗ペプチド 18.1 mg (92%) を得た。これを (1:1) アセトニトリル/水 2 mL で溶解し、この溶液をLuna [C18 (2)、5 μ m] Phenomenexカラム (250 $\times$ 21.2 mm I.D.) に充填した。50分に亘り溶媒A中の15%~55%溶媒Bのグラジエント (流量15 mL/分) でカラムを溶出した。溶媒A: 水中の0.1% TFA。溶媒B: AcCN中の0.1% TFA。純粋な生成物を含有する画分をプールし、凍結乾燥し、配列番号: 151の化合物 4.2 mg を得た。

【0240】

(実施例22)

(S)-3-(N-1-トリチル-イミダゾール-4-イル)-2-ヒドロキシプロパン酸 (L- β -(N-1-トリチル) イミダゾール乳酸) の合成

下記の反応式22は、(S)-3-(N-1-トリチル-イミダゾール-4-イル)-2-ヒドロキシプロパン酸の合成を説明する。

【0241】

反応式22

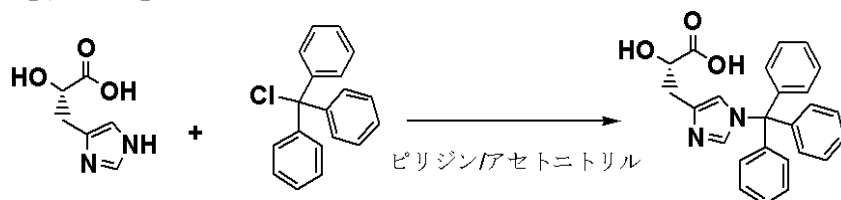
10

20

30

40

【化 4 7】



【0 2 4 2】

(S)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-ヒドロキシプロパン酸 (0.5265 g、3.0 mmol) およびトリチルクロリド (1.2991 g、4.7 mmol) を、100 mL フラスコに入れた。ピリジン/アセトニトリル 1:1 (20 mL) を攪拌しながら加えた。フラスコを油浴中 50 ° ~ 55 °C にて 4 時間加熱した。ロータリーエバポレーター上で溶媒をほぼ乾燥するまで除去した。残渣に同容量の水および酢酸エチル (各 30 mL) を加えた。混合物を約 20 分間攪拌した。生成した固体を濾過により回収し、水 (2 × 10 mL)、次いで酢酸エチル (2 × 10 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥した。収率: 0.6953 g (58%)。

10

【0 2 4 3】

(実施例 2 3)

(S)-3-(N-1-(2,4-ジニトロフェニル)イミダゾール-4-イル)-2-ヒドロキシプロパン酸 (L-β-(N-1-(2,4-ジニトロフェニル)イミダゾール-4-イル)-2-ヒドロキシプロパン酸) の合成

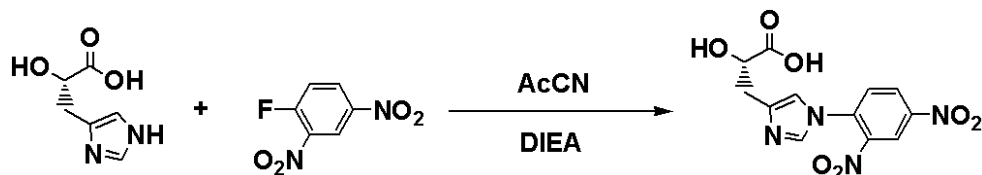
20

下記の反応式 2 3 は、(S)-3-(N-1-(2,4-ジニトロフェニル)イミダゾール-4-イル)-2-ヒドロキシプロパン酸の合成を説明する。

【0 2 4 4】

反応式 2 3

【化 4 8】



30

【0 2 4 5】

(S)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-ヒドロキシプロパン酸一水和物 (0.8971 g、5.2 mmol)、AcCN (60 mL)、DIEA (1.3438 g、10.4 mmol) および 1-フルオロ-2,4-ジニトロベンゼン (0.9564 g、5.1 mmol) を、丸底フラスコ中に入れ、アルミ箔で覆い、一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を減圧下で除去した。油状残渣をジイソプロピルエーテルで粉砕し (2 × 20 mL)、次いでクロロホルム (20 mL) で溶解し、クロロホルムおよび AcCN から再蒸発させた。DCM (60 mL) を加えることによって、沈殿物を生成させ、さらに DCM (30 mL) を加えた後に、これを室温で攪拌した。固体生成物を回収し、DCM (2 × 10 mL) で洗浄し、一晩減圧下で乾燥した。収率: 1.37 g (83%)。

40

【0 2 4 6】

(実施例 2 4)

配列番号: 158 の化合物の合成

方法 A フラグメントカップリング (反応式 10 A および 10 B)

8 mL リアクター中で、Sieber アミド樹脂 0.1896 g (0.56 mmol / g、0.11 mmol) から開始して合成を手動操作で行った。下記のサイクルを、Fmoc 基を樹脂から除去するために使用した。

1. DMF 洗浄 1 回 × 2 mL × 5 分

50

2. DMF中の20%ピペリジン1回×2ml×5分
3. DMF中の20%ピペリジン1回×2ml×15分
4. DMF洗浄8回×2ml×1分

【0247】

N- α -Fmoc-4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニンHCl塩(0.0549g、0.11mmol)およびPyBOP(0.0667g、0.13mmol)をDMF(1ml)で溶解した。この溶液を脱保護された樹脂に加え、次いでDMF(1mL)中のDIEA(0.0423g、0.33mmol)を加えた。樹脂を3.5時間ボルテックスし、DMFおよびDCM(4×2mL×1分)で洗浄した。樹脂を、DCM(2mL)中の10%無水酢酸で一晩処理し、DCM(6×2ml×1分)で洗浄し、減圧下で1時間乾燥した。収率：0.2508g。Fmoc測定試験は、0.35mmol/グラムの置換を示した。樹脂0.083g(0.029mmol)を、次の工程で使用した。

10

【0248】

上記のサイクル1~4を用いた樹脂脱保護の後に、N- α -Fmoc-(L)-Bip(2'-Et-4'-OH)-OH(0.0251g、0.049mmol)と、HOBT(0.0084g、0.055mmol)と、DIC(0.0067g、0.053mmol)とをDMF(1ml)に溶かした溶液を樹脂に加えた。16時間ボルテックスした後に、ペプチジル樹脂を、DMF、次いでDCM(4×1mL×1分)で洗浄した。上記の工程1~3を用いてFmoc基を除去し、DMF、次いでDCMによる洗浄(4×1mL×1分)を行った。

20

【0249】

ペプチド樹脂を、トリフルオロ酢酸/トリイソプロピルシラン/水 96:2:2(2×1mL×10分)で処理した。濾液を回収し、減圧下で残渣に濃縮し、これをジイソプロピルエーテルで粉砕し、遠心分離にかけ、固体生成物を得た。これをジイソプロピルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して、ジペプチド 0.0244gを得た。ジペプチドをTHF(1mL)中の0.2%DIEAで溶解し、マクロ孔質トリエチルアンモニウムメチルポリスチレンカーボネート樹脂(0.0682g、0.211mmol、Argonaut Technologies社製)で2時間処理した。樹脂ビーズを除去し、THF中の0.2%DIEAで洗浄した(2×1mL)。混合した濾液および洗浄液を減圧下で乾燥した。得られた残渣に、側鎖保護N-メチルオキシカルボニルXaa1-Xaa9 9merペプチド(55.8mg、0.035mmol)と、HOBT(5.47mg、0.036mmol)と、DIC(6 μ L、0.035mmol)とをCHCl₃/DMF 9:1(1mL)に溶かした溶液を加えた。生成した溶液を一晩ボルテックスした。減圧下での溶媒除去後、得られた残渣をトリフルオロ酢酸(1mL)中の2%トリイソプロピルシランで90分処理し、その後ジイソプロピルエーテル(20mL)を加えた。沈殿した固体を乾燥し、1.5%水酸化アンモニウム 2mLで溶解した。pHを酢酸で~9.5に調節した。この溶液を、Luna[C18(2)、5 μ m]Phenomenexカラム(250×21.2mm I.D.)に充填した。60分に亘る溶媒Bの20%~50%グラジエント(流量15ml/分)でカラムを溶出した。溶媒A：水中の0.1%TFA。溶媒B：AcCN中の0.1%TFA。純粋な生成物を含有する画分をプールし、凍結乾燥し、配列番号：158の化合物5.5mgを得た。

30

40

【0250】

配列番号：158の化合物の合成のための異なるフラグメントカップリング手順は、反応式10Bで説明した方法に従った。この実施例で先に説明したように調製したN- α -Fmoc-4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニル-Sieberアミド樹脂0.1182g(0.47mmol/g、0.056mmol)から開始して、8mlリアクター中において手動操作で合成を行った。Fmoc基を樹脂から除去するために使用したサイクルは、上記で説明したものと同一であった。N- α -Fmoc-(L)-Bip(2'-Et-4'-OH)-OH(0.0419g、0.083mmol)を、

50

上記で説明したように樹脂に結合した。DCM (2 mL) 中の 10% 無水酢酸による 30 分間の樹脂の処理、DCM 洗浄 (6 × 2 mL × 1 分) および Fmoc 基の除去の後に、側鎖保護 N-メチルオキシカルボニル Xaa₁ ~ Xaa₉ 9mer ペプチド (0.1347 g、0.084 mmol) と、HOBT (0.0130 g、0.085 mmol) と、DIC (0.0118 g、0.094 mmol) とを、DCM (0.1 mL) および DMF (0.45 mL) に溶かした溶液を、脱保護されたジペプチジル樹脂に加え、混合物を 4.5 時間ボルテックスした。樹脂を DMF および DCM で洗浄し (4 × 2 mL × 1 分)、次いでトリフルオロ酢酸中の 2% トリイソプロピルシラン、2% 水で処理し (5 × 1 mL × 3 分)、濾液を回収し、75 分間静置した。溶媒を減圧下で除去し、生成した残渣をジイソプロピルエーテル (20 mL) で粉碎し、粗ペプチドを固体 (0.0818 g) として得た。これを上記のように精製したが、使用したグラジエントは 120 分に亘る溶媒 A 中の 25% ~ 35% の溶媒 B (流量 15 mL / 分) であった。溶媒 A : 水中の 0.1% TFA ; 溶媒 B : AcCN 中の 0.1% TFA。純粋な生成物を含有する画分をプールし、凍結乾燥し、配列番号 : 158 の化合物 19 mg を得た。

10

【0251】

方法 B 段階的伸長 (反応式 1)

Advanced Chemtech Model 90 合成機において 50 mL リアクター中で、Sieber アミド樹脂 1.46 g (0.72 mmol / g、1.05 mmol) から開始して合成を行った。段階的アセンブリのために使用した全体的な脱保護 / カップリング反復サイクルは、以下の通りであった。

20

1. DMF 洗浄 1 回 × 15 mL × 1 分
2. DMF 中の 20% ピペリジン 1 回 × 15 mL × 5 分
3. DMF 中の 20% ピペリジン 1 回 × 15 mL × 15 分
4. DMF 洗浄 4 回 × 15 mL × 1 分
5. NMP 洗浄 4 回 × 15 mL × 1 分
6. カップリング工程 (下記を参照されたい)
7. DMF 洗浄 4 回 × 15 mL × 1 分
8. DCM 洗浄 4 回 × 15 mL × 1 分
9. カイザーニンヒドリン試験または HPLC による切断 / 脱保護および質量スペクトル分析

30

【0252】

上記の工程 1 ~ 5 を用いて Sieber アミド樹脂から Fmoc 基を除去した。N-α-Fmoc-4-(2-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン HCl 塩 (1.0977 g、2.13 mmol)、PyBOP (1.0972 g、2.11 mmol) および HOBT-水和物 (0.3228 g、2.11 mmol) を、DMF (8 mL) で溶解した。DIEA (0.8052 g、6.23 mmol) を、この溶液に加え、次いでこれを樹脂に加えた。カップリング混合物を 16 時間ボルテックスした。樹脂を DCM 中の 10% 無水酢酸で処理し (1 × 15 mL × 60 分)、DCM で洗浄し (6 × 15 mL × 1 分)、減圧下で 6 時間乾燥した。収率 : 1.6816 g。Fmoc 測定試験は、0.48 mmol / グラムの置換を示した。樹脂 0.8602 g (0.41 mmol) によって合成を続けた。樹脂脱保護の後に、N-α-Fmoc-(L)-Bip(2'-Et-4'-OH)-OH (0.2660 g、0.524 mmol) と、HOBT (0.0796 g、0.520 mmol) と、DIC (0.0647 g、0.513 mmol) とを DMF (8 mL) に溶かした溶液を樹脂に加え、混合物を 16 時間ボルテックスした。DMF および DCM で洗浄した後、カイザーニンヒドリン試験は陰性であった。樹脂脱保護の後に、DMF / DCM (1 : 1) (6 mL) 中の HOBT (0.1893 g、1.24 mmol) および DIC (0.1566 g、1.24 mmol) を使用して、N-α-Fmoc-L-アスパラギン酸 β-tert-ブチルエステル (0.6487 g、1.24 mmol) を 45 分間カップリングさせた。同じカップリングサイクルを、N-α-Fmoc-O-tert-ブチル-L-セリン (0.4750 g、1.24 mmol) および N-α-Fmoc-O-t

40

50

ーブチルーLースレオニン（0.4924 g、1.24 mmol）によって繰り返した。
 樹脂脱保護の後に、DMF／DCM（1：1）（6 ml）中のHOBt（0.1271 g、
 0.830 mmol）およびDIC（0.1044 g、0.827 mmol）を使用し
 て、N-α-Fmoc-α-メチルー2-フルオロ-L-フェニルアラニン（0.349
 7 g、0.834 mmol）を1時間カップリングさせた。樹脂脱保護の後に、HOAt
 0.5 Mを、DMF（8.3 mL、4.15 mmol）およびDIC（0.5240 g、
 4.15 mmol）に溶かした溶液を使用して、N-α-Fmoc-O-tert-ブチルーL
 ースレオニン（1.6413 g、4.14 mmol）を16時間カップリングさせた。D
 MFおよびDCM洗浄の後に、ウェット樹脂3 mgをTFA／TIS／水（96：2：2）
 1 mlで1.5時間処理した。樹脂を濾過し、溶媒をspeed-vac中で除去した
 。残渣を水／AcCN（1：1）2 mlで溶解した。HPLCおよびMS分析は、カッ
 プリングしていないペプチドを示さなかった。上記のN-α-Fmoc-L-アスパラギ
 ン酸β-tert-ブチルエステルカップリング工程のために説明したように、Fmoc基を除
 去し、N-Fmoc-グリシン（0.3691 g、1.24 mmol）を1時間カップリ
 ングし、次いでN-α-Fmoc-L-グルタミン酸γ-tert-ブチルエステル（0.52
 97 g、1.24 mmol）を同じ方法でカップリングした。次いで、DMF／DCM
 1：1（6 ml）中のHOBt（0.1271 g、0.83 mmol）およびDIC（0.
 1042 g、0.83 mmol）を使用して、N-α-Fmoc-α-メチルーL-プロ
 ロリン（0.2902 g、0.83 mmol）を3.5時間カップリングした。N-α-
 Fmoc-α-メチルー2-フルオロ-L-フェニルアラニンにカップリングしているN
 -α-Fmoc-O-tert-ブチルーL-スレオニンのために説明したように、最後にN-
 α-Fmoc-N-イモトリチルーL-ヒスチジン（2.5564 g、4.13 mmol）
 を12時間カップリングした。上記のようにペプチジル樹脂から切り出した脱保護
 ペプチド試料は、MSによって、いくつかのカップリングしていないペプチドを示した。
 Fmoc基を手動操作で除去し、DMFおよびDCM洗浄の後に、N-（メチルオキシカル
 ボニルオキシ）スクシンイミド（0.2163 g、1.25 mmol）をDCM（6 m
 L）に溶かした溶液を加え、混合物を16時間ボルテックスした。ペプチド樹脂をDC
 Mで洗浄した（4×10 mL×1分）。カイザーニンヒドリン試験は陰性であった。N-
 メチルオキシカルボニル誘導体化ペプチジル樹脂を、TFA／TIS／水（96：2
 ：2）（10 mL）で10分間処理し、次いでそれぞれ5 mLでさらに2回処理した。混
 合した濾液をさらに2時間室温にて静置した。約4 mLに減圧濃縮した後、溶液をジエチ
 ルエーテル（50 mL）に攪拌しながら滴下で添加した。得られた固体を濾過により回収
 し、ジエチルエーテルで洗浄し（2×5 mL）、減圧下で乾燥して、粗ペプチド0.69
 1 g（92%）を得た。この実施例の方法Aで説明した手順を使用して、これを分取HPL
 Cで精製した。

10

20

30

【0253】

（実施例25）

N-（メチルオキシカルボニルオキシ）スクシンイミド〔2, 5-（ジオキソピロリジン
 -1-イル）メチルカルボナート〕の合成

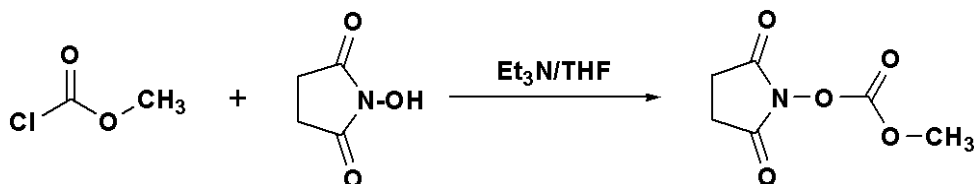
下記の反応式24は、N-（メチルオキシカルボニルオキシ）スクシンイミド〔2, 5-
 （ジオキソピロリジン-1-イル）メチルカルボナート〕の合成を説明する。

40

【0254】

反応式24

【化49】



【0255】

50

N-ヒドロキシスクシンイミド 64.61 g (0.561 mol) と、メチルクロロホルメート 58.95 g (0.624 mol) とを THF (900 mL) 中で攪拌した溶液に、アルゴン下で -5℃ にて、温度が +3℃ 未満に保たれるような速度でトリエチルアミン 82.6 mL (0.593 mol) を加えた。反応混合物を攪拌し、室温まで温めた。15 時間後に、得られたスラリーを濾過し、固体を THF (100 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発し、白色固体を得た。EtOAc/ヘキサン (2:1、150 mL) からの再結晶によって、所望の生成物を白い結晶として得た (mp 84~86℃、79.4 g、収率 82%)。

【0256】

(実施例 26)

(R, S)-3-(1-(2,4-ジニトロフェニル)-イミダゾール-4-イル)-2-メチルプロピオン酸 [α -メチル- β -[1-(2,4-ジニトロフェニル)-イミダゾール-4-イル]プロピオン酸、Imp (DNP)] の合成

1-トシル-4(5)-ヒドロキシメチルイミダゾール

下記の手順を、Agr. Biol. Chem., 38 (5), 1097~1099, 1974 から適用した。Na₂CO₃ (8.4 g、0.08 mol) を水 (40 mL) に溶かした溶液に、4-(ヒドロキシメチル)イミダゾール塩酸塩 (2.7 g、0.02 mol) を加えた。完全に溶解すると同時に、p-トルエンスルホニルクロリド (4.58 g、0.024 mol) を酢酸エチル (30 mL) で溶かした溶液を、5 分かけて滴下で添加した。反応混合物を 5 時間攪拌した。層を分離し、さらなる酢酸エチルを加えた (20 mL)。有機相を 0.1 M の Na₂CO₃ (2×20 mL)、水 (1×20 mL)、次いで飽和 NaCl (1×20 mL) で洗浄した。酢酸エチルを 2 g の MgSO₄ および 1 g の活性炭で 10 分間処理した。セライトパッドを通して濾過することにより固体を除去し、溶媒をロータリーエバポレーター上で除去した。残渣の結晶化が開始された。新鮮な酢酸エチルを加え (10 mL)、溶液をヒートガンで加熱し、固体を再溶解した。生成物を一晩室温で結晶化させた。結晶質を回収し、酢酸エチル (5 mL)、次いでエチルエーテル (10 mL) で洗浄し、3.59 g の恒量まで減圧下で乾燥した。

【0257】

1-トシル-4(5)-アセトキシメチルイミダゾール

1-トシル-4(5)-ヒドロキシメチルイミダゾール (2.52 g、10 mmol) を、クロロホルム (10 mL) で溶解した。これにトリエチルアミン (2.02 g、20 mmol) を室温にて滴下で添加し、次いで無水酢酸 (1.33 g、13 mmol) を 15 分かけて滴下で添加した。混合物を室温で攪拌し、4 日間 LC/MS でモニターした。クロロホルムを減圧により除去し、残渣を酢酸エチル (60 mL) で溶解した。有機層を、0.1 M の炭酸水素ナトリウム、水、次いで飽和塩化ナトリウムで連続的に洗浄した (それぞれ全て 1×40 mL)。有機層を、活性炭および硫酸マグネシウムで同時に処理し、次いでセライトパッドによって濾過した。溶媒を減圧によって除去し、生成した残渣を暖かい酢酸エチル (10 mL) で溶解した。この溶液に、ジエチルエーテル 20 mL をゆっくりと加えた。溶液を一晩室温で結晶化させた。結晶を回収し、ジエチルエーテル (2×10 mL) で洗浄し、減圧下で一晩乾燥して、1.55 g を得た。

【0258】

メチル- α -カルボメトキシ- α -メチル- β -4-(1-トシルイミダゾール)-プロピオネート

下記の手順を、Synthetic Communications, 19 (7&8), 1157~1165, 1989 から適用した。1-トシル-4(5)-アセトキシメチルイミダゾール (0.3516 g、1.2 mmol) と、メチルマロン酸ジメチル (0.1485 g、1.0 mmol) とを AcCN (2 mL) に溶かした溶液を、粉末化 KOH (0.1694 g、3.0 mmol) とテトラブチルアンモニウムブロミド (0.0496 g、0.15 mmol) とを AcCN (1 mL) 中で攪拌した懸濁液に加えた。反応は 40 分後に完了したことが、HPLC 分析で判定された。反応混合物をエチルエーテル (

10

20

30

40

50

100 ml) 中に注ぎ、セライトパッドで濾過し、溶媒を減圧下で蒸発によって除去した。残油を、酢酸エチル 30 ml で溶解し、0.1 M の NaHCO_3 (1 × 15 ml)、飽和 NaCl (1 × 15 ml) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、生成した油をデシケーター中に真空下3日間放置し、0.207 g を得た。

【0259】

α-メチル-β-4-イミダゾールプロピオン酸

メチル-α-カルボメトキシ-α-メチル-β-4-(1-トシルイミダゾール)-プロピオネート (0.186 g、0.5 mmol) を、メタノール 2 ml で溶解した。これに1.0 N の NaOH 1.5 ml を加え、反応物を一晩攪拌した。分取 HPLC による精製後に、凍結乾燥によって得られた生成物 (0.1366 g) を、1.0 N の NaOH 5 mL と共に溶解し、PTFE で裏打ちしたキャップで密封した 16 × 100 mm のスクリーキャップチューブ中で、100 °C にて2時間加熱し、次いで濃 HCl 2 mL を加え、145 °C にて6時間加熱した。所望の脱カルボキシル化生成物が形成した。全ての溶液を濾過し、YMC G-340-10P ODS 50 × 20 mm 分取 HPLC カラムに充填した。60分に亘る0.1% TFA/水中の0%~60%の0.1% TFA/MeCN のグラジエントで生成物を溶出した。グラジエントにおける11~13分に対応する画分をプールし、凍結し、凍結乾燥し、生成物 32 mg を得た。

10

【0260】

α-メチル-β-[1-(2,4-ジニトロフェニル)-イミダゾール-4-イル] プロピオン酸

20

α-メチル-β-4-イミダゾールプロピオン酸 (0.0305 g、0.114 mmol) と、炭酸水素ナトリウム (0.0617 g、0.734 mmol) とを水 (1 mL) で溶かした溶液 (pH 8.04) に、2,4-ジニトロフルオロベンゼン (0.0323 g、0.174 mmol) を MeCN (1.0 mL) で溶かした溶液を加えた。反応混合物を一晩ボルテックスした。MeCN を減圧下で除去し、残渣を水 2 mL に再溶解し、濾過し、Phenomenex Luna C18 (2) 5 μm 100 × 21.2 mm 分取 HPLC カラムに、それぞれ1.5および0.5 mL の2つのアリコートで充填した。40分に亘る0.1% TFA/水中の0%~80%の0.1% TFA/MeCN のグラジエントによって生成物を溶出した。グラジエントにおける12.5~14.5分に対応する画分をプールし、Savant Speed Vac (商標) 中で一晩乾燥した。上記のように、DMSO 中で水不溶性粗生成物を溶解し、次いで分取 HPLC によって、さらなる生成物を回収した。混合した画分は、凍結乾燥後に純粋な生成物 31 mg を生成した。

30

【0261】

(実施例27)

配列番号: 137 および 138 の化合物の合成

(R, S)-3-(1-(2,4-ジニトロフェニル)-イミダゾール-4-イル)-2-メチルプロピオン酸を、下記で説明するように適切な Xaa₂~Xaa₁₁-ペプチジル-Sieber 樹脂にカップリングさせた。

【0262】

(R, S)-3-(1-(2,4-ジニトロフェニル)-イミダゾール-4-イル)-2-メチルプロピオン酸 (0.0267 g、0.083 mmol) と、6-Cl-HOBt (0.0151 g、0.089 mmol) と、HCTU (0.0360 g、0.087 mmol) とを NMP/DCM (3:1) 1 mL に溶かした溶液に、DIEA (0.0315 g、0.244 mmol) を加えた。溶液を短時間ボルテックスし、次いで実施例19において説明するように調製した適切な Fmoc 脱保護 Xaa₂~Xaa₁₁-ペプチジル-Sieber 樹脂に加えた。カップリングを16時間継続させた。ペプチジル樹脂を NMP、次いで DCM で洗浄し (3 × 1.5 mL × 1 分)、次いで DCM 中の 10% 無水酢酸で処理し (1 × 2 mL × 90 分)、次いで DCM、続いて DMF 洗浄を行った (3 × 1.5 mL × 1 分)。ペプチジル樹脂を、DMF (1.5 mL) 中の 10% チオフ

40

50

ェノールで1時間処理し、DMFおよびDCMで洗浄した(4×1.5mL×1分)。次いで、ペプチジル樹脂をTFA/DCM/TIS(3:1.9:0.1)(1mL)で10分間処理し、濾過した。濾液を回収し、さらに1時間穏やかにボルテックスした。TFA混合物を、speed-vac中で約0.5mLに濃縮し、MTBE 4mLに加えた。1時間後に、沈殿した生成物を遠心分離によって回収し、洗浄し、次いで乾燥し、粗生成物 0.0841gを得た。これを分取HPLCによって下記の通り精製した。粗ペプチドを溶解し、Phenomenex Luna C18(2)(5μm、250×30mm)カラムに注入し、40分に亘る0.1%TFA/水中の20%~50%の0.1%TFA/MeCNの直線グラジエント(流量15mL/分)で、流出液による217nmでのUV検出を伴う溶出を行った。所望の生成物を含有する画分をプールし、凍結乾燥し、97.5%純粋なペプチド26.7mgを得た。

10

【0263】

ペプチドの分取キラルHPLC精製

ジアステレオ異性のペプチド混合物(10mg)を、MeCN/MeOHで溶解した。溶液をChirobiotic V2.2×50cm、5μmカラムに充填し、MeCN/MeOH/N(CH₂CH₃)₃/CH₃COOH:65/35/0.5/0.5で20mL/minで溶出した。異性体Aを29~35分間回収した。異性体Bを36~44分間回収した。第2の操作を上記のように行った。異性体Aを含有する画分を混合し、約5mLに濃縮し、水/MeCN(4:1)で希釈し、溶液を凍結乾燥した。異性体Bを同様に処理した。生成した残渣を、分取HPLCによってTFA塩に変換した。各ペプチドを、Phenomenex Luna C18(2) 5μm 100×21.2mmカラムに注入し、40分に亘る0.1%TFA/水中の20%~50%の0.1%TFA/MeCNの直線グラジエント(流量10mL/分)によって、流出液による217nmでのUV検出を伴う溶出を行った。所望の生成物を含有する画分をプールし、凍結し、凍結乾燥し、精製ペプチド異性体A 6.0mgおよび精製ペプチド異性体B 4.9mgを得た。

20

【0264】

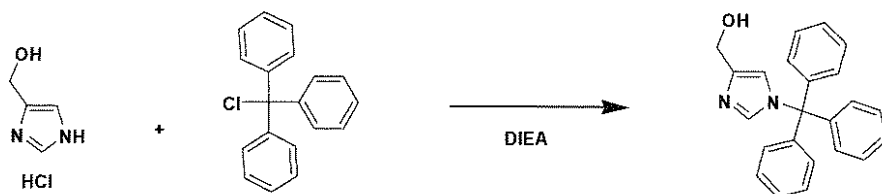
(実施例28)

(+)-および(-)-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチルプロピオン酸[α-メチル-β-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロピオン酸、Imp(Trt)](1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノールの合成

30

反応式25

【化50】



40

4-ヒドロキシメチルイミダゾール(4.53g、34mmol)およびトリフェニルメチルクロリド(10.54g、38mmol)をDMF(50mL)中に溶解した。このものに、攪拌しながらDIEA(13.46g、104mmol)を加え、そして該反応混合物を14時間攪拌した。該反応混合物を水(750mL)中にそそぎ、そして約30分間攪拌した。得られた固体を集め、水(3×25mL)およびジイソプロピルエーテル(3×25mL)を用いて洗浄し、そしてこれを真空下で乾燥して、(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール(11.55g、99%)を得た。純度(HPLC):93%;保持時間、6.37分;カラム:Phenomenex Luna C18(2)(5μm、50×4.6mm);勾配:10分間かけて10%~100%B/A、1.25mL/分。溶媒A:0.1%TFA/水、溶媒B:0.1%TFA/MeCN。ES-MS:(M+H)⁺=3

50

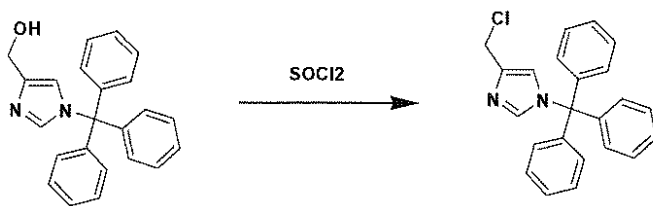
41. 1。

【0265】

4-(クロロメチル)-1-トリチル-1H-イミダゾール

反応式 26

【化51】



10

氷／水を用いて冷却した、ジクロロメタン（75 mL）中の4-ヒドロキシメチル-1-トリメチルイミダゾール（6.13 g、18 mmol）の懸濁液に、塩化チオニル（5.0 g、42 mmol）を6分間かけて滴下した。該氷／水浴を除き、そして該反応液を更に30分間攪拌した。該DCMおよびSOCl₂を減圧下で除去した。得られた固体をジイソプロピルエーテル（200 mL）を用いてトリチュレートし、ろ過によって集め、そして真空下で乾燥して、83%純度の4-(クロロメチル)-1-トリチル-1H-イミダゾール（7.37 g、>100%）を得た。保持時間、7.33分；カラム：YMC ODS-A（3 μm、50×4.6mm）；勾配：10分間かけて10%～100%B/A、1.25 mL/分。溶媒A：0.1% TFA／水、溶媒B：0.1% TFA/AcCN。LC/MS：ESI (M+H)⁺ = 359.2。

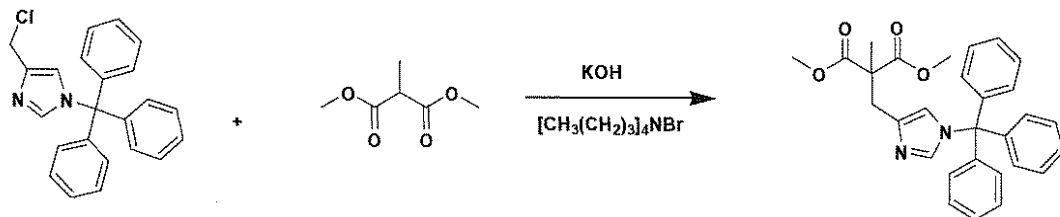
20

【0266】

2-メチル-2-((1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)マロン酸ジメチル

反応式 27

【化52】



30

4-(クロロメチル)-1-トリチル-1H-イミダゾール（2.73 g、7.6 mmol）および2-メチルマロン酸ジメチル（2.22 g、15.2 mmol）をAcCN（30 mL）中に溶解した。この溶液を、AcCN（2 mL）中で攪拌する新たに微粉碎したKOH（0.89 g、15.9 mmol）およびテトラメチルブチルアンモニウムブロミド（0.25 g、0.8 mmol）に6分間かけて加えた。3時間攪拌後に、別の微粉碎したKOH（0.89 g、15.9 mmol）を加え、そして該混合物を終夜攪拌した。

40

【0267】

該固体をろ過によって除去し、そして該溶媒を減圧下で除去した。該残渣をEtOAc（40 mL）中に溶解し、そしてこれを水（2×20 mL）、次いで飽和NaCl（1×20 mL）を用いて洗浄した。該EtOAcを減圧下で除去して、油状物残渣（3.46 g）を得た。このものを、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル60（250 g、0.040～0.063 mmの粒子サイズ）カラム（5.0×30 cm）、溶出液としてCHCl₃/EtOAc（9：1）を使用する）によって精製した。25 mLのフラクションを集め、そして純粋な生成物をフラクション53～72中に見出した。これらを貯蔵し、そして溶媒を減圧下で除去した。該得られた残渣をCHCl₃（～15 mL）から2回再蒸発させ、次いで乾燥して、98%純度の2-メチル-2-((1-トリチル-1H-

50

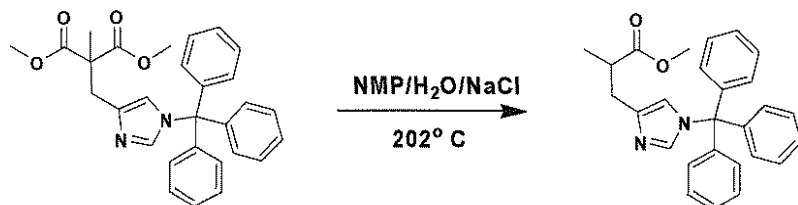
イミダゾール-4-イル)メチルマロン酸ジメチル (1.72 g) を得た。保持時間: 13.02 分; カラム: YMC ODS-A (3 μ m, 50 $\times$ 4.6mm); 勾配: 20 分間かけて 10% ~ 100% B/A、1.25 mL/分。溶媒 A: 0.1% TFA/水、溶媒 B: 0.1% TFA/AcCN。LC/MS: ESI (M+H)⁺ = 469.3。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.42 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 3.63 (s, 6H), 6.48 (s, 1H), 7.05-7.15 (m, 6H), 7.26 (s, 1H) 7.28-7.37 (m, 9H)。

【0268】

2-メチル-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸メチル
反応式 28

【化53】

10



NMP (5 mL) 中の 2-メチル-2-((1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)マロン酸ジメチル (0.7344 g, 1.57 mmol) に、NaCl (0.212 g) および水 (0.3 mL) を加え、そして該混合物を 4.5 時間加熱還流 (202 $^{\circ}$ C) した。該反応混合物を、分液ろうと中で水 (20 mL) および EtOAc (20 mL) の間で分配した。該水層を EtOAc (2 $\times$ 20 mL) を用いて抽出し、そして該有機層を合わせて水 (2 $\times$ 20 mL)、飽和 NaCl (1 $\times$ 20 mL) を用いて洗浄し、そして MgSO₄ を用いて乾燥した。該 EtOAc を減圧下で除去して、油状物残渣 (0.8 g) を得た。このものを、CHCl₃ (5 $\times$ 20 mL)、続いて 20% EtOAc/CHCl₃ (8 $\times$ 20 mL) を用いて、シリカゲルパッド (シリカゲル 60 の 13.5 g、0.040 ~ 0.063 mm の粒子サイズ) を通して溶出することによって精製した。該生成物を含有するフラクションを乾燥して、79% 純度の 2-メチル-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸メチル (0.45 g) を得た。保持時間、7.35 分; カラム: YMC ODS-A (3 μ m, 50 $\times$ 4.6mm); 勾配: 10 分間かけて 10% ~ 100% B/A、1.25 mL/分。溶媒 A: 0.1% TFA/水、溶媒 B: 0.1% TFA/AcCN。LC/MS: ESI (M+H)⁺ = 411.3。

20

30

【0269】

2-メチル-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸メチルのエナンチオマーのキラル分離

イソプロパノール (2 mL) および N-ヘプタン (16 mL) 中のラセミの 2-メチル-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸メチルの溶液を、キラルセル OD カラム (20 mm 内径 $\times$ 500 mm, Chiral Technologies Inc. 社製) 上に、一度に 1 ~ 2.5 mL ロードし、そして 3% イソプロパノール/ヘプタンを用いて 10 mL/分で溶出した。より速く溶出するエナンチオマーを 58 ~ 70 分のフラクションで集め; より遅く溶出するエナンチオマーを 75 ~ 100 分のフラクションで集めた。各エナンチオマーは、溶媒を減圧下で除去しそして真空下で乾燥することによって得た。これは、98% 純度の生成物であるより速く溶出するエナンチオマー (0.205 g) を与えた。保持時間、9.28 分; カラム: Phenomenex Luna C18(2) (5 μ m, 50 $\times$ 4.6mm); 勾配: 15 分間かけて 10% ~ 100% B/A、1.25 mL/分。溶媒 A: 0.1% TFA/水、溶媒 B: 0.1% TFA/AcCN。LC/MS: ESI (M+H)⁺ = 411.3; 旋光度、[α]_D = +12.9 $^{\circ}$ (CHCl₃ 中、c = 1.05)。

40

【0270】

より遅く溶出するエナンチオマーの収量は 0.203 g (98% 純度) であった; RT、9.27 分。より速く溶出する異性体についての記載と同じカラムおよび勾配を使用し

50

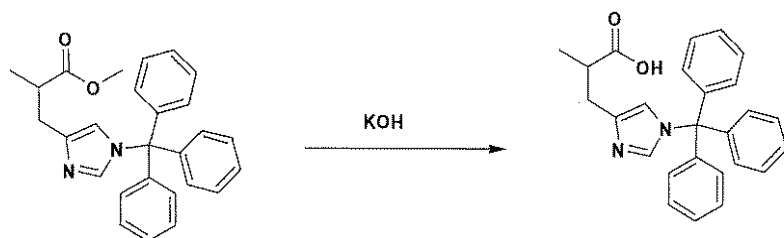
た。LC/MS:ESI(M+H)⁺=411.3; 旋光度、[α]_D=-13.5°(CHCl₃中、c=1.16)。

【0271】

(+)-および(-)-2-メチル-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸

反応式29

【化54】



10

2-メチル-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸のより速く溶出するエナンチオマー(0.186g、0.453mmol)を、THF(2mL)および1N LiOH(0.45mL)中で2時間攪拌することによって加水分解した。HPLC分析は、生成物への50%変換を示す。ほとんど完全な変換(97.5%)には、2つの更なる1N LiOH(各0.1mL)の添加、および総計36時間の攪拌を必要とした。減圧下での濃縮および水(20mL)の添加後に、水層をDCM(3×20mL)を用いて抽出し、そしてDCM抽出物を合わせて、水、飽和塩化ナトリウム(各1×20mL)を用いて洗浄し、そしてMgSO₄を用いて乾燥した。該DCMを除去し、そして得られた固体を真空下で乾燥して、97%純度の(+)-2-メチル-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸(0.1728g)を得た。保持時間、9.36分;カラム:YMC ODS-A(3μm、50×4.6mm);勾配:15分間かけて10%~100%B/A、1.25mL/分。溶媒A:0.1%TFA/水、溶媒B:0.1%TFA/AcCN。LC/MS:ESI(M+H)⁺=397.30、(M-H)⁻=395.30。旋光度、[α]_D=+12.8°(CHCl₃中のc=1.03)。¹H-NMR(CD₃OD、500MHz):δ 1.13(d, 3H), 2.57-2.65(m, 1H), 2.67-2.80(m, 1H), 2.82-2.92(m, 1H), 6.75(s, 1H), 7.10-7.17(m, 6H), 7.34-7.41(m, 9H), 7.58(s, 1H)。

20

30

【0272】

2-メチル-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸メチルのより遅く溶出するエナンチオマー(0.181g、0.442mmol)を、より速く溶出するエナンチオマーについて上記するとおりに加水分解して、97%純度の(-)-2-メチル-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸(0.163g)を得た。保持時間、9.32分((+)-異性体について記載するのと同じカラムおよび勾配)。LC/MS:ESI(M+H)⁺=397.24、(M-H)⁻=395.26。旋光度、[α]_D=-12.2°(CHCl₃中のc=1.03)。¹H-NMR(CD₃OD、500MHz):δ 1.12(d, 3H), 2.56-2.64(m, 1H), 2.68-2.78(m, 1H), 2.82-2.90(m, 1H), 6.69(s, 1H), 7.10-7.16(m, 6H), 7.34-7.39(m, 9H), 7.45(s, 1H)。

40

【0273】

(実施例29)

配列番号:167、168、169、および170の化合物の合成

配列番号:167、168、169および170の保護Xaa₂-Xaa₁₁ペプチド配列は、以下の洗浄および脱保護のプロトコルを用いて、Sieber Amide樹脂(9.56g、0.72mmol/グラム、6.88mmol)から出発してAdvanced ChemTech Model 90合成機上で構築した。

1. DMF洗浄 1×85mL×1分、
2. 20%ピペリジン/DMF 1×85mL×5分、

50

3. 20%ピペリジン/DMF 1×85mL×15分、
4. DMF洗浄 3×85mL×1分、
5. NMP洗浄 3×85mL×1分。

【0274】

NMP (70mL) 中の(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-(6-オトリルピリジン-3-イル)プロパン酸HCl塩(6.70g、13.0mmol)、PyBOP (7.29g、14.0mmol)、およびHOBtモノ水和物(2.14g、14.0mmol)の溶液を該脱保護した樹脂に加え、続いてDIEA (7.28g、56.3mmol)を加え、そして該混合物を、樹脂試料についてのカイザーニンヒドリン(Kaiser ninhydrin)試験が陰性となるまで(4.5時間)、渦巻いた。該樹脂をDMF (3×85L×1分)、次いでDCM (7×85mL×1分)を用いて洗浄し、そして真空下で乾燥して11.344gを得た。Fmoc測定は、0.53mmol/グラムの置換を与えた。上記の工程1~4による該樹脂の脱保護および6回のDMF洗浄後に、DMF (50mL)およびDIC (0.94g、7.45mmol)中の(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-((2'-エチル-4'-ヒドロキシ)ビフェニル-4-イル)プロパン酸[Fmoc-(S)-((2'-エチル-4'-ヒドロキシ)-Bip-OH)] (3.79g、7.47mmol)およびHOBtモノ水和物(1.14g、7.44mmol)の溶液を該樹脂に加え、そして該混合物を20時間渦巻いた。樹脂試料が僅かに陽性のカイザーニンヒドリン試験を与えた後に、該ペプチジル樹脂をDMFおよびDCM (共に、4×85mL×1分間)を用いて洗浄し、次いでこれをDCM中の10%無水酢酸(1×100mL×30分間)を用いて処理した。該ペプチジル樹脂をDCM (4×85mL×1分間)を用いて洗浄し、そして約1mmolを取り出して、真空下で乾燥した。

【0275】

該ジペプチジル樹脂(2.50g、1.0mmol)を、Advanced ChemTech Model 90合成機上の50mL反応容器中にロードした。該Fmoc基を以下のサイクルを用いて除去した。

1. DMF洗浄 1×25mL×1分、
2. 20%ピペリジン/DMF 1×25mL×5分、
3. 20%ピペリジン/DMF 1×25mL×15分、
4. DMF洗浄 8×25mL×1分。

【0276】

DMF (5mL)およびDIC (0.3829g、3.03mmol)中のN-α-Fmoc-L-アスパラギン酸β-トブチルエステル(1.2345g、3.00mmol)およびHOBtモノ水和物(0.4599g、3.00mmol)の溶液を該脱保護したペプチジル樹脂に加え、そして該混合物を2時間渦巻いて陰性のカイザーニンヒドリン試験を得た。該ペプチド樹脂をDMF、次いでDCM (共に、4×25mL×1分間)を用いて洗浄し、そしてModel 90合成機上の2つの反応容器中に等しく分割した。次いで、該合成を下記の通り続けた。該Fmoc基を以下のサイクルを用いて除去した。

1. DMF洗浄 1×12mL×1分間、
2. 20%ピペリジン/DMF 1×12mL×5分間、
3. 20%ピペリジン/DMF 1×12mL×15分間、
4. DMF洗浄 8×12mL×1分間。

【0277】

DMF/DCM (1:1) (10mL)およびDIC (0.1955g、1.58mmol)中のN-α-Fmoc-N-イミートリチル-L-ヒスチジンまたはN-α-Fmoc-O-トブチル-L-セリン(0.9282g、1.50mmol)およびHOBtモノ水和物(0.2296g、1.50mmol)の溶液を該脱保護した樹脂に加えた。90分後に、該ペプチド樹脂をDMFおよびDCM (共に、4×12mL×1分間)を用いて洗浄し、そして陰性のカイザーニンヒドリン試験を得た。上記の通り該Fmoc

基の除去後に、 $N-\alpha-Fmoc-O-t$ -ブチル-L-トレオニン (0.6006 g、1.51 mmol) を上記の工程に記載する通りカップリングさせ、続いて該 $Fmoc$ 基を除去した。 $N-\alpha-Fmoc-\alpha$ -メチル-2-フルオロ-L-フェニルアラニン (0.4167 g、0.993 mmol) のカップリングを、DMF/DCM (1:1) (10 mL) および DIC (0.1260 g、0.998 mmol) 中のアミノ酸および $HOBT$ モノ水和物 (0.1529 g、0.998 mmol) の溶液を脱保護したペプチジル樹脂と4時間混合することによって行なった。DMFおよびDCM (共に、 4×12 mL $\times$ 1分間) 洗浄後に、該ペプチド樹脂の試料は陰性のカイザーニンヒドリン試験を与えた。該 $Fmoc$ 基を除去するために、上記の工程1~4を行なった。

【0278】

該 $Fmoc$ 基の除去後に、 $N-\alpha-Fmoc-O-t$ -ブチル-L-トレオニン (1.9880 g、5.00 mmol) を、0.5 M $HOAt$ /DMF (10.0 mL、5.00 mmol) および DIC (0.6360 g、5.04 mmol) 中の該アミノ酸の溶液を脱保護したペプチジル樹脂と16時間混合することによってカップリングさせた。DMFおよびDCMの洗浄 (共に、 4×12 mL $\times$ 1分間) 後に、湿性ペプチジル樹脂の試料をTFA/トリソプロピルシラン/水 (96:2:2) の1 mLを用いて1.5時間かけて切断し、そしてHPLCおよびMS分析後に、唯一の非常に少量の非カップリングペプチドを示した。該ペプチド樹脂をDCM中の10%無水酢酸 (1 $\times$ 12 mL $\times$ 1時間) を用いて処理し、次いでこれをDCM (6 $\times$ 12 mL $\times$ 1分間) を用いて洗浄した。該 $Fmoc$ 基の除去後に、 $N-Fmoc$ -グリシン (0.8941 g、3.01 mmol) および $N-\alpha-Fmoc-L$ -グルタミン酸 γ - t -ブチルエステル (1.2765 g、3.00 mmol) を、溶液として、DMF/DCM (1:1) (20 mL) 中の $HOBT$ モノ水和物 (0.4604 g、3.01 mmol) および DIC (0.3885 g、3.08 mmol) と連続して2時間カップリングさせた。各カップリング工程後に、陰性のカイザーニンヒドリン試験を得た。その結果得た該2個のペプチジル樹脂を各々、フリットを備えた別個の35 mLシリンジに移し、そして真空下で乾燥した。次いで、該合成を、各ペプチジル樹脂の0.28 mmolを用いて続けた。 $Fmoc$ 基の除去後に、更なる8 mLのDMFを用いて希釈した、0.5 M $HOAt$ /DMF (2.24 mL、1.12 mmol) および DIC (0.1413 g、1.12 mmol) 中の $N-\alpha-Fmoc-\alpha$ -メチル-L-プロリン (0.3943 g、1.12 mmol) の溶液を2個の等量に分割し、これを該脱保護ペプチド樹脂の各々に加えた。12時間渦巻きそしてDMFおよびDCM (共に、 3×8 mL $\times$ 1分間) を用いて洗浄後に、該ペプチジル樹脂の0.02 mmolアリコート Advanced ChemTech Ω 396合成機上の3~4個の反応ウェル中に置いた。該 $Fmoc$ 基を以下の通り除去した：

1. 20%ピペリジン/DMF 1 $\times$ 1 mL $\times$ 5分間、
2. 20%ピペリジン/DMF 1 $\times$ 1 mL $\times$ 15分間、
3. NMP洗浄 8 $\times$ 1 mL $\times$ 1分間。

【0279】

DMF (2 mL) 中の (+)-2-メチル-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸 (79.9 mg、0.202 mmol)、TFFH (0.0538 g、0.204 mmol)、および DIEA (0.0532 g、0.412 mmol) の溶液を2個の等量に分け、このものを、関連する脱保護したペプチド樹脂に加え、12時間攪拌後に、NMP (2 $\times$ 1 mL $\times$ 1分間)、次いでDCM (3 $\times$ 1 mL $\times$ 1分間) を用いて洗浄した。TFA/TIS/水 (96:2:2) を用いて小さい樹脂試料を切断し、続いて生成物のHPLCおよびMS分析により、ほとんど完結したカップリングを示した。該ペプチド樹脂を、DCM中の10%無水酢酸 (1 $\times$ 1 mL $\times$ 1時間) を用いて処理し、次いでDCM (6 $\times$ 1.5 mL $\times$ 1分間) を用いて洗浄した。

【0280】

該ペプチド樹脂をTFA/TIS/水 (96:2:2 (3 $\times$ 1 mL $\times$ 30分間)) を用いて処理し、そして該ろ液を集め、speed-vac中でほとんど乾固するまで濃縮した。該粗

10

20

30

40

50

ペプチドをジイソプロピルエーテル（5 mL）を加えることによって沈降させ、ジイソプロピルエーテルを用いて洗浄し、そして乾燥した。該粗ペプチドをYMC ODS-A（10 μ m、250 $\times$ 20mm）カラムを用いて本明細書中に記載する通り、プレパラティブHPLCによって精製した。使用する勾配は、60分間かけて25%～55%B/Aとした。溶媒A：0.1% TFA/水；溶媒B：0.1% TFA/ACN；流速、15 mL/分。純粋な生成物を含有するフラクションを貯蔵し、そして凍結乾燥した。配列番号：169（または、170）の化合物を95%純度の生成物として得た。保持時間、22.0分（カラム：YMC ODS-AQ 3 μ m（4.6 $\times$ 150mm）；勾配：60分間かけて15～45%B/A、1 mL/分）。ES-MS分析：(M+H)⁺ = 1590.0、(M+2H)⁺/2 = 795.9。

【0281】

10

配列番号：167（または、168）の化合物を96%純度の生成物（7.2 mg、9%回収）を得た。保持時間、22.7分（YMC ODS-AQ 3 μ m（4.6 $\times$ 150mm）；勾配：60分間かけて15～45%B/A、1 mL/分）。ES-MS分析：(M+H)⁺ = 1539.8、(M+2H)⁺/2 = 770.9。

【0282】

（実施例30）

配列番号：157の化合物の合成

DMF（1 mL）中のFmoc-His(Trt)-OH（0.1278 g、0.206 mmol）、TFFH（0.0542 g、0.205 mmol）、およびDIEA（0.0533 g、0.412 mmol）溶液を、実施例29に記載する通り製造した関連する脱保護したペプチド樹脂に加えた。該カップリングを、0.5 M HOAt/DMF（0.40 mL）およびDMF（0.40 mL）中のFmoc-His(Trt)-OH（0.1257 g、0.20 mmol）およびDIC（0.0262 g、0.21 mmol）の溶液を用いて繰り返した。該ペプチド樹脂を以下の通り脱保護した。

20

1. 20% ピペリジン/DMF 1 $\times$ 1 mL $\times$ 5分間、
2. 20% ピペリジン/DMF 1 $\times$ 1 mL $\times$ 15分、
3. DMF洗浄 8 $\times$ 1 mL $\times$ 1分間、
4. DCM洗浄 3 $\times$ 1 mL $\times$ 1分間。

【0283】

2,5-ジイソピロリジン-1-イルメチルカーボネート（0.0241 g、0.14 mmol）をDCM（0.5 mL）中に溶解し、これを脱保護した樹脂に加え、そして該混合物を14時間渦巻いた。DCM（4 $\times$ 1 mL $\times$ 1分間）を用いて洗浄後に、樹脂試料は陰性のカイザーニンヒドリン試験を与えた。該粗生成物を該樹脂から切断し、そして実施例29中に記載する通り沈降させて、生成物（40 mg）を得た。これを実施例29に記載する通り（使用する勾配を60分間かけて20%～55%B/Aとすることを除く）によって精製した。純粋な生成物を含有するフラクションを貯蔵し、そして凍結乾燥して、97%純度の生成物（12.0 mg（30%回収））を得た。保持時間、33.3分（カラム、YMC ODS-AQ 3 μ m（4.6 $\times$ 150mm）；勾配：60分間かけて15～55%B/A、1 mL/分）。ES-MS分析：(M+H)⁺ = 1648.8、(M+2H)⁺/2 = 824.9。

30

40

【0284】

（実施例31）

配列番号175および176の化合物の合成

0.5 M HOAt/DMF（0.202 mL、0.101 mmol）およびDMF（0.2 mL）中の2-メトキシ-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸（0.0417 g、0.101 mmol）、HATU（0.0390 g、0.103 mmol）およびDIEA（0.0284 g、0.220 mmol）の溶液を、実施例29に記載する通りに製造したFmoc-脱保護したXaa₂-Xaa₁ペプチジル樹脂（0.010 mol）（ここで、Xaa₈はHisである）に加えた。14時間渦巻いた後に、該ペプチド樹脂をDMFおよびDCM（共に、3 $\times$ 1 mL $\times$ 1分間）を用

50

いて洗浄し、次いでDCM中の10%無水酢酸(1×1mL×30分間)を用いて処理し、続いてDCM洗浄(6×1mL×1分間)を行なった。該ペプチド生成物を、実施例29に記載する通りに、TFA/TIS/水(96:2:2)を用いて該樹脂から遊離させて脱保護した。

【0285】

該粗ペプチドを、60分間かけて30%~40%B/Aの勾配を用いて本明細書中に記載する通り、プレパラティブHPLCによって精製した。溶媒A:水/ACN(95:5)中の10mMリン酸ナトリウム pH7; 溶媒B:水/ACN(20:80)中の1mMリン酸ナトリウム pH7; カラム:Phenomenex Luna C18(2)、5μm(250×21.2mm); 流速:15mL/分。速く溶出するジアステレオマー(異性体A)を含有するフラクションを貯蔵し、そして約5mLまで濃縮した。この溶液を、20分間かけて0%~100%B/Aの勾配を用いてPhenomenex Luna C18(2)カラム(5μm、100×21.2mm)中に溶出することによって脱塩した。溶媒A:0.1%TFA/水; 溶媒B:0.1%TFA/ACN; 流速、15mL/分。該生成物を含有するフラクションを貯蔵し、そして凍結乾燥して配列番号:175(または176)の93%純度の化合物(1.2mg)を得た。保持時間、40.4分; カラム:YMC ODS-AQ 3μm(4.6×150mm); 勾配:60分間かけて15~45%B/A、1mL/分。ES-MS分析:(M+H)⁺=1605.6、(M+2H)⁺/2=803.5。

【0286】

配列番号:176(または175)の化合物は、最初のプレパラティブHPLC工程からのより遅く溶出するジアステレオマーを含有するフラクションから上記の通り得た。収量:96%純度の生成物の3.0mg。保持時間:40.7分(上記と同じ分析用HPLC条件下)。ES-MS分析:(M+H)⁺=1605.7、(M+2H)⁺/2=803.7。

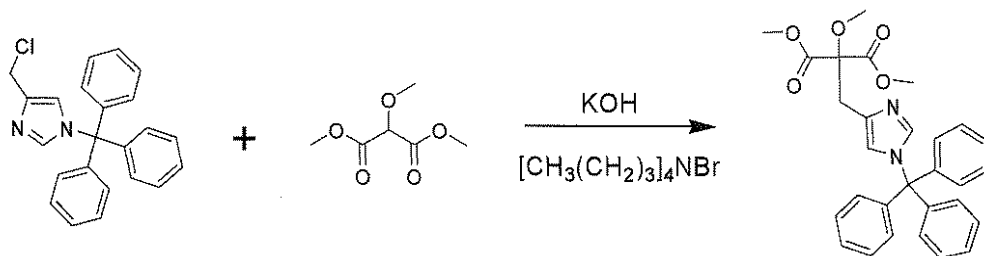
【0287】

(実施例32)

2-メトキシ-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸の合成
2-メトキシ-2-((1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)マロン酸ジメチル

反応式30

【化55】



ACN(10mL)中の4-(クロロメチル)-1-トリチル-1H-イミダゾール(0.3655g、1.02mmol)および2-メトキシマロン酸ジメチル(0.1822g、1.25mmol)溶液を、ACN(2mL)中の新たに微粉碎した水酸化カリウム(0.1760g、3.14mmol)および臭化テトラブチルアンモニウム(0.0521g、0.16mmol)の攪拌スラリーにすばやく加えた。16時間後に、該反応液を酢酸エチル(20mL)を用いて希釈し、そしてセライトパッドを通してろ過し、これをEtOAc(2×5mL)を用いて洗浄した。有機層を合わせて水(2×10mL)、飽和NaCl(1×10mL)を用いて洗浄し、そしてMgSO₄を用いて乾燥した。溶媒の除去時に得た油状物の残渣(0.41g)を、溶出液としてCHCl₃/EtOAc(9:1)を用いてシリカゲル60(42g、0.040~0.063mmの粒子サイズ)の2.5×30cmカラム上でのクロマトグラフィーによって精製し、そして72

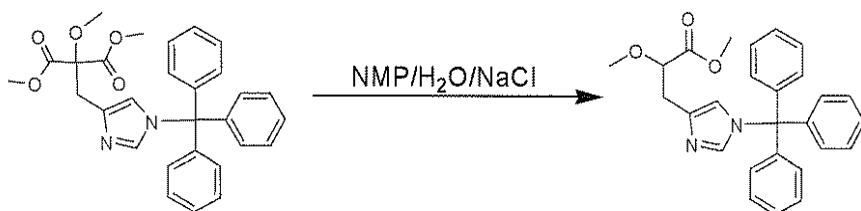
× 25 mL のフラクションを集めた。フラクション 28～72 を貯蔵し乾燥して、85.9% 純度の 2-メトキシ-2-((1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)マロン酸ジメチル (0.1628 g、33%) を得た。保持時間、7.52 分；カラム：YMC ODS-A (3 μm、50×4.6mm)；勾配：10 分間かけて 10%～100% B/A、1.25 mL/分。溶媒 A：0.1% TFA/水、溶媒 B：0.1% TFA/ACN。LC/MS：ESI (M+H)⁺ = 485.3。1H-NMR (CDCl₃、500 MHz)：δ 3.39 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 6.70 (s, 1H), 6.99-7.03 (m, 6H), 7.30-7.35 (m, 9H), 7.92 (s, 1H)。

【0288】

2-メトキシ-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸メチル
反応式 31

10

【化 56】



NMP (2 mL) および水 (0.3 mL) 中の 2-メトキシ-2-((1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)マロン酸ジメチル (0.1520 g、0.31 mmol) および塩化ナトリウム (0.0398 g、0.68 mmol) の溶液を 201℃ まで 1 時間加熱した。室温まで冷却後に、酢酸エチル (15 mL) を加え、そして該有機層を水 (2×10 mL) および飽和塩化ナトリウム (1×10 mL) を用いて洗浄し、次いで Na₂SO₄ を用いて乾燥した。溶媒の除去により、粗生成物 (0.1030 g) を得た。このものを、溶出液として CHCl₃/MeOH (98:2) を使用するシリカゲル 60 (11 g、0.040～0.063 mm の粒子サイズ) カラム (2.5×10 cm) 上でのクロマトグラフィーによって精製し、そして 12 mL フラクションを集めた。フラクション 2～10 を貯蔵し乾燥し、そして該残渣を、上記の通り (5 g のシリカゲルを使用し、そして溶出液を CHCl₃/MeOH (99:1) とする点を除く) 再度精製した。フラクション 10～16 を貯蔵し、乾燥後に、94.5% 純度の 2-メトキシ-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸メチル (0.0592 g、45%) を得た。保持時間：7.29 分；カラム：YMC ODS-A (3 μm、50×4.6 mm)；勾配：10 分間かけて 10%～100% B/A、1.25 mL/分。溶媒 A：0.1% TFA/水、溶媒 B：0.1% TFA/ACN。LC/MS：ESI (M+H)⁺ = 427.1。

20

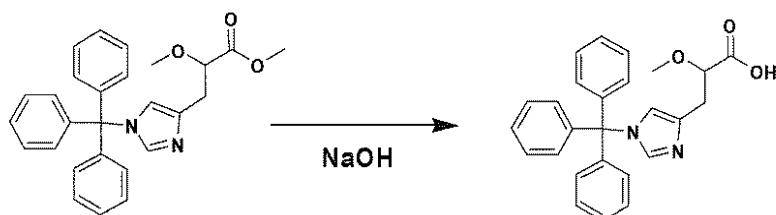
30

【0289】

2-メトキシ-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸
反応式 32

【化 57】

40



テトラヒドロフラン (1 mL)、メタノール (1 mL) および水 (0.5 mL) 中の 2-メトキシ-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸メチル (0.0592 g、0.139 mmol) の溶液に、2N NaOH (0.278 mL) を加

50

え、そして該反応混合物を1.75時間攪拌した。該有機溶媒を除去し、そして1N KHSO₄ (5 mL) および酢酸エチル (10 mL) を加えた。該有機層を水 (2 × 5 mL)、次いで飽和塩化ナトリウム (1 × 5 mL) を用いて洗浄し、そしてMgSO₄ を用いて乾燥した。該水層を合わせてDCM (2 × 10 mL) を用いて再抽出し、そしてMgSO₄ を用いて乾燥した。真空下で溶媒の除去および乾燥により、92.6%純度の2-メトキシ-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸 (0.0552 g、96%) を得た。保持時間、6.80分；カラム：Phenomenex Luna C18(2) (5 μm、50 × 4.6mm)；勾配：10分間かけて10%~100% B/A、1.25 mL/分。溶媒A：0.1% TFA/水、溶媒B：0.1% TFA/AcCN。LC/MS：ESI (M+H)⁺ = 413.1。¹H-NMR (CDCl₃、500 MHz)：δ 3.10-3.18 (m, 1H), 3.31-3.38 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 4.26-4.31 (m (1H), 6.86 (s, 1H), 7.04-7.11 (m, 6H), 7.37-7.47 (m, 9H), 8.16 (s, 1H)。

10

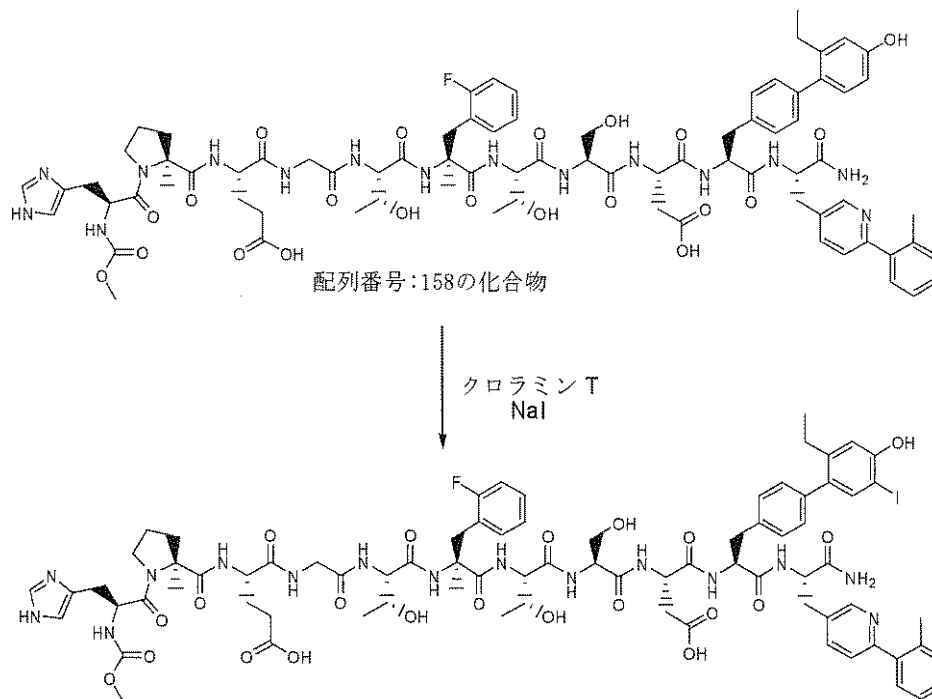
【0290】

(実施例33)

配列番号164の化合物の合成

反応式33

【化58】



20

30

AcCN (0.610 mL) およびヨウ化ナトリウム水溶液 (3.93 mg/mL、0.610 mL、0.016 mmol) 中の配列番号：158の化合物 (0.0211 g、0.0132 mmol) の溶液に、水/AcCN (1:1) 中のクロラミンTの溶液 (10.05 mg/mL、0.540 mL、0.016 mmol) を加えた。得られた溶液を35分間渦巻き、ろ過し、そして該生成物を本明細書中に記載する通りプレパラティブHPLCによって精製した。カラム：Phenomenex Luna C18(2) (5 μm、250 × 21.2mm)；勾配：60分間かけて15%~75% B/A。溶媒A：0.1% TFA/水；溶媒B：0.1% TFA/AcCN；流速、1.5 mL/分。純粋な生成物を含むフラクションを貯蔵し凍結乾燥して、99%純度のヨウ化ペプチド (11.6 mg) を得た。保持時間、30.41分；カラム：YMC ODS-AQ (3 μm、4.6 × 150 mm)；勾配：60分間かけて15~75% B/A、1 mL/分。溶媒A：水/AcCN (95:5) 中の10 mM リン酸ナトリウム、pH 7.5；溶媒B：水/AcCN (20:80) 中の1 mM リン酸ナトリウム、pH 7.5。ESI-MS分析：(M+H)⁺ = 1725.0、(M+2H)⁺/2 = 863.0。

40

50

【0291】

(実施例34)

例示的なペプチドを表3Cに示す。

【表22】

表3C

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
1.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Me)	4-(2'-ピリジル) フェニルアラ ニン-NH ₂
2.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(3',5'-ジ- Me)	4-(2'-ピリジル) フェニルアラ ニン-NH ₂
3.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-OBu)	4-(2'-ピリジル) フェニルアラ ニン-NH ₂
4.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Me)	4-(4'-ピリジル) フェニルアラ ニン-NH ₂
5.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Cl)	4-(4'-ピリジル) フェニルアラ ニン-NH ₂
6.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-メトキ シ-5'-イソ-プロ ピル)	4-(4'-ピリジル) フェニルアラ ニン-NH ₂
7.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	4-(2'-エチルフ エニル)-3-ピリ ジルアラニン	Bip(2'-Me)-NH ₂
8.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	4-[(2'-エチル- 4'-メトキシ)フ エニル]-3-ピリ ジルアラニン	Bip(2'-Me)-NH ₂
9.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ エニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
10.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ エニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
11.	デ ス- NH ₂ - His	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ エニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
12.	デ ス- NH ₂ - His	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ エニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂

10

20

30

40

【表 2 3】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
13.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	4-(2'-エチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
14.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	4-(2'-エチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
15.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-[3-(4-メチル) ピリジル]]フェ ニルアラニン- NH ₂
16.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-[3-(4-メチル) ピリジル]]フェ ニルアラニン- NH ₂
17.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3-ピリダジ ル)フェニルア ラニン-NH ₂
18.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3-ピリダジ ル)フェニルア ラニン-NH ₂
19.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-[3-(4-Me,6- OMe)ピリジ ル]]フェニルア ラニン-NH ₂
20.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	4-[3-(4'-メチル) ピリジル]]フェ ニルアラニン	Bip(2'-Me)-NH ₂
21.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	4-[(4'-Me-6'- OMe)-3-ピリジ ル]フェニルア ラニン	Bip(2'-Me)-NH ₂
22.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	4-[(4'-Me-6'- OMe)-3-ピリジ ル]フェニルア ラニン	Bip(2'-Me)-NH ₂
23.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-[2(1H)ピリド ニル]フェニル アラニン-NH ₂

10

20

30

40

【表 2 4】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
24.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	Bip(8-キノリ ン)-NH ₂
25.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	Bip(3-キノリ ン)-NH ₂
26.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	Bip(6-キノリ ン)-NH ₂
27.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	Bip(5-キノリ ン)-NH ₂
28.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3-(6-OMe)ピ リジル)フェニ ルアラニン- NH ₂
29.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3-(2-メトキ シ)ピリジル)フ ェニルアラニ ン-NH ₂
30.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3'-ピリジル) フェニルアラ ニン-NH ₂
31.	デ ス- NH ₂ - His	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-ジ-フル オロ)	T	S	D	4-(2'-エチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
32.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	4-(5-キノリン) フェニルアラ ニン	Bip(2'-Me)-NH ₂
33.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	4-[3-(2'-OMe)ピ リジル]フェニ ルアラニン	Bip(2'-Me)-NH ₂
34.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	4-(6-キノリン) フェニルアラ ニン	Bip(2'-Me)-NH ₂
35.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	4-(4'-ピリジル) フェニルアラ ニン	Bip(2'-Me)-NH ₂
36.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	4-[4'-(3',5'-ジメ チルイソキサ ゾール)]フェニ ルアラニン	Bip(2'-Me)-NH ₂

10

20

30

40

【表 2 5】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
37.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2-トリフル オロメチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
38.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2-メチル-5- フルオロフェ ニル)-3-ピリジ ルアラニン- NH ₂
39.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(4-メタンス ルホニルフェ ニル)-3-ピリジ ルアラニン- NH ₂
40.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
41.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
42.	H	Aib	E	G	Nle	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
43.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-[(2'-Cl, 4'- CF ₃)-3'-ピリジ ル]フェニルア ラニン-NH ₂
44.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-[3'-(2'-CN-6'- Me)ピリジル] フェニルアラ ニン-NH ₂
45.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Cl)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
46.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2',4'-ジ- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂

10

20

30

40

【表 2 6】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
47.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-(3'-ピリジル)フェニルアラニン	4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂
48.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-(4'-ピリジル)フェニルアラニン	4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂
49.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Me-3'-F)	4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂
50.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-F)	4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂
51.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-[3'-(2'-Cl-6'-CF ₃)ピリジル]フェニルアラニン	4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂
52.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-(2'-エチルフェニル)-3-ピリジルアラニン	Bip(2'-Cl)-NH ₂
53.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-(2'-エチルフェニル)-3-ピリジルアラニン	Bip(3'-Cl-4'-F)-NH ₂
54.	H	Aib	E	G	Nva	L- α -Me-Phe(2-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂
55.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-(2'-エチルフェニル)-3-ピリジルアラニン	Bip(3',5'-ジ-Me)-NH ₂
56.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-(2'-エチルフェニル)-3-ピリジルアラニン	4-(2',3'-ピリダジル)フェニルアラニン-NH ₂
57.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-エチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂

10

20

30

40

【表 27】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
58.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-(2'-エチルフェニル)-3-ピリジルアラニン	4-[3'-(2'-Cl-6'-CF ₃)ピリジル]フェニルアラニン-NH ₂
59.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-(2'-エチルフェニル)-3-ピリジルアラニン	4-[3'-(2'-CN-6'-Me)ピリジル]フェニルアラニン-NH ₂
60.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-[3'-(4'-Me)ピリジル]フェニルアラニン	Bip(2'-Cl)-NH ₂
61.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-[3'-(4'-Me)ピリジル]フェニルアラニン	Bip(3'-Cl-4'-F)-NH ₂
62.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-[3'-(4'-Me)ピリジル]フェニルアラニン	Bip(3',5'-ジ-Me)-NH ₂
63.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-[3'-(4'-Me)ピリジル]フェニルアラニン	Bip(2'-Me-4'-OMe)-NH ₂
64.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-[3'-(4'-Me)ピリジル]フェニルアラニン	Bip(2'-Me-3'-F)-NH ₂
65.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-[3'-(4'-Me)ピリジル]フェニルアラニン	Bip(2'-F)-NH ₂
66.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-[(4'-Me-6'-OMe)-3-ピリジル]フェニルアラニン	Bip(2'-Cl)-NH ₂
67.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-[(4'-Me-6'-OMe)-3-ピリジル]フェニルアラニン	Bip(3',4'-ジ-OMe)-NH ₂
68.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-[(4'-Me-6'-OMe)-3-ピリジル]フェニルアラニン	4-(2'-ピリジル)フェニルアラニン-NH ₂

10

20

30

40

【表 28】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
69.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-[(4'-Me-6'-OMe)-3-ピリジル]フェニルアラニン	Bip(2'-Me-4'-OMe)-NH ₂
70.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-[(4'-Me-6'-OMe)-3-ピリジル]フェニルアラニン	4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂
71.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'-エチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂
72.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	4-[3'-(4'-メチル)ピリジル]フェニルアラニン	4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂
73.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-ジ-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'-ピリジル)-フェニルアラニン-NH ₂
74.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'-キノリン)フェニルアラニン-NH ₂
75.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'-(2'-メトキシ)ピリジル)フェニルアラニン-NH ₂
76.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-フェニル-3-ピリジルアラニン-NH ₂
77.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3',5'-ジメチルフェニル)-3-ピリジルアラニン-NH ₂
78.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(3'-クロロ-4'-フルオロ)フェニル]-3-ピリジルアラニン-NH ₂
79.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-フルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(3',4'-ジメトキシ)フェニル]-3-ピリジルアラニン-NH ₂

10

20

30

40

【表 29】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
80.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-[(2'-エチル- 4'-メトキシ)フ ェニル)]-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
81.	L- β - イミ ダゾ ー ル- ラク チル	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
82.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	2-(5-6-トリル) チエニルアラ ニン-NH ₂
83.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	2-[(5-(3'-メトキ シ)フェニル)]チ エニルアラニ ン-NH ₂
84.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	2-[(5-(3',5'-ジ メチル)フェニ ル)]チエニルア ラニン-NH ₂
85.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	2-[(5-(3'-Cl,5'- F)フェニル)]チ エニルアラニ ン-NH ₂
86.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3'-イソプロ ポキシフェニ ル)-3-ピリジル アラニン-NH ₂
87.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチル, 5'-フルオロ)フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
88.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-イソプロ ポキシフェニ ル)-3-ピリジル アラニン-NH ₂
89.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	3-(4-Br)ピリジ ルアラニン- NH ₂

10

20

30

40

【表 3 0】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
90.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(4'-メトキシ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
91.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチル, 4'-フルオロ)フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
92.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
93.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-トリフル オロメトキシ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
94.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(4'-トリフル オロメトキシ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
95.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	3-ピリジルアラ ニン-NH ₂
96.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチル, 4'-クロロ)フェ ニル)-3-ピリジ ルアラニン- NH ₂
97.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Me-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
98.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3'-トリフル オロメチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
99.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(4'-フルオロ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂

10

20

30

40

【表 3 1】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
100.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-トリフル オロメチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
101.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-クロロフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
102.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3'-クロロフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
103.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(4'-イソプロ ピルフェニル)- 3-ピリジルアラ ニン-NH ₂
104.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3',5'-ジメチ ルイソキサゾ ール-4'-イル)- 3-ピリジルアラ ニン-NH ₂
105.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-[(2'-メチル- 4'-メトキシ)フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
106.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(4'-トリフル オロメチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
107.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(4'-クロロフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
108.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(4'-ピリジ ル)-3-ピリジル アラニン-NH ₂
109.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3'-メトキシ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂

10

20

30

40

【表 3 2】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
110.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(6'-メトキシ ピリジン-3'-イ ル)-3-ピリジル アラニン-NH ₂
111.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-イソプロ ピルフェニル)- 3-ピリジルアラ ニン-NH ₂
112.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メトキシ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
113.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-[(3',5'-ジ-フ ルオロ-2'-メト キシ)フェニ ル]-3-ピリジル アラニン-NH ₂
114.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
115.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-フルオロ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
116.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-フルオロ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
117.	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3'-メトキシ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
118.	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
119.	H	N- Me- (D)- Ala	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂

10

20

30

40

【表 3 3】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
120.	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
121.	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	(S)-4-(2'-メチルフ ェニル)-α- Me-3-ピリジル アラニン-NH ₂
122.	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	(S)-4-(2'-メチルフ ェニル)-α- Me-3-ピリジル アラニン-NH ₂
123.	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
124.	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
125.	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3'-メトキシ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
126.	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3'-メトキシ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
127.	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-フルオロ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
128.	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-フルオロ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
129.	H	N- Me- (L)- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
130.	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3,5-ピ リミジルアラ ニン-NH ₂

10

20

30

40

【表 3 4】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
131.	H	(S)- α- Me- Pro	D	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
132.	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'-エチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
133.	デ ス- NH ₂ - His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
134.	デ ス- NH ₂ - His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
135.	デ ス- NH ₂ - His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-フルオロ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
136.	デ ス- NH ₂ - His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3'-メトキシ フェニル)-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
137.	(R)- Imp	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
138.	(S)- Imp	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
139.	CH ₃ O- CO- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
140.	CH ₃ O- CO- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
141.	CH ₃ O- CO- His	N- Me- (D)- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂

10

20

30

40

【表 3 5】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
142.	CH ₃ O- CO- His	N- Me- (D)- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
143.	CH ₃ SO ₂ - His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
144.	CH ₃ SO ₂ - His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
145.	L-ラ クチ ル- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
146.	L-ラ クチ ル- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6- ジ-フル オロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
147.	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(3',5'-ジ-Me) フェニル-3-ピ リジルアラニ ン-NH ₂
148.	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
149.	H	D- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
150.	H	Aib	H	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
151.	L-β- イミ ダゾ ー ル- ラク チル	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-O- Me)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂

10

20

30

40

【表 3 6】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
152.	L-β- イミ ダゾ ー ル- ラク チル	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-O- Me)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
153.	L-β- イミ ダゾ ー ル- ラク チル	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
154.	L-β- イミ ダゾ ー ル- ラク チル	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
155.	L-β- イミ ダゾ ー ル- ラク チル	N- Me- D- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-O- Me)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
156.	L-β- イミ ダゾ ー ル- ラク チル	N- Me- D- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-O- Me)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
157.	CH ₃ O- CO- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
158.	CH ₃ O- CO- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂

10

20

30

40

【表 3 7】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
159.	CH ₃ O- CO- His	N- Me- D- Ala	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
160.	CH ₃ O- CO- His	N- Me- D- Ala	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
161.	CH ₃ O- CO- His	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
162.	CH ₃ O- CO- His	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
163.	L- β - イミ ダゾ ー ル- ラク チル	N- Me- D- Ala	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
164.	CH ₃ O- CO- His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OH-5'-I)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
165.	デ ス- NH ₂ - His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
166.	デ ス- NH ₂ - His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
167.	(R)- Imp	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
168.	(S)- Imp	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチルフ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂

10

20

30

40

【表 3 8】

配列 番号	X _{aa1}	X _{aa2}	X _{aa3}	X _{aa4}	X _{aa5}	X _{aa6}	X _{aa7}	X _{aa8}	X _{aa9}	X _{aa10}	X _{aa11} -NH ₂
169.	(R)- Imp	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチル フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
170.	(S)- Imp	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチル フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
171.	(R)- IMe Op	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチル フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
172.	(S)- IMe Op	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OMe)	4-(2'-メチル フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
173.	(R)- IMe Op	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチル フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
174.	(S)- IMe Op	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチル フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
175.	(R)- IMe Op	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチル フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
176.	(S)- IMe Op	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe (2-フ ルオロ)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'- OH)	4-(2'-メチル フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
177.							T	S	D	Bip(2'-Et-4-OH)	4-(2'-メチル フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
178.		(S)- α - Me- Pro					T	S	D	Bip(2'-Et-4-OH)	4-(2'-メチル フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂
179.							T	H	D	Bip(2'-Et-4-OH)	4-(2'-メチル フ ェニル)-3-ピリ ジルアラニン- NH ₂

10

20

30

40

【化 5 9】

アミノ酸の略語および構造

A=L-Ala; ala=D-Ala

Aib=a-アミノイソ酪酸

Bip=L-4, 4'-ビフェニルアラニン

D = L-Asp

E = L-Glu

G = Gly

H = L-His

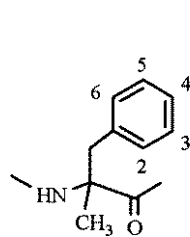
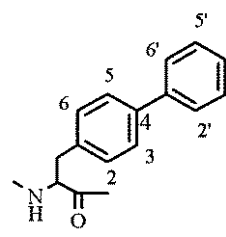
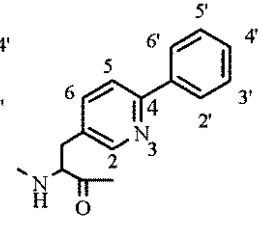
Nle=L-ノルロイシン

Nva=L-ノルバリン

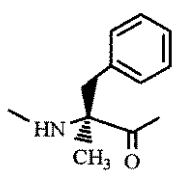
F = L-Phe

S = L-Ser

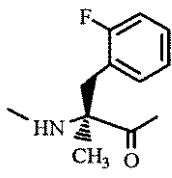
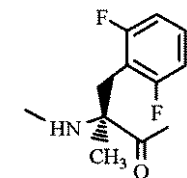
T = L-Thr.

a-メチルフェニルアラニン
(a-Me-Phe) 環内炭素の番号付けビフェニルアラニン
環内炭素の番号付けヘテロビフェニル
アラニン環内炭素の番号
付け

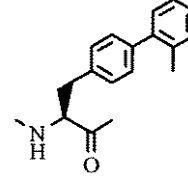
10



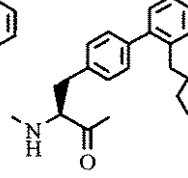
(L)-a-Me-Phe

(L)-a-Me-Phe
-(2-フルオロ)

(L)-a-Me-Phe(2,6-ジフルオロ)

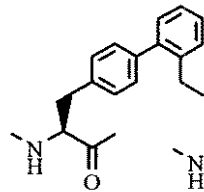


Bip(2'-Me)

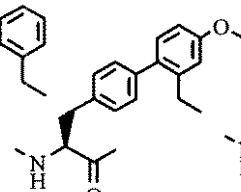


Bip(2'-OBu)

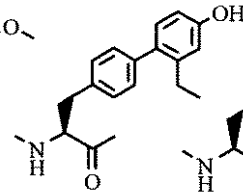
20



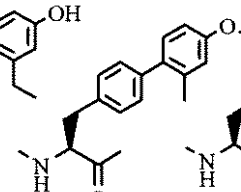
Bip(2'-Et)



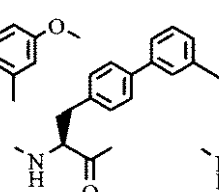
Bip(2'-Et-4'-OMe)



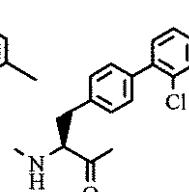
Bip(2'-Et-4'-OH)



Bip(2'-Me-4'-OMe)

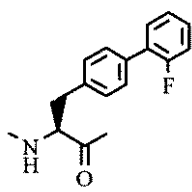


Bip(3',5'-ジ-Me)

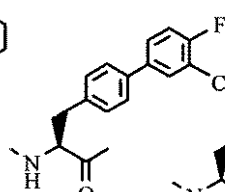


Bip(2'-Cl)

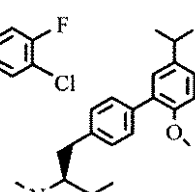
30



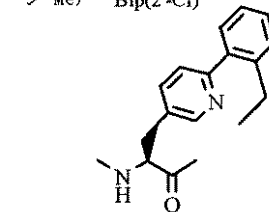
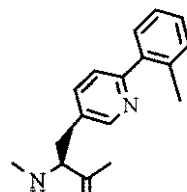
Bip(2'-F)



Bip(3'-Cl-4'-F)

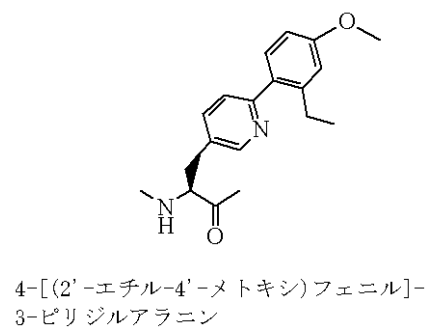
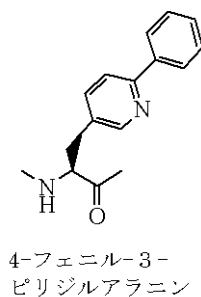
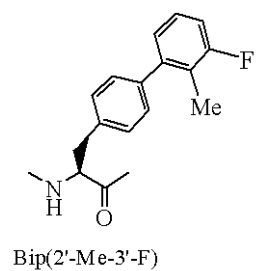
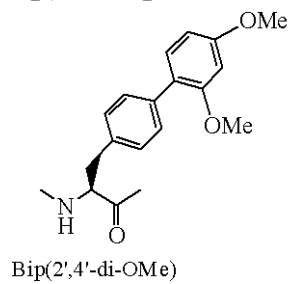


4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジルアラニン

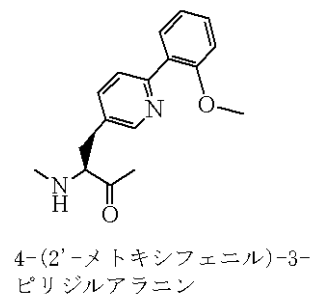
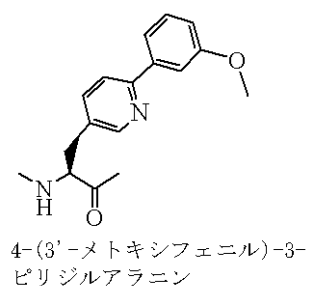
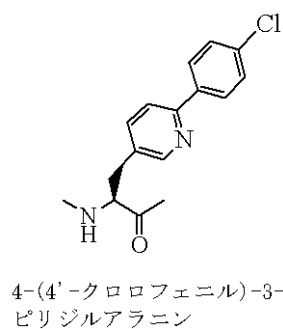


4-(2'-エチルフェニル)-3-ピリジルアラニン

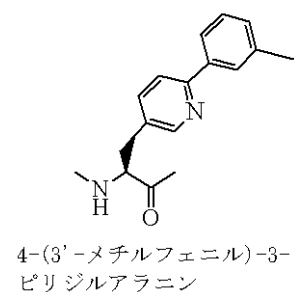
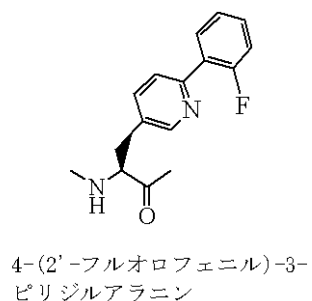
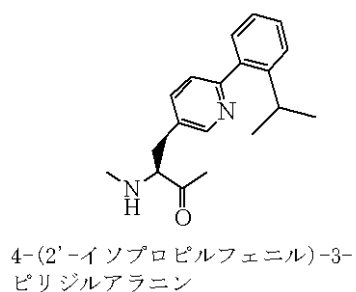
【化 60】



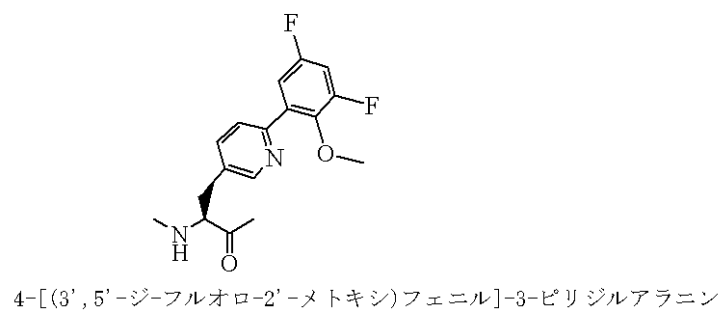
10



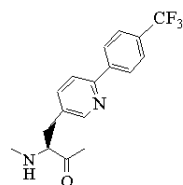
20



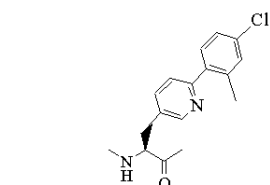
30



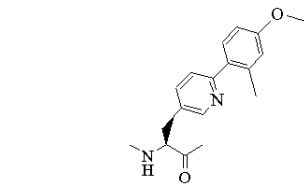
【化 6 1】



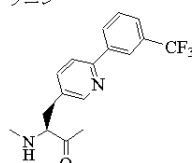
4-(4'-トリフルオロメチルフェニル)-3-ピリジラルアニン



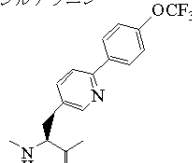
4-(2'-メチル,4'-クロロフェニル)-3-ピリジラルアニン



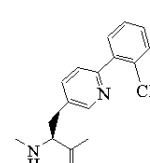
4-[(2'-メチル-4'-メトキシフェニル)-3-ピリジラルアニン



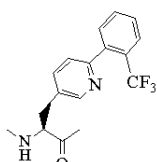
4-(3'-トリフルオロメチルフェニル)-3-ピリジラルアニン



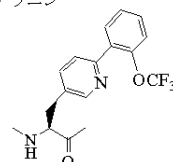
4-(4'-トリフルオロメトキシフェニル)-3-ピリジラルアニン



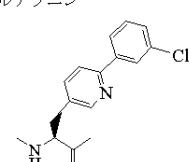
4-(2'-クロロフェニル)-3-ピリジラルアニン



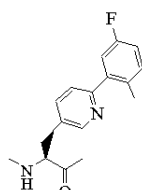
4-(2'-トリフルオロメチルフェニル)-3-ピリジラルアニン



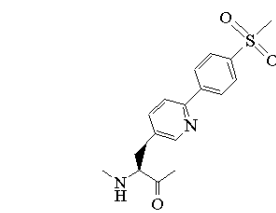
4-(2'-トリフルオロメトキシフェニル)-3-ピリジラルアニン



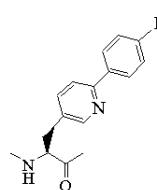
4-(3'-クロロフェニル)-3-ピリジラルアニン



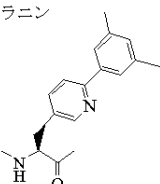
4-[(2'-メチル-5'-フルオロフェニル)-3-ピリジラルアニン



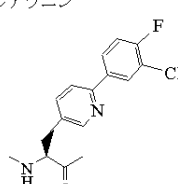
4-(4'-メタンスルホニルフェニル)-3-ピリジラルアニン



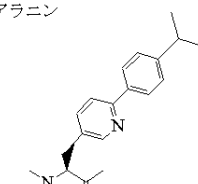
4-(4'-フルオロフェニル)-3-ピリジラルアニン



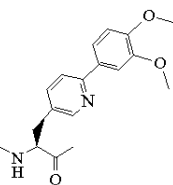
4-(3',5'-ジメチルフェニル)-3-ピリジラルアニン



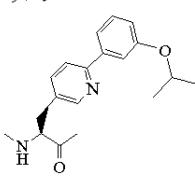
4-[(3'-クロロ-4'-フルオロフェニル)-3-ピリジラルアニン



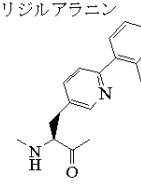
4-(4'-イソプロピルフェニル)-3-ピリジラルアニン



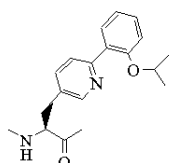
4-(3',4'-ジメトキシフェニル)-3-ピリジラルアニン



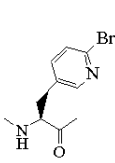
4-(3'-イソプロポキシフェニル)-3-ピリジラルアニン



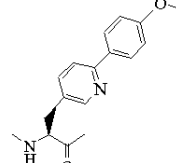
4-(2'-メチルフェニル)-3-ピリジラルアニン



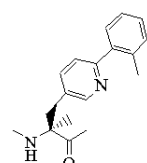
4-(2'-イソプロポキシフェニル)-3-ピリジラルアニン



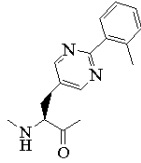
3-(4-Br)ピリジラルアニン



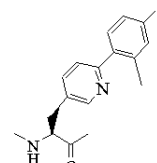
4-(4'-メトキシフェニル)-3-ピリジラルアニン



(S)-4-(2'-メチルフェニル)-α-Me-3-ピリジラルアニン



4-(2'-メチルフェニル)-5-ピリジラルアニン



4-(2'-メチル-4'-フルオロフェニル)-3-ピリジラルアニン

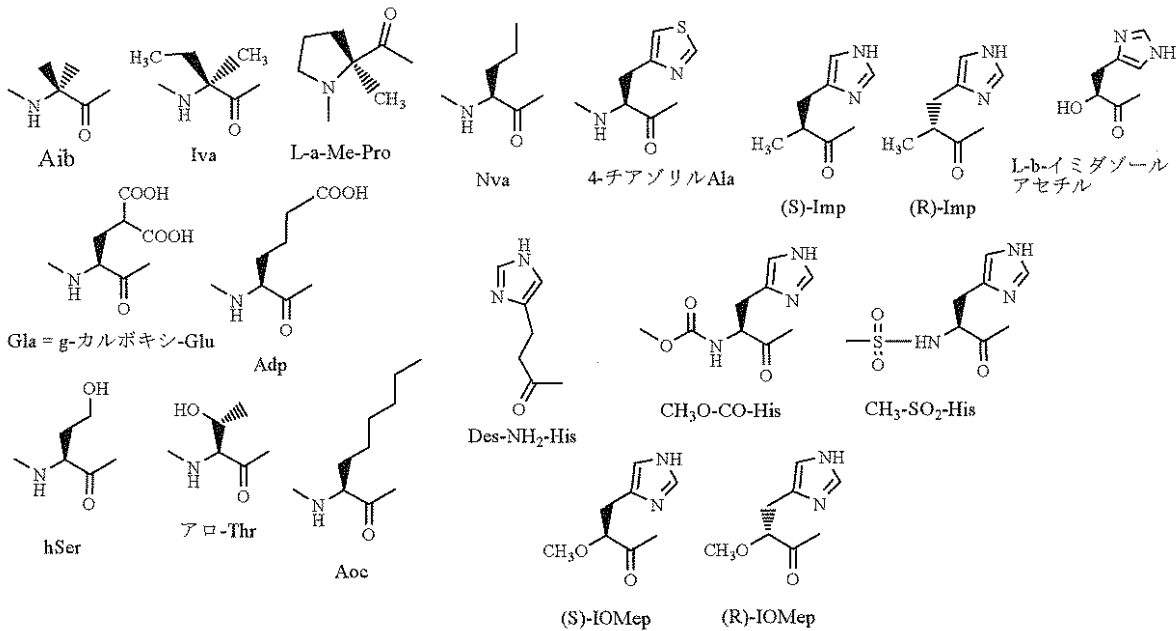
10

20

30

40

【化 6 2】



10

【0293】

アミノ酸およびペプチド化学の当業者であれば、4位またはパラ位にフェニル置換基を有するアミノ酸であるフェニルアラニン、別の方法では4-(フェニル)フェニルアラニンまたは4,4'-ビフェニルアラニンとして定義することができ、したがって「Bip」と略記し得ることを認識している。本明細書における「アミノ酸の略語および構造」の項および表において示される略語のために、ビフェニルアラニンというアミノ酸は、例えば、「Bip(2'-Me)」と略記することができ、これはその4位が2'-メチルフェニル基と置換されている(2'-メチル基がフェニル環の結合点に対してオルトである)フェニルアラニンを表すことが意図されている。

20

【0294】

(実施例35)

環状AMP測定

GLP-1受容体は、Gタンパク質がカップリングした受容体である。生物活性のある形態であるGLP-1(7-36)-アミドは、GLP-1受容体と結合し、シグナル伝達を通してアデニル酸シクラーゼの活性化をもたらす、細胞内のcAMP濃度を増加させる。GLP-1受容体の刺激におけるペプチドのアゴニズムをモニターするために、細胞内のcAMP含量をアッセイすることによってアデニル酸シクラーゼの活性をモニターした。全長ヒトグルカゴン様ペプチド1受容体は、CHO-K1細胞中に安定的に発現し、系統が確立された。GLP-1の飽和用量に応答するcAMP含量の最も大きい増加でクローンを選別し、クローンCHO-GLP1R-19を選択した。

30

【0295】

ハムF12栄養培地(Gibco#11765-054)、10%FBS、1×L-グルタミン、1×Pen/Strep、および0.4mg/ml G418中で細胞を培養した。組織培養用96ウェルマイクロタイタープレートの各ウェルに、CHO-GLP-1R-19細胞(培地100μl中に20,000個)を蒔き、5%CO₂雰囲気下、37℃にて一晩インキュベーションした。アッセイの日に、細胞をリン酸緩衝生理食塩水(PBS)100μlで1回洗浄した。アッセイを始める前に全てのペプチドを連続的に希釈するためにBiomek2000を使用した。100%DMSO中で段階希釈を行った。Platmate Plusを使用するアッセイ開始の前にペプチドプレートを作製した。化合物1.5μlをV底プレートに移し、3-イソブチルー1-メチルキサンテン(非選択的ホスホジエステラーゼ阻害剤)100μMを補充したアッセイ緩衝液150μlをプレートに添加し、1:100希釈で最終濃度1%のDMSOを得た。

40

50

【0296】

cAMP標準曲線を得るために、0.2～25.6 pmol/ウェルの範囲のcAMPの段階希釈を溶解試薬1 (Amersham cAMP SPAキット) 中に行った。50 μlの各cAMP標準を手動で添加し、混合試薬 (Amersham cAMP SPAキット) 70 μlをマルチドロップを使用して添加した。次いで、プレート进行密封し、15時間後にTriluxカウンター上で計数した。CPMをcAMPのpmolに変換するために、この標準曲線を使用した。

【0297】

Platamate Plus上のcAMPアッセイプロトコル

細胞プレートおよびペプチドプレートをPlatamateに装填した。培地をウェルから吸引し、廃棄した。次いで、1ウェル当たり100 μLのペプチド/緩衝液混合物をペプチドプレートから加え、アッセイを開始した。インキュベーションの30分後に、ペプチド/緩衝液を除去し、溶解試薬1溶液50 μLをウェル毎に加えた。プレートを室温で1時間保持、または冷蔵し密封する場合は一晩保持した。cAMP検出試薬 (SPAビーズに結合している事前に混合された¹²⁵I-cAMP類似体、抗cAMP抗体および抗ウサギ抗体、全てAmersham cAMP SPAキットより) 70 μLを、マルチドロップを使用して加え、プレートを密封した。15時間後にプレートをTriluxカウンターで計数した。

【0298】

化合物の用量依存を、半対数濃度で二組決定した。各96ウェルプレート中で、GLP-1 (対照) および5種類の化合物 (二組) を、7つの半対数用量で操作した。最大活性を決定するための参照標準の役割を果たすために、10 nMのGLP-1を10個の別のウェルに蒔いた。環状AMPの公知の量を使用して標準曲線を決定した。処理した細胞によって合成されたcAMPの量は、環状AMP標準曲線から決定し、最大のGLP-1刺激による活性の割合を計算し、対数化合物濃度に対してプロットした。非線形回帰曲線の当てはめ (4パラメータS字形用量反応曲線) によってデータを分析し、化合物のEC₅₀を決定した。例えば、本明細書に記載するペプチドは、0.0005 nM～10 nMの範囲の、より好ましくは0.0005 nM～0.200 nMの範囲のEC₅₀値を有する。

【0299】

あるいは、上記のように、GLP-1受容体を発現するCHO細胞を、384ウェルプレートのウェル毎に細胞10,000個を蒔き、5% CO₂ 中で37℃にて一晩培養した。ペプチジルGLP-1受容体アゴニストでの処理後に、細胞内のcAMP濃度をHit hunter (商標) XS cAMPキット (DiscoverX (登録商標)) でメーカーのプロトコルに従って測定した。

【0300】

(実施例36)

In vivo研究

各マウスが投与溶液の同一の容量/重量を受けるように、nmol/kgで投与されることとなる用量と当量の濃度 (nmol/ml) で適当なビヒクル中にペプチドを溶解した。雄性C57BL/6J-ob/obマウス (生後10週間) を、投与する血漿グルコースおよび体重に基づいて1群毎に6匹のマウスの群に無作為化した。一晩の絶食の後に、マウスの重量を量り、実験室中に入れた。その環境で30分後に、マウスの尻尾先端から採血し (-30分時点)、ビヒクルまたはビヒクルに溶解したペプチド (0.1 mL溶液/100 g体重) で直ちに皮下 (sc) 注射した。0時点にマウスから採血し、次いで腹腔内に50%グルコース (2 g/kg) を注射し、腹腔内グルコース負荷試験 (ipGTT) を開始した。グルコース注射の30分、60分、120分および180分後にマウスから採血した。血液試料をカリウムEDTA中に入れて、試験中氷上に置いて、次いで3000 rpmで4℃にて10分間遠心分離した。Cobasシステムによるグルコース分析のために、血漿試料を11倍に希釈した。別の血漿試料 5 μl を、試料希釈剤 (イ

ンスリンELISAアッセイキット、Crystal Chem Inc. 社製) 20 μ lで5倍に希釈し、超高感度マウスインスリンELISAキット(Crystal Chem Inc. 社製)を使用する次の分析のために-20℃で保存した。

【0301】

ob/obマウス(インスリン抵抗性のマウスモデル)における化合物I、ならびに配列番号: 9、118、151および158の化合物のin vivoでのグルコース低下特性を下記に説明する。化合物Iの皮下投与は、腹腔内グルコース負荷試験(ipGTT)において食後のグルコース変動曲線を弱め、血漿グルコースの曲線下面積(AUC)は0~180分で用量依存的に減少した(図1)。化合物IのED₅₀は、50 nmol/kgであると決定された。これらの動物の食後の血漿インスリン濃度において、同時に起こる統計的に有意な用量依存的増加があった(図2)。化合物Iで処理された動物における血漿グルコースおよびインスリンの変化の間の相関性は、グルコース低下効果が前記化合物によるインスリン放出の刺激によって媒介されることが示唆される(図1および図2)。

10

【0302】

さらに有意および予想外に、配列番号: 9、118、151および158の化合物は、ob/obマウスへの皮下投与に続いて、食後の血漿グルコースにおける(0~180分または210分の間に)時間依存的な統計的に有意な減少をもたらした(図3、5、6および7)。食後のグルコースへの配列番号: 9の化合物の効果は、1~100 nmol/kgで用量依存的であり、血漿グルコースAUCは100 nmol/kgの用量で85.8%減少した(図3)。配列番号: 9の化合物のED₅₀は、5 nmol/kgであると決定された。これらの動物において、血漿グルコースへの配列番号: 9の化合物の効果もまた、食後のインスリンにおける有意な増加を伴う(図4)。インスリンの効果は、30 nmol/kgの用量でAUCにおいて最大増加が187.7%であり用量依存的であるように思われる(図4)。

20

【0303】

食後のグルコースへの配列番号: 118の化合物の効果は、1~30 nmol/kgで食用量依存的であり、血漿グルコースAUCは30 nmol/kgの用量で81%減少した(図5)。配列番号: 118の化合物のED₅₀は、2.5 nmol/kgであると決定された。

30

【0304】

食後のグルコースへの配列番号: 151の化合物の効果は、0.03~3 nmol/kgで食用量依存的であり、血漿グルコースAUCは3 nmol/kgの用量で67%減少した(図6)。配列番号: 151の化合物のED₅₀は、1 nmol/kgであると決定された。

【0305】

食後のグルコースへの配列番号: 158の化合物の効果は、0.1~10 nmol/kgで食用量依存的であり、血漿グルコースAUCは10 nmol/kgの用量で66%減少した(図7)。配列番号: 151の化合物のED₅₀は、2 nmol/kgであると決定された。

40

【0306】

(実施例37)

イヌにおける薬物動態学的試験

雄ビーグル犬における配列番号: 9、118、151および158の化合物の薬物動態パラメータを決定した(n=3-4、14±1 kg)。一晩の絶食の後、各動物は、大腿骨静脈による静脈内ボラス(67 μ g/kg)として、または肩甲骨近くに投与される皮下注射(67 μ g/kg)によって、配列番号: 9、118、151および158の化合物を与えられた。各動物は、クロスオーバーデザインに従って、投与の間に1週間の休薬をはさみ静脈内および皮下用量の両方を受けた。両方の投与経路のための投与ビヒクルは、プロピレングリコール: pH 7.4リン酸緩衝液(50:50)または0.2 MのT

50

r i s (p H 8 . 0)であった。静脈内投与の投与前、投与後0 . 0 8 3時間、0 . 2 5時間、0 . 5時間、0 . 7 5時間、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、2 4時間および3 0時間、皮下投与の投与前、投与後0 . 2 5時間、0 . 5時間、0 . 7 5時間、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、2 4時間および3 0時間において、連続的な血液試料を、E D T Aを含有する微量遠心機管中に回収した。約0 . 3 m Lの血液を各時点で回収した。血液試料は直ちに4℃にて遠心分離した。得られた血漿をドライアイスで凍らせ、- 2 0℃で保存した。血漿薬物濃度を下記に説明するL C - M S / M Sアッセイを用いて決定した。

【0307】

L C - M S / M Sによる配列番号：1 5 8の化合物の定量化

10

内部標準を含有する2容のA c C Nで血漿タンパクを沈殿させることによる分析のために、i n v i v oのイヌ試験からの血漿試料を調製した。試料をボルテックス混合し、沈殿したタンパク質を遠心分離により除去した。得られた上清を9 6ウェルプレートに移し、1 0 μ LをT F C - L C / M S / M S分析のために注入した。

【0308】

該T F C - H P L Cシステム (Cohesive TX-1 Flux, Aria 2300 System) は、ロード用ポンプ、溶出用ポンプ、およびC T C P A Lオートサンプラー (Cohesive Technologies, Franklin, MA) から構成される。使用するカラムは、分析用カラムとしてPhenomenex Synergi Fusion-RP (C18, 2.0×50mm, 4 μ) (Phenomenex, Torrance, CA)、およびオンラインサンプル処理のための抽出カラムとしてTurbo-Flow (TF) HTLC Cycloneカラム (0.5×50mm) (Cohesive Technologies, Franklin, MA) とした。移動相Aは1 0 m M ギ酸アンモニウムおよび0 . 1 %ギ酸/水からなり、そして移動相Bは0 . 1 %ギ酸/A c C Nからなる。Turbo-Flowクロマトグラフィーを用いてよりきれいな試料を得た。速い勾配溶出は分析物の分離について使用した。該試料をTurbo-Flow HTLC Cycloneカラム中に注入し、そして分析物を1 0 0 % H₂Oを1 . 5 m L / 分で用いる生物学的な液体の構成成分から分離した。該T Fカラムをバックフラッシュし、そして分析物をT FからH P L C分析用カラムへバック溶出 (0 . 3 m L / 分で、2分間かけて6 0 % Bまで上昇し、そこで3 0秒間保持する) して、該分析物を該H P L Cカラムから質量分析計に分離し溶出した。両方のカラムを更に数分間洗浄し、次いで両方のカラムを最初の条件で再度平衡とした

20

30

【0309】

H P L CをS c i e x A P I 4 0 0 0質量分析計 (Applied Biosystems社製、Foster City, CA) と接続し、Turbo Ionsprayイオン源を備え付けた。超高純度窒素を、噴霧ガスおよびターボガスとして使用した。ターボガスの温度を3 0 0℃に設定し、インターフェースヒーターを6 0℃に設定した。データ収集は、選択反応モニタリング (SRM) を利用した。配列番号：1 5 8の化合物のマルチプルチャージのイオン種、すなわち (M + 2 H)²⁺種を、Q 1内で選択し、Q 2内で3 . 5 × 1 0⁻³ t o r rの圧力で高純度窒素による衝突解離を行い、Q 3内で引き続きモニターされる特異的なプロダクトイオンを形成した。イオン変換および電圧を以下に要約する (表 4) 。

40

【表 3 9】

表 4

LC-MS/MS 試料分析における追跡された変換および質量分析計の設定	
SRM 変換 (mz)	800.0→152.0
デクラスタリング電位 (V)	100
衝突エネルギー (V)	91

10

【0310】

1～1000 nM の範囲の標準的な曲線濃度を、二組分析した。曲線を、濃度の逆数 ($1/X_2$) で重みをつけた直線回帰に適合させた。標準物質と同じ濃度でブランクマトリックス中において調製した品質管理 (QC) 試料も、各分析用セットで分析した。配列番号：158 の化合物のための、QC の 80 % 超の計算濃度は名目上濃度の 20 % 以内であり、許容できるアッセイ性能を示した。

【0311】

データ分析

配列番号：158 の化合物の血漿濃度対時間データを、KINETICATM ソフトウェアプログラムを使用したノンコンパートメント法によって分析した。C_{max} および T_{max} 値を実験的観察から直接記録した。AUC_{0-n} および AUC_{tot} 値を、線形および対数台形加重の組合せを使用して計算した。静脈内投与後に、総血漿クリアランス (CLP)、最終半減期 ($t_{1/2}$)、平均滞留時間 (MRT)、および定常状態分布容積 (V_{ss}) を計算した。総血液クリアランス (CLB) は、総血漿クリアランスおよび血液と血漿の濃縮倍率を使用して計算した。CLB および V_{ss} 値を、文献に報告されている標準的な肝血流および体内総水分量の各々と比較した。配列番号：158 の化合物の皮下投与後の投与量で標準化した AUC 値の、静脈内投与後の同じ AUC 値に対する比をとることによって、皮下の絶対的バイオアベイラビリティ (% として表す) を推定した。

20

【0312】

イヌにおける薬物動態の結果

雄ビーグル犬における静脈内 (IV) および皮下 (SC) 投与後の、配列番号：9、151 および 158 の化合物の薬物動態パラメータを、表 5 A、5 B、および 5 C において各々要約する。

30

【0313】

配列番号：158 の化合物は、低い全身クリアランスを示す (0.51 ± 0.08 mL/min/kg)。定常状態分布容積 (V_{ss}) は、 0.15 ± 0.02 L/kg であり、限られた血管外分布を示した。推定排出半減期は 4.4 ± 0.4 時間、および平均滞留時間は 4.9 ± 0.7 時間であった。 $67 \mu\text{g/kg}$ の皮下投与後のピーク濃度 (T_{max}) への到達時間は、 1.4 ± 0.7 時間であった。皮下投与後の最高血漿濃度 (C_{max}) は、 279 ± 82 nM であった。イヌにおける配列番号：158 の化合物の皮下バイオアベイラビリティは、 110 ± 49 % であった。

40

【0314】

【表 4 0】

表5A

イヌにおける配列番号 9 の化合物の薬物動態パラメータ
(投与ビヒクル: 0.2 M の T r i s、p H 8.0)

パラメータ	静脈内 (n=3)	皮下 (n=3、平均±SD)
用量(μg/kg)	67	67
C _{max} (nM)	-	116 ± 34
T _{max} (h)	-	1.1 ± 0.6
AUC _{tot} (nM×h)	529 ± 125	452 ± 153
CL _p (mL/min/kg)	1.4 ± 0.4	-
V _{ss} (L/kg)	0.21 ± 0.07	-
t _{1/2} (h)	7.1 ± 2.1	2.6 ± 1.2
MRT (h)	2.4 ± 0.5	3.6 ± 1.0
バイオアベイラビリティ(%)	-	93 ± 22

10

【表 4 1】

表5B

イヌにおける配列番号151の化合物の薬物動態パラメータ

パラメータ	静脈内 (n=3、平均±SD)	皮下 (n=3、平均±SD)
用量(μg/kg)	67	67
C _{max} (nM)	-	252 ± 15
T _{max} (h)	-	1.8 ± 0.5
AUC _{tot} (nM×h)	1519 ± 424	1566 ± 235
CL _p (mL/min/kg)	0.49 ± 0.16	-
V _{ss} (L/kg)	0.13 ± 0.05	-
t _{1/2} (h)	4.0 ± 0.2	4.4 ± 1.4
MRT (h)	4.4 ± 0.1	5.8 ± 1.0
バイオアベイラビリティ(%)	-	110 ± 41

30

【表 4 2】

表5C

イヌにおける配列番号158の化合物の薬物動態パラメータ

パラメータ	静脈内 (n=3、平均±SD)	皮下 (n=3、平均±SD)
用量(μg/kg)	67	67
C _{max} (nM)	-	279 ± 82
T _{max} (h)	-	1.4 ± 0.7
AUC _{tot} (nM×h)	1385 ± 227	1467 ± 563
CL _p (mL/min/kg)	0.51 ± 0.08	-
V _{ss} (L/kg)	0.15 ± 0.018	-
t _{1/2} (h)	4.4 ± 0.4	3.9 ± 1.3
MRT (h)	4.9 ± 0.7	5.2 ± 1.5
バイオアベイラビリティ(%)	-	110 ± 49

40

50

【0315】

(実施例38)

非経口投与経路

下記の組成を有する経肺／吸入または経鼻デリバリーのための液体処方を、下記で説明するように調製する。

【表43】

成分	量
ペプチド薬物	10 mg
HClまたはNaOH	pH5～8に調製
SBE-シクロデキストリン (Captisol)	50 mg
精製水	1 mLとなるよう適量

10

【0316】

秤量した量のペプチドを、最適pHの水の一部で溶解する。Captisolを薬液に加え、約5分間攪拌する。NaOHおよびHClを加えpHを所望の値(5～8)に調節する。精製水の最終用量が1mLとなるように加える。保存料、抗酸化剤、緩衝塩、および共溶媒などの他の非活性成分を、pH調節前に必要に応じて加えてもよい。所望の目標容量となるよう水を加える。

20

【0317】

上記の溶液処方は、シリンジ式Microsprayerまたはジェット式もしくは超音波ネブライザーによる微粒子スプレーとして肺に投与することができる。上記の溶液は、定量スプレー式点鼻薬ポンプまたはシリンジ式Microsprayerで鼻腔に送達できる。

【0318】

下記の組成を有する経肺／吸入または経鼻デリバリーのための乾燥粉末処方を、下記で説明するように調製する。

【表44】

成分	量
ペプチド薬物	10 mg
ラクトース	90 mg

30

【0319】

好ましくは5ミクロン未満の空気動学的中央粒子径(MMAD)を有する、ペプチドの秤量した量を、吸入グレードのラクトース30～100 μ m(Respitose、DMV International社製)と共にTurbula(登録商標)ミキサー内で5分間ブレンドする。上記の乾燥粉末ブレンドは、粉末吹入器または乾燥粉末吸入器によって、肺に送達できる。

【0320】

下記の組成を有する経肺／吸入または経鼻デリバリーのための懸濁剤処方を、下記で説明するように調製する。

【表45】

成分	量
ペプチド薬物	10 mg
レシチン	0.1%
噴霧剤ガス	1 ml

40

【0321】

50

微粉状にしたペプチドを、レシチンおよびハイドロフルオロカーボン（H F A）などの噴霧剤ガスの混合物中に均一に懸濁させる。懸濁剤を加圧計量吸入器に移す。

【表 4 6】

ラットにおける溶液処方からのペプチド吸収

薬物動態パラメータ	気管内	鼻腔内
用量(mg/kg)	1	0.6
AUC (nM·h)	918.9 ± 103	177 ± 77
Cmax (nM)	359 ± 50.9	236 ± 125
Tmax (h)	0.03	0.17

10

【0 3 2 2】

ペプチドを（上記で説明した）溶液としてペントバルビタールの腹腔内注射で麻酔した雄性 Sprague-Dawley ラットに投与した。肺へのデリバリーを評価するために、薬物をシリンジ式 Microsprayer で気管内に導入し、あるいは鼻腔内デリバリーのために各鼻孔へピペットで注入した。カニューレを挿入した頸動脈からヘパリン化バキュテイナーに、4 時間に亘って血液試料を回収した。血液試料を遠心分離にかけ、単離した血漿を LC/MS による分析まで -80°C で保存した。血漿中濃度時間曲線から薬物動態パラメータを計算し、表に示した。3 匹のラットを各投与経路に使用した。データは平均 ± 標準偏差として示す。Tmax を中央値として示す。

20

【0 3 2 3】

有用性および組合せ

A. 有用性

本明細書に記載されている対象は、優れた特性を有し、GLP-1 受容体モジュレーターとして作用する新規なペプチドを提供する。例えば、ペプチドは、GLP-1 受容体へのアゴニスト活性を有する。さらに、本明細書に記載するペプチドは、GLP-1 天然配列と比較して、タンパク質切断に対する安定性の増加を示す。

【0 3 2 4】

したがって、本明細書に記載する化合物は、それだけに限らないが、糖尿病（好ましくは、I I 型、耐糖能異常、インスリン抵抗性、ならびにネフロパシー、網膜症、ニューロパシーおよび白内障などの糖尿病性合併症）、高血糖症、高インスリン血症、高コレステロール血症、遊離脂肪酸もしくはグリセロール血中濃度上昇、高脂血症、高トリグリセリド血症、肥満症、創傷治癒、組織虚血、アテローム性動脈硬化症、高血圧、AIDS、腸疾患（壊死性腸炎、微絨毛封入体病またはセリアック病など）、炎症性腸症候群、化学療法による腸粘膜萎縮もしくは障害、神経性食欲不振症、骨粗鬆症、代謝異常症候群、ならびに炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎など）の進行もしくは発症を治療または遅延させることが挙げられる、種々の症状および障害を治療するために、哺乳動物、好ましくはヒトに投与することができる。本明細書に記載する化合物は、高密度リポタンパク質（HDL）の血中濃度を増加させるために利用することもできる。

30

【0 3 2 5】

さらに、Johannsson J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 727~34 (1997) で詳述されている「X 症候群」または代謝症候群と集合的に称される状態、疾患および疾病は、本明細書に記載する化合物を使用して治療することができる。

40

【0 3 2 6】

B. 組合せ

本明細書において開示されおよび特許請求されている対象には、有効成分として、式 I の化合物の少なくとも 1 種類の治療有効量を、単独でまたは医薬担体または希釈剤と組み合わせる。所望により、本明細書に記載する化合物は、単独で、本明細書に記載する他の化合物と組み合わせる、あるいは 1 種もしくは複数の他の治療

50

剤、例えば糖尿病薬または他の医薬活性物質と組み合わせて使用することができる。

【0327】

本明細書に記載する化合物は、他のGLP-1受容体モジュレーター（例えば、アゴニスト、もしくはペプチドアゴニストなどの部分アゴニスト）、あるいは糖尿病薬、抗高血糖剤、抗高脂血症薬／脂質低下薬、（食欲抑制剤／食欲調節剤を含めた）抗肥満薬、ならびに降圧剤を含めた、上記の障害の治療に有用な他の適切な治療剤と組み合わせて使用し得る。さらに、本明細書に記載する化合物は、下記の治療剤の1種もしくは複数と組み合わせ得る。不妊治療剤、多嚢胞性卵巣症候群治療剤、成長障害治療剤、虚弱性治療剤、関節炎治療剤、移植における同種異系移植片拒絶の予防剤、自己免疫疾患治療剤、抗AIDS薬、抗骨粗鬆症剤、免疫調節性疾患治療剤、抗血栓剤、心血管疾患治療剤、抗生物質製剤、抗精神病薬、慢性炎症性腸疾患もしくは症候群の治療剤、および／または神経性食欲不振症治療剤。

10

【0328】

本明細書に記載する化合物と共に組み合わせて使用するために適切な糖尿病薬の例には、ビグアナイド（例えば、メトホルミンまたはフェンホルミン）、グルコシダーゼ阻害剤（例えば、アカルボースまたはミグリトール）、（インスリン分泌促進剤もしくはインスリン感受性改善剤を含めた）インスリン、メグリチニド（例えば、レパグリニド）、スルホニル尿素（例えば、グリメピリド、グリブリド、グリクラジド、クロルプロパミドおよびグリピジド）、ビグアナイド／グリブリドの組合せ（例えば、Glucovance（登録商標））、チアゾリジンジオン（例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾン）、PPAR- α アゴニスト、PPAR- γ アゴニスト、PPAR α ／ γ デュアルアゴニスト、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、脂肪酸結合タンパク質（aP2）の阻害剤、DPP-IV阻害剤、およびSGLT2阻害剤が挙げられる。

20

【0329】

他の適切なチアゾリジンジオンには、（米国特許第5,594,016号に開示されている）Mitsubishi MCC-555、Glaxo-Wellcome GL-262570、エングリタゾン（CP-68722、Pfizer社製）またはダルグリタゾン（CP-86325、Pfizer社製、イサグリタゾン（MIT/J&J社製）、JTT-501（JPNT/P&U社製）、L-895645（Merck社製）、R-119702（三共/WL社製）、NN-2344（Dr. Reddy/NN社製）、またはYM-440（山之内製薬社製）が挙げられる。

30

【0330】

適切なPPAR α ／ γ デュアルアゴニストには、マルグリタザー（Bristol-Myers Squibb社製）、AR-HO39242（Astra/Zeneca社製）、GW-409544（Glaxo-Wellcome社製）、KRP297（Kyorin Merck社製）、ならびにMurakamiらにより「A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats」Diabetes 47, 1841~1847 (1998)において開示されているもの、ならびにその開示が参照により本明細書に組み込まれている2000年9月18日に出願された米国特許出願第09/644,598号（そこで示されている投与量を用い、そこで好ましいと示されている化合物は本明細書において使用されるのに好ましい）において開示されているものが挙げられる。

40

【0331】

適切なaP2阻害剤には、1999年9月7日に出願された米国特許出願第09/391,053号、および2000年3月6日に出願された米国特許出願第09/519,079号において開示されているものが挙げられる（本明細書に示した投与量を用いる）。

50

【0332】

本明細書に記載する化合物と組み合わせて使用し得る適切なDPP4阻害剤には、WO99/38501号、WO99/46272号、WO99/67279号（PROBIO DRUG）、WO99/67278号（PROBIO DRUG）、WO99/61431号（PROBIO DRUG）において開示されているもの；HughesらによりBiochemistry, 38(36), 11597~11603, 1999において開示されているNVP-DPP728A（1-[[[2-[(5-シアノピリジン-2-イル)アミノ]エチル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(S)-ピロリジン）（Novartis社製）；LAF237；サクサグリプチン；MK0431；YamadaらによりBioorg. & Med. Chem. Lett. 8(1998)1537~1540において開示されているTSL-225（トリプトフィル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸）；AshworthらによりBioorg. & Med. Chem. Lett. 第6巻No. 22, pp1163~1166および2745~2748(1996)において開示されている2-シアノピロリジドおよび4-シアノピロリジドが挙げられる（上記の参考文献に示されている投与量で使用する）。

10

【0333】

適切なメグリチニドには、ナテグリニド（Novartis社製）またはKAD1229（PF/Kissei社製）が挙げられる。

【0334】

本明細書に記載するGLP-1受容体モジュレーター（例えば、アゴニストまたは部分アゴニスト）と組み合わせて使用し得る他の適切なグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）化合物の例には、GLP-1（1-36）アミド、GLP-1（7-36）アミド、GLP-1（7-37）（Habenerの米国特許第5,614,492号において開示されている）、ならびにAC2993（Amylin社製）、LY-315902（Lilly社製）およびNN2211（Novo Nordisk社製）が挙げられる。

20

【0335】

本明細書に記載する化合物と組み合わせて使用するのに適切な抗高脂血症薬／脂質低下薬の例には、1種もしくは複数のMTP阻害剤、HMG CoA還元酵素阻害剤、スクアレンシンターゼ阻害剤、フィブル酸誘導体、ACAT阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、回腸Na⁺／胆汁酸共輸送体阻害剤、LDL受容体活性のアップレギュレーター、胆汁酸捕捉剤、コレステロールエステル転送タンパク阻害剤（例えば、CP-529414（Pfizer社製））および／またはニコチン酸およびその誘導体が挙げられる。

30

【0336】

上記のように使用し得るMTP阻害剤には、それらの全てが参照により本明細書中に組み込まれている米国特許第5,595,872号、米国特許第5,739,135号、米国特許第5,712,279号、米国特許第5,760,246号、米国特許第5,827,875号、米国特許第5,885,983号および米国特許第5,962,440号において開示されているものが挙げられる。

【0337】

式Iの1種もしくは複数の化合物と組み合わせて使用し得るHMG CoA還元酵素阻害剤には、米国特許第3,983,140号において開示されているメバスタチンおよび関連化合物、米国特許第4,231,938号において開示されているロバスタチン（メビノリン）および関連化合物、米国特許第4,346,227号において開示されているプラバスタチンおよび関連化合物、米国特許第4,448,784号および同4,450,171号において開示されているシンバスタチンおよび関連化合物が挙げられる。本明細書において使用し得る他のHMG CoA還元酵素阻害剤には、それだけに限らないが、米国特許第5,354,772号において開示されているフルバスタチン、米国特許第5,006,530号および同5,177,080号において開示されているセリバスタチン、米国特許第4,681,893号、同5,273,995号、同5,385,92

40

50

9号および同5, 686, 104号において開示されているアトルバスタチン、米国特許第5, 011, 930号において開示されているアタバスタチン(Nissan/Sankyo社製ニスバスタチン(NK-104))、米国特許第5, 260, 440号において開示されているビスバスタチン(Shionogi-Astra/Zeneca社製(ZD-4522))、ならびに米国特許第5, 753, 675号において開示されている関連するスタチン化合物、米国特許第4, 613, 610号において開示されているメバロノラクトン誘導体のピラゾール類似体、国際出願第86/03488号において開示されているメバロノラクトン誘導体のインデン類似体、米国特許第4, 647, 576号において開示されている6-[2-(置換ピロール-1-イル)-アルキル]ピラン-2-オンおよびその誘導体、Searle社製SC-45355(3-置換ペンタン二酸誘導体)ジクロロ酢酸、国際出願第86/07054号において開示されているメバロノラクトンのイミダゾール類似体、仏国特許第2, 596, 393号において開示されている3-カルボキシ-2-ヒドロキシ-プロパン-ホスホン酸誘導体、2, 3-二置換ピロール、欧州特許出願第0221025号において開示されているフランおよびチオフエン誘導体、米国特許第4, 686, 237号において開示されているメバロノラクトンのナフチル類似体、米国特許第4, 499, 289号において開示されているオクタヒドロナフタレン、欧州特許出願第0142146(A2)号において開示されているメビノリンのケト類似体(ロバスタチン)、および米国特許第5, 506, 219号および同第5, 691, 322号において開示されているキノリンおよびピリジン誘導体が挙げられる。

10

【0338】

20

所望の脂質低下剤は、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アタバスタチンおよびZD-4522である。

【0339】

さらに、GB2205837に開示されているような、HMG CoAレダクターゼを阻害するのに有用なホスフィン酸化合物は、本明細書に記載する化合物と組み合わせて使用するのに適切である。

【0340】

本明細書において使用するのに適切なスクアレンシンテターゼ阻害剤には、それだけに限らないが、米国特許第5, 712, 396号において開示されている α -ホスホノースルホネート；イソプレノイド(ホスフィニル-メチル)ホスホネートを含めた、BillerらによりJ. Med. Chem., 1988, 第31巻, No. 10, pp1869~1871で開示されているもの；ならびに例えば、米国特許第4, 871, 721号および同第4, 924, 024号およびBiller, S. A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M. M. およびPoulter, C. D. によるCurrent Pharmaceutical Design, 2, 1~40(1996)において開示されている他の公知のスクアレンシンテターゼ阻害剤が挙げられる。

30

【0341】

さらに、本明細書において使用するのに適切な他のスクアレンシンテターゼ阻害剤には、P. Ortiz de MontellanoらによりJ. Med. Chem., 1977, 20, 243~249において開示されているテルペノイドピロホスフェート；CoreyおよびVolanteによりJ. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291~1293において開示されているファルネシルニリン酸類似体Aおよびプレスクアレンピロホスフェート(PSQ-PP)類似体；McClard, R. W. らによりJ. A. C. S., 1987, 109, 5544において報告されているホスフィニルホスホネート；ならびにCapson, T. L. によりPhD dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, アブストラクト、目次、pp16, 17, 40~43, 48~51、要約において報告されているシクロプロパンが挙げられる。

40

【0342】

式Iの1種もしくは複数の化合物と組み合わせて使用し得るフィブル酸誘導体には、フ

50

エノフィブラート、ゲンフィブロジル、クロフィブラート、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラートなど；米国特許第3, 674, 836号において開示されているプロブコールおよび関連化合物（プロブコールおよびゲンフィブロジルが好ましい）；コレスチラミン、コレスチポールおよびDEAE-セファデックス（Sec holex（登録商標）、Pol ic ex ide（登録商標））などの胆汁酸捕捉剤；ならびにリポスタビル（Rh one-Poul enc社製）、Eisai E-5050（N-置換エタノールアミン誘導体）、イマニキシル（HOE-402）、テトラヒドロリプスタチン（THL）、イスチグマスタニルホス-ホリルコリン（SPC、Roche社製）、アミノシクロデキストリン（田辺製薬社製）、Ajinomoto AJ-814（アズレン誘導体）、メリナミド（住友社製）、Sandoz 58-035、American Cyanamid CL-277, 082およびCL-283, 546（二置換尿素誘導体）、ニコチン酸、アシピモクス、アシフラン、ネオマイシン、p-アミノサリチル酸、アスピリン、米国特許第4, 759, 923号において開示されているポリ（ジアリルメチルアミン）誘導体、米国特許第4, 027, 009号において開示されている4級アミンポリ（ジアリルジメチルアンモニウムクロリド）およびイオネン、ならびに他の公知の血清コレステロール低下剤が挙げられる。

【0343】

式Iの1種もしくは複数の化合物と組み合わせて使用し得るACAT阻害剤には、Drugs of the Future 24, 9~15 (1999)（アバシミブ）、「The ACAT inhibitor, Cl-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters」, NicolosiらによるAtherosclerosis (Shannon, Irel) (1998), 137(1), 77~85、「The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein」, Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16~30、「RP73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor」, Smith, C.らによるBioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47~50、「ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals」, Krauseらによる編: Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995) 173~98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.、「ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents」, SliskovicらによるCurr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204~25、「Inhibitors of acyl-CoA: cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl) methyl] ureas with enhanced hypocholesterolemi

10

20

30

40

50

c activity」, StoutらChemtracts:Org. Chem. (1995), 8(6), 359~62において開示されているもの、あるいはTS-962(大正製薬社製)が挙げられる。

【0344】

脂質低下剤は、MD-700(大正製薬社製)およびLY295427(Eli Lilly社製)などのLD2受容体活性のアップレギュレーターでもよい。

【0345】

本明細書に記載する化合物と組み合わせて使用するのに適切なコレステロール吸収阻害剤の例には、SCH48461(Schering-Plough社製)、ならびにAtherosclerosis115, 45~63(1995)およびJ. Med. Chem. 41, 973(1998)において開示されているものが挙げられる。

10

【0346】

本明細書に記載する化合物と組み合わせて使用するのに適切な回腸Na⁺/胆汁酸共輸送体阻害剤の例には、Drugs of the Future, 24, 425~430(1999)において開示されている化合物が挙げられる。

【0347】

式Iの1種もしくは複数の化合物と組み合わせて使用し得るリポキシゲナーゼ阻害剤には、WO97/12615において開示されているベンズイミダゾール誘導体などの15-リポキシゲナーゼ(15-LO)阻害剤、WO97/12613において開示されている15-LO阻害剤、WO96/38144において開示されているイソチアズロン、ならびにSendobryらにより「Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties」, Brit. J. Pharmacology(1997)120, 1199~1206、およびCornicelliらにより「15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease」Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11~20において開示されている15-LO阻害剤が挙げられる。

20

30

【0348】

本明細書に記載する化合物と組み合わせて使用するのに適切な降圧剤の例には、βアドレナリン遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬(L型およびT型、例えば、ジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピン、アムロジピンおよびミベフラジル)、利尿剤(例えば、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンズチアジド、エタクリン酸トリクリナフェン、クロルタリドン、フロセミド、ムソリミン、ブメタニド、トリアムテレン、アミロリド、スピロノラクトン)、レニン阻害剤、ACE阻害剤(例えば、カプトプリル、ゾフェノプリル、ホシノプリル、エナラプリル、セラノプリル、シラズプリル、デラプリル、ペントプリル、キナプリル、ラミプリル、リシノプリル)、AT-1受容体アンタゴニスト(例えば、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン)、ET受容体アンタゴニスト(例えば、シタキセンタン、アトロセンタン(atrsentan)、ならびに米国特許第5,612,359号および同6,043,265号において開示されている化合物)、デュアルET/AIIアンタゴニスト(例えば、WO00/01389において開示されている化合物)、中性エンドペプチダーゼ(NEP)阻害剤、バソペプチダーゼ阻害剤(デュアルNEP-ACE阻害剤)(例えば、オマパトリラットおよびゲモパトリラット)、ならびに硝酸塩が挙げられる。

40

【0349】

本明細書に記載する化合物と組み合わせて使用するのに適切な抗肥満薬の例には、NPY受容体アンタゴニスト、NPY-Y2またはNPY-Y4受容体アゴニスト、オキシシ

50

トモジュリン、MCHアンタゴニスト、GHSRアンタゴニスト、CRHアンタゴニスト、 β 3アドレナリンアゴニスト、リパーゼ阻害剤、セロトニン（およびドーパミン）再取り込み阻害剤、甲状腺受容体 β 薬、CB-1アンタゴニストならびに／または食欲抑制剤が挙げられる。

【0350】

本明細書に記載する化合物と組み合わせる所望により使用してもよい β 3アドレナリンアゴニストには、AJ9677（武田薬品工業／大日本製薬社製）、L750355（Merck社製）、またはCP331648（Pfizer社製）または米国特許第5,541,204号、同5,770,615号、同5,491,134号、同5,776,983号および同5,488,064号において開示されている他の公知の β 3アゴニストが挙げられ、AJ9677、L750,355およびCP331648が好ましい。

10

【0351】

本明細書に記載する化合物と組み合わせる所望により使用してもよいリパーゼ阻害剤の例には、オルリスタットまたはATL-962（Alicyme社製）が挙げられ、オルリスタットが好ましい。

【0352】

式Iの化合物と組み合わせる所望により使用してもよいセロトニン（およびドーパミン）再取り込み阻害剤は、シブトラミン、トピラマート（Johnson & Johnson社製）またはアキソキン（Regeneron社製）であってよく、シブトラミンおよびトピラマートが好ましい。

20

【0353】

本明細書に記載する化合物と組み合わせる所望により使用してもよい甲状腺受容体 β 化合物の例には、WO97/21993（U. Cal SF）、WO99/00353（KaroBio社製）およびWO00/039077（KaroBio社製）において開示されている甲状腺受容体リガンドが挙げられ、KaroBio社による出願の化合物が好ましい。

【0354】

本明細書に記載する化合物と組み合わせる所望により使用してもよいCB-1アンタゴニストの例には、CB-1アンタゴニストおよびリモナバント（SR141716A）が挙げられる。

30

【0355】

NPY-Y2およびNPY-Y4受容体アゴニストの例には、各々、PYY（3-36）および膵臓ポリペプチド（PP）が挙げられる。

【0356】

本明細書に記載する化合物と組み合わせる所望により使用してもよい食欲抑制剤には、デキサンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミンまたはマジンドールが挙げられ、デキサンフェタミンが好ましい。

【0357】

適切な抗精神病薬の例には、クロザピン、ハロペリドール、オランザピン（Zyprexa（登録商標））、Prozac（登録商標）およびアリピプラゾール（Abilify（登録商標））が挙げられる。

40

【0358】

上記の特許および特許出願は、参照により本明細書中に組み込まれている。

【0359】

上記の他の治療剤は、本明細書に記載する化合物と組み合わせる使用される場合、例えば、医師用卓上参考書に示されている量で、上記で示した特許におけるように、または当業者によって別に決定されるように使用され得る。

【0360】

投与量および処方

式Iの適切なペプチド、またはより具体的な配列番号1～179のいずれか1つを含有

50

するペプチドは、製剤の形態で、化合物単独としておよびまたは許容できる担体と混合して、糖尿病および他の関連する疾患を治療するために患者に投与することができる。糖尿病治療の当業者であれば、このような治療を必要とするヒトを含めた哺乳動物への化合物の投与量および投与経路を容易に決定することができる。投与経路としては、これらだけに限らないが、経口、口腔内、直腸、経皮、頬側、鼻腔内、肺、皮下、筋内、皮内、舌下、結腸内、眼球内、静脈内、または腸投与が挙げられ得る。化合物は、許容できる薬局実務（Finglらの「The Pharmacological Basis of Therapeutics」, Ch. 1, p. 1, 1975; 「Remington's Pharmaceutical Sciences」, 18版, Mack Publishing Co, Easton, PA, 1990）に基づいた投与経路に従って処方される。

10

【0361】

医薬的に許容されるペプチド組成物は、錠剤、カプセル剤（これらの各々には、徐放性または持続放出处方が含まれる）、丸剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、in situ ゲル、ミクロスフィア、結晶複合体、リボソーム、マイクロエマルジョン、チンキ剤、懸濁剤、シロップ剤、エアゾールスプレーおよび乳剤などの多数の剤形で投与することができる。本明細書に記載する組成物は、全て医薬技術における当業者に周知の剤形を用いて、経口、静脈内（ボラスまたは注入）、腹腔内、皮下、経皮または筋内の形態で投与することもできる。組成物は単独で投与し得るが、一般に選択した投与経路および標準的薬務に基づいて選択された医薬担体と共に投与されるであろう。

20

【0362】

本明細書に記載する組成物の投与計画は、特定の薬物の薬力学的特性およびその機序および投与経路；レシピエントの種、年齢、性別、健康状態、病状、および体重；症状の性質および程度；併用療法の種類；治療の頻度；投与経路、患者の腎機能および肝機能、ならびに所望の効果などの公知の要因に応じて当然ながら変わるであろう。医師または獣医師であれば、病態の進行を予防し、対抗し、または阻止するのに必要な薬の有効量を決定し、処方することができる。

【0363】

一般的ガイダンスとして、示された効果のために使用される場合には、有効成分の1日経口投与量は、約0.001~1000mg/体重kg、好ましくは約0.01~100mg/体重kg/日、最も好ましくは約0.6~20mg/kg/日の範囲であろう。静脈内では、有効成分の1日投与量は、示された効果のために使用される場合では、定速注入の期間1分当たり0.001ng~100.0ng/体重Kgの範囲であろう。このような定速静脈内注入は、好ましくは1分当たり体重1Kg当たり0.01ng~50ng、最も好ましくは1分当たり体重1Kg当たり0.01ng~10.0mgの割合で投与することができる。本明細書に記載する組成物は、1日の日用量で投与してもよく、または1日総投与量を、毎日2回、3回、または4回の分割用量で投与してもよい。本明細書に記載する組成物はまた、所望の日/週/月の期間に亘って薬物の持続放出を可能にするであろうデポ処方によって投与してもよい。

30

【0364】

本明細書に記載する組成物は、適切な鼻腔内ビヒクルの局所使用による鼻腔内形態で、または経皮的皮膚パッチを使用した経皮的経路によって、投与することができる。経皮的デリバリー系の形態で投与する場合には、用量投与は当然ながら、投与計画の間、断続性ではなくむしろ連続的であろう。

40

【0365】

組成物は、意図する投与形態（すなわち、経口錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、噴霧剤によって発生するまたは発生しないエアゾールスプレー、およびシロップ剤）に関して適切に選択され、ならびに従来の薬務との整合性が取れている、適切な医薬品の希釈剤、賦形剤、または担体（本明細書において医薬担体と集合的に称される）と共に混合物中で通常投与される。

50

【0366】

例えば、錠剤またはカプセル剤の形態の経口投与のために、活性薬物成分は、これらに限定されないがラクトース、デンプン、スクロース、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、第二リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、およびソルビトールなどの、経口無毒性の医薬的に許容される不活性な担体と組み合わせることができる。液体形態の経口投与のために、経口薬物成分は、これらに限定されないがエタノール、グリセロール、および水などの、任意の経口無毒性の医薬的に許容される不活性な担体と組み合わせることができる。さらに、所望または必要な場合には、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、および着色剤もまた、混合物に組み込むことができる。適切な結合剤には、これらだけに限らないが、デンプン、ゼラチン；これらに限定されないがグルコースまたはβラクトース、コーン甘味料などの天然糖；アカシア、トラガカントなどの天然および合成のガム；またはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、およびワックスが含まれる。これらの剤形中に使用される滑沢剤には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、および塩化ナトリウムが挙げられる。崩壊剤には、それだけに限らないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、およびキサンタンガムが挙げられる。

10

【0367】

本明細書に記載する組成物はまた、混合ミセル、または小さな単膜小胞、大きな単膜小胞、および多重膜小胞などのリポソームデリバリー系の形態で投与してもよい。リポソームは、コレステロール、ステアリン酸、またはホスファチジルコリンなどの種々のリン脂質から形成することができる。薬物吸収を高めるために浸透エンハンサーを加えてもよい。

20

【0368】

プロドラッグは、薬剤の数多くの望ましい性質（すなわち、溶解度、バイオアベイラビリティ、製剤化など）を高めることが知られているため、本明細書に記載する化合物は、プロドラッグの形態でデリバリーし得る。したがって、本発明は、ここで特許請求されている化合物のプロドラッグ、これをデリバリーする方法、およびこれを含有する組成物をカバーすることを意図する。

【0369】

本明細書に記載する組成物はまた、薬物担体として可溶性ポリマーと結合し得る。このようなポリマーには、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドフェノール、またはパルミトイル残基で置換されているポリエチレンオキシドポリリシンを挙げることができる。さらに、本明細書に記載する組成物は、薬物の制御放出を達成するのに有用な種類の生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸およびポリグリコール酸のコポリマー、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアシレート、ならびにヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーと組み合わせることができる。

30

【0370】

投与に適切な剤形（医薬組成物）は、投与単位毎に約0.01ミリグラム～約500ミリグラムの有効成分を含有し得る。このような医薬組成物において、有効成分は組成物の全重量に基づいて約0.5～95重量%の量で通常存在するであろう。

40

【0371】

ゼラチンカプセル剤は、有効成分、ならびにラクトース、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、およびステアリン酸などの粉末担体を含有し得る。同様の希釈剤を用いて、圧縮錠剤を作製することができる。錠剤およびカプセル剤は共に、ある期間に亘って薬剤の連続放出を実現するために、徐放性製品として製造することができる。圧縮錠剤は、不快な味を隠し、錠剤を空気から保護するために糖衣またはフィルムコートすることができ、あるいは消化管内における選択的分解のために腸溶コートすることが

50

できる。

【0372】

経口投与のための液体剤形は、患者の許容性を増加させるために、着色剤および香味剤を含有することができる。

【0373】

一般に、水、適切な油、食塩水、デキストロース（グルコース）水溶液、および関連する糖液、およびプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどのグリコールは、非経口液のための適切な担体である。非経口投与のための溶液は、有効成分の水溶性塩、適切な安定化剤、および必要に応じて緩衝物質を含有することが好ましい。亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、またはアスコルビン酸などの抗酸化剤の単独もしくは組合せは、適切な安定化剤である。クエン酸およびその塩、ならびにナトリウム EDTA もまた使用される。さらに非経口液は、塩化ベンザルコニウム、メチルーまたはプロピルーパラベン、およびクロロブタノールなどの保存料を含有することができる。

10

【0374】

適切な医薬担体は、この分野における標準的参照文献である Remington の「The Science and Practice of Pharmacy」, Nineteenth Edition、Mack Publishing Company, 1995 において説明されている。

【0375】

本明細書に記載する化合物の投与のための代表的な有用な医薬品剤形を、下記の通り例示することができる。

20

【0376】

カプセル剤

多数のユニットカプセル剤は、粉末有効成分 100 ミリグラム、ラクトース 150 ミリグラム、セルロース 50 ミリグラム、およびステアリン酸マグネシウム 6 ミリグラムを、標準的な 2 片からなる硬ゼラチンカプセルに充填することによって調製することができる。

【0377】

軟ゼラチンカプセル剤

ダイズ油、綿実油またはオリーブ油などの消化しやすい油中の有効成分の混合物を調製し、これを容積式ポンプを用いてゼラチンに注入することによって、有効成分 100 ミリグラムを含有する軟ゼラチンカプセル剤を形成し得る。カプセル剤は、洗浄し乾燥すべきである。

30

【0378】

錠剤

錠剤は、例えば投与単位が、有効成分 100 ミリグラム、コロイド状二酸化ケイ素 0.2 ミリグラム、ステアリン酸マグネシウム 5 ミリグラム、微結晶性セルロース 275 ミリグラム、デンプン 11 ミリグラム、およびラクトース 98.8 ミリグラムであるように、従来の手順により調製し得る。嗜好性を高めまたは吸収を遅延させるために、適切なコーティングを利用し得る。

40

【0379】

注射剤

本明細書に記載するペプチド組成物の注射可能な処方は、規制機関により承認されてきたような賦形剤の利用を必要としなくてもよい。このような賦形剤には、それだけに限らないが、溶媒および共溶媒、可溶化剤、乳化剤または増粘剤、キレート剤、抗酸化剤および還元剤、抗菌性保存料、緩衝液および pH 調整剤、充填剤、保護剤および等張化剤、ならびに特別な添加剤が挙げられる。注射可能な処方は、無菌で、発熱物質がなく、および溶液の場合は、粒子状物質がない必要がある。

【0380】

注射による投与に適切な非経口組成物は、共溶媒または他の賦形剤を含有してもしなく

50

てもよい医薬的に許容される緩衝液中の、例えば 1.5 重量%の有効成分を攪拌することにより調製され得る。溶液は、塩化ナトリウムで等張化し、無菌化するべきである。

【0381】

懸濁剤

水性懸濁剤は、例えば各 5 mL が、微粉化した有効成分 100 mg、カルボキシメチルセルロースナトリウム 20 mg、安息香酸ナトリウム 5 mg、ソルビトール溶液 1.0 g、U. S. P.、およびバニリン 0.025 mL または他の味のよい香味剤を含有するように、経口および／または非経口投与のために調製することができる。

【0382】

生分解性微粒子

注射により投与するのに適切な徐放性非経口組成物は、例えば、溶媒中に適切な生分解性ポリマーを溶解し、ポリマー溶液に組込みをする活性剤を加え、溶媒をマトリックスから除去することによって調製することができ、したがって活性剤がマトリックス全体に亘って分散しているポリマーマトリックスが形成される。

【0383】

本明細書において説明されおよび特許請求されている対象の多くの改変および変形が、上記の教示に照らして可能である。したがって、特許請求の範囲において列挙されている対象は、添付の特許請求の範囲内で、本明細書に特に記載した以外に実施することができる。と理解される。

【0384】

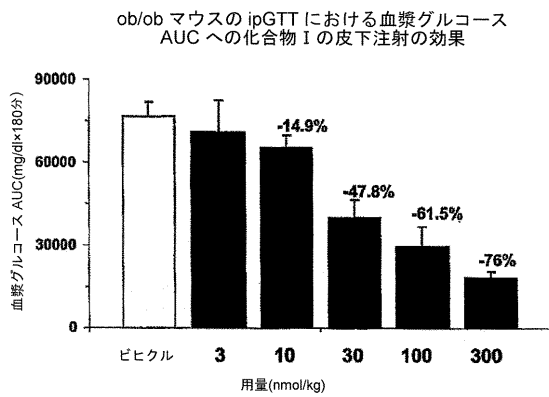
特許請求の範囲において列挙されている対象は、特許請求されている対象の単一の実施形態として意図している記載されている特定の実施形態によって、範囲が限定されない。本明細書に示され記載されたもの以外に、機能的に同等である方法および構成要素が、上記の説明および添付図面から当業者にとって明らかであろう。このような修正は、添付の特許請求の範囲内であると意図する。本明細書において引用された全ての参考文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている。

10

20

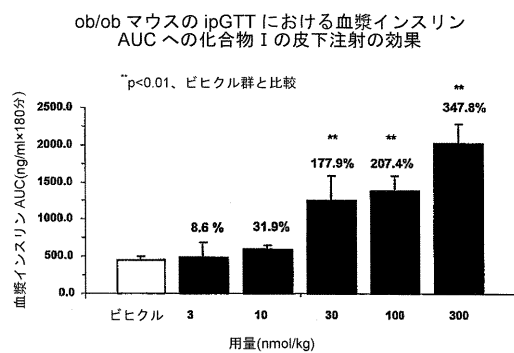
【図 1】

FIG. 1



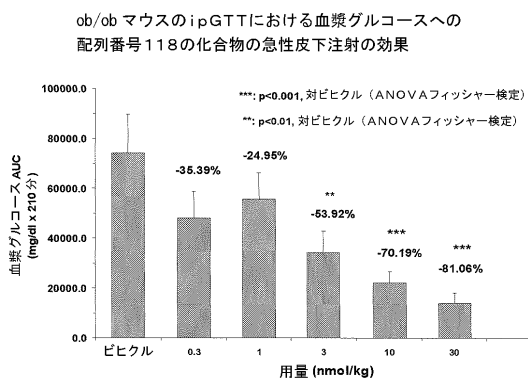
【図 2】

FIG. 2



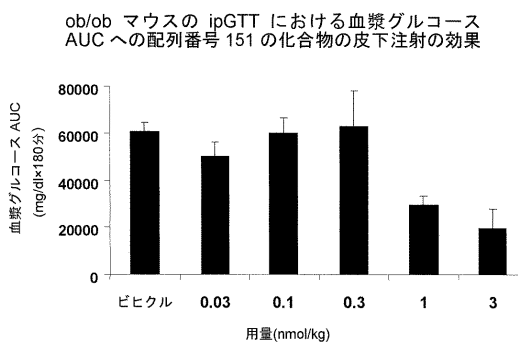
【図 5】

FIG. 5



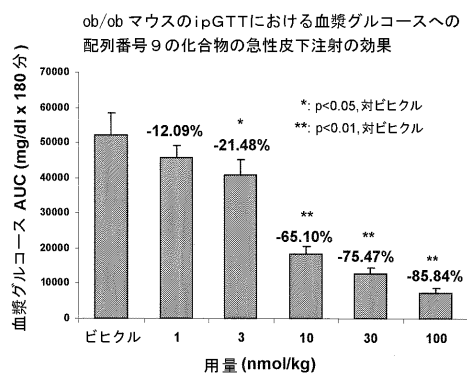
【図 6】

FIG. 6



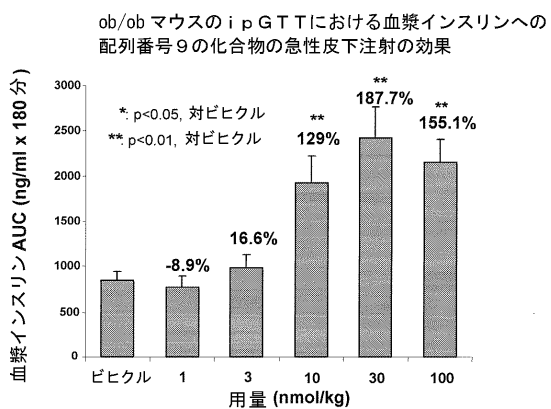
【図 3】

FIG. 3



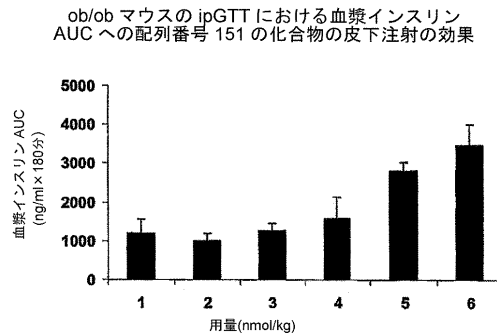
【図 4】

FIG. 4



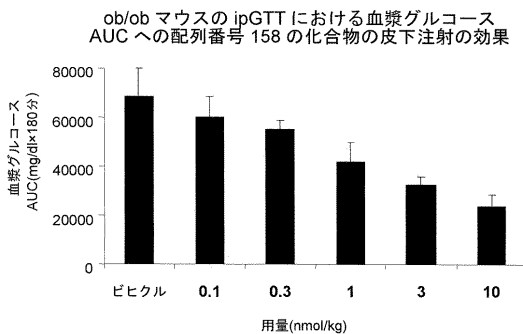
【図 7】

FIG. 7



【図 8】

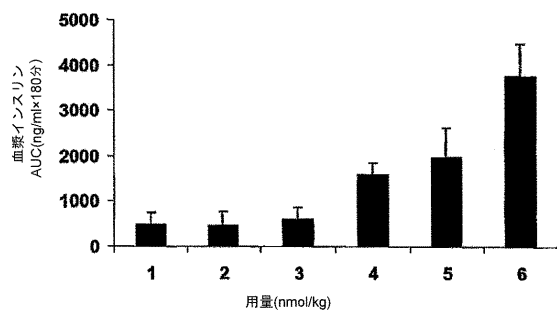
FIG. 8



【図 9】

FIG. 9

ob/ob マウスの ipGTT における血漿インスリン
AUC への配列番号 158 の化合物の皮下注射の効果



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/069703

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K7/06 A61K38/08 A61K38/26		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, FSTA, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/014287 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 9 February 2006 (2006-02-09) * See in particular pages 15-25, 34-40, and 170; considerable overlap *	1,2, 5-17, 26, 27, 30-42
A	WO 2004/096179 A (LTT BIOPHARMA CO., LTD) 11 November 2004 (2004-11-11) * See page 3, lines 12-17 *	1-62
P, X	WO 2006/127948 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 30 November 2006 (2006-11-30) * See esp. the sequences on pages 12-20 and section [00327]; even more overlap *	1-62
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
6 November 2008		13/11/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Korsner, Sven-Erik

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/069703

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006014287 A	09-02-2006	AR 049572 A1	16-08-2006
		AU 2005270129 A1	09-02-2006
		BR PI0511393 A	04-12-2007
		CA 2571794 A1	09-02-2006
		EP 1773877 A1	18-04-2007
		JP 2008505899 T	28-02-2008
		KR 20070042162 A	20-04-2007
WO 2004096179 A	11-11-2004	AT 390126 T	15-04-2008
		CN 1780607 A	31-05-2006
		EP 1620072 A1	01-02-2006
		ES 2300758 T3	16-06-2008
		JP 2006525319 T	09-11-2006
		US 2006210629 A1	21-09-2006
WO 2006127948 A	30-11-2006	AR 053495 A1	09-05-2007
		AU 2006249869 A1	30-11-2006
		EP 1883652 A2	06-02-2008
		KR 20080026117 A	24-03-2008

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(72)発明者 ウィリアム・アール・ユーイング

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントンローッキー・ヒル・ロード 3 1 1 番、ブリストルマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 クラウド・マベッリ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストルマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ダグラス・ジェイムズ・リーキンガー

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストルマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ビング・ジー・リー

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストルマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 リチャード・ビー・サルスキー

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントンローッキー・ヒル・ロード 3 1 1 番、ブリストルマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 イェヘン・チュ

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントンローッキー・ヒル・ロード 3 1 1 番、ブリストルマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

F ターム (参考) 4C084 AA02 AA07 AA19 BA01 BA08 BA18 BA23 BA32 CA59 DB35

MA02 NA05 NA14 ZA361 ZA362 ZA421 ZA422 ZA451 ZA452 ZA701

ZA702 ZA811 ZA812 ZA891 ZA892 ZC331 ZC332 ZC351 ZC352 ZC412

ZC751

4H045 AA10 AA30 BA15 BA16 DA50 EA20 FA33