(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2017 年 10 月 5 日(05.10.2017)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2017/170637 A1

(51) 国際特許分類:
C07K 5/02 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01) *A61P 37/06* (2006.01)
A61K 47/42 (2017.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01) *C07K 5/027* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2017/012797

(22) 国際出願日: 2017 年 3 月 29 日(29.03.2017)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2016-065737 2016 年 3 月 29 日(29.03.2016) JP

(71) 出願人: 東レ株式会社(TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP]; 〒1038666 東京都中央区日本橋室町２丁目１番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 西尾　幸博(NISHIO, Yukihiro); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広６丁目１０番１号　東レ株式会社　基礎研究センター内 Kanagawa (JP). 横坂　慎也(YOKOSAKA, Shinya); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広６丁目１０番１号　東レ株式会社　基礎研究センター内 Kanagawa (JP).

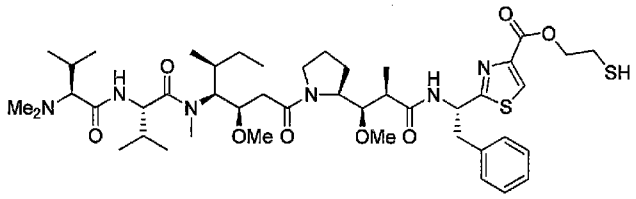
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

(54) **Title**: PEPTIDE DERIVATIVE AND USE THEREOF

(54) 発明の名称 : ペプチド誘導体及びその用途



(57) **Abstract**: The purpose of the present invention is to provide a compound that has at the C-terminus a functional group utilizable for formation of a complex and that exhibits cell toxicity. Provided by the present invention is a peptide derivative represented by the formula or a pharmacologically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 本発明は、Ｃ末端に複合体の形成に利用可能な官能基を有し、細胞毒性を有する化合物を提供することを目的としている。本発明は、下式に代表されるペプチド誘導体又はその薬理学的に許容される塩を提供する。

WO 2017/170637 A1

明　細　書

発明の名称 ： ペプチド誘導体及びその用途

技術分野

[0001] 本発明は、ペプチド誘導体及びその用途に関する。

背景技術

[0002] 海洋に存在するタツナミガイからは、細胞毒性を有する複数種類のペプチド誘導体が単離されている。それらペプチド誘導体の一種であり、極めて強力な細胞毒性を有する化合物として、ドラスタチン１０が知られている（特許文献１及び非特許文献１）。

[0003] ドラスタチン１０の細胞毒性は、チューブリン重合阻害作用によって発揮されることが明らかになっており、これまでにその構造活性相関について報告されている（特許文献２及び３並びに非特許文献２）。また、同様のチューブリン重合阻害作用を有するペプチド誘導体として、他にモノメチルアウリスタチン（特許文献４及び５）があり、この化合物はリンカーと呼ばれる特定の構造を介して抗体の特定のアミノ酸と結合した抗体医薬複合体として利用されていることが知られている。

[0004] 抗体医薬複合体に利用できる医薬品としては、リンカー又は抗体との結合が可能な特定の置換基（例えば、アミノ基、スルフヒドリル基又はヒドロキシ基）を有していることが必要である。また、複合体の薬効に、その結合方法が大きな影響を与えるために、これまで複数種類の置換基の利用が報告されている（非特許文献３～５）。

[0005] これまでに、チューブリン阻害薬で複合体に利用可能な官能基を有する誘導体としては、Ｎ末端にアミノ基を有する、上記のモノメチルアウリスタチン若しくはＰＦ－０６３８０１０１０（非特許文献６）又はＣ末端にアミノ基、ヒドロキシ基、カルボン酸、ヒドロキシルアミン若しくはアルキンを有するアウリスタチンＦ誘導体（特許文献６及び非特許文献７～９）が報告されている。

[0006] 一方、ドラスタチン１０のＣ末端からの展開として、エチルエステル、エチルアミド若しくはチアゾールアミドを有する誘導体が報告されている（非特許文献１０）。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特開平２－１６７２７８号公報

特許文献2：国際公開第１９９３／００３０５４号

特許文献3：国際公開第１９９５／００９８６４号

特許文献4：国際公開第２００２／０８８１７２号

特許文献5：国際公開第２００４／０１０９５７号

特許文献6：国際公開第２０１２／１７１０２０号

非特許文献

[0008] 非特許文献1：Ｐｅｔｔｉｔら、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ、１９８７年、第１０９巻、ｐ．６８８３－６８８５

非特許文献2：Ｍｉｙａｚａｋｉら、Ｃｈｅｍｉｃａｌ ａｎｄ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｂｕｌｌｅｎｔｉｎ、１９９５年、第４３巻、ｐ．１７０６－１７１８

非特許文献3：Ｊａｉｎら、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ、２０１５年、第３２巻、ｐ．３５２６－３５４０

非特許文献4：Ｔｒａｉｓら、Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ、２０１３年、第2巻、ｐ．１１３－１２９

非特許文献5：Ｋｅｒｎら、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ、２０１６年、第１３８巻、ｐ．１４３０－１４４５

非特許文献6：Ｍａｅｒｎａら、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ、２０１４年、第５７巻、ｐ．１０５２７－４３

非特許文献7：Ｄｏｒｏｎｉａら、Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、２００８年、第１９巻、ｐ．１９６０－１９６３
非特許文献8：Ａｘｕｐら、Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇｓ ｏｆ ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ａｃｅｄｅｍｙ ｏｆ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、２０１２年、第１０９巻、ｐ．１６１０１－１６１０６
非特許文献9：ＶａｎＢｒｕｎｔら、Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、２０１５年、第２６巻、ｐ．２２４９－２２６０
非特許文献10：Ｍｉｙａｚａｋｉら、Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、１９９３年、ｐ．８５－８８

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] しかしながら、これまでにＣ末端に複合体の形成に利用可能な官能基を有するドラスタチン１０誘導体は報告されていない。

[0010] また、同一の骨格に基づいて異なる種類の置換基を有する誘導体は、新たな複合体の創出や複合体の構成が細胞毒性に与える影響の検証に有用であると考えられるが、これまでにその様な誘導体は報告されていない。

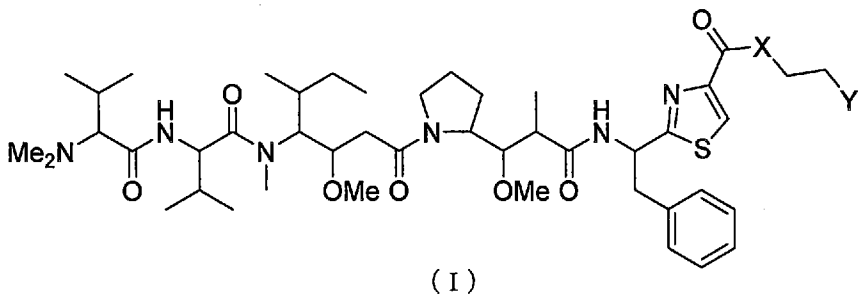
[0011] そこで、本発明は、Ｃ末端に複合体の形成に利用可能な官能基を有するドラスタチン１０誘導体を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0012] 本発明者らは、上記目的を達成するため鋭意検討した結果、Ｃ末端に特定の官能基を有する新規なペプチド誘導体又はその薬理学的に許容される塩が、複数のがん細胞に対して高い細胞毒性を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

[0013] すなわち、本発明は以下の一般式（Ｉ）で示されるペプチド誘導体又はその薬理学的に許容される塩を提供する。

[化1]



（Ｉ）

［式中、Ｘは、酸素原子又はＮＲを表し、Ｙは、NH_2、Ｎ（Ｍｅ）Ｈ、ＳＨ、ＯＨ又は任意の一つの水素原子がNH_2若しくはＯＨで置換されたフェニル基を表し、Ｒは、水素原子又は炭素数１～３のアルキル基を表す。但し、Ｘが、ＮＨであり、Ｙが、NH_2である誘導体、及び、Ｘが、ＮＨであり、Ｙが、Ｎ（Ｍｅ）Ｈである誘導体を除く。］

[0014] 上記の一般式（Ｉ）で示されるペプチド誘導体又はその薬理学的に許容される塩において、Ｘは、酸素原子であることが好ましい。

[0015] この場合、高い細胞毒性が期待できる。

[0016] 上記の一般式（Ｉ）で示されるペプチド誘導体又はその薬理学的に許容される塩において、Ｘは、酸素原子であり、Ｙは、NH_2、Ｎ（Ｍｅ）Ｈ、ＳＨ又はＯＨであることがより好ましい。

[0017] この場合、より高い細胞毒性が期待できる。

[0018] 上記の一般式（Ｉ）で示されるペプチド誘導体又はその薬理学的に許容される塩において、Ｘは、ＮＲであることが好ましい。

[0019] この場合、高い細胞毒性が期待できる。

[0020] 上記の一般式（Ｉ）で示されるペプチド誘導体又はその薬理学的に許容される塩において、Ｘは、ＮＲであり、Ｒは、炭素数１～３のアルキル基であることがより好ましい。

[0021] この場合、より高い細胞毒性が期待できる。

[0022] 上記の一般式（Ｉ）で示されるペプチド誘導体又はその薬理学的に許容される塩において、Ｘは、ＮＲであり、Ｒは、メチル基であることがさらに好ましい。

[0023] この場合、さらに高い細胞毒性が期待できる。

[0024] また、本発明は、上記の一般式（Ｉ）で示されるペプチド誘導体と、ターゲッティングリガンド又はポリマーと、を含む複合体又はその薬理学的に許容される塩を提供する。

[0025] また、本発明は、上記の一般式（Ｉ）で示されるペプチド誘導体若しくはその薬理学的に許容される塩、又は、上記の複合体若しくはその薬理学的に許容される塩、を有効成分として含有する、細胞毒性剤を提供する。

発明の効果

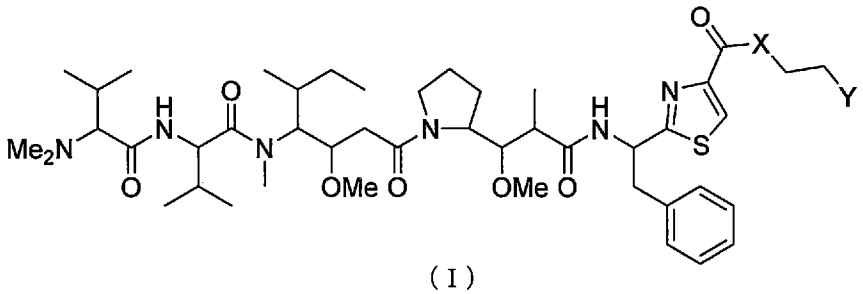
[0026] 本発明のペプチド誘導体又はその薬理学的に許容される塩は、高い細胞毒性を有するため、細胞毒性剤として使用できる。

[0027] また、本発明のペプチド誘導体は、Ｃ末端に種々の官能基を有するため、ペプチド誘導体又はそのプロドラッグと、ターゲッティングリガンド又はポリマーと、を複合化することができ、当該複合体又はその薬理学的に許容される塩は、細胞毒性剤として使用できる。

発明を実施するための形態

[0028] 本発明のペプチド誘導体は、以下の一般式（Ｉ）で示されることを特徴としている。

[化2]



（Ｉ）

［式中、Ｘは、酸素原子又はＮＲを表し、Ｙは、NH_2、Ｎ（Ｍｅ）Ｈ、ＳＨ、ＯＨ又は任意の一つの水素原子がNH_2若しくはＯＨで置換されたフェニル基を表し、Ｒは、水素原子又は炭素数１～３のアルキル基を表す。但し、Ｘが、ＮＨであり、Ｙが、NH_2である誘導体、及び、Ｘが、ＮＨであり、Ｙが

、Ｎ（Ｍｅ）Ｈである誘導体を除く。］

[0029] 本明細書で使用する次の用語は、特に断りがない限り、下記の定義のとおりである。

[0030] 「任意の一つの水素原子がNH_2若しくはＯＨで置換されたフェニル基」とは、２－－アミノフェニル基、３－アミノフェニル基、４－アミノフェニル基、２－ヒドロキシフェニル基、３－ヒドロキシフェニル基又は４－ヒドロキシフェニル基を意味する。

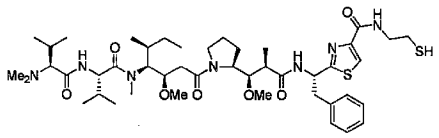
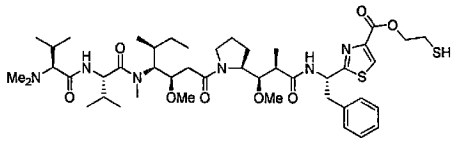
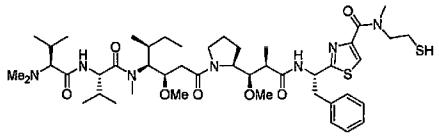
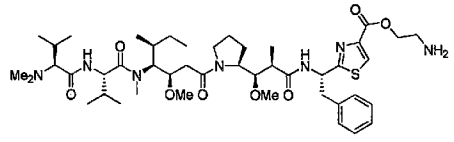
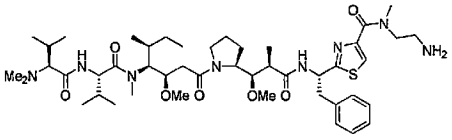
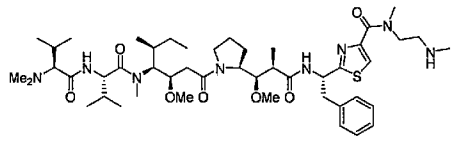
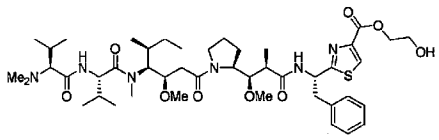
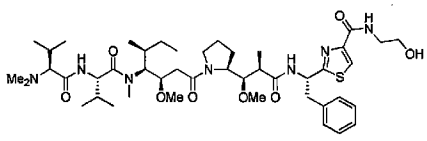
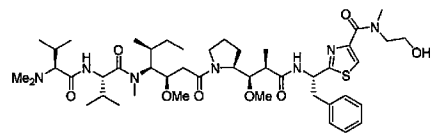
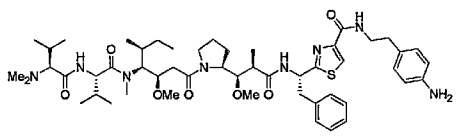
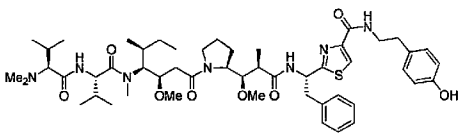
[0031] 「炭素数１～３のアルキル基」とは、メチル基、エチル基、プロピル基又はイソプロピル基を意味する。

[0032] 上記の一般式（Ｉ）で示されるペプチド誘導体の好ましい化合物の具体例を表１に示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0033]

[表1]

【表１】

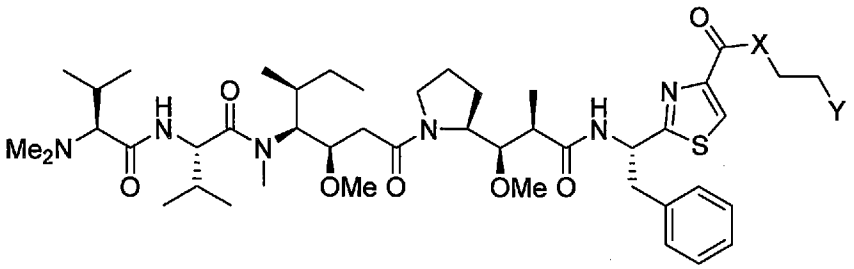
構造式	構造式
	
	
	
	
	
	

[0034] 表１に記載される化合物は、その薬理学的に許容される塩も包含する。

[0035] 上記の一般式（Ｉ）で示されるペプチド誘導体（以下、ペプチド誘導体（Ｉ））が、配座異性体、回転異性体、互変異性体、光学異性体、ジアステレオマー又はエピマー等を含有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物もペプチド誘導体（Ｉ）に包含される。さらに、ペプチド誘導体（Ｉ）に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体もペプチド誘導体（Ｉ）に包含される。

[0036] ペプチド誘導体（Ｉ）の立体配置は、以下の式（ＩＩ）であることが好ましい。

[化3]



（ＩＩ）

[0037] また、本発明は、ペプチド誘導体（Ｉ）のプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩が含まれる。ペプチド誘導体（Ｉ）のプロドラッグとは、生体内で酵素的又は化学的に、ペプチド誘導体（Ｉ）に変換される化合物である。ペプチド誘導体（Ｉ）のプロドラッグの活性本体は、ペプチド誘導体（Ｉ）であるが、ペプチド誘導体（Ｉ）のプロドラッグそのものが活性を有していてもよい。

[0038] ペプチド誘導体（Ｉ）のプロドラッグとしては、例えば、ペプチド誘導体（Ｉ）のヒドロキシ基が、エステル化、カルボネート化、カルバメート化、アルキル化、リン酸化又はホウ酸化された化合物が挙げられる。これらの化合物は、公知の方法に従って、ペプチド誘導体（Ｉ）又はその合成中間体から合成することができる。

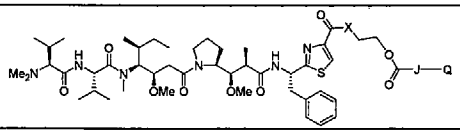
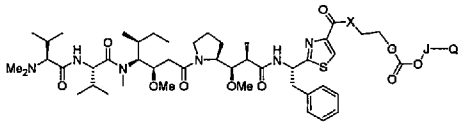
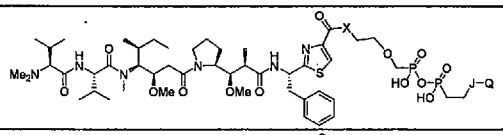
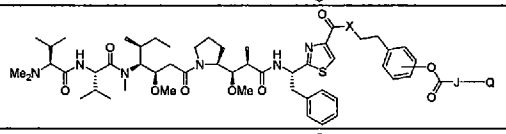
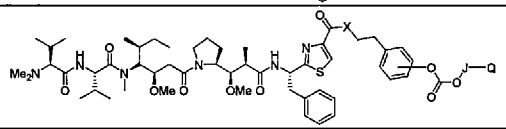
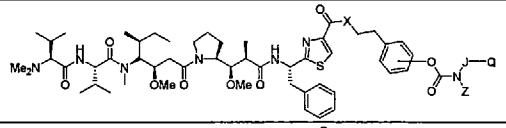
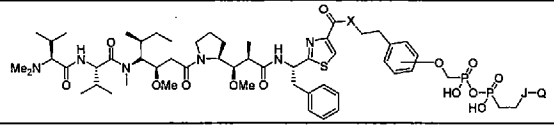
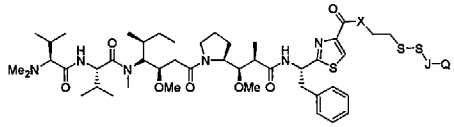
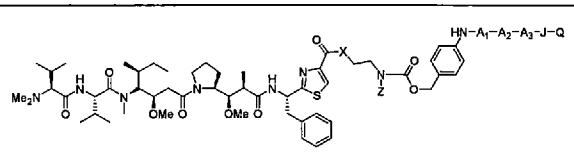
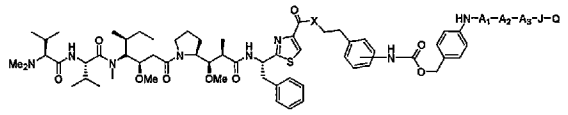
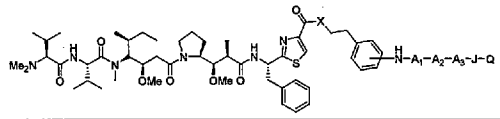
[0039] ペプチド誘導体（Ｉ）のプロドラッグとしては、例えば、ペプチド誘導体（Ｉ）のアミノ基が、カルバメート化又はアミド化された化合物が挙げられる。これらの化合物は、公知の方法に従って、ペプチド誘導体（Ｉ）又はその合成中間体から合成することができる。

[0040] ペプチド誘導体（Ｉ）のプロドラッグとしては、例えば、ペプチド誘導体（Ｉ）のスルフヒドリル基が、ジスルフィド結合を形成した化合物が挙げられる。これらの化合物は、公知の方法に従って、ペプチド誘導体（Ｉ）又はその合成中間体から合成することができる。

[0041] 上記のペプチド誘導体（Ｉ）のプロドラッグの具体例を表２に示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0042] [表2]

【表２】

番号	構造式
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
１０	
１１	

[0043] 表２に記載される化合物は、その塩も包含する。

[0044] 表２中、Ｑは、公知の方法（例えば、Ｅｌｌｅｎ Ｍ. Ｓｌｅｔｔｅｎ

ら、Ａｎｇｅｗａｎｔｅ Ｃｈｉｍｉｅ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｅｄｉｔｉｏｎ、２００９年、第４８巻、ｐ．６９７４－６９９８、Ｇｒｅｇ Ｔ．Ｈｅｒｍａｎｓｏｎ．，「Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅ」、Ｅｌｓｅｖｉｅｒ社、Ｘｉ Ｃｈｅｍら、Ｏｒｇａｎｉｃ ＆ Ｂｉｏｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、２０１６年、第１４巻、ｐ．５４１７－５４３９）又はそれに準ずる方法で複合化可能な官能基（例えば、マレイミド基、カルボキシル基、活性化されたカルボキシル基、カルボニル基、アミノオキシ基、ヒドラジド基、ジアゾ基、アルキン基又はヒドロキシ基）を表し、Ｊは、存在しない又はスペーサーを表し、$Ａ_1$、$Ａ_2$及び$Ａ_3$はアミノ酸を表し、Ｚは、水素原子又はメチル基を表し、それ以外の記号は上記定義に同じである。

[0045] 「スペーサー」とは、ペプチド誘導体（Ｉ）又はペプチド誘導体（Ｉ）のプロドラッグとＱを繋ぐ構造を表し、例えば、直鎖若しくは分岐した炭素数１～１２のアルキル基、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｚ）－若しくは－Ｎ（Ｚ）Ｃ（＝Ｏ）－、ＰＥＧ、ジスルフィド結合又はこれらの組み合わせで構成された構造が挙げられ、これらの組み合わせで構成された構造が好ましい。

[0046] 「直鎖若しくは分岐した炭素数１～１２のアルキル基」とは、例えば、－$（ＣＨ_2）_n$－、－ＣＨ（Ｍｅ）－、－Ｃ（Ｍｅ）$_2$－、－$（ＣＨ_2）_o$ＣＨ（Ｍｅ）－、－ＣＨ（Ｍｅ）$（ＣＨ_2）_o$－、－$（ＣＨ_2）_p$Ｃ（Ｍｅ）$_2$－又は－Ｃ（Ｍｅ）$_2$$（ＣＨ_2）_p$－が挙げられる。ｎは、１～１２の整数を表し、ｏは、１～１０の整数を表し、ｐは、１～９の整数を表す。

[0047] 「ＰＥＧ」は、－$（ＣＨ_2ＣＨ_2Ｏ）_m$－の繰返し構造で表される数平均分子量２００～２，０００の直鎖のポリエチレングリコールを表し、ｍは、５～４５の整数を表す。

[0048] 本明細書において、アミノ酸等を略号で表示する場合、ＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ Ｃｏｍｍｉｓｉｏｎ ｏｎ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ による略号若しくは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は

、特記しない限り、明示しなければＬ体を示すものとする（例えば、「Ｌｙｓ」はＬ体のＬｙｓ）。また、「Ｄ－」と示される場合はＤ体を示し（例えば、「Ｄ－Ｌｙｓ」はＤ体のＬｙｓ）、「ＤＬ－」と示される場合はＤ体及びＬ体のラセミ体を示すものとする（例えば、「ＤＬ－Ｌｙｓ」はＤ体のＬｙｓ及びＬ体のＬｙｓのラセミ体）。

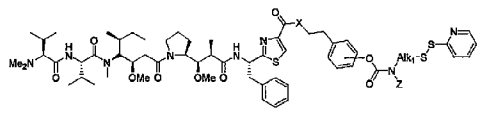
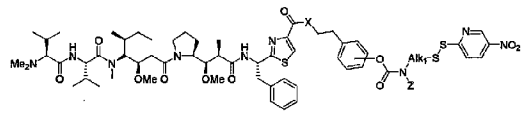
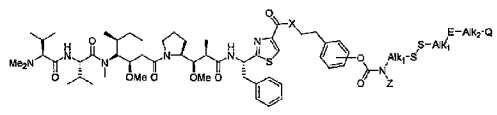
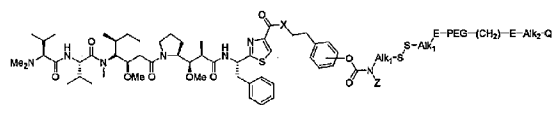
[0049] 「アミノ酸」は、ＤＬ－Ａｌａ、ＤＬ－Ａｒｇ、ＤＬ－Ａｓｎ、ＤＬ－Ａｓｐ、ＤＬ－Ｃｉｔ、ＤＬ－Ｃｙｓ、ＤＬ－Ｇｌｎ、ＤＬ－Ｇｌｕ、ＤＬ－Ｇｌｙ、ＤＬ－Ｈｉｓ、ＤＬ－Ｉｌｅ、ＤＬ－Ｌｅｕ、ＤＬ－Ｌｙｓ、ＤＬ－Ｍｅｔ、ＤＬ－Ｐｈｅ、ＤＬ－Ｐｒｏ、ＤＬ－Ｓｅｒ、ＤＬ－Ｔｈｒ、ＤＬ－Ｔｒｐ、ＤＬ－Ｔｙｒ又はＤＬ－Ｖａｌからいずれか一つが選ばれるが、A_1が、Ｌｙｓであり、A_2及びA_3は、存在しない、A_1が、Ｃｉｔ若しくはＬｙｓであり、A_2が、Ｖａｌ若しくはＰｈｅであり、A_3は、存在しない、又は、A_1が、Ａｓｐであり、A_2及びA_3が、Ａｌａであることが好ましい。

[0050] 表２中記載のA_1は、フェニル基のＮＨとカルボニル末端で結合しており、A_1、A_2及びA_3は、それぞれアミド結合を介して主鎖で結合している。

[0051] 表２中の番号６に記載のペプチド誘導体（Ｉ）のプロドラッグの好ましい構造を、表３に示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0052] [表3]

【表３】

構造式	構造式
	
	

[0053] 表３に記載される化合物は、その塩も包含する。

[0054] 表３中、Alk_1及びAlk_2は、それぞれ独立して、直鎖又は分岐した炭素数１～１２のアルキル基を表し、Ｅは、存在しない又は－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（

Ｚ）－若しくは－Ｎ（Ｚ）Ｃ（＝Ｏ）－を表し、それ以外の記号は上記定義に同じである。

[0055] 表３に記載のペプチド誘導体（Ｉ）のプロドラッグは、$Ａｌｋ_1$が、－（$ＣＨ_2$）$_2$－であることがより好ましく、Ｘが、ＮＲであり、$Ａｌｋ_1$が、－（$ＣＨ_2$）$_2$－であり、Ｅが、－Ｎ（Ｚ）Ｃ（＝Ｏ）－であり、ＰＥＧが、－（$ＣＨ_2ＣＨ_2Ｏ$）$_{12}$－であり、Ｑが、マレイミド基であることがさらに好ましいが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0056] 表２中の番号８に記載のペプチド誘導体（Ｉ）のプロドラッグは、Ｊが、$－Ａｌｋ_1－Ｅ－Ａｌｋ_2$－又は$－Ａｌｋ_1－Ｅ－ＰＥＧ－（ＣＨ_2）_2－Ｅ－Ａｌｋ_2$－であることが好ましく、Ｊが、－（$ＣＨ_2$）$_2$－Ｎ（Ｚ）Ｃ（＝Ｏ）－$Ａｌｋ_2$－又は－（$ＣＨ_2$）$_2$－Ｎ（Ｚ）Ｃ（＝Ｏ）－（$ＣＨ_2ＣＨ_2Ｏ$）$_{12}$－（$ＣＨ_2$）$_2$－Ｎ（Ｚ）Ｃ（＝Ｏ）$－Ａｌｋ_2$－であり、Ｑがマレイミド基であることがさらに好ましいが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0057] 表２中の番号９～１１に記載のペプチド誘導体（Ｉ）のプロドラッグは、Ｊが、－Ｃ（＝Ｏ）$－Ａｌｋ_1$－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－（$ＣＨ_2$）$_2$－Ｅ－$Ａｌｋ_1$－又は－Ｃ（＝Ｏ）$－Ａｌｋ_1－Ｅ－ＰＥＧ－（ＣＨ_2）_2－Ｅ－Ａｌｋ_1$－であることが好ましく、Ｊが、－Ｃ（＝Ｏ）－（$ＣＨ_2$）$_n$－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－（$ＣＨ_2$）$_2$－Ｅ－（$ＣＨ_2$）$_n$－又は－Ｃ（＝Ｏ）－（$ＣＨ_2$）$_n$－Ｅ－ＰＥＧ－（$ＣＨ_2$）$_2$－Ｅ－（$ＣＨ_2$）$_n$－であり、$Ａ_1$が、Ｃｉｔ又はＬｙｓであり、$Ａ_2$が、Ｖａｌ又はＰｈｅであり、$Ａ_3$は、存在せず、Ｑがマレイミド基又はアミノオキシ基であることがより好ましいが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0058] また、ペプチド誘導体（Ｉ）のプロドラッグは、公知文献（「医薬品の開発」、広川書店、１９９０年、第７巻、ｐ．１６３～１９８及びＰｒｏｇｒｅｓｓ ｉｎ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ、第５巻、１９８５年、ｐ．２１５７～２１６１）に記載の生理的条件で、ペプチド誘導体（Ｉ）に変化するものであってもよい。

[0059] ペプチド誘導体（Ｉ）は、同位元素で標識されていてもよく、標識される

同位元素としては、例えば、^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O及び／又は^{125}Ｉが挙げられる。

[0060] ペプチド誘導体（Ｉ）の「薬理学的に許容される塩」としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩若しくはリン酸塩等の無機酸塩又はシュウ酸塩、マロン酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、グルコン酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、グルタル酸塩、マンデル酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩若しくはケイ皮酸塩等の有機酸塩が挙げられるが、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩又はメタンスルホン酸塩が好ましい。

[0061] ペプチド誘導体（Ｉ）又はその薬理学的に許容される塩は、無水物であってもよいし、水和物等の溶媒和物を形成していても構わない。ここで溶媒和物としては、薬理学的に許容される溶媒和物が好ましい。薬理学的に許容される溶媒和物は、水和物又は非水和物のいずれであっても構わないが、水和物が好ましい。溶媒和物を構成する溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール若しくはｎ－プロパノール等のアルコール系溶媒、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド又は水が挙げられる。

[0062] ペプチド誘導体（Ｉ）は、その基本骨格や置換基の種類に由来する特徴に基づいた適切な方法で製造することができる。なお、これらの化合物の製造に使用する出発物質と試薬は一般に購入することができるか又は公知の方法若しくはそれに準ずる方法で製造することができる。

[0063] ペプチド誘導体（Ｉ）並びにその製造に使用する中間体及び出発物質は、公知の手段によって単離精製することができる。単離精製のための公知の手段としては、例えば、溶媒抽出、再結晶又はクロマトグラフィーが挙げられる。

[0064] ペプチド誘導体（Ｉ）が、光学異性体又は立体異性体を含有する場合には

、公知の方法により、それぞれの異性体を単一化合物として得ることができる。公知の方法としては、例えば、結晶化、酵素分割又はキラルクロマトグラフィーが挙げられる。

[0065] 以下に記載する製造方法の各反応において、原料化合物がヒドロキシ基、アミノ基、スルフヒドリル基又はカルボキシル基を有する場合、これらの基に保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を脱保護することにより目的化合物を得ることができる。

[0066] ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、トリチル基、テトラヒドロピラニル基、炭素数７～１０のアラルキル基（例えば、ベンジル基）又は置換シリル基（例えば、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基又はｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基）が挙げられる。

[0067] アミノ基の保護基としては、例えば、炭素数２～６のアルキルカルボニル基（例えば、アセチル基）、ベンゾイル基、炭素数２～８のアルキルオキシカルボニル基（例えば、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基）、炭素数７～１０のアラルキル基（例えば、ベンジル基）又はフタロイル基が挙げられる。

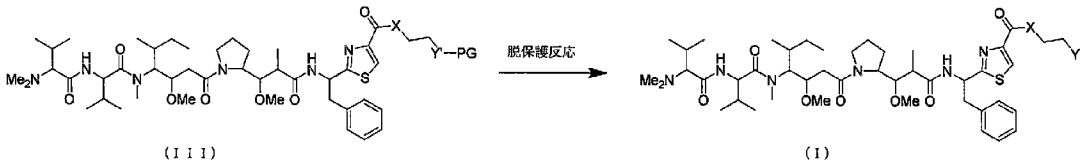
[0068] スルフヒドリル基の保護基としては、例えば、トリチル基、２－メルカプトピリジル基又は２－メルカプト－５－ニトロピリジル基が挙げられる。

[0069] カルボキシル基の保護基としては、例えば、炭素数１～６のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基又はｔｅｒｔ－ブチル基）又は炭素数７～１０アラルキル基（例えば、ベンジル基）が挙げられる。

[0070] 保護基の脱保護は、保護基の種類によって異なるが、公知の方法（例えば、Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．，「Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ　Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ社）又はそれに準ずる方法に従って行うことができる。

[0071] ペプチド誘導体（Ｉ）は、例えば、スキーム１に示すように、保護されたペプチド誘導体（ＩＩＩ）の脱保護反応により得ることができる。

[化4]



(III) (I)

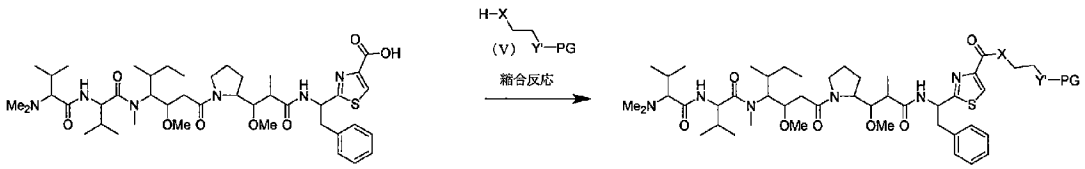
スキーム1

[式中、ＰＧは、保護基を表し、ＸがＮＲの場合、Ｙは、NH_2又はＳＨを表し、Ｙ’はＮＨ又はＳを表す。Ｘが酸素原子の場合、Ｙは、NH_2、ＳＨ、ＯＨ又は任意の一つの水素原子がNH_2若しくはＯＨで置換されたフェニル基を表し、Ｙ’はＮＨ、Ｓ、Ｏ又は任意の一つの水素原子がＮＨ又はＯで置換されたフェニル基を表す。]

[0072] 保護基の脱保護は、保護基の種類によって異なるが、公知の方法（例えば、Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．，「Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ社）又はそれに準ずる方法に従って行うことができる。

[0073] 保護されたペプチド誘導体（ＩＩＩ）は、例えば、スキーム２に示すように、カルボン酸誘導体（ＩＶ）と求核剤（Ｖ）との縮合反応により得ることができる。

[化5]



(IV) (III)

スキーム2

[式中、各記号は、上記定義に同じである。]

[0074] 縮合反応に用いる求核剤（Ｖ）の量は、カルボン酸誘導体（ＩＶ）に対して０．５～１０当量が好ましく、１～３当量がより好ましい。

[0075] 縮合反応に用いる縮合剤としては、例えば、クロロギ酸エチル、オキサリルクロライド、塩酸１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カル

ボジイミド、ヘキサフルオロリン酸２－（７－アザ－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、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、１Ｈ－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又は２－メチル－６－ニトロ安息香酸無水物が挙げられるが、クロロギ酸エチル、ヘキサフルオロリン酸２－（７－アザ－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又は２－メチル－６－ニトロ安息香酸無水物が好ましい。

[0076] 縮合反応に用いる縮合剤の量は、カルボン酸誘導体（ＩＶ）に対して０．１～１００当量が好ましく、０．３～３０当量がより好ましい。

[0077] 縮合反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒又はＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好ましい。

[0078] 縮合反応は、所望により塩基を用いてもよい。用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン若しくはピリジン等の有機塩基又はそれらの混合物が挙げられるが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、４－ジメチルアミノ

ピリジン若しくはピリジン等の有機塩基又はそれらの混合物が好ましい。

[0079] 縮合反応に用いる塩基の量は、カルボン酸誘導体（ＩＶ）に対して０．５～２０当量が好ましく、１～５当量がより好ましい。

[0080] 縮合反応の反応温度は、－４０℃～２００℃が好ましく、－２０℃～１５０℃がより好ましい。

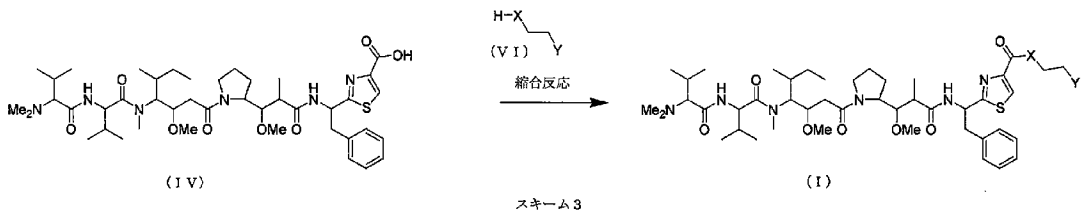
[0081] 縮合反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、３０分間～３０時間が好ましい。

[0082] 縮合反応に用いるカルボン酸誘導体（ＩＶ）の反応開始時の濃度は、１ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0083] 求核剤（Ｖ）は、購入することができるか又は公知の方法若しくはそれに準ずる方法により合成することができる。

[0084] また、ペプチド誘導体（Ｉ）は、例えば、スキーム３に示すように、カルボン酸誘導体（ＩＶ）と求核剤（ＶＩ）との縮合反応により得ることもできる。

[化6]



(IV) (I)

スキーム３

［式中、Ｘは、ＮＲを表し、Ｙは、ＯＨ又は任意の一つの水素原子がNH_2若しくはＯＨで置換されたフェニル基を表し、その他の記号は、上記定義に同じである。］

[0085] 縮合反応に用いる求核剤（ＶＩ）の量は、カルボン酸誘導体（ＩＶ）に対して０．５～１０当量が好ましく、１～３当量がより好ましい。

[0086] 縮合反応に用いる縮合剤としては、例えば、クロロギ酸エチル、オキサリルクロライド、塩酸１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、ヘキサフルオロリン酸２－（７－アザ－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、Ｏ－（ベン

ゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート又は１Ｈ－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が挙げられるが、クロロギ酸エチル又はヘキサフルオロリン酸２－（７－アザ－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が好ましい。

[0087] 縮合反応に用いる縮合剤の量は、カルボン酸誘導体（ＩＶ）に対して０．１～１００当量が好ましく、０．３～３０当量がより好ましい。

[0088] 縮合反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒又はＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好ましい。

[0089] 縮合反応は、所望により塩基を用いてもよい。用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン若しくはピリジン等の有機塩基又はそれらの混合物が挙げられるが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン若しくはピリジン等の有機塩基又はそれらの混合物が好ましい。

[0090] 縮合反応に用いる塩基の量は、カルボン酸誘導体（ＩＶ）に対して０．５～２０当量が好ましく、１～５当量がより好ましい。

[0091] 縮合反応の反応温度は、－４０℃～２００℃が好ましく、－２０℃～１５０℃がより好ましい。

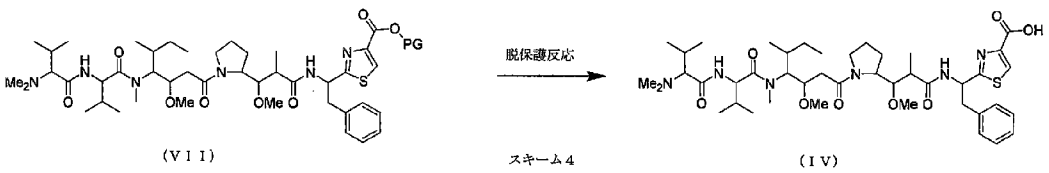
[0092] 縮合反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、３０分間～３０時間が好ましい。

[0093] 縮合反応に用いるカルボン酸誘導体（ＩＶ）の反応開始時の濃度は、１ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0094] 求核剤（ＶＩ）は、購入することができるか又は公知の方法若しくはそれに準ずる方法により合成することができる。

[0095] カルボン酸誘導体（ＩＶ）は、例えば、スキーム４に示すように、エステル誘導体（ＶＩＩ）の脱保護反応により得ることができる。

[化7]



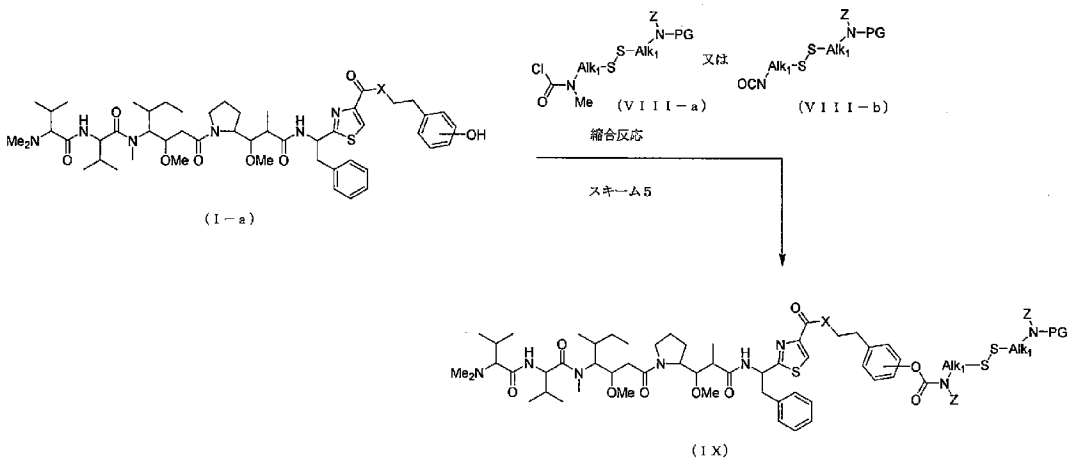
［式中、各記号は、上記定義に同じである。］

[0096] 保護基の脱保護は、保護基の種類によって異なるが、公知の方法（例えば、Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．，「Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ社）又はそれに準ずる方法に従って行うことができる。

[0097] エステル誘導体（ＶＩＩ）は、公知の方法又はそれに準ずる方法で合成することができる。

[0098] 保護されたフェノキシカルバメート誘導体（ＩＸ）は、例えば、スキーム５に示すように、フェノール誘導体（Ｉ－ａ）と求電子剤（ＶＩＩＩ－ａ）又は（ＶＩＩＩ－ｂ）との縮合反応により得ることができる。

[化8]



［式中、各記号は、上記定義に同じである。］

[0099] 縮合反応に用いる求電子剤（ＶＩＩＩ－ａ）又は（ＶＩＩＩ－ｂ）の量は、フェノール誘導体（Ｉ－ａ）に対して０．５～１０当量が好ましく、１～３当量がより好ましい。

[0100] 縮合反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン、ピリジン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒又はＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン、ピリジン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好ましい。

[0101] 縮合反応は、所望により塩基を用いてもよい。用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機

塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン若しくはピリジン等の有機塩基又はそれらの混合物が挙げられるが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン若しくはピリジン等の有機塩基が好ましい。

[0102] 縮合反応に用いる塩基の量は、フェノール誘導体（Ｉ－ａ）に対して０．５～２０当量が好ましく、１～５当量がより好ましい。

[0103] 縮合反応の反応温度は、－４０℃～２００℃が好ましく、－２０℃～１５０℃がより好ましい。

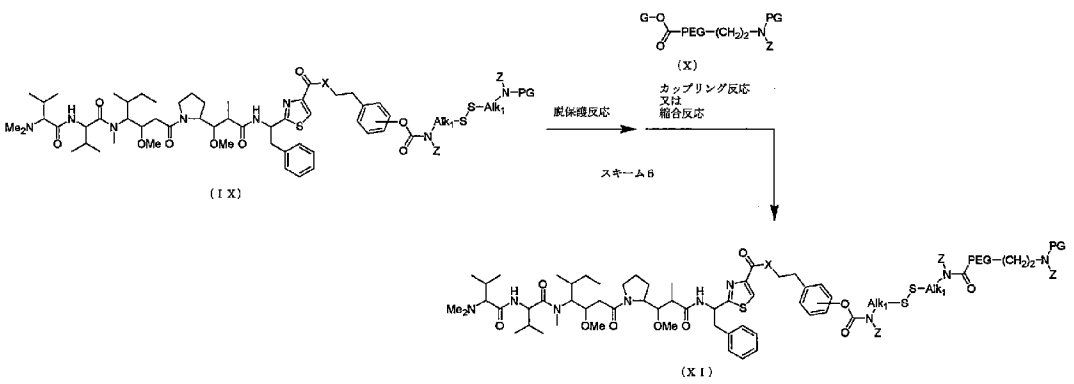
[0104] 縮合反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、３０分間～３０時間が好ましい。

[0105] 縮合反応に用いるフェノール誘導体（Ｉ－ａ）の反応開始時の濃度は、１ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0106] 求電子剤（ＶＩＩＩ－ａ）又は（ＶＩＩＩ－ｂ）は、公知のアミン誘導体又はカルボン酸誘導体から公知の方法又はそれに準ずる方法により合成又は反応系中で発生させることができる。

[0107] 保護されたポリエチレングリコール誘導体（ＸＩ）は、例えば、スキーム６に示すように、保護されたフェノキシカルバメート誘導体（ＩＸ）の脱保護反応とそれに続く、カルボン酸誘導体（Ｘ）との、塩基性から中性条件下でのカップリング反応（Ｇが、スクシンイミジル基又はｐ－ニトロフェニル基の場合）又は縮合反応（Ｇが、水素原子の場合）により得ることができる。

[化9]



［式中、Ｇは、水素原子、スクシンイミジル基又はｐ－ニトロフェニル基を表し、それ以外の各記号は、上記定義に同じである。］

[0108] 保護基の脱保護は、保護基の種類によって異なるが、公知の方法（例えば、Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．，「Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ社）又はそれに準ずる方法に従って行うことができる。

[0109] カップリング反応又は縮合反応に用いるカルボン酸誘導体（Ｘ）の量は、保護されたフェノキシカルバメート誘導体（ＩＸ）に対して０．５～１０当量が好ましく、０．５～４当量がより好ましい。

[0110] カップリング反応のｐＨは、塩基によって調整できる。用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン若しくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウム若しくは水素化カルシウム等の水素化金属化合物、メチルリチウム若しくはブチルリチウム等のアルキルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラジド若しくはリチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド又はそれらの混合物が挙げられるが、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基又はトリエチルアミン若しくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が好ましい。

[0111] カップリング反応に用いる塩基の量は、保護されたフェノキシカルバメート誘導体（ＩＸ）に対して０．００１～１０当量が好ましく、０．００１～４当量がより好ましい。

[0112] カップリング反応のｐＨは、緩衝液によっても調整できる。用いる緩衝液としては、例えば、リン酸緩衝液、クエン酸緩衝液、クエン酸リン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、酒石酸緩衝液又はトリス緩衝液が挙げられるが、ｐＨ７．０～８．０の緩衝液が好ましい。

[0113] カップリング反応に用いる緩衝液の濃度は、１０ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0114] カップリング反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、水又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、水又はそれらの混合溶媒が好ましい。

[0115] カップリング反応の反応温度は、－４０℃～２００℃が好ましく、－２０℃～１５０℃がより好ましい。

[0116] カップリング反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、３０分間～３０時間が好ましい。

[0117] カップリング反応に用いるカルボン酸誘導体（Ｘ）の反応開始時の濃度は、１ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0118] 縮合反応に用いる縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド若しくは塩酸１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド等のカルボジイミド、クロロギ酸エチル、オキサリルクロライド、ヘキサフルオロリン酸２－（７－アザ－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、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、１Ｈ－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又は２－メチル－６－ニトロ安息香酸無水物が挙げられるが、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド若しくは塩酸１－

エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド等のカルボジイミド又はヘキサフルオロリン酸２－（７－アザ－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が好ましい。

[0119] 縮合反応に用いる縮合剤の量は、カルボン酸誘導体（Ｘ）に対して０．１～１００当量が好ましく、０．３～３０当量がより好ましい。

[0120] 縮合反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒又はＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好ましい。

[0121] 縮合反応は、所望により塩基を用いてもよい。用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン若しくはピリジン等の有機塩基又はそれらの混合物が挙げられるが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン若しくはピリジン等の有機塩基又はそれらの混合物が好ましい。

[0122] 縮合反応に用いる塩基の量は、カルボン酸誘導体（Ｘ）に対して０．５～２０当量が好ましく、１～５当量がより好ましい。

[0123] 縮合反応の反応温度は、－４０℃～２００℃が好ましく、－２０℃～１５０℃がより好ましい。

[0124] 縮合反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、３

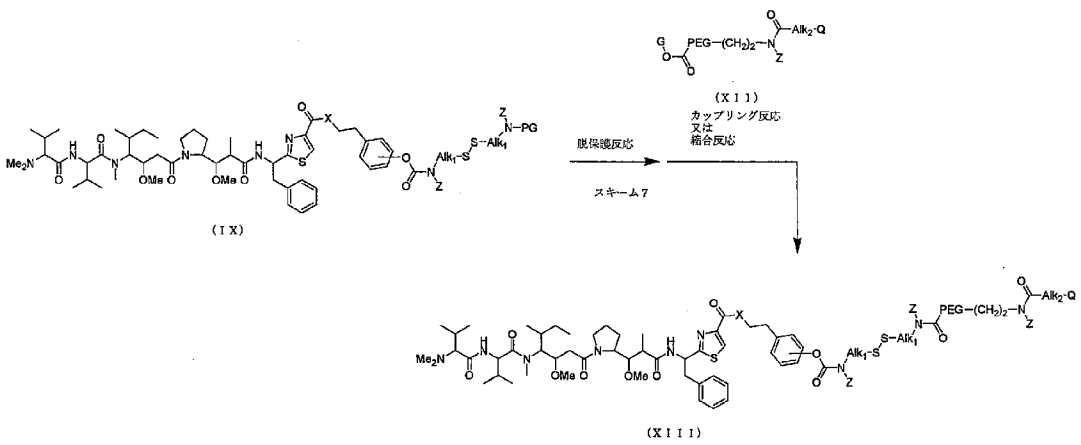
０分間～３０時間が好ましい。

[0125] 縮合反応に用いるカルボン酸誘導体（Ｘ）の反応開始時の濃度は、１ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0126] カルボン酸誘導体（Ｘ）は、購入することができるか又は公知の方法若しくはそれに準ずる方法により合成することができる。

[0127] ペプチド誘導体（Ｉ）のプロドラッグ（ＸＩＩＩ）は、例えば、スキーム７に示すように、保護されたフェノキシカルバメート誘導体（ＩＸ）の脱保護反応とそれに続く、カルボン酸誘導体（ＸＩＩ）との、塩基性から中性条件下でのカップリング反応（Ｇが、スクシンイミジル基又はｐ－ニトロフェニル基の場合）又は縮合反応（Ｇが、水素原子の場合）により得ることができる。

[化10]



（ＩＸ）

（ＸＩＩ）

（ＸＩＩＩ）

［式中、各記号は、上記定義に同じである。］

[0128] 保護基の脱保護は、保護基の種類によって異なるが、公知の方法（例えば、Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．，「Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ社）又はそれに準ずる方法に従って行うことができる。

[0129] カップリング反応又は縮合反応に用いるカルボン酸誘導体（ＸＩＩ）の量は、保護されたフェノキシカルバメート誘導体（ＩＸ）に対して０．５～１

０当量が好ましく、０．５～４当量がより好ましい。

[0130] カップリング反応のｐＨは、塩基によって調整できる。用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン若しくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウム若しくは水素化カルシウム等の水素化金属化合物、メチルリチウム若しくはブチルリチウム等のアルキルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラジド若しくはリチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド又はそれらの混合物が挙げられるが、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基又はトリエチルアミン若しくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が好ましい。

[0131] カップリング反応に用いる塩基の量は、保護されたフェノキシカルバメート誘導体（ＩＸ）に対して０．００１～１０当量が好ましく、０．００１～４当量がより好ましい。

[0132] カップリング反応のｐＨは、緩衝液によっても調整できる。用いる緩衝液としては、例えば、リン酸緩衝液、クエン酸緩衝液、クエン酸リン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、酒石酸緩衝液又はトリス緩衝液が挙げられるが、ｐＨ７．０～８．０の緩衝液が好ましい。

[0133] カップリング反応に用いる緩衝液の濃度は、１０ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0134] カップリング反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、水又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ジクロロメタン

、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、水又はそれらの混合溶媒が好ましい。

[0135] カップリング反応の反応温度は、－４０℃～２００℃が好ましく、－２０℃～１５０℃がより好ましい。

[0136] カップリング反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、３０分間～３０時間が好ましい。

[0137] カップリング反応に用いるカルボン酸誘導体（ＸＩＩ）の反応開始時の濃度は、１ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0138] 縮合反応に用いる縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド若しくは塩酸１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド等のカルボジイミド、クロロギ酸エチル、オキサリルクロライド、ヘキサフルオロリン酸２－（７－アザ－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、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、１Ｈ－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又は２－メチル－６－ニトロ安息香酸無水物が挙げられるが、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド若しくは塩酸１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド等のカルボジイミド又はヘキサフルオロリン酸２－（７－アザ－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が好ましい。

[0139] 縮合反応に用いる縮合剤の量は、カルボン酸誘導体（ＸＩＩ）に対して０．１～１００当量が好ましく、０．３～３０当量がより好ましい。

[0140] 縮合反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、ジ

エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒又はＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好ましい。

[0141] 縮合反応は、所望により塩基を用いてもよい。用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン若しくはピリジン等の有機塩基又はそれらの混合物が挙げられるが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン若しくはピリジン等の有機塩基又はそれらの混合物が好ましい。

[0142] 縮合反応に用いる塩基の量は、カルボン酸誘導体（ＸＩＩ）に対して０．５～２０当量が好ましく、１～５当量がより好ましい。

[0143] 縮合反応の反応温度は、－４０℃～２００℃が好ましく、－２０℃～１５０℃がより好ましい。

[0144] 縮合反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、３０分間～３０時間が好ましい。

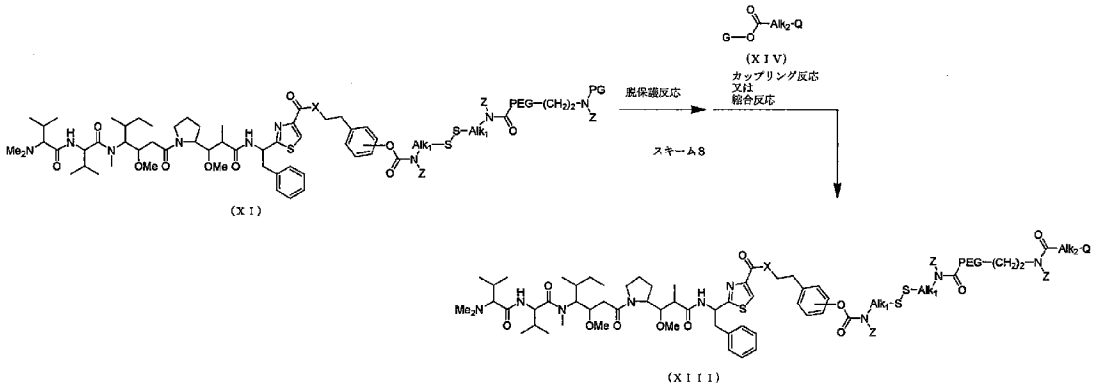
[0145] 縮合反応に用いるカルボン酸誘導体（ＸＩＩ）の反応開始時の濃度は、１ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0146] カルボン酸誘導体（ＸＩＩ）は、購入することができるか又は公知の方法若しくはそれに準ずる方法により合成することができる。

[0147] ペプチド誘導体（Ｉ）のプロドラッグ（ＸＩＩＩ）は、例えば、スキーム８に示すように、保護されたポリエチレングリコール誘導体（ＸＩ）の脱保護反応とそれに続く、カルボン酸誘導体（ＸＩＶ）との、塩基性から中性条件下でのカップリング反応（Ｇが、スクシンイミジル基又はｐ－ニトロフェ

ニル基の場合）又は縮合反応（Ｇが、水素原子の場合）により得ることができる。

[化11]



［式中、各記号は、上記定義に同じである。］

[0148] 保護基の脱保護は、保護基の種類によって異なるが、公知の方法（例えば、Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．，「Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ社）又はそれに準ずる方法に従って行うことができる。

[0149] カップリング反応又は縮合反応に用いるカルボン酸誘導体（ＸＩＶ）の量は、保護されたポリエチレングリコール誘導体（ＸＩ）に対して０．５～１０当量が好ましく、０．５～４当量がより好ましい。

[0150] カップリング反応のｐＨは、塩基によって調整できる。用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン若しくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウム若しくは水素化カルシウム等の水素化金属化合物、メチルリチウム若しくはブチルリチウム等のアルキルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラジド若しくはリチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド又はそれらの混合物が挙げられるが、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基又はトリエチルアミン若しくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が好ましい。

[0151] カップリング反応に用いる塩基の量は、保護されたポリエチレングリコール誘導体（ＸＩ）に対して０．００１～１０当量が好ましく、０．００１～４当量がより好ましい。

[0152] カップリング反応のｐＨは、緩衝液によっても調整できる。用いる緩衝液としては、例えば、リン酸緩衝液、クエン酸緩衝液、クエン酸リン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、酒石酸緩衝液又はトリス緩衝液が挙げられるが、ｐＨ７．０～８．０の緩衝液が好ましい。

[0153] カップリング反応に用いる緩衝液の濃度は、１０ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0154] カップリング反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、水又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、水又はそれらの混合溶媒が好ましい。

[0155] カップリング反応の反応温度は、－４０℃～２００℃が好ましく、－２０℃～１５０℃がより好ましい。

[0156] カップリング反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、３０分間～３０時間が好ましい。

[0157] カップリング反応に用いるカルボン酸誘導体（ＸＩＶ）の反応開始時の濃度は、１ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0158] 縮合反応に用いる縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイ

ミド、ジイソプロピルカルボジイミド若しくは塩酸１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド等のカルボジイミド、クロロギ酸エチル、オキサリルクロライド、ヘキサフルオロリン酸２－（７－アザ－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、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、１Ｈ－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又は２－メチル－６－ニトロ安息香酸無水物が挙げられるが、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド若しくは塩酸１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド等のカルボジイミド又はヘキサフルオロリン酸２－（７－アザ－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が好ましい。

[0159] 縮合反応に用いる縮合剤の量は、カルボン酸誘導体（ＸＩＶ）に対して０．１～１００当量が好ましく、０．３～３０当量がより好ましい。

[0160] 縮合反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒又はＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好ましい。

[0161] 縮合反応は、所望により塩基を用いてもよい。用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機

塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン若しくはピリジン等の有機塩基又はそれらの混合物が挙げられるが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン若しくはピリジン等の有機塩基又はそれらの混合物が好ましい。

[0162] 縮合反応に用いる塩基の量は、カルボン酸誘導体（ＸＩＶ）に対して０．５～２０当量が好ましく、１～５当量がより好ましい。

[0163] 縮合反応の反応温度は、－４０℃～２００℃が好ましく、－２０℃～１５０℃がより好ましい。

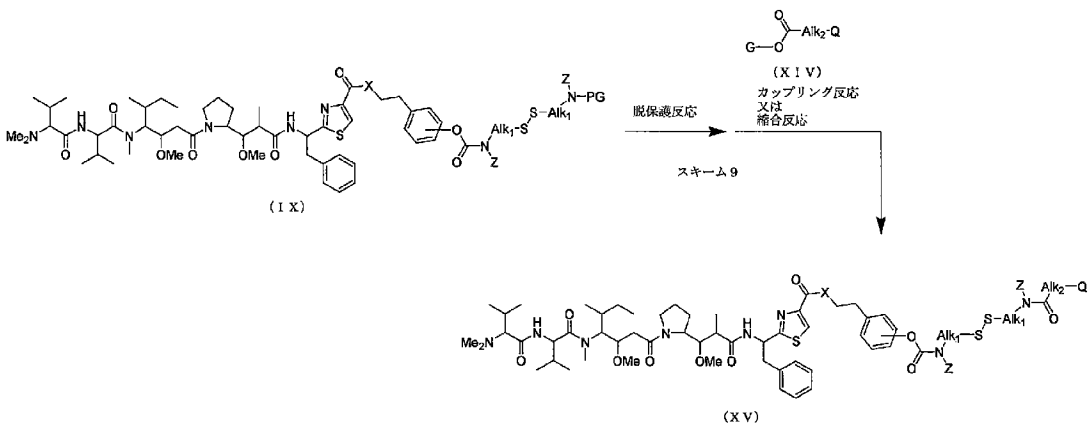
[0164] 縮合反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、３０分間～３０時間が好ましい。

[0165] 縮合反応に用いるカルボン酸誘導体（ＸＩＶ）の反応開始時の濃度は、１ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0166] カルボン酸誘導体（ＸＩＶ）は、購入することができるか又は公知の方法若しくはそれに準ずる方法により合成することができる。

[0167] ペプチド誘導体（Ｉ）のプロドラッグ（ＸＶ）は、例えば、スキーム９に示すように、保護されたフェノキシカルバメート誘導体（ＩＸ）の脱保護反応とそれに続く、カルボン酸誘導体（ＸＩＶ）との、塩基性から中性条件下でのカップリング反応（Ｇが、スクシンイミジル基又はｐ－ニトロフェニル基の場合）又は縮合反応（Ｇが、水素原子の場合）により得ることができる。

[化12]



［式中、各記号は、上記定義に同じである。］

[0168] 保護基の脱保護は、保護基の種類によって異なるが、公知の方法（例えば、Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．，「Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ社）又はそれに準ずる方法に従って行うことができる。

[0169] カップリング反応又は縮合反応に用いるカルボン酸誘導体（ＸＩＶ）の量は、保護されたフェノキシカルバメート誘導体（ＩＸ）に対して０．５～１０当量が好ましく、０．５～４当量がより好ましい。

[0170] カップリング反応のｐＨは、塩基によって調整できる。用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン若しくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウム若しくは水素化カルシウム等の水素化金属化合物、メチルリチウム若しくはブチルリチウム等のアルキルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラジド若しくはリチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド又はそれらの混合物が挙げられるが、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基又はトリエチルアミン若しくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が好ましい。

[0171] カップリング反応に用いる塩基の量は、保護されたフェノキシカルバメート誘導体（ＩＸ）に対して０．００１～１０当量が好ましく、０．００１～４当量がより好ましい。

[0172] カップリング反応のｐＨは、緩衝液によっても調整できる。用いる緩衝液としては、例えば、リン酸緩衝液、クエン酸緩衝液、クエン酸リン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、酒石酸緩衝液又はトリス緩衝液が挙げられるが、ｐＨ７．０～８．０の緩衝液が好ましい。

[0173] カップリング反応に用いる緩衝液の濃度は、１０ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0174] カップリング反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて

適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、水又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、水又はそれらの混合溶媒が好ましい。

[0175] カップリング反応の反応温度は、－４０℃～２００℃が好ましく、－２０℃～１５０℃がより好ましい。

[0176] カップリング反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、３０分間～３０時間が好ましい。

[0177] カップリング反応に用いるカルボン酸誘導体（ＸＩＶ）の反応開始時の濃度は、１ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0178] 縮合反応に用いる縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド若しくは塩酸１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド等のカルボジイミド、クロロギ酸エチル、オキサリルクロライド、ヘキサフルオロリン酸２－（７－アザ－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、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、１Ｈ－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又は２－メチル－６－ニトロ安息香酸無水物が挙げられるが、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド若しくは塩酸１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド等のカルボジ

イミド又はヘキサフルオロリン酸２－（７－アザ－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が好ましい。

[0179] 縮合反応に用いる縮合剤の量は、カルボン酸誘導体（ＸＩＶ）に対して０．１～１００当量が好ましく、０．３～３０当量がより好ましい。

[0180] 縮合反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒又はＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好ましい。

[0181] 縮合反応は、所望により塩基を用いてもよい。用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン若しくはピリジン等の有機塩基又はそれらの混合物が挙げられるが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン若しくはピリジン等の有機塩基又はそれらの混合物が好ましい。

[0182] 縮合反応に用いる塩基の量は、カルボン酸誘導体（ＸＩＶ）に対して０．５～２０当量が好ましく、１～５当量がより好ましい。

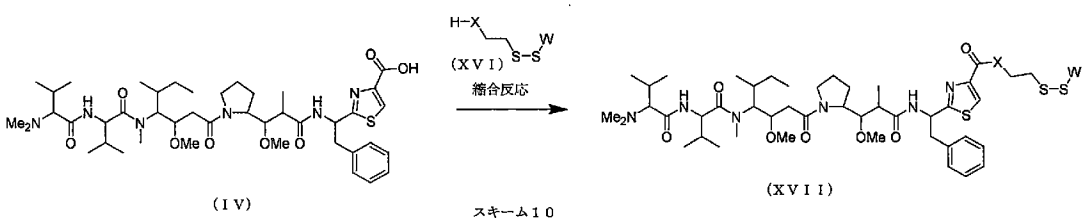
[0183] 縮合反応の反応温度は、－４０℃～２００℃が好ましく、－２０℃～１５０℃がより好ましい。

[0184] 縮合反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、３０分間～３０時間が好ましい。

[0185] 縮合反応に用いるカルボン酸誘導体（ＸＩＶ）の反応開始時の濃度は、１ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0186] ジスルフィド誘導体（ＸＶＩＩ）は、例えば、スキーム１０に示すように、カルボン酸誘導体（ＩＶ）と求核剤（ＸＶＩ）との縮合反応により得ることができる。

[化13]



スキーム１０

[式中、Wは、２－メルカプトピリジル基、２－メルカプト－５－ニトロピリジル基又は－ＡＩｋ$_1$－Ｎ（Ｚ）（ＰＧ）を表し、その他の記号は、上記定義に同じである。]

[0187] 縮合反応に用いる求核剤（ＸＶＩ）の量は、カルボン酸誘導体（ＩＶ）に対して０．５～１０当量が好ましく、１～３当量がより好ましい。

[0188] 縮合反応に用いる縮合剤としては、例えば、クロロギ酸エチル、オキサリルクロライド、塩酸１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、ヘキサフルオロリン酸２－（７－アザ－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、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、１Ｈ－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又は２－メチル－６－ニトロ安息香酸無水物が挙げられるが、クロロギ酸エチル、ヘキサフルオロリン酸２－（７－アザ－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、１Ｈ－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又は２－メチル－６－ニトロ安息香酸無水物が好ましい。

[0189] 縮合反応に用いる縮合剤の量は、カルボン酸誘導体（ＩＶ）に対して０．

１～１００当量が好ましく、０．３～３０当量がより好ましい。

[0190] 縮合反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒又はＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好ましい。

[0191] 縮合反応は、所望により塩基を用いてもよい。用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン若しくはピリジン等の有機塩基又はそれらの混合物が挙げられるが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン若しくはピリジン等の有機塩基又はそれらの混合物が好ましい。

[0192] 縮合反応に用いる塩基の量は、カルボン酸誘導体（ＩＶ）に対して０．５～２０当量が好ましく、１～５当量がより好ましい。

[0193] 縮合反応の反応温度は、－４０℃～２００℃が好ましく、－２０℃～１５０℃がより好ましい。

[0194] 縮合反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、３０分間～３０時間が好ましい。

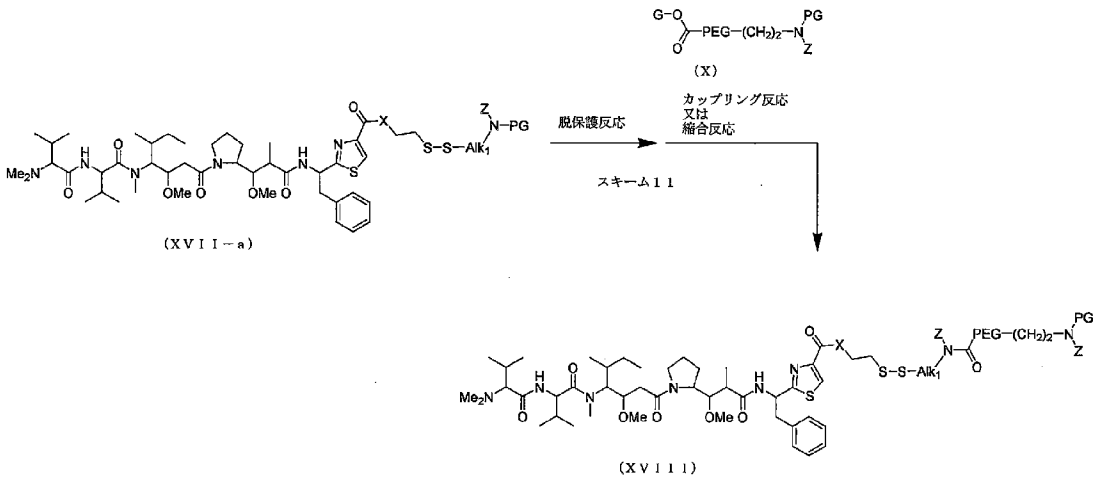
[0195] 縮合反応に用いるカルボン酸誘導体（ＩＶ）の反応開始時の濃度は、１ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0196] 求核剤（ＸＶＩ）は、購入することができるか又は公知の方法若しくはそ

れに準ずる方法により合成することができる。

[0197] 保護されたポリエチレングリコール誘導体（ＸＶＩＩＩ）は、例えば、スキーム１１に示すように、ジスルフィド誘導体（ＸＶＩＩ－ａ）の脱保護反応とそれに続く、カルボン酸誘導体（Ｘ）との、塩基性から中性条件下でのカップリング反応（Ｇが、スクシンイミジル基又はｐ－ニトロフェニル基の場合）又は縮合反応（Ｇが、水素原子の場合）により得ることができる。

[化14]



［式中、各記号は、上記定義に同じである。］

[0198] 保護基の脱保護は、保護基の種類によって異なるが、公知の方法（例えば、Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．，「Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ社）又はそれに準ずる方法に従って行うことができる。

[0199] カップリング反応又は縮合反応に用いるカルボン酸誘導体（Ｘ）の量は、ジスルフィド誘導体（ＸＶＩＩ－ａ）に対して０．５～１０当量が好ましく、０．５～４当量がより好ましい。

[0200] カップリング反応のｐＨは、塩基によって調整できる。用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン若しくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウム若しくは水素化カルシウム等の水素化金属化合物

、メチルリチウム若しくはブチルリチウム等のアルキルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラジド若しくはリチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド又はそれらの混合物が挙げられるが、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基又はトリエチルアミン若しくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が好ましい。

[0201] カップリング反応に用いる塩基の量は、ジスルフィド誘導体（ＸＶＩＩ－ａ）に対して０．００１～１０当量が好ましく、０．００１～４当量がより好ましい。

[0202] カップリング反応のｐＨは、緩衝液によっても調整できる。用いる緩衝液としては、例えば、リン酸緩衝液、クエン酸緩衝液、クエン酸リン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、酒石酸緩衝液又はトリス緩衝液が挙げられるが、ｐＨ７．０～８．０の緩衝液が好ましい。

[0203] カップリング反応に用いる緩衝液の濃度は、１０ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0204] カップリング反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、水又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、水又はそれらの混合溶媒が好ましい。

[0205] カップリング反応の反応温度は、－４０℃～２００℃が好ましく、－２０℃～１５０℃がより好ましい。

[0206] カップリング反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、３０分間～３０時間が好ましい。

[0207] カップリング反応に用いるカルボン酸誘導体（Ｘ）の反応開始時の濃度は、１ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0208] 縮合反応に用いる縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド若しくは塩酸１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド等のカルボジイミド、クロロギ酸エチル、オキサリルクロライド、ヘキサフルオロリン酸２－（７－アザ－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、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、１Ｈ－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又は２－メチル－６－ニトロ安息香酸無水物が挙げられるが、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド若しくは塩酸１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド等のカルボジイミド又はヘキサフルオロリン酸２－（７－アザ－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が好ましい。

[0209] 縮合反応に用いる縮合剤の量は、カルボン酸誘導体（Ｘ）に対して０．１～１００当量が好ましく、０．３～３０当量がより好ましい。

[0210] 縮合反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ジクロロメタン、クロロホル

ム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒又はＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好ましい。

[0211] 縮合反応は、所望により塩基を用いてもよい。用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン若しくはピリジン等の有機塩基又はそれらの混合物が挙げられるが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン若しくはピリジン等の有機塩基又はそれらの混合物が好ましい。

[0212] 縮合反応に用いる塩基の量は、カルボン酸誘導体（Ｘ）に対して０．５～２０当量が好ましく、１～５当量がより好ましい。

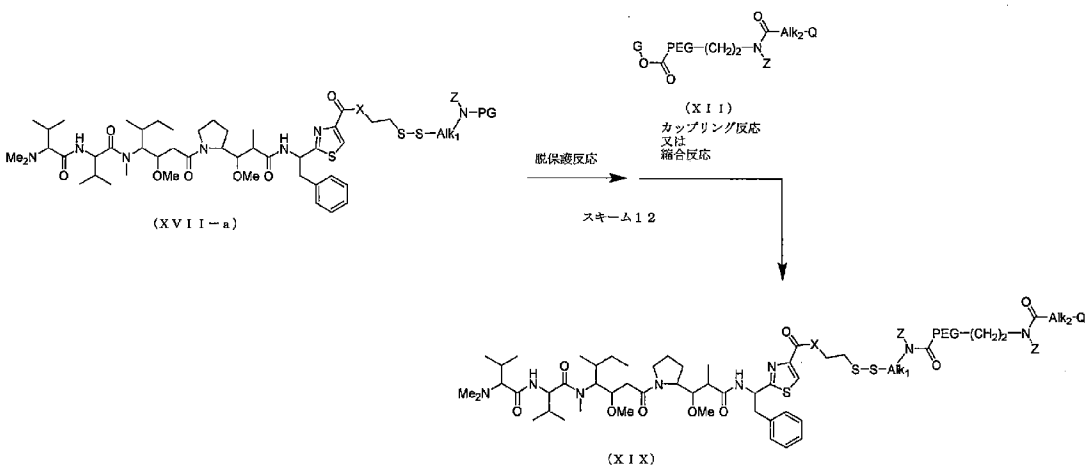
[0213] 縮合反応の反応温度は、－４０℃～２００℃が好ましく、－２０℃～１５０℃がより好ましい。

[0214] 縮合反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、３０分間～３０時間が好ましい。

[0215] 縮合反応に用いるカルボン酸誘導体（Ｘ）の反応開始時の濃度は、１ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0216] ペプチド誘導体（Ｉ）のプロドラッグ（ＸＩＸ）は、例えば、スキーム１２に示すように、ジスルフィド誘導体（ＸＶＩＩ－ａ）の脱保護反応とそれに続く、カルボン酸誘導体（ＸＩＩ）との、塩基性から中性条件下でのカップリング反応（Ｇが、スクシンイミジル基又はｐ－ニトロフェニル基の場合）又は縮合反応（Ｇが、水素原子の場合）により得ることができる。

[化15]



［式中、各記号は、上記定義に同じである。］

[0217] 保護基の脱保護は、保護基の種類によって異なるが、公知の方法（例えば、Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．，「Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ社）又はそれに準ずる方法に従って行うことができる。

[0218] カップリング反応又は縮合反応に用いるカルボン酸誘導体（ＸＩＩ）の量は、ジスルフィド誘導体（ＸＶＩＩ－ａ）に対して０．５～１０当量が好ましく、０．５～４当量がより好ましい。

[0219] カップリング反応のｐＨは、塩基によって調整できる。用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン若しくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウム若しくは水素化カルシウム等の水素化金属化合物、メチルリチウム若しくはブチルリチウム等のアルキルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラジド若しくはリチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド又はそれらの混合物が挙げられるが、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基又はトリエチルアミン若しくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が好ましい。

[0220] カップリング反応に用いる塩基の量は、ジスルフィド誘導体（ＸＶＩＩ－

ａ）に対して０．００１～１０当量が好ましく、０．００１～４当量がより好ましい。

[0221] カップリング反応のｐＨは、緩衝液によっても調整できる。用いる緩衝液としては、例えば、リン酸緩衝液、クエン酸緩衝液、クエン酸リン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、酒石酸緩衝液又はトリス緩衝液が挙げられるが、ｐＨ７．０～８．０の緩衝液が好ましい。

[0222] カップリング反応に用いる緩衝液の濃度は、１０ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0223] カップリング反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、水又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、水又はそれらの混合溶媒が好ましい。

[0224] カップリング反応の反応温度は、－４０℃～２００℃が好ましく、－２０℃～１５０℃がより好ましい。

[0225] カップリング反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、３０分間～３０時間が好ましい。

[0226] カップリング反応に用いるカルボン酸誘導体（ＸＩＩ）の反応開始時の濃度は、１ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0227] 縮合反応に用いる縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド若しくは塩酸１－エチル－３－（３－

ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド等のカルボジイミド、クロロギ酸エチル、オキサリルクロライド、ヘキサフルオロリン酸２－（７－アザ－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、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、１Ｈ－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又は２－メチル－６－ニトロ安息香酸無水物が挙げられるが、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド若しくは塩酸１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド等のカルボジイミド又はヘキサフルオロリン酸２－（７－アザ－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が好ましい。

[0228] 縮合反応に用いる縮合剤の量は、カルボン酸誘導体（ＸＩＩ）に対して０．１～１００当量が好ましく、０．３～３０当量がより好ましい。

[0229] 縮合反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒又はＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好ましい。

[0230] 縮合反応は、所望により塩基を用いてもよい。用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、４－ジメチルアミ

ノピリジン若しくはピリジン等の有機塩基又はそれらの混合物が挙げられるが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン若しくはピリジン等の有機塩基又はそれらの混合物が好ましい。

[0231] 縮合反応に用いる塩基の量は、カルボン酸誘導体（ＸＩＩ）に対して０．５～２０当量が好ましく、１～５当量がより好ましい。

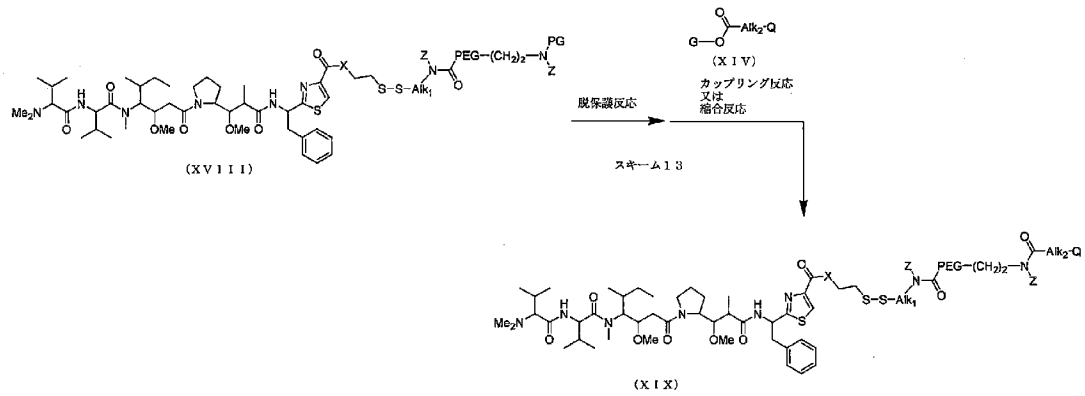
[0232] 縮合反応の反応温度は、－４０℃～２００℃が好ましく、－２０℃～１５０℃がより好ましい。

[0233] 縮合反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、３０分間～３０時間が好ましい。

[0234] 縮合反応に用いるカルボン酸誘導体（ＸＩＩ）の反応開始時の濃度は、１ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0235] ペプチド誘導体（Ｉ）のプロドラッグ（ＸＩＸ）は、例えば、スキーム１３に示すように、保護されたポリエチレングリコール誘導体（ＸＶＩＩＩ）の脱保護反応とそれに続く、カルボン酸誘導体（ＸＩＶ）との、塩基性から中性条件下でのカップリング反応（Ｇが、スクシンイミジル基又はｐ－ニトロフェニル基の場合）又は縮合反応（Ｇが、水素原子の場合）により得ることができる。

[化16]



[式中、各記号は、上記定義に同じである。]

[0236] 保護基の脱保護は、保護基の種類によって異なるが、公知の方法（例えば、Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．，「Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ　Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ

Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ社）又はそれに準ずる方法に従って行うことができる。

[0237] カップリング反応又は縮合反応に用いるカルボン酸誘導体（ＸＩＶ）の量は、保護されたポリエチレングリコール誘導体（ＸＶＩＩＩ）に対して０．５～１０当量が好ましく、０．５～４当量がより好ましい。

[0238] カップリング反応のｐＨは、塩基によって調整できる。用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン若しくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウム若しくは水素化カルシウム等の水素化金属化合物、メチルリチウム若しくはブチルリチウム等のアルキルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラジド若しくはリチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド又はそれらの混合物が挙げられるが、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基又はトリエチルアミン若しくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が好ましい。

[0239] カップリング反応に用いる塩基の量は、保護されたポリエチレングリコール誘導体（ＸＶＩＩ）に対して０．００１～１０当量が好ましく、０．００１～４当量がより好ましい。

[0240] カップリング反応のｐＨは、緩衝液によっても調整できる。用いる緩衝液としては、例えば、リン酸緩衝液、クエン酸緩衝液、クエン酸リン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、酒石酸緩衝液又はトリス緩衝液が挙げられるが、ｐＨ７．０～８．０の緩衝液が好ましい。

[0241] カップリング反応に用いる緩衝液の濃度は、１０ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0242] カップリング反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性

溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、水又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、水又はそれらの混合溶媒が好ましい。

[0243] カップリング反応の反応温度は、－４０℃～２００℃が好ましく、－２０℃～１５０℃がより好ましい。

[0244] カップリング反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、３０分間～３０時間が好ましい。

[0245] カップリング反応に用いるカルボン酸誘導体（ＸＩＶ）の反応開始時の濃度は、１ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0246] 縮合反応に用いる縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド若しくは塩酸１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド等のカルボジイミド、クロロギ酸エチル、オキサリルクロライド、ヘキサフルオロリン酸２－（７－アザ－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、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、１Ｈ－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又は２－メチル－６－ニトロ安息香酸無水物が挙げられるが、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド若しくは塩酸１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド等のカルボジイミド又はヘキサフルオロリン酸２－（７－アザ－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が好ましい。

[0247] 縮合反応に用いる縮合剤の量は、カルボン酸誘導体（ＸＩＶ）に対して０

．１～１００当量が好ましく、０．３～３０当量がより好ましい。

[0248] 縮合反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒又はＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好ましい。

[0249] 縮合反応は、所望により塩基を用いてもよい。用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン若しくはピリジン等の有機塩基又はそれらの混合物が挙げられるが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン若しくはピリジン等の有機塩基又はそれらの混合物が好ましい。

[0250] 縮合反応に用いる塩基の量は、カルボン酸誘導体（ＸＩＶ）に対して０．５～２０当量が好ましく、１～５当量がより好ましい。

[0251] 縮合反応の反応温度は、－４０℃～２００℃が好ましく、－２０℃～１５０℃がより好ましい。

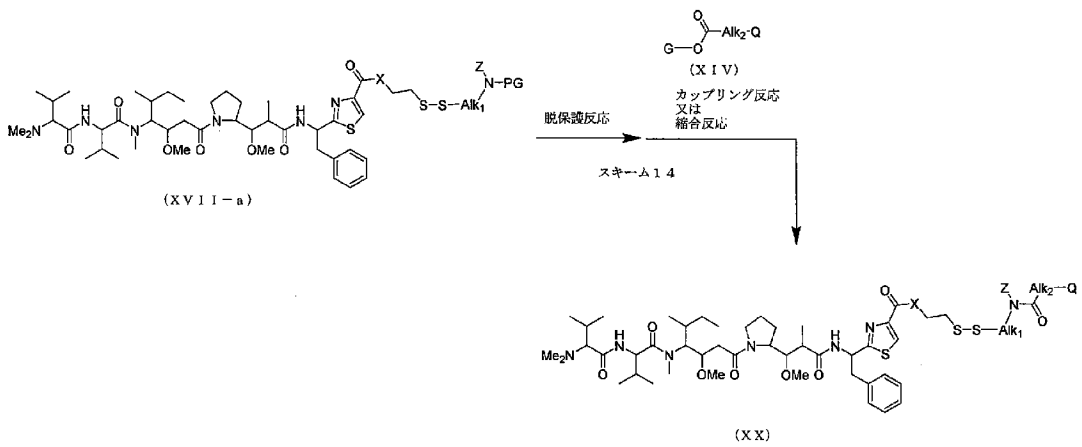
[0252] 縮合反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、３０分間～３０時間が好ましい。

[0253] 縮合反応に用いるカルボン酸誘導体（ＸＩＶ）の反応開始時の濃度は、１ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0254] ペプチド誘導体（Ｉ）のプロドラッグ（ＸＸ）は、例えば、スキーム１４

に示すように、ジスルフィド誘導体（ＸＶＩＩ－ａ）の脱保護反応とそれに続く、カルボン酸誘導体（ＸＩＶ）との、塩基性から中性条件下でのカップリング反応（Ｇが、スクシンイミジル基又はｐ－ニトロフェニル基の場合）又は縮合反応（Ｇが、水素原子の場合）により得ることができる。

[化17]



［式中、各記号は、上記定義に同じである。］

[0255] 保護基の脱保護は、保護基の種類によって異なるが、公知の方法（例えば、Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．，「Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ社）又はそれに準ずる方法に従って行うことができる。

[0256] カップリング反応又は縮合反応に用いるカルボン酸誘導体（ＸＩＶ）の量は、ジスルフィド誘導体（ＸＶＩＩ－ａ）に対して０．５～１０当量が好ましく、０．５～４当量がより好ましい。

[0257] カップリング反応のｐＨは、塩基によって調整できる。用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン若しくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウム若しくは水素化カルシウム等の水素化金属化合物、メチルリチウム若しくはブチルリチウム等のアルキルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラジド若しくはリチウムジイソプロピルアミド等のリチウ

ムアミド又はそれらの混合物が挙げられるが、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基又はトリエチルアミン若しくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が好ましい。

[0258] カップリング反応に用いる塩基の量は、ジスルフィド誘導体（ＸＶＩＩ－ａ）に対して０．００１～１０当量が好ましく、０．００１～４当量がより好ましい。

[0259] カップリング反応のｐＨは、緩衝液によっても調整できる。用いる緩衝液としては、例えば、リン酸緩衝液、クエン酸緩衝液、クエン酸リン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、酒石酸緩衝液又はトリス緩衝液が挙げられるが、ｐＨ７．０～８．０の緩衝液が好ましい。

[0260] カップリング反応に用いる緩衝液の濃度は、１０ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0261] カップリング反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、水又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、水又はそれらの混合溶媒が好ましい。

[0262] カップリング反応の反応温度は、－４０℃～２００℃が好ましく、－２０℃～１５０℃がより好ましい。

[0263] カップリング反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、３０分間～３０時間が好ましい。

[0264] カップリング反応に用いるカルボン酸誘導体（ＸＩＶ）の反応開始時の濃度は、１ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0265] 縮合反応に用いる縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド若しくは塩酸１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド等のカルボジイミド、クロロギ酸エチル、オキサリルクロライド、ヘキサフルオロリン酸２－（７－アザ－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、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、１Ｈ－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又は２－メチル－６－ニトロ安息香酸無水物が挙げられるが、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド若しくは塩酸１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド等のカルボジイミド又はヘキサフルオロリン酸２－（７－アザ－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が好ましい。

[0266] 縮合反応に用いる縮合剤の量は、カルボン酸誘導体（ＸＩＶ）に対して０．１～１００当量が好ましく、０．３～３０当量がより好ましい。

[0267] 縮合反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒又はＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン

若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好ましい。

[0268] 縮合反応は、所望により塩基を用いてもよい。用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン若しくはピリジン等の有機塩基又はそれらの混合物が挙げられるが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン若しくはピリジン等の有機塩基又はそれらの混合物が好ましい。

[0269] 縮合反応に用いる塩基の量は、カルボン酸誘導体（ＸＩＶ）に対して０．５～２０当量が好ましく、１～５当量がより好ましい。

[0270] 縮合反応の反応温度は、－４０℃～２００℃が好ましく、－２０℃～１５０℃がより好ましい。

[0271] 縮合反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、３０分間～３０時間が好ましい。

[0272] 縮合反応に用いるカルボン酸誘導体（ＸＩＶ）の反応開始時の濃度は、１ｍｍｏｌ／Ｌ～１ｍｏｌ／Ｌが好ましい。

[0273] また、本発明の複合体は、ペプチド誘導体（Ｉ）と、ターゲッティングリガンド又はポリマーと、を含有することを特徴としている。

[0274] 「ターゲッティングリガンド」とは、ペプチド誘導体（Ｉ）を含む生理活性化合物を特定の細胞へと輸送するための物質のことであり、例えば、抗原結合性タンパク質、サイトカイン又は低分子リガンドが挙げられる。

[0275] 「抗原結合性タンパク質」とは、細胞表面に存在する特定のタンパク質に結合する性質を有するタンパク質のことであり、例えば、免疫グロブリン分子、単鎖抗体、ｓｃＦｖ、Ｆａｂフラグメント、Ｆ（ａｂ’）フラグメント、Ｄｉａｂｏｄｙ、Ｔｒｉｂｏｄｙ、Ａｆｆｉｂｏｄｙ、Ａｆｆｉｌｉｎ、Ａｎｔｉｃａｌｉｎｓ、Ａｔｒｉｍｅｒ、Ａｖｉｍｅｒ、Ｂｉｃｙｃｌｉｅ ｐｅｐｔｉｄｅ、Ｃｙｓ－ｋｎｏｔ、ＤＡＲＰｉｎ、ＦＮ３、Ｆｙｎｏｍｅｒ、Ｋｕｎｉｔｚ ｄｏｍａｉｎ又はＯＢｏｄｙが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

[0276] 「サイトカイン」とは、インターロイキン、ケモカイン、インターフェロン、細胞増殖因子、細胞傷害因子又はそれらの改変タンパク質等のことであり、例えば、インターロイキン－２、インターロイキン－２融合タンパク質、インターロイキン－３、インターロイキン－４，インターロイキン－６、インターロイキン－８，インターロイキン－１２、インターロイキン－１７、ＣＣＬ１から２８、ＣＸＣＬ１から１７、ＸＣＬ１、ＸＣＬ２、ＣＸ３ＣＬ１インターフェロンα、インターフェロンβ、インターフェロンγ、インターフェロンω、インターフェロンτ、コンセンサスインターフェロン、顆粒求コロニー刺激因子（ＧＣＳＦ）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭＣＳＦ）、ＣＤ－４０リガンド、黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨＲＨ）、インスリン様成長因子（ＩＧＦ）、マクロファージコロニー刺激因子（Ｍ－ＣＳＦ）、神経成長因子（ＮＧＦ）、血小板誘導成長因子、組織成長因子、形質転換成長因子－１、血管内皮細胞増殖因子、白血病阻害因子、ケラチノサイト成長因子（ＫＧＦ）、グリア成長因子（ＧＧＦ）、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）、単球化学誘引タンパク質－１又は内皮細胞増殖因子が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

[0277] 「低分子リガンド」とは、細胞表面に存在する特定のタンパク質に結合する性質を有する分子量が１０００未満の有機化合物又はペプチド誘導体のことであり、例えば、ビオチン、葉酸、インテグリン阻害薬、ｃＲＧＤ、ＲＧＤ、ＰＳＭＡ阻害剤又はＶＥＧＦ阻害剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

[0278] 「ポリマー」とは、一定の繰返し構造で構成された数平均分子量が１０００～１０００００の高分子有機化合物のことであり、例えば、ポリエチレングリコール、ポリグルタミン酸、ポリアミノ酸又は多糖類が挙げられ、ポリエチレングリコール又はポリグルタミン酸であることが好ましく、数平均分子量が２００００～１００００であるポリエチレングリコール又は数平均分子量が２００００～１００００であるポリグルタミン酸がより好ましい。

[0279] 上記の抗原結合性タンパク質、サイトカイン及びペプチド誘導体は、例えば、それらの化学合成体、それらの組換え体、それらの天然物、それらのグリコシル化された又は非グリコシル化された形態、それらに非天然アミノ酸が導入された形態、それらに酸化若しくは還元等の化学反応又は酵素反応により官能基（例えば、アルデヒド基又はスルフヒドリル基）が導入された形態及びそれらの生物活性断片も包含する。

[0280] 「非天然アミノ酸」とは、天然に存在し、タンパク質を構成するアミノ酸（天然アミノ酸）には含まれないアミノ酸であって、天然に存在するか又は化学合成によって製造されたアミノ酸、すなわち、天然に存在し、タンパク質を構成しないアミノ酸、天然アミノ酸を化学修飾したアミノ酸又は天然アミノ酸には含まれないアミノ酸であって、化学合成によって製造されたアミノ酸等を意味する。具体例としては、Ｄ－アミノ酸、シトルリン、オルニチン、（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－メチル－３Ｈ－ジアジリン－３－イル）プロパン酸（（Ｓ）－２－ａｍｉｎｏ－３－（３－ｍｅｔｈｙｌ－３Ｈ－ｄｉａｚｉｒｉｎ－３－ｙｌ）ｐｒｏｐａｎｏｉｃ　ａｃｉｄ、フォト－Ｌ－ロイシンとも言う）、（Ｓ）－２－アミノ－４－（３－メチル－３Ｈ－ジアジリン－３－イル）ブタン酸（（Ｓ）－２－ａｍｉｎｏ－４－（３－ｍｅｔｈｙｌ－３Ｈ－ｄｉａｚｉｒｉｎ－３－ｙｌ）ｂｕｔａｎｏｉｃ　ａｃｉｄ、フォト－Ｌ－メチオニンとも言う）、（Ｓ）－３－（４－アセチルフェニル）－２－アミノプロパン酸（（Ｓ）－３－（４－ａｃｅｔｙｌｐｈｅｎｙｌ）－２－ａｍｉｎｏｐｒｏｐａｎｏｉｃ　ａｃｉｄ、４－アセチル－Ｌ－フェニルアラニンとも言う）又は（Ｓ）－２－アミノ－３－（４－アジドフェニル）プロパン酸（（Ｓ）－２－ａｍｉｎｏ－３－（４－ａｚｉｄｏｐｈｅｎｙｌ）ｐｒｏｐａｎｏｉｃ　ａｃｉｄ、４－アジド－Ｌ－フェニルアラニンとも言う）が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

[0281] 上記の低分子リガンドは、適宜、その類似物、その誘導体、そのアゴニスト、そのアンタゴニスト、その阻害物質、その異性体等も包含する。

[0282] 「複合体」とは、ペプチド誘導体（Ｉ）若しくはそのプロドラッグと、上

記ターゲッティングリガンドと、を含む物質、ペプチド誘導体（Ｉ）若しくはそのプロドラッグと、上記ポリマーと、を含む物質、又は、ペプチド誘導体（Ｉ）若しくはそのプロドラッグと、上記ターゲッティングリガンド及び上記ポリマーと、を含む物質（以下、総称してペプチド誘導体（Ｉ）を含む複合体）のことであり、それぞれが直接結合しているか又は他の物質（以下、リンカー）を介して間接的に結合している。

[0283] ペプチド誘導体（Ｉ）を含む複合体としては、例えば、ペプチド誘導体（Ｉ）若しくはそのプロドラッグと免疫グロブリン分子とが直接結合しているか又はリンカーを介して間接的に結合している抗体医薬複合体が挙げられる。

[0284] また、ペプチド誘導体（Ｉ）を含む複合体としては、例えば、ペプチド誘導体（Ｉ）若しくはそのプロドラッグと低分子リガンドとが直接結合しているか又はリンカーを介して間接的に結合している低分子医薬複合体が挙げられる。

[0285] また、ペプチド誘導体（Ｉ）を含む複合体としては、例えば、ペプチド誘導体（Ｉ）若しくはそのプロドラッグと上記ポリマーとが直接結合しているか又はリンカーを介して間接的に結合しているポリマー医薬複合体が挙げられる。

[0286] また、ペプチド誘導体（Ｉ）を含む複合体としては、例えば、ペプチド誘導体（Ｉ）若しくはそのプロドラッグに、それぞれが独立して、上記ポリマーと上記ターゲッティングリガンドとが直接結合しているか又はリンカーを介して間接的に結合している物質が挙げられる。

[0287] また、ペプチド誘導体（Ｉ）を含む複合体としては、例えば、上記ポリマーに、それぞれが独立して、ペプチド誘導体（Ｉ）若しくはそのプロドラッグと上記ターゲッティングリガンドとが直接結合しているか又はリンカーを介して間接的に結合している物質が挙げられる。

[0288] また、ペプチド誘導体（Ｉ）を含む複合体としては、例えば、上記ターゲッティングリガンドに、それぞれが独立して、ペプチド誘導体（Ｉ）若しく

はそのプロドラッグと上記ポリマーとが直接結合しているか又はリンカーを介して間接的に結合している物質が挙げられる。

[0289] 「ペプチド誘導体（Ｉ）を含む」とは、ペプチド誘導体（Ｉ）又はそのプロドラッグが、公知の方法（例えば、Ｅｌｌｅｎ Ｍ. Ｓｌｅｔｔｅｎら、Ａｎｇｅｗａｎｔｅ Ｃｈｉｍｉｅ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｅｄｉｔｉｏｎ、２００９年、第４８巻、ｐ．６９７４－６９９８、Ｇｒｅｇ Ｔ．Ｈｅｒｍａｎｓｏｎ．，「Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅ」、Ｅｌｓｅｖｉｅｒ社、Ｘｉ Ｃｈｅｍら、Ｏｒｇａｎｉｃ ＆ Ｂｉｏｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、２０１６年、第１４巻、ｐ．５４１７－５４３９）又はそれに準ずる方法によって、上記ターゲッティングリガンド及び／又は上記ポリマーと共有結合によって直接結合しているか又はリンカーを介して間接的に結合していることを意味する。当該共有結合の具体例としては、例えば、マレイミド基へのスルフヒドリル基の付加による結合、ジスルフィド結合、アミノ基若しくはヒドロキシ基とカルボキシル基との縮合による結合、アルキン基とアジド基のクリック反応による結合、アミノオキシ基とカルボニル基の縮合による結合又はジアゾ基とフェノール基のエン型反応による結合が挙げられ、マレイミド基へのスルフヒドリル基の付加による結合、ジスルフィド結合、アミノ基若しくはヒドロキシ基とカルボキシル基との縮合による結合又はアミノオキシ基とカルボニル基の縮合による結合が好ましいが、これらに限定されるものではない。

[0290] 「リンカー」とは、ペプチド誘導体（Ｉ）又はそのプロドラッグ、上記ターゲッティングリガンド及び上記ポリマーと官能基（例えば、マレイミド基、カルボキシル基、活性化されたカルボキシル基、カルボニル基、アミノオキシ基、ヒドラジド基、ジアゾ基、アルキン基又はヒドロキシ基）を有する化合物との反応によって得られた構造のことを意味する。それらの官能基を有する化合物としては、例えば、Ｎ－スクシンイミジル４－（マレイミドメチル）シクロヘキサンカルボキシレート（ＳＭＣＣ）、スルホスクシイミジル－４－（Ｎ－マレイミドメチル）－シクロヘキサン－１－カルボキシレー

ト（Ｓｕｌｆｏ－ＳＭＣＣ）、Ｎ－スクシンイミジル－４－（Ｎ－マレイミドメチル）－シクロヘキサン－１－カルボキシ－（６－アミドカプロエート）（ＬＣ－ＳＭＣＣ）、κ－マレイミドウンデカン酸Ｎ－スクシンイミジルエステル（ＫＭＵＡ）、γ－マレイミド酪酸Ｎ－スクシンイミジルエステル（ＧＭＢＳ）、ε－マレイミドカプロン酸Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル（ＥＭＣＳ）、ｍ－マレイミドベンゾイル－Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル（ＭＢＳ）、Ｎ－（α－マレイミドアセトキシ）－スクシンイミドエステル（ＡＭＡＳ）、スクシンイミジル－６－（β－マレイミドプロピオンアミド）ヘキサノエート（ＳＭＰＨ）、Ｎ－スクシンイミジル４－（ｐ－マレイミドフェニル）－ブチレート（ＳＭＰＢ）、およびＮ－（ｐ－マレイミドフェニル）イソシアネート（ＰＭＰＩ）、Ｎ－スクシンイミジル４（２－ピリジルチオ）ペンタノエート（ＳＰＰ）、Ｎ－スクシンイミジル（４－イオドーアセチル）アミノ安息香酸エステル（ＳＩＡＢ）、６－マレイミドカプロイル（ＭＣ）、マレイミドプロパノイル（ＭＰ）、ｐ－アミノベンジルオキシカルボンイル（ＰＡＢ）及びＮ－スクシンイミジル４（２－ピリジルチオ）ブタノエート（ＳＰＤＢ）が挙げられるが、これらに限定されるものではない。また、上記に挙げたリンカーをそれぞれ適時組み合わせて使用してもよい。

[0291] 「細胞表面に存在する特定のタンパク質」とは、がん、自己免疫疾患又は感染症において、細胞表面での発現が増加するタンパク質のことであり、例えば、ＣＤ１９、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ５６、ＣＤ６６ｅ、ＣＤ７０、ＣＤ７４、ＣＤ７９ｂ、ＤＬＬ－３、ＰＳＭＡ、ＧＰＮＭＢ、Ｈｅｒ２、ＣＡ６、ＣＡ９、Ｍｅｓｏｔｈｅｌｉｎ、Ｎｅｃｔｉｎ－４、ＳＬＣ４４Ａ４、Ｃｒｉｐｔｏ、葉酸受容体、ＳＴＥＡＰ－１、ＭＵＣ１６、ＮａＰｉ２ｂ、ＧＣＣ、ＥＧＦＲｖｉｉｉ、５Ｔ４、ＴＲＯＰ－２、ＬＩＶ－１、ＳＬＩＴＲＫ６、Ｔｉｓｓｕｅ　Ｆａｃｔｏｒ、Ｇｕａｎｙｌｙｌ　Ｃｙｃｌａｓｅ　Ｃ、ＣＥＡＣＡＭ５、インテグリン受容体、インターロイキン受容体、ＰＳＭＡ、ケモカイン受容体、インターフェロン受容

体、細胞増殖因子受容体又は細胞傷害因子受容体が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

[0292] ペプチド誘導体（Ｉ）を含む複合体の薬理学的に許容される塩としては、例えば、上記のペプチド誘導体（Ｉ）の薬理学的に許容される塩と同様の塩が挙げられる。

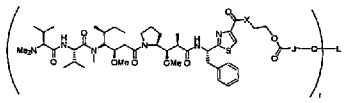
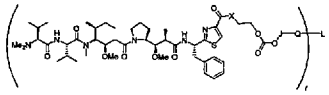
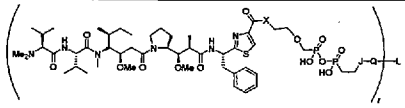
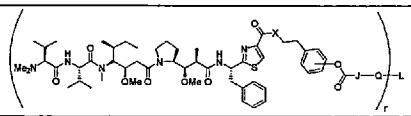
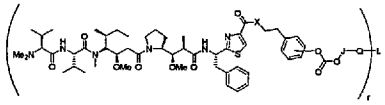
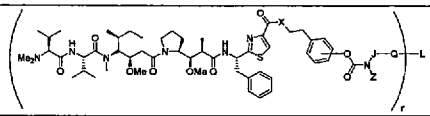
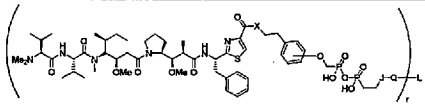
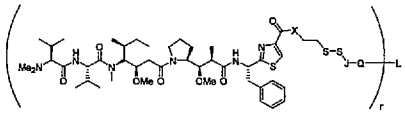
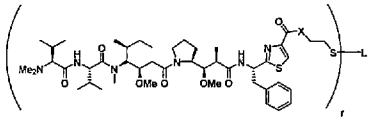
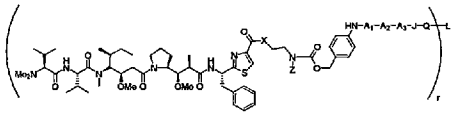
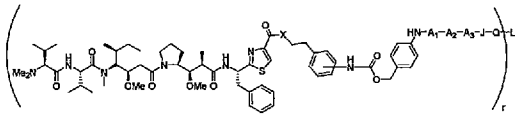
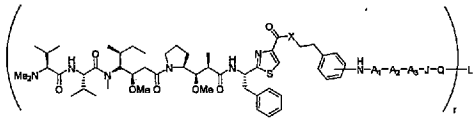
[0293] ペプチド誘導体（Ｉ）を含む複合体又はその薬理学的に許容される塩は、無水物であってもよいし、水和物等の溶媒和物を形成していても構わない。ここで溶媒和物としては、薬理学的に許容される溶媒和物が好ましい。薬理学的に許容される溶媒和物は、水和物又は非水和物のいずれであっても構わないが、水和物が好ましい。溶媒和物を構成する溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール若しくはｎ－プロパノール等のアルコール系溶媒、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド又は水が挙げられる。

[0294] ペプチド誘導体（Ｉ）を含む複合体の具体例を表４に示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0295]

[表4]

【表４】

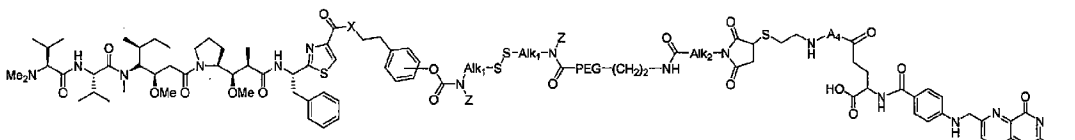
番号	構造式
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
１０	
１１	
１２	

[0296] 表４に記載される化合物は、その薬理学的に許容される塩も包含する。

[0297] 表４中、ｒは、１～５０の整数を表し、Ｌは、ターゲッティングリガンド、ポリマー、又は、ポリマー及びターゲッティングリガンドを表し、それ以外の記号は上記定義に同じである。

[0298] 表４中の番号６に記載の複合体の好ましい例を以下の一般式（ＸＸＩ）で示すが、本発明はこれに限定されるものではない。

[化18]



(XXI)

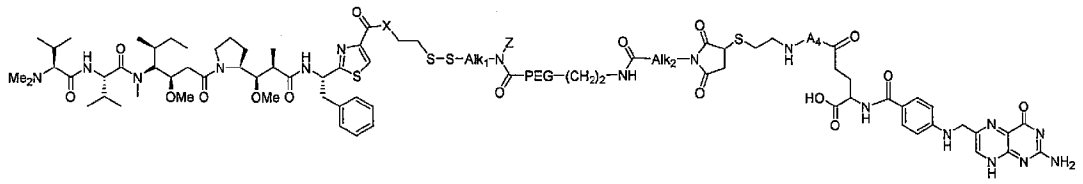
［式中、A_4はアミノ酸を表し、それ以外の記号は上記定義に同じである。］

[0299] A_4は、左側（アミノ基と結合する側）がカルボニル末端であり、右側（カルボニル基と結合する側）がアミノ末端である。また、A_4がＬｙｓ，ＧｌｕおよびＡｓｐである場合は、側鎖のアミノ基やカルボキシル基から結合していてもよい。

[0300] 上記の一般式（ＸＸＩ）で示される複合体は、Ｘが、ＮＲであり、Alk_1が、－（CH_2）$_2$－であり、ＰＥＧが、－（CH_2CH_2O）$_{12}$－であり、A_4が、主鎖で結合したＧｌｕであることがより好ましく、Ｘが、ＮＲであり、Ｒ及びＺが、メチル基であり、Alk_1及びAlk_2が、－（CH_2）$_2$－であり、ＰＥＧが、－（CH_2CH_2O）$_{12}$－であり、A_4が、主鎖で結合したＧｌｕであることがさらに好ましい。

[0301] 表４中の番号８に記載の複合体の好ましい例を以下の一般式（ＸＸＩＩ）で示すが、本発明はこれに限定されるものではない。

[化19]



(XXII)

［式中、各記号は上記定義に同じである。］

[0302] 上記の一般式（ＸＸＩＩ）で示される複合体は、Ｘが、Ｎ（Ｍｅ）であり、$Ａｌｋ_{1}$が、－（$ＣＨ_{2}$）$_{2}$－であり、ＰＥＧが、－（$ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}Ｏ$）$_{12}$－であり、$Ａ_{4}$が、主鎖で結合したＧｌｕであることがより好ましく、Ｘが、Ｎ（Ｍｅ）であり、Ｚが、メチル基であり、$Ａｌｋ_{1}$及び$Ａｌｋ_{2}$が、－（$ＣＨ_{2}$）$_{2}$－であり、ＰＥＧが、－（$ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}Ｏ$）$_{12}$－であり、$Ａ_{4}$が、主鎖で結合したＧｌｕであることがより好ましい。

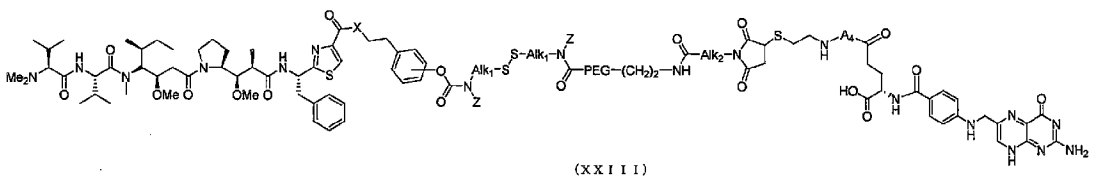
[0303] ペプチド誘導体（Ｉ）を含む複合体は、その基本骨格や置換基の種類に由来する特徴に基づいた適切な方法で製造することができる。なお、これらの化合物の製造に使用する出発物質と試薬は一般に購入することができるか又は公知の方法若しくはそれに準ずる方法で製造することができる。

[0304] ペプチド誘導体（Ｉ）を含む複合体並びにその製造に使用する中間体及び出発物質は、公知の手段によって単離精製することができる。単離精製のための公知の手段としては、例えば、溶媒抽出、再結晶又はクロマトグラフィーが挙げられる。

[0305] ペプチド誘導体（Ｉ）を含む複合体が、光学異性体又は立体異性体を含有する場合には、公知の方法により、それぞれの異性体を単一化合物として得ることができる。公知の方法としては、例えば、結晶化、酵素分割又はキラルクロマトグラフィーが挙げられる。

[0306] 上記の一般式（ＸＸＩ）で示される複合体の立体配置は、以下の式（ＸＸＩＩＩ）であることが好ましい。

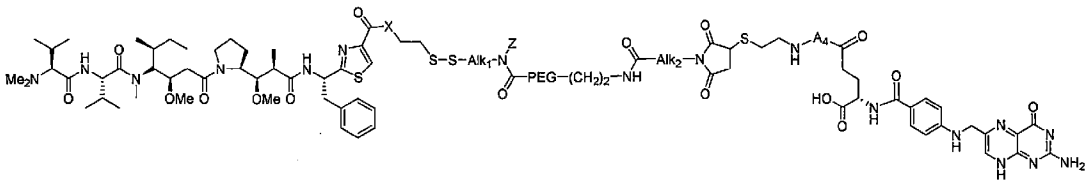
[化20]



(XXIII)

[0307] 上記の一般式（ＸＸＩＩ）で示される複合体の立体配置は、以下の式（ＸＸＩＶ）であることが好ましい。

[化21]



(XXIV)

[0308] 以下に記載する製造方法において、原料化合物がヒドロキシ基、アミノ基、スルフヒドリル基又はカルボキシル基を有する場合、これらの基に保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を脱保護することにより目的化合物を得ることができる。

[0309] ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、トリチル基、テトラヒドロピラニル基、炭素数７～１０のアラルキル基（例えば、ベンジル基）又は置換シリル基（例えば、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基又はｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基）が挙げられる。

[0310] アミノ基の保護基としては、例えば、炭素数２～６のアルキルカルボニル基（例えば、アセチル基）、ベンゾイル基、炭素数２～８のアルキルオキシカルボニル基（例えば、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基）、炭素数７～１０のアラルキル基（例えば、ベンジル基）又はフタロイル基が挙げられる。

[0311] スルフヒドリル基の保護基としては、例えば、トリチル基、２－メルカプトピリジル基又は２－メルカプト－５－ニトロピリジル基が挙げられる。

[0312] カルボキシル基の保護基としては、例えば、炭素数１～６のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基又はｔｅｒｔ－ブチル基）又は炭素数７～１０アラルキル基（例えば、ベンジル基）が挙げられる。

[0313] 保護基の脱保護は、保護基の種類によって異なるが、公知の方法（例えば、Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．，「Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ　Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ社）又はそれに準ずる方法に従って行うことができる。

[0314] ペプチド誘導体（Ｉ）を含む複合体は、ペプチド誘導体（Ｉ）若しくはそのプロドラッグ又はそれらの塩と、上記のターゲッティングリガンド及び／若しくは上記のポリマー又はそれらの塩と、を公知の方法（例えば、Ｅｌｌｅｎ Ｍ. Ｓｌｅｔｔｅｎら、Ａｎｇｅｗａｎｔｅ Ｃｈｉｍｉｅ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｅｄｉｔｉｏｎ、２００９年、第４８巻、ｐ．６９７４－６９９８、Ｇｒｅｇ Ｔ．Ｈｅｒｍａｎｓｏｎ．，「Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅ」、Ｅｌｓｅｖｉｅｒ社、Ｘｉ Ｃｈｅｍら、Ｏｒｇａｎｉｃ ＆ Ｂｉｏｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、２０１６年、第１４巻、ｐ．５４１７－５４３９）又はそれに準ずる方法で、直接的に又はリンカーを介して間接的に複合化することにより得ることができる。

[0315] ペプチド誘導体（Ｉ）を含む複合体は、同位元素で標識されていてもよく、標識される同位元素としては、例えば、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ及び／又は^{125}Ｉが挙げられる。

[0316] 上記の複合化に用いる、ペプチド誘導体（Ｉ）若しくはそのプロドラッグ、上記ターゲッティングリガンド又は上記ポリマーの塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩若しくはリン酸塩等の無機酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、グルコン酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、グルタル酸塩、マンデル酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩若しくはケイ皮酸塩等の有機酸塩、トリエチルアミン塩、ジイソプロピルエチルアミン塩、エタノールアミン塩、モルホリン塩、ピペリジン塩若しくはジシクロヘキシルアミン塩等の有機塩基との塩、アルギニン若しくはリジン等の塩基性アミノ酸との塩又はリチウム塩、カルシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、アンモニウム塩、アルミニウム塩若しくは亜鉛塩等の無機塩基との塩が挙げられる。

[0317] ペプチド誘導体（Ｉ）若しくはそのプロドラッグ、上記ターゲッティングリガンド又は上記ポリマーの塩は、無水物であってもよいし、水和物等の溶媒和物を形成していても構わない。溶媒和物を構成する溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール若しくはｎ－プロパノール等のアルコール系溶媒、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド又は水等が挙げられる。

[0318] また、本発明の細胞毒性剤は、ペプチド誘導体（Ｉ）若しくはその薬理学的に許容される塩、又は、ペプチド誘導体（Ｉ）を含む複合体若しくはその薬理学的に許容される塩、を有効成分として含有することを特徴としている。

[0319] 「細胞毒性剤」とは、細胞機能を障害する若しくは細胞増殖を阻害することによって細胞死を引き起こす化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物を意味する。

[0320] また、「細胞毒性剤」には、細胞機能を障害する若しくは細胞増殖を阻害することによって細胞死を引き起こす化合物又はそのプロドラッグと、上記のターゲッティングリガンド又は上記のポリマーと、を含む複合体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物も含まれる。

[0321] ペプチド誘導体（Ｉ）若しくはその薬理学的に許容される塩、又は、ペプチド誘導体（Ｉ）を含む複合体若しくはその薬理学的に許容される塩は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、サル、ウシ、ヒツジ又はヒト）、特にヒトに対して投与した場合に、有用な細胞毒性剤として用いることができる。

[0322] ペプチド誘導体（Ｉ）若しくはその薬理学的に許容される塩、又は、ペプチド誘導体（Ｉ）を含む複合体若しくはその薬理学的に許容される塩は、そのままあるいは薬理学的に許容される担体を配合し、細胞毒性剤として上記の哺乳動物に経口的又は非経口的に投与することができる。

[0323] 「非経口的な投与」としては、例えば、注射投与、経鼻投与、経肺投与、経皮投与、舌下投与又は直腸投与が挙げられ、注射投与が好ましい。

[0324] 「注射投与」とは、注射又は点滴によって細胞毒性剤を全身又は局部的に投与することであり、投与する部位としては、例えば、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下が挙げられる。

[0325] ペプチド誘導体（Ｉ）若しくはその薬理学的に許容される塩、又は、ペプチド誘導体（Ｉ）を含む複合体若しくはその薬理学的に許容される塩、を有効成分とする細胞毒性剤は、製剤技術分野で一般的に用いられている公知の方法（例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ，ｌａｔｅｓｔ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｍａｒｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，Ｕ．Ｓ．Ａ）により製造することができる。また、本発明の細胞毒性剤は、必要に応じて、製剤分野において通常用いられている賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤、着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤、緩衝剤、等張化剤、流動性促進剤等の添加剤を適宜、適量含有させることができる。薬理学的に許容される担体としては、これらの添加剤が挙げられる。

[0326] ペプチド誘導体（Ｉ）若しくはその薬理学的に許容される塩、又は、ペプチド誘導体（Ｉ）を含む複合体若しくはその薬理学的に許容される塩、を有効成分とする細胞毒性剤は、当該作用メカニズムに基づき病態の改善又は症状の寛解が期待できる疾患、例えば、がん、自己免疫疾患又は感染症に対する治療薬として利用できる。

[0327] 「がん」とは、制御されない異常な増殖を行なう細胞集団によって引き起こされる疾患であり、例えば、咽頭癌、喉頭癌、舌癌、非小細胞肺癌、乳癌、食道癌、胃癌、大腸癌、子宮癌、子宮内膜癌、卵巣癌、肝臓癌、膵臓癌、胆嚢癌、胆管癌、腎臓癌、腎盂尿管癌、膀胱癌、前立腺癌、悪性黒色腫、甲状腺癌、神経骨肉腫、軟骨肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、繊維肉腫、神経膠腫、白血病や悪性リンパ腫、神経芽細胞種、骨髄腫又は脳腫瘍が挙げられる。

[0328] 「自己免疫疾患」とは、生体内の物質又は細胞に対する異常な免疫応答に

よって引き起こされる疾患であり、例えば、活動性慢性肝炎、アディソン病、強直性脊椎炎、抗リン脂質症候群、関節炎、アトピー性アレルギー、ベーチェット病、心筋症、セリアック病、コーガン症候群、寒冷凝血素症、クローン病、クッシング症候群、皮膚筋炎、円板状エリテマトーデス、紅斑、線維筋痛、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、移植片対宿主病、グレーブス病、ギラン-バレー症候群、橋本病、特発性副腎萎縮、特発性肺線維症、ＩｇＡ腎症、炎症性腸疾患、インスリン依存性糖尿病、若年性関節炎、Ｌａｍｂｅｒｔ－Ｅａｔｏｎ筋無力症候群、扁平苔癬、ルポイド肝炎、狼瘡、リンパ球減少症、メニエール病、混合結合組織病、多発性硬化症、重症筋無力症、悪性貧血、多内分泌腺機能低下症候群、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、レイノー現象、ライター症候群、関節リウマチ、シュミット症候群、強皮症、シェーグレン症候群、スティフマン症候群、交感性眼炎、全身性エリテマトーデス、高安動脈炎、側頭動脈炎、甲状腺亢進、Ｂ型インスリン抵抗性、Ｉ型糖尿病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、白斑又はウェゲナー肉芽腫症が挙げられる。

[0329] 「感染症」とは、細菌、真菌、病原性原虫、酵母又はウィルス等による感染によって引き起こされる疾患であり、その原因としては、例えば、ブドウ球菌、レンサ球菌、腸球菌、コリネバクテリウム、バシラス、リステリア、ペプトコッカス、ペプトストレプトコッカス、クロストリジウム、ユーバクテリウム、プロピオニバクテリウム、乳酸桿菌、ナイセリア、ブランハメラ、ヘモフィルス、ボルデテラ、大腸菌、シトロバクター、サルモネラ、赤痢菌、クレブシエラ菌、エンテロバクター、セラチア、ハフニア、プロテウス、モルガネラ、プロビデンシア、エルシニア、キャンピロバクター、ビブリオ、エロモナス、シュードモナス、キサントモナス、アシネトバクター、フラボバクテリウム、ブルセラ、レジオネラ、ベイロネラ、バクテロイデス、フゾバクテリウム、マイコプラズマ、リケッチア、クラミジア、アスペルギルス、ワリプトコッカス、カンジダ、ムコール、スポロトリクム、皮膚糸状菌、マラリア原虫、赤痢アメーバ、膣トリコモナス、ニューモチスカリニ、

エキノコックス、肺炎双球菌、インフルエンザ菌、結核菌、破傷風菌、アデノウィルス、ヘルペスウィルス、パピローマウィルス、エイズウィルス、フィロウィルス、日本脳炎ウィルス、狂犬病ウィルス、ポリオウィルス、ライノウィルス、インフルエンザウィルス、Ｂ型肝炎ウィルス又はＣ型肝炎ウィルスが挙げられる。

[0330] ペプチド誘導体（Ｉ）若しくはその薬理学的に許容される塩、又は、ペプチド誘導体（Ｉ）を含む複合体若しくはその薬理学的に許容される塩が細胞毒性を有することは、ｉｎ ｖｉｔｒｏ試験を用いて評価することができる。ｉｎ ｖｉｔｒｏ試験としては、例えば、化合物処置後の死細胞数又は生存細胞数を測定する、トリパンブルー色素排除法、乳酸脱水素酵素（ＬＤＨ）活性法、［^{3}Ｈ］チミジン取り込み法、プロピジウムイオダイド核染色法、ＭＴＴ，ＭＴＳ及びＷＳＴ等の色素を用いる方法（Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌ ｉｎ Ｔｏｘｉｃｏｌｏｇｙ，２０００年，２．６．１－２．６．２７）又はＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏｗ（Ｐｒｏｍｅｇａ社製品）等を用いてＡＴＰ量を測定する方法等が挙げられるが、化合物処置後の生細胞数をＭＴＳ法を用いて測定し、その時の細胞毒性の値を５０％作用濃度（$ＥＣ_{50}$）によって求める方法が好ましい。また、ペプチド誘導体（Ｉ）を含む複合体又はその薬理学的に許容される塩の細胞毒性の評価においては、一定時間化合物を含んだ培地で細胞を処置した後に、化合物を含まない培地へと変更し、更に一定時間培養を行なった後の生細胞数を測定する方法が好ましい（Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ． ２０１４年，第２５巻， ｐ．５６０?５６８）。ｉｎ ｖｉｔｒｏ試験には、ヒト卵巣がん細胞ＳＫＯＶ－３細胞、ヒト肺胞基底上皮腺がん細胞Ａ５４９細胞、マウスリンパ球性白血球Ｌ１２１０細胞等が用いられる。

[0331] ペプチド誘導体（Ｉ）又はその薬理学的に許容される塩の細胞膜の透過性は、ｉｎ ｖｉｔｒｏ細胞膜透過性評価方法を用いて測定することができる。ｉｎ ｖｉｔｒｏ細胞膜透過性評価方法としては、例えば、Ｃａｃｏ－２やＭａｄｉｎ－Ｄａｒｂｙ ｃａｎｉｎｅ ｋｉｄｎｅｙ（ＭＤＣＫ）等の

単層細胞膜系を用いる方法やフィルターに脂質等を保持した人工脂質膜を用いるＰａｒａｌｌｅｌ　Ａｒｔｉｆｉｃｉａｌ　Ｍｅｍｂｒａｎｅ　Ｐｅｒｍｅａｔｉｏｎ　Ａｓｓａｙ（ＰＡＭＰＡ）（特開２００７－１１８００３）等が挙げられる。より具体的には、ペプチド誘導体（Ｉ）又はその薬理学的に許容される塩の細胞膜の透過性を評価する方法としては、例えば、Ｐｒｅ－ｃｏａｔｅｄ　ＰＡＭＰＡ　ＰｌａｔｅＳｙｓｔｅｍ（Ｃｏｒｎｉｎｇ）のＤｏｎｏｒ側からＡｃｃｅｐｔｏｒ側に透過した化合物量を定量し、計算により求める方法が挙げられる。透過した化合物量は、例えば、液体クロマトグラフ質量分析計（以下、ＬＣ／ＭＳ）、吸光度又は蛍光標識により定量する事ができる。

実施例

[0332] 以下、実施例及び参考例を用いて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

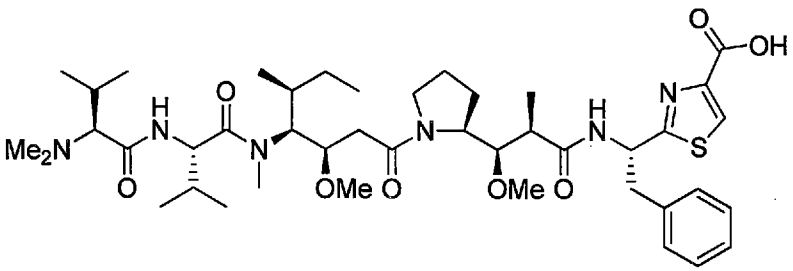
[0333] なお、実施例化合物の合成に使用される化合物で合成法の記載のないものについては、市販又は公知の方法若しくはそれに準ずる方法で合成した化合物を使用した。ＮＭＲデータ中に示される溶媒名は、測定に使用した溶媒を示す。また、４００ＭＨｚＮＭＲスペクトルは、ＪＮＭ－ＡＬ４００型核磁気共鳴装置（日本電子社製）又はＪＮＭ－ＥＣＳ４００型核磁気共鳴装置（日本電子社製）を用いて測定した。ケミカルシフトは、テトラメチルシランを基準として、δ（単位：ｐｐｍ）で表し、シグナルはそれぞれｓ（一重線）、ｄ（二重線）、ｔ（三重線）、ｑ（四重線）、ｍ（多重線）、ｂｒ（幅広）、ｄｄ（二重二重線）、ｄｔ（二重三重線）、ｄｄｄ（二重二重二重線）、ｄｑ（二重四重線）又はｔｔ（三重三重線）で表した。プロトンＮＭＲスペクトルで、ＯＨやＮＨプロトン等ブロードで確認できないものについてはデータに記載していない。分子量は、Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ　１２００　Ｓｅｒｉｅｓ、６１３０Ａ（アジレント・テクノロジー社製）（以下、ＬＣ／ＭＳ－１）又はＡｇｉｌｅｎｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ　１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　ＩＩ　Ｓｅｒｉｅｓ、６１３０Ｂ

（アジレント・テクノロジー社製）（以下、ＬＣ／ＭＳ－２）を用いて、エレクトロスプレーイオン化（以下、ＥＳＩ）法により測定した。精密質量分析（ＨＲＭＳ）は、ＮｅｘｅｒａＸ２、ＬＣＭＳ－ＩＴ－ＴＯＦ質量分析計（島津製作所製）を用いて、ＥＳＩにより行なった。保持時間（以下、t_R）は、高速液体クロマトグラフィー（以下、ＨＰＬＣ）により測定した。溶媒は全て市販のものを用いた。精製は、ＹＦＬＣ　Ｗ－ｐｒｅｐ２ＸＹ（山善社製）を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、ハイフラッシュカラム　シリカゲル（山善社製）を用い、アミンシリカゲルカラムクロマトグラフィーには、ハイフラッシュカラム　アミノ（山善社製）を用い、ＯＤＳカラムには、ハイフラッシュカラム　オクタデシルC_{18}スタンダード（山善社製）を用いた。ＬＣ／ＭＳ－１、ＬＣ／ＭＳ－２及びＨＰＬＣの分析条件並びにＯＤＳカラムによる精製条件は後段に記す。以下の実施例及び参考例の記載中、以下の略号を用いる。

Ｔｒｔ：トリフェニルメチル基；　Ｂｏｃ：ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基；　ＴＨＰ：テトラヒドロピラニル基。

[0334] （参考例１）２－（（Ｓ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）チアゾール－４－カルボン酸の合成：

[化22]



２－（（Ｓ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４

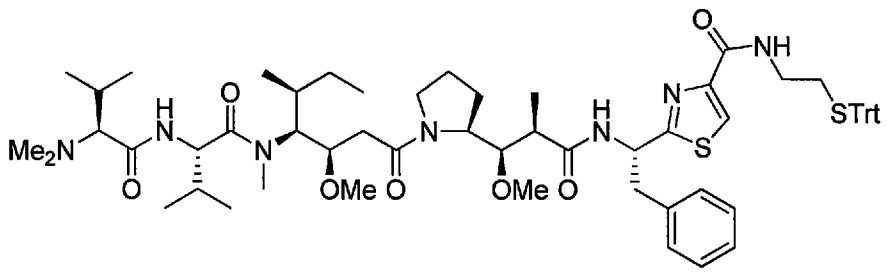
Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）チアゾール－４－カルボン酸エチル（１５ｍｇ，０．０１７ｍｍｏｌ）のエタノール（１．０ｍＬ）溶液に、１．０Ｎ水酸化ナトリウム（１９μＬ、０．０１９ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。得られた反応液に１．０Ｎ塩酸（１９μＬ）を加えた後、水で希釈してクロロホルムで３回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水後に、減圧下濃縮し、表題化合物（以下、参考例１の化合物）を白色固体（１４ｍｇ，収率９９％）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．９７（１Ｈ，ｓ），７．７０－７．４２（１Ｈ，ｍ），７．３０－７．１５（５Ｈ，ｍ），７．１３－７．０９（１Ｈ，ｍ），５．６２－５．５５（１Ｈ，ｍ），４．８７－４．６７（２Ｈ，ｍ），４．１１－３．１０（７Ｈ，ｍ），３．３２（３Ｈ×２，ｓ），３．０４（３Ｈ，ｓ），２．７０－２．２８（４Ｈ，ｍ），２．５３（６Ｈ，ｓ），２．１９－２．０６（２Ｈ，ｍ），１．９８－１．５５（４Ｈ，ｍ），１．４０－１．２０（１Ｈ，ｍ），１．１８－０．６９（２３Ｈ，ｍ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：８２９．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0335] （参考例２）２－（（Ｓ）－１－（（（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）－Ｎ－（２－（トリチルチオ）エチル）チアゾール－４－カルボキサミドの合成：

[化23]



参考例１の化合物（２５ｍｇ，０．０３０ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（以下、ＤＭＦ）溶液（０．５ｍＬ）にヘキサフルオロリン酸２－（７－アザ－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（以下、ＨＡＴＵ）（１７ｍｇ，０．０４５ｍｍｏｌ）と２－（トリチルチオ）エタンアミン（１５ｍｇ，０．０４５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（０．５０ｍＬ）及びジイソプロピルエチルアミン（１３μＬ，０．０７５ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。得られた反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後に、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝０／１→１／１９）にて精製し、表題化合物（以下、参考例２の化合物）を白色固体（２３ｍｇ，収率８８％）として得た。

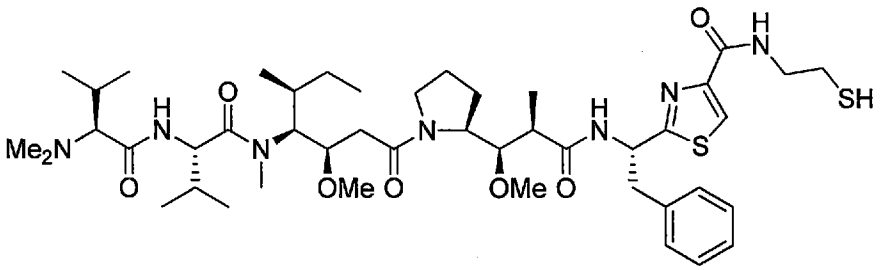
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．９２（１Ｈ，ｓ），７．４５－７．１３（２０Ｈ，ｍ），６．８９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），５．５４－５．４７（１Ｈ，ｍ），４．８７－４．７３（２Ｈ，ｍ），４．１６－４．０９（１Ｈ，ｍ），４．０８－４．０３（１Ｈ，ｍ），３．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），３．４６－３．１８（６Ｈ，ｍ），３．３３（３Ｈ，ｓ），３．３１（３Ｈ，ｓ），３．０３（３Ｈ，ｓ），２．５１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），２．４５－２．３０（４Ｈ，ｍ），２．２５（６Ｈ，ｓ），２．１０－１．９０（２Ｈ，ｍ），１．８１－１．５５（４Ｈ，ｍ），１．２７－１．１９（１Ｈ，ｍ），１．１０（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），１．０７－０．８９（１７Ｈ，ｍ），０．８１（３Ｈ，ｔ，

Ｊ＝７．５Ｈｚ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：１１３０．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0336] （実施例１）２－（（Ｓ）－１－（（（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）－Ｎ－（２－メルカプトエチル）チアゾール－４－カルボキサミドの合成：

[化24]



参考例２の化合物（２５ｍｇ，０．０２２ｍｍｏｌ）に０．０２Ｍトリエチルシラン含有トリフルオロ酢酸（以下、ＴＦＡ）／ジクロロメタン（体積比１：１）溶液（４．５ｍＬ）を加え、室温で１時間撹拌した。得られた反応液の溶媒を減圧下留去し、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後に、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝０／１→１／９）にて精製し、表題化合物（以下、実施例１の化合物）を白色固体（１８ｍｇ，収率９２％）として得た。

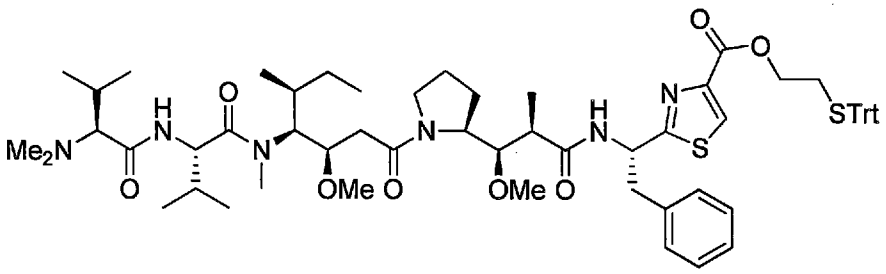
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．９７（１Ｈ，ｓ），７．７０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），７．４９（１Ｈ，ｂｒｓ），７．２９－７．１２（５Ｈ，ｍ），６．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），５．５４－５．４８（１Ｈ，ｍ），４．８２－４．７４（２Ｈ，ｍ），４．１４－４．０３（２Ｈ，ｍ），３．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），３．６３（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ），３．５１－３．１６（４Ｈ，ｍ），３．３

３（３Ｈ，ｓ），３．３２（３Ｈ，ｓ），３．０４（３Ｈ，ｓ），２．８１－２．７４（２Ｈ，ｍ），２．４８－２．３３（４Ｈ，ｍ），２．２５（６Ｈ，ｓ），２．１１－１．９２（２Ｈ，ｍ），１．８５－１．６０（４Ｈ，ｍ），１．４６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），１．４０－１．２２（１Ｈ，ｍ），１．１０（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），１．０５－０．９０（１７Ｈ，ｍ），０．８１（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：８８８．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0337] （参考例３）２－（（Ｓ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）チアゾール－４－カルボン酸　２－（トリチルチオ）エチルの合成：

[化25]



参考例１の化合物（３９ｍｇ，０．０４７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．０ｍＬ）溶液に、４－ジメチルアミノピリジン（以下、ＤＭＡＰ）（１．２ｍｇ，９．４μｍｏｌ）、トリエチルアミン（１４μＬ，０．１０ｍｍｏｌ）と２－メチル－６－ニトロ安息香酸無水物（１９ｍｇ，０．０５６ｍｍｏｌ）を加え、室温で１０分間撹拌した後、２－（トリチルチオ）エタノール（１８ｍｇ，０．０５６ｍｍｏｌ）を加え、室温で２０時間撹拌した。得られた反応液に水を加え、クロロホルムで３回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水後に、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝０／１→２／２５）にて精製し

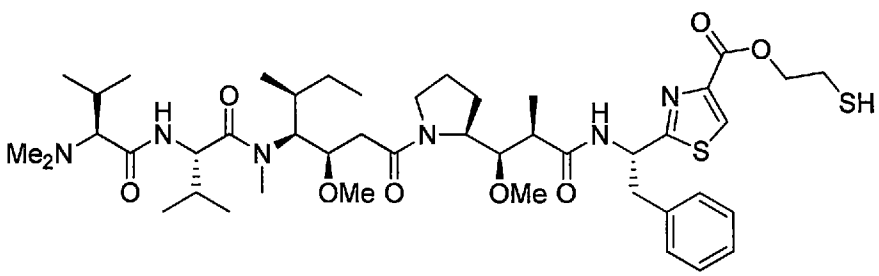
、表題化合物（以下、参考例３の化合物）を白色固体（４９ｍｇ，収率９２％）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．００（１Ｈ，ｓ），７．４４－７．４０（６Ｈ，ｍ），７．３７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．３０－７．１０（１４Ｈ，ｍ），６．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），５．５５－５．４６（１Ｈ，ｍ），４．７９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝４８．０Ｈｚ），４．１５－４．０７（１Ｈ，ｍ），４．１１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），４．０５－４．００（１Ｈ，ｍ），３．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），３．８０－３．１５（４Ｈ，ｍ），３．３２（３Ｈ，ｓ），３．３１（３Ｈ，ｓ），３．０２（３Ｈ，ｓ），２．６１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），２．４５－２．２８（４Ｈ，ｍ），２．２４（６Ｈ，ｓ），２．１２－１．９６（２Ｈ，ｍ），１．９０－１．５０（４Ｈ，ｍ），１．４０－１．３０（１Ｈ，ｍ），１．０９（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），１．０３－０．８９（１７Ｈ，ｍ），０．８１（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：１１３１．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0338] （実施例２）２－（（Ｓ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）チアゾール－４－カルボン酸　２－メルカプトエチルの合成：

[化26]



参考例２の化合物の代わりに参考例３の化合物を用いて、それ以外は実施

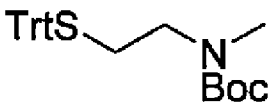
例１と同様の方法にて合成を行い、表題化合物（以下、実施例２の化合物）を白色固体（３２ｍｇ，収率８３％）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．０７（１Ｈ，ｓ），７．４１（１Ｈ，ｂｒｓ），７．３０－７．１１（５Ｈ，ｍ），６．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），５．５５－５．４９（１Ｈ，ｍ），４．８３－４．７４（２Ｈ，ｍ），４．４７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），４．１３－３．１１（７Ｈ，ｍ），３．３２（６Ｈ，ｓ），３．０３（３Ｈ，ｓ），２．８８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），２．４７－２．２８（４Ｈ，ｍ），２．２４（６Ｈ，ｓ），２．１１－１．９８（２Ｈ，ｍ），１．９８－１．５５（４Ｈ，ｍ），１．４１－１．３０（１Ｈ，ｍ），１．１０（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），１．０５－０．９１（１７Ｈ，ｍ），０．８１（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：８８９．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0339] （参考例４）メチル（２－（トリチルチオ）エチル）カルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチルの合成：

[化27]



（２－（トリチルチオ）エチル）カルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５５０ｍｇ，１．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１０ｍｌ）を氷冷し、水素化ナトリウム（５５重量％鉱油分散物）（６３ｍｇ，１．４ｍｍｏｌ）を複数回に分けて加えた。１５分間攪拌した後に、ヨウ素化メチル（０．０８７ｍｌ，１．４ｍｍｏｌ）を加えて、室温に戻しながら一晩攪拌した。過剰量の酢酸エチルを加えた後に、飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後に、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１／０→４／１）にて精製し、表題化合物（以下、参考例４の化合物）を白色固体（４２０

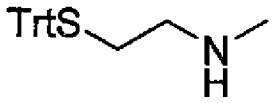
ｍｇ，収率９６％）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．４２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，６Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，６Ｈ），７．２１（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．６０（ｂｒｓ，３Ｈ），２．３３（ｂｒｓ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｎａ］$^+$：４５６．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0340] （参考例５）Ｎ－メチル－２－（トリチルチオ）エタン－１－アミンの合成：

[化28]



参考例４（１５０ｍｇ，０．３５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（４．０ｍｌ）に４Ｎの塩化水素－ジオキサン（３．０ｍｌ）を加え、室温で４時間撹拌した。反応溶液に過剰量の５体積％メタノール含有ジクロロメタンを加え、飽和炭酸水素ナトリウムを加えて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後に、減圧下濃縮した。表題化合物（以下、参考例５の化合物）を油状物質（１５ｍｇ，収率４０％）として得た。得られた油状物質を精製することなく次反応に用いた。

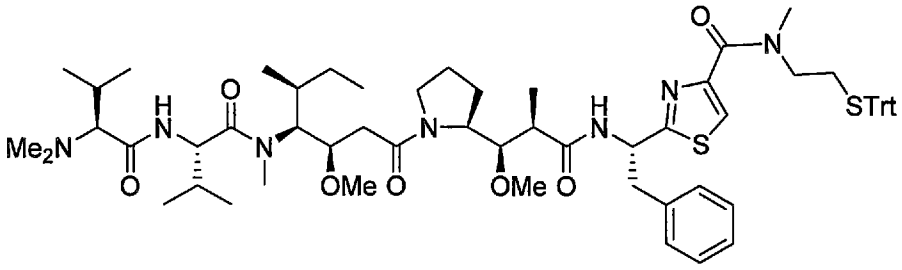
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．４４（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，４．８Ｈｚ，６Ｈ），７．３２－７．２６（ｍ，６Ｈ），７．２４－７．１９（ｍ，３Ｈ），３．７１（ｔ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０７（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．５１（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３６（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２９（ｔ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，３Ｈ），１．５０（ｓ，２Ｈ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｔｒｔ］$^+$：２４３．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0341] （参考例６）２－（（Ｓ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミ

ノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（２－（トリチルチオ）エチル）チアゾール－４－カルボキサミドの合成：

[化29]



２－（トリチルチオ）エタンアミンの代わりに参考例５の化合物を用いて、それ以外は参考例２と同様の方法にて合成を行い、表題化合物（以下、参考例６の化合物）を白色アモルファス（４５ｍｇ，収率８５％）として得た。

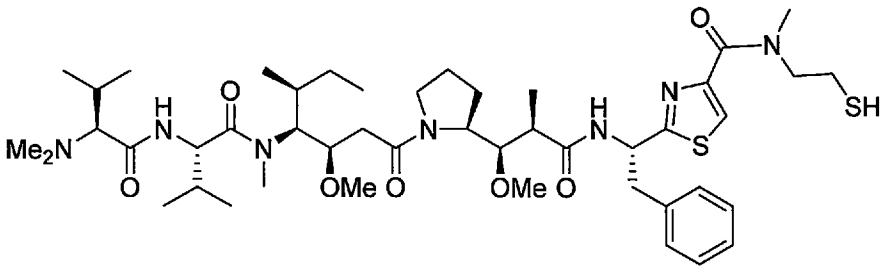
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．８４（１Ｈ，ｓ），７．８２－７．７６（１Ｈ，ｍ），７．３０－７．００（５Ｈ，ｍ），６．９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），５．５６－５．４８（１Ｈ，ｍ），５．０７（１Ｈ，ｂｒｓ），４．８７－４．７０（２Ｈ，ｍ），４．１８－３．２０（１７Ｈ，ｍ），３．１０（３Ｈ，ｓ），３．０２（３Ｈ，ｓ），２．４５－２．２０（４Ｈ，ｍ），２．２３（６Ｈ，ｓ），２．１１－１．８９（２Ｈ，ｍ），１．８７－１．４７（４Ｈ，ｍ），１．４０－１．３０（１Ｈ，ｍ），１．０９（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），１．０５－０．８６（１７Ｈ，ｍ），０．８０（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：１１４４．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0342] （実施例３）２－（（Ｓ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－

メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）－Ｎ－（２－メルカプトエチル）－Ｎ－メチルチアゾール－４－カルボキサミドの合成：

[化30]



参考例２の化合物の代わりに参考例６の化合物を用いて、それ以外は実施例１と同様の方法にて合成を行い、表題化合物（以下、実施例３の化合物）を白色アモルファス（２７ｍｇ，収率７７％）として得た。

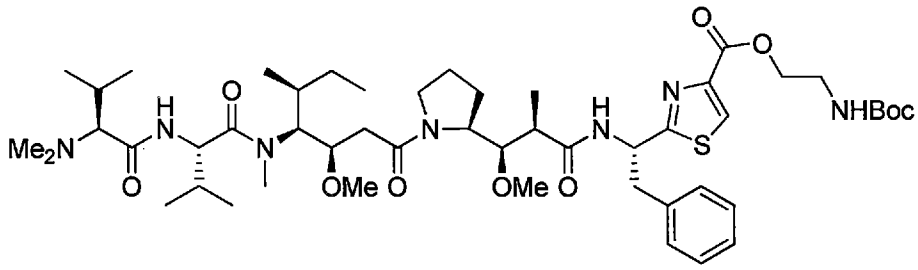
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．９０（１Ｈ，ｓ），７．６０－７．４５（１Ｈ，ｍ），７．２８－７．０２（５Ｈ，ｍ），６．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），５．５８－５．５１（１Ｈ，ｍ），４．８２－４．７４（２Ｈ，ｍ），４．２０－３．２０（９Ｈ，ｍ），３．３３（３Ｈ，ｓ），３．３２（３Ｈ，ｓ），３．１１（３Ｈ，ｓ），３．０３（３Ｈ，ｓ），２．９１－２．７７（２Ｈ，ｍ），２．４５－２．３１（４Ｈ，ｍ），２．２４（６Ｈ，ｓ），２．１０－１．８９（２Ｈ，ｍ），１．８６－１．６０（４Ｈ，ｍ），１．４３－１．２０（１Ｈ，ｍ），１．１１（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），１．０５－０．９０（１７Ｈ，ｍ），０．８１（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：９０２．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0343] （参考例７）２－（（Ｓ）－１－（（（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）チアゾール－４

－カルボン酸　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチルの合成：

[化31]



参考例１の化合物（３８ｍｇ，０．０４６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（０．５０ｍＬ）にＨＡＴＵ（２１ｍｇ，０．０５５ｍｍｏｌ）と（２－ヒドロキシエチル）カルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（８．９ｍｇ，０．０５５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（０．５０ｍＬ）及びジイソプロピルエチルアミン（７．５μＬ，０．０６９ｍｍｏｌ）を室温で加え、同温度で２６時間撹拌した。得られた反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後に、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝０／１→７／９３）にて精製し、表題化合物（以下、参考例７の化合物）を白色固体（１４ｍｇ，収率３２％）として得た。

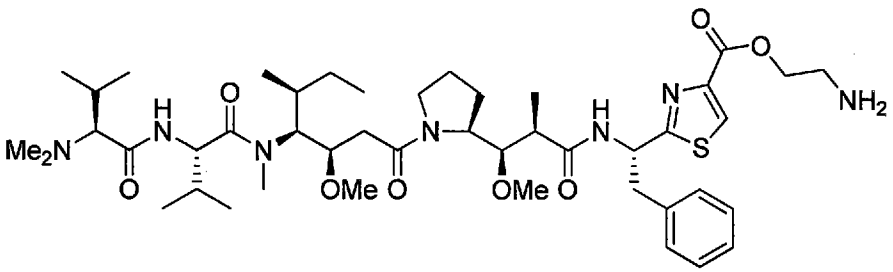
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．０７（１Ｈ，ｓ），７．４４（１Ｈ，ｂｒｓ），７．３０－７．１２（５Ｈ，ｍ），６．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），５．５５－５．４９（１Ｈ，ｍ），５．０２（１Ｈ，ｂｒｓ），４．８２－４．７０（２Ｈ，ｍ），４．４１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ），４．１８－４．０８（１Ｈ，ｍ），４．０５－４．００（１Ｈ，ｍ），３．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），３．７０－３．１４（６Ｈ，ｍ），３．３２（３Ｈ，ｓ），３．３１（３Ｈ，ｓ），３．０３（３Ｈ，ｓ），２．４８－２．３３（４Ｈ，ｍ），２．２４（６Ｈ，ｓ），２．１３－１．８７（２Ｈ，ｍ），１．８０－１．６０（４Ｈ，ｍ），１．４３（９Ｈ，ｓ），１．３５－１．１６（１Ｈ，ｍ），１．１０（３Ｈ，ｄ，

Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．０５－０．８７（１７Ｈ，ｍ），０．８１（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋：９７２．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0344] （実施例４）２－（（Ｓ）－１－（（（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）チアゾール－４－カルボン酸　２－アミノエチルの合成：

[化32]



参考例７の化合物（１４ｍｇ，０．０１４ｍｍｏｌ）のメタノール（１．０ｍＬ）溶液に、４Ｎの塩化水素－ジオキサン溶液（５４μＬ，０．２２ｍｍｏｌ）を加え、室温で２４時間撹拌した。得られた反応液の溶媒を減圧下留去し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水後に、減圧下濃縮した。残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝０／１→１／１９）にて精製し、表題化合物（以下、実施例４の化合物）を白色固体（６．８ｍｇ，収率５０％）として得た。

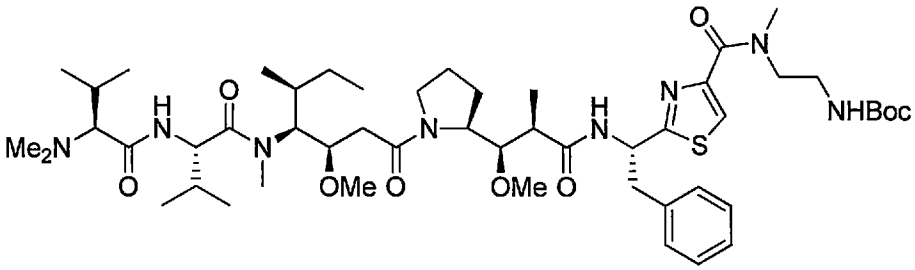
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．９８（１Ｈ，ｓ），７．７８（２Ｈ，ｂｒｓ），７．５４（１Ｈ，ｂｒｓ），７．３２－７．００（５Ｈ，ｍ），６．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），５．５１－５．４５（１Ｈ，ｍ），４．８０－４．７０（２Ｈ，ｍ），４．１８－４．００（２Ｈ，ｍ），３．８２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），３．８０－３．１０（

７Ｈ，ｍ），３．３３（３Ｈ，ｓ），３．３２（３Ｈ，ｓ），３．０５（３Ｈ，ｓ），２．５２－２．３０（４Ｈ，ｍ），２．２４（６Ｈ，ｓ），２．１４－１．９２（２Ｈ，ｍ），１．８６－１．６０（４Ｈ，ｍ），１．４０－１．１９（１Ｈ，ｍ），１．１５－０．９１（２０Ｈ，ｍ），０．８２（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：８７２．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0345] （参考例８）（２－（２－（（Ｓ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）－Ｎ－メチルチアゾール－４－カルボキサミド）エチル）カルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチルの合成：

[化33]



２－（トリチルチオ）エタンアミンの代わりに（２－（メチルアミノ）エチル）カルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチルを用いて、それ以外は参考例２と同様の方法にて合成を行い、表題化合物（以下、参考例８の化合物）を白色固体（３３ｍｇ，収率９６％）として得た。

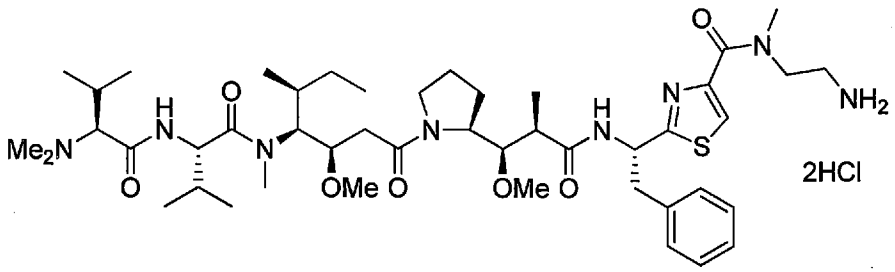
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．８８－７．７５（１Ｈ，ｍ），７．７０－７．６０（１Ｈ，ｍ），７．３４－７．００（５Ｈ，ｍ），６．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．４２－６．３５（１Ｈ，ｍ），５．６３－５．４８（１Ｈ，ｍ），４．８６－４．７０（２Ｈ，ｍ），４．１８－４．００（２Ｈ，ｍ），３．９０－３．１７（９Ｈ，ｍ），３．

３２（３Ｈ，ｓ），３．３１（３Ｈ，ｓ），３．０９（３Ｈ，ｓ），３．０２（３Ｈ，ｓ），２．４５－２．３０（４Ｈ，ｍ），２．２３（６Ｈ，ｓ），２．１７－１．８５（２Ｈ，ｍ），１．８０－１．６０（４Ｈ，ｍ），１．３５（９Ｈ，ｓ），１．３０－１．１５（１Ｈ，ｍ），１．１０－０．８６（２０Ｈ，ｍ），０．８０（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：９８５．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0346] （実施例５）Ｎ－（２－アミノエチル）－２－（（Ｓ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）－Ｎ－メチルチアゾール－４－カルボキサミド　二塩酸塩の合成：

[化34]



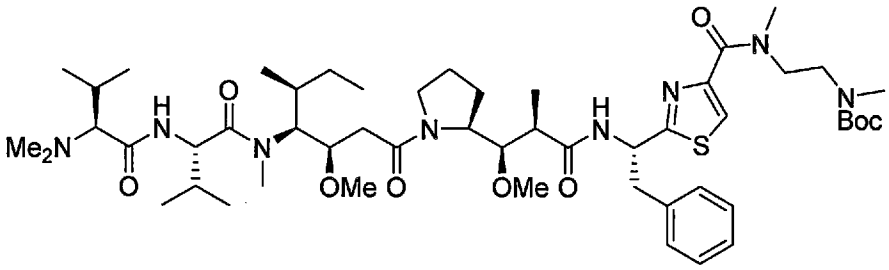
参考例８の化合物（３３ｍｇ，０．０３３ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（１．０ｍＬ）に、４Ｎの塩化水素－ジオキサン溶液（１２６μＬ，０．５０ｍｍｏｌ）を加え、室温で１５時間撹拌した。得られた反応液の溶媒を減圧下留去して、表題化合物（以下、実施例５の化合物）を白色固体（２９ｍｇ，収率９０％）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：８．９８－８．６０（１Ｈ，ｍ），８．１４－７．９２（１Ｈ，ｍ），７．３７－７．１８（５Ｈ，ｍ），５．６６－５．５７（１Ｈ，ｍ），４．８５－４．６３（２Ｈ，ｍ），４．２０－３．０７（２０Ｈ，ｍ），３．１６（３Ｈ，ｓ），２．９２（３Ｈ

，ｓ），２．９１（３Ｈ，ｓ），２．４８－１．３９（１０Ｈ，ｍ），１．３０－０．９８（２１Ｈ，ｍ），０．８７（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）．ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｎａ］＋：９０７．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0347] （参考例９）（２－（２－（（Ｓ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）－Ｎ－メチルチアゾール－４－カルボキサミド）エチル）（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成：

[化35]



２－（トリチルチオ）エタンアミンの代わりにメチル（２－（メチルアミノ）エチル）カルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチルを用いて、それ以外は参考例２と同様の方法にて合成を行い、表題化合物（以下、参考例９の化合物）を白色アモルファス（３８ｍｇ，収率９０％）として得た。

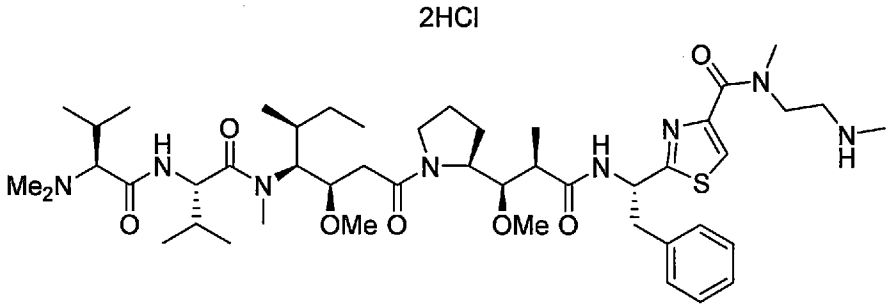
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．７８（１Ｈ，ｓ），７．７０－７．４０（１Ｈ，ｂｒｍ），７．３０－７．１１（５Ｈ，ｍ），６．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），５．５７－５．４８（１Ｈ，ｍ），４．８５－４．７３（２Ｈ，ｍ），４．１８－４．００（２Ｈ，ｍ），３．９０－２．６２（１２Ｈ，ｍ），３．３３（３Ｈ，ｓ），３．３２（３Ｈ，ｓ），３．１３（３Ｈ，ｓ），３．０３（３Ｈ，ｓ），２．４５－２．３０（４Ｈ，ｍ），２．２４（６Ｈ，ｓ），２．１３－１．９０（２Ｈ，ｍ），１．８０－１．６０（４Ｈ，ｍ），１．４５（９Ｈ，ｓ），１．３８－１．３

０（１Ｈ，ｍ），１．１６－０．９１（２０Ｈ，ｍ），０．８１（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋：９９９．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0348] （実施例６）２－（（Ｓ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（２－（メチルアミノ）エチル）チアゾール－４－カルボキサミド　二塩酸塩の合成：

[化36]



参考例８の化合物の代わりに参考例９の化合物を用いて、それ以外は実施例５と同様の方法にて合成を行い、表題化合物（以下、実施例６の化合物）を白色固体（３４ｍｇ，収率９２％）として得た。

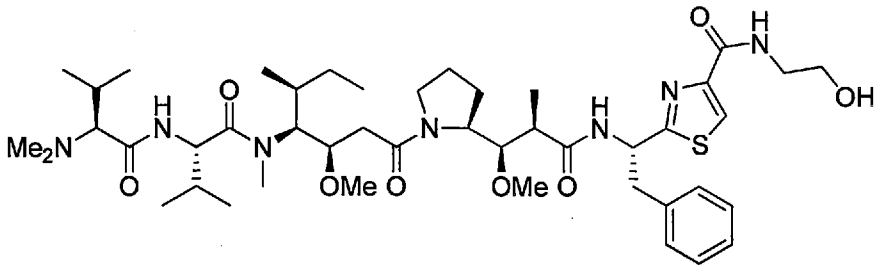
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：８．１５－８．０２（１Ｈ，ｍ），７．３７－７．１８（５Ｈ，ｍ），５．６６－５．５７（１Ｈ，ｍ），４．８５－４．６３（２Ｈ，ｍ），４．２０－３．０７（２０Ｈ，ｍ），３．２７（３Ｈ，ｓ），３．１５（３Ｈ，ｓ），２．９１（３Ｈ，ｓ），２．８９（３Ｈ，ｓ），２．５１－１．３９（１０Ｈ，ｍ），１．３０－０．８７（２１Ｈ，ｍ），０．８６（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋：８９９．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0349] （実施例７）２－（（Ｓ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（

（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）チアゾール－４－カルボキサミドの合成：

[化37]

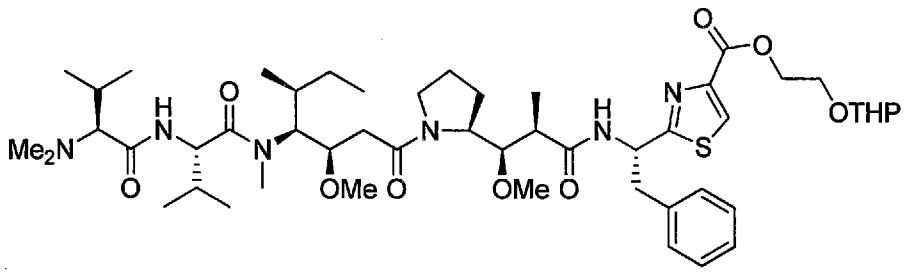


２－（トリチルチオ）エタンアミンの代わりに２－アミノエタノールを用いて、それ以外は参考例２と同様の方法にて合成を行い、表題化合物（以下、実施例７の化合物）を白色固体（２６ｍｇ，収率，定量的）として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．９６（１Ｈ，ｓ），７．８５－７．７５（１Ｈ，ｍ），７．６０（１Ｈ，ｂｒｓ），７．３０－７．０７（５Ｈ，ｍ），６．９１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），５．５０－５．４３（１Ｈ，ｍ），４．８３－４．７２（２Ｈ，ｍ），４．１６－４．０９（１Ｈ，ｍ），４．０５－４．０１（１Ｈ，ｍ），３．８４－３．７８（３Ｈ，ｍ），３．６５－３．２０（６Ｈ，ｍ），３．３２（３Ｈ，ｓ），３．３１（３Ｈ，ｓ），３．０４（３Ｈ，ｓ），２．４８－２．３２（４Ｈ，ｍ），２．２３（６Ｈ，ｓ），２．１６－１．６３（６Ｈ，ｍ），１．４０－１．２５（１Ｈ，ｍ），１．０８（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），１．０４－０．８８（１７Ｈ，ｍ），０．８０（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）．ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：８７２．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0350] （参考例１０）２－（（Ｓ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３

－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）チアゾール－４－カルボン酸　２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチルの合成：

[化38]



２－（トリチルチオ）エタノールの代わりに２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エタノールを用いて、それ以外は参考例３と同様の方法にて合成を行い、表題化合物（以下、参考例１０の化合物）を白色固体（３６ｍｇ，収率７３％）として得た。

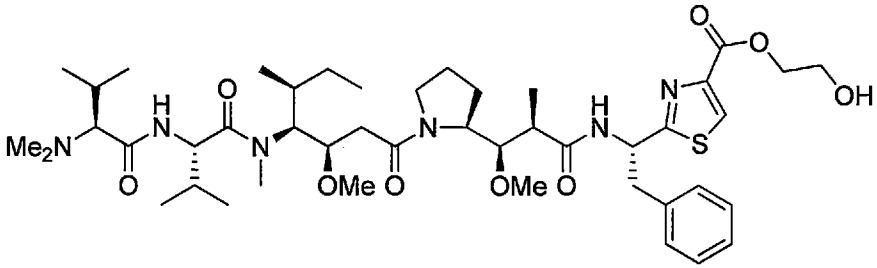
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．０５（１Ｈ，ｓ），７．３６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），７．３０－７．１１（５Ｈ，ｍ），６．８９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），５．５５－５．４８（１Ｈ，ｍ），４．８３－４．７５（２Ｈ，ｍ），４．６９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝３．４Ｈｚ），４．６０－４．４６（２Ｈ，ｍ），４．１８－４．０８（１Ｈ，ｍ），４．０７－４．００（２Ｈ，ｍ），３．９１－３．８４（２Ｈ，ｍ），３．８２－３．７５（１Ｈ，ｍ），３．５５－３．２５（５Ｈ，ｍ），３．３３（３Ｈ，ｓ），３．３２（３Ｈ，ｓ），３．０２（３Ｈ，ｓ），２．４６－２．３０（４Ｈ，ｍ），２．２４（６Ｈ，ｓ），２．１３－１．９７（２Ｈ，ｍ），１．９３－１．５１（１０Ｈ，ｍ），１．４２－１．３０（１Ｈ，ｍ），１．１０（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），１．０５－０．８７（１７Ｈ，ｍ），０．８１（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：９５７．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0351] （実施例８）２－（（Ｓ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（

（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）チアゾール－４－カルボン酸　２－ヒドロキシエチルの合成：

[化39]



参考例１０の化合物（３６ｍｇ，０．０３８ｍｍｏｌ）のエタノール溶液（１．０ｍＬ）にｐ－トルエンスルホン酸一水和物（７．２ｍｇ）を加え、室温で１８時間撹拌した。得られた反応液の溶媒を減圧下留去し、ジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで３回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水後に、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝０／１→１／９）にて精製し、表題化合物（以下、実施例８の化合物）を白色固体（３１ｍｇ，収率９５％）として得た。

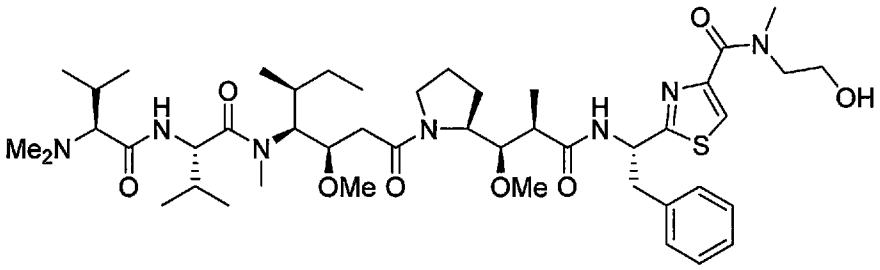
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．１０（１Ｈ，ｓ），７．４９－７．４４（１Ｈ，ｍ），７．３０－７．１３（５Ｈ，ｍ），６．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），５．５５－５．４８（１Ｈ，ｍ），４．８２－４．７４（２Ｈ，ｍ），４．５０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ），４．２０－３．２６（９Ｈ，ｍ），３．３３（３Ｈ，ｓ），３．３２（３Ｈ，ｓ），３．０２（３Ｈ，ｓ），２．４６－２．３４（４Ｈ，ｍ），２．２４（６Ｈ，ｓ），２．１１－１．９０（２Ｈ，ｍ），１．８４－１．６０（４Ｈ，ｍ），１．４３－１．３０（１Ｈ，ｍ），１．０９（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．０３－０．８９（１７Ｈ，ｍ），０．８１（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝

７．５Ｈｚ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：８７３．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0352] （実施例９）２－（（Ｓ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルチアゾール－４－カルボキサミドの合成：

[化40]



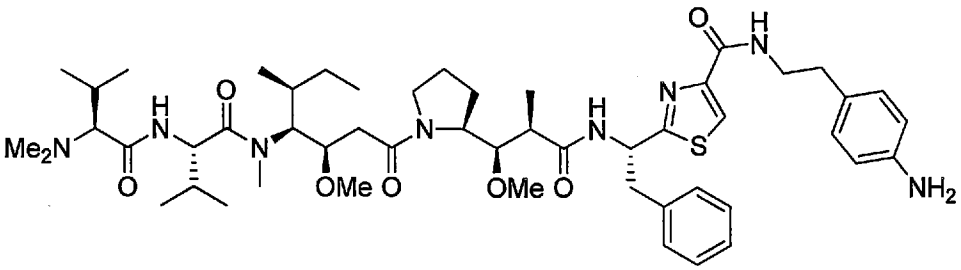
２－（トリチルチオ）エタンアミンの代わりに２－（メチルアミノ）エタン－１－オールを用いて、それ以外は参考例２と同様の方法にて合成を行い、表題化合物（以下、実施例９の化合物）を白色アモルファス（３１ｍｇ，収率８５％）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．８４（１Ｈ，ｓ），７．８２－７．７６（１Ｈ，ｍ），７．３０－７．００（５Ｈ，ｍ），６．９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），５．５６－５．４８（１Ｈ，ｍ），５．０７（１Ｈ，ｂｒｓ），４．８７－４．７０（２Ｈ，ｍ），４．１８－３．２０（１７Ｈ，ｍ），３．１０（３Ｈ，ｓ），３．０２（３Ｈ，ｓ），２．４５－２．２０（４Ｈ，ｍ），２．２３（６Ｈ，ｓ），２．１１－１．８９（２Ｈ，ｍ），１．８７－１．４７（４Ｈ，ｍ），１．４０－１．３０（１Ｈ，ｍ），１．０９（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），１．０５－０．８６（１７Ｈ，ｍ），０．８０（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：８８６．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0353] （実施例１０）Ｎ－（４－アミノフェネチル）－２－（（Ｓ）－１－（（（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）チアゾール－４－カルボキサミドの合成：

[化41]



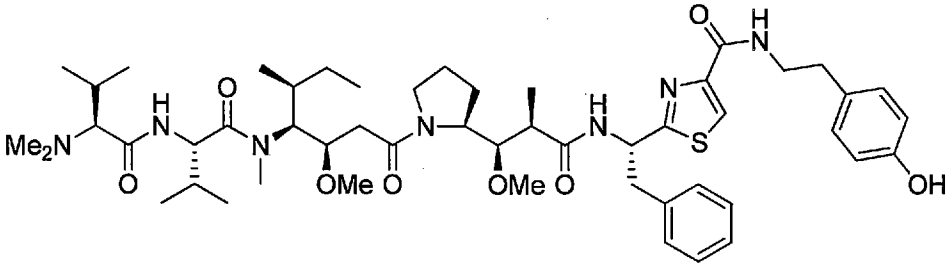
２－（トリチルチオ）エタンアミンの代わりに４－（２－アミノエチル）アニリンを用いて、それ以外は参考例２と同様の方法にて合成を行い、表題化合物（以下、実施例１０の化合物）を白色固体（３７ｍｇ，収率７４％）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．９５（１Ｈ，ｓ），７．４３－７．３６（２Ｈ，ｍ），７．３０－７．１７（５Ｈ，ｍ），７．０４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），６．８９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），６．６５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），５．５３－５．４６（１Ｈ，ｍ），４．８３－４．７２（２Ｈ，ｍ），４．１５－４．０９（１Ｈ，ｍ），４．０８－４．０３（１Ｈ，ｍ），３．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），３．７０－３．１８（６Ｈ，ｍ），３．３３（３Ｈ，ｓ），３．３１（３Ｈ，ｓ），３．０３（３Ｈ，ｓ），２．８２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），２．４５－２．３５（４Ｈ，ｍ），２．２４（６Ｈ，ｓ），２．１８－１．８９（２Ｈ，ｍ），１．８４－１．６４（４Ｈ，ｍ），１．４０－１．２０（１Ｈ，ｍ），１．１０（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．０３－０．９０（１７Ｈ，ｍ），０．８１（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：９４７．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0354] （実施例１１）２－（（Ｓ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）－Ｎ－（４－ヒドロキシフェネチル）チアゾール－４－カルボキサミドの合成：

[化42]



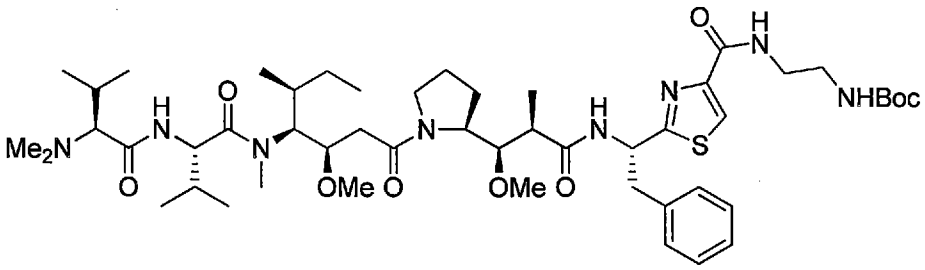
２－（トリチルチオ）エタンアミンの代わりに４－（２－アミノエチル）フェノールを用いて、それ以外は参考例２と同様の方法にて合成を行い、表題化合物（以下、実施例１１の化合物）を白色固体（３３ｍｇ，収率，定量的）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．９３（１Ｈ，ｓ），７．４１－７．３０（２Ｈ，ｍ），７．２７－７．１０（５Ｈ，ｍ），７．０４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），６．９５－６．８５（１Ｈ，ｍ），６．８２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），５．４９－５．４４（１Ｈ，ｍ），４．８５－４．７２（２Ｈ，ｍ），４．１４－３．１５（９Ｈ，ｍ），３．３３（３Ｈ，ｓ），３．２６（３Ｈ，ｓ），３．０３（３Ｈ，ｓ），２．８２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），２．５１－２．３０（４Ｈ，ｍ），２．２３（６Ｈ，ｓ），２．１７－１．９４（２Ｈ，ｍ），１．９０－１．６０（４Ｈ，ｍ），１．４０－１．２０（１Ｈ，ｍ），１．１５－０．８８（２０Ｈ，ｍ），０．８０（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：９４９．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0355] （参考例１１）ｔｅｒｔ－ブチル　（２－（２－（（Ｓ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメイルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）チアゾール－４－カルボキサミド）エチル）カーバメートの合成：

[化43]



２－（トリチルチオ）エタンアミンの代わりに（２－アミノエチル）カルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチルを用いて、それ以外は参考例２と同様の方法にて合成を行い、表題化合物（以下、参考例１１の化合物）を白色固体（５５ｍｇ，収率９８％）として得た。

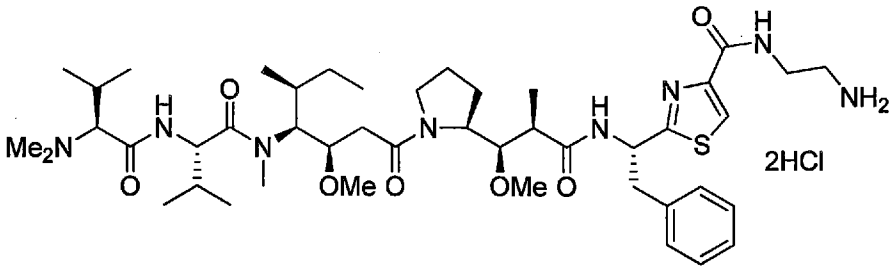
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：７．９６（１Ｈ，ｓ），７．６９（１Ｈ，ｂｒｓ），７．５０（１Ｈ，ｂｒｓ），７．３４－７．０９（５Ｈ，ｍ），６．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），５．５５－５．４４（１Ｈ，ｍ），５．０３（１Ｈ，ｂｒｓ），４．８９－４．６７（２Ｈ，ｍ），４．２０－３．２０（１１Ｈ，ｍ），３．３３（３Ｈ，ｓ），３．３２（３Ｈ，ｓ），３．０４（３Ｈ，ｓ），２．５０－２．３３（４Ｈ，ｍ），２．２５（６Ｈ，ｓ），２．１０－１．９２（２Ｈ，ｍ），１．８５－１．６６（４Ｈ，ｍ），１．４２（９Ｈ，ｓ），１．４０－１．２０（１Ｈ，ｍ），１．１５－０．７９（２３Ｈ，ｍ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：９７１．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0356] （参考例１２）Ｎ－（２－アミノエチル）－２－（（Ｓ）－１－（（（２Ｓ

，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）チアゾール－４－カルボキサミド　二塩酸塩の合成：

[化44]



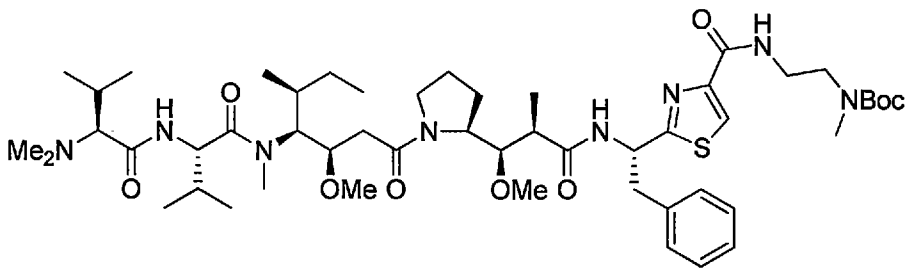
参考例８の化合物の代わりに参考例１１の化合物を用いて、それ以外は実施例５と同様の方法にて合成を行い、表題化合物（以下、参考例１２の化合物）を白色固体（４１ｍｇ，収率９６％）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：８．６５（１Ｈ，ｂｒｓ），［８．１９（０．５Ｈ，ｓ），８．１６（０．５Ｈ，ｓ）］，７．３２－７．１６（５Ｈ，ｍ），５．６９－５．５６（１Ｈ，ｍ），４．８０－４．６３（２Ｈ，ｍ），４．１５－３．０５（１４Ｈ，ｍ），３．３３（６Ｈ，ｓ），２．９１（６Ｈ，ｓ），２．５１－１．３８（１０Ｈ，ｍ），１．３０－０．９１（２１Ｈ，ｍ），０．８５（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：８７１．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0357] （参考例１３）（２－（２－（（Ｓ）－１－（（（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）チアゾール－４－カルボキサミド）エチル）（メチル）カルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチルの合成：

[化45]



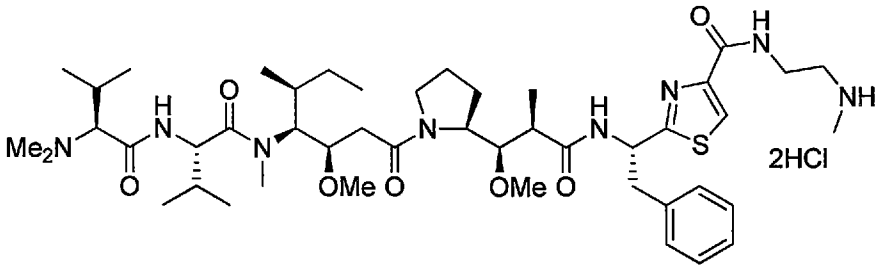
２－（トリチルチオ）エタンアミンの代わりに（２－アミノエチル）（メチル）カルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチルを用いて、それ以外は参考例２と同様の方法にて合成を行い、表題化合物（以下、参考例１３の化合物）を白色固体（３２ｍｇ，収率４０％）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．９４（１Ｈ，ｓ），７．７９（１Ｈ，ｂｒｓ），７．４７（１Ｈ，ｂｒｓ），７．２６－７．０９（５Ｈ，ｍ），６．８９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），５．５３－５．４６（１Ｈ，ｍ），４．８２－４．７４（２Ｈ，ｍ），４．１５－３．１１（１１Ｈ，ｍ），３．３３（３Ｈ，ｓ），３．３１（３Ｈ，ｓ），３．０３（３Ｈ，ｓ），２．９２（３Ｈ，ｓ），２．４７－２．３４（４Ｈ，ｍ），２．２４（６Ｈ，ｓ），２．１２－１．９４（２Ｈ，ｍ），１．７７－１．６５（４Ｈ，ｍ），１．４３（９Ｈ，ｓ），１．４０－１．２０（１Ｈ，ｍ），１．１２－０．７８（２３Ｈ，ｍ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：９８５．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0358] （参考例１４）２－（（Ｓ）－１－（（（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）－Ｎ－（２－（メチルアミノ）エチル）チアゾール－４－カルボキサミド　二塩酸塩の合成：

[化46]



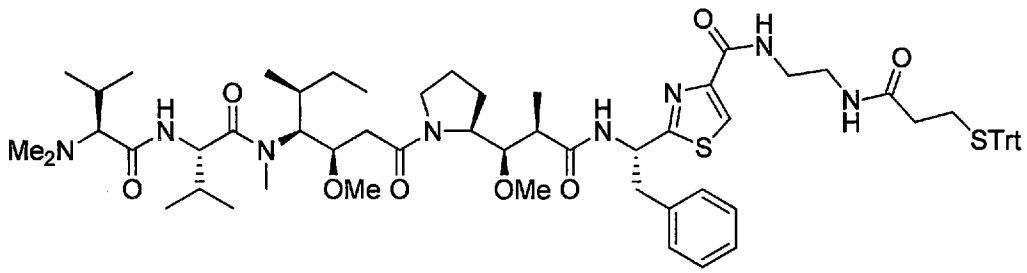
参考例８の化合物の代わりに参考例１３の化合物を用いて、それ以外は実施例５と同様の方法にて合成を行い、表題化合物（以下、参考例１４の化合物）を白色固体（２５ｍｇ，収率８８％）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：８．６３（１Ｈ，ｂｒｓ），８．２２－８．１４（１Ｈ，ｍ），７．３５－７．１５（５Ｈ，ｍ），５．７０－５．５２（１Ｈ，ｍ），４．８３－４．６３（２Ｈ，ｍ），４．１７－３．０４（２０Ｈ，ｍ），２．９１（３Ｈ，ｓ），２．９０（３Ｈ，ｓ），２．７４（３Ｈ，ｓ），２．５１－１．９８（６Ｈ，ｍ），１．９１－１．５０（４Ｈ，ｍ），１．４２－０．８０（２４Ｈ，ｍ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：８８５．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0359] （参考例１５）２－（（Ｓ）－１－（（（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）－Ｎ－（２－（３－（トリチルチオ）プロパンアミド）エチル）チアゾール－４－カルボキサミドの合成：

[化47]



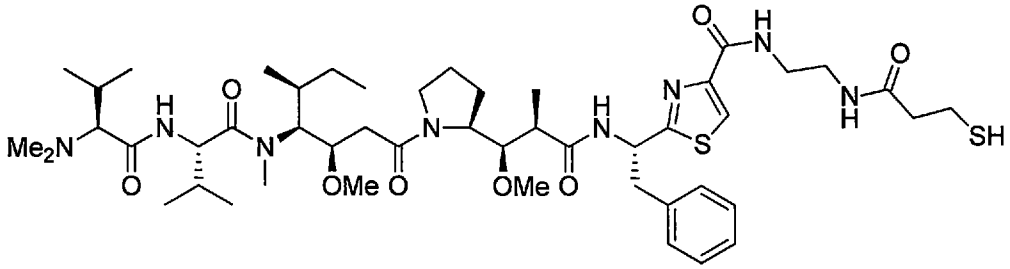
３－（トリチルチオ）プロパン酸（１２ｍｇ，０．０３２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（０．５０ｍＬ）に、ＨＡＴＵ（１２ｍｇ，０．０３２ｍｍｏｌ）、参考例１２の化合物（２０ｍｇ，０．０２１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（０．５０ｍＬ）及びジイソプロピルエチルアミン（１３μＬ，０．０７４ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。得られた反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後に、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝０／１→１／９）にて精製し、表題化合物（以下、参考例１５の化合物）を白色固体（２０ｍｇ，収率７７％）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．９１（１Ｈ，ｓ），７．６９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），７．４６（１Ｈ，ｂｒｓ），７．４２－７．１０（２０Ｈ，ｍ），６．９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ），６．１６（１Ｈ，ｂｒｓ），５．５１－５．４５（１Ｈ，ｍ），４．８８－４．７４（２Ｈ，ｍ），４．１３－４．０９（１Ｈ，ｍ），４．０７－４．０２（１Ｈ，ｍ），３．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），３．６０－３．１８（８Ｈ，ｍ），３．３３（３Ｈ，ｓ），３．３２（３Ｈ，ｓ），３．０４（３Ｈ，ｓ），２．５０－２．３２（６Ｈ，ｍ），２．２５（６Ｈ，ｓ），２．０９－１．９６（４Ｈ，ｍ），１．９０－１．６３（４Ｈ，ｍ），１．４０－１．２０（１Ｈ，ｍ），１．１０（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），１．０５－０．８８（１７Ｈ，ｍ），０．８１（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：１２０１．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0360] （参考例１６）２－（（Ｓ）－１－（（（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）－Ｎ－（２－（３－メルカプトプロパンアミド）エチル）チアゾール－４－カルボキサミドの合成：

[化48]



参考例２の化合物の代わりに参考例１５の化合物を用いて、それ以外は実施例１と同様の方法にて合成を行い、表題化合物（以下、参考例１６の化合物）を白色固体（７．３ｍｇ，収率８９％）として得た。

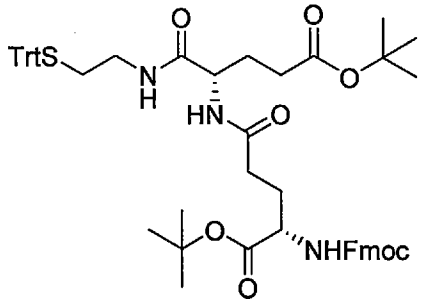
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．９７（１Ｈ，ｓ），７．７８（１Ｈ，ｂｒｓ），７．５１（１Ｈ，ｂｒｓ），７．３２－７．１０（５Ｈ，ｍ），７．００－６．８５（１Ｈ，ｍ），６．５８（１Ｈ，ｂｒｓ），５．５３－５．４５（１Ｈ，ｍ），４．８２－４．７４（２Ｈ，ｍ），４．１５－４．０８（１Ｈ，ｍ），４．０６－４．００（１Ｈ，ｍ），３．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），３．６４－３．１８（８Ｈ，ｍ），３．３３（３Ｈ，ｓ），３．３２（３Ｈ，ｓ），３．０４（３Ｈ，ｓ），２．８２－２．７５（２Ｈ，ｍ），２．５０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），２．４８－２．３７（４Ｈ，ｍ），２．２６（６Ｈ，ｓ），２．１２－１．９２（２Ｈ，ｍ），１．８３－１．５７（４Ｈ，ｍ），１．２７－１．１９（１Ｈ，ｍ），１．１１－０．８６（２０Ｈ，ｍ），０．８１（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝

７．２Ｈｚ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：９５９．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0361] （参考例１７）ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ２－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｎ５－（（Ｓ）－５－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－１，５－ジオキソ－１－（（２－（トリチルチオ）エチル）アミノ）ペンタン－２－イル）－Ｌ－グルタミナートの合成：

[化49]



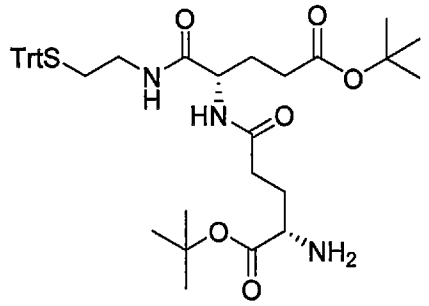
（Ｓ）－４－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－５－オキソ－５－（（２－（トリチルチオ）エチル）アミノ）ペンタン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１．５ｇ，２．１ｍｍｏｌ）を２０体積％ジエチルアミン－テトラヒドロフラン（以下、ＴＨＦ）溶液（２０ｍｌ）に溶かし、室温で一晩攪拌した後に、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣、ＨＡＴＵ（９４２ｍｇ，２．５ｍｍｏｌ）とＮ－α－（９－フルオレニルメトキシカルボニル）－Ｌ－グルタミン酸　α－ｔ－ブチル　エステル（８７８ｍｇ，２．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（３０ｍｌ）に、ジイソプロピルエチルアミン（３２０ｍｇ，２．５ｍｍｏｌ）を添加し、室温で一晩攪拌した。過剰量の酢酸エチルを加えた後に、飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水後に、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１０／１→２／１）にて精製し、表題化合物（以下、参考例１７の化合物）を白色アモルファス（１．８１ｇ，収率９６％）として得た。

^{1}H－NMR（４００MHz，CDCl$_3$）δ：７．７６（d，J＝７．３Hz，２H），７．６１（d，J＝７．８Hz，２H），７．４０（td，J＝４．９，２．９Hz，７H），７．３０（ddt，J＝１９．７，８．５，３．３Hz，９H），７．２２－７．１８（m，２H），６．６５（d，J＝６．４Hz，１H），６．４１（s，１H），５．５９（d，J＝８．２Hz，１H），４．３６（dt，J＝１６．６，６．１Hz，２H），４．２１（t，J＝６．９Hz，２H），３．０４（dd，J＝９．８，６．２Hz，２H），２．３９（dt，J＝１８．８，６．６Hz，３H），２．２５（dt，J＝２３．０，６．６Hz，３H），２．０１（t，J＝６．９Hz，１H），１．８７（t，J＝６．６Hz，１H），１．４６（s，９H），１．４２（s，９H），１．１３（dt，J＝１３．３，５．７Hz，２H）．

MS m／z （ESI）[M＋Na]$^+$：９３４．（LC／MS－２）

[0362] （参考例１８）tert－ブチル N５－（（S）－５－（tert－ブトキシ）－１，５－ジオキソ－１－（（２－（トリチルチオ）エチル）アミノ）ペンタン－２－イル）－L－グルタミナートの合成：

[化50]



参考例１７（４８０mg，０．５３mmol）を２０体積%ジエチルアミン－THF溶液（５．０ml）に溶かし、室温で一晩攪拌した後に、反応溶液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝０／１→１／９）にて精製し、表題化合物（以下、参考例１８の化合物）を白色アモルファス（２８４mg，収率７８%

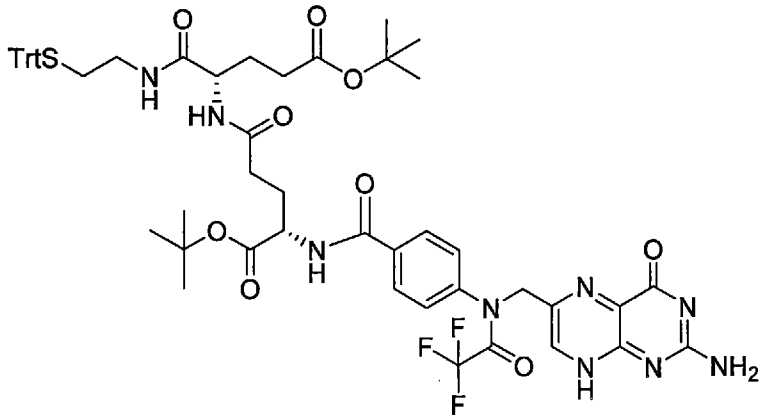
）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．４１（ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，６Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，５．０Ｈｚ，７Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，６．１Ｈｚ，３Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３６－４．３１（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２６（ｍ，１Ｈ），３．１２－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．９５（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，６．３Ｈｚ，１Ｈ），２．４５－２．２２（ｍ，７Ｈ），２．１０－２．０１（ｍ，３Ｈ），１．９５－１．８７（ｍ，７Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１２Ｈ），１．３０－１．２４（ｍ，２Ｈ），１．１６（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，１Ｈ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６９０．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0363] （参考例１９）ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ２－（４－（Ｎ－（（２－アミノ－４－オキソ－４，８－ジヒドロプテリジン－６－イル）メチル）－２，２，２－トリフルオロアセトアミド）ベンゾイル）－Ｎ５－（（Ｓ）－５－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－１，５－ジオキソ－１－（（２－（トリチルチオ）エチル）アミノ）ペンタン－２－イル）－Ｌ－グルタミナートの合成：

[化51]



４－（Ｎ－（（２－アミノ－４－オキソ－４，８－ジヒドロプテリジン－６－イル）メチル）－２，２，２－トリフルオロアセトアミド）安息香酸（１７７ｍｇ，０．４３ｍｍｏｌ）とＨＡＴＵ（１８８ｍｇ，０．５０ｍｍｏ

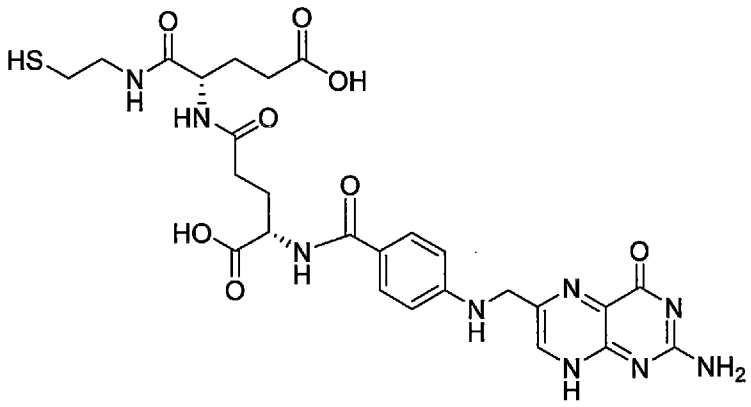
Ｉ）のＤＭＦ／ジメチルスルホキシド（以下、ＤＭＳＯ）溶液（１０ｍｌ／１．０ｍｌ）にジイソプロピルエチルアミン（７５ｍｇ，０．５８ｍｍｏｌ）を添加し、室温で５分攪拌した。得られた反応溶液に参考例１８（２８５ｍｇ，０．４１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（５．０ｍｌ）を加えて、室温で一晩攪拌した。過剰量の１体積％メタノール－クロロホルムを加えた後に、飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で２回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水後に、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝０／１→１／５）にて精製し、表題化合物（以下、参考例１９の化合物）を黄色固体（２７０ｍｇ，収率６１％）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：８．６７（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，３Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄｄ，Ｊ＝５．２，３．４Ｈｚ，６Ｈ），７．２７－７．２３（ｍ，６Ｈ），７．１８（ｔｄ，Ｊ＝５．７，２．９Ｈｚ，３Ｈ），４．４０（ｄｄ，Ｊ＝９．５，４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．０８（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，６．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９９（ｑ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．４０（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，４．５Ｈｚ，２Ｈ），２．２８（ｄｔ，Ｊ＝１７．２，５．０Ｈｚ，４Ｈ），２．０５－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．８２（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，８．４Ｈｚ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．２８（ｓ，１Ｈ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ－Ｈ］$^-$：１０７９．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0364] （参考例２０）Ｎ２－（４－（（（２－アミノ－４－オキソ－４，８－ジヒドロプテリジン－６－イル）メチル）アミノ）ベンゾイル）－Ｎ５－（（Ｓ）－４－カルボキシ－１－（（２－メルカプトエチル）アミノ）－１－オキソブタン－２－イル）－Ｌ－グルタミンの合成：

[化52]



参考例１９（１２０ｍｇ，０．１１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン懸濁溶液（５．０ｍｌ）に７Ｎのアンモニア－メタノール溶液（５．０ｍｌ）を加えて均一な溶液として、室温で一晩攪拌した。減圧下で溶媒を留去して得られた固体に過剰量のジエチルエーテルを加えて洗浄し、沈殿した固体をろ過によって回収した（中間体１、１０５ｍｇ）。中間体１（１０５ｍｇ）に、ＴＦＡ／トリイソプロピルシラン／H_2O／エタンジチオール（９２．５／２．５／２．５／２．５体積％）（１０ｍｌ）を加えて、室温で一晩攪拌した。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣に過剰量のジエチルエーテルを加えて攪拌し、生じた沈殿をろ過によって回収、得られた固体をジクロロメタンで洗浄し、表題化合物（以下、参考例２０の化合物）を緑黄色固体（６５ｍｇ，収率９２％，純度８０％）として得た。

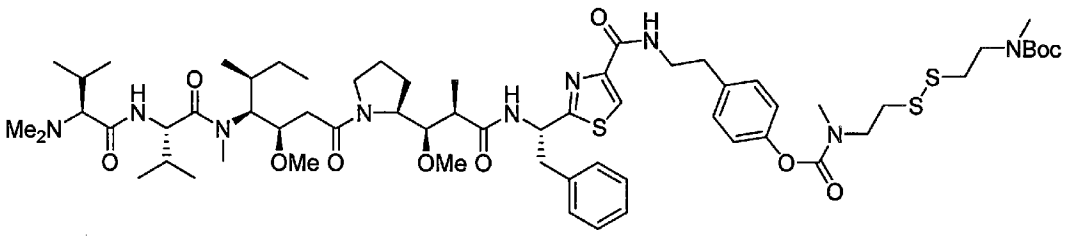
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：８．６６（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），４．５０（ｓ，２Ｈ），４．２８（ｔ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｄｄ，Ｊ＝１３．１，８．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２３－３．１３（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２２（ｄｄ，Ｊ＝１６．５，７．５Ｈｚ，５Ｈ），２．０４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．９０（ｄｄ，Ｊ＝２４．７，１０．２Ｈｚ，３Ｈ），１．７０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．２５（ｓ，１Ｈ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６３０．（ＬＣ／ＭＳ－２）

t_R＝１２．２１　ｍｉｎ．（ＨＰＬＣ）

[0365] （参考例２１）（２－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）エチル）ジスルファネイル）エチル）（メチル）カルバミン酸４－（２－（２－（（Ｓ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）チアゾール－４－カルボキサミド）エチル）フェニルの合成：

[化53]



トリホスゲン（１７ｍｇ，０．０６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（１．０ｍｌ）を氷冷し、脱水ピリジン（２５ｍｇ，０．３１ｍｍｏｌ）を添加後、２０分攪拌した。その溶液に、メチル（２－（（２－（メチルアミノ）エチル）ジスルファネイル）エチル）カルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１５ｍｇ，０．０５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（２．０ｍｌ）をゆっくりと滴下して、室温に戻して１時間攪拌した。過剰量のジクロロメタンを加えて、水で３回洗浄した後に、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水後に、減圧下濃縮した。得られた残渣（７．５ｍｇ）を脱水ピリジン（１．０ｍｌ）に溶解させ氷冷した後に、実施例１１の化合物（２５ｍｇ，０．０３ｍｍｏｌ）の脱水ピリジン溶液（３．０ｍｌ）を加えて、室温に戻しながら一晩攪拌した。過剰量の酢酸エチルを加えた後に、水で３回、飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で一回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水後

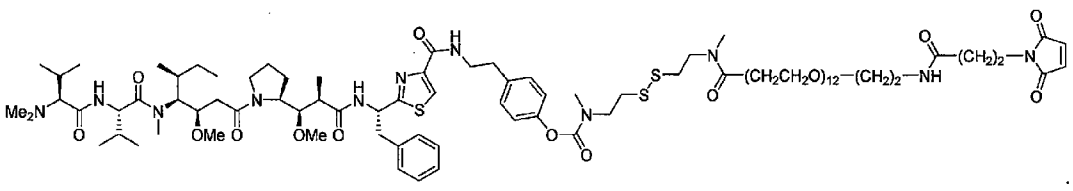
に、減圧下濃縮した。得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝０／１→１／２０）にて精製し、表題化合物（以下、参考例２１の化合物）を白色アモルファス（２５ｍｇ，収率７６％）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．９６（１Ｈ，ｓ），７．４１－７．３０（２Ｈ，ｍ），７．２７－７．１０（５Ｈ，ｍ），７．０６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），５．４９－５．４４（１Ｈ，ｍ），４．８５－４．７７（２Ｈ，ｍ），４．１３－３．６４（９Ｈ，ｍ），３．６０－３．２９（１５Ｈ，ｍ），３．１３（３Ｈ，ｓ），３．０３（３Ｈ，ｓ），２．５１－２．３０（４Ｈ，ｍ），２．２５（６Ｈ，ｓ），２．１７－１．９８（２Ｈ，ｍ），１．７８（１２Ｈ，ｓ），１．１１－０．８８（２４Ｈ，ｍ），０．８２（５Ｈ，ｍ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{2+}$：５７７．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0366] （参考例２２）（５０－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－７－メチル－８，４８－ジオキソ－１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４－ドデカオキサ－３，４－ジチア－７，４７－ジアザペンタコンチル）（メチル）カルバミン酸　４－（２－（２－（（Ｓ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）チアゾール－４－カルボキサミド）エチル）フェニルの合成：

[化54]



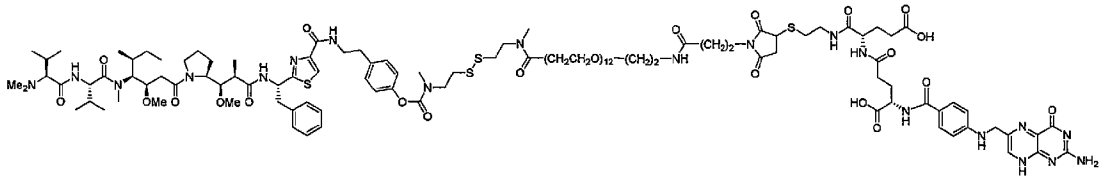
参考例２１（２０ｍｇ，０．０２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（１．０ｍｌ）に、４Ｎの塩化水素－ジオキサン溶液（０．５ｍｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後に、減圧乾燥した。得られた残渣に、ＨＡＴＵ（７．３ｍｇ，０．０２ｍｍｏｌ）とＤＭＦ（０．５ｍｌ）を加え、その反応溶液に１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－３－オキソ－７，１０，１３，１６，１９，２２，２５，２８，３１，３４，３７，４０－ドデカオキサ－４－アザトリテトラコンタン－４３－酸（１２ｍｇ，０．０２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（１．０ｍｌ）とジイソプロピルエチルアミン（１０μｌ）を添加し、室温で一晩攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝０／１→１／５）にて精製し、表題化合物（以下、参考例２２の化合物）を油状物質（１５ｍｇ，収率４０％）として得た。

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{3+}$：６３５．（ＬＣ／ＭＳ－１）

t_R＝１７．１１　ｍｉｎ．（ＨＰＬＣ）

[0367] （実施例１２）Ｎ２－（４－（（（２－アミノ－４－オキソ－４，８－ジヒドロプテリジン－６－イル）メチル）アミノ）ベンゾイル）－Ｎ５－（（２Ｓ）－４－カルボキシ－１－（（２－（（１－（１－（４－（２－（２－（（Ｓ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）チアゾール－４－カルボキサミド）エチル）フェノキシ）－２，９－ジメチル－１，１０，５０－トリオキソ－１３，１６，１９，２２，２５，２８，３１，３４，３７，４０，４３，４６－ドデカオキサ－５，６－ジチア－２，９，４９－トリアザドペンタコンタン－５２－イル）－２，５－ジオキソピロリジン－３－イル）チオ）エチル）アミノ）－１－オキソブタン－２－イル）－Ｌ－グルタミンの合成：

[化55]



参考例２２（６．８ｍｇ，０．００３ｍｍｏｌ）のアセトニトリル／メタノール溶液（１．０ｍｌ／０．５ｍｌ）に、参考例２０（３．０ｍｇ，０．００５ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ溶液（１．０ｍｌ）とｐＨ７．２のリン酸バッファー（以下、ＰＢＳ）（５０ｍＭ，１．０ｍｌ）を加えて、室温で一晩攪拌した。得られた反応混合物をＯＤＳカラムによる逆相精製を行ない、表題化合物（以下、実施例１２の化合物）を油状物質（６．０ｍｇ，収率６７％）として得た。

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ－Ｈ］$^{2-}$：１２６６．（ＬＣ／ＭＳ－１）

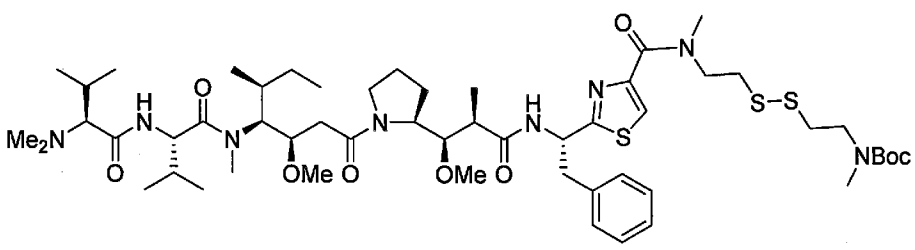
ＨＲＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ－Ｈ］$^{-}$：２５３２．１７５４．

$C_{118}H_{180}N_{20}O_{33}S_4$の計算精密質量：２５３２．１８３２．

t_R＝１６．４０　ｍｉｎ．（ＨＰＬＣ）

[0368] （参考例２３）（２－（（２－（２－（（Ｓ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）－Ｎ－メチルチアゾール－４－カルボキサミド）エチル）ジスルファネイル）エチル）（メチル）カルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチルの合成：

[化56]



２－（トリチルチオ）エタンアミンの代わりにメチル（２－（（２－（メチルアミノ）エチル）ジスルファネイル）エチル）カルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチルを用いて、それ以外は参考例２と同様の方法にて合成を行い、表題化合物（以下、参考例２３の化合物）を白色固体（２６ｍｇ，収率９２％）として得た。

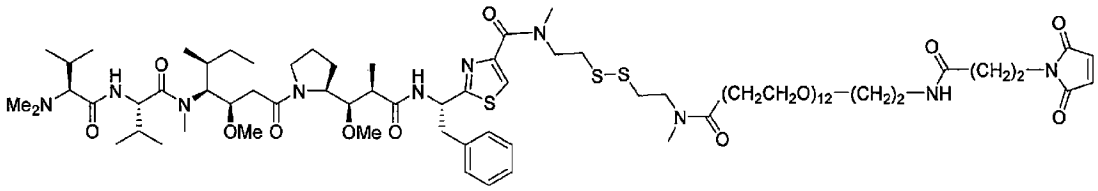
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．０１（１Ｈ，ｓ），７．８７（１Ｈ，ｂｒｓ），７．４６（１Ｈ，ｂｒｓ），７．２６－７．１５（５Ｈ，ｍ），６．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），５．５６（１Ｈ，ｂｒｓ），４．８１－４．７７（２Ｈ，ｍ），４．１２（１Ｈ，ｂｒｓ），４．０５（１Ｈ，ｂｒｓ），３．９７（１Ｈ，ｂｒｓ），３．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），３．８０（２Ｈ，ｍ），３．５１－３．１６（４Ｈ，ｍ），３．３３（３Ｈ，ｓ），３．３２（３Ｈ，ｓ），３．１３（３Ｈ，ｓ），３．０４（３Ｈ，ｓ），２．９６（３Ｈ，ｓ），２．８１－２．７４（２Ｈ，ｍ），２．８９（３Ｈ，ｓ），２．４６－２．３４（３Ｈ，ｍ），２．２５（６Ｈ，ｓ），２．１２－１．９７（２Ｈ，ｍ），１．６６（１５Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），１．４５（９Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），１．１０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），１．０５－０．９０（１２Ｈ，ｍ），０．８２（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）．

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：１０９２．（ＬＣ／ＭＳ－１）

[0369] （参考例２４）２－（（Ｓ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）－Ｎ－（５０－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－７－メチル－８，４８－ジオキソ－１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４－ドデカオキサ－３，４－ジチア－７，４７－ジアザペンタコンチル）－Ｎ－メチルチアゾール－４－カルボキサミ

ドの合成：

[化57]



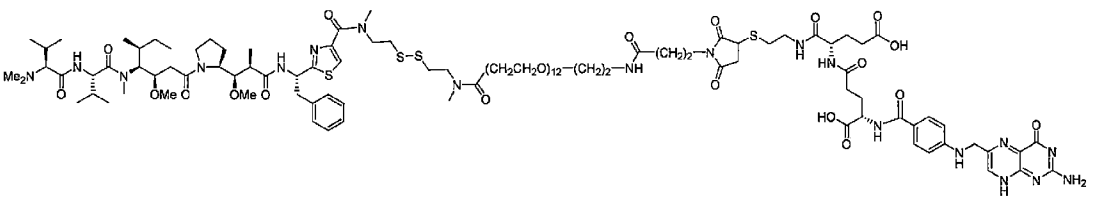
参考例２１の代わりに参考例２３を用いて、それ以外は参考例２２と同様の方法にて合成を行い、表題化合物（以下、参考例２４の化合物）を油状物質（１７ｍｇ，収率３１％）として得た。

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{2+}$：８７１．（ＬＣ／ＭＳ－１）

t_R＝１６．６６　ｍｉｎ．（ＨＰＬＣ）

[0370] （実施例１３）Ｎ２－（４－（（（２－アミノ－４－オキソ－４，８－ジヒドロプテリジン－６－イル）メチル）アミノ）ベンゾイル）－Ｎ５－（（２Ｓ）－４－カルボキシ－１－（（２－（（１－（１－（２－（（Ｓ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）チアゾール－４－イル）－２，９－ジメチル－１，１０，５０－トリオキソ－１３，１６，１９，２２，２５，２８，３１，３４，３７，４０，４３，４６－ドデカオキサ－５，６－ジチア－２，９，４９－トリアザドペンタコンタン－５２－イル）－２，５－ジオキソピロリジン－３－イル）チオ）エチル）アミノ）－１－オキソブタン－２－イル）－Ｌ－グルタミンの合成：

[化58]



参考例２２の代わりに参考例２４を用いて、それ以外は実施例１２と同様の方法にて合成を行い、表題化合物（以下、実施例１３の化合物）を油状物質（８．４ｍｇ，収率７１％）として得た。

ＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ－Ｈ］$^{2-}$：１１８４．（ＬＣ／ＭＳ－１）

ＨＲＭＳ　ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）［Ｍ－Ｈ］$^{-}$：２３６９．１１６２．

$C_{109}H_{171}N_{19}O_{31}S_4$の計算精密質量：２３６９．１１９８．

t_R＝１５．８５　ｍｉｎ．（ＨＰＬＣ）

[0371] ＬＣ／ＭＳ－１の分析条件は以下の通りである。

（ＬＣ／ＭＳ－１）

液体クロマトグラフシステム：ＬＣ１２００（アジレント・テクノロジー社製）

質量分析計：６１３０Ａ（アジレント・テクノロジー社製）

分析条件

カラム：ラピッドレゾリューションＨＴカートリッジ

移動相Ａ：０．１体積％ギ酸－蒸留水、ＨＰＬＣ用

移動相Ｂ：０．１体積％ギ酸－アセトニトリル、ＨＰＬＣ用

グラジエント条件：移動層Ｂ体積％

０－１．５　ｍｉｎ：２０％－９５％

１．５－３．０　ｍｉｎ：９５％

流速：０．５　ｍＬ／ｍｉｎ

注入量：２．０μＬ

カラム温度：４０℃

[0372] ＬＣ／ＭＳ－２の分析条件は以下の通りである。

（ＬＣ／ＭＳ－２）

液体クロマトグラフシステム：ＬＣ１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　ＩＩ（アジレント・テクノロジー社製）

質量分析計：６１３０Ｂ（アジレント・テクノロジー社製）

分析条件

カラム：ラピッドレゾリューションＨＴカートリッジ

移動相Ａ：０．１体積％ギ酸－蒸留水、ＨＰＬＣ用

移動相Ｂ：０．１体積％ギ酸－アセトニトリル、ＨＰＬＣ用

グラジエント条件：移動層Ｂ体積％

０－１．５　ｍｉｎ：２０％－９５％

１．５－３．０　ｍｉｎ：９５％

流速：０．５　ｍＬ／ｍｉｎ

注入量：２．０μＬ

カラム温度：４０℃

[0373]　ＨＲＭＳの分析条件は以下の通りである。

液体クロマトグラフシステム：ＮｅｘｅｒａＸ２（島津製作所製）

質量分析計：ＬＣＭＳ－ＩＴ－ＴＯＦ質量分析計（島津製作所製）

分析条件

移動相：メタノール

流速：０．１　ｍＬ／ｍｉｎ

注入量：２．０μＬ

[0374]　ＯＤＳカラムでの精製条件は以下の通りである。

ＯＤＳカラム精製条件

カラム：山善ハイフラッシュカラム　ＯＤＳ　サイズＭ

流速：１０　ｍｌ／ｍｉｎ

カラム温度：室温

検出波長：２５４　ｎｍ

移動層Ａ：０．０５体積％ＴＦＡ　ｉｎ　H_2O

移動層Ｂ：０．０５体積％ＴＦＡ　ｉｎ　CH_3CN

グラジエント：移動層Ｂ体積％

０－５　ｍｉｎ：５．０％

５－２０　ｍｉｎ：５％から９５％まで上昇

２０－２５　ｍｉｎ：９５％

[0375] ＨＰＬＣでの分析条件は以下の通りである。

（ＨＰＬＣ）

カラム：ＣＯＳＭＯＳＩＬ　５Ｃ１８－ＡＲ－ＩＩＩ，　４．６ｍｍＩ．Ｄ．　ｘ　１５０ｍｍ

流速：１．０　ｍｌ／ｍｉｎ

カラム温度：４０℃

検出波長：２５４　ｎｍ

移動層Ａ：０．０５体積％ＴＦＡ　ｉｎ　H_2O

移動層Ｂ：０．０５体積％ＴＦＡ　ｉｎ　CH_3CN

グラジエント：移動層Ｂ体積％

０－５ｍｉｎ：５．０％

５－２０ｍｉｎ：５％から９５％まで上昇

２０－２５ｍｉｎ：９５％

[0376] （実施例１４）ペプチド誘導体（Ｉ）のｉｎ　ｖｉｔｒｏ細胞毒性評価：

実施例１～１１の化合物、参考例１の化合物、参考例１２の化合物、参考例１４の化合物、参考例１６の化合物及び２－（（Ｓ）－１－（（（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）－Ｎ－エチルチアゾール－４－カルボキサミド（以下、比較例化合物）のＳＫＯＶ－３細胞、Ａ５４９細胞及びＬ１２１０細胞に対する細胞毒性をＭＴＳ法を用いて測定した。

[0377] 各被験物質の細胞毒性を表５に示す。表５中、EC_{50}は、５０％効果濃度を意味し、薬物が示す薬理作用の最低値からの最大反応の５０％を示す濃度を表し、ＳＫＯＶ－３は、ＳＫＯＶ－３細胞を表し、Ａ５４９は、Ａ５４９細胞を表し、Ｌ１２１０は、Ｌ１２１０細胞を表す。

[0378]

[表5]

【表５】

被験物質	EC_{50}（ｎｍｏｌ／Ｌ）		
	ＳＫＯＶ－３	Ａ５４９	Ｌ１２１０
実施例１の化合物	０．４４	１．９３	３１．４
実施例２の化合物	０．１３	６．８８	１４．２
実施例３の化合物	１．０５	１．２２	６．９６
実施例４の化合物	０．８５	０．８３	２８．７
実施例５の化合物	０．５６	０．８１	１１．７
実施例６の化合物	０．２２	１．９４	１７．２３
実施例７の化合物	４．６７	１．７４	２８．４
実施例８の化合物	０．０９	１．７５	４．７４
実施例９の化合物	１．５０	１．６４	８．５２
実施例１０の化合物	０．２７	１．０８	４．０５
実施例１１の化合物	０．３７	１．３１	５．６１
参考例１の化合物	＞１０	＞１０	＞５０
参考例１２の化合物	＞１０	＞１０	＞５０
参考例１４の化合物	＞１０	９．８５	２６．８
参考例１６の化合物	＞１０	＞１０	＞５０
比較例化合物	０．５５	０．７４	６．５１

[0379] 表５の結果から明らかな通り、ペプチド誘導体（Ｉ）又はその薬理学的に許容される塩は、複数のがん細胞に対して高い細胞毒性を有することが示された。

[0380] （実施例１５）ペプチド誘導体（Ｉ）の人工膜透過性試験（ＰＡＭＰＡ）：

実施例１～１１の化合物、参考例１の化合物、参考例１２の化合物、参考例１４の化合物、参考例１６の化合物及び比較例化合物の人工膜透過性をＰｒｅ－ｃｏａｔｅｄ ＰＡＭＰＡ ＰｌａｔｅＳｙｓｔｅｍ（Ｃｏｒｎｉｎｇ）を使用し、評価した。

[0381] 被験物質は１０ｍｍｏｌ／ＬになるようＤＭＳＯに溶解した後、２０％メタノールを含むＰＢＳで２００μｍｏｌ／Ｌになるよう希釈したものを標準溶液とした。冷凍保存したＰｒｅ－ｃｏａｔｅｄ ＰＡＭＰＡ ＰｌａｔｅＳｙｓｔｅｍを３０分間以上室温に放置した。次いで、Ｐｒｅ－ｃｏａｔｅｄ ＰＡＭＰＡ Ｐｌａｔｅ ＳｙｓｔｅｍのＤｏｎｏｒ側のプレートに標準溶液３２０μＬを添加し、Ａｃｃｅｐｔｏｒ側のプレートに２０％メタノール含むＰＢＳ２００μＬを添加して、両プレートをセットし、室温で５時間静置した。Ｄｏｎｏｒ側及びＡｃｃｅｐｔｏｒ側のプレートの各ウェル

の反応液を、ＬＣ／ＭＳ分析（以下、ＬＣ／ＭＳ－３）に供し、各ウェルの化合物濃度を算出した。

[0382] ＬＣ／ＭＳ－３の分析条件は以下の通りである。

液体クロマトグラフシステム：Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ社製）

質量分析計：Ｗａｔｅｒｓ　ＳＱＤ　Ｄｅｔｅｃｔｏｒ（Ｗａｔｅｒｓ社製）

カラム：Ａｓｃｅｎｔｉｓ　Ｅｘｐｒｅｓｓ　Ｃ１８，２．７μｍ，２．１ｍｍ　ＩＤ×２０ｍｍ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ社）

移動相Ａ：０．１体積％ ギ酸水溶液

移動相Ｂ：アセトニトリル

流速：０．６ ｍＬ／ｍｉｎ

グラジエント：移動層Ｂ体積％

０．０～２．０　ｍｉｎ：３．０→１００％

２．０～２．４　ｍｉｎ：１００％

２．４～２．５　ｍｉｎ：１００→３．０％

[0383] 得られた各ウェルの反応液の化合物濃度を用いて、膜透過係数（Ｐｅ）（ｃｍ／ｓ）を以下の式より算出した 。

$C_{equilibrium}$＝（ＣＤ×ＶＤ－ＣＡ×ＶＡ）／（ＶＤ－ＶＡ）

Ｐｅ＝［－Ｌｎ（１－ＣＡ／$C_{equilibrium}$）］／Ｓ×（１／ＶＤ＋１／ＶＡ）×ｔ

$C_{equilibrium}$：Ｄｏｎｏｒ側及びＡｃｃｅｐｔｏｒ側プレートウェルの平衡濃度

ＣＤ：Ｄｏｎｏｒ側プレートウェルの５時間後の濃度（ｍｍｏｌ／Ｌ）

ＶＤ：Ｄｏｎｏｒ側プレートウェルに添加した標準溶液の容積（０．３２ ｍＬ）

ＣＡ：Ａｃｃｅｐｔｏｒ側プレートウェルの５時間後の濃度（ｍｍｏｌ／Ｌ）

ＶＡ：Ａｃｃｅｐｔｏｒ側プレートウェルに添加した２０％メタノール含むＰＢＳの容積（０．２ ｍＬ）

Ｓ：膜表面積（０．３ ｃｍ^2）

ｔ：静置時間１８，０００ ｓ（＝５ ｈｒ）

[0384] 各被験物質の人工膜透過性を表６に示す。

[0385] [表6]

【表６】

被験物質	膜透過係数（１０$^{-6}$ ｃｍ／ｓ）
実施例１の化合物	１．１５
実施例２の化合物	０．００５
実施例３の化合物	１．１４
実施例４の化合物	０．０１
実施例５の化合物	０．０１
実施例６の化合物	Ｎ．Ｄ．
実施例７の化合物	０．０２
実施例８の化合物	０．０４
実施例９の化合物	０．０８
実施例１０の化合物	０．３０
実施例１１の化合物	０．３６
参考例１の化合物	０．０１
参考例１２の化合物	０．０１
参考例１４の化合物	０．００４
参考例１６の化合物	Ｎ．Ｄ．
比較例化合物	１．６８

[0386] 表６中、Ｎ．Ｄ．は、Ａｃｃｅｐｔｏｒ側のプレートウェルの濃度が定量下限未満であったため、膜透過係数を算出できなかったことを意味する。

[0387] （実施例１６）ペプチド誘導体（ｌ）を含む複合体のｉｎ ｖｉｔｒｏ細胞毒性評価：

実施例１２の化合物及び実施例１３の化合物のＳＫＯＶ－３細胞、Ａ５４９細胞及びＬ１２１０細胞に対する細胞毒性をＭＴＳ法を用いて測定した。

[0388] 実施例１２の化合物は、葉酸をターゲッティングリガンドとして実施例１１の化合物のプロドラッグと適切な方法で複合化する事で得られた複合体である。

[0389] 実施例１２の化合物の評価方法は、次の通りである。葉酸を含有しない培地で培養している各細胞に、実施例１２の化合物を２時間処置した後に、化合物を含まない新しい培地へと変更し、そのまま継続して４８時間培養した。４８時間後の生細胞数をＭＴＳ法を用いて測定した。

[0390] 実施例１３の化合物は、葉酸をターゲッティングリガンドとして実施例３の化合物のプロドラッグと適切な方法で複合化する事で得られた複合体である。

[0391] 実施例１３の化合物の評価方法は、次の通りである。葉酸を含有しない培地で培養している各細胞に、実施例１３の化合物を６時間処置した後に、化合物を含まない新しい培地へと変更し、そのまま継続して４８時間培養した。４８時間後の生細胞数をＭＴＳ法を用いて測定した。

[0392] ＳＫＯＶ－３細胞とＬ１２１０細胞は細胞表面に葉酸受容体が中～高発現していることが報告されている。Ａ５４９細胞は細胞表面に葉酸受容体が低発現若しくは検出されない程度に発現していることが報告されている（Ａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、２００５年、第３３８巻、ｐ．２８４-２９３、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ、２０１５年、第１４巻、ｐ．１６０５-１３）。

[0393] 各被験物質の細胞毒性を表７に示す。表７中、EC_{50}は、５０％効果濃度を意味し、薬物が示す薬理作用の最低値からの最大反応の５０％を示す濃度を表し、ＳＫＯＶ－３は、ＳＫＯＶ－３細胞を表し、Ａ５４９は、Ａ５４９細胞を表し、Ｌ１２１０は、Ｌ１２１０細胞を表す。

[0394] [表7]

【表７】

被験物質	EC_{50}（ｎｍｏｌ／Ｌ）		
	ＳＫＯＶ－３	Ａ５４９	Ｌ１２１０
実施例１２の化合物	２．００	＞２００	１７．８
実施例１３の化合物	１９．４	＞３００	３６．０

[0395] 表７の結果から明らかな通り、ペプチド誘導体（Ｉ）を含む複合体又はその薬理学的に許容される塩は、葉酸受容体が細胞表面に発現しているがん細胞に対して選択的に高い細胞毒性を有することが示された。

[0396] ペプチド誘導体（Ｉ）は、Ｃ末端に種々の官能基を有するため、ペプチド誘導体（Ｉ）又はそのプロドラッグと、ターゲッティングリガンド又はポリマーと、を適切な方法で複合化することで複合体へと変換できることが示された。

[0397] また、ペプチド誘導体（Ｉ）又はそのプロドラッグと、ターゲッティングリガンドと、を適切な方法で複合化することで得られた複合体は、ターゲッティングリガンドによる作用で特定の細胞に対して選択的に高い細胞毒性を有することが示された。

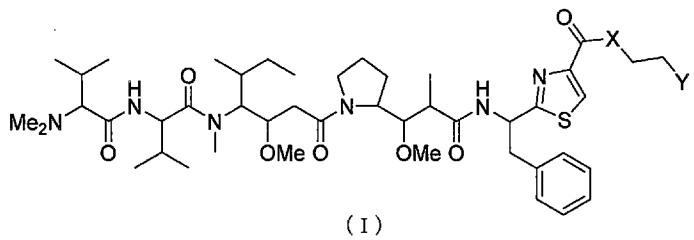
産業上の利用可能性

[0398] 本発明のペプチド誘導体（Ｉ）又はその薬理学的に許容される塩は、高い細胞毒性を有するため、細胞毒性剤として利用できる。また、本発明のペプチド誘導体（Ｉ）は、Ｃ末端に種々の官能基を有するため、ペプチド誘導体（Ｉ）又はそのプロドラッグと、ターゲッティングリガンド又はポリマーと、を複合化する事ができ、当該複合体又はその薬理学的に許容される塩は、細胞毒性剤として利用できる。

請求の範囲

[請求項1] 以下の一般式（Ｉ）で示されるペプチド誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

[化1]



（Ｉ）

［式中、Ｘは、酸素原子又はＮＲを表し、Ｙは、NH_2、Ｎ（Ｍｅ）Ｈ、ＳＨ、ＯＨ又は任意の一つの水素原子がNH_2若しくはＯＨで置換されたフェニル基を表し、Ｒは、水素原子又は炭素数１～３のアルキル基を表す。但し、Ｘが、ＮＨであり、Ｙが、NH_2である誘導体、及び、Ｘが、ＮＨであり、Ｙが、Ｎ（Ｍｅ）Ｈである誘導体を除く。］

[請求項2] Ｘは、酸素原子である、請求項１記載のペプチド誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項3] Ｙは、NH_2、Ｎ（Ｍｅ）Ｈ、ＳＨ又はＯＨである、請求項２記載のペプチド誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項4] Ｘは、ＮＲである、請求項１記載のペプチド誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項5] Ｒは、炭素数１～３のアルキル基である、請求項４記載のペプチド誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項6] Ｒは、メチル基である、請求項５記載のペプチド誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項7] 請求項１～６のいずれか一項記載のペプチド誘導体と、ターゲッティングリガンド又はポリマーと、を含む複合体又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項8] 請求項１～６のいずれか一項記載のペプチド誘導体若しくはその薬理学的に許容される塩、又は、請求項７記載の複合体若しくはその薬理学的に許容される塩、を有効成分として含有する、細胞毒性剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/012797

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07K5/02(2006.01)i, *A61K47/34*(2017.01)i, *A61K47/42*(2017.01)i, *A61P31/00*(2006.01)i, *A61P35/00*(2006.01)i, *A61P37/06*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i, *C07K5/027*(2006.01)i
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)
C07K5/02, A61K47/34, A61K47/42, A61P31/00, A61P35/00, A61P37/06, A61P43/00, C07K5/027

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2017 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2017

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII),
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 93/03054 A1 (Teikoku Hormone Mfg. Co., Ltd.), 18 February 1993 (18.02.1993), claims 1 to 7; page 3, 2nd to 3rd paragraphs; page 20, Flow Sheet 5; examples 15 to 22 & US 6004934 A & EP 598129 A1 claims 1 to 7; page 4, lines 22 to 30; page 16, 'Flow Sheet 5'; examples 15 to 22	1-8
Y	WO 2015/118497 A1 (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE), 13 August 2015 (13.08.2015), claims 1 to 3, 8 to 9, 11 to 14; page 2, 5th paragraph to page 3 & FR 3017298 A	1-8

☒ 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 application or patent 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
08 June 2017 (08.06.17)	20 June 2017 (20.06.17)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3,Kasumigaseki,Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915,Japan	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/012797

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2014/086952 A1 (INSTITUT CURIE), 12 June 2014 (12.06.2014), examples; fig. 1 to 5 & EP 2740493 A1	1-8
Y	WO 2013/173393 A1 (CONCORTIS BIOSYSTEMS, CORP.), 21 November 2013 (21.11.2013), claims 1 to 60; paragraphs [0144] to [0149] & US 2015/0141646 A1	1-8
Y	WO 2015/113760 A1 (TUBE PHARMACEUTICALS GMBH), 09 August 2015 (09.08.2015), claims 1 to 25; page 1; examples & CA 2940311 A	1-8

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１７／０１２７９７

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07K5/02(2006.01)i, A61K47/34(2017.01)i, A61K47/42(2017.01)i, A61P31/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07K5/027(2006.01)i

B.　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07K5/02, A61K47/34, A61K47/42, A61P31/00, A61P35/00, A61P37/06, A61P43/00, C07K5/027

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１７年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１７年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１７年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	WO 93/03054 A1 (帝國臓器製薬株式会社) 1993.02.18, 請求項 1-7, 第 3 頁第 2-3 段落, 第 20 頁のフローシート 5, 実施例 15-22 & US 6004934 A, & EP 598129 A1, 請求項 1-7, 第 4 頁第 22-30 行, 第 16 頁の「Flow Sheet 5」, 実施例 15-22	1-8
Y	WO 2015/118497 A1 (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE) 2015.08.13, 請求項 1-3, 8-9, 11-14, 第 2 頁第 5 段落－第 3 頁参照 & FR 3017298 A	1-8

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
０８．０６．２０１７	２０．０６．２０１７

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｂ　６１１５
田ノ上　拓自
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４４８

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	WO 2014/086952 A1 (INSTITUT CURIE) 2014.06.12, 実施例、図 1-5 & EP 2740493 A1	1-8
Y	WO 2013/173393 A1 (CONCORTIS BIOSYSTEMS, CORP) 2013.11.21, 請求項 1-60、段落[0144]－[0149] & US 2015/0141646 A1	1-8
Y	WO 2015/113760 A1 (TUBE PHARMACEUTICALS GMBH) 2015.08.09, 請求項 1-25、第 1 頁、実施例 & CA 2940311 A	1-8