

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6118392号
(P6118392)

(45) 発行日 平成29年4月19日 (2017. 4. 19)

(24) 登録日 平成29年3月31日 (2017. 3. 31)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 K	7/06	(2006. 01)	C O 7 K	7/06	Z N A
A 6 1 K	38/00	(2006. 01)	A 6 1 K	37/02	
A 6 1 P	25/04	(2006. 01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	23/00	(2006. 01)	A 6 1 P	23/00	

請求項の数 1 (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願2015-501616 (P2015-501616)	(73) 特許権者	514237356
(86) (22) 出願日	平成24年12月7日 (2012. 12. 7)		コチン, オレク アルカーディエヴィチ
(65) 公表番号	特表2015-512385 (P2015-512385A)		ロシア連邦, 1 8 8 3 0 0, ガッチナ, レ
(43) 公表日	平成27年4月27日 (2015. 4. 27)		ニングラード州 カーヴェー, 7, ウーエ
(86) 国際出願番号	PCT/RU2012/001036		ル, コリ ポドルヤドチコヴァ, 1 2
(87) 国際公開番号	W02013/141750	(74) 代理人	100080089
(87) 国際公開日	平成25年9月26日 (2013. 9. 26)		弁理士 牛木 護
審査請求日	平成27年11月30日 (2015. 11. 30)	(74) 代理人	100161665
(31) 優先権主張番号	2012110908		弁理士 高橋 知之
(32) 優先日	平成24年3月22日 (2012. 3. 22)	(74) 代理人	100121153
(33) 優先権主張国	ロシア (RU)		弁理士 守屋 嘉高
		(74) 代理人	100178445
			弁理士 田中 淳二
		(74) 代理人	100133639
			弁理士 矢野 卓哉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非麻薬性鎮痛作用を有する合成ペプチド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

非麻薬性の鎮痛作用を有する麻酔薬としての一般式 1 [S E Q I D N O : 1] の合成ペプチドか、又は一般式 2 [S E Q I D N O : 2] での L 型アミノ酸の D 型アミノ酸による置換及び D 型アミノ酸の L 型アミノ酸による置換を有するアミノ酸の逆配列を有する一般式 (I) のレトロインバーソ型ペプチドであり、

前記一般式 1 [S E Q I D N O : 1] は、

H-XDL-XDL1-XDL2-L-Lys-L-Leu-XDL3-L-Thr-R2(I) であり、ここで：

Hは、水素であり、

XDLは、アミノ酸が欠如しているか又はL-Tyrであり、

XDL1は、次のアミノ酸のうちの1つであり：L-Leu、L-Ala又はD-Ala、

XDL2は、次のアミノ酸のうちの1つであり：D-His、L-Ala又はD-Ala、XDL3は、次のアミノ酸であり：L-Gln；R2は、OMe又はNH₂であるか、

前記一般式 2 [S E Q I D N O : 2] は、

H-D-Thr-XDL4-D-Leu-D-Lys-XDL5-XDL6-XDL7-R2(II) であり、ここで：

Hは、水素であり、

XDL4は、次のアミノ酸であり：D-Gln；XDL5は、次のアミノ酸のうちの1つであり：L-His、D-Ala又はL-Ala、

XDL6は、次のアミノ酸のうちの1つであり：D-Leu、D-Ala又はL-Ala、

10

20

XDL7は、アミノ酸が欠如しているか又はD-Tyrであり、
R2は、OMe又はNH₂であることを特徴とする、

前記一般式1 [S E Q I D N O : 1] の合成ペプチドか、又は前記一般式2 [S E Q I D N O : 2] でのL型アミノ酸のD型アミノ酸による置換及びD型アミノ酸のL型アミノ酸による置換を有するアミノ酸の逆配列を有する一般式(I) のレトロインバージョン型ペプチド。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生化学に関し、より詳しくは、麻酔性鎮痛剤としての医薬及び薬理学における用途を見出すことができる非麻薬性鎮痛作用を有する生物学的に活性なペプチドに関する。

【背景技術】

【0002】

麻酔性鎮痛剤（モルヒネ及び適した構造）及び非麻酔性鎮痛剤（サリチル酸、ピラゾロン、アニリンの誘導体など）に分類される、化学的性質及び作用機序の点で異なる麻酔薬が公知である。すべての上述の鎮痛剤は、医薬でのそれらの適用の可能性を大幅に狭める、いくつかの欠点を有する（非特許文献1）。

【0003】

公知のペプチド鎮痛剤は、オピオイドペプチドなどの天然のエンケファリン及びエンドルフィンの合成類似化合物である（非特許文献2）。それらの主な欠点は、麻酔活性が習慣性及び麻酔作用を伴うことである。また、麻酔性鎮痛剤は、すべての疼痛症候群に効果的であるとは限らない（非特許文献3）。

【0004】

また、習慣性及び麻酔作用を引き起こすことがない非麻薬性の麻酔を含むペプチド鎮痛剤が、公知である。それらの麻酔作用は、非オピオイド受容体及び神経伝達物質により生じる。その麻酔作用が特異的なカルシトニン受容体及び脳内のセロトニン作動系によって引き起こされる、合成カルシトニン及び近年の組み換え型カルシトニンが、そのうちで、もっとも汎用されてきた（非特許文献4）。もっとも汎用されるものは、あらゆる既知のカルシトニンのうちもっとも活性なカルシトニンの1つであるサケカルシトニンに対応する合成配列である。サケカルシトニンは、3, 454, 93ダルトンの分子量を有する32残基のアミノ酸からなるポリペプチドホルモンである。その構造は、ヘリックスである（非特許文献5）。

【0005】

サケカルシトニンの一次構造（アミノ酸残基の配列）は、以下の通りである：

【化1】

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18

Cys-Ser-Asn-Leu-Ser-Thr-Cys-Val-Leu-Glu-Lys-Leu-Ser-Gln-Asp-Leu-His-Lys-

19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32

Leu-Gln-Thr-Phe-Pro-Arg-Thr-Asn-Thr-Gly-Ala-Gly-Val-Pro-NH₂

サケカルシトニンは長期間の麻酔作用を有し、現在、鼻腔内での使用のためのスプレー又は点鼻薬、経口投与、筋肉内投与及び坐薬の形状の異なる医薬品形態で存在する。

【0006】

しかし、全長カルシトニンは、以下の1～4を含む種々の本質的な欠点を有する：

1) ホルモン活性、カルシウムに対する影響及びリンの代謝。これに関連して、カルシトニンは、子どもへの奇形及び長期にわたる影響の可能性により、妊娠中及び陣痛緩和に使用することはできない。

2) 免疫学的活性。よって、カルシトニンの長期使用の際、骨粗しょう症の治療と予防の場合と同様に、中和抗体が形成され、カルシトニンの使用の効果を減少させる（非特許文

10

20

30

40

50

献 6)。

3) 全長カルシトニン は、多くのアミロイド形成タンパク質で使用することが一般的であるアミロイド形成配列 Gly 2 - Gln 14 を含む (非特許文献 7)。

4) 全長カルシトニン合成及びこの製剤を用いた治療の費用は、非常に高額である。従って、カルシトニンは、代替的な手段のない治療、例えば、パジェット病の場合にのみ使用される希少薬とみなされる (非特許文献 8)。

【 0 0 0 7 】

特定の欠点を解消するために、我々は、カルシトニンの「活性中心」と呼ばれるサケカルシトニンの 16 - 21 のアミノ酸を含むサケカルシトニンの断片 (以下、CT₁₆₋₂₁ と称される) を分離した (非特許文献 9) :

【 化 2 】

16 17 18 19 20 21

Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr

【 0 0 0 8 】

非麻薬性の麻酔を同定することが可能なラットホルマリン試験で、サケカルシトニンの天然断片、CT₁₆₋₂₁ ペプチドが高い鎮痛作用を有するが、免疫学的活性を示さず、カルシウム代謝に対して影響を与えず、アミロイド形成配列を含まないことがわかる。ヒト、ブタ、ウシ及びラットカルシトニンの類似の配列 (16 - 21) と比較すると、後者のものとは対照的に、活性がより大きくなることが明らかになった (非特許文献 10)。

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

【 0 0 0 9 】

【 非特許文献 1 】 M . D . Mashkovsky . Medicinal products , Khar'kov : " Torsing " publishing house , 1997 , edition 13 , pp . 144 - 145

【 非特許文献 2 】 Casy A . F . , Parfitt A . C . , Opioid analgesics : Chemistry and receptors . New York , Plenum Press , 1986 , 445 - 502 ; Lierz P . , Stefan Punsman S . , 2008

【 非特許文献 3 】 Fallon M . When morphine does not work . Support Care Cancer . 2008 2月15日

【 非特許文献 4 】 Yasushi Kuraishi / Neuropeptide action of calcitonin - analgesic effect / in Magazine Kidney and Metabolic Bone Disease , V . 14 No 03

【 非特許文献 5 】 Andreotti G . et al , 2006

【 非特許文献 6 】 Levy F et al . , Formation of Neutralizing Antibodies During Intranasal Synthetic Salmon Calcitonin Treatment of Paget's Disease . 1988 , 67 , 3 , 541 - 545

【 非特許文献 7 】 Steven S . - S . Wang 1 , Theresa A . Good 2 and Dawn L . Rymer 3

【 非特許文献 8 】 Maresca V . Human calcitonin in the Management of osteoporosis : A multicenter Study . - J . Int . Med . Res . , 1985 , 13 , 311 - 316

【 非特許文献 9 】 G . P . Vlasov , V . R . Glushenkova , A . M . K

10

20

30

40

50

otin et al. (1989) "Search of Active Centre of Calcitonin", Chemistry of Peptides and Proteins 4, 89

【非特許文献10】A. M. Kotin, G. P. Vlasov et al. (1988) "Search of "active centre" and comparative study of full-length calcitonin and sequence 16-21 of different calcitonins in various physiological tests. Abstracts of the "Peptide Physiology" symposium", Leningrad, 106

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明の目的は、非麻薬性の鎮痛作用を有し、簡易な合成によって得ることができる効果的な薬の範囲を拡大することである。

【課題を解決するための手段】

【0011】

非麻薬性の鎮痛作用を有する麻酔薬としての以下で示される一般式1 [SEQ ID NO: 1] の合成ペプチドか、又は一般式2 [SEQ ID NO: 2] でのL型アミノ酸のD型アミノ酸による置換及びD型アミノ酸のL型アミノ酸による置換とを有するアミノ酸の逆配列を有する一般式(I) のレトロインバーソ型ペプチドかにより、設定された目的が解決され、

20

前記一般式1 [SEQ ID NO: 1] は、

H-XDL-XDL1-XDL2-L-Lys-L-Leu-XDL3-L-Thr-R2(I)であり、ここで：

Hは、水素であり、

XDLは、アミノ酸が欠如しているか又はL-Tyrであり、

XDL1は、次のアミノ酸のうちの1つであり：L-Leu、L-Ala又はD-Ala、

XDL2は、次のアミノ酸のうちの1つであり：L-His、D-His、L-Ala又はD-Ala、

XDL3は、次のアミノ酸のうちの1つであり：L-Gln、L-Ala又はD-Ala；

R2は、OMe又はNH₂であり、

30

前記一般式2 [SEQ ID NO: 2] は、

H-D-Thr-XDL4-D-Leu-D-Lys-XDL5-XDL6-XDL7-R2(II)であり、ここで、

Hは、水素であり、

XDL4は、次のアミノ酸のうちの1つであり：D-Gln、D-Ala又はL-Ala；

XDL5は、次のアミノ酸のうちの1つであり：D-His、L-His、D-Ala又はL-Ala、

XDL6は、次のアミノ酸のうちの1つであり：D-Leu、D-Ala又はL-Ala、

XDL7は、アミノ酸が欠如しているか又はD-Tyrであり、

R2は、OMe又はNH₂である。

【発明を実施するための形態】

【0012】

40

示された前記ペプチドは、全身注射及び鼻腔内投与時に、麻酔作用を有する。

【0013】

本発明の本質は、化学的手段により、それらの入手が簡便化される、単純な構造を有する請求項に記載されるペプチドが、動物で実施される鎮痛試験により確認される高い麻酔活性を有することが実験により、確立されたことである。

【0014】

一般式I、IIのいくつかのペプチドが、表1で表される：

【0015】

【表 1 - 1】

一般式 I 又は I I に対応する請求項に記載されるペプチドのいくつかのアミノ酸配列

SEQ ID NO:1							
H-	L-Leu-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	OMe
H-	L-Leu-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Ala-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	OMe
H-	L-Ala-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	NH ₂
H-	D-Ala-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	OMe
H-	D-Ala-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Leu-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	OMe
H-	L-Leu-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Ala-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	OMe
H-	L-Ala-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	NH ₂
H-	D-Ala-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	OMe
H-	D-Ala-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Leu-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	OMe
H-	L-Leu-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Ala-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	OMe
H-	L-Ala-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	NH ₂
H-	D-Ala-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	OMe
H-	D-Ala-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Leu-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	OMe
H-	L-Leu-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Ala-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	OMe
H-	L-Ala-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	NH ₂
H-	D-Ala-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	OMe
H-	D-Ala-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Leu-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Leu-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Ala-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	OMe

10

20

30

【表 1 - 2】

H-	L-Ala-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	D-Ala-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	D-Ala-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Leu-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Leu-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Ala-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Ala-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	D-Ala-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	D-Ala-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Leu-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Leu-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Ala-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Ala-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	D-Ala-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	D-Ala-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Leu-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Leu-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Ala-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Ala-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	D-Ala-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	D-Ala-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Leu-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Leu-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Ala-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Ala-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	D-Ala-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	D-Ala-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Leu-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Leu-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Ala-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Ala-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	D-Ala-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	D-Ala-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Leu-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Leu-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Ala-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Ala-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	D-Ala-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	D-Ala-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Leu-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Leu-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Ala-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Ala-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	D-Ala-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	OMe

10

20

30

40

【表 1 - 3】

H-	D-Ala-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	NH ₂	
H-	L-Tyr-	L-Leu-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	L-Leu-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	L-Ala-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	L-Ala-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	D-Ala-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	D-Ala-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	L-Leu-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	L-Leu-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	L-Ala-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	L-Ala-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	D-Ala-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	D-Ala-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	L-Leu-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	L-Leu-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	L-Ala-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	L-Ala-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	D-Ala-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	D-Ala-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	L-Leu-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	L-Leu-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	L-Ala-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	L-Ala-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	D-Ala-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	D-Ala-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	L-Leu-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	L-Leu-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	L-Ala-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	L-Ala-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	D-Ala-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	D-Ala-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	L-Leu-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	L-Leu-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	L-Ala-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	L-Ala-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	D-Ala-	D-His-	L-Lys-	L-Lcu-	L-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	D-Ala-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	L-Leu-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	L-Leu-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	L-Ala-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	L-Ala-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	D-Ala-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	D-Ala-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	L-Leu-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	OMe

10

20

30

40

【表 1 - 4】

H-	L-Tyr-	L-Leu-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	L-Ala-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	L-Ala-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	D-Ala-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	D-Ala-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	L-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	L-Leu-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	L-Leu-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	L-Ala-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	L-Ala-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	D-Ala-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	D-Ala-	L-His-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	L-Leu-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	L-Leu-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	L-Ala-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	L-Ala-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	D-Ala-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	D-Ala-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	L-Leu-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	L-Leu-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	L-Ala-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	L-Ala-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	D-Ala-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	D-Ala-	L-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	L-Leu-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	L-Leu-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	L-Ala-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	L-Ala-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	NH ₂
H-	L-Tyr-	D-Ala-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	OMe
H-	L-Tyr-	D-Ala-	D-Ala-	L-Lys-	L-Leu-	D-Ala-	L-Thr-	NH ₂
SEQ ID NO:2								
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	D-His-	D-Leu-	OMe	
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	D-His-	D-Leu-	NH ₂	
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	D-His-	D-Ala-	OMe	
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	D-His-	D-Ala-	NH ₂	
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	D-His-	L-Ala-	OMe	
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	D-His-	L-Ala-	NH ₂	
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	D-Leu-	OMe	
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	D-Leu-	NH ₂	
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	D-Ala-	OMe	
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	D-Ala-	NH ₂	
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	L-Ala-	OMe	
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	L-Ala-	NH ₂	

10

20

30

40

【表 1 - 5】

H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu- D-Lys-	D-Ala-	D-Leu-	OMe
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu- D-Lys-	D-Ala-	D-Leu-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu- D-Lys-	D-Ala-	D-Ala-	OMe
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu- D-Lys-	D-Ala-	D-Ala-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu- D-Lys-	D-Ala-	L-Ala-	OMe
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu- D-Lys-	D-Ala-	L-Ala-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu- D-Lys-	L-Ala-	D-Leu-	OMe
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu- D-Lys-	L-Ala-	D-Leu-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu- D-Lys-	L-Ala-	D-Ala-	OMe
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu- D-Lys-	L-Ala-	D-Ala-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu- D-Lys-	L-Ala-	L-Ala-	OMe
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu- D-Lys-	L-Ala-	L-Ala-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu- D-Lys-	D-His-	D-Leu-	OMe
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu- D-Lys-	D-His-	D-Leu-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu- D-Lys-	D-His-	D-Ala-	OMe
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu- D-Lys-	D-His-	D-Ala-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu- D-Lys-	D-His-	L-Ala-	OMe
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu- D-Lys-	D-His-	L-Ala-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu- D-Lys-	L-His-	D-Leu-	OMe
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu- D-Lys-	L-His-	D-Leu-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu- D-Lys-	L-His-	D-Ala-	OMe
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu- D-Lys-	L-His-	D-Ala-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu- D-Lys-	L-His-	L-Ala-	OMe
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu- D-Lys-	L-His-	L-Ala-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu- D-Lys-	D-Ala-	D-Leu-	OMe
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu- D-Lys-	D-Ala-	D-Leu-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu- D-Lys-	D-Ala-	D-Ala-	OMe
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu- D-Lys-	D-Ala-	D-Ala-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu- D-Lys-	D-Ala-	L-Ala-	OMe
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu- D-Lys-	D-Ala-	L-Ala-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu- D-Lys-	D-Ala-	L-Ala-	OMe
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu- D-Lys-	L-Ala-	D-Leu-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu- D-Lys-	L-Ala-	D-Ala-	OMe
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu- D-Lys-	L-Ala-	D-Ala-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu- D-Lys-	L-Ala-	L-Ala-	OMe
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu- D-Lys-	L-Ala-	L-Ala-	NH ₂
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu- D-Lys-	D-His-	D-Leu-	OMe
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu- D-Lys-	D-His-	D-Leu-	NH ₂
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu- D-Lys-	D-His-	D-Ala-	OMe
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu- D-Lys-	D-His-	D-Ala-	NH ₂
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu- D-Lys-	D-His-	L-Ala-	OMe
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu- D-Lys-	D-His-	L-Ala-	NH ₂
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu- D-Lys-	L-His-	D-Leu-	OMe
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu- D-Lys-	L-His-	D-Leu-	NH ₂
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu- D-Lys-	L-His-	D-Ala-	OMe

10

20

30

40

【表 1 - 6】

H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	D-Ala-	NH ₂	
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	L-Ala-	OMe	
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	L-Ala-	NH ₂	
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-Ala-	D-Leu-	OMe	
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-Ala-	D-Leu-	NH ₂	
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-Ala-	D-Ala-	OMe	
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-Ala-	D-Ala-	NH ₂	
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-Ala-	L-Ala-	OMe	
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-Ala-	L-Ala-	NH ₂	10
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-Ala-	D-Leu-	OMe	
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-Ala-	D-Leu-	NH ₂	
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-Ala-	D-Ala-	OMe	
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-Ala-	D-Ala-	NH ₂	
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-Ala-	L-Ala-	OMe	
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-Ala-	L-Ala-	NH ₂	
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	D-His-	D-Leu-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	D-His-	D-Leu-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	D-His-	D-Ala-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	D-His-	D-Ala-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	D-His-	L-Ala-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	D-His-	L-Ala-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	D-Leu-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	D-Leu-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	D-Ala-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	D-Ala-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	L-Ala-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	L-Ala-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	D-Ala-	D-Leu-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	D-Ala-	D-Leu-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	D-Ala-	D-Ala-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	D-Ala-	D-Ala-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	D-Ala-	L-Ala-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	D-Ala-	L-Ala-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	L-Ala-	D-Leu-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	L-Ala-	D-Leu-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	L-Ala-	D-Ala-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	L-Ala-	D-Ala-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	L-Ala-	L-Ala-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	L-Ala-	L-Ala-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-His-	D-Leu-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	D-Ala-	Ü-Leu-	D-Lys-	D-His-	D-Leu-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-His-	D-Ala-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-His-	D-Ala-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-His-	L-Ala-	D-Tyr-	OMe

10

20

30

40

【表 1 - 7】

H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-His-	L-Ala-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	D-Leu-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	D-Leu-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	D-Ala-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	D-Ala-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	L-Ala-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	L-Ala-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-Ala-	D-Leu-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-Ala-	D-Leu-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-Ala-	D-Ala-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-Ala-	D-Ala-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-Ala-	L-Ala-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-Ala-	L-Ala-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-Ala-	D-Leu-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-Ala-	D-Leu-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-Ala-	D-Ala-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-Ala-	D-Ala-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-Ala-	L-Ala-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-Ala-	L-Ala-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-Ala-	L-Ala-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	D-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-Ala-	L-Ala-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-His-	D-Leu-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-His-	D-Leu-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-His-	D-Ala-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-His-	D-Ala-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-His-	L-Ala-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-His-	L-Ala-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	D-Leu-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	D-Leu-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	D-Ala-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	D-Ala-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	L-Ala-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	L-Ala-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-Ala-	D-Leu-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-Ala-	D-Leu-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-Ala-	D-Ala-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-Ala-	D-Ala-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-Ala-	L-Ala-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	D-Ala-	L-Ala-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-Ala-	D-Leu-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-Ala-	D-Leu-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-Ala-	D-Ala-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-Ala-	D-Ala-	D-Tyr-	NH ₂
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-Ala-	L-Ala-	D-Tyr-	OMe
H-	D-Thr-	L-Ala-	D-Leu-	D-Lys-	L-Ala-	L-Ala-	D-Tyr-	NH ₂

【 0 0 1 6 】

このファミリーのすべてのペプチドは、鎮痛作用を有する。

【 実施例 】

【 0 0 1 7 】

10

20

30

40

50

一般式 I のペプチドの合成は、ペプチド化学の方法、L - アミノ酸又は D - アミノ酸を使用した固相合成法によって実施された。

【実施例 1】

【0018】

ペプチド H-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-NH₂ の合成

【0019】

ペプチド H-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-NH₂ は、DCC / HOBt (N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド / 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール) アミノ酸活性化法を用いた、リンク樹脂 (リンクアミド樹脂、樹脂 1 g 当たり 0.6 mmol のアミノ基) で Fmoc 式自動固相合成方法により、得られた。

10

【0020】

ピペリジン / DMF (ピペリジン / K, K - ジメチルホルムアミド) 溶液 (1 : 4) を用いた 7 分間の処理方法により、剥離された。以下の基で、側鎖の基が、保護される：チロシン及びトレオニンには tBu (tert - ブチル・エーテル)、グルタミン及びヒスチジンには Trt (トリチル又はトリフェニルメチル)、リジンでは Boc (t - ブチルオキシカルボニル)。ペプチドが樹脂から分離され、TFA / H₂O / EDT 混合物 (トリフルオロ酢酸 / 水 / 1, 2 - エタンジチオール) (90 : 5 : 5) を用いて除去された。6 : 4 の割合の溶離液 - アセトニトリル - 水 (0.1 M のリン酸二水素カリウム) で、逆相 HPLC (C18 カラム) 法により、ペプチドの除去が実施された。ペプチドが、質量分析計を用いて特定された。

20

【0021】

アミノ酸は CT₁₆₋₂₁ ペプチドの特定の位置で置換され、置換が得られたペプチドの麻酔性にどのように影響を与えるかが明らかになった。新たに合成されたペプチドの鎮痛作用が、非麻薬性の麻酔を確認することが可能な「ホルマリン試験」で試験された (Wheeler - Aceto H., Porrea F., A. Cowan The rat paw formalin test: comparison of noxious agents. Pain, 40 (1990), 229 - 238)。

【実施例 2】

【0022】

新たに合成されたペプチドの鎮痛作用の試験

30

【0023】

新たに合成されたペプチドの鎮痛作用が、以下の通り試験された。重量 180 - 200 g のラットの後頭下に、エーテル麻酔下で、マイクロディスペンサを用いて、10 µl の生理食塩水中の試験ペプチドが注入された。対照動物は、同様に、等量の生理食塩水が注入された。20 分後に、1 : 50 の希釈での 50 mL (mcL) のホルマリン溶液が、右後足の背面に注入された。ペプチド注入及びホルマリン希釈の時間は、それより前であった。各ラットは、1 回だけ使用された。疼痛反応のもっとも明確な行動の指標は、足のタッキング (tucking)、なめること、噛むこと及び震えることで表される。または、対照動物での 6 - 7 分間続く疼痛の第 1 の急性反応の後に、ラットは、足を引き下げ、身づくろい行動及び噛むことを止める休止時間が生じた。その後、疼痛反応の第 2 段階である、少なくとも前回以上の表現の反応が繰り返された。

40

【0024】

(疼痛反応の第 1 段階の開始) 足をタッキングする時間、この反応の継続時間、休止時間及び反応の第 2 段階の開始時間 - 足を再びタッキングする又はしないことが、定量的データを得るために、視覚的に、記録された。ペプチドの後頭下注入法の場合は、ペプチドはホルマリン注射の 20 分前に注入され、鼻腔内法の場合、ペプチドはホルマリン注射の 30 分前に注入された。

【0025】

I. CT₁₆₋₂₁ ペプチドの異なる位置での天然アミノ酸が、連続的に、「単純な」L - アラニンアミノ酸で置換されたときに、「L - アラニンスキニング」が実施され、こ

50

れが、ペプチド鎮痛作用にどのように作用するかが研究された。実施例 1 に従って合成された 10 個の合成ペプチドの活性が、実施例 2 に記載された技術により、対照（生理食塩水）及び CT₁₆₋₂₁ と比較された。結果が表 2 及び表 3 に記載され、ここで、Ala-16、Ala-17、Ala-18 などが、CT₁₆₋₂₁ と同様のペプチドであり、ここでアラニンは対応する位置に存在する。

【0026】

【表 2】

異なる位置にあるアミノ酸を L-アラニンで置換したときのペプチドの鎮痛作用（ラット、後頭下への注入）

ペプチド	投与量 μg/ラット	ラットの数	疼痛反応開始時間 (秒)	疼痛反応の第 1 ピーク の継続時間 (秒)
対照	-	62*	6 (2)	435 (13)
CT ₁₆₋₂₁	0.001	10	17 (6)	394 (34)
CT ₁₆₋₂₁	0.01	11	19 (8)	328 (21)
CT ₁₆₋₂₁	0.1	22	39 (8) α < 0.001	263 (20) α < 0.001
Ala-16	0.001	18	10 (2)	426 (28)
Ala-16	0.01	9	38 (11) α < 0.01	323 (42) α < 0.02
Ala-16	0.1	9	52 (14) α < 0.002	299 (39) α < 0.002
Ala-17	0.001	8	6 (4)	388 (40)
Ala-17	0.01	14	60 (17) α < 0.05	282 (43) α < 0.05
Ala-17	0.1	10	70 (20) α < 0.002	300 (21) α < 0.002
Ala-18	0.1	9	39 (15) α < 0.1	374 (32) α < 0.1
Ala-19	0.1	14	25 (10) α < 0.1	294 (26) α < 0.1
Ala-20	0.001	13	12 (4) α < 0.1	378 (26) α < 0.1
Ala-20	0.01	8	46 (13) α < 0.1	338 (56) α < 0.1
Ala-20	0.1	9	43 (18) α < 0.001	206 (43) α < 0.001
Ala-21	0.1	7	7 (2)	272 (27) α < 0.02

【0027】

10

20

30

【表 3】

ラット 1 匹につき $1 \mu\text{g}$ の投与時のペプチドの鎮痛作用の比較

ペプチド	ラットの数	疼痛反応の開始	第 1 ピークの継続時間 (秒)	第 2 ピークの開始(分)	反応の第 2 ピークを有さない動物の数
対照	62*	5 ± 2	435 ± 13	18 ± 3	1
CT ₁₆₋₂₁	28	30 ± 6 $\alpha < 0.001$	284 ± 20 $\alpha < 0.001$	21 ± 2 (n = 24)	4
L-Ala-16	10	80 ± 22 $\alpha < 0.002$	264 ± 41 $\alpha < 0.001$	21 ± 2 (n = 9)	1
L-Ala-17	9	75 ± 15 $\alpha < 0.001$	217 ± 21 $\alpha < 0.001$	21 ± 4 (n = 6)	3
L-Ala-18	9	44 ± 18 $\alpha < 0.05$	274 ± 46 $\alpha < 0.002$	19 ± 2 (n = 5)	4
L-Ala-19	10	13 ± 5 $\alpha < 0.05$	330 ± 38 $\alpha < 0.02$	18 ± 2 (n = 7)	3
L-Ala-20	10	56 ± 20 $\alpha < 0.02$	226 ± 31 $\alpha < 0.001$	16 ± 20 (n = 7)	3
L-Ala-21	12	24 ± 9 $\alpha < 0.05$	265 ± 26 $\alpha < 0.001$	16 ± 2 (n = 11)	1

【 0 0 2 8 】

表 2、3 に示すように、アミノ酸の位置 18、特に、19 及び 21 の L - アラニンによる置換が、特定のペプチド活性を低下させた。ラット 1 匹につき、 $0.1 \mu\text{g}$ の可能な限り低投与量での疼痛反応の開始は、確実に、対照とは異ならない。しかし、位置 19 での L - アラニンによる置換時の $1 \mu\text{g}$ の投与量と、ペプチド位置 19 及び 20 での置換の場合、 $0.1 \mu\text{g}$ の投与量とでの疼痛反応の継続時間は、対照ラットでの疼痛反応の継続時間未満であった。さらに、元のペプチド及び位置 18、19 及び 21 でのアラニンによる置換の場合、疼痛反応の第 2 ピークの防止が、同じ比率で、観察されるようであった。これは、非等価な疼痛反応の第 1 及び第 2 ピークの機構及びペプチドでのアミノ酸置換の影響を示す。

【 0 0 2 9 】

これに対して、位置 16、17 及び 20 での L - アラニンによるアミノ酸の置換は、ペプチド鎮痛作用に対して本質的な影響を及ぼさず、場合によっては（例えば、位置 17 でのアラニンによりヒスチジンが置換されるとき）、疼痛反応の開始を遅らせる基準と、継続時間の基準に照らして、活性は、ある程度より高くなった。これは、活性を損失せずに、「単純」で安価なアラニンが、「複雑」で高価なヒスチジンアミノ酸の代替となる可能性を示す。位置 17 及び 20 での L - アラニンによる天然アミノ酸の置換の場合にも、第 2 の反応ピークを有さない動物の相対数の増加の傾向が明らかになった。

【 0 0 3 0 】

表 2 及び 3 に示されるデータから得ることができる主な結論は、以下の通りである：

1. L - アラニンによるサケカルシトニンの位置 18、19 及び 21 でのアミノ酸の置換は、元のペプチドの本質的な活性損失を引き起こす。
2. L - アラニンによる位置 16、17 及び 20 でのアミノ酸の置換は、元のペプチド活性に本質的に影響を与えない。
3. 断片位置 17 でのアラニンによるヒスチジンの置換の場合に、ペプチド活性の増加の明確な傾向が観察される。

【 0 0 3 1 】

II. CT₁₆₋₂₁ ペプチドの異なる位置の天然アミノ酸が、「単純」な D - アラニンアミノ酸で連続して置換されたときに、「D - アラニンスキニング」が実施され、ペプチド鎮痛作用にどのように影響するかについて研究された。対応する位置に、D - アラニ

ン置換を有する実施例 1 により合成された合成ペプチドの活性が、実施例 2 の技術により、対照（生理食塩水）及び C T₁₆₋₂₁ ペプチドと比較された。結果が、表 4 に記載される。

【 0 0 3 2 】

【表 4】

異なる位置にあるアミノ酸を D-アラニンで置換したときのペプチドの鎮痛作用

ペプチド	ラット の数	疼痛反応の開始 (秒)	疼痛反応の第 1 ピークの継続時間	第 2 ピーク の開始 (分)	第 2 ピークを有さないラットの数
対照	13	4 (2)	417 (15)	11 (2)	-
16-D-Ala 1 µg	10	52 (9) α < 0.001	333 (15) α < 0.002	16 (2)	2
17-D-Ala 16,20-L-Ala 1 µg	16	40 (7) α < 0.001	217 (15) α < 0.001	18 (2)	2
17-D-Ala 16,20-L-Ala 0.1 µg	8	11(4) α < 0.1	300 (30) α < 0.01	13 (1)	-
18-D-Ala 1 µg	9	32 (8) α < 0.01	380 (15) α < 0.002	15 (2)	2
19-D-Ala 1 µg	7	68 (17) α < 0.002	337 (46) α < 0.01	24 (2) α < 0.001	4
20 D-Ala 1 µg	10	27 (6) α < 0.002	268 (27) α < 0.001	15 (2) α < 0.01	-
21 D-Ala 1 µg	11	27 (7) α < 0.01	345 (34) α < 0.1	15 (2) α = 0.02	1-疼痛反応がない
CGRP 1 µg	5	5 (2)	402 (36)	17 (2)	-

【 0 0 3 3 】

表 4 に記載されるデータを分析すると、元の C T₁₆₋₂₁ 活性とは対照的に、C T₁₆₋₂₁ ペプチドでの D - アラニンによるアミノ酸の置換は、鎮痛作用の増加を引き起こさなかったことに留意すべきである。これに関して、鎮痛作用は、置換のすべての変異体で、ある程度、維持される。しかし、例えば、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）の断片が、この試験では、鎮痛作用をまったく示さないで、この反応は、非常に、特異的である。また、ジメチルヒドラジド誘導体を有する断片 16 - 21 のメチルエーテルの置換は、麻酔作用を生じる可能性の C T₁₆₋₂₁ ペプチド断片を除去する。

【 0 0 3 4 】

位置 17 での D - A l a によるアミノ酸の置換及び位置 16 及び 20 での L - A l a によるアミノ酸の置換の際に、鎮痛作用を特徴付ける全ての 3 つのパラメータの対照からの差異の信頼性のあるもっとも高い値が観察された。この変異体では、位置 17 での D - ヒスチジンによる天然アミノ酸の置換の場合に観察された値に、活性は到達しなかったが、いくつかの動物は、反応の第 2 のピークを有さなかった。それにもかかわらず、後者は、鎮痛剤ペプチドのより費用のかかる形態である。

【 0 0 3 5 】

表 4 に示されるデータから得ることができる主な結論は、以下の通りである：

4 . C T₁₆₋₂₁ での D - アラニンによる天然アミノ酸の置換は、天然配列とは対照的に、本質的な活性度の変化につながらない。

5 . 位置 17 での D - A l a による置換及び位置 16 及び 20 での L - A l a による置換を有するペプチドが、もっとも活性な化合物である。

【 0 0 3 6 】

III. 可能性のあるペプチドの酵素分解の速度を減少させるために、天然の L - アミノ酸の対応する D - アミノ酸での置換により得られるペプチドの安定性（活性の継続時間）の増加の可能性が研究された。実施例 2 に記載された技術により、実施例 1 に従って合成された合成ペプチドの活性が、対照（生理食塩水）及び天然のペプチド断片 C T₁₆₋₂₁と比較された。結果が、表 5 に記載される。

【 0 0 3 7 】

【表 5】

番号に対応する異なる位置にある L - アミノ酸の対応する D - アミノ酸による置換を有するペプチドの鎮痛作用

ペプチド	ラット の数	疼痛反応の開始 (秒)	疼痛反応の第 1 ピークの継続時間	第 2 ピークの 開始 (分)	第 2 ピークを有さないラットの数
対照 (生理食塩水)	22	6 (2)	484 (17)	17 (8)	-
16-D-Leu 1 µg	7	3 (1)	449 (24) 1-なし 1-麻痺	17 (2)	
17-D-His 1 µg	15	56 (17) α < 0.01	296 (41) α < 0.001	18 (2) n = 8	7
17-D-His 0.1 µg	7	48 (14) α < 0.001	236 (21) α < 0.001		7
18-D-Lys 1 µg	10	91 (30) α < 0.001	303 (25) α < 0.001	18 (2)	1
19-D-Leu 1 µg		327 (33) α < 0.001	21 (2)	1	
20-D-Gln 1 µg	9	20 (16)	372 (23) α < 0.001	18 (2)	

【 0 0 3 8 】

表 5 に記載されるデータに基づき、位置 17 での天然アミノ酸の L - ヒスチジンの D - ヒスチジンによる置換の場合、C T₁₆₋₂₁ 対照ペプチドの鎮痛作用からの大きな差異が達成されることがわかり：この場合、ほぼ半数の動物は、非常に重要な疼痛反応の第 2 ピークを有さず、投与量を 10 倍に減少させるときに、かかる反応が維持される。疼痛反応の第 1 ピークの最も短い継続時間が、同様に、観察された。

【 0 0 3 9 】

好ましくない置換のうちの 1 つは、望ましくない副反応、つまり、動物の麻痺を引き起こす位置 16 での D - ロイシンによる L - ロイシンの置換であることに注意すべきである。

【 0 0 4 0 】

表 5 に示されるデータから得ることができる主な結論は、以下の通りである：

6. 対応する D - アミノ酸による C T₁₆₋₂₁ での天然の L - アミノ酸の置換は、位置 17 での L - ヒスチジンの D - ヒスチジンによる置換を除いて、本質的な活性の増加を引き起こさなかった。この場合、活性が実質的に増加するのに対して、動物の半数は疼痛反応の第 2 ピークを有さなかった。

【 0 0 4 1 】

IV. また、ペプチド末端配列の修飾による 10 個の得られたペプチドの安定性増大の可能性が、研究された。実施例 2 に記載された技術により、実施例 1 に従って合成された合成ペプチドの活性が、対照（生理食塩水）及び C T₁₆₋₂₁と比較された。結果が、表 6 に記載される。

【 0 0 4 2 】

【表 6】

末端アミノ酸でのメチルエーテル又はヒドラジドで修飾されたペプチドの鎮痛作用の評価

No.	ペプチド	投与量 (μ g)	ラットの数	疼痛反応の 開始の遅延 時間 (秒)	第 1 段階の継 続時間の減少	ラットの%	
						疼痛反応 の第 1 段階 なし	第 2 段階 なし
1	CT _{16-21H}	1	10	91 ± 12 $\alpha < 0.01$	158 ± 26 $\alpha < 0.001$		25
		0.1	8	72 ± 14 $\alpha < 0.05$	110 ± 12 $\alpha < 0.01$		
		0.01	4	20 ± 8	20 ± 4		
2	CT _{16-21H}	10	11	19 ± 3 $\alpha < 0.01$	143 ± 21 $\alpha < 0.01$		
		1	13	17 ± 3 $\alpha < 0.01$	153 ± 12 $\alpha < 0.01$		
		0.1	14	7 ± 2 $\alpha < 0.05$	145 ± 12 $\alpha < 0.01$		14
		0.01	10	4 ± 3	110 ± 17		
3	CT _{16-21Ome}	10	16	27 ± 11 $\alpha < 0.01$	167 ± 25 $\alpha < 0.001$	18	25
		1	35	22 ± 5 $\alpha < 0.01$	163 ± 20 $\alpha < 0.001$	5	48
		0.1	21	21 ± 8 $\alpha < 0.01$	167 ± 15 $\alpha < 0.001$	33	10
		0.01	19	14 ± 4 $\alpha < 0.1$	150 ± 20 $\alpha < 0.01$		
4	CT _{16-21NH2}	10	10	87 ± 23 $\alpha < 0.01$	185 ± 18 $\alpha < 0.001$		14
		1	19	91 ± 13 $\alpha < 0.02$	208 ± 28 $\alpha < 0.001$	26	42
		0.1	8	60 ± 9 $\alpha < 0.01$	182 ± 23 $\alpha < 0.001$	12	33
		0.001	6	25 ± 8	37 ± 12	17	

【 0 0 4 3 】

提供するデータによると、メチルエーテル及び特に、ヒドラジドで末端が修飾された配列（ペプチド）が、特に活性であった。

【 0 0 4 4 】

表 5 に示されるデータから得ることができる主な結論は、以下の通りである：

6 . メチルエーテル又はヒドラジドでの末端修飾により、ペプチドの活性を損なわずに、ペプチドの安定性を増加することができた。

【 0 0 4 5 】

V . また、D 体による L 体のアミノ酸及び L 体による D 体のアミノ酸の置換を有するアミノ酸の逆配列を有する式 I I に対応する式 I のレトロインバーソ型ペプチドが、研究された。かかるペプチドは、あらゆる種類のペプチダーゼに対する高い抵抗により区別される (Mariotti et al., European Patent EP 0 3 9 3 7 8 6)。特に、配列 D - Thr - D - Glu - D - Leu - D - Lys - D - His - D - Leu - NH₂ レトロインバーソ型 CT₁₆₋₂₁) 及び D - Thr - D - Glu - D - Leu - D - 15 Lys - L - His - D - Leu - NH₂ (位置 17 での L - ヒスチジンの D - ヒスチジンによる置換を有するレトロインバーソ型 CT₁₆₋₂₁) が、研

10

20

30

40

50

究された。実施例 1 により合成された合成ペプチドの活性が、実施例 2 に記載された技術により、対照（生理食塩水）及び CT_{16-21} と比較された。結果が、表 7 に記載される。

【 0 0 4 6 】

【表 7】

リン酸クエン酸塩緩衝液での鼻腔内投与法の場合の位置 17 での L-ヒスチジンの D-ヒスチジンによる置換を有する CT_{16-21} 配列、この配列のレトロインバーソ型及びレトロインバーソ型 CT_{16-21} の鎮痛作用。ペプチドが、ホルマリン 2% の皮下注射の 30 分前に注入された。

No.	実験	ラットの数	投与量 (μ g)	疼痛反応の 開始 (秒)	疼痛反応の第 1 ピークの継 続時間	第 2 ピークの開 始 (分)
1	対照（リン酸クエン酸塩緩衝液）	6		8 ± 1	341 ± 23	15.5 ± 1.5
2	17 D-His	7	10	35 ± 10 $\alpha < 0.05$	228 ± 13 $\alpha < 0.002$	21.2 ± 1.1 $\alpha < 0.02$
		5	1	44 ± 37	410 ± 54	2 匹のラットは、 第 2 ピークを有 さない $20.5 \quad 3.5$
3	完全なレトロインバーソ型 CT_{16-21}	4	10	20 ± 9	333 ± 9	14.4 ± 1.0
		5	1	12 ± 6	300 ± 46	17.4 ± 2.9
		6	0.1	12 6	249 ± 20 $\alpha < 0.02$	16.2 ± 2.6
4	完全なレトロインバーソ型 CT_{16-21} の 17 L-His-	5	10	8 ± 3	314 ± 32	15.0 ± 1.6
		6	1	10 ± 2	342 ± 26	12.5 ± 1.6 , 一番 目のラットは、 第 2 ピークを有 さない
		3	0.1	48 ± 18 $\alpha < 0.1$	300 ± 10	21.0 ± 5.3

【 0 0 4 7 】

提供するデータによると、鎮痛のために、式 (I) のレトロインバーソ型ペプチドを使用することができる。

【 0 0 4 8 】

表 7 に示されるデータから得ることができる主な結論は、以下の通りである：

7. D 体による L 体のアミノ酸の置換及び L 体による D 体のアミノ酸の置換を有するアミノ酸の逆配列を有する式 (II) のレトロインバーソ型ペプチドが、高い鎮痛作用を有する。

【 0 0 4 9 】

VI. カルシトニンの N 末端での天然断片に存在しない L-Tyr アミノ酸配列の付加を有するペプチドが、実施例 1 に記載されたのと同じ方法で、合成された。合成された合成ペプチドの活性が、実施例 2 に記載された技術により、対照（生理食塩水）及び CT_{16-21} と比較された。結果が、表 8 に記載される。

【 0 0 5 0 】

【表 8】

Tyr-16-21OMe 配列の鎮痛作用

実験	投与量 μ g	ラットの数	疼痛反応の 開始の遅延 時間	疼痛反応の 第 1 ピーク の継続時間 の減少	疼痛反応の ない動物 の%	疼痛反応の 第 2 ピーク のない動物 の%
Tyr-16-21OMe	10	4	27 \pm 10	155 \pm 35 $\alpha < 0.001$		100
	1	11	30 \pm 15	134 \pm 50 $\alpha < 0.05$		60

10

【0051】

提供するデータによると、得られるペプチドは、疼痛反応の第 2 ピークの防止に効果的である。

【産業上の利用可能性】

【0052】

よって、実施例により、上述の通り、高い鎮痛作用を有する提案されるペプチドの製造の可能性が証明された。また、カルシトニンの N 末端での天然断片に存在しない L-Tyr アミノ酸配列の付加を有するペプチドが、疼痛反応の第 2 ピークの防止に、より効果的である。本発明の技術的結果は、非麻薬性の鎮痛作用を有する安定な鎮痛剤の製造のため

20

【配列表】

0006118392000001.xml

フロントページの続き

(74)代理人 100188994

弁理士 加藤 裕介

(72)発明者 ヴラーソフ, ゲンナジー ペトロヴィチ

ロシア連邦, 1 9 4 0 2 1, サンクトペテルブルク, カーヴェー . 7 3, プロスペクト モリサ
テレザ, 9

(72)発明者 コチン, アルカディー ミハイロヴィチ

ロシア連邦, 1 9 6 1 2 8, サンクトペテルブルク, カーヴェー . 3 3, プロシャジ シェルニシ
ェフスコゴ, 7

審査官 田中 晴絵

(56)参考文献 RUSSIAN JOURNAL OF GENERAL CHEMISTRY, 2 0 0 5 年, vol.75,no.5, p.815-824

Chemistry of Natural Compounds, 1 9 9 3 年, vol.29,no.1, p.107-112

Pharmaceutical Chemistry Journal, 1 9 9 4 年, vol.28,no.10, p.728-731

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C 0 7 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)