

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6162952号
(P6162952)

(45) 発行日 平成29年7月12日 (2017. 7. 12)

(24) 登録日 平成29年6月23日 (2017. 6. 23)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 K 7/08 (2006. 01)
A 6 1 K 38/10 (2006. 01)
A 6 1 P 1/00 (2006. 01)
A 6 1 P 1/18 (2006. 01)
A 6 1 P 3/02 (2006. 01)

C O 7 K 7/08 Z N A
A 6 1 K 38/10
A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 1/18
A 6 1 P 3/02

請求項の数 13 (全 40 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-509037 (P2012-509037)
(86) (22) 出願日 平成22年5月6日 (2010. 5. 6)
(65) 公表番号 特表2012-526081 (P2012-526081A)
(43) 公表日 平成24年10月25日 (2012. 10. 25)
(86) 国際出願番号 PCT/EP2010/056152
(87) 国際公開番号 W02010/128098
(87) 国際公開日 平成22年11月11日 (2010. 11. 11)
審査請求日 平成25年5月2日 (2013. 5. 2)
審査番号 不服2015-18486 (P2015-18486/J1)
審査請求日 平成27年10月9日 (2015. 10. 9)
(31) 優先権主張番号 P200901168
(32) 優先日 平成21年5月7日 (2009. 5. 7)
(33) 優先権主張国 スペイン (ES)

(73) 特許権者 511020221
ペーセーエネ ペプチデス、エセ. ア.
B C N P E P T I D E S, S. A.
スペイン バルセロナ サント クィンテ
イ デ メディオナ 08777, ポリゴ
ノ インダストゥリアル エエレエセ ヴ
インエツエエレエセ, フォファス 2,
カレッテラ セー244 カエメ 22
(74) 代理人 110001302
特許業務法人北青山インターナショナル
(72) 発明者 パレンテ ドゥエニャ, アントニオ
スペイン バルセロナ サン フスト デ
スヴァーン エー08960, ヘローナ
11

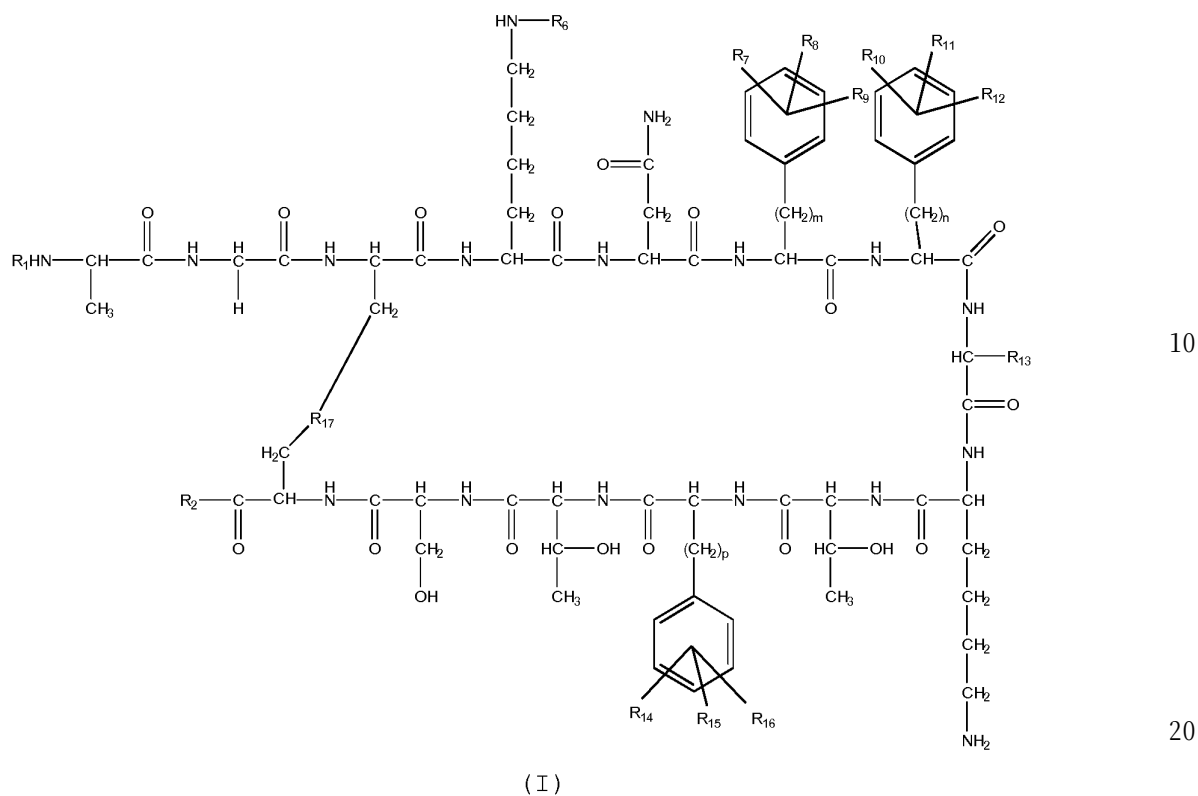
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ソマトスタチン受容体のペプチドリガンド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

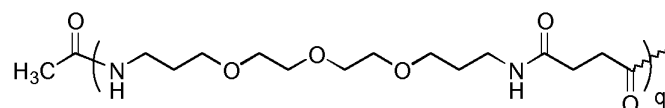
一般式 (I) の化合物、その立体異性体、その混合物、及び／又はその薬学的に許容される塩であって、



式中、 R_1 は、H、アセチル、tert-ブタノイル、ヘキサノイル、2-メチルヘキサノイル、シクロヘキサンカルボキシル、オクタノイル、デカノイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、ステアロイル、ベヘニル、オレオイル及びリノレオイルからなる群から選択され、又は

R_1 は、DOTA、DTPA、TETAからなる群から選択されるキレート剤であり、又は

R_1 は、一般式 (II) で表され、 q が1-5の範囲であるポリエチレングリコールポリマーであり、



R_2 は、 $-NR_3R_4$ 、及び $-OR_3$ からなる群から選択され、

R_6 は、H、アセチル、トリフルオロアセチル、イソプロピル、パルミトイル、アリルオキシカルボニル、2-クロロベンジル、ホルミル、N-[1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘキサー-1-イリデン)エチル]、及びベンジルオキシカルボニルからなる群から選択され、

R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 、 R_{15} 、及び R_{16} は、H及びメチルからなる群から互いに独立して選択され、 R_7 、 R_8 、及び R_9 は互いに同じであり、オルト、パラ、オルト配置であり、 R_{10} 、 R_{11} 、及び R_{12} は互いに同じであり、オルト、パラ、オルト配置であり、 R_{14} 、 R_{15} 、及び R_{16} は互いに同じであり、オルト、パラ、オルト配置であり、

m は0又は1であり、ただし R_7 、 R_8 、及び R_9 がHである場合、 m は1であり、

n は0又は1であり、ただし R_{10} 、 R_{11} 、及び R_{12} がHである場合、 n は1であり、

p は0又は1であり、ただし R_{14} 、 R_{15} 、及び R_{16} がHである場合、 p は1であり、

R_{13} は、L-（3-キノリル）メチル、D-（3-キノリル）メチル、L-（3-インドリル）メチル、及びD-（3-インドリル）メチルからなる群から選択され、

R_{17} は、-S-S-であり、

R_3 及び R_4 は、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシル、及びヘキサデシルからなる群から独立して選択され、

ただし、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 、 R_{15} 、及び R_{16} が全てHであり、および n 、 m 、及び p は1である場合、 R_{13} はL-（3-インドリル）メチル又はD-（3-インドリル）メチルでないことを特徴とする一般式（I）の化合物、それらの立体異性体、それらの混合物、及び／又はそれらの薬学的に許容される塩。

10

【請求項2】

請求項1に記載の化合物において、 R_1 中の前記キレート剤が、検出可能な元素又は放射性元素と錯体化されることを特徴とする化合物。

【請求項3】

請求項1乃至2のいずれかに記載の化合物において、 R_1 が、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、又は q が1～5の範囲である一般式（II）のポリマーからなる群から選択され、 R_2 が、-NR₃R₄ 又は -OR₃ であり、式中 R_3 及び R_4 が、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシル、及びヘキサデシルから独立して選択され、 R_6 がHであり、 R_7 、 R_8 、及び R_9 が、メチルであり、オルト-、パラ-、オルト-配置であり、 m が0又は1であり、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 、 R_{15} 、及び R_{16} がHであり、 n 及び p が1であり、 R_{13} が、L-（3-インドリル）メチル及びD-（3-インドリル）メチルからなる群から選択され、 R_{17} が-S-S-であることを特徴とする化合物。

20

【請求項4】

請求項1乃至2のいずれかに記載の化合物において、 R_1 が、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、又は q が1～5の範囲である一般式（II）のポリマーからなる群から選択され、 R_2 が、-NR₃R₄ 又は -OR₃ であり、式中 R_3 及び R_4 が、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシル、及びヘキサデシルから独立して選択され、 R_6 がHであり、 R_{10} 、 R_{11} 、及び R_{12} が、メチルであり、オルト-、パラ-、オルト-配置であり、 n が0又は1であり、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{14} 、 R_{15} 、及び R_{16} がHであり、 m 及び p が1であり、 R_{13} が、L-（3-インドリル）メチル及びD-（3-インドリル）メチルからなる群から選択され、 R_{17} が-S-S-であることを特徴とする化合物。

30

【請求項5】

請求項1乃至2のいずれかに記載の化合物において、 R_1 が、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、又は q が1～5の範囲である一般式（II）のポリマーからなる群から選択され、 R_2 が、-NR₃R₄ 又は -OR₃ であり、式中 R_3 及び R_4 が、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシル、及びヘキサデシルから独立して選択され、 R_6 がHであり、 R_{14} 、 R_{15} 、及び R_{16} がメチルであり、オルト-、パラ-、オルト-配置であり、 p が0又は1であり、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、及び R_{12} がHであり、 m 及び n が1であり、 R_{13} が、L-（3-インドリル）メチル及びD-（3-インドリル）メチルからなる群から選択され、 R_{17} が-S-S-であることを特徴とする化合物。

40

【請求項6】

請求項1乃至2のいずれかに記載の化合物において、 R_1 が、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、又は q が1～5の範囲である一般式（II）のポリマーからなる群から選択され、 R_2 が、-NR₃R₄ 又は -OR₃ であり、式中 R_3 及び R_4 が、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシル、及びヘキサデシルから独立して選択され、 R_6 がHであり、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、及び R_{12} がメチルであり、オルト-、パラ-、オルト-配置であり、 m 及び n が0又は1であり、 R_{14} 、 R_{15} 、

50

及び R_{16} が H であり、 p が 1 であり、 R_{13} が、 $L-(3\text{-インドリル})$ メチル及び $D-(3\text{-インドリル})$ メチルからなる群から選択され、 R_{17} が $-S-S-$ であることを特徴とする化合物。

【請求項 7】

請求項 1 乃至 2 のいずれかに記載の化合物において、 R_1 が、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、又は q が 1～5 の範囲である一般式 (I I) のポリマーからなる群から選択され、 R_2 が、 $-NR_3R_4$ 又は $-OR_3$ であり、式中 R_3 及び R_4 が、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシル、及びヘキサデシルから独立して選択され、 R_6 が H であり、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{14} 、 R_{15} 、及び R_{16} がメチルであり、オルトー、パラー、オルトー配置であり、 m 及び p が 0 又は 1 であり、 R_{10} 、 R_{11} 、及び R_{12} が H であり、 n が 1 であり、 R_{13} が、 $L-(3\text{-インドリル})$ メチル及び $D-(3\text{-インドリル})$ メチルからなる群から選択され、 R_{17} が $-S-S-$ であることを特徴とする化合物。

10

【請求項 8】

請求項 1 乃至 2 のいずれかに記載の化合物において、 R_1 が、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、又は q が 1～5 の範囲である一般式 (I I) のポリマーからなる群から選択され、 R_2 が、 $-NR_3R_4$ 又は $-OR_3$ であり、式中 R_3 及び R_4 が、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシル、及びヘキサデシルから独立して選択され、 R_6 が H であり、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 、 R_{15} 、及び R_{16} がメチルであり、オルトー、パラー、オルトー配置であり、 n 及び p が 0 又は 1 であり、 R_7 、 R_8 、及び R_9 が H であり、 m が 1 であり、 R_{13} が、 $L-(3\text{-インドリル})$ メチル及び $D-(3\text{-インドリル})$ メチルからなる群から選択され、 R_{17} が $-S-S-$ であることを特徴とする化合物。

20

【請求項 9】

請求項 1 乃至 2 のいずれかに記載の化合物において、 R_1 が、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、又は q が 1～5 の範囲である一般式 (I I) のポリマーからなる群から選択され、 R_2 が、 $-NR_3R_4$ 又は $-OR_3$ であり、式中 R_3 及び R_4 が、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシル、及びヘキサデシルから独立して選択され、 R_6 が、アセチル、パルミトイル、トリフルオロアセチル、イソプロピル、アリルオキシカルボニル、2-クロロベンジル、 $N-[1-(4,4\text{-ジメチル}-2,6\text{-ジオキソシクロヘキサ-1-イリデン})\text{エチル}]$ からなる群から選択され、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 、 R_{15} 、及び R_{16} が H であり、 m 、 n 、及び p が 1 であり、 R_{13} が、 $L-(3\text{-インドリル})$ メチル及び $D-(3\text{-インドリル})$ メチルからなる群から選択され、 R_{17} が $-S-S-$ であることを特徴とする化合物。

30

【請求項 10】

請求項 1 乃至 2 のいずれかに記載の化合物において、 R_1 が、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、又は q が 1～5 の範囲である一般式 (I I) のポリマーからなる群から選択され、 R_2 が、 $-NR_3R_4$ 又は $-OR_3$ であり、式中 R_3 及び R_4 が、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシル、及びヘキサデシルから独立して選択され、 R_6 が H であり、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 、 R_{15} 、及び R_{16} が H であり、 m 、 n 、及び p が 1 であり、 R_{13} が、 $L-(3\text{-キノリル})$ メチル及び $D-(3\text{-キノリル})$ メチルからなる群から選択され、 R_{17} が $-S-S-$ であることを特徴とする化合物。

40

【請求項 11】

$sstr1$ 、 $sstr2$ 、 $sstr3$ 、 $sstr4$ 、及び／又は $sstr5$ ソマトスタチン受容体又はこれらの組み合わせが発現される、先端巨大症、胃腸膵臓神経内分泌腫瘍の対症療法、下痢、癌、腫瘍、神経変性疾患、アルツハイマー病、眼疾患、糖尿病性網膜症、黄斑浮腫、グレーブス眼症、免疫系病理、アレルギー、エリテマトーデス、リンパ増殖性障害、炎症、関節炎、感染症、食道静脈瘤、疼痛、創傷治癒、組織再生、慢性膵炎、肥大型肺性骨関節症、甲状腺刺激性腺腫、クッシング症候群、神経障害性疼痛、再狭窄、

50

血管新生、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、高インスリン血症、乾癬、高カルシウム血症、パジェット病、悪液質、ゾリンジャー・エリソン症候群の状態、疾患、及び／又は病理を治療、予防、及び／又は診断するための請求項1乃至10のいずれかに記載の化合物。

【請求項12】

請求項1乃至10のいずれかで規定されている一般式(I)の化合物、その立体異性体、その混合物、又はその薬学的に許容される塩を得るための部分的な又は完全な固相ペプチド合成で実施されるプロセスであって、前記固相ペプチド合成が以下のステップ：

1. 固相ペプチド合成ステップ；
2. ポリマー担体からペプチドを切断するステップ；
3. 溶液中でペプチドを環状化するステップ；
4. 保護基を除去するステップ；

10

又はその代わりに

1. 固相ペプチド合成ステップ；
2. 固相ペプチド環状化ステップ；
3. ポリマー担体からペプチドを切断し、同時に保護基を除去するステップ；

を含むことを特徴とするプロセス。

【請求項13】

請求項1乃至10のいずれかに記載の一般式(I)の化合物、その立体異性体、その混合物、及び／又はその薬学的に許容される塩のうちの少なくとも1つ、並びに少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を薬学的に有効な量含むことを特徴とする医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生物医学的化学の分野内にある。本発明は、特に、ソマトスタチン受容体の新しいペプチドリガンドを包含する。これらペプチドリガンドは、ソマトスタチン受容体が発現される病理、並びに前記受容体が発現される疾患の診断に適用される予防的及び／又は治療的療法に潜在的な応用を有する。

【背景技術】

【0002】

30

ソマトスタチンは、元々は視床下部で単離された環状テトラデカペプチドである[Burgusら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、1973年、70巻、684～688頁]。ソマトスタチン調節機序は、Gタンパク質共役型sstr1、sstr2、sstr3、sstr4、及びsstr5ソマトスタチン受容体に結合することにより開始される[Patelら、Front. Neuroendocrinol.、1999年、20巻、157～198頁]。それらは全て、ナノモルの親和性でソマトスタチンと結合する[Patelら、Endocrinology、1994年、135巻、2814～2817頁]。この5つのソマトスタチン受容体は、組織中でのそれらの分布及び薬理学的特性が異なっている。ソマトスタチンの最初の既知作用は、sstr2及びsstr5受容体を介して成長ホルモン分泌を阻害することである。更に、ソマトスタチンは、sstr2を介してグルカゴン分泌を、及びsstr5を介してインスリン分泌を阻害する[Strowskiら、2000年、Endocrinology、141巻(1号)、111～117頁]。sstr3受容体、及びそれよりは程度が低いsstr2受容体は、細胞アポトーシスの誘導に関与すると考えられる[Qiuら、2006年、World Gastroenterol.、12巻(13号)、2011～2015頁]。加えて、sstr1及びsstr5は、細胞周期に阻害効果を示し、sstr1は血管新生を調節することができる[Bocciら、Eur. J. Clin. Invest.、2007年、37巻(9号)、700～708頁]。sstr4の機能はあまり研究されていないが、最近の研究では、肝臓病及び前立腺癌における治療標的としての可能性が示されている[Jungら、Laboratory Investigation、200

40

50

6年、86巻、477～489頁；Hanssonら、Prostate、2002年、53巻（1号）、50～59頁】。

【0003】

臨床業務では、ソマトスタチンは、食道胃静脈瘤による胃腸出血を治療するための療法として、及び分泌性膵臓フィステルの治療におけるアジュバントとして使用されている。副作用がないことは、その最大の利点である。その生物学的な特性にも関わらず、ソマトスタチンの欠点の1つは、血中半減期が短いことであり（3分未満）、そのため連続的な静脈内点滴が必要となり、その使用が病院レベルに制限されている。

【0004】

ソマトスタチンの半減期が短いことは、酵素分解に対してより高い安定性を示す類似体の開発を進展させた。元々の分子の構造を維持するソマトスタチン類似体を、技術水準に見出すことができる。例えば、米国特許第4,211,693号Aには、フェニルアラニンアミノ酸のいずれかが、パラハロゲン化又はパラメトキシ化フェニルアラニンに置換されたソマトスタチン類似体が記載されており、米国特許第4,133,782号Aには、8位のトリプトファンアミノ酸がD-立体異性体であるソマトスタチン類似体が記載されている。Brownらは、主にD-アミノ酸を有する類似体も記述している[Brownら、J Physiol. 1978年、277巻、1～14頁]。元々の分子に由来するソマトスタチン類似体に関するこれら初期の提案に加えて、技術水準において公知であるほとんどの研究は、8個以下のアミノ酸の類似体に関している[Janeckaら、2001年、J. Pept. Res.、58巻（2号）、91～107頁；Pawlikowskiら、2004年、Curr. Opin. Pharmacol.、4巻（6号）、608～613頁]。

【0005】

オクトレオチドは、臨床業務用に開発された最初の類似体だった。オクトレオチドは、6アミノ酸の環を有する構造を有する。6アミノ酸の環を有する共通構造を維持する他のオクトレオチド類似体（ランレオチド、バプレオチド、パシレオチド）を、技術水準に見出すことができる。ソマトスタチンの元々の12アミノ酸の環を、6アミノ酸の環に低減することにより、元々の分子の可撓性が制限され、sstr1～sstr5受容体のファミリーの幾つかの受容体との相互作用が制限されている。ソマトスタチンは、ナノモルの親和性でそのsstr1、sstr2、sstr3、sstr4、及びsstr5受容体の各々に結合するが、オクトレオチド、ランレオチド、及びバプレオチドは、sstr2受容体のみ高親和性で結合し、sstr5受容体には中程度の親和性で結合し、sstr3には中程度～低親和性で結合し、sstr1及びsstr4受容体には結合しない[Patelら、Endocrinology、1994年、135巻（6号）、2814～2817頁]。パシレオチドの例では、sstr4受容体との相互作用は失われ、sstr2受容体への親和性は1桁低い[Weckbeckerら、Endocrinology、2002年、143号、4123～4130頁]。

【0006】

ソマトスタチンの標的器官において5つのソマトスタチン受容体の発現特性が異なることが特定されたことにより、sstr2受容体が低発現される病理において、オクトレオチド、ランレオチド、及びバプレオチドによる治療効力に制限があることが説明される[Khareら、Faseb J.、1999年、13巻（2号）、387～394頁]。

【0007】

これら3つの類似体の使用は、先端巨大症、転移性カルチノイド腫瘍、VIP産生腫瘍、下痢、食道静脈瘤出血、及び膵臓外科手術における周術期保護等の限られた数の臨床応用に承認されているに過ぎない。ソマトスタチン受容体の発現が特定されている病理が広範囲に及ぶことを考慮すると[Pawlikowskiら、Neuro Endocrinol Lett、2003年、24巻（1～2号）、21～27頁；Vaysseら、Curr. Med. Chem.、2005年、4巻、91～104頁；Reubiら、Endocr. Rev.、2003年、24巻（4号）、389～427頁；Kumarら

10

20

30

40

50

、Neuroscience、2005年、134巻(2号)、525～538号]、これら公知の類似体が解決するのは、考え得る応用のうちのほんの一部である。

【0008】

その幾つかの又は全ての受容体に対して高親和性を有する新しいソマトスタチン類似体に対する臨床的利益に関する状況、並びにソマトスタチン及びその類似体の新しい応用に関する状況では[Tulipanoら、Eur. J. Endocrinol.、2007年、156巻、付録1、S3～S11頁; Lambertsら、Eur. J. Endocrinol.、2002年、146巻(5号)、701～705頁]、成長ホルモンの分泌性腺腫においてsstr2及びsstr5受容体が不均質に発現され、二重特異的な類似体によるそれらの治療は、sstr2受容体に対する優先的親和性を示すオクトレオチド及びランレオチドによる治療よりも成長ホルモン分泌過多をより良好に制御し、阻害濃度IC₅₀はsstr5より12～18倍大きいことを実証した[Savenauら、J. Clin. Endocrinol. Metab.、2001年、86巻、140～145頁]。

10

【0009】

従って、ソマトスタチン受容体sstr1、sstr2、sstr3、sstr4、又はsstr5の発現を示す病理を治療するための、ソマトスタチンより高い血中安定性を示す新しい合成ソマトスタチン類似体を見出す必要性が依然として存在する。

【0010】

新しいソマトスタチン類似体は、ソマトスタチン受容体との相互作用がより幅広いという特性、もし可能であれば5つのsstr1～sstr5受容体との相互作用が普遍的であるという特性、又は少なくとも、sstr1、sstr4、及びsstr3受容体等の、類似体が相互作用しないことが技術水準において既に知られている受容体に特異的であるという特性を示さなければならない。

20

【発明の概要】

【0011】

本発明は、前述の問題に対する解決策を提供する。驚くべきことに、非天然又は誘導体化アミノ酸による、ある修飾が、選択性を向上させるか、又はsstr1、sstr2、sstr3、sstr4、及びsstr5受容体と普遍的に相互作用するというその特性を維持することが見出された。特に、アルキル置換基を有する芳香族合成アミノ酸による元々の配列のフェニルアラニンの置換、リジン側鎖のアミノ基の誘導体化、アリルグリシンによるシステインの置換、又はキノリルアラニンによるトリプトファンの置換により、これら修飾の1つ又は幾つかを有するその結果生じたペプチドが、ソマトスタチンの安定性よりも高い、血清、胃液、及び腸液中での安定性を示し、5つのsstr1～sstr5受容体、又はこれら受容体の幾つかの組み合わせと相互作用するようになることが見出された。本発明のペプチドは、sstr1～sstr5ソマトスタチン受容体が発現される状態、疾患、及び／又は病理の治療、予防、及び／又は診断にも有用である。

30

【0012】

[定義]

本発明の状況で使用される場合の幾つかの用語及び表現の意味を、本発明の理解を支援する目的で記載する。

40

【0013】

本説明では、アミノ酸に使用された略語は、Eur. J. Biochem.、1984年、138巻：9～37頁及びJ. Biol. Chem.、1989年、264巻：633～673頁で指定されているIUPAC-IUB生化学命名法合同委員会(IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature)の規則に従う。

【0014】

従って、例えば、GlyはNH₂-CH₂-COOHを表し、Gly-はNH₂-CH₂-CO-を表し、-Glyは-NH-CH₂-COOHを表し、-Gly-は、-NH

50

—CH₂—CO—を表す。従って、ペプチド結合を表すダッシュは、記号の右側に位置する場合、アミノ酸（本明細書では、通例の非イオン化形態で表される）の1-カルボキシル基からOHを除去し、記号の左側に位置する場合、アミノ酸の2-アミノ基からHを除去し、両修飾は、全く同一の記号に適用することができる。

【0015】

用語「非環式脂肪族基」は、本発明で使用される場合、直鎖又は分岐アルキル、アルケニル、及びアルキニル基を含む。

【0016】

用語「アルキル基」は、1～24個の、好ましくは1～16個の、より好ましくは1～14個の、更により好ましくは1～12個の、なおより好ましくは1、2、3、4、5、又は6個の炭素原子を有し、単結合で残りの分子に結合されている直鎖又は分岐飽和基に関し、非限定的な例では、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、ヘプチル、オクチル、デシル、ドデシル、ラウリル、ヘキサデシル、オクタデシル、アミル、2-エチルヘキシル、2-メチルブチル、及び5-メチルヘキシル等を含む。

10

【0017】

用語「アルケニル基」は、2～24個の、好ましくは2～16個の、より好ましくは2～14個の、更により好ましくは2～12個の、なおより好ましくは2、3、4、5、又は6個の炭素原子を有し、1つ又は複数の炭素間二重結合、好ましくは1、2、又は3つの共役又は非共役炭素間二重結合を有し、単結合で残りの分子に結合されている直鎖又は分岐基に関し、非限定的な例では、ビニル（—CH₂=CH₂）、アリル（—CH₂—CH=CH₂）、オレイル、及びリノレイル基等を含む。

20

【0018】

用語「アルキニル基」は、2～24個の、好ましくは2～16個の、より好ましくは2～14個の、更により好ましくは2～12個の、なおより好ましくは2、3、4、5、又は6個の炭素原子を有し、1つ又は複数の炭素間三重結合、好ましくは1、2、又は3つの共役又は非共役炭素間三重結合を有し、単結合で残りの分子に結合されている直鎖又は分岐基に関し、非限定的な例では、エチニル（ethynyl）基、1-プロピニル（propynyl）基、2-プロピニル基、1-ブチニル（butynyl）基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、及びペンチニル（pentynyl）基、例えば1-ペンチニル基等を含む。アルキニル基は、1つ又は複数の炭素間二重結合を含有することもでき、非限定的な例では、ブター1-エン-3-イニル、及びペンター4-エン-1-イニル基等を含む。

30

【0019】

用語「脂環式基」は、本発明で使用される場合、非限定的な例では、シクロアルキル又はシクロアルケニル又はシクロアルキニル基を含む。

【0020】

用語「シクロアルキル」は、3～24個の、好ましくは3～16個の、より好ましくは3～14個の、更により好ましくは3～12個の、なおより好ましくは3、4、5、又は6個の炭素原子を有し、単結合で残りの分子に結合されている飽和単環又は多環式脂肪族基に関し、非限定的な例では、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、メチルシクロヘキシル、ジメチルシクロヘキシル、オクタヒドロインデン、デカヒドロナフタレン、及びドデカヒドロフェナレン等を含む。

40

【0021】

用語「シクロアルケニル基」は、5～24個の、好ましくは5～16個の、より好ましくは5～14個の、更により好ましくは5～12個の、なおより好ましくは5又は6個の炭素原子を有し、1つ又は複数の炭素間二重結合、好ましくは1、2、又は3つの共役又は非共役炭素間二重結合を有し、単結合で残りの分子に結合されている非芳香族単環又は多環式脂肪族基に関し、非限定的な例では、シクロペンター1-エン-1-イル基等を含む。

【0022】

50

用語「シクロアルキニル基」は、8～24個の、好ましくは8～16個の、より好ましくは8～14個の、更により好ましくは8～12個の、なおより好ましくは8又は9個の炭素原子を有し、1つ又は複数の炭素間三重結合、好ましくは1、2、又は3つの共役又は非共役炭素間三重結合を有し、単結合で残りの分子に結合されている非芳香族単環又は多環式脂肪族基に関し、非限定的な例では、シクロオクター2-エン-1-イル基等を含む。シクロアルキニル基は、1つ又は複数の炭素間二重結合を含有することもでき、非限定的な例では、シクロオクター4-イン-2-イニル基等を含む。

【0023】

用語「アリール基」は、6～30個の、好ましくは6～18個の、より好ましくは6～10個の、更により好ましくは6又は10個の炭素原子を有し、1、2、3、又は4個の芳香族環を含み、炭素間結合又は融合により結合された芳香族基に関し、非限定的な例では、特にフェニル、ナフチル、ジフェニル、インデニル、フェナントリル、又はアントラニル(anthranyl)を含み、又はアラルキル基に関する。

10

【0024】

用語「アラルキル基」は、7～24個の炭素原子を有する、芳香族基で置換されたアルキル基に関し、非限定的な例では、 $-(CH_2)_{1\sim6}$ -フェニル、 $-(CH_2)_{1\sim6}$ -1-ナフチル、 $-(CH_2)_{1\sim6}$ -2-ナフチル、及び $-(CH_2)_{1\sim6}$ -CH(フェニル)₂等を含む。

【0025】

用語「ヘテロシクリル基」は、環原子の1個又は複数、好ましくは環原子の1、2、又は3個が、例えば窒素、酸素、又は硫黄等の炭素以外の元素であり、飽和していてもよく又は不飽和であってもよい3～10員の炭化水素環に関する。本発明の目的では、ヘテロ環は、環系、単環系、二環系、又は三環系であってもよく、融合環系を含んでいてもよく、ヘテロシクリルラジカルは、窒素、炭素、又は硫黄原子は随意に酸化されていてもよく、窒素原子は、随意に四級化されていてもよく、ヘテロシクリルラジカルは、部分的に又は完全に飽和されていてもよく、又は芳香族であってもよい。より好ましくは、用語ヘテロ環は、5又は6員の環に関する。飽和ヘテロシクリル基の例は、ジオキサン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、及びチオモルホリンである。ヘテロ芳香族基としても知られている芳香族ヘテロシクリル基の例は、ピリジン、ピロール、フラン、チオフェン、ベンゾフラン、イミダゾリン、キノレイン(quinoline)、キノリン、ピリダジン、及びナフチリジンである。

20

30

【0026】

用語「ヘテロアリールアルキル基」は、置換又は非置換芳香族ヘテロシクリル基で置換されたアルキル基に関し、アルキル基は1～6個の炭素原子を有し、芳香族ヘテロシクリル基は、2～24個の炭素原子及び1～3個の炭素以外の原子を有しており、非限定的な例では、 $-(CH_2)_{1\sim6}$ -イミダゾリル、 $-(CH_2)_{1\sim6}$ -トリアゾリル、 $-(CH_2)_{1\sim6}$ -チエニル、 $-(CH_2)_{1\sim6}$ -フリル、及び $-(CH_2)_{1\sim6}$ -ピロリジニル等を含む。

【0027】

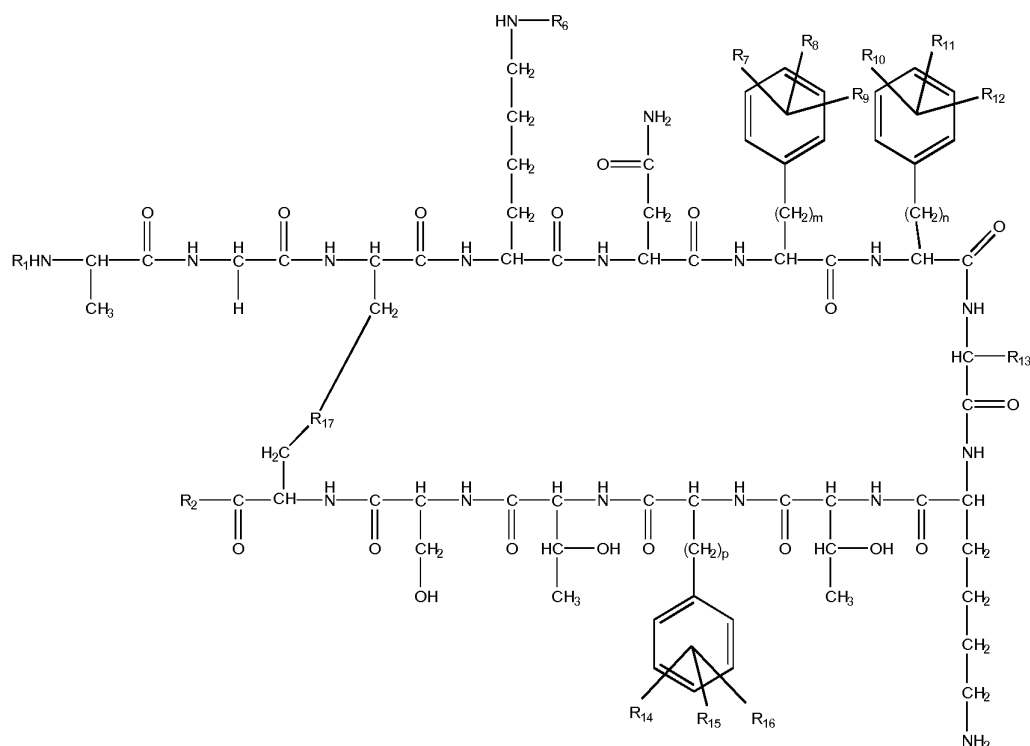
当技術分野で理解されるように、上記で定義された基にはある程度の置換がなされていてもよい。従って、これが明示的に示されている場合、本発明の基は置換されていてもよい。本明細書では、本発明の基における置換された基への参照は、指定されたラジカルが、1つ又は複数の利用可能な位置で、好ましくは1、2、又は3つの位置で、より好ましくは1又は2つの位置で、更により好ましくは1つの位置で、1つ又は複数の置換基により置換されていてもよいことを示す。前記置換基には、非限定的な例では、C₁～C₄アルキル；ヒドロキシル；C₁～C₄アルコキシ(alkoxy)；アミノ；C₁～C₄アミノアルキル；C₁～C₄カルボニルオキシ；C₁～C₄オキシカルボニル；フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素等のハロゲン；シアノ；ニトロ；アジド；C₁～C₄アルキルスルホニル；チオール；C₁～C₄アルキルチオ；フェノキシル等のアリールオキシ； $-NR_b$ (C=NR_b) NR_b R_c が含まれ、式中R_b 及びR_c は、H、C₁～C₄ア

40

50

【 0 0 2 8 】

本発明の化合物は、一般式（I）、それらの立体異性体、それらの混合物、及び／又はそれらの薬学的に許容される塩により定義され、



(I)

R₁₋₇ は、 $-S-S-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、及び $-CH=CH-$ からなる群から選択

され、

R_3 及び R_4 は、H、置換又は非置換非環式脂肪族基、置換又は非置換アリシクリル基、置換又は非置換ヘテロシクリル基、置換又は非置換ヘテロアリールアルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換アラルキル基、及びポリマーからなる群から独立して選択され、

R_5 は、H、置換又は非置換非環式脂肪族基、置換又は非置換アリシクリル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換アラルキル基、置換又は非置換ヘテロシクリル基、及び置換又は非置換ヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、

ただし、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 、 R_{15} 、及び R_{16} が全て H である場合、 n 、 m 、及び p は 1 であり、 R_{13} が L-（3-インドリル）メチル又は D-（3-インドリル）メチルである場合、 R_{17} は -S-S- ではない。

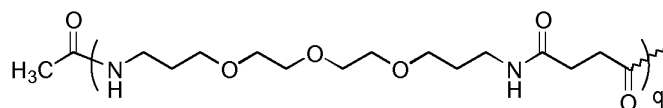
10

【0029】

R_1 及び R_2 基は、それぞれペプチド配列のアミノ末端（C末端）及びカルボキシ末端（C末端）に結合される。

【0030】

本発明の好ましい実施形態によると、 R_1 は、H、 q が 1～5 の範囲である一般式（I）のポリマー、



20

(II)

及び R_5 -CO- からなる群から選択され、式中 R_5 は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルラジカル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{24}$ アルケニルラジカル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニルラジカル、置換又は非置換 $C_3 \sim C_{24}$ シクロアルキルラジカル、置換又は非置換 $C_5 \sim C_{24}$ シクロアルケニルラジカル、置換又は非置換 $C_8 \sim C_{24}$ シクロアルキニルラジカル、置換又は非置換 $C_6 \sim C_{30}$ アリールラジカル、置換又は非置換 $C_7 \sim C_{24}$ アラルキルラジカル、3～10 環員の置換又は非置換ヘテロシクリルラジカル、2～24 個の炭素原子を有し 1～3 個の炭素以外の原子を有し、アルキル鎖が 1～6 個の炭素原子である置換又は非置換ヘテロアリールアルキルラジカルから選択される。より好ましくは、 R_1 は、H、アセチル、tert-ブタノイル、ヘキサノイル、2-メチルヘキサノイル、シクロヘキサノールカルボキシル、オクタノイル、デカノイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、ステアロイル、ベヘニル、オレオイル、及びリノレオイルから選択される。更により好ましくは、 R_1 は、H、アセチル、ヘキサノイル、オクタノイル、ラウロイル、ミリストイル、又はパルミトイルである。

30

【0031】

別の好ましい実施形態によると、 R_1 は、検出可能な元素又は放射線治療用元素と随意に錯体化されるキレート剤である。キレート剤は、検出可能な元素又は放射線治療用元素と配位錯体を形成することが可能な基と理解される。好ましくは、キレート剤は、金属イオンと錯体を形成することが可能な基であり、より好ましくは DOTA、DTPA、TE

40

【0032】

検出可能な元素は、in vivo 診断技術で検出可能な特性を示す任意の元素、好ましくは金属イオンであると理解される。放射線治療用元素は、 α 放射線、 β 放射線、又は γ 放射線を放射する任意の元素であると理解される。

【0033】

別の好ましい実施形態によると、 R_2 は、 $-NR_3R_4$ 、 $-OR_3$ 、又は $-SR_3$ であり、式中 R_3 及び R_4 は、H、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{24}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニル、置換又は非置換 $C_3 \sim$

50

C₂₋₄ シクロアルキル、置換又は非置換 C₅₋₂₄ シクロアルケニル、置換又は非置換 C₈₋₂₄ シクロアルキニル、置換又は非置換 C₆₋₃₀ アリール、置換又は非置換 C₇₋₂₄ アラルキル、3～10 環員の置換又は非置換ヘテロシクリル、及び 2～24 個の炭素原子を有し 1～3 個の炭素以外の原子を有しアルキル鎖が 1～6 個の炭素原子である置換又は非置換ヘテロアリールアルキル基、及び q が 1～5 の範囲である一般式 (I I) のポリマーからなる群から独立して選択される。随意に、R₃ 及び R₄ は、飽和又は不飽和炭素間結合により結合され、窒素原子を有する環を形成してもよい。より好ましくは、R₂ は、-NR₃R₄ 又は -OR₃ であり、式中 R₃ 及び R₄ は、H、置換又は非置換 C₁₋₂₄ アルキル、置換又は非置換 C₂₋₂₄ アルケニル、置換又は非置換 C₂₋₂₄ アルキニル、置換又は非置換 C₃₋₁₀ シクロアルキル、置換又は非置換 C₆₋₁₅ アリール、及び 3～10 員の置換又は非置換ヘテロシクリル、3～10 員の環及び 1～6 個の炭素原子のアルキル鎖を有する置換又は非置換ヘテロアリールアルキル基、及び q が 1～5 の範囲である一般式 (I I) のポリマーからなる群から独立して選択される。より好ましくは、R₃ 及び R₄ は、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシル、又はヘキサデシルからなる群から選択される。更により好ましくは、R₃ は H であり、R₄ は、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシル、又はヘキサデシルからなる群から選択される。更により好ましい実施形態によると、R₂ は、-OH 及び -NH₂ から選択される。

10

【0034】

別の好ましい実施形態によると、R₇、R₈、及び R₉ は互いに同じであり、オルトー、パラー、オルトー配置又はメター、パラー、メター配置であり、R₁₀、R₁₁、及び R₁₂ は互いに同じであり、オルトー、パラー、オルトー配置又はメター、パラー、メター配置であり、R₁₄、R₁₅、及び R₁₆ は互いに同じであり、オルトー、パラー、オルトー配置又はメター、パラー、メター配置であり、より好ましくは、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₄、R₁₅、及び R₁₆ は、H 及び C₁₋₂₄ アルキルからなる群から選択され、更により好ましくは、それらは、H 及び C₁₋₆ アルキルからなる群から選択され、なおより好ましくは、それらは、H、メチル、及びエチルからなる群から選択される。

20

【0035】

本発明の別の実施形態によると、R₁ は、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、又は q が 1～5 の範囲である一般式 (I I) のポリマーからなる群から選択され、R₂ は、-NR₃R₄ 又は -OR₃ であり、式中 R₃ 及び R₄ は、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシル、及びヘキサデシルから独立して選択され、R₆ は H であり、R₇、R₈、及び R₉ はメチルであり、オルトー、パラー、オルトー配置又はメター、パラー、メター配置であり、m は 0 又は 1 であり、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₄、R₁₅、及び R₁₆ は H であり、n 及び p は 1 であり、R₁₃ は、L- (3-インドリル) メチル及び D- (3-インドリル) メチルからなる群から選択され、R₁₇ は -S-S- である。

30

【0036】

本発明の別の実施形態によると、R₁ は、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、又は q が 1～5 の範囲である一般式 (I I) のポリマーからなる群から選択され、R₂ は、-NR₃R₄ 又は -OR₃ であり、式中 R₃ 及び R₄ は、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシル、及びヘキサデシルから独立して選択され、R₆ は H であり、R₁₀、R₁₁、及び R₁₂ はメチルであり、オルトー、パラー、オルトー配置、又はメター、パラー、メター配置であり、n は 0 又は 1 であり、R₇、R₈、R₉、R₁₄、R₁₅、及び R₁₆ は H であり、m 及び p は 1 であり、R₁₃ は、L- (3-インドリル) メチル及び D- (3-インドリル) メチルからなる群から選択され、R₁₇ は -S-S- である。

40

【0037】

本発明の別の実施形態によると、R₁ は、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、又は q が 1～5 の範囲である一般式 (I I) のポリマーからなる群から選

50

択され、 R_2 は、 $-NR_3R_4$ 又は $-OR_3$ であり、式中 R_3 及び R_4 は、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシル、及びヘキサデシルから独立して選択され、 R_6 はHであり、 R_{14} 、 R_{15} 、及び R_{16} はメチルであり、オルトー、パラー、オルトー配置又はメター、パラー、メター配置であり、 p は0又は1であり、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、及び R_{12} はHであり、 m 及び p は1であり、 R_{13} は、 $L-(3-インドリル)$ メチル及び $D-(3-インドリル)$ メチルからなる群から選択され、 R_{17} は $-S-S-$ である。

【0038】

本発明の別の実施形態によると、 R_1 は、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、又は q が1～5の範囲である一般式(II)のポリマーからなる群から選択され、 R_2 は、 $-NR_3R_4$ 又は $-OR_3$ であり、式中 R_3 及び R_4 は、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシル、及びヘキサデシルから独立して選択され、 R_6 はHであり、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、及び R_{12} はメチルであり、オルトー、パラー、オルトー配置又はメター、パラー、メター配置であり、 m 及び n は0又は1であり、 R_{14} 、 R_{15} 、及び R_{16} はHであり、 p は1であり、 R_{13} は、 $L-(3-インドリル)$ メチル及び $D-(3-インドリル)$ メチルからなる群から選択され、 R_{17} は $-S-S-$ である。

【0039】

本発明の別の実施形態によると、 R_1 は、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、又は q が1～5の範囲である一般式(II)のポリマーからなる群から選択され、 R_2 は、 $-NR_3R_4$ 又は $-OR_3$ であり、式中 R_3 及び R_4 は、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシル、及びヘキサデシルから独立して選択され、 R_6 はHであり、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{14} 、 R_{15} 、及び R_{16} はメチルであり、オルトー、パラー、オルトー配置又はメター、パラー、メター配置であり、 m 及び p は0又は1であり、 R_{10} 、 R_{11} 、及び R_{12} はHであり、 n は1であり、 R_{13} は、 $L-(3-インドリル)$ メチル及び $D-(3-インドリル)$ メチルからなる群から選択され、 R_{17} は $-S-S-$ である。

【0040】

本発明の別の実施形態によると、 R_1 は、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、又は q が1～5の範囲である一般式(II)のポリマーからなる群から選択され、 R_2 は、 $-NR_3R_4$ 又は $-OR_3$ であり、式中 R_3 及び R_4 は、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシル、及びヘキサデシルから独立して選択され、 R_6 はHであり、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 、 R_{15} 、及び R_{16} はメチルであり、オルトー、パラー、オルトー配置又はメター、パラー、メター配置であり、 n 及び p は0又は1であり、 R_7 、 R_8 、及び R_9 はHであり、 m は1であり、 R_{13} は、 $L-(3-インドリル)$ メチル及び $D-(3-インドリル)$ メチルからなる群から選択され、 R_{17} は $-S-S-$ である。

【0041】

本発明の別の実施形態によると、 R_1 は、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、又は q が1～5の範囲である一般式(II)のポリマーからなる群から選択され、 R_2 は、 $-NR_3R_4$ 又は $-OR_3$ であり、式中 R_3 及び R_4 は、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシル、及びヘキサデシルから独立して選択され、 R_6 は、アセチル、パルミトイル、トリフルオロアセチル、イソプロピル、アリルオキシカルボニル、2-クロロベンジル、 $N-[1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘキサ-1-イリデン)エチル]$ からなる群から選択され、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 、 R_{15} 、及び R_{16} は、Hであり、 m 、 n 、及び p は1であり、 R_{13} は、 $L-(3-インドリル)$ メチル及び $D-(3-インドリル)$ メチルからなる群から選択され、 R_{17} は $-S-S-$ である。

【0042】

本発明の別の実施形態によると、 R_1 は、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイル、

10

20

30

40

50

パルミトイル、又はqが1～5の範囲である一般式（I I）のポリマーからなる群から選択され、 R_2 は、 $-NR_3R_4$ 又は $-OR_3$ であり、式中 R_3 及び R_4 は、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシル、及びヘキサデシルから独立して選択され、 R_6 はHであり、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 、 R_{15} 、及び R_{16} はHであり、m、n、及びpは1であり、 R_{13} は、 $L-(3\text{-キノリル})$ メチル及び $D-(3\text{-キノリル})$ メチルからなる群から選択され、 R_{17} は $-S-S-$ である。

【0043】

本発明の別の実施形態によると、 R_1 は、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、又はqが1～5の範囲である一般式（I I）のポリマーからなる群から選択され、 R_2 は、 $-NR_3R_4$ 又は $-OR_3$ であり、式中 R_3 及び R_4 は、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシル、及びヘキサデシルから独立して選択され、 R_6 はHであり、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 、 R_{15} 、及び R_{16} はHであり、m、n、及びpは1であり、 R_{13} は、 $L-(3\text{-インドリル})$ メチル及び $D-(3\text{-インドリル})$ メチルからなる群から選択され、 R_{17} は $-CH=CH-$ である。

【0044】

本発明の化合物は、立体異性体又は立体異性体の混合物として存在してもよく、例えば、それらを形成するアミノ酸は、 L -配置、 D -配置を有していてもよく、又は互いに独立してラセミであってもよい。従って、不斉炭素の数、及びどの異性体又は異性体混合物が存在するかに依存して、異性体混合物、並びにラセミ混合物、又はジアステレオマー混合物、又は純粋なジアステレオマー若しくはエナンチオマーを得ることが可能である。本発明の化合物の好ましい構造は、純粋な異性体、つまり単一のエナンチオマー又はジアステレオマーである。

【0045】

例えば、別様の指定がない限り、アミノ酸は、 L 型若しくは D 型、又は両者のラセミ若しくは非ラセミ混合物であることが理解される。本書類に記載の調製プロセスは、当業者が、好適な配置を有するアミノ酸を選択することにより、本発明の化合物の立体異性体の各々を得ることを可能にする。

【0046】

本発明で提供される化合物の薬学的に許容される塩も、その範囲内にある。用語「薬学的に許容される塩」は、動物及びより詳しくはヒトでの使用が承認されている塩を意味し、それには、塩基、非限定的な例では、特にリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、マンガン、銅、亜鉛、若しくはアルミニウム等の無機塩基、又は非限定的な例では、特にエチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、アルギニン、リジン、ヒスチジン、若しくはピペラジン等の有機塩基の付加塩を形成するために使用される塩、或いは酸、非限定的な例では、特にアセタート、シトラート、ラクタート、マロナート、マレアート、タルトラート、フマラート、ベンゾアート、アスパルタート、グルタマート、スクシナート、オレアート、トリフルオロアセタート、オキサラート、パモアート、若しくはグルコナート等の有機酸、又は非限定的な例では、特にクロリド、スルファート、ボラート、若しくはカルボナート等の無機酸の付加塩を形成するために使用される塩が含まれる。それが薬学的に許容されるならば、塩の性質は重要ではない。本発明のペプチドの薬学的に許容される塩は、技術水準で周知の従来方法により得ることができる[Berge S. M. ら、J. Pharm. Sci. 1977年、66巻、1～19頁]。

【0047】

本発明の別の態様は、sstr1、sstr2、sstr3、sstr4、及び／又はsstr5ソマトスタチン受容体が発現される状態、疾患、及び／又は病理を治療、予防、及び／又は診断するための、本発明に記載のような、一般式（I）の化合物、それらの立体異性体、それらの混合物、及び／又はそれらの薬学的に許容される塩に関する。

【0048】

より具体的な態様では、本発明は、先端巨大症、胃腸膵臓神経内分泌腫瘍の対症療法、

下痢、癌、腫瘍、神経変性疾患、眼疾患、免疫系病理、炎症、感染症、食道静脈瘤、疼痛、創傷治癒、組織再生、慢性膵炎、肥大型肺性骨関節症、及び甲状腺刺激性腺腫からなる群から選択される状態、疾患、及び／又は病理を治療、予防、及び／又は診断するための、本発明に記載のような、一般式（I）の化合物、それらの立体異性体、それらの混合物、及び／又はそれらの薬学的に許容される塩に関する。

【0049】

より具体的な態様では、本発明は、先端巨大症、炎症、感染症、食道静脈瘤、神経障害性疼痛、創傷治癒、組織再生、慢性膵炎、肥大型肺性骨関節症、甲状腺刺激性腺腫、グレード3～4の下痢、放射線療法及び／又は化学療法に伴う下痢、カルチノイド症候群又はVIP産生腫瘍の対症療法、内分泌癌、膵臓癌、結腸直腸癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、甲状腺癌、肺癌、胃癌、肝細胞癌、アルツハイマー病、関節炎、アレルギー、エリテマトーデス、リンパ増殖性障害、糖尿病性網膜症、黄斑浮腫、グレーブス眠症、クッシング症候群、再狭窄、血管新生、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、高インスリン血症、乾癬、高カルシウム血症、パジェット病、悪液質（cachexia）、及びゾリンジャー・エリソン症候群からなる群から選択される状態、疾患、及び／又は病理を治療、予防、及び／又は診断するための、本発明に記載のような、一般式（I）の化合物、それらの立体異性体、それらの混合物、及び／又はそれらの薬学的に許容される塩に関する。

【0050】

より具体的な態様では、本発明の化合物による治療、予防、及び／又は診断は、非限定的な例では、局所的経路、経口経路、又は非経口経路等の局所的又は全身性投与により実施される。本発明の状況では、用語「非経口」には、経鼻、経耳、経眼、経膈、経直腸、例えば静脈内、筋肉内、硝子体内、脊髄内、頭蓋内、関節内、髄腔内、及び腹膜腔内注射等の、皮下、皮内、血管内注射、並びに任意の他の類似の注射又は点滴技術が含まれる。

【0051】

[調製プロセス]

本発明の化合物、それらの立体異性体、又はそれらの薬学的に許容される塩は、技術水準で公知の従来方法により合成することができる。

【0052】

本発明の実施形態では、化合物は、液相又は固相ペプチド合成法により合成される。

【0053】

固相合成方法は、例えば、[Stewart J. M. 及びYoung J. D.、1984年、「Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd edition」Pierce Chemical Company、Rockford、Illinois；Bodanzsky M. 及びBodanzsky A. 1984年「The practice of Peptide Synthesis」Springer Verlag、New York；Lloyd-Williams P.、Albericio F.、及びGiralt E.（1997年）「Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins」CRC、Boca Raton、FL、USA]に記載されている。溶液合成法、並びに液相及び固相合成法の組み合わせ、又は酵素的合成は、[Kullmann W. ら、J. Biol. Chem.、1980年、255巻、8234～8238頁]に記載されている。

【0054】

本発明の実施形態では、式（I）の化合物は：

1. 固相合成ステップと、
2. 好ましくは酸処理により、ポリマー担体からペプチドを切断するステップと、
3. 溶液中でペプチドを環状化するステップと、
4. 必要に応じて、好ましくはトリフルオロ酢酸を用いて保護基を除去するステップと、又はその代わりに
1. 固相合成ステップと、

2. 固相環状化ステップと、

3. 好ましくはトリフルオロ酢酸を用いた処理により、ポリマー担体からペプチドを切断し、同時に保護基を除去するステップと、を含む方法により調製される。

【0055】

好ましくは、C末端が固体担体に結合されており、このプロセスは、固相で進行し、従って、N末端が保護されておりC末端が保護されていないアミノ酸を、N末端が保護されておらずC末端がポリマー担体に結合されているアミノ酸に結合させるステップと；N末端から保護基を除去するステップと；この手順を必要なだけ繰り返して、このようにテトラデカペプチドを得、その後最後に、合成されたペプチドを元々のポリマー担体から切断するステップと；を含む。

10

【0056】

アミノ酸側鎖の官能基は、合成の全体にわたって一時的又は恒久的な保護基で適切な保護が維持され、それらは、ポリマー担体からペプチドを切断するプロセスと同時に又は直交的に脱保護され得る。

【0057】

或いは、固相合成は、ポリマー担体に又は以前にポリマー担体に結合されたペプチド断片にペプチド断片を結合することによる収束的戦略により実施することができる。収束合成戦略は、当業者に周知であり、Tetrahedron 1993年、49巻、11065～11133頁においてLloyd-Williams P. ら、より記述されている。

20

【0058】

プロセスは、当技術分野で公知の標準的プロセス及び条件を使用して、順不同で、N末端及びC末端を脱保護する及び／又はポリマー担体からペプチドを切断する追加ステップを含んでいてもよく、その後前記末端の官能基を修飾することができる。N末端及びC末端の修飾は、式(I)のペプチドがポリマー担体に結合されている状態で、又はペプチドがポリマー担体から切断された後で、随意に実施することができる。

【0059】

随意に、 R_1 は、好適な塩基及び溶媒の存在下での求核置換反応で、本発明のペプチドのN末端を R_1-Z 化合物と反応させることにより導入することができ、式中 R_1 は、上述の意味を有しており、Zは、非限定的な例では、特にトシル基、メシル基、及びハロゲン基等の脱離基であり、前記断片は、一時的又は恒久的な保護基で適切に保護されたN-C結合の形成に寄与しない官能基である。 R_1 は、本発明の化合物のN末端を、 R_5COOH 基又はエステル、酸ハロゲン化物又はそれらの無水物と反応させることにより導入することもできる。

30

【0060】

随意に及び／又は加えて、 R_2 ラジカルは、 R_2 が $-OR_3$ 、 $-NR_3R_4$ 、又は $-SR_3$ である HR_2 化合物と、 R_2 が $-OH$ である式(I)のペプチドに対応する補完的断片とを、N、N-ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)又はトリエチルアミン等の好適な溶媒及び塩基、又は例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)若しくは1-ヒドロキシアザベンゾトリアゾール(HOAt)等の添加剤、及び例えば特にカルボジイミド、ウロニウム塩、ホスホニウム塩、又はアミジニウム塩等の脱水剤等の存在下で反応させることにより導入し、このように一般式(I)の本発明によるペプチドを得ることができ、前記断片は、一時的又は恒久的な保護基で好適に保護されたN-C、O-C、又はS-C結合の形成に寄与しない官能基であり、又はその代わりに他の R_2 ラジカルを、ポリマー担体からペプチドを切断するプロセスに同時に組み込むことにより導入することができる。

40

【0061】

当業者であれば、C末端及びN末端を脱保護／切断し、その後それらを誘導体化するステップは、当技術分野で公知のプロセスにより、順不同で実施することができることを容易に理解するだろう [Smith M. B. 及びMarch J.、1999年「Mar

50

ch's Advanced Organic Chemistry Reaction
s, Mechanisms and Structure」5th Edition、J
ohn Wiley & Sons、2001年】。

【0062】

用語「保護基」は、有機官能基をブロックし、制御された条件下で除去され得る基に関する。保護基、それらの相対的反応性、及びそれらが不活性を維持する条件は、当業者に公知である。

【0063】

アミノ基の代表的な保護基の例は、特に、アミドアセタート、アミドベンゾアート、アミドピバアート等のアミド；ベンジルオキシカルボニル（Cbz又はZ）、2-クロロベンジル（ClZ）、パラ-ニトロベンジルオキシカルボニル（pNZ）、tert-ブチルオキシカルボニル（Boc）、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル（Troc）、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル（Teoc）、9-フルオレニルメトキシカルボニル（Fmoc）、又はアリルオキシカルボニル（Alloc）等のカルバマート、トリチル（Trt）、メトキシトリチル（Mtt）、2,4-ジニトロフェニル（Dnp）、N-[1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘキサ-1-イリデン)エチル]（Dde）、1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘキシリデン)-3-メチルブチル（ivDde）、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエトキシカルボニル（Adpoc）であり、好ましくは、Boc又はFmocである。

【0064】

カルボキシル基の代表的な保護基の例は、特に、tert-ブチル（tBu）エステル、アリル（All）エステル、トリフェニルメチルエステル（トリチルエステル、Trt）、シクロヘキシル（cHex）エステル、ベンジル（Bzl）エステル、オルト-ニトロベンジルエステル、パラ-ニトロベンジルエステル、パラ-メトキシベンジルエステル、トリメチルシリルエチルエステル、2-フェニルイソプロピルエステル、フルオレニルメチル（Fm）エステル、4-(N-[1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘキシリデン)-3-メチルブチル]アミノ)ベンジル（Dmab）エステル等のエステルであり、本発明の好ましい保護基は、All、tBu、cHex、Bzl、及びTrtエステルである。

【0065】

三官能性アミノ酸を、合成プロセス中、N末端及びC末端の保護基に直交性の一時的又は恒久的な保護基を用いて保護することができる。上述のアミノ基保護基は、リジン側鎖のアミノ基を保護するために使用され、トリプトファン側鎖は、上述のアミノ基保護基のいずれかで保護され得、又はトリプトファン側鎖は保護されないこともあり、セリン及びトレオニンの側鎖は、tert-ブチル（tBu）エステルで保護され、システイン側鎖は、トリチル及びアセトアミドメチルからなる群から選択される保護基で保護され、アスパラギン側鎖は、メトキシトリチル、トリチル、及びキサントイルからなる群から選択される保護基で保護され得、又はアスパラギン側鎖は保護されないこともある。本発明の好ましい三官能性アミノ酸保護基は、セリン及びトレオニン側鎖ではtBuエステルであり、リジン側鎖ではBocであり、システイン側鎖ではTrtであり、N末端の一時的保護基としてはFmoc又はBocである。

【0066】

これら及び他の更なる保護基の例、それらの導入、及びそれらの除去は、文献に記載されている[Greene T. W. 及びWuts P. G. M.、(1999年)「Protective groups in organic synthesis」John Wiley & Sons、New York; Atherton B. 及びSheppard R. C. (1989年)「Solid Phase Peptide Synthesis: A practical approach」IRL Oxford University Press]。用語「保護基」は、固相合成で使用されるポリマー担体も含む。

10

20

30

40

50

【0067】

合成が部分的に又は完全に固相で実施される場合、ポリスチレン、ポリスチレン担体にグラフトされたポリエチレングリコール等を、本発明のプロセスで使用される固体担体として言及することができ、この固体担体の非限定的な例は、p-メチルベンズヒドリアルミン (MBHA) レジン [Matsueda G. R. ら、Peptides 1981年、2巻、45～50頁]、2-クロロトリチルレジン [Barlos K. ら、1989年 Tetrahedron Lett. 30巻：3943～3946頁；Barlos K. ら、1989年 Tetrahedron Lett. 30巻、3947～3951頁]、TentaGel (登録商標) レジン (Rapp Polymere GmbH製)、及びChemMatrix (登録商標) レジン (Matrix Innovation, Inc製) 等であり、これらは、5-(4-アミノメチル-3, 5-ジメトキシフェノキシ) 吉草酸 (PAL) [Albericio F. ら、1990年、J. Org. Chem. 55巻、3730～3743頁]、2-[4-アミノメチル-(2, 4-ジメトキシフェニル)] フェノキシ酢酸 (AM) [Rink H.、1987年、Tetrahedron Lett. 28巻、3787～3790頁]、及びWang [Wang S. S.、1973年、J. Am. Chem. Soc. 95巻、1328～1333頁] 等の切断可能なリンカーを含んでいてもよく又はいなくともよく、それにより、半保護されたペプチドを切断し、溶液中で環を形成させ、溶液中で脱保護ステップを行うか、又は固相で環状化し、その後脱保護し、同時にペプチドを切断することが可能になる。

10

【0068】

20

[医薬組成物]

本発明の化合物は、哺乳動物体内、好ましくはヒト体内のその作用部位に化合物を接触させる任意の方法により、それらを含む組成物の形態で投与することができる。

【0069】

この意味で、本発明の別の態様は、一般式 (I) の化合物、それらの立体異性体、それらの混合物、及び／又はそれらの薬学的に許容される塩のうちの少なくとも1つ、並びに少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を薬学的に有効な量含む医薬組成物である。薬学的に許容される賦形剤の数及び性質は、所望の剤形に依存する。薬学的に許容される賦形剤は当業者に公知である [Fauli i Trillo C. (1993年) 「Tratado de Farmacia Galenica」Luzan 5、S. A. Ediciones、Madrid]。前記組成物は、技術水準で公知の従来方法により調製することができる [「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」20th (2003年) Genaro A. R. 編、Lippincott Williams & Wilkins、Philadelphia、US]。

30

【0070】

本発明の化合物、それらの立体異性体、それらの混合物、及び／又はそれらの薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を、任意の好適なタイプの経路により、例えば局所的、経口、非経口経路により投与することができ、そのためには、医薬組成物は、所望の剤形の製剤に必要な薬学的に許容される賦形剤を含むだろう。

40

【0071】

[使用]

本発明の別の態様は、sstr1、sstr2、sstr3、sstr4、及び／又はsstr5ソマトスタチン受容体が発現される状態、疾患、及び／又は病理を治療、予防、及び／又は診断するための医薬組成物の調製における、一般式 (I) の化合物、それらの立体異性体、それらの混合物、及び／又はそれらの薬学的に許容される塩の使用に関する。

【0072】

より具体的な態様では、本発明は、先端巨大症、胃腸膵臓神経内分泌腫瘍の対症療法、下痢、癌、腫瘍、神経変性疾患、眼疾患、免疫系病理、炎症、感染症、食道静脈瘤、疼痛

50

、創傷治癒、組織再生、慢性膵炎、肥大型肺性骨関節症、及び甲状腺刺激性腺腫からなる群から選択される状態、疾患、及び／又は病理を治療、予防、及び／又は診断するための医薬組成物の調製における、一般式（I）の化合物、それらの立体異性体、それらの混合物、及び／又はそれらの薬学的に許容される塩の使用に関する。

【0073】

より具体的な態様では、本発明は、先端巨大症、炎症、感染症、食道静脈瘤、神経障害性疼痛、創傷治癒、組織再生、慢性膵炎、肥大型肺性骨関節症、甲状腺刺激性腺腫、グレード3～4の下痢、放射線療法及び／又は化学療法に伴う下痢、カルチノイド症候群又はVIP産生腫瘍の対症療法、内分泌癌、膵臓癌、結腸直腸癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、甲状腺癌、肺癌、胃癌、肝細胞癌、アルツハイマー病、関節炎、アレルギー、エリテマトーデス、リンパ増殖性障害、糖尿病性網膜症、黄斑浮腫、グレーブス眠症、クッシング症候群、再狭窄、血管新生、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、高インスリン血症、乾癬、高カルシウム血症、パジェット病、悪液質、及びゾリンジャー・エリソン症候群からなる群から選択される状態、疾患、及び／又は病理を治療、予防、及び／又は診断するための医薬組成物の調製における、一般式（I）の化合物、それらの立体異性体、それらの混合物、及び／又はそれらの薬学的に許容される塩の使用に関する。

【0074】

[定義]

本記載で使用される略語は、以下の意味を有する：Ac₂O、無水酢酸；AcOH、酢酸；Adpoc、1-（1-アダマンチル）-1-メチルエトキシカルボニル；Al1、アリル；Al1oc、アリルオキシカルボニル；Boc、tert-ブトキシカルボニル；Bzl、ベンジル；Cbz、ベンジルオキシカルボニル；cHx、シクロヘキシル；ClZ、2-クロロベンジル；DCM、ジクロロメタン；Dde、N-〔1-（4，4-ジメチル-2，6-ジオキソシクロヘキサ-1-イリデン）エチル〕；DIEA、N，N'-ジイソプロピルエチルアミン；DIPCDI、ジイソプロピルカルボジイミド；Dmab、4-（N-〔1-（4，4-ジメチル-2，6-ジオキソシクロヘキシリデン）-3-メチルブチル〕アミノ）ベンジル；DMF、N，N-ジメチルホルムアミド；Dnp、2，4-ジニトロフェニル；DOTA、1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン-1，4，7，10-テトラ酢酸；DTPA、ジエチレントリアミンペンタ酢酸；ESI-MS、エレクトロスプレーイオン化質量分析；Fm、フルオレニルメチル；Fmoc、9-フルオレニルメトキシカルボニル；HF、フッ化水素酸；HOBT、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール；HPLC、高速液体クロマトグラフィー；IC₅₀、物質の50%最大阻害濃度；ivDde、1-（4，4-ジメチル-2，6-ジオキソシクロヘキシリデン）-3-メチルブチル；Ki、薬物の阻害定数；M、分子量；Mtt、メトキシトリチル；μL、マイクロリットル；μmol、マイクロモル；pNZ、パラ-ニトロベンジルオキシカルボニル；RP-HPLC、逆相HPLC；SOM、ソマトスタチン；tBu、tert-ブチル；Teoc、2-（トリメチルシリル）エトキシカルボニル；TFA、トリフルオロ酢酸；TFE、2，2，2-トリフルオロエタノール；Tris、tris（ヒドロキシメチル）アミノメタン；rt、滞留時間；Trt、トリチル；Troc、2，2，2-トリクロロエトキシカルボニル；Z、ベンジルオキシカルボニル；

アミノ酸：

Ala（A）：アラニン

Asn（N）：アスパラギン

Cys（C）：システイン

Gly（G）：グリシン

Lys（K）：リジン

Lys（Ac）：（N-アセチル）リジン

Lys（Al1oc）：（N-アリルオキシカルボニル）リジン

Lys（2-Cl-Z）：（N-2-クロロベンジル）リジン

Lys（Dde）：（N-1-（4，4-ジメチル-2，6-ジオキソシクロヘキサ-

10

20

30

40

50

1-イリデン)エチル)リジン

Lys (For) : (N-ホルミル)リジン

Lys (イソプロピル) : (N-イソプロピル)リジン

Lys (パルミトイル) : (N-パルミトイル)リジン

Lys (Tfa) : (N-トリフルオロアセチル)リジン

Lys (Z) : (N-ベンジルオキシカルボニル)リジン

Phe (F) : フェニルアラニン

Ser (S) : セリン

Thr (T) : トレオニン

Trp (W) : トリプトファン

Ms a : 2, 4, 6-トリメチルフェニルアラニン又は3-メシチルーアラニン

Ms g : 2, 4, 6-トリメチルーフェニルグリシン又は2-メシチルーグリシン

Q1 a : 3-(3'-キノリル)アラニン又は β -(キノール-3-イル)-アラニン

【実施例】

【0075】

本特許書類に提供されている以下の具体的な例は、本発明の性質を例示する役割を果たす。これらの例は、説明の目的で記載されているに過ぎず、本明細書で主張されている発明を限定するものと解釈されてはならない。

【0076】

[実施例1：化合物1の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys-L-Asn-D-Msg-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

レジンを、ろ過プレート及び栓を備えた合成反応器に投入した。C末端残基を、0.3 gの2-クロロトリチルレジン(1.6 mmol/g)に組み込んだ。最初のアミノ酸Fmoc-Cys(Trt)-OH(1当量)を、3 mLのDCM及び0.15 mLのDMFに溶解させた。DIEA(3当量)を添加した。アミノ酸及び塩基を有する溶液を反応器に移し、45分間攪拌した。その後、0.24 mLのMeOHを添加し、10分間そのままにして反応させた。ろ過液をろ過して廃棄した。レジンを、DCM及びDMFで洗浄した。洗浄の度に、ろ過液をろ過して廃棄した。2.5当量のFmoc-アミノ酸、2.5当量のHOBt、及び2.5当量のDIPCDIを、次のアミノ酸を組み込むために使用した。結合反応のためには、それを40~60分間そのままにして反応させ、アミノ酸の組み込みは、ニンヒドリン試験で管理した。ニンヒドリン試験が陽性だった場合、0.83当量のHOBt及び0.83当量のDIPCDIを用いて、再活性化ステップを15~30分間実施した。ニンヒドリン試験が引き続き陽性だった場合、1.25当量のFmoc-アミノ酸、HOBt、及びDIPCDIを用いて、再結合を実施した。ニンヒドリン試験が陰性だった場合、合成は、DMF中20%ピペリジン溶液で2回処理することにより、Fmoc基を脱保護するステップに移行した。ペプチジル-レジンをDMFで5回洗浄し、ろ過し、その度にろ過液を廃棄し、その後次のアミノ酸を組み込んだ。1.4 gのペプチジル-レジンを得た。

【0077】

1.4 g(0.43 mmol)のペプチジル-レジンを反応器に投入した。13.76 mLのAcOH:TfE:DCM溶液を磁気攪拌しながら添加し、2時間そのままにして反応させた。それを、ろ過プレートを有する反応器でろ過し、ろ過液を回収した。レジンを、3.66 mLのAcOH:TfE:DCM溶液で3回洗浄し、ろ過液を回収した。

【0078】

5.5 mLのAcOH:TfE:DCM溶液中1.12 g(10当量)のヨウ素溶液を調製した。酸分解で回収されろ過液を、ヨウ素溶液を含有した反応器に移し、反応物を攪拌しておいた。9.44 mLの水中2.34 g(22当量)のチオ硫酸ナトリウム溶液を調製し、反応器に添加し、酸化が終了すると、完全な脱色が5分間で観察された。攪拌

を中止し、相が分離するまで混合物をそのままにし、デカントした。水相をDCMで3回処理し、有機相を5%クエン酸：NaCl（容積：重量）で3回処理することにより、抽出を実施した。有機画分を蒸発させ、残基を真空乾燥した。固形残渣をろ過プレートで水洗浄した。0.89gの酸化及び保護生成物を得た。

【0079】

18.94mLのTFA：H₂O：DCM：アニソール（55：5：30：10）反応混合物を反応器に導入した。0.88gの半保護ペプチドを上記の溶液に添加し、4時間そのままにして反応させた。ヘプタン（20.1mL）を添加し、それを5分間攪拌した。攪拌を中止し、それをそのままにしてデカントした。水相を冷却エーテルに注ぎ、15～30分間静置しておいた。得られた懸濁物をろ過プレートでろ過し、ろ過液を廃棄した。残渣をエーテルで洗浄し、洗浄の度にろ過液を廃棄した。固形物を凍結乾燥し、0.63gの粗生成物を得た。

10

【0080】

粗生成物を、10ミクロンのkromasilシリカが充填されたNW50カラムを備えた半分取用システムで精製した。ペプチドを0.1NのAcOHに懸濁し、0.1NのAcOHで条件を整えたDOWEXレジンに添加した。最終アセタート化合物をろ過により回収し、ESI-MS機器での質量分析により特徴付けた。

特徴付け；

ESI-MS：理論M=1664.7g/mol、実験M：(m/z)：[M+2H]⁺/2=833.8

20

分析RP-HPLC：勾配：20分間で25～60%B、rt=14.08分；定組成：30分間33%B、rt=11.2分（B=アセトニトリル中0.07%TFA）

【0081】

[実施例2：化合物2の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-D-MSG-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例1に記載のように調製した。0.3gのレジンを使用して開始し、同じ当量比で0.54gの粗生成物を得た。

特徴付け；

30

ESI-MS：理論M=1664.7g/mol、実験M：(m/z)：[M+2H]⁺/2=833.8

分析RP-HPLC：勾配：20分間で25～60%B、rt=14.3分；定組成：30分間33%B、rt=12.5分（B=アセトニトリル中0.07%TFA）

【0082】

[実施例3：化合物3の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-D-MSG-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例1に記載のように調製した。0.3gのペプチジルレジンを使用して開始し、同じ当量比で0.39gの粗生成物を得た。

40

特徴付け；

ESI-MS：理論M=1664.7g/mol、実験M：(m/z)：[M+2H]⁺/2=834.4

分析RP-HPLC：勾配：20分間で25～60%B、rt=12.42分；定組成：30分間29.5%B、rt=13.3分（B=アセトニトリル中0.07%TFA）

【0083】

[実施例4：化合物4の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Msg-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例 1 に記載のように調製した。0.3 g のレジンを使用して開始し、同じ当量比で 0.6 g の粗生成物を得た。

特徴付け；

E S I - M S : 理論 $M = 1664.7 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 834.1$

分析 R P - H P L C : 勾配 : 20 分間で 25 ~ 60 % B、 $r t = 12.5$ 分 ; 定組成 : 30 分間 29.5 % B、 $r t = 13.2$ 分 (B = アセトニトリル中 0.07 % T F A) 【0084】

[実施例 5 : 化合物 5 の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Msg-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例 1 に記載のように調製した。0.3 g のレジンを使用して開始し、同じ当量比で 0.49 g の粗生成物を得た。

特徴付け；

E S I - M S : 理論 $M = 1664.7 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 833.8$

分析 R P - H P L C : 勾配 : 20 分間で 25 ~ 60 % B、 $r t = 12.3$ 分 ; 定組成 : 30 分間 29.5 % B、 $r t = 12.3$ 分 (B = アセトニトリル中 0.07 % T F A) 【0085】

[実施例 6 : 化合物 6 の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Msg-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例 1 に記載のように調製した。0.3 g のレジンを使用して開始し、同じ当量比で 0.5 g の粗生成物を得た。

特徴付け；

E S I - M S : 理論 $M = 1664.3 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 833.5$

分析 R P - H P L C : 勾配 : 20 分間で 25 ~ 60 % B、 $r t = 12.1$ 分 ; 定組成 : 30 分間 29.5 % B、 $r t = 11.45$ 分 (B = アセトニトリル中 0.07 % T F A) 【0086】

[実施例 7 : 化合物 7 の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Msa-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例 1 に記載のように調製した。0.14 g のレジンを使用して開始し、同じ当量比で 0.21 g の粗生成物を得た。

特徴付け；

E S I - M S : 理論 $M = 1678.7 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 841.1$

分析 R P - H P L C : 勾配 : 20 分間で 25 ~ 60 % B、 $r t = 14.3$ 分 ; 定組成 : 30 分間 33 % B、 $r t = 14.9$ 分 (B = アセトニトリル中 0.07 % T F A) 【0087】

[実施例 8 : 化合物 8 の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Msa-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例 1 に記載のように調製した。0.14 g のレジンを使用して開始し、同じ当量比で 0.23 g の粗生成物を得た。

特徴付け；

E S I - M S : 理論 $M = 1678.7 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 840.9$

分析 R P - H P L C : 勾配 : 20 分間で 25 ~ 60 % B、 $r t = 14.8$ 分 ; 定組成 : 30 分間 35 % B、 $r t = 11.08$ 分 (B = アセトニトリル中 0.07 % T F A) 【0088】

10

[実施例 9 : 化合物 9 の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Msa-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例 1 に記載のように調製した。0.14 g のレジンを使用して開始し、同じ当量比で 0.28 g の粗生成物を得た。

特徴付け；

E S I - M S : 理論 $M = 1678.7 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 841$

20

分析 R P - H P L C : 勾配 : 20 分間で 25 ~ 60 % B、 $r t = 14.1$ 分 ; 定組成 : 30 分間 33 % B、 $r t = 12.9$ 分 (B = アセトニトリル中 0.07 % T F A) 【0089】

[実施例 10 : 化合物 10 の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys-L-Asn-D-Msa-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例 1 に記載のように調製した。0.25 g のレジンを使用して開始し、同じ当量比で 0.39 g の粗生成物を得た。

特徴付け；

30

E S I - M S : 理論 $M = 1678.7 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 840.7$

分析 R P - H P L C : 勾配 : 20 分間で 25 ~ 60 % B、 $r t = 14.8$ 分 ; 定組成 : 30 分間 33 % B、 $r t = 17.7$ 分 (B = アセトニトリル中 0.07 % T F A) 【0090】

[実施例 11 : 化合物 11 の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-D-Msa-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例 1 に記載のように調製した。0.25 g のレジンを使用して開始し、同じ当量比で 0.47 g の粗生成物を得た。

40

特徴付け；

E S I - M S : 理論 $M = 1678.7 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 840.7$

分析 R P - H P L C : 勾配 : 20 分間で 25 ~ 60 % B、 $r t = 15.7$ 分 ; 定組成 : 30 分間 36 % B、 $r t = 12.3$ 分 (B = アセトニトリル中 0.07 % T F A) 【0091】

[実施例 12 : 化合物 12 の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-D-Msa-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例 1 に記載のように調製した。0.25 g のレジンを使用して開始し、同じ当量比で 0.46 g の粗生成物を得た。

特徴付け；

E S I - M S : 理論 $M = 1678.7 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 840.8$

分析 R P - H P L C : 勾配 : 20 分間で 25 ~ 60 % B、 $r t = 13.4$ 分 ; 定組成 : 30 分間 32 % B、 $r t = 12.03$ 分 (B = アセトニトリル中 0.07 % T F A)

【0092】

[実施例 13 : 化合物 13 の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys(Ac)-L-Asn-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例 1 に記載のように調製した。0.5 g のレジンを使用して開始し、同じ当量比で 0.99 g の粗生成物を得た。

特徴付け；

E S I - M S : 理論 $M = 1679.05 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 840.8$

分析 R P - H P L C : 勾配 : 20 分間で 25 ~ 60 % B、 $r t = 12.2$ 分 ; 定組成 : 30 分間 31 % B、 $r t = 11.2$ 分 (B = アセトニトリル中 0.07 % T F A)

【0093】

[実施例 14 : 化合物 14 の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys(Z)-L-Asn-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例 1 に記載のように調製した。0.5 g のレジンを使用して開始し、同じ当量比で 0.97 g の粗生成物を得た。

特徴付け；

E S I - M S : 理論 $M = 1771.7 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 887.3$

分析 R P - H P L C : 勾配 : 20 分間で 25 ~ 60 % B、 $r t = 15.9$ 分 ; 定組成 : 30 分間 36 % B、 $r t = 14.6$ 分 (B = アセトニトリル中 0.07 % T F A)

【0094】

[実施例 15 : 化合物 15 の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys(Tfa)-L-Asn-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例 1 に記載のように調製した。0.5 g のレジンを使用して開始し、同じ当量比で 1 g の粗生成物を得た。

特徴付け；

E S I - M S : 理論 $M = 1733.6 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 867.6$

分析 R P - H P L C : 勾配 : 20 分間で 25 ~ 60 % B、 $r t = 14.4$ 分 ; 定組成 : 30 分間 33 % B、 $r t = 15.4$ 分 (B = アセトニトリル中 0.07 % T F A)

【0095】

[実施例 16 : 化合物 16 の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys(2-Cl-Z)-L-Asn-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例 1 に記載のように調製した。0.5 g のレジンを使用して開始し、同じ当量比で 1.03 g の粗生成物を得た。

特徴付け；

E S I - M S : 理論 $M = 1806.5 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 903.8$

分析 R P - H P L C : 勾配 : 20 分間で 25 ~ 60 % B、 $r t = 16.7$ 分 ; 定組成 : 30 分間 38 % B、 $r t = 12.4$ 分 (B = アセトニトリル中 0.07 % T F A)

【0096】

[実施例 17 : 化合物 17 の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys(For)-L-Asn-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例 1 に記載のように調製した。0.5 g のレジンを使用して開始し、同じ当量比で 0.89 g の粗生成物を得た。

特徴付け；

E S I - M S : 理論 $M = 1665.67 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 833.7$

分析 R P - H P L C : 勾配 : 20 分間で 25 ~ 60 % B、 $r t = 12.4$ 分 ; 定組成 : 30 分間 31 % B、 $r t = 10.5$ 分 (B = アセトニトリル中 0.07 % T F A)

【0097】

[実施例 18 : 化合物 18 の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys(isopropyl)-L-Asn-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例 1 に記載のように調製した。0.5 g のレジンを使用して開始し、同じ当量比で 1.05 g の粗生成物を得た。

特徴付け；

E S I - M S : 理論 $M = 1679.2 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 840.7$

分析 R P - H P L C : 勾配 : 20 分間で 25 ~ 60 % B、 $r t = 11.75$ 分 ; 定組成 : 30 分間 29 % B、 $r t = 13.7$ 分 (B = アセトニトリル中 0.07 % T F A)

【0098】

[実施例 19 : 化合物 19 の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys(Alloc)-L-Asn-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例 1 に記載のように調製した。0.5 g のレジンを使用して開始し、同じ当量比で 0.95 g の粗生成物を得た。

特徴付け；

E S I - M S : 理論 $M = 1721.09 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 861.8$

分析 R P - H P L C : 勾配 : 20 分間で 25 ~ 60 % B、 $r t = 13.3$ 分 ; 定組成 : 30 分間 34 % B、 $r t = 12.1$ 分 (B = アセトニトリル中 0.07 % T F A)

【0099】

[実施例 20 : 化合物 20 の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys(Dde)-L-Asn-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例 1 に記載のように調製した。0.5 g のレジンを使用して開始し、同じ当量比で 1.02 g の粗生成物を得た。

特徴付け；

E S I - M S : 理論 $M = 1801.7 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 901.7$

分析 R P - H P L C : 勾配 : 20 分間で 25 ~ 60 % B、 $r t = 14.8$ 分 ; 定組成 : 30 分間 34 % B、 $r t = 13.5$ 分 (B = アセトニトリル中 0.07 % T F A)

【0100】

[実施例 21 : 化合物 21 の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys(palmitoyl)-L-Asn-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例 1 に記載のように調製した。0.5 g のレジンを使用して開始し、同じ当量比で 1.01 g の粗生成物を得た。

特徴付け；

E S I - M S : 理論 $M = 1875.4 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 939.4$

分析 R P - H P L C : 勾配 : 20 分間で 5 ~ 100 % B、 $r t = 19.1$ 分 ; 定組成 : 30 分間 55 % B、 $r t = 13.8$ 分 (B = アセトニトリル中 0.07 % T F A)

【0101】

[実施例 22 : 化合物 22 の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Phe-L-Gln-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例 1 に記載のように調製した。0.3 g のレジンを使用して開始し、同じ当量比で 0.58 g の粗生成物を得た。

特徴付け；

E S I - M S : 理論 $M = 1649.9 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 825.6$

分析 R P - H P L C : 勾配 : 20 分間で 25 ~ 60 % B、 $r t = 8.3$ 分 ; 定組成 : 30 分間 24 % B、 $r t = 12.2$ 分 (B = アセトニトリル中 0.07 % T F A)

【0102】

[実施例 23 : 化合物 23 の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Phe-D-Gln-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例 1 に記載のように調製した。0.3 g のレジンを使用して開始し、同じ当量比で 0.63 g の粗生成物を得た。

特徴付け；

E S I - M S : 理論 $M = 1649.9 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 825.6$

分析 R P - H P L C : 勾配 : 20 分間で 25 ~ 60 % B、 $r t = 8.9$ 分 ; 定組成 : 30 分間 25 % B、 $r t = 11.1$ 分 (B = アセトニトリル中 0.07 % T F A)

【0103】

[実施例 24 : 化合物 24 の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Msa-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例 1 に記載のように調製した。0.4 g のレジンを使用して開始し、同じ当量比で 0.71 g の粗生成物を得た。

特徴付け；

E S I - M S : 理論 $M = 1678.7 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 840.4$

分析 R P - H P L C : 勾配 : 20 分間で 25 ~ 60 % B、 $r t = 16.1$ 分 ; 定組成 : 30 分間 36 % B、 $r t = 11.4$ 分 (B = アセトニトリル中 0.07 % T F A)

【0104】

[実施例 25 : 化合物 25 の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Msa-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例 1 に記載のように調製した。0.4 g のレジンを使用して開始し、同じ当量比で 0.66 g の粗生成物を得た。

特徴付け；

E S I - M S : 理論 $M = 1678.7 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 840.6$

分析 R P - H P L C : 勾配 : 20 分間で 25 ~ 60 % B、 $r t = 16.05$ 分 ; 定組成 : 30 分間 36 % B、 $r t = 11.3$ 分 (B = アセトニトリル中 0.07 % T F A)

【0105】

[実施例 26 : 化合物 26 の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Msa-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例 1 に記載のように調製した。0.4 g のレジンを使用して開始し、同じ当量比で 0.61 g の粗生成物を得た。

特徴付け；

E S I - M S : 理論 $M = 1678.7 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 840.5$

分析 R P - H P L C : 勾配 : 20 分間で 25 ~ 60 % B、 $r t = 15.6$ 分 ; 定組成 : 30 分間 34 % B、 $r t = 14.6$ 分 (B = アセトニトリル中 0.07 % T F A)

【0106】

[実施例 27 : 化合物 27 の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Msa-L-Msa-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例 1 に記載のように調製した。0.1 g のレジンを使用して開始し、同じ当量比で 0.12 g の粗生成物を得た。

特徴付け；

E S I - M S : 理論 $M = 1721.1 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 861.5$

分析 R P - H P L C : 勾配 : 20 分間で 25 ~ 60 % B、 $r t = 16.5$ 分 ; 定組成 : 30 分間 37 % B、 $r t = 16.6$ 分 (B = アセトニトリル中 0.07 % T F A)

【0107】

[実施例 28 : 化合物 28 の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Msa-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Msa-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例 1 に記載のように調製した。0.1 g のレジンを使用して開始し、同じ当量比で 0.1 g の粗生成物を得た。

特徴付け；

E S I - M S : 理論 $M = 1721.1 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 861.4$

分析 R P - H P L C : 勾配 : 20 分間で 25 ~ 60 % B、 $r t = 15.38$ 分 ; 定組成 : 30 分間 37 % B、 $r t = 9.8$ 分 (B = アセトニトリル中 0.07 % T F A)

【0108】

[実施例 29 : 化合物 29 の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Msa-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Msa-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例 1 に記載のように調製した。0.1 g のレジンを使用して開始し、同じ当量比で 0.12 g の粗生成物を得た。

特徴付け；

E S I - M S : 理論 $M = 1721.1 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 861.5$

分析 R P - H P L C : 勾配 : 20 分間で 25 ~ 60 % B、 $r t = 16.4$ 分 ; 定組成 : 30 分間 37 % B、 $r t = 15.4$ 分 (B = アセトニトリル中 0.07 % T F A)

【0109】

[実施例 30 : 化合物 30 の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Msa-L-Msa-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Msa-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

化合物を、実施例 1 に記載のように調製した。0.1 g のレジンを使用して開始し、同じ当量比で 0.1 g の粗生成物を得た。

特徴付け；

E S I - M S : 理論 $M = 1762.9 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 882.6$

分析 R P - H P L C : 勾配 : 20 分間で 25 ~ 60 % B、 $r t = 18.3$ 分 ; 定組成 : 30 分間 40 % B、 $r t = 17.8$ 分 (B = アセトニトリル中 0.07 % T F A)

【0110】

[実施例 31 : 化合物 31 の合成]

H-L-Ala-L-Gly-L-Gly-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Gly-NH₂
 $\text{---CH}_2\text{---CH=CH---CH}_2\text{---}$

化合物を、1 g の R i n k アミドレジンを (0.45 mmol / g) から開始して、上記の類似体を合成するために記載されている基本プロトコールに従って合成した。ペプチジル-レジンを (200 mg、0.09 mmol) を、高压反応器中で 1 mL の D C M 及び D M F 中 0.1 mL の 0.4 M L i C l に懸濁した。15 mg (0.018 mmol) の第二世代グラブス触媒を添加し、C E M D i s c o v e r y マイクロ波装置で、100 °C で照射して 1 時間そのままにして反応させた。メタセシス反応が終了したら、ペプチジル-レジンを、ろ過プレートを備えた反応器に通し、D M F、D C M、M e O H、及びエーテルで洗浄する。ペプチジル-レジンを、T F A : T I S : H₂O の混合物で 1 時間処理し、化合物をろ過により単離した。ろ過液を、エーテルで沈殿させた。得られた懸濁物をろ過プレートをろ過し、ろ過液を廃棄した。残渣をエーテルで洗浄し、洗浄の度にろ過液を廃棄した。固形物を凍結乾燥し、40 mg の粗生成物を得た。

特徴付け；

ESI-MS：理論 $M = 1597.8 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M+H^+] = 1597.8$

分析RP-HPLC：勾配：6分間で20～35% B、 $r_t = 1.74$ 分（B＝アセトニトリル中0.07% TFA）

【0111】

[実施例32：sstr1、sstr2、sstr3、sstr4、及びsstr5受容体結合アッセイ]

sstr1、sstr2、sstr3、sstr4、及びsstr5受容体結合アッセイを、sstr1、sstr2、sstr3、sstr4、又はsstr5ソマトスタチン受容体（Invitrogen社製プラスミド）が選択的に形質移入されたCHO-K1細胞（ATCC、アメリカ培養細胞系統保存機関）に由来する膜を使用して実施した。

^{125}I -Tyr 11 -ソマトスタチン14を放射性リガンドとして、及びソマトスタチン-14を非放射性リガンドとして使用した。形質移入された細胞を遠心分離により単離し、ペレットをTris緩衝液に再懸濁し、タンパク質をブラッドフォード法により決定した。用量-効果曲線を作成し、 ^{125}I -Tyr 11 -ソマトスタチン14を $10 \mu\text{M}$ 濃度まで置換したソマトスタチン類似体を用いて、 IC_{50} 及び K_i を決定した。種々の受容体が発現されたクローンに由来する膜を、 1 pM から最大 $1 \mu\text{M}$ まで濃度を増加させたソマトスタチン-14及び類似体の存在下で、一定濃度のトレーサー（ 0.1 nM ）と共にインキュベートした。混合物を、96穴プレートで1時間 30°C にてインキュベートし、その後、Harvesterでろ過して、結合放射能と非結合放射能とを分離した。

^{125}I -Tyr 11 -ソマトスタチン14が結合した膜を含有していたフィルターを、シンチレーション液でコーティングし、MicroBetaカウンターで計数した。ソマトスタチン-14の非存在下で得られた放射能を、結合の合計とみなし、 $1 \mu\text{M}$ のソマトスタチン-14の存在下で得られた放射能を、非特異的結合とみなす。特異的結合は、結合の合計と非特異的結合との差と考えられる。各ポイントにおける特異的結合の割合を計算した。表1～5は、ソマトスタチンについて、1～5ソマトスタチン受容体に対するソマトスタチン類似体の特異的結合%の結果を示す。

【0112】

10

20

【表 1】

表 1: ソマトスタチンについてのsstr1 受容体への特異的結合の割合

SSTR1 濃度 (M)	化合物1	化合物2	化合物3	化合物4	化合物5	化合物6
	特異的結合 %	特異的結合 %	特異的結合 %	特異的結合 %	特異的結合 %	特異的結合 %
-13	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
-12	94.0	102.7	98.4	100.5	119.9	100.0
-11	100.1	92.0	97.1	92.5	109.7	87.1
-10	100.9	95.1	94.6	99.7	114.9	89.2
-9	95.7	92.9	96.2	89.6	127.1	97.5
-8	94.2	83.4	86.8	91.2	111.9	99.3
-7	74.5	64.3	76.3	76.4	87.6	65.2
-6	40.5	22.0	20.0	27.4	25.0	13.0

SSTR1 濃度 (M)	化合物7	化合物8	化合物9	化合物11	化合物13	化合物14
	特異的結合 %	特異的結合 %	特異的結合 %	特異的結合 %	特異的結合 %	特異的結合 %
-13	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
-12	101.6	105.2	107.9	95.8	94.2	77.0
-11	99.0	85.5	94.8	90.0	88.1	79.2
-10	101.1	82.0	88.7	83.8	88.5	79.2
-9	76.1	67.7	89.8	72.6	70.5	66.4
-8	41.8	38.9	55.8	68.0	42.0	43.2
-7	19.2	18.0	25.6	29.6	12.5	18.0
-6	4.6	0.6	11.1	5.2	1.7	1.2

SSTR1 濃度 (M)	化合物15	化合物16	化合物17	化合物18	化合物19	化合物20
	特異的結合 %	特異的結合 %	特異的結合 %	特異的結合 %	特異的結合 %	特異的結合 %
-13	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
-12	87.2	97.5	104.1	89.2	93.7	95.3
-11	92.6	100.9	101.3	81.2	90.5	99.9
-10	93.6	92.4	99.4	76.8	94.1	95.5

【 0 1 1 3 】

濃度 (M)	化合物21		化合物22		化合物23		化合物24		化合物25		化合物26	
	特異的結合%		特異的結合%		特異的結合%		特異的結合%		特異的結合%		特異的結合%	
-9	86.7		89.9		88.2		53.2		77.0		86.9	
-8	46.1		79.2		52.4		22.7		40.9		47.6	
-7	23.1		38.4		29.5		1.3		19.3		20.1	
-6	9.1		13.9		17.2		-2.8		4.5		6.6	

SSTR1

濃度 (M)	化合物29		化合物31	
	特異的結合%		特異的結合%	
-13	100.0		100.0	
-12	104.0		96.0	
-11	103.9		91.5	
-10	91.7		75.6	
-9	91.4		48.6	
-8	86.2		33.6	
-7	57.1		30.4	
-6	14.0		16.9	

SSTR1

表 2：ソマトスタチンについてのsstr2 受容体への特異的結合の割合

SSTR2		化合物1	化合物2	化合物3	化合物4	化合物5	化合物6
濃度	(M)	特異的結合%					
-13		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
-12		100.9	101.1	106.9	104.4	96.5	93.8
-11		97.4	96.4	100.6	106.0	101.7	98.1
-10		97.0	95.2	99.5	104.7	101.3	97.7
-9		98.3	96.0	99.0	104.4	101.7	98.1
-8		88.9	82.7	97.0	97.4	97.7	94.3
-7		62.8	49.8	72.7	64.4	55.9	72.1
-6		12.1	10.0	13.3	6.5	8.4	17.2
SSTR2		化合物7	化合物8	化合物9	化合物11	化合物12	化合物13
濃度	(M)	特異的結合%					
-13		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
-12		96.9	66.6	72.8	99.2	99.0	100.6
-11		93.9	57.4	61.2	93.4	95.9	90.1
-10		83.7	43.0	50.1	92.6	90.9	68.1
-9		60.7	23.1	24.8	78.9	82.2	30.3
-8		33.7	9.9	6.6	33.9	42.9	9.8
-7		23.0	3.7	2.0	5.5	9.8	4.0
-6		11.1	1.8	2.3	0.5	2.4	1.3
SSSTR2		化合物14	化合物15	化合物16	化合物17	化合物18	化合物19
濃度	(M)	特異的結合%					
-13		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
-12		52.9	70.9	69.1	104.8	78.2	47.9
-11		46.5	53.6	64.2	88.0	59.8	35.4
-10		39.5	39.3	57.8	59.6	41.8	20.1

【 0 1 1 4 】

-9	24.2	19.3	42.3	28.6	15.1	10.9
-8	9.0	5.8	14.8	10.6	6.0	3.5
-7	3.3	1.5	4.9	3.1	-0.2	1.7
-6	1.1	0.5	2.0	1.1	-2.0	1.0

SSTR2

濃度 (M)	化合物20 特異的結合%	化合物21 特異的結合%	化合物23 特異的結合%	化合物24 特異的結合%	化合物25 特異的結合%	化合物26 特異的結合%
-13	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
-12	60.3	88.1	103.3	100.7	68.4	91.1
-11	53.6	90.3	100.8	98.0	40.0	84.3
-10	44.1	81.3	91.0	96.1	18.8	68.4
-9	22.3	56.7	68.3	79.9	6.1	27.0
-8	8.0	22.6	35.6	52.7	4.6	7.1
-7	2.9	7.6	14.3	17.6	3.3	3.3
-6	2.3	3.6	4.7	3.7	0.6	1.4

SSTR2

濃度 (M)	化合物27 特異的結合%	化合物29 特異的結合%	化合物31 特異的結合%
-13	100.0	100.0	100.0
-12	98.0	98.6	98.0
-11	96.7	93.9	87.4
-10	95.9	86.9	71.6
-9	94.7	71.3	50.8
-8	73.5	24.3	19.4
-7	22.5	4.7	9.2
-6	2.2	1.6	4.6

【表 3】

表 3: ソマトスタチンについてのsstr3受容体への特異的結合の割合

SSTR3 濃度 (M)	化合物6		化合物7		化合物9		化合物10		化合物13		化合物14	
	特異的結合%		特異的結合%		特異的結合%		特異的結合%		特異的結合%		特異的結合%	
-13	100.0		100.0		100.0		100.0		100.0		100.0	
-12	104.6		93.2		90.2		94.6		96.5		82.9	
-11	100.8		92.5		87.9		92.6		92.0		81.4	
-10	98.6		77.6		75.7		92.2		86.7		78.0	
-9	79.6		55.0		67.3		90.7		71.0		62.8	
-8	65.6		26.7		33.9		73.8		43.1		36.2	
-7	41.3		9.9		14.5		30.4		14.5		8.3	
-6	10.0		1.6		5.3		4.8		3.4		-1.1	

SSTR3 濃度 (M)	化合物15		化合物16		化合物17		化合物18		化合物19		化合物20	
	特異的結合%		特異的結合%		特異的結合%		特異的結合%		特異的結合%		特異的結合%	
-13	100.0		100.0		100.0		100.8		100.0		100.0	
-12	93.3		99.1		100.1		91.8		92.4		94.9	
-11	87.7		92.8		96.9		84.8		82.2		87.7	
-10	82.4		88.4		89.3		65.0		70.7		81.7	
-9	65.6		76.5		79.9		31.8		64.5		62.8	
-8	36.5		45.2		42.5		9.8		30.7		31.7	
-7	11.8		14.6		14.8		-0.3		5.9		5.3	
-6	4.6		3.8		3.8		-1.7		-1.0		-3.2	

SSTR3 濃度 (M)	化合物21		化合物22		化合物23		化合物24		化合物25		化合物26	
	特異的結合%		特異的結合%		特異的結合%		特異的結合%		特異的結合%		特異的結合%	
-13	100.0		100.0		100.0		100.0		100.0		100.0	
-12	100.7		87.6		87.9		82.3		93.2		79.6	
-11	101.4		83.4		82.1		70.2		87.3		73.7	
-10	95.8		75.5		65.2		63.5		81.7		67.0	

10

20

30

40

【 0 1 1 5 】

-9	82.7	56.8	34.7	40.8	74.6	47.1
-8	56.6	26.3	9.4	11.0	48.9	14.3
-7	23.0	3.2	-0.3	-0.2	21.3	-1.4
-6	4.8	-5.3	-5.3	-3.8	4.3	-6.7

SSTR3
濃度
(M)

化合物28	化合物31
特異的結合%	特異的結合%
100.0	100.0
96.5	94.5
92.3	86.3
88.2	83.5
86.4	71.1
58.5	40.9
19.6	13.6
1.5	2.2

-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6

10

20

30

40

表 4: ソマトスタチンについてのsstr4 受容体への特異的結合の割合

【表 4】

SSTR4 濃度 (M)	化合物3	化合物6	化合物7	化合物8	化合物9	化合物13
	特異的結合%	特異的結合%	特異的結合%	特異的結合%	特異的結合%	特異的結合%
-13	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
-12	99.9	101.1	91.7	99.3	93.8	94.0
-11	106.6	110.2	89.3	103.2	94.9	95.3
-10	107.9	95.8	90.3	98.8	96.9	91.7
-9	101.9	94.7	70.5	94.6	79.6	84.4
-8	98.7	86.2	31.0	71.1	42.1	49.6
-7	78.6	53.6	1.3	25.3	4.9	13.6
-6	32.3	7.1	-7.1	-3.7	-5.7	2.7

SSTR4 濃度 (M)	化合物14	化合物15	化合物16	化合物17	化合物18	化合物19
	特異的結合%	特異的結合%	特異的結合%	特異的結合%	特異的結合%	特異的結合%
-13	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
-12	82.8	86.6	91.3	93.8	99.3	96.7
-11	84.1	93.1	87.5	93.4	93.2	93.0
-10	81.3	86.1	81.1	91.9	93.0	90.2
-9	70.6	76.4	72.0	78.6	76.5	67.9
-8	36.2	42.6	46.7	45.2	33.0	29.8
-7	13.5	14.0	15.2	12.7	7.8	9.3
-6	1.8	2.2	4.1	4.1	-0.4	1.1

SSTR4 濃度 (M)	化合物20	化合物21	化合物24	化合物31
	特異的結合%	特異的結合%	特異的結合%	特異的結合%
-13	100.0	100.0	100.0	100.0
-12	93.3	101.3	99.9	90.1
-11	94.9	94.0	95.2	94.3
-10	90.0	90.7	91.7	87.0
-9	81.3	62.7	76.1	65.0
-8	51.3	32.8	41.3	27.9
-7	11.1	15.2	17.0	16.4
-6	2.4	7.5	3.5	7.7

【表 5】

表 5: ソマトスタチンについてのsstr5 受容体への特異的結合の割合

SSSTR5		化合物6	化合物7	化合物9	化合物13	化合物14	化合物15
濃度 (M)	特異的結合%	特異的結合%	特異的結合%	特異的結合%	特異的結合%	特異的結合%	特異的結合%
-13	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
-12	97.6	92.4	100.3	102.5	88.6	90.1	88.8
-11	102.1	90.3	100.8	97.4	77.6	79.2	77.0
-10	99.6	79.5	89.7	94.5	77.3	62.9	22.7
-9	95.3	54.7	71.0	78.3	62.9	31.3	4.6
-8	80.3	17.6	24.7	39.4	5.2	-1.1	-0.6
-7	44.7	4.2	6.1	9.3			
-6	9.3	-1.4	0.9	-0.6			

SSSTR5		化合物16	化合物17	化合物18	化合物19	化合物20	化合物21
濃度 (M)	特異的結合%	特異的結合%	特異的結合%	特異的結合%	特異的結合%	特異的結合%	特異的結合%
-13	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
-12	90.2	100.5	100.1	94.2	96.5	97.5	95.9
-11	87.2	104.2	94.6	86.7	89.1	86.5	69.0
-10	84.4	95.6	87.3	79.2	87.9	28.3	8.1
-9	73.8	80.4	62.9	62.1	74.1	1.7	
-8	35.0	35.1	26.5	30.5	46.1		
-7	7.0	7.6	5.0	7.3	14.6		
-6	-0.8	-1.0	-2.2	0.5			

SSSTR5		化合物23	化合物24	化合物25	化合物26	化合物28	化合物31
濃度 (M)	特異的結合%	特異的結合%	特異的結合%	特異的結合%	特異的結合%	特異的結合%	特異的結合%
-13	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	102.1
-12	102.9	92.9	102.7	93.7	97.3	95.4	83.8
-11	104.3	86.1	103.0	86.8	92.3	61.7	31.1
-10	95.8	72.5	101.9	75.7	91.4	7.2	-1.4
-9	86.1	38.3	97.0	49.2	85.5	0.1	-4.2
-8	58.9	8.6	76.2	12.2	57.2		
-7	25.6	1.0	31.0	1.1	11.1		
-6	3.5	-0.6	2.9	-0.2			

【0 1 1 7】

[実施例 3 3 : 安定性]

新しい化合物を、90%ヒト血清と共に37℃でインキュベートした。様々なインキュベーション時間で等量を抽出した。アセトニトリルを添加して血清由来タンパク質を沈殿させ、それを遠心分離し、上清をろ過し、RP-HPLC（勾配：30分間で20～80%B、B=アセトニトリル中0.07%TFA）に注入した。初期生成物に対応する面積を使用して初期生成物の消失を分析し、半減期を計算した。

【0 1 1 8】

新しい化合物は、ソマトスタチンの半減期より長い半減期を有する。化合物8は、5.2時間の半減期を有する。化合物10及び11は、それぞれ10.5時間及び8.1時間

10

20

30

40

50

の半減期を有する。化合物 21 は、41.7 時間の半減期を有する。化合物 24、25、及び 26 は、それぞれ 26.2、24.6、及び 41 時間の半減期を有する。化合物 27 は、43.9 時間の半減期を有し、化合物 30 は、93.3 時間の半減期を有する。

【0119】

[実施例 34：化合物 32 の合成]

DOTA-L-Ala-L-Gly-L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Msa-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys-OH

C 末端残基の組み込みは、1 g の 2-クロトリチルレジンから開始して、実施例 1 に記載のように実施した。次の 7 個のアミノ酸の組み込みは（断片 7～14）、自動合成反応器 Liberty-CEM で実施し、初期官能化は 1.6 meq/g であり、スケールは 1 mM であり、3 当量の Fmoc-アミノ酸、3 当量の HOBt、及び 3 当量の DIPECDI を用いた。最後の 6 個のアミノ酸の組み込みは、実施例 1 に記載のように、同じ当量比にて 1.887 g のペプチジルレジンで実施した。トリ(tBu)-DOTA-OH の組み込みは、DMF 中 2.5 当量のトリ(tBu)-DOTA-OH、2.5 当量の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ァート、2.5 当量の HOBt、及び 5 当量の DIEA を用いて 60 分間実施した。DOTA の組み込みをニンヒドリン試験で管理し、0.8454 g のペプチジルレジンを得た。

【0120】

その後の酸化及び脱保護処理を、実施例 1 に記載のように実施し、0.383 g の粗生成物を得た。

【0121】

この粗生成物を、10 ミクロンの kromasil シリカが充填された NW50 カラムを備えた半分取用システムで精製し、0.103 g の精製生成物を得た。

特徴付け；

ESI-MS：理論 $M = 2065.7 \text{ g/mol}$ 、実験 $M : (m/z) : [M + 2H]^+ / 2 = 1034.6$

分析 RP-HPLC：勾配：20 分間で 25～60% B、 $r_t = 13.1$ 分；定組成：30 分間 32% B、 $r_t = 12.5$ 分（B = アセトニトリル中 0.07% TFA）

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P	3/14	(2006.01)	A 6 1 P 3/14
A 6 1 P	5/12	(2006.01)	A 6 1 P 5/12
A 6 1 P	5/14	(2006.01)	A 6 1 P 5/14
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/00
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	37/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/00
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
G 0 1 N	33/53	(2006.01)	G 0 1 N 33/53 F

- (72)発明者 ポンサチ オブリオルス, ベルタ
 スペイン バルセロナ エー08005, アラバ 50, 3° 2ア
- (72)発明者 フェルナンデス カルネアード, ヒメナ
 スペイン バルセロナ エスプルーゲス デ リョブレガート, エー08950, ホアキン ロサ
 レ 6, 2° 4ア
- (72)発明者 ゴメス カミナルズ, マルク
 スペイン バルセロナ エー08014, バダル 110, エエセセ ア 10° 1°
- (72)発明者 ホルダナ イ ルシュ, リベアラ
 スペイン バルセロナ エー08013, サルダーニャ 222, 3° 3ア

合議体

審判長 福井 美穂

審判官 關 政立

審判官 清野 千秋

- (56)参考文献 特表2005-508886 (JP, A)
 米国特許第4211693 (US, A)
 国際公開第93/01206 (WO, A1)
 特表2003-517037 (JP, A)
 特表2002-513769 (JP, A)
 特表平11-514363 (JP, A)
 特表平10-506880 (JP, A)
 特開平4-325088 (JP, A)
 特開平5-140099 (JP, A)
 特表2008-500814 (JP, A)

WECKBECKER GISBERT, OPPORTUNITIES IN SOMATOSTATIN RESEARCH: BIOLOGICAL, CHEMICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS, NATURE REVIEWS. DRUG DISCOVERY, 2003年12月, V2 N12, P999-1017
Biopolymers, 1980年, Vol. 19, P. 341-352
TAMARIT-RODRIGUEZ J, ANTIGENIC SPECIFICITY OF A NEW AND POTENT SOMATOSTATIN ANTISERUM, HORMONE AND METABOLIC RESEARCH, ドイツ, THIEME-ST RATTON, 1985年12月 1日, V17 N12, P623-625
Biochimica et Biophysica Acta, 1982年, Vol. 700, P. 229-246
DIRKX J, CONFORMATIONAL STUDIES ON SOMATOSTATIN : A SYNTHESIS [PROCEEDINGS], ARCHIVES INTERNATIONALES DE PHYSIOLOGIE ET DE BIOCHIMIE, 1979年12月, V87 N5, P1043-1044
今堀和友 ほかに監修, 生化学事典, 株式会社東京化学同人, 1988年 4月 1日, 第1版, p. 731

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07K

A61K

CAplus/REGISTRY (STN)