(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2009-227687
(P2009-227687A)
(43)公開日　平成21年10月8日(2009.10.8)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07K 14/47	(2006.01)	C07K 14/47	ZNA	4B024
A61K 38/00	(2006.01)	A61K 37/02		4C084
A61P 35/04	(2006.01)	A61P 35/04		4H045
A61P 35/00	(2006.01)	A61P 35/00		
A61P 15/08	(2006.01)	A61P 15/08		

審査請求 有　請求項の数 29　ＯＬ　（全 229 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2009-132363 (P2009-132363)
(22)出願日　平成21年6月1日 (2009.6.1)
(62)分割の表示　特願2008-245073 (P2008-245073)の分割
原出願日　平成17年6月23日 (2005.6.23)
(31)優先権主張番号　特願2004-187671 (P2004-187671)
(32)優先日　平成16年6月25日 (2004.6.25)
(33)優先権主張国　日本国(JP)
(31)優先権主張番号　特願2004-363311 (P2004-363311)
(32)優先日　平成16年12月15日 (2004.12.15)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

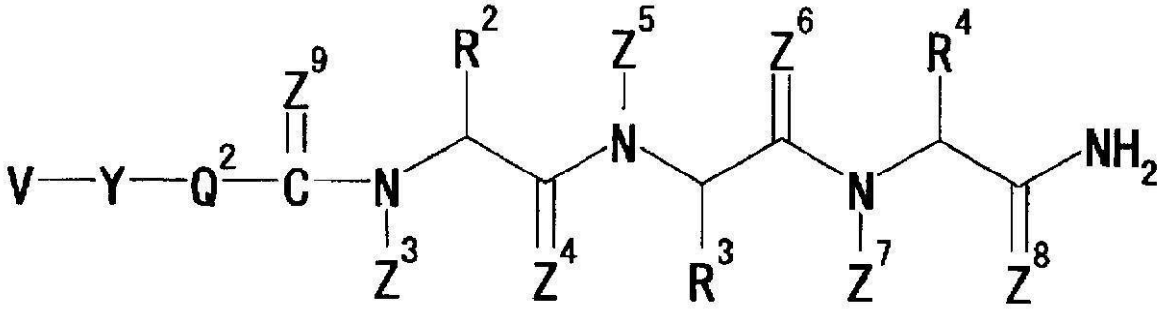
(71)出願人　000002934
武田薬品工業株式会社
大阪府大阪市中央区道修町四丁目１番１号
(74)代理人　100092783
弁理士　小林　浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山　英二
(74)代理人　100093676
弁理士　小林　純子
(72)発明者　北田　千恵子
大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号　武田薬品工業株式会社内
(72)発明者　浅見　泰司
茨城県つくば市和台１０番地　武田薬品工業株式会社内

最終頁に続く

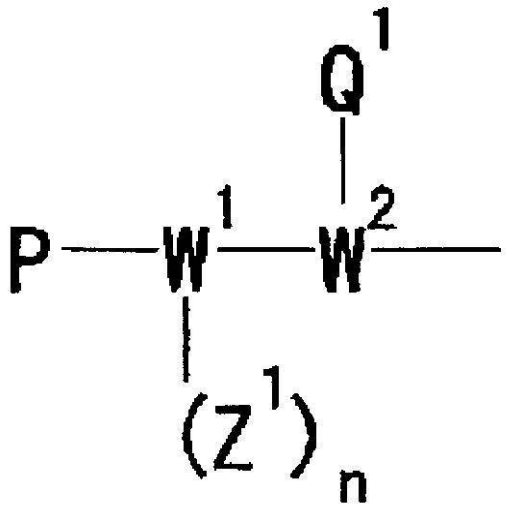
(54)【発明の名称】メタスチン誘導体およびその用途

(57)【要約】　（修正有）
【課題】優れた生物活性（癌転移抑制活性、癌増殖抑制活性等）を有する安定なメタスチン誘導体の提供。
【解決手段】メタスチンの構成アミノ酸を特定の修飾基で修飾することにより、天然型メタスチンよりも血中安定性などが向上し、かつ優れた癌転移抑制活性や癌増殖抑制活性を示すメタスチン誘導体。さらに、このメタスチン誘導体が、従来知られていた作用とは全く異なる性腺刺激ホルモン分泌抑制作用、性ホルモン分泌抑制作用等を有する。
【選択図】なし

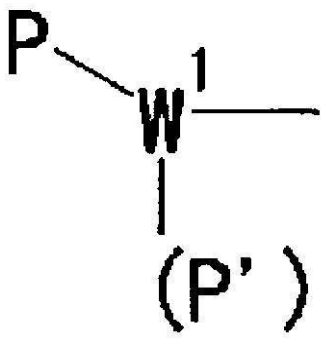
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式
【化１】



〔式中、Ｖは式
【化２】



で表される基または式
【化３】



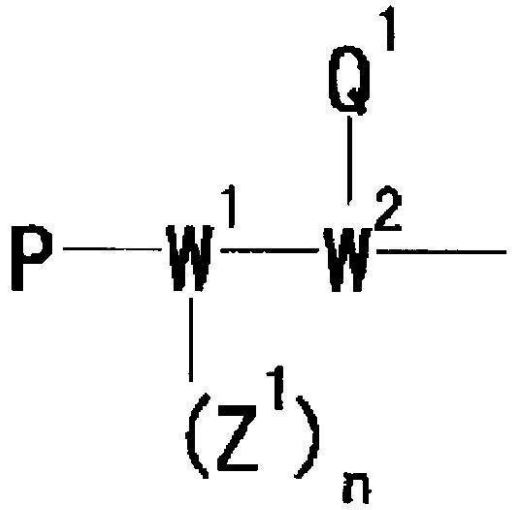
で表される基を、
ｎは０または１を、
W^1はＮ，ＣＨまたはＯ（但し、W^1がＮまたはＣＨの時、ｎは１を示し、W^1がＯの時、ｎは０を示す）を、
W^2はＮまたはＣＨを、

Z^1、Z^3、Z^5およびZ^7はそれぞれ水素原子またはC_{1-3}アルキル基を、
Z^4、Z^6およびZ^8はそれぞれ水素原子、ＯまたはＳを、
R^2は（１）水素原子または（２）環状または鎖状のC_{1-10}アルキル基、（３）環状アルキル基と鎖状アルキル基からなるC_{1-10}アルキル基または（４）置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいヒドロキシル基および置換されていてもよい芳香族環基から成る群から選ばれる基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基を、
R^3は（１）置換されていてもよい塩基性基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいC_{1-8}アルキル基、（２）置換されていてもよい塩基性基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいアラルキル基、（３）置換されていてもよい塩基性基を有している炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいC_{1-4}アルキル基、または（４）置換されていてもよい塩基性基を有している炭素数７以下の非芳香性複素環基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいC_{1-4}アルキル基を、
R^4は（１）置換されていてもよいC_{6-12}芳香族炭化水素基、（２）置換されていてもよい、１ないし７個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基、（３）置換されていてもよいC_{8-14}芳香族縮合環基、（４）置換されていてもよい、３ないし１１個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基、（５）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基、および（６）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性複素環基、から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-4}アルキル基を、
Q^1は（１）置換されていてもよいC_{6-12}芳香族炭化水素基、（２）置換されていてもよい、１ないし７個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基、（３）置換されていてもよいC_{8-14}芳香族縮合環基、（４）置換されていてもよい、３ないし１１個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基、（５）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基、および（６）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性複素環基、から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-4}アルキル基を、
Q^2は（１）カルバモイル基およびヒドロキシル基から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-4}アルキル基で置換されていてもよいCH_2、（２）カルバモイル基およびヒドロキシル基から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-4}アルキル基で置換されていてもよいＮＨまたは（３）Ｏを、
ＹはC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよい、式－ＣＯＮＨ－、－ＣＳＮＨ－、－CH_2ＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、－CH_2Ｏ－、－CH_2Ｓ－、－ＣＯＯ－、－ＣＳＯ－または－CH_2CH_2－で表わされる基を、
Z^9は水素原子、ＯまたはＳを、
ＰおよびＰ'はそれぞれ同一または異なって、ＰとＰ'、ＰとQ^1が結合することで環を形成していてもよく
（１）水素原子、　（２）配列番号：１で表わされるアミノ酸配列の第１～４８番目のアミノ酸配列のＣ末端側から任意の連続したまたは不連続に結合したアミノ酸残基、
（３）式　J^1－J^2－Ｃ(J^3)(Q^3) Y^1Ｃ(J^4)(Q^4) Y^2Ｃ(J^5)(Q^5) Y^3Ｃ（J^6）（Q^6）Ｃ（＝Z^{10}）－
（式中、
J^1は（ａ）水素原子または（ｂ）置換基を有していてもよい環基を含む置換基で置換されていてもよい、（ｉ）C_{1-15}アシル基、（ii）C_{1-15}アルキル基、（iii）C_{6-14}アリール基、（iv）カルバモイル基、（v）カルボキシル基、（vi）スルフィノ基、（vii）アミジノ基、（viii）グリオキシロイル基、または（ix）アミノ基を、
J^2は（１）C_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいＮＨ、（２）C_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいCH_2、（３）Ｏまたは（４）Ｓを、
J^3～J^6はそれぞれ水素原子またはC_{1-3}アルキル基を、

Q^3～Q^6はそれぞれ、
（１）置換されていてもよいC_{6-12}芳香族炭化水素基、
（２）置換されていてもよい、１ないし７個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基、
（３）置換されていてもよいC_{8-14}芳香族縮合環基、
（４）置換されていてもよい、３ないし１１個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基、
（５）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基、
（６）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性複素環基、
（７）置換されていてもよいアミノ基、
（８）置換されていてもよいグアニジノ基、
（９）置換されていてもよいヒドロキシル基、
（１０）置換されていてもよいカルボキシル基、
（１１）置換されていてもよいカルバモイル基、および
（１２）置換されていてもよいスルフヒドリル基から成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC_{1-4}アルキル基又は水素原子を示し、
J^3とQ^3、J^4とQ^4、J^5とQ^5、J^6とQ^6が結合することで、あるいはJ^2とQ^3、Y^1とQ^4、Y^2とQ^5、Y^3とQ^6が結合することで環を形成してもよい、
Y^1～Y^3はそれぞれ－ＣＯＮ(J^{13})－、－ＣＳＮ(J^{13})－、－Ｃ(J^{14})Ｎ(J^{13})－または－Ｎ(J^{13})ＣＯ－（J^{13}およびJ^{14}はそれぞれ水素原子またはC_{1-3}アルキル基を示す）で示される基を示し、
Z^{10}は水素原子、ＯまたはＳを示す）で表わされる基、
（４）式　J^1－J^2－Ｃ(J^7)(Q^7)Y^2Ｃ(J^8)(Q^8)Y^3Ｃ(J^9)(Q^9)Ｃ(＝Z^{10})－
（式中、
J^1およびJ^2はそれぞれ前記と同意義を、
J^7～J^9はJ^3と同意義を、
Q^7～Q^9はQ^3と同意義を、
Y^2およびY^3は前記と同意義を、
Z^{10}は前記と同意義を示し、
J^7とQ^7、J^8とQ^8、J^9とQ^9が結合することで、あるいはJ^2とQ^7、Y^2とQ^8、Y^3とQ^9が結合することで環を形成してもよい。）で表わされる基、
（５）式　J^1－J^2－Ｃ(J^{10})(Q^{10})Y^3Ｃ(J^{11})(Q^{11})Ｃ(＝Z^{10})－
（式中、
J^1およびJ^2は前記と同意義を、
J^{10}およびJ^{11}はJ^3と同意義を、
Q^{10}およびQ^{11}はQ^3と同意義を、
Y^3は前記と同意義を、
Z^{10}は前記と同意義を示し、
J^{10}とQ^{10}、J^{11}とQ^{11}が結合することで、あるいはJ^2とQ^{10}、Y^3とQ^{11}が結合することで環を形成してもよい。）で表わされる基、
（６）式　J^1－J^2－Ｃ(J^{12})(Q^{12})Ｃ(＝Z^{10})－
（式中、
J^1およびJ^2は前記と同意義を、
J^{12}はJ^3と同意義を、
Q^{12}はQ^3と同意義を、
Z^{10}は前記と同意義を示し、
J^{12}とQ^{12}が結合することで、あるいはJ^2とQ^{12}が結合することで環を形成してもよい。）で表わされる基、または

（７）式　Ｊ^{1}－
（Ｊ^{1}は前記と同意義を示す）で表わされる基を示す。〕で表わされるメタスチン誘導体（II）（ただし、配列番号：１で表わされるアミノ酸配列の第１～５４番目、第２～５４番目、第３～５４番目、第４～５４番目、第５～５４番目、第６～５４番目、第７～５４番目、第８～５４番目、第９～５４番目、第１０～５４番目、第１１～５４番目、第１２～５４番目、第１３～５４番目、第１４～５４番目、第１５～５４番目、第１６～５４番目、第１７～５４番目、第１８～５４番目、第１９～５４番目、第２０～５４番目、第２１～５４番目、第２２～５４番目、第２３～５４番目、第２４～５４番目、第２５～５４番目、第２６～５４番目、第２７～５４番目、第２８～５４番目、第２９～５４番目、第３０～５４番目、第３１～５４番目、第３２～５４番目、第３３～５４番目、第３４～５４番目、第３５～５４番目、第３６～５４番目、第３７～５４番目、第３８～５４番目、第３９～５４番目、第４０～５４番目、第４１～５４番目、第４２～５４番目、第４３～５４番目、第４４～５４番目、第４５～５４番目、第４６～５４番目、第４７～５４番目、第４８～５４番目または第４９～５４番目のアミノ酸配列からなるペプチドを除く）またはその塩。

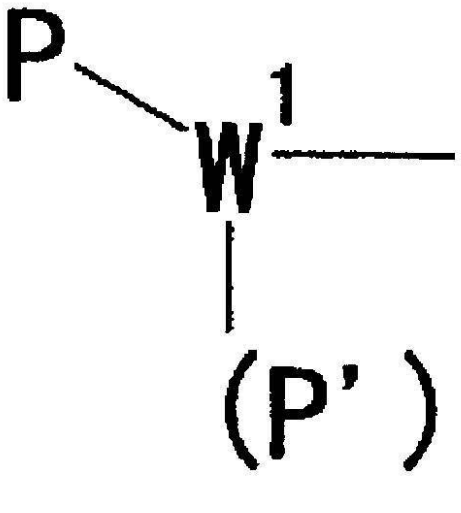
【請求項２】
Ｖが式
【化４】



で表される基（式中の各記号は、請求項１記載と同意義）である請求項１記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩。

【請求項３】
Ｖが式

【化５】



で表される基（式中の各記号は、請求項１記載と同意義）である請求項１記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩。

【請求項４】

請求項１記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩のプロドラッグ。

【請求項５】

請求項１記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

【請求項６】

癌転移抑制剤または癌増殖抑制剤である請求項５記載の医薬。

【請求項７】

癌の予防・治療剤である請求項５記載の医薬。

【請求項８】

胎盤機能調節剤である請求項５記載の医薬。

【請求項９】

絨毛癌、胞状奇胎、侵入奇胎、流産、胎児の発育不全、糖代謝異常、脂質代謝異常または分娩誘発の予防・治療剤である請求項５記載の医薬。

【請求項１０】

性腺機能改善剤である請求項５記載の医薬。

【請求項１１】

ホルモン依存性癌、不妊症、子宮内膜症、思春期早発症または子宮筋腫の予防・治療剤である請求項５記載の医薬。

【請求項１２】

排卵誘発または促進剤である請求項５記載の医薬。

【請求項１３】

性腺刺激ホルモン分泌促進剤または性ホルモン分泌促進剤である請求項５記載の医薬。

【請求項１４】

アルツハイマー病または軽度認知障害の予防・治療剤である請求項５記載の医薬。

【請求項１５】

哺乳動物に対して、請求項１記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする癌転移抑制または癌増殖抑制方法。

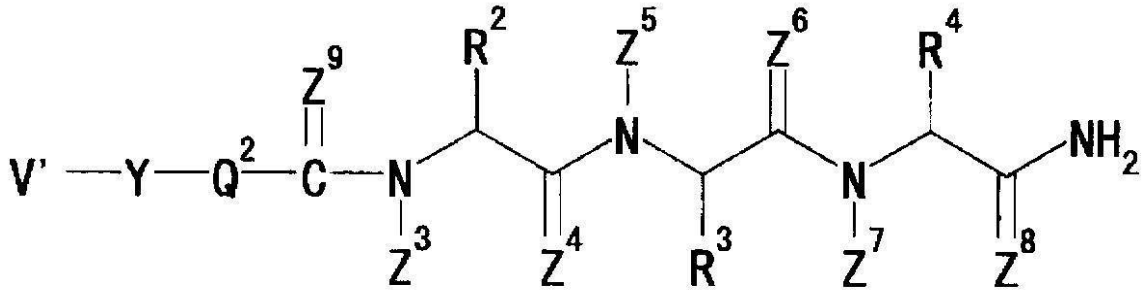
【請求項１６】

哺乳動物に対して、請求項１記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする癌の予防・治療方法。

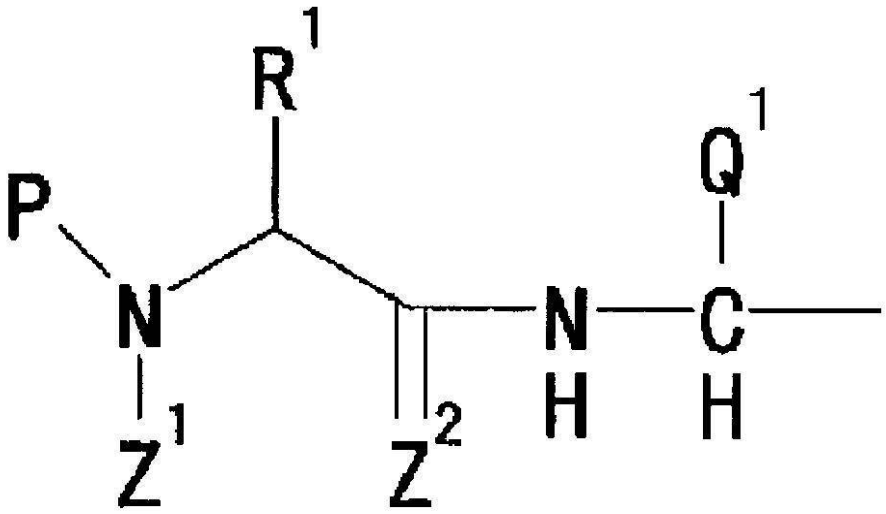
【請求項１７】

哺乳動物に対して、請求項１記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする胎盤機能調節方法。
【請求項１８】
哺乳動物に対して、請求項１記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする絨毛癌、胞状奇胎、侵入奇胎、流産、胎児の発育不全、糖代謝異常、脂質代謝異常または分娩誘発の予防・治療方法。
【請求項１９】
哺乳動物に対して、請求項１記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする性腺機能改善方法。
【請求項２０】
哺乳動物に対して、請求項１記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とするホルモン依存性癌、不妊症、子宮内膜症、思春期早発症または子宮筋腫の予防・治療方法。
【請求項２１】
哺乳動物に対して、請求項１記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする排卵誘発または促進方法。
【請求項２２】
哺乳動物に対して、請求項１記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする性腺刺激ホルモン分泌促進方法または性ホルモン分泌促進方法。
【請求項２３】
哺乳動物に対して、請求項１記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とするアルツハイマー病または軽度認知障害の予防・治療方法。
【請求項２４】
癌転移抑制剤または癌増殖抑制剤を製造するための請求項１記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。
【請求項２５】
癌の予防・治療剤を製造するための請求項１記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。
【請求項２６】
胎盤機能調節剤を製造するための請求項１記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。
【請求項２７】
絨毛癌、胞状奇胎、侵入奇胎、流産、胎児の発育不全、糖代謝異常、脂質代謝異常または分娩誘発の予防・治療剤を製造するための請求項１記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。
【請求項２８】
性腺機能改善剤を製造するための請求項１記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。
【請求項２９】
ホルモン依存性癌、不妊症、子宮内膜症、思春期早発症または子宮筋腫の予防・治療剤を製造するための請求項１記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。
【請求項３０】
排卵誘発または促進剤を製造するための請求項１記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。
【請求項３１】
性腺刺激ホルモン分泌促進剤または性ホルモン分泌促進剤を製造するための請求項１記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

【請求項３２】
アルツハイマー病または軽度認知障害の予防・治療剤を製造するための請求項１記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。
【請求項３３】
式
【化６】

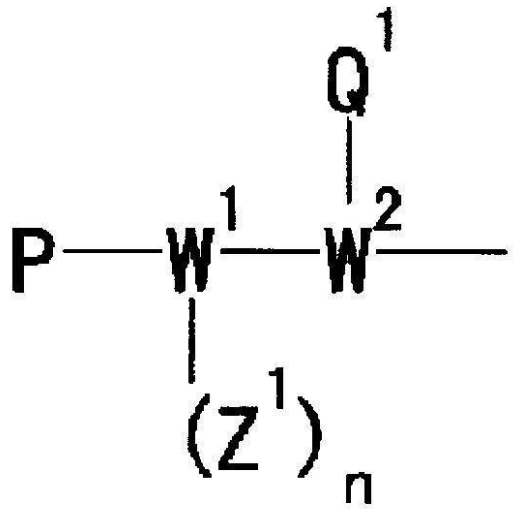


〔式中、Ｖ'は式
【化７】

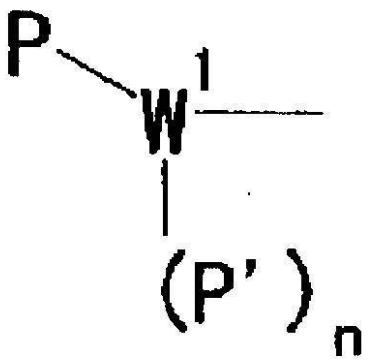


で表される基、式

【化８】



で表される基または式
【化９】



で表される基を、
ｎは０または１を、
W^1はＮ，ＣＨまたはＯ（但し、W^1がＮまたはＣＨの時、ｎは１を示し、W^1がＯの時、ｎは０を示す）を、
W^2はＮまたはＣＨを、
Z^1、Z^3、Z^5およびZ^7はそれぞれ水素原子またはC_{1-3}アルキル基を、
Z^2、Z^4、Z^6およびZ^8はそれぞれ水素原子、ＯまたはＳを、
R^1は（１）水素原子、（２）置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいヒドロキシル基および置換されていてもよい芳香族環基から成る群から選ばれる基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基、（３）環状または鎖状のC_{1-10}アルキル基、（４）環状アルキル基と鎖状アルキル基からなるC_{1-10}アルキル基、または（５）置換されていてもよい芳香族環基を、
R^2は（１）水素原子または（２）環状または鎖状のC_{1-10}アルキル基、（３）環状アルキル基と鎖状アルキル基からなるC_{1-10}アルキル基または（４）置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいヒドロキシル基および置換されていてもよい芳香族環基から成る群から選ばれる基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基を、
R^3は（１）置換されていてもよい塩基性基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいC_{1-8}アルキル基、（２）置換されていてもよい塩基性基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいアラルキル基、（３）置換されていてもよい塩基性基を有している炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいC_{1-}

$_{4}$アルキル基、または（４）置換されていてもよい塩基性基を有している炭素数７以下の非芳香性複素環基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいC_{1-4}アルキル基を、

R^4は（１）置換されていてもよいC_{6-12}芳香族炭化水素基、（２）置換されていてもよい、１ないし７個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基、（３）置換されていてもよいC_{8-14}芳香族縮合環基、（４）置換されていてもよい、３ないし１１個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基、（５）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基、および（６）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性複素環基、から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-4}アルキル基を、

Q^1は（１）置換されていてもよいC_{6-12}芳香族炭化水素基、（２）置換されていてもよい、１ないし７個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基、（３）置換されていてもよいC_{8-14}芳香族縮合環基、（４）置換されていてもよい、３ないし１１個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基、（５）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基、および（６）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性複素環基、から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-4}アルキル基を、

Q^2は（１）カルバモイル基およびヒドロキシル基から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-4}アルキル基で置換されていてもよいCH_2、（２）カルバモイル基およびヒドロキシル基から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-4}アルキル基で置換されていてもよいＮＨまたは（３）Ｏを、

ＹはC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよい、式－ＣＯＮＨ－、－ＣＳＮＨ－、－CH_2ＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、－CH_2Ｏ－、－CH_2Ｓ－、－ＣＯＯ－、－ＣＳＯ－、－CH_2CH_2－または－ＣＨ＝ＣＨ－で表わされる基を、

Z^9は水素原子、ＯまたはＳを、

ＰおよびＰ'はそれぞれ同一または異なって、ＰとＰ'、ＰとQ^1が結合することで環を形成していてもよく

（１）水素原子、

（２）配列番号：１で表わされるアミノ酸配列の第１～４８番目のアミノ酸配列のＣ末端側から任意の連続したまたは不連続に結合したアミノ酸残基、

（３）式

$J^1-J^2-C(J^3)(Q^3)Y^1C(J^4)(Q^4)Y^2C(J^5)(Q^5)Y^3C(J^6)(Q^6)C(=Z^{10})-$

（式中、

J^1は（ａ）水素原子または（ｂ）置換基を有していてもよい環基を含む置換基で置換されていてもよい、（ｉ）C_{1-15}アシル基、（ii）C_{1-15}アルキル基、（iii）C_{6-14}アリール基、（iv）カルバモイル基、（v）カルボキシル基、（vi）スルフィノ基、（vii）アミジノ基、（viii）グリオキシロイル基、または（ix）アミノ基を、

J^2は（１）C_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいＮＨ、（２）C_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいCH_2、（３）Ｏまたは（４）Ｓを、

J^3～J^6はそれぞれ水素原子またはC_{1-3}アルキル基を、

Q^3～Q^6はそれぞれ、

（１）置換されていてもよいC_{6-12}芳香族炭化水素基、

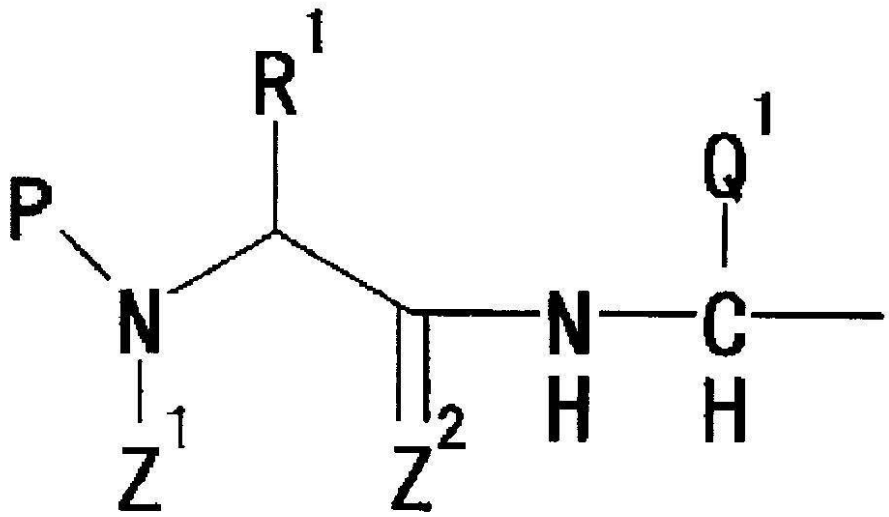
（２）置換されていてもよい、１ないし７個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基、

（３）置換されていてもよいC_{8-14}芳香族縮合環基、

（４）置換されていてもよい、３ないし１１個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基、

（５）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基、
（６）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性複素環基、
（７）置換されていてもよいアミノ基、
（８）置換されていてもよいグアニジノ基、
（９）置換されていてもよいヒドロキシル基、
（１０）置換されていてもよいカルボキシル基、
（１１）置換されていてもよいカルバモイル基、および
（１２）置換されていてもよいスルフヒドリル基から成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC_{1-4}アルキル基又は水素原子を示し、
J^3とQ^3、J^4とQ^4、J^5とQ^5、J^6とQ^6が結合することで、あるいはZ^1とR^1、J^2とQ^3、Y^1とQ^4、Y^2とQ^5、Y^3とQ^6が結合することで環を形成してもよい、
Y^1～Y^3はそれぞれ－ＣＯＮ(J^{13})－、－ＣＳＮ(J^{13})－、－Ｃ(J^{14})Ｎ(J^{13})－または－Ｎ(J^{13})ＣＯ－（J^{13}およびJ^{14}はそれぞれ水素原子またはC_{1-3}アルキル基を示す）で示される基を示し、
Z^{10}は水素原子、ＯまたはＳを示す）で表わされる基、
（４）式　J^1－J^2－Ｃ(J^7)(Q^7)　Y^2Ｃ(J^8)(Q^8)　Y^3Ｃ（J^9）（Q^9）Ｃ（＝Z^{10}）－
（式中、
J^1およびJ^2はそれぞれ前記と同意義を、
J^7～J^9はJ^3と同意義を、
Q^7～Q^9はQ^3と同意義を、
Y^2およびY^3は前記と同意義を、
Z^{10}は前記と同意義を示し、
J^7とQ^7、J^8とQ^8、J^9とQ^9が結合することで、あるいはJ^2とQ^7、Y^2とQ^8、Y^3とQ^9が結合することで環を形成してもよい。）で表わされる基、
（５）式　J^1－J^2－Ｃ（J^{10}）（Q^{10}）Y^3Ｃ（J^{11}）（Q^{11}）Ｃ（＝Z^{10}）－
（式中、
J^1およびJ^2は前記と同意義を、
J^{10}およびJ^{11}はJ^3と同意義を、
Q^{10}およびQ^{11}はQ^3と同意義を、
Y^3は前記と同意義を、
Z^{10}は前記と同意義を示し、
J^{10}とQ^{10}、J^{11}とQ^{11}が結合することで、あるいはJ^2とQ^{10}、Y^3とQ^{11}が結合することで環を形成してもよい。）で表わされる基、
（６）式　J^1－J^2－Ｃ（J^{12}）（Q^{12}）Ｃ（＝Z^{10}）－
（式中、
J^1およびJ^2は前記と同意義を、
J^{12}はJ^3と同意義を、
Q^{12}はQ^3と同意義を、
Z^{10}は前記と同意義を示し、
J^{12}とQ^{12}が結合することで、あるいはJ^2とQ^{12}が結合することで環を形成してもよい。）で表わされる基、または
（７）式　J^1－（J^1は前記と同意義を示す）で表わされる基を示す。〕で表わされるメタスチン誘導体（III）またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなる性腺刺激ホルモン分泌抑制剤または性ホルモン分泌抑制剤。
【請求項３４】
メタスチン誘導体（III）が請求項１記載のメタスチン誘導体（II）である請求項３３記載の剤。
【請求項３５】
Ｖ'が式

【化１０】

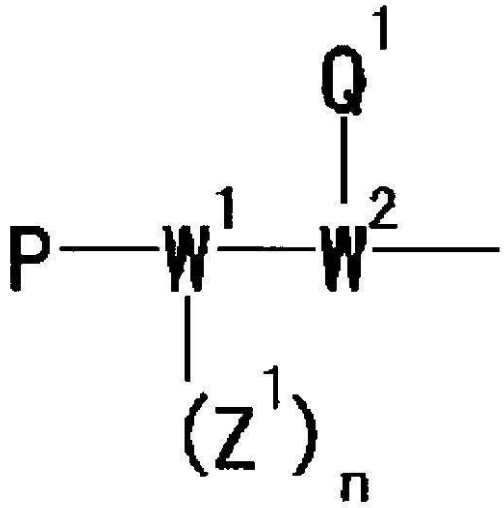


で表される基（式中の各記号は、請求項３３記載と同意義）である請求項３３記載の剤。

【請求項３６】

Ｖ'が式

【化１１】

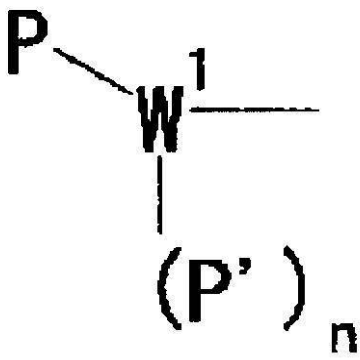


で表される基（式中の各記号は、請求項３３記載と同意義）である請求項３３記載の剤。

【請求項３７】

Ｖ'が式

【化１２】



で表される基（式中の各記号は、請求項３３記載と同意義）である請求項３３記載の剤。
【請求項３８】
性腺刺激ホルモンまたは性ホルモンのダウン・レギュレーション剤である請求項３３ないし３７記載の剤。
【請求項３９】
配列番号：９で示されるアミノ酸配列からなるヒトＯＴ７Ｔ１７５（メタスチン受容体）蛋白質のダウン・レギュレーション剤である請求項３３ないし３７記載の剤。
【請求項４０】
ホルモン依存性癌の予防・治療剤である請求項３３ないし３９記載の剤。
【請求項４１】
哺乳動物に対して、請求項３３記載のメタスチン誘導体（III）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする性腺刺激ホルモン分泌抑制または性ホルモン分泌抑制方法。
【請求項４２】
哺乳動物に対して、請求項３３記載のメタスチン誘導体（III）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする性腺刺激ホルモンまたは性ホルモンをダウン・レギュレートする方法。
【請求項４３】
哺乳動物に対して、請求項３３記載のメタスチン誘導体（III）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする配列番号：９で示されるアミノ酸配列からなるヒトＯＴ７Ｔ１７５（メタスチン受容体）蛋白質をダウン・レギュレートする方法。
【請求項４４】
哺乳動物に対して、請求項３３記載のメタスチン誘導体（III）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とするホルモン依存性癌の予防・治療方法。
【請求項４５】
性腺刺激ホルモン分泌抑制剤または性ホルモン分泌抑制剤を製造するための請求項３３記載のメタスチン誘導体（III）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。
【請求項４６】
性腺刺激ホルモンまたは性ホルモンのダウン・レギュレーション剤を製造するための請求項３３記載のメタスチン誘導体（III）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。
【請求項４７】
配列番号：９で示されるアミノ酸配列からなるヒトＯＴ７Ｔ１７５（メタスチン受容体）蛋白質のダウン・レギュレーション剤を製造するための請求項３３記載のメタスチン誘導体（III）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。
【請求項４８】

ホルモン依存性癌の予防・治療剤を製造するための請求項３３記載のメタスチン誘導体（III）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

【請求項４９】

式 XX0-XX2-XX3-XX4-XX5-XX6-AzaGly-XX8-XX9-XX10-NH_2（式中、

XX0はホルミル、C_{1-6}アルカノイル、シクロプロパンカルボニル、６－（アセチル－Ｄ－アルギニルアミノ）カプロイル、６－(（Ｒ）－２,３－ジアミノプロピオニルアミノ)カプロイル、６－（Ｄ－ノルロイシルアミノ）カプロイル、４－（Ｄ－アルギニルアミノ）ブチリル、３－(４－ヒドロキシフェニル)プロピオニル、グリシル、チロシル、アセチルグリシル、アセチルチロシル、Ｄ－チロシル、アセチル－Ｄ－チロシル、ピログルタミル、３－（ピリジン－３－イル）プロピオニル、アジポイルまたは６－アミノカプロイルを示し、

XX2はTyr、D-Tyr、D-Ala、D-Leu、D-Phe、D-Lys、D-Trpまたは結合手を示し、

XX3はTrp、Pro、4-ピリジルアラニン、Tic、D-Trp、D-Ala、D-Leu、D-Phe、D-Lys、D-Glu、D-2-ピリジルアラニン、D-3-ピリジルアラニンまたはD-4-ピリジルアラニンを示し、

XX4はAsn、2-アミノ-3-ウレイドプロピオン酸、Nβ-ホルミルジアミノプロピオン酸またはNβ-アセチルジアミノプロピオン酸を示し、

XX5はSer、ThrまたはValを示し、

XX6はPhe、Tyr、Trp、Tyr(Me)、Thi、Nal(2)、Cha、４－ピリジルアラニンまたは４－フルオロフェニルアラニンを示し、

AzaGlyはアザグリシンを示し、

XX8はLeu、NvaまたはValを示し、

XX9はArg、Orn、Arg(Me)またはArg(symMe2)を示し、

XX10はPhe、Trp、２－ナフチルアラニン、２－チエニルアラニン、チロシンまたは４－フルオロフェニルアラニンを示す）で表わされるメタスチン誘導体またはその塩。

【請求項５０】

D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号305）、

D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号385）、

D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号501）、

Benzoyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号509）、

D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号512）、

Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号516）、

D-Tyr-D-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号540）、

D-Arg-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号541）、

Benzoyl-Asn-Ser-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号545）、

D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-PheΨ(CSNH)NH_2（化合物番号548）、

Ac-D-Arg-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号551）、

D-Dap-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号552）、

D-Nle-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号553）、

D-Arg-γ-Abu-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号555）、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号558）、

3-(4-Hydroxyphenyl)propionyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号559）、

Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号562）、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Val-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号564）、

Cyclopropanecarbonyl-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号566）、

Butyryl-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号567）、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号571）、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Alb-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号579）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Ser(Me)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号580）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Dap(Ac)-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号584）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Dap(For)-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号585）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Nal(2)-NH_2 （化合物番号589）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Thi-NH_2 （化合物番号590）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Tyr-NH_2 （化合物番号591）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe(4F)-NH_2 （化合物番号592）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Orn-Trp-NH_2 （化合物番号599）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg-Trp-NH_2 （化合物番号600）、
Ac-D-NMeTyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号602）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(symMe2)-Trp-NH_2 （化合物番号608）、
For-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号612）、
Propionyl-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号613）、
Ac-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号615）、
Ac-D-Ala-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号616）、
Ac-D-Leu-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号617）、
Ac-D-Phe-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号618）、
Ac-D-Lys-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号621）、
Ac-D-Tyr-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号623）、
Ac-D-Tyr-D-Ala-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号625）、
Ac-D-Tyr-D-Leu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号626）、
Ac-D-Tyr-D-Phe-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号627）、
Ac-D-Tyr-D-Lys-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号629）、
Ac-D-Tyr-D-Glu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号630）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Pya(4)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号635）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号637）、
Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号638）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Val-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号642）、
Gly-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号648）、
Ac-Gly-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号649）、
D-Tyr-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号650）、
Ac-D-Tyr-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号651）、
pGlu-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号652）、
Ac-D-Tyr-Pro-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号657）、
Ac-D-Tyr-D-Pya(2)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号658）、
Ac-D-Tyr-D-Pya(3)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号660）、
Ac-D-Tyr-Tic-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号662）、
Ac-D-Trp-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号663）、
Ac-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号666）、
Hexanoyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号667）、
3-Pyridinepropionyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号670）、
Adipoyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号671）、
Ac-D-Tyr-NMeTrp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号672）、
6-Aminocaproyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号674）
またはこれらの塩。

【請求項５１】

Ac-D-Arg-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号551）、

D-Dap-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号552）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号558）、
3-(4-Hydroxyphenyl)propionyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号559）、
Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号562）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2 （化合物番号571）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Alb-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号579）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Dap(For)-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号585）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Nal(2)-NH_2 （化合物番号589）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe(4F)-NH_2 （化合物番号592）、
For-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号612）、
Propionyl-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号613）、
Ac-D-Phe-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号618）、
Ac-D-Tyr-D-Phe-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号627）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号637）、
Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号638）、
Ac-D-Tyr-D-Pya(2)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号658）、
Ac-D-Tyr-D-Pya(3)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号660）、
Ac-D-Trp-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号663）
またはこれらの塩。

【請求項５２】
Ac-D-Arg-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号551）またはその塩。

【請求項５３】
D-Dap-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号552）またはその塩。

【請求項５４】
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号558）またはその塩。

【請求項５５】
3-(4-Hydroxyphenyl)propionyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号559）またはその塩。

【請求項５６】
Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号562）またはその塩。

【請求項５７】
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2 （化合物番号571）またはその塩。

【請求項５８】
Ac-D-Tyr-D-Trp-Alb-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号579）またはその塩。

【請求項５９】
Ac-D-Tyr-D-Trp-Dap(For)-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号585）またはその塩。

【請求項６０】
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Nal(2)-NH_2 （化合物番号589）またはその塩。

【請求項６１】
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe(4F)-NH_2 （化合物番号592）またはその塩。

【請求項６２】
For-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号612）またはその塩。
【請求項６３】
Propionyl-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号613）またはその塩。
【請求項６４】
Ac-D-Phe-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号618）またはその塩。
【請求項６５】
Ac-D-Tyr-D-Phe-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号627）またはその塩。
【請求項６６】
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号637）またはその塩。
【請求項６７】
Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号638）またはその塩。
【請求項６８】
Ac-D-Tyr-D-Pya(2)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号658）またはその塩。
【請求項６９】
Ac-D-Tyr-D-Pya(3)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号660）またはその塩。
【請求項７０】
Ac-D-Trp-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号663）またはその塩。
【請求項７１】
Arg含有ペプチドのArgの側鎖中に１または２個のアルキル基を導入することを含んでなる、血中安定性の増強方法。
【請求項７２】
Arg含有ペプチドのArgの側鎖中に１個のアルキル基を導入することを含んでなる、血中安定性の増強方法。
【請求項７３】
Arg含有ペプチドのArgの側鎖を変換してＮω－アルキル化Argにすることを含んでなる、血中安定性の増強方法。
【請求項７４】
アルキル基がC_{1-4}アルキル基である請求項７１ないし７３記載の方法。
【請求項７５】
アルキル基がメチル基である請求項７１ないし７３記載の方法。
【請求項７６】
Arg含有ペプチドが、構造-Arg-XXX-
（式中、XXXは側鎖中に置換されていてもよい芳香族環基を有するアミノ酸を示す）によって特徴づけられる部分ペプチドを有するペプチドである請求項７１ないし７３記載の方法。
【請求項７７】
XXXがPhe、TrpまたはTyrである請求項７６記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】

本発明は、メタスチン誘導体およびその用途に関する。

【背景技術】

【０００２】

ヒト由来メタスチン（ＫｉＳＳ－１ペプチドとも呼ばれる）（特許文献１）およびラットまたはマウス由来メタスチン（特許文献２）が知られている。メタスチンを含有する徐放製剤も知られている（特許文献３）。

メタスチンは、癌転移抑制活性を有しており、癌（例えば、肺癌、胃癌、肝癌、膵癌、大腸癌、直腸癌、結腸癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮頚癌、乳癌、腎癌、膀胱癌、脳腫瘍等）の予防・治療に有効であること、膵臓機能調節作用を有しており、膵臓疾患（例えば、急性または慢性膵炎、膵癌等）の予防・治療にも有効であること、胎盤機能調節作用を有しており、絨毛癌、胞状奇胎、侵入奇胎、流産、胎児の発育不全、糖代謝異常、脂質代謝異常または分娩異常の予防・治療に有効であることが報告されている（特許文献１～３）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００３】

【特許文献１】ＷＯ００／２４８９０号

【特許文献２】ＷＯ０１／７５１０４号

【特許文献３】ＷＯ０２／８５３９９号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００４】

本発明は、優れた生物活性（癌転移抑制活性、癌増殖抑制活性等）を有する安定なメタスチン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】

【０００５】

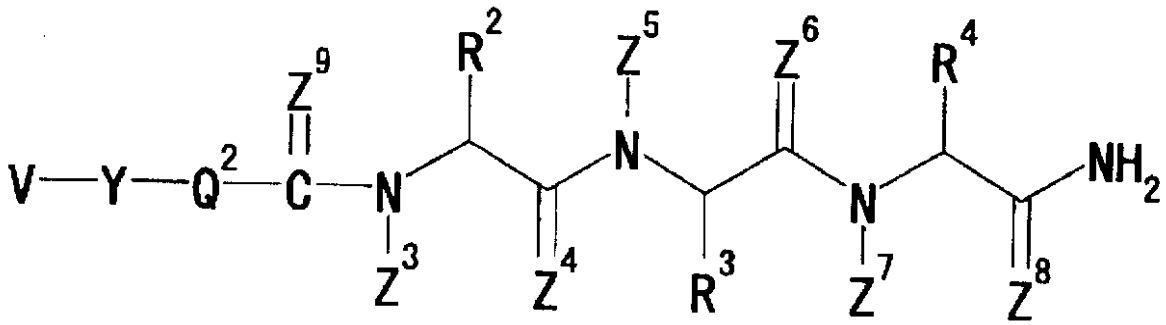
本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、メタスチンの構成アミノ酸を特定の修飾基で修飾することにより、予想外にも天然型メタスチンよりも血中安定性などが向上し、かつ優れた癌転移抑制活性や癌増殖抑制活性を示すことを見出した。さらに、本発明者らは、メタスチン誘導体が、予想外にも従来知られていた作用とは全く異なる性腺刺激ホルモン分泌抑制作用、性ホルモン分泌抑制作用等を有することを見出した。本発明者らは、これらの知見に基づいて、さらに検討し、本発明を完成するに至った。

【０００６】

すなわち、本発明は、

（１）式

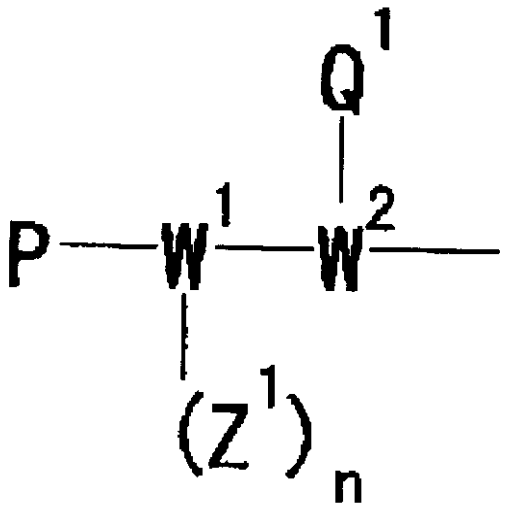
【化１３】



〔式中、

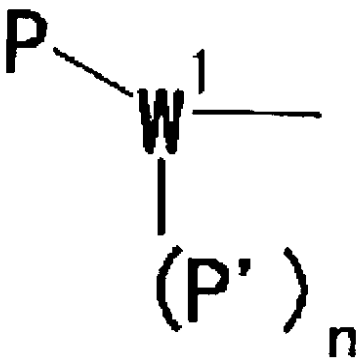
Ｖは式

【化１４】



で表される基または式

【化１５】



で表される基を、

ｎは０または１を、

W^1はＮ，ＣＨまたはＯ（但し、W^1がＮまたはＣＨの時、ｎは１を示し、W^1がＯの時、ｎは０を示す）を、

W^2はＮまたはＣＨを、

Z^1、Z^3、Z^5およびZ^7はそれぞれ水素原子またはC_{1-3}アルキル基を、

Z^4、Z^6およびZ^8はそれぞれ水素原子、ＯまたはＳを、

R^2は（１）水素原子または（２）環状または鎖状のC_{1-10}アルキル基、（３）環状アルキル基と鎖状アルキル基からなるC_{1-10}アルキル基、（４）置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいヒドロキシル基および置換されていてもよい芳香族環基から成る群から選ばれる基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基を、

R^3は（１）置換されていてもよい塩基性基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいC_{1-8}アルキル基、（２）置換されていてもよい塩基性基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいアラルキル基、（３）置換されていてもよい塩基性基を有している炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいC_{1-4}アルキル基、または（４）置換されていてもよい塩基性基を有している炭素数７以下の非芳香性複素環基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいC_{1-4}アルキル基を、

R^4は（１）置換されていてもよいC_{6-12}芳香族炭化水素基、（２）置換されていてもよい、１ないし７個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基、（３）置換されていてもよいC_{8-14}芳香族縮合環基、（４）置換されていてもよい、３ないし１１個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ない

し１４員芳香族縮合複素環基、（５）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基、および（６）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性複素環基、から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-4}アルキル基を、

Q^1は（１）置換されていてもよいC_{6-12}芳香族炭化水素基、（２）置換されていてもよい、１ないし７個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基、（３）置換されていてもよいC_{8-14}芳香族縮合環基、（４）置換されていてもよい、３ないし１１個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基、（５）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基、および（６）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性複素環基、から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-4}アルキル基を、

Q^2は（１）カルバモイル基およびヒドロキシル基から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-4}アルキル基で置換されていてもよいCH_2、（２）カルバモイル基およびヒドロキシル基から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-4}アルキル基で置換されていてもよいＮＨまたは（３）Ｏを、

ＹはC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよい、式－ＣＯＮＨ－、－ＣＳＮＨ－、－CH_2ＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、－CH_2Ｏ－、－CH_2Ｓ－、－ＣＯＯ－、－ＣＳＯ－、－CH_2CH_2－または－ＣＨ＝ＣＨ－で表わされる基を、

Z^9は水素原子、ＯまたはＳを、

ＰおよびＰ'はそれぞれ同一または異なって、ＰとＰ'、ＰとQ^1が結合することで環を形成していてもよく

（１）水素原子、

（２）配列番号：１で表わされるアミノ酸配列の第１～４８番目のアミノ酸配列のＣ末端側から任意の連続したまたは不連続に結合したアミノ酸残基、

（３）式

$J^1-J^2-C(J^3)(Q^3)Y^1C(J^4)(Q^4)Y^2C(J^5)(Q^5)Y^3C(J^6)(Q^6)C(=Z^{10})-$

（式中、

J^1は（ａ）水素原子または（ｂ）置換基を有していてもよい環基を含む置換基で置換されていてもよい、（ｉ）C_{1-15}アシル基、（ii）C_{1-15}アルキル基、（iii）C_{6-14}アリール基、（iv）カルバモイル基、（v）カルボキシル基、（vi）スルフィノ基、（vii）アミジノ基、（viii）グリオキシロイル基、または（ix）アミノ基を、

J^2は（１）C_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいＮＨ、（２）C_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいCH_2、（３）Ｏまたは（４）Ｓを、

J^3～J^6はそれぞれ水素原子またはC_{1-3}アルキル基を、

Q^3～Q^6はそれぞれ、

（１）置換されていてもよいC_{6-12}芳香族炭化水素基、

（２）置換されていてもよい、１ないし７個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基、

（３）置換されていてもよいC_{8-14}芳香族縮合環基、

（４）置換されていてもよい、３ないし１１個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基、

（５）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基、

（６）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性複素環基、

（７）置換されていてもよいアミノ基、

（８）置換されていてもよいグアニジノ基、

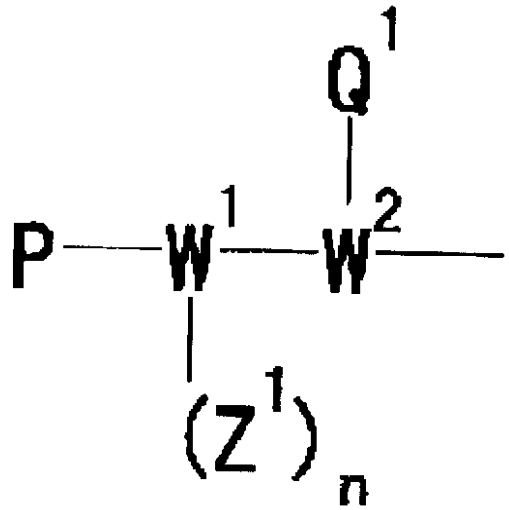
（９）置換されていてもよいヒドロキシル基、

（１０）置換されていてもよいカルボキシル基、

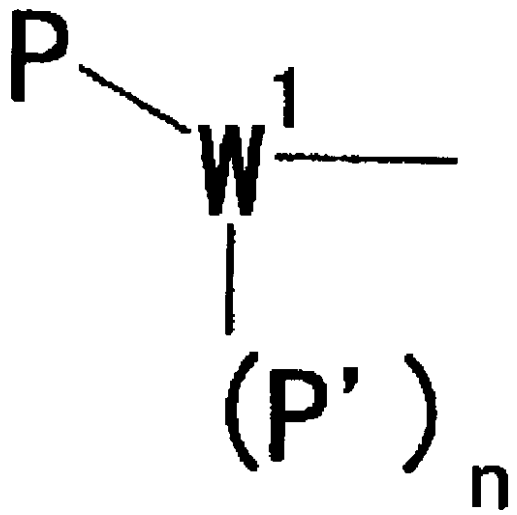
（１１）置換されていてもよいカルバモイル基、および

（１２）置換されていてもよいスルフヒドリル基
から成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC_{1-4}アルキル基又は水素原子を示し、
J^3とQ^3、J^4とQ^4、J^5とQ^5、J^6とQ^6が結合することで、あるいはJ^2とQ^3、Y^1とQ^4、Y^2とQ^5、Y^3とQ^6が結合することで環を形成してもよい、
Y^1～Y^3はそれぞれ－ＣＯＮ(J^{13})－、－ＣＳＮ(J^{13})－、－Ｃ(J^{14})Ｎ(J^{13})－または－Ｎ(J^{13})ＣＯ－（J^{13}およびJ^{14}はそれぞれ水素原子またはC_{1-3}アルキル基を示す）で示される基を示し、
Z^{10}は水素原子、ＯまたはＳを示す）で表わされる基、
（４）式　J^1－J^2－Ｃ(J^7)(Q^7)Y^2Ｃ(J^8)(Q^8)Y^3Ｃ（J^9）（Q^9）Ｃ（＝Z^{10}）－
（式中、
J^1およびJ^2はそれぞれ前記と同意義を、
J^7～J^9はJ^3と同意義を、
Q^7～Q^9はQ^3と同意義を、
Y^2およびY^3は前記と同意義を、
Z^{10}は前記と同意義を示し、
J^7とQ^7、J^8とQ^8、J^9とQ^9が結合することで、あるいはJ^2とQ^7、Y^2とQ^8、Y^3とQ^9が結合することで環を形成してもよい。）で表わされる基、
（５）式　J^1－J^2－Ｃ（J^{10}）（Q^{10}）Y^3Ｃ（J^{11}）（Q^{11}）Ｃ（＝Z^{10}）－
（式中、
J^1およびJ^2は前記と同意義を、
J^{10}およびJ^{11}はJ^3と同意義を、
Q^{10}およびQ^{11}はQ^3と同意義を、
Y^3は前記と同意義を、
Z^{10}は前記と同意義を示し、
J^{10}とQ^{10}、J^{11}とQ^{11}が結合することで、あるいはJ^2とQ^{10}、Y^3とQ^{11}が結合することで環を形成してもよい。）で表わされる基、
（６）式　J^1－J^2－Ｃ（J^{12}）（Q^{12}）Ｃ（＝Z^{10}）－
（式中、
J^1およびJ^2は前記と同意義を、
J^{12}はJ^3と同意義を、
Q^{12}はQ^3と同意義を、
Z^{10}は前記と同意義を示し、
J^{12}とQ^{12}が結合することで、あるいはJ^2とQ^{12}が結合することで環を形成してもよい。）で表わされる基、または
（７）式　J^1－（J^1は前記と同意義を示す）で表わされる基を示す。〕で表わされるメタスチン誘導体（II）（ただし、配列番号：１で表わされるアミノ酸配列の第１～５４番目、第２～５４番目、第３～５４番目、第４～５４番目、第５～５４番目、第６～５４番目、第７～５４番目、第８～５４番目、第９～５４番目、第１０～５４番目、第１１～５４番目、第１２～５４番目、第１３～５４番目、第１４～５４番目、第１５～５４番目、第１６～５４番目、第１７～５４番目、第１８～５４番目、第１９～５４番目、第２０～５４番目、第２１～５４番目、第２２～５４番目、第２３～５４番目、第２４～５４番目、第２５～５４番目、第２６～５４番目、第２７～５４番目、第２８～５４番目、第２９～５４番目、第３０～５４番目、第３１～５４番目、第３２～５４番目、第３３～５４番目、第３４～５４番目、第３５～５４番目、第３６～５４番目、第３７～５４番目、第３８～５４番目、第３９～５４番目、第４０～５４番目、第４１～５４番目、第４２～５４番目、第４３～５４番目、第４４～５４番目、第４５～５４番目、第４６～５４番目、第４７～５４番目、第４８～５４番目または第４９～５４番目のアミノ酸配列からなるペプチドを除く）またはその塩；

【０００７】
（２）Ｖが式
【化１６】



で表される基（式中の各記号は、上記(１)記載と同意義）である上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩；
【０００８】
（３）Ｖが式
【化１７】

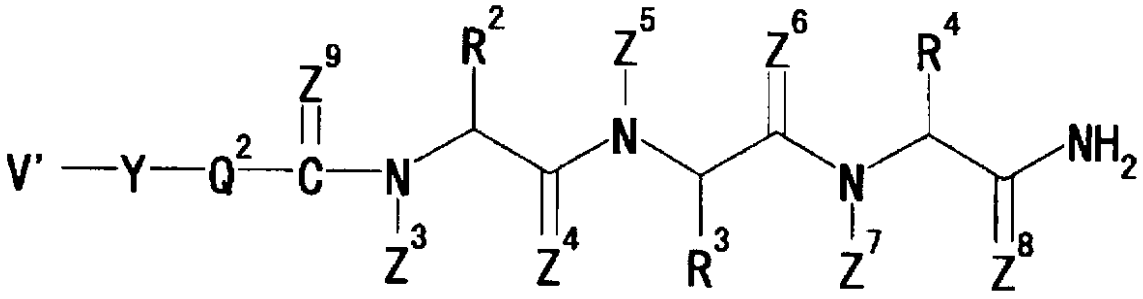


で表される基（式中の各記号は、上記(１)記載と同意義）である上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩；等を提供する。
【０００９】
また本発明は、
（４）上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩のプロドラッグ；
（５）上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなる医薬；
（６）癌転移抑制剤または癌増殖抑制剤である上記(５)記載の医薬；
（７）癌の予防・治療剤である上記(５)記載の医薬；
（８）膵臓機能調節剤である上記(５)記載の医薬；
（９）急性もしくは慢性膵炎または膵癌の予防・治療剤である上記(５)記載の医薬；
（１０）胎盤機能調節剤である上記(５)記載の医薬；
（１１）絨毛癌、胞状奇胎、侵入奇胎、流産、胎児の発育不全、糖代謝異常、脂質代謝異

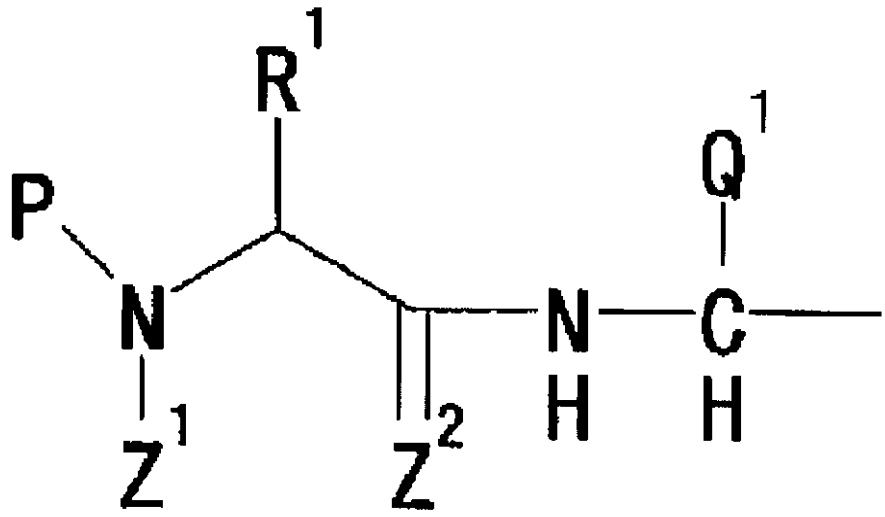
常または分娩誘発の予防・治療剤である上記(５)記載の医薬；
（１２）性腺機能改善剤である上記(５)記載の医薬；
（１３）ホルモン依存性癌、不妊症、子宮内膜症、思春期早発症または子宮筋腫の予防・治療剤である上記(５)記載の医薬；
（１４）排卵誘発または促進剤である上記(５)記載の医薬；
（１５）性腺刺激ホルモン分泌促進剤または性ホルモン分泌促進剤である上記(５)記載の医薬；
（１６）アルツハイマー病または軽度認知障害の予防・治療剤である上記(５)記載の医薬；
【００１０】
（１７）哺乳動物に対して、上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする癌転移抑制または癌増殖抑制方法；
（１８）哺乳動物に対して、上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする癌の予防・治療方法；
（１９）哺乳動物に対して、上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする膵臓機能調節方法；
（２０）哺乳動物に対して、上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする急性もしくは慢性膵炎または膵癌の予防・治療方法；
（２１）哺乳動物に対して、上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする胎盤機能調節方法；
（２２）哺乳動物に対して、上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする絨毛癌、胞状奇胎、侵入奇胎、流産、胎児の発育不全、糖代謝異常、脂質代謝異常または分娩誘発の予防・治療方法；
（２３）哺乳動物に対して、上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする性腺機能改善方法；
（２４）哺乳動物に対して、上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とするホルモン依存性癌、不妊症、子宮内膜症、思春期早発症または子宮筋腫の予防・治療方法；
（２５）哺乳動物に対して、上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする排卵誘発または促進方法；
（２６）哺乳動物に対して、上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする性腺刺激ホルモン分泌促進方法または性ホルモン分泌促進方法；
（２７）哺乳動物に対して、上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とするアルツハイマー病または軽度認知障害の予防・治療方法；
【００１１】
（２８）癌転移抑制剤または癌増殖抑制剤を製造するための上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用；
（２９）癌の予防・治療剤を製造するための上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用；
（３０）膵臓機能調節剤を製造するための上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用；
（３１）急性もしくは慢性膵炎または膵癌の予防・治療剤を製造するための上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用；
（３２）胎盤機能調節剤を製造するための上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用；
（３３）絨毛癌、胞状奇胎、侵入奇胎、流産、胎児の発育不全、糖代謝異常、脂質代謝異

常または分娩誘発の予防・治療剤を製造するための上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用；
（３４）性腺機能改善剤を製造するための上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用；
（３５）ホルモン依存性癌、不妊症、子宮内膜症、思春期早発症または子宮筋腫の予防・治療剤を製造するための上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用；
（３６）排卵誘発または促進剤を製造するための上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用；
（３７）性腺刺激ホルモン分泌促進剤または性ホルモン分泌促進剤を製造するための上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用；
（３８）アルツハイマー病または軽度認知障害の予防・治療剤を製造するための上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用；
【００１２】
（３９）上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなる膵グルカゴン分泌促進剤；
（４０）上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなる尿生成促進剤；
（４１）上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなる肥満、高脂血症、２型糖尿病、低血糖症、高血圧、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症、浮腫、排尿困難症、インスリン抵抗性、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、動脈硬化、血栓性疾患または脂肪毒性の予防・治療剤；
【００１３】
（４２）哺乳動物に対して、上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする膵グルカゴン分泌促進方法；
（４３）哺乳動物に対して、上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする尿生成促進方法；
【００１４】
（４４）哺乳動物に対して、上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする肥満、高脂血症、２型糖尿病、低血糖症、高血圧、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症、浮腫、排尿困難症、インスリン抵抗性、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、動脈硬化、血栓性疾患または脂肪毒性の予防・治療方法；
（４５）膵グルカゴン分泌促進剤を製造するための上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用；
（４６）尿生成促進剤を製造するための上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用；
（４７）肥満、高脂血症、２型糖尿病、低血糖症、高血圧、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症、浮腫、排尿困難症、インスリン抵抗性、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、動脈硬化、血栓性疾患または脂肪毒性の予防・治療剤を製造するための上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用；
【００１５】
（４８）式

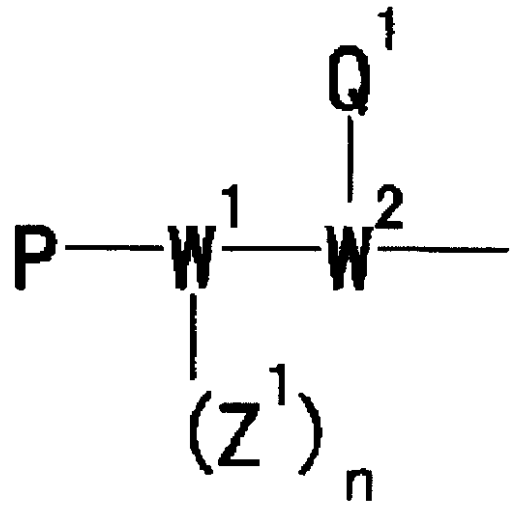
【化１８】



〔式中、
Ｖ'は式
【化１９】

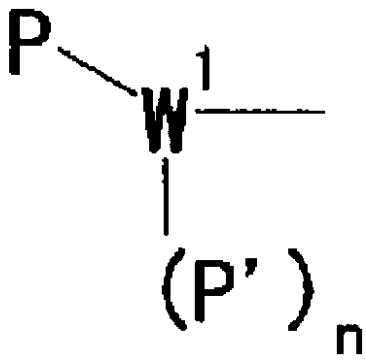


で表される基、式
【化２０】



で表される基または式

【化２１】



で表される基を、
ｎは０または１を、
W^1はＮ，ＣＨまたはＯ（但し、W^1がＮまたはＣＨの時、ｎは１を示し、W^1がＯの時、ｎは０を示す）を、
W^2はＮまたはＣＨを、
Z^1、Z^3、Z^5およびZ^7はそれぞれ水素原子またはC_{1-3}アルキル基を、
Z^2、Z^4、Z^6およびZ^8はそれぞれ水素原子、ＯまたはＳを、
R^1は（１）水素原子、（２）置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいヒドロキシル基および置換されていてもよい芳香族環基から成る群から選ばれる基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基、（３）環状または鎖状のC_{1-10}アルキル基、（４）環状アルキル基と鎖状アルキル基からなるC_{1-10}アルキル基、または（５）置換されていてもよい芳香族環基を、
R^2は（１）水素原子または（２）環状または鎖状のC_{1-10}アルキル基、（３）環状アルキル基と鎖状アルキル基からなるC_{1-10}アルキル基、（４）置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいヒドロキシル基および置換されていてもよい芳香族環基から成る群から選ばれる基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基を、
R^3は（１）置換されていてもよい塩基性基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいC_{1-8}アルキル基、（２）置換されていてもよい塩基性基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいアラルキル基、（３）置換されていてもよい塩基性基を有している炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいC_{1-4}アルキル基、または（４）置換されていてもよい塩基性基を有している炭素数７以下の非芳香性複素環基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいC_{1-4}アルキル基を、
R^4は（１）置換されていてもよいC_{6-12}芳香族炭化水素基、（２）置換されていてもよい、１ないし７個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基、（３）置換されていてもよいC_{8-14}芳香族縮合環基、（４）置換されていてもよい、３ないし１１個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基、（５）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基、および（６）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性複素環基、から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-4}アルキル基を、
Q^1は（１）置換されていてもよいC_{6-12}芳香族炭化水素基、（２）置換されていてもよい１ないし７個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基、（３）置換されていてもよいC_{8-14}芳香族縮合環基、（４）置換されていてもよい、３ないし１１個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基、（５）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基、および（６）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性複素環基、から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-4}アルキル基を、

Q^2は（１）カルバモイル基およびヒドロキシル基から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-4}アルキル基で置換されていてもよいCH_2、（２）カルバモイル基およびヒドロキシル基から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-4}アルキル基で置換されていてもよいＮＨまたは（３）Ｏを、

ＹはC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよい、式－ＣＯＮＨ－、－ＣＳＮＨ－、－CH_2ＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、－CH_2Ｏ－、－CH_2Ｓ－、－ＣＯＯ－、－ＣＳＯ－、－CH_2CH_2－または－ＣＨ＝ＣＨ－で表わされる基を、

Z^9は水素原子、ＯまたはＳを、

ＰおよびＰ'はそれぞれ同一または異なって、ＰとＰ'、ＰとQ^1が結合することで環を形成していてもよく

（１）水素原子、

（２）配列番号：１で表わされるアミノ酸配列の第１～４８番目のアミノ酸配列のＣ末端側から任意の連続したまたは不連続に結合したアミノ酸残基、

（３）式

$J^1-J^2-C(J^3)(Q^3)\ Y^1C(J^4)(Q^4)\ Y^2C(J^5)(Q^5)\ Y^3C(J^6)(Q^6)\ C(=Z^{10})-$

（式中、

J^1は（ａ）水素原子または（ｂ）置換基を有していてもよい環基を含む置換基で置換されていてもよい、（ｉ）C_{1-15}アシル基、（ii）C_{1-15}アルキル基、（iii）C_{6-14}アリール基、（iv）カルバモイル基、（v）カルボキシル基、（vi）スルフィノ基、（vii）アミジノ基、（viii）グリオキシロイル基、または（ix）アミノ基を、

J^2は（１）C_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいＮＨ、（２）C_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいCH_2、（３）Ｏまたは（４）Ｓを、

J^3～J^6はそれぞれ水素原子またはC_{1-3}アルキル基を、

Q^3～Q^6はそれぞれ、

（１）置換されていてもよいC_{6-12}芳香族炭化水素基、

（２）置換されていてもよい、１ないし７個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基、

（３）置換されていてもよいC_{8-14}芳香族縮合環基、

（４）置換されていてもよい、３ないし１１個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基、

（５）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基、

（６）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性複素環基、

（７）置換されていてもよいアミノ基、

（８）置換されていてもよいグアニジノ基、

（９）置換されていてもよいヒドロキシル基、

（１０）置換されていてもよいカルボキシル基、

（１１）置換されていてもよいカルバモイル基、および

（１２）置換されていてもよいスルフヒドリル基

から成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC_{1-4}アルキル基又は水素原子を示し、

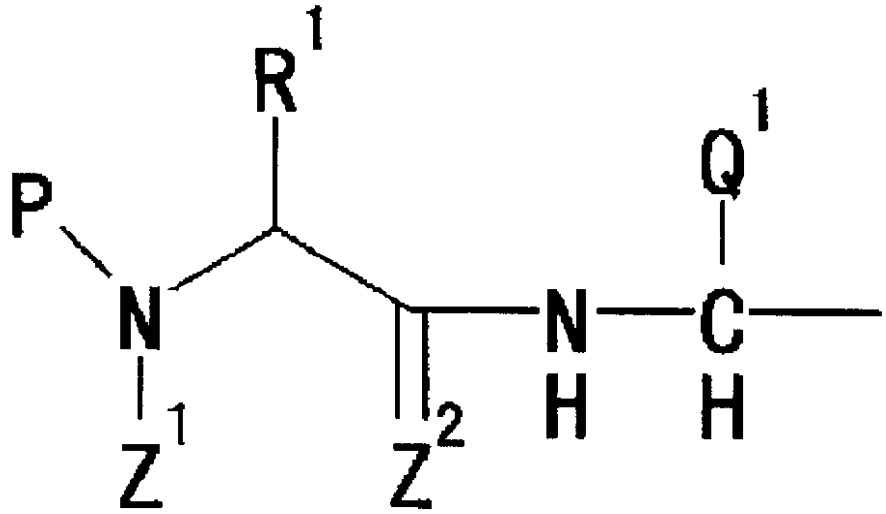
J^3とQ^3、J^4とQ^4、J^5とQ^5、J^6とQ^6が結合することで、あるいはZ^1とR^1、J^2とQ^3、Y^1とQ^4、Y^2とQ^5、Y^3とQ^6が結合することで環を形成してもよい、

Y^1～Y^3はそれぞれ－ＣＯＮ(J^{13})－、－ＣＳＮ(J^{13})－、－Ｃ(J^{14})Ｎ(J^{13})－または－Ｎ(J^{13})ＣＯ－（J^{13}およびJ^{14}はそれぞれ水素原子またはC_{1-3}アルキル基を示す）で示される基を示し、

Z^{10}は水素原子、ＯまたはＳを示す）で表わされる基、

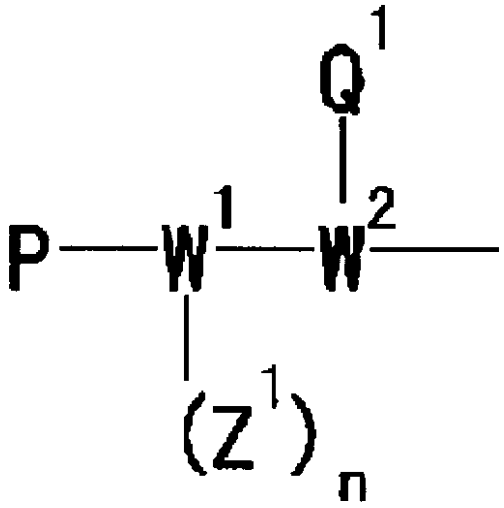
（４）式　$J^1-J^2-C(J^7)(Q^7)\ Y^2C(J^8)(Q^8)\ Y^3C(J^9)(Q^9)\ C(=Z^{10})-$

（式中、
J^1およびJ^2はそれぞれ前記と同意義を、
J^7～J^9はJ^3と同意義を、
Q^7～Q^9はQ^3と同意義を、
Y^2およびY^3は前記と同意義を、
Z^{10}は前記と同意義を示し、
J^7とQ^7、J^8とQ^8、J^9とQ^9が結合することで、あるいはJ^2とQ^7、Y^2とQ^8、Y^3とQ^9が結合することで環を形成してもよい。）で表わされる基、
（５）式　$J^1-J^2-C(J^{10})(Q^{10})Y^3C(J^{11})(Q^{11})C(=Z^{10})-$
（式中、
J^1およびJ^2は前記と同意義を、
J^{10}およびJ^{11}はJ^3と同意義を、
Q^{10}およびQ^{11}はQ^3と同意義を、
Y^3は前記と同意義を、
Z^{10}は前記と同意義を示し、
J^{10}とQ^{10}、J^{11}とQ^{11}が結合することで、あるいはJ^2とQ^{10}、Y^3とQ^{11}が結合することで環を形成してもよい。）で表わされる基、
（６）式　$J^1-J^2-C(J^{12})(Q^{12})C(=Z^{10})-$
（式中、
J^1およびJ^2は前記と同意義を、
J^{12}はJ^3と同意義を、
Q^{12}はQ^3と同意義を、
Z^{10}は前記と同意義を示し、
J^{12}とQ^{12}が結合することで、あるいはJ^2とQ^{12}が結合することで環を形成してもよい。）で表わされる基、または
（７）式　J^1-（J^1は前記と同意義を示す）で表わされる基を示す。〕で表わされるメタスチン誘導体（III）またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなる性腺刺激ホルモン分泌抑制剤または性ホルモン分泌抑制剤；
【００１６】
（４９）メタスチン誘導体（III）が上記(１)記載のメタスチン誘導体（II）である上記(４８)記載の剤；
（５０）V'が式
【化２２】

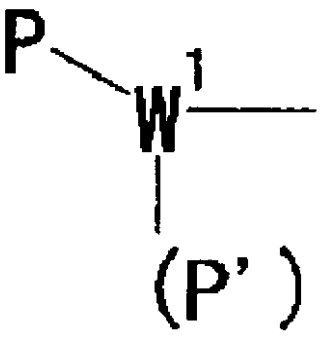


で表される基（式中の各記号は、上記(４８)記載と同意義）である上記(４８)記載の剤；
（５１）V'が式

【化２３】



で表される基（式中の各記号は、上記(４８)記載と同意義）である上記(４８)記載の剤；
（５２）Ｖ'が式
【化２４】



で表される基（式中の各記号は、請求項４８記載と同意義）である上記(４８)記載の剤；
【００１７】
（５３）メタスチン誘導体（III）が
（1）D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号141）、
（2）D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号174）、
（3）3-(3-Indolyl)propionyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号260）、
（4）3-Phenylpropionyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号269）、
（5）2-(indol-3-yl)ethylcarbamoyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号279）、
（6）D-Tyr-Asn-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号286）、
（7）D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-PheΨ(CSNH)Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号296）、
（8）TyrΨ(CH_2NH)Asn-D-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号300）、
（9）D-Tyr-D-Asn-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号303）、
（10）D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号305）、
（11）D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe(4F)-NH_2（化合物番号318）、
（12）D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-PheΨ(NHCO)Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号319）

、
（13）3-(3-Pyridyl)propionyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号322）、
（14）4-Imidazoleacetyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号323）、
（15）GuAmb-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号332）、
（16）GuAmb-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号333）、
（17）GuAmb-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号334）、
（18）3-(3-Indolyl)propionyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号339）、
（19）Benzoyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号341）、
（20）Indole-3-acetyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号345）、
（21）Ac-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号346）、
（22）Benzoyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号353）、
（23）3-(3-Indolyl)propionyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号354）、
（24）Ac-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号358）、
（25）2-(Indol-3-yl)ethylcarbamoyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号364）、
（26）2-(Indol-3-yl)ethylcarbamoyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号369）、
（27）(2S)-2-acethoxy-3-phenylpropionyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号373）、
（28）(2S)-2-(3-Indolylprpionyloxy)-3-phenylpropionyl-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号379）、
（29）(2S)-2-Benzoyloxy-3-phenylpropionyl-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号380）、
（30）D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号385）、
（31）3-(3-Pyridyl)propionyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号386）、
（32）Dibenzylcarbamoyl-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号393）、
（33）Benzylphenethylcarbamoyl-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号417）、
（34）Benzoyl-PheΨ(NHCO)Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号423）、
（35）Benzoyl-AzaPhe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号431）、
（36）3-Pyridinecarbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号432）、
（37）2-Pyridinecarbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号435）、
（38）4-Pyridinecarbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号436）、
（39）Propionyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号437）、
（40）Isobutyryl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号438）、
（41）Cyclohexanecarbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号439）、
（42）Phenylacetyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号440）、
（43）Benzoyl-Pya(2)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号441）、
（44）6-Methylnicotinoyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号445）、
（45）Pyrazinecarbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号446）、
（46）Cyclopropanecarbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号447）、
（47）Trifluoroacetyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号448）、
（48）Benzoyl-Cha-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号449）、
（49）Cyclopropanecarbonyl-Cha-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号451）、
（50）(R)-3-hydroxy-2-methylpropionyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号452）、
（51）2-Hydroxyisobutyryl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号453）、
（52）3-Furancarbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号454）、

(53) Pyrrole-2-carbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号455）、
(54) 4-Imidazolecarbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号459）、
(55) 6-Hydroxynicotinoyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号462）、
(56) 6-Chloronicotinoyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号463）、
(57) 6-(Trifluoromethyl)nicotinoyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号464）、
(58) Dimethylcarbamoyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号467）、
(59) 1-Azetidinecarbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号468）、
(60) 4-Pyridinecarbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号471）、
(61) 4-Aminobenzoyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号472）、
(62) 4-Aminomethylbenzoyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号473）、
(63) Pyrrole-3-carbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号474）、
(64) Pyrimidine-4-carbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号475）、
(65) Pyrimidine-2-carbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号479）、
(66) Pyridazine-4-carbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号480）、
(67) D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Har-Trp-NH_2（化合物番号481）、
(68) D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Lys-Phe-NH_2（化合物番号487）、
(69) D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Har-Phe-NH_2（化合物番号488）、
(70) D-Tyr-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号490）、
(71) D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Trp-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号491）、
(72) D-Tyr-D-Pya(4)-Ala-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号492）、
(73) D-Tyr-D-Pya(4)-Thr-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号493）、
(74) D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Cha-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号496）、
(75) D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Cha-Ala-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号497）、
(76) D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ile-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号498）、
(77) 3-Phenylpropionyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号499）、
(78) 3-Phenylpropionyl-Ala-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号500）、
(79) D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号501）、
(80) D-Tyr-Pya(4)-Ala-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号502）、
(81) D-Tyr-D-Trp-Ala-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号503）、
(82) 6-Aminocaproyl-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号504）、
(83) 3-Phenylpropionyl-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号505）、
(84) 3-Phenylpropionyl-Asn-Ile-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号506）、
(85) 3-Phenylpropionyl-Asn-Ser-Trp-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号507）、
(86) 3-Phenylpropionyl-Asn-Ser-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号508）、
(87) Benzoyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号509）、
(88) Ac-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号510）、
(89) D-Tyr-D-Trp-Ala-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号511）、
(90) D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号512）、
(91) D-Tyr-D-Trp-Abu-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号513）、
(92) D-Tyr-D-Phe-Ala-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号514）、
(93) D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Val-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号515）、
(94) des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10（化合物番号516）、

（95）des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Hyp5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号517）、
（96）des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Cha6,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号518）、
（97）des(1-3)-Phenylacetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号519）、
（98）des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7]MS10（化合物番号521）、
（99）des(1-3)-Benzoyl-[Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号522）、
（100）des(1-3)-Benzoyl-[Thr5,Phe(4F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号523）、
（101）des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Pro5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号524）、
（102）des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Hyp5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号527）、
（103）des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Pro5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号528）、
（104）des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Tle5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号529）、
（105）des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Phg5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号530）、
（106）des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Pic(2)5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号531）、
（107）des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Aze(2)5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号532）、
（108）des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[D-Pro5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号533）、
（109）des(1-3)-Cyclopropanecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号534）、
（110）des(1-3)-2-Naphthoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号535）、
（111）[Arg1,D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号536）、
（112）Arg-[Arg1,D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号537）、
（113）Arg-[Acp1,D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号538）、
（114）des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Val5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号539）、
（115）des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号540）、
（116）D-Arg-[Acp1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号541）、
（117）D-Arg-D-Arg-[Acp1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号542）、
（118）des(1-3)-Benzoyl-[Phe(4F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号545）、
（119）des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Ser(Ac)5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号546）、
（120）des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Ser(Ac)5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号547）、
（121）des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,10Ψ,CSNH]MS10（化合物番号548）、
（122）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号550）、
（123）Ac-D-Arg-[Acp1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号551）、
（124）D-Dap-[Acp1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号552）、
（125）D-Nle-[Acp1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号553

）、
（126）D-Arg-[β-Ala1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号554）、
（127）D-Arg-[γ-Abu1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号555）、
（128）D-Arg-D-Arg-[γ-Abu1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号556）、
（129）D-Arg-D-Arg-D-Arg-[γ-Abu1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号557）、
（130）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号558）、
（131）des(1-2)-3-(4-Hydroxyphenyl)propionyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号559）、
（132）D-Arg-[Acp1,D-Tyr2,D-Trp3,Abu4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号561）、
（133）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号562）、
（134）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Aze(2)5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号563）、
（135）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Val5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号564）、
（136）des(1)-Benzoyl-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号565）、
（137）des(1)-Cyclopropanecarbonyl-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号566）、
（138）des(1)-Butyryl-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号567）、
（139）Ac-[D-Arg1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号568）、
（140）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,6Ψ7,CH2NH,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号569）、
（141）des(1)-Me-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号570）、
（142）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10（化合物番号571）、
（143）des(1)-[D-Trp2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号572）、
（144）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Abu4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号573）、
（145）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Gln4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号576）、
（146）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Ser4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号577）、
（147）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号578）、
（148）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Alb4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号579）、
（149）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Ser(Me)5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号580）
（150）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Dap(Ac)4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号584）、
（151）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Dap(For)4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号585）、

（152）des(1)-Ac-[D-Tyr2,Thr5,D-Phe6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号586）、
（153）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Nal(2)10]MS10（化合物番号589）、
（154）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Thi10]MS10（化合物番号590）、
（155）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Tyr10]MS10（化合物番号591）、
（156）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Phe(4F)10]MS10（化合物番号592）、
（157）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Hph10]MS10（化合物番号594）、
（158）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Cha10]MS10（化合物番号595）、
（159）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Leu10]MS10（化合物番号596）、
（160）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,D-Phe6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号597）、
（161）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号598）、
（162）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Orn9,Trp10]MS10（化合物番号599）、
（163）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Trp10]MS10（化合物番号600）、
（164）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,D-Phe6,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号601）、
（165）des(1)-Ac-[D-NMeTyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号602）、
（166）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Thr5,D-Phe6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号603）、
（167）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Tos)9,Trp10]MS10（化合物番号604）、
（168）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(NO2)9,Trp10]MS10（化合物番号605）、
（169）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me2)asym9,Trp10]MS10（化合物番号607）、
（170）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me2)sym9,Trp10]MS10（化合物番号608）、
（171）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Et)9,Trp10]MS10（化合物番号609）、
（172）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Lys(Me2)9,Trp10]MS10（化合物番号610）、
（173）des(1)-Ac-[Tyr2,D-Pya(4)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号611）、
（174）des(1)-For-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号612）、
（175）des(1)-Propionyl-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号613）、
（176）des(1)-Amidino-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号614）、
（177）des(1)-Ac-[Tyr2,D-Pya(4)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号615）、
（178）des(1)-Ac-[D-Ala2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号616

）、
（179）des(1)-Ac-[D-Leu2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号617）、
（180）des(1)-Ac-[D-Phe2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号618）、
（181）des(1)-Ac-[D-Nal(1)2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号619）、
（182）des(1)-Ac-[D-Nal(2)2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号620）、
（183）des(1)-Ac-[D-Lys2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号621）、
（184）des(1)-Ac-[D-Glu2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号622）、
（185）des(1)-Ac-[D-Tyr2,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号623）、
（186）des(1)-Ac-[D-Tyr2,Pya(4)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号624）、
（187）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Ala3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号625）、
（188）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Leu3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号626）、
（189）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Phe3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号627）、
（190）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Thr3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号628）、
（191）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Lys3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号629）、
（192）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Glu3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号630）、
（193）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Ala6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号631）、
（194）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Leu6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号632）、
（195）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Lys6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号633）、
（196）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Glu6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号634）、
（197）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Pya(4)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号635）、
（198）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,NMePhe6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号636）、
（199）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Phe(4F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号637）、
（200）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Thr5,Phe(4F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号638）、
（201）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Lys9,Trp10]MS10（化合物番号639）、
（202）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Ala8,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号641）、
（203）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Val8,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号642）、
（204）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Phe8,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番

号643）、
（205）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Ser8,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号644）、
（206）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Har9,Trp10]MS10（化合物番号645）、
（207）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Har(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号646）、
（208）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Asp4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号647）、
（209）[Gly1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号648）、
（210）Ac-[Gly1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号649）、
（211）[D-Tyr1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号650）、
（212）Ac-[D-Tyr1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号651）、
（213）pGlu-des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号652）、
（214）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,D-Asn4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号653）、
（215）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,D-Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号654）、
（216）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,NMeAsn4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号655）、
（217）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,NMeSer5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号656）、
（218）des(1)-Ac-[D-Tyr2,Pro3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号657）、
（219）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pya(2)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号658）、
（220）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,allo-Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号659）、
（221）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pya(3)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号660）、
（222）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pro3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号661）、
（223）des(1)-Ac-[D-Tyr2,Tic3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号662）、
（224）des(1)-Ac-[D-Trp2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号663）、
（225）des(1)-Ac-[Tyr2,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号664）、
（226）des(1-2)-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号665）、
（227）des(1-2)-Ac-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号666）、
（228）des(1-2)-Hexanoyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号667）、
（229）des(1-2)-Cyclohexanecarbonyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号668）、
（230）des(1-2)-Benzoyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号669）、
（231）des(1-2)-3-Pyridinepropionyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号670）、
（232）des(1-2)-Adipoyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号671

）、
（233）des(1)-Ac-[D-Tyr2,NMeTrp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号672）、
（234）des(1-2)-6-Aminocaproyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号674）、
（235）[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号675）、
（236）Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号676）、
（237）Ac-des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Nva8,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号677）、
（238）Ac-des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Ile8,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号678）、
（239）des(1-2)-Amidino-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号679）、
（240）des(1-2)-Glycoloyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号680）、
（241）des(1)-Glycoloyl-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号681）、
（242）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Gln8,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号682）、
（243）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10（化合物番号685）、
（244）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Gly4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号686）、
（245）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Pya(4)9,Trp10]MS10（化合物番号688）、
（246）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,D-Trp10]MS10（化合物番号689）、
（247）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Tyr6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号691）、
（248）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Trp6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号692）、
（249）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Tyr(Me)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号693）、
（250）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Nal(2)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号694）、
（251）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Thi6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号695）、
（252）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Cha6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号696）、
（253）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Abu8,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号698）、
（254）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,γMeLeu8,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号699）、
（255）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Aib8,,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号700）、
（256）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Dap4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号701）、
（257）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Asp(NHMe)4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号702）、
（258）des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Asp(NMe2)4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号703）

である上記(４８)記載の剤；
【００１８】
（５４）性腺刺激ホルモンまたは性ホルモンのダウン・レギュレーション剤である上記(４８)ないし（５３）記載の剤；
（５５）配列番号：９で示されるアミノ酸配列からなるヒトＯＴ７Ｔ１７５（メタスチン受容体）蛋白質のダウン・レギュレーション剤である上記(４８)ないし（５３）記載の剤；
（５６）ホルモン依存性癌の予防・治療剤である上記(４８)ないし（５５）記載の剤；
【００１９】
（５７）哺乳動物に対して、上記(４８)記載のメタスチン誘導体（III）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする性腺刺激ホルモン分泌抑制または性ホルモン分泌抑制方法；
（５８）哺乳動物に対して、上記(４８)記載のメタスチン誘導体（III）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする性腺刺激ホルモンまたは性ホルモンをダウン・レギュレートする方法；
（５９）哺乳動物に対して上記(４８)記載のメタスチン誘導体（III）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする配列番号：９で示されるアミノ酸配列からなるヒトＯＴ７Ｔ１７５（メタスチン受容体）蛋白質をダウン・レギュレートする方法；
（６０）哺乳動物に対して、上記(４８)記載のメタスチン誘導体（III）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とするホルモン依存性癌の予防・治療方法；
【００２０】
（６１）性腺刺激ホルモン分泌抑制剤または性ホルモン分泌抑制剤を製造するための上記(４８)記載のメタスチン誘導体（III）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用；
（６２）性腺刺激ホルモンまたは性ホルモンのダウン・レギュレーション剤を製造するための上記(４８)記載のメタスチン誘導体（III）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用；
（６３）配列番号：９で示されるアミノ酸配列からなるヒトＯＴ７Ｔ１７５（メタスチン受容体）蛋白質のダウン・レギュレーション剤を製造するための上記(４８)記載のメタスチン誘導体（III）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用；
（６４）ホルモン依存性癌の予防・治療剤を製造するための上記(４８)記載のメタスチン誘導体（III）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用；
【００２１】
（６５）
式 XX0-XX2-XX3-XX4-XX5-XX6-AzaGly-XX8-XX9-XX10-NH_2
（式中、
XX0はホルミル、C_{1-6}アルカノイル、シクロプロパンカルボニル、６－（アセチル－Ｄ－アルギニルアミノ）カプロイル、６－(（Ｒ）－２,３－ジアミノプロピオニルアミノ)カプロイル、６－（Ｄ－ノルロイシルアミノ）カプロイル、４－（Ｄ－アルギニルアミノ）ブチリルまたは３－(４－ヒドロキシフェニル)プロピオニル、グリシル、チロシル、アセチルグリシル、アセチルチロシル、Ｄ－チロシル、アセチル－Ｄ－チロシル、ピログルタミル、３－（ピリジン－３－イル）プロピオニル、アジポイルまたは６－アミノカプロイルを示し、
XX2はTyr、D-Tyr、D-Ala、D-Leu、D-Phe、D-Lys、D-Trpまたは結合手を示し、
XX3はTrp、Pro、4-ピリジルアラニン、Tic、D-Trp、D-Ala、D-Leu、D-Phe、D-Lys、D-Glu、D-2-ピリジルアラニン、D-3-ピリジルアラニンまたはD-4-ピリジルアラニンを示し、
XX4はAsn、2-アミノ-3-ウレイドプロピオン酸、N^{β}-ホルミルジアミノプロピオン酸またはN^{β}-アセチルジアミノプロピオン酸を示し、
XX5はSer、ThrまたはValを示し、

XX6はPhe、Tyr、Trp、Tyr(Me)、Thi、Nal(2)、Cha、４－ピリジルアラニンまたは４－フルオロフェニルアラニンを示し、
AzaGlyはアザグリシンを示し、
XX8はLeu、NvaまたはValを示し、
XX9はArg、Orn、Arg(Me)またはArg(symMe2)を示し、
XX10はPhe、Trp、２－ナフチルアラニン、２－チエニルアラニン、チロシンまたは４－フルオロフェニルアラニンを示す）で表わされるメタスチン誘導体またはその塩；

【００２２】

（６６）D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号305）、
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号385）、
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号501）、
Benzoyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号509）、
D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号512）、
Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号516）、
D-Tyr-D-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号540）、
D-Arg-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号541）、
Benzoyl-Asn-Ser-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号545）、
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-PheΨ(CSNH)NH_2（化合物番号548）
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号550）、
Ac-D-Arg-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号551）、
D-Dap-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号552）、
D-Nle-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号553）、
D-Arg-γ-Abu-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号555）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号558）、
3-(4-Hydroxyphenyl)propionyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号559）、
Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号562）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Val-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号564）、
Cyclopropanecarbonyl-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号566）、
Butyryl-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号567）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号571）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Alb-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号579）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Ser(Me)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号580）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Dap(Ac)-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号584）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Dap(For)-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号585）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Nal(2)-NH_2（化合物番号589）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Thi-NH_2（化合物番号590）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Tyr-NH_2（化合物番号591）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe(4F)-NH_2（化合物番号592）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Orn-Trp-NH_2（化合物番号599）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg-Trp-NH_2（化合物番号600）、
Ac-D-NMeTyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号602）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(symMe2)-Trp-NH_2（化合物番号608）、
For-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号612）、
Propionyl-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号613）、
Ac-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号615）、

Ac-D-Ala-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号616）、
Ac-D-Leu-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号617）、
Ac-D-Phe-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号618）、
Ac-D-Lys-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号621）、
Ac-D-Tyr-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号623）、
Ac-D-Tyr-D-Ala-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号625）、
Ac-D-Tyr-D-Leu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号626）、
Ac-D-Tyr-D-Phe-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号627）、
Ac-D-Tyr-D-Lys-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号629）、
Ac-D-Tyr-D-Glu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号630）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Pya(4)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号635）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号637）、
Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号638）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Val-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号642）、
Gly-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号648）、
Ac-Gly-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号649）、
D-Tyr-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号650）、
Ac-D-Tyr-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号651）、
pGlu-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号652）、
Ac-D-Tyr-Pro-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号657）、
Ac-D-Tyr-D-Pya(2)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号658）、
Ac-D-Tyr-D-Pya(3)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号660）、
Ac-D-Tyr-Tic-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号662）、
Ac-D-Trp-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号663）、
Ac-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号666）、
Hexanoyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号667）、
3-Pyridinepropionyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号670）、
Adipoyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号671）、
Ac-D-Tyr-NMeTrp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号672）、
6-Aminocaproyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号674）、
またはこれらの塩；
（６７）Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号550）、
Ac-D-Arg-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号551）、
D-Dap-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号552）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号558）、
3-(4-Hydroxyphenyl)propionyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号559）、
Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号562）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2 （化合物番号571）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Alb-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号579）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Dap(For)-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号585）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Nal(2)-NH_2 （化合物番号589）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe(4F)-NH_2 （化合物番号592）、
For-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号612）、
Propionyl-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号613）、
Ac-D-Phe-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号618）、
Ac-D-Tyr-D-Phe-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号627）、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号637）、
Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号638）、
Ac-D-Tyr-D-Pya(2)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号658）、
Ac-D-Tyr-D-Pya(3)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号660）、
Ac-D-Trp-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 （化合物番号663）、
またはこれらの塩；

【００２３】

（６８）免疫増強剤（骨髄移植後感染予防剤、癌対象免疫増強剤など）である上記(４８)記載の剤；
（６９）球脊髄性筋萎縮症の予防・治療剤である上記(４８)記載の剤；
（７０）卵巣保護剤である上記(４８)記載の剤；
（７１）良性前立腺肥大（BPH）の予防・治療剤である上記(４８)記載の剤；
（７２）性同一性障害の予防・治療剤である上記(４８)記載の剤；
（７３）体外受精（IVF）剤である上記(４８)記載の剤；
等を提供する。

【００２４】

上記式中、ｎは０または１を、W^1はＮ，ＣＨまたはＯ（但し、W^1がＮまたはＣＨの時、ｎは１を示し、W^1がＯの時、ｎは０を示す）を、W^2はＮまたはＣＨを、Z^1、Z^3、Z^5およびZ^7はそれぞれ水素原子またはC_{1-3}アルキル基を、Z^2、Z^4、Z^6およびZ^8はそれぞれ水素原子、ＯまたはＳを示す。

ここで、Z^2、Z^4、Z^6またはZ^8が水素原子を示す場合、＞Ｃ＝Z^2、＞Ｃ＝Z^4、＞Ｃ＝Z^6または＞Ｃ＝Z^8で示される部分の構造は、何れも、＞CH_2の構造を示す。

C_{1-3}アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が用いられる。

W^1としてはＮが好ましく、W^2としてはＣＨが好ましい。

Z^1～Z^8の組み合わせとしては、Z^1およびZ^3が水素原子で、Z^5およびZ^7がそれぞれ水素原子またはC_{1-3}アルキル基で、Z^2、Z^4、Z^6およびZ^8がそれぞれＯまたはＳを示す場合も好ましい。

Z^1～Z^8のより好ましい組み合わせとしては、
（ａ）Z^1が水素原子、Z^3が水素原子、Z^5が水素原子、Z^7が水素原子であり、Z^2がＯ、Z^4がＯ、Z^6がＯ、Z^8がＯである場合、
（ｂ）Z^1が水素原子、Z^3が水素原子、Z^5が水素原子、Z^7が水素原子であり、Z^2がＯ、Z^4がＯ、Z^6がＯ、Z^8がＳである場合、
（ｃ）Z^1およびZ^3が水素原子であり、Z^5が水素原子で、Z^7がメチル基であり、Z^2がＯで、Z^4がＯで、Z^6がＯで、Z^8がＯである場合などが挙げられる。なかでも、（ａ）と（ｂ）の場合が好ましい。

【００２５】

R^1は（１）水素原子、（２）置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいヒドロキシル基および置換されていてもよい芳香族環基から成る群から選ばれる基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基、（３）環状または鎖状のC_{1-10}アルキル基、（４）環状アルキル基と鎖状アルキル基からなるC_{1-10}アルキル基、または（５）置換されていてもよい芳香族環基を示し、なかでも（１）水素原子または（２）置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいヒドロキシル基および置換されていてもよい芳香族環基から成る群から選ばれる基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基が好ましく、とりわけ、（１）水素原子または（２）置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいヒドロキシル基および置換されていてもよい芳香族環基から成る群から選ばれる基で置換されているC_{1-8}アルキル基が好ましい。

「C_{1-8}アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの鎖状C_{1-8}アルキル基やシクロプロピル、シク

ロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの環状C_{3-8}アルキル基などが用いられる。なかでもメチル、エチルなどのC_{1-3}アルキル基が好ましい。

「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、例えば、カルバモイル、モノ－C_{1-6}アルキルカルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）、ジ－C_{1-6}アルキルカルバモイル基（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等）、モノ－またはジ－C_{6-14}アリールカルバモイル基（例、フェニルカルバモイル、１－ナフチルカルバモイル、２－ナフチルカルバモイル等）、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含むモノ－またはジ－５ないし７員複素環カルバモイル基（例、２－ピリジルカルバモイル、３－ピリジルカルバモイル、４－ピリジルカルバモイル、２－チエニルカルバモイル、３－チエニルカルバモイル等）などが用いられる。

「置換されていてもよいヒドロキシル基」としては、例えば、ヒドロキシ基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ基、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキルオキシ基などが用いられる。「置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基」、「置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ基」および「置換されていてもよいC_{7-16}アラルキルオキシ基」としては、後述する置換基Ａ群の「置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基」、「置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ基」および「置換されていてもよいC_{7-16}アラルキルオキシ基」と同様のものが用いられる。

【００２６】

「置換されていてもよい芳香族環基」の「芳香族環基」としては、例えば、芳香族炭化水素基、芳香族複素環基、芳香族縮合環基、芳香族縮合複素環基などが用いられる。

「芳香族炭化水素基」としては、例えば、フェニル、２－ビフェニリル、３－ビフェニリル、４－ビフェニリル、シクロオクタテトラエニルなどのC_{6-14}アリール基が用いられる。

「芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし１４員、好ましくは５ないし１０員、より好ましくは５または６員の芳香族複素環基が用いられる。具体的には、例えば、チエニル（例、２－チエニル、３－チエニル）、フリル（例、２－フリル、３－フリル）、ピリジル（例、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル）、チアゾリル（例、２－チアゾリル、４－チアゾリル、５－チアゾリル）、オキサゾリル（例、２－オキサゾリル、４－オキサゾリル）、ピラジニル、ピリミジニル（例、２－ピリミジニル、４－ピリミジニル）、ピロリル（例、１－ピロリル、２－ピロリル、３－ピロリル）、イミダゾリル（例、１－イミダゾリル、２－イミダゾリル、４－イミダゾリル）、ピラゾリル（例、１－ピラゾリル、３－ピラゾリル、４－ピラゾリル）、ピリダジニル（例、３－ピリダジニル、４－ピリダジニル）、イソチアゾリル（例、３－イソチアゾリル）、イソオキサゾリル（例、３－イソオキサゾリル）などが用いられる。

「芳香族縮合環基」としては、ナフチル（例、１－ナフチル、２－ナフチル）、アンスリル（例、２－アンスリル、９－アンスリル）などのC_{8-14}芳香族縮合環基が用いられる。

「芳香族縮合複素環基」としては、例えば、３ないし１１個の炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし１４員（好ましくは５ないし１０員）の２環または３環式の芳香族複素環基、または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし１４員（好ましくは５ないし１０員）の７ないし１０員芳香族複素架橋環から任意の１個の水素原子を除いてできる１価の基が用いられる。具体的には、例えば、キノリル（例、２－キノリル、３－キノリル、４－キノリル、５－キノリル、８－キノリル）、イソキノリル（例、１－イソキノリル、３－イソキノリル、４－イソキノリル、５－イソキノリル）、インドリル（例、１－インドリル、２－インドリル、３－インドリル）、２－ベンゾチアゾリル、ベンゾ［ｂ］チエニル、（例、２－ベンゾ

［ｂ］チエニル、３－ベンゾ［ｂ］チエニル）、ベンゾ［ｂ］フラニル（例、２－ベンゾ［ｂ］フラニル、３－ベンゾ［ｂ］フラニル）などが用いられる。
「芳香族環基」の「置換基」としては、後述する置換基Ａ群から選ばれる置換基が用いられる。

【００２７】

R^1としては、例えば、水素原子、カルバモイルメチル、２－カルバモイルエチル、ヒドロキシメチル、１－ヒドロキシエチル、ベンジル、４－ヒドロキシベンジル、２－ピリジルメチル、３－ピリジルメチル、４－ピリジルメチル、２－チエニルメチル、３－チエニルメチル、１－ナフチルメチル、２－ナフチルメチル、３－インドールメチル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロヘキシルメチル、フェニル、アセトキシメチル、メトキシメチルなどが用いられ、なかでもヒドロキシメチル、１－ヒドロキシエチル、ベンジル、４－ヒドロキシベンジル、３－インドールメチル、メチル、イソブチルなどが好ましく、特にヒドロキシメチル、１－ヒドロキシエチルなどが好ましい。

【００２８】

R^2は（１）水素原子、（２）環状または鎖状のC_{1-10}アルキル基、（３）環状アルキル基と鎖状アルキル基からなるC_{1-10}アルキル基または（４）置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいヒドロキシル基および置換されていてもよい芳香族環基から成る群から選ばれる基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基を示し、なかでも（１）水素原子、（２）環状または鎖状のC_{1-10}アルキル基または（３）環状アルキル基と鎖状アルキル基からなるC_{1-10}アルキル基が好ましく、とりわけ、（３）環状アルキル基と鎖状アルキル基からなるC_{1-10}アルキル基が好ましい。
環状のC_{1-10}アルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのC_{3-8}シクロアルキル基などが用いられる。
鎖状のC_{1-10}アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノナニル、デカニルなどが用いられる。
環状アルキル基と鎖状アルキル基からなるC_{1-10}アルキル基としては、例えば、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなどのC_{3-7}シクロアルキル－C_{1-3}アルキル基などが用いられる。
R^2としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、ヒドロキシメチル、２－カルバモイルエチル、tert-ペンチルなどが用いられ、なかでもメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが好ましく、特にプロピル、イソプロピル、イソブチルなどが好ましい。

【００２９】

R^3は
（１）置換されていてもよい塩基性基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいC_{1-8}アルキル基、
（２）置換されていてもよい塩基性基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいアラルキル基、
（３）置換されていてもよい塩基性基を有している炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいC_{1-4}アルキル基、または
（４）置換されていてもよい塩基性基を有している炭素数７以下の非芳香性複素環基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいC_{1-4}アルキル基を示す。
「置換されていてもよい塩基性基」としては、例えば、（１）１または２個のC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アシル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、アセチル、プロピオニルなど）などを有していてもよいグアニジノ基、（２）１ないし３個のC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アシル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、アセチル、プロピオニルなど）などを有していてもよいアミノ基、（３）１または２個のＣ

$_{1-6}$アルキル、C_{1-6}アシル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、アセチル、プロピオニルなど）などを有していてもよいグアニジノ基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルカルボニル－アミノ基（例、アセトアミド）、（４）１ないし３個のC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アシル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、アセチル、プロピオニルなど）などを有していてもよいアミノ基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルカルボニル－アミノ基（例、アセトアミド）などが用いられる。なかでも、グアニジノ、Ｎ－メチルグアニジノ、Ｎ，Ｎ－ジメチルグアニジノ、Ｎ，Ｎ'－ジメチルグアニジノ、Ｎ－エチルグアニジノ、Ｎ－アセチルグアニジノ、アミノ、Ｎ－メチルアミノ、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ、アミノアセタミド、グアニジノアセタミド、アミジノなどが好ましい。

「置換されていてもよい塩基性基」以外の「他の置換基」としては、後述する置換基Ａ群から選ばれる置換基が用いられる。

「C_{1-8}アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどが用いられる。

「アラルキル基」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、１－ナフチルメチル、２－ナフチルメチル、２，２－ジフェニルエチル、３－フェニルプロピル、４－フェニルブチル、５－フェニルペンチル、２－ビフェニリルメチル、３－ビフェニリルメチル、４－ビフェニリルメチルなどのC_{7-16}アラルキル基などが用いられる。

「炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのC_{3-7}シクロアルキル基などが用いられる。

「炭素数７以下の非芳香性複素環基」としては、例えば、１ないし７個の炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし１０員非芳香性複素環基などが用いられる。具体的には、例えばピロリジニル（例、１－ピロリジニル、２－ピロリジニル、３－ピロリジニル）、オキサゾリジニル（例、２－オキサゾリジニル）、イミダゾリニル（例、１－イミダゾリニル、２－イミダゾリニル、４－イミダゾリニル）、ピペリジニル（例、１－ピペリジニル、２－ピペリジニル、３－ピペリジニル、４－ピペリジニル）、ピペラジニル（例、１－ピペラジニル、２－ピペラジニル）、モルホリノ、チオモルホリノなどが用いられる。

「C_{1-4}アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが用いられる。

R^3としては、例えば、（１）３－グアニジノプロピル、３－（Ｎ－メチルグアニジノ）プロピル、３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルグアニジノ）プロピル、３－（Ｎ，Ｎ'－ジメチルグアニジノ）プロピル、３－（Ｎ－エチルグアニジノ）プロピル、３－（Ｎ－プロピルグアニジノ）プロピル、３－（Ｎ－アセチルグアニジノ）プロピル、４－グアニジノブチル、４－（Ｎ－メチルグアニジノ）ブチル、２－グアニジノエチル、２－（Ｎ－メチルグアニジノ）エチル、４－アミノブチル、４－（Ｎ－メチルアミノ）ブチル、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ブチル、３－アミノプロピル、２－アミノエチル、アミノメチル、アミノアセタミドメチル、グアニジノアセタミドメチル、２－（グアニジノカルボニル）エチル、（２）４－グアニジノベンジル、４－アミノベンジル、（３）４－グアニジノシクロヘキシルメチル、４－アミノシクロヘキシルメチル、（４）１－アミジノピペリジン－４－イルメチル、４－ピリジルメチルなどが用いられ、なかでも３－グアニジノプロピル、３－（Ｎ－メチルグアニジノ）プロピル、３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルグアニジノ）プロピル、３－（Ｎ，Ｎ'－ジメチルグアニジノ）プロピル、３－（Ｎ－エチルグアニジノ）プロピル、３－（Ｎ－プロピルグアニジノ）プロピル、３－（Ｎ－アセチルグアニジノ）プロピル、４－グアニジノブチル、４－（Ｎ－メチルグアニジノ）ブチル、２－グアニジノエチル、２－（Ｎ－メチルグアニジノ）エチル、４－アミノブチル、４－（Ｎ－メチルアミノ）ブチル、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ブチル、３－アミノプロピル、２－アミノエチル、４－アミノベンジル、アミノアセタミドメチル、グアニジノアセタミドメチルな

どが好ましく、特に、３－グアニジノプロピル、３－（Ｎ－メチルグアニジノ）プロピル、３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルグアニジノ）プロピル、３－（Ｎ，Ｎ'－ジメチルグアニジノ）プロピル、３－（Ｎ－エチルグアニジノ）プロピル、３－（Ｎ－アセチルグアニジノ）プロピル、４－グアニジノブチル、４－（Ｎ－メチルグアニジノ）ブチル、２－グアニジノエチル、４－アミノブチルなどが好ましい。

【００３０】

R^4は

（１）置換されていてもよいC_{6-12}芳香族炭化水素基、

（２）置換されていてもよい、１ないし７個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基、

（３）置換されていてもよいC_{8-14}芳香族縮合環基、

（４）置換されていてもよい、３ないし１１個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基、

（５）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基、および

（６）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性複素環基、

から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-4}アルキル基を示し、なかでも

（１）置換されていてもよいC_{6-12}芳香族炭化水素基、

（２）置換されていてもよい、１ないし７個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基、

（３）置換されていてもよいC_{8-14}芳香族縮合環基、

（４）置換されていてもよい、３ないし１１個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基、

（５）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基、および

（６）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性複素環基、

から成る群から選ばれる置換基で置換されているC_{1-4}アルキル基が好ましい。

【００３１】

「C_{1-4}アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが用いられる。

「C_{6-12}芳香族炭化水素基」としては、例えば、フェニル、シクロオクタテトラエニルなどの単環式のC_{6-12}芳香族炭化水素基などが用いられる。

「１ないし７個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基」としては、例えば、１ないし７個の炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし１４員、好ましくは５ないし１０員、より好ましくは５または６員の単環式の芳香族複素環基が用いられる。具体的には、例えばチエニル（例、２－チエニル、３－チエニル）、フリル（例、２－フリル、３－フリル）、ピリジル（例、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル）、チアゾリル（例、２－チアゾリル、４－チアゾリル、５－チアゾリル）、オキサゾリル（例、２－オキサゾリル、４－オキサゾリル）、ピラジニル、ピリミジニル（例、２－ピリミジニル、４－ピリミジニル）、ピロリル（例、１－ピロリル、２－ピロリル、３－ピロリル）、イミダゾリル（例、１－イミダゾリル、２－イミダゾリル、４－イミダゾリル）、ピラゾリル（例、１－ピラゾリル、３－ピラゾリル、４－ピラゾリル）、ピリダジニル（例、３－ピリダジニル、４－ピリダジニル）、イソチアゾリル（例、３－イソチアゾリル）、イソオキサゾリル（例、３－イソオキサゾリル）などが用いられる。

「C_{8-14}芳香族縮合環基」としては、例えば、ナフチル（例、１－ナフチル、２－ナフチル）、アンスリル（例、２－アンスリル、９－アンスリル）などが用いられる。

「３ないし１１個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選

ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基」としては、例えば、３ないし１１個の炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし１４員（好ましくは５ないし１０員）の２環または３環式の芳香族複素環基、または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし１４員（好ましくは５ないし１０員）の７ないし１０員芳香族複素架橋環から任意の１個の水素原子を除いてできる１価の基が用いられる。具体的には、例えばキノリル（例、２－キノリル、３－キノリル、４－キノリル、５－キノリル、８－キノリル）、イソキノリル（例、１－イソキノリル、３－イソキノリル、４－イソキノリル、５－イソキノリル）、インドリル（例、１－インドリル、２－インドリル、３－インドリル）、２－ベンゾチアゾリル、ベンゾ［ｂ］チエニル、（例、２－ベンゾ［ｂ］チエニル、３－ベンゾ［ｂ］チエニル）、ベンゾ［ｂ］フラニル（例、２－ベンゾ［ｂ］フラニル、３－ベンゾ［ｂ］フラニル）などが用いられる。

「炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのC_{3-7}シクロアルキル基などが用いられる。

「炭素数７以下の非芳香性複素環基」としては、ピロリジニル（例、１－ピロリジニル、２－ピロリジニル、３－ピロリジニル）、オキサゾリジニル（例、２－オキサゾリジニル）、イミダゾリニル（例、１－イミダゾリニル、２－イミダゾリニル、４－イミダゾリニル）、ピペリジニル（例、１－ピペリジニル、２－ピペリジニル、３－ピペリジニル、４－ピペリジニル）、ピペラジニル（例、１－ピペラジニル、２－ピペラジニル）、モルホリノ、チオモルホリノなどの１ないし７個の炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし１０員の非芳香性複素環基などが用いられる。

【００３２】

これら「C_{6-12}芳香族炭化水素基」、「１ないし７個の炭素原子と窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基」、「C_{8-14}芳香族縮合環基」、「３ないし１１個の炭素原子と窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基」、「炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基」および「炭素数７以下の非芳香性複素環基」の置換基としては、例えば、オキソ、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、C_{1-3}アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等）、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル、置換されていてもよいC_{2-6}アルキニル、置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル、置換されていてもよいC_{6-14}アリール、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、ヒドロキシ、置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキルオキシ、メルカプト、置換されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ、置換されていてもよいC_{6-14}アリールチオ、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキルチオ、置換されていてもよいアミノ［アミノ、置換されていてもよいモノ又はジ－C_{1-6}アルキル－アミノ（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ等）、置換されていてもよいモノ又はジ－C_{2-6}アルケニル－アミノ（例、ビニルアミノ、プロペニルアミノ、イソプロペニルアミノ）、置換されていてもよいC_{2-6}アルキニル－アミノ（例、２－ブチン－１－イル－アミノ、４－ペンチン－１－イル－アミノ、５－ヘキシン－１－イル－アミノ）、置換されていてもよいモノ又はジ－C_{3-8}シクロアルキル－アミノ（例、シクロプロピルアミノ、シクロヘキシルアミノ）、置換されていてもよいC_{6-14}アリール－アミノ（例、フェニルアミノ、ジフェニルアミノ、ナフチルアミノ）、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ－アミノ（例、メトキシアミノ、エトキシアミノ、プロポキシアミノ、イソプロポキシアミノ）、ホルミルアミノ、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニルアミノ（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ピバロイルアミノ等

）、置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル－カルボニルアミノ（例、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロペンチルカルボニルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ等）、置換されていてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルアミノ（例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ等）、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ－カルボニルアミノ（例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等）、置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等）、置換されていてもよいC_{6-14}アリールスルホニルアミノ（例、フェニルスルホニルアミノ、２－ナフチルスルホニルアミノ、１－ナフチルスルホニルアミノ等）］、ホルミル、カルボキシ、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル（例、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル－カルボニル（例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、１－メチル－シクロヘキシル－カルボニル等）、置換されていてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル（例、ベンゾイル、１－ナフトイル、２－ナフトイル等）、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル－カルボニル（例、フェニルアセチル、３－フェニルプロピオニル等）、置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし７員複素環カルボニル（例、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジン－１－イルカルボニル、ピロリジン－１－イルカルボニル等）、エステル化されていてもよいカルボキシル、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等）、置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等）、置換されていてもよいC_{6-14}アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル、１－ナフチルスルホニル、２－ナフチルスルホニル等）、置換されていてもよいC_{6-14}アリールスルフィニル（例、フェニルスルフィニル、１－ナフチルスルフィニル、２－ナフチルスルフィニル等）、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等）、置換されていてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等）、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ－カルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等）、置換されていてもよいモノ－C_{1-6}アルキルカルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等）、置換されていてもよいジ－C_{1-6}アルキルカルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等）、置換されていてもよいモノ－またはジ－C_{6-14}アリールカルバモイルオキシ（例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等）、置換されていてもよい複素環基、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイル、スルフェナモイル、またはこれらの置換基が２個以上（例、２～３個）結合した基などから選ばれる置換基（置換基Ａ群）が用いられる。置換基の数は特に限定されないが、置換可能な位置に１ないし５個、好ましくは１ないし３個有していてもよく、置換基数が２個以上の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。

【００３３】

置換基Ａ群の「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、例えば置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ－カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ－カルボニル（例、フェノキシカルボニル等）、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキルオキシ－カルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等）などが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいC_{1-6}アルキル」の「C_{1-6}アルキル」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいＣ$_{2-6}$アルケニル」の「Ｃ$_{2-6}$アルケニル」としては、例えばビニル、プロペニル、イソプロペニル、２－ブテン－１－イル、４－ペンテン－１－イル、５－ヘキセン－１－イルなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいＣ$_{2-6}$アルキニル」の「Ｃ$_{2-6}$アルキニル」としては、例えば２－ブチン－１－イル、４－ペンチン－１－イル、５－ヘキシン－１－イルなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいＣ$_{3-8}$シクロアルキル」の「Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリール」の「Ｃ$_{6-14}$アリール」としては、例えばフェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、２－ビフェニリル、３－ビフェニリル、４－ビフェニリル、２－アンスリルなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいＣ$_{7-16}$アラルキル」の「Ｃ$_{7-16}$アラルキル」としては、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、１－ナフチルメチル、２－ナフチルメチル、２，２－ジフェニルエチル、３－フェニルプロピル、４－フェニルブチル、５－フェニルペンチル、２－ビフェニリルメチル、３－ビフェニリルメチル、４－ビフェニリルメチル）などが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ」の「Ｃ$_{1-6}$アルコキシ」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリールオキシ」の「Ｃ$_{6-14}$アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、１－ナフチルオキシ、２－ナフチルオキシなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいＣ$_{7-16}$アラルキルオキシ」の「Ｃ$_{7-16}$アラルキルオキシ」としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルチオ」の「Ｃ$_{1-6}$アルキルチオ」としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリールチオ」の「Ｃ$_{6-14}$アリールチオ」としては、例えばフェニルチオ、１－ナフチルチオ、２－ナフチルチオなどが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいＣ$_{7-16}$アラルキルチオ」の「Ｃ$_{7-16}$アラルキルチオ」としては、例えばベンジルチオ、フェネチルチオなどが用いられる。

【００３４】

これら「Ｃ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニル」、「Ｃ$_{1-6}$アルキル基」、「Ｃ$_{2-6}$アルケニル」、「Ｃ$_{2-6}$アルキニル」、「Ｃ$_{1-6}$アルコキシ」、「Ｃ$_{1-6}$アルキルチオ」、、Ｃ$_{1-6}$アルキル－アミノ、Ｃ$_{2-6}$アルケニル－アミノ、Ｃ$_{2-6}$アルキニル－アミノ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ－アミノ、「Ｃ$_{1-6}$アルキル－カルボニル」、「Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル」、「Ｃ$_{1-6}$アルキルスルフィニル」、「Ｃ$_{1-6}$アルキル－カルボニルアミノ」、「Ｃ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニルアミノ」、「Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニルアミノ」、「Ｃ$_{1-6}$アルキル－カルボニルオキシ」、「Ｃ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニルオキシ」、「モノ－Ｃ$_{1-6}$アルキルカルバモイルオキシ」および「ジ－Ｃ$_{1-6}$アルキルカルバモイルオキシ」の置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ－またはジ－Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、モノ－またはジ－Ｃ$_{6-14}$アリールアミノ、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニル、Ｃ$_{1-6}$アルキルチオ、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルフィニル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ－Ｃ$_{1-6}$アルキルカルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）、ジ－Ｃ$_{1-6}$アルキルカルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等）、モノ－またはジ－Ｃ$_{6-14}$アリールカルバモイル（例、フェニルカ

ルバモイル、１－ナフチルカルバモイル、２－ナフチルカルバモイル等）、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含むモノ－またはジ－５ないし７員複素環カルバモイル（例、２－ピリジルカルバモイル、３－ピリジルカルバモイル、４－ピリジルカルバモイル、２－チエニルカルバモイル、３－チエニルカルバモイル等）などから選ばれる１ないし５個の置換基が用いられる。

【００３５】

置換基Ａ群の「C_{6-14}アリールオキシ－カルボニル」、「C_{7-16}アラルキルオキシ－カルボニル」、「C_{3-8}シクロアルキル」、「C_{6-14}アリール」、「C_{7-16}アラルキル」、「C_{6-14}アリールオキシ」、「C_{7-16}アラルキルオキシ」、「C_{6-14}アリールチオ」、「C_{7-16}アラルキルチオ」、C_{3-8}シクロアルキル－アミノ、C_{6-14}アリール－アミノ、「C_{3-8}シクロアルキル－カルボニル」、「C_{6-14}アリール－カルボニル」、「C_{7-16}アラルキル－カルボニル」、「炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし７員複素環カルボニル」、「C_{6-14}アリールスルホニル」、「C_{6-14}アリールスルフィニル」、「C_{3-8}シクロアルキル－カルボニルアミノ」、「C_{6-14}アリール－カルボニルアミノ」、「C_{6-14}アリールスルホニルアミノ」、「C_{6-14}アリール－カルボニルオキシ」および「モノ－またはジ－C_{6-14}アリールカルバモイルオキシ」の置換基としては、例えばハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、上記した置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、上記した置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル、上記した置換されていてもよいC_{2-6}アルキニル、上記した置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル、上記した置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、上記した置換されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ、上記した置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルフィニル、上記した置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ－C_{1-6}アルキルカルバモイル、ジ－C_{1-6}アルキルカルバモイル、モノ－またはジ－C_{6-14}アリールカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含むモノ－またはジ－５ないし７員複素環カルバモイルなどから選ばれる１ないし５個の置換基が用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、上記した置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、上記した置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル、上記した置換されていてもよいC_{2-6}アルキニル、上記した置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル、上記した置換されていてもよいC_{6-14}アリール、上記した置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、上記した置換されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ、上記した置換されていてもよいC_{6-14}アリールチオ、上記した置換されていてもよいC_{7-16}アラルキルチオ、上記した置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルフィニル、上記した置換されていてもよいC_{6-14}アリールスルフィニル、上記した置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル、上記した置換されていてもよいC_{6-14}アリールスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ－C_{1-6}アルキルカルバモイル、ジ－低級アルキルカルバモイル、モノ－またはジ－C_{6-14}アリールカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含むモノ－またはジ－５ないし７員複素環カルバモイルなどで置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし１４員（単環、２環または３環式）複素環基、好ましくは（ｉ）５ないし１４員（好ましくは５ないし１０員）芳香族複素環基、（ii）５ないし１０員非芳香族複素環基または（iii）７ないし１０員複素架橋環から任意の１個の水素原子でできる１価の基などが用いられ、なかでも５員芳香族複素環基が好ましく用いられる。具体的には、例えばチエニル（例、２－チエニル、３－チエニル）、フリル（例、２－フリル、３－フリル）、ピリジル（例、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル）、チアゾリル（例、２－チアゾリル、４－チアゾリル、５－チアゾリル）、オキサゾリル（

例、２－オキサゾリル、４－オキサゾリル）、キノリル（例、２－キノリル、３－キノリル、４－キノリル、５－キノリル、８－キノリル）、イソキノリル（例、１－イソキノリル、３－イソキノリル、４－イソキノリル、５－イソキノリル）、ピラジニル、ピリミジニル（例、２－ピリミジニル、４－ピリミジニル）、ピロリル（例、１－ピロリル、２－ピロリル、３－ピロリル）、イミダゾリル（例、１－イミダゾリル、２－イミダゾリル、４－イミダゾリル）、ピラゾリル（例、１－ピラゾリル、３－ピラゾリル、４－ピラゾリル）、ピリダジニル（例、３－ピリダジニル、４－ピリダジニル）、イソチアゾリル（例、３－イソチアゾリル）、イソオキサゾリル（例、３－イソオキサゾリル）、インドリル（例、１－インドリル、２－インドリル、３－インドリル）、２－ベンゾチアゾリル、ベンゾ［ｂ］チエニル、（例、２－ベンゾ［ｂ］チエニル、３－ベンゾ［ｂ］チエニル）、ベンゾ［ｂ］フラニル（例、、２－ベンゾ［ｂ］フラニル、３－ベンゾ［ｂ］フラニル）などの芳香族複素環基、例えばピロリジニル（例、１－ピロリジニル、２－ピロリジニル、３－ピロリジニル）、オキサゾリジニル（例、２－オキサゾリジニル）、イミダゾリニル（例、１－イミダゾリニル、２－イミダゾリニル、４－イミダゾリニル）、ピペリジニル（例、１－ピペリジニル、２－ピペリジニル、３－ピペリジニル、４－ピペリジニル）、ピペラジニル（例、１－ピペラジニル、２－ピペラジニル）、モルホリノ、チオモルホリノなどの非芳香族複素環基などが用いられる。

【００３６】

置換基Ａ群の「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、上記した置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル、置換されていてもよいC_{2-6}アルキニル、置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル、置換されていてもよいC_{6-14}アリール、置換されていてもよい複素環基などで置換されていてもよいカルバモイル基が用いられ、具体的には、例えばカルバモイル、チオカルバモイル、モノ－C_{1-6}アルキルカルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）、ジ－C_{1-6}アルキルカルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等）、C_{1-6}アルキル（C_{1-6}アルコキシ）カルバモイル（例、メチル（メトキシ）カルバモイル、エチル（メトキシ）カルバモイル）、モノ－またはジ－C_{6-14}アリールカルバモイル（例、フェニルカルバモイル、１－ナフチルカルバモイル、２－ナフチルカルバモイル等）、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含むモノ－またはジ－５ないし７員複素環カルバモイル（例、２－ピリジルカルバモイル、３－ピリジルカルバモイル、４－ピリジルカルバモイル、２－チエニルカルバモイル、３－チエニルカルバモイル等）、５ないし７員の環状カルバモイル（例、１－ピロリジニルカルボニル、１－ピペリジニルカルボニル、ヘキサメチレンイミノカルボニル）などが用いられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいアミノ」としては、上記した置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、上記した置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル、上記した置換されていてもよいC_{2-6}アルキニル、上記した置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル、上記した置換されていてもよいC_{6-14}アリール、上記した置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、ホルミル、上記した置換されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル、上記した置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル－カルボニル、上記した置換されていてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル、上記した置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ－カルボニル、上記した置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル、置換されていてもよいC_{6-14}アリールスルホニル）などから選ばれる１または２個の基で置換されていてもよいアミノが用いられる。

より好ましくは、「C_{6-12}芳香族炭化水素基」、「１ないし７個の炭素原子と窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基」、「C_{8-14}芳香族縮合環基」、「３ないし１１個の炭素原子と窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基」、「炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基」および「炭素数７以下の非芳香性複素環基」の置換基としては、ハロゲン原子、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキ

シ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、アミノ、ニトロ、シアノなどが好ましい。

【００３７】

R^4としては、例えば、

（１）ベンジル、２－フルオロベンジル、３－フルオロベンジル、４－フルオロベンジル、４－クロロベンジル、３，４－ジフルオロベンジル、３，４－ジクロロベンジル、ペンタフルオロベンジル、４－ヒドロキシベンジル、４－メトキシベンジル、３－トリフルオロメチルベンジル、４－アミノベンジル、４－ニトロベンジル、４－シアノベンジル、フェネチルなどの「置換されていてもよいC_{6-12}芳香族炭化水素基を有しているC_{1-4}アルキル基」、

（２）２－ピリジルメチル、３－ピリジルメチル、４－ピリジルメチル、２－チエニルメチル、３－チエニルメチル、４－チアゾリルメチルなどの「置換されていてもよい、１ないし７個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基を有しているC_{1-4}アルキル基」、

（３）１－ナフチルメチル、２－ナフチルメチル、インデン－２－イルメチルなどの「置換されていてもよいC_{8-14}芳香族縮合環基を有しているC_{1-4}アルキル基」、

（４）３－インドールメチル、１－ホルミルインドール－３－イルメチル、３－ベンゾ［ｂ］チエニルメチル、２－キノリルメチルなどの「置換されていてもよい、３ないし１１個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基を有するC_{1-4}アルキル基」、

（５）シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、インダン－２－イルメチルなどの「置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基を有するC_{1-4}アルキル基」、

（６）４－ピペリジニルメチル、テトラヒドロフルフリル、テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロピラン－３－イル、インドリン－３－イルなどの「置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性複素環基を有するC_{1-4}アルキル基」などが用いられ、なかでもベンジル、２－フルオロベンジル、３－フルオロベンジル、４－フルオロベンジル、４－ヒドロキシベンジル、４－アミノベンジル、４－ニトロベンジル、４－クロロベンジル、４－メトキシベンジル、４－シアノベンジル、３－トリフルオロメチルベンジル、３，４－ジクロロベンジル、３，４－ジフルオロベンジル、ペンタフルオロベンジル、３－ピリジルメチル、４－ピリジルメチル、３－インドールメチル、１－ホルミルインドール－３－イルメチル、３－ベンゾ［ｂ］チエニルメチル、２－キノリルメチル、１－ナフチルメチル、２－ナフチルメチル、シクロヘキシルメチル、フェネチルなどが好ましく、特にベンジル、２－フルオロベンジル、３－フルオロベンジル、４－フルオロベンジル、４－ヒドロキシベンジル、４－アミノベンジル、４－ニトロベンジル、４－クロロベンジル、４－メトキシベンジル、４－シアノベンジル、３－トリフルオロメチルベンジル、３，４－ジクロロベンジル、３，４－ジフルオロベンジル、ペンタフルオロベンジル、３－ピリジルメチル、４－ピリジルメチル、３－インドールメチル、３－ベンゾ［ｂ］チエニルメチル、１－ナフチルメチル、２－ナフチルメチル、シクロヘキシルメチルなどが好ましい。

【００３８】

Q^1は

（１）置換されていてもよいC_{6-12}芳香族炭化水素基、

（２）置換されていてもよい、１ないし７個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基、

（３）置換されていてもよいC_{8-14}芳香族縮合環基、

（４）置換されていてもよい、３ないし１１個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基、

（５）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基、および

（６）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性複素環基、から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-4}アルキル基を示し、R^4と同様のものが用いられる。

【００３９】

Q^1としては、

（１）ベンジル、２－フルオロベンジル、３－フルオロベンジル、４－フルオロベンジル、４－クロロベンジル、３，４－ジフルオロベンジル、３，４－ジクロロベンジル、ペンタフルオロベンジル、４－ヒドロキシベンジル、４－メトキシベンジル、４－トリフルオロメチルベンジル、４－アミノベンジル、４－ニトロベンジル、４－シアノベンジル、フェネチルなどの「置換されていてもよいC_{6-12}芳香族炭化水素基を有しているC_{1-4}アルキル基」、

（２）２－ピリジルメチル、３－ピリジルメチル、４－ピリジルメチル、２－チエニルメチル、３－チエニルメチル、４－チアゾリルメチルなどの「置換されていてもよい、１ないし７個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基を有しているC_{1-4}アルキル基」、

（３）１－ナフチルメチル、２－ナフチルメチル、インデン－２－イルメチルなどの「置換されていてもよいC_{8-14}芳香族縮合環基を有しているC_{1-4}アルキル基」、

（４）３－インドールメチル、１－ホルミルインドール－３－イルメチル、３－ベンゾ［ｂ］チエニルメチル、２－キノリルメチルなどの「置換されていてもよい、３ないし１１個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基を有するC_{1-4}アルキル基」、

（５）シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、インダン－２－イルメチルなどの「置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基を有するC_{1-4}アルキル基」、

（６）４－ピペリジニルメチル、テトラヒドロフルフリル、テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロピラン－３－イル、インドリン－３－イルなどの「置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性複素環基を有するC_{1-4}アルキル基」などが用いられ、なかでもシクロヘキシルメチル、ベンジル、４－フルオロベンジル、４－ヒドロキシベンジル、４－メトキシベンジル、ペンタフルオロベンジル、２－ピリジルメチル、４－ピリジルメチル、１－ナフチルメチル、２－ナフチルメチル、３－インドールメチル、２－チエニルメチルなどが好ましく、特にベンジル、４－フルオロベンジル、シクロヘキシルメチルなどが好ましい。

【００４０】

Q^2は（１）カルバモイル基およびヒドロキシ基から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-4}アルキル基で置換されていてもよいCH_2、（２）カルバモイル基およびヒドロキシ基から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-4}アルキル基で置換されていてもよいＮＨまたは（３）Ｏを示す。

「C_{1-4}アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが用いられる。

Q^2としては、CH_2、$CH(CH_3)$、$CH(CH_2OH)$、ＮＨなどが好ましい。

【００４１】

ＹはC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよい、式－ＣＯＮＨ－、－ＣＳＮＨ－、－CH_2ＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、－CH_2Ｏ－、－CH_2Ｓ－、－ＣＯＯ－、－ＣＳＯ－、－CH_2CH_2－または－ＣＨ＝ＣＨ－で表わされる基を示す。

「C_{1-6}アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが用いられる。

Ｙとしては、式－ＣＯＮＨ－、－ＣＳＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、－CH_2ＮＨ－、－CH_2Ｏ－、－ＣＯＯ－、－ＣＳＯ－で表される基（なかでも、式－ＣＯＮＨ－、－ＣＳＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、－CH_2ＮＨ－で表される基）が好ましい。

Z^9は水素原子、ＯまたはＳを示し、なかでもＯ、Ｓが好ましい。

ここで、Z^9が水素原子を示す場合、＞Ｃ＝Z^9で示される部分の構造は＞CH_2の構造を示す。

【００４２】

ＰおよびＰ'はそれぞれ同一または異なって、ＰとＰ'、ＰとQ^1が結合することで環を形成していてもよく

（１）水素原子、

（２）配列番号：１で表わされるアミノ酸配列（ヒトメタスチンの５４アミノ酸残基）の第１～４８番目のアミノ酸配列のＣ末端側から任意の連続したまたは不連続に結合したアミノ酸残基、

（３）式　$J^1-J^2-C(J^3)(Q^3)Y^1C(J^4)(Q^4)Y^2C(J^5)(Q^5)Y^3C(J^6)(Q^6)C(=Z^{10})-$（式中、各記号は前記と同意義を示す）で表わされる基、

（４）式　$-J^1-J^2-C(J^7)(Q^7)Y^2C(J^8)(Q^8)Y^3C(J^9)(Q^9)C(=Z^{10})-$（式中、各記号は前記と同意義を示す）で表わされる基、

（５）式　$J^1-J^2-C(J^{10})(Q^{10})Y^3C(J^{11})(Q^{11})C(=Z^{10})-$（式中、各記号は前記と同意義を示す）で表わされる基、

（６）式　$J^1-J^2-C(J^{12})(Q^{12})C(=Z^{10})-$（式中、各記号は前記と同意義を示す）で表わされる基、または

（７）式　J^{1-}（J^1は前記と同意義を示す）で表わされる基を示す。

【００４３】

「配列番号：１で表わされるアミノ酸配列の第１～４８番目のアミノ酸配列のＣ末端側から任意の連続したまたは不連続に結合したアミノ酸残基」としては、具体的には、

（１）Asn-

（２）Trp Asn-、

（３）Asn Trp Asn-、

（４）Tyr Asn Trp Asn-、

（５）Asn Tyr Asn Trp Asn-、

（６）Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

（７）Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

（８）Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

（９）Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

（10）Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

（11）Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

（12）Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

（13）Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

（14）Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

（15）Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

（16）Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

（17）Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

（18）Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

（19）Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

（20）Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

（21）Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

（22）Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

（23）Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

（24）Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pr

o Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(25) Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Le
u Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(26) His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys As
p Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(27) Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Ly
s Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(28) Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Gl
u Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(29) Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Ar
g Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(30) Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gl
n Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(31) Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Va
l Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(32) Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Le
u Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(33) Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Va
l Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(34) Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Al
a Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(35) Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gl
y Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(36) Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gl
n Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(37) Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pr
o Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(38) Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Al
a Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(39) Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pr
o Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp As
n-、
(40) Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Il
e Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Tr
p Asn-、
(41) Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gl
n Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr As
n Trp Asn-、
(42) Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Ar
g Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Ty
r Asn Trp Asn-、
(43) Pro Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Se
r Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro As
n Tyr Asn Trp Asn-、
(44) Ser Pro Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro Hi
s Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pr
o Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(45) Leu Ser Pro Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pr
o His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Le
u Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

（46）Ser Leu Ser Pro Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
（47）Thr Ser Leu Ser Pro Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
（48）Gly Thr Ser Leu Ser Pro Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-
などが用いられる。

【００４４】

J^1は、（ａ）水素原子または（ｂ）置換基を有していてもよい環基を含む置換基で置換されていてもよい、（ｉ）C_{1-15}アシル基、（ii）C_{1-15}アルキル基、（iii）C_{6-14}アリール基、（iv）カルバモイル基、（v）カルボキシル基、（vi）スルフィノ基、（vii）アミジノ基、または（viii）グリオキシロイル基、または（ix）アミノ基を示す。

「環基」としては、例えば、「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香族複素環基」、「置換されていてもよい芳香族縮合環基」、「置換されていてもよい芳香族縮合複素環基」、「置換されていてもよい非芳香性環状炭化水素基」、「置換されていてもよい非芳香性複素環基」などが用いられ、「芳香族炭化水素基」、「芳香族複素環基」、「芳香族縮合環基」、「芳香族縮合複素環基」としては、前記と同様のものが用いられる。

「非芳香性環状炭化水素基」としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのC_{3-8}シクロアルキル基などが用いられる。

「非芳香性複素環基」としては、ピロリジニル（例、１－ピロリジニル、２－ピロリジニル、３－ピロリジニル）、オキサゾリジニル（例、２－オキサゾリジニル）、イミダゾリニル（例、１－イミダゾリニル、２－イミダゾリニル、４－イミダゾリニル）、ピペリジニル（例、１－ピペリジニル、２－ピペリジニル、３－ピペリジニル、４－ピペリジニル）、ピペラジニル（例、１－ピペラジニル、２－ピペラジニル）、モルホリノ、チオモルホリノなどの１ないし７個の炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし１０員の非芳香性複素環基などが用いられる。

「環基」が有していてもよい置換基としては、前記した置換基Ａ群の置換基と同様のものが用いられる。

「C_{1-15}アシル基」としては、例えば、ホルミル、C_{1-14}アルキル－カルボニル（例、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等などのC_{1-6}アルキル－カルボニル）などが用いられる。

「C_{1-15}アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノナニル、デカニルなどが用いられる。

「C_{6-14}アリール基」としては、例えば、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、ビフェニルなどが用いられる。

【００４５】

（１）環基を含む置換基で置換されていてもよいC_{1-15}アシル基としては、（ｉ）ホルミル、（ii）C_{1-14}アルキル－カルボニル（例、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等などのC_{1-6}アルキル－カルボニル）、（iii）C_{3-8}シクロアルキル－カルボニル（例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、１－メチルシクロヘキシルカルボニル等）、（iv）C_{3-8}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－カルボニル（例えば、シクロプロピルアセチル、シクロペンチルアセチル、シクロヘキシルアセチル等）（v）C_{6-14}アリール－カルボニル（例、ベンゾイル、１－ナフトイル、２－ナフトイル等）、C_{6-14}アラルキル－カルボニル（例、フェニルアセチル、３－フェ

ニルプロピオニル等）、（vi）炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし７員の単環式複素環カルボニル（例、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジン－１－イルカルボニル、ピロリジン－１－イルカルボニル等）、（vii）炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし７員の単環式複素環－C_{1-6}アルキルカルボニル（例、３－ピリジルアセチル、４－ピリジルアセチル、２－チエニルアセチル、２－フリルアセチル、モルホリノアセチル、チオモルホリノアセチル、ピペリジン－２－アセチル、ピロリジン－２－イルアセチル等）、（viii）３ないし１１個の炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし１４員（好ましくは５ないし１０員）の２環または３環式の芳香族複素環カルボニル（例えば、２－インドールカルボニル、３－インドールカルボニル、２－キノリルカルボニル、１－イソキノリルカルボニル、２－ベンゾ［ｂ］チエニルカルボニル、２－ベンゾ［ｂ］フラニルカルボニル等）、（ix）３ないし１１個の炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし１４員（好ましくは５ないし１０員）の２環または３環式の芳香族複素環－C_{1-6}アルキルカルボニル（例えば、２－インドールアセチル、３－インドールアセチル、２－キノリルアセチル、１－イソキノリルアセチル、２－ベンゾ［ｂ］チエニルアセチル、２－ベンゾ［ｂ］フラニルアセチル等）などが用いられ、なかでもアセチル、２－インドールカルボニル、３－インドールカルボニル、３－インドールアセチル、３－インドールプロピオニル、２－インドリンカルボニル、３－フェニルプロピオニル、ジフェニルアセチル、２－ピリジンカルボニル、，３－ピリジンカルボニル、，４－ピリジンカルボニル、１－ピリジニオアセチル、２－ピリジンアセチル、，３－ピリジンアセチル、，４－ピリジンアセチル、３－（１－ピリジニオ）プロピオニル、３－（ピリジン－２－イル）プロピオニル、３－（ピリジン－３－イル）プロピオニル、３－（ピリジン－４－イル）プロピオニル、４－イミダゾールアセチル、シクロヘキサンカルボニル、１－ピペリジンアセチル、１－メチル－１－ピペリジニオアセチル、４－ピペリジンカルボニル、２－ピリミジンカルボニル、４－ピリミジンカルボニル、５－ピリミジンカルボニル、２－ピリミジンアセチル、４－ピリミジンアセチル、５－ピリミジンアセチル、３－（ピリミジン－２－イル）プロピオニル、３－（ピリミジン－４－イル）プロピオニル、３－（ピリミジン－５－イル）プロピオニル、ブタノイル、ヘキサノイル、オクタノイル、Ｄ－グルクロニル、アミノ－（４－ヒドロキシフェニル）アセチル）などが好ましく用いられる。

【００４６】

（２）環基を含む置換基で置換されていてもよいC_{1-15}アルキル基としては、例えば、（ｉ）モノ－またはジ－C_{1-15}アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノナニル、デカニル）、（ii）モノ－またはジ－C_{3-8}シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロペンチル等）、（iii）モノ－またはジ－C_{3-8}シクロアルキル－C_{1-7}アルキル（例えば、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルエチル等）、（iv）モノ－またはジ－C_{7-15}アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等）、（v）炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含むモノ－またはジ－５ないし７員の単環式複素環－C_{1-6}アルキル基（例、３－ピリジルメチル、４－ピリジルメチル、２－チエニルメチル、フルフリル等）、（vi）３ないし１１個の炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含むモノ－またはジ－５ないし１４員（好ましくは５ないし１０員）の２環または３環式の芳香族複素環－C_{1-6}アルキル基（例えば、２－インドールメチル、３－インドールメチル、３－（インドール－３－イル）プロピル、２－キノリルメチル、１－イソキノリルメチル、２－ベンゾ［ｂ］チエニルメチル、２－ベンゾ［ｂ］フラニルメチル等）などが用いら

れ、なかでもメチル、エチル、ベンジル、３－（インドール－３－イル）プロピルなどが好ましく用いられる。

【００４７】

（３）環基を含む置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基としては、例えば、（ｉ）C_{6-14}炭素環基（例、シクロアルキル、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル等）、（ii）炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし７員の単環式複素環基（例、３－ピリジル、２－チエニル等）、（iii）３ないし１１個の炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含む５ないし１４員（好ましくは５ないし１０員）の２環または３環式の芳香族複素環基（例えば、２－インドリル、３－インドリル、２－キノリル、１－イソキノリル、２－ベンゾ［ｂ］チエニル、２－ベンゾ［ｂ］フラニル等）などで置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル、ナフチル、ビフェニル）などが用いられる。

【００４８】

（４）環基を含む置換基で置換されていてもよいカルバモイル基としては、（ｉ）カルバモイル、（ii）モノ－またはジ－C_{1-15}アルキルカルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、（iii）モノ－またはジ－C_{3-8}シクロアルキル－カルバモイル（例、シクロプロピルカルバモイル、シクロペンチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル等）、（iv）モノ－またはジ－C_{3-8}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－カルバモイル（例えば、シクロプロピルメチルカルバモイル、シクロペンチルメチルカルバモイル、２－シクロヘキシルエチルカルバモイル等）（v）モノ－またはジ－C_{6-14}アリール－カルバモイル（例、フェニルカルバモイル等）、モノ－またはジ－C_{6-14}アラルキル－カルバモイル（例、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル等）、（vi）炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含むモノ－またはジ－５ないし７員の単環式複素環カルバモイル（例、３－ピリジンカルバモイル、２－チオフェンカルバモイル、ピペリジン－３－イルカルバモイル等）、（vii）炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含むモノ－またはジ－５ないし７員の単環式複素環－C_{1-6}アルキルカルバモル（例、３－ピリジルメチルカルバモイル、２－（ピリジン－２－イル）エチルカルバモイル、２－（ピペリジン－１－イル）エチルカルバモイル等）、（viii）３ないし１１個の炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含むモノ－またはジ－５ないし１４員（好ましくは５ないし１０員）の２環または３環式の芳香族複素環カルバモイル（例、４－インドールカルバモイル、５－インドールカルバモイル、３－キノリルカルバモイル、５－キノリルカルバモイル等）、（ix）３ないし１１個の炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種、１ないし４個のヘテロ原子を含むモノ－またはジ－５ないし１４員（好ましくは５ないし１０員）の２環または３環式の芳香族複素環－C_{1-6}アルキルカルボニル（例、ベンズイミダゾール－２－イルメチルカルバモイル、２－（インドール－３－イル）エチルカルバモイル等）、（x）５ないし７員の環状カルバモイル（例、１－ピロリジニルカルボニル、１－ピペリジニルカルボニル、ヘキサメチレンイミノカルボニル等）（xi）C_{1-15}アシルカルバモイル（ここで言うC_{1-15}アシルは「環基を含む置換基で置換されていてもよいC_{1-15}アシル基」の「C_{1-15}アシル基」と同意義を示す）、（xii）C_{1-15}アルキルアミノカルバモイル（ここで言うC_{1-15}アルキルは「環基を含む置換基で置換されていてもよいC_{1-15}アルキル基」の「C_{1-15}アルキル基」と同意義を示す）（xiii）C_{6-14}アリールアミノカルバモイル（ここで言うC_{6-14}アリールは「環基を含む置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基」の「C_{6-14}アリール基」と同意義を示す）などが用いられ、なかでも２－（インドール－３－イル）エチルカルバモイルなどが好ましく用いられる。

【００４９】

（５）環基を含む置換基で置換されていてもよいカルボキシル基としては、（ｉ）C_{1-1}

$_5$アルキルオキシカルボニル（ここで言うC_{1-15}アルキルは「環基を含む置換基で置換されていてもよいC_{1-15}アルキル基」の「C_{1-15}アルキル基」と同意義を示す。例、tert-ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、９－フルオレニルメトキシカルボニル）、（ii）C_{6-14}アリールオキシカルボニル（ここで言うC_{6-14}アリールは「環基を含む置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基」の「C_{6-14}アリール基」と同意義を示す。例、フェノキシカルボニル）、などが用いられる。

（６）環基を含む置換基で置換されていてもよいスルフィノ基としては、（i）C_{1-15}アルキルスルホニル（ここで言うC_{1-15}アルキルは「環基を含む置換基で置換されていてもよいC_{1-15}アルキル基」の「C_{1-15}アルキル基」と同意義を示す。例、ベンジルスルホニル）、（ii）C_{6-14}アリールスルホニル（ここで言うC_{6-14}アリールは「環基を含む置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基」の「C_{6-14}アリール基」と同意義を示す。例、トシル）などが用いられる。

（７）環を含む置換基基で置換されていてもよいアミジノ基としては、（i）アミジノ、（ii）C_{1-15}アルキルアミジノ（ここで言うC_{1-15}アルキルは「環基を含む置換基で置換されていてもよいC_{1-15}アルキル基」の「C_{1-15}アルキル基」と同意義を示す。例、Ｎ－メチルアミジノ）、（iii）C_{1-15}アシルアミジノ（ここで言うC_{1-15}アシルは「環基を含む置換基で置換されていてもよいC_{1-15}アシル基」の「C_{1-15}アシル基」と同意義を示す。例、Ｎ－アセチルアミジノ）などが用いられる。

（８）環基を含む置換基で置換されていてもよいグリオキシロイル基としては、（i）C_{1-15}アルキルオキザリル（ここで言うC_{1-15}アルキルは「環基を含む置換基で置換されていてもよいC_{1-15}アルキル基」の「C_{1-15}アルキル基」と同意義を示す。例、エチルオキザリル）、（ii）C_{6-14}アリールオキザリル（ここで言うC_{6-14}アリールは「環基を含む置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基」の「C_{6-14}アリール基」と同意義を示す。例、、フェニルオキザリル）などが用いられる。

（９）環基を含む置換基で置換されていてもよいアミノ基としては、（i）C_{1-15}アルキルアミノ（ここで言うC_{1-15}アルキルは「環基を含む置換基で置換されていてもよいC_{1-15}アルキル基」の「C_{1-15}アルキル基」と同意義を示す）などが用いられる。

【００５０】

上記した中でも、J^1としては、水素原子、ホルミル、アセチル、３－インドールカルボニル、３－（インドール－３－イル）プロピオニル、３－フェニルプロピオニル、ジフェニルアセチル、３－（ピリジン－３－イル）プロピオニル、４－イミダゾールアセチル、シクロヘキサンカルボニル、１－ピペリジンアセチル、１－メチル－１－ピペリジニオアセチル、４－ピペリジンカルボニル、ヘキサノイル、アミノ－（４－ヒドロキシフェニル）アセチル、Ｄ－グルクロニル、２－（インドール－３－イル）エチルカルバモイル、tert-ブチルオキシカルボニル、９－フルオレニルメトキシカルボニル、アミジノ、４－グアニドメチルベンゾイル、ベンゾイル、３－インドールアセチル、ベンジルオキシカルボニル、トシル、フェニル、ベンジル、フェネチル、３－ピリジンカルボニル、２－ピリジンカルボニル、４－ピリジンカルボニル、プロピオニル、イソブチリル、フェニルアセチル、２－メチルニコチノイル、５－メチルニコチノイル、６－メチルニコチノイル、ピラジンカルボニル、シクロプロパンカルボニル、トリフルオロアセチル、（Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロピオニル、２－ヒドロキシイソブチリル、３－フランカルボニル、ピロール－２－カルボニル、４－イミダゾールカルボニル、６－ヒドロキシニコチノイル、６－クロロニコチノイル、６－（トリフルオロメチル）ニコチノイル、ジメチルカルバモイル、１－アゼチジンカルボニル、２－アゼチジンカルボニル、４－アミノベンゾイル、４－アミノメチルベンゾイル、ピロール－３－カルボニル、ピリミジン－４－カルボニル、ピリミジン－２－カルボニル、ピリダジン－４－カルボニル、６－アミノカプロイル、グリシル、グリシルグリシル、グリシルグリシルグリシル、アラニルアラニルアラニル、アラニルアラニルアラニルアラニル、アセチルグリシル、アセチルグリシルグリシル、アセチルグリシルグリシルグリシル、アセチルアラニルアラニルアラニル、アセチルアラニルアラニルアラニルアラニル、Ｄ－アルギニルグリシル、Ｄ－アルギニルグリシル

グリシル、Ｄ－アルギニルグリシルグリシルグリシル、Ｄ－アルギニルアラニルアラニルアラニル、Ｄ－アルギニルアラニルアラニルアラニルアラニル、アセチル－Ｄ－アルギニルグリシル、アセチル－Ｄ－アルギニルグリシルグリシル、アセチル－Ｄ－アルギニルグリシルグリシルグリシル、アセチル－Ｄ－アルギニルアラニルアラニルアラニル、アセチル－Ｄ－アルギニルアラニルアラニルアラニルアラニル、シクロプロパンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、１－ナフトイル、２－ナフトイル、アルギニル、アルギニルアルギニル、６－（アルギニルアミノ）カプロイル、６－（Ｄ－アルギニルアミノ）カプロイル、６－（Ｄ－アルギニル－Ｄ－アルギニルアミノ）カプロイル、６－（アセチル－Ｄ－アルギニルアミノ）カプロイル、６－(（Ｒ)－２,３－ジアミノプロピオニルアミノ）カプロイル、６－（Ｄ－ノルロイシルアミノ）カプロイル、３－（Ｄ－アルギニルアミノ）プロピオニル、４－（Ｄ－アルギニルアミノ）ブチリル、４－（Ｄ－アルギニル－Ｄ－アルギニルアミノ）ブチリル、４－（Ｄ－アルギニル－Ｄ－アルギニル－Ｄ－アルギニルアミノ）ブチリル、３－（４－ヒドロキシフェニル）プロピオニル、ブチリル、メチル、アジポイル、ピログルタミル、グリコロイルなどが好ましく用いられ、なかでも水素原子、ホルミル、アセチル、プロピオニル、３－インドールカルボニル、３－（インドール－３－イル）プロピオニル、３－フェニルプロピオニル、３－（ピリジン－３－イル）プロピオニル、４－イミダゾールアセチル、シクロヘキサンカルボニル、ヘキサノイル、アミノ－（４－ヒドロキシフェニル）アセチル、２－（インドール－３－イル）エチルカルバモイル、９－フルオレニルメトキシカルボニル、アミジノ、４－グアニドメチルベンゾイル、ベンゾイル、３－インドールアセチル、ベンジル、フェネチル、３－ピリジンカルボニル、２－ピリジンカルボニル、４－ピリジンカルボニル、イソブチリル、フェニルアセチル、６－メチルニコチノイル、ピラジンカルボニル、シクロプロパンカルボニル、トリフルオロアセチル、（Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロピオニル、２－ヒドロキシイソブチリル、３－フランカルボニル、ピロール－２－カルボニル、４－イミダゾールカルボニル、６－ヒドロキシニコチノイル、６－クロロニコチノイル、６－（トリフルオロメチル）ニコチノイル、ジメチルカルバモイル、１－アゼチジンカルボニル、４－アミノベンゾイル、４－アミノメチルベンゾイル、ピロール－３－カルボニル、ピリミジン－４－カルボニル、ピリミジン－２－カルボニル、ピリダジン－４－カルボニル、６－アミノカプロイル、シクロプロパンカルボニル、２－ナフトイル、アルギニル、６－（アルギニルアミノ）カプロイル、６－（Ｄ－アルギニルアミノ）カプロイル、６－（Ｄ－アルギニル－Ｄ－アルギニルアミノ）カプロイル、６－（アセチル－Ｄ－アルギニルアミノ）カプロイル、６－(（Ｒ)－２,３－ジアミノプロピオニルアミノ）カプロイル、６－（Ｄ－ノルロイシルアミノ）カプロイル、３－（Ｄ－アルギニルアミノ）プロピオニル、４－（Ｄ－アルギニルアミノ）ブチリル、４－（Ｄ－アルギニル－Ｄ－アルギニルアミノ）ブチリル、４－（Ｄ－アルギニル－Ｄ－アルギニル－Ｄ－アルギニルアミノ）ブチリル、３－（４－ヒドロキシフェニル）プロピオニル、ブチリル、アジポイル、ピログルタミルなどが好ましい。

【００５１】

Ｊ^{2}は（１）Ｃ$_{1-6}$アルキル基で置換されていてもよいＮＨ、（２）Ｃ$_{1-6}$アルキル基で置換されていてもよいＣＨ$_{2}$、（３）Ｏまたは（４）Ｓを示す。

「Ｃ$_{1-6}$アルキル基」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが用いられる。

Ｊ^{2}としては、ＮＨが好ましい。

Ｊ^{3}～Ｊ^{12}はそれぞれ水素原子またはＣ$_{1-3}$アルキル基を示す。「Ｃ$_{1-3}$アルキル基」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルが用いられる。

Ｊ^{3}としては、水素原子が好ましい。

Ｊ^{4}としては、水素原子が好ましい。

Ｊ^{5}としては、水素原子が好ましい。

Ｊ^{6}としては、水素原子が好ましい。

J^7としては、水素原子が好ましい。
J^8としては、水素原子が好ましい。
J^9としては、水素原子が好ましい。
J^{10}としては、水素原子が好ましい。
J^{11}としては、水素原子が好ましい。
J^{12}としては、水素原子が好ましい。

【００５２】

Q^3～Q^{12}はそれぞれ、
（１）置換されていてもよいC_{6-12}芳香族炭化水素基、
（２）置換されていてもよい、１ないし７個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基、
（３）置換されていてもよいC_{8-14}芳香族縮合環基、
（４）置換されていてもよい、３ないし１１個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基、
（５）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基、
（６）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性複素環基、
（７）置換されていてもよいアミノ基、
（８）置換されていてもよいグアニジノ基、
（９）置換されていてもよいヒドロキシル基、
（１０）置換されていてもよいカルボキシル基、
（１１）置換されていてもよいカルバモイル基、および
（１２）置換されていてもよいスルフヒドリル基
から成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC_{1-4}アルキル基、または水素原子を示す。

特に、Q^3～Q^9としては、
（１）置換されていてもよいC_{6-12}芳香族炭化水素基、
（２）置換されていてもよい、１ないし７個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基、
（３）置換されていてもよいC_{8-14}芳香族縮合環基、
（４）置換されていてもよい、３ないし１１個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基、
（５）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基、
（６）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性複素環基、
（７）置換されていてもよいアミノ基、
（８）置換されていてもよいグアニジノ基、
（９）置換されていてもよいヒドロキシル基、
（１０）置換されていてもよいカルボキシル基、
（１１）置換されていてもよいカルバモイル基、および
（１２）置換されていてもよいスルフヒドリル基
から成る群から選ばれる置換基を有するC_{1-4}アルキル基、または水素原子が好ましい。

「置換されていてもよいC_{6-12}芳香族炭化水素基」、「置換されていてもよい１ないし７個の炭素原子と窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基」、「置換されていてもよいC_{8-14}芳香族縮合環基」、「置換されていてもよい３ないし１１個の炭素原子と窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基」、「置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基」および「置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性複素環基」としては、前記と同様のものが用いられる。

【００５３】
（１）置換されていてもよいC_{6-12}芳香族炭化水素基を有しているC_{1-4}アルキル基としては、例えばベンジル、４－ヒドロキシベンジル、２－クロロベンジル、３－クロロベンジル、４－クロロベンジル、４－アミノベンジルなどが用いられる。
（２）置換されていてもよい１ないし７個の炭素原子と窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基を有しているC_{1-4}アルキル基としては、例えば、２－ピリジルメチル、３－ピリジルメチル、４－ピリジルメチル、４－イミダゾールメチルなどが用いられる。
（３）置換されていてもよいC_{8-14}芳香族縮合環基を有しているC_{1-4}アルキル基としては、例えば、１－ナフチルメチル、２－ナフチルメチルなどが用いられる。
（４）置換されていてもよい３ないし１１個の炭素原子と窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基を有しているC_{1-4}アルキル基としては、例えば、３－インドールメチル、１－ホルミルインドール－３－イルメチル、２－キノリルメチルなどが用いられる。
（５）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基を有しているC_{1-4}アルキル基としては、例えば、シクロヘキシルメチルなどが用いられる。
（６）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性複素環基を有しているC_{1-4}アルキル基としては、例えば、ピペリジン－１－イルメチルなどが用いられる。
（７）置換されていてもよいアミノ基を有しているC_{1-4}アルキル基としては、例えば、２－アミノエチル、３－アミノプロピル、４－アミノブチル、４－アセタミドブチルなどが用いられる。
（８）置換されていてもよいグアニジノ基を有しているC_{1-4}アルキル基としては、例えば、３－グアニジノプロピル、３－（Ｎ－トシル）グアニジノプロピルなどが用いられる。
（９）置換されていてもよいヒドロキシル基を有しているC_{1-4}アルキル基としては、例えば、ヒドロキシメチル、１－ヒドロキシエチル、ベンジルオキシメチルなどが用いられる。
（１０）置換されていてもよいカルボキシル基を有しているC_{1-4}アルキル基としては、例えば、カルボキシルメチル、２－カルボキシルエチル、ベンジルオキシカルボニルメチルなどが用いられる。
（１１）置換されていてもよいカルバモイル基を有しているC_{1-4}アルキル基としては、例えば、カルバモイルメチル、２－カルバモイルエチル、キサンチルカルバモイルなどが用いられる。
（１２）置換されてもよいスルフヒドリル基を有しているC_{1-4}アルキル基としては、例えば、スルフヒドリルメチル、２－（メチルスルフヒドリル）エチルなどが用いられる。
（１３）無置換のC_{1-4}アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが用いられる。
【００５４】
Q^3としては、水素原子、４－ヒドロキシベンジル、３－ピリジルメチル、４－ピリジルメチル、メチル、イソブチル、ヒドロキシメチル、カルボキシメチル、４－アミノブチルなどが好ましく用いられ、特に、４－ヒドロキシベンジル、３－ピリジルメチル、４－ピリジルメチルなどが好ましく用いられる。
Q^4としては、カルバモイルメチル、２－カルバモイルエチル、４－ヒドロキシベンジル、４－イミダゾールメチル、イソブチル、ヒドロキシメチル、１－ヒドロキシエチル、カルボキシメチル、４－アミノブチルなどが好ましく用いられ、特に、カルバモイルメチル、２－カルバモイルエチル、４－ヒドロキシベンジルなどが好ましく用いられる。
Q^5としては、ベンジル、２－クロロベンジル、３－クロロベンジル、４－クロロベンジル、４－アミノベンジル、２－ピリジルメチル、３－ピリジルメチル、４－ピリジルメチル、１－ナフチルメチル、２－ナフチルメチル、３－インドールメチル、１－ホルミルインドール－３－イルメチル、２－キノリルメチル、シクロヘキシルメチル、ヒドロキシ

メチル、１－ヒドロキシエチル、メチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、カルボキシメチル、４－アミノブチルなどが好ましく用いられ、特に、ベンジル、２－クロロベンジル、３－クロロベンジル、４－クロロベンジル、４－アミノベンジル、２－ピリジルメチル、３－ピリジルメチル、４－ピリジルメチル、１－ナフチルメチル、２－ナフチルメチル、３－インドールメチル、２－キノリルメチル、シクロヘキシルメチル、１－ヒドロキシエチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチルなどが好ましく用いられる。

Q^6としては、メチル、ヒドロキシメチル、１－ヒドロキシエチル、カルバモイルメチル、２－カルバモイルエチルなどが好ましく用いられ、特に、カルバモイルメチルなどが好ましく用いられる。

Q^7としては、４－ヒドロキシベンジル、カルバモイルメチル、３－ピリジルメチル、メチル、イソブチル、ベンジル、４－アミノブチル、３－インドールメチルなどが好ましく用いられ、特に、４－ヒドロキシベンジルなどが好ましく用いられる。

Q^8としては、ベンジル、２－ピリジルメチル、３－ピリジルメチル、４－ピリジルメチル、２－ナフチルメチル、３－インドールメチル、ヒドロキシメチル、シクロヘキシルメチル、sec-ブチル、１－ヒドロキシエチル、メチル、メチル、イソブチル、４－アミノブチル、３－カルボキシルプロピルなどが好ましく用いられ、特に、４－ピリジルメチル、３－インドールメチル、sec-ブチルなどが好ましく用いられる。

Q^9としては、水素原子、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、１－ヒドロキシエチル、カルバモイルメチル、２－カルバモイルエチル、ウレイドメチル、アセタミドメチル、ホルムアミドメチル、メチルカルバモイルメチル、ジメチルカルバモイルメチルなどが好ましく用いられ、特に、カルバモイルメチル、ウレイドメチルなどが好ましく用いられる。

Q^{10}としては、４－ヒドロキシベンジル、３－インドールメチル、メチル、１－ヒドロキシエチル、３－グアニジノプロピルなどが好ましく用いられ、特に、３－インドールメチルなどが好ましく用いられる。

Q^{11}としては、カルバモイルメチルなどが好ましく用いられる。

Q^{12}としては、メチル、カルバモイルメチルなどが好ましく用いられ、特に、カルバモイルメチルなどが好ましく用いられる。

【００５５】

Y^1～Y^3はそれぞれ式－ＣＯＮ(J^{13})－、－ＣＳＮ(J^{13})－、－Ｃ(J^{14})Ｎ(J^{13})－または－Ｎ(J^{13})ＣＯ－（J^{13}およびJ^{14}はそれぞれ水素原子またはC_{1-3}アルキル基を示す）で示される基を示す。

J^{13}およびJ^{14}で示されるC_{1-3}アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルが用いられる。

J^{13}としては、水素原子が好ましい。

J^{14}としては、水素原子が好ましい。

Y^1としては、式－ＣＯＮＨ－、または－CH_2ＮＨ－で示される基などが好ましい。

Y^2としては、式－ＣＯＮＨ－、または－CH_2ＮＨ－で示される基などが好ましい。

Y^3としては、式－ＣＯＮＨ－で示される基などが好ましい。

【００５６】

J^3とQ^3、J^4とQ^4、J^5とQ^5、J^6とQ^6、J^7とQ^7、J^8とQ^8、J^9とQ^9、J^{10}とQ^{10}、J^{11}とQ^{11}、J^{12}とQ^{12}が結合することで環を形成してもよい。この場合、Ｃ（J^3）（Q^3）、Ｃ（J^4）（Q^4）、Ｃ（J^5）（Q^5）、Ｃ（J^6）（Q^6）、Ｃ（J^7）（Q^7）、Ｃ（J^8）（Q^8）、Ｃ（J^9）（Q^9）、Ｃ（J^{10}）（Q^{10}）、Ｃ（J^{11}）（Q^{11}）またはＣ（J^{12}）（Q^{12}）で、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピペリジンなどを形成する。

Z^1とR^1、J^2とQ^3、Y^1とQ^4、Y^2とQ^5、Y^3とQ^6、J^2とQ^7、Y^2とQ^8、Y^3とQ^9、J^2とQ^{10}、Y^3とQ^{11}、J^2とQ^{12}（好ましくは、J^2とQ^3、Y^1とQ^4、Y^2とQ^5、Y^3とQ^6、J^2とQ^7、Y^2とQ^8、Y^3とQ^9、J^2とQ^{10}、Y^3とQ^{11}、J^2とQ^{12}）が結合することで環を形成してもよい。また、形成された環は置換されていてもよく、縮環を形成し

ていてもよい。
Z^1とR^1、J^2とQ^3、J^2とQ^7、J^2とQ^{10}、J^2とQ^{12}が結合して環を形成する場合、$Z^1-N-CH-R^1$、$J^2-C(J^3)(Q^3)$、$J^2-C(J^7)(Q^7)$、$J^2-C(J^{10})(Q^{10})$、$J^2-C(J^{12})(Q^{12})$で、例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、チアゾリジンを形成する。また、形成された環は置換されていてもよく、縮環を形成していてもよい。$Z^1-N-CH-R^1$としては、アゼチジン、ピロリジン、４－ヒドロキシピロリジン、ピペリジンなどが好ましく用いられる。
Y^1とQ^4、Y^2とQ^5、Y^3とQ^6、Y^2とQ^8、Y^3とQ^9、Y^3とQ^{11}が結合して環を形成する場合、$Y^1C(J^4)(Q^4)$、$Y^2C(J^5)(Q^5)$、$Y^3C(J^6)(Q^6)$、$Y^2C(J^8)(Q^8)$、$Y^3C(J^9)(Q^9)$、$Y^3C(J^{11})(Q^{11})$で、例えば、ピロリジン－２－カルボニル、ピペリジン－２－カルボニル、チアゾリジン－４－カルボニルを形成する。また、形成された環は置換されていてもよく、縮環を形成していてもよい。

【００５７】

式　$J^1-J^2-C(J^3)(Q^3)\ Y^1C(J^4)(Q^4)\ Y^2C(J^5)(Q^5)\ Y^3C(J^6)(Q^6)\ C(=Z^{10})-$で表わされる基としては、例えば、
Tyr Asn Trp Asn-、
Tyr Asn Trp D-Asn-、
Tyr Asn D-Trp Asn-、
Tyr D-Asn Trp Asn-、
D-Tyr Asn Trp Asn-、
Tyr Lys Trp Asn-、
Tyr Asp Trp Asn-、
Tyr Tyr Trp Asn-、
Tyr Leu Trp Asn-、
Tyr Asn Ala Asn-、
Tyr Asn Leu Asn-、
Tyr Asn Ser Asn-、
Tyr Asn Asp Asn-、
Tyr Asn Lys Asn-、
Ala Asn Trp Asn-、
Leu Asn Trp Asn-、
Ser Asn Trp Asn-、
Asp Asn Trp Asn-、
Lys Asn Trp Asn-、
Tyr Asn Trp(For) Asn-、
D-Tyr Asn D-Trp Asn-、
D-Tyr Asn Ala Asn-、
D-Tyr Asn Ser Asn-、
D-Tyr Asn Cha Asn-、
D-Tyr Asn Thr Asn-、
D-Tyr Asn Ile Asn-、
D-Tyr Gln Trp Asn-、
D-Tyr Thr Trp Asn-、
D-Tyr Asn Val Asn-、
D-Tyr D-Asn Trp Asn-、
D-Tyr D-Asn D-Trp Asn-、
D-Tyr Asn Phe Asn-、
D-Tyr Asn Nal(1) Asn-、
D-Tyr Asn Nal(2) Asn-、
D-Tyr Asn Phe(2Cl) Asn-、

D-Tyr Asn Phe(3Cl) Asn-、
D-Tyr Asn Phe(4Cl) Asn-、
D-Tyr Asn Phe($4NH_2$) Asn-、
D-Tyr Asn Pya(3) Asn-、
D-Tyr D-Asn Phe Asn-、
D-Tyr D-Asn Cha Asn-、
D-Tyr D-Asn Thr Asn-、
D-Tyr Asn Pya(2) Asn-、
D-Tyr Asn Pya(4) Asn-、
D-Tyr D-Ser Trp Asn-、
D-Tyr D-His Trp Asn-、
D-Pya(3) D-Asn Cha Asn-、
D-Pya(3) D-Tyr Cha Asn-、
TyrΨ(CH_2NH)Asn Trp Asn-、
D-Tyr AsnΨ(CH_2NH)Trp Asn-、
TyrΨ(CH_2NH)Asn D-Trp Asn-、
D-Tyr Asn Ala(2-Qui) Asn-、
D-Tyr Asn D-Pya(4) Asn-、
D-Tyr D-Asn Pya(4) Asn-、
Tyr D-Asn Cha Asn-、
Dap D-Tyr Asn Trp Asn-
Arg D-Tyr D-Pya(4) Asn-
Arg Arg D-Tyr D-Pya(4) Asn-
Arg Acp D-Tyr D-Pya(4) Asn-
D-Arg Acp D-Tyr D-Trp Asn-
D-Arg D-Arg Acp D-Tyr D-Trp Asn-
Ac D-Arg Acp D-Tyr D-Trp Asn-
D-Dap Acp D-Tyr D-Trp Asn-
D-Nle Acp D-Tyr D-Trp Asn-
D-Arg β-Ala D-Tyr D-Trp Asn-
D-Arg γ-Abu D-Tyr D-Trp Asn-
D-Arg D-Arg γ-Abu D-Tyr D-Trp Asn-
D-Arg D-Arg D-Arg γ-Abu D-Tyr D-Trp Asn-
Gly D-Tyr D-Trp Asn-
Ac Gly D-Tyr D-Trp Asn-
D-Tyr D-Tyr D-Trp Asn-
Ac D-Tyr D-Tyr D-Trp Asn-
pGlu D-Tyr D-Trp Asn-
Tyr D-Tyr D-Trp Asn-
Ac Tyr D-Tyr D-Trp Asn-
などが好ましい。

【００５８】

式　$J^1-J^2-C(J^7)(Q^7)\ Y^2C(J^8)(Q^8)\ Y^3C\ (J^9)\ (Q^9)\ C\ (=Z^{10})-$
で表わされる基としては、例えば、
Fmoc Asn Trp Asn-、
D-Asn Trp Asn-、
D-Tyr Trp Asn-、
D-Tyr D-Trp Asn-、
D-Tyr Ser Asn-、
D-Tyr Thr Asn-、

D-Tyr Ile Asn-、
D-Tyr Phe Asn-、
D-Tyr Nal(2) Asn-、
D-Pya(3) Phe Asn-、
D-Pya(3) Trp Asn-、
D-Tyr D-Pya(4) Asn-、
D-Asn Cha Asn-
D-Tyr D-Pya(4) Ala-
D-Tyr D-Pya(4) Thr-
D-Tyr Pya(4) Ala-
D-Tyr D-Trp Ala-
D-Tyr D-Trp Abu-
D-Tyr D-Phe Ala-6-Aminocaproyl-
D-Tyr D-Pya(4) Asn-
Ac D-Tyr D-Pya(4) Asn-
Benzoyl D-Tyr D-Trp Asn-
Cyclopropanecarbonyl D-Tyr D-Trp Asn-
Butyryl D-Tyr D-Trp Asn-
Me D-Tyr D-Trp Asn-
Ac D-Tyr D-Trp Gln-
Ac D-Tyr D-Trp Ser-
Ac D-Tyr D-Trp Thr-
Ac D-Tyr D-Trp Alb-
Ac D-Tyr D-Trp Dap(Ac)-
Ac D-Tyr D-Trp Dap(For)-
Ac D-Tyr Trp Asn-
Ac D-NMeTyr D-Trp Asn-
For D-Tyr D-Trp Asn-
Propionyl D-Tyr D-Trp Asn-
Amidino D-Tyr D-Trp Asn-
Ac D-Ala D-Trp Asn-
Ac D-Leu D-Trp Asn-
Ac D-Phe D-Trp Asn-
Ac D-Nal(1) D-Trp Asn-
Ac D-Nal(2) D-Trp Asn-
Ac D-Lys D-Trp Asn-
Ac D-Glu D-Trp Asn-
Ac D-Tyr D-Ala Asn-
Ac D-Tyr D-Leu Asn-
Ac D-Tyr D-Phe Asn-
Ac D-Tyr D-Thr Asn-
Ac D-Tyr D-Lys Asn-
Ac D-Tyr D-Glu Asn-
Ac D-Tyr D-Trp Asp-
Ac D-Tyr D-Trp D-Asn-
Ac D-Tyr D-Trp NMeAsn-
Ac D-Tyr Pro Asn-
Ac D-Tyr D-Pya(2) Asn-
Ac D-Tyr D-Pya(3) Asn-
Ac D-Tyr D-Pro Asn-

Ac D-Tyr Tic Asn-
Ac Tyr Trp Asn-
Ac D-Tyr NMMeTrp Asn-
Glycoloyl D-Tyr D-Trp Asn-
Ac D-Tyr D-Trp Gly-
Ac D-Tyr D-Trp Dap-
Ac D-Tyr D-Trp Asp(NHMe)-
Ac D-Tyr D-Trp Asp(NMe2)-
などが好ましい。

【００５９】

式　$J^1-J^2-C(J^{10})(Q^{10})Y^3C(J^{11})(Q^{11})C(=Z^{10})-$で表わされる基としては、例えば、
Fmoc Trp Asn-、
Boc Tyr Asn-、
Tyr Asn-、
D-Trp Asn-、
Ac Trp Asn-、
Amidino Trp Asn-、
Ac Ala Asn-、
Ac Arg Asn-、
Ac Thr Asn-
D-Tyr D-Pya(4)-
3-(4-Hydroxyphenyl)propionyl D-Trp Asn-
D-Trp Asn-
Ac D-Trp Asn-
Hexanoyl D-Trp Asn-
Cyclohexanecarbonyl D-Trp Asn-
Benzoyl D-Trp Asn-
3-Pyridinepropionyl D-Trp Asn-
Adipoyl D-Trp Asn-
6-Aminocaproyl D-Trp Asn-
Amidino D-Trp Asn-
Glycoloyl D-Trp Asn-
などが好ましい。

【００６０】

式　$J^1-J^2-C(J^{12})(Q^{12})C(=Z^{10})-$で表わされる基としては、例えば
Fmoc Asn-、
3-(Indol-3-yl)propionyl Asn-、
3-Indolecarbonyl Asn-、
3-Indoleacetyl Asn-、
4-(Indol-3-yl)butyryl Asn-、
Diphenylacetyl Asn-、
Hexanoyl Asn-、
Cyclohexanecabonyl Asn-、
2-(Indol-3-yl)ethylcabamoyl Asn-、
3-(3-Pyridyl)propionyl Asn-、
4-Imidzoleacetyl Asn-、
Piperidinecarbonyl Asn-、
1-Piperidineacetyl Asn-、
1-Methyl-1-piperidinioacetyl Asn-、

1-Pyridinioacetyl Asn-、
D-Glucronyl Asn-
3-Phenylpropionyl Asn-
3-Phenylpropionyl Ala-
Benzoyl Asn-
Ac Asn-
Cyclopropanecarbonyl Asn-
2-Naphthoyl Asn-
などが好ましい。

【００６１】

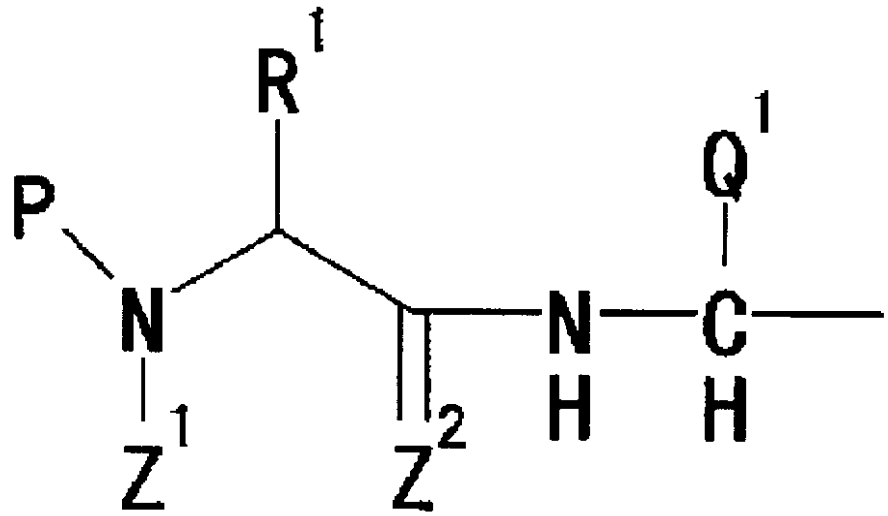
式　J^{1-}で表わされる基としては、例えば、
水素原子
GuAmb-
3-(3-Indolyl)propionyl-
3-(3-Pyridyl)propionyl-
Benzoyl-
Indole-3-carbonyl-
Indole-3-acetyl-
Ac-
Hexanoyl-
Z-
Tos-
3-Phenylpropionyl-
2-(Indol-3-yl)ethylcarbamoyl-
Benzyl-
Phenethyl-
2-Pyridinecarbonyl-
4-Pyridinecarbonyl-
Propionyl-
Isobutyryl-
Cyclohexanecarbonyl-
Phenylacetyl-
2-Methylnicotinoyl-
5-Methylnicotinoyl-
6-Methylnicotinoyl-
Pyrazinecarbonyl-
Cyclopropanecarbonyl-
Trifluoroacetyl-
(R)-3-hydroxy-2-methylpropionyl
2-Hydroxyisobutyryl-
3-Furancarbonyl-
Pyrrole-2-carbonyl-
4-Imidazolecarbonyl-
6-Hydroxynicotinoyl-
6-Chloronicotinoyl-
6-(Trifluoromethyl)nicotinoyl-
Dimethylcarbamoyl-
1-Azetidinecarbonyl-
2-Azetidinecarbonyl-
4-Aminobenzoyl-

4-Aminomethylbenzoyl-
Pyrrole-3-carbonyl-
Pyrimidine-4-carbonyl-
Pyrimidine-2-carbonyl-
Pyridazine-4-carbonyl-
などが好ましい。

【００６２】

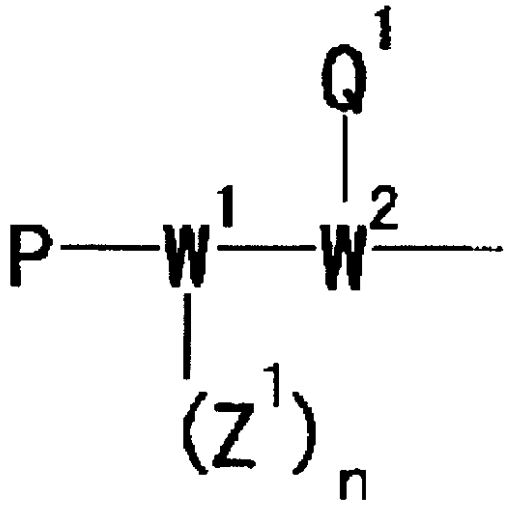
本発明のメタスチン誘導体（III）において、V'が式

【化２５】



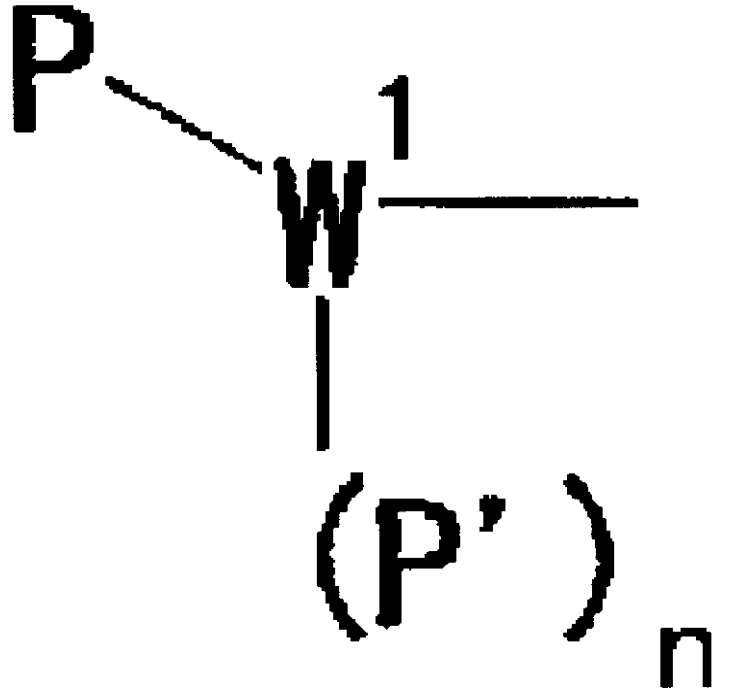
で表される基（式中の各記号は前記と同意義）であるメタスチン誘導体（Ｉ）は、PCT/JP03/16978のPCT出願明細書に開示された化合物群であるが、V'が式

【化２６】



で表される基（式中の各記号は前記と同意義）または式

【化２７】



で表される基（式中の各記号は前記と同意義）であるメタスチン誘導体（II）は、新規な化合物群である。

【００６３】

メタスチン誘導体（III）としては、前記した各記号の基を任意に組み合わせた全ての化合物が好ましく用いられるが、なかでも以下の化合物番号で示す化合物（表１～１１）が好適である。

MS10　　：Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
　　1　2　3　4　5　6　7　8　9　10
化合物番号17：[Pya(4)10]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Pya(4)-NH_2
化合物番号18：[Tyr(Me)10]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Tyr(Me)-NH_2
化合物番号19：[Phe(2F)10]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe(2F)-NH_2
化合物番号23：[Tyr5]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Tyr-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号24：[Leu5]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Leu-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号30：Acetyl-MS10
Acetyl-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号31：Fmoc-MS10
Fmoc-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号38：[D-Ser5]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-D-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号39：[D-Asn4]MS10
Tyr-Asn-Trp-D-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号40：[D-Trp3]MS10
Tyr-Asn-D-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2

化合物番号41：[D-Asn2]MS10
Tyr-D-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号42：[D-Tyr1]MS10
D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号44：[Lys9]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Lys-Phe-NH2
化合物番号45：[Ala8]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Ala-Arg-Phe-NH_2
化合物番号50：[Ala7]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Ala-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号51：[NMePhe10]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-NMePhe-NH_2
化合物番号53：des(1-3)-Fmoc-MS10
Fmoc-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号54：des(1-2)-Fmoc-MS10
Fmoc-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号55：des(1)-Fmoc-MS10
Fmoc-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号56：[Lys2]MS10
Tyr-Lys-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号57：[Asp2]MS10
Tyr-Asp-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号58：[Tyr2]MS10
Tyr-Tyr-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号59：[Leu2]MS10
Tyr-Leu-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号60：[Pya(3)10]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Pya(3)-NH_2
化合物番号61：[Phe(4F)10]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe(4F)-NH_2
化合物番号67：[Ala3]MS10
Tyr-Asn-Ala-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号68：[Leu3]MS10
Tyr-Asn-Leu-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号69：[Ser3]MS10
Tyr-Asn-Ser-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号70：[Asp3]MS10
Tyr-Asn-Asp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号71：[Lys3]MS10
Tyr-Asn-Lys-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号72：[Ala1]MS10
Ala-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号73：[Leu1]MS10
Leu-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号74：[Ser1]MS10
Ser-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号75：[Asp1]MS10
Asp-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号76：[Lys1]MS10
Lys-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2

化合物番号77：[Phe(4CN)10]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe(4CN)-NH_2
化合物番号78：[Trp(For)3, Phe(4CN)10]MS10
Tyr-Asn-Trp(For)-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe(4CN)-NH_2
化合物番号79：[Hph10]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Hph-NH_2
化合物番号81：[NMeArg9]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-NMeArg-Phe-NH_2
化合物番号82：[Arg(Me)9]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号83：[Arg(asy Me_2)9]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(asyMe_2)-Phe-NH_2
化合物番号87：des(4-5)-Boc-MS10
Boc-Tyr-Asn-Trp-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号88：des(4-5)-MS10
Tyr-Asn-Trp-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号90：[Lys9,9Ψ10,CH_2NH]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-LysΨ(CH_2NH)Phe-NH_2
化合物番号91：[8Ψ9,CH_2NH]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-LeuΨ(CH_2NH)Arg-Phe-NH_2
化合物番号97：[Har9]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Har-Phe-NH_2
化合物番号98：[Lys(Me_2)9]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Lys(Me_2)-Phe-NH_2
化合物番号101：[Ser7]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Ser-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号105：[Nle8]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Nle-Arg-Phe-NH_2
化合物番号107：[Val8]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Val-Arg-Phe-NH_2
化合物番号109：[Tyr10]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Tyr-NH_2
化合物番号110：[Nal(2)10]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Nal(2)-NH_2
化合物番号111：[Phe(F5)10]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe(F5)-NH_2
化合物番号112：[Cha10]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Cha-NH_2
化合物番号114：des(1-3)-3-(3-Indolyl)propionyl-MS10
3-(3-Indolyl)propionyl-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号121：des(1-4)-[Trp5]MS10
Trp-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号123：[NMeLeu8]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-NMeLeu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号126：[NMeSer5]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-NMeSer-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号127：[D-Asn4,NMePhe6]MS10
Tyr-Asn-Trp-D-Asn-Ser-NMePhe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号128：[10Ψ,CSNH]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-PheΨ(CSNH)NH_2

化合物番号129：[Arg(symMe$_2$)9]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(symMe$_2$)-Phe-NH$_2$
化合物番号130：[Phe(4Cl)10]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe(4Cl)-NH$_2$
化合物番号131：[Phe(4NH$_2$)10]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe(4NH$_2$)-NH$_2$
化合物番号132：[Phe(4NO$_2$)10]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe(4NO$_2$)-NH$_2$
化合物番号133：[Nal(1)10]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Nal(1)-NH$_2$
化合物番号134：[Trp10]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Trp-NH$_2$
化合物番号137：[Nle9]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Nle-Phe-NH$_2$
化合物番号138：[Cit9]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Cit-Phe-NH$_2$
化合物番号140：[Arg(Me)9,NMePhe10]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-NMePhe-NH$_2$
化合物番号141：[D-Tyr1,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH$_2$
化合物番号142：[D-Tyr1,D-Trp3,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-D-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH$_2$
化合物番号143：[D-Trp3,Arg(Me)9]MS10
Tyr-Asn-D-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH$_2$
化合物番号144：des(1-3)-Fmoc-[Arg(Me)9]MS10
Fmoc-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH$_2$
化合物番号145：des(1-2)-Fmoc-[Arg(Me)9]MS10
Fmoc-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH$_2$
化合物番号146：[10Ψ,CSNH,D-Tyr1]MS10
D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-PheΨ(CSNH)NH$_2$
化合物番号150：[Tyr6]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Phe-NH$_2$
化合物番号151：[Nal(1)6]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Nal(1)-Gly-Leu-Arg-Phe-NH$_2$
化合物番号152：[Nal(2)6]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Nal(2)-Gly-Leu-Arg-Phe-NH$_2$
化合物番号153：[Phe(F5)6]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe(F$_5$)-Gly-Leu-Arg-Phe-NH$_2$
化合物番号154：[Phe(4F)6]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe(4F)-Gly-Leu-Arg-Phe-NH$_2$
化合物番号156：[Cha6]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Cha-Gly-Leu-Arg-Phe-NH$_2$
化合物番号163：[6Ψ7,CH$_2$NH]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-PheΨ(CH$_2$NH)Gly-Leu-Arg-Phe-NH$_2$
化合物番号165：[Dap(Gly)9]-MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Dap(Gly)-Phe-NH$_2$
化合物番号166：[6Ψ7,CSNH]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-PheΨ(CSNH)Gly-Leu-Arg-Phe-NH$_2$
化合物番号169：[D-Tyr1,Ala3,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Ala-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH$_2$

化合物番号170：[D-Tyr1,Ser3,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Ser-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号171：[D-Tyr1,Cha3,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Cha-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号172：[D-Tyr1,Cha6,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Cha-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号173：[D-Tyr1,Ala7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Ala-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号174：[D-Tyr1,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号176：[AzaGly7]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号181：[D-Tyr1,Cha3,6,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Cha-Asn-Ser-Cha-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号182：[D-Tyr1,Cha3,6,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-Asn-Cha-Asn-Ser-Cha-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号183：[Phe($4NH_2$)9]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Phe($4NH_2$)-Phe-NH_2
化合物番号184：[Phe(4-Guanidino)9]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Phe(4-Guanidino)-Phe-NH_2
化合物番号185：[Dap(GnGly)9]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Dap(GnGly)-Phe-NH_2
化合物番号186：[Trp(For)10]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Trp(For)-NH_2
化合物番号187：[Abu8]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Abu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号189：[Ala(3-Bzt)10]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Ala(3-Bzt)-NH_2
化合物番号190：[D-Tyr1,Cha3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Cha-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号191：[D-Tyr1,Ser3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Ser-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号192：[D-Tyr1,Arg(Et)9]MS10
D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Et)-Phe-NH_2
化合物番号193：[D-Tyr1,Arg(n-Pr)9]MS10
D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(n-Pr)-Phe-NH_2
化合物番号194：[D-Tyr1,Arg(Ac)9]MS10
D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Ac)-Phe-NH_2
化合物番号197：[Phe(3F)10]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe(3F)-NH_2
化合物番号198：[Phe(3,$4F_2$)10]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe(3,$4F_2$)-NH_2
化合物番号199：[Phe(3,$4Cl_2$)10]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe(3,$4Cl_2$)-NH_2
化合物番号200：[Phe($3CF_3$)10]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe($3CF_3$)-NH_2
化合物番号201：[Ala(2-Qui)10]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Ala(2-Qui)-NH_2
化合物番号203：[D-Tyr1,Cha6,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Cha-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2

化合物番号204：[D-Tyr1, Ala7, Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Ala-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号205：[D-Tyr1,Thr3,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Thr-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号206：[D-Tyr1,Ile3,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Ile-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号207：[D-Tyr1,Ser4,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Trp-Ser-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号208：[D-Tyr1,Thr4,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Trp-Thr-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号209：[D-Tyr1,Gln4,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Trp-Gln-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号210：[D-Tyr1,Ala4,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Trp-Ala-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号211：[D-Tyr1,Thr5,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Thr-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号212：[D-Tyr1,Ala5,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ala-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号213：[D-Tyr1,Val8,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Val-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号214：[D-Tyr1,Gln2,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Gln-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号215：[D-Tyr1,Thr2,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Thr-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号216：des(1)-[D-Asn2,Arg(Me)9]MS10
D-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号217：des(1)-[D-Tyr2,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号218：[N($(CH_2)_3$Gn)]Gly9]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-N($(CH_2)_3$Gn)Gly-Phe-NH_2
化合物番号220：[Arg(Et)9]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Et)-Phe-NH_2
化合物番号221：[D-Tyr1,Thr3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Thr-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号222：des(1)-[D-Tyr2,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号223：des(1-2)-[D-Trp3,Arg(Me)9]MS10
D-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号224：des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-D-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号225：des(1)-[D-Asn2,D-Trp3,Arg(Me)9]MS10
D-Asn-D-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号226：des(1)-[D-Tyr2,Ser3,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Ser-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号227：des(1)-[D-Tyr2,Thr3,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Thr-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号228：des(1)-[D-Tyr2,Ile3,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Ile-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号229：[D-Tyr1,Val3,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Val-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2

化合物番号230：[D-Tyr1,D-Asn2,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-D-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号231：[D-Tyr1,D-Asn2,D-Trp3,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-D-Asn-D-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号232：[D-Tyr1,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号233：[D-Tyr1,Ile3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Ile-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号234：[D-Tyr1,Val3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Val-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号235：[D-Tyr1,Ala3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Ala-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号236：[D-Tyr1,D-Trp3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-D-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号237：[D-Tyr1,D-Asn2,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-D-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号238：[D-Tyr1,D-Asn2,D-Trp3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-D-Asn-D-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号239：des(1)-[D-Tyr2,Ser3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Ser-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号240：des(1)-[D-Tyr2,Ile3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Ile-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号241：des(1)-[D-Tyr2,Thr3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Thr-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号242：des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-D-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号244：[D-Tyr1,Phe3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Phe-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号245：[D-Tyr1,Nal(1)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Nal(1)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号246：[D-Tyr1,Nal(2)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Nal(2)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号247：[D-Tyr1,Phe(2Cl)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Phe(2Cl)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号248：[D-Tyr1,Phe(3Cl)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Phe(3Cl)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号249：[D-Tyr1,Phe(4Cl)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Phe(4Cl)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号250：[D-Tyr1,Phe(4NH2)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Phe(4NH_2)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号251：[D-Tyr1,Pya(3)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Pya(3)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号252：[D-Tyr1,D-Ala3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-D-Ala-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号253：[D-Tyr1,Pro3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Pro-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号254：des(1)-[D-Tyr2,Phe3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Phe-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号255：des(1)-[D-Tyr2,Nal(2)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Nal(2)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2

化合物番号256：des(1)-[D-Pya(3)2,Phe3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Pya(3)-Phe-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号257：[D-Tyr1,D-Asn2,Phe3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-D-Asn-Phe-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号258：[D-Pya(3)1,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Pya(3)-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号259：[D-Ala1,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Ala-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号260：des(1-3)-3-(3-Indolyl)propionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
3-(3-Indolyl)propionyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号261：[7Ψ8,CH_2NH]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-GlyΨ(CH_2NH)Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号265：des(1-3)-Indole-3-carbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
Indole-3-carbonyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号266：des(1-3)-Indole-3-acetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
Indol-3-acetyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号267：des(1-3)-4-(3-Indolyl)butyryl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
4-(3-Indolyl)butyryl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号268：des(1-3)-Diphenylacetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
Diphenylacetyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号269：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
3-Phenylpropionyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号270：[D-Tyr1,Phe3,Ser-Phe5,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Phe-Asn-Ser-Phe-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号271：des(1-2)-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号272：des(1-2)-Acetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
Acetyl-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号273：des(1-2)-Amidino-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
Amidino-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号274：des(1-2)-Acetyl-[Ala3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
Acetyl-Ala-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号275：des(1-2)-Acetyl-[Arg3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
Acetyl-Arg-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号276：des(1-2)-Acetyl-[Thr3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
Acetyl-Thr-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号277：des(1-3)-n-Hexanoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
n-Hexanoyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号278：des(1-3)-Cyclohexanecarbonyl-[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10
Cyclohexanecarbonyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号279：des(1-3)-2-(Indol-3-yl)ethylcarbamoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
2-(indol-3-yl)ethylcarbamoyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号281：[D-Tyr1,Pya(2)6,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Pya(2)-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号282：[D-Tyr1,Pya(4)6,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Pya(4)-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号283：[D-Tyr1,D-Asn2,Cha3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-D-Asn-Cha-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号284：[D-Tyr1,D-Asn2,Thr3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-D-Asn-Thr-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2

化合物番号285：[D-Tyr1,Pya(2)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Pya(2)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号286：[D-Tyr1,Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号287：[D-Tyr1,D-Ser2,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-D-Ser-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号288：[D-Tyr1,D-His2,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-D-His-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号289：des(1)-[D-Pya(3)2,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Pya(3)-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号290：[D-Pya(3)1,D-Asn2,Cha3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Pya(3)-D-Asn-Cha-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号291：[D-Pya(3)1,D-Tyr2,Cha3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Pya(3)-D-Tyr-Cha-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号293：[4Ψ5,CH_2NH]MS10
Tyr-Asn-Trp-AsnΨ(CH_2NH)Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号294：[1Ψ2,CH_2NH]MS10
TyrΨ(CH_2NH)Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号295：[2Ψ3,CH_2NH]MS10
Tyr-AsnΨ(CH_2NH)Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号296：[6Ψ7,CSNH,D-Tyr1,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-PheΨ(CSNH)Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号297：[D-Tyr1,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号298：[D-Tyr1,D-Asn2,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-D-Asn-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号299：[1Ψ2,CH_2NH,AzaGly7,Arg(Me)9]-MS10
TyrΨ(CH_2NH)Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号300：[1Ψ2,CH_2NH,D-Trp3,AzaGly7,Arg(Me)9]-MS10
TyrΨ(CH_2NH)Asn-D-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号301：[D-Tyr1,Ala(2-Qui)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Ala(2-Qui)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号302：[D-Tyr1,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号303：[D-Tyr1,D-Asn2,Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-D-Asn-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号304：[D-Asn2,Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
Tyr-D-Asn-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号305：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号306：[D-Pya(4)1,D-Asn2,Cha3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Pya(4)-D-Asn-Cha-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号307：[7Ψ8,CH_2NH,D-Tyr1,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-GlyΨ(CH_2NH)Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号308：[6Ψ7,CH_2NH,D-Tyr1,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-PheΨ(CH_2NH)Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号310：[Nar9]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Nar-Phe-NH_2
化合物番号311：[Nar(Me)9]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Nar(Me)-Phe-NH_2

化合物番号312：[Har(Me)9]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Har(Me)-Phe-NH_2
化合物番号313：[Dab9]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Dab-Phe-NH_2
化合物番号314：[Orn9]MS10
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Orn-Phe-NH_2
化合物番号315：des(1)-[D-Asn2,Cha3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Asn-Cha-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号316：[D-Tyr1,D-Asn2,Thr3,AzaGly7,Arg(Me)9,Phe(4F)10]MS10
D-Tyr-D-Asn-Thr-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe(4F)-NH_2
化合物番号317：[D-Tyr1,D-Asn2,Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,Phe(4F)10]MS10
D-Tyr-D-Asn-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe(4F)-NH_2
化合物番号318：[D-Tyr1,AzaGly7,Arg(Me)9,Phe(4F)10]MS10
D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe(4F)-NH_2
化合物番号319：[6Ψ7,NHCO,D-Tyr1,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-PheΨ(NHCO)Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号322：des(1-3)-3-(3-Pyridyl)propionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
3-(3-Pyridyl)propionyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号323：des(1-3)-4-Imidazoleacetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
4-Imidazoleacetyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号324：des(1-3)-4-Piperidinecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
Piperidinecarbonyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号325：des(1-3)-1-Piperidineacetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
1-Piperidineacetyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号326：des(1-3)-1-Methylpiperidinio-1-acetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
1-Methylpiperidino-1-acetyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号327：des(1-3)-1-Pyridinioacetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
1-Pyridinoacetyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号328：des(1-3)-D-Glucronyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Glucronyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号375：2-Aminoethyl-Gly-[D-Tyr1,Arg(Me)9]MS10
2-Aminoethyl-Gly-D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号385：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号386：des(1-3)-3-(3-Pyridyl)propionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-(3-Pyridyl)propionyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号387：Dap-[D-Tyr1,Arg(Me)9]MS10
Dap-D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号397：Methylthiocarbamoyl-Sar-[D-Tyr1,Arg(Me)9]MS10
Methylthiocarbamoyl-Sar-D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号400：(S)-1-(Quinolin-8-yl-carbamoyl)-4-thiapentylcarbamoyl-[D-Tyr1,Arg(Me)9]MS10
(S)-1-(Quinolin-8-yl-carbamoyl)-4-thiapentylcarbamoyl-D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号481：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Har9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Har-Trp-NH_2
化合物番号486：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Orn9]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Orn-Phe-NH_2
化合物番号487：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Lys9]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Lys-Phe-NH_2

化合物番号488：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Har9]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Har-Phe-NH_2
化合物番号489：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Har(Me)9]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Har(Me)-Phe-NH_2
化合物番号490：des(1)-[D-Tyr2,Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号491：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Trp5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Trp-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号492：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Ala4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Ala-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号493：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Thr4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Thr-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号494：des(1,4)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号495：des(1-3)-[D-Tyr4,Pya(4)5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-Pya(4)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号496：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Cha6,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Cha-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号497：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Cha6,Ala7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Cha-Ala-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号498：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Ile5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ile-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号499：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Phenylpropionyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号500：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Ala4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Phenylpropionyl-Ala-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号501：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号502：des(1)-[D-Tyr2,Pya(4)3,Ala4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-Pya(4)-Ala-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号503：des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Ala4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Trp-Ala-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号504：[Acp1,D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
Acp-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号505：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Phenylpropionyl-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号506：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Ile5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Phenylpropionyl-Asn-Ile-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号507：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Trp6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Phenylpropionyl-Asn-Ser-Trp-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号508：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Phe(4F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Phenylpropionyl-Asn-Ser-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号509：des(1-3)-Benzoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Benzoyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号510：des(1-3)-Ac-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号511：des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Ala4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Trp-Ala-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号512：des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2

化合物番号513：des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Abu4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Trp-Abu-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号514：des(1)-[D-Tyr2,D-Phe3,Ala4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Phe-Ala-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号515：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Val5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Val-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号516：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号517：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Hyp5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Phenylpropionyl-Asn-Hyp-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号518：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Cha6,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Phenylpropionyl-Asn-Ser-Cha-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号519：des(1-3)-Phenylacetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Phenylacetyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号521：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号522：des(1-3)-Benzoyl-[Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Benzoyl-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号523：des(1-3)-Benzoyl-[Thr5,Phe(4F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Benzoyl-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号524：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Pro5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Phenylpropionyl-Asn-Pro-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号527：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Hyp5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Hyp-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号528：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Pro5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Pro-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号529：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Tle5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Tle-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号530：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Phg5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Phg-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号531：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Pic(2)5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Phenylpropionyl-Asn-Pic(2)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号532：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Aze(2)5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Phenylpropionyl-Asn-Aze(2)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号533：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[D-Pro5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Phenylpropionyl-Asn-D-Pro-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号534：des(1-3)-Cyclopropanecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Cyclopropanecarbonyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号535：des(1-3)-2-Naphthoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
2-Naphthoyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号536：[Arg1,D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Arg-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号537：Arg-[Arg1,D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Arg-Arg-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号538：Arg-[Acp1,D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Arg-Acp-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号539：des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Val5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Trp-Asn-Val-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号540：des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2

化合物番号541：D-Arg-[Acp1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Arg-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号542：D-Arg-D-Arg-[Acp1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Arg-D-Arg-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号545：des(1-3)-Benzoyl-[Phe(4F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Benzoyl-Asn-Ser-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号546：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Ser(Ac)5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Phenylpropionyl-Asn-Ser(Ac)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号547：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Ser(Ac)5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser(Ac)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号548：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,10Ψ,CSNH]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-PheΨ(CSNH)NH_2
化合物番号550：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号551：Ac-D-Arg-[Acp1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Arg-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号552：D-Dap-[Acp1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Dap-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号553：D-Nle-[Acp1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Nle-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号554：D-Arg-[β-Ala1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Arg-β-Ala-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号555：D-Arg-[γ-Abu1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Arg-γ-Abu-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号556：D-Arg-D-Arg-[γ-Abu1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Arg-D-Arg-γ-Abu-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号557：D-Arg-D-Arg-D-Arg-[γ-Abu1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Arg-D-Arg-D-Arg-γ-Abu-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号558：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号559：des(1-2)-3-(4-Hydroxyphenyl)propionyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-(4-Hydroxyphenyl)propionyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号561：D-Arg-[Acp1,D-Tyr2,D-Trp3,Abu4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Arg-Acp-D-Tyr-D-Trp-Abu-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号562：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号563：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Aze(2)5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Aze(2)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号564：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Val5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Val-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号565：des(1)-Benzoyl-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Benzoyl-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号566：des(1)-Cyclopropanecarbonyl-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Cyclopropanecarbonyl-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号567：des(1)-Butyryl-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Butyryl-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2

化合物番号568：Ac-[D-Arg1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Arg-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号569：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,6Ψ7,CH_2NH,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-PheΨ(CH_2NH)Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号570：des(1)-Me-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Me-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号571：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号572：des(1)-[D-Trp2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Trp-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号573：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Abu4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Abu-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号576：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Gln4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Gln-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号577：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Ser4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Ser-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号578：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Thr-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号579：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Alb4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Alb-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号580：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Ser(Me)5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Ser(Me)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号584：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Dap(Ac)4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Dap(Ac)-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号585：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Dap(For)4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Dap(For)-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号586：des(1)-Ac-[D-Tyr2,Thr5,D-Phe6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-Trp-Asn-Thr-D-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号589：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Nal(2)10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Nal(2)-NH_2
化合物番号590：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Thi10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Thi-NH_2
化合物番号591：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Tyr10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Tyr-NH_2
化合物番号592：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Phe(4F)10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe(4F)-NH_2
化合物番号594：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Hph10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Hph-NH_2
化合物番号595：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Cha10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Cha-NH_2
化合物番号596：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Leu10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Leu-NH_2
化合物番号597：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,D-Phe6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-D-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号598：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号599：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Orn9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Orn-Trp-NH_2
化合物番号600：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg-Trp-NH_2

化合物番号601：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,D-Phe6,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-D-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号602：des(1)-Ac-[D-NMeTyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-NMeTyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号603：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Thr5,D-Phe6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-D-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号604：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Tos)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Tos)-Trp-NH_2
化合物番号605：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(NO2)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(NO2)-Trp-NH_2
化合物番号607：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me2)asym9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me2)asym-Trp-NH_2
化合物番号608：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me2)sym9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me2)sym-Trp-NH_2
化合物番号609：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Et)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Et)-Trp-NH_2
化合物番号610：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Lys(Me2)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Lys(Me2)-Trp-NH_2
化合物番号611：des(1)-Ac-[Tyr2,D-Pya(4)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号612：des(1)-For-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
For-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号613：des(1)-Propionyl-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Propionyl-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号614：des(1)-Amidino-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Amidino-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号615：des(1)-Ac-[Tyr2,D-Pya(4)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号616：des(1)-Ac-[D-Ala2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Ala-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号617：des(1)-Ac-[D-Leu2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Leu-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号618：des(1)-Ac-[D-Phe2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Phe-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号619：des(1)-Ac-[D-Nal(1)2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Nal(1)-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号620：des(1)-Ac-[D-Nal(2)2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Nal(2)-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号621：des(1)-Ac-[D-Lys2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Lys-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号622：des(1)-Ac-[D-Glu2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Glu-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号623：des(1)-Ac-[D-Tyr2,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号624：des(1)-Ac-[D-Tyr2,Pya(4)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-Pya(4)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号625：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Ala3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Ala-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号626：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Leu3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-D-Leu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号627：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Phe3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Phe-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号628：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Thr3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Thr-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号629：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Lys3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Lys-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号630：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Glu3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Glu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号631：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Ala6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Ala-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号632：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Leu6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Leu-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号633：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Lys6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Lys-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号634：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Glu6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Glu-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号635：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Pya(4)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Pya(4)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号636：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,NMePhe6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-NMePhe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号637：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Phe(4F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号638：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Thr5,Phe(4F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号639：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Lys9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Lys-Trp-NH_2
化合物番号641：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Ala8,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Ala-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号642：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Val8,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Val-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号643：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Phe8,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Phe-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号644：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Ser8,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Ser-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号645：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Har9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Har-Trp-NH_2
化合物番号646：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Har(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Har(Me)-Trp-NH_2
化合物番号647：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Asp4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asp-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号648：[Gly1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Gly-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号649：Ac-[Gly1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-Gly-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号650：[D-Tyr1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号651：Ac-[D-Tyr1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号652：des(1)-pGlu-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
pGlu-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号653：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,D-Asn4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-D-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号654：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,D-Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-D-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号655：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,NMeAsn4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-NMeAsn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号656：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,NMeSer5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-NMeSer-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号657：des(1)-Ac-[D-Tyr2,Pro3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-Pro-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号658：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pya(2)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Pya(2)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号659：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,allo-Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-allo-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号660：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pya(3)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Pya(3)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号661：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pro3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Pro-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号662：des(1)-Ac-[D-Tyr2,Tic3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-Tic-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号663：des(1)-Ac-[D-Trp2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Trp-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号664：des(1)-Ac-[Tyr2,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-Tyr-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号665：des(1-2)-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号666：des(1-2)-Ac-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号667：des(1-2)-Hexanoyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Hexanoyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号668：des(1-2)-Cyclohexanecarbonyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Cyclohexanecarbonyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号669：des(1-2)-Benzoyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Benzoyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号670：des(1-2)-3-Pyridinepropionyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Pyridinepropionyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号671：des(1-2)-Adipoyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Adipoyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号672：des(1)-Ac-[D-Tyr2,NMeTrp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-NMeTrp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号674：des(1-2)-6-Aminocaproyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
6-Aminocaproyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号675：[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Tyr-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号676：Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10

Ac-Tyr-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号677：Ac-des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Nva8,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Nva-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号678：Ac-des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Ile8,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Ile-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号679：des(1-2)-Amidino-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Amidino- D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号680：des(1-2)-Glycoloyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Glycoloyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号681：des(1)-Glycoloyl-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Glycoloyl-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号682：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Gln8,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Gln-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号685：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号686：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Gly4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Gly-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号688：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Pya(4)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Pya(4)-Trp-NH_2
化合物番号689：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,D-Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-D-Trp-NH_2
化合物番号691：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Tyr6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Tyr-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号692：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Trp6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Trp-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号693：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Tyr(Me)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Tyr(Me)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号694：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Nal(2)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Nal(2)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号695：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Thi6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Thi-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号696：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Cha6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Cha-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号698：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Abu8,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Abu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号699：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,γMeLeu8,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-γMeLeu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号700：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Aib8,,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-Gly-Aib-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号701：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Dap4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Dap-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号702：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Asp(NHMe)4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asp(NHMe)-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号703：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Asp(NMe2)4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asp(NMe2)-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
【００６４】

ただし、本発明のメタスチン誘導体（III）は、配列番号：１で表わされるアミノ酸配列の第１～５４番目（化合物番号１）、第２～５４番目、第３～５４番目、第４～５４番目、第５～５４番目、第６～５４番目、第７～５４番目、第８～５４番目、第９～５４番目、第１０～５４番目、第１１～５４番目、第１２～５４番目、第１３～５４番目、第１４～５４番目、第１５～５４番目、第１６～５４番目、第１７～５４番目、第１８～５４番目、第１９～５４番目、第２０～５４番目、第２１～５４番目、第２２～５４番目、第２３～５４番目、第２４～５４番目、第２５～５４番目、第２６～５４番目、第２７～５４番目、第２８～５４番目、第２９～５４番目、第３０～５４番目、第３１～５４番目、第３２～５４番目、第３３～５４番目、第３４～５４番目、第３５～５４番目、第３６～５４番目、第３７～５４番目、第３８～５４番目、第３９～５４番目、第４０～５４番目（化合物番号２）、第４１～５４番目、第４２～５４番目（化合物番号32）、第４３～５４番目、第４４～５４番目、第４５～５４番目（化合物番号３）、第４６～５４番目（化合物番号４）、第４７～５４番目、第４８～５４番目または第４９～５４番目のアミノ酸配列からなるペプチド（天然型のヒト・メタスチンまたはその部分ペプチド）を含まない。

【００６５】

メタスチン誘導体（II）としては、前記した各記号の基を任意に組み合わせた全ての化合物が好ましく用いられるが、なかでも以下の化合物番号で示す化合物が好適である。

化合物番号332：des(1-5)-GuAmb-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
GuAmb-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号333：des(1-5)-GuAmb-[Arg(Me)9]MS10
GuAmb-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号334：des(1-5)-GuAmb-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
GuAmb-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号339：des(1-5)-3-(3-Indolyl)propionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
3-(3-Indolyl)propionyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号340：des(1-5)-3-(3-Pyridyl)propionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
3-(3-Pyridyl)propionyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号341：des(1-5)-Benzoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
Benzoyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号344：des(1-5)-Indole-3-carbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
Indole-3-carbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号345：des(1-5)-Indole-3-acetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
Indole-3-acetyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号346：des(1-5)-Ac-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
Ac-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号347：des(1-5)-n-Hexanoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
n-Hexanoyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号348：des(1-5)-Z-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
Z-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号349：des(1-5)-Tos-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
Tos-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号351：des(1-5)-Benzoyl-MS10
Benzoyl-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号352：des(1-5)-3-(3-Indolyl)propionyl-MS10
3-(3-Indolyl)propionyl-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号353：des(1-5)-Benzoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Benzoyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号354：des(1-5)-3-(3-Indolyl)propionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10

3-(3-Indolyl)propionyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号358：des(1-5)-Ac-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号362：des(1-6)-3-Phenylpropionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
3-Phenylpropionyl-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号364：des(1-5)-2-(Indol-3-yl)ethylcarbamoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
2-(Indol-3-yl)ethylcarbamoyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号366：des(1-5)-n-Hexanoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
n-Hexanoyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号367：des(1-5)-Z-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Z-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号368：des(1-5)-Tos-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Tos-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号369：des(1-5)-2-(Indol-3-yl)ethylcarbamoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
2-(Indol-3-yl)ethylcarbamoyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号373：des(1-6)-(2S)-2-acetoxy-3-phenylpropionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
(2S)-2-acetoxy-3-phenylpropionyl-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号374：des(1-6)-Z-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Z-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号378：des(1-6)-Diphenylacetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Diphenylacetyl-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号379：des(1-6)-(2S)-2-(3-Indolylprpionyloxy)-3-phenylpropionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
(2S)-2-(3-Indolylprpionyloxy)-3-phenylpropionyl-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号380：des(1-6)-(2S)-2-Benzoyloxy-3-phenylpropionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
(2S)-2-Benzoyloxy-3-phenylpropionyl-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号392：des(1-5)-Benzoyl-[Ala6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Benzoyl-Ala-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号393：des(1-6)-Dibenzylcarbamoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Dibenzylcarbamoyl-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号408：des(1-6)-1-Oxo-isochroman-3-carbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
1-Oxo-isochroman-3-carbonyl-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号412：des(1-6)-(2R)-2-Benzoyloxy-3-phenylpropionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
(2R)-2-Benzoyloxy-3-phenylpropionyl-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号417：des(1-6)-Benzylphenethylcarbamoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Benzylphenethylcarbamoyl-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号421：des(1-5)-Benzoyl-[6Ψ7,CH2O,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Benzoyl-PheΨ(CH2O)Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号423：des(1-5)-Benzoyl-[6Ψ7,NHCO,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Benzoyl-PheΨ(NHCO)Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号428：des(1-6)-Dibenzylaminocarbamoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Dibenzylaminocarbamoyl-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号431：des(1-5)-Benzoyl-[AzaPhe6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Benzoyl-AzaPhe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号432：des(1-5)-3-Pyridinecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Pyridinecarbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2

化合物番号434：des(1-7)-Dibenzylaminocarbamoylacetyl-[Arg(Me)9,Trp10]MS10
Dibenzylaminocarbamoylacetyl-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号435：des(1-5)-2-Pyridinecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
2-Pyridinecarbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号436：des(1-5)-4-Pyridinecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
4-Pyridinecarbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号437：des(1-5)-Propionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Propionyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号438：des(1-5)-Isobutyryl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Isobutyryl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号439：des(1-5)-Cyclohexanecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Cyclohexanecarbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号440：des(1-5)-Phenylacetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Phenylacetyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号441：des(1-5)-Benzoyl-[Pya(2)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Benzoyl-Pya(2)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号442：des(1-5)-Benzoyl-[Pya(4)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Benzoyl-Pya(4)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号443：des(1-5)-2-Methylnicotinoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
2-Methylnicotinoyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号444：des(1-5)-5-Methylnicotinoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
5-Methylnicotinoyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号445：des(1-5)-6-Methylnicotinoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
6-Methylnicotinoyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号446：des(1-5)-Pyrazinecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Pyrazinecarbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号447：des(1-5)-Cyclopropanecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Cyclopropanecarbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号448：des(1-5)-Trifluoroacetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Trifluoroacetyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号449：des(1-5)-Benzoyl-[Cha6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Benzoyl-Cha-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号450：des(1-5)-Benzyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Benzyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号451：des(1-5)-Cyclopropanecarbonyl-[Cha6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Cyclopropanecarbonyl-Cha-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号452：des(1-5)-(R)-3-hydroxy-2-methylpropionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
(R)-3-hydroxy-2-methylpropionyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号453：des(1-5)-2-Hydroxyisobutyryl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
2-Hydroxyisobutyryl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号454：des(1-5)-3-Furancarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Furancarbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号455：des(1-5)-Pyrrole-2-carbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Pyrrole-2-carbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号459：des(1-5)-4-Imidazolecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
4-Imidazolecarbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号460：des(1-5)-4-Pyridinecarbonyl-[AzaGly7,Val8,Arg(Me)9,Trp10]MS10
4-Pyridinecarbonyl-Phe-AzaGly-Val-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号461：des(1-5)-4-Pyridinecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Nal(2)10]MS10

4-Pyridinecarbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Nal(2)-NH_2
化合物番号462：des(1-5)-6-Hydroxynicotinoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
6-Hydroxynicotinoyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号463：des(1-5)-6-Chloronicotinoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
6-Chloronicotinoyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号464：des(1-5)-6-(Trifluoromethyl)nicotinoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
6-(Trifluoromethyl)nicotinoyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号466：des(1-5)-2-Azetidinecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
2-Azetidinecarbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号467：des(1-5)-Dimethylcarbamoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Dimethylcarbamoyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号468：des(1-5)-1-Azetidinecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
1-Azetidinecarbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号471：des(1-5)-4-Pyridinecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
4-Pyridinecarbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号472：des(1-5)-4-Aminobenzoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
4-Aminobenzoyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号473：des(1-5)-4-Aminomethylbenzoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
4-Aminomethylbenzoyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号474：des(1-5)-Pyrrole-3-carbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Pyrrole-3-carbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号475：des(1-5)-Pyrimidine-4-carbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Pyrimidine-4-carbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号477：des(1-5)-4-Pyridinecarbonyl-[AzaGly7,Orn9,Trp10]MS10
4-Pyridinecarbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Orn-Trp-NH_2
化合物番号478：des(1-5)-4-Pyridinecarbonyl-[AzaGly7,Har9,Trp10]MS10
4-Pyridinecarbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Har-Trp-NH_2
化合物番号479：des(1-5)-Pyrimidine-2-carbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Pyrimidine-2-carbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号480：des(1-5)-Pyridazine-4-carbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Pyridazine-4-carbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号481：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Har9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Har-Trp-NH_2
化合物番号486：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Orn9]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Orn-Phe-NH_2
化合物番号487：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Lys9]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Lys-Phe-NH_2
化合物番号488：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Har9]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Har-Phe-NH_2
化合物番号489：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Har(Me)9]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Har(Me)-Phe-NH_2
化合物番号490：des(1)-[D-Tyr2,Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
D-Tyr-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号491：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Trp5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Trp-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号492：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Ala4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Ala-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号493：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Thr4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Thr-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2

化合物番号494：des(1,4)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号495：des(1-3)-[D-Tyr4,Pya(4)5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-Pya(4)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号496：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Cha6,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Cha-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号497：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Cha6,Ala7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Cha-Ala-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号498：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Ile5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ile-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号499：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Phenylpropionyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号500：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Ala4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Phenylpropionyl-Ala-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号501：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号502：des(1)-[D-Tyr2,Pya(4)3,Ala4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-Pya(4)-Ala-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号503：des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Ala4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Trp-Ala-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号504：[Acp1,D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
Acp-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号505：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Phenylpropionyl-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号506：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Phenylpropionyl-Asn-Ile-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号507：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Trp6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Phenylpropionyl-Asn-Ser-Trp-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号508：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Phe(4F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Phenylpropionyl-Asn-Ser-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号509：des(1-3)-Benzoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Benzoyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号510：des(1-3)-Ac-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号511：des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Ala4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Trp-Ala-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号512：des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号513：des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Abu4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Trp-Abu-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号514：des(1)-[D-Tyr2,D-Phe3,Ala4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Phe-Ala-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号515：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Val5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Val-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号516：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号517：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Hyp5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Phenylpropionyl-Asn-Hyp-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号518：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Cha6,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Phenylpropionyl-Asn-Ser-Cha-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2

化合物番号519：des(1-3)-Phenylacetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Phenylacetyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号521：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg-Phe-NH_2
化合物番号522：des(1-3)-Benzoyl-[Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Benzoyl-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号523：des(1-3)-Benzoyl-[Thr5,Phe(4F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Benzoyl-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号524：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Pro5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Phenylpropionyl-Asn-Pro-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号527：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Hyp5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Hyp-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号528：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Pro5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Pro-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号529：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Tle5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Tle-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号530：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Phg5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Phg-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号531：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Pic(2)5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Phenylpropionyl-Asn-Pic(2)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号532：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Aze(2)5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Phenylpropionyl-Asn-Aze(2)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号533：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[D-Pro5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Phenylpropionyl-Asn-D-Pro-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号534：des(1-3)-Cyclopropanecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Cyclopropanecarbonyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号535：des(1-3)-2-Naphthoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
2-Naphthoyl-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号536：[Arg1,D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Arg-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号537：Arg-[Arg1,D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Arg-Arg-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号538：Arg-[Acp1,D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Arg-Acp-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号539：des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Val5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Trp-Asn-Val-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号540：des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号541：D-Arg-[Acp1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Arg-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号542：D-Arg-D-Arg-[Acp1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Arg-D-Arg-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号545：des(1-3)-Benzoyl-[Phe(4F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Benzoyl-Asn-Ser-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号546：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Ser(Ac)5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Phenylpropionyl-Asn-Ser(Ac)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号547：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Ser(Ac)5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser(Ac)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号548：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,10Ψ,CSNH]MS10
D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-PheΨ(CSNH)NH_2

化合物番号550：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号551：Ac-D-Arg-[Acp1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Arg-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号552：D-Dap-[Acp1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Dap-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号553：D-Nle-[Acp1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Nle-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号554：D-Arg-[β-Ala1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Arg-β-Ala-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号555：D-Arg-[γ-Abu1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Arg-γ-Abu-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号556：D-Arg-D-Arg-[γ-Abu1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Arg-D-Arg-γ-Abu-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号557：D-Arg-D-Arg-D-Arg-[γ-Abu1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Arg-D-Arg-D-Arg-γ-Abu-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号558：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号559：des(1-2)-3-(4-Hydroxyphenyl)propionyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-(4-Hydroxyphenyl)propionyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号561：D-Arg-[Acp1,D-Tyr2,D-Trp3,Abu4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Arg-Acp-D-Tyr-D-Trp-Abu-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号562：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号563：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Aze(2)5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Aze(2)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号564：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Val5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Val-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号565：des(1)-Benzoyl-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Benzoyl-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号566：des(1)-Cyclopropanecarbonyl-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Cyclopropanecarbonyl-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号567：des(1)-Butyryl-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Butyryl-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号568：Ac-[D-Arg1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Arg-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号569：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,6Ψ7,CH_2NH,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-PheΨ(CH_2NH)Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号570：des(1)-Me-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Me-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号571：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号572：des(1)-[D-Trp2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Trp-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号573：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Abu4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Abu-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2

化合物番号576：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Gln4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Gln-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号577：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Ser4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Ser-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号578：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Thr-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号579：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Alb4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Alb-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号580：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Ser(Me)5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Ser(Me)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号584：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Dap(Ac)4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Dap(Ac)-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号585：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Dap(For)4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Dap(For)-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号586：des(1)-Ac-[D-Tyr2,Thr5,D-Phe6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-Trp-Asn-Thr-D-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号589：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Nal(2)10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Nal(2)-NH_2
化合物番号590：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Thi(2)10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Thi-NH_2
化合物番号591：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Tyr10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Tyr-NH_2
化合物番号592：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Phe(4F)10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe(4F)-NH_2
化合物番号594：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Hph10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Hph-NH_2
化合物番号595：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Cha10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Cha-NH_2
化合物番号596：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Leu10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Leu-NH_2
化合物番号597：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,D-Phe6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-D-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号598：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号599：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Orn9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Orn-Trp-NH_2
化合物番号600：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg-Trp-NH_2
化合物番号601：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,D-Phe6,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-D-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号602：des(1)-Ac-[D-NMeTyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-NMeTyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号603：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Thr5,D-Phe6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-D-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号604：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Tos)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Tos)-Trp-NH_2
化合物番号605：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(NO2)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(NO2)-Trp-NH_2
化合物番号607：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me2)asym9,Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me2)asym-Trp-NH_2
化合物番号608：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me2)sym9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me2)sym-Trp-NH_2
化合物番号609：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Et)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Et)-Trp-NH_2
化合物番号610：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Lys(Me2)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Lys(Me2)-Trp-NH_2
化合物番号611：des(1)-Ac-[Tyr2,D-Pya(4)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号612：des(1)-For-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
For-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号613：des(1)-Propionyl-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Propionyl-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号614：des(1)-Amidino-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Amidino-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号615：des(1)-Ac-[Tyr2,D-Pya(4)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号616：des(1)-Ac-[D-Ala2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Ala-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号617：des(1)-Ac-[D-Leu2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Leu-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号618：des(1)-Ac-[D-Phe2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Phe-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号619：des(1)-Ac-[D-Nal(1)2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Nal(1)-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号620：des(1)-Ac-[D-Nal(2)2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Nal(2)-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号621：des(1)-Ac-[D-Lys2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Lys-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号622：des(1)-Ac-[D-Glu2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Glu-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号623：des(1)-Ac-[D-Tyr2,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号624：des(1)-Ac-[D-Tyr2,Pya(4)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-Pya(4)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号625：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Ala3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Ala-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号626：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Leu3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Leu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号627：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Phe3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Phe-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号628：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Thr3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Thr-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号629：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Lys3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Lys-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号630：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Glu3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Glu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号631：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Ala6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Ala-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号632：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Leu6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Leu-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号633：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Lys6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Lys-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号634：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Glu6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Glu-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号635：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Pya(4)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Pya(4)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号636：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,NMePhe6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-NMePhe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号637：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Phe(4F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号638：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Thr5,Phe(4F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号639：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Lys9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Lys-Trp-NH_2
化合物番号641：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Ala8,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Ala-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号642：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Val8,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Val-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号643：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Phe8,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Phe-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号644：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Ser8,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Ser-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号645：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Har9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Har-Trp-NH_2
化合物番号646：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Har(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Har(Me)-Trp-NH_2
化合物番号647：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Asp4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asp-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号648：[Gly1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Gly-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号649：Ac-[Gly1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-Gly-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号650：[D-Tyr1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Tyr-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号651：Ac-[D-Tyr1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号652：pGlu-des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
pGlu-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号653：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,D-Asn4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-D-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号654：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,D-Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-D-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号655：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,NMeAsn4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-NMeAsn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号656：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,NMeSer5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-NMeSer-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号657：des(1)-Ac-[D-Tyr2,Pro3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Pro-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号658：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pya(2)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Pya(2)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号659：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,allo-Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-allo-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号660：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pya(3)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Pya(3)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号661：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pro3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Pro-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号662：des(1)-Ac-[D-Tyr2,Tic3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-Tic-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号663：des(1)-Ac-[D-Trp2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Trp-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号664：des(1)-Ac-[Tyr2,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-Tyr-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号665：des(1-2)-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号666：des(1-2)-Ac-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号667：des(1-2)-Hexanoyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Hexanoyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号668：des(1-2)-Cyclohexanecarbonyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Cyclohexanecarbonyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号669：des(1-2)-Benzoyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Benzoyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号670：des(1-2)-3-Pyridinepropionyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
3-Pyridinepropionyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号671：des(1-2)-Adipoyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Adipoyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号 ：des(1)-Ac-[D-Tyr2,NMeTrp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-NMeTrp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号674：des(1-2)-6-Aminocaproyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
6-Aminocaproyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号675：[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Tyr-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号676：Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-Tyr-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号677：Ac-des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Nva8,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Nva-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号678：Ac-des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Ile8,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Ile-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号679：des(1-2)-Amidino-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Amidino- D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号680：des(1-2)-Glycoloyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Glycoloyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号681：des(1)-Glycoloyl-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Glycoloyl-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号682：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Gln8,Arg(Me)9,Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Gln-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号685：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10
Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2
化合物番号686：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Gly4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Gly-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号688：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Pya(4)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Pya(4)-Trp-NH_2
化合物番号689：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,D-Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-D-Trp-NH_2
化合物番号691：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Tyr6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Tyr-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号692：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Trp6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Trp-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号693：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Tyr(Me)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Tyr(Me)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号694：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Nal(2)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Nal(2)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号695：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Thi6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Thi-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号696：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Cha6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Cha-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号698：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Abu8,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Abu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号699：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,γMeLeu8,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-γMeLeu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号700：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Aib8,,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-Gly-Aib-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号701：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Dap4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Dap-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号702：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Asp(NHMe)4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asp(NHMe)-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2
化合物番号703：des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Asp(NMe2)4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asp(NMe2)-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2

【００６６】

メタスチン誘導体（II）としては、とりわけ、

式 XX0-XX2-XX3-XX4-XX5-XX6-AzaGly-XX8-XX9-XX10-NH_2（式中、

XX0はホルミル、C_{1-6}アルカノイル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ヘキサノイルなど；好ましくは、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど；さらに、好ましくは、アセチルなど）、シクロプロパンカルボニル、６－（アセチル－Ｄ－アルギニルアミノ）カプロイル、６－(（Ｒ）－２,３－ジアミノプロピオニルアミノ)カプロイル、６－（Ｄ－ノルロイシルアミノ）カプロイル、４－（Ｄ－アルギニルアミノ）ブチリルまたは３－(４－ヒドロキシフェニル)プロピオニル、グリシル、チロシル、アセチルグリシル、アセチルチロシル、Ｄ－チロシル、アセチル－Ｄ－チロシル、ピログルタミル、３－（ピリジン－３－イル）プロピオニル、アジポイルまたは６－アミノカプロイル（好ましくは、アセチルなど）を示し、

XX2はTyr、D-Tyr、D-Ala、D-Leu、D-Phe、D-Lys、D-Trpまたは結合手（好ましくは、D-

Tyrまたは結合手；さらに好ましくは、D-Tyr）を示し、
XX3はTrp、Pro、4-ピリジルアラニン、Tic、D-Trp、D-Ala、D-Leu、D-Phe、D-Lys、D-Glu、D-2-ピリジルアラニン、D-3-ピリジルアラニンまたはD-4-ピリジルアラニン（好ましくは、D-TrpまたはD-4-ピリジルアラニン）を示し、
XX4はAsn、2-アミノ-3-ウレイドプロピオン酸、N^{β}-ホルミルジアミノプロピオン酸またはN^{β}-アセチルジアミノプロピオン酸（好ましくは、Asn）を示し、
XX5はSer、ThrまたはVal（好ましくは、SerまたはThr）を示し、
XX6はPhe、Tyr、Trp、Tyr(Me)、Thi、Nal(2)、Cha、４－ピリジルアラニンまたは４－フルオロフェニルアラニン（好ましくは、Pheまたは４－フルオロフェニルアラニン）を示し、
AzaGlyはアザグリシンを示し、
XX8はLeu、NvaまたはVal（好ましくは、Leu）を示し、
XX9はArg、Orn、Arg(Me)またはArg(symMe2)（好ましくは、Arg(Me)）を示し、
XX10はPhe、Trp、２－ナフチルアラニン、２－チエニルアラニン、チロシンまたは４－フルオロフェニルアラニン（好ましくは、PheまたはTrp）を示す）で表わされるメタスチン誘導体またはその塩が好ましく用いられる。また、以下の化合物番号で示す化合物も好適である。

【００６７】

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号550）、
Ac-D-Arg-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号551）、
D-Dap-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号552）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号558）、
3-(4-Hydroxyphenyl)propionyl-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号559）、
Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号562）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH_2（化合物番号571）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Alb-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号579）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Dap(For)-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号585）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Nal(2)-NH_2（化合物番号589）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe(4F)-NH_2（化合物番号592）、
For-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号612）、
Propionyl-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号613）、
Ac-D-Phe-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号618）、
Ac-D-Tyr-D-Phe-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号627）、
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号637）、
Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号638）、
Ac-D-Tyr-D-Pya(2)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号658）、
Ac-D-Tyr-D-Pya(3)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号660）、
Ac-D-Trp-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2（化合物番号663）、
またはこれらの塩など。

【図面の簡単な説明】

【００６８】

【図１】hOT7T175発現CHO細胞を用いた化合物３２２、化合物３０５、化合物３０３、化合物２８６、化合物２３２、化合物１４１の遊走阻害活性評価を示す。横軸のＦＢＳ－はＦＢＳ無添加の場合、ＦＢＳ＋はＦＢＳ添加の場合、３２２は化合物３２２添加の場合、３０５は化合物３０５添加の場合、３０３は化合物３０３添加の場合、２８６は化合物２８６添加の場合、２３２は化合物２３２添加の場合、１４１は化合物１４１添加の場合、（１－５４）はメタスチン（１－５４）添加の場合、（４５－５４）はメタスチン４５－５４添加の場合を示す。縦軸は、ＦＢＳ添加の場合の遊走活性を１００％とした場合の相

対活性を示す。
【図２】ヒト結腸癌由来細胞株SW620担癌マウスを用いた化合物322およびMetastin（1-54）の腫瘍増殖抑制活性評価を示す。値は(平均値)±(標準誤差)を示す。◇はＶｅｈｉｃｌｅ（蒸留水）を、○は化合物３２２（０．１ｍＭ）を、●は化合物３２２（１ｍＭ）を、■はMetastin（Metastin 1-54）を添加した時の結果を示す。横軸は投与後の日数を示す。横軸上のバーは投与期間を示す。縦軸は腫瘍体積（mm^3）を示す。
【図３】ヒト結腸癌由来細胞株SW620担癌マウスを用いた化合物305およびMetastin（1-54）の腫瘍増殖抑制活性評価を示す。値は(平均値)±(標準誤差)を示す。◇はＶｅｈｉｃｌｅ（蒸留水）を、○は化合物３０５（０．１ｍＭ）を、●は化合物３０５（１ｍＭ）を、■はMetastin（Metastin 1-54）を添加した時の結果を示す。横軸は投与後の日数を示す。横軸上のバーは投与期間を示す。縦軸は腫瘍体積（mm^3）を示す。
【図４】メタスチンを無麻酔下のラットに静脈投与した際の血中グルコース濃度の変動を調べた結果を示す。図中、（－○－）は生理食塩水投与群、（－▲－）はメタスチン１７nmol/kg投与群、（－●－）はメタスチン８０ nmol/kg投与群および（－◆－）はメタスチン１７０nmol/kg投与群の血中グルコース濃度を表す。値は平均値±標準誤差（ｍｅａｎ±ＳＥ）（ｎ＝５）を示す。＊は生理食塩水投与群に比べて、Ｐ値が０．０５以下であることを示す。＊＊は生理食塩水投与群に比べて、Ｐ値が０．０１以下であることを示す。
【図５】メタスチンを無麻酔下のラットに静脈投与した際の血中グルカゴン濃度の変動を調べた結果を示す。図中、（－○－）は生理食塩水投与群、（－●－）はメタスチン８０ nmol/kg投与群の血中グルカゴン濃度を表す。値は平均値±標準誤差（ｍｅａｎ±ＳＥ）（ｎ＝６～９）を示す。＊は生理食塩水投与群に比べて、Ｐ値が０．０５以下であることを示す。＊＊は生理食塩水投与群に比べて、Ｐ値が０．０１以下であることを示す。
【図６】メタスチンを無麻酔下のラットに静脈投与した際の血中インスリン濃度の変動を調べた結果を示す。図中、（－○－）は生理食塩水投与群、（－●－）はメタスチン８０ nmol/kg投与群の血中インスリン濃度を表す。値は平均値±標準誤差（ｍｅａｎ±ＳＥ）（ｎ＝６～９）を示す。
【図７】メタスチンを無麻酔下のラットに静脈投与した際の血中コルチコステロン濃度の変動を調べた結果を示す。図中、（－○－）は生理食塩水投与群、（－●－）はメタスチン８０ nmol/kg投与群の血中コルチコステロン濃度を表す。値は平均値±標準誤差（ｍｅａｎ±ＳＥ）（ｎ＝４～５）を示す。
【図８】メタスチンを無麻酔下のラットに静脈投与した際の血中甲状腺ホルモン(T3)濃度の変動を調べた結果を示す。図中、（－○－）は生理食塩水投与群、（－●－）はメタスチン８０ nmol/kg投与群の血中甲状腺ホルモン(T3)濃度を表す。値は平均値±標準誤差（ｍｅａｎ±ＳＥ）（ｎ＝４～５）を示す。
【図９】メタスチンを無麻酔下のラットに静脈投与した際の血中グルコース濃度の変動を調べた結果を示す。図中、（－○－）は生理食塩水投与群、（－●－）はメタスチン８０ nmol/kg投与群の血中グルコース濃度を表す。値は平均値±標準誤差（ｍｅａｎ±ＳＥ）（ｎ＝６～９）を示す。＊は生理食塩水投与群に比べて、Ｐ値が０．０５以下であることを示す。
【図１０】メタスチン誘導体を無麻酔下のラットに静脈投与した際の血中グルコース濃度の変動を調べた結果を示す。図中、（－○－）は生理食塩水投与群、（－●－）はKiSS1-305 ８０nmol/kg投与群、（－▲－）はメタスチン ８０ nmol/kg投与群の血中グルコース濃度を表す。値は平均値±標準誤差（ｍｅａｎ±ＳＥ）（ｎ＝５）を示す。＊は生理食塩水投与群に比べて、Ｐ値が０．０５以下であることを示す。＊＊は生理食塩水投与群に比べて、Ｐ値が０．０１以下であることを示す。
【図１１】メタスチンを無麻酔下のラットに静脈投与した際の血中グルカゴン濃度の変動を調べた結果を示す。図中、（－○－）は生理食塩水投与群、（－●－）はKiSS1-305（化合物３０５） ８０ nmol/kg投与群、（－▲－）はKiSS1-322（化合物３２２） ８０ nmol/kg投与群の血中グルカゴン濃度を表す。値は平均値±標準誤差（ｍｅａｎ±ＳＥ）

（ｎ＝５）を示す。＊は生理食塩水投与群に比べて、Ｐ値が０．０５以下であることを示す。
【図１２】ラットの血漿中に含まれるエストラジオールの濃度を表す図である。図中、縦軸はエストラジオールの濃度を、横軸は薬剤投与群のグループをそれぞれ示す。
【図１３】ラットの血漿中に含まれるプロゲステロンの濃度を表す図である。図中、縦軸はエストラジオールの濃度を、横軸は薬剤投与群のグループをそれぞれ示す。
【図１４】メタスチン投与による未成熟ラット血中FSH濃度の変動を表す図である。
【図１５】メタスチン投与による未成熟ラット血中LH濃度の変動を表す図である。
【図１６】メタスチン投与による未成熟ラット血中プロゲステロン濃度の変動を表す図である。
【図１７】メタスチン投与によるラット血中FSH濃度の変動を表す図である。
【図１８】メタスチン投与によるラット血中LH濃度の変動を表す図である。
【図１９】メタスチン投与によるラット血中テストステロン濃度の変動を表す図である。
【図２０】試験例１３で測定した各投与群におけるラット１個体当たりの排卵数を示す図である。図中◆は、ラット個体ごとの値を示し、■は各群における平均値を示す。
【図２１】試験例１３で測定した各投与群における血中エストラジオール濃度を示す図である。図中▲は、ラット個体ごとの値を示し、■は各群における平均値を示す。
【図２２】試験例１３で測定した各投与群における血中プロゲステロン濃度を示す図である。図中▲は、ラット個体ごとの値を示し、■は各群における平均値を示す。
【発明を実施するための形態】
【００６９】
本発明のメタスチン誘導体（Ｉ）および（II）は、自体公知のペプチドの合成法に従って製造することができる。ペプチドの合成法としては、例えば固相合成法、液相合成法のいずれによっても良い。すなわち、本発明のペプチドを構成し得る部分ペプチドもしくはアミノ酸と残余部分とを所望配列通りに縮合させることを繰り返し、目的のペプチドを製造することができる。所望配列を有する生成物が保護基を有する場合は保護基を脱離することにより目的のペプチドを製造することができる。公知の縮合方法や保護基の脱離法としてはたとえば、以下の（１）～（５）に記載された方法が挙げられる。
（１）M. Bodanszky および M.A. Ondetti、ペプチド シンセシス (Peptide Synthesis), Interscience Publishers, New York (1966年)
（２）SchroederおよびLuebke、ザ ペプチド(The Peptide), Academic Press, New York (1965年)
（３）泉屋信夫他、ペプチド合成の基礎と実験、 丸善(株) （1975年）
（４）矢島治明 および榊原俊平、生化学実験講座 1、 タンパク質の化学IV、 205、(1977年)
（５）矢島治明監修、続医薬品の開発 第14巻 ペプチド合成 広川書店
また、反応後は通常の精製法、たとえば、溶媒抽出・蒸留・カラムクロマトグラフィー・液体クロマトグラフィー・再結晶などを組み合わせて本発明の部分ペプチドを精製単離することができる。上記方法で得られるペプチドが遊離体である場合は公知の方法によって適当な塩に変換することができるし、逆に塩で得られた場合は、公知の方法によって遊離体に変換することができる。
【００７０】
保護されたアミノ酸またはペプチドの縮合に関しては、ペプチド合成に使用できる各種活性化試薬を用いることができるが、特に、トリスフォスフォニウム塩類、テトラメチルウロニウム塩類、カルボジイミド類等がよい。トリスフォスフォニウム塩類としてはベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ピロリジノ）フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェイト(PyBOP)、ブロモトリス（ピロリジノ）フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェイト(PyBroP)、7-アザベンゾトリアゾール-１-イルオキシトリス（ピロリジノ）フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェイト(PyAOP)、テトラメチルウロニウム塩類としては2-(1H-ベンゾトリアゾル-1-イル)-1,1,3,3ヘキサフルオロフォスフェイト(HBT

U)、2-(7-アザベンゾトリアゾル-1-イル)-1,1,3,3ヘキサフルオロフォスフェイト(HATU)、2-(1H-ベンゾトリアゾル-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレイト(TBTU)、2-(5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド)- 1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレイト(TNTU)、O-(N-スクシミジル)- 1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレイト(TSTU)、カルボジイミド類としてはDCC、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(DIPCDI)、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI・HCl)などが挙げられる。これらによる縮合にはラセミ化抑制剤（例えば、HONB,HOBt,HOAt, HOOBtなど）の添加が好ましい。縮合に用いられる溶媒としては、ペプチド縮合反応に使用しうることが知られている溶媒から適宜選択されうる。たとえば無水または含水の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－メチルピロリドンなどの酸アミド類、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、トリフルオロエタノール、フェノールなどのアルコール類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、ピリジンなどの三級アミン類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類あるいはこれらの適宜の混合物などが用いられる。反応温度はペプチド結合形成反応に使用され得ることが知られている範囲から適宜選択され、通常約－２０℃～５０℃の範囲から適宜選択される。活性化されたアミノ酸誘導体は通常１．５から6倍過剰で用いられる。固相合成の場合にはニンヒドリン反応を用いたテストの結果、縮合が不十分な場合には保護基の脱離を行うことなく縮合反応を繰り返すことにより十分な縮合を行うことができる。反応を繰り返しても十分な縮合が得られないときには、無水酢酸またはアセチルイミダゾールなどを用いて未反応アミノ酸をアシル化して、後の反応に影響を及ぼさないようにすることができる。

【００７１】

原料アミノ酸のアミノ基の保護基としては、たとえば、Ｚ、Boc、tert-ペンチルオキシカルボニル、イソボルニルオキシカルボニル、４－メトキシベンジルオキシカルボニル、Cl-Z、Br-Z、アダマンチルオキシカルボニル、トリフルオロアセチル、フタロイル、ホルミル、２－ニトロフェニルスルフェニル、ジフェニルホスフィノチオイル、Fmoc、トリチルなどが挙げられる。カルボキシル基の保護基としては、たとえばRとして上記したC_{1-6}アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{7-14}アラルキル基の他、アリル、２－アダマンチル、４－ニトロベンジル、４－メトキシベンジル、４－クロロベンジル、フェナシル基およびベンジルオキシカルボニルヒドラジド、tert-ブトキシカルボニルヒドラジド、トリチルヒドラジドなどが挙げられる。

セリンおよびスレオニンの水酸基は、たとえばエステル化またはエーテル化によって保護することができる。このエステル化に適する基としては例えばアセチル基などの低級（C_{2-4}）アルカノイル基、ベンゾイル基などのアロイル基など、および有機酸から誘導される基などが挙げられる。また、エーテル化に適する基としては、たとえばベンジル基、テトラヒドロピラニル基、tert-ブチル基、トリチル基（Trt）などである。

チロシンのフェノール性水酸基の保護基としては、たとえばBzl、 2,6-ジクロルベンジル、２－ニトロベンジル、Br-Z、tert-ブチルなどが挙げられる。

ヒスチジンのイミダゾールの保護基としては、Tos、４-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルホニル(Mtr)、DNP、Bom、Bum、Boc、Trt、Fmocなどが挙げられる。

アルギニンのグアニジノ基の保護基としてはTos, Z, 4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルフォニル(Mtr), p-メトキシベンゼンスルフォニル(MBS), 2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルフォニル(Pmc), メシチレン-2-スルフォニル(Mts)、2,2,4,6,7-ペンタメチルジヒドロベンゾフラン-5-スルホニル(Pbf)、Boc、Z、NO_2などが挙げられる。

リジンの側鎖アミノ基の保護基としてはZ, Cl-Z, トリフルオロアセチル、Boc、Fmoc、Trt、Mtr、4,4-ジメチル-2,6-ジオキソサイクロヘキシリデンエイル（Dde）などが挙げられる。

トリプトファンのインドリル保護基としてはフォルミル(For)、Z, Boc、Mts、Mtrなどが挙げられる。

アスパラギン、グルタミンの保護基としてはTrt，キサンチル(Xan)、 4,4'-ジメトキシベンズヒドリル(Mbh)、2,4,6-トリメトキシベンジル(Tmob)などが挙げられる。

原料のカルボキシル基の活性化されたものとしては、たとえば対応する酸無水物、アジド、活性エステル［アルコール（たとえば、ペンタクロロフェノール、2,4,5-トリクロロフェノール、2,4-ジニトロフェノール、シアノメチルアルコール、パラニトロフェノール、HONB、N-ヒドロキシスクシミド、 １－ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）、１－ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール（HOAt）とのエステル）などが挙げられる。原料のアミノ基の活性化されたものとしては、たとえば対応する亜リン酸アミドが挙げられる。

【００７２】

保護基の除去（脱離）方法としては、たとえばPd黒あるいはPd炭素などの触媒の存在下での水素気流中での接触還元や、また、無水フッ化水素、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、臭化トリメシルシラン（TMSBr）、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート、テトラフルオロホウ酸、トリス(トリフルオロ)ホウ素、三臭化ホウ素あるいはこれらの混合液などによる酸処理や、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、ピペラジンなどによる塩基処理、また液体アンモニア中ナトリウムによる還元なども挙げられる。上記酸処理による脱離反応は一般に－２０℃～４０℃の温度で行われるが、酸処理においてはアニソール、フェノール、チオアニソール、メタクレゾール、パラクレゾールのようなカチオン捕捉剤や、ジメチルスルフィド、1,4-ブタンジチオール、1,2-エタンジチオール等の添加が有効である。また、ヒスチジンのイミダゾール保護基として用いられる2,4-ジニトロフェニル基はチオフェノール処理により除去され、トリプトファンのインドール保護基として用いられるホルミル基は上記の1,2-エタンジチオール、1,4-ブタンジチオールなどの存在下の酸処理による脱保護以外に、希水酸化ナトリウム、希アンモニアなどによるアルカリ処理によっても除去される。

原料の反応に関与すべきでない官能基の保護および保護基、ならびにその保護基の脱離、反応に関与する官能基の活性化などは公知の保護基あるいは公知の手段から適宜選択しうる。

【００７３】

ペプチドのアミド体を得る方法としては、アミド体合成用樹脂を用いて固相合成するかまたはカルボキシル末端アミノ酸のα－カルボキシル基をアミド化した後、アミノ基側にペプチド鎖を所望の鎖長まで延ばした後、該ペプチド鎖のＮ末端のα－アミノ基の保護基のみを除いたペプチドとＣ末端のカルボキシル基の保護基のみを除いたペプチド（またはアミノ酸）とを製造し、この両ペプチドを上記したような混合溶媒中で縮合させる。縮合反応の詳細については上記と同様である。縮合により得られた保護ペプチドを精製した後、上記方法によりすべての保護基を除去し、所望の粗ポリペプチドを得ることができる。この粗ペプチドは既知の各種精製手段を駆使して精製し、主要画分を凍結乾燥することで所望のペプチドのアミド体を得ることができる。

【００７４】

本発明のメタスチン誘導体（Ｉ）および（II）が、コンフィギュレーショナル アイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、本発明の化合物がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりＳ体及びＲ体に分離することができる。

本発明のメタスチン誘導体（Ｉ）および（II）に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合及びそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

また、本発明のメタスチン誘導体（Ｉ）および（II）は、水和物または非水和物であってもよい。

本発明のメタスチン誘導体（Ｉ）および（II）は同位元素（例、^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{35}Ｓ）等で標識されていてもよい。

【００７５】
本明細書におけるペプチドはペプチド標記の慣例に従って左端がＮ末端（アミノ末端）、右端がＣ末端（カルボキシル末端）である。ペプチドのＣ末端は、アミド（－ＣＯＮＨ$_2$）、カルボキシル基（－ＣＯＯＨ）、カルボキシレート（－ＣＯＯ$^-$）、アルキルアミド（－ＣＯＮＨＲ）またはエステル（－ＣＯＯＲ）であってもよいが、特にアミド（－ＣＯＮＨ$_2$）が好ましい。エステルまたはアルキルアミドのＲとしては、例えばメチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピルもしくはｎ－ブチルなどのＣ$_{1-6}$アルキル基、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのＣ$_{3-8}$シクロアルキル基、フェニル、α－ナフチルなどのＣ$_{6-12}$アリール基、ベンジル、フェネチル、ベンズヒドリルなどのフェニル－Ｃ$_{1-2}$アルキル、もしくはα－ナフチルメチルなどのα－ナフチル－Ｃ$_{1-2}$アルキルなどのＣ$_{7-14}$アラルキル基のほか、経口用エステルとして汎用されるピバロイルオキシメチル基などがあげられる。

【００７６】
本発明のメタスチン誘導体（Ｉ）の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、２，６－ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、Ｎ，Ｎ'－ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等が、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸を伴う無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が好ましい。

【００７７】
本発明のメタスチン誘導体（III）またはその塩（以下、本発明のメタスチン誘導体（III）と略記することがある）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により本発明のメタスチン誘導体（III）に変換するメタスチン誘導体、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして本発明のメタスチン誘導体に変化するメタスチン誘導体、胃酸等により加水分解等を起こして本発明のメタスチン誘導体（III）に変化するメタスチン誘導体をいう。

本発明のメタスチン誘導体（Ｉ）またはその塩（以下、本発明のメタスチン誘導体（Ｉ）と略記することがある）のプロドラッグならびに本発明のメタスチン誘導体（II）またはその塩（以下、本発明のメタスチン誘導体（II）と略記することがある）のプロドラッグは、本発明のメタスチン誘導体（III）のプロドラッグと同様なものを用いることが出来る。

本発明のメタスチン誘導体（III）のプロドラッグとしては、本発明のメタスチン誘導体（III）のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化されたメタスチン誘導体（例えば、本発明のメタスチン誘導体（III）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペ

ンチルアミノカルボニル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert－ブチル化されたメタスチン誘導体等）；本発明のメタスチン誘導体（Ｉ）の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化されたメタスチン誘導体（例えば、本発明のメタスチン誘導体（III）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化されたメタスチン誘導体等）；本発明のメタスチン誘導体（III）のカルボキシ基がエステル化、アミド化されたメタスチン誘導体（例えば、本発明のメタスチン誘導体（III）のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化されたメタスチン誘導体等）；等が挙げられる。これらのメタスチン誘導体は自体公知の方法によって本発明のメタスチン誘導体（Ｉ）から製造することができる。

また、本発明のメタスチン誘導体（III）のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような生理的条件で本発明のメタスチン誘導体（III）に変化するものであってもよい。

【００７８】

本発明のメタスチン誘導体（Ｉ）、（II）あるいは（III）またはその塩のプロドラッグ（以下、本発明の化合物と略記する場合がある）は癌転移抑制活性または癌増殖抑制活性を有するため、癌転移抑制剤または癌増殖抑制剤として、あらゆる癌（例えば、肺癌、胃癌、肝癌、膵癌、大腸癌、直腸癌、結腸癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮頚癌、乳癌等）の予防・治療剤などの医薬として有用である。

さらに、本発明の化合物は膵臓機能調節作用を有するため、膵臓機能調節剤として、種々の膵臓疾患（例えば、急性または慢性膵炎、膵癌等）の治療・予防剤として有用である。

また、本発明の化合物は胎盤機能調節作用を有するため、胎盤機能調節剤として、例えば、絨毛癌、胞状奇胎、侵入奇胎、流産、胎児の発育不全、糖代謝異常、脂質代謝異常または分娩誘発の予防または治療剤などの医薬として有用である。

さらに、本発明の化合物は血糖上昇作用、膵グルカゴン分泌促進作用、尿生成促進作用を有しているので、血糖上昇剤、膵グルカゴン分泌促進剤、尿生成促進剤として、例えば、肥満、高脂血症、２型糖尿病、低血糖症、高血圧、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症、浮腫、排尿困難症、インスリン抵抗性、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、動脈硬化、血栓性疾患または脂肪毒性の予防または治療剤などの医薬として有用である。

さらに、本発明の化合物は、性腺刺激ホルモン（例、FSH、LHなど）分泌促進作用、性ホルモン〔例、アンドロゲン（例、テストステロン、アンドロステンジオンなど）、エストロゲン（例、エストラジオール、エストロンなど）、プロゲステロンなど〕分泌促進作用、性腺機能改善作用、排卵誘発または促進作用、性成熟作用などを有しているので、例えば、性腺機能改善剤、排卵誘発または促進剤、性腺刺激ホルモン分泌促進剤または性ホルモン分泌促進剤、ホルモン依存性癌〔例、前立腺癌、乳癌など〕、不妊症〔例、月経不順、月経困難症、無月経症、体重減少性無月経症、続発性無月経症、無排卵症、卵巣機能低下症、性腺機能低下症、精子形成障害、性機能低下症（例、インポテンスなど）、性器萎縮症、精巣萎縮症、精巣機能障害、無精子症、低アンドロゲン血症など〕、子宮内膜症、思春期早発症、子宮筋腫などの予防・治療剤として使用することができる。

さらに、本発明のメタスチン誘導体（Ｉ）あるいは（II）またはその塩のプロドラッグは、アルツハイマー病、軽度認知障害などの予防・治療剤などとして有用である。

さらに、本発明の化合物は、天然型メタスチン、例えばメタスチン５４（１－５４）やメタスチン１０（４５－５４）に比べて、優れた血中安定性を有している。

本発明のメタスチン誘導体（III）〔メタスチン誘導体（II）およびメタスチン誘導体（Ｉ）を含む〕またはその塩あるいはそのプロドラッグやメタスチン自体またはメタスチンをコードするＤＮＡなどは、性腺刺激ホルモン（例、FSH、LHなど）分泌抑制剤または性ホルモン〔例、アンドロゲン（例、テストステロン、アンドロステンジオンなど）、エストロゲン（例、エストラジオール、エストロンなど）、プロゲステロンなど〕分泌抑制剤；などとして有用である。特に、性腺刺激ホルモンまたは性ホルモンのダウン・レギュレーション（ここで、性腺刺激ホルモンまたは性ホルモンのダウン・レギュレーションとは、例えば、LHRHのパルス消失あるいはLHRHの枯渇などであってもよい）あるいは配列番号：９で示されるアミノ酸配列からなるヒトＯＴ７Ｔ１７５（メタスチン受容体）蛋白質のダウン・レギュレーションを介して、性腺刺激ホルモンおよび／または性ホルモンの分泌を抑制するのに有用であり、とりわけ、ホルモン依存性癌（例、前立腺癌、乳癌など；なかでも、ホルモン感受性前立腺癌、ホルモン感受性前立腺癌など）の予防・治療剤、子宮内膜症の予防・治療剤；卵胞成熟阻害剤；性周期停止剤；子宮筋腫治療剤；思春期早発症治療剤；避妊薬として有用である。

本発明のメタスチン誘導体（III）〔メタスチン誘導体（II）およびメタスチン誘導体（Ｉ）を含む〕またはその塩あるいはそのプロドラッグやメタスチン自体またはメタスチンをコードするＤＮＡなどが、通常のアゴニスト活性を有する場合には、薬効を発揮させたい部位または組織において、必要量以上存在させる目的で、性腺刺激ホルモンまたは性ホルモンの分泌が抑制されるのに十分な有効量を投与する（即ち、癌転移抑制活性、癌増殖抑制活性等；あるいは性腺刺激ホルモン分泌促進剤、性ホルモン分泌促進作用等；を発揮する通常の有効量を越える過剰量を投与する）ことにより、性腺刺激ホルモン分泌抑制作用または性ホルモン分泌抑制作用が発揮される。その具体的な手段としては、通常の有効量を持続投与または連続投与（単回投与で薬効成分を徐放させる投与方法も含む）すること；などが挙げられる。また、本発明のメタスチン誘導体（III）〔メタスチン誘導体（II）およびメタスチン誘導体（Ｉ）を含む〕またはその塩あるいはそのプロドラッグなどが、必要量以上に十分なアゴニスト活性（スーパーアゴニスト活性）を有する場合には、薬効を発揮させたい部位または組織において、必要量以上の活性を持続させることが可能となり、通常の有効量の投与であっても、性腺刺激ホルモンまたは性ホルモンの分泌が抑制されるのに十分であり、性腺刺激ホルモン分泌抑制作用または性ホルモン分泌抑制作用が発揮される。

すなわち、本発明のメタスチン誘導体（III）〔メタスチン誘導体（II）およびメタスチン誘導体（Ｉ）を含む〕またはその塩あるいはそのプロドラッグやメタスチン自体またはメタスチンをコードするＤＮＡなどを、性腺刺激ホルモンまたは性ホルモンの分泌が抑制されるのに十分な有効量を投与することにより、薬効を発揮させたい部位または組織において、必要量以上存在させるまたは必要量以上の活性を持続させることが可能となり、性腺刺激ホルモン分泌抑制作用または性ホルモン分泌抑制作用を発揮させることが可能となる。

【００７９】

本発明の化合物を含有してなる医薬は、毒性が低く、医薬製剤の製造法で一般的に用いられている自体公知の手段に従って、本発明の化合物をそのままあるいは薬理学的に許容される担体と混合して、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等の医薬製剤として、経口的または非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。

本発明の化合物の本発明製剤中の含有量は、製剤全体の約０．０１ないし約１００重量％である。

本発明の化合物の投与量は、投与対象、対象臓器、症状、投与方法などにより差異はあるが、経口投与の場合、一般的に、癌患者（体重６０ｋｇとして）に対して、一日につき約０．１～１００ｍｇ、好ましくは約１．０～５０ｍｇ、より好ましくは約１．０～２０ｍｇである。非経口的に投与する場合は、その１回投与量は投与対象、対象臓器、症状、

投与方法などによっても異なるが、例えば、注射剤の形では通常、癌患者（体重６０ｋｇとして）に対して、一日につき約０．０１～３０ｍｇ程度、好ましくは約０．１～２０ｍｇ程度、より好ましくは約０．１～１０ｍｇ程度を投与するのが好都合である。他の動物の場合も、体重６０ｋｇ当たりに換算した量を投与することができる。

【００８０】

本発明の医薬の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、Ｄ－マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、Ｄ－マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、Ｌ－ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、Ｄ－マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、Ｄ－ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、Ｄ－マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラヒドロキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、α－トコフェロール等が挙げられる。

【００８１】

さらに、本発明の化合物は、本発明の化合物以外の薬物と併用して使用することができる。

本発明の化合物と併用し得る薬物（以下、併用薬物と略記する場合がある）としては、例えば、癌治療のための化学療法剤、ホルモン療法剤、免疫療法剤等の薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。

該「化学療法剤」としては、例えばアルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物由来抗癌剤などが挙げられる。

「アルキル化剤」としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェン

マスタード－Ｎ－オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ピポブロマン、エトグルシド、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスピジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、カルボコン、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシンなどが挙げられる。

「代謝拮抗剤」としては、例えば、メルカプトプリン、６－メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、エノシタビン、シタラビン、シタラビンオクフォスファート、塩酸アンシタビン、５－ＦＵ系薬剤（例、フルオロウラシル、テガフール、ＵＦＴ、ドキシフルリジン、カルモフール、ガロシタビン、エミテフールなど）、アミノプテリン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、ブトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリビン、エミテフール、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムスチンなどが挙げられる。

「抗癌性抗生物質」としては、例えば、アクチノマイシンＤ、アクチノマイシンＣ、マイトマイシンＣ、クロモマイシンＡ３、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクラルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸エピルビシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシンなどが挙げられる。

「植物由来抗癌剤」としては、例えば、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、テニポシド、パクリタキセル、ドセタクセル、ビノレルビンなどが挙げられる。

該「ホルモン療法剤」としては、例えば、ホスフェストロール、ジエチルスチルベストロール、クロロトリアニセリン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、アリルエストレノール、ゲストリノン、メパルトリシン、ラロキシフェン、オルメロキフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン（例、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェンなど）、ピル製剤、メピチオスタン、テストロラクトン、アミノグルテチイミド、ＬＨ－ＲＨアゴニスト（例、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リュープロレリンなど）、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、アロマターゼ阻害薬（例、塩酸ファドロゾール、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタンなど）、抗アンドロゲン（例、フルタミド、ビカルタミド、ニルタミドなど）、５α-レダクターゼ阻害薬（例、フィナステリド、エプリステリドなど）、副腎皮質ホルモン系薬剤（例、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロンなど）、アンドロゲン合成阻害薬（例、アビラテロンなど）、レチノイドおよびレチノイドの代謝を遅らせる薬剤（例、リアロゾールなど）などが挙げられ、なかでもＬＨ－ＲＨアゴニスト（例、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リュープロレリンなど）が好ましい。

該「免疫療法剤（ＢＲＭ）」としては、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、リンホトキシン、ＢＣＧワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドＫ、プロコダゾールなどが挙げられる。

【００８２】

本発明の化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

（１）本発明の化合物または併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、

（２）患者の症状（軽症、重症など）に応じて、本発明の化合物と併用する薬物を選択することができる、
（３）本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療期間を長く設定することができる、
（４）本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、
（５）本発明の化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、などの優れた効果を得ることができる。

また、本発明の化合物は、投薬直後からテストステロン値を去勢レベルにまで低下できるので、ＬＨ－ＲＨアゴニスト（例、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リュープロレリンなど；好ましくは、リュープロレリン）などの併用薬物と本発明の化合物とを組み合わせて用いた場合、本発明の化合物の投薬直後からテストステロン値を去勢レベルにまで低下することができる。

また、ＬＨ－ＲＨアゴニスト（例、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リュープロレリンなど；好ましくは、リュープロレリン）などの併用薬物と本発明の化合物とを組み合わせることにより、ホルモン依存性の時期をより長期間にわたって維持できるので、より有利に用いることができる。

以下、本発明の化合物（Ｉ）と併用薬物を併用して使用することを「本発明の併用剤」と称する。

本発明の併用剤の使用に際しては、本発明の化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明の化合物またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

本発明の併用剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬物とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、（１）本発明の化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（２）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種２種の製剤の投与の製剤の同一投与経路での同時投与、（３）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（４）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（５）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物；併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

【００８３】

本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明の化合物または（および）上記併用薬物を自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等として、経口的または非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下または臓器内投与あるいは直接病巣に投与することができる。

本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等があげられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

【００８４】

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、Ｄ－マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク

、コロイドシリカ等が挙げられる。
結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、Ｄ－マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。
崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、Ｌ－ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。
溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。
溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、Ｄ－マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。
懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。
等張化剤としては、例えばブドウ糖、 Ｄ－ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、Ｄ－マンニトール等が挙げられる。
緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。
無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。
防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。
抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、α－トコフェロール等が挙げられる。

【００８５】

本発明の併用剤における本発明の化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。
例えば、本発明の併用剤における本発明の化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約０．０１～１００重量％、好ましくは約０．１～５０重量％、さらに好ましくは約０．５～２０重量％程度である。
本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約０．０１～１００重量％、好ましくは約０．１～５０重量％、さらに好ましくは約０．５～２０重量％程度である。
本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約１～９９．９９重量％、好ましくは約１０～９０重量％程度である。
また、本発明の化合物および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

【００８６】

これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。
例えば、本発明の化合物または併用薬物は、分散剤（例、ツイーン（Tween）８０（アトラスパウダー社製、米国）、HCO 60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリンなど）、安定化剤（例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート８０、マクロゴール等）、可溶剤（例、グリセリン、

エタノール等）、緩衝剤（例、リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、ｐＨ調節剤（例、塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール等）、溶解剤（例、濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（例、プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などと共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどの溶解補助剤に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形し、注射剤とすることができる。

【００８７】

経口投与用製剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬物を例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニールピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール　６０００など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン　８０、プルロニック　Ｆ６８、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット（ローム社製、ドイツ，メタアクリル酸・アクリル酸共重合）および色素（例、ベンガラ，二酸化チタン等）などが用いられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。

例えば、坐剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬物を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができる。上記組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプゾル類（ダイナマイトノーベル社製，ドイツ）など〕、中級脂肪酸〔例、ミグリオール類（ダイナマイトノーベル社製，ドイツ）など〕、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

上記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤などが挙げられる。

徐放型マイクロカプセルとするには、自体公知の方法を採用できるが、例えば、下記〔２〕に示す徐放性製剤に成型して投与するのが好ましい。

本発明の化合物は、固形製剤（例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤）などの経口投与用製剤に成型するか、坐剤などの直腸投与用製剤に成型するのが好ましい。特に経口投与用製剤が好ましい。

併用薬物は、薬物の種類に応じて上記した剤形とすることができる。

【００８８】

以下に、〔１〕本発明の化合物または併用薬物の注射剤およびその調製、〔２〕本発明の化合物または併用薬物の徐放性製剤または速放性製剤およびその調製、〔３〕本発明の化合物または併用薬物の舌下錠、バッカルまたは口腔内速崩壊剤およびその調製について具体的に示す。

〔１〕注射剤およびその調製

本発明の化合物または併用薬物を水に溶解してなる注射剤が好ましい。該注射剤には安息香酸塩または／およびサリチル酸塩を含有させてもよい。

該注射剤は、本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩または／およびサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られる。

上記安息香酸、サリチル酸の塩としては、例えばナトリウム，カリウムなどのアルカリ

金属塩、カルシウム，マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、その他トロメタモールなどの有機酸塩などが挙げられる。

注射剤中の本発明の化合物または併用薬物の濃度は０．５～５０ｗ／ｖ％、好ましくは３～２０ｗ／ｖ％程度である。また安息香酸塩または／およびサリチル酸塩の濃度は０．５～５０ｗ／ｖ％、好ましくは３～２０ｗ／ｖ％である。

【００８９】

また、本剤には一般に注射剤に使用される添加剤、例えば安定化剤（アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート８０、マクロゴール等）、可溶剤（グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム等）、分散剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン）、ｐＨ調節剤（塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸等）、溶解剤（濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などを適宜配合することができる。これらの添加剤は一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。

注射剤はｐＨ調節剤の添加により２～１２好ましくは２．５～８．０に調整するのがよい。

注射剤は本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩または／およびサリチル酸塩の双方を、また必要により上記添加剤を水に溶解することにより得られる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法と同様に適宜行うことができる。

注射用水溶液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様にたとえば濾過滅菌，高圧加熱滅菌などを行うことにより注射剤として供することができる。

注射用水溶液は、例えば１００℃～１２１℃の条件で５分～３０分高圧加熱滅菌するのがよい。

さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液の抗菌性を付与した製剤としてもよい。

【００９０】

〔２〕徐放性製剤または速放性製剤およびその調製

本発明の化合物または併用薬物を含んでなる核を所望により水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどの被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。例えば、１日１回投与型の経口投与用徐放性製剤が好ましい。

被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えばエチルセルロース、ブチルセルロースなどのセルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロースプロピオネートなどのセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリビニルブチレートなどのポリビニルエステル類、アクリル酸／メタクリル酸共重合体、メチルメタクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート／シンナモエチルメタクリレート／アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリメタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ（メタクリル酸アンヒドリド）、グリシジルメタクリレート共重合体、とりわけオイドラギットＲＳ－１００，ＲＬ－１００，ＲＳ－３０Ｄ，ＲＬ－３０Ｄ，ＲＬ－ＰＯ，ＲＳ－ＰＯ（アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体）、オイドラギットＮＥ－３０Ｄ（メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体）などのオイドラギット類（ローム・ファーマ社）などのアクリル酸系ポリマー、硬化ヒマシ油（例、ラブリーワックス（フロイント産業）など）などの硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエステル、パラフィンなどのワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。

膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸などの中性領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。

このような酸性の解離基を有しpH依存性の膨潤を示すポリマーとしては、例えばカーボマー（Carbomer）９３４Ｐ、９４０、９４１、９７４Ｐ、９８０、１３４２等、ポリカーボフィル（polycarbophil）、カルシウムポリカボーフィル（carcium polycarbophil）（前記はいずれもＢＦグツドリッチ社製）、ハイビスワコー１０３、１０４、１０５、３０４（いずれも和光純薬（株）製）などの架橋型ポリアクリル酸重合体が挙げられる。

【００９１】

徐放性製剤に用いられる被膜剤は親水性物質をさらに含んでいてもよい。

該親水性物質としては、例えばプルラン、デキストリン、アルギン酸アルカリ金属塩などの硫酸基を有していてもよい多糖類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのヒドロキシアルキル基またはカルボキシアルキル基を有する多糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は約３０～約９０％（w/w）、好ましくは約３５～約８０％（w/w）、さらに好ましくは約４０～７５％（w/w）、膨潤性ポリマーの含有率は約３～約３０％（w/w）、好ましくは約３～約１５％(w/w)である。被膜剤は親水性物質をさらに含んでいてもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は約５０％(w/w)以下、好ましくは約５～約４０％（w/w）、さらに好ましくは約５～約３５％（w/w）である。ここで上記％（w/w）は被膜剤液から溶媒（例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等）を除いた被膜剤組成物に対する重量％を示す。

【００９２】

徐放性製剤は、以下に例示するように薬物を含む核を調製し、次いで得られた核を、水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどを加熱溶解あるいは溶媒に溶解または分散させた被膜剤液で被覆することにより製造される。

Ｉ．薬剤を含む核の調製

被膜剤で被覆される薬物を含む核（以下、単に核と称することがある）の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒などの粒子状に形成される。

核が顆粒または細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約１５０～２,０００μｍ、さらに好ましくは約５００～約１,４００μｍである。

核の調製は通常の製造方法で実施することができる。例えば、薬物に適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定化剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより調製する。

核の薬物含量は、約０.５～約９５％（w/w）、好ましくは約５.０～約８０％（w/w）、さらに好ましくは約３０～約７０％（w/w）である。

核に含まれる賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコースなどの糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、コーンスターチなどが用いられる。中でも、結晶セルロース、コーンスターチが好ましい。

結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、プルロニックＦ６８、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉などが用いられる。崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム(ECG505)、クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol)、架橋型ポリビニルピロリドン（クロスポビドン）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）などが用いられる。中でも、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。滑沢剤、凝集防止剤としては例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよびその無機塩、また潤滑剤としてポリエチレングリコールなどが用いられる。安定化剤としては酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸が用いられる。

【００９３】

核は上記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール（例、メタノール、エタノールなど）等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスプレーしながら、薬物あるいはこれと賦形剤、滑沢剤などとの混合物を少量づつ添加して行なう転動

造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法や溶融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約１００μｍ～約１,５００μｍであるものが好ましい。

核に含まれる薬物と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆してもよい。防護剤としては、例えば前記親水性物質や、水不溶性物質等が用いられる。防護剤は、好ましくはポリエチレングリコールやヒドロキシアルキル基またはカルボキシアルキル基を有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが用いられる。該防護剤には安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルクなどの滑沢剤を含んでいてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対して約１～約１５％（w/w）、好ましくは約１～約１０％（w/w）、さらに好ましくは約２～約８％（w/w）である。

防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護剤を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで被覆することができる。

【００９４】

II．核の被膜剤による被覆

前記Ｉで得られた核を、前記水不溶性物質及び pH依存性の膨潤性ポリマー、および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解または分散させた被膜剤液により被覆することにより徐放性製剤が製造される。

核の被膜剤液による被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法などが挙げられる。

被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマーまたは親水性物質の組成比は、被膜中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。

被膜剤の被覆量は、核（防護剤の被覆量を含まない）に対して約１～約９０％（w/w）、好ましくは約５～約５０％（w/w）、さらに好ましくは約５～３５％（w/w）である。

被膜剤液の溶媒としては水または有機溶媒を単独であるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比（水／有機溶媒：重量比）は、１～１００％の範囲で変化させることができ、好ましくは１～約３０％である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール等の低級アルコール、アセトンなどの低級アルカノン、アセトニトリル、クロロホルム、メチレンクロライドなどが用いられる。このうち低級アルコールが好ましく、エチルアルコール、イソプロピルアルコールが特に好ましい。水及び水と有機溶媒との混液が被膜剤の溶媒として好ましく用いられる。この時、必要であれば被膜剤液中に被膜剤液安定化のために酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸を加えてもよい。

噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被膜剤液を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などを滑沢剤として、グリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどを可塑剤として添加してもよい。

被膜剤による被膜後、必要に応じてタルクなどの帯電防止剤を混合してもよい。

【００９５】

速放性製剤は、液状（溶液、懸濁液、乳化物など）であっても固形状（粒子状、丸剤、錠剤など）であってもよい。経口投与剤、注射剤など非経口投与剤が用いられるが、経口投与剤が好ましい。

速放性製剤は、通常、活性成分である薬物に加えて、製剤分野で慣用される担体、添加剤や賦形剤（以下、賦形剤と略称することがある）を含んでいてもよい。用いられる製剤賦形剤は、製剤賦形剤として常用される賦形剤であれば特に限定されない。例えば経口固

形製剤用の賦形剤としては、乳糖、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース（旭化成（株）製、アビセルＰＨ１０１など）、粉糖、グラニュウ糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、Ｌ－システインなどが挙げられ、好ましくはコーンスターチおよびマンニトールなどが挙げられる。これらの賦形剤は一種または二種以上を組み合わせて使用できる。賦形剤の含有量は速放性製剤全量に対して、例えば約４．５～約９９．４ｗ/ｗ％、好ましくは約２０～約９８．５ｗ/ｗ％、さらに好ましくは約３０～約９７ｗ/ｗ％である。

速放性製剤における薬物の含量は、速放性製剤全量に対して、約０．５～約９５％、好ましくは約１～約６０％の範囲から適宜選択することができる。

速放性製剤が経口固型製剤の場合、通常上記成分に加えて、崩壊剤を含有する。このような崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品製、ＥＣＧ－５０５）、クロスカルメロースナトリウム（例えば、旭化成（株）製、アクジゾル）、クロスポビドン（例えば、ＢＡＳＦ社製、コリドンＣＬ）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学（株））、カルボキシメチルスターチ（松谷化学（株）、カルボキシメチルスターチナトリウム（木村産業製、エキスプロタブ）、部分α化デンプン（旭化成（株）製、ＰＣＳ）などが用いられ、例えば水と接触して吸水、膨潤、あるいは核を構成している有効成分と賦形剤との間にチャネルを作るなどにより顆粒を崩壊させるものを用いることができる。これらの崩壊剤は、一種または二種以上を組み合わせて使用できる。崩壊剤の配合量は、用いる薬物の種類や配合量、放出性の製剤設計などにより適宜選択されるが、速放性製剤全量に対して、例えば約０．０５～約３０ｗ/ｗ％、好ましくは約０．５～約１５ｗ/ｗ％である。

【００９６】

速放性製剤が経口固型製剤である場合、経口固型製剤の場合には上記の組成に加えて、所望により固型製剤において慣用の添加剤をさらに含んでいてもよい。このような添加剤としては、例えば結合剤（例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリンなど）、滑沢剤（例えば、ポリエチレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸（例えば、アエロジル（日本アエロジル））、界面活性剤（例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤など）、着色剤（例えば、タール系色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン、リボフラビン類）、必要ならば、矯味剤（例えば、甘味剤、香料など）、吸着剤、防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤などが用いられる。また、安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸などの有機酸を加えてもよい。

上記結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコールおよびポリビニルピロリドンなどが好ましく用いられる。

速放性製剤は、通常の製剤の製造技術に基づき、前記各成分を混合し、必要により、さらに練合し、成型することにより調製することができる。上記混合は、一般に用いられる方法、例えば、混合、練合などにより行われる。具体的には、例えば速放性製剤を粒子状に形成する場合、前記徐放性製剤の核の調製法と同様の手法により、バーチカルグラニュレーター、万能練合機（畑鉄工所製）、流動層造粒機ＦＤ－５Ｓ（パウレック社製）等を用いて混合しその後、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより造粒することにより調製することができる。

このようにして得られた速放性製剤と徐放性製剤とは、そのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に常法により別々に製剤化後、同時あるいは任意の投与間隔を挟んで組み合わせて投与する製剤としてもよく、また両者をそのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に一つの経口投与製剤（例、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル等）に製剤化してもよい。両製剤を顆粒あるいは細粒に製して、同一のカプセル等に充填して経口投与用製剤としてもよい。

【００９７】
〔３〕舌下錠、バッカルまたは口腔内速崩壊剤およびその調製
舌下錠、バッカル製剤、口腔内速崩壊剤は錠剤などの固形製剤であってもよいし、口腔粘膜貼付錠（フィルム）であってもよい。
舌下錠、バッカルまたは口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と賦形剤とを含有する製剤が好ましい。また、滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤などの補助剤を含有していてもよい。また、吸収を容易にし、生体内利用率を高めるためにβ－シクロデキストリンまたはβ－シクロデキストリン誘導体（例、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンなど）などを含有していてもよい。
上記賦形剤としては、乳糖、白糖、Ｄ－マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられ、特に、ステアリン酸マグネシウムやコロイドシリカが好ましい。等張化剤としては塩化ナトリウム、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、サッカロース、グリセリン、尿素などが挙げられ、特にマンニトールが好ましい。親水性担体としては結晶セルロース、エチルセルロース、架橋性ポリビニルピロリドン、軽質無水珪酸、珪酸、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウムなどの膨潤性親水性担体が挙げられ、特に結晶セルロース（例、微結晶セルロースなど）が好ましい。水分散性ポリマーとしてはガム（例、トラガカントガム、アカシアガム、グアーガム）、アルギン酸塩（例、アルギン酸ナトリウム）、セルロース誘導体（例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、ゼラチン、水溶性デンプン、ポリアクリル酸（例、カーボマー）、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリカーボフィル、アスコルビン酸パルミチン酸塩などが挙げられ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールなどが好ましい。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。安定化剤としては、システイン、チオソルビトール、酒石酸、クエン酸、炭酸ナトリウム、アスコルビン酸、グリシン、亜硫酸ナトリウムなどが挙げられ、特に、クエン酸やアスコルビン酸が好ましい。
【００９８】
舌下錠、バッカルまたは口腔内速崩壊剤は、本発明の化合物または併用薬物と賦形剤とを自体公知の方法により混合することにより製造することができる。さらに、所望により上記した滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤、着色剤、甘味剤、防腐剤などの補助剤を混合してもよい。上記成分を同時に若しくは時間差をおいて混合した後、加圧打錠成形することにより舌下錠、バッカル錠または口腔内速崩壊錠が得られる。適度な硬度を得るため、打錠成形の過程の前後において必要に応じ水やアルコールなどの溶媒を用いて加湿・湿潤させ、成形後、乾燥させて製造してもよい。
粘膜貼付錠（フィルム）に成型する場合は、本発明の化合物または併用薬物および上記した水分散性ポリマー（好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、賦形剤などを水などの溶媒に溶解させ、得られる溶液を流延させて(cast)フィルムとする。さらに、可塑剤、安定剤、酸化防止剤、保存剤、着色剤、緩衝剤、甘味剤などの添加物を加えてもよい。フィルムに適度の弾性を与えるためポリエチレングリコールやプロピレングリコールなどのグリコール類を含有させたり、口腔の粘膜ライニングへのフィルムの接着を高めるため生物接着性ポリマー（例、ポリカルボフィル、カルボポール）を含有させてもよい。流延は、非接着性表面に溶液を注ぎ、ドクターブレードなどの塗布用具で均一な厚さ（好ましくは１０～１０００ミクロン程度）にそれを広げ、次いで溶液を乾燥してフィルムを形成することにより達成される。このように形成されたフィルムは室温若しくは加温下乾燥させ、所望の表面積に切断すればよい。
【００９９】
好ましい口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と、本発明の化合物

または併用薬物とは不活性である水溶性若しくは水拡散性キャリヤーとの網状体からなる固体状の急速拡散投与剤が挙げられる。該網状体は、本発明の化合物または併用薬物を適当な溶媒に溶解した溶液とから構成されている固体状の該組成物から溶媒を昇華することによって得られる。

該口腔内速崩壊剤の組成物中には、本発明の化合物または併用薬物に加えて、マトリックス形成剤と二次成分とを含んでいるのが好ましい。

該マトリックス形成剤としてはゼラチン類、デキストリン類ならびに大豆、小麦ならびにオオバコ(psyllium)種子タンパクなどの動物性タンパク類若しくは植物性タンパク類；アラビアゴム、ガーガム、寒天ならびにキサンタンなどのゴム質物質；多糖類；アルギン酸類；カルボキシメチルセルロース類；カラゲナン類；デキストラン類；ペクチン類；ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマー類；ゼラチン－アラビアゴムコンプレックスなどから誘導される物質が含まれる。さらに、マンニトール、デキストロース、ラクトース、ガラクトースならびにトレハロースなどの糖類；シクロデキストリンなどの環状糖類；リン酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにケイ酸アルミニウムなどの無機塩類；グリシン、Ｌ－アラニン、Ｌ－アスパラギン酸、Ｌ－グルタミン酸、Ｌ－ヒドロシキプロリン、Ｌ－イソロイシン、Ｌ－ロイシンならびにＬ－フェニルアラニンなどの炭素原子数が２から１２までのアミノ酸などが含まれる。

マトリックス形成剤は、その１種若しくはそれ以上を、固形化の前に、溶液または懸濁液中に導入することができる。かかるマトリックス形成剤は、界面活性剤に加えて存在していてもよく、また界面活性剤が排除されて存在していてもよい。マトリックス形成剤はそのマトリックスを形成することに加えて、本発明の化合物または併用薬物の拡散状態をその溶液または懸濁液中に維持する助けをすることができる。

【０１００】

保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、ｐＨ調整剤、香味料、甘味料若しくは食味マスキング剤などの二次成分を組成物中に含有していてよい。適当な着色剤としては、赤色、黒色ならびに黄色酸化鉄類およびエリス・アンド・エベラールド社のＦＤ＆Ｃブルー２号ならびにＦＤ＆Ｃレッド４０号などのＦＤ＆Ｃ染料が挙げられる。適当な香味料には、ミント、ラスベリー、甘草、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、チェリーならびにグレープフレーバーおよびその組合せたものが含まれる。適当なｐＨ調整剤は、クエン酸、酒石酸、リン酸、塩酸およびマレイン酸が含まれる。適当な甘味料としてはアスパルテーム、アセスルフェームＫならびにタウマチンなどが含まれる。適当な食味マスキング剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン包接化合物、吸着質物質ならびにマイクロカプセル化アポモルフィンが含まれる。

製剤には通常約０．１～約５０重量％、好ましくは約０．１～約３０重量％の本発明の化合物または併用薬物を含み、約１分～約６０分の間、好ましくは約１分～約１５分の間、より好ましくは約２分～約５分の間に（水に）本発明の化合物または併用薬物の９０％以上を溶解させることが可能な製剤（上記、舌下錠、バッカルなど）や、口腔内に入れられて１～６０秒以内に、好ましくは１～３０秒以内に、さらに好ましくは１～１０秒以内に崩壊する口腔内速崩壊剤が好ましい。

【０１０１】

上記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約１０～約９９重量％、好ましくは約３０～約９０重量％である。β－シクロデキストリンまたはβ－シクロデキストリン誘導体の製剤全体に対する含有量は０～約３０重量％である。滑沢剤の製剤全体に対する含有量は、約０．０１～約１０重量％、好ましくは約１～約５重量％である。等張化剤の製剤全体に対する含有量は、約０．１～約９０重量％、好ましくは、約１０～約７０重量％である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は約０．１～約５０重量％、好ましくは約１０～約３０重量％である。水分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約０．１～約３０重量％、好ましくは約１０～約２５重量％である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は約０．１～約１０重量％、好ましくは約１～約５重量％である。上記製剤はさらに、着色剤

、甘味剤、防腐剤などの添加剤を必要に応じ含有していてもよい。

【０１０２】

本発明の併用剤の投与量は、本発明の化合物の種類、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間などにより異なる。

本発明の化合物の投与量は、投与対象、対象臓器、症状、投与方法などにより差異はあるが、経口投与の場合、一般的に、癌患者（体重６０ｋｇとして）に対して、一日につき約０.１～１００ｍｇ、好ましくは約１．０～５０ｍｇ、より好ましくは約１．０～２０ｍｇである。非経口的に投与する場合は、その１回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法などによっても異なるが、例えば、注射剤の形では通常、癌患者（体重６０ｋｇとして）に対して、一日につき約０．０１～３０ｍｇ程度、好ましくは約０．１～２０ｍｇ程度、より好ましくは約０．１～１０ｍｇ程度を投与するのが好都合である。他の動物の場合も、体重６０ｋｇ当たりに換算した量を投与することができる。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。

併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投与で哺乳動物１ｋｇ体重あたり約０.００１～２０００ｍｇ、好ましくは約０.０１～５００ｍｇ、さらに好ましくは、約０.１～１００ｍｇ程度であり、これを通常１日１～４回に分けて投与する。

【０１０３】

本発明の医薬を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、本発明の化合物を投与してもよいし、本発明の化合物を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後１分～３日以内、好ましくは１０分～１日以内、より好ましくは１５分～１時間以内に本発明の化合物を投与する方法が挙げられる。本発明の化合物を先に投与する場合、本発明の化合物を投与した後、１分～１日以内、好ましくは１０分～６時間以内、より好ましくは１５分から１時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

好ましい投与方法としては、例えば、経口投与製剤に製形された併用薬物約０.００１～２００ｍｇ／ｋｇを経口投与し、約１５分後に非経口投与製剤に製形された本発明の化合物 約０.００５～０．５ｍｇ／ｋｇを１日量として非経口投与する。

【０１０４】

メタスチンとしては、例えばＷＯ００／２４８９０号に記載のヒトメタスチン、ＷＯ０１／７５１０４号に記載のマウスまたはラットメタスチンなどが用いられる。

ヒトメタスチンとしては、具体的には、配列番号：１で表されるアミノ酸配列において、Ｎ末端から第４７～５４番目のアミノ酸配列を含有し、８乃至５４個のアミノ酸残基からなるペプチドなどがあげられる。

「配列番号：１で表されるアミノ酸配列において、Ｎ末端から第４７～５４番目のアミノ酸配列を含有し、８乃至５４個のアミノ酸残基からなるペプチド」としては、配列番号：１で表されるアミノ酸配列において、Ｎ末端から第４７～５４番目のアミノ酸配列を含有し、かつ８乃至５４個のアミノ酸残基からなるペプチドであればいかなるものであってもよいが、生理活性（例えば、受容体結合活性、シグナル情報伝達作用、血糖上昇作用、膵グルカゴン分泌促進作用、尿生成促進作用など）が実質的に同じであることを意味する。具体的には、（ｉ）配列番号：１で表されるアミノ酸配列で表されるペプチド、（ｉｉ）配列番号：１で表されるアミノ酸配列において、Ｎ末端から第４７～５４番目のアミノ酸配列をＣ末端に有し、８乃至１５個のアミノ酸残基からなるペプチドなどが用いられる。

より具体的には、ヒトメタスチンとしては、（ｉ）配列番号：１で表されるアミノ酸配列からなるペプチド（ヒトメタスチン５４（１－５４））、（ｉｉ）配列番号：１で表さ

れるアミノ酸配列のＮ末端から第４０～５４番目のアミノ酸配列からなるペプチド（ヒトメタスチン１５（４０－５４）；配列番号：１５）、（ｉｉｉ）配列番号：１で表されるアミノ酸配列のＮ末端から第４５～５４番目のアミノ酸配列からなるペプチド（ヒトメタスチン１０（４５－５４）；配列番号：１６）、（ｉｖ）配列番号：１で表されるアミノ酸配列のＮ末端から第４６～５４番目のアミノ酸配列からなるペプチド（ヒトメタスチン９（４６－５４）；配列番号：１７）、（ｖ）で表されるアミノ酸配列のＮ末端から第４７～５４番目のアミノ酸配列からなるペプチド（ヒトメタスチン８（４７－５４）；配列番号：１８）などが用いられる。

【０１０５】

マウスメタスチン（Ａ）としては、例えば、（ｉ）配列番号：３で表されるアミノ酸配列のＮ末端から第１３４～１４１番目のアミノ酸配列を含有し、８ないし５２個のアミノ酸残基からなるペプチドなどが用いられ、具体的には、（ｉ）配列番号：３で表されるアミノ酸配列のＮ末端から第９０～１４１番目のアミノ酸配列からなるペプチド、（ｉｉ）配列番号：３で表されるアミノ酸配列のＮ末端から第１３２～１４１番目のアミノ酸配列からなるペプチド、（ｉｉｉ）配列番号：３で表されるアミノ酸配列のＮ末端から第１２７～１４１番目のアミノ酸配列からなるペプチドなどが用いられる。

マウスメタスチン（Ｂ）としては、例えば、配列番号：５で表されるアミノ酸配列のＮ末端から第１３８～１４５番目のアミノ酸配列を含有し、８ないし５２個のアミノ酸残基からなるペプチドなどが用いられ、具体的には、配列番号：５で表されるアミノ酸配列のＮ末端から第９４～１４５番目のアミノ酸配列からなるペプチドなどが用いられる。

ラットメタスチンとしては、例えば、配列番号：７で表されるアミノ酸配列のＮ末端から第１１２～１１９番目のアミノ酸配列を含有し、８ないし５２個のアミノ酸残基からなるペプチドなどが用いられ、具体的には、（ｉ）配列番号：７で表されるアミノ酸配列のＮ末端から第６８～１１９番目のアミノ酸配列からなるペプチド、（ｉｉ）配列番号：７で表されるアミノ酸配列のＮ末端から第１１０～１１９番目のアミノ酸配列からなるペプチド、（ｉｉｉ）配列番号：７で表されるアミノ酸配列のＮ末端から第１０５～１１９番目のアミノ酸配列からなるペプチドなどが用いられる。

【０１０６】

本明細書におけるメタスチンはペプチド標記の慣例に従って左端がＮ末端（アミノ末端）、右端がＣ末端（カルボキシル末端）である。配列番号：１で表されるペプチドのＣ末端は、カルボキシル基（－ＣＯＯＨ）、カルボキシレート(－ＣＯＯ$^-$)、アミド（－ＣＯＮＨ$_2$）またはエステル（－ＣＯＯＲ）の何れであってもよい。エステルまたはアルキルアミドのＲとしては、例えばメチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピルもしくはｎ－ブチルなどのＣ$_{1-6}$アルキル基、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのＣ$_{3-8}$シクロアルキル基、フェニル、α－ナフチルなどのＣ$_{6-12}$アリール基、ベンジル、フェネチルなどのフェニル－Ｃ$_{1-2}$アルキル、もしくはα－ナフチルメチルなどのα－ナフチル－Ｃ$_{1-2}$アルキルなどのＣ$_{7-14}$アラルキル基のほか、経口用エステルとして汎用されるピバロイルオキシメチル基などがあげられる。

さらに、メタスチンには、Ｎ末端のメチオニン残基のアミノ基が保護基（例えば、ホルミル基、アセチルなどのＣ$_{2-6}$アルカノイル基などのＣ$_{1-6}$アシル基など）で保護されているもの、Ｎ端側が生体内で切断され生成したグルタミル基がピログルタミン酸化したもの、分子内のアミノ酸の側鎖上の置換基（例えば、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＣＯＯＨ、アミノ基、イミダゾール基、インドール基、グアニジノ基など）が適当な保護基（例えば、ホルミル基、アセチルなどのＣ$_{2-6}$アルカノイル基などのＣ$_{1-6}$アシル基など）で保護されているもの、あるいは糖鎖が結合したいわゆる糖ペプチドなどの複合ペプチドなども含まれる。

本発明のメタスチンの塩としては、生理学的に許容される塩基（例えばアルカリ金属など）や酸（有機酸、無機酸）との塩が用いられるが、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩としては例えば無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸）との塩、あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、シュウ酸、安息香酸、メタンスルホ

ン酸、ベンゼンスルホン酸）との塩などが用いられる。

【０１０７】

メタスチンをコードするＤＮＡとしては、例えばＷＯ００／２４８９０号に記載のヒトメタスチンをコードするＤＮＡ、ＷＯ０１／７５１０４号に記載のマウスまたはラットメタスチンをコードするＤＮＡなどが用いられる。

メタスチンをコードするＤＮＡとしては、ゲノムＤＮＡ、ゲノムＤＮＡライブラリー、前記した細胞・組織由来のｃＤＮＡ、前記した細胞・組織由来のｃＤＮＡライブラリー、合成ＤＮＡのいずれでもよい。ライブラリーに使用するベクターは、バクテリオファージ、プラスミド、コスミド、ファージミドなどいずれであってもよい。また、前記した細胞・組織よりtotalＲＮＡまたはｍＲＮＡ画分を調製したものを用いて直接Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction（以下、ＲＴ-ＰＣＲ法と略称する）によって増幅することもできる。

ヒトメタスチン、マウスメタスチン前駆体（Ａ）、マウスメタスチン前駆体（Ｂ）またはラットメタスチン前駆体をコードするＤＮＡとしては、それぞれ配列番号：２、配列番号：４、配列番号：６または配列番号：８で表わされる塩基配列を含有するＤＮＡ、または配列番号：２、配列番号：４、配列番号：６または配列番号：８で表わされる塩基配列とハイストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列を有し、前記したヒトメタスチン、マウスメタスチン（Ａ）、マウスメタスチン（Ｂ）またはラットメタスチンをコードするＤＮＡを含有するＤＮＡであれば何れのものでもよい。

配列番号：２、配列番号：４、配列番号：６または配列番号：８で表わされる塩基配列とハイストリンジェントな条件下でハイブリダイズできるＤＮＡとしては、例えば、配列番号：２、配列番号：４、配列番号：６または配列番号：８で表わされる塩基配列と約７０％以上、好ましくは約８０％以上、より好ましくは約９０％以上、最も好ましくは約９５％以上の相同性を有する塩基配列を含有するＤＮＡなどが用いられる。

塩基配列の相同性は、相同性計算アルゴリズムＮＣＢＩ ＢＬＡＳＴ（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ Ｂａｓｉｃ Ｌｏｃａｌ Ａｌｉｇｎｍｅｎｔ Ｓｅａｒｃｈ Ｔｏｏｌ）を用い、以下の条件（期待値＝１０；ギャップを許す；フィルタリング＝ＯＮ；マッチスコア＝１；ミスマッチスコア＝－３）にて計算することができる。

ハイブリダイゼーションは、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法、例えば、モレキュラー・クローニング（Molecular Cloning）２nd（J. Sambrook et al., Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989）に記載の方法などに従って行なうことができる。また、市販のライブラリーを使用する場合、添付の使用説明書に記載の方法に従って行なうことができる。より好ましくは、ハイストリンジェントな条件に従って行なうことができる。

該ハイストリンジェントな条件とは、例えば、ナトリウム濃度が約１９～４０ｍＭ、好ましくは約１９～２０ｍＭで、温度が約５０～７０℃、好ましくは約６０～６５℃の条件を示す。特に、ナトリウム濃度が約１９ｍＭで温度が約６５℃の場合が最も好ましい。

【０１０８】

具体的には、配列番号：１で表わされるアミノ酸配列からなるヒトメタスチンをコードするＤＮＡとしては、配列番号：２で表わされる塩基配列からなるＤＮＡが用いられる。したがって、前述した各種アミノ酸配列からなるヒトメタスチンをコードする塩基配列としては、配列番号：１のアミノ酸配列中の部分アミノ酸配列に対応する塩基配列を配列番号：２で表わされる塩基配列から選択すればよい。

配列番号：３で表わされるアミノ酸配列を含有するマウスメタスチン前駆体（Ａ）をコードするＤＮＡとしては、配列番号：４で表わされる塩基配列からなるＤＮＡが用いられる。したがって、前述した各種アミノ酸配列からなるマウスメタスチン（Ａ）をコードする塩基配列としては、配列番号：３のアミノ酸配列中の部分アミノ酸配列に対応する塩基配列を配列番号：４で表わされる塩基配列から選択すればよい。

配列番号：５で表わされるアミノ酸配列からなるマウスメタスチン前駆体（Ｂ）をコードするＤＮＡとしては、配列番号：６で表わされる塩基配列からなるＤＮＡが用いられる

。したがって、前述した各種アミノ酸配列からなるマウスメタスチン（Ｂ）をコードする塩基配列としては、配列番号：５のアミノ酸配列中の部分アミノ酸配列に対応する塩基配列を配列番号：６で表わされる塩基配列から選択すればよい。

配列番号：７で表わされるアミノ酸配列からなるラットメタスチン前駆体をコードするＤＮＡとしては、配列番号：８で表わされる塩基配列からなるＤＮＡが用いられる。したがって、前述した各種アミノ酸配列からなるラットメタスチンをコードする塩基配列としては、配列番号：７のアミノ酸配列中の部分アミノ酸配列に対応する塩基配列を配列番号：８で表わされる塩基配列から選択すればよい。

より具体的には、配列番号：１で表されるアミノ酸配列からなるペプチド（ヒトメタスチン５４（１－５４））をコードするＤＮＡとしては、例えば、配列番号：２で表わされる塩基配列を含有するＤＮＡなどが用いられる。

配列番号：１で表されるアミノ酸配列のＮ末端から第４０～５４番目のアミノ酸配列からなるペプチド（ヒトメタスチン１５（４０－５４）；配列番号：１５）をコードするＤＮＡとしては、例えば、配列番号：１９で表わされる塩基配列を含有するＤＮＡなどが用いられる。

配列番号：１で表されるアミノ酸配列のＮ末端から第４５～５４番目のアミノ酸配列からなるペプチド（ヒトメタスチン１０（４５－５４）；配列番号：１６）をコードするＤＮＡとしては、例えば、配列番号：２０で表わされる塩基配列を含有するＤＮＡなどが用いられる。

配列番号：１で表されるアミノ酸配列のＮ末端から第４６～５４番目のアミノ酸配列からなるペプチド（ヒトメタスチン９（４６－５４）；配列番号：１７）をコードするＤＮＡとしては、例えば、配列番号：２１で表わされる塩基配列を含有するＤＮＡなどが用いられる。

配列番号：１で表されるアミノ酸配列のＮ末端から第４７～５４番目のアミノ酸配列からなるペプチド（ヒトメタスチン８（４７－５４）；配列番号：１８）をコードするＤＮＡとしては、例えば、配列番号：２２で表わされる塩基配列を含有するＤＮＡなどが用いられる。

【０１０９】

メタスチン受容体、その部分ペプチドまたはその塩としては、例えばＷＯ００／２４８９０号に記載のヒトメタスチン受容体、その部分ペプチドまたはその塩、ＷＯ０１／７５１０４号に記載のマウスまたはラット・ヒトメタスチン受容体、その部分ペプチドまたはその塩などが用いられる。

具体的には、メタスチン受容体としては、配列番号：９、配列番号：１１または配列番号：１３で表わされるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有する蛋白質などが用いられる。

配列番号：９、配列番号：１１または配列番号：１３で表わされるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列としては、例えば、配列番号：９、配列番号：１１または配列番号：１３で表わされるアミノ酸配列と約７０％以上、好ましくは約８０％以上、さらに好ましくは約９０％以上、最も好ましくは約９５％以上の相同性を有するアミノ酸配列などが挙げられる。

アミノ酸配列の相同性は、相同性計算アルゴリズムＮＣＢＩ　ＢＬＡＳＴ（Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｃｅｎｔｅｒ　ｆｏｒ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ　Ｂａｓｉｃ　Ｌｏｃａｌ　Ａｌｉｇｎｍｅｎｔ　Ｓｅａｒｃｈ　Ｔｏｏｌ）を用い、以下の条件（期待値＝１０；ギャップを許す；マトリクス＝ＢＬＯＳＵＭ６２；フィルタリング＝ＯＦＦ）にて計算することができる。

配列番号：９、配列番号：１１または配列番号：１３で表わされるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含有する蛋白質としては、例えば、配列番号：９、配列番号：１１または配列番号：１３で表わされるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を有し、配列番号：９、配列番号：１１または配列番号：１３で表わされるアミノ酸配列からなるタンパク質と実質的に同質の活性を有する蛋白質などが好ましい。

実質的に同質の活性としては、例えば、リガンド結合活性、シグナル情報伝達作用などが挙げられる。実質的に同質とは、それらの活性が性質的に同質であることを示す。したがって、リガンド結合活性やシグナル情報伝達作用などの活性が同等（例、約０．０１～１００倍、好ましくは約０．５～２０倍、より好ましくは約０．５～２倍）であることが好ましいが、これらの活性の程度や蛋白質の分子量などの量的要素は異なっていてもよい。

リガンド結合活性やシグナル情報伝達作用などの活性の測定は、自体公知の方法に準じて行なうことができるが、例えば、ＷＯ００／２４８９０号やＷＯ０１／７５１０４号に記載のリガンドの決定方法やスクリーニング方法に従って測定することができる。

【０１１０】

また、メタスチン受容体としては、（ｉ）配列番号：９、配列番号：１１または配列番号：１３で表わされるアミノ酸配列中の１または２個以上（好ましくは、１～３０個程度、より好ましくは１～１０個程度、さらに好ましくは数個（１または２個））のアミノ酸が欠失したアミノ酸配列、（ｉｉ）配列番号：９、配列番号：１１または配列番号：１３で表わされるアミノ酸配列に１または２個以上（好ましくは、１～３０個程度、より好ましくは１～１０個程度、さらに好ましくは数個（１または２個））のアミノ酸が付加したアミノ酸配列、（ｉｉｉ）配列番号：９、配列番号：１１または配列番号：１３で表わされるアミノ酸配列中に１または２個以上（好ましくは、１～３０個程度、より好ましくは１～１０個程度、さらに好ましくは数個（１または２個））のアミノ酸が挿入されたアミノ酸配列、（ｉｖ）配列番号：９、配列番号：１１または配列番号：１３で表わされるアミノ酸配列中の１または２個以上（好ましくは、１～３０個程度、より好ましくは１～１０個程度、さらに好ましくは数個（１または２個））のアミノ酸が他のアミノ酸で置換されたアミノ酸配列、または（ｖ）それらを組み合わせたアミノ酸配列を含有する蛋白質なども用いられる。

本明細書におけるメタスチン受容体は、ペプチド標記の慣例に従って左端がＮ末端（アミノ末端）、右端がＣ末端（カルボキシル末端）である。配列番号：９、配列番号：１１または配列番号：１３で表わされるアミノ酸配列を含有するメタスチン受容体をはじめとするメタスチン受容体のＣ末端は、カルボキシル基（－ＣＯＯＨ）、カルボキシレート（$-COO^-$）、アミド（$-CONH_2$）またはエステル（－ＣＯＯＲ）の何れであってもよい。ここでエステルにおけるＲとしては、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピルもしくはｎ－ブチルなどのC_{1-6}アルキル基、例えば、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのC_{3-8}シクロアルキル基、例えば、フェニル、α－ナフチルなどのC_{6-12}アリール基、例えば、ベンジル、フェネチルなどのフェニル－C_{1-2}アルキル基もしくはα－ナフチルメチルなどのα－ナフチル－C_{1-2}アルキル基などのC_{7-14}アラルキル基のほか、経口用エステルとして汎用されるピバロイルオキシメチル基などが用いられる。

メタスチン受容体がＣ末端以外にカルボキシル基（またはカルボキシレート）を有している場合、カルボキシル基がアミド化またはエステル化されているものも本発明のレセプター蛋白質に含まれる。この場合のエステルとしては、例えば上記したＣ末端のエステルなどが用いられる。

さらに、メタスチン受容体には、上記した蛋白質において、Ｎ末端のメチオニン残基のアミノ基が保護基（例えば、ホルミル基、アセチルなどのC_{2-6}アルカノイル基などのC_{1-6}アシル基など）で保護されているもの、Ｎ端側が生体内で切断され生成したグルタミル基がピログルタミン酸化したもの、分子内のアミノ酸の側鎖上の置換基（例えば、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＣＯＯＨ、アミノ基、イミダゾール基、インドール基、グアニジノ基など）が適当な保護基（例えば、ホルミル基、アセチルなどのC_{2-6}アルカノイル基などのC_{1-6}アシル基など）で保護されているもの、あるいは糖鎖が結合したいわゆる糖蛋白質などの複合蛋白質なども含まれる。

メタスチン受容体の具体例としては、例えば、配列番号：９で表わされるアミノ酸配列からなるヒトメタスチン受容体、配列番号：１１で表わされるアミノ酸配列からなるラットメタスチン受容体、配列番号：１３で表わされるアミノ酸配列からなるマウスメタスチ

ン受容体などが用いられる。

【０１１１】

メタスチン受容体の部分ペプチド（以下、部分ペプチドと略記する場合がある）としては、前記したメタスチン受容体の部分ペプチドであれば何れのものであってもよいが、例えば、メタスチン受容体のタンパク質分子のうち、細胞膜の外に露出している部位であって、リガンド結合活性を有するものなどが用いられる。

具体的には、配列番号：９、配列番号：１１または配列番号：１３で表わされるアミノ酸配列からなるメタスチン受容体の部分ペプチドとしては、疎水性プロット解析において細胞外領域（親水性（Hydrophilic）部位）であると分析された部分を含むペプチドである。また、疎水性（Hydrophobic）部位を一部に含むペプチドも同様に用いることができる。個々のドメインを個別に含むペプチドも用い得るが、複数のドメインを同時に含む部分のペプチドでも良い。

部分ペプチドのアミノ酸の数は、前記したメタスチン受容体の構成アミノ酸配列のうち少なくとも２０個以上、好ましくは５０個以上、より好ましくは１００個以上のアミノ酸配列を有するペプチドなどが好ましい。

また、部分ペプチドは、上記アミノ酸配列中の１または２個以上（好ましくは、１～１０個程度、さらに好ましくは数個（１または２個））のアミノ酸が欠失し、または、そのアミノ酸配列に１または２個以上（好ましくは、１～２０個程度、より好ましくは１～１０個程度、さらに好ましくは数個（１または２個））のアミノ酸が付加し、または、そのアミノ酸配列中の１または２個以上（好ましくは、１～１０個程度、より好ましくは数個（１または２個））のアミノ酸が他のアミノ酸で置換されていてもよい。

また、部分ペプチドは前記したメタスチン受容体のごとく、Ｃ末端がカルボキシル基（－ＣＯＯＨ）、カルボキシレート（－ＣＯＯ$^-$）、アミド（－ＣＯＮＨ$_2$）またはエステル（－ＣＯＯＲ）の何れであってもよい。

さらに、部分ペプチドには、前記したメタスチン受容体と同様に、Ｎ末端のメチオニン残基のアミノ基が保護基で保護されているもの、Ｎ端側が生体内で切断され生成したＧｌｎがピログルタミン酸化したもの、分子内のアミノ酸の側鎖上の置換基が適当な保護基で保護されているもの、あるいは糖鎖が結合したいわゆる糖ペプチドなどの複合ペプチドなども含まれる。

メタスチン受容体またはその部分ペプチドの塩としては、生理学的に許容される塩基もしくは酸との塩が用いられ、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。この様な塩としては、例えば無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸）との塩、あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蓚酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸）との塩などが用いられる。

【０１１２】

メタスチン受容体またはその部分ペプチドをコードするＤＮＡとしては、例えばＷＯ００／２４８９０号に記載のヒトメタスチン受容体またはその部分ペプチドをコードするＤＮＡ、ＷＯ０１／７５１０４号に記載のマウスまたはラット・ヒトメタスチン受容体またはその部分ペプチドをコードするＤＮＡなどが用いられる。

メタスチン受容体またはその部分ペプチドをコードするＤＮＡとしては、ゲノムＤＮＡ、ゲノムＤＮＡライブラリー、前記した細胞・組織由来のｃＤＮＡ、前記した細胞・組織由来のｃＤＮＡライブラリー、合成ＤＮＡのいずれでもよい。ライブラリーに使用するベクターは、バクテリオファージ、プラスミド、コスミド、ファージミドなどいずれであってもよい。また、前記した細胞・組織よりtotalＲＮＡまたはｍＲＮＡ画分を調製したものを用いて直接Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction（以下、ＲＴ-ＰＣＲ法と略称する）によって増幅することもできる。

具体的には、ヒトメタスチン受容体、マウスメタスチン受容体またはラットメタスチン受容体をコードするＤＮＡとしては、それぞれ配列番号：１０、配列番号：１２または配列番号：１４で表わされる塩基配列を含有するＤＮＡ、または配列番号：１０、配列番号

：１２または配列番号：１４で表わされる塩基配列とハイストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列を含有し、配列番号：１０、配列番号：１２または配列番号：１４で表わされるアミノ酸配列からなるヒトメタスチン受容体、マウスメタスチン受容体またはラットメタスチン受容体と実質的に同質の活性（例、リガンド結合活性、シグナル情報伝達作用など）を有する受容体をコードするＤＮＡであれば何れのものでもよい。

配列番号：１０、配列番号：１２または配列番号：１４で表わされる塩基配列とハイブリダイズできるＤＮＡとしては、例えば、１０、配列番号：１２または配列番号：１４で表わされる塩基配列と約７０％以上、好ましくは約８０％以上、より好ましくは約９０％以上、最も好ましくは約９５％以上の相同性を有する塩基配列を含有するＤＮＡなどが用いられる。

塩基配列の相同性は、相同性計算アルゴリズムＮＣＢＩ ＢＬＡＳＴ（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ Ｂａｓｉｃ Ｌｏｃａｌ Ａｌｉｇｎｍｅｎｔ Ｓｅａｒｃｈ Ｔｏｏｌ）を用い、以下の条件（期待値＝１０；ギャップを許す；フィルタリング＝ＯＮ；マッチスコア＝１；ミスマッチスコア＝－３）にて計算することができる。

ハイブリダイゼーションは、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法、例えば、モレキュラー・クローニング（Molecular Cloning）２nd（J. Sambrook et al., Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989）に記載の方法などに従って行なうことができる。また、市販のライブラリーを使用する場合、添付の使用説明書に記載の方法に従って行なうことができる。より好ましくは、ハイストリンジェントな条件に従って行なうことができる。

該ハイストリンジェントな条件とは、例えば、ナトリウム濃度が約１９～４０ｍＭ、好ましくは約１９～２０ｍＭで、温度が約５０～７０℃、好ましくは約６０～６５℃の条件を示す。特に、ナトリウム濃度が約１９ｍＭで温度が約６５℃の場合が最も好ましい。

【０１１３】

より具体的には、配列番号：９で表わされるアミノ酸配列からなるヒトメタスチン受容体をコードするＤＮＡとしては、配列番号：１０で表わされる塩基配列からなるＤＮＡが用いられる。

配列番号：１１で表わされるアミノ酸配列を含有するラットメタスチン受容体をコードするＤＮＡとしては、配列番号：１２で表わされる塩基配列からなるＤＮＡが用いられる。

配列番号：１３で表わされるアミノ酸配列からなるマウスメタスチン受容体をコードするＤＮＡとしては、配列番号：１４で表わされる塩基配列からなるＤＮＡが用いられる。

メタスチン受容体、その部分ペプチドまたはその塩、およびメタスチン受容体またはその部分ペプチドをコードするＤＮＡは、ＷＯ００／２４８９０号またはＷＯ０１／７５１０４号に記載されている方法で取得・製造することができる。

【０１１４】

本発明は、更に以下の実施例、製剤例及び試験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の実施例中の「室温」は通常約１０℃ないし約３５℃を示す。％は、収率はmol/mol%を、クロマトグラフィーで用いられる溶媒は体積％を、その他は重量％を示す。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。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

略名	和名
10Ψ,CSNH	：10位C末端の-$CONH_2$が-$CSNH_2$に置換されていることを示す。
1Ψ2,CH_2NH	：1位と2位間の-CONH-結合が-CH_2NH-結合に置換されていることを示す。
2Ψ3,CH_2NH	：2位と3位間の-CONH-結合が-CH_2NH-結合に置換されていることを示す。

3Ψ4,CH_2NH ：3位と4位間の-CONH-結合が-CH_2NH-結合に置換されていることを示す。
4Ψ5,CH_2NH ：4位と5位間の-CONH-結合が-CH_2NH-結合に置換されていることを示す。
6Ψ7,CSNH ：6位と7位間の-CONH-結合が-CSNH-結合に置換されていることを示す。
6Ψ7,NHCO ：6位と7位間の-CONH-結合が-NHCO-結合に置換されていることを示す。
6Ψ7,CH_2NH ：6位と7位間の-CONH-結合が-CH_2NH-結合に置換されていることを示す。
6Ψ7,CH_2O ：6位と7位間の-CONH-結合が-CH_2O-結合に置換されていることを示す。
7Ψ8,CH_2NH ：7位と8位間の-CONH-結合が-CH_2NH-結合に置換されていることを示す。
8Ψ9,CH_2NH ：8位と9位間の-CONH-結合が-CH_2NH-結合に置換されていることを示す。
9Ψ10,CH_2NH ：9位と10位間の-CONH-結合が-CH_2NH-結合に置換されていることを示す。
Abu ：2-アミノブタン酸
Ac ：アセチル
Acp ：6-アミノカプロン酸
AcOEt ：酢酸エチル
AcOH ：酢酸
Aib ：α-アミノイソブタン酸
Ala(2-Qui) ：2-キノリルアラニン
Ala(3-Bzt) ：3-ベンゾチエニルアラニン
Alb ：アルビジン（Albizziin）2-アミノ-3-ウレイドプロピオン酸
Arg(Ac) ：N^{ω}-アセチルアルギニン
Arg(Boc_2,Me) ：N^{ω},ω'-ビス-tert-ブトキシカルボニル-N^{ω}-メチルアルギニン
Arg(Et) ：N^{ω}-エチルアルギニン
Arg(Me) ：N^{ω}-メチルアルギニン
Arg(asyMe_2)またはArg(Me_2)asym ：非対称-N^{ω},ω-ジメチルアルギニン
Arg(symMe_2)またはArg(Me_2)sym ：対称-N^{ω},ω'-ジメチルアルギニン
Arg(NO_2) ：N^{ω}-メチルアルギニン
Arg(n-Pr) ：N^{ω}-プロピルアルギニン
Arg(Tos) ：N^{ω}-トシルアルギニン
Asp(NHMe) ：N^{ω}-メチルアスパラギン
Asp(NMe2) ：N^{ω},ω-ジメチルアスパラギン
AzaGly ：アザグリシン
AzaPhe ：アザフェニルアラニン
Aze(2) ：アゼチジン-2-カルボン酸
β-Ala ：ベータアラニン
Boc ：tert-ブトキシカルボニル
Boc_2O ：ジ-tert-ブチルジカルボネート
Br-Z ：2-ブロモベンジルオキシカルボニル
Bu^t ：tert-ブチル
Bzl ：ベンジル
CDI ：1,1'-カルボニルジイミダゾール
Cha ：シクロヘキシルアラニン
CIP ：2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリウムテトラフルオロボレート

Cit ：シトルリン
Clt resin ：2-クロロトリチルレジン
Cl-Z ：2-クロロベンジルオキシカルボニル
Dab ：2,4-ジアミノブタン酸
Dap ：2,3-ジアミノプロピオン酸
Dap(Ac) :N^{β}-アセチルジアミノプロピオン酸
Dap(For) :N^{β}-ホルミルジアミノプロピオン酸
Dap(Gly) ：N^{β}-グリシルジアミノプロピオン酸
Dap(GnGly) ：N^{β}-(N-グアニジノグリシル)ジアミノプロピオン酸
DCM ：ジクロロメタン
DEA ：ジエチルアミン
DIEA ：N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DIPCDI ：1,3-ジイソプロピルカルボジイミド
DMAP ：4-ジメチルアミノピリジン
DMF ：N,N-ジメチルホルムアミド
EDT ：1,2-エタンジチオール
Fmoc ：9-フルオレニルメトキシカルボニル
For ：ホルミル
γ-Abu ：4-アミノブタン酸
γ-MeLeu ：γ-メチルロイシン
Gn ：グアニジノ
GuAmb: 4-グアニジノメチルベンゾイル
Har ：ホモアルギニン
Har(Me) ：N^{ω}-メチルホモアルギニン
HOAt ：1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール
HOBt ：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
HONB ：N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキミド
Hph ：ホモフェニルアラニン
Hyp ：トランス-4-ヒドロキシプロリン
IndPr ：3-(インドール-3-イル)プロピオニル
Lys(Me_2) ：$N^{\varepsilon,\varepsilon}$-ジメチルリジン
MBHA ：p-メチルベンズヒドリルアミン
MeOH ：メタノール
Mtt: 4-メチルトリチル
N((CH_2)$_3$Gn)Gly：N-(3-グアニジノプロピル)グリシン
Nal(1) ：1-ナフチルアラニン
Nal(2) ：2-ナフチルアラニン
Nar ：ノルアルギニン
Nar(Me) ：N^{ω}-メチルノルアルギニン
Nle ：ノルロイシン
NMeArg ：N^{α}-メチルアルギニン
NMeAsn ：N^{α}-メチルアスパラギン
NMeLeu ：N^{α}-メチルロイシン
NMePhe ：N^{α}-メチルフェニルアラニン
NMeSer ：N^{α}-メチルセリン
NMeTrp ：N^{α}-メチルトリプトファン
NMeTyr ：N^{α}-メチルチロシン
Nva ：ノルバリン
Orn ：オルニチン
Orn(Mtt) ：N^{δ}-(4-メチルトリチル)オルニチン

PAL ：5-(4-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-アミノメチル-
3,5-ジメトキシフェノキシ)吉草酸
Pbf ：2,2,4,6,7-ペンタメチルジヒドロベンゾフラン-5-スルフォニル
pGlu ：ピログルタミン酸
Phe(2Cl) ：2-クロロフェニルアラニン
Phe(2F) ：2-フルオロフェニルアラニン
Phe(3,4Cl_2) ：3,4-ジクロロフェニルアラニン
Phe(3,4F_2) ：3,4-ジフルオロフェニルアラニン
Phe(3CF_3) ：3-トリフルオロメチルフェニルアラニン
Phe(3Cl) ：3-クロロフェニルアラニン
Phe(3F) ：3-フルオロフェニルアラニン
Phe(4Cl) ：4-クロロフェニルアラニン
Phe(4CN) ：4-シアノフェニルアラニン
Phe(4F) ：4-フルオロフェニルアラニン
Phe(4Gn) ：4-グアニジノフェニルアラニン
Phe(4NH_2) ：4-アミノフェニルアラニン
Phe(4NO_2) ：4-ニトロフェニルアラニン
Phe(4CN) ：4-シアノフェニルアラニン
Phe(F_5) ：ペンタフルオロフェニルアラニン
PheΨ(CH_2O)Gly ：PheとGlyとの間の-CONH-結合が-CH_2O-結合に置換されている
ことを示す。
PheΨ(CSNH)-NH_2 ：C末端のフェニルアラニルアミドがフェニルアラニルチオ
アミドで置換されていることを示す
Phg ：フェニルグリシン
PhOH ：フェノール
PhSMe ：チオアニソール
Pip(2) ：2-アミノピペコリン酸
Pro ：プロリン
Pya(2) ：2-ピリジルアラニン
Pya(3) ：3-ピリジルアラニン
Pya(4) ：4-ピリジルアラニン
PyAOP ：(7-アザベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-トリス
（ピロリジノ）ホスホニウムヘキサフルオロフォスフェイト
PyBOP ：(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-トリス（ピロリジノ）
ホスホニウムヘキサフルオロフォスフェイト
PyBrop ：ブロモ-トリス（ピロリジノ）ホスホニウムヘキサフルオロ
フォスフェイト
Sar ：N-メチルグリシン
Ser(Ac) ：O-アセチルセリン
Ser(Me) ：O-メチルセリン
Thi ：2-チエニルアラニン
Tic ：1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン－２－カルボン酸
TIS ：トリイソプロピルシラン
Tle ：tert-ロイシン
Tos: トシル
Trp(For) ：N^{in}-ホルミルトリプトファン
Trt ：トリチル
Tyr(Me) ：O-メチルチロシン
TyrΨ(CH_2NH)Asn ：TyrとAsnとの間の-CONH-結合が-CH_2NH-結合に置換されている
ことを示す。

TFA ：トリフルオロ酢酸
TFE ：トリフルオロエタノール
Z: ベンジルオキシカルボニル

【０１１５】

本明細書および図面において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、ＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ Commision on Biochemical Nomenclature による略号あるい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、特に明示しなければＬ体を示すものとする。

【０１１６】

ＤＮＡ ：デオキシリボ核酸
ｃＤＮＡ ：相補的デオキシリボ核酸
Ａ ：アデニン
Ｔ ：チミン
Ｇ ：グアニン
Ｃ ：シトシン
Ｙ ：チミンまたはシトシン
Ｎ ：チミン、シトシン、アデニンまたはグアニン
Ｒ ：アデニンまたはグアニン
Ｍ ：シトシンまたはアデニン
Ｗ ：チミンまたはアデニン
Ｓ ：シトシンまたはグアニン
ＲＮＡ ：リボ核酸
ｍＲＮＡ ：メッセンジャーリボ核酸
ｄＡＴＰ ：デオキシアデノシン三リン酸
ｄＴＴＰ ：デオキシチミジン三リン酸
ｄＧＴＰ ：デオキシグアノシン三リン酸
ｄＣＴＰ ：デオキシシチジン三リン酸
ＡＴＰ ：アデノシン三リン酸
ＥＤＴＡ ：エチレンジアミン四酢酸
ＳＤＳ ：ドデシル硫酸ナトリウム
ＴＦＡ ：トリフルオロ酢酸
ＥＩＡ ：エンザイムイムノアッセイ

【０１１７】

ＧｌｙまたはＧ ：グリシン
ＡｌａまたはＡ ：アラニン
ＶａｌまたはＶ ：バリン
ＬｅｕまたはＬ ：ロイシン
ＩｌｅまたはＩ ：イソロイシン
ＳｅｒまたはＳ ：セリン
ＴｈｒまたはＴ ：スレオニン
ＣｙｓまたはＣ ：システイン
ＭｅｔまたはＭ ：メチオニン
ＧｌｕまたはＥ ：グルタミン酸
ＡｓｐまたはＤ ：アスパラギン酸
ＬｙｓまたはＫ ：リジン
ＡｒｇまたはＲ ：アルギニン
ＨｉｓまたはＨ ：ヒスチジン
ＰｈｅまたはＦ ：フェニルアラニン
ＴｙｒまたはＹ ：チロシン
ＴｒｐまたはＷ ：トリプトファン

ＰｒｏまたはＰ　：プロリン
ＡｓｎまたはＮ　：アスパラギン
ＧｌｎまたはＱ　：グルタミン
ｐＧｌｕ　　：ピログルタミン酸

【０１１８】

本明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。
配列番号：１
ヒト由来メタスチン（Metastin）のアミノ酸配列を示す。
配列番号：２
ヒトメタスチンをコードするＤＮＡの塩基配列を示す。
配列番号：３
マウスメタスチン前駆体（Ａ）のアミノ酸配列を示す。
配列番号：４
マウスメタスチン前駆体（Ａ）をコードするＤＮＡの塩基配列を示す。形質転換体エシェリヒア・コリ（Escherichia coli）ＤＨ１０Ｂ／ｐＣＭＶ－ｍＫｉＳＳ－１に保持されるプラスミドｐＣＭＶ－ｍＫｉＳＳ－１に含まれる塩基配列である。
配列番号：５
マウスメタスチン前駆体（Ｂ）のアミノ酸配列を示す。
配列番号：６
マウスメタスチン前駆体（Ｂ）をコードするＤＮＡの塩基配列を示す。形質転換体エシェリヒア・コリ（Escherichia coli）ＤＨ５α／ｐＣＲ２．１－ｍＫｉＳＳ－１．４Ａに保持されるプラスミドｐＣＲ２．１－ｍＫｉＳＳ－１．４Ａに含まれる塩基配列である。
配列番号：７
ラット由来メタスチン前駆体のアミノ酸配列を示す。
配列番号：８
ラットメタスチン前駆体をコードするＤＮＡの塩基配列を示す。
配列番号：９
ヒトＯＴ７Ｔ１７５（メタスチン受容体）のアミノ酸配列を示す。
配列番号：１０
ヒトＯＴ７Ｔ１７５（メタスチン受容体）をコードするＤＮＡの塩基配列を示す。
配列番号：１１
ラットＯＴ７Ｔ１７５（メタスチン受容体）のアミノ酸配列を示す。
配列番号：１２
ラットＯＴ７Ｔ１７５（メタスチン受容体）をコードするＤＮＡの塩基配列を示す。
配列番号：１３
マウスＯＴ７Ｔ１７５（メタスチン受容体）のアミノ酸配列を示す。
配列番号：１４
マウスＯＴ７Ｔ１７５（メタスチン受容体）をコードするＤＮＡの塩基配列を示す。
配列番号：１５
ヒトメタスチン１５（４０－５４）のアミノ酸配列を示す。
配列番号：１６
ヒトメタスチン１０（４５－５４）（ＭＳ１０）のアミノ酸配列を示す。
配列番号：１７
ヒトメタスチン９（４６－５４）のアミノ酸配列を示す。
配列番号：１８
ヒトメタスチン８（４７－５４）のアミノ酸配列を示す。
配列番号：１９
ヒトメタスチン１５（４０－５４）をコードするＤＮＡの塩基配列を示す。
配列番号：２０
ヒトメタスチン１０（４５－５４）をコードするＤＮＡの塩基配列を示す。

配列番号：２１
ヒトメタスチン９（４６－５４）をコードするＤＮＡの塩基配列を示す。
配列番号：２２
ヒトメタスチン８（４７－５４）をコードするＤＮＡの塩基配列を示す。
【０１１９】
形質転換体エシェリヒア・コリ（Escherichia coli）ＤＨ１０Ｂ／ｐＣＭＶ－ｍＫｉＳＳ－１は、平成１２（２０００）年１月２４日から茨城県つくば市東１丁目１番地１ 中央第６（郵便番号３０５－８５６６）の独立行政法人産業技術総合研究所 特許生物寄託センター（旧通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所（ＮＩＢＨ））に寄託番号ＦＥＲＭ ＢＰ－７００３として、平成１１（１９９９）年１２月１６日から大阪府大阪市淀川区十三本町２－１７－８５の財団法人・発酵研究所（ＩＦＯ）に寄託番号ＩＦＯ １６３４８として寄託されている。
形質転換体エシェリヒア・コリ（Escherichia coli）ＤＨ５α／ｐＣＲ２．１－ｍＫｉＳＳ－１．４Ａは、平成１２年３月６日から茨城県つくば市東１丁目１番地１ 中央第６（郵便番号３０５－８５６６）の独立行政法人産業技術総合研究所 特許生物寄託センター（旧通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所（ＮＩＢＨ））に寄託番号ＦＥＲＭ ＢＰ－７０７３として、平成１２年２月１６日から財団法人・発酵研究所（ＩＦＯ）に寄託番号ＩＦＯ １６３６０として寄託されている。
【０１２０】
本発明において、Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2（配列番号：１６）をメタスチン１０（Metastin10）、すなわちMS10と表記する。
後述する実施例において、MS10のＮ末端のTyrの位置を１位、Ｃ末端のPheの位置を１０位と数える。
Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
例えば、化合物番号79（実施例１）の[Hph10]MS10はMS10のＣ末端（１０位）のPheがHphに置換されたペプチドであることを意味する。
例えば、化合物番号４のdes(1)-MS10はＮ末端（１位）のTyrを欠失させたペプチドであることを意味する。
例えば、化合物番号53のdes(1-3)-Fmoc-MS10はＮ末端（１～３位）のTyr-Asn-Trpを欠失させ、４位のAsnのアミノ基にFmocを修飾したペプチドであることを意味する。
【実施例１】
【０１２１】
（合成法Ａ）：[Hph10]MS10（化合物番号79）の製造
市販のPAL resin にFmoc-Hph を導入することで調製したFmoc-Hph-PAL resin (sub. 0.39 mmol / g) 51 mg を用い、マルチペプチドシンセサイザー ACT-396 によりペプチド鎖を伸長し、Tyr(Bu^t)Asn(Trt)Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)PheGlyLeuArg(Pbf)Hph-PAL resin を得た。うち、18.2 mg に TFA / PhSMe / m-cresol/ TIS / EDT (85 / 5 / 5 / 2.5 / 2.5) 200 μL を加え 2 時間振盪した。反応溶液にジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC D-ODS-5-ST S-5 120A カラム(20 x 150mm)を用いた分取HPLCで、：0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによるA/B: 73/27～63/37への直線型濃度勾配溶出(30分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末2.6mgを得た。
質量分析による$(M+H)^+$ 1316.5 (計算値1316.7)
HPLC溶出時間：20.6 分
溶出条件
カラム：Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)
溶離液：A液: 0.1%TFA-水、: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 100/0～30/70へ。直線型濃度勾配溶出(35分)。
流速：1.0ml/分

【実施例２】
【０１２２】
（合成法Ｂ）：[Trp(For)10]MS10（化合物番号186）の製造法
市販 2-chlorotritylchloride resin (Clt resin,1.33mmol/g) にFmoc-Arg(Pbf)-OH を導入したFmoc-Arg(Pbf)-O-Clt resin (sub. 0.33 mmol / g) 379 mg を用い、ABI 433A を用いペプチド鎖を伸長し、Boc-Tyr(Bu^t)Asn(Trt)Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)PheGlyLeuArg(Pbf)-O-Clt resin 540 mg を得た。うち 270 mg に AcOH / TFE / DCM (1 / 1 / 8) 10 mL を加え、30 分振盪した。樹脂をろ去後溶媒を濃縮し、AcOEt に溶解後、satd NaCl aq. で洗浄した。Na_2SO_4で乾燥後溶媒を濃縮し、ジエチルエーテル・石油エーテルを加え、沈殿としてBoc-Tyr(Bu^t)Asn(Trt)Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)PheGlyLeuArg(Pbf)-OH 68 mgを得た。うち22 mg に HCl H-Trp(For)-NH_2(Boc-Trp(For)-NH_2 （9.7 N HCl / dioxane、0 ºC、30 分処理することにより調製）4 mg、PyAOP 10 mg、HOAt 5 mg、DIEA 11 μL を加え、15 時間撹拌した。溶媒を濃縮し、クロロホルム・ジエチルエーテルを加え沈殿としBoc-Tyr(Bu^t)Asn(Trt)Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)PheGlyLeuArg(Pbf)Trp(For)-NH_2を得た。これに TFA / PhSMe / m-cresol / TIS / EDT (85 /5 / 5 / 2.5 / 2.5) 1 mL を加え 2 時間撹拌した。反応溶液にジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC D-ODS-5-ST S-5 120A カラム(20 x 150mm)を用いた分取HPLCで、A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによるA/B: 73/27～63/37への直線型濃度勾配溶出(30分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末2.0mgを得た。
質量分析による$(M+H)^+$ 1369.3 (計算値1369.6)
HPLC溶出時間：19.6 分
溶出条件
カラム：Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)
溶離液：A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 100/0～30/70へ。直線型濃度勾配溶出(35分)。
流速：1.0ml/分
【実施例３】
【０１２３】
（合成法Ｃ）：[10Ψ,CSNH]MS10（化合物番号128）の製造
Boc-Phe-NH_2 264 mg を THF 20 mL に溶解後、Lawesson's reagent 1.62 g を加え 24 時間撹拌した。不溶物をろ去後溶媒を濃縮し、AcOEt に溶解後 satd $NaHCO_3$aq.、satd NaCl aq. で洗浄した。Na_2SO_4で乾燥後溶媒を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。ジエチルエーテル・石油エーテルを加え沈殿として(S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-phenylpropanethioamide (Boc-PheΨ(CSNH)-NH_2) 275 mgを得た(収率98%)。うち 42 mg を 0 ºC 下 9.7 N HCl 処理による脱Boc後、10% DEA / DMF 処理による脱Fmoc, PyBOP / HOBt法による縮合を繰り返し、Fmoc-LeuArg(Pbf)PheΨ(CSNH)-NH_2 66 mgを得た(収率 93%)。実施例２と同様にして調製したBoc-Tyr(Bu^t)Asn(Trt)Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)PheGly-OH 17mgにH-LeuArg(Pbf)PheΨ(CSNH)-NH_2(Fmoc-LeuArg(Pbf)PheΨ(CSNH)-NH_2 14mgを 10% DEA / DMF 処理することにより調製)、PyBrop 9 mg、HOAt 3 mg、DIEA 7 mL を加え、15 時間撹拌した。溶媒を濃縮し、クロロホルム・ジエチルエーテルを加え沈殿とした。うち 10 mg に TFA / PhSMe / m-cresol / TIS / EDT (85/ 5 / 5 / 2.5 / 2.5) 100 μL を加え 2 時間撹拌した。反応溶液にジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC D-ODS-5-ST S-5 120A カラム(20 x 150mm)を用いた分取HPLCで、: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによるA/B: 72/28～62/38への直線型濃度勾配溶出(30分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末1.0mgを得た。
質量分析による$(M+H)^+$ 1318.4 (計算値1318.6)
HPLC溶出時間：21.8 分

溶出条件：
カラム：Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)
溶離液：A液: 0.1%TFA-水、: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 100/0～30/70へ。直線型濃度勾配溶出(35分)。
流速：1.0ml/分
【実施例４】
【０１２４】
（合成法Ｄ）：[6Ψ7,CH_2NH]MS10（化合物番号163）の製造
市販のPAL resin にFmoc-Phe を導入することで調製したFmoc-Phe-PAL resin 321 mg を用い ABI 433A によりペプチド鎖を伸長し、Fmoc-LeuArg(Pbf)Phe-PAL resin を得た。うち半量に Fmoc-Gly を縮合しFmoc-GlyLeuArg(Pbf)Phe-PAL resin を 190 mg 得た。うち 76 mg を脱 Fmoc 後、DMF 2 mL、AcOH 50 μL、Fmoc-Phe-H 46 mg、$NaBH_3CN$ 8 mg を加え、1 時間振盪した。樹脂を洗浄後 DMF 2 mL、DIEA 22 μL、Z-Cl 18 μL を加え 3 時間振盪した。樹脂を洗浄後 ABI 433Aを用いペプチド鎖を伸長し、Boc-Tyr(Bu^t)Asn(Trt)Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)PheΨ(CH_2NZ)GlyLeuArg(Pbf)Phe-PAL resin を得た。うち 15 mg に氷冷下、TMS-Br 46 μL、PhSMe 42 μL、m-cresol 38 μL、EDT 18 μL、TFA 227 μL を加え、2 時間撹拌した。溶媒を留去後ジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC D-ODS-5-ST S-5 120A カラム(20 x 150mm)を用いた分取HPLCで、: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによるA/B: 72/28～62/38への直線型濃度勾配溶出(30分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末2.0mgを得た。
質量分析による$(M+H)^+$ 1288.7 (計算値1288.7)
HPLC溶出時間：18.2 分
溶出条件：
カラム：Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)
溶離液：A液: 0.1%TFA-水、: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 100/0～0/70へ。直線型濃度勾配溶出(35分)。
流速：1.0ml/分
【０１２５】
（参考例１）
N-Methyl-N,N'-Bis-Boc-1-guanylpyrazoleの製造
60% NaH in oil 720 mg を 窒素雰囲気下dry DMF 20 mL に溶解し、市販のN,N'-Bis-Boc-1-guanylpyrazole 5.59 g の dry DMF 溶液 20 mL を 0 °C 下加え、10 分間撹拌した。methyl iodide 1.68 mL を加え、室温にて 24 時間撹拌した。溶媒を留去後 AcOEt に溶解し 1N HClaq.、satd. $NaHCO_3$aq.、satd. NaCl aq. で洗浄した。Na_2SO_4で乾燥後溶媒を濃縮し、シリカゲル60 (200 mL) を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4）により精製しN-Methyl-N,N'-bis-Boc-1-guanylpyrazole 5.35 gを得た (収率 91.6%)。
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (br s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 6.42 (dd, 1H, J=2.7, 1.5 Hz), 3.25 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.30 (s, 9H)
元素分析 $C_{15}H_{24}N_4O_4$として
計算値：C, 55.54; H, 7.46; N, 17.27
実験値：C, 55.36; H, 7.48; N, 17.06
Rf1: 0.64, Rf2: 0.79
TLC展開溶媒：Rf1(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2)，Rf2（メタノール/クロロホルム=2/98）
HPLC溶出時間：26.7 分
溶出条件：
カラム：Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)
溶離液：A液: 0.1%TFA-水、: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 100/0～20/80

へ。直線型濃度勾配溶出(40分)。
流速：1.0ml/分
【０１２６】
（参考例２）
N-Methyl-N,N'-Bis-Z-1-guanylpyrazoleの製造
60% NaH in oil 40 mg をアルゴン雰囲気下 dry DMF 5 mL に溶解し、市販のN,N'-Bis-Z-1-guanylpyrazole 380 mg の dry DMF 溶液 5 mL を 0 ºC 下加え、10 分間撹拌した。methyl iodide 125 μL を加え、室温にて 15 時間撹拌した。溶媒を留去後 AcOEt に溶解し 1N HClaq.、satd. $NaHCO_3$aq.、satd. NaCl aq. で洗浄した。Na_2SO_4で乾燥後溶媒を濃縮し、粗生成物393 mgを得た。うち170 mgをシリカゲル60 (75 mL) を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4）により精製しN-Methyl-N,N'-bis-Z-1-guanylpyrazole 152 mgを得た(収率 89.5%)。
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.97 (br s, 1H), 7.61 (d, 1H, J=1.0Hz), 7.37-7.32 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 4H), 7.16-7.13 (m, 2H), 6.36 (dd, 1H, J=2.8, 1.6 Hz), 5.18 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.22 (s, 3H)
元素分析 $C_{21}H_{20}N_4O_4$として
計算値：C, 64.28; H, 5.14; N, 14.28
実験値：C, 64.09; H, 5.24; N, 14.43
Rf1: 0.50, Rf2: 0.86
TLC展開溶媒：Rf1(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2)，Rf2（メタノール/クロロホルム=2/98)
HPLC溶出時間：28.9 分
溶出条件：
カラム：Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)
溶離液：A液: 0.1%TFA-水、: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 100/0～20/80へ。直線型濃度勾配溶出(40分)。
流速：1.0ml/分
【実施例５】
【０１２７】
（合成法Ｅ）：[Arg(Me)9]MS10（化合物番号82）の製造
市販のRink Amide MBHA resin にFmoc-Phe を導入することで調製したFmoc-Phe-Rink Amide MBHA resin 480 mg を用い ABI 433A によりペプチド鎖を伸長し、Boc-Tyr(Bu^t)Asn(Trt)Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)PheGlyLeuOrn(Mtt)Phe-Rink Amide MBHA resin を 1080 mg 得た。うち540 mg に TFA / TIS / DCM (1 / 5 / 94) 10 mL を加え 50 分間振盪した。樹脂を洗浄後乾燥し 2/5 量に DMF 2 mL、参考例１により調製したN-Methyl-N,N'-bis-Boc-1-guanylpyrazole 49 mg、DIEA 87 μL を加え 15 時間振盪し Boc-Tyr(Bu^t)Asn(Trt)Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)PheGlyLeuArg(Boc_2,Me)Phe-Rink Amide MBHA resin 220 mgを得た。うち 50 mg に TFA / PhSMe / m-cresol / TIS/ EDT (85 / 5 / 5 / 2.5 / 2.5) 1 mL を加え 2 時間撹拌した。反応溶液にジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC D-ODS-5-ST S-5 120A カラム(20 x 150mm)を用いた分取HPLCで、: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによるA/B: 74/26～64/36への直線型濃度勾配溶出(30分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末10.5 mgを得た。
質量分析による$(M+H)^+$ 1316.5 (計算値1316.7)
HPLC溶出時間：20.1 分
溶出条件：
カラム：Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)
溶離液：A液: 0.1%TFA-水、: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 100/0～30/70へ。直線型濃度勾配溶出(35分)。
流速：1.0ml/分

本実施例で、９位アミノ酸をN$^{\omega}$-methyl化Argに変換する際に用いられた N-Methyl-N,N'-bis-Boc-1-guanylpyrazole は、N$^{\omega}$-methyl化Arg含有ペプチドを製造するのに有用な試薬であり、一般的なペプチドにおいても、ペプチド中のOrnに N-Methyl-N,N'-bis-Boc-1-guanylpyrazole を反応させ、脱保護することを特徴とする、N$^{\omega}$-methyl化Arg含有ペプチドの製造方法に有利に用いられる。

また、Arg含有ペプチドのArgの側鎖中に１または２個（好ましくは１個）のアルキル基、好ましくはC_{1-4}アルキル基、より好ましくはメチル基、を導入することを含んでなる、血中安定性の増強方法が提供される。ここで、Arg含有ペプチドとしては、例えば、構造式-Arg-XXX-（XXXは、側鎖中に置換されていてもよい芳香族環基を有するアミノ酸、好ましくはPhe、Trp、Tyrなど、を表す）で表される部分ペプチドなどがあげられる。

N$^{\omega}$-methyl化Arg含有ペプチドはN-Methyl-N,N'-bis-Boc-1-guanylpyrazoleのみならず、参考例２により調製されるN-Methyl-N,N'-bis-Z-1-guanylpyrazoleを用いることでも製造できる。

【実施例６】

【０１２８】

（合成法Ｆ）：[6Ψ7,CSNH]MS10（化合物番号166）の製造

HCl H-Gly-OBu^{t} 503 mg を DMF 10 mL に溶解し、0 ºC 下 Fmoc-Phe 1162 mg、HOBt 608 mg、PyBOP 1874 mg、DIEA 784 μL を加え、4 時間撹拌した。溶媒を濃縮し、AcOEt に溶解後 1N HCl aq.、satd. $NaHCO_3$aq.、satd. NaCl aq. で洗浄した。Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を濃縮し、ジエチルエーテル・石油エーテルを加え、沈殿としてFmoc-PheGly-OBu^{t} 1.48 gを得た(収率 99%)。うち 250 mg を toluene 10 mL に溶解後、Lawesson's reagent 404 mg を加え 80 ºC 下 2 時間撹拌した。溶媒を濃縮し、AcOEt に溶解後 1N HCl aq.、satd. $NaHCO_3$ aq.、satd. NaCl aq. で洗浄した。Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジエチルエーテル・石油エーテルを加え沈殿としてFmoc-PheΨ(CSNH)Gly-OBu^{t} 207 mgを得た(収率 80%)。うち103 mg に TFA / H_2O (95 / 5)を加え 1 時間撹拌した。溶媒を濃縮後、ジエチルエーテルを加え沈殿としてFmoc-PheΨ(CSNH)Gly-OH 82.4 mgを得た(収率 90%)。市販のPAL resin にFmoc-Phe を導入することで調製したFmoc-Phe-PAL resinを用い ABI 433A によりペプチド鎖を伸長したFmoc-LeuArg(Pbf)Phe-PAL resin 80 mg を脱 Fmoc 後、 Fmoc-PheΨ(CSNH)Gly-OH 35 mg、PyBrop 47 mg、HOAt 14 mg、DIEA 35 μL を樹脂に加え 15 時間振盪した。樹脂を洗浄後、ABI 433Aを用いペプチド鎖を伸長し、Boc-Tyr(Bu^{t})Asn(Trt)Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^{t})PheΨ(CSNH)GlyLeuArg(Pbf)Phe-PAL resin を得た。うち 15 mg に TFA / PhSMe / m-cresol / TIS / EDT (85 / 5 / 5 / 2.5 / 2.5) 200 μL を加え 2 時間撹拌した。反応溶液にジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC D-ODS-5-ST S-5 120A カラム(20 x 150mm)を用いた分取HPLCで、: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによるA/B: 77/23～57/43への直線型濃度勾配溶出(60分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末1.0 mgを得た。

質量分析による$(M+H)^{+}$ 1318.7 (計算値1318.6)

HPLC溶出時間：20.8 分

溶出条件：

カラム：Wakosil-II 5C18 HG　(4.6 x 100mm)

溶離液：A液: 0.1%TFA-水、: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 100/0～30/70へ。直線型濃度勾配溶出(35分)。

流速：1.0ml/分

【実施例７】

【０１２９】

（合成法Ｇ）：[AzaGly7]MS10（化合物番号176）の製造

市販のPAL resin にFmoc-Phe を導入することで調製したFmoc-Phe-PAL resin 321 mgを用い、ABI 433A によりペプチド鎖を伸長することで得たFmoc-LeuArg(Pbf)Phe-PAL res

in 80 mg を脱 Fmoc 後、 THF 2 mL、CDI 16 mg を加え 2 時間振盪した。Hydrazine monohydrate 6 μL を加え1時間振盪した後樹脂を洗浄した。Fmoc-Phe 39 mg、PyBrop 93 mg、HOAt 27 mg、DIEA 105 μL を加え 2 時間振盪した。樹脂を洗浄後、ABI 433Aを用いペプチド鎖を伸長し、Boc-Tyr(Bu^t)Asn(Trt)Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)PheAzaGlyLeuArg(Pbf)Phe-PAL resin を得た。うち 25 mg に TFA / PhSMe / m-cresol / TIS / EDT (85 / 5 / 5 / 2.5 / 2.5) 1 mL を加え 2 時間振盪した。反応溶液にジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC D-ODS-5-ST S-5 120A カラム(20 x 150mm)を用いた分取HPLCで、: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによるA/B: 74/26～64/36への直線型濃度勾配溶出(30分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末5.5 mgを得た。

質量分析による(M+H)$^+$ 1303.3 (計算値1303.6)

HPLC溶出時間：18.9 分

溶出条件：

カラム：Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)

溶離液：A液: 0.1%TFA-水、: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 100/0～30/70へ。直線型濃度勾配溶出(35分)。

流速：1.0ml/分

【実施例８】

【０１３０】

（合成法Ｈ）：[D-Tyr1,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10（化合物番号232）の製造

市販Rink Amide MBHA resin(0.55mmol/g)4gにFmoc-Phe, Fmoc-Orn(Mtt)を導入することで調製したFmoc-Orn(Mtt)-Phe- Rink Amide MBHA resinに TFA / TIS / DCM (1 / 5 / 94) 50 mL を加え 50 分間振盪した。樹脂を洗浄後DCM 40 mL、参考例１で調製したN-Methyl-N,N'-bis-Boc-1-guanylpyrazole 2.27 gを加え、DIEAを加え溶液のpHを9に調製し15 時間振盪しFmoc-Arg(Boc$_2$,Me)Phe-Rink Amide MBHA resin 4.74gを得た。別途Fmoc-NHNH$_2$ HCl 145 mg を THF 10 mL に懸濁し、氷冷下 CDI 89 mg、DIEA 87 mL を加え、室温にて 1 時間撹拌した。氷冷下 H-Leu-OBu^t HCl 224 mg の DMF 5 mL 溶液5 mLを加え、室温に戻しながら 18 時間撹拌した。溶媒を留去後 AcOEt に溶解し 1N HCl aq.、satd. NaHCO$_3$ aq.、satd. NaCl aq. で洗浄した。Na$_2$SO$_4$で乾燥後溶媒を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製しFmoc-AzaGly-Leu-OBu^t 230 mg (収率 99%)を得た。うち187 mg に TFA / H$_2$O (9 / 1) 10 mL を加え 1 時間撹拌した。溶媒を留去後 AcOEt に溶解し satd. NaCl aq. で洗浄した。Na$_2$SO$_4$ で乾燥後溶媒を濃縮し、ジエチルエーテルを加え沈殿としてFmoc-AzaGly-Leu-OH 143 mgを得た (収率 87%)。得られたFmoc-AzaGly-Leu-OH, Trt-PheをFmoc-Arg(Boc$_2$,Me)Phe-Rink Amide MBHA resinに導入することで調製したTrt-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc$_2$,Me)Phe-Rink Amide MBHA resin にTFA / TIS / DCM (1 / 5 / 94) 50 mL を加え 50 分間振盪した。樹脂を洗浄、中和後Fmoc-Ser(Bu^t)続いてFmoc-Asn(Trt)を導入した。得られたFmoc-Asn(Trt)Ser(Bu^t)Phe-AzaGly-LeuArg(Boc$_2$,Me)Phe-Rink Amide MBHA resinのうち80.3mgを用いペプチド鎖を伸長しH-$_D$-Tyr(Bu^t)Asn(Trt)Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)Phe-AzaGly-LeuArg(Boc$_2$,Me)Phe-Rink Amide MBHA resin 97.2mgを得た。

得られた樹脂にTFA / PhSMe / m-cresol / H$_2$O / TIS / EDT (80 / 5 / 5 / 5/ 2.5 / 2.5) 1 mL を加え 90 分撹拌した。反応溶液にジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC SH-343-5 S-5, 120Aカラム(20 x 250mm)を用いた分取HPLCで、: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによるA/B: 76/24～66/34への直線型濃度勾配溶出(60分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末11.7mgを得た。

質量分析による(M+H)$^+$ 1317.0 (計算値1317.6)

HPLC溶出時間：21.0 分

溶出条件：

カラム：Wakosil-II 5C18 HG　(4.6 x 100mm)
溶離液：A液: 0.1%TFA-水、: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 100/0～30/70へ。直線型濃度勾配溶出(35分)。
流速：1.0ml/分
【実施例９】
【０１３１】
（合成法Ｉ）：des(1-3)-3-(3-pyridyl)propionyl- [AzaGly7,Arg(Me)9]MS10（化合物番号322）の製造
実施例８にて調製したFmoc-Asn(Trt)Ser(Bu^t)Phe-AzaGly-LeuArg(Boc$_2$,Me)Phe-Rink Amide MBHA resinのうち48.2mgを脱Fmoc後、市販3-(3-pyridyl)propionic acid 15.2mg, DIPCDI 15.9μL, 0.5M HOAt/DMF溶液 200μLで室温90分処理した。得られた樹脂を洗浄乾燥後、TFA / PhSMe / m-cresol / H_2O / TIS / EDT (80 / 5 / 5 / 5/ 2.5 / 2.5) 1 mL を加え 90 分撹拌した。反応溶液にジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC SH-343-5 S-5, 120Aカラム(20 x 250mm)を用いた分取HPLCで、: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによるA/B: 80/20-60/40への直線型濃度勾配溶出(60分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末6.0mgを得た。
質量分析による(M+H)$^+$ 987.4 (計算値987.5)
HPLC溶出時間：8.1 分
溶出条件：
カラムYMC-AM301　(4.6 x 100mm)
溶離液：A液: 0.1%TFA-水、: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 80/20～30/70へ。直線型濃度勾配溶出(25分)。
流速：1.0ml/分
【実施例１０】
【０１３２】
（合成法Ｊ）：des(1-2)-Amidino- [AzaGly7,Arg(Me)9]MS10（化合物番号273）の製造
実施例８にて調製したFmoc-Asn(Trt)Ser(Bu^t)Phe-AzaGly-LeuArg(Boc$_2$,Me)Phe-Rink Amide MBHA resin 48.2mgにFmoc-Trp(Boc)を導入後、脱Fmocし、H-Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)Phe-AzaGly-LeuArg(Boc$_2$,Me)Phe-Rink Amide MBHA resinを得た。得られた樹脂をDMF中N,N'-bis-Boc-1-guanylpyrazole 29.3mg, DIEA 34.8μLで室温14時間処理し、Amidino-Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)Phe-AzaGly-LeuArg(Boc$_2$,Me)Phe-Rink Amide MBHA resinを得た。得られた樹脂を洗浄乾燥後、TFA / PhSMe / m-cresol / H_2O / TIS / EDT (80 / 5 / 5 / 5/ 2.5 / 2.5) 1 mL を加え 90 分撹拌した。反応溶液にジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC SH-343-5 S-5, 120Aカラム(20 x 250mm)を用いた分取HPLCで、: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによるA/B: 78/22-58/42への直線型濃度勾配溶出(60分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末0.6mgを得た。
質量分析による(M+H)$^+$ 1082.3 (計算値1082.6)
HPLC溶出時間：11.4 分
溶出条件：
カラム：YMC-AM301　(4.6 x 100mm)
溶離液：A液: 0.1%TFA-水、: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 80/20～30/70へ。直線型濃度勾配溶出(25分)。
流速：1.0ml/分
【実施例１１】
【０１３３】
（合成法Ｋ）：[6Ψ7,NHCO,D-Tyr1,Arg(Me)9]MS10（化合物番号319）の製造
Z-Phe 5.99 g を MeCN 30 mL に溶解し、0℃下 HONB 3.94 g、WSCD HCl 4.59 g を加え、室温にて 4 時間撹拌した。0℃下 25% NH_3aq. 3.4 mL、DMF 10 mL を加え 4時間撹拌し

た。溶媒を留去後 AcOEt に溶解し 1N HClaq.、satd.$NaHCO_3$aq.、satd.NaClaq. で洗浄した。Na_2SO_4で乾燥後溶媒を濃縮し、ジエチルエーテルを加え、沈殿としてZ-Phe-NH_2 1.48 gを得た(収率 99%)。[Bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene 1.94 g を MeCN 20 mL、H_2O 5 mL に溶解後、 0℃下 先に調製したZ-Phe-NH_2 890 mg、pyridine 972 μL を加え、室温にて 15 時間撹拌した。溶媒を濃縮後ジエチルエーテル- 1N HClaq. で分液し、1N HCl aq. 層を濃縮後乾燥した。半量を DMF 5 mL に溶解し、mono-tert-Butyl malonate 486 μL、HOBt 540 mg を加えた後、0℃下 PyBOP 2.08 g、DIEA 1394 μL を加え、室温にて 15 時間撹拌した。溶媒を留去後 AcOEt に溶解し 1N HCl aq.、satd. $NaHCO_3$ aq.、satd. NaCl aq. で洗浄した。Na_2SO_4で乾燥後溶媒を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製後ジエチルエーテル・石油エーテルを加え、沈殿としてZ-PheΨ(NHCO)Gly-OBu^t 304 mgを得た(収率 33%)。うち 154 mgを MeOH 20 mL に溶解後 10% Pd-C を加え、水素気流下 2 時間接触還元を行った。触媒をろ去後溶媒を濃縮し、乾燥した。これを 10 mL MeCN 10 mL に溶解し、Fmoc-OSu 152 mg、DIEA 78 μL を加え 15 時間撹拌した。溶媒を留去後 AcOEt に溶解し 1N HClaq.、satd.$NaHCO_3$aq.、satd.NaClaq. で洗浄した。Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を濃縮し、ジエチルエーテル・石油エーテルを加え、沈殿としてFmoc-PheΨ(NHCO)Gly-OBu^t 127 mgを得た(収率 68%)。実施例10にて調製したFmoc-Arg(Boc_2,Me)Phe-Rink Amide MBHA resin 63 mg にFmoc-Leuを導入、脱Fmoc後、 Fmoc-PheΨ(NHCO)Gly-OH (Fmoc-PheΨ(NHCO)Gly-OBu^t 25 mg TFA 3 分処理により調製)、0.5M HOAt 300 μL、PyAOP 78 mg、DIEA 52 μL を加え 6 時間振盪した。樹脂を洗浄後 DMF 2 mL、DIEA 9 μL、Ac_2O 12 μL を加え、30分振盪した。樹脂を洗浄後、ABI 433A を用いペプチド鎖を伸長し、Boc-$_D$-Tyr(Bu^t)Asn(Trt)Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)PheΨ(NHCO)GlyLeuArg(Boc_2,Me)Phe-Rink Amide MBHA resinを得た。うち 34 mg に TFA / PhSMe / m-cresol / TIS / EDT (85 / 5 / 5 / 2.5 / 2.5) 200 μL を加え2 時間撹拌した。反応溶液にエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC D-ODS-5-ST S-5 120A カラム(20 x 150mm)を用いた分取HPLCで、: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによるA/B: 76/24～66/34への直線型濃度勾配溶出(60分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末0.7 mgを得た。

質量分析による$(M+H)^+$ 1316.3 (計算値1316.7)

HPLC溶出時間：18.7 分

溶出条件：

カラム：Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)

溶離液：A液: 0.1%TFA-水、: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 100/0～0/70へ。直線型濃度勾配溶出(35分)。

流速：1.0ml/分

【実施例１２】

【０１３４】

（合成法Ｌ）：[N((CH_2)$_3$Gn)Gly9]-MS10（化合物番号218）の製造

Fmoc-Phe-Rink Amide MBHA resin 192 mg を用い ABI 433A によりペプチド鎖を伸長し、Fmoc-GlyPhe-Rink Amide MBHA resin を得た。うち 1/4 量を脱 Fmocし、DMF 2 mL、AcOH 50 μL、Boc-β-Ala-H 5 mg、$NaBH_3CN$ 16 mg を加え、30 分間振盪した。樹脂を洗浄後 Fmoc-Leu 71 mg、CIP 56 mg、HOAt 27 mg、DIEA 105 mL を加え 15 時間振盪した。樹脂を洗浄後 ABI 433A を用いペプチド鎖を伸長し、Z-Tyr(Bzl)Asn(Trt)Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)PheGlyLeuN((CH_2)$_3$NHBoc)GlyPhe-Rink Amide MBHA resin を得た。これに TFA / PhOH / H_2O / TIS / EDT (87.5 / 5 / 2.5 / 2.5 / 2.5) 1 mL を加え2 時間撹拌した。樹脂をろ去後濃縮し、エーテルを加え沈殿とした後、半量を DMF 500 μL に溶解し、1H-pyrazole-1-carboxamidine hydrochloride 9 mg、DIEA 22 mL を加え、15 時間撹拌した。溶媒を留去後エーテルを加え沈殿とし、氷冷下 PhSMe 60 μL、m-cresol 56 μL、EDT 26 μL、TFA 337 μL、TMSBr 65 μL を加え 2 時間撹拌した。溶媒を留去後エーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で

抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC D-ODS-5-ST S-5 120A カラム(20 x 150mm)を用いた分取HPLCで、: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによるA/B: 74/26～64/36への直線型濃度勾配溶出(60分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末1.8mgを得た。
質量分析による$(M+H)^+$ 1302.5 (計算値1302.7)
HPLC溶出時間：18.6分
溶出条件：
カラム：Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)
溶離液：A液: 0.1%TFA-水、: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 100/0～30/70へ。直線型濃度勾配溶出(35分)。
流速：1.0ml/分
【実施例１３】
【０１３５】
（合成法Ｍ）：MS10（化合物番号3）の製造
市販p－メチルBHA樹脂（0．77 m mole／g resin）をペプチド合成機ABI 430Aの反応曹に入れ、Boc－Strategy（DCC-HOBt）ペプチド合成方法でBoc－Phe．Boc－Arg（Tos），Boc－Leu．Boc－Gly，Boc－Phe．Boc－Ser（Bzl））），Boc－Asn．Boc－Trp（For），Boc－Asn．Boc－Tyr（Br－Z）を順に導入し目的の保護ペプチド樹脂を得た。この樹脂0．11gをp－クレゾール1ml、1，4－ブタンジチオール1．2 mlと共に無水弗化水素10 ml中、0℃、60分攪拌した後、弗化水素を減圧留去し、残留物へジエチルエーテルを加え沈殿を濾過した。この沈殿に50％酢酸水を加え抽出し、不溶部分を除き、抽出液を十分に濃縮後、50％酢酸水で充填したセファデックス（商品名）G－25カラム（2.0 x 80cm）に付し、同溶媒で展開、主要画分を集め凍結乾燥し、白色粉末40mgを得た。半量をLiChroprep（商品名）RP-18を充填したクロマトカラム（2.6 x 60cm）に負荷し0．1％TFA水 200mlで洗浄、0.1％TFA水 300mlと0.1％TFA含有33％アセトニトリル水 300mlを用いた線型勾配溶出を行い、主要画分を集め凍結乾燥し目的とするペプチド2.2mgを得た。
質量分析による（M＋H）1302．5（計算値1302．6）
HPLC溶出時間：18.7分
溶出条件：
カラム：Wakosil-II 5C18T 4.6 x 100mm
溶離液：A液:0.1％TFA水、:0.1％TFA含有アセトニトリルを用い A/B：95/5～45/55へ直線型濃度勾配溶出（25分）
流速：1.0 ml／分
【実施例１４】
【０１３６】
（合成法Ｎ）：des(1-3)-2-(Indol-3-yl)ethylcarbamoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10（化合物番号279）の製造
実施例８により調製されるFmoc-Asn(Trt)Ser(Bu^t)PheAzaGlyLeuArg(Me,Boc_2)Phe-Rink－Amide MBHA resinを脱Fmocすることで得られる H-Asn(Trt)Ser(Bu^t)PheAzaGlyLeuArg(Me,Boc_2)Phe-Rink Amide MBHA resin 64 mg（20μmol） にTHF 1.5 mL、CDI 13 mgを加えて2時間振盪した。Tryptamine hydrochloride 32 mg、DIEA 28μL、DMF 500μL を加えて24時間振盪した後樹脂を洗浄し、2-(Indol-3-yl)ethylcarbamoyl-Asn(Trt)Ser(Bu^t)PheAzaGlyLeuArg(Me,Boc_2)Phe-Rink Amied MBHA resinを得た。うち 15 mg にTFA / PhSMe / m-cresol / TIS / EDT (85 / 5 / 5 / 2.5 / 2.5) 200 μL を加え2 時間撹拌した。反応溶液にエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC D-ODS-5-ST S-5 120A カラム(20 x 150mm)を用いた分取HPLCで、: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによるA/B: 69/31～59/41への直線型濃度勾配溶出(60分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末1.1 mgを得た。
質量分析による$(M+H)^+$ 1040.2 (計算値1040.5)

HPLC溶出時間：20.1 分
溶出条件：
カラム：Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)
溶離液：A液: 0.1%TFA-水、: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 100/0～0/50へ。直線型濃度勾配溶出(25分)。
流速：1.0ml/分
【実施例１５】
【０１３７】
Fmoc-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinの製造
市販Rink Amide MBHA resin(0.4mmol/g)5gをDMFにて膨潤後、20%ピペリジン/DMF溶液 50mlで20分間処理し、Fmoc基を除いた。得られた樹脂をDMFにて洗浄後、Fmoc-Trp(Boc)-OH 4.213g(8mmol), DIPCDI 1.272mL(8mmol), 0.5M HOAt/DMF溶液 16mL(8mmol)で室温90分処理することで、Trp(Boc)を導入し、Fmoc-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinを得た。同様の手法でOrn(Mtt)を導入しFmoc-Orn(Mtt)-Trp(Boc)- Rink Amide MBHA resin 2mmolを得た。得られた樹脂をDCMにて洗浄、膨潤後 TFA / TIS / DCM (1 / 5 / 94) 50 mL を加え 10 分間振盪し溶液を濾去する操作をTFA / TIS / DCM (1 / 5 / 94)溶液を加えたとき、溶液において遊離のMtt基由来の黄色の着色がなくなるまで繰り返し、Mtt基を除去した。
得られたFmoc-Orn-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinを5%-DIEA/DCM溶液で中和、DCMで洗浄後、DCM-TFE(4:1) 25 mL、参考例１により得られたN-Methyl-N,N'-bis-Boc-1-guanylpyrazole 1.946 g(6mmol)を加え、DIEAを加え溶液のpHを10に調製し15 時間振盪しFmoc-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin 6.195gを得た。得られた樹脂に前述と同様の手法にてFmoc-Leuを導入後、樹脂を半分に分け、得られたFmoc-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin(1mmol)のFmoc基を除去しH- Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin(1mmol)を得た。
別途Fmoc-$NHNH_2$ HCl 1.745 g(6mmol) を DMF-THF(4:1) 20 mL に懸濁し、氷冷下 CDI 973 mg(6mmol)、DIEA 2.09 mL(12mmol) を加え、室温にて 1 時間撹拌した。得られた反応溶液を前述のH-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinに加え、室温15時間攪拌した。反応終了後、樹脂を洗浄乾燥しFmoc-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin 3.314gを得た。
【実施例１６】
【０１３８】
（合成法Ｏ）：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号385）の製造
Fmoc-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin 100mg(0.03mmol)をDMFにて膨潤後、20%ピペリジン/DMF溶液2mlで20分間処理し、Fmoc基を除いた。得られた樹脂をDMFにて洗浄後、Fmoc-Phe-OH 77.5g(0.2mmol), DIPCDI 31.8μL(0.2mmol), 0.5M HOAt/DMF溶液 0.4mL(0.2mmol)で室温90分処理することでPheを導入し、同様の手法でSer(^{t}Bu), Asn(Trt)を導入し、Fmoc-Asn(Trt)-Ser(^{t}Bu)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin を得た。得られた樹脂を脱Fmoc後、Fmoc-$_D$-Pya(4)-OH 77.6mg(0.2mmol), PyAOP 104.2mg(0.2mmol), 0.5M HOAt/DMF 400μL(0.2mmol), DIEA 174.2μL(0.2mmol)で室温90分処理し$_D$-Pya(4)を導入し、続いて$_D$-Tyr(^{t}Bu)を導入後、脱Fmocを行いH-$_D$-Tyr(^{t}Bu)-$_D$-Pya(4)-Asn(Trt)-Ser(^{t}Bu)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin 135mgを得た。
得られた樹脂にTFA / PhSMe / m-cresol / H_2O / TIS / EDT (80 / 5 / 5 / 5/ 2.5 / 2.5) 1 mL を加え 90 分撹拌した。反応溶液にジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を2度繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC Pack R&D-ODS-5-B S-5, 120Aカラム(30 x 250mm)を用いた分取HPLCで、: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによる流量15ml/min, A/B: 79/21-69/31への直線型濃度勾配溶出(60分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥した。得られた白色粉末を水10mLに溶解し、イオン交換樹脂BioRAD AG1 x 8 AcO^- form 100μLを加

えた。反応溶液を時々手で撹拌しつつ一時間放置後、溶液をメンブランフィルターで濾過し樹脂を除き、酢酸塩として白色粉末6.6mgを得た。
質量分析による$(M+H)^+$ 1204.5 (計算値1204.6)
HPLC溶出時間：8.2分
溶出条件：
カラムYMC-AM301 (4.6 x 100mm)
溶離液：A液: 0.1%TFA-水、: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 80/20～30/70へ。直線型濃度勾配溶出(25分)。
流速：1.0ml/分
【実施例１７】
【０１３９】
（合成法Ｐ）：des(1-6)-Dibenzylcarbamoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号393）の製造
Fmoc-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin 35.2mg(0.015mmol)をDMFにて膨潤後、20%ピペリジン/DMF溶液2mlで20分間処理し、Fmoc基を除いた。別途dibenzylamine 19.2μL(0.1mmol)をTHFに溶解し、氷冷下 CDI 16.2 mg(0.1mmol)、DIEA 2.6 μL (0.015mmol) を加え、室温にて 1 時間撹拌した。得られた溶液を脱FmocしたH-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinに加え、室温15時間攪拌した。
得られたBzl_2NCO-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinにTFA / PhSMe / m-cresol / H_2O / TIS / EDT (80 / 5 / 5 / 5/ 2.5 / 2.5) 1 mL を加え 90 分撹拌した。反応溶液にジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を2度繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC SH-343-5 S-5, 120Aカラム(20 x 250mm)を用いた分取HPLCで、: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによる流量8ml/min, A/B: 63/37-53/47への直線型濃度勾配溶出(60分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末2.2mgを得た。
質量分析による$(M+H)^+$ 768.7 (計算値768.4)
HPLC溶出時間：16.9分
溶出条件：
カラムYMC-AM301 (4.6 x 100mm)
溶離液：A液: 0.1%TFA-水、: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 80/20～30/70へ。直線型濃度勾配溶出(25分)。
流速：1.0ml/分
【実施例１８】
【０１４０】
（合成法Ｑ）：des(1-5)-Benzoyl-[6Ψ7,CH2O,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号421）の製造
Z-Phe 1.80 gをMeOH 20 mLに溶解後、0 ºC下DMAP 73 mg、WSCD HCl 1.38 gを加え、4 ºC 下12時間撹拌した。溶媒を濃縮し、AcOEtに溶解後1N HCl aq.、satd. $NaHCO_3$ aq.、satd. NaCl aq.で洗浄した。Na_2SO_4で乾燥後溶媒を濃縮し、oilとしてZ-Phe-OMeを得た。これをdry THF 20 mLに溶解後、$LiBH_4$ 196 mgを加え、室温にて15時間撹拌した。溶媒を濃縮し、AcOEtに溶解後1N HCl aq.、satd. $NaHCO_3$ aq.、satd. NaCl aq.で洗浄した。Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を濃縮し、エーテル－石油エーテルを加え沈殿としてZ-Phe-ol 1.45 gを得た(収率 85%)。60% NaH 60 mgをdry THF 10mLに懸濁し、0 ºC下Z-Phe-ol 285 mg、18-crown-6 264 mg、tert-butyl bromoacetate 1.48 mLを加え、室温に戻しながら15時間撹拌した。溶媒を減圧留去後AcOEtに溶解し、1N HCl aq.、satd. $NaHCO_3$ aq.、satd. NaCl aq. で洗浄した。Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、oilとしてZ-PheΨ(CH_2O)Gly-OBu^t 217 mg を得た(収率 54%)。Z-PheΨ(CH_2O)Gly-OBu^t 160 mgをMeOH 20 mLに溶解後10% Pd-Cを加え、窒素気流下 3 時間接触還元を行った。触媒をろ去後、溶媒を濃縮し乾燥した。これをDCM 15 mLに溶解し、Fmoc-Cl 114 mg、DIEA 139μL を加え12時間撹拌した。溶媒を留去後AcOEtに溶解し1N HCl aq.、satd

.$NaHCO_3$aq.、satd.NaClaq.で洗浄した。Na_2SO_4で乾燥後溶媒を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製後ジエチルエーテル－石油エーテルを加え、沈殿としてFmoc-PheΨ(CH_2O)Gly-OBu^t 150 mgを得た(収率 77%)。実施例１５の方法に準じて得られるH-LeuArg(Me,Boc_2)Trp(Boc)-Rink amide MBHA resin 31 mg（15μmol）、Fmoc-PheΨ(CH_2O)Gly-OH 19 mg（Fmoc-PheΨ(CH_2O)Gly-OBu^t を50% TFA/DCM 1時間処理することによりにより調製）、0.5M HOAt 180 μL、PyBrop 42 mg、DIEA 47 μL を加えて 18 時間振盪した。樹脂を洗浄後20% piperidine/DMF 5 mLを加えて室温にて30分振盪した。樹脂を洗浄後、benzoyl chloride 9μL、DIEA 13μL、DMF 1を 1 mLを加え室温にて2時間振盪した。樹脂を洗浄後乾燥し、TFA / PhSMe / m-cresol / TIS / EDT (85 / 5 / 5 / 2.5 / 2.5) 200 μL を加えて2 時間撹拌した。反応溶液にエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC D-ODS-5-ST S-5 120A カラム(20 x 150mm)を用いた分取HPLCで、: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによるA/B: 75/25～65/35への直線型濃度勾配溶出(60分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末2.5 mgを得た。

質量分析による$(M+H)^+$ 782.2 (計算値782.4)

HPLC溶出時間：22.1 分

溶出条件：

カラム：Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)

溶離液：A液: 0.1%TFA-水、: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 100/0～0/50へ。直線型濃度勾配溶出(25分)。

流速：1.0ml/分

【実施例１９】

【０１４１】

（合成法Ｒ）：des(1-7)-Dibenzylaminocarbamoylacetyl-[Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号434）の製造

mono-tert-Butyl malonate 1.54 mL、fluorenylmethanol 1.08 g、DMAP 61 mgをDCM 20を 20 mLに溶解し、WSCD HCl 1.15 gを加え、室温にて24時間撹拌した。溶媒を減圧留去後AcOEtに溶解し、1N HCl aq.、satd. $NaHCO_3$ aq.、satd. NaCl aq. で洗浄した。Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製してtert-Butyl fluorenylmethyl malonate 1.62 gを得た(収率 96%)。tert-Butyl fluorenylmethyl malonate 61 mgをTFA 20 mLに溶解し、室温にて2時間撹拌した。溶媒を減圧留去後AcOEtに溶解し、satd. NaCl aq. で洗浄した。Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製してmono-fluorenylmethyl malonate 850 mgを得た(収率 67%)。実施例１５の方法に準じて得られるFmoc-LeuArg(Me,Boc_2)Trp(Boc)-Rink amide MBHA resin 46 mg（15μmol）に20% piperidine/DMF 5 mLを加え室温にて30分振盪した。樹脂を洗浄後、mono-fluorenylmethyl malonate 42 mg、PyBrop 70 mg、0.5M HOAt/DMF 300μL、DIEA 52μL、DMF 1 mLを加え15時間振盪した。これを2回繰り返した後、Ac_2O 8μL、DIEA 5μL、DCM 2 mLを加え、室温にて30分振盪した。樹脂を洗浄後乾燥し、半量に20% piperidine/DMF 5 mLを加え室温にて30分振盪した。樹脂を洗浄後、dibenzylhydrazine 13 mg、PyBrop 28 mg、0.5M HOAt/DMF 120μL、DIEA 21μL、DMF 1 mLを加え15時間振盪した。樹脂を洗浄後乾燥し、TFA / PhSMe / m-cresol / TIS / EDT (85 / 5 / 5 / 2.5 / 2.5) 200 μL を加え2 時間撹拌した。反応溶液にエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC D-ODS-5-ST S-5 120A カラム(20 x 150mm)を用いた分取HPLCで、: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによるA/B: 83/17～63/37への直線型濃度勾配溶出(120分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末21.6 mgを得た。

質量分析による$(M+H)^+$ 767.6 (計算値767.4)

HPLC溶出時間：14.5 分

溶出条件：

カラム：Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)

溶離液：A液: 0.1%TFA-水、: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 100/0～0/50へ。直線型濃度勾配溶出(25分)。
流速：1.0ml/分
【実施例２０】
【０１４２】
（合成法Ｓ）：des(1-5)-4-Pyridinecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号436）の製造
Fmoc-AzaGly-Leu-Arg(Boc$_2$,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin 340.1mg(0.1mmol)をDMFにて膨潤後、20%ピペリジン/DMF溶液20mlで20分間処理し、Fmoc基を除いた。得られた樹脂をDMFにて洗浄後、Fmoc-Phe-OH 155.0mg(0.4mmol), DIPCDI 63.6μL(0.4mmol), 0.5M HOAt/DMF溶液 0.8mL(0.4mmol)で室温90分処理することでPheを導入した。得られたFmoc-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc$_2$, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinを脱Fmoc後、4-Pyridinecarboxylic acid 49.2mg(0.4mmol), DIPCDI 63.6μL(0.4mmol), 0.5M HOAt/DMF溶液 0.8mL(0.4mmol)で室温90分処理後、樹脂を洗浄乾燥し4-Pyridinecarbonyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc$_2$, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin 353.5mgを得た。得られた樹脂にTFA / PhSMe / m-cresol / H_2O / TIS / EDT (80 / 5 / 5 / 5/ 2.5 / 2.5) 3.5 mL を加え 90 分撹拌した。反応溶液にジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を2度繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC Pack R&D-ODS-5-B S-5, 120Aカラム(30 x 250mm)を用いた分取HPLCで、: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによる流量15ml/min, A/B: 79/21-69/31への直線型濃度勾配溶出(60分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥した。得られた黄色粉末を水6mLに溶解し、イオン交換樹脂BioRAD AG1 x 8 AcO^- form 200μLを加えた。溶液を時々手で撹拌しつつ一時間放置後、溶液をメンブランフィルターで濾過し樹脂を除いた後凍結乾燥を行い、酢酸塩として白色粉末21.6mgを得た。
質量分析による$(M+H)^+$ 797.8 (計算値797.4)
HPLC溶出時間：8.8分
溶出条件：
カラムYMC-AM301 (4.6 x 100mm)
溶離液：A液: 0.1%TFA-水、: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 80/20～30/70へ。直線型濃度勾配溶出(25分)。
流速：1.0ml/分
【実施例２１】
【０１４３】
（合成法Ｔ）：des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号499）の製造
Fmoc-AzaGly-Leu-Arg(Boc$_2$,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin 170.1mg(0.05mmol)をDMFにて膨潤後、20%ピペリジン/DMF溶液5mlで20分間処理し、Fmoc基を除いた。得られた樹脂をDMFにて洗浄後、Fmoc-Phe-OH 77.5mg(0.2mmol), DIPCDI 31.8μL(0.2mmol), 0.5M HOAt/DMF溶液 0.4mL(0.2mmol)で室温90分処理することでPheを導入し、同様の手法でSer(^{t}Bu), Asn(Trt)を導入し、Fmoc-Asn(Trt)-Ser(^{t}Bu)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc$_2$,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinを得た。得られた樹脂を脱Fmoc後、Phenylpropionic acid 30.0mg(0.2mmol), DIPCDI 31.8μL(0.2mmol), 0.5M HOAt/DMF溶液 0.4mL(0.2mmol)で室温90分処理後、樹脂を洗浄乾燥し3-Phenylpropionyl-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc$_2$, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin 209.6mgを得た。得られた樹脂にTFA / PhSMe / m-cresol / H_2O / TIS / EDT (80 / 5 / 5 / 5/ 2.5 / 2.5) 1.5mL を加え 90 分撹拌した。反応溶液にジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を2度繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC SH-343-5 S-5, 120Aカラム(20 x 250mm)を用いた分取HPLCで、: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによる流量8ml/min, A/B: 71/29-61/39への直線型濃度勾配溶出(60分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥した。得られた白色粉末を水10mLに溶解し、イオン交換樹脂BioR

AD AG1 x 8 AcO^- form 125μLを加えた。反応溶液を時々手で撹拌しつつ一時間放置後、溶液をメンブランフィルターで濾過し樹脂を除き、酢酸塩として白色粉末5.2mgを得た。
質量分析による$(M+H)^+$ 1025.3 (計算値1025.5)
HPLC溶出時間：13.6分
溶出条件：
カラムYMC-AM301 (4.6 x 100mm)
溶離液：A液: 0.1%TFA-水、: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 80/20～30/70へ。直線型濃度勾配溶出(25分)。
流速：1.0ml/分

【実施例２２】

【０１４４】

（合成法Ｕ）：des(1-5)-Benzoyl-[AzaPhe6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号431）の製造

Benzylhidrazine・2HCl 500mg(2.56mmol)をDCMに溶解後、ドライアイスにて-78℃に冷却、Boc_2O 727.1mg(3.33mmol), DIEA 0.982ml(5.64mmol)を加え、ドライアイスを外し30分攪拌した。TLCで反応の進行を確認後、Benzoylchloride 327μl(2.82mmol), DIEA 580.4μl(3.33mmol)を加え、室温一晩攪拌した。反応液にクエン酸結晶を加え、濃縮、10%クエン酸水溶液を加え析出した残渣をAcOEt抽出、10%クエン酸水溶液, 5% $NaHCO_3$ aq., satd.NaCl aq.で洗浄、無水Na_2SO_4で乾燥した。得られた残渣をエーテルーヘキサン（1：1）で結晶化、白色結晶435.5mgを得た。

Fmoc-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-NH-Rink Amide MBHA Resin 46.3mg(0.015mmol)をDMFにて膨潤後、20%ピペリジン/DMF溶液5mlで20分間処理し、Fmoc基を除いた。得られた樹脂をDMFにて洗浄後、THF中CDI 3.65mg(0.023mmol)で室温1hr処理した。別途、上記の白色結晶32.6mg(0.1mmol)を4N HCl/dioxane 0.3mlで1hr処理後、溶媒を留去、ether洗浄を行い、得られた残渣をTHFに溶解、DIEA 17.4μl(0.1mmol)を加え、得られた溶液を樹脂に加え一晩攪拌した。樹脂を洗浄乾燥しBenzoyl-AzaPhe-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-NH-Rink Amide MBHA Resin 29.5mgを得た。得られた樹脂にTFA / PhSMe / m-cresol / H_2O / TIS / EDT (80 / 5 / 5 / 5/ 2.5 / 2.5) 0.5mL を加え 90 分撹拌した。反応溶液にジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を2度繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC SH-343-5 S-5, 120Aカラム(20 x 250mm)を用いた分取HPLCで、: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによる流量8ml/min, A/B: 66/34-56/44への直線型濃度勾配溶出(60分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末3.2mgを得た。
質量分析による$(M+H)^+$ 797.7 (計算値797.4)
HPLC溶出時間：15.3分
溶出条件：
カラムYMC-AM301 (4.6 x 100mm)
溶離液：A液: 0.1%TFA-水、: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 80/20～30/70へ。直線型濃度勾配溶出(25分)。
流速：1.0ml/分

【実施例２３】

【０１４５】

（合成法Ｖ）：des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,10Ψ,CSNH]MS10（化合物番号548）の製造

市販 2-chlorotritylchloride resin にFmoc-Leu-OH を導入することで得られたFmoc-Leu-O-Clt resin (sub. 0.62 mmol / g) 403 mg を脱 Fmoc 後、 THF 5 mL、CDI 162 mg を加え 1 時間振盪した。Hydrazine monohydrate 97 μL を加え2時間振盪した後樹脂を洗浄した。Fmoc-Phe 581 mg、PyBrop 699 mg、0.5M HOAt / DMF 溶液 3 mL、DIEA 784 μL を加え 12 時間振盪した。樹脂を洗浄後、ABI 433Aを用いペプチド鎖を伸長し、Boc-$_D$-Tyr(Bu^t)$_D$-Pya(4)Asn(Trt)Ser(Bu^t)PheAzaGlyLeu-O-Clt resin を 0.47 g得た。これに A

cOH / TFE / DCM (1 / 1 / 8) 10 mL を加え、30 分振盪した。樹脂をろ去後溶媒を濃縮し、クロロホルムに溶解後、satd. NaCl aq. で洗浄した。Na_2SO_4で乾燥後溶媒を濃縮し、AcOEt－ジエチルエーテルを加え、沈殿としてBoc-$_D$-Tyr(Bu^t)$_D$-Pya(4)Asn(Trt)Ser(Bu^t)PheAzaGlyLeu-OH 320 mgを得た(収率 98%)。一方、Boc-Phe-NH_2 264 mg (1 mmol) に4N HCl / AcOEt 5 mLを氷冷下加え、30分攪拌した。溶媒を留去後、エーテルを加え沈澱とした。これをDMF 20 mLに溶解し、Fmoc-Orn(Boc) 455 mg、HOBt 540 mg、WSCD・HCl 382 mg、DIEA 348 μL を加え6時間攪拌した。溶媒を減圧留去後酢酸エチルに溶解し、1N HCl aq.、satd. $NaHCO_3$ aq.、satd NaCl aq. で洗浄した。Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を濃縮した。エーテル－石油エーテルを加え、沈澱としてFmoc-Orn(Boc)-Phe-NH_2 594.4 mgを得た(収率 99%)。うち132 mg に4N HCl / AcOEt 5 mLを氷冷下加え、30分攪拌した。溶媒を留去後、エーテルを加え沈澱としてFmoc-Orn-Phe-NH_2・HCl 111.1 mgを得た(収率 94%)。これをクロロホルム/TFE (3/1) 3 mLに溶解し、参考例1 にて得られた N-Methyl-N,N'-Bis-Boc-1-guanylpyrazole 194 mg、DIEA 105 μL を加え24時間攪拌した。溶媒を留去後、エーテル－石油エーテルを加え沈澱としてFmoc-Arg(Boc$_2$,Me)-Phe-NH_2 108.5 mgを得た(収率 72%)。うち38 mgをTHF 5 mLに溶解しLawesson's Reagent 142 mg を加え15時間攪拌した。溶媒を減圧留去後酢酸エチルに溶解し、$NaHCO_3$ aq.、satd. NaCl aq. で洗浄した。Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製後、エーテル－石油エーテルを加え、沈澱としてFmoc-Arg(Me,Boc$_2$)-PheΨ(CSNH)-NH_2 18.7 mgを得た(収率 48%)。うち11 mgに10% DEA/DMF 1 mLを加え2時間攪拌した。溶媒を留去後DMF 1 mLに溶解し、先に得られた Boc-$_D$-Tyr(Bu^t)-$_D$-Pya(4)-Asn(Trt)-Ser(Bu^t)-Phe-AzaGly-Leu-OH 18 mg、HOBt 7.6 mg、WSCD・HCl 5.4 mg、DIEA 4.9 μL を加え15時間攪拌した。溶媒を留去後、エーテルを加え沈澱とした後、これにTFA / PhSMe / m-cresol / TIS / EDT (85 / 5 / 5 / 2.5 / 2.5) 1 mL を加え2 時間撹拌した。反応溶液にエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により不溶物を除いた後、YMC D-ODS-5-ST S-5 120A カラム(20 x 150mm)を用いた分取HPLCで、: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによるA/B: 82/18～72/28への直線型濃度勾配溶出(60分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末0.9 mgを得た。

質量分析による$(M+H)^+$ 1181.5 (計算値1181.6)

HPLC溶出時間：14.9 分

溶出条件：

カラム：Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)

溶離液：A液: 0.1%TFA-水、: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 100/0～0/50へ。直線型濃度勾配溶出(25分)。

流速：1.0ml/分

【実施例２４】

【０１４６】

（合成法Ｗ）：Ac-des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号550）の製造

市販Rink Amide MBHA resin(0.4mmol/g) 5gをDMFにて膨潤後、20%ピペリジン/DMF溶液50mlで20分間処理し、Fmoc基を除いた。得られた樹脂をDMFにて洗浄後、Fmoc-Trp(Boc)-OH 4.213g(8mmol), DIPCDI 1.272mL(8mmol), 0.5M HOAt/ DMF溶液 16mL(8mmol)で室温90分処理することで、Trp(Boc)を導入、Fmoc-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinを得た。同様の手法でOrn(Mtt)を導入しFmoc-Orn(Mtt)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin 2mmolを得た。得られた樹脂をDCMにて洗浄、膨潤後TFA/ TIS/ TFE/ DCM(1/ 5/ 19/ 75) 50mLを加え 10分間振盪し溶液を濾去する操作をTFA/ TIS/ TFE/ DCM(1/ 5/ 19/ 75)溶液を加えたとき、溶液において遊離のMtt基由来の黄色の着色がなくなるまで繰り返し、Mtt基を除去した。

得られたFmoc-Orn-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinを5%-DIEA/DCM溶液で中和、DCMで洗浄後、DCM-TFE(4:1) 25 mL、参考例1により得られたN-Methyl-N,N'-bis-Boc-1-guanylp

yrazole 1.946g(6mmol)を加え、DIEAを加え溶液のpHを10に調製し15時間振盪しFmoc-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinを得た。得られた樹脂に前述と同様の手法にてFmoc-Leuを導入後、得られたFmoc-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin (2mmol)のFmoc基を除去しH-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin(2mmol)を得た。

別途Fmoc-$NHNH_2$・HCl 2.326g(8mmol)をDMF 20mLに懸濁し、氷冷下CDI 297mg (8mmol)をTHF 20mlに懸濁した溶液を加え、続いてDIEA 2.787 mL (16mmol) を加え、室温にて1時間撹拌した。得られた反応溶液を前述のH-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinに加え、室温15時間攪拌した。反応終了後、樹脂を洗浄乾燥しFmoc-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin 6.394gを得た。

【０１４７】

得られた樹脂のうち3.197g(1mmol)をDMFにて膨潤後、20%ピペリジン/DMF溶液30mlで20分間処理し、Fmoc基を除いた。得られた樹脂をDMFにて洗浄後、Trt-Phe-OH・0.5AcOEt 1.806g(4mmol), PyAOP 2.086g(4mmol), 0.5M HOAt/DMF 8mL(4mmol), DIEA 2.787mL(16mmol)で室温90分処理しTrt-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin Pheを得た。得られた樹脂をDCMにて洗浄、膨潤後TFA/ TIS/ TFE/ DCM(1/ 5/ 19/ 75) 30 mLを加え10分間振盪し溶液を濾去する操作をTFA/ TIS/ TFE/ DCM(1/ 5/ 19/ 75)溶液を加えたとき、溶液において遊離のTrt基由来の黄褐色の着色がなくなるまで繰り返し、Trt基を除去した。得られたH-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinを5%-DIEA/DMF溶液で中和、DMFで洗浄後、Fmoc-Thr(^{t}Bu)-OH 1.590g(4mmol), DIPCDI 0.636mL(4mmol), 0.5M HOAt/DMF 8mL(4mmol)で室温90分処理しThr(^{t}Bu)を導入、続いて20%ピペリジン/DMF溶液 30ml 20分間による脱FmocとThr(^{t}Bu)導入時と同様のDIPCDI/HOAt法による縮合を繰り返しAsn(Trt), $_D$-Trp(Boc), $_D$-Tyr(^{t}Bu)を導入、Fmoc-$_D$-Tyr(^{t}Bu)-$_D$-Trp(Boc)-Asn(Trt)-Thr(^{t}Bu)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinを得た。得られた樹脂を20%ピペリジン/DMF溶液 30ml 20分間処理により脱Fmoc後、洗浄し、H-$_D$-Tyr(^{t}Bu)-$_D$-Trp(Boc)-Asn(Trt)-Thr(^{t}Bu)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinを得た。得られた樹脂をDMF 20mL中Ac_2O 188.7μL(2mmol), DIEA 348.4μL(2mmol)にて室温30min処理しN末端をアセチル化後、樹脂を洗浄、乾燥しAc-$_D$-Tyr(^{t}Bu)-$_D$-Trp(Boc)- Asn(Trt)-Thr(^{t}Bu)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin 4.168gを得た。

得られた樹脂の約半分2.111gにTFA/ PhSMe/ m-cresol/ H_2O/ TIS/ EDT(80/ 5/ 5 /5/2.5 /2.5) 15 mLを加え90分撹拌した。反応溶液にジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を2度繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、凍結乾燥し粗ペプチドの粉末を得た。残り半分の樹脂についても同様の条件で脱保護を行い計約650mgの粗ペプチド粉末を得た。得られた粗ペプチドを約50mgずつYMC Pack R&D-ODS-5-B S-5, 120Aカラム(30 x 250mm)を用いた分取HPLCで、: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによる流量15ml/min, A/B: 71/29-61/39への直線型濃度勾配溶出(60分)により順次精製を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し、精製サンプルとして255.5mgの白色粉末を得た。

得られた白色粉末全てをアセトニトリル-水溶液200mLに溶解し、市販BioRAD AG1 x 8 Cl^- formを常法によりアセテート型に変換したイオン交換樹脂AG1 x 8 AcO^- form 492μLを加えた。反応溶液を時々手で撹拌しつつ一時間放置後、溶液を濃縮しアセトニトリルを出来るだけ除いた後、メンブランフィルターで濾過し樹脂を除き、凍結乾燥を行い酢酸塩として白色粉末225.3mgを得た。

質量分析による$(M+H)^+$ 1298.7 (計算値1298.6)

HPLC溶出時間：15.6分

溶出条件：

カラムYMC-AM301　(4.6 x 100mm)

溶離液：A液: 0.1%TFA-水、: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 80/20～30/70へ。直線型濃度勾配溶出(25分)。

流速：1.0ml/分

【実施例２５】

【０１４８】

Ac-des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号562）の製造

市販Rink Amide MBHA resin(0.455mmol/g) 5.455gをDMFにて膨潤後、20%ピペリジン/DMF溶液 50mlで20分間処理し、Fmoc基を除いた。得られた樹脂をDMFにて洗浄後、Fmoc-Trp(Boc)-OH 6.319g(12mmol), DIPCDI 1.908mL(12mmol), 0.5M HOAt/ DMF溶液 24mL(12mmol)で室温90分処理することで、Trp(Boc)を導入、Fmoc-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinを得た。同様の手法でOrn(Mtt)を導入しFmoc-Orn(Mtt)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin 3mmolを得た。得られた樹脂をDCMにて洗浄、膨潤後TFA/ TIS/ TFE/ DCM(1/ 5/ 19/ 75) 75mLを加え 10分間振盪し溶液を濾去する操作をTFA/ TIS/ TFE/ DCM(1/ 5/ 19/ 75)溶液を加えたとき、溶液において遊離のMtt基由来の黄色の着色がなくなるまで繰り返し、Mtt基を除去した。

得られたFmoc-Orn-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinを5%-DIEA/DCM溶液で中和、DCMで洗浄後、DCM-TFE(4:1) 40 mL、参考例1により得られたN-Methyl-N,N'-bis-Boc-1-guanylpyrazole 2.919g(9mmol)を加え、DIEAを加え溶液のpHを10に調製し15時間振盪しFmoc-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinを得た。得られた樹脂に前述と同様の手法にてFmoc-Leuを導入後、得られたFmoc-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin(2mmol)のFmoc基を除去しH-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin(2mmol)を得た。

別途Fmoc-$NHNH_2$・HCl 3.489g(12mmol)をDMF 30mLに懸濁し、氷冷下CDI 1.849g (11.4mmol)をTHF 20mlに懸濁した溶液を加え、続いてDIEA 4.181 mL (24mmol) を加え、室温にて1時間撹拌した。得られた反応溶液を前述のH-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinに加え、室温15時間攪拌した。反応終了後、樹脂を洗浄乾燥しFmoc-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin 8.2496gを得た。

【０１４９】

得られた樹脂のうち2.646g(1mmol)をDMFにて膨潤後、20%ピペリジン/DMF溶液30mlで20分間処理し、Fmoc基を除いた。得られた樹脂をDMFにて洗浄後、Trt-Phe-OH 1.630g(4mmol), PyAOP 2.086g(4mmol), 0.5M HOAt/DMF 8mL(4mmol), DIEA 2.787mL(16mmol)で室温90分処理しTrt-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin Pheを得た。得られた樹脂をDCMにて洗浄、膨潤後TFA/ TIS/ TFE/ DCM(1/ 5/ 19/ 75) 30 mLを加え10分間振盪し溶液を濾去する操作をTFA/ TIS/ TFE/ DCM(1/ 5/ 19/ 75)溶液を加えたとき、溶液において遊離のTrt基由来の黄褐色の着色がなくなるまで繰り返し、Trt基を除去した。得られたH-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinを5%-DIEA/DMF溶液で中和、DMFで洗浄後、Fmoc-Thr(^{t}Bu)-OH 1.590g(4mmol), DIPCDI 0.636mL(4mmol), 0.5M HOAt/DMF 8mL(4mmol)で室温90分処理しThr(^{t}Bu)を導入、続いて20%ピペリジン/DMF溶液 30ml 20分間による脱FmocとThr(^{t}Bu)導入時と同様のDIPCDI/HOAt法による縮合によりAsn(Trt)を導入し、、Fmoc-Asn(Trt)-Ser(^{t}Bu)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinを得た。得られた樹脂を脱Fmoc後、Fmoc-$_D$-Pya(4)-OH 1.476ｇ (3.8mmol), PyAOP 2.086mg(4mmol), 0.5M HOAt/DMF 8mL(4mmol), DIEA 2.439mL(14mmol)で室温90分処理し$_D$-Pya(4)を導入し、続いてThr(^{t}Bu)導入時と同様のDIPCDI/HOAt法にて$_D$-Tyr(^{t}Bu)を導入、Fmoc-$_D$-Tyr(^{t}Bu)-$_D$-Pya(4)-Asn(Trt)-Thr(^{t}Bu)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinを得た。得られた樹脂を20%ピペリジン/DMF溶液 30ml 20分間処理により脱Fmoc後、洗浄し、H-$_D$-Tyr(^{t}Bu)-$_D$- Pya(4)-Asn(Trt)-Thr(^{t}Bu)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinを得た。得られた樹脂をDMF 20mL中Ac_2O 188.7μL(2mmol), DIEA 348.4μL(2mmol)にて室温30min処理しN末端をアセチル化後、樹脂を洗浄、乾燥しAc-$_D$-Tyr(^{t}Bu)-$_D$- Pya(4)- Asn(Trt)-Thr(^{t}Bu)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin 1mmolを得た。

得られた樹脂にTFA/ PhSMe/ m-cresol/ H_2O/ TIS/ EDT(80/ 5/ 5 /5/2.5 /2.5) 30 mL

を加え90分撹拌した。反応溶液にジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を2度繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、凍結乾燥し粗ペプチドの粉末949.0mgを得た。得られた粗ペプチドを約50mgずつYMC Pack R&D-ODS-5-B S-5, 120Aカラム(30 x 250mm)を用いた分取HPLCで、A液: 0.05%TFA-水、B液: 0.05%TFA含有アセトニトリルによる流量15ml/min, 初期濃度A/B: 90/10で8分間保持後、7分間かけA/B: 75/25まで濃度を上昇させ、続いてA/B： 75/25-65/35への直線型濃度勾配溶出(60分)を行う溶出法により順次精製を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し、精製サンプルとして361.1mgの白色粉末を得た。

得られた白色粉末全てをアセトニトリル-水溶液200mLに溶解し、市販BioRAD AG1 x 8 Cl^- formを常法によりアセテート型に変換したイオン交換樹脂AG1 x 8 AcO^- form 1.434mLを加えた。反応溶液を時々手で撹拌しつつ一時間放置後、溶液を濃縮しアセトニトリルを出来るだけ除いた後、メンブランフィルターで濾過し樹脂を除き、凍結乾燥を行い酢酸塩として白色粉末309.3mgを得た。

質量分析による$(M+H)^+$ 1260.4 (計算値1260.4)

HPLC溶出時間：15.5分

溶出条件：

カラムWakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)

溶離液：A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 100/0～50/50へ。直線型濃度勾配溶出(25分)。

流速：1.0ml/分

【実施例２６】

【０１５０】

Ac-des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10（化合物番号571）の製造

市販Rink Amide MBHA resin(0.4mmol/g) 2.5gをDMFにて膨潤後、20%ピペリジン/DMF溶液 50mlで20分間処理し、Fmoc基を除いた。得られた樹脂をDMFにて洗浄後、Fmoc-Phe-OH 1.550g(4mmol), DIPCDI 0.636mL(4mmol), 0.5M HOAt/ DMF溶液 8mL(4mmol)で室温90分処理することで、Pheを導入、Fmoc-Phe-Rink Amide MBHA resinを得た。同様の手法でOrn(Mtt)を導入しFmoc-Orn(Mtt)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin 1mmolを得た。得られた樹脂をDCMにて洗浄、膨潤後TFA/ TIS/ TFE/ DCM(1/ 5/ 19/ 75) 25mLを加え 10分間振盪し溶液を濾去する操作をTFA/ TIS/ TFE/ DCM(1/ 5/ 19/ 75)溶液を加えたとき、溶液において遊離のMtt基由来の黄色の着色がなくなるまで繰り返し、Mtt基を除去した。

得られたFmoc-Orn-Phe-Rink Amide MBHA resinを5%-DIEA/DCM溶液で中和、DCMで洗浄後、DCM-TFE(4:1) 25 mL、参考例1により得られたN-Methyl-N,N'-bis-Boc-1-guanylpyrazole 0.973g(3mmol)を加え、DIEAを加え溶液のpHを10に調製し15時間振盪しFmoc-Arg(Boc_2,Me)-Phe-Rink Amide MBHA resinを得た。得られた樹脂に前述と同様の手法にてFmoc-Leuを導入後、得られたFmoc-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Phe-Rink Amide MBHA resin(1mmol)のFmoc基を除去しH-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Phe-Rink Amide MBHA resin(1mmol)を得た。

別途Fmoc-$NHNH_2$・HCl 1.163g(4mmol)をDMF 10mLに懸濁し、氷冷下CDI 0.568g (3.5mmol)をTHF 10mlに懸濁した溶液を加え、続いてDIEA 1.307 mL (7.5mmol) を加え、室温にて1時間撹拌した。得られた反応溶液を前述のH-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Phe-Rink Amide MBHA resinに加え、室温15時間攪拌した。反応終了後、樹脂を洗浄乾燥しFmoc-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Phe-Rink Amide MBHA resin 3.134gを得た。

【０１５１】

この樹脂を用い、実施例２４と同様にしてTrt-Phe-OH・0.5AcOEtを用いて縮合反応することで得られたTrt-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin 1.94gをDCMにて洗浄、膨潤後TFA/ TIS/ TFE/ DCM(1/ 5/ 19/ 75) 12 mLを加え10分間振盪し溶液を濾去する操作をTFA/ TIS/ TFE/ DCM(1/ 5/ 19/ 75)溶液を加えたとき、溶液において遊離のTrt基由来の黄褐色の着色がなくなるまで繰り返し、Trt基を除去し、樹脂を洗浄することでH-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Phe-Rink Amide MBHA resinを1.66g得た。得られた樹脂553 mgを用いてペプチド合成機ABI-433A（Fmoc/DCC/HOBt）によりペプチド鎖

の伸長を行いH-D-Tyr(But)-D-Trp(Boc)-Asn(Trt)-Thr(But)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc2,Me)-Phe-Rink amide MBHA resinを得た。これにDMF 5 mL、AcONB 111 mg、DIEA 44 mLを加え2時間振盪し、樹脂を洗浄後乾燥し、Ac-D-Tyr(But)-D-Trp(Boc)-Asn(Trt)-Thr(But)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc2,Me)-Phe-Rink amide MBHA resinを0.78 g得た。これにTFA/thioanisole/m-cresol/H2O/TIS/EDT (80/5/5/5/2.5/2.5) 6 mLを加え2時間振盪した。樹脂をろ去後、溶媒を留去し、ジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を2度繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC Pack R&D-ODS-5-B S-5, 120Aカラム(30 x 250mm)を用いた分取HPLCで、A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによる流量15ml/min, A/B: 71/29-61/39への直線型濃度勾配溶出(60分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し、精製サンプルとした。凍結乾燥した。H-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc2,Me)-Phe-Rink amide MBHA resin 553 mgを用いて同様にして得た粗ペプチドも分取HPLC により精製し、精製サンプルを白色粉末として合わせて 237.6 mg 得た。

得られた白色粉末236.1mgをアセトニトリル-水溶液200mLに溶解し、市販BioRAD AG1 x 8 Cl^- formを常法によりアセテート型に変換したイオン交換樹脂AG1 x 8 AcO^- form 935 μLを加えた。反応溶液を時々手で撹拌しつつ一時間放置後、溶液を濃縮しアセトニトリルを出来るだけ除いた後、メンブランフィルターで濾過し樹脂を除き、凍結乾燥を行い酢酸塩として白色粉末204.6mgを得た。

質量分析による$(M+H)^+$ 1259.5 (計算値1259.6)

HPLC溶出時間：13.2分

溶出条件：

カラムYMC-AM301 (4.6 x 100mm)

溶離液：A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 80/20～30/70へ。直線型濃度勾配溶出(25分)。

流速：1.0ml/分

【実施例２７】

【０１５２】

Ac-des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Alb4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号579）の製造

市販Rink Amide MBHA resin(0.4mmol/g) 5gをDMFにて膨潤後、20%ピペリジン/DMF溶液50mlで20分間処理し、Fmoc基を除いた。得られた樹脂をDMFにて洗浄後、Fmoc-Trp(Boc)-OH 4.213g(8mmol), DIPCDI 1.272mL(8mmol), 0.5M HOAt/ DMF溶液 16mL(8mmol)で室温90分処理することで、Trp(Boc)を導入、Fmoc-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinを得た。同様の手法でOrn(Mtt)を導入しFmoc-Orn(Mtt)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin 2mmolを得た。得られた樹脂をDCMにて洗浄、膨潤後TFA/ TIS/ TFE/ DCM(1/ 5/ 19/ 75) 50mLを加え 10分間振盪し溶液を濾去する操作をTFA/ TIS/ TFE/ DCM(1/ 5/ 19/ 75)溶液を加えたとき、溶液において遊離のMtt基由来の黄色の着色がなくなるまで繰り返し、Mtt基を除去した。

得られたFmoc-Orn-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinを5%-DIEA/DCM溶液で中和、DCMで洗浄後、DCM-TFE(4:1) 25 mL、参考例1により得られたN-Methyl-N,N'-bis-Boc-1-guanylpyrazole 1.946g(6mmol)を加え、DIEAを加え溶液のpHを10に調製し15時間振盪しFmoc-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinを得た。得られた樹脂に前述と同様の手法にてFmoc-Leuを導入後、得られたFmoc-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin (2mmol)のFmoc基を除去しH-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin(2mmol)を得た。

別途Fmoc-$NHNH_2$・HCl 2.326g(8mmol)をDMF 20mLに懸濁し、氷冷下CDI 1.297g (8mmol)をTHF 20mlに懸濁した溶液を加え、続いてDIEA 2.787 mL (16mmol) を加え、室温にて1時間撹拌した。得られた反応溶液を前述のH-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinに加え、室温15時間攪拌した。反応終了後、樹脂を洗浄乾燥しFmoc-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin 2mmolを得た。

【０１５３】

Fmoc-AzaGly-Leu-Arg(Boc$_2$,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin 868mg(0.257mmol)を用い、ABI 433A でDCC/HOBt法による縮合を繰り返しThr(^{t}Bu)、Alb、$_D$-Trp(Boc)、$_D$-Tyr(^{t}Bu)を導入し、H-$_D$-Tyr(^{t}Bu)-$_D$-Trp(Boc)-Alb-Ser(^{t}Bu)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc$_2$,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinを得た。得られた樹脂をDMF 5mL中AcONB 111mg(0.5mmol), DIEA 87μL(0.5mmol)にて室温10時間処理しN末端をアセチル化後、樹脂を洗浄、乾燥しAc-$_D$-Tyr(^{t}Bu)-$_D$-Trp(Boc)-Alb-Ser(^{t}Bu)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc$_2$,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin を得た。

得られた樹脂にTFA/ PhSMe/ m-cresol/ H_2O/ TIS/ EDT(80/ 5/ 5 /5/2.5 /2.5) 6 mLを加え2時間振盪した。樹脂をろ去後、溶媒を留去し、ジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を2度繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC Pack R&D-ODS-5-B S-5, 120Aカラム(30 x 250mm)を用いた分取HPLCで、A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによる流量15ml/min, A/B: 69/31-59/41への直線型濃度勾配溶出(60分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し、精製サンプルを白色粉末として 106.5 mg 得た。

得られた白色粉末全てをアセトニトリル-水溶液100mLに溶解し、市販BioRAD AG1 x 8 Cl$^-$ formを常法によりアセテート型に変換したイオン交換樹脂AG1 x 8 AcO$^-$ form 400μLを加えた。反応溶液を時々手で撹拌しつつ一時間放置後、溶液を濃縮しアセトニトリルを出来るだけ除いた後、メンブランフィルターで濾過し樹脂を除き、凍結乾燥を行い酢酸塩として白色粉末97.5mgを得た。

質量分析による(M+H)$^+$ 1299.5 (計算値1299.6)

HPLC溶出時間：19.0分

溶出条件：

カラムWakosil-II 5C18　(4.6 x 100mm)

溶離液：A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 100/0～50/50へ。直線型濃度勾配溶出(25分)。

流速：1.0ml/分

【実施例２８】

【０１５４】

（合成法Ｘ）：Ac-des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Dap(For)4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10（化合物番号585）の製造

市販Rink Amide MBHA resin(0.4mmol/g) 5gをDMFにて膨潤後、20%ピペリジン/DMF溶液50mlで20分間処理し、Fmoc基を除いた。得られた樹脂をDMFにて洗浄後、Fmoc-Trp(Boc)-OH 4.213g(8mmol), DIPCDI 1.272mL(8mmol), 0.5M HOAt/ DMF溶液 16mL(8mmol)で室温90分処理することで、Trp(Boc)を導入、Fmoc-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinを得た。同様の手法でOrn(Mtt)を導入しFmoc-Orn(Mtt)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin 2mmolを得た。得られた樹脂をDCMにて洗浄、膨潤後TFA/ TIS/ TFE/ DCM(1/ 5/ 19/ 75) 50mLを加え 10分間振盪し溶液を濾去する操作をTFA/ TIS/ TFE/ DCM(1/ 5/ 19/ 75)溶液を加えたとき、溶液において遊離のMtt基由来の黄色の着色がなくなるまで繰り返し、Mtt基を除去した。

得られたFmoc-Orn-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinを5%-DIEA/DCM溶液で中和、DCMで洗浄後、DCM-TFE(4:1) 25 mL、参考例1により得られたN-Methyl-N,N'-bis-Boc-1-guanylpyrazole 1.946g(6mmol)を加え、DIEAを加え溶液のpHを10に調製し15時間振盪しFmoc-Arg(Boc$_2$,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinを得た。得られた樹脂に前述と同様の手法にてFmoc-Leuを導入後、得られたFmoc-Leu-Arg(Boc$_2$,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin(2mmol)のFmoc基を除去しH-Leu-Arg(Boc$_2$,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin(2mmol)を得た。

別途Fmoc-NHNH$_2$・HCl 2.326g(8mmol)をDMF 20mLに懸濁し、氷冷下CDI 1.297g (8mmol)をTHF 20mlに懸濁した溶液を加え、続いてDIEA 2.787 mL (16mmol) を加え、室温にて1時間撹拌した。得られた反応溶液を前述のH-Leu-Arg(Boc$_2$,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinに加え、室温15時間攪拌した。反応終了後、樹脂を洗浄乾燥しFmoc-AzaGly-Leu-Arg

(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin 2mmolを得た。

【０１５５】

Fmoc-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin 868mg(0.257mmol)を用い、ABI 433A でDCC/HOBt法による縮合を繰り返しThr(^{t}Bu)、Dap(Mtt)、$_D$-Trp(Boc)、$_D$-Tyr(^{t}Bu)を導入し、H-$_D$-Tyr(^{t}Bu)-$_D$-Trp(Boc)-Dap(Mtt)-Ser(^{t}Bu)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resinを得た。得られた樹脂をDMF 5mL中AcONB 111mg(0.5mmol)、 DIEA 87μL(0.5mmol)にて室温4時間処理しN末端をアセチル化後、樹脂を洗浄、乾燥しAc-$_D$-Tyr(^{t}Bu)-$_D$-Trp(Boc)-Dap(Mtt)-Ser(^{t}Bu)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc_2,Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA resin を得た。

得られた樹脂にTFA/ PhSMe/ m-cresol/ H_2O/ TIS/ EDT(80/ 5/ 5 /5/2.5 /2.5) 6 mLを加え2時間振盪した。樹脂をろ去後、溶媒を留去し、ジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を2度繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC Pack R&D-ODS-5-B S-5, 120Aカラム(30 x 250mm)を用いた分取HPLCで、A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによる流量15ml/min, A/B: 71/29-61/39への直線型濃度勾配溶出(60分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し、精製サンプルを白色粉末として 106.5 mg 得た。

得られた白色粉末全てをアセトニトリル-水溶液100mLに溶解し、市販BioRAD AG1 x 8 Cl^- formを常法によりアセテート型に変換したイオン交換樹脂AG1 x 8 AcO^- form 400μLを加えた。反応溶液を時々手で撹拌しつつ一時間放置後、溶液を濃縮しアセトニトリルを出来るだけ除いた後、メンブランフィルターで濾過し樹脂を除き、凍結乾燥を行い酢酸塩として白色粉末58.3mgを得た。

質量分析による$(M+H)^+$ 1284.7 (計算値1284.6)

HPLC溶出時間：17.9分

溶出条件：

カラムWakosil-II 5C18　(4.6 x 100mm)

溶離液：A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 100/0～50/50へ。直線型濃度勾配溶出(25分)。

流速：1.0ml/分

【０１５６】

実施例１～２４と同様にして合成した化合物の構造と物理化学的性質を以下の表１～表１１に示す。

【０１５７】

【表１】

化合物番号		M+H+ (obs.)	M+H+ (cal.)	HPLC (min.)	HPLC様式	合成法
1	Metastin	5858.4	5858.5	18.1	d	M
2	Lys-Asp-Leu-Pro-Asn-MS10	1869.6	1869.9	18.6	d	M
3	MS10	1302.5	1302.6	18.7	d	M
4	des(1)-MS10	1139.6	1139.6	18.1	d	M
17	[Pya(4)10]MS10	1303.6	1303.6	14.7	d	M
18	[Tyr(Me)10]MS10	1332.7	1332.7	17.7	d	M
19	[Phe(2F)10]MS10	1320.5	1320.6	17.8	d	M
23	[Tyr5]MS10	1378.6	1378.8	18.6	d	M
24	[Leu5]MS10	1328.7	1328.7	19.8	d	M
30	Acetyl-MS10	1344.5	1344.6	29.2	b	A
31	Fmoc-MS10	1524.6	1524.7	23.1	b	A
38	[D-Ser5]MS10	1302.5	1302.6	11.8	c	A
39	[D-Asn4]MS10	1302.5	1302.6	11.6	c	A
40	[D-Trp3]MS10	1302.5	1302.6	11.5	c	A
41	[D-Asn2]MS10	1302.5	1302.6	11.7	c	A
42	[D-Tyr1]MS10	1302.5	1302.6	11.4	c	A
44	[Lys9]MS10	1274.6	1274.6	11.7	c	A
45	[Ala8]MS10	1260.5	1260.6	10.0	c	A
50	[Ala7]MS10	1316.3	1316.7	12.2	c	A
51	[NMePhe10]MS10	1316.3	1316.7	22.7	a	A
53	des(1-3)-Fmoc-MS10	1061.2	1061.5	27.3	a	A
54	des(1-2)-Fmoc-MS10	1247.4	1247.6	29.6	a	A
55	des(1)-Fmoc-MS10	1361.6	1361.6	28.2	a	A
56	[Lys2]MS10	1316.6	1316.7	16.8	d	M
57	[Asp2]MS10	1303.7	1303.6	17.7	d	M
58	[Tyr2]MS10	1351.7	1351.7	18.2	d	M
59	[Leu2]MS10	1301.6	1301.7	19.2	d	M
60	[Pya(3)10]MS10	1303.6	1303.6	14.7	d	M
61	[Phe(4F)10]MS10	1320.6	1320.6	18.0	d	M
67	[Ala3]MS10	1187.4	1187.6	9.3	c	A
68	[Leu3]MS10	1229.6	1229.6	11.1	c	A
69	[Ser3]MS10	1203.5	1203.6	8.9	c	A
70	[Asp3]MS10	1231.6	1231.6	9.0	c	A
71	[Lys3]MS10	1244.6	1244.7	8.1	c	A
72	[Ala1]MS10	1210.5	1210.6	11.1	c	A
73	[Leu1]MS10	1252.6	1252.7	12.5	c	A
74	[Ser1]MS10	1226.6	1226.6	10.9	c	A
75	[Asp1]MS10	1254.4	1254.6	11.0	c	A

【０１５８】

【表２】

76	[Lys1]MS10	1267.6	1267.7	10	c	A
77	[Phe(4CN)10]MS10	1327.5	1327.6	17.2	d	M
78	[Trp(For)3, Phe(4CN)10]MS10	1355.6	1355.6	17.4	d	M
79	[Hph10]MS10	1316.5	1316.7	20.6	a	A
81	[NMeArg9]MS10	1316.3	1316.7	23.3	a	A
82	[Arg(Me)9]MS10	1316.5	1316.7	20.1	a	E
83	[Arg(Me2)asy9]MS10	1330.4	1330.7	21.3	a	A
87	des(4-5)-Boc-MS10	1201.6	1201.6	22.5	d	M
88	des(4-5)-MS10	1101.5	1101.5	18.6	d	M
90	[Lys9,9Ψ10,CH2NH]MS10	1260.6	1260.7	19.8	a	D
91	[8Ψ9,CH2NH]MS10	1288.7	1288.7	20.5	a	D
97	[Har9]MS10	1316.3	1316.7	11.9	c	A
98	[Lys(Me2)9]MS10	1302.6	1302.7	11.8	c	A
101	[Ser7]MS10	1332.6	1332.6	11.6	c	A
105	[Nle8]MS10	1302.3	1302.6	11.9	c	A
107	[Val8]MS10	1288.5	1288.6	11	c	A
109	[Tyr10]MS10	1408.4	1408.7	10.2	c	A
110	[Nal(2)10]MS10	1332.4	1332.6	13.5	c	A
111	[Phe(F5)10]MS10	1392.2	1392.6	13.5	c	A
112	[Cha10]MS10	1308.4	1308.7	13.4	c	A
114	des(1-3)-3-(3-Indolyl)propionyl-MS10	1010.5	1010.5	13.8	c	A+I
121	des(1-4)-[Trp5]MS10	824.3	824.5	22.5	d	M
123	[NMeLeu8]MS10	1316.7	1316.7	12.7	c	A
126	[NMeSer5]MS10	1317	1316.7	11.8	c	A
127	[D-Asn4,NMePhe6]MS10	1316.7	1316.7	11.8	c	A
128	[10Ψ,CSNH]MS10	1318.4	1318.6	21.8	a	C
129	[Arg(Me2)sy9]MS10	1331.2	1330.7	20.9	a	A
130	[Phe(4Cl)10]MS10	1336.4	1336.6	13.1	c	A
131	[Phe(4NH2)10]MS10	1317.4	1317.6	8.3	c	A
132	[Phe(4NO2)10]MS10	1347.4	1347.6	12.2	c	A
133	[Nal(1)10]MS10	1352.6	1352.7	13.5	c	A
134	[Trp10]MS10	1341.5	1341.6	12	c	A
137	[Nle9]MS10	1259.4	1259.6	15.3	c	A

138	[Cit9]MS10	1303.4	1303.6	12.2	c	A
140	[Arg(Me)9,NMePhe10]MS10	1330.4	1330.7	21	a	E
141	[D-Tyr1,Arg(Me)9]MS10	1316.9	1316.7	20.2	a	E
142	[D-Tyr1,D-Trp3,Arg(Me)9]MS10	1316.7	1316.7	20.1	a	E
143	[D-Trp3,Arg(Me)9]MS10	1316.7	1316.7	20.3	a	E
144	des(1-3)-Fmoc-[Arg(Me)9]MS10	1075.2	1075.5	26	a	E
145	des(1-2)-Fmoc-[Arg(Me)9]MS10	1261.2	1261.6	28.6	a	E

【０１５９】

【表３】

146	[10Ψ,CSNH,D-Tyr1]MS10	1318.4	1318.6	21.4	a	C
150	[Tyr6]MS10	1318.4	1318.6	10.2	c	A
151	[Nal(1)6]MS10	1352.6	1352.7	13.5	c	A
152	[Nal(2)6]MS10	1352.6	1352.7	13.6	c	A
153	[Phe(F5)6]MS10	1392.5	1392.6	13.7	c	A
154	[Phe(4F)6]MS10	1320.8	1320.6	12.3	c	A
156	[Cha6]MS10	1308.2	1308.5	13.2	c	A
163	[6Ψ7,CH2NH]MS10	1288.7	1288.7	18.2	a	D
165	[Dap(Gly)9] MS10	1289.8	1289.6	19.2	a	E
166	[6Ψ7,CSNH]MS10	1318.7	1318.6	20.8	a	F
169	[D-Tyr1,Ala3,Arg(Me)9]MS10	1202.1	1201.6	9.0	c	E
170	[D-Tyr1,Ser3,Arg(Me)9]MS10	1218.2	1217.6	8.8	c	E
171	[D-Tyr1,Cha3,Arg(Me)9]MS10	1284.2	1283.7	12.1	c	E
172	[D-Tyr1,Cha6,Arg(Me)9]MS10	1402.9	1322.7	13.1	c	E
173	[D-Tyr1,Ala7,Arg(Me)9]MS10	1410.9	1330.7	12.2	c	E
174	[D-Tyr1,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1335.3	1335.7	11.7	c	E
176	[AzaGly7]MS10	1303.3	1303.6	18.9	a	G
181	[D-Tyr1,Cha3,6,Arg(Me)9]MS10	1370.6	1370.6	13.9	c	E
182	[D-Tyr1,Cha3,6,Arg(Me)9,Trp10] MS10	1328.2	1328.7	21.3	a	E
183	[Phe(4NH2)9]MS10	1328.2	1308.6	19.4	a	A
184	[Phe(4-Guanidino)9]MS10	1350.4	1350.6	19.7	a	E
185	[Dap(GnGly)9]MS10	1331.2	1331.6	19.1	a	E
186	[Trp(For)10]MS10	1369.3	1369.6	19.6	a	B
187	[Abu8]MS10	1274.4	1274.6	10.4	c	A
189	[Ala(3-Bzt)10]MS10	1358.4	1358.6	13.4	c	A
190	[D-Tyr1,Cha3,AzaGly7,Arg(Me)9] MS10	1284.5	1284.7	19.3	a	H
191	[D-Tyr1,Ser3,AzaGly7,Arg(Me)9] MS10	1218.4	1218.6	15.9	a	H
192	[D-Tyr1,Arg(Et)9]MS10	1330.5	1330.7	18.9	a	E
193	[D-Tyr1,Arg(n-Pr)9]MS10	1344.8	1344.7	19.4	a	E
194	[D-Tyr1,Arg(Ac)9]MS10	1345.1	1344.6	18.8	a	E
197	[Phe(3F)10]MS10	1320.6	1320.6	12.2	c	A
198	[Phe(3,4F2)10]MS10	1338.7	1338.6	12.7	c	A
199	[Phe(3,4Cl2)10]MS10	1370.6	1370.6	13.1	c	A
200	[Phe(3CF3)10]MS10	1370.6	1370.6	13.1	c	A
201	[Ala(2-Qui)10]MS10	1353.4	1353.6	9.8	c	A
203	[D-Tyr1,Cha6,Arg(Me)9]MS10	1322.4	1322.7	12.9	c	E
204	[D-Tyr1, Ala7, Arg(Me)9]MS10	1330.4	1330.7	11.7	c	E
205	[D-Tyr1,Thr3,Arg(Me)9]MS10	1231.4	1231.6	9.0	c	E
206	[D-Tyr1,Ile3,Arg(Me)9]MS10	1243.6	1243.7	10.1	c	E
207	[D-Tyr1,Ser4,Arg(Me)9]MS10	1289.5	1289.6	11.7	c	E

【０１６０】

【表４】

208	[D-Tyr1,Thr4,Arg(Me)9]MS10	1303.4	1303.7	12.0	c	E
209	[D-Tyr1,Gln4,Arg(Me)9]MS10	1330.8	1330.7	11.6	c	E
210	[D-Tyr1,Ala4,Arg(Me)9]MS10	1273.7	1273.6	12.3	c	E
211	[D-Tyr1,Thr5,Arg(Me)9]MS10	1330.7	1330.7	11.7	c	E
212	[D-Tyr1,Ala5,Arg(Me)9]MS10	1300.5	1300.7	12.1	c	E
213	[D-Tyr1,Val8,Arg(Me)9]MS10	1302.5	1302.6	10.4	c	E
214	[D-Tyr1,Gln2,Arg(Me)9]MS10	1330.5	1330.7	11.4	c	E
215	[D-Tyr1,Thr2,Arg(Me)9]MS10	1303.4	1303.7	11.9	c	E
216	des(1)-[D-Asn2,Arg(Me)9]MS10	1153.3	1153.6	11.1	c	E
217	des(1)-[D-Tyr2,Arg(Me)9]MS10	1202.4	1202.6	12.3	c	E
218	[N((CH2)3Gn))Gly9]MS10	1302.5	1302.7	18.6	a	L
220	[Arg(Et)9]MS10	1330.7	1330.7	19.5	a	E
221	[D-Tyr1,Thr3,AzaGly7,Arg(Me)9] MS10	1232.5	1232.6	16.1	a	H
222	des(1)-[D-Tyr2,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1203.5	1203.6	19.3	a	H
223	des(1-2)-[D-Trp3,Arg(Me)9]MS10	1039.5	1039.5	11.0	c	E
224	des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Arg(Me)9]MS10	1202.4	1202.6	12.2	c	E
225	des(1)-[D-Asn2,D-Trp3,Arg(Me)9]MS10	1153.6	1153.6	11.1	c	E
226	des(1)-[D-Tyr2,Ser3,Arg(Me)9] MS10	1103.5	1103.6	9.5	c	E
227	des(1)-[D-Tyr2,Thr3,Arg(Me)9] MS10	1117.3	1117.6	9.8	c	E
228	des(1)-[D-Tyr2,Ile3,Arg(Me)9]MS10	1129.6	1129.6	11.5	c	E
229	[D-Tyr1,Val3,Arg(Me)9]MS10	1229.5	1229.6	9.7	c	E
230	[D-Tyr1,D-Asn2,Arg(Me)9]MS10	1316.5	1316.7	11.8	c	E
231	[D-Tyr1,D-Asn2,D-Trp3,Arg(Me)9]MS10	1316.3	1316.7	11.7	c	E
232	[D-Tyr1,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1317.0	1317.6	21.0	a	H
233	[D-Tyr1,Ile3,AzaGly7,Arg(Me)9] MS10	1244.1	1244.7	20.9	a	H
234	[D-Tyr1,Val3,AzaGly7,Arg(Me)9] MS10	1230.5	1230.6	20.6	a	H
235	[D-Tyr1,Ala3,AzaGly7,Arg(Me)9] MS10	1202.5	1202.6	20.5	a	H
236	[D-Tyr1,D-Trp3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1317.6	1317.6	20.9	a	H
237	[D-Tyr1,D-Asn2,AzaGly7,Arg(Me) 9]MS10	1317.6	1317.6	20.9	a	H
238	[D-Tyr1,D-Asn2,D-Trp3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1317.6	1317.6	20.6	a	H
239	des(1)-[D-Tyr2,Ser3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1104.1	1104.6	19.0	a	H
240	des(1)-[D-Tyr2,Ile3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1130.1	1130.6	20.3	a	H
241	des(1)-[D-Tyr2,Thr3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1188.0	1118.6	20.3	a	H
242	des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1202.9	1203.6	21.2	a	H
244	[D-Tyr1,Phe3,AzaGly7,Arg(Me)9] MS10	1278.6	1278.6	10.5	c	H
245	[D-Tyr1,Nal(1)3,AzaGly7,Arg(Me) 9]MS10	1328.5	1328.7	12.3	c	H
246	[D-Tyr1,Nal(2)3,AzaGly7,Arg(Me) 9]MS10	1328.7	1328.7	12.3	c	H
247	[D-Tyr1,Phe(2Cl)3,AzaGly7,Arg(Me)9] MS10	1315.6	1312.6	11.3	c	H

【０１６１】

【表５】

248	[D-Tyr1,Phe(3Cl)3,AzaGly7,Arg(Me)9] MS10	1312.5	1312.6	11.6	c	H
249	[D-Tyr1,Phe(4Cl)3,AzaGly7,Arg(Me)9] MS10	1312.5	1312.6	11.7	c	H
250	[D-Tyr1,Phe(4NH2)3,AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	1293.4	1293.6	7.8	c	H
251	[D-Tyr1,Pya(3)3,AzaGly7,Arg(Me) 9]MS10	1279.4	1279.6	7.8	c	H
252	[D-Tyr1,D-Ala3,AzaGly7,Arg(Me) 9]MS10	1202.4	1202.6	8.5	c	H
253	[D-Tyr1,Pro3,AzaGly7,Arg(Me)9] MS10	1228.4	1228.6	8.6	c	H
254	des(1)-[D-Tyr2,Phe3,AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	1164.4	1164.6	11.8	c	H
255	des(1)-[D-Tyr2,Nal(2)3,AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	1214.5	1214.6	13.7	c	H
256	des(1)-[D-Pya(3)2,Phe3,AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	1149.3	1149.6	9.5	c	H
257	[D-Tyr1,D-Asn2,Phe3,AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	1278.5	1278.6	10.9	c	H
258	[D-Pya(3)1,AzaGly7,Arg(Me)9] MS10	1302.3	1302.6	10.1	c	H
259	[D-Ala1,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1225.5	1225.6	10.7	c	H
260	des(1-3)-3-(3-Indolyl)propionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1025.2	1025.5	13.7	c	I
261	[7Ψ8,CH2NH]MS10	1288.1	1288.7	17.2	a	D
265	des(1-3)-Indole-3-carbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	997.3	997.5	12.6	c	I
266	des(1-3)-Indole-3-acetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1011.3	1011.5	12.7	c	I
267	des(1-3)-4-(3-Indolyl)butyryl-[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	1039.3	1039.5	14.4	c	I
268	des(1-3)-Diphenylacetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1048.5	1048.5	15.7	c	I
269	des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	986.7	986.5	13.5	c	I
270	Endo-Phe5a-[D-Tyr1,Phe3,Aza Gly7,Arg(Me)9]MS10	1425.5	1425.7	13.4	c	H
271	des(1-2)-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1040.2	1040.5	10.4	c	H
272	des(1-2)-Acetyl-[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	1082.3	1082.6	12.8	c	H
273	des(1-2)-Amidino-[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	1082.3	1082.6	11.4	c	J
274	des(1-2)-Acetyl-[Ala3,AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	967.3	967.5	9.6	c	H
275	des(1-2)-Acetyl-[Arg3,AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	1052.2	1052.6	8.5	c	H
276	des(1-2)-Acetyl-[Thr3,AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	997.2	997.5	9.4	c	H
277	des(1-3)-n-Hexanoyl-[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	952.2	952.5	13.4	c	I
278	des(1-3)-Cyclohexanecarbonyl-[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	964.3	964.5	13.2	c	I
279	des(1-3)-2-(Indol-3-yl)ethylcarbamoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1040.2	1040.5	20.1	a	N
281	[D-Tyr1,Pya(2)6,Arg(Me)9]MS10	1317.3	1317.6	7.8	c	E
282	[D-Tyr1,Pya(4)6,Arg(Me)9]MS10	1317.2	1317.6	8.0	c	E

【０１６２】

【表６】

283	[D-Tyr1,D-Asn2,Cha3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1284.3	1284.7	12.3	c	H
284	[D-Tyr1,D-Asn2,Thr3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1232.2	1232.6	8.6	c	H
285	[D-Tyr1,Pya(2)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1279.2	1279.6	7.9	c	H
286	[D-Tyr1,Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1279.2	1279.6	7.7	c	H
287	[D-Tyr1,D-Ser2,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1290.1	1290.6	11.4	c	H
288	[D-Tyr1,D-His2,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1340.2	1340.7	10.3	c	H
289	des(1)-[D-Pya(3)2,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1188.2	1188.6	10.0	c	H
290	[D-Pya(3)1,D-Asn2,Cha3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1269.5	1269.7	10.9	c	H
291	[D-Pya(3)1,D-Tyr2,Cha3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1317.4	1318.7	12.0	c	H
293	[4Ψ5,CH2NH]MS10	1288.1	1288.7	18.4	a	D
294	[1Ψ2,CH2NH]MS10	1288.4	1288.7	19.2	a	D
295	[2Ψ3,CH2NH]MS10	1288.1	1288.7	18.2	a	D
298	[6Ψ7,CSNH,D-Tyr1,Arg(Me)9] MS10	1332.1	1332.6	20.5	a	F
297	[D-Tyr1,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9] MS10	1331.2	1330.7	11.3	c	H
298	[D-Tyr1,D-Asn2,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1331.1	1330.7	11.6	c	H
299	[1Ψ2,CH2NH,AzaGly7,Arg(Me)9] MS10	1303.4	1330.7	11.3	c	D+H
300	[1Ψ2,CH2NH,D-Trp3,AzaGly7,Arg(Me)9] MS10	1303.4	1303.7	10.8	c	D+H
301	[D-Tyr1,Ala(2-Qui)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1329.4	1329.6	9.0	c	H
302	[D-Tyr1,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1279.4	1279.6	7.6	c	H
303	[D-Tyr1,D-Asn2,Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1279.4	1279.6	7.6	c	H
304	[D-Asn2,Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1279.4	1279.6	7.7	c	H
305	des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1165.4	1165.6	8.0	c	H
306	[D-Pya(4)1,D-Asn2,Cha3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1269.5	1269.5	10.8	c	H
307	[7Ψ8,CH2NH,D-Tyr1,Arg(Me)9] MS10	1302.2	1302.7	17.9	a	D+E
308	[6Ψ7,CH2NH,D-Tyr1,Arg(Me)9] MS10	1302.3	1302.7	18.1	a	D+E
310	[Nar9]MS10	1288.8	1288.6	19.4	a	E
311	[Nar(Me)9]MS10	1302.3	1302.6	19.5	a	E
312	[Har(Me)9]MS10	1330.2	1330.7	19.5	a	E
313	[Dab9]MS10	1246.1	1246.6	19.3	a	A
314	[Orn9]MS10	1260.2	1260.6	19.3	a	A
315	des(1)-[D-Asn2,Cha3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1121.3	1121.6	11.4	c	H
316	[D-Tyr1,D-Asn2,Thr3,AzaGly7,Arg(Me)9,Phe(4F)10]MS10	1250.5	1250.6	17.0	a	H
317	[D-Tyr1,D-Asn2,Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,Phe(4F)10]MS10	1297.4	1297.6	16.4	a	H
318	[D-Tyr1,AzaGly7,Arg(Me)9,Phe(4F)10]MS10	1335.4	1335.6	19.0	a	H

【０１６３】

【表７】

319	[6Ψ7,NHCO,D-Tyr1,Arg(Me)9] MS10	1316.3	1316.7	18.7	a	K
322	des(1-3)-3-(3-Pyridyl)propionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	987.4	987.5	8.1	c	I
323	des(1-3)-4-Imidazoleacetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	962.5	962.5	7.9	c	I
324	des(1-3)-4-Piperidinecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	965.5	965.5	7.7	c	I
325	des(1-3)-1-Piperidineacetyl-[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	979.5	979.5	8.5	c	I
326	des(1-3)-1-Methylpiperidinio-1-acetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	993.4	993.6	8.7	c	I
327	des(1-3)-1-Pyridinioacetyl-[Aza Gly7,Arg(Me)9]MS10	973.4	973.5	8.1	c	I
328	des(1-3)-D-Glucronyl-[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	1030.2	1030.5	7.5	c	I
332	des(1-5)-GuAmb-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	828.6	828.5	9.9	c	H+J
333	des(1-5)-GuAmb-[Arg(Me)9]MS10	827.6	827.5	10.6	c	E+J
334	des(1-5)-GuAmb-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	867.6	867.5	10.3	c	H+J
339	des(1-5)-3-(3-Indolyl)propionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	824.6	824.5	16.0	c	S
340	des(1-5)-3-(3-Pyridyl)propionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	786.4	786.4	8.5	c	S
341	des(1-5)-Benzoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	757.2	757.4	14.8	c	S
344	des(1-5)-Indole-3-carbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	796.5	796.4	14.5	c	S
345	des(1-5)-Indole-3-acetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	810.5	810.4	15.2	c	S
346	des(1-5)-Ac-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	695.5	695.4	10.7	c	S
347	des(1-5)-n-Hexanoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	751.7	751.5	16.2	c	S
348	des(1-5)-Z-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	787.5	787.4	16.7	c	S
349	des(1-5)-Tos-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	807.5	807.4	15.9	c	S
351	des(1-5)-Benzoyl-MS10	742.4	742.4	15.1	c	A+I
352	des(1-5)-3-(3-Indolyl)propionyl-MS10	809.6	809.4	16.2	c	A+I
353	des(1-5)-Benzoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	796.4	796.4	15.0	c	S
354	des(1-5)-3-(3-Indolyl)propionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	863.4	863.5	16.2	c	S

358	des(1-5)-Ac-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	734.4	734.4	11.2	c	S
362	des(1-5)-3-Phenylpropionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	638.4	638.4	12.5	c	S
364	des(1-5)-2-(Indol-3-yl)ethylcarbamoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	839.6	839.5	15.8	c	N
366	des(1-5)-n-Hexanoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	790.5	790.5	16.5	c	S
367	des(1-5)-Z-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	826.5	826.4	16.8	c	S
368	des(1-5)-Tos-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	846.6	846.4	16.0	c	S
369	des(1-5)-2-(Indol-3-yl)ethylcarbamoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	878.9	878.5	16.1	c	N

【０１６４】

【表８】

373	des(1-6)-(2S)-2-acethoxy-3-phenylpropionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	735.5	735.4	13.6	c	S
374	des(1-6)-Z-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	679.5	679.4	31.2	c	S
375	2-Aminoethyl-Gly-[D-Tyr1,Arg(Me)9]MS10	1416.4	1416.7	17.3	e	E
378	des(1-6)-Diphenylacetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	739.4	739.4	15.9	c	S
379	des(1-6)-(2S)-2-(3-Indolylprpionyloxy)-3-phenylpropionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	864.7	864.5	18.2	c	S
380	des(1-6)-(2S)-2-Benzoyloxy-3-phenylpropionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	797.6	797.4	17.2	c	S
385	des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1204.4	1204.6	8.3	c	O
386	des(1-3)-3-(3-Pyridyl)propionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1026.4	1026.2	8.5	c	I
387	Dap-[D-Tyr1,Arg(Me)9]MS10	1402.7	1402.7	17.0	e	E
392	des(1-5)-Benzoyl-[Ala6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	720.5	720.4	11.4	c	S
393	des(1-6)-Dibenzylcarbamoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	768.7	768.4	16.9	c	P
397	Methylthiocarbamoyl-Sar-[D-Tyr1,Arg(Me)9]MS10	1461.2	1460.7	20.0	e	E
400	(S)-1-(Quinolin-8-yl-carbamoyl)-4-thiapentylcarbamoyl-[D-Tyr1,Arg(Me)9]MS10	1617.9	1617.7	21.7	e	E
408	des(1-6)-1-Oxo-isochroman-3-carbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	719.1	719.4	11.3	c	S

412	des(1-6)-(2R)-2-Benzoyloxy-3-phenylpropionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	796.8	797.4	17.1	c	S
417	des(1-6)-Benzylphenethylcarbamoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	782.9	782.4	17.8	c	P
421	des(1-5)-Benzoyl-[6Ψ7,CH2O,Arg(Me)9,Trp10]MS10	782.2	782.4	22.1	e	Q
423	des(1-5)-Benzoyl-[6Ψ7,NHCO,Arg(Me)9,Trp10]MS10	795.4	795.4	19.8	e	I+K
428	des(1-6)-Dibenzylaminocarbamoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	783.8	783.4	17.0	c	P
431	des(1-5)-Benzoyl-[AzaPhe6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	797.7	797.4	15.3	c	U
432	des(1-5)-3-(3-Pyridyl)propionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	797.8	797.4	9.2	c	S
434	des(1-7)-Dibenzylaminocarbamoylacetyl-[Arg(Me)9,Trp10]MS10	767.6	767.4	14.5	e	R
435	des(1-5)-2-Pyridinecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	797.7	797.4	14.1	c	S
436	des(1-5)-4-Pyridinecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	797.8	797.4	8.8	c	S
437	des(1-5)-Propionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	748.7	748.4	14.4	c	S
438	des(1-5)-Isobutyryl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	762.4	762.4	13.7	c	S
439	des(1-5)-Cyclohexanecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	802.6	802.5	16.3	c	S

【０１６５】

【表９】

440	des(1-5)-Phenylacetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	810.1	810.4	15.6	c	S
441	des(1-5)-Benzoyl-[Pya(2)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	797.6	797.4	9.5	c	S
442	des(1-5)-Benzoyl-[Pya(4)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	797.6	797.4	9.1	c	S
443	des(1-5)-2-Methylnicotinoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	811.6	811.4	9.0	c	S
444	des(1-5)-5-Methylnicotinoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	811.5	811.4	9.2	c	S
445	des(1-5)-6-Methylnicotinoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	811.4	811.4	8.6	c	S
446	des(1-5)-Pyrazinecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	798.4	798.4	12.4	c	S
447	des(1-5)-Cyclopropanecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	785.9	786.5	13.0	c	S
448	des(1-5)-Trifluoroacetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	788.6	788.4	14.6	c	S
449	des(1-5)-Benzoyl-[Cha6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	802.6	802.5	17.2	c	S
450	des(1-5)-Benzyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	782.7	782.4	11.2	c	H+D
451	des(1-5)-Cyclopropanecarbonyl-[Cha6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	765.9	766.5	15.1	c	S
452	des(1-5)-(R)-3-hydroxy-2-methylpropionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	777.8	778.4	11.4	c	S
453	des(1-5)-2-Hydroxyisobutyryl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	777.9	778.4	11.9	c	S
454	des(1-5)-3-Furancarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	786.8	786.4	13.7	c	S
455	des(1-5)-Pyrrole-2-carbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	785.7	785.4	13.9	c	S
459	des(1-5)-4-Imidazolecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	786.6	786.4	8.5	c	S
460	des(1-5)-4-Pyridinecarbonyl-[AzaGly7,Val8,Arg(Me)9,Trp10]MS10	783.5	783.4	6.7	c	S
461	des(1-5)-4-Pyridinecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Nal(2)10]MS10	808.5	808.4	11.1	c	S
462	des(1-5)-6-Hydroxynicotinoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	813.8	813.4	10.2	c	S
463	des(1-5)-6-Chloronicotinoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	831.8	831.4	14.3	c	S
464	des(1-5)-6-(Trifluoromethyl)nicotinoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	865.7	865.4	15.8	c	S
466	des(1-5)-2-Azetidinecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	775.8	775.4	8.9	c	H
467	des(1-5)-Dimethylcarbamoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	763.7	763.4	12.5	c	H+N
468	des(1-5)-1-Azetidinecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	775.4	775.4	12.5	e	H+N
471	des(1-5)-4-Pyridinecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	758.8	758.5	9.1	c	S
472	des(1-5)-4-Aminobenzoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	811.8	811.4	11.2	c	H
473	des(1-5)-4-Aminomethylbenzoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	825.8	825.5	9.5	c	H

【０１６６】

【表１０】

474	des(1-5)-Pyrrole-3-carbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	785.8	785.4	12.2	c	S
475	des(1-5)-Pyrimidine-4-carbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	798.8	798.4	12.2	c	S
477	des(1-5)-4-Pyridinecarbonyl-[AzaGly7,Orn9,Trp10]MS10	741.6	741.3	8.6	c	G+I
478	des(1-5)-4-Pyridinecarbonyl-[AzaGly7,Har9,Trp10]MS10	797.9	797.4	8.6	c	G+I
479	des(1-5)-Pyrimidine-2-carbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	798.8	798.4	11.8	c	S
480	des(1-5)-Pyridazine-4-carbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	798.8	798.4	10.7	c	S
481	des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Har9,Trp10]MS10	1204.8	1204.6	8.2	c	G
486	des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Orn9]MS10	1109.6	1109.6	13.6	e	G
487	des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Lys9]MS10	1123.5	1123.6	13.5	e	G
488	des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Har9]MS10	1165.6	1165.6	14.1	e	G
489	des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Har(Me)9]MS10	1179.6	1179.6	13.9	e	O
490	des(1)-[D-Tyr2,Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1165.6	1165.6	7.6	c	H
491	des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Trp5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1303.8	1303.6	17.2	e	O
492	des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Ala4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1161.9	1161.6	14.3	e	O
493	des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Thr4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1191.9	1191.6	14.2	e	O
494	des(1,4)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1090.9	1090.6	8.4	c	O
495	des(1-3)-[D-Tyr4,Pya(4)5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1003.9	1003.5	7.6	c	O
496	des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Cha6,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1209.8	1209.7	10.4	c	E
497	des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Cha6,Ala7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1223.7	1223.7	10.5	c	E
498	des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Ile5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1230.7	1230.7	16.8	c	O
499	des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1025.3	1025.5	13.6	c	T
500	des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Ala4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	982.5	982.5	15.1	c	T
501	des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1218.7	1218.6	14.2	e	O
502	des(1)-[D-Tyr2,Pya(4)3,Ala4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1161.4	1161.6	14.0	e	O

503	des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Ala4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1199.3	1199.6	17.8	e	O
504	[Acp1,D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1278.6	1278.5	8.1	c	H
505	des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1040.0	1039.5	13.9	c	T
506	des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Ile5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1052.0	1051.6	17.6	c	T
507	des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Trp6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1064.2	1064.5	13.7	c	T

【０１６７】
【表１１】

508	des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Phe(4F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1043.2	1043.5	14.1	c	T
509	des(1-3)-Benzoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	997.8	997.5	12.4	c	T
510	des(1-3)-Ac-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	935.9	935.5	9.5	c	T
511	des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Ala4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1213.6	1213.6	17.9	e	O
512	des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1256.7	1256.6	17.0	e	O
513	des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Abu4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1213.8	1213.6	18.5	e	O
514	des(1)-[D-Tyr2,D-Phe3,Ala4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1160.8	1160.6	17.9	e	O
515	des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Val5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1216.8	1216.6	15.7	e	O
	a:0-70% AcCN/35min, flow1ml/min, Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)					
	b:0-70% AcCN/35min, flow1ml/min, YMC ODS AM-301 (4.6 x 100mm)					
	c:20-70% AcCN/25min, flow1ml/min, YMC ODS AM-301 (4.6 x 100mm)					
	d:5-75% AcCN/35min, flow1ml/min, Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)					
	e:0-50% AcCN/25min, flow1ml/min, Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)					
	化合物番号1のみM+値を示す。					

【０１６８】
実施例１～２４と同様にして合成した化合物の構造と物理化学的性質を以下の表１２に示す。
【０１６９】

【表１２】

化合物番号		M+H+ (obs.)	M+H+ (cal.)	HPLC (min.)	HPLC 様式
516	Ac-des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1207.8	1207.6	9.2	c
517	des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Hyp5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1051.6	1051.5	13.7	c
518	des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Cha6,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1030.5	1030.6	15.8	c
519	des(1-3)-Phenylacetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1011.5	1011.5	12.7	c
521	des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7]MS10	1151.5	1151.6	13.4	e
522	des(1-3)-Benzoyl-[Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1011.9	1011.5	12.7	c
523	des(1-3)-Benzoyl-[Thr5,Phe(4F)6,AzaGy7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1029.9	1029.5	13.3	c
524	des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Pro5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1036.0	1035.6	15.8	c
527	des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Hyp5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1230.5	1230.6	14.3	e
528	des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Pro5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1214.7	1214.6	15.7	e
529	des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Tle5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1230.7	1230.7	16.5	e
530	des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Phg5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1250.6	1250.6	16.8	e
531	des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Pic(2)5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1049.6	1049.6	16.4	c
532	des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Aze(2)5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1021.8	1021.5	14.4	c
533	des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[D-Pro5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1035.7	1035.6	15.2	c
534	des(1-3)-Cyclopropanecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	961.6	961.5	10.7	c
535	des(1-3)-2-Naphthoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1047.6	1047.5	14.7	c
536	[Arg1,D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1360.3	1360.7	14.0	e
537	Arg-[Arg1,D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1516.5	1516.8	13.4	e
538	Arg-[Acp1,D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1473.8	1473.8	13.9	e
539	des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Val5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1254.7	1254.7	18.7	e
540	des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1242.4	1242.6	11.8	c
541	D-Arg-[Acp1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1525.8	1525.8	16.7	e
542	D-Arg-D-Arg-[Acp1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1681.9	1681.9	16.3	e
545	des(1-3)-Benzoyl-[Phe(4F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1015.7	1015.5	13.0	c
546	des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[Ser(Ac)5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1067.6	1067.5	15.2	c
547	des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Ser(Ac)5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1246.6	1246.7	9.4	c
548	des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,10Ψ,CSNH]MS10	1181.5	1181.6	14.9	e
550	Ac-des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1298.7	1298.6	13.6	c
551	Ac-D-Arg-[Acp1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1567.8	1567.8	12.4	c
552	D-Dap-[Acp1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1455.8	1455.8	11.5	c
553	D-Nle-[Acp1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1482.5	1482.8	13.3	c
554	D-Arg-[β-Ala1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1483.7	1483.8	16.5	e
555	D-Arg-[γ-Abu1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1497.7	1497.8	16.6	e
556	D-Arg-D-Arg-[γ-Abu1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1654.0	1653.9	15.7	e
557	D-Arg-D-Arg-D-Arg-[γ-Abu1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1809.8	1810.0	15.6	e
558	Ac-des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1284.6	1284.6	13.3	c
559	3-(4-Hydroxyphenyl)propionyl-des(1-2)-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1241.3	1241.6	14.4	c
561	D-Arg-[Acp1,D-Tyr2,D-Trp3,Abu4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1482.8	1482.8	17.5	e
562	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1260.4	1260.4	15.5	e
563	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Aze(2)5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1280.6	1280.6	19.1	e
564	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Val5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1296.5	1296.7	19.9	e
565	des(1)-Benzoyl-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1360.8	1360.7	15.7	c
566	des(1)-Cyclopropanecarbonyl-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1324.8	1324.7	14.5	c
567	des(1)-Butyryl-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1326.8	1326.7	14.8	c
568	Ac-[D-Arg1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1454.7	1454.7	17.2	e
569	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,6Ψ7,CH2NH,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1283.7	1283.7	17.7	e
570	des(1)-Me-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1270.6	1270.6	16.5	e
571	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1259.5	1259.6	13.2	c
572	des(1)-[D-Trp2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1227.6	1227.6	10.1	c
573	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Abu4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1255.6	1255.6	19.4	e
576	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Gln4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1298.8	1298.6	16.2	e
577	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Ser4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1257.7	1257.6	18.8	e
578	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1271.6	1271.6	18.8	e
579	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Alb4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1299.5	1299.6	19.0	e
580	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Ser(Me)5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1298.4	1298.6	19.3	e

化合物番号	構造	M+H+ (obs.)	M+H+ (cal.)	HPLC (min.)	HPLC 様式	合成法
584	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Dap(Ac)4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1298.7	1298.6	18.7	e	X
585	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Dap(For)4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1284.7	1284.6	17.9	e	X
586	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Thr5,D-Phe6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10					W
589	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Nal(2)10]MS10	1309.6	1309.6	15.2	c	W
590	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Thi10]MS10	1265.5	1265.6	13.4	c	W
591	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Tyr10]MS10	1275.5	1275.6	12.2	c	W
592	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Phe(4F)10]MS10	1277.5	1277.6	14.0	c	W
594	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Hph10]MS10	1273.8	1273.6	14.6	c	W
597	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,D-Phe6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1298.8	1298.7	14.1	c	W
598	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1297.5	1297.6	18.5	e	H+W
599	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Orn9,Trp10]MS10	1242.4	1242.6	17.8	e	G+W
600	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Trp10]MS10	1284.7	1284.6	17.9	e	G+W
601	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,D-Phe6,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1297.8	1297.6	18.2	e	H+W
602	des(1)-Ac-[D-NMeTyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1312.7	1312.7	19.0	e	W
603	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Thr5,D-Phe6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1260.6	1260.6	15.3	e	W
604	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Tos)9,Trp10]MS10	1438.6	1438.6	20.5	e	G+W
605	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(NO2)9,Trp10]MS10	1329.4	1329.6	18.7	e	G+W
607	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me2)asym9,Trp10]MS10	1312.9	1312.7	18.1	e	W
608	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me2)sym9,Trp10]MS10	1312.3	1312.7	18.1	e	W
609	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Et)9,Trp10]MS10	1312.8	1312.7	17.7	e	W
610	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Lys(Me2)9,Trp10]MS10	1284.9	1284.7	17.7	e	G+W
611	des(1)-Ac-[Tyr2,D-Pya(4)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1260.9	1260.6	14.4	e	W
612	des(1)-For-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1284.7	1284.6	17.8	e	T+W
613	des(1)-Propionyl-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1312.6	1312.7	18.3	e	T+W
614	des(1)-Amidino-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1298.4	1298.7	16.9	e	J+W
615	des(1)-Ac-[Tyr2,D-Pya(4)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1299.0	1298.6	13.9	c	W
616	des(1)-Ac-[D-Ala2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1206.8	1206.4	13.1	c	W
617	des(1)-Ac-[D-Leu2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1248.9	1248.7	15.5	c	W
618	des(1)-Ac-[D-Phe2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1282.7	1282.6	15.8	c	W
619	des(1)-Ac-[D-Nal(1)2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1332.6	1332.7	17.6	c	W
620	des(1)-Ac-[D-Nal(2)2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1332.4	1332.7	17.7	c	W
621	des(1)-Ac-[D-Lys2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1263.5	1263.7	11.3	c	W
622	des(1)-Ac-[D-Glu2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1264.6	1264.4	12.7	c	W
623	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1298.9	1298.6	14.2	c	W
624	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Pya(4)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1260.8	1260.6	10.2	c	W
625	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Ala3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1183.6	1183.6	11.4	c	W
626	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Leu3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1226.0	1225.6	13.3	c	W
627	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Phe3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1259.9	1259.6	13.8	c	W
628	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Thr3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1213.9	1213.6	11.1	c	W
629	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Lys3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1240.9	1240.7	10.1	c	W
630	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Glu3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1241.9	1241.6	11.2	c	W
631	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Ala6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1222.9	1222.6	11.6	c	W
632	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Leu6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1265.0	1264.7	13.5	c	W
633	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Lys6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1279.8	1279.7	10.4	c	W
634	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Glu6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1280.8	1280.6	11.5	c	W
635	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Pya(4)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1299.8	1299.6	10.5	c	W
636	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,MePhe6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1312.4	1312.7	15.4	c	W
637	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Phe(4F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1316.5	1316.6	14.4	c	W
638	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Phe(4F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1278.6	1278.6	10.7	c	W
639	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Lys9,Trp10]MS10	1256.9	1256.6	17.5	e	G+W
640	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,D-Leu8,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1298.7	1298.6	17.6	e	W
641	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Ala8,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1256.9	1256.6	16.5	e	W
642	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Val8,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1284.5	1284.6	17.4	e	W
643	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Phe8,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1332.4	1332.6	18.3	e	W
644	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Ser8,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1272.9	1272.6	15.5	e	W
645	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Har9,Trp10]MS10	1299.1	1298.6	17.7	e	G+W
646	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Har(Me)9,Trp10]MS10	1313.1	1312.7	17.9	e	W
647	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Asp4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1299.9	1299.6	18.2	e	W
648	[Gly1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1313.6	1313.7	16.0	e	W
649	Ac-[Gly1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1355.9	1355.7	17.4	e	W
650	[D-Tyr1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1419.8	1419.7	16.6	e	W
651	Ac-[D-Tyr1,D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1461.4	1461.7	18.0	e	W
652	pGlu-des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1367.4	1367.7	17.6	e	W
653	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,D-Asn4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1298.8	1298.6	18.2	e	W
654	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,D-Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1298.8	1298.6	17.6	e	W
655	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,MeAsn4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1312.8	1312.7	18.3	e	W
656	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,MeSer5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1298.8	1298.6	17.8	e	W
657	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Pro3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1209.2	1209.6	12.4	c	W
658	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pya(2)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1260.3	1260.6	10.4	c	W
659	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,allo-Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1298.8	1298.6	17.9	e	W
660	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pya(3)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1260.8	1260.6	10.3	c	W

661	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pro3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1209.8	1209.6	11.5	c	W
662	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Tic3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1271.4	1271.4	13.9	c	W
663	des(1)-Ac-[D-Trp2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1321.7	1321.7	15.9	c	W
664	des(1)-Ac-[Tyr2,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1298.7	1298.6	14.1	c	W
665	des(1-2)-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1093.7	1093.6	11.1	c	O
666	des(1-2)-Ac-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1135.7	1135.6	13.4	c	T+W
667	des(1-2)-Hexanoyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1191.4	1191.6	17.2	c	T+W
668	des(1-2)-Cyclohexanecarbonyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1203.3	1203.6	17.1	c	T+W
669	des(1-2)-Benzoyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1197.8	1197.6	16.0	c	T+W
670	des(1-2)-3-Pyridinepropionyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1226.7	1226.6	11.5	c	T+W
671	des(1-2)-Adipionyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1221.6	1221.6	13.5	c	T+W
672	des(1)-Ac-[D-Tyr2,MeTrp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1312.9	1312.7	14.5	c	W
674	des(1)-Ac-[Asp2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1206.7	1206.7	11.5	c	T+W
675	[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1419.8	1419.7	16.8	e	W
676	Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1461.4	1461.7	18.0	e	W
677	Ac-des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Nva8,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1284.9	1284.6	17.1	e	W
678	Ac-des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Ile8,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1298.9	1298.6	17.8	e	W
679	des(1-2)-Amidino-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1135.7	1135.5	11.7	c	J+W
680	des(1-2)-Glycoloyl-[D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me),9,Trp10]MS10	1151.9	1151.6	12.9	c	W
681	des(1)-Glycoloyl-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1314.8	1314.6	13.5	c	W
682	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Gln8,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1313.9	1313.6	15.7	e	W
685	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1221.8	1221.6	9.9	c	W
686	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Gly4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1227.8	1227.6	14.2	c	W
688	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Pya(4)9,Trp10]MS10	1276.8	1276.6	13.9	c	W
689	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,D-Trp10]MS10	1298.8	1298.6	13.6	c	W
691	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Tyr6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1314.4	1314.6	12.3	c	W
692	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Trp6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1337.5	1337.7	14.0	c	W
693	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Tyr(Me)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1328.9	1328.7	13.9	c	W
694	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Nal(2)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1348.9	1348.7	15.7	c	W
695	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Thi6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1304.7	1304.6	13.6	c	W
696	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Cha6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1304.9	1304.7	15.3	c	W
698	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,Abu8,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1270.7	1270.6	16.7	e	W
699	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,γMeLeu8,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1312.6	1312.7	18.4	e	W
700	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Aib8,,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1269.9	1269.6	16.8	e	E
701	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Dap4,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1257.0	1256.6	16.7	e	W
702	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Asp(NHMe)4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1312.8	1312.7	17.9	e	W

【０１７０】

製剤例１：

(1)化合物番号305　１０．０mg
(2)乳糖　６０．０mg
(3)コーンスターチ　３５．０mg
(4)ゼラチン　３．０mg
(5)ステアリン酸マグネシウム　２．０mg

化合物番号305　１０．０mgと乳糖６０．０mg及びコーンスターチ３５．０mgの混合物を１０％ゼラチン水溶液０．０３ml（ゼラチンとして３．０mg）を用い、１mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、４０℃で乾燥し再び篩過する。かくして得られる顆粒をステアリン酸マグネシウム２．０mgと混合し、圧縮する。得られる中心錠を、蔗糖，二酸化チタン，タルク及びアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

【０１７１】

製剤例２：

(1)化合物番号305　１０．０mg
(2)乳糖　７０．０mg
(3)コーンスターチ　５０．０mg
(4)可溶性デンプン　７．０mg
(5)ステアリン酸マグネシウム　３．０mg

化合物305　１０．０mgとステアリン酸マグネシウム３．０mgを可溶性デンプンの水溶液０．０７ml（可溶性デンプンとして７．０mg）で顆粒化した後、乾燥し、乳糖７０．０mg及びコーンスターチ５０．０mgと混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

【０１７２】

製剤例３：

(1)化合物番号305　５．０mg
(2)食塩　２０．０mg
(3)蒸留水　全量２mlとする

化合物番号305　５．０mg及び食塩２０．０mgを蒸留水に溶解させ、水を加えて全量２．０mlとする。溶液をろ過し、無菌条件下に２mlのアンプルに充填する。アンプルを滅菌した

後、密封し注射用溶液を得る。

【０１７３】

製剤例４：

(1)化合物番号550	１０．０mg
(2)乳糖	６０．０mg
(3)コーンスターチ	３５．０mg
(4)ゼラチン	３．０mg
(5)ステアリン酸マグネシウム	２．０mg

化合物番号550　１０．０mgと乳糖６０．０mg及びコーンスターチ３５．０mgの混合物を１０％ゼラチン水溶液０．０３ml（ゼラチンとして３．０mg）を用い、１mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、４０℃で乾燥し再び篩過する。かくして得られる顆粒をステアリン酸マグネシウム２．０mgと混合し、圧縮する。得られる中心錠を、蔗糖，二酸化チタン，タルク及びアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

【０１７４】

製剤例５：

(1)化合物番号550	１０．０mg
(2)乳糖	７０．０mg
(3)コーンスターチ	５０．０mg
(4)可溶性デンプン	７．０mg
(5)ステアリン酸マグネシウム	３．０mg

化合物550　１０．０mgとステアリン酸マグネシウム３．０mgを可溶性デンプンの水溶液０．０７ml（可溶性デンプンとして７．０mg）で顆粒化した後、乾燥し、乳糖７０．０mg及びコーンスターチ５０．０mgと混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

【０１７５】

製剤例６：

(1)化合物番号550	５．０mg
(2)食塩	２０．０mg
(3)蒸留水	全量２mlとする

化合物番号550　５．０mg及び食塩２０．０mgを蒸留水に溶解させ、水を加えて全量２．０mlとする。溶液をろ過し、無菌条件下に２mlのアンプルに充填する。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。

【０１７６】

製剤例７：

(1)化合物番号562	１０．０mg
(2)乳糖	６０．０mg
(3)コーンスターチ	３５．０mg
(4)ゼラチン	３．０mg
(5)ステアリン酸マグネシウム	２．０mg

化合物番号562　１０．０mgと乳糖６０．０mg及びコーンスターチ３５．０mgの混合物を１０％ゼラチン水溶液０．０３ml（ゼラチンとして３．０mg）を用い、１mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、４０℃で乾燥し再び篩過する。かくして得られる顆粒をステアリン酸マグネシウム２．０mgと混合し、圧縮する。得られる中心錠を、蔗糖，二酸化チタン，タルク及びアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

【０１７７】

製剤例８：

(1)化合物番号562	１０．０mg
(2)乳糖	７０．０mg
(3)コーンスターチ	５０．０mg

(4)可溶性デンプン　７．０mg
(5)ステアリン酸マグネシウム　３．０mg
化合物562　１０．０mgとステアリン酸マグネシウム３．０mgを可溶性デンプンの水溶液０．０７ml（可溶性デンプンとして７．０mg）で顆粒化した後、乾燥し、乳糖７０．０mg及びコーンスターチ５０．０mgと混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。
【０１７８】
製剤例９：
(1)化合物番号562　５．０mg
(2)食塩　２０．０mg
(3)蒸留水　全量２mlとする
化合物番号562　５．０mg及び食塩２０．０mgを蒸留水に溶解させ、水を加えて全量２．０mlとする。溶液をろ過し、無菌条件下に２mlのアンプルに充填する。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。
【０１７９】
製剤例１０：
(1)化合物番号571　１０．０mg
(2)乳糖　６０．０mg
(3)コーンスターチ　３５．０mg
(4)ゼラチン　３．０mg
(5)ステアリン酸マグネシウム　２．０mg
化合物番号571　１０．０mgと乳糖６０．０mg及びコーンスターチ３５．０mgの混合物を１０％ゼラチン水溶液０．０３ml（ゼラチンとして３．０mg）を用い、１mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、４０℃で乾燥し再び篩過する。かくして得られる顆粒をステアリン酸マグネシウム２．０mgと混合し、圧縮する。得られる中心錠を、蔗糖，二酸化チタン，タルク及びアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。
【０１８０】
製剤例１１：
(1)化合物番号571　１０．０mg
(2)乳糖　７０．０mg
(3)コーンスターチ　５０．０mg
(4)可溶性デンプン　７．０mg
(5)ステアリン酸マグネシウム　３．０mg
化合物571　１０．０mgとステアリン酸マグネシウム３．０mgを可溶性デンプンの水溶液０．０７ml（可溶性デンプンとして７．０mg）で顆粒化した後、乾燥し、乳糖７０．０mg及びコーンスターチ５０．０mgと混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。
【０１８１】
製剤例１２：
(1)化合物番号571　５．０mg
(2)食塩　２０．０mg
(3)蒸留水　全量２mlとする
化合物番号571　５．０mg及び食塩２０．０mgを蒸留水に溶解させ、水を加えて全量２．０mlとする。溶液をろ過し、無菌条件下に２mlのアンプルに充填する。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。
【０１８２】
製剤例１３：
(1)化合物番号579　１０．０mg
(2)乳糖　６０．０mg
(3)コーンスターチ　３５．０mg
(4)ゼラチン　３．０mg

(5)ステアリン酸マグネシウム　２．０mg

化合物番号579　１０．０mgと乳糖６０．０mg及びコーンスターチ３５．０mgの混合物を１０％ゼラチン水溶液０．０３ml（ゼラチンとして３．０mg）を用い、１mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、４０℃で乾燥し再び篩過する。かくして得られる顆粒をステアリン酸マグネシウム２．０mgと混合し、圧縮する。得られる中心錠を、蔗糖，二酸化チタン，タルク及びアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

【０１８３】

製剤例１４：

(1)化合物番号579　１０．０mg
(2)乳糖　７０．０mg
(3)コーンスターチ　５０．０mg
(4)可溶性デンプン　７．０mg
(5)ステアリン酸マグネシウム　３．０mg

化合物579　１０．０mgとステアリン酸マグネシウム３．０mgを可溶性デンプンの水溶液０．０７ml（可溶性デンプンとして７．０mg）で顆粒化した後、乾燥し、乳糖７０．０mg及びコーンスターチ５０．０mgと混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

【０１８４】

製剤例１５：

(1)化合物番号579　５．０mg
(2)食塩　２０．０mg
(3)蒸留水　全量２mlとする

化合物番号579　５．０mg及び食塩２０．０mgを蒸留水に溶解させ、水を加えて全量２．０mlとする。溶液をろ過し、無菌条件下に２mlのアンプルに充填する。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。

【０１８５】

製剤例１６：

(1)化合物番号585　１０．０mg
(2)乳糖　６０．０mg
(3)コーンスターチ　３５．０mg
(4)ゼラチン　３．０mg
(5)ステアリン酸マグネシウム　２．０mg

化合物番号585　１０．０mgと乳糖６０．０mg及びコーンスターチ３５．０mgの混合物を１０％ゼラチン水溶液０．０３ml（ゼラチンとして３．０mg）を用い、１mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、４０℃で乾燥し再び篩過する。かくして得られる顆粒をステアリン酸マグネシウム２．０mgと混合し、圧縮する。得られる中心錠を、蔗糖，二酸化チタン，タルク及びアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

【０１８６】

製剤例１７：

(1)化合物番号585　１０．０mg
(2)乳糖　７０．０mg
(3)コーンスターチ　５０．０mg
(4)可溶性デンプン　７．０mg
(5)ステアリン酸マグネシウム　３．０mg

化合物585　１０．０mgとステアリン酸マグネシウム３．０mgを可溶性デンプンの水溶液０．０７ml（可溶性デンプンとして７．０mg）で顆粒化した後、乾燥し、乳糖７０．０mg及びコーンスターチ５０．０mgと混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

【０１８７】

製剤例１８：

(1)化合物番号585　５．０mg
(2)食塩　２０．０mg
(3)蒸留水　全量２mlとする

化合物番号585　５．０mg及び食塩２０．０mgを蒸留水に溶解させ、水を加えて全量２．０mlとする。溶液をろ過し、無菌条件下に２mlのアンプルに充填する。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。

【０１８８】

試験例１：hOT7T175レセプター結合活性測定

（１）Cy-5標識metastin(40-54)の作製

Metastinのアミノ酸配列の40番目から54番目のアミノ酸配列を有する合成ペプチドに、そのアミノ末端に位置するリジンのε位のアミノ基を介してCy-5を導入し、さらにカルボキシル末端をアミド化したものをアマシャム バイオサイエンス社の有する合成技術により得た。この合成ペプチドを用いて結合阻害実験を行なった。

配列：(Cy-5)-KDLPNYNWNSFGLRF-NH_2

（２）試験化合物、Cy-5標識metastin(40-54)およびh0T7T175発現CHO細胞を用いた結合阻害実験

h0T7T175発現CHO細胞は10％透析血清を含むMEM-α培地（核酸不含）で培養した。培地を除き、接着している細胞をPBSで洗浄した後、5mM EDTAを含むPBSを添加し、セルスクレーパーを用いて細胞をフラスコから剥がした。

遠心操作の後、細胞を1.11x10^5cells/mlとなるように測定用バッファー（10mM HEPES pH7.4、140mM NaCl、2.5mM $CaCl_2$、3mM $MgCl_2$、0.5% BSA、0.01% NaN_3）に懸濁し、終濃度1nMのCy-5標識metastin(40-54) を加えた。96穴黒色クリアボトムプレート（アプライドバイオシステム社）の各wellに、総結合を調べるために1%ジメチルスルホキシドを含む測定用バッファーを10μL、非特異的結合を調べるために測定用バッファーで希釈した10μMの非標識ペプチド（標識したものと同じアミノ酸配列）溶液を10μL、試験化合物の結合阻害活性を調べるために測定用バッファーで希釈した試験化合物を10μLそれぞれ添加し、さらに細胞懸濁液を90μLずつ分注した。1時間後、FMAT 8100 HTS system（アプライドバイオシステム社）で細胞に結合したCy-5標識metastin(40-54)量を測定した。特異的結合は、総結合から非特異的結合を減じた値である。試験化合物の結合阻害活性は、総結合から試験化合物を加えた場合の測定値を減じた値の特異的結合に対する比率で示される。試験化合物のレセプター結合活性を表１３～表１８に示す。

【０１８９】

【表１３】

化合物番号		IC50(M)
1	Metastin	1.7E-07
3	MS10	6.5E-09
4	des(1)-MS10	2.6E-07
17	[Pya(4)10]MS10	6.6E-12
18	[Tyr(Me)10]MS10	7.7E-09
19	[Phe(2F)10]MS10	8.6E-09
23	[Tyr5]MS10	4.0E-07
24	[Leu5]MS10	8.3E-10
30	Acetyl-MS10	3.1E-08
31	Fmoc-MS10	9.3E-07
32	Leu-Pro-Asn-MS10	2.5E-08
39	[D-Asn4]MS10	8.3E-07
40	[D-Trp3]MS10	1.9E-08
41	[D-Asn2]MS10	2.1E-07
42	[D-Tyr1]MS10	5.7E-08
44	[Lys9]MS10	1.9E-07
50	[Ala7]MS10	1.9E-07
54	des(1-2)-Fmoc-MS10	4.5E-07
57	[Asp2]MS10	1.0E-07
58	[Tyr2]MS10	1.6E-08
59	[Leu2]MS10	3.4E-07
60	[Pya(3)10]MS10	1.7E-07
61	[Phe(4F)10]MS10	1.3E-08
67	[Ala3]MS10	2.7E-08
68	[Leu3]MS10	7.7E-09
69	[Ser3]MS10	8.3E-08
70	[Asp3]MS10	2.0E-07
71	[Lys3]MS10	6.6E-08
72	[Ala1]MS10	5.4E-07
73	[Leu1]MS10	2.2E-07
75	[Asp1]MS10	8.8E-07

【０１９０】

【表１４】

77	[Phe(4CN)10]MS10	7.4E-09
78	[Trp(CHO)3, Phe(4CN)10]MS10	2.5E-08
82	[Arg(Me)9]MS10	4.1E-09
83	[Arg(Me2)asy9]MS10	2.5E-08
97	[Har9]MS10	3.7E-07
101	[Ser7]MS10	1.0E-07
105	[Nle8]MS10	8.8E-07
107	[Val8]MS10	1.2E-07
109	[Tyr10]MS10	2.3E-08
110	[Nal(2)10]MS10	2.4E-08
111	[Phe(F5)10]MS10	1.4E-07
112	[Cha10]MS10	3.7E-07
114	des(1-3)-3-(3-Indolyl)propionyl-MS10	5.5E-07
128	[10Ψ,CSNH]MS10	5.5E-08
129	[Arg(Me2)sy9]MS10	8.3E-08
130	[Phe(4Cl)10]MS10	4.2E-08
131	[Phe(4NH2)10]MS10	1.2E-07
132	[Phe(4NO2)10]MS10	9.3E-08
133	[Nal(1)10]MS10	3.3E-07
134	[Trp10]MS10	1.1E-07
141	[D-Tyr1,Arg(Me)9]MS10	5.1E-08
142	[D-Tyr1,D-Trp3,Arg(Me)9]MS10	2.6E-08
143	[D-Trp3,Arg(Me)9]MS10	7.7E-09
145	des(1-2)-Fmoc-[Arg(Me)9]MS10	1.2E-07
146	[10Ψ,CSNH,D-Tyr1]MS10	3.7E-07
150	[Tyr6]MS10	3.2E-07
151	[Nal(1)6]MS10	3.0E-07
152	[Nal(2)6]MS10	1.8E-07
153	[Phe(F5)6]MS10	3.9E-07
154	[Phe(4F)6]MS10	6.0E-08
156	[Cha6]MS10	4.9E-08
163	[6Ψ7,CH2NH]MS10	2.5E-07
166	[6Ψ7,CSNH]MS10	9.4E-09
169	[D-Tyr1,Ala3,Arg(Me)9]MS10	1.6E-07
170	[D-Tyr1,Ser3,Arg(Me)9]MS10	2.6E-07

【０１９１】

【表１５】

171	[D-Tyr1,Cha3,Arg(Me)9]MS10	1.1E-07
174	[D-Tyr1,Arg(Me)9,Trp10]MS10	4.2E-07
176	[AzaGly7]MS10	5.2E-08
181	[D-Tyr1,Cha3,6,Arg(Me)9]MS10	1.9E-08
182	[D-Tyr1,Cha3,6,Arg(Me)9,Trp10]MS10	9.8E-08
186	[Trp(CHO)10]MS10	4.6E-07
187	[Abu8]MS10	7.2E-07
189	[Ala(3-Bzt)10]MS10	2.3E-07
190	[D-Tyr1,Cha3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1.2E-08
191	[D-Tyr1,Ser3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	3.0E-07
192	[D-Tyr1,Arg(Et)9]MS10	5.3E-07
193	[D-Tyr1,Arg(n-Pr)9]MS10	9.2E-07
194	[D-Tyr1,Arg(Ac)9]MS10	2.1E-07
197	[Phe(3F)10]MS10	1.7E-07
198	[Phe(3,4F2)10]MS10	1.7E-07
199	[Phe(3,4Cl2)10]MS10	4.7E-07
200	[Phe(3CF3)10]MS10	3.4E-07
201	[Ala(2-Qui)10]MS10	8.2E-07
203	[D-Tyr1,Cha6,Arg(Me)9]MS10	3.7E-08
204	[D-Tyr1, Ala7, Arg(Me)9]MS10	6.8E-07
205	[D-Tyr1,Thr3,Arg(Me)9]MS10	2.6E-07
206	[D-Tyr1,Ile3,Arg(Me)9]MS10	8.5E-08
208	[D-Tyr1,Thr4,Arg(Me)9]MS10	8.3E-07
210	[D-Tyr1,Ala4,Arg(Me)9]MS10	7.3E-07
211	[D-Tyr1,Thr5,Arg(Me)9]MS10	4.4E-08
212	[D-Tyr1,Ala5,Arg(Me)9]MS10	3.6E-08
213	[D-Tyr1,Val8,Arg(Me)9]MS10	1.9E-07
214	[D-Tyr1,Gln2,Arg(Me)9]MS10	3.9E-07
215	[D-Tyr1,Thr2,Arg(Me)9]MS10	2.5E-07
216	des(1)-[D-Asn2,Arg(Me)9]MS10	7.0E-07
217	des(1)-[D-Tyr2,Arg(Me)9]MS10	2.5E-07
220	[Arg(Et)9]MS10	3.3E-07
221	[D-Tyr1,Thr3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	9.5E-08
222	des(1)-[D-Tyr2,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	3.3E-08
223	des(1-2)-[D-Trp3,Arg(Me)9]MS10	7.6E-07

【０１９２】

【表１６】

224	des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Arg(Me)9]MS10	1.4E-07
225	des(1)-[D-Asn2,D-Trp3,Arg(Me)9]MS10	4.1E-07
226	des(1)-[D-Tyr2,Ser3,Arg(Me)9]MS10	1.0E-07
227	des(1)-[D-Tyr2,Thr3,Arg(Me)9]MS10	4.8E-08
228	des(1)-[D-Tyr2,Ile3,Arg(Me)9]MS10	4.0E-08
229	[D-Tyr1,Val3,Arg(Me)9]MS10	1.3E-07
230	[D-Tyr1,D-Asn2,Arg(Me)9]MS10	2.5E-07
231	[D-Tyr1,D-Asn2,D-Trp3,Arg(Me)9]MS10	5.5E-08
232	[D-Tyr1,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	4.9E-08
233	[D-Tyr1,Ile3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	2.3E-08
234	[D-Tyr1,Val3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	4.7E-08
235	[D-Tyr1,Ala3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1.0E-07
236	[D-Tyr1,D-Trp3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	4.2E-08
237	[D-Tyr1,D-Asn2,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	2.7E-08
238	[D-Tyr1,D-Asn2,D-Trp3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	4.9E-08
239	des(1)-[D-Tyr2,Ser3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1.2E-07
240	des(1)-[D-Tyr2,Ile3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1.7E-08
241	des(1)-[D-Tyr2,Thr3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	5.6E-08
242	des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	7.0E-08
244	[D-Tyr1,Phe3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	7.7E-08
245	[D-Tyr1,Nal(1)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	9.8E-08
246	[D-Tyr1,Nal(2)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	7.1E-09
247	[D-Tyr1,Phe(2Cl)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	4.5E-08
248	[D-Tyr1,Phe(3Cl)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	5.8E-08
249	[D-Tyr1,Phe(4Cl)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1.5E-07
250	[D-Tyr1,Phe(4NH2)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	3.7E-09
251	[D-Tyr1,Pya(3)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	8.7E-08
252	[D-Tyr1,D-Ala3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	5.8E-07
253	[D-Tyr1,Pro3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	2.7E-08
254	des(1)-[D-Tyr2,Phe3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1.1E-08
255	des(1)-[D-Tyr2,Nal(2)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	3.3E-08
256	des(1)-[D-Pya(3)2,Phe3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	2.2E-08
257	[D-Tyr1,D-Asn2,Phe3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	4.0E-08
258	[D-Pya(3)1,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	9.0E-08
259	[D-Ala1,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	2.5E-07

【０１９３】

【表１７】

260	des(1-3)-3-(3-Indolyl)propionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	3.2E-07
261	[7? 8,CH2NH]MS10	3.9E-07
265	des(1-3)-Indole-3-carboxyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	9.5E-08
266	des(1-3)-Indole-3-acetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	2.3E-07
267	des(1-3)-4-(3-Indolyl)butyryl-[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	3.6E-07
268	des(1-3)-Diphenylacetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	5.5E-07
269	des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	4.7E-07
270	Endo-Phe5a-[D-Tyr1,Phe3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1.5E-08
271	des(1-2)-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1.2E-07
272	des(1-2)-Acetyl-[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	5.4E-07
273	des(1-2)-Amidino-[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	3.0E-07
275	des(1-2)-Acetyl-[Arg3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	4.1E-07
276	des(1-2)-Acetyl-[Thr3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	4.8E-07
277	des(1-3)-n-Hexanoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	5.4E-08
278	des(1-3)-Cyclohexanecarbonyl-[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	1.1E-07
279	des(1-3)-2-(Indol-3-yl)ethylcarbamoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	2.9E-08
281	[D-Tyr1,Pya(2)6,Arg(Me)9]MS10	2.3E-07
283	[D-Tyr1,D-Asn2,Cha3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	6.9E-10
284	[D-Tyr1,D-Asn2,Thr3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	3.4E-08
285	[D-Tyr1,Pya(2)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	4.0E-08
286	[D-Tyr1,Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1.7E-08
287	[D-Tyr1,D-Ser2,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	2.3E-09
288	[D-Tyr1,D-His2,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	7.2E-11
289	[D-Pya(3)2,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10-(2-10)	8.4E-09
290	[D-Pya(3)1,D-Asn2,Cha3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1.4E-09
291	[D-Pya(3)1,D-Tyr2,Cha3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	4.1E-10
294	[1? 2,CH2NH]MS10	3.0E-08
295	[2? 3,CH2NH]MS10	6.8E-07
296	[6? 7,CSNH,D-Tyr1,Arg(Me)9]MS10	1.4E-08
297	[D-Tyr1,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	9.3E-10
298	[D-Tyr1,D-Asn2,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	2.5E-10
299	[1Ψ2,CH2NH,AzaGly7,Arg(Me)9]-MS10	1.2E-09
300	[1Ψ2,CH2NH,D-Trp3,AzaGly7,Arg(Me)9]-MS10	3.8E-09
301	[D-Tyr1,Ala(2-Qui)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1.5E-08

【０１９４】

【表１８】

302	[D-Tyr1,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	7.7E-09
303	[D-Tyr1,D-Asn2,Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	5.0E-10
304	[D-Asn2,Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	5.0E-09
305	des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1.3E-09
306	[D-Pya(4)1,D-Asn2,Cha3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	4.4E-09
307	[7Ψ8,CH2NH,D-Tyr1,Arg(Me)9]MS10	6.4E-08
308	[6Ψ7,CH2NH,D-Tyr1,Arg(Me)9]MS10	3.5E-07
310	[Nar9]MS10	3.1E-07
311	[Nar(Me)9]MS10	4.7E-07
312	[Har(Me)9]MS10	1.0E-07
313	[Dab9]MS10	6.9E-07
314	[Orn9]MS10	4.7E-07
316	[D-Tyr1,D-Asn2,Thr3,AzaGly7,Arg(Me)9,Phe(4F)10]MS10	2.6E-08
317	[D-Tyr1,D-Asn2,Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,Phe(4F)10]MS10	2.1E-09
318	[D-Tyr1,AzaGly7,Arg(Me)9,Phe(4F)10]MS10	9.9E-10
319	[6Ψ7,NHCO,D-Tyr1,Arg(Me)9]MS10	9.7E-09
322	des(1-3)-3-Pyridylpropionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	5.4E-08
323	des(1-3)-4-Imidazoleacetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	2.8E-07
328	des(1-3)-D-Glucronyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	4.7E-07

【０１９５】

試験例２：FLIPRを用いた細胞内Caイオン濃度上昇活性の測定

特開2000-312590記載の方法でFLIPRを用いた細胞内Caイオン濃度上昇活性の測定を実施した。

hOT7T175安定発現細胞株は動物細胞発現用プラスミドpAK-rOT175をCHO/dhfr$^-$細胞にCellPhect Transfection kit（Amersham Pharmacia Biotecb社）を用いて形質導入することにより取得した。まず、蒸留水240 μLに溶解したプラスミドDNA 9.6 μgに対してBuffer A（CellPhect Transfection kitに添付）240 μLを添加し、撹拌し、10分間静置後、Buffer B（CellPhect Transfection kitに添付）480 μLを添加し、激しく撹絆し該DNAを含有するリポソームを形成させた。4x10^{5}個のCHO/dhfr$^-$細胞（ATCCより入手）を60 mmシャーレに播き、10%のウシ胎児血清（BIO WHITTAKER社）を含むHam's F-12培地（日水製薬株式会社）中で37℃、5％炭酸ガス中で2日間培養した後、該リポソーム480mlをシャーレの該細胞上に滴下させた。これを、37℃、5％炭酸ガス中にて6時間培養した後、血清を含まないHam's F-12培地で2回細胞を洗浄し、シャーレの該細胞上に15％グリセロール3 mlを添加し2分間処理した。これを、再度、血清を含まないHam's F-12培地で2回洗浄した後、10%のウシ胎児血清を含むHam's F-12培地中で37℃、5％炭酸ガス中で15時間培養した。該細胞をトリプシン処理により分散させてシャーレから回収し、1.25x10^{4}個ずつ6－well plateに播き、透析済み10%ウシ胎児血清（JRH BIOSCIENCES社）を含むDulbecco's modified Eagle medium〈DMEM〉培地（日水製薬株式会社）中にて37℃、5％炭酸ガス中にて培養を開始した．プラスミドの導入された形質転換CHO細胞は該培地中で生育するが非導入細胞は次第に死滅していくので、培養開始1日目、および2日目に培地を交換して死滅細胞を除去した。培養開始8-10日後に生育してきた形質転換CHO細胞のコロニーを約20個単離した。これらのコロニーの細胞からリガンドペプチドであるメタスチンに対して高い反応性を示す細胞（以後hOT7T175/CHOと略称する）を選別し、以降の実験に用いた。

合成ペプチドについて、hOT7T175/CHOにおける細胞内Caイオン濃度上昇活性の測定をFL

IPR〈Molecular Devices社〉を用いて行った。

hOT7T175/CHOは10％透析処理済ウシ胎児血清（以後dFBSと略称する）を加えたDMEM（以下10%dFBS/DMEMとする）を用いて継代培養し、実験に用いた。hOT7T175/CHOをそれぞれ15×10^4cells/mlとなるように10％dFBS-DMEMに懸濁し、FILPR用96穴プレート(Black Plate clear bottom、Coster社)へ、各ウェルあたり200μLずつ蒔き(3.0x10^4 cells／200μL／ウエル)、37℃-5％CO_2インキュベーター中で一晩培養した(以後細胞プレートと略称する)。 HANKS/HBSS (HANKS 9.8 g、炭酸水素ナトリウム0.35 g、1M HEPES 20 ml、1N水酸化ナトリウムでpH 7.4に合わせた後、フィルター滅菌処理)21 ml、250 mM Probenecid 210μ1、ウシ胎児血清(FBS)210μ1(HANKS/HBSS- Probenecid-FBS)を混合した。

また、Fluo3－AM 2バイアル（50μg/バイアル）をジメチルスルフォキシド21μL、20% Pluronic acid 21μLに溶解し、これを上記HANKS/HBSS- Probenecid-FBS 10 mlに加え、混和後、培養液を除いた細胞プレートに各ウエルあたり100μLずつ分注し、37℃-5％CO_2インキュベーター中で1時間インキュベートした〈色素ローディング〉。ペプチドを1×10^{-3}Mとなるようジメチルスルフオキシドに溶解した。このペプチド溶液を2.5 mM Probenecid、0.2％BSA、0.1% CHAPSを含むHANKS/HBSS を用いて希釈し、FLIPR用96穴プレート（V-Bottomプレート、Coster社）へ移した（以後、サンプルプレートとする）。細胞プレートの色素ローディング終了後、HANKS/HBSSに2.5 mM Probenecidを加えた洗浄バッファーでプレートウォッシャーを用いて細胞プレートを4回洗浄し、洗浄後100μLの洗浄バッファーを残した。この細胞プレートとサンプルプレートをFLIPRにセットし、FLIPR装置により自動的にサンプルプレートから0.05 mlのサンプルを細胞プレートへと移して、細胞の応答反応を促した。180秒間の細胞内カルシウムイオン濃度の変化を継時的に測定した。表１９～表２３に細胞内Caイオン濃度上昇活性[Metastin(1-54)に対する比活性で表示]を示す。

【０１９６】

【表１９】

化合物番号	比活性
Metastin(1-54)	1
Metastin(45-54)	10
17	5
18	1
19	2
24	1
30	10
31	2
32	10
40	30
41	10
42	30
45	1
50	30
53	1
54	5
55	5
56	1
74	1
75	1
76	1
78	10
79	1
87	1
88	1
97	10
98	1/2
101	10
105	1
109	20
110	20
111	3
112	2
114	3
128	10
130	10
131	3
132	10
133	3
134	30
141	10
142	2
143	3
144	1
146	10
151	1
152	5
154	5
156	2
163	1
166	5
169	2
170	1
171	10
172	1
173	1

【０１９７】

【表２０】

174	10
176	5
182	5
187	1
189	10
190	10
192	1
193	1/2
194	1
197	10
198	10
199	3
200	10
201	1
203	10
204	5
205	10
206	10
207	1/2
208	1
209	1/2
210	1
211	10
212	10
213	2
214	10
215	10
216	1
217	20
220	5
222	10
224	2
225	1
226	1
227	1
228	5
229	1
230	10
231	1
232	3
233	1
234	1
235	1
236	2
237	3
238	1
241	1
242	2
244	1
245	1
246	2
247	1
248	2
249	1
250	1
254	1
255	1

【０１９８】

【表２１】

256	1
257	3
258	2
259	1
260	5
261	1
265	3
266	2
267	2
268	1
269	3
270	1
271	1
272	2
273	5
274	1
277	2
278	2
279	5
281	1/2
284	1
286	2
287	2
288	1
289	1
290	1
291	2
294	10
295	1
296	3
297	1
298	5
299	5
300	5
301	1
302	2
303	5
304	3
305	5
306	2
307	1
308	2
310	3
311	1
312	3
314	1
315	1
316	1
317	1
318	5
319	3
322	1
323	1
332	2
333	1
334	5
339	2

【０１９９】

【表２２】

340	1/5
341	2
344	1/2
345	2
346	2
347	1/2
348	1/5
349	1/5
351	1/2
352	1/3
353	10
354	10
358	2
362	1/10
364	1
366	1/3
367	1/5
368	1/2
369	2
373	2
374	1/3
375	2
378	1/2
379	2
380	5
385	10
386	7
387	1
392	1/5
393	1
397	5
400	1
408	1/3
412	1/5
417	1
421	1/3
423	5
428	1/10
431	1
432	2
434	1/10
435	10
436	5
437	2
438	3
439	2
440	1
441	1
442	1/2
443	1/2
444	1/3
445	5
446	1
447	5
448	3
449	5
450	1/3

【０２００】

【表２３】

451	5
452	1
453	1
454	6
455	5
459	2
460	1/3
461	1/3
462	1
463	2
464	1
466	1/3
467	1
468	1
471	1
472	3
473	3
474	5
475	3
477	1/5
478	1/3
479	5
480	1
481	5
486	1/2
487	1
488	1
489	1/2
490	3
491	7
492	5
493	2
494	1/3
495	1/6
496	5
497	2
498	7
499	10
500	1
501	10
502	10
503	10
504	2
505	20
506	1
507	5
508	10
509	20
510	3
511	10
512	30
513	20
514	10
515	10

【０２０１】

試験例３　：FLIPRを用いた細胞内Caイオン濃度上昇活性の測定

試験例２と同様の方法でFLIPRを用いた細胞内Caイオン濃度上昇活性の測定を実施した。但し（１）試験例２で実施した180秒間の細胞内カルシウムイオン濃度の変化を継時的に測定する評価方法を反応開始後40 秒の点での測定評価に変更した。

又（２）活性表示をMetastin(1-54)に対する比活性で表示から化合物EC50値/MS10 EC50値に変更した。

その評価結果の一部を表２４に示す。

【０２０２】

【表２４】

化合物番号	比活性
40	1.6
41	2.7
42	1.6
82	1.0
97	2.9
109	2.6
114	4.1
128	0.5
134	0.5
141	1.6
146	1.5
152	1.4
156	0.9
174	2.3
176	1.3
187	1.9
206	4.8
208	7.3
210	9.3
211	1.3
212	1.1
217	3.1
222	2.7
232	3.9
239	6.7
240	4.9
241	5.3
242	1.4
260	4.3
265	4.4
266	6.4

268	4.5
269	3.4
279	6.4
294	0.7
296	5.2
297	5.5
298	1.8
303	6.9
305	2.0
308	2.6
310	2.0
311	6.2
312	4.0
314	4.4
318	2.9
319	3.1
322	5.4
332	4.9
333	5.0
334	1.4
339	5.9
341	2.8
353	0.8
354	0.8
358	5.6
369	4.8
375	5.2
378	10.4
379	3.0
385	0.7
386	2.9
387	5.0
393	5.9
423	5.6

436	1.4
438	3.0
445	4.2
447	1.4
449	4.2
451	2.6
454	2.5
455	4.1
459	7.3
463	4.6
464	10.5
467	4.0
468	5.2
472	3.4
473	4.2
474	3.2
475	4.2
479	2.6
480	8.3
481	2.4
488	5.5
490	6.2
491	1.0
492	1.1
493	2.2
494	8.6
496	0.7
497	1.4
498	1.5
499	1.4
500	3.2
501	1.1
502	1.4
503	0.4

504	6.9
505	0.7
506	1.3
507	1.7
508	1.0
509	2.0
510	3.5
511	0.5
512	0.8
513	0.4
514	0.7
515	1.0
516	3.7
517	1.0
518	10.5
519	2.4
521	2.4
522	1.9
523	1.1
524	1.1
527	3.3
528	1.4
529	1.8
530	3.4
531	1.8
532	1.0
533	9.7
534	5.6
535	0.8
536	1.8
537	4.7
538	3.3
539	1.2
540	0.7

541	2.0
542	1.4
545	1.1
546	1.9
547	2.5
548	1.7
550	0.7
551	1.2
552	2.3
553	1.9
554	1.3
555	1.5
556	2.8
557	3.2
558	0.4
559	0.3
561	1.6
562	1.0
563	0.7
564	0.5
565	0.6
566	0.8
567	0.8
568	0.6
569	0.5
570	0.5
571	1.2
572	0.7
573	0.7
576	0.8
577	0.7
578	0.8
579	0.6
580	0.6

化合物番号	比活性
584	0.4
585	0.4
586	0.3
589	2.3
590	1.4
591	1.2
592	1.1
594	2.1
595	11.4
597	0.6
598	0.3
599	0.5
600	0.3
601	3.1
602	2.4
603	1.7
604	6.3
605	3.9
607	2.2
608	2.2
609	0.9
610	1.9
611	1.7
612	0.8
613	0.4
614	0.8
615	0.7
616	1.1
617	2.4
618	1.6
619	1.5
620	1.7
621	1.9
622	2.8
623	0.6
624	1.2
625	2.8
626	2.1
627	1.6
628	4.4
629	3.4
630	4.2
631	2.0
632	1.1
633	3.4
634	10.5
635	1.4
637	0.8
638	1.7
639	2.0
641	3.5
642	3.7
643	2.5
644	2.5
645	1.1
646	1.8

647	10.6
648	1.6
649	1.0
650	0.6
651	0.7
652	0.9
653	1.3
654	2.9
655	4.7
656	2.9
657	1.1
658	0.4
659	0.6
660	1.1
661	8.5
662	0.7
663	0.8
664	0.6
665	1.1
666	1.1
667	1.4
668	1.2
669	0.5
670	0.9
671	3.6
672	2.1
674	2.0
675	0.8
676	1.4
677	0.3
678	1.1
679	1.8
680	2.5
681	1.2
682	7.3
685	4.8
686	0.6
688	9.7
689	2.3
691	1.1
692	0.7
693	1.5
694	1.7
695	0.7
696	0.5
698	2.2
699	1.3
700	0.8
701	1.4
702	0.6
703	3.7

【０２０３】

試験例４：hOT7T175発現CHO細胞における細胞増殖阻害活性の測定

hOT7T175発現CHO細胞（以後、hOT7T175とする）を10% dialyzed FBSを添加したDMEM(以後、10%dFBS/DMEMとする)を用いて培養し、以下のアッセイに用いた。hOT7T175をそれぞ

れ10,000 cells/mlとなるように10% dFBS/DMEMに懸濁し、96 well plateに各ウェルあたり100μLずつ播き(1,000 cells/well)、37℃-5% CO_2インキュベーター中で一晩培養した。翌日培地を除き、0.5% BSAを添加した10% dFBS/DMEM (以後、0.5% BSA/10% dFBS/DMEMとする)を90μL加えた。続いて、各ウエルに0.5% BSA/10% dFBS/DMEMに溶解したメタスチンもしくはメタスチン誘導体溶液10μLを加え、37℃-5% CO_2インキュベーター中で3日間培養した。Cell Counting Kit-8溶液(同仁化学研究所)を各ウェルに10μL加え、37℃-5% CO_2インキュベーター中で4時間培養し、450nmの吸光度を測定した。

Metasti(1-54)、Metastin(45-54)、合成化合物の細胞増殖阻害活性を表２５に示す。

【０２０４】

【表２５】

化合物番号	IC50 (M)
305	8.94E-09
232	9.67E-09
286	1.83E-08
303	4.12E-08
322	7.19E-08
141	8.70E-08
1-54	2.12E-07
45-54	8.51E-06

＊1–54はMetastin(1–54)を、45–54はMetastin(45–54)を示す。

【０２０５】

試験例５：hOT7T175発現CHO細胞における遊走阻害活性の測定

hOT7T175発現CHO細胞（以後、hOT7T175とする）を10% dialyzed FBSを添加したDMEM(以後、10%dFBS/DMEMとする)を用いて培養しアッセイに用いた。また、24-well 6.5mm Trans

well(pore size 8.0μm)（COSTAR）は以下の方法によりフィブロネクチン処理を行いアッセイに用いた。すなわち、Transwellの上下室に1μg/mlのウシフィブロネクチン(ヤガイ株式会社)0.5mlを加え、室温で10分間静置し、フィブロネクチン溶液を除き、さらに風乾させた。hOT7T175をDMEMで3回洗った後、0.5% BSAを添加したDMEM （以後、0.5% BSA/DMEMとする）に2.5×10^6 cells/mlとなるように懸濁した。メタスチンもしくはメタスチン誘導体を 0.5% BSA/DMEMで希釈した。Transwellの下室に20% FBSを添加した0.5% BSA/DMEM(或いはnegative controlの場合には0.5% BSA/DMEM)を600μL加え、上室に細胞懸濁液50μL、メタスチンもしくはメタスチン誘導体希釈溶液(或いはpositive contorolの場合には0.5% BSA/DMEM)を50μL加えた。37℃-5% CO_2インキュベーター中で7時間培養した後、培養液をのぞき、Phosphate-buffered salineで湿らせた綿棒でフィルター上面をぬぐい、フィルター上面の細胞を全て除いた。ディフクイック(国際試薬株式会社)でフィルターを固定、染色し、フィルター下面に遊走した細胞数を数えた。遊走阻害活性を図１に示す。

【０２０６】

試験例６：腫瘍増殖抑制活性評価

ヒト結腸癌由来細胞株SW620担癌マウスを用い、Metastin(1-54)（以下、Metastinと標記する）および化合物(化合物番号305,322)のin vivoでの腫瘍増殖抑制作用について評価した。

蒸留水（大塚蒸留水）に溶解した1 mMのMetastin、0.1 mMおよび1 mMの 化合物、およびvehicleとしての蒸留水をそれぞれ100μLづつ充填したAlza 浸透圧ポンプ(0.25 μL/hour, 14 days release, Model 1002)をエーテル麻酔下でBALB/cAnN-nu(6週齢、雌、日本チャールズリバー)マウス背部の皮下に埋め込み14日間の持続投与を開始した。実験数は、Metastin投与群とvehicle投与群はn=10、化合物投与群はいずれもn=11とした。翌日にヒト大腸癌由来細胞株SW620細胞(ATCC) 2 x 10^6cellsを200μLの0.15M NaClを含む20 mMリン酸緩衝液(pH 7.2)(PBS)に溶解し、上記のマウスの左脇腹に皮下投与した。細胞を投与した日を0日目として、細胞投与4日目より13日目まで1日または2日おきに腫瘍を電子ノギスで測定し、腫瘍体積を(短径)^{2}x 長径/2で算出した。図２に示す様に、Metastin投与群(24 nmol/day/mouse x 14 days)は、投与6日目にvehicle群に比較して有意な増殖抑制作用を示した。一方、化合物322投与群は、Metastinの1/10の投与量 (2.4 nmol/day/mouse x 14 days)で投与6日目から8日目までvehicle群に比較して有意な腫瘍増殖抑制活性を示した。また、Metastinと同用量の化合物322投与群(24 nmol/day/mouse x 14 days)は、投与6日目から11日目までvehicle群に比較して有意な腫瘍増殖抑制活性を示し、投与11日目ではMetastin投与群と比較しても有意な腫瘍増殖抑制活性を示した。以上の結果から、Metastinはin vivo においても腫瘍増殖抑制作用を示し、化合物322は、Metastinの10倍以上の腫瘍増殖抑制作用を有することが明らかとなった。

同様に化合物305についての結果を図３に示す。Metastin投与群(24 nmol/day/mouse x 14 days)は、投与5-7日目にvehicle群に比較して有意な増殖抑制作用を示した。一方、化合物305投与群は、Metastinの1/10の投与量 (2.4 nmol/day/mouse x 14 days)で投与5日目から11日目までvehicle群に比較して有意な腫瘍増殖抑制活性を示した。また、Metastinと同用量の化合物305投与群(24 nmol/day/mouse x 14 days)は、投与5日目から9日目までvehicle群に比較して有意な腫瘍増殖抑制活性を示し、化合物305もin vivoにおいてMetastinの10倍以上の腫瘍増殖抑制作用を示すことが明らかとなった。

【０２０７】

試験例７：メタスチンの血糖上昇作用

メタスチンの末梢投与による血糖値に及ぼす影響を検討するため、自由行動下採血用の手術を行った。成熟Wistar系雄性ラット（手術時体重210～230ｇ）をペントバルビタール50 mg/kgの腹腔内投与にて麻酔した。解剖用パッドの上に背位に固定し、左側の頚静脈を露出させた。ポリエチレンチューブSP35(内径0.5 mm、外径0.9 mm、夏目製作所)を約30 cmの長さに切り、200単位/mlのヘパリン含有生理食塩水で満たした後、頚静脈に約4.5 cm挿入し固定した。チューブのもう一端は背側の皮下を通して頚部（背側）より露出させた

。
術後一晩待ってから、メタスチン投与前に用量1 mlのツベルクリン用注射筒と25ゲージ注射針（いずれもテルモ社）を用いて300μlの血液を採取した。血液凝固を防止するため、注射筒には予め3 mg/ml EDTAを含む300 KIU/ml aprotinin溶液を3μl入れておいた。大塚生理食塩水またはメタスチン (17, 80, 170 nmol)の１ｍＬ生理食塩水溶解液をチューブより1mL/Kgで静脈投与した。静脈投与の開始時点から0、5、15、30、60分後に頚静脈より300μlずつ採血した。採血した血液は微量高速冷却遠心機(MR-150、トミー精工)を用いて遠心(13,000 rpm、5分間)し、上清（血漿）を回収した。血中グルコース濃度は、フジドライケム3500（FUJIFILM社）を用いて測定した。図４に示すごとくメタスチン投与群は対象群に比し、静脈投与5分後より用量依存的(17-170 nmol/kg)に有意な($p<0.005$, n=5))血中グルコース濃度の上昇作用を示した。血中グルコース値は、メタスチン投与量の増加にしたがい、最大値の上昇とともに上昇時間の延長(最大30分)が認められた。

【０２０８】

試験例８：メタスチンの膵グルカゴン分泌促進作用

メタスチンの血中グルコース濃度上昇作用についてそのメカニズムを検討するため、血中グルコース濃度に変動を与えるホルモンとして知られている血中グルカゴン、インスリン、コルチコステロン、甲状腺ホルモン(T3)濃度に対するメタスチンの影響について検討した。成熟Wistar系雄性ラット（手術時体重260～300ｇ）に対し自由行動下採血用の手術を行った。術後一晩待ってから、メタスチン投与前に用量1 mlのツベルクリン用注射筒と25ゲージ注射針（いずれもテルモ社）を用いて300μlの血液を採取した。血液凝固を防止するため、注射筒には予め3 mg/ml EDTAを含む300 KIU/ml aprotinin溶液を3μl入れておいた。大塚生理食塩水またはメタスチンの生理食塩水溶解液(80 nmol/mL)をチューブより1mL/Kgで静脈投与した。静脈投与の開始時点から1、3、5、15分後に頚静脈より300μlずつ採血した。採血した血液は微量高速冷却遠心機(MR-150、トミー精工)を用いて遠心(13,000 rpm、5分間)し、上清（血漿）を回収した。血中グルカゴン濃度はグルカゴンキット「第一」（第一ラジオアイソトープ研究所）、血中インスリン濃度はラットインスリン[^{125}I]、アッセイシステム(Amersham Biosciences) 、血中コルチコステロン濃度はラットコルチコステロン[^{125}I]、アッセイシステム(Amersham Biosciences) 、血中甲状腺ホルモン(T3)濃度はＴ－3・リアビーズ（ダイナボット（株））、血中グルコース濃度はフジドライケム3500（FUJIFILM社）を用いて測定した。図５に示すごとくメタスチン投与群は対象群に比し、投与１分後で有意な血中グルカゴン濃度の上昇が認められ、投与5分後まで有意な上昇は持続した。一方、血中インスリン濃度（図６）、血中コルチコステロン濃度(図７)および血中甲状腺ホルモン(T3)濃度(図８)はメタスチン投与による変動は認められなかった。これらの結果およびメタスチン投与群では、血中グルカゴン濃度の上昇の後に血中グルコース濃度の上昇(図９)が見られることから、メタスチン静脈投与による血中グルコース濃度の上昇作用は、メタスチンによるグルカゴン分泌刺激によって引き起こされるものと考えられた。

【０２０９】

試験例９　メタスチン誘導体の血糖上昇作用

メタスチン誘導体KiSS305（化合物３０５）およびKiSS322（化合物３２２）の血中グルコース濃度および血中グルカゴン濃度に及ぼす影響について検討した。成熟Wistar系雄性ラット（手術時体重260～3000ｇ）に対し実験例１と同様に自由行動下採血用の手術を行った。術後一晩待ってから、メタスチン投与前に用量1 mlのツベルクリン用注射筒と25ゲージ注射針（いずれもテルモ社）を用いて300μlの血液を採取した。血液凝固を防止するため、注射筒には予め3 mg/ml EDTAを含む300 KIU/ml aprotinin溶液を3μl入れておいた。大塚生理食塩水またはメタスチンの生理食塩水溶解液(80 nmol/mL)をチューブより1mL/Kgで静脈投与した。静脈投与の開始時点から2、5、15、30、45、60分後に頚静脈より300μlずつ採血した。採血した血液は微量高速冷却遠心機(MR-150、トミー精工)を用いて遠心(13,000 rpm、5分間)し、上清（血漿）を回収した。実験例１または２と同様に、血中グルコース濃度はフジドライケム3500（FUJIFILM社）、血中グルカゴン濃度はグルカゴン

キット「第一」（第一ラジオアイソトープ研究所）を用いて測定した。図１０に示すごとく両化合物とも血中グルコース濃度の上昇が見られた。また、図１１に示すごとく両化合物とも血中グルカゴン濃度の上昇が見られた。

【０２１０】

試験例１０　ヒトメタスチンを用いた未成熟ラットでの排卵誘発

equine chorionic gonadotropin（eCG、セロトロピン、大日本製薬）を100 IU/mLで生理食塩水（大塚製薬）に溶解し、生後23日齢の雌性Wistarラット（日本チャールズリバー）の背部皮下に、1個体当たり10 IUのeCGを、午前9時30分から10時の間に、容量1mLのツベルクリン用注射筒と26ゲージ注射針（いずれもテルモ）を用いて投与した。eCG投与後47～48時間後に以下に示す群分けを行い、それぞれの薬剤投与を行った。

グループＡ（ラット5匹）：human chorionic gonadotropin（hCG、ゴナトロピン、大日本製薬）を100 IU/mLで生理食塩水に溶解し、1個体当たり20 IUを背部皮下に投与した。

グループＢ（ラット5匹）：ヒトメタスチンを100nmol/mLで生理食塩水に溶解し、1個体当たり20nmolを背部皮下に皮下投与した。

グループＣ（ラット5匹）：ヒトメタスチンを33.3nmol/mLで生理食塩水に溶解し、1個体当たり6.67nmolを背部皮下に投与した。

グループＤ（ラット6匹）：1個体当たり200μLの生理食塩水を背部皮下に投与した。

上記の薬剤の投与後、さらに24～25時間後に断頭し、血液、両側卵管および子宮を回収した。血液回収に際しては、血液凝固を防止するために、回収する遠心チューブにはあらかじめ3mg/mL EDTAを含む10KIU/mLのアプロチニン溶液（トラジロール、バイエル）を90μL入れておいた。血液回収後は、よく混和し、2,000Gで25分間遠心し、上清を回収して血漿サンプルとした。

排卵数の計数は、次のようにして行った。

実体顕微鏡下での卵管の観察により、卵管膨大部における卵の滞留が確認された場合には、同部位を27ゲージの注射針（テルモ）によって切開して卵を取り出し、トリプシン処理によって卵を取り囲む顆粒膜細胞を除去した後、卵を計数した。実体顕微鏡下での卵管の観察で、卵管膨大部での卵が確認できなかった場合には、先端を研磨した27ゲージの注射針を卵管口に挿入し、卵管および子宮内を400μL以上の生理食塩水で洗浄した後、流出液中の卵の有無を観察した。

得られた排卵数を表２６に示す。

【０２１１】

【表２６】

	グループA	グループB	グループC	グループD
1	36	29	29	0
2	35	56	39	0
3	40	17	32	0
4	42	25	22	0
5	35	32	16	0
平均排卵数	37.6	31.8	27.6	0.00
標準偏差	3.21	14.65	8.91	0.00

表中、１～５はラットの個体番号を示す。

【０２１２】
汎用の過排卵処理群であるグループＡでは、ラット1匹あたり平均37.6個の排卵が確認された。メタスチンを投与したグループＢ、グループＣでは、それぞれ平均31.8個、27.6個の排卵が確認された。一方、生理食塩水を投与したグループＤでは、排卵数の平均は0.6個であり、排卵刺激非存在下での自発的排卵はほとんどなかった。
表２２に示すラットから採取した血漿中に含まれるエストラジオール濃度を、ラジオイムノアッセイ（DPC・エストラジオール キット；Diagnostic Products Corporation）により測定した結果を図１２に示す。
これより、グループＡ、グループＢおよびグループＣ間で、血漿中に含まれるエストラジオールの濃度差は無く、生理食塩水を投与したグループＤでのみ、エストラジオールの濃度が非常に高かったことがわかる。
血漿中に含まれるプロゲステロン濃度を、ラジオイムノアッセイ（DPC・プロゲステロン；Diagnostic Products Corporation）により測定した結果を図１３に示す。
これより、プロゲステロン濃度はグループＡが最も高く、グループＢおよびグループＣは、グループＡの約半分の血中濃度であったことが、また、グループＤのプロゲステロン濃度は非常に低かったことがわかる。
一般に、ラット、マウスおよびヒトの卵巣において産生される主なステロイドホルモンは、卵胞の成熟期ではエストロゲンであり、一方、排卵を誘発された後はプロゲステロンである。実際、図１２および図１３の結果でも、生理食塩水を投与したグループＤでは、排卵が誘発されていないためにエストロゲン産生が高い状態にあり、一方hCGを投与したグループＡでは、エストロゲン産生が上昇していることがわかる。メタスチン投与群であるグループＢおよびグループＣでは、血漿中エストロゲン濃度は非常に低く、逆にプロゲステロン濃度が上昇していることから、メタスチンはラット卵巣に対して、正常な過程を経て排卵を誘発していることがわかる。また、グループＡよりもグループＢ、グループＣのプロゲステロン濃度が低いことから、hCGと比べてメタスチンは、より穏やかな卵巣刺激作用を有していると考えられる。
【０２１３】
試験例１１　ヒトメタスチンの未成熟ラットでのゴナドトロピン放出作用
生後25日齢の雌性Wistarラット（日本チャールズリバー）に対し、午前9時から10時の間に、生理食塩水に33.3 nmol/mLの濃度で溶解したヒトメタスチンを、１個体当たり200μL、すなわちヒトメタスチン6.67nmolを背部皮下に投与した。メタスチンを投与する前、および投与してから1、2、4時間後に断頭し、血液を回収した。血液回収に際しては、血液凝固を防止するために、回収する遠心チューブにはあらかじめ3 mg/mLのEDTAを含む10 KIU/mLのアプロチニン溶液（トラジロール、バイエル）を90μL入れておいた。また回収後は、よく混和した後、2,000Gで25分間遠心し、上清を回収して血漿サンプルとした。血漿中に含まれるFSH（卵胞刺激ホルモン）、LH（黄体刺激ホルモン）、およびプロゲステロン濃度は、ラジオイムノアッセイ（Rat Follicle Stimulating Hormone (rFSH)[^{125}I] Biotrack Assay System with Magnetic Separation、Rat Luteinizing Hormone (rLH)[^{125}I] Biotrack Assay System with Magnetic Separation、いずれもアマシャムバイオサイエンス、およびDPC・プロゲステロン、Diagnostic Products Corporation）を用いて測定した。
メタスチン投与による未成熟ラット血中FSH濃度の変動を測定した結果を、図１４に示す。メタスチン投与後1時間から、血中FSH濃度は有意に上昇を始め、2時間後で最も高くなっていた。4時間後では血中FSH濃度の低下が認められたが、投与前に比べると高い状態を維持していた。
メタスチン投与による未成熟ラット血中LH濃度の変動を測定した結果を、図１５に示す。FSHの場合と同様に、メタスチン投与後1時間から、血中LH濃度は有意に上昇を始め、2時間後で最も高くなっていた。4時間後では血中LH濃度の低下が認められたが、投与前に比べると、高い状態を維持していた。
メタスチン投与による未成熟ラット血中プロゲステロン濃度の変動を測定した結果を、

図１６に示す。血中LH濃度の上昇を反映して、血中プロゲステロン濃度はメタスチン投与後1時間から穏やかな上昇を始め、投与前に比べて有意に高い値を示した。

図１４および図１５の結果より、メタスチンを末梢投与すると、FSH、LHなどのゴナドトロピンの放出が誘導されることがわかる。試験例９で示したメタスチンによる排卵誘発は、このゴナドトロピン放出、特にLHの放出を介したものであると推察される。

なお、試験例９で示した排卵誘発作用はeCGを投与したラットでの作用であるが、本実施例の作用は未処置のラットを用いた結果であり、メタスチンによるゴナドトロピン放出作用にはeCGの前処理は必要としない。

図１６の結果は、メタスチンの投与によるゴナドトロピンの放出が、卵巣にも生理的な刺激を与え、プロゲステロンの産生を亢進することを意味している。

【０２１４】

試験例１２　ヒトメタスチンによる成熟雄性ラットのゴナドトロピン放出作用

生後11週齢の雄性Wistarラット（日本チャールズリバー）に対し、午前10時30分から11時30分の間に、生理食塩水に175 nmol/mLの濃度で溶解したヒトメタスチンを、1個体当たり200μL、すなわちヒトメタスチン35 nmolを背部皮下に投与した。メタスチンを投与する前、および投与してから1、2、4時間後に断頭し、血液を回収した。血液回収に際しては、血液凝固を防止するために、回収する遠心チューブにはあらかじめ3 mg/mLのEDTAを含む10 KIU/mLのアプロチニン溶液（トラジロール、バイエル）を300μL入れておいた。また回収後は、よく混和した後、2,000Gで25分間遠心し、上清を回収して血漿サンプルとした。血漿中に含まれるFSH（卵胞刺激ホルモン）、LH（黄体刺激ホルモン）、およびテストステロン濃度は、ラジオイムノアッセイ（Rat Follicle Stimulating Hormone (rFSH)[^{125}I] Biotrack Assay System with Magnetic Separation、Rat Luteinizing Hormone (rLH)[^{125}I] Biotrack Assay System with Magnetic Separation、いずれもアマシャムバイオサイエンス、およびDPC・トータルテストステロン　キット、Diagnostic Products Corporation）を用いて測定した。

メタスチン投与によるラット血中FSH濃度の変動を測定した結果を、図１７に示す。メタスチン投与後1時間から、血中FSH濃度は有意に上昇を始め、2時間後で最も高く、4時間後でも高い状態を維持していた。

メタスチン投与によるラット血中LH濃度の変動を測定した結果を、図１８に示す。FSHの場合と同様に、メタスチン投与後1時間から、血中LH濃度は有意に上昇を始め、2時間後で最も高くなっていた。4時間後では血中LH濃度の低下が認められたが、投与前に比べると、高い状態を維持していた。

メタスチン投与によるラット血中テストステロン濃度の変動を測定した結果を、図１９に示す。血中テストステロン濃度はメタスチン投与後1時間に急激な上昇を示し、2時間後、4時間後では低下が認められたが、投与前に比べるといずれの時点でも有意に高い値を示した。

図１７および図１８の結果より、メタスチンを末梢投与すると、雄性ラットにおいてFSH、LHなどのゴナドトロピンの放出が誘導されることがわかる。試験例１０の結果を考慮すると、メタスチンはゴナドトロピンの放出を促す上で、雌雄いずれにおいても非常に重要な因子であると考えられる。

図１９の結果は、メタスチンの投与によるゴナドトロピンの放出が、精巣にも生理的な刺激を与え、テストステロンの産生を亢進することを意味している。

これらの結果から、メタスチンの投与は、ゴナドトロピンの放出を介して精巣を刺激すると考えられる。メタスチンは、精子の成熟やホルモンの分泌など、男性生殖機能にも影響を及ぼしうることが示唆された。

【０２１５】

試験例１３　化合物の血中安定性試験

マウス血清は、8週齢Balb/cマウス（♀）から採血後、37℃、30分放置し、13000 rpmにて10分間遠心分離した上清として取得し、得られた血清は-80℃にて凍結保存した。

安定性試験は血清45μLに、化合物5nmol(5μL水溶液)を加え、37℃にて放置することで

行った。放置時間は2、10、30分間の3点とした。放置後のサンプルは3分間煮沸後氷浴で冷却し、アセトニトリル/水（3/1）200μLを加え、5分間超音波処理後5000rpmにて1分間遠心分離した。上清150μLを蒸留水250μLで希釈後不溶物を孔径0.45μmのフィルターでろ去し、ろ液200μLをHPLC 分析（220 nm）して化合物のピーク面積を求めた。同様の条件下、0分間処理時の面積との比を、それぞれ4回ずつ行った平均値の比率として計算し、残存率を求めた。次いで得られた残存率を縦軸に、時間を横軸としてグラフを作成後指数近似し、残存率が50％になる時間を半減期として算出した。

分析用HPLCは島津製作所製LC-VP seriesを用い、カラムは和光純薬製Wakosil-II 5C18 HG（4.6mm×100mm）を使用した。溶離液にはA液（0.1%TFA含有水）、B液（0.1%TFA含有アセトニトリル）を用い、流速1.0ml/分にてA/B: 100/0 - 0/50の直線型濃度勾配溶出（25分）により分析を行った。

試験実施化合物とその$t_{1/2}$ (min)の値を表２７に示す。

【０２１６】

【表２７】

化合物番号	$t_{1/2}$ (min)
1	22.5
3	0.6
42	0.7
82	1.8
134	2.4
141	8.7
232	28.2
286	57.5
296	47.2
305	66.6
308	13.2
319	33.0
322	94.2

【０２１７】

試験例１４　メタスチン誘導体を用いた未成熟ラットでの排卵誘発

ｅｑｕｉｎｅ ｃｈｏｒｉｏｎｉｃ ｇｏｎａｄｏｔｒｏｐｉｎ（ｅＣＧ、セロトロピン、大日本製薬）を１００ＩＵ／ｍＬで生理食塩水（大塚製薬）に溶解し、生後２３日齢の雌性Wistarラット（日本チャールズリバー）の背部皮下に、１個体当たり１０ＩＵのｅＣＧを、午前９時から１０時の間に、容量１ｍＬのツベルクリン用注射筒と２６ゲージ注射

針（いずれもテルモ）を用いて投与した。ｅＣＧ投与後４７－４８時間後に以下に示す群分けを行い、それぞれの薬剤投与を行った。

グループＡ（５匹）：ｈｕｍａｎ ｃｈｏｒｉｏｎｉｃ ｇｏｎａｄｏｔｒｏｐｉｎ（ｈＣＧ、ゴナトロピン、大日本製薬）を１００ ＩＵ／ｍＬで生理食塩水に溶解し、１個体当たり２０ＩＵを背部皮下に投与。

グループＢ（５匹）：化合物番号３０５を３３．３ｎｍｏｌ／ｍＬで生理食塩水に溶解し、１個体当たり６．７ｎｍｏｌを背部皮下に皮下投与。

グループＣ（５匹）：化合物番号３０５を１０．０ｎｍｏｌ／ｍＬで生理食塩水に溶解し、１個体当たり２．０ｎｍｏｌを背部皮下に投与。

グループＤ（５匹）：化合物番号３２２を３３．３ｎｍｏｌ／ｍＬで生理食塩水に溶解し、１固体当たり６．７ｎｍｏｌを背部皮下に投与。

グループＥ（５匹）：化合物番号３２２を１０．０ｎｍｏｌ／ｍＬで生理食塩水に溶解し、１個体当たり２．０ｎｍｏｌを背部皮下に投与。

グループＦ（６匹）：１個体当たり２００ μＬの生理食塩水を背部皮下に投与。

これら薬剤の投与後さらに２４－２５時間後に断頭の後、血液、両側卵管および子宮を回収した。血液回収に際しては、血液凝固を防止するために、回収する遠心チューブにはあらかじめ３ｍｇ／ｍＬのＥＤＴＡを含む１０ｋＩＵ／ｍＬのアプロチニン溶液（トラジロール、バイエル）を９０μＬ入れておき、また回収後は、よく混和したのち、２，０００Ｇで２５分間遠心し、上清を回収して血漿サンプルとした。

排卵数の計数は、Ｅｕｒ．Ｊ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．１３８、５９４－６００（１９９８）に記載の方法を参考にして行った。

すなわち、実体顕微鏡下での卵管の観察により、卵管膨大部における卵の滞留が確認された場合には、同部位を２７ゲージの注射針（テルモ）によって切開して卵を取り出し、トリプシン処理によって卵を取り囲む顆粒膜細胞を除去した後、卵を計数した。実体顕微鏡下での卵管の観察で、卵管膨大部での卵が確認できなかった場合には、先端を研磨した２７ゲージの注射針を卵管口に挿入し、卵管および子宮内を４００μＬ以上の生理食塩水で洗浄した後、流出液中の卵の有無を観察した。

こうして得られた排卵数を図２０に示す。汎用の過排卵処理群であるグループＡでは、ラット１匹あたり平均３８．０個の排卵が確認され、グループＢ、Ｃ、Ｄでの平均排卵数はそれぞれ３２．６個、２９．４個、２９．６個であり、グループＡと同等の排卵を示した。一方、化合物番号３２２を２．０ｎｍｏｌ投与したグループＥでは、排卵したラットは５匹中３匹であり、また平均排卵数も１１．６個と、グループＡと比較して少なかった。また陰性対象群であるグループＦでは、全く排卵はみられなかった。

図２０の結果から、ｈＣＧと同等の排卵を誘発するためには、化合物番号３０５は２．０ｎｍｏｌ／個体以上、化合物番号３２２は６．７ｎｍｏｌ／個体以上を投与しなければならないことが判明した。

血漿中に含まれるエストラジオール濃度を測定した結果を図２１に示す。血中エストラジオール濃度は、ラジオイムノアッセイ（ＤＰＣ・エストラジオール　キット、ヤトロン）により測定した。図２１に示すように、エストラジオールに関しては、グループＡ、Ｂ、ＣおよびＤの間で差は無く、グループＦでのみ高値を示した。またグループＥでは、排卵が誘発されなかったラットで高値を示す傾向にあった。

血漿中に含まれるプロゲステロン濃度を測定した結果を図２２に示す。血中プロゲステロン濃度は、ラジオイムノアッセイ（ＤＰＣ：プロゲステロン、ヤトロン）によって測定した。図２２に示すように、血中プロゲステロンの値はグループＡで最も高く、グループＢ、Ｃ、およびＤではグループAの半分弱の値を示した。またグループEとグループFは非常に低い値を示した。

図２１および図２２の結果から、化合物番号３０５では２．０ｎｍｏｌ／個体以上、化合物番号３２２では６．７ｎｍｏｌ／個体を投与することによって、エストロゲン産生細胞である顆粒膜細胞から、プロゲステロン産生細胞である黄体細胞への正常な分化が誘導されていることが判明した。またｈＣＧ投与時に比べて化合物番号３０５、ＫｉＳＳ－３

２２投与時ではプロゲステロン濃度が低いことから、これら誘導体の卵巣に対する刺激作用はｈＣＧよりも緩和であることが示唆された。

【０２１８】

試験例１５　成熟雄性ラットを用いたメタスチンペプチド誘導体の血中テストステロン減少作用の評価

メタスチンペプチド誘導体（以下、ペプチドと呼ぶ）を蒸留水（大塚製薬）に溶解し、濃度2 mMのペプチド溶液を調製した。このペプチド溶液をALZET浸透圧ポンプ（Model 2001、容量0.2 ml、放出速度　0.001 ml/hr、DURECT Corporation）５個に封入した。ペプチド溶液を封入したALZETポンプを、エーテル麻酔した生後９週齢の雄性CD(SD)IGSラット（日本チャールズリバー）５匹に、１匹あたり１個づつ、背部皮下に移植した。また、陰性コントロールとして蒸留水（大塚製薬）をALZET浸透圧ポンプ５個に封入し、同様に雄性CD(SD)IGSラット（日本チャールズリバー）５匹にそれぞれ移植した。ポンプを移植したこれらのラットは、通常の飼育条件にて６日間飼育し、体重を測定した後、断頭して血液を採取した。血液 1 mlあたり、0.1g/ml　EDTA・2Naを含むアプロチニン（トラジロール、バイエル）溶液を0.03 ml添加し、1,800 x gで25分間遠心して、血漿を分離・回収した。得られた血漿0.05 mlをラジオイムノアッセイ（DPC・トータルテストステロンキット、Diagnostic Products Corporation）にかけ、各ラットの血漿テストステロン濃度を測定した。ラジオイムノアッセイ測定限界（血漿濃度0.04 ng/ml）以下の値は0として処理した。ペプチドを投与したラット５匹のテストステロン濃度の平均値を算出し、蒸留水を投与した５匹のテストステロン濃度の平均値に対する相対値（パーセント）を算出した。

本評価方法を用いて各種のペプチドについて評価した結果の一例を表２８および表２９に記した。

【０２１９】

【表２８】

化合物番号	血中テストステロン濃度
334	40%
354	43%
436	35%
269	7%
386	23%
499	2%
305	2%
385	2%
492	65%
496	3%
134	50%
141	31%
176	12%

【０２２０】

【表２９】

化合物番号	血中テストステロン濃度
505	40%
508	9%
509	2%
512	2%
515	2%
517	79%

【０２２１】
試験例１６
０．１ｍＭのペプチド溶液を用いて試験例１４と同様の方法で評価した結果の一例を表３０に記した。
【０２２２】

【表３０】

化合物番号	血中テストステロン濃度
305	48%
385	33%
499	32%
512	38%
516	3%
523	72%
538	45%
540	55%
545	37%
547	65%
550	2%
551	8%
552	21%
553	39%
554	52%
555	73%
558	2%
559	17%
562	11%
564	66%
565	80%
566	89%
567	86%
571	17%

【０２２３】

試験例１７　成熟雄性ラットを用いたメタスチンペプチド誘導体の血中テストステロン減少作用の評価

メタスチンペプチド誘導体（以下、ペプチドと呼ぶ）を５０％ＤＭＳＯ水溶液に溶解し、濃度1 mMのペプチド溶液を調製した。このペプチド溶液をALZET浸透圧ポンプ（Model 2001、容量0.2 ml、放出速度　0.001 ml/hr、DURECT Corporation）５個に封入した。ペプチド溶液を封入したALZETポンプを、エーテル麻酔した生後９週齢の雄性CD(SD)IGSラット（日本チャールズリバー）５匹に、１匹あたり１個づつ、背部皮下に移植した。また、陰性コントロールとして蒸留水をALZET浸透圧ポンプ５個に封入し、同様に雄性CD(SD)IGSラット（日本チャールズリバー）５匹にそれぞれ移植した。ポンプを移植したこれらのラットは、通常の飼育条件にて６日間飼育し、体重を測定した後、断頭して血液を採取した。血液 1 mlあたり、0.1g/ml　EDTA・2Naを含むアプロチニン（トラジロール、バイエル）溶液を0.03 ml添加し、1,800 x gで25分間遠心して、血漿を分離・回収した。得られた血漿0.05 mlをラジオイムノアッセイ（DPC・トータルテストステロンキット、Diagnostic Products Corporation）にかけ、各ラットの血漿テストステロン濃度を測定した。ラジオイムノアッセイ測定限界（血漿濃度0.04 ng/ml）以下の値は0として処理した。ペプチドを投与したラット５匹のテストステロン濃度の平均値を算出し、蒸留水を投与した５匹の

テストステロン濃度の平均値に対する相対値（パーセント）を算出した。
本評価方法を用いて各種のペプチドについて評価した結果の一例を表３１に記した。
【０２２４】

【表３１】

化合物番号	血中テストステロン濃度
305	2%
501	2%
545	2%
548	18%
555	2%
564	2%
589	2%
590	2%
591	2%
592	2%
595	3%
598	2%
599	2%
600	2%
602	2%
608	2%
612	2%
613	2%
615	2%
616	2%
617	2%
618	2%
621	2%
623	2%
625	2%
626	2%
627	2%
629	2%
630	2%
635	2%
637	2%
638	2%
642	2%
648	2%
649	2%
650	2%
651	2%
652	2%
657	2%
658	2%
660	2%
662	2%
663	2%
664	6%
666	2%
667	2%
670	2%
671	2%
672	2%
674	2%
675	2%
676	2%
677	2%

【産業上の利用可能性】

【０２２５】

本発明のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグは、優れた癌転移抑制作用や癌増殖抑制作用に加え、優れた血中安定性を有しており、癌（例えば、肺癌、胃癌、肝癌、膵癌、大腸癌、直腸癌、結腸癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮頚癌、乳癌等）の予防・治療薬として有用である。本発明のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグは、膵臓機能調節作用を有しており、膵臓疾患（例えば、急性または慢性膵炎、膵癌等）の予防・治療薬として有用である。本発明のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグは、胎盤機能調節作用を有しており、絨毛癌、胞状奇胎、侵入奇胎、流産、胎児の発育不全、糖代謝異常、脂質代謝異常または分娩誘発の予防・治療薬として有用である。

また、本発明のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグは、血糖上昇作用、膵グルカゴン分泌促進作用、尿生成促進作用を有しており、肥満、高脂血症、２型糖尿病、低血糖症、高血圧、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症、浮腫、排尿困難症、インスリン抵抗性、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、動脈硬化、血栓性疾患または脂肪毒性の予防・治療薬として有用である。

さらに、本発明のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグは、優れた性腺刺激ホルモン分泌促進活性、性ホルモン分泌促進活性、排卵誘発または促進作用等を有し、低毒性で安定な、例えば、性腺機能改善剤、ホルモン依存性癌（例えば、前立腺癌、乳癌等）、不妊症、子宮内膜症、思春期早発症、子宮筋腫等の予防・治療剤、排卵誘発または促進剤、性腺刺激ホルモン分泌促進剤、避妊薬または性ホルモン分泌促進剤などとして有用である。

さらに、本発明のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグは、アルツハイマー病、軽度認知障害などの予防・治療剤などとして有用である。

本発明のメタスチン誘導体（III）〔メタスチン誘導体（II）およびメタスチン誘導体（Ｉ）を含む〕またはその塩あるいはそのプロドラッグは、性腺刺激ホルモン分泌抑制剤または性ホルモン分泌抑制剤；性腺刺激ホルモンまたは性ホルモンのダウン・レギュレーション剤；配列番号：９で示されるアミノ酸配列からなるヒトＯＴ７Ｔ１７５（メタスチン受容体）蛋白質のダウン・レギュレーション剤；ホルモン依存性癌（例、前立腺癌、乳癌など；なかでも、ホルモン感受性前立腺癌、ホルモン感受性前立腺癌など）の予防・治療剤；子宮内膜症の予防・治療剤；卵胞成熟阻害剤；性周期停止剤；子宮筋腫治療剤；思春期早発症治療剤；避妊薬などとして有用である。

また、本発明のメタスチン誘導体（III）〔メタスチン誘導体（II）およびメタスチン誘導体（Ｉ）を含む〕またはその塩あるいはそのプロドラッグは、免疫増強剤（骨髄移植後感染予防剤、癌対象免疫増強剤など）；球脊髄性筋萎縮症の予防・治療剤；卵巣保護剤；良性前立腺肥大（BPH）の予防・治療剤；性同一性障害の予防・治療剤；体外受精（IVF）剤；などとして有用である。また、不妊症、性腺機能低下症、精子過少（減少）症、無精子症、無精液症、精子無力症、精子死滅症などの予防・治療剤などとしても有用である。さらに、ホルモン依存性疾患（例、前立腺癌、子宮癌、乳癌、下垂体腫瘍などの性ホルモン依存性癌など）、前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫、思春期早発症、月経困難症、無月経症、月経前症候群、多房性卵巣症候群、前記癌の術後再発、前記癌の転移、下垂体機能低下症、小人症（下垂体ホルモンの分泌不全に伴い、成長ホルモンの分泌が障害されている場合など）、更年期障害、不定愁訴、カルシウム・リン骨代謝障害等の性ホルモン依存性の疾患などとしても有用であり、避妊（もしくは、その休薬後のリバウンド効果を利用した場合には、不妊症）などへの適用も可能である。

さらに、メタスチン自体またはメタスチンをコードするＤＮＡなども、性腺刺激ホルモン分泌抑制剤または性ホルモン分泌抑制剤；性腺刺激ホルモンまたは性ホルモンのダウン・レギュレーション剤；配列番号：９で示されるアミノ酸配列からなるヒトＯＴ７Ｔ１７５（メタスチン受容体）蛋白質のダウン・レギュレーション剤；ホルモン依存性癌（例、前立腺癌、乳癌など；なかでも、ホルモン感受性前立腺癌、ホルモン感受性前立腺癌など）の予防・治療剤；子宮内膜症の予防・治療剤；卵胞成熟阻害剤；性周期停止剤；子宮筋

腫治療剤；思春期早発症治療剤；避妊薬などとして有用である。

【配列表フリーテキスト】

【０２２６】

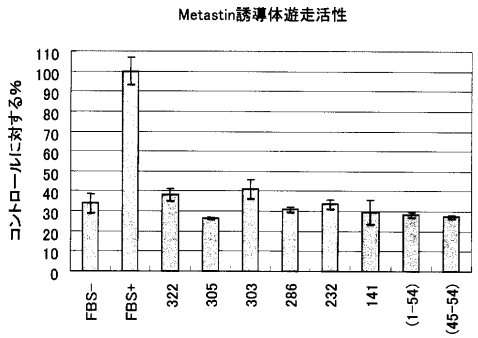
配列番号：１５　Ｃ末端がアミド化している。

配列番号：１６　Ｃ末端がアミド化している。

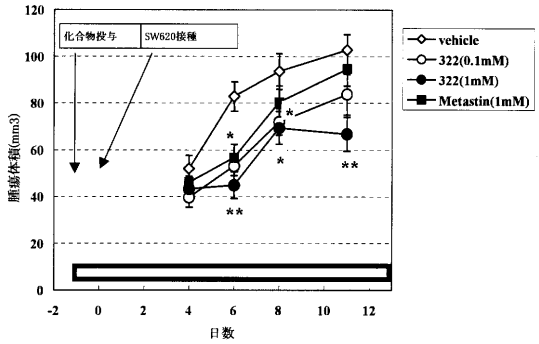
配列番号：１７　Ｃ末端がアミド化している。

配列番号：１８　Ｃ末端がアミド化している。

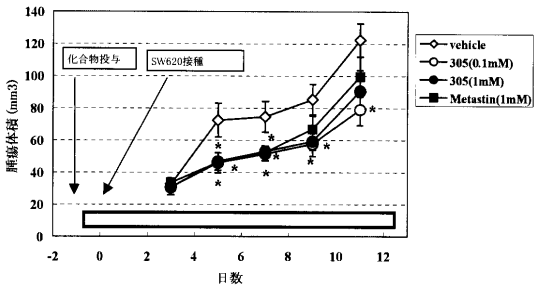
【図１】



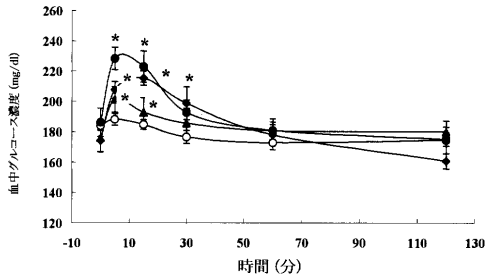
【図２】



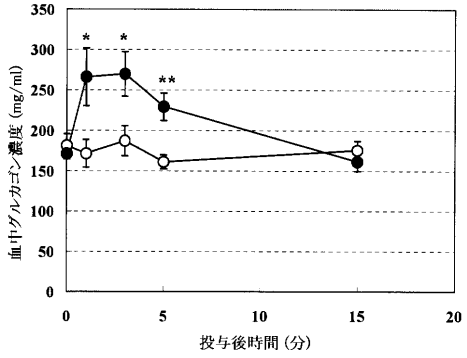
【図３】



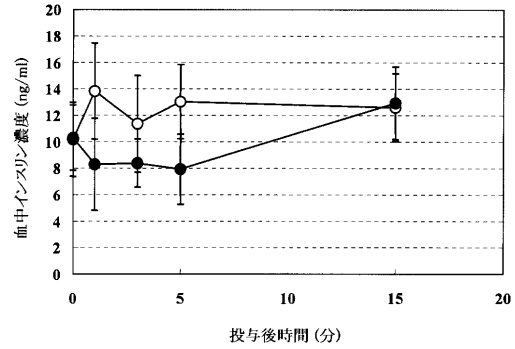
【図４】



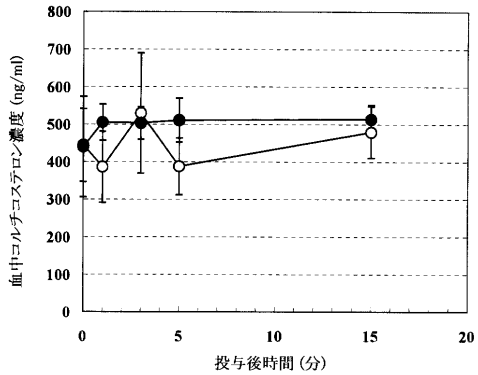
【図５】



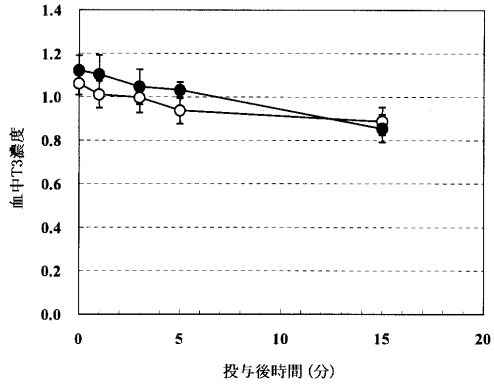
【図６】



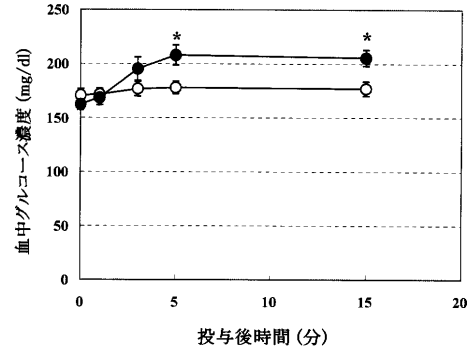
【図７】



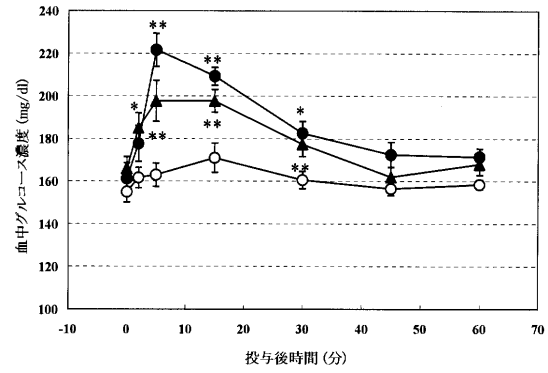
【図８】



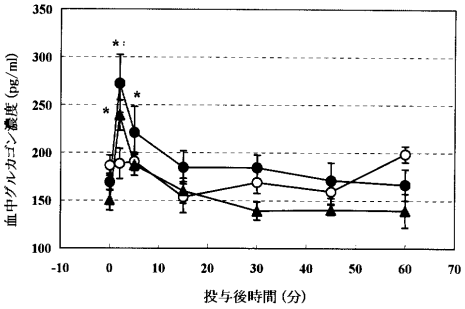
【図９】



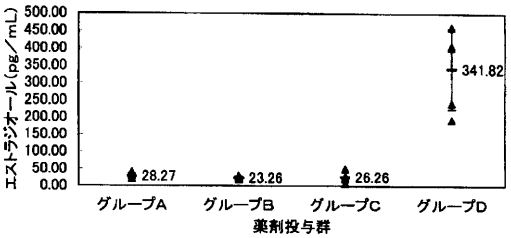
【図１０】



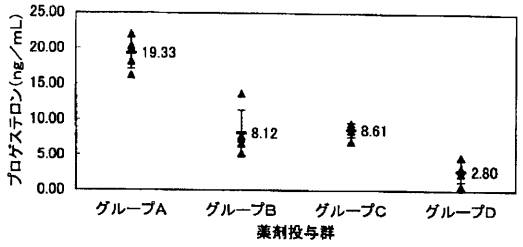
【図１１】



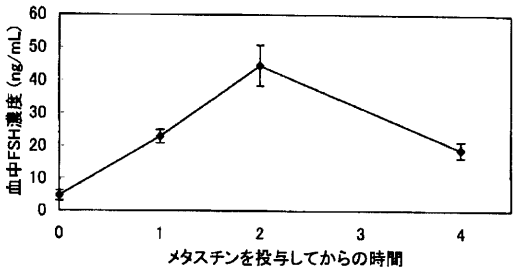
【図１２】



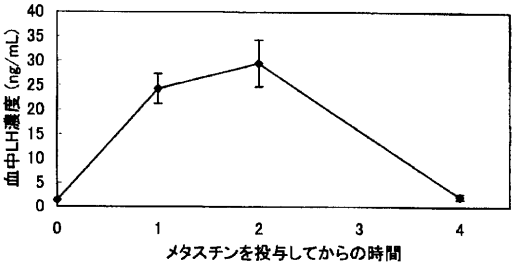
【図１３】



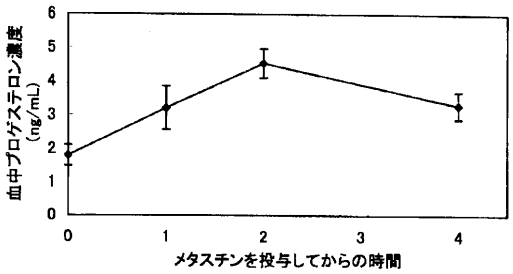
【図１４】



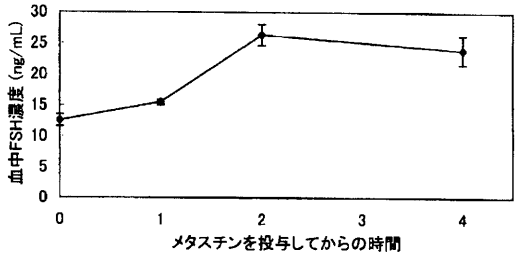
【図１５】



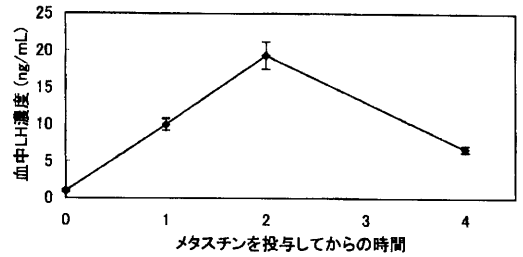
【図１６】



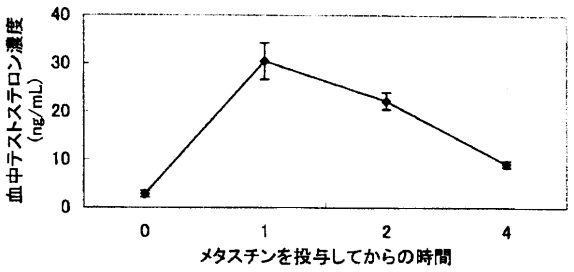
【図１７】



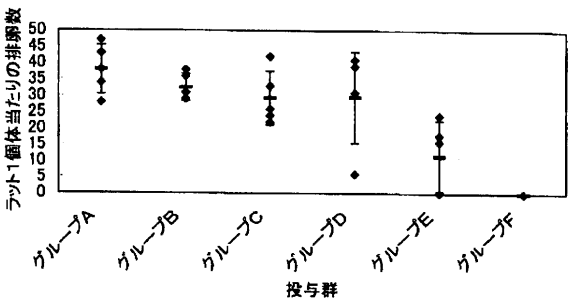
【図１８】



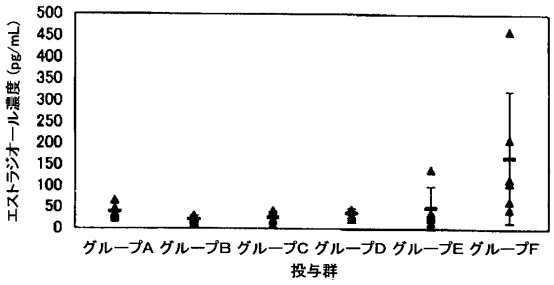
【図１９】



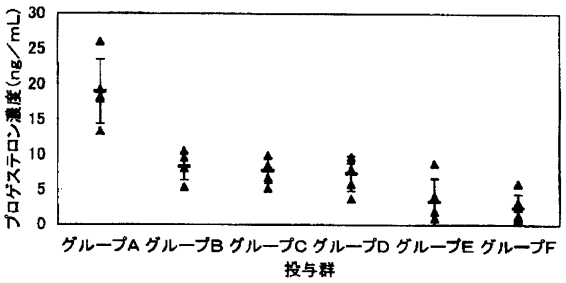
【図２０】



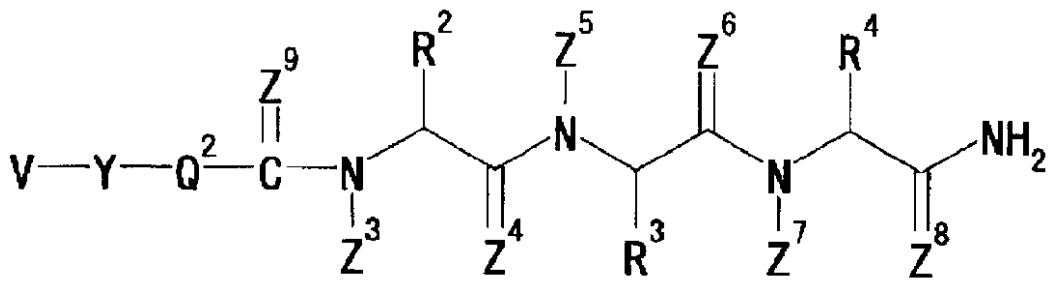
【図２１】



【図２２】

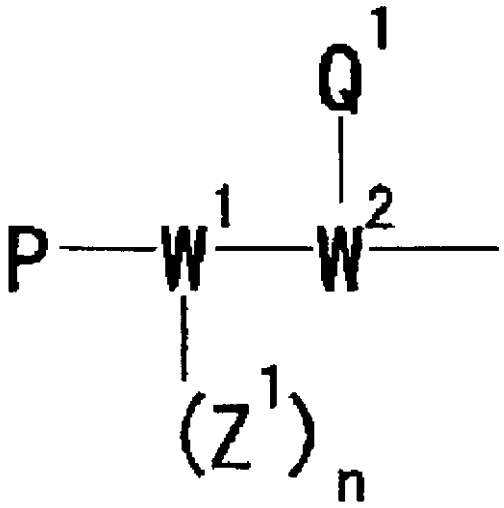


【配列表】
2009227687000001.app
【手続補正書】
【提出日】平成21年6月25日(2009.6.25)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式
【化１】

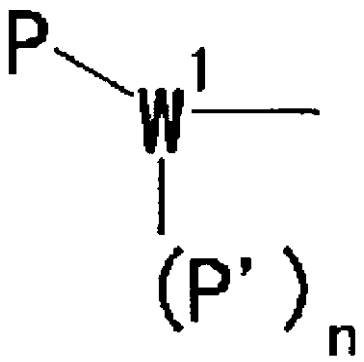


〔式中、Ｖは式

【化２】



で表される基または式
【化３】



で表される基を、
ｎは０または１を、
W^1はＮ，ＣＨまたはＯ（但し、W^1がＮまたはＣＨの時、ｎは１を示し、W^1がＯの時、ｎは０を示す）を、
W^2はＮまたはＣＨを、
Z^1、Z^3、Z^5およびZ^7はそれぞれ水素原子またはC_{1-3}アルキル基を、
Z^4、Z^6およびZ^8はそれぞれ水素原子、ＯまたはＳを、
R^2は（１）水素原子または（２）環状または鎖状のC_{1-10}アルキル基、（３）環状アルキル基と鎖状アルキル基からなるC_{1-10}アルキル基または（４）置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいヒドロキシル基および置換されていてもよい芳香族環基から成る群から選ばれる基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基を、
R^3は（１）置換されていてもよい塩基性基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいC_{1-8}アルキル基、（２）置換されていてもよい塩基性基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいアラルキル基、（３）置換されていてもよい塩基性基を有している炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいC_{1-4}アルキル基、または（４）置換されていてもよい塩基性基を有している炭素数７以下の非芳香性複素環基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいC_{1-4}アルキル基を、
R^4は（１）置換されていてもよいC_{6-12}芳香族炭化水素基、（２）置換されていてもよい、１ないし７個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基、（３）置換されていてもよ

いＣ$_{8-14}$芳香族縮合環基、（４）置換されていてもよい、３ないし１１個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基、（５）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基、および（６）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性複素環基、から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-4}$アルキル基を、

Ｑ^{1}は（１）置換されていてもよいＣ$_{6-12}$芳香族炭化水素基、（２）置換されていてもよい、１ないし７個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基、（３）置換されていてもよいＣ$_{8-14}$芳香族縮合環基、（４）置換されていてもよい、３ないし１１個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基、（５）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基、および（６）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性複素環基、から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-4}$アルキル基を、

Ｑ^{2}は（１）カルバモイル基およびヒドロキシル基から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-4}$アルキル基で置換されていてもよいＣＨ$_{2}$、（２）カルバモイル基およびヒドロキシル基から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-4}$アルキル基で置換されていてもよいＮＨまたは（３）Ｏを、

ＹはＣ$_{1-6}$アルキル基で置換されていてもよい、式－ＣＯＮＨ－、－ＣＳＮＨ－、－ＣＨ$_{2}$ＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、－ＣＨ$_{2}$Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$Ｓ－、－ＣＯＯ－、－ＣＳＯ－または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－で表わされる基を、

Ｚ^{9}は水素原子、ＯまたはＳを、

ＰおよびＰ'はそれぞれ同一または異なって、ＰとＰ'、ＰとＱ^{1}が結合することで環を形成していてもよく

（１）水素原子、

（２）配列番号：１で表わされるアミノ酸配列の第１～４８番目のアミノ酸配列のＣ末端側から任意の連続したまたは不連続に結合したアミノ酸残基、

（３）式　Ｊ^{1}－Ｊ^{2}－Ｃ(Ｊ^{3})(Ｑ^{3})Ｙ^{1}Ｃ(Ｊ^{4})(Ｑ^{4})Ｙ^{2}Ｃ(Ｊ^{5})(Ｑ^{5})Ｙ^{3}Ｃ(Ｊ^{6})(Ｑ^{6})Ｃ(＝Ｚ^{10})－

（式中、

Ｊ^{1}は（ａ）水素原子または（ｂ）置換基を有していてもよい環基を含む置換基で置換されていてもよい、（ｉ）Ｃ$_{1-15}$アシル基、（ii）Ｃ$_{1-15}$アルキル基、（iii）Ｃ$_{6-14}$アリール基、（iv）カルバモイル基、（v）カルボキシル基、（vi）スルフィノ基、（vii）アミジノ基、（viii）グリオキシロイル基、または（ix）アミノ基を、

Ｊ^{2}は（１）Ｃ$_{1-6}$アルキル基で置換されていてもよいＮＨ、（２）Ｃ$_{1-6}$アルキル基で置換されていてもよいＣＨ$_{2}$、（３）Ｏまたは（４）Ｓを、

Ｊ^{3}～Ｊ^{6}はそれぞれ水素原子またはＣ$_{1-3}$アルキル基を、

Ｑ^{3}～Ｑ^{6}はそれぞれ、

（１）置換されていてもよいＣ$_{6-12}$芳香族炭化水素基、

（２）置換されていてもよい、１ないし７個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基、

（３）置換されていてもよいＣ$_{8-14}$芳香族縮合環基、

（４）置換されていてもよい、３ないし１１個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基、

（５）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基、

（６）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性複素環基、

（７）置換されていてもよいアミノ基、

（８）置換されていてもよいグアニジノ基、

（９）置換されていてもよいヒドロキシル基、

（１０）置換されていてもよいカルボキシル基、

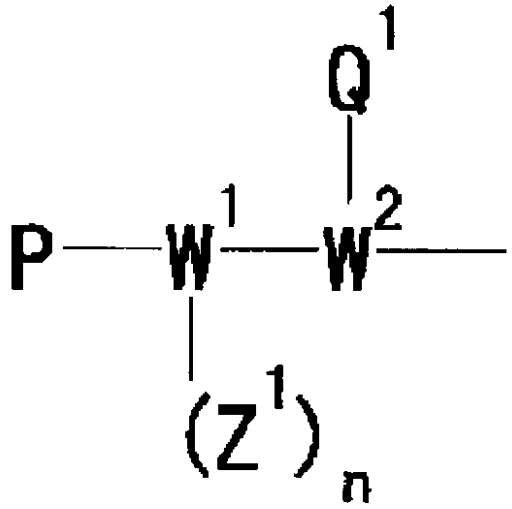
（１１）置換されていてもよいカルバモイル基、および
（１２）置換されていてもよいスルフヒドリル基から成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC_{1-4}アルキル基又は水素原子を示し、
J^3とQ^3、J^4とQ^4、J^5とQ^5、J^6とQ^6が結合することで、あるいはJ^2とQ^3、Y^1とQ^4、Y^2とQ^5、Y^3とQ^6が結合することで環を形成してもよい、
Y^1～Y^3はそれぞれ－ＣＯＮ(J^{13})－、－ＣＳＮ(J^{13})－、－Ｃ(J^{14})Ｎ(J^{13})－または－Ｎ(J^{13})ＣＯ－（J^{13}およびJ^{14}はそれぞれ水素原子またはC_{1-3}アルキル基を示す）で示される基を示し、
Z^{10}は水素原子、ＯまたはＳを示す）で表わされる基、
（４）式　J^1－J^2－Ｃ(J^7)（Q^7）Y^2Ｃ(J^8)（Q^8）Y^3Ｃ（J^9）（Q^9）Ｃ（＝Z^{10}）－
（式中、
J^1およびJ^2はそれぞれ前記と同意義を、
J^7～J^9はJ^3と同意義を、
Q^7～Q^9はQ^3と同意義を、
Y^2およびY^3は前記と同意義を、
Z^{10}は前記と同意義を示し、
J^7とQ^7、J^8とQ^8、J^9とQ^9が結合することで、あるいはJ^2とQ^7、Y^2とQ^8、Y^3とQ^9が結合することで環を形成してもよい。）で表わされる基、
（５）式　J^1－J^2－Ｃ（J^{10}）（Q^{10}）Y^3Ｃ（J^{11}）（Q^{11}）Ｃ（＝Z^{10}）－
（式中、
J^1およびJ^2は前記と同意義を、
J^{10}およびJ^{11}はJ^3と同意義を、
Q^{10}およびQ^{11}はQ^3と同意義を、
Y^3は前記と同意義を、
Z^{10}は前記と同意義を示し、
J^{10}とQ^{10}、J^{11}とQ^{11}が結合することで、あるいはJ^2とQ^{10}、Y^3とQ^{11}が結合することで環を形成してもよい。）で表わされる基、
（６）式　J^1－J^2－Ｃ（J^{12}）（Q^{12}）Ｃ（＝Z^{10}）－
（式中、
J^1およびJ^2は前記と同意義を、
J^{12}はJ^3と同意義を、
Q^{12}はQ^3と同意義を、
Z^{10}は前記と同意義を示し、
J^{12}とQ^{12}が結合することで、あるいはJ^2とQ^{12}が結合することで環を形成してもよい。）で表わされる基、または
（７）式　J^1－
（J^1は前記と同意義を示す）で表わされる基を示す。〕で表わされるメタスチン誘導体（II）（ただし、配列番号：１で表わされるアミノ酸配列の第１～５４番目、第２～５４番目、第３～５４番目、第４～５４番目、第５～５４番目、第６～５４番目、第７～５４番目、第８～５４番目、第９～５４番目、第１０～５４番目、第１１～５４番目、第１２～５４番目、第１３～５４番目、第１４～５４番目、第１５～５４番目、第１６～５４番目、第１７～５４番目、第１８～５４番目、第１９～５４番目、第２０～５４番目、第２１～５４番目、第２２～５４番目、第２３～５４番目、第２４～５４番目、第２５～５４番目、第２６～５４番目、第２７～５４番目、第２８～５４番目、第２９～５４番目、第３０～５４番目、第３１～５４番目、第３２～５４番目、第３３～５４番目、第３４～５４番目、第３５～５４番目、第３６～５４番目、第３７～５４番目、第３８～５４番目、第３９～５４番目、第４０～５４番目、第４１～５４番目、第４２～５４番目、第４３～５４番目、第４４～５４番目、第４５～５４番目、第４６～５４番目、第４７～５４番目、第４８～５４番目または第４９～５４番目のアミノ酸配列からなるペプチド、[Tyr54]-

メタスチン(45-54)およびAc-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2を除く）またはその塩。

【請求項２】

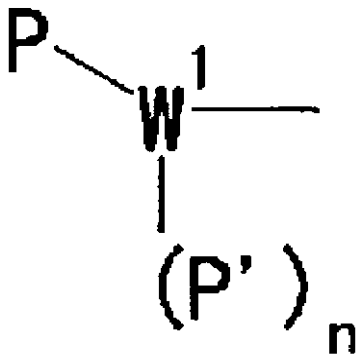
Ｖが式

【化４－１】



で表される基または式

【化４－２】



で表される基であり、

式中、

ｎは０または１を、

W^1はＮ，ＣＨまたはＯ（但し、W^1がＮまたはＣＨの時、ｎは１を示し、W^1がＯの時、ｎは０を示す）を、

W^2はＮまたはＣＨを表し、

Z^1およびZ^3～Z^8は、以下：

(a) Z^1、Z^3、Z^5およびZ^7が水素原子であり、かつZ^4、Z^6およびZ^8がＯである組み合わせ；

(b) Z^1、Z^3、Z^5およびZ^7が水素原子であり、Z^4およびZ^6がＯであり、かつZ^8がＳである組み合わせ；ならびに

(c) Z^1、Z^3およびZ^5が水素原子であり、Z^7がメチル基であり、かつZ^4、Z^6およびZ^8がＯである組み合わせ；から選択され、

R^2は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、ヒドロキシメチル、２－カルバモイルエチルまたはtert-ペンチルを表し、

R^3は、３－グアニジノプロピル、３－（Ｎ－メチルグアニジノ）プロピル、３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルグアニジノ）プロピル、３－（Ｎ，Ｎ'－ジメチルグアニジノ）プロピル、３－（Ｎ－エチルグアニジノ）プロピル、３－（Ｎ－プロピルグアニジノ）プロピル、３－（Ｎ－アセチルグアニジノ）プロピル、４－グアニジノブチル、４－（Ｎ－メチルグアニジノ）ブチル、２－グアニジノエチル、２－（Ｎ－メチルグアニジノ）エチル、４－アミノブチル、４－（Ｎ－メチルアミノ）ブチル、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ブチル、３－アミノプロピル、２－アミノエチル、アミノエチル、アミノアセトアミドメチル、グアニジノアセトアミドメチル、２－（グアニジノカルボニル）エチル、４－グアニジノベンジル、４－アミノベンジル、４－グアニジノシクロヘキシルメチル、４－アミノシクロヘキシルメチル、１－アミジノピペリジン－４－イルメチルまたは４－ピリジルメチルを表し、

R^4は、ベンジル、２－フルオロベンジル、３－フルオロベンジル、４－フルオロベンジル、４－クロロベンジル、３，４－ジフルオロベンジル、３，４－ジクロロベンジル、ペンタフルオロベンジル、４－ヒドロキシベンジル、４－メトキシベンジル、３－トリフルオロメチルベンジル、４－アミノベンジル、４－ニトロベンジル、４－シアノベンジル、フェネチル、２－ピリジルメチル、３－ピリジルメチル、４－ピリジルメチル、２－チエニルメチル、３－チエニルメチル、４－チアゾリルメチル、１－ナフチルメチル、２－ナフチルメチル、インデン－２－イルメチル、３－インドールメチル、１－ホルミルインドール－３－イルメチル、３－ベンゾ［ｂ］チエニルメチル、２－キノリルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、インダン－２－イルメチル、４－ピペリジニルメチル、テトラヒドロフルフリル、テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロピラン－３－イルまたはインドリン－３－イルを表し、

Q^1は、ベンジル、２－フルオロベンジル、３－フルオロベンジル、４－フルオロベンジル、４－クロロベンジル、３，４－ジフルオロベンジル、３，４－ジクロロベンジル、ペンタフルオロベンジル、４－ヒドロキシベンジル、４－メトキシベンジル、４－トリフルオロメチルベンジル、４－アミノベンジル、４－ニトロベンジル、４－シアノベンジル、フェネチル、２－ピリジルメチル、３－ピリジルメチル、４－ピリジルメチル、２－チエニルメチル、３－チエニルメチル、４－チアゾリルメチル、１－ナフチルメチル、２－ナフチルメチル、インデン－２－イルメチル、３－インドールメチル、１－ホルミルインドール－３－イルメチル、３－ベンゾ［ｂ］チエニルメチル、２－キノリルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、インダン－２－イルメチル、４－ピペリジニルメチル、テトラヒドロフルフリル、テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロピラン－３－イルまたはインドリン－３－イルを表し、

Q^2は、CH_2、ＣＨ（CH_3）、ＣＨ（CH_2OH）またはＮＨを表し、

ＹはC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよい、式－ＣＯＮＨ－、－ＣＳＮＨ－、－CH_2ＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、－CH_2Ｏ－、－CH_2Ｓ－、－ＣＯＯ－、－ＣＳＯ－、－CH_2CH_2－または－ＣＨ＝ＣＨ－で表される基を表し、

Z^9は水素原子、ＯまたはＳを表しZ^9が水素原子の場合に＞Ｃ＝Z^9で表される部分構造は＞CH_2の構造を示し、

ＰおよびＰ'は、それぞれ同一または異なって、ＰとＰ'、ＰとQ^1が結合することで環を形成していてもよく、

（１）水素原子、

（２）以下：

（１ａ）Asn-

（２ａ）Trp Asn-、

（３ａ）Asn Trp Asn-、

（４ａ）Tyr Asn Trp Asn-、

（５ａ）Asn Tyr Asn Trp Asn-、

（６ａ）Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

（７ａ）Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(8a) Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(9a) Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(10a) Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(11a) Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(12a) Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(13a) Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(14a) Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(15a) Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(16a) Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(17a) Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(18a) Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(19a) Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(20a) Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(21a) Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(22a) Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(23a) Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(24a) Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(25a) Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(26a) His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(27a) Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(28a) Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(29a) Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(30a) Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(31a) Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(32a) Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(33a) Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(34a) Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(35a) Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(36a) Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
(37a) Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro A

la Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(38a) Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(39a) Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(40a) Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(41a) Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(42a) Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(43a) Pro Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(44a) Ser Pro Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(45a) Leu Ser Pro Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(46a) Ser Leu Ser Pro Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(47a) Thr Ser Leu Ser Pro Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、および

(48a) Gly Thr Ser Leu Ser Pro Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-

から選択される、配列番号：１で表わされるアミノ酸配列の第１～４８番目のアミノ酸配列のＣ末端側から任意の連続したまたは不連続に結合したアミノ酸残基、

（３）式　$J^1-J^2-C(J^3)(Q^3)Y^1C(J^4)(Q^4)Y^2C(J^5)(Q^5)Y^3C(J^6)(Q^6)C(=Z^{10})-$

（式中、

J^1は、水素原子、ホルミル、アセチル、３－インドールカルボニル、３－（インドール－３－イル）プロピオニル、３－フェニルプロピオニル、ジフェニルアセチル、３－（ピリジン－３－イル）プロピオニル、４－イミダゾールアセチル、シクロヘキサンカルボニル、１－ピペリジンアセチル、１－メチル－１－ピペリジニオアセチル、４－ピペリジンカルボニル、ヘキサノイル、アミノ－（４－ヒドロキシフェニル）アセチル、Ｄ－グルクロニル、２－（インドール－３－イル）エチルカルバモイル、tert-ブチルオキシカルボニル、９－フルオレニルメトキシカルボニル、アミジノ、４－グアニドメチルベンゾイル、ベンゾイル、３－インドールアセチル、ベンジルオキシカルボニル、トシル、フェニル、ベンジル、フェネチル、３－ピリジンカルボニル、２－ピリジンカルボニル、４－ピリジンカルボニル、プロピオニル、イソブチリル、フェニルアセチル、２－メチルニコチ

ノイル、５－メチルニコチノイル、６－メチルニコチノイル、ピラジンカルボニル、シクロプロパンカルボニル、トリフルオロアセチル、（Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロピオニル、２－ヒドロキシイソブチリル、３－フランカルボニル、ピロール－２－カルボニル、４－イミダゾールカルボニル、６－ヒドロキシニコチノイル、６－クロロニコチノイル、６－（トリフルオロメチル）ニコチノイル、ジメチルカルバモイル、１－アゼチジンカルボニル、２－アゼチジンカルボニル、４－アミノベンゾイル、４－アミノメチルベンゾイル、ピロール－３－カルボニル、ピリミジン－４－カルボニル、ピリミジン－２－カルボニル、ピリダジン－４－カルボニル、６－アミノカプロイル、グリシル、グリシルグリシル、グリシルグリシルグリシル、アラニルアラニルアラニル、アラニルアラニルアラニルアラニル、アセチルグリシル、アセチルグリシルグリシル、アセチルグリシルグリシルグリシル、アセチルアラニルアラニルアラニル、アセチルアラニルアラニルアラニルアラニル、Ｄ－アルギニルグリシル、Ｄ－アルギニルグリシルグリシル、Ｄ－アルギニルグリシルグリシルグリシル、Ｄ－アルギニルアラニルアラニルアラニル、Ｄ－アルギニルアラニルアラニルアラニルアラニル、アセチル－Ｄ－アルギニルグリシル、アセチル－Ｄ－アルギニルグリシルグリシル、アセチル－Ｄ－アルギニルグリシルグリシルグリシル、アセチル－Ｄ－アルギニルアラニルアラニルアラニル、アセチル－Ｄ－アルギニルアラニルアラニルアラニルアラニル、シクロプロパンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、１－ナフトイル、２－ナフトイル、アルギニル、アルギニルアルギニル、６－（アルギニルアミノ）カプロイル、６－（Ｄ－アルギニルアミノ）カプロイル、６－（Ｄ－アルギニル－Ｄ－アルギニルアミノ）カプロイル、６－（アセチル－Ｄ－アルギニルアミノ）カプロイル、６－(（Ｒ)－２,３－ジアミノプロピオニルアミノ）カプロイル、６－（Ｄ－ノルロイシルアミノ）カプロイル、３－（Ｄ－アルギニルアミノ）プロピオニル、４－（Ｄ－アルギニルアミノ）ブチリル、４－（Ｄ－アルギニル－Ｄ－アルギニルアミノ）ブチリル、４－（Ｄ－アルギニル－Ｄ－アルギニル－Ｄ－アルギニルアミノ）ブチリル、３－（４－ヒドロキシフェニル）プロピオニル、ブチリル、メチル、アジポイル、ピログルタミルまたはグリコロイルを表し、

J^2はＮＨを表し、

J^3～J^6はそれぞれ水素原子を表し、

Q^3は、水素原子、４－ヒドロキシベンジル、３－ピリジルメチル、４－ピリジルメチル、メチル、イソブチル、ヒドロキシメチル、カルボキシメチルまたは４－アミノブチルであり、

Q^4は、カルバモイルメチル、２－カルバモイルエチル、４－ヒドロキシベンジル、４－イミダゾールメチル、イソブチル、ヒドロキシメチル、１－ヒドロキシエチル、カルボキシメチルまたは４－アミノブチルを表し、

Q^5は、ベンジル、２－クロロベンジル、３－クロロベンジル、４－クロロベンジル、４－アミノベンジル、２－ピリジルメチル、３－ピリジルメチル、４－ピリジルメチル、１－ナフチルメチル、２－ナフチルメチル、３－インドールメチル、１－ホルミルインドール－３－イルメチル、２－キノリルメチル、シクロヘキシルメチル、ヒドロキシメチル、１－ヒドロキシエチル、メチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、カルボキシメチルまたは４－アミノブチルであり、

Q^6は、メチル、ヒドロキシメチル、１－ヒドロキシエチル、カルバモイルメチルまたは２－カルバモイルエチルであり、

Y^1は－ＣＯＮＨ－または－CH_2ＮＨ－であり、

Y^2は－ＣＯＮＨ－または－CH_2ＮＨ－であり、

Y^3は－ＣＯＮＨ－であり、

J^3とQ^3、J^4とQ^4、J^5とQ^5またはJ^6とQ^6は結合してシクロペンタン、シクロヘキサンおよびピペリジンから選択される環を形成してもよく、

J^2とQ^3は結合してアゼチジン、ピロリジン、ピペリジンおよびチアゾリジンから選択される環を形成してもよく、

Y^1とQ^4、Y^2とQ^5またはY^3とQ^6は結合してピロリジン－２－カルボニル、ピペリジ

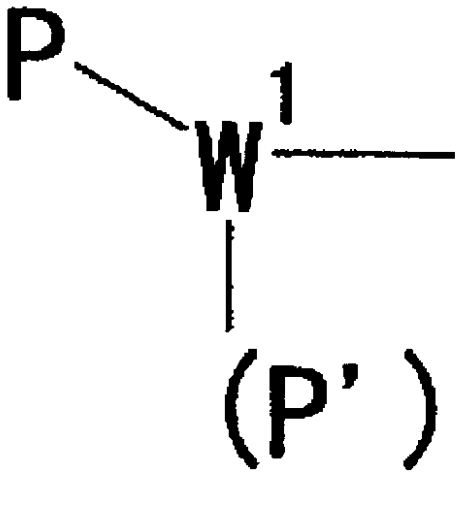
ン－２－カルボニルまたはチアゾリジン－４－カルボニルから選択される環を形成してもよく、
Z[10]は水素原子、ＯまたはＳを示す）で表わされる基、
（４）以下の式：
Tyr Asn Trp Asn-、
Tyr Asn Trp D-Asn-、
Tyr Asn D-Trp Asn-、
Tyr D-Asn Trp Asn-、
D-Tyr Asn Trp Asn-、
Tyr Lys Trp Asn-、
Tyr Asp Trp Asn-、
Tyr Tyr Trp Asn-、
Tyr Leu Trp Asn-、
Tyr Asn Ala Asn-、
Tyr Asn Leu Asn-、
Tyr Asn Ser Asn-、
Tyr Asn Asp Asn-、
Tyr Asn Lys Asn-、
Ala Asn Trp Asn-、
Leu Asn Trp Asn-、
Ser Asn Trp Asn-、
Asp Asn Trp Asn-、
Lys Asn Trp Asn-、
Tyr Asn Trp(For) Asn-、
D-Tyr Asn D-Trp Asn-、
D-Tyr Asn Ala Asn-、
D-Tyr Asn Ser Asn-、
D-Tyr Asn Cha Asn-、
D-Tyr Asn Thr Asn-、
D-Tyr Asn Ile Asn-、
D-Tyr Gln Trp Asn-、
D-Tyr Thr Trp Asn-、
D-Tyr Asn Val Asn-、
D-Tyr D-Asn Trp Asn-、
D-Tyr D-Asn D-Trp Asn-、
D-Tyr Asn Phe Asn-、
D-Tyr Asn Nal(1) Asn-、
D-Tyr Asn Nal(2) Asn-、
D-Tyr Asn Phe(2Cl) Asn-、
D-Tyr Asn Phe(3Cl) Asn-、
D-Tyr Asn Phe(4Cl) Asn-、
D-Tyr Asn Phe($4NH_2$) Asn-、
D-Tyr Asn Pya(3) Asn-、
D-Tyr D-Asn Phe Asn-、
D-Tyr D-Asn Cha Asn-、
D-Tyr D-Asn Thr Asn-、
D-Tyr Asn Pya(2) Asn-、
D-Tyr Asn Pya(4) Asn-、
D-Tyr D-Ser Trp Asn-、
D-Tyr D-His Trp Asn-、

D-Pya(3) D-Asn Cha Asn-、
D-Pya(3) D-Tyr Cha Asn-、
Tyr Ψ(CH_2NH)Asn Trp Asn-、
D-Tyr Asn Ψ(CH_2NH)Trp Asn-、
Tyr Ψ(CH_2NH)Asn D-Trp Asn-、
D-Tyr Asn Ala(2-Qui) Asn-、
D-Tyr Asn D-Pya(4) Asn-、
D-Tyr D-Asn Pya(4) Asn-、
Tyr D-Asn Cha Asn-、
Dap D-Tyr Asn Trp Asn-
Arg D-Tyr D-Pya(4) Asn-
Arg Arg D-Tyr D-Pya(4) Asn-
Arg Acp D-Tyr D-Pya(4) Asn-
D-Arg Acp D-Tyr D-Trp Asn-
D-Arg D-Arg Acp D-Tyr D-Trp Asn-
Ac D-Arg Acp D-Tyr D-Trp Asn-
D-Dap Acp D-Tyr D-Trp Asn-
D-Nle Acp D-Tyr D-Trp Asn-
D-Arg β-Ala D-Tyr D-Trp Asn-
D-Arg γ-Abu D-Tyr D-Trp Asn-
D-Arg D-Arg γ-Abu D-Tyr D-Trp Asn-
D-Arg D-Arg D-Arg γ-Abu D-Tyr D-Trp Asn-
Gly D-Tyr D-Trp Asn-
Ac Gly D-Tyr D-Trp Asn-
D-Tyr D-Tyr D-Trp Asn-
Ac D-Tyr D-Tyr D-Trp Asn-
pGlu D-Tyr D-Trp Asn-
Tyr D-Tyr D-Trp Asn-
Ac Tyr D-Tyr D-Trp Asn-
Fmoc Asn Trp Asn-、
D-Asn Trp Asn-、
D-Tyr Trp Asn-、
D-Tyr D-Trp Asn-、
D-Tyr Ser Asn-、
D-Tyr Thr Asn-、
D-Tyr Ile Asn-、
D-Tyr Phe Asn-、
D-Tyr Nal(2) Asn-、
D-Pya(3) Phe Asn-、
D-Pya(3) Trp Asn-、
D-Tyr D-Pya(4) Asn-、
D-Asn Cha Asn-
D-Tyr D-Pya(4) Ala-
D-Tyr D-Pya(4) Thr-
D-Tyr Pya(4) Ala-
D-Tyr D-Trp Ala-
D-Tyr D-Trp Abu-
D-Tyr D-Phe Ala-6-Aminocaproyl-
D-Tyr D-Pya(4) Asn-
Ac D-Tyr D-Pya(4) Asn-

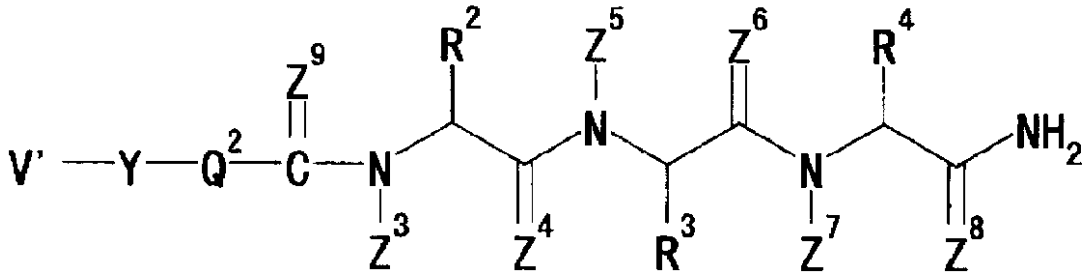
Benzoyl D-Tyr D-Trp Asn-
Cyclopropanecarbonyl D-Tyr D-Trp Asn-
Butyryl D-Tyr D-Trp Asn-
Me D-Tyr D-Trp Asn-
Ac D-Tyr D-Trp Gln-
Ac D-Tyr D-Trp Ser-
Ac D-Tyr D-Trp Thr-
Ac D-Tyr D-Trp Alb-
Ac D-Tyr D-Trp Dap(Ac)-
Ac D-Tyr D-Trp Dap(For)-
Ac D-Tyr Trp Asn-
Ac D-NMeTyr D-Trp Asn-
For D-Tyr D-Trp Asn-
Propionyl D-Tyr D-Trp Asn-
Amidino D-Tyr D-Trp Asn-
Ac D-Ala D-Trp Asn-
Ac D-Leu D-Trp Asn-
Ac D-Phe D-Trp Asn-
Ac D-Nal(1) D-Trp Asn-
Ac D-Nal(2) D-Trp Asn-
Ac D-Lys D-Trp Asn-
Ac D-Glu D-Trp Asn-
Ac D-Tyr D-Ala Asn-
Ac D-Tyr D-Leu Asn-
Ac D-Tyr D-Phe Asn-
Ac D-Tyr D-Thr Asn-
Ac D-Tyr D-Lys Asn-
Ac D-Tyr D-Glu Asn-
Ac D-Tyr D-Trp Asp-
Ac D-Tyr D-Trp D-Asn-
Ac D-Tyr D-Trp NMeAsn-
Ac D-Tyr Pro Asn-
Ac D-Tyr D-Pya(2) Asn-
Ac D-Tyr D-Pya(3) Asn-
Ac D-Tyr D-Pro Asn-
Ac D-Tyr Tic Asn-
Ac Tyr Trp Asn-
Ac D-Tyr NMMeTrp Asn-
Glycoloyl D-Tyr D-Trp Asn-
Ac D-Tyr D-Trp Gly-
Ac D-Tyr D-Trp Dap-
Ac D-Tyr D-Trp Asp(NHMe)-
Ac D-Tyr D-Trp Asp(NMe2)-
Fmoc Trp Asn-、
Boc Tyr Asn-、
Tyr Asn-、
D-Trp Asn-、
Ac Trp Asn-、
Amidino Trp Asn-、
Ac Ala Asn-、

Ac Arg Asn-、
Ac Thr Asn-
D-Tyr D-Pya(4)-
3-(4-Hydroxyphenyl)propionyl D-Trp Asn-
D-Trp Asn-
Ac D-Trp Asn-
Hexanoyl D-Trp Asn-
Cyclohexanecarbonyl D-Trp Asn-
Benzoyl D-Trp Asn-
3-Pyridinepropionyl D-Trp Asn-
Adipoyl D-Trp Asn-
6-Aminocaproyl D-Trp Asn-
Amidino D-Trp Asn-
Glycoloyl D-Trp Asn-
Fmoc Asn-、
3-(Indol-3-yl)propionyl Asn-、
3-Indolecarbonyl Asn-、
3-Indoleacetyl Asn-、
4-(Indol-3-yl)butyryl Asn-、
Diphenylacetyl Asn-、
Hexanoyl Asn-、
Cyclohexanecabonyl Asn-、
2-(Indol-3-yl)ethylcabamoyl Asn-、
3-(3-Pyridyl)propionyl Asn-、
4-Imidzoleacetyl Asn-、
Piperidinecarbonyl Asn-、
1-Piperidineacetyl Asn-、
1-Methyl-1-piperidinioacetyl Asn-、
1-Pyridinioacetyl Asn-、
D-Glucronyl Asn-
3-Phenylpropionyl Asn-
3-Phenylpropionyl Ala-
Benzoyl Asn-
Ac Asn-
Cyclopropanecarbonyl Asn-
2-Naphthoyl Asn-
水素原子
GuAmb-
3-(3-Indolyl)propionyl-
3-(3-Pyridyl)propionyl-
Benzoyl-
Indole-3-carbonyl-
Indole-3-acetyl-
Ac-
Hexanoyl-
Z-
Tos-
3-Phenylpropionyl-
2-(Indol-3-yl)ethylcarbamoyl-
Benzyl-

Phenethyl-
2-Pyridinecarbonyl-
4-Pyridinecarbonyl-
Propionyl-
Isobutyryl-
Cyclohexanecarbonyl-
Phenylacetyl-
2-Methylnicotinoyl-
5-Methylnicotinoyl-
6-Methylnicotinoyl-
Pyrazinecarbonyl-
Cyclopropanecarbonyl-
Trifluoroacetyl-
(R)-3-hydroxy-2-methylpropionyl
2-Hydroxyisobutyryl-
3-Furancarbonyl-
Pyrrole-2-carbonyl-
4-Imidazolecarbonyl-
6-Hydroxynicotinoyl-
6-Chloronicotinoyl-
6-(Trifluoromethyl)nicotinoyl-
Dimethylcarbamoyl-
1-Azetidinecarbonyl-
2-Azetidinecarbonyl-
4-Aminobenzoyl-
4-Aminomethylbenzoyl-
Pyrrole-3-carbonyl-
Pyrimidine-4-carbonyl-
Pyrimidine-2-carbonyl-または
Pyridazine-4-carbonyl-
で表わされる基を示す、
請求項１記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩。
【請求項３】
Ｖが式
【化５】

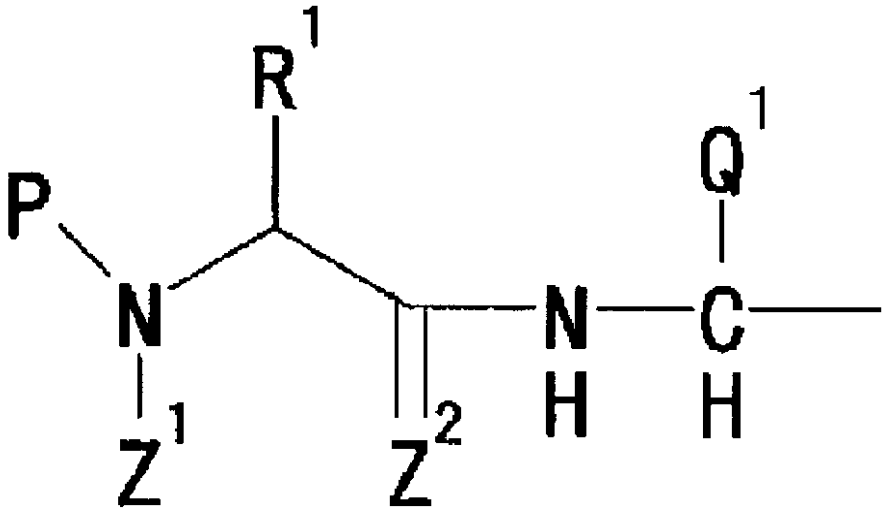


で表される基（式中の各記号は、請求項１記載と同意義）である請求項１記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩。
【請求項４】
請求項１記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩のプロドラッグ。
【請求項５】
請求項１記載のメタスチン誘導体（II）またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなる医薬。
【請求項６】
癌転移抑制剤または癌増殖抑制剤である請求項５記載の医薬。
【請求項７】
癌の予防・治療剤である請求項５記載の医薬。
【請求項８】
胎盤機能調節剤である請求項５記載の医薬。
【請求項９】
絨毛癌、胞状奇胎、侵入奇胎、流産、胎児の発育不全、糖代謝異常、脂質代謝異常または分娩誘発の予防・治療剤である請求項５記載の医薬。
【請求項１０】
性腺機能改善剤である請求項５記載の医薬。
【請求項１１】
ホルモン依存性癌、不妊症、子宮内膜症、思春期早発症または子宮筋腫の予防・治療剤である請求項５記載の医薬。
【請求項１２】
排卵誘発または促進剤である請求項５記載の医薬。
【請求項１３】
性腺刺激ホルモン分泌促進剤または性ホルモン分泌促進剤である請求項５記載の医薬。
【請求項１４】
アルツハイマー病または軽度認知障害の予防・治療剤である請求項５記載の医薬。
【請求項１５】
式
【化６】

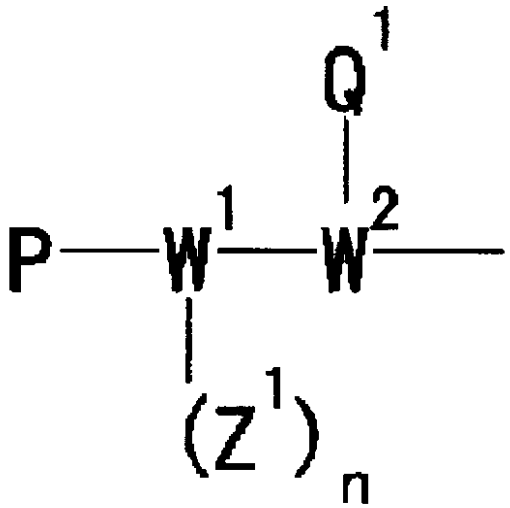


〔式中、Ｖ'は式

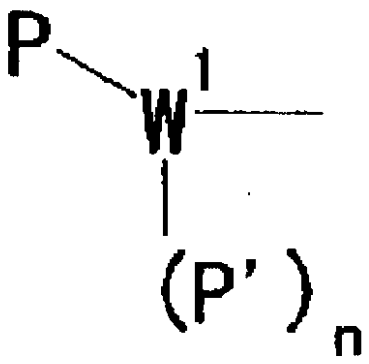
【化７】



で表される基、式
【化８】



で表される基または式
【化９】



で表される基を、
ｎは０または１を、

W^1はＮ，ＣＨまたはＯ（但し、W^1がＮまたはＣＨの時、ｎは１を示し、W^1がＯの時、ｎは０を示す）を、
W^2はＮまたはＣＨを、
Z^1、Z^3、Z^5およびZ^7はそれぞれ水素原子またはC_{1-3}アルキル基を、
Z^2、Z^4、Z^6およびZ^8はそれぞれ水素原子、ＯまたはＳを、
R^1は（１）水素原子、（２）置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいヒドロキシル基および置換されていてもよい芳香族環基から成る群から選ばれる基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基、（３）環状または鎖状のC_{1-10}アルキル基、（４）環状アルキル基と鎖状アルキル基からなるC_{1-10}アルキル基、または（５）置換されていてもよい芳香族環基を、
R^2は（１）水素原子または（２）環状または鎖状のC_{1-10}アルキル基、（３）環状アルキル基と鎖状アルキル基からなるC_{1-10}アルキル基または（４）置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいヒドロキシル基および置換されていてもよい芳香族環基から成る群から選ばれる基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基を、
R^3は（１）置換されていてもよい塩基性基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいC_{1-8}アルキル基、（２）置換されていてもよい塩基性基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいアラルキル基、（３）置換されていてもよい塩基性基を有している炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいC_{1-4}アルキル基、または（４）置換されていてもよい塩基性基を有している炭素数７以下の非芳香性複素環基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいC_{1-4}アルキル基を、
R^4は（１）置換されていてもよいC_{6-12}芳香族炭化水素基、（２）置換されていてもよい、１ないし７個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基、（３）置換されていてもよいC_{8-14}芳香族縮合環基、（４）置換されていてもよい、３ないし１１個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基、（５）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基、および（６）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性複素環基、から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-4}アルキル基を、
Q^1は（１）置換されていてもよいC_{6-12}芳香族炭化水素基、（２）置換されていてもよい、１ないし７個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基、（３）置換されていてもよいC_{8-14}芳香族縮合環基、（４）置換されていてもよい、３ないし１１個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基、（５）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基、および（６）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性複素環基、から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-4}アルキル基を、
Q^2は（１）カルバモイル基およびヒドロキシル基から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-4}アルキル基で置換されていてもよいCH_2、（２）カルバモイル基およびヒドロキシル基から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-4}アルキル基で置換されていてもよいＮＨまたは（３）Ｏを、
ＹはC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよい、式－ＣＯＮＨ－、－ＣＳＮＨ－、－CH_2ＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、－CH_2Ｏ－、－CH_2Ｓ－、－ＣＯＯ－、－ＣＳＯ－、－CH_2CH_2－または－ＣＨ＝ＣＨ－で表わされる基を、
Z^9は水素原子、ＯまたはＳを、
ＰおよびＰ'はそれぞれ同一または異なって、ＰとＰ'、ＰとQ^1が結合することで環を形成していてもよく
（１）水素原子、
（２）配列番号：１で表わされるアミノ酸配列の第１～４８番目のアミノ酸配列のＣ末端側から任意の連続したまたは不連続に結合したアミノ酸残基、
（３）式

$J^1-J^2-C(J^3)(Q^3)Y^1C(J^4)(Q^4)Y^2C(J^5)(Q^5)Y^3C(J^6)(Q^6)C(=Z^{10})-$

（式中、

J^1は（ａ）水素原子または（ｂ）置換基を有していてもよい環基を含む置換基で置換されていてもよい、（ｉ）C_{1-15}アシル基、（ii）C_{1-15}アルキル基、（iii）C_{6-14}アリール基、（iv）カルバモイル基、（v）カルボキシル基、（vi）スルフィノ基、（vii）アミジノ基、（viii）グリオキシロイル基、または（ix）アミノ基を、

J^2は（１）C_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいＮＨ、（２）C_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいCH_2、（３）Ｏまたは（４）Ｓを、

J^3～J^6はそれぞれ水素原子またはC_{1-3}アルキル基を、

Q^3～Q^6はそれぞれ、

（１）置換されていてもよいC_{6-12}芳香族炭化水素基、

（２）置換されていてもよい、１ないし７個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族複素環基、

（３）置換されていてもよいC_{8-14}芳香族縮合環基、

（４）置換されていてもよい、３ないし１１個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる５ないし１４員芳香族縮合複素環基、

（５）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性環状炭化水素基、

（６）置換されていてもよい炭素数７以下の非芳香性複素環基、

（７）置換されていてもよいアミノ基、

（８）置換されていてもよいグアニジノ基、

（９）置換されていてもよいヒドロキシル基、

（１０）置換されていてもよいカルボキシル基、

（１１）置換されていてもよいカルバモイル基、および

（１２）置換されていてもよいスルフヒドリル基から成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC_{1-4}アルキル基又は水素原子を示し、

J^3とQ^3、J^4とQ^4、J^5とQ^5、J^6とQ^6が結合することで、あるいはZ^1とR^1、J^2とQ^3、Y^1とQ^4、Y^2とQ^5、Y^3とQ^6が結合することで環を形成してもよい、

Y^1～Y^3はそれぞれ－ＣＯＮ(J^{13})－、－ＣＳＮ(J^{13})－、－Ｃ(J^{14})Ｎ(J^{13})－または－Ｎ(J^{13})ＣＯ－（J^{13}およびJ^{14}はそれぞれ水素原子またはC_{1-3}アルキル基を示す）で示される基を示し、

Z^{10}は水素原子、ＯまたはＳを示す）で表わされる基、

（４）式　$J^1-J^2-C(J^7)(Q^7)Y^2C(J^8)(Q^8)Y^3C(J^9)(Q^9)C(=Z^{10})-$

（式中、

J^1およびJ^2はそれぞれ前記と同意義を、

J^7～J^9はJ^3と同意義を、

Q^7～Q^9はQ^3と同意義を、

Y^2およびY^3は前記と同意義を、

Z^{10}は前記と同意義を示し、

J^7とQ^7、J^8とQ^8、J^9とQ^9が結合することで、あるいはJ^2とQ^7、Y^2とQ^8、Y^3とQ^9が結合することで環を形成してもよい。）で表わされる基、

（５）式　$J^1-J^2-C(J^{10})(Q^{10})Y^3C(J^{11})(Q^{11})C(=Z^{10})-$

（式中、

J^1およびJ^2は前記と同意義を、

J^{10}およびJ^{11}はJ^3と同意義を、

Q^{10}およびQ^{11}はQ^3と同意義を、

Y^3は前記と同意義を、

Z^{10}は前記と同意義を示し、

J^{10}とQ^{10}、J^{11}とQ^{11}が結合することで、あるいはJ^{2}とQ^{10}、Y^{3}とQ^{11}が結合することで環を形成してもよい。）で表わされる基、

（６）式　$J^{1}-J^{2}-C(J^{12})(Q^{12})C(=Z^{10})-$

（式中、

J^{1}およびJ^{2}は前記と同意義を、

J^{12}はJ^{3}と同意義を、

Q^{12}はQ^{3}と同意義を、

Z^{10}は前記と同意義を示し、

J^{12}とQ^{12}が結合することで、あるいはJ^{2}とQ^{12}が結合することで環を形成してもよい。）で表わされる基、または

（７）式　$J^{1}-$（J^{1}は前記と同意義を示す）で表わされる基を示す。〕で表わされるメタスチン誘導体（III）またはその塩あるいはそのプロドラッグ（ただし、[Tyr54]-メタスチン(45-54)もしくはAc-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2、またはそれらの塩またはそれらのプロドラッグを除く）を含有してなる性腺刺激ホルモン分泌抑制剤または性ホルモン分泌抑制剤。

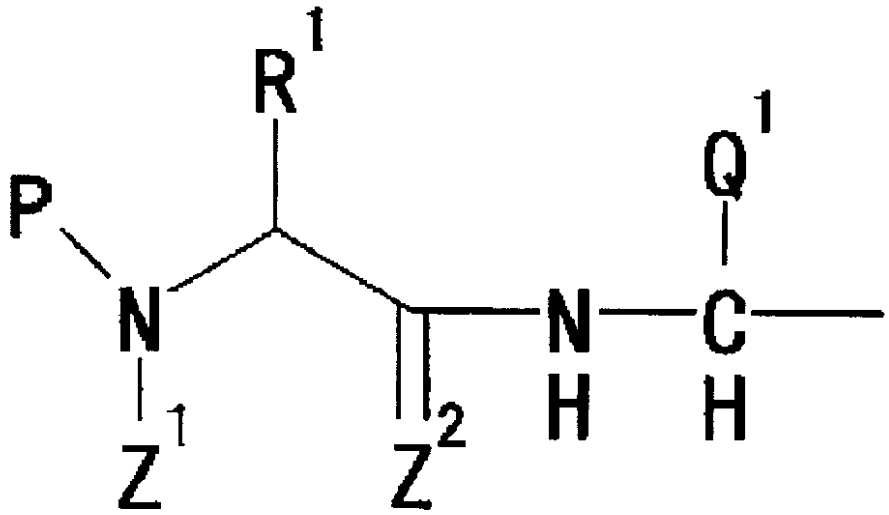
【請求項１６】

メタスチン誘導体（III）が請求項１記載のメタスチン誘導体（II）である請求項１５記載の剤。

【請求項１７】

Ｖ'が式

【化１０】

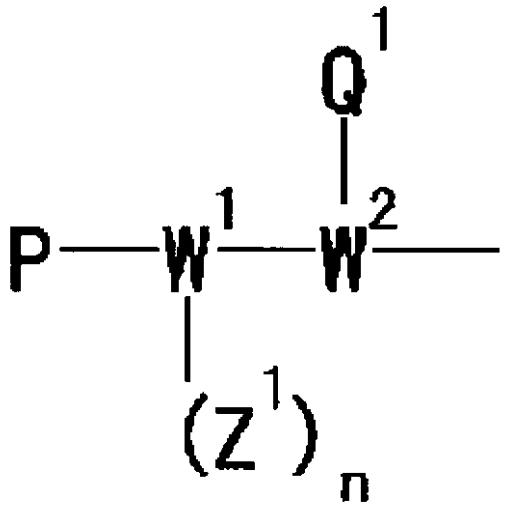


で表される基（式中の各記号は、請求項１５記載と同意義）である請求項１５記載の剤。

【請求項１８】

Ｖ'が式

【化１１】

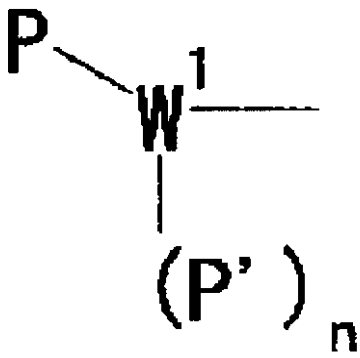


で表される基（式中の各記号は、請求項１５記載と同意義）である請求項１５記載の剤。

【請求項１９】

Ｖ'が式

【化１２】



で表される基（式中の各記号は、請求項１５記載と同意義）である請求項１５記載の剤。

【請求項２０】

性腺刺激ホルモンまたは性ホルモンのダウン・レギュレーション剤である請求項１５ないし１９記載の剤。

【請求項２１】

配列番号：９で示されるアミノ酸配列からなるヒトＯＴ７Ｔ１７５（メタスチン受容体）蛋白質のダウン・レギュレーション剤である請求項１５ないし１９記載の剤。

【請求項２２】

ホルモン依存性癌の予防・治療剤である請求項１５ないし２１記載の剤。

【請求項２３】

Arg含有ペプチドのArgの側鎖中に１または２個のアルキル基を導入することを含んでなる、血中安定性の増強方法。

【請求項２４】

Arg含有ペプチドのArgの側鎖中に１個のアルキル基を導入することを含んでなる、血中安定性の増強方法。

【請求項２５】

Arg含有ペプチドのArgの側鎖を変換してＮω－アルキル化Argにすることを含んでなる、血中安定性の増強方法。

【請求項２６】
アルキル基がC_{1-4}アルキル基である請求項２３ないし２５記載の方法。
【請求項２７】
アルキル基がメチル基である請求項２３ないし２５記載の方法。
【請求項２８】
Arg含有ペプチドが、構造-Arg-XXX-
（式中、XXXは側鎖中に置換されていてもよい芳香族環基を有するアミノ酸を示す）によって特徴づけられる部分ペプチドを有するペプチドである請求項２３ないし２５記載の方法。
【請求項２９】
XXXがPhe、TrpまたはTyrである請求項２８記載の方法。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０２２１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０２２１】
試験例１６
０．１ｍＭのペプチド溶液を用いて試験例１５と同様の方法で評価した結果の一例を表３０に記した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 15/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	15/06	
Ａ６１Ｐ 3/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/08	
Ａ６１Ｐ 15/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	15/00	
Ａ６１Ｐ 5/24	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	5/24	
Ａ６１Ｐ 25/28	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	
Ａ６１Ｐ 43/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00 １２３	
Ｃ１２Ｎ 15/09	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/00 Ａ	

(72)発明者　西澤　直城
茨城県つくば市和台１０番地　武田薬品工業株式会社内

Ｆターム(参考) 4B024 AA01 BA80 CA01 CA09 CA11 CA20 HA01 HA11
4C084 AA02 AA07 BA01 BA08 BA09 BA17 BA18 BA31 CA59 DB70
NA03 NA05 NA14 ZA162 ZA812 ZB262 ZC032 ZC352
4H045 AA10 AA20 AA30 BA10 CA40 EA20 FA10