(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2022年1月20日(20.01.2022)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2022/014704 A1

(51) 国際特許分類:
C07K 7/50 (2006.01)
A61K 38/12 (2006.01)
A61K 47/60 (2017.01)
A61K 47/64 (2017.01)
A61P 7/10 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)
A61P 27/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2021/026801

(22) 国際出願日： 2021年7月16日(16.07.2021)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2020-123087 2020年7月17日(17.07.2020) JP

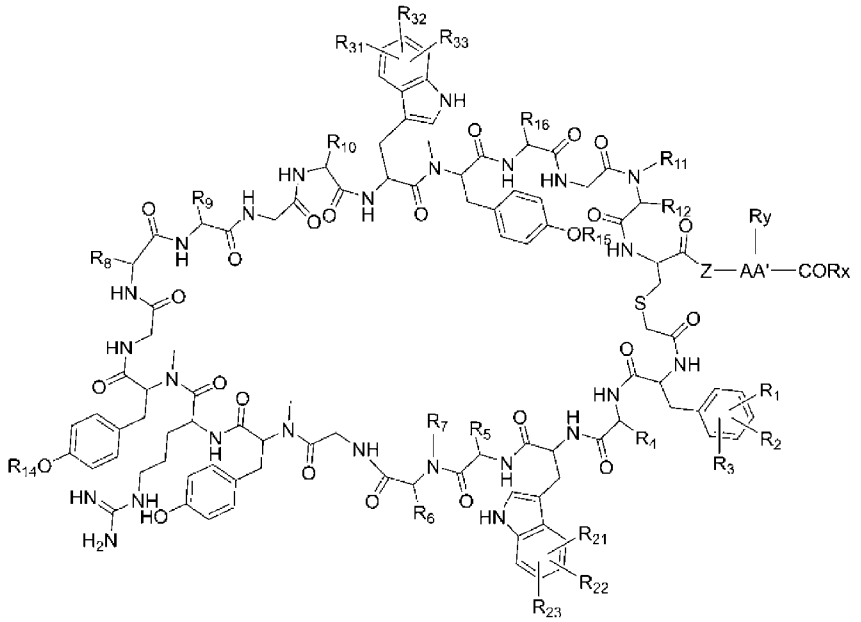
(71) 出願人：参天製薬株式会社(**SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.**) [JP/JP]；〒5308552 大阪府大阪市北区大深町４番２０号 Osaka (JP).

(72) 発明者：西 川 純 一 (**NISHIKAWA Junichi**)；〒2100821 神奈川県川崎市川崎区殿町三丁目２５番２３号 ペプチドリーム株式会社内 Kanagawa (JP). 溪口 直弘(**TANIGUCHI Naohiro**)；〒2100821 神奈川県川崎市川崎区殿町三丁目２５番２３号 ペプチドリーム株式会社内 Kanagawa (JP). 江原 武(**EHARA Takeru**)；〒2100821 神奈川県川崎市川崎区殿町三丁目２５番２３号 ペプチドリーム株式会社内 Kanagawa (JP). 多久和 正訓(**TAKUWA Masatoshi**)；〒2100821 神奈川県川崎市川崎区殿町三丁目２５番２３号 ペプチドリーム株式会社内 Kanagawa (JP). 森本 弘毅(**MORIMOTO Kouki**)；〒2100821 神奈川県川

(54) **Title:** VEGF-BINDING PEPTIDE

(54) 発明の名称： ＶＥＧＦ結合ペプチド

PeptideA－X－Y (I)



(A)

(57) **Abstract:** The present invention provides a novel VEGF-binding peptide or a compound including a novel VEGF-binding peptide structure. For example, the present invention provides a compound represented by the following formula (I) (where peptide A is represented by the following formula (A), and each of the groups is as defined in the description) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 2022/014704 A1

［続葉有］

崎市川崎区殿町三丁目２５番２３号 ペプチドリーム株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人：田中 伸一郎，外 (**TANAKA Shinichiro** et al.)；〒1008355 東京都千代田区丸の内３丁目３番１号 新東京ビル 中村合同特許法律事務所 Tokyo (JP).

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

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

添付公開書類：

一　国際調査報告（条約第21条(3)）

一　明細書の別個の部分として表した配列リスト（規則5.2(a)）

(57) 要約：本発明は、新規なVEGF結合ペプチド又は新規なVEGF結合ペプチド構造を含む化合物を提供する。例えば、下記式（I）：（式中、Peptide Aは、下式(A)で表され、 各基は本明細書に定義されているとおりである。） で表される化合物又はその医薬的に許容される塩が提供される。

明　細　書

発明の名称 ： ＶＥＧＦ結合ペプチド

技術分野

[0001]　本発明は、血管内皮増殖因子（Vascular Endothelial Growth Factor（VEGF））に結合するペプチドに関する。

背景技術

[0002]　血管内皮増殖因子（VEGF）は、その受容体と結合することで、細胞内にシグナルを伝達させ、血管内皮細胞の増殖や遊走、分化誘導、細胞間隙のバリア機能低下を引き起こし、血管新生や血管透過性の亢進を誘導することが知られている。その他、VEGFが単球やマクロファージの活性化等に関与していることも知られている。

VEGFの受容体としては、血管内皮増殖因子受容体－１（VEGFR1（別名Flt-1））、血管内皮増殖因子受容体－２（VEGFR2（別名KDR））、血管内皮増殖因子受容体－3（VEGFR3）、ニューロピリン－１（NRP1）、ニューロピリン－2（NRP2）の5種類が報告されている。

VEGFは、VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、VEGF-F、胎盤増殖因子（PIGF）からなるVEGFファミリーを形成している。ヒトVEGF-Aには、VEGF121、VEGF145、VEGF165、VEGF183、VEGF189、VEGF206等の亜型が知られているが、VEGF165が最も多く存在する。また、VEGF165は、VEGFR1、VEGFR2、NRP1及びNRP2に結合することが知られている。

VEGFは、正常な血管新生だけではなく、病的な血管新生や血管透過性亢進も誘導することが知られている。様々な網膜疾患においても、VEGFがその病態形成に重要な役割を果たすことが明らかになっており、現在、複数の抗VEGF薬がその治療薬として承認されている。具体的には、滲出型加齢黄斑変性症や近視性脈絡膜新生血管、網膜静脈閉塞症、糖尿病黄斑浮腫、未熟児網膜症と言った網膜疾患が抗VEGF薬により治療されている。また、VEGFによる血管新生は、がん細胞の増殖にも関連することが知られている。これらの疾患に

対して一定の治療効果を上げている抗VEGF薬であるが、時に頻回の投与が必要な場合や薬効が不十分である場合があり、薬剤費が高額である事など、様々な課題を残している。

発明の概要

[0003] 本発明の目的は、新規なVEGF結合ペプチド又は新規なVEGF結合ペプチド構造を含む化合物を提供することである。

また、特定の態様においては、VEGFの機能を阻害することによって、血管新生や血管透過性亢進を阻害することができ、種々の疾患の治療又は予防に有用である化合物又は方法を提供することができる。

[0004] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究をした結果、下記の環状ポリペプチド構造を有する化合物を見出し、この化合物がVEGFに結合することによって、VEGFの機能を阻害し得ることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、以下の〔１〕～〔１００〕を提供する。

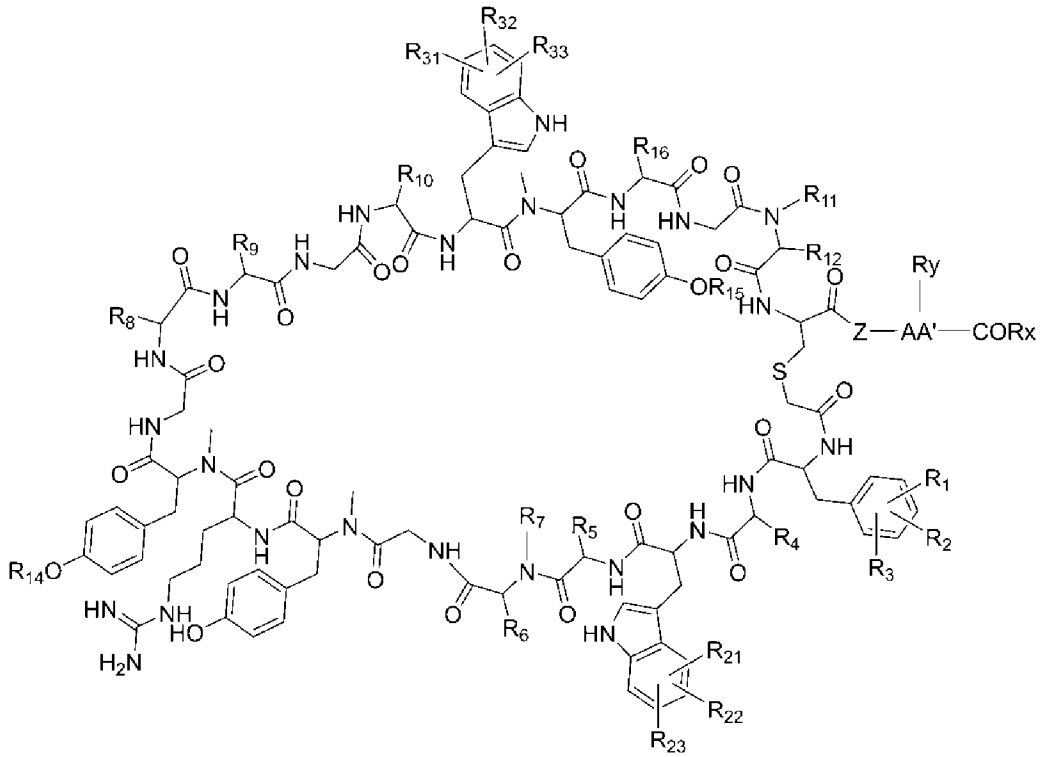
〔１〕下記式（I）：

[化1]

PeptideA－X－Y　(I)

［式中、Peptide Aは、式(A)

[化2]



（式中、

R_1、R_2、R_3、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{31}、R_{32}及びR_{33}は、同一又は相異なっていてもよく、水素原子又はハロゲン原子であり、

R_4は、アミドで置換されていてもよいC_1－C_4アルキル基であり、

R_5は、アミノ、グアニジノ若しくはアミドで置換されているC_1－C_4アルキル基であり、

R_6は、ヒドロキシフェニルで置換されていてもよいメチル基であり、

R_7は、水素原子又はメチル基であり、

R_8は、水素原子又はC_1－C_4アルキル基であり、

R_9は、置換基を有していてもよいC_1－C_4アルキル基であり、前記置換基は、アミノ、アミド、グアニジノ、及び、アミノ又はグアニジノで置換されていてもよいフェニルからなる群から選択され、

R_{10}は、アミノ、アミド、ヒドロキシフェニル若しくはグアニジノで置換されているC_1－C_4アルキル基であり、

R_{11}は、イミダゾリルで置換されていてもよいC_1－C_3アルキル基であり、かつ

R_{12}は水素原子であるか、或いは

R_{11}とR_{12}は、それらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒になって５員環を形成しており、

R_{14} 及びR_{15}は、同一又は相異なっていてもよく、水素原子又はC_1－C_4アルキル基であり、

R_{16}は、カルボキシルで置換されているC_1－C_4アルキル基であり、

Zは単結合であるか、又は1～9個のアミノ酸からなるアミノ酸配列を示し、

AA’は、任意の一つのアミノ酸からカルボキシ基を除いたアミノ酸残基を示し、

RxとRyのいずれか一方がXと結合する結合子であり、結合子である場合、単結合を意味し、

Ryが結合子である場合、Rxは、OH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表し、

Rxが結合子である場合、Ryは、AA’で示されるアミノ酸残基における水素原子又はAA’で示されるアミノ酸残基の側鎖における保護基を示す。）

で表され、

Xは、単結合であって、かつYはOH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表すか、又は

Xは、置換されていてもよい２価の炭化水素基であって、かつYは、水素原子、ヒドロキシ基、C_1－C_4アルキル基、C_1－C_4アルコキシ基又は式(A)で表されるPeptide Aである（YがPeptide Aである場合、YとしてのPeptide Aは、式（I）中に存在するものと同一であっても異なっていてもよい。）］

で表される化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔２〕R_1及びR_2が水素原子であり、R_3が、水素原子又はハロゲン原子である、前記〔１〕に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔３〕R_4が、アミドで置換されていてもよいC_2－C_4アルキル基、好ましくはアミドで置換されていてもよいC_2－C_3アルキル基（例えば、イソプロピル基等のC_3アルキル基）である、前記〔１〕又は〔２〕に記載の化合物又はその医薬的

に許容される塩。

〔４〕R_5が、グアニジノ若しくはアミドで置換されているC_2－C_4アルキル基、好ましくはグアニジノ若しくはアミドで置換されているC_2－C_3アルキル基（例えば、グアニジノで置換されているC_3アルキル基）である、前記〔１〕～〔３〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔５〕R_8が、C_3－C_4アルキル基（例えば、イソプロピル基等のC_3アルキル基）である、前記〔１〕～〔４〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔６〕R_9が、アミノ、アミド、グアニジノ、及びグアニジノで置換されているフェニルからなる群から選択される置換基を有していてもよいC_1－C_4アルキル基、好ましくはアミド、グアニジノ、及びグアニジノで置換されているフェニルからなる群から選択される置換基を有していてもよいC_1－C_4アルキル基（例えば、イソブチル基等のC_4アルキル基）である、前記〔１〕～〔５〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔７〕R_{10}が、アミノ、アミド、ヒドロキシフェニル若しくはグアニジノで置換されているC_1－C_3アルキル基、好ましくはアミド、ヒドロキシフェニル若しくはグアニジノで置換されているC_1－C_3アルキル基（例えば、アミドで置換されているメチル基等のアミドで置換されているC_1－C_2アルキル基）である、前記〔１〕～〔６〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔８〕R_{11}は、C_1－C_3アルキル基であり、かつR_{12}は水素原子であるか、或いはR_{11}とR_{12}は、それらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒になって５員環を形成している、前記〔１〕～〔７〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔９〕R_{11}とR_{12}は、それらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒になって５員環を形成しており、R_{11}及びR_{12}を有するアミノ酸残基はD体のアミノ酸に由来するものである、前記〔１〕～〔８〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔１０〕R_{21}及びR_{22}が水素原子であり、R_{23}が、水素原子又はハロゲン原子である、前記〔１〕～〔９〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔１１〕R_{14}及びR_{15}は、ともに水素原子である、前記〔１〕～〔１０〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔１２〕R_1、R_2、R_{21}、R_{22}、R_{31}、R_{32}及びR_{33}が水素原子であり、R_3及びR_{23}が、水素原子又はハロゲン原子であり、

R_4は、アミドで置換されていてもよいC_2－C_4アルキル基であり、

R_5は、グアニジノ若しくはアミドで置換されているC_2－C_4アルキル基（例えば、グアニジノで置換されているC_3アルキル基）であり、

R_6は、ヒドロキシフェニルで置換されていてもよいメチル基（例えば、ヒドロキシフェニルで置換されているメチル基）であり、

R_7は、水素原子又はメチル基（例えば、メチル基）であり、

R_8は、C_3－C_4アルキル基（例えば、イソプロピル基等のC_3アルキル基）であり、

R_9は、アミノ、アミド、グアニジノ、及びグアニジノで置換されているフェニルからなる群から選択される置換基を有していてもよいC_1－C_4アルキル基（例えば、イソブチル基等のC_4アルキル基）であり、

R_{10}は、アミノ、アミド、ヒドロキシフェニル若しくはグアニジノで置換されているC_1－C_3アルキル基（例えば、アミドで置換されているメチル基等のアミドで置換されているC_1－C_2アルキル基）であり、

R_{11}は、イミダゾリルで置換されていてもよいC_1－C_3アルキル基であり、かつR_{12}は水素原子であるか、或いは

R_{11}とR_{12}は、それらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒になって５員環を形成しており、ここで、当該５員環は飽和５員環であり、当該５員環を構成する、R_{11}及びR_{12}を有するアミノ酸残基はD体のアミノ酸に由来し、

R_{14}及びR_{15}は、ともに水素原子であり、

R_{16}は、カルボキシルで置換されているC_1－C_2アルキル基である、前記〔１〕

～〔１１〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔１３〕R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{31}、R_{32}及びR_{33}は、水素原子である、前記〔１〕～〔１２〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔１４〕R_1、R_2、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{31}、R_{32}及びR_{33}が水素原子であり、R_3が、水素原子又はハロゲン原子であり、

R_4は、アミドで置換されていてもよいC_2－C_3アルキル基（例えば、イソプロピル基等のC_3アルキル基）であり、

R_5は、グアニジノ若しくはアミドで置換されているC_2－C_3アルキル基（例えば、グアニジノで置換されているC_3アルキル基）であり、

R_6は、ヒドロキシフェニルで置換されていてもよいメチル基（例えば、ヒドロキシフェニルで置換されているメチル基）であり、

R_7は、水素原子又はメチル基（例えば、メチル基）であり、

R_8は、C_3－C_4アルキル基（例えば、イソプロピル基等のC_3アルキル基）であり、

R_9は、アミド、グアニジノ、及びグアニジノで置換されているフェニルからなる群から選択される置換基を有していてもよいC_1－C_4アルキル基（例えば、イソブチル基等のC_4アルキル基）であり、

R_{10}は、アミド、ヒドロキシフェニル若しくはグアニジノで置換されているC_1－C_3アルキル基（例えば、アミドで置換されているメチル基等のアミドで置換されているC_1－C_2アルキル基）であり、

R_{11}は、C_1－C_3アルキル基であり、かつR_{12}は水素原子であるか、或いは

R_{11}とR_{12}は、それらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒になって５員環を形成しており、ここで、当該５員環は飽和５員環であり、当該５員環を構成する、R_{11}及びR_{12}を有するアミノ酸残基はD体のアミノ酸に由来し、

R_{14}及びR_{15}は、ともに水素原子であり、

R_{16}は、カルボキシルで置換されているC_1－C_2アルキル基である、前記〔１〕～〔１３〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔１５〕Zは、単結合であるか、又は1～５個のアミノ酸からなるアミノ酸配

列を示し、AA’は任意の一つのアミノ酸からカルボキシ基を除いたアミノ酸残基を示す、前記〔１〕～〔１４〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔１６〕Zが単結合、Gly、又はGly－（AAX）ｍ－（AAXは同一又は相異なったｍ個のアミノ酸である（ｍは１～４の整数を示す））から選択される、前記〔１〕～〔１５〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔１７〕AA’は反応基を有していてもよいアミノ酸（好ましくは、反応基を有している場合はLys、又は反応基を有しない場合はGly）からカルボキシ基を除いたアミノ酸残基を示す、前記〔１〕～〔１６〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔１８〕Xが、単結合であって、かつYはOH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表す、前記〔１〕～〔１７〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔１９〕Rxが結合子であって、Ryは、AA’で示されるアミノ酸残基における水素原子又はAA’で示されるアミノ酸残基の側鎖における保護基を示す、前記〔１８〕に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔２０〕Xは、置換されていてもよい２価の炭化水素基であって、かつYは、水素原子、ヒドロキシ基、C_1－C_4アルキル基又はC_1－C_4アルコキシ基である、前記〔１〕～〔１７〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔２１〕Xが、置換されていてもよい２価の炭化水素基であって、かつYが、式(A)で表されるPeptide Aである（YとしてのPeptide Aは、式（I）中に存在するものと同一であっても異なっていてもよい。）、前記〔１〕～〔１７〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔２２〕Ryが結合子であって、Rxは、OH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表す、前記〔２０〕又は〔２１〕記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔２３〕置換されていてもよい２価の炭化水素基が、

（i）置換または非置換のC_1－C_{12}炭化水素鎖

（ii）ポリエーテル鎖

（iii）ポリオール鎖

（iv）ポリアリール又はポリヘテロアリール鎖

（v）ポリリン酸エステル鎖

（vi）ポリチオエーテル鎖

（vii）ポリスルフィニル又はポリスルホニル鎖

（viii）アミノエーテル鎖

（ix）カルボニルアルキレン鎖又はカルボニルアルケニレン鎖、

（x）カルボニルフェニレン鎖又はカルボニルアルキレンフェニレン鎖

又はそれらの組み合わせからなる、前記〔１〕～〔１７〕及び〔２０〕～〔２２〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔２４〕置換されていてもよい２価の炭化水素基が、

（i）置換または非置換のC1－C12炭化水素鎖

（ii）ポリエーテル鎖

（iii）ポリオール鎖

（iv）ポリアリール又はポリヘテロアリール鎖

（v）ポリリン酸エステル鎖

（vi）ポリチオエーテル鎖

（vii）ポリスルフィニル又はポリスルホニル鎖

（viii）アミノエーテル鎖

又はそれらの組み合わせからなる、前記〔１〕～〔１７〕及び〔２０〕～〔２２〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔２５〕（i）置換または非置換のC_1－C_{12}炭化水素鎖が、置換または非置換のアルキレン、アルケニレン又はアルキニレンを含むC_1－C_{12}炭化水素鎖である、前記〔２３〕又は〔２４〕に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔２６〕(ii)ポリエーテル鎖が、50～90000程度の平均分子量のポリエチレン

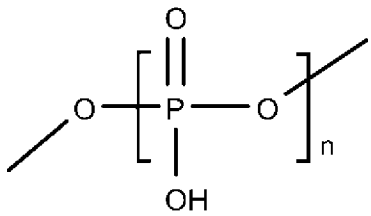
グリコール鎖である、前記〔２３〕～〔２５〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔２７〕（iii）ポリオール鎖が、グルコース、マンノース、マルトース、グルクロン酸、ガラクツロン酸、ジグルクロン酸およびマルツロン酸等の糖類から構成されるものである、前記〔２３〕～〔２６〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔２８〕（iv）ポリアリール又はポリヘテロアリール鎖が、同一又は相異なった2以上の任意の芳香族炭化水素化合物又は芳香族複素環化合物から構成されるものである、前記〔２３〕～〔２７〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔２９〕（v）ポリリン酸エステル鎖が下記式

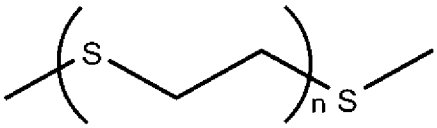
[化3]



（式中の-OHは、ナトリウム等のアルカリ金属との塩の形態であってもよく、nは、1～2000の整数である。）で表される、前記〔２３〕～〔２８〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔３０〕（vi）ポリチオエーテル鎖が下記式

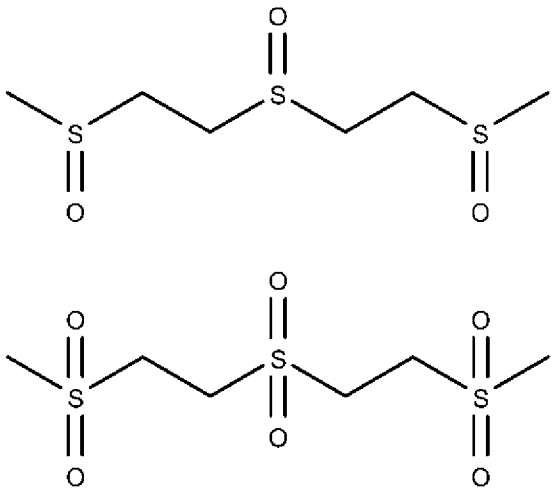
[化4]



（式中、nは、1～2000の整数である。）で表される、前記〔２３〕～〔２９〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔３１〕（vii）ポリスルフィニル又はポリスルホニル鎖が下記式

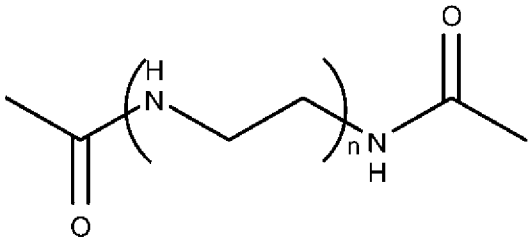
[化5]



で表される繰り返し構造を有するものである、前記〔２３〕～〔３０〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔３２〕（viii）アミノエーテル鎖が下記式

[化6]



（式中、nは、1～2000の整数である。）で表される、前記〔２３〕～〔３１〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔３３〕（ix）カルボニルアルキレン鎖又はカルボニルアルケニレン鎖が、カルボニルC_1－C_{20}アルキレン鎖又はカルボニルC_2－C_{20}アルケニレン鎖である、前記〔２３〕～〔３２〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔３４〕（x）カルボニルフェニレン鎖又はカルボニルアルキレンフェニレン鎖が、カルボニルフェニレン鎖又はカルボニルC_1－C_{10}アルキレンフェニレン鎖

である、前記〔２３〕～〔３３〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔３５〕置換されていてもよい２価の炭化水素基が、

（i）置換または非置換のC_1－C_{12}炭化水素鎖

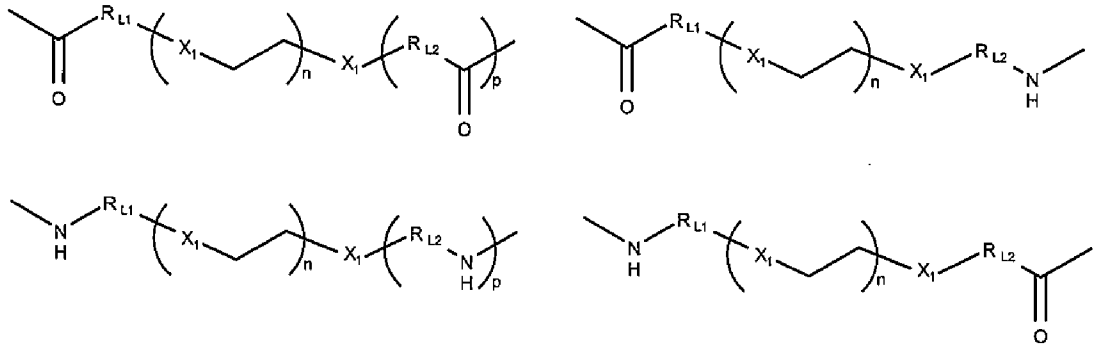
（ii）ポリエーテル鎖

（iii）ポリオール鎖

又はそれらの組み合わせからなる前記〔２３〕～〔２７〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔３６〕置換されていてもよい２価の炭化水素基が

[化7]



（式中、R_{L1}及びR_{L2}は、それぞれ独立に、単結合であるか、又はアルキレン基中の$-CH_2-$が-O-、-NH-、エステル結合及び／又はアミド結合となるよう置換されていてもよいC_1－C_{11}アルキレン基であり、

X_1は、それぞれ独立に、酸素原子、硫黄原子（当該硫黄原子は酸化されていてもよい）及びNHからなる群から選択され、

nは、1～2000の整数であり、

pは、0又は1である。）

から選択される、前記〔２３〕～〔２７〕及び〔３５〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔３７〕R_1、R_2、R_{21}、R_{22}、R_{31}、R_{32}及びR_{33}が水素原子であり、R_3 及びR_{23}が、水素原子又はハロゲン原子（例えばR_1、R_2、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{31}、R_{32}及びR_{33}が水素原子であり、R_3が、水素原子又はハロゲン原子）であり、

R_4は、アミドで置換されていてもよいC_2－C_4アルキル基（例えば、アミドで置換されていてもよいC_2－C_3アルキル基、具体例としては、イソプロピル基等のC_3アルキル基）であり、

R_5は、グアニジノ若しくはアミドで置換されているC_2－C_4アルキル基、（例えば、グアニジノ若しくはアミドで置換されているC_2－C_3アルキル基、具体例としては、グアニジノで置換されているC_3アルキル基）であり、

R_6は、ヒドロキシフェニルで置換されていてもよいメチル基（例えば、ヒドロキシフェニルで置換されているメチル基）であり、

R_7は、水素原子又はメチル基（例えば、メチル基）であり、

R_8は、C_3－C_4アルキル基（例えば、イソプロピル基等のC_3アルキル基）であり、

R_9は、アミノ、アミド、グアニジノ、及びグアニジノで置換されているフェニルからなる群から選択される置換基を有していてもよいC_1－C_4アルキル基（例えば、アミド、グアニジノ、及びグアニジノで置換されているフェニルからなる群から選択される置換基を有していてもよいC_1－C_4アルキル基、具体例としては、イソブチル基等のC_4アルキル基）であり、

R_{10}は、アミノ、アミド、ヒドロキシフェニル若しくはグアニジノで置換されているC_1－C_3アルキル基（例えば、アミド、ヒドロキシフェニル若しくはグアニジノで置換されているC_1－C_3アルキル基、具体例としては、アミドで置換されているメチル基等のアミドで置換されているC_1－C_2アルキル基）であり、

R_{11}は、イミダゾリルで置換されていてもよいC_1－C_3アルキル基（例えばC_1－C_3アルキル基）であり、かつR_{12}は水素原子であるか、或いは

R_{11}とR_{12}は、それらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒になって５員環を形成しており、ここで、当該５員環は飽和５員環であり、当該５員環を構成する、R_{11}及びR_{12}を有するアミノ酸残基はD体のアミノ酸に由来し、

R_{14}及びR_{15}は、ともに水素原子であり、

R_{16}は、カルボキシルで置換されているC_1－C_2アルキル基であり、

Zは単結合であるか、又は1～５個（より好ましくは、１～３個程度）のア

ミノ酸からなるアミノ酸配列（好ましくは、単結合、GlyやGly－（AAX）ｍ－（AAXは同一又は相異なったｍ個のアミノ酸である（ｍは１～４の整数を示す））））を示し、

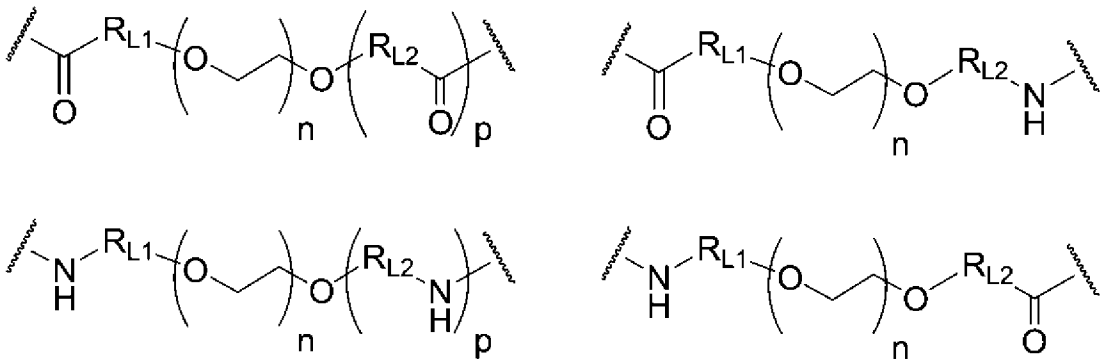
AA’は、反応基を有していてもよいアミノ酸（好ましくは、反応基を有している場合はLys、又は反応基を有しない場合はGly）からカルボキシ基を除いたアミノ酸残基を示し、

RxとRyのいずれか一方がXと結合する結合子であり、結合子である場合、単結合を意味し、

Rxが結合子である場合には、Ryは、AA’で示されるアミノ酸残基における水素原子又はAA’で示されるアミノ酸残基の側鎖における保護基を示し、Xは、単結合であって、かつYはOH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表すか、

Ryが結合子である場合には、Rxは、OH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表し、Xは、下記式で表される２価の炭化水素基

[化8]



（各式中、R_{L1}及びR_{L2}は、それぞれ独立に、単結合であるか、又はアルキレン基中の$-CH_2-$が-O-、-NH-、エステル結合及び／又はアミド結合となるよう置換されていてもよいC_1－C_{11}アルキレン基であり、

nは、1～2000の整数であり、

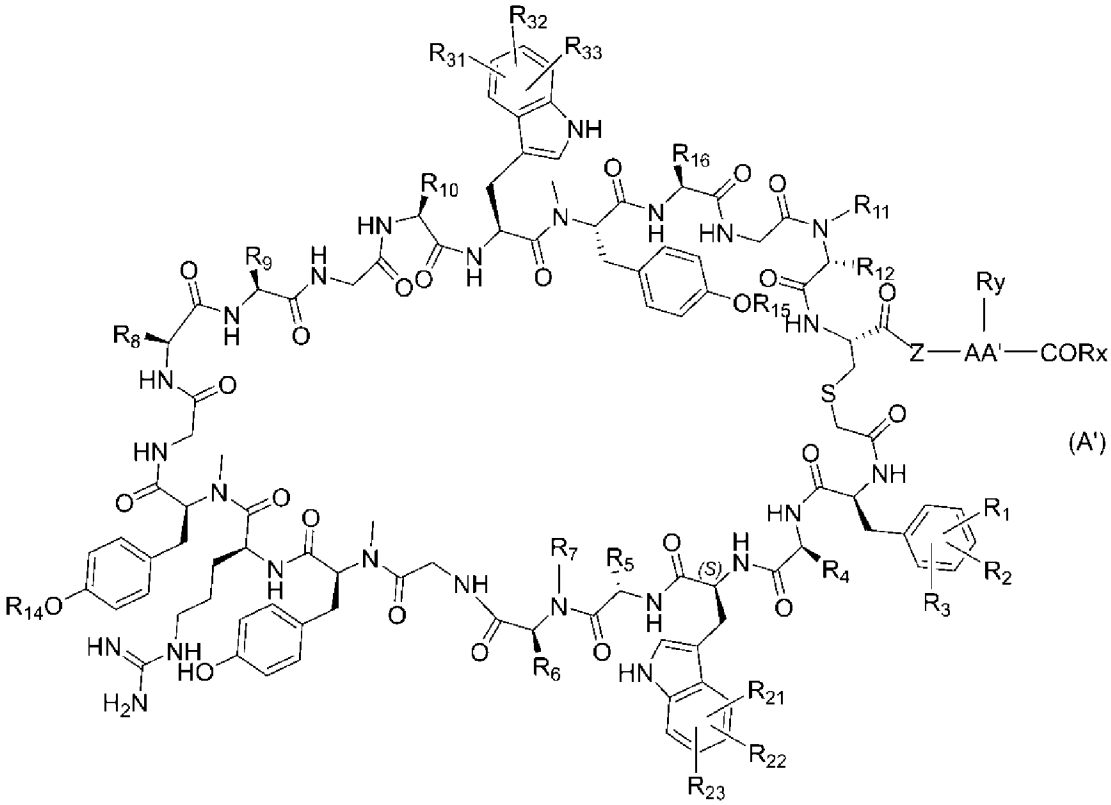
pは、0又は1である。）

から選択され、かつYは、水素原子、ヒドロキシ基、C_1－C_4アルキル基、C_1－C_4アルコキシ基又は式(A)で表されるPeptide Aである（YがPeptide Aである場

合、YとしてのPeptide Aは、式（I）中に存在するものと同一であっても異なっていてもよい。）、前記〔１〕～〔２６〕、〔３５〕及び〔３６〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔３８〕式（A）で表されるPeptide Aが、下記式（A’）：

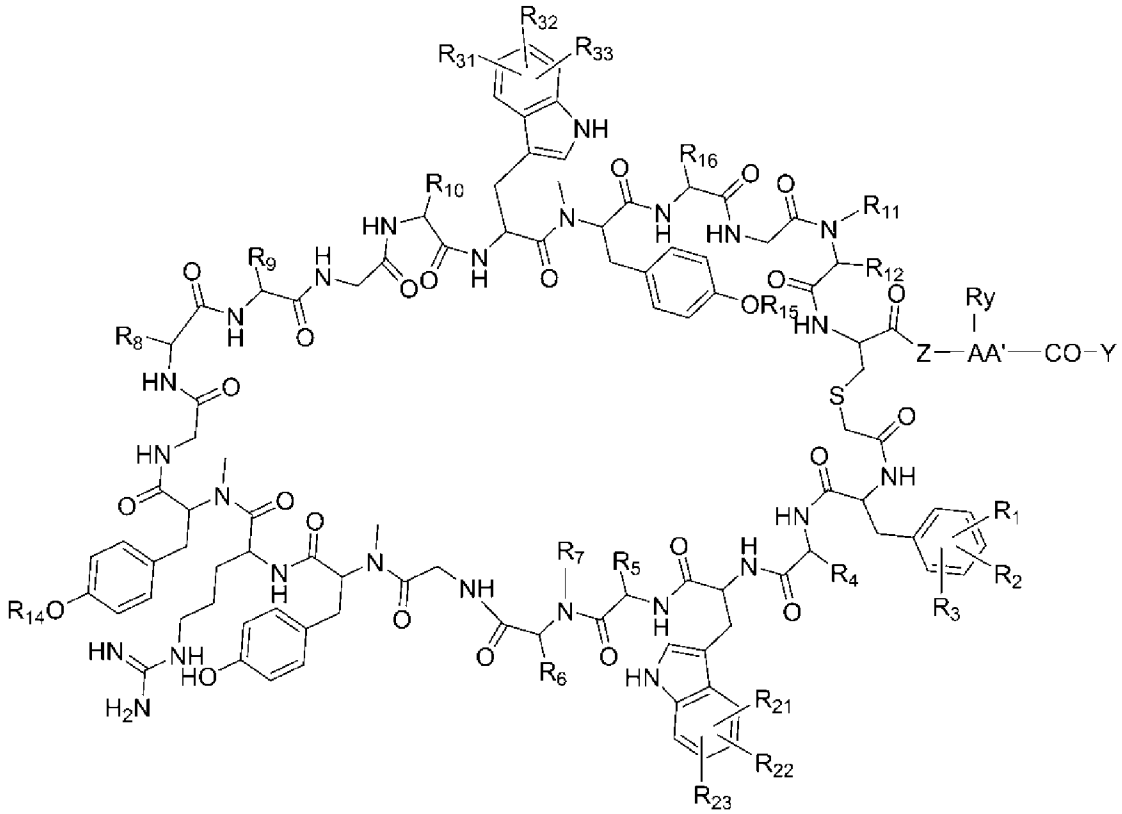
[化9]



で表される、前記〔１〕～〔３７〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

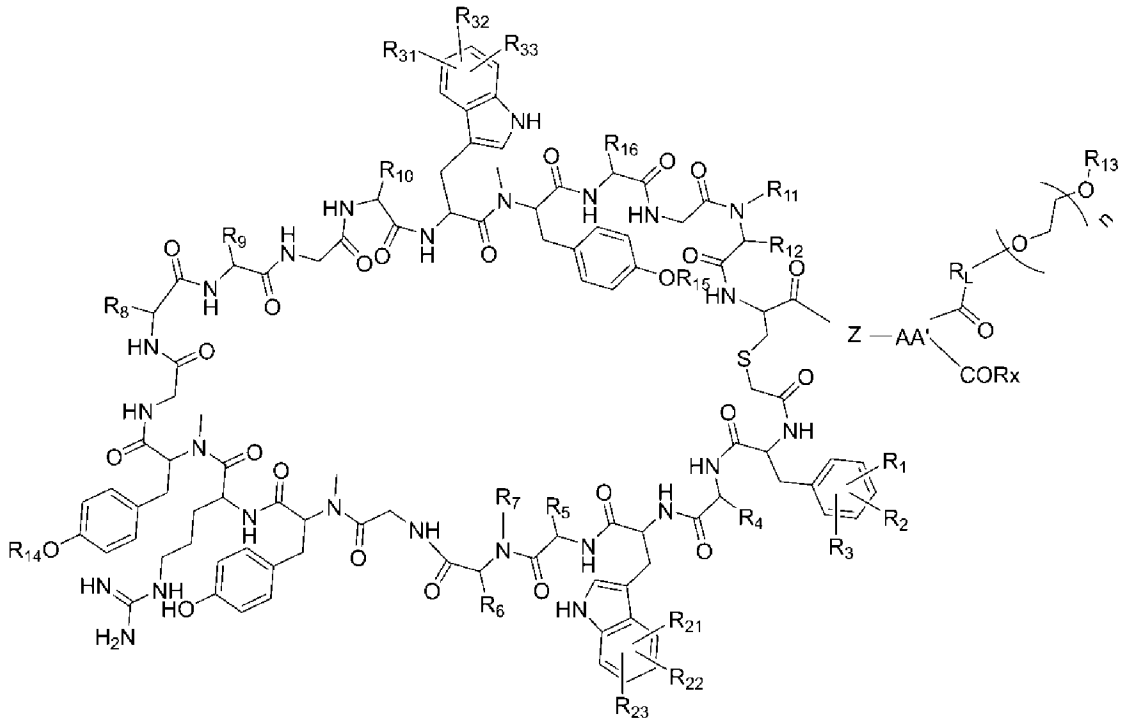
〔３９〕下記記載の構造式で表される、前記〔１〕～〔１９〕、〔３７〕及び〔３８〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[化10]



〔４０〕下記記載の構造式で表される、前記〔１〕～〔１７〕、〔２０〕、〔２２〕～〔２６〕及び〔３５〕～〔３８〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[化11]



（式中、

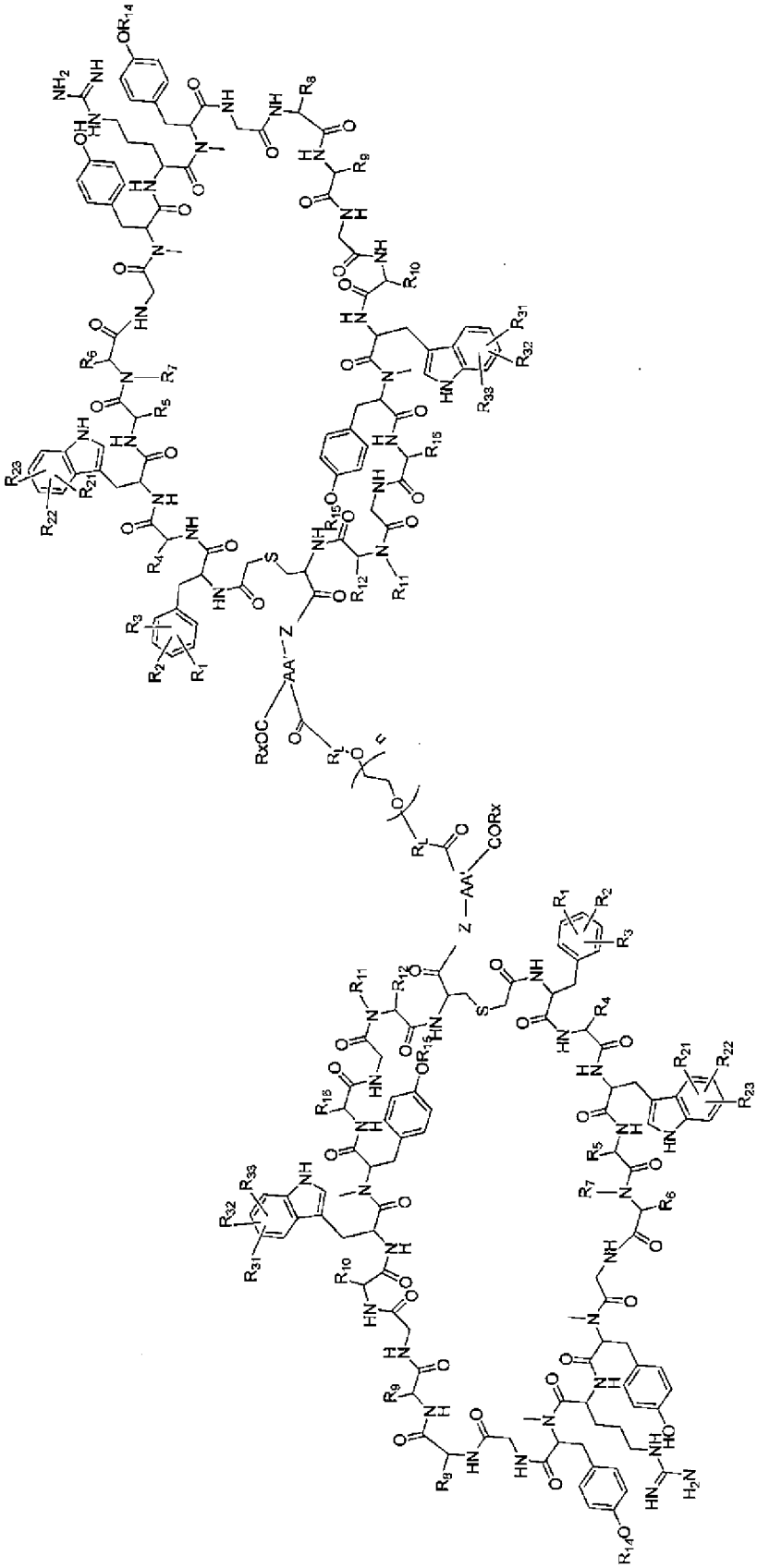
R_Lは、単結合であるか、又はアルキレン基中の$-CH_2-$が-O-、-NH-、エステル結合及び／又はアミド結合となるよう置換されていてもよいC_1-C_8アルキレン基であり、

R_{13}は、C_1-C_4アルキル基であり、

nは、1～2000の整数である。）

〔４１〕下記記載の構造式で表される、前記〔１〕～〔１７〕及び〔２１〕～〔２６〕及び〔３５〕～〔３８〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[化12]



（式中、R_Lは、同一又は相異なっていてもよく、単結合であるか、又はアルキレン基中の$-CH_2-$が-O-、-NH-、エステル結合及び／又はアミド結合となるよう置換されていてもよいC_1-C_8アルキレン基であり、

nは、1～2000の整数であり、

式中のR_1～R_{12}、R_{14}～R_{16}、R_{21}～R_{23}、R_{31}～R_{33}、Z、AA’、Rxは、それぞれ、同一又は相異なっていてもよい。）

〔４２〕式（II）：

[化13]

$$\underbrace{AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-AA_8-AA_9-AA_{10}-AA_{11}-AA_{12}-AA_{13}-AA_{14}-AA_{15}-AA_{16}-AA_{17}-AA_{18}-AA_{19}-AA_{20}}_{C(O)CH_2S} \quad (II)$$

（式中、

AA_1は、ベンゼン環の水素原子が同一又は相異なった1～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいPheであり、

AA_2は、Ala、Val、Leu、Ile、Asn又はGlnであり、

AA_3は、ベンゼン環の水素原子が同一又は相異なった1～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいTrpであり、

AA_4は、Lys、Arg、Asn又はGlnであり、

AA_5は、Ala又はアミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_6は、Glyであり、

AA_7は、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_8は、Argであり、

AA_9は、ベンゼン環に結合した水酸基の水素原子がC_1-C_4アルキル基で置換されていてもよい、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_{10}は、Glyであり、

AA_{11}は、Gly、Ala、Val、Leu又はIleであり、

AA_{12}は、Ala、Val、Leu、Ile、Asn、Gln、Arg、Lys又はベンゼン環の水素原子がグアニジノで置換されていてもよいPheであり、

AA_{13}は、Glyであり、

AA_{14}は、Asn、Gln、Tyr、Arg又はLysであり

AA_{15}は、ベンゼン環の水素原子が同一又は相異なった1～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいTrpであり、

AA_{16}は、ベンゼン環に結合した水酸基の水素原子がC_1－C_4アルキル基で置換されていてもよい、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_{17}は、Asp又はGluであり、

AA_{18}は、Glyであり、

AA_{19}は、Pro又はアミノ基の水素原子がメチル若しくはイミダゾリルエチルで置換されているGlyであり、

AA_{20}は、Cysであり、

$-C(O)CH_2S-$は、AA_1のN末端が、$-C(O)CH_2-$を介してAA_{20}の側鎖におけるスルファニル基に由来する硫黄原子と結合していることを表す。）

で表されるアミノ酸配列からなるペプチドのAA_{20}のカルボキシ基と、アミノ基を含む化合物の前記アミノ基とがアミド結合した構造を有する化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔４３〕AA_1が、Phe又はベンゼン環の水素原子が１個のハロゲン原子で置換されているPhe（より好ましくは、Phe）である、前記〔４２〕に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔４４〕AA_2が、Val、Gln又はAsn、好ましくは Val又はGln（より好ましくはVal）である、前記〔４２〕又は〔４３〕に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔４５〕AA_3が、Trp又はベンゼン環の水素原子が1個のハロゲン原子で置換されているTrp（より好ましくは、Trp）である、前記〔４２〕～〔４４〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔４６〕AA_4が、Arg又はGln（より好ましくはArg）である、前記〔４２〕～〔４５〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔４７〕AA_9が、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrである、前

記〔４２〕～〔４６〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔４８〕AA_{11}が、Val又はIle（より好ましくはVal）である、前記〔４２〕～〔４７〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔４９〕AA_{12}が、Val、Leu、Ile、Asn、Gln、Arg、Lys又はベンゼン環の水素原子がグアニジノで置換されていてもよいPhe（好ましくは、Val、Leu、Ile、Asn、Gln、Arg又はベンゼン環の水素原子がグアニジノで置換されていてもよいPhe、或いは、好ましくは、Leu、Gln、Arg、Lys又はベンゼン環の水素原子がグアニジノで置換されているPhe、より好ましくは、Leu、Gln、Arg又はベンゼン環の水素原子がグアニジノで置換されているPhe、例えばLeu）である、前記〔４２〕～〔４８〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔５０〕AA_{14}が、Asn、Tyr、Arg又はLys、好ましくはAsn、Tyr又はArg（より好ましくはAsn）である、前記〔４２〕～〔４９〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔５１〕AA_{15}がTrpである、前記〔４２〕～〔５０〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔５２〕AA_{16}が、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrである、前記〔４２〕～〔５１〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔５３〕AA_{17}が、Aspである、前記〔４２〕～〔５２〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔５４〕AA_{19}が、Pro又はアミノ基の水素原子がメチルで置換されているGly（より好ましくは、D体のPro（以下、D-Proと記載することがある）又はアミノ基の水素原子がメチルで置換されているGly）である、前記〔４２〕～〔５３〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔５５〕AA_{19}が、D体のProである、前記〔４２〕～〔５４〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔５６〕AA_1が、Phe又はベンゼン環の水素原子が１個のハロゲン原子で置換されているPhe（例えば、Phe）であり、

AA_2が、Val、Gln又はAsn、好ましくは Val又はGln（例えば、Val）であり、

AA_3が、Trp又はベンゼン環の水素原子が1個のハロゲン原子で置換されているTrp（より好ましくは、Trp）であり、

AA_4が、Arg又はGln（例えば、Arg）であり、

AA_5は、Ala又はアミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyr（例えば、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyr）であり、

AA_6は、Glyであり、

AA_7は、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_8は、Argであり、

AA_9が、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_{10}は、Glyであり、

AA_{11}が、Val又はIle（例えば、Val）であり、

AA_{12}が、Leu、Gln、Arg、Lys又はベンゼン環の水素原子がグアニジノで置換されているPhe（、例えばLeu）であり、

AA_{13}は、Glyであり、

AA_{14}が、Asn、Tyr又はArg、Lys（例えば、Asn）であり、

AA_{15}が、Trpであり、

AA_{16}が、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_{17}が、Aspであり、

AA_{18}は、Glyであり、

AA_{19}が、Pro（より好ましくはD-Pro）又はアミノ基の水素原子がメチル若しくはイミダゾリルエチルで置換されているGly（例えば、D-Pro）であり、

AA_{20}は、Cysである、前記〔４２〕～〔５５〕のいずれか一項に記載の記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔５７〕AA_1が、Phe又はベンゼン環の水素原子が１個のハロゲン原子で置換されているPhe（例えば、Phe）であり、

AA_2が、Val又はGln（例えば、Val）であり、

AA_3が、Trpであり、

AA_4が、Arg又はGln（例えば、Arg）であり、

AA_5は、Ala又はアミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyr（例えば、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyr）であり、

AA_6は、Glyであり、

AA_7は、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_8は、Argであり、

AA_9が、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_{10}は、Glyであり、

AA_{11}が、Val又はIle（例えば、Val）であり、

AA_{12}が、Leu、Gln、Arg又はベンゼン環の水素原子がグアニジノで置換されているPhe（、例えばLeu）であり、

AA_{13}は、Glyであり、

AA_{14}が、Asn、Tyr又はArg（例えば、Asn）であり、

AA_{15}が、Trpであり、

AA_{16}が、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_{17}が、Aspであり、

AA_{18}は、Glyであり、

AA_{19}が、Pro（より好ましくはD-Pro）又はアミノ基の水素原子がメチルで置換されているGly（例えば、D-Pro）であり、

AA_{20}は、Cysである、前記〔４２〕～〔５６〕のいずれか一項に記載の記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

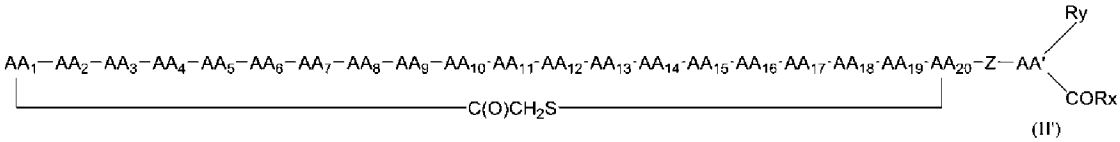
〔５８〕下記式（IIa）：

[化14]

PeptideB－X－Y　(IIa)

［式中、Peptide Bは、下記式（II’）：

[化15]



（式中、AA_1～AA_{20}は、前記〔４２〕～〔５７〕のいずれかに記載のとおりであり、

Zは単結合であるか、又は1～9個のアミノ酸からなるアミノ酸配列を示し、

AA’は、任意の一つのアミノ酸からカルボキシ基を除いたアミノ酸残基を示し、

RxとRyのいずれか一方がXと結合する結合子であり、結合子である場合、単結合を意味し、

Ryが結合子である場合、Rxは、OH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表し、

Rxが結合子である場合、Ryは、AA’で示されるアミノ酸残基における水素原子又はAA’で示されるアミノ酸残基の側鎖における保護基を示す。）

で表され、

Xは、単結合であって、かつYはOH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表すか、又は

Xは、置換されていてもよい２価の炭化水素基であって、かつYは、水素原子、ヒドロキシ基、C_1－C_4アルキル基、C_1－C_4アルコキシ基又は式(II’)で表されるPeptide Bである（YがPeptide Bである場合、YとしてのPeptide Bは、式（IIa）中に存在するものと同一であっても異なっていてもよい。）］

で表される、前記〔４２〕～〔５７〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔５９〕Zは、単結合であるか、又は1～５個のアミノ酸からなるアミノ酸配列を示し、AA’は任意の一つのアミノ酸からカルボキシ基を除いたアミノ酸残基を示す、前記〔５８〕に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔６０〕Zが単結合、Gly、又はGly－（AAX）ｍ－（AAXは同一又は相異なった

ｍ個のアミノ酸である（ｍは１～４の整数を示す））から選択される、前記〔５８〕又は〔５９〕に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔６１〕AA’は反応基を有していてもよいアミノ酸（好ましくは、反応基を有している場合はLys、又は反応基を有しない場合はGly）からカルボキシ基を除いたアミノ酸残基を示す、前記〔５８〕～〔６０〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔６２〕Xが、単結合であって、かつYはOH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表す、前記〔５８〕～〔６１〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔６３〕Rxが結合子であって、Ryは、AA’で示されるアミノ酸残基における水素原子又はAA’で示されるアミノ酸残基の側鎖における保護基を示す、前記〔６２〕に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔６４〕Xは、置換されていてもよい２価の炭化水素基であって、かつYは、水素原子、ヒドロキシ基、C_1－C_4アルキル基又はC_1－C_4アルコキシ基である、前記〔５８〕～〔６１〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔６５〕Xが、置換されていてもよい２価の炭化水素基であって、かつYが、式(II’)で表されるPeptide Bである（YとしてのPeptide Bは、式（IIa）中に存在するものと同一であっても異なっていてもよい。）、前記〔５８〕～〔６１〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔６６〕Ryが結合子であって、Rxは、OH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表す、前記〔６４〕又は〔６５〕に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔６７〕置換されていてもよい２価の炭化水素基が、

（i）置換または非置換のC_1－C_{12}炭化水素鎖

（ii）ポリエーテル鎖

（iii）ポリオール鎖

（iv）ポリアリール又はポリヘテロアリール鎖

（v）ポリリン酸エステル鎖

（vi）ポリチオエーテル鎖

（vii）ポリスルフィニル又はポリスルホニル鎖

（viii）アミノエーテル鎖

（ix）カルボニルアルキレン鎖又はカルボニルアルケニレン鎖、

（x）カルボニルフェニレン鎖又はカルボニルアルキレンフェニレン鎖

又はそれらの組み合わせからなる前記〔５８〕～〔６１〕及び〔６４〕～〔６６〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔６８〕置換されていてもよい２価の炭化水素基が、

（i）置換または非置換のC_1－C_{12}炭化水素鎖

（ii）ポリエーテル鎖

（iii）ポリオール鎖

（iv）ポリアリール又はポリヘテロアリール鎖

（v）ポリリン酸エステル鎖

（vi）ポリチオエーテル鎖

（vii）ポリスルフィニル又はポリスルホニル鎖

（viii）アミノエーテル鎖

又はそれらの組み合わせからなる前記〔５８〕～〔６１〕及び〔６４〕～〔６６〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔６９〕（i）置換または非置換のC_1－C_{12}炭化水素鎖が、置換または非置換のアルキレン、アルケニレン又はアルキニレンを含むC_1－C_{12}炭化水素鎖である、前記〔６７〕又は〔６８〕に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔７０〕(ii)ポリエーテル鎖が、50～90000程度の平均分子量のポリエチレングリコール鎖である、前記〔６７〕～〔６９〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

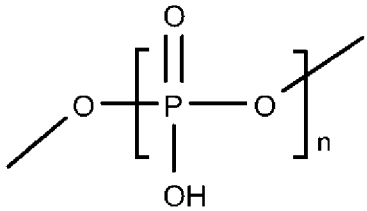
〔７１〕（iii）ポリオール鎖が、グルコース、マンノース、マルトース、グルクロン酸、ガラクツロン酸、ジグルクロン酸およびマルツロン酸等の糖類から構成されるものである、前記〔６７〕～〔７０〕のいずれか一項に記載

の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔７２〕（ｉｖ）ポリアリール又はポリヘテロアリール鎖が、同一又は相異なった2以上の任意の芳香族炭化水素化合物又は芳香族複素環化合物から構成されるものである、前記〔６７〕～〔７１〕に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔７３〕（ｖ）ポリリン酸エステル鎖が下記式

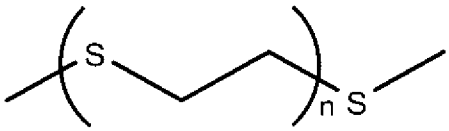
[化16]



（式中の-OHは、ナトリウム等のアルカリ金属との塩の形態であってもよく、nは、1～2000の整数である。）で表される、前記〔６７〕～〔７２〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔７４〕（ｖｉ）ポリチオエーテル鎖が下記式

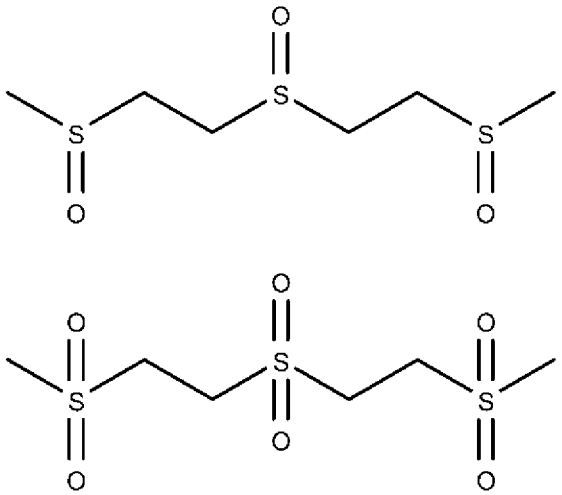
[化17]



（式中、nは、1～2000の整数である。）で表される、前記〔６７〕～〔７３〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔７５〕（ｖｉｉ）ポリスルフィニル又はポリスルホニル鎖が下記式

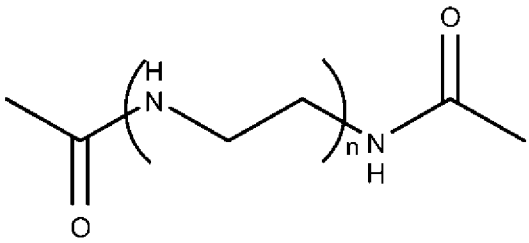
[化18]



で表される繰り返し構造を有するものである、前記〔６７〕～〔７４〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔７６〕（viii）アミノエーテル鎖が下記式

[化19]



（式中、nは、1～2000の整数である。）で表される、前記〔６７〕～〔７５〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔７７〕（ix）カルボニルアルキレン鎖又はカルボニルアルケニレン鎖が、カルボニルC_1－C_{20}アルキレン鎖又はカルボニルC_2－C_{20}アルケニレン鎖である、前記〔６７〕～〔７６〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔７８〕（x）カルボニルフェニレン鎖又はカルボニルアルキレンフェニレン鎖が、カルボニルフェニレン鎖又はカルボニルC_1－C_{10}アルキレンフェニレン鎖である、前記〔６７〕～〔７７〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医

薬的に許容される塩。

〔７９〕置換されていてもよい２価の炭化水素基が、

（i）置換または非置換のC_1－C_{12}炭化水素鎖

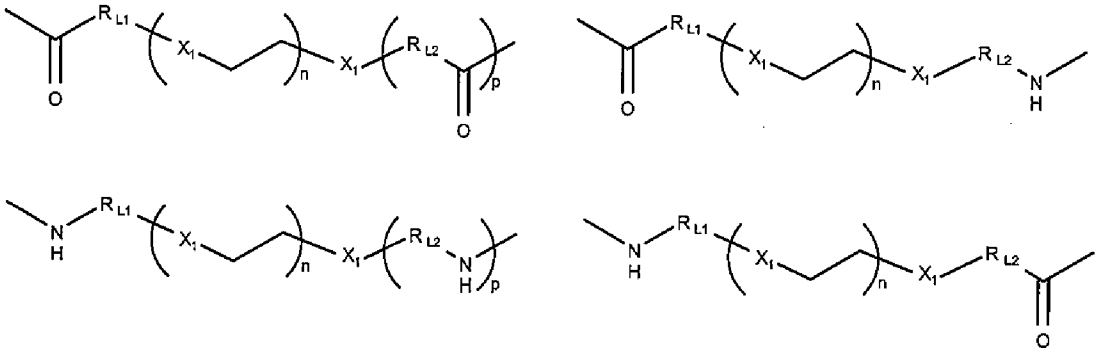
（ii）ポリエーテル鎖

（iii）ポリオール鎖

又はそれらの組み合わせからなる前記〔６７〕～〔７１〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔８０〕置換されていてもよい２価の炭化水素基が

[化20]



（式中、R_{L1}及びR_{L2}は、それぞれ独立に、単結合であるか、又はアルキレン基中の-CH_2-が-O-、-NH-、エステル結合及び／又はアミド結合となるよう置換されていてもよいC_1－C_{11}アルキレン基であり、

X_1は、それぞれ独立に、酸素原子、硫黄原子（当該硫黄原子は酸化されていてもよい）及びNHからなる群から選択され、

nは、1～2000の整数であり、

pは、0又は1である。）

から選択される、前記〔６７〕～〔７１〕及び〔７９〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔８１〕AA_1は、Phe又はベンゼン環の水素原子が１個のハロゲン原子で置換されているPhe（例えば、Phe（非置換））であり、

AA_2は、Val、Gln又はAsn、好ましくは Val又はGln（例えば、Val）であり、

AA_3は、Trp又はベンゼン環の水素原子が1個のハロゲン原子で置換されてい

るTrp（より好ましくは、Trp）であり、

AA_4は、Arg又はGln（例えば、Arg）であり、

AA_5は、Ala又はアミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyr（例えば、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyr）であり、

AA_6は、Glyであり、

AA_7は、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_8は、Argであり、

AA_9は、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_{10}は、Glyであり、

AA_{11}は、Val又はIle（例えば、Val）であり、

AA_{12}は、Leu、Gln、Arg又はベンゼン環の水素原子がグアニジノで置換されているPhe（、例えばLeu）であり、

AA_{13}は、Glyであり、

AA_{14}は、Asn、Tyr又はArg（例えば、Asn）であり、

AA_{15}は、Trpであり、

AA_{16}は、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_{17}は、Aspであり、

AA_{18}は、Glyであり、

AA_{19}は、Pro又はアミノ基の水素原子がメチルで置換されているGly（好ましくは、D-Pro又はアミノ基の水素原子がメチルで置換されているGly）、例えば、D-Proであり、

AA_{20}は、Cysであり、

$-C(O)CH_2S-$は、AA_1のN末端が、$-C(O)CH_2-$を介してAA_{20}の側鎖におけるスルファニル基に由来する硫黄原子と結合していることを表し、

Zは単結合であるか、又は1～５個（好ましくは1～3個）のアミノ酸からなるアミノ酸配列（好ましくは、単結合、Gly又はGly－（AAX）ｍ－（AAXは同一又は相異なったｍ個のアミノ酸である（ｍは１～４の整数を示す））を示し、

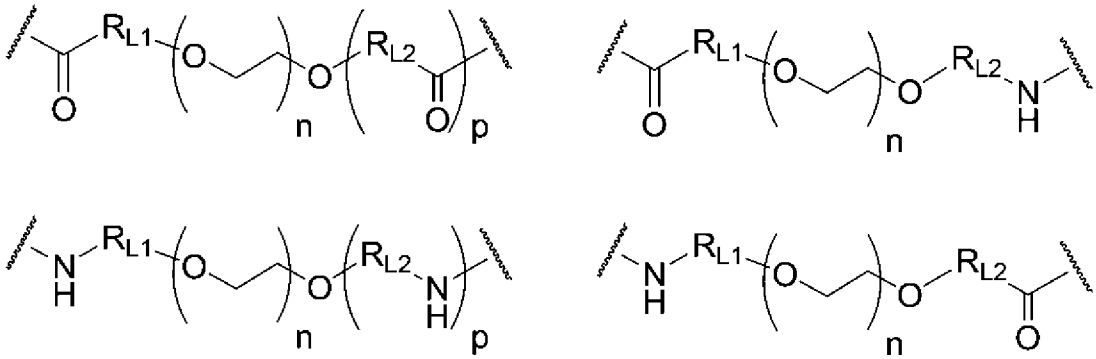
AA’は、反応基を有していてもよいアミノ酸（好ましくは、反応基を有している場合はLys、又は反応基を有しない場合はGly）からカルボキシ基を除いたアミノ酸残基を示し、

RxとRyのいずれか一方がXと結合する結合子であり、結合子である場合、単結合を意味し、

Rxが結合子である場合には、Ryは、AA’で示されるアミノ酸残基における水素原子又はAA’で示されるアミノ酸残基の側鎖における保護基を示し、Xは、単結合であって、かつYはOH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表すか、

Ryが結合子である場合には、Rxは、OH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表し、Xは、下記式で表される２価の炭化水素基

[化21]



（各式中、R_{L1}及びR_{L2}は、それぞれ独立に、単結合であるか、又はアルキレン基中の$-CH_2-$が-O-、-NH-、エステル結合及び／又はアミド結合となるよう置換されていてもよいC_1-C_{11}アルキレン基であり、

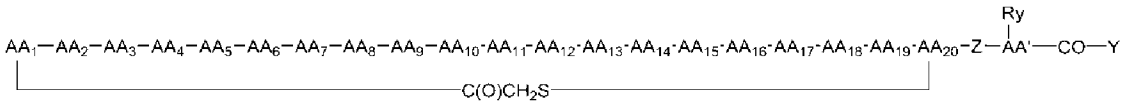
nは、1～2000の整数であり、

pは、0又は1である。）

から選択され、かつYは、水素原子、ヒドロキシ基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ基又は式(II’)で表されるPeptide Bである（YがPeptide Bである場合、YとしてのPeptide Bは、式（IIa）中に存在するものと同一であっても異なっていてもよい。）、前記〔５８〕～〔７０〕、〔７９〕及び〔８０〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔８２〕下記式で表される、前記〔４２〕～〔６３〕及び〔８１〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

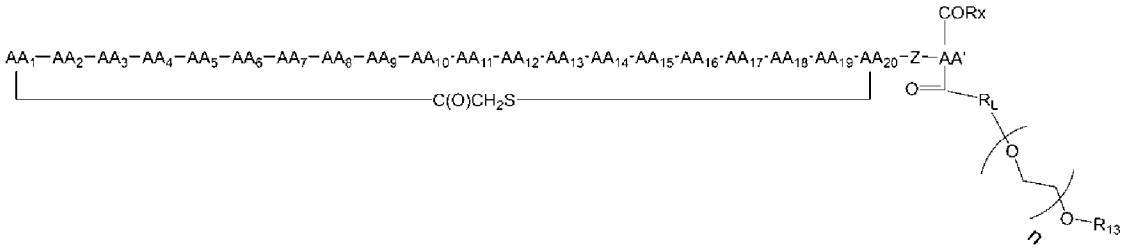
[化22]



（式中、AA_1～AA_{20}は、前記〔４２〕～〔５７〕及び〔８１〕のいずれかに記載のとおりであり、Z、AA’、Ry及びYは、前記〔５８〕～〔６３〕及び〔８１〕のいずれかに記載のとおりである。）

〔８３〕下記式で表される、前記〔４２〕～〔６１〕、〔６４〕、〔６６〕～〔７０〕及び〔７９〕～〔８１〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[化23]



（式中、AA_1～AA_{20}は、前記〔４２〕～〔５７〕及び〔８１〕のいずれかに記載のとおりであり、Z、AA’及びRxは、前記〔５８〕～〔６１〕及び〔８１〕のいずれかに記載のとおりであり、

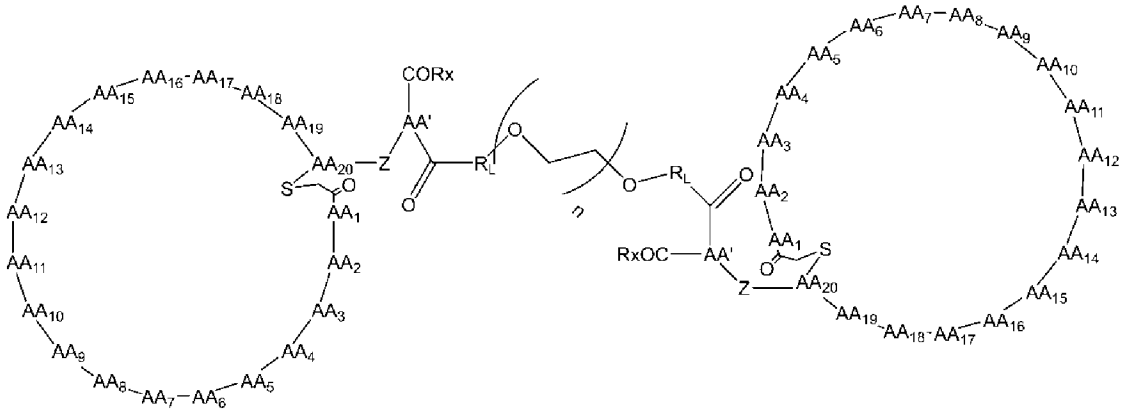
R_Lは、単結合であるか、又はアルキレン基中の$-CH_2-$が-O-、-NH-、エステル結合及び／又はアミド結合となるよう置換されていてもよいC_1－C_8アルキレン基であり、

R_{13}は、C_1－C_4アルキル基であり、

nは、1～2000の整数である。）

〔８４〕下記記載の構造式で表される、前記〔４２〕～〔６１〕、〔６５〕～〔７０〕及び〔７９〕～〔８１〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[化24]



（式中、AA_1～AA_{20}は、前記〔４２〕～〔５７〕及び〔８１〕のいずれかに記載のとおりであり、Z、AA’及びRxは、前記〔５８〕～〔６１〕及び〔８１〕のいずれかに記載のとおりであり、AA_1～AA_{20}、Z、AA’及びRxは、それぞれ、同一又は相異なっていてもよく、

R_Lは、同一又は相異なっていてもよく、単結合であるか、又はアルキレン基中の$-CH_2-$が-O-、-NH-、エステル結合及び／又はアミド結合となるよう置換されていてもよいC_1－C_8アルキレン基であり、

nは、1～2000の整数である。）

〔８５〕下記式

[化25]

AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-AA_8-AA_9-AA_{10}-AA_{11}-AA_{12}-AA_{13}-AA_{14}-AA_{15}-AA_{16}-AA_{17}-AA_{18}-AA_{19}-AA_{20}-AA_z

（式中、AA_1～AA_{20}は、前記〔４２〕～〔５７〕のいずれかに記載のとおりであり、ただし、AA_1のN末端はハロゲン化アセチル基で修飾されていてもよく、AAzは、1～10個のアミノ酸からなるアミノ酸配列であるか、又は存在せず、C末端のカルボキシル基は、アミド化されていてもよく又は保護基で保護されていてもよい。）

からなるアミノ酸配列を含むポリペプチド又はその医薬的に許容される塩。

〔８６〕・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L

-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-グルタミニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-グルタミニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-グルタミニル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L

-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-4-グアニジノフェニルアラニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-グルタミニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-アルギニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－

（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-4-グアニジノフェニルアラニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-グルタミニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-アルギニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-

チロシル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-2-(1H-4-イミダゾリル)エチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-3-フルオロフェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-2-(1H-4-イミダゾリル)エチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-3-クロロフェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-2-(1H-4-イミダゾリル)エチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-4-フルオロフェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-2-(1H-4-イミダゾリル)エチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-グルタミニル-L-トリプトフ

ィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-グルタミニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-グルタミニル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-アルギニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-グルタミニル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-グルタミニルグリシル-L-アルギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-2-(1H-4-イミダゾリル)エチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-グルタミニル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-アルギニルグリシル-L-アルギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）

－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル－Ｌ－リシンアミド，　サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-メチル－ω－ヒドロキシ-N^6-エステル(n=400-550) N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-メチル－ω－ヒドロキシ-N^6-エステル(n=800-1100) N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-メチル－ω－ヒドロキシ-N^6-エステル(

n=400-550) N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-メチル－ω－ヒドロキシ-N^6-エステル(n=200-275) N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-ヒドロ－ω－ヒドロキシ-N^6,$N^{6'}$-ジエステル(n=800-1100) [N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル)]$_2$

・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-ヒドロ－ω－ヒドロキシ-N^6,$N^{6'}$-ジエステル(n=400-550) [N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル)]$_2$

・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-ヒドロ－ω－ヒドロキシ-N^6,$N^{6'}$-ジエ

ステル(n=800-1100) [N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル)]$_2$及び

・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-ヒドロ－ω－ヒドロキシ-N^6,$N^{6'}$-ジエステル(n=400-550) [N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル)]$_2$

・N-メルカプトアセチル-4-ヨード-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-4-ヨード-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-ヒドロ-ω-ヒドロキシ-N^6,$N^{6'}$-ジエステル(n=800-1100) [N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チ

ロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-2-(1H-4-イミダゾリル)エチルグリシル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル)]$_2$

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-テトラデカノイル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-オクタノイル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-ブチリル-L-リシンアミド，サイ

クリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-ベンゾイル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-(5-フェニルペンタノイル)-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-((E)-9-オクタデセノイル)-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-オレオイル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-ヒドロ-ω-ヒドロキシ-N^6,$N^{6'}$-ジエステル(n=400-550) [N-メルカプトアセチル-4-ヨード-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メ

チル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル)$]_2$

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-6-フルオロ-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-4-フルオロ-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-リシル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-リシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-リシル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-グルタミニル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-5-フルオロ-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-ホモアルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシ

ル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-(2-グアジニノエチル)グリシル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-ノルロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ホモアルギニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

からなる群から選ばれる化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔８７〕前記〔１〕～〔８６〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物。

〔８８〕前記〔１〕～〔８６〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩を有効成分として含む、VEGFとVEGF受容体の結合阻害剤。

〔８９〕前記〔１〕～〔８６〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩を有効成分として含む、滲出型加齢黄斑変性（ポリープ状脈絡膜血管症と網膜血管腫状増殖を含む）などの加齢黄斑変性、網膜静脈閉

塞症、糖尿病黄斑浮腫、糖尿病網膜症、病的近視における脈絡膜新生血管、未熟児網膜症、血管新生緑内障、ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫、網膜色素線条における脈絡膜新生血管、特発性脈絡膜新生血管、眼腫瘍、眼腫瘍の放射線治療に伴う黄斑浮腫、甲状腺眼症、若しくは角膜血管新生の治療用又は予防用医薬組成物。

〔９０〕滲出型加齢黄斑変性（ポリープ状脈絡膜血管症と網膜血管腫状増殖を含む）などの加齢黄斑変性、網膜静脈閉塞症、糖尿病黄斑浮腫、糖尿病網膜症、病的近視における脈絡膜新生血管、未熟児網膜症、血管新生緑内障、ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫、網膜色素線条における脈絡膜新生血管、特発性脈絡膜新生血管、眼腫瘍、眼腫瘍の放射線治療に伴う黄斑浮腫、甲状腺眼症、若しくは角膜血管新生の治療または予防方法であって、その治療または予防を必要とする対象に、前記〔１〕～〔８６〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩を投与することを含む、治療又は予防方法。

〔９１〕滲出型加齢黄斑変性（ポリープ状脈絡膜血管症と網膜血管腫状増殖を含む）などの加齢黄斑変性、網膜静脈閉塞症、糖尿病黄斑浮腫、糖尿病網膜症、病的近視における脈絡膜新生血管、未熟児網膜症、血管新生緑内障、ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫、網膜色素線条における脈絡膜新生血管、特発性脈絡膜新生血管、眼腫瘍、眼腫瘍の放射線治療に伴う黄斑浮腫、甲状腺眼症、若しくは角膜血管新生の治療又は予防に使用されるための前記〔１〕～〔８６〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔９２〕滲出型加齢黄斑変性（ポリープ状脈絡膜血管症と網膜血管腫状増殖を含む）などの加齢黄斑変性、網膜静脈閉塞症、糖尿病黄斑浮腫、糖尿病網膜症、病的近視における脈絡膜新生血管、未熟児網膜症、血管新生緑内障、ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫、網膜色素線条における脈絡膜新生血管、特発性脈絡膜新生血管、眼腫瘍、眼腫瘍の放射線治療に伴う黄斑浮腫、甲状腺眼症、若しくは角膜血管新生の治療用又は予防用医薬の製造のための、前記〔１〕～〔８６〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩

の使用。

〔９３〕角膜血管新生が、外傷性、真菌もしくは細菌もしくはバクテリアの感染、化学的熱傷、スティーヴンス・ジョンソン症候群、移植拒絶反応、瘢痕性類天疱瘡、翼状片、テリエン周辺角膜変性、角膜上皮幹細胞疲弊症、コンタクトレンズ装用、シェーグレン症候群、春季カタル、アトピー性角結膜炎、巨大乳頭性結膜炎、ベーチェット病、ぶどう膜炎、白内障手術、又は眼腫瘍に由来するものである、前記〔８９〕～〔９２〕のいずれか一項に記載の治療用又は予防用医薬組成物、化合物若しくはその医薬的に許容される塩、方法、又は使用。

〔９４〕前記〔１〕～〔８６〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩を有効成分として含む、がん、リウマチ様関節炎、感染症、動脈硬化症、血管腫、変形性関節症、乾癬、AIDS、クロウ・深瀬（Crow－Fukase）症候群、若しくは貧血の治療用又は予防用医薬組成物。

〔９５〕がん、リウマチ様関節炎、感染症、動脈硬化症、血管腫、変形性関節症、乾癬、AIDS、クロウ・深瀬（Crow－Fukase）症候群、若しくは貧血の治療又は予防方法であって、その治療又は予防を必要とする対象に、前記〔１〕～〔８６〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩を投与することを含む、治療又は予防方法。

〔９６〕がん、リウマチ様関節炎、感染症、動脈硬化症、血管腫、変形性関節症、乾癬、AIDS、クロウ・深瀬（Crow－Fukase）症候群、若しくは貧血の治療又は予防に使用されるための前記〔１〕～〔８６〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔９７〕がん、リウマチ様関節炎、感染症、動脈硬化症、血管腫、変形性関節症、乾癬、AIDS、クロウ・深瀬（Crow－Fukase）症候群、若しくは貧血の治療用又は予防用医薬の製造のための、前記〔１〕～〔８６〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩の使用。

〔９８〕がんが、結腸癌、直腸癌、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌、乳癌、悪性神経膠腫、肝細胞癌、肉腫（例えば、カポジ肉腫等の血管肉腫）、骨腫瘍、ウ

ィルムス腫瘍、黒色腫、膠芽腫、腎細胞癌、前立腺癌、胃癌、膵癌、神経芽腫、及びリンパ腫からなる群から選ばれる、前記〔９４〕～〔９７〕のいずれか一項に記載の治療用又は予防用医薬組成物、化合物若しくはその医薬的に許容される塩、方法、又は使用。

〔９９〕VEGFとVEGF受容体の結合阻害に使用されるための前記〔１〕～〔８６〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔１００〕VEGFとVEGF受容体の結合を阻害するための医薬の製造のための、前記〔１〕～〔８６〕のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩の使用。

[0005] 本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、VEGFに結合することができ、病的な血管新生や血管透過性亢進を阻害するのに有用であり得、抗腫瘍活性を有し得る。したがって、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、種々の疾患、特に眼疾患若しくはがん等の治療又は予防に有用であり得る。

また、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、抗VEGF抗体とは異なり生物学的手法によって製造される必要はないため、抗VEGF抗体よりも経済的な観点から有利である。

図面の簡単な説明

[0006] [図1]VEGF誘発網膜血管透過性亢進モデルにおける、試験化合物（実施例３０（Ex.30）、実施例２９（Ex.29）及び実施例２８（Ex.28））の網膜血管透過性抑制効果を示すグラフである。試験化合物のウサギへの投与３日後に、VEGFを投与した例であり、無処置正常動物（Normal）及び基剤投与群（PBS）の結果とともに、試験化合物処置群の結果を示している。***：p<0.001。

[図2]VEGF誘発網膜血管透過性亢進モデルにおける、試験化合物（実施例３０（Ex.30）、実施例２９（Ex.29）及び実施例２８（Ex.28））の網膜血管透過性抑制効果を示すグラフである。試験化合物のウサギへの投与１２日後に、VEGFを投与した例であり、無処置正常動物（Normal）及び基剤投与群（PBS）の結果とともに、試験化合物処置群の結果を示している。***：p<0.001、*：

p<0.05。

[図3]VEGF誘発網膜血管透過性亢進モデルにおける、試験化合物（実施例３２（Ex.32）、実施例３４（Ex.34）及び実施例３３（Ex.33））の網膜血管透過性抑制効果を示すグラフである。試験化合物のウサギへの投与３日後に、VEGFを投与した例であり、無処置正常動物（Normal）及び基剤投与群（PBS）の結果とともに、試験化合物処置群の結果を示している。**：p<0.01。

[図4]VEGF誘発網膜血管透過性亢進モデルにおける、試験化合物（実施例３２（Ex.32）、実施例３４（Ex.34）及び実施例３３（Ex.33））の網膜血管透過性抑制効果を示すグラフである。試験化合物のウサギへの投与１２日後に、VEGFを投与した例であり、無処置正常動物（Normal）及び基剤投与群（PBS）の結果とともに、試験化合物処置群の結果を示している。**：p<0.01。

[図5]試験化合物（実施例３０（Ex.30）、実施例２９（Ex.29）及び実施例２８（Ex.28））のウサギ単回硝子体内投与後の眼組織中濃度を示すグラフである。

[図6]試験化合物（実施例３１）のウサギ単回硝子体内投与後の眼組織中濃度を示すグラフである。

[図7]試験化合物（実施例３２（Ex.32）、実施例３４（Ex.34）及び実施例３３（Ex.33））のウサギ単回硝子体内投与後の眼組織中濃度を示すグラフである。

[図8]脈絡膜血管新生モデルにおける、基剤投与群の蛍光眼底造影のスコア変化を示すグラフである。

[図9]脈絡膜血管新生モデルにおける、試験化合物（実施例３２）投与群の蛍光眼底造影のスコア変化を示すグラフである。***：p<0.001。

[図10]DL-2-Aminoadipic acid (DLAAA)誘発網膜血管新生モデルにおける、無処置正常動物（Normal）、試験化合物（実施例３２）投与前（Pre-treatment）、並びに試験化合物（実施例３２）投与後１週間（1wk）、投与後２週間（2wk）、投与後１月（1M）、投与後２月（2M）、及び投与後３月（3M）の、蛍光眼底造影の写真を示す図である。

[図11]DLAAA誘発網膜血管新生モデルにおける、試験化合物（実施例３２）投与前（Pre）、並びに試験化合物（実施例３２）投与後１週間（1wk）、投与後２週間（2wk）、投与後１月（1M）、投与後２月（2M）、及び投与後３月（3M）の、硝子体中フルオレセイン漏出量の定量結果を示すグラフである。＊：p<0.05。

[図12]ヒト由来結腸腺癌細胞株（HT-29）移植マウスにおける、基剤投与群（Vehicle）及び試験化合物（実施例３２）投与群（Ex.32 10mg/kg、Ex.32 40mg/kg）の腫瘍体積変化を示すグラフである。

[図13]ヒト由来結腸腺癌細胞株（HT-29）移植マウスにおける、基剤投与群（Vehicle）及び試験化合物（実施例３２）投与群（Ex.32 10mg/kg、Ex.32 40mg/kg）の4週間後の腫瘍重量を示すグラフである。

[図14]ヒト由来卵巣腺癌細胞株（SK-OV-3）移植マウスにおける、基剤投与群（Vehicle）及び試験化合物（実施例３２）投与群（Ex.32 10mg/kg）の腫瘍体積変化を示すグラフである。

[図15]ヒト由来卵巣腺癌細胞株（SK-OV-3）移植マウスにおける、基剤投与群（Vehicle）及び試験化合物（実施例３２）投与群（Ex.32 10mg/kg）の4週間後の腫瘍重量を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0007] 本明細書において、アミノ酸は、アミノ基とカルボキシ基を含む有機化合物であり、天然アミノ酸（タンパク質性アミノ酸ともいう）であっても非天然アミノ酸（非タンパク質性アミノ酸ともいう）であってもよい。天然アミノ酸とは、天然に存在する未修飾のアミノ酸を意味する。また、アミノ酸は、特に断らない限り、L体であってもD体であってもよい。近年、D体であっても天然に存在するものも見つかっており、本明細書においては、特に断らない限り、アミノ酸はL体でもD体でもDL体（ラセミ体）であってもよい。好ましくは、別途規定しない限り、L体が好ましい。また、アミノ酸は、好ましくはα－、β－またはγ－アミノ酸、あるいはホモアミノ酸であり、より好ましくはα－アミノ酸である。またこれらのアミノ酸に２以上のアミノ基が存

在する場合（例えば、アルギニン、リシン、２、３-ジアミノプロピオン酸（Dap）等）、２以上のカルボキシ基が存在する場合（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等）、または反応性官能基が存在する場合（例えば、システイン、セリン、チロシン、グルタミン、ヒスチジン、トリプトファン等）、本発明で使用されるアミノ酸は、ペプチドの形成に関与しないアミノ基、カルボキシ基および／または反応性官能基が、保護および／または修飾されたアミノ酸も含む。

また、例えば芳香族アミノ酸のベンゼン環の水素原子がハロゲンや他の分子に置換されているアミノ酸（F4F、F3C等）や、分子の一部にPEGなどの高分子が付加されているアミノ酸（PEG導入Lys等）、ペプチド結合を形成するアミノ基の窒素原子上にメチル基などのアルキル基をもつN-アルキルアミノ酸（N-メチルアミノ酸等）など、天然アミノ酸の一部が置換、挿入等されたアミノ酸も含まれる。

本明細書においては、アミノ酸の表記として、表１に示される三文字表記又は一文字表記を用いる場合がある。

[0008] [表1]

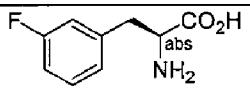
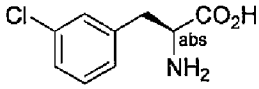
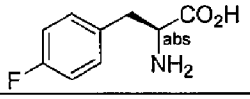
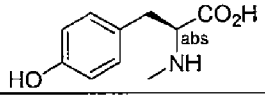
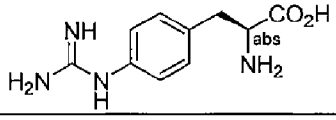
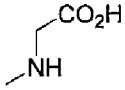
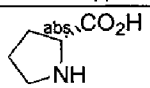
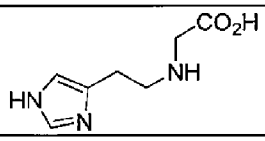
アミノ酸名称	略号		アミノ酸名称	略号	
	(３文字)	(１文字)		(３文字)	(１文字)
アラニン	Ala	A	ロイシン	Leu	L
アルギニン	Arg	R	リシン	Lys	K
アスパラギン	Asn	N	メチオニン	Met	M
アスパラギン酸	Asp	D	フェニルアラニン	Phe	F
システイン	Cys	C	プロリン	Pro	P
グルタミン	Gln	Q	セリン	Ser	S
グルタミン酸	Glu	E	トレオニン	Thr	T
グリシン	Gly	G	トリプトファン	Trp	W
ヒスチジン	His	H	チロシン	Tyr	Y
イソロイシン	Ile	I	バリン	Val	V

[0009] そのほか、非天然アミノ酸として、本明細書中に記載するものを下記表２

に例示する。

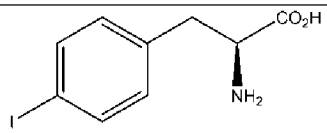
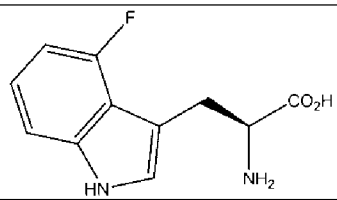
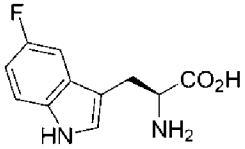
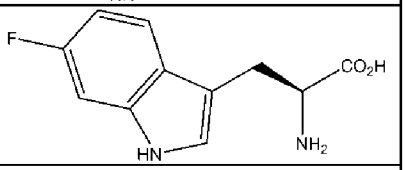
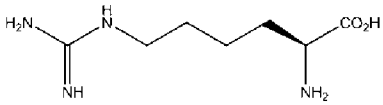
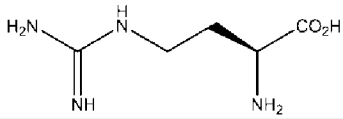
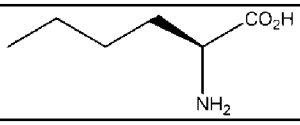
表２

[表2-1]

略称	構造	略称	構造
F3F		F3C	
F4F		MeY	
F4G		MeG	
Dp		IeG	

Dpは、D-Proを意味し、dpともいう。

[表2-2]

略称	構造	略称	構造
F4I		W4F	
W5F		W6F	
Har		Nar	
Nle			

[0010]　本明細書、特に下記の代表的な実施例に使用した略語は、当業者には周知である。使用された幾つかの略語は次のとおりである。

Boc:　tert-ブチルオキシカルボニル

ClAc: クロロアセチル

ClAcOSu: N-(クロロアセトキシ)スクシンイミド（CAS番号 27243-15-8)

DBU: 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-７-ウンデセン（CAS番号 6674-22-2)

DIPCI: N,N’-ジイソプロピルカルボジイミド

DIPEA: N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DMA: N,N-ジメチルアセトアミド

Dmb: 2,4-ジメトキシベンジル

DMF: N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO: ジメチルスルフォキシド

DODT: 3,6-ジオキサ-1,8-オクタン-ジチオール（CAS番号 14970-87-7)

Fmoc: 9-フルオレニルメチルオキシカルボニル

HATU: O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N’,N’-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩

HCTU： O-(1H-6-クロロベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩

HOAt: 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール

HOSu: N-ヒドロキシスクシンイミド

Da: ダルトン（統一原子質量単位）

M: モーラー（単位）

mL: ミリリットル（単位）

min: 分（単位）

Me: メチル

Mmt: モノメトキシトリチル

Mpe: 3-メチルペント-3-イル

Mtt: モノメチルトリチル

NHS: N-ヒドロキシスクシニミド

Pbf: 2,2,4,6,7-ペンタメチル-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホニル

PEG: ポリエチレングリコール

Pmc: 2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル

tBu, tert-Bu: ターシャリーブチル

TFA: トリフルオロ酢酸

TIS: トリイソプロピルシラン

Tr (tr): 保持時間

Trt: トリチル

[0011] なお、本明細書に記載のペプチド構造を有する化合物において、アミノ酸とは、アミノ酸残基を意味する。

本明細書において、置換基の定義における炭素の数を、例えば、「C_1－C_4」等と表記する場合もある。具体的には、「C_1－C_4アルキル」なる表記は、炭素数１～４のアルキル基と同義である。

本明細書において、「ハロゲン原子」及び「ハロ」の具体例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子が挙げられる。

本明細書において、「アルキル基」とは直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基を意味し、例えば、「C_1－C_4アルキル基」は、炭素原子を１～４個有する直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基を意味する。「C_1－C_4アルキル基」の具体例としては、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－ブチル等が挙げられる。

本明細書において、「アミノで置換されているアルキル基」とは、アルキル基のいずれかの水素原子が、アミノ基（NH_2-）で置換されているアルキル基を意味し、「アミドで置換されているアルキル基」は、アルキル基のいずれかの水素原子が、アミド基（$H_2NC(=O)$-）で置換されているアルキル基を意味する。「グアニジノで置換されているアルキル基」は、アルキル基のいずれかの水素原子が、グアニジノ基（H_2N-C(＝NH)-NH-）で置換されているアルキル基を意味する。

本明細書において、「ヒドロキシフェニル」とは、ｐ－、ｏ－、ｍ－のいずれかの位置にヒドロキシ基が結合しているフェニル基を意味し、「ヒドロキシフェニルで置換されているアルキル基」とは、アルキル基のいずれかの

水素原子が、ヒドロキシフェニルで置換されているアルキル基を意味する。

本明細書において、「アルケニレン」とは、炭素数2以上のアルキレン鎖において、1又は2以上の二重結合を有する２価の炭化水素基を意味する。

本明細書において、「アルキニレン」とは、炭素数2以上のアルキレン鎖において、1又は2以上の三重結合を有する２価の炭化水素基を意味する。

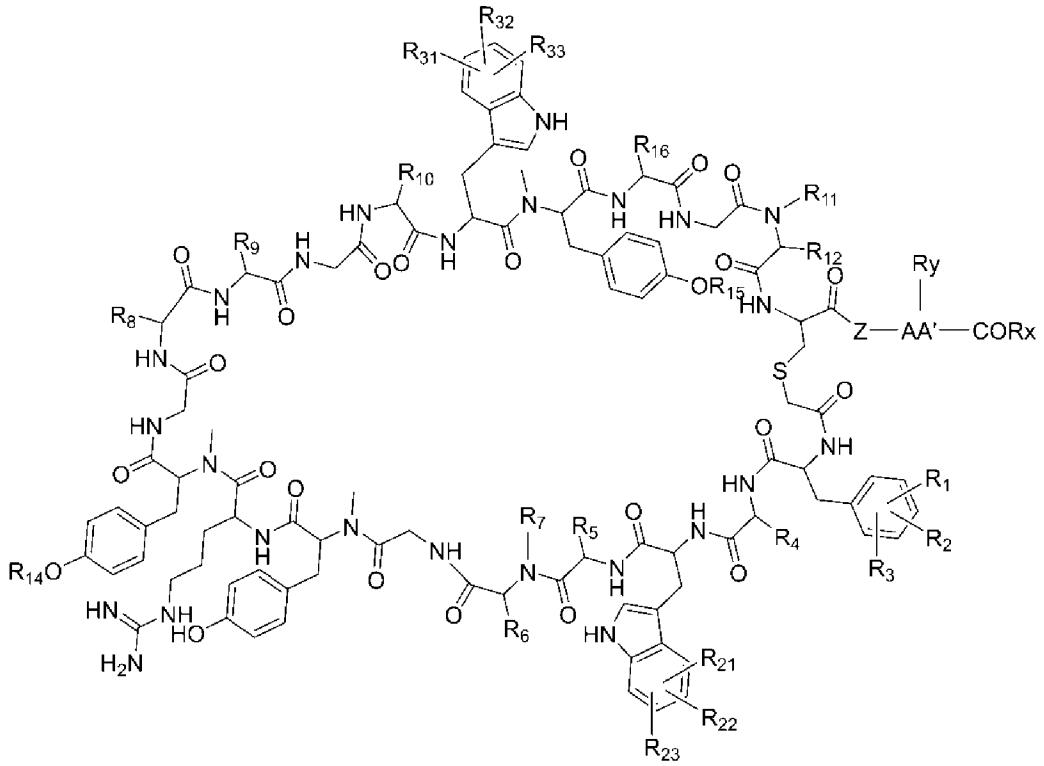
[0012] 本発明の化合物は、下記式（I）で表される化合物、又はその医薬的に許容される塩である。

[化26]

PeptideA—X—Y (I)

式（I）中、Peptide Aは、式(A)

[化27]



(A)

で表され、式(A)中の各基は以下のとおりである。

[0013] R_1、R_2、R_3、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{31}、R_{32}及びR_{33}は、同一又は相異なっていてもよく、水素原子又はハロゲン原子である。例えば、R_1、R_2、R_{21}、R_{22}、R_{31}、R_{32}及びR_{33}が水素原子であり、R_3及びR_{23}が、水素原子又はハロゲン原子である。好まし

くは、R_1、R_2、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{31}、R_{32}及びR_{33}が水素原子であり、R_3が、水素原子又はハロゲン原子であり、より好ましくは、R_1、R_2、R_3、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{31}、R_{32}及びR_{33}が水素原子である。

R_4は、アミドで置換されていてもよいC_1－C_4アルキル基であり、例えば、アミドで置換されていてもよいC_2－C_4アルキル基、好ましくは、R_4は、アミドで置換されていてもよいC_2－C_3アルキル基であり、より好ましくは、C_2－C_3アルキル基であり、例えば、イソプロピル基等のC_3アルキル基である。

R_5は、アミノ、グアニジノ若しくはアミドで置換されているC_1－C_4アルキル基であり、好ましくは、R_5は、グアニジノ若しくはアミドで置換されているC_2－C_4アルキル基、より好ましくはグアニジノ若しくはアミドで置換されているC_2－C_3アルキル基であり、さらに好ましくは、グアニジノで置換されているC_3アルキル基である。

R_6は、ヒドロキシフェニルで置換されていてもよいメチル基であり、R_7は、水素原子又はメチル基である。好ましくは、R_6はヒドロキシフェニルで置換されているメチル基であり、かつR_7はメチル基であるか、又はR_6はメチル基であり、かつR_7は水素原子であり、より好ましくは、R_6はヒドロキシフェニルで置換されているメチル基であり、かつR_7はメチル基である。

R_8は、水素原子又はC_1－C_4アルキル基であり、好ましくはC_3－C_4アルキル基であり、より好ましくは、イソプロピル基等のC_3アルキル基である。

R_9は、置換基を有していてもよいC_1－C_4アルキル基であり、前記置換基は、アミノ、アミド、グアニジノ、及び、アミノ又はグアニジノで置換されていてもよいフェニルからなる群から選択される。R_9は、好ましくは、アミノ、アミド、グアニジノ、及びグアニジノで置換されているフェニルからなる群から選択される置換基を有していてもよいC_1－C_4アルキル基、例えば、C_2－C_4アルキル基、又はアミノ、アミド及びグアニジノからなる群から選択される置換基を有しているC_2－C_4アルキル基、又はグアニジノで置換されているフェニルを置換基として有するC_1－C_2アルキル基であり、より好ましくは、C_3－C_4アルキル基であり、例えば、イソブチル基等のC_4アルキル基である。

R_{10}は、アミノ、アミド、ヒドロキシフェニル若しくはグアニジノで置換されているC_1－C_4アルキル基であり、好ましくは、アミノ、アミド、ヒドロキシフェニル若しくはグアニジノで置換されているC_1－C_3アルキル基であり、より好ましくはアミド、ヒドロキシフェニル若しくはグアニジノで置換されているC_1－C_3アルキル基であり、さらに好ましくは、アミドで置換されているC_1－C_2アルキル基、例えば、アミドで置換されているメチル基である。

R_{11}は、イミダゾリルで置換されていてもよいC_1－C_3アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イミダゾリルメチル、イミダゾリルエチル又はイミダゾリルプロピル）であり、かつR_{12}は水素原子であるか、或いはR_{11}とR_{12}は、それらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒になって５員環を形成している。好ましくは、R_{11}は、C_1－C_3アルキル基（より好ましくはメチル）であり、かつR_{12}は水素原子であるか、或いはR_{11}とR_{12}は、それらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒になって５員環を形成している。より好ましくは、R_{11}とR_{12}は、それらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒になって５員環を形成している。ここで、５員環は、好ましくは飽和５員環であり、より好ましくはピロリジン環である。また、当該５員環を構成する、R_{11}及びR_{12}を有するアミノ酸残基はD体のアミノ酸に由来するものが好ましい。また、置換基であるイミダゾリルは、１－イミダゾリル、２－イミダゾリル又は４－イミダゾリルであり得、好ましくは４－イミダゾリルである。

R_{14}及びR_{15}は、同一又は相異なっていてもよく、水素原子又はC_1－C_4アルキル基であり、好ましくは、ともに水素原子である。

R_{16}は、カルボキシルで置換されているC_1－C_4アルキル基であり、好ましくは、カルボキシルで置換されているC_1－C_2アルキル基である。

Zは単結合であるか、又は1～9個のアミノ酸からなるアミノ酸配列を示し、アミノ酸の数は１～５個程度が好ましく、より好ましくは、１～３個程度である。Zとしては、特に制限はないが、例えば、単結合、GlyやGly－（AAX）m－（AAXは同一又は相異なったm個のアミノ酸である（mは１～８（好ましくは１～４、より好ましくは1～２）の整数を示す））が挙げられる。

AA’は、任意の一つのアミノ酸からカルボキシ基を除いたアミノ酸残基を示す。AA’は、反応基を有していてもよいアミノ酸からカルボキシ基を除いたアミノ酸残基であり、反応基を有するアミノ酸は、天然のアミノ酸であればLysが好ましく、反応基を有しないアミノ酸は、天然のアミノ酸であればGlyが好ましい。Xが置換されていてもよい２価の炭化水素基を表す場合には、AA’は反応基を有するアミノ酸が好ましい。反応基を有するアミノ酸とは、例えば、２以上のアミノ基が存在するアミノ酸、２以上のカルボキシ基が存在するアミノ酸、または反応性官能基が存在するアミノ酸等が例示できる。

RxとRyのいずれか一方がXと結合する結合子であり、結合子である場合、単結合を意味する。

Ryが結合子である場合、Rxは、OH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表す。

Rxが結合子である場合、Ryは、AA’で示されるアミノ酸残基における水素原子又はAA’で示されるアミノ酸残基の側鎖における保護基を示す。

カルボキシ基の保護基としては、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、n―ブチル基、tert-ブチル基等のアルキル基、フェニル基、ベンジル基、（3-メチルペント-3-イル基（Mpe）、アリル（Allyl）、ジ-tert-ブチルイソブチルシリル基（ＢＩＢＳ）、4-｛N-[1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘキシリデン）-3-メチルブチル]-アミノ｝ベンジル（Dmab）等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。カルボキシ基の保護基は、明細書中記載の特定の態様においても同様である。

AA’で示されるアミノ酸残基の側鎖における保護基としては、例えば、上記カルボキシ基の保護基に加え、tert-ブチルオキシカルボニル基（Boc）、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（Fmoc）、2,2,4,6,7-ペンタメチル-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホニル基（Pbf）、2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル基（Pmc）、トリチル基（Trt）、ベンジルオキシカルボニル基、3-メチルペント-3-イル（Mpe）、アリルオキシカルボニル基（Alloc）、4-メトキシトリチル基（Mmt）、4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘキ

シ-1-イリデン）-3-メチルブチル(ivDde) 等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。AA’で示されるアミノ酸残基の側鎖における保護基は、明細書中記載の特定の態様においても同様である。

[0014] 式（I）中の各基は以下のとおりである。

Xは、単結合であって、かつYはOH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表すか、又は

Xは、置換されていてもよい２価の炭化水素基であって、かつYは、水素原子、ヒドロキシ基、C_1－C_4アルキル基、C_1－C_4アルコキシ基又は式(A)で表されるPeptide Aである。YがPeptide Aである場合、YとしてのPeptide Aは、式（I）中に存在するものと同一であっても異なっていてもよい。

置換されていてもよい２価の炭化水素基は、飽和であっても不飽和であってもよく、直鎖状であっても分枝していてもよい。また、置換されていてもよい２価の炭化水素基は、酸素原子、窒素原子、硫黄原子及びリン原子から選択されるヘテロ原子を炭化水素主鎖中に含んでもよく、脂肪族環式構造及び／又は芳香族環式構造を主鎖中に含んでもよい。このような脂肪族環式構造及び／又は芳香族環式構造中に、酸素原子、窒素原子、硫黄原子及びリン原子から選択されるヘテロ原子を含んでもよい。

置換されていてもよい２価の炭化水素基は、エーテル結合、エステル結合、チオエーテル結合、アルキルアミノ結合、リン酸エステル結合、アミド結合、カルボニル基、スルホニル基、及び／又はスルフィニル基を含んでもよく、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロアルキル基、ハロアルケニル基、ハロアルキニル基、アミノ基、グアニジノ基、アミド基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、スルファニル基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていてもよい。

例えば、置換されていてもよい２価の炭化水素基は、

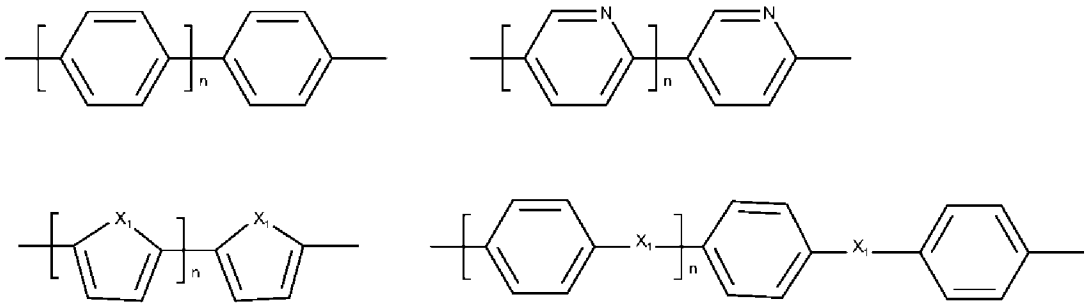
（i）置換または非置換のC_1－C_{12}炭化水素鎖（例えば、アルキレン、アルケニレン又はアルキニレンを含む）、

（ii）ポリエーテル鎖（例えば、50～90000程度の平均分子量のポリエチレングリコール（ＰＥＧ）鎖）（好ましくは、平均分子量が5000～80000程度のポリエチレングリコール鎖、より好ましくは平均分子量が10000～40000 程度のポリエチレングリコール鎖である。）、

（iii）ポリオール鎖（例えば、グルコース、マンノース、マルトース、グルクロン酸、ガラクツロン酸、ジグルクロン酸およびマルツロン酸等の糖類から構成されるもの）、

（iv）ポリアリール又はポリヘテロアリール鎖（例えば、同一又は相異なった2以上の任意の芳香族炭化水素化合物又は芳香族複素環化合物から構成されるものであって、当該芳香族炭化水素化合物又は芳香族複素環化合物としては以下のものが例示できる）

[化28]



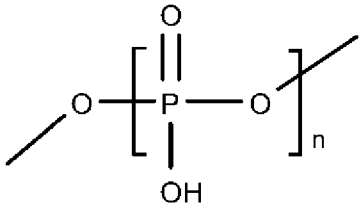
（式中、X_1は、それぞれ独立に、酸素原子、硫黄原子（当該硫黄原子は酸化されていてもよい）及びNHからなる群から選択され、

nは、1～2000の整数であり、

芳香族複素環化合物においてその種類やヘテロ原子置換位置は任意である。）

（v）

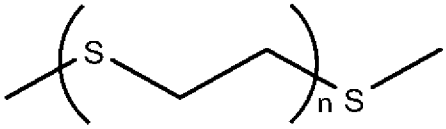
[化29]



（式中の-OHは、ナトリウム等のアルカリ金属との塩の形態であってもよく、nは、1～2000の整数である。）などのポリリン酸エステル鎖、

（vi）

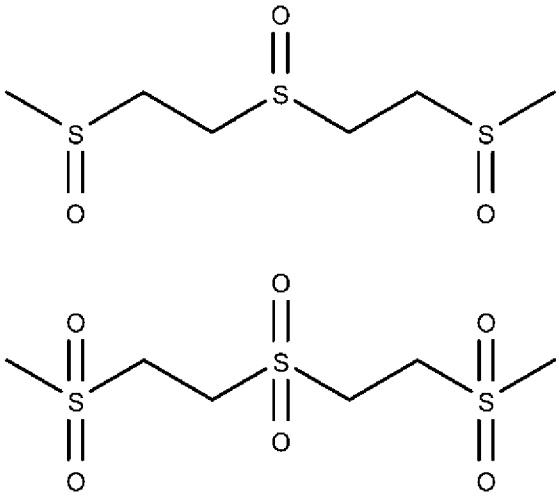
[化30]



（式中、nは、1～2000の整数である。）などのポリチオエーテル鎖、

（vii）

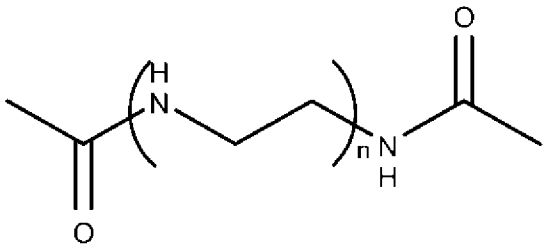
[化31]



などの繰り返し構造を有するポリスルフィニル又はポリスルホニル鎖、

（viii）

[化32]



（式中、nは、1～2000の整数である。）などのアミノエーテル鎖、

（ix）カルボニルアルキレン鎖又はカルボニルアルケニレン鎖（例えば、カルボニルC_1－C_{20}アルキレン鎖（アルキレン部分の炭素数が１～２０）、又はカルボニルC_2－C_{20}アルケニレン鎖（アルケニレン部分の炭素数が２～２０）であり得、カルボニル部分が、Rx又はRyと結合することが好ましい。）、

（x）カルボニルフェニレン鎖（カルボニル部分が、Rx又はRyと結合することが好ましい。）又はカルボニルアルキレンフェニレン鎖（例えば、当該アルキレン部分は、C_1－C_{10}アルキレンであり得、カルボニル部分が、Rx又はRyと結合することが好ましい。）、又は

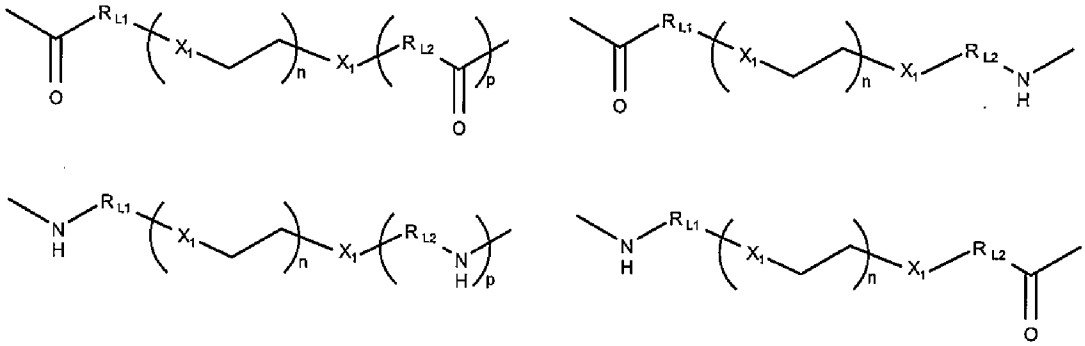
それらの組合せであり得る。

なお、本明細書において、平均分子量は、特段断らない限り、数平均分子量を意味する。

好ましくは、置換されていてもよい２価の炭化水素基は、ポリエーテル鎖（より好ましくはポリエチレングリコール鎖）、置換または非置換のC_1－C_{12}炭化水素鎖、ポリオール鎖又はそれらの組合せであり、より好ましくは、ポリエチレングリコール鎖を含む。例えば、置換されていてもよい２価の炭化水素基は、以下の構造（グループ（a）～（e））から選択され得る。なお構造式中の各基で表される硫黄原子は酸化されていてもされていなくても良い。

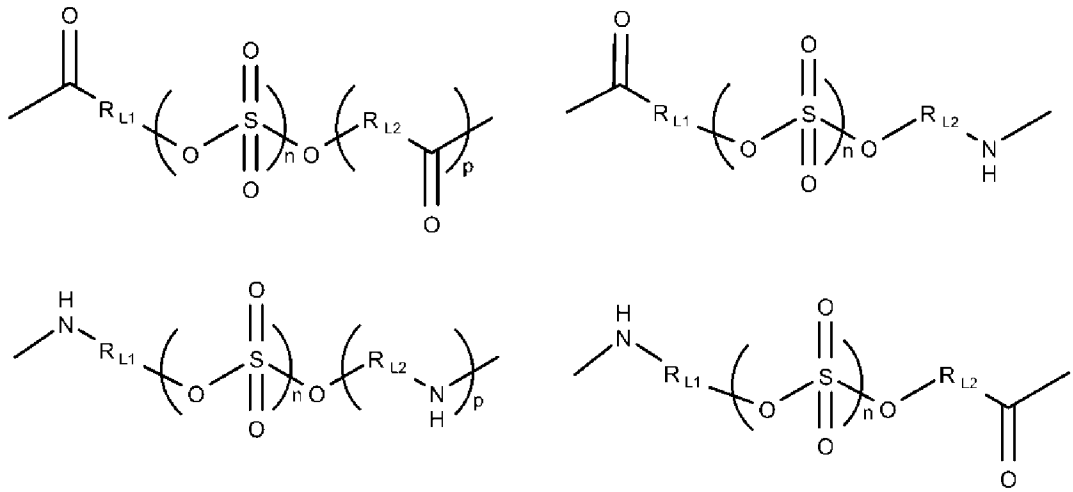
グループ（a）

[化33]



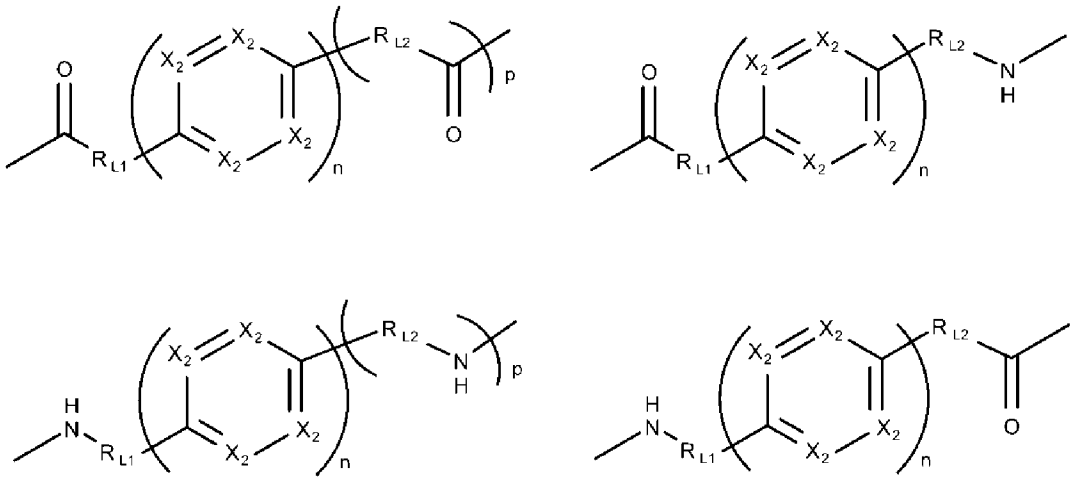
グループ（b）

[化34]



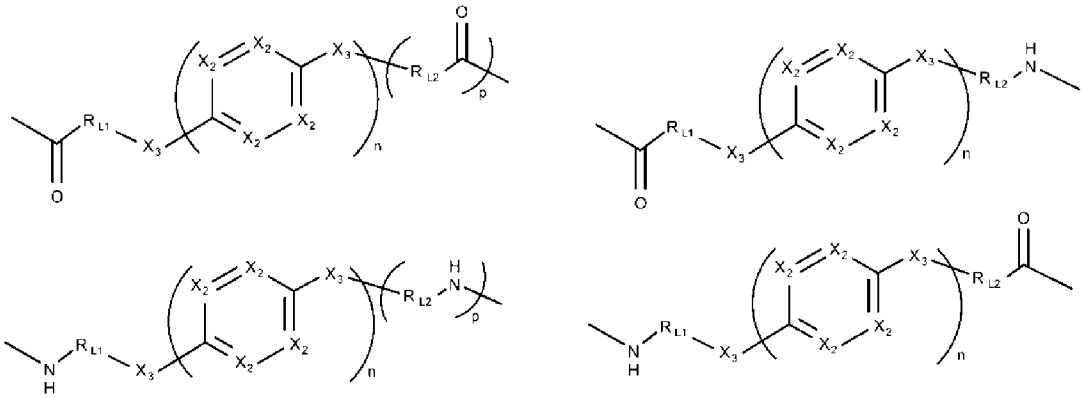
グループ（c）

[化35]



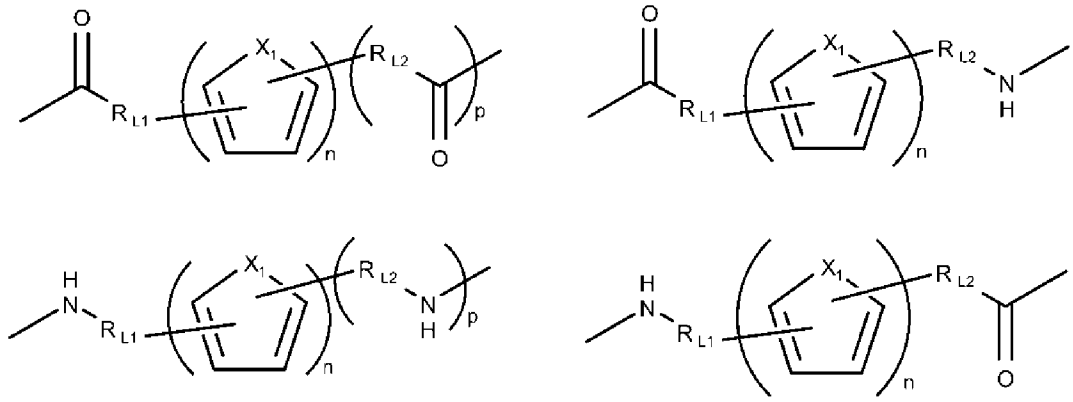
グループ（d）

[化36]



グループ（e）

[化37]



（グループ（a）～（e）の各式中、

R_{L1}及びR_{L2}は、それぞれ独立に、単結合であるか、又はアルキレン基中の$-CH_2-$が-O-、-NH-、エステル結合及び／又はアミド結合となるよう置換されていてもよいC_1-C_{11}アルキレン基であり、

X_1は、それぞれ独立に、酸素原子、硫黄原子及びNHからなる群から選択され、

X_2は、それぞれ独立に、CH又は窒素原子であり、

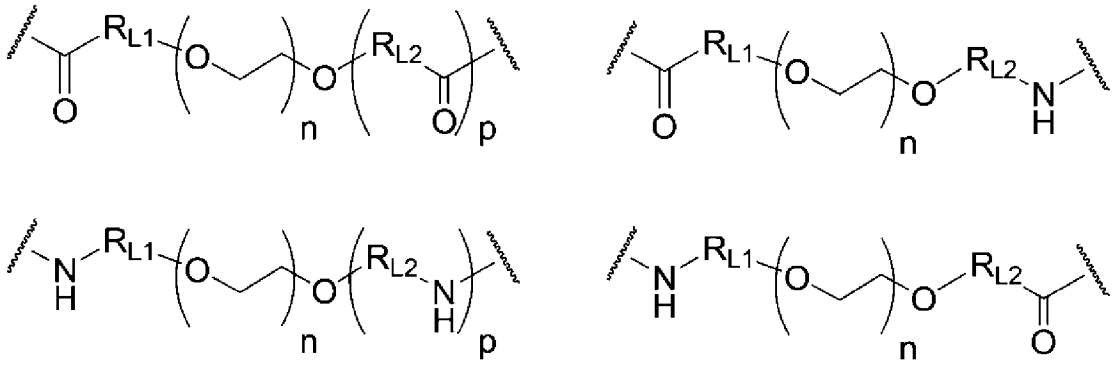
X_3は、それぞれ独立に、CH_2、酸素原子、硫黄原子及びNHからなる群から選択され

nは、1～2000の整数であり、

pは、0又は1である。）

グループ（a）としては、好ましくは以下のグループ（a’）から選択される。

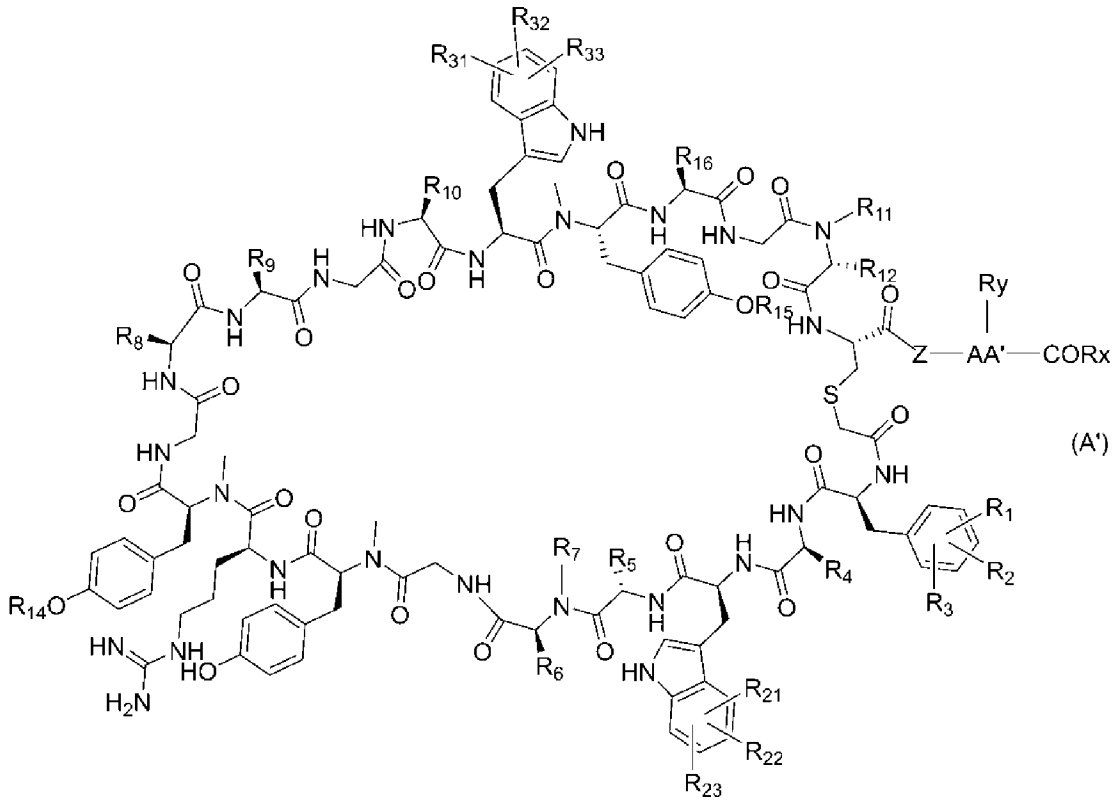
[化38]



（各式中、R_{L1}、R_{L2}、n及びpは、上述のとおりである。）

[0015]　本発明の化合物の一態様としては、PeptideAが下記式（A’）：

[化39]



（各置換基は、上記定義と同じ。）

で表される化合物又はその医薬的に許容される塩である。

本発明の一態様として、化合物（I）において、式（A）で表される（又は式（A’）で表される）Peptide Aの式中、

R_1、R_2、R_{21}、R_{22}、R_{31}、R_{32}及びR_{33}が水素原子であり、R_3及びR_{23}が、水素原子又

はハロゲン原子であり、好ましくはR_1、R_2、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{31}、R_{32}及びR_{33}が水素原子であり、R_3が、水素原子又はハロゲン原子であり（より好ましくは、R_1、R_2、R_3、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{31}、R_{32}及びR_{33}が水素原子であり）、

R_4は、アミドで置換されていてもよいC_2－C_4アルキル基であり、好ましくは、アミドで置換されていてもよいC_2－C_3アルキル基であり（より好ましくは、イソプロピル基等のC_3アルキル基であり）、

R_5は、グアニジノ若しくはアミドで置換されているC_2－C_4アルキル基、好ましくはグアニジノ若しくはアミドで置換されているC_2－C_3アルキル基であり（より好ましくは、グアニジノで置換されているC_3アルキル基であり）、

R_6は、ヒドロキシフェニルで置換されていてもよいメチル基であり（より好ましくは、ヒドロキシフェニルで置換されているメチル基であり）、

R_7は、水素原子又はメチル基であり（より好ましくは、メチル基であり）、

R_8は、C_3－C_4アルキル基であり（より好ましくは、イソプロピル基等のC_3アルキル基であり）、

R_9は、アミノ、アミド、グアニジノ、及びグアニジノで置換されているフェニルからなる群から選択される置換基を有していてもよいC_1－C_4アルキル基、好ましくはアミド、グアニジノ、及びグアニジノで置換されているフェニルからなる群から選択される置換基を有していてもよいC_1－C_4アルキル基であり（より好ましくは、イソブチル基等のC_4アルキル基であり）、

R_{10}は、アミノ、アミド、ヒドロキシフェニル若しくはグアニジノで置換されているC_1－C_3アルキル基、好ましくは、アミド、ヒドロキシフェニル若しくはグアニジノで置換されているC_1－C_3アルキル基であり（より好ましくは、アミドで置換されているメチル基等のアミドで置換されているC_1－C_2アルキル基であり）、

R_{11}は、イミダゾリルで置換されていてもよいC_1－C_3アルキル基、好ましくはC_1－C_3アルキル基（より好ましくはメチル）であり、かつR_{12}は水素原子であるか、或いは

R_{11}とR_{12}は、それらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒になって５

員環を形成してもよく、ここで、当該５員環は飽和５員環（より好ましくはピロリジン環）であって、当該５員環を構成する、R_{11}及びR_{12}を有するアミノ酸残基はD体のアミノ酸に由来し、

R_{14}及びR_{15}は、ともに水素原子であり、

R_{16}は、カルボキシルで置換されているC_1－C_4アルキル基であり、

Zは単結合であるか、又は1～５個（好ましくは1～3個）のアミノ酸からなるアミノ酸配列（好ましくは、Zは、単結合、Gly又はGly－（AAX）ｍ－（AAXは同一又は相異なったｍ個のアミノ酸である（ｍは１～４（好ましくは１～２）の整数を示す））を示し、

AA’は、反応基を有していてもよいアミノ酸（好ましくは、反応基を有する場合はLys、又は反応基を有しない場合はGly）からカルボキシ基を除いたアミノ酸残基を示し、

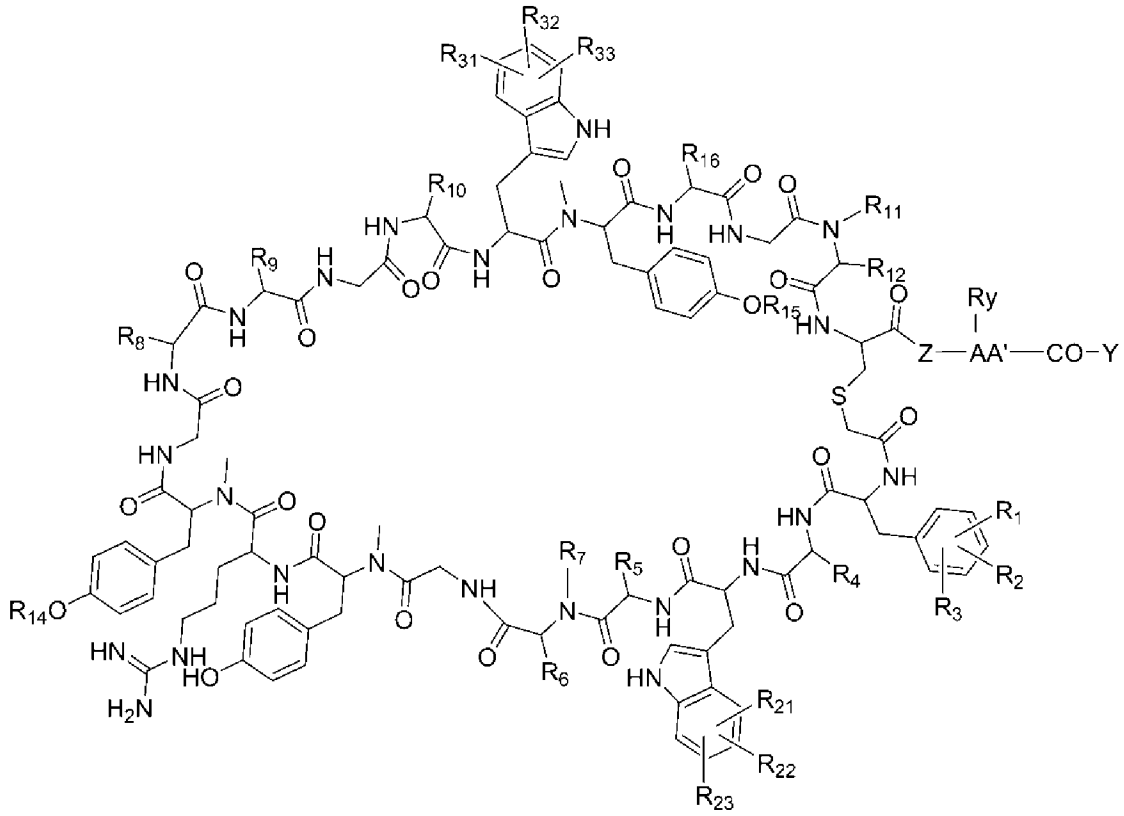
RxとRyのいずれか一方がXと結合する結合子であり、結合子である場合、単結合を意味し、

Rxが結合子である場合には、Ryは、AA’で示されるアミノ酸残基における水素原子又はAA’で示されるアミノ酸残基の側鎖における保護基を示し、Xは、単結合であって、かつYはOH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表すか、

Ryが結合子である場合には、Rxは、OH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表し、Xは、上記グループ（a）～（e）で示される２価の炭化水素基（より好ましくは、上記グループ（ａ’））から選択され、かつYは、水素原子、ヒドロキシ基、C_1－C_4アルキル基、C_1－C_4アルコキシ基又は式(A)で表されるPeptide Aである。YがPeptide Aである場合、YとしてのPeptide Aは、式（I）中に存在するものと同一であっても異なっていてもよい。

[0016] また、一態様として、本発明の化合物は、

[化40]

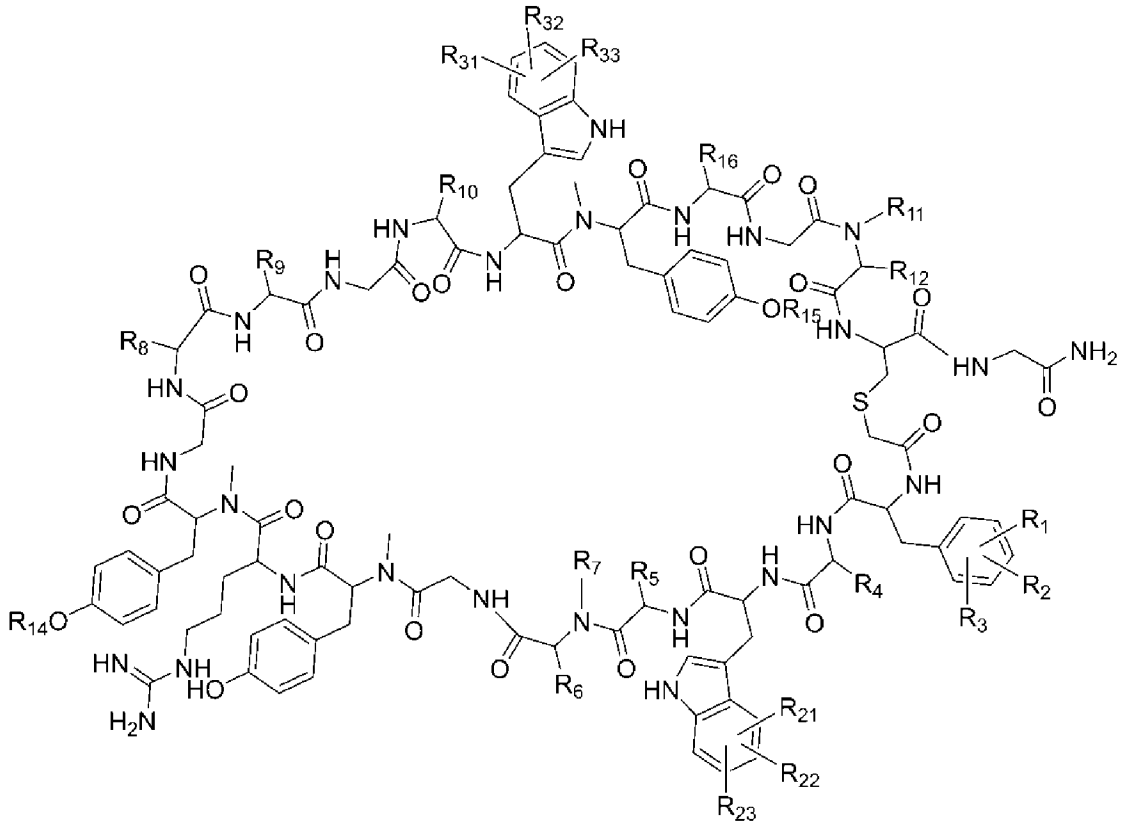


（各置換基は、上記定義と同じ。なお、これは、式（A）中のRxが結合子であり、RyがAA’で示されるアミノ酸残基における水素原子又はAA’で示されるアミノ酸残基の側鎖における保護基であり、かつ式（I）中のXが単結合であり、YがOH、NH_2又はORaである態様である。）

で表される化合物又はその医薬的に許容される塩であってもよい。より具体的には、

下記式

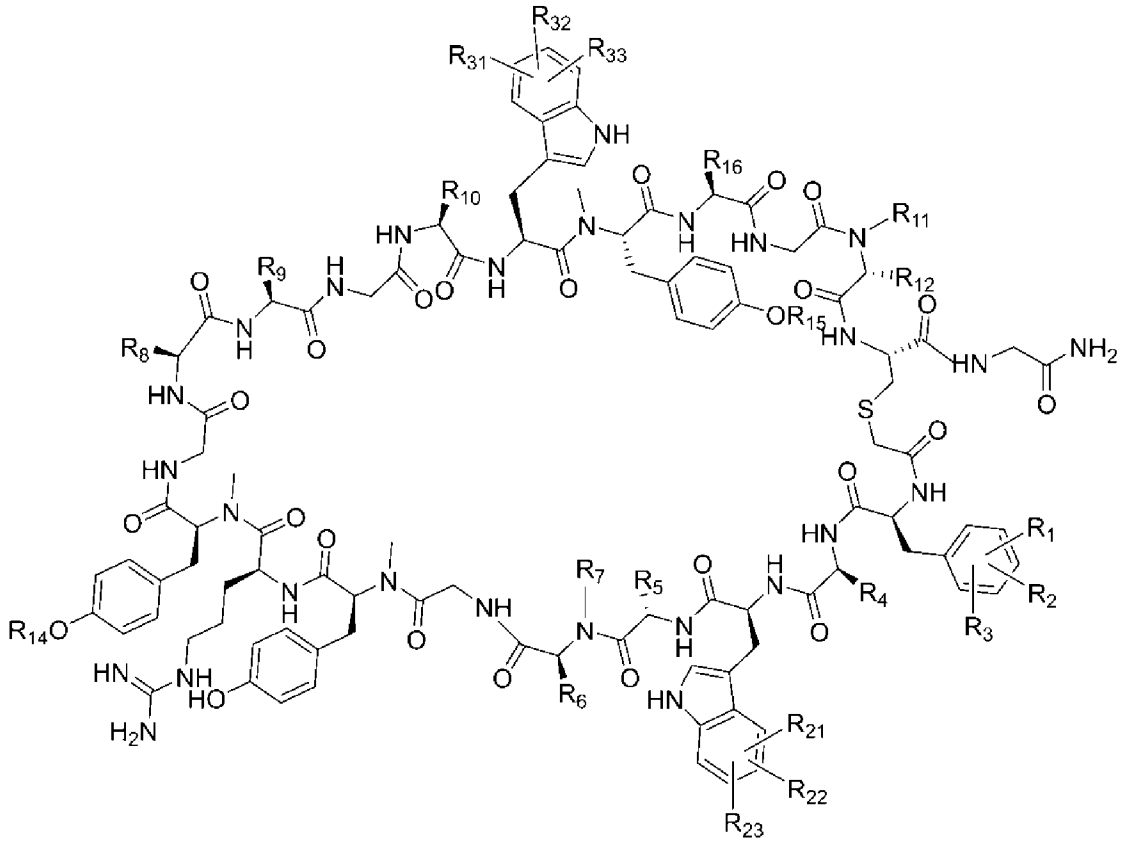
[化41]



（各置換基は、上記定義と同じ。）

で表される化合物又はその医薬的に許容される塩であってもよいし、下記式

[化42]

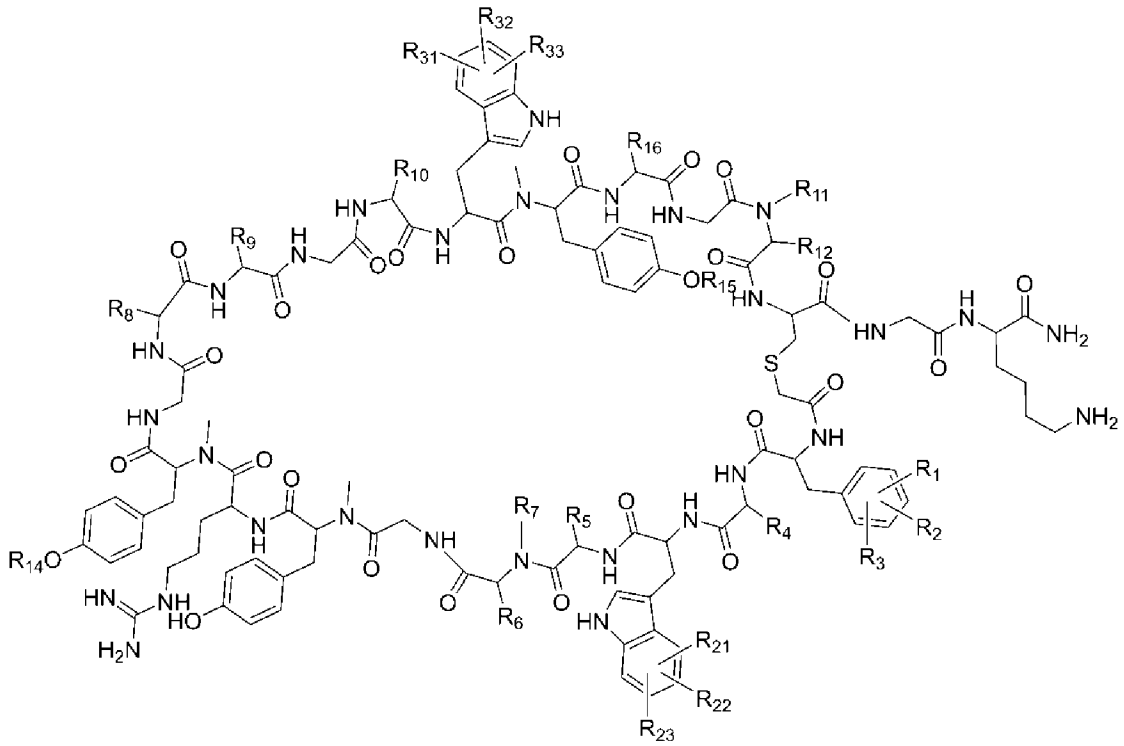


（各置換基は、上記定義と同じ。）

で表される化合物又はその医薬的に許容される塩であってもよい。

また、下記式

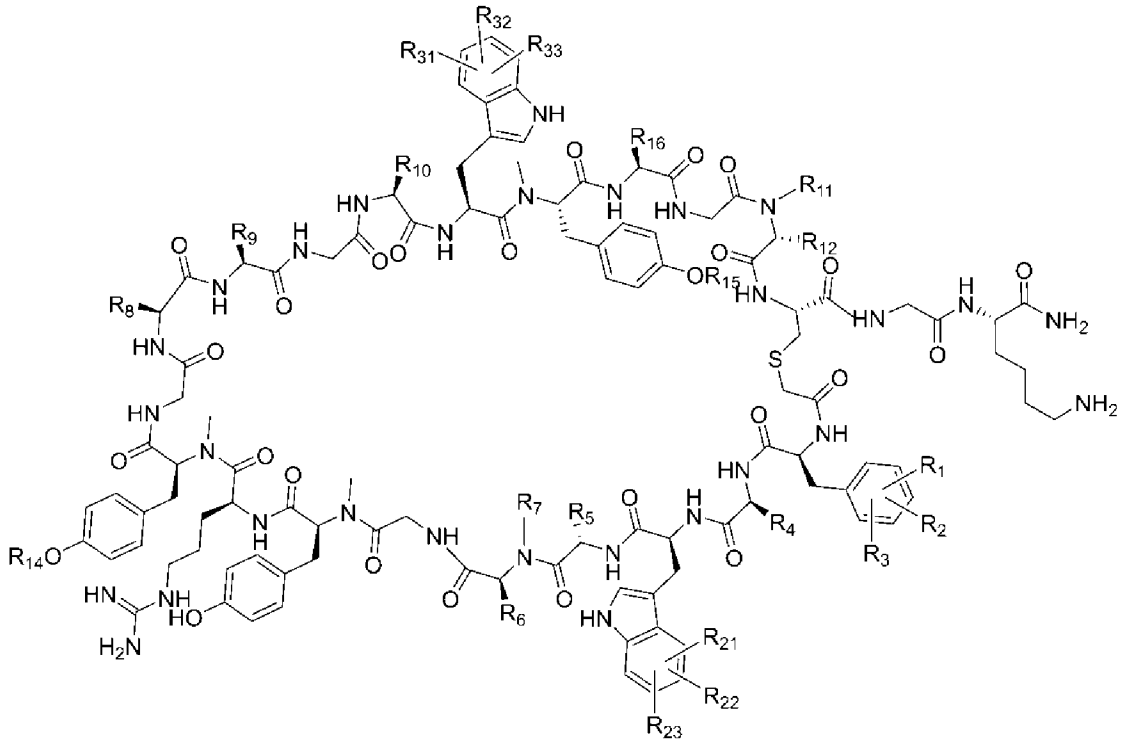
[化43]



（各置換基は、上記定義と同じ。）

で表される化合物又はその医薬的に許容される塩であってもよいし、下記式

[化44]

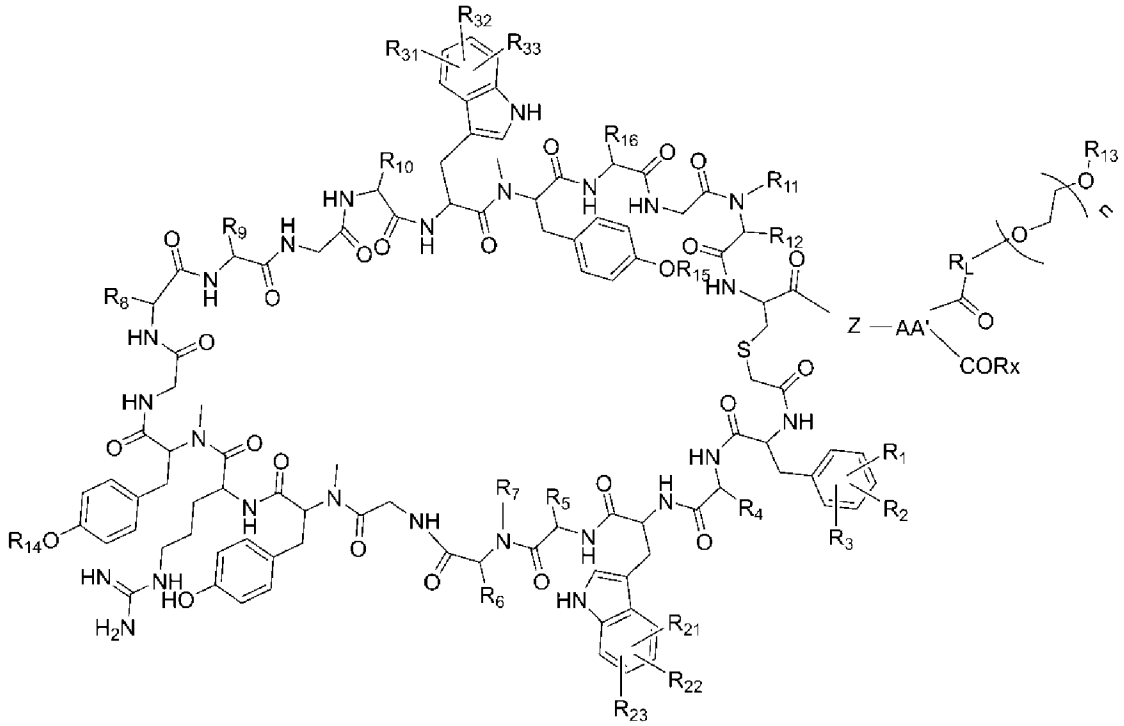


（各置換基は、上記定義と同じ。）

で表される化合物又はその医薬的に許容される塩であってもよい。

[0017]　また、一態様として、本発明の化合物は、下記式

[化45]



（R_1～R_{12}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{31}、R_{32}、R_{33}、Z、AA’及びRxは、上記定義と同じであり、

R_Lは、単結合であるか、又はアルキレン基中の$-CH_2-$が-O-、-NH-、エステル結合及び／又はアミド結合となるよう置換されていてもよいC_1－C_8アルキレン基であり、

R_{13}は、C_1－C_4アルキル基であり、

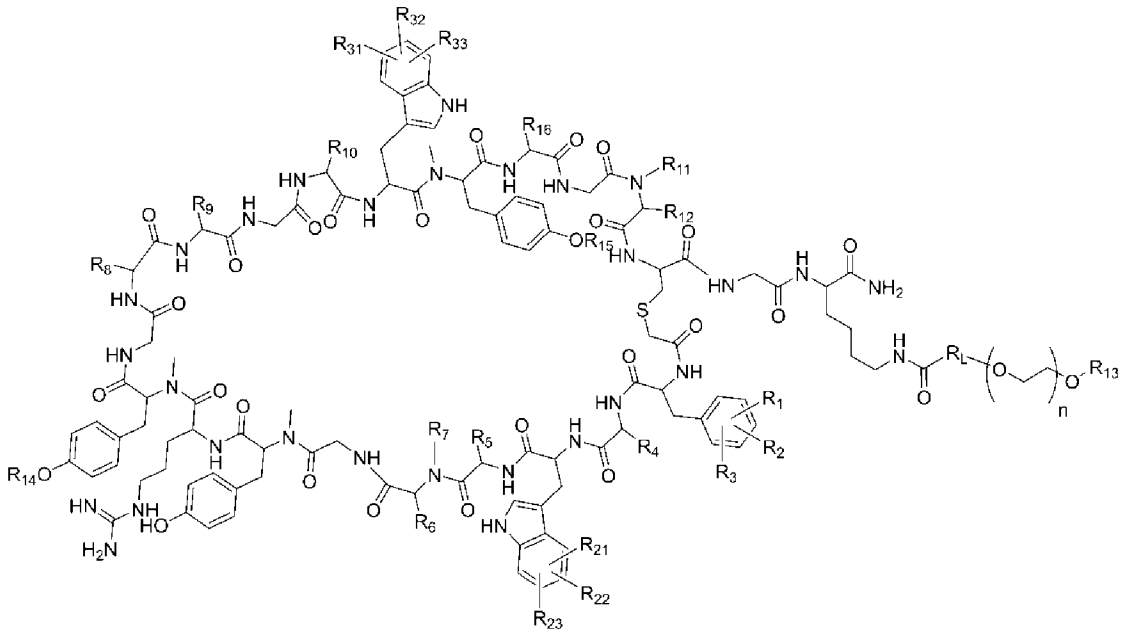
nは、1～2000の整数である。

なお、これは、式（A）中のRyが結合子であり、RxがOH、NH_2又はORaであり、かつ式（I）中のXが置換されていてもよい２価の炭化水素基であり、YがC_1－C_4アルキル基である態様である。）

で表される化合物又はその医薬的に許容される塩であってもよい。なお、この場合、AA’は反応基を有するアミノ酸からカルボキシ基を除いたアミノ酸

残基が好ましい。より具体的には、下記式

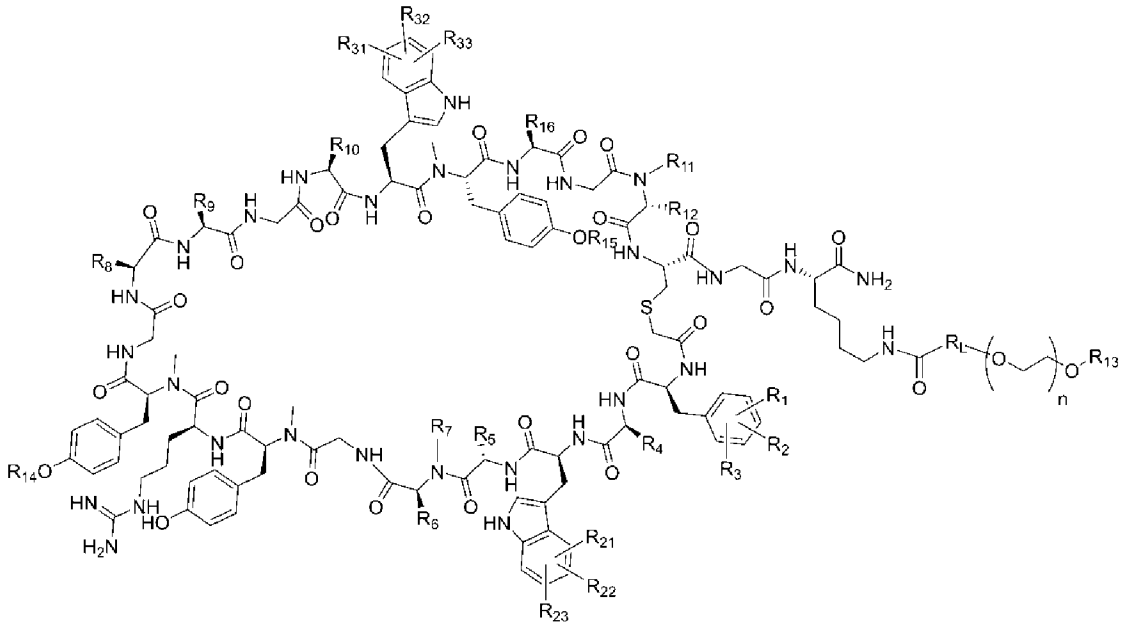
[化46]



（各置換基は、上記定義と同じ。）

で表される化合物又はその医薬的に許容される塩であってもよいし、下記式

[化47]

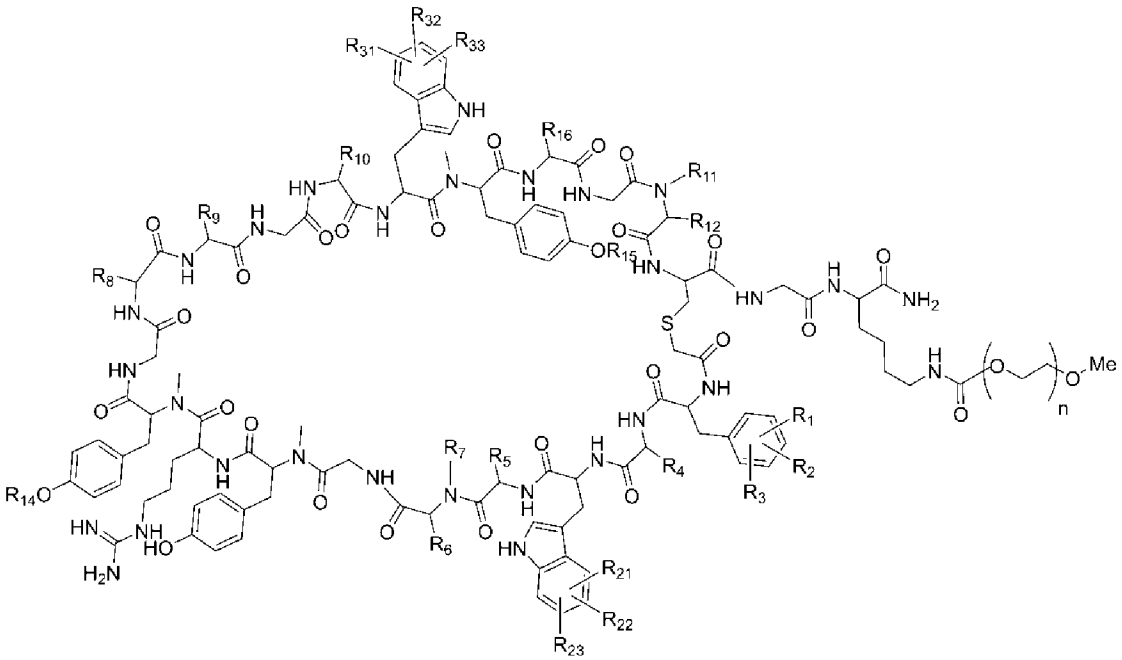


（各置換基は、上記定義と同じ。）

で表される化合物又はその医薬的に許容される塩であってもよい。

また、一態様として、本発明の化合物は、下記式

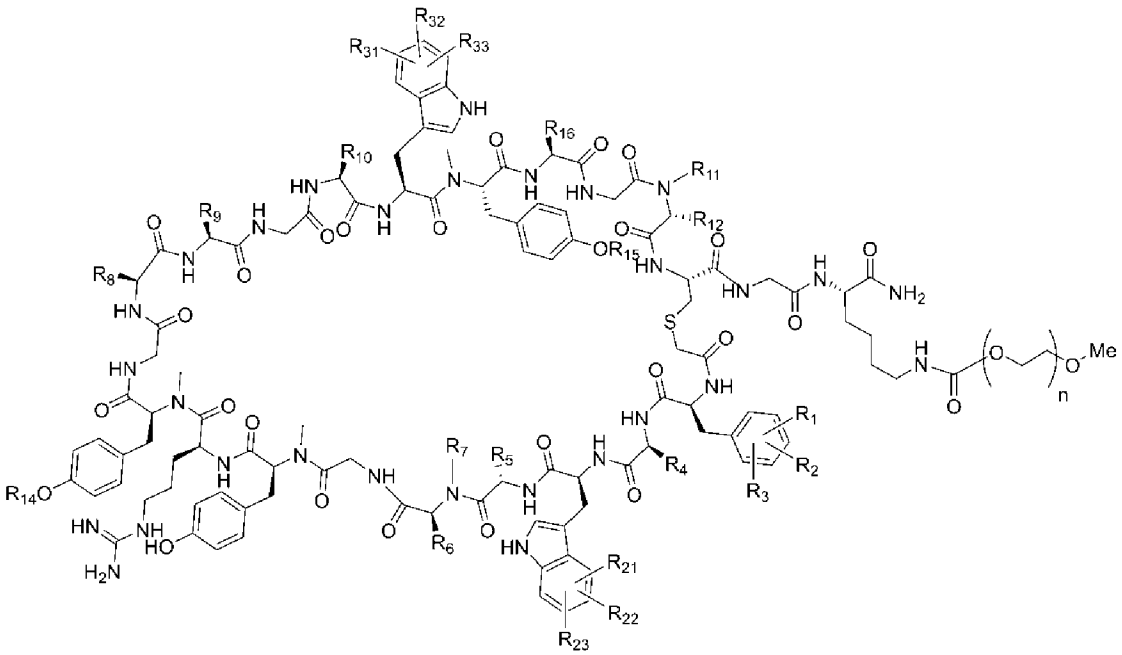
[化48]



（各置換基は、上記定義と同じ。なお、ｎは20～2000の整数を示す。）

で表される化合物又はその医薬的に許容される塩であってもよいし、下記式

[化49]



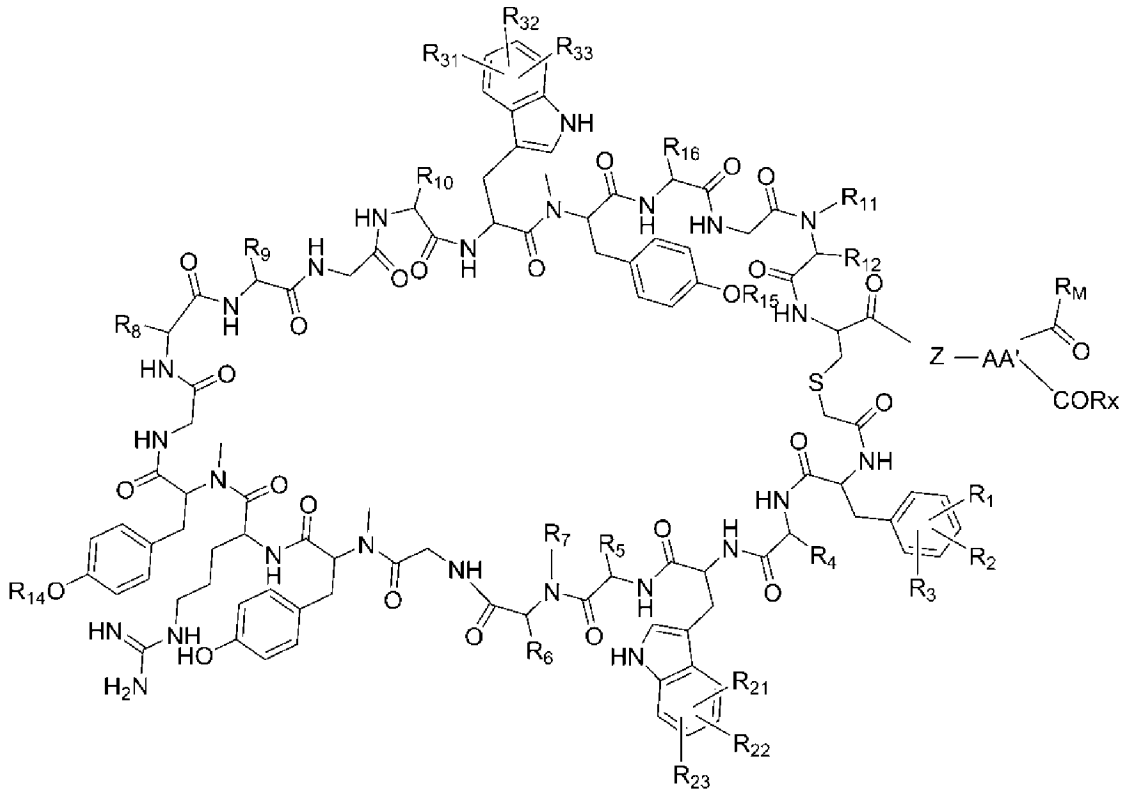
（各置換基は、上記定義と同じ。なお、ｎは20～2000の整数を示す。）

で表される化合物又はその医薬的に許容される塩であってもよい。

また、上記一般式中のポリエーテル鎖は、上記グループ(a)で示される炭化水素基のいずれかに置換されていてもよい。

また、一態様として、本発明の化合物は、下記式

[化50]



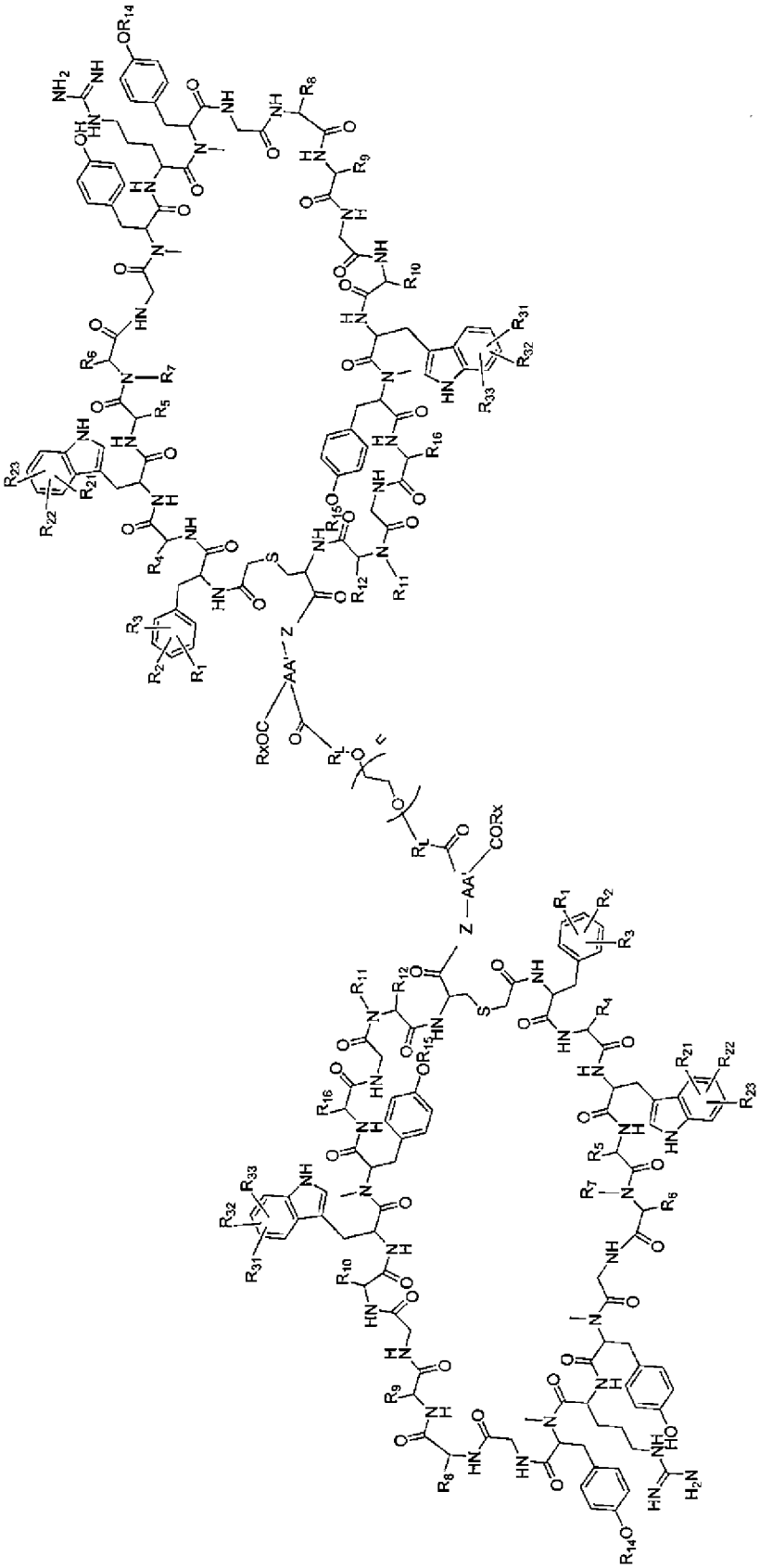
(R_1～R_{12}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{31}、R_{32}、R_{33}、Z、AA’及びRxは、上記定義と同じであり、R_Mは、C_1－C_{20}アルキレン鎖、C_2－C_{20}アルケニレン鎖、フェニレン鎖又はC_1－C_{10}アルキレンフェニレン鎖を示す。

なお、これは、式（A）中のRyが結合子であり、RxがOH、NH_2又はORaであり、かつ式（I）中のXが置換されていてもよい２価の炭化水素基であり、Yが水素原子又はC_1－C_4アルキル基である態様である。）

で表される化合物又はその医薬的に許容される塩であってもよい。

また、一態様として、本発明の化合物は、下記式

[化51]



（各置換基は、上記定義と同じ選択肢から選択されるが、式中において同一の記号で表される各置換基はそれぞれ独立に選択される。なお、これは、式（A）中のRyが結合子であり、RxがOH、NH_2又はORaであり、かつ式（I）中のXが置換されていてもよい２価の炭化水素基であり、Yが式(A)で表されるPeptide Aである態様である。）

で表される化合物又はその医薬的に許容される塩であってもよい。なお、この場合、AA’は反応基を有するアミノ酸からカルボキシ基を除いたアミノ酸残基が好ましい。また、上記一般式中のポリエーテル鎖は、上記グループ(a)で示される炭化水素基のいずれかに置換されていてもよい。

[0018] 上記において、式（I）で表される化合物や式(A)で表されるPeptide A等、種々の化合物又は化学構造を記載しているが、これらの式中の各置換基の組み合わせは、本発明の化合物において特に限定されるものではない。即ち、各置換基において、「さらに好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）、「より好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）、「好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）、「さらに好ましくは」、「より好ましくは」或いは「好ましくは」との語なしに記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）は、本発明の化合物においていずれも組み合わせ可能であり、各置換基の組み合わせは、「さらに好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）同士の組み合わせや、「より好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）同士の組み合わせや、「好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）同士の組み合わせや、「さらに好ましくは」、「より好ましくは」或いは「好ましくは」との語なしに記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）同士の組み合わせのみに限定されるとは理解されない。

ある態様においては、本発明の化合物において、各置換基は、「より好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）と、「好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）との組み合わせであり得る。

ある態様においては、本発明の化合物において、各置換基は、「より好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）と、「さらに好ましくは」、「より好ましくは」或いは「好ましくは」との語なしに記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）との組み合わせであり得る。

ある態様においては、本発明の化合物において、各置換基は、「好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）と、「さらに好ましくは」、「より好ましくは」或いは「好ましくは」との語なしに記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）との組み合わせであり得る。

ある態様においては、本発明の化合物において、各置換基は、「より好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）と、「好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）と、「さらに好ましくは」、「より好ましくは」或いは「好ましくは」との語なしに記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）との組み合わせであり得る。

ある態様においては、本発明の化合物において、各置換基は、「さらに好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）と、「より好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）との組み合わせであり得る。

ある態様においては、本発明の化合物において、各置換基は、「さらに好

ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）と、「好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）との組み合わせであり得る。

ある態様においては、本発明の化合物において、各置換基は、「さらに好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）と、「さらに好ましくは」、「より好ましくは」或いは「好ましくは」との語なしに記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）との組み合わせであり得る。

ある態様においては、本発明の化合物において、各置換基は、「さらに好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）と、「より好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）と、「好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）との組み合わせであり得る。

ある態様においては、本発明の化合物において、各置換基は、「さらに好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）と、「より好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）と、「さらに好ましくは」、「より好ましくは」或いは「好ましくは」との語なしに記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）との組み合わせであり得る。

ある態様においては、本発明の化合物において、各置換基は、「さらに好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）と、「好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）と、「さらに好ましくは」、「より好ましくは」或いは「好ましくは」との語なしに記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）との組み合わせで

あり得る。

ある態様においては、本発明の化合物において、各置換基は、「さらに好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）と、「より好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）と、「好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）と、「さらに好ましくは」、「より好ましくは」或いは「好ましくは」との語なしに記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）との組み合わせであり得る。

[0019] 本発明の化合物は、式（II）

[化52]

$$AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-AA_8-AA_9-AA_{10}-AA_{11}-AA_{12}-AA_{13}-AA_{14}-AA_{15}-AA_{16}-AA_{17}-AA_{18}-AA_{19}-AA_{20} \quad \text{(II)}$$

$$C(O)CH_2S$$

で表されるアミノ酸配列からなるペプチドのAA_{20}のカルボキシ基と、アミノ基を含む化合物の前記アミノ基とがアミド結合した構造を有する化合物又はその医薬的に許容される塩として表すこともできる。

式（II）中の各基は以下のとおりである。

AA_1は、ベンゼン環の水素原子が同一又は相異なった1～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい、Pheであり、好ましくは、Phe（非置換）又はベンゼン環の水素原子が１個のハロゲン原子で置換されているPhe（より好ましくはPhe（非置換））である。

AA_2は、Ala、Val、Leu、Ile、Asn又はGlnであり、例えば、Val、Gln又はAsn、好ましくは、Val又はGln（より好ましくはVal）である。

AA_3は、ベンゼン環の水素原子が同一又は相異なった1～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい、Trpであり、好ましくは、Trp又はベンゼン環の水素原子が1個のハロゲン原子で置換されているTrpであり、より好ましくはTrp（非置換）である。

AA_4は、Lys、Arg、Asn又はGlnであり、好ましくは、Arg又はGln（より好ま

しくはArg）である。なお、AA_4は、上記以外にも、ホモアルギニン（Har）又はノルアルギニン（Nar）であってもよい。

AA_5は、Ala又はアミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、好ましくは、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrである。

AA_6は、Glyである。

AA_7は、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrである。

AA_8は、Argである。

AA_9は、ベンゼン環に結合した水酸基の水素原子がC_1－C_4アルキル基で置換されていてもよい、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、好ましくは、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrである。

AA_{10}は、Glyである。

AA_{11}は、Gly、Ala、Val、Leu又はIleであり、好ましくは、Val又はIle（より好ましくはVal）である。なお、AA_{11}は、上記以外にも、ノルロイシン（Nle）であってもよい。

AA_{12}は、Ala、Val、Leu、Ile、Asn、Gln、Arg、Lys又はベンゼン環の水素原子がグアニジノで置換されていてもよいPheであり、例えば、Val、Leu、Ile、Asn、Gln、Arg、Lys又はベンゼン環の水素原子がグアニジノで置換されていてもよいPhe、好ましくは、Val、Leu、Ile、Asn、Gln、Arg又はベンゼン環の水素原子がグアニジノで置換されていてもよいPheやLeu、Gln、Arg、Lys又はベンゼン環の水素原子がグアニジノで置換されているPhe、より好ましくは、Leu、Gln、Arg又はベンゼン環の水素原子がグアニジノで置換されているPhe、例えばLeu）である。なお、AA_{12}は、上記以外にも、ホモアルギニン（Har）であってもよい。

AA_{13}は、Glyである。

AA_{14}は、Asn、Gln、Tyr、Arg又はLysであり、好ましくは、Asn、Tyr又はArg（より好ましくはAsn）である。

AA_{15}は、ベンゼン環の水素原子が同一又は相異なった1～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいTrpであり、好ましくは、Trp（非置換）である。

AA_{16}は、ベンゼン環に結合した水酸基の水素原子がC_1－C_4アルキル基で置換されていてもよい、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、好ましくは、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrである。

AA_{17}は、Asp又はGluであり、好ましくは、Aspである。

AA_{18}は、Glyである。

AA_{19}は、Pro又はアミノ基の水素原子がメチル若しくはイミダゾリルエチルで置換されているGlyであり、好ましくは、Pro又はアミノ基の水素原子がメチルで置換されているGlyである。より好ましくは、D-Pro又はアミノ基の水素原子がメチルで置換されているGly、例えばD-Proである。

AA_{20}は、Cysである。

$-C(O)CH_2S-$は、AA_1のN末端が、$-C(O)CH_2-$を介してAA_{20}の側鎖におけるスルファニル基に由来する硫黄原子と結合していることを表す。

[0020] 本発明の一態様としては、式（II）（式（II）において、

AA_1は、Phe又はベンゼン環の水素原子が１個のハロゲン原子で置換されているPheであり（より好ましくはPhe）であり、

AA_2は、Val、Gln又はAsn、好ましくはVal又はGln（より好ましくはVal）であり、

AA_3は、Trp又はベンゼン環の水素原子が1個のハロゲン原子で置換されているTrp （好ましくはTrp）であり、

AA_4は、Arg又はGln（より好ましくはArg）であり、

AA_5は、Ala又はアミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyr（より好ましくはアミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyr）であり、

AA_6は、Glyであり、

AA_7は、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_8は、Argであり、

AA_9は、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_{10}は、Glyであり、

AA_{11}は、Val又はIle（より好ましくはVal）であり、

AA_{12}は、Leu、Gln、Arg、Lys又はベンゼン環の水素原子がグアニジノで置換されているPheであり、好ましくはLeu、Gln、Arg又はベンゼン環の水素原子がグアニジノで置換されているPhe（より好ましくはLeu）であり、

AA_{13}は、Glyであり、

AA_{14}は、Asn、Tyr又はArg（より好ましくはAsn）であり、

AA_{15}は、Trpであり、

AA_{16}は、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_{17}は、Aspであり、

AA_{18}は、Glyであり、

AA_{19}は、Pro又はアミノ基の水素原子がメチルで置換されているGly（好ましくは、D-Pro又はアミノ基の水素原子がメチルで置換されているGly、より好ましくはD-Pro）であり、

AA_{20}は、Cysであり、

$-C(O)CH_2S-$は、AA_1のN末端が、$-C(O)CH_2-$を介してAA_{20}の側鎖におけるスルファニル基に由来する硫黄原子と結合していることを表す）で表されるアミノ酸配列からなるペプチドのAA_{20}のカルボキシ基と、アミノ基を含む化合物の前記アミノ基とがアミド結合した構造を有する化合物又はその医薬的に許容される塩である。

また、上記の式（ＩＩ）にて表されるアミノ酸配列については、当該アミノ酸配列に含まれる１又は複数のアミノ酸が、欠失、置換、付加及び／又は挿入されたアミノ酸配列であってもよい。特には、上記の式（ＩＩ）にて表されるアミノ酸配列において、当該アミノ酸配列に含まれる１又は複数のアミノ酸が、欠失、置換、付加及び／又は挿入されたアミノ酸配列であって、後述のとおりVEGFとVEGF受容体との結合を阻害する活性を有するものであってもよい。

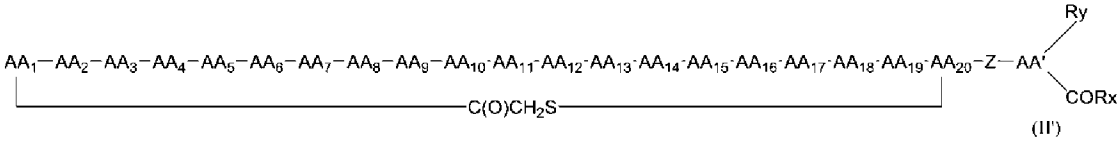
[0021] より具体的には、式(II)の化合物は、下記式（IIa）：

[化53]

PeptideB－X－Y (IIa)

で表されてもよく、Peptide Bは、下記式（II’）：

[化54]



で表される。

式（II’）中の各基は以下のとおりである。

AA_1～AA_{20}は、上記定義と同じである。

Zは単結合であるか、又は1～9個のアミノ酸からなるアミノ酸配列を示し、アミノ酸の数は１～５個程度が好ましく、より好ましくは、１～３個程度である。Zとしては、特に制限はないが、例えば、単結合、GlyやGly－（AAX）m－（AAXは同一又は相異なったm個のアミノ酸である（mは１～８（好ましくは１～４、より好ましくは1～２）の整数を示す））が挙げられる。

AA’は、任意の一つのアミノ酸からカルボキシ基を除いたアミノ酸残基を示す。AA’は、反応基を有していてもよいアミノ酸からカルボキシ基を除いたアミノ酸残基であり、反応基を有するアミノ酸は、天然のアミノ酸であればLysが好ましく、反応基を有しないアミノ酸は、天然のアミノ酸であればGlyが好ましい。Xが置換されていてもよい２価の炭化水素基を表す場合には、AA’は反応基を有するアミノ酸が好ましい。

RxとRyのいずれか一方がXと結合する結合子であり、結合子である場合、単結合を意味する。

Ryが結合子である場合、Rxは、OH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表す。

Rxが結合子である場合、Ryは、AA’で示されるアミノ酸残基における水素原子又はAA’で示されるアミノ酸残基の側鎖における保護基を示す。

なお、カルボキシ基の保護基や、AA’で示されるアミノ酸残基の側鎖における保護基は、上記記載のとおりである。

式（IIa）中の各基は以下のとおりである。

Xは、単結合であって、かつYはOH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表すか、又は

Xは、置換されていてもよい２価の炭化水素基であって、かつYは、水素原子、ヒドロキシ基、C_1－C_4アルキル基、C_1－C_4アルコキシ基又は式(II’)で表されるPeptide Bである。YがPeptide Bである場合、YとしてのPeptide Bは、式（IIa）中に存在するものと同一であっても異なっていてもよい。

なお、カルボキシ基の保護基、置換されていてもよい２価の炭化水素基は、上記記載のとおりである。

[0022] 本発明の一態様として、式(IIa)で表される化合物において、

AA_1は、Phe又はベンゼン環の水素原子が１個のハロゲン原子で置換されているPheであり（好ましくはPhe）であり、

AA_2は、Val、Gln又はAsn、好ましくはVal又はGln（より好ましくはVal）であり、

AA_3は、Trp又はベンゼン環の水素原子が1個のハロゲン原子で置換されているTrp（好ましくはTrp）であり、

AA_4は、Arg又はGln（好ましくはArg）であり、

AA_5は、Ala又はアミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyr（好ましくはアミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyr）であり、

AA_6は、Glyであり、

AA_7は、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_8は、Argであり、

AA_9は、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_{10}は、Glyであり、

AA_{11}は、Val又はIle（好ましくはVal）であり、

AA_{12}は、Leu、Gln、Arg、Lys又はベンゼン環の水素原子がグアニジノで置換されているPhe、好ましくは、Leu、Gln、Arg又はベンゼン環の水素原子がグアニジノで置換されているPhe（より好ましくはLeu）であり、

AA_{13}は、Glyであり、

AA_{14}は、Asn、Tyr、Arg又はLys、好ましくは、Asn、Tyr又はArg（より好ましくはAsn）であり、

AA_{15}は、Trpであり、

AA_{16}は、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_{17}は、Aspであり、

AA_{18}は、Glyであり、

AA_{19}は、Pro又はアミノ基の水素原子がメチルで置換されているGly（好ましくは、D-Pro又はアミノ基の水素原子がメチルで置換されているGly、より好ましくはD-Pro）であり、

AA_{20}は、Cysであり、

$-C(O)CH_2S-$は、AA_1のN末端が、$-C(O)CH_2-$を介してAA_{20}の側鎖におけるスルファニル基に由来する硫黄原子と結合していることを表し、

Zは単結合であるか、又は1～５個（好ましくは1～3個）のアミノ酸からなるアミノ酸配列（好ましくは、Zは、単結合、Gly又はGly－（AAX）ｍ－（AAXは同一又は相異なったｍ個のアミノ酸である（ｍは１～４（好ましくは1～２）の整数を示す））を示し、

AA’は、反応基を有していてもよいアミノ酸（好ましくは、反応基を有する場合はLys、又は反応基を有しない場合はGly）からカルボキシ基を除いたアミノ酸残基を示し、

RxとRyのいずれか一方がXと結合する結合子であり、結合子である場合、単結合を意味し、

Rxが結合子である場合には、Ryは、AA’で示されるアミノ酸残基における水素原子又はAA’で示されるアミノ酸残基の側鎖における保護基を示し、Xは、単結合であって、かつYはOH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表すか、

Ryが結合子である場合には、Rxは、OH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表し、Xは、上記グループ（a）～（e）で示される２価の炭化水素基（より好ましくは、上記グループ（ａ’））から選択され、かつY

は、水素原子、ヒドロキシ基、C_1－C_4アルキル基、C_1－C_4アルコキシ基又は式(II’)で表されるPeptide Bである。YがPeptide Bである場合、YとしてのPeptide Bは、式（IIa）中に存在するものと同一であっても異なっていてもよい。

また、上記の式（ＩＩ）にて表されるアミノ酸配列については、当該アミノ酸配列に含まれる１又は複数のアミノ酸が、欠失、置換、付加及び／又は挿入されたアミノ酸配列であってもよい。欠失、置換、付加及び／又は挿入されるアミノ酸の数は1個以上でありその数は特に限定されないが、例えば、好ましくは1～10個、より好ましくは6、5、4、3、2、1個である。

上記の式（II）にて表されるアミノ酸配列において１個以上のアミノ酸残基が欠失、置換、付加及び／又は挿入されたとは、同一配列中の任意、かつ１もしくは複数のアミノ酸配列中において、１又は複数のアミノ酸残基の欠失、置換、付加及び／又は挿入があることを意味する。また、欠失、置換、付加及び／又は挿入がそれぞれ同時に生じる場合もあり、置換、挿入又は付加されるアミノ酸残基は天然型と非天然型いずれの場合もある。

[0023] アミノ酸の置換は、公知のアミノ酸への置換を意味し、好ましくは保存的アミノ酸置換である。「保存的アミノ酸置換」は、類似した化学的性質（例えば、電荷または疎水性）を伴う側鎖Ｒ基を有する別のアミノ酸残基によって、アミノ酸残基が置換された置換である。類似した化学的性質を伴う側鎖を有するアミノ酸基の例には、１）脂肪族側鎖：グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、およびイソロイシン；２）脂肪族ヒドロキシル側鎖：セリンおよびスレオニン；３）アミド含有側鎖：アスパラギンおよびグルタミン；４）芳香族側鎖：フェニルアラニン、チロシン、およびトリプトファン；５）塩基性側鎖：リシン、アルギニン、およびヒスチジン；６）酸性側鎖：アスパラギン酸およびグルタミン酸；ならびに７）イオウ含有側鎖：システインおよびメチオニンが含まれる。保存的アミノ酸置換基は、例えば、バリン－ロイシン－イソロイシン、フェニルアラニン－チロシン－トリプトファン、リシン－アルギニン、アラニン－バリン、グルタミン酸－アスパラギン酸

、およびアスパラギン－グルタミンである。また、前述のアミノ酸は、天然型アミノ酸であっても良く、非天然型アミノ酸であってもよい。

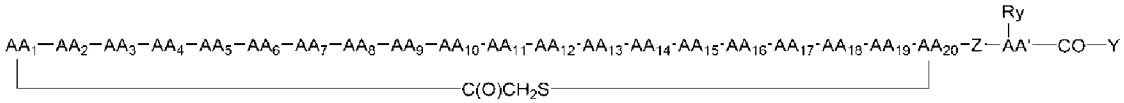
また、本発明の化合物は、式（ＩＩ）で表されるアミノ酸配列において、１又は複数のアミノ酸が、欠失、置換、付加及び／又は挿入されたアミノ酸配列を含むペプチドであって、当該ペプチドが、環状構造を有し、かつVEGFに結合することができる、前記化合物であってよい。

なお、本明細書において環状化（大環状化）とは、１つのペプチド内において、１アミノ酸以上離れた２つのアミノ酸が直接に、又はリンカー等を介して間接的に結合し、分子内に環状の構造を作ることを意味する。環状化は、公知の方法によって行うことができるが、例えば本明細書にて開示されている方法や、国際公開第２０１６／０６３９６９号に記載された方法に従って行うことができる。

本明細書においてVEGF結合ペプチド、VEGFに結合することが出来るペプチドとは、VEGFと結合可能なペプチドを意味する。VEGFと結合可能であるか否かは、当業者が公知の方法に従って確認することができる。直接的な結合を確認する方法であっても、競合阻害等間接的な確認方法であっても良い。

[0024] 本発明の一態様としては、本発明の化合物は、下記式

[化55]

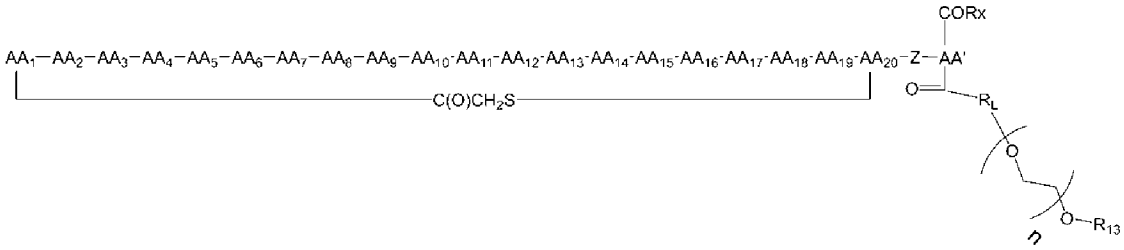


（各置換基は、上記定義のとおりである。なお、これは、式（II’）中のRxが結合子であり、RyがAA’で示されるアミノ酸残基における水素原子又はAA’で示されるアミノ酸残基の側鎖における保護基であり、かつ式（IIa）中のXが単結合であり、YがOH、NH_2又はORaである態様である。）で表される、化合物又はその医薬的に許容される塩であってもよい。また、Z-AA’(Ry)-CO-YがGly-Y又はGly-Lys-Yであってもよい。

また、別の態様としては、

下記式

[化56]



（式中、AA_1～AA_{20}、Z、AA’及びRxは、上記定義のとおりであり、

R_Lは、単結合であるか、又はアルキレン基中の-CH_2-が-O-、-NH-、エステル結合及び／又はアミド結合となるよう置換されていてもよいC_1－C_8アルキレン基であり、

R_{13}は、C_1－C_4アルキル基であり、

nは、1～2000の整数である。

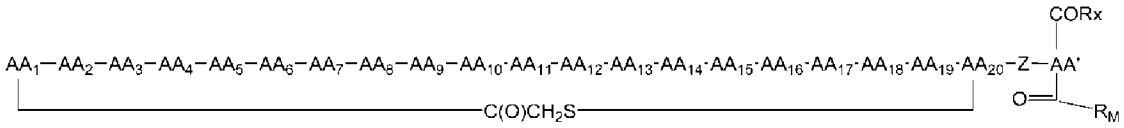
なお、これは、式（II’）中のRyが結合子であり、RxがOH、NH_2又はORaであり、かつ式（IIa）中のXが置換されていてもよい２価の炭化水素基であり、YがC_1－C_4アルキル基である態様である。）

で表される、化合物又はその医薬的に許容される塩であってもよい。なお、この場合、AA’は反応基を有するアミノ酸からカルボキシ基を除いたアミノ酸残基が好ましい。

また、別の態様としては、

下記式

[化57]



（式中、AA_1～AA_{20}、Z、AA’及びRxは、上記定義のとおりであり、

なお、R_Mは、C_1－C_{20}アルキレン鎖、C_2－C_{20}アルケニレン鎖、、フェニレン鎖又はC_1－C_{10}アルキレンフェニレン鎖を示す。）である。

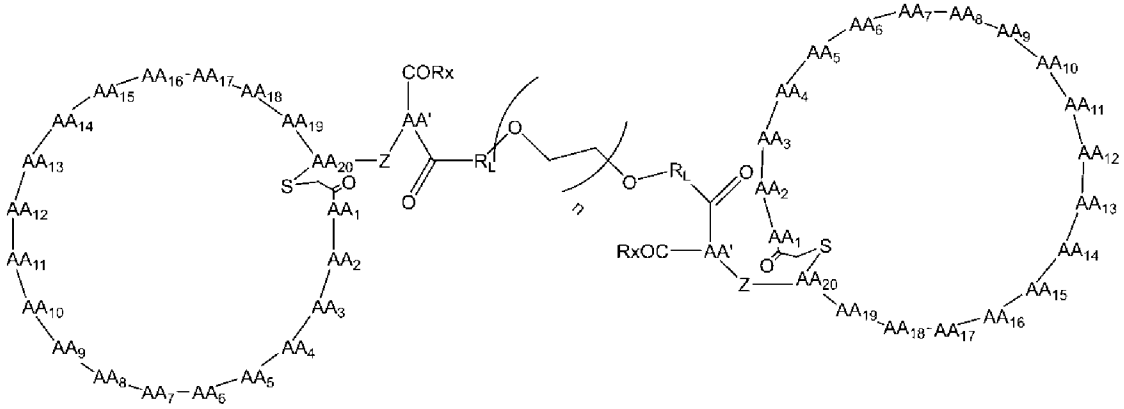
なお、これは、式（II’）中のRyが結合子であり、RxがOH、NH_2又はORaであり、かつ式（IIa）中のXが置換されていてもよい２価の炭化水素基であり、Y

が水素原子又はC_1－C_4アルキル基である態様である。）

で表される、化合物又はその医薬的に許容される塩であってもよい。なお、この場合、AA’は反応基を有するアミノ酸からカルボキシ基を除いたアミノ酸残基が好ましい。

また、下記記載の構造式で表される、

[化58]



（式中、AA_1～AA_{20}、Z、AA’及びRxは、上記定義のとおりであり、AA_1～AA_{20}、Z、AA’及びRxは、それぞれ、同一又は相異なっていてもよく、

R_Lは、同一又は相異なっていてもよく、単結合であるか、又はアルキレン基中の$-CH_2-$が-O-、-NH-、エステル結合及び／又はアミド結合となるよう置換されていてもよいC_1－C_8アルキレン基であり、

nは、1～2000の整数である。

なお、これは、式（II’）中のRyが結合子であり、RxがOH、NH_2又はORaであり、かつ式（IIa）中のXが置換されていてもよい２価の炭化水素基であり、Yが式(II’)で表されるPeptide Bである態様である。）で表される化合物又はその医薬的に許容される塩であってもよい。なお、この場合、AA’は反応基を有するアミノ酸からカルボキシ基を除いたアミノ酸残基が好ましい。

上記において、式（II）で表される化合物や、式（IIa）で表される化合物や、式（II’）で表されるPeptide B等、種々の化合物又は化学構造を記載しているが、これらの式中の各基の組み合わせは、本発明の化合物において特に限定されるものではない。即ち、各基において、「より好ましくは」との

語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）、「好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）、「より好ましくは」或いは「好ましくは」との語なしに記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）は、本発明の化合物においていずれも組み合わせ可能であり、各基の組み合わせは、「より好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）同士の組み合わせや、「好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）同士の組み合わせや、「より好ましくは」或いは「好ましくは」との語なしに記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）同士の組み合わせのみに限定されるとは理解されない。

ある態様においては、本発明の化合物において、各基は、「より好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）と、「好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）との組み合わせであり得る。

ある態様においては、本発明の化合物において、各基は、「より好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）と、「より好ましくは」或いは「好ましくは」との語なしに記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）との組み合わせであり得る。

ある態様においては、本発明の化合物において、各基は、「好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）と、「より好ましくは」或いは「好ましくは」との語なしに記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）との組み合わせであり得る。

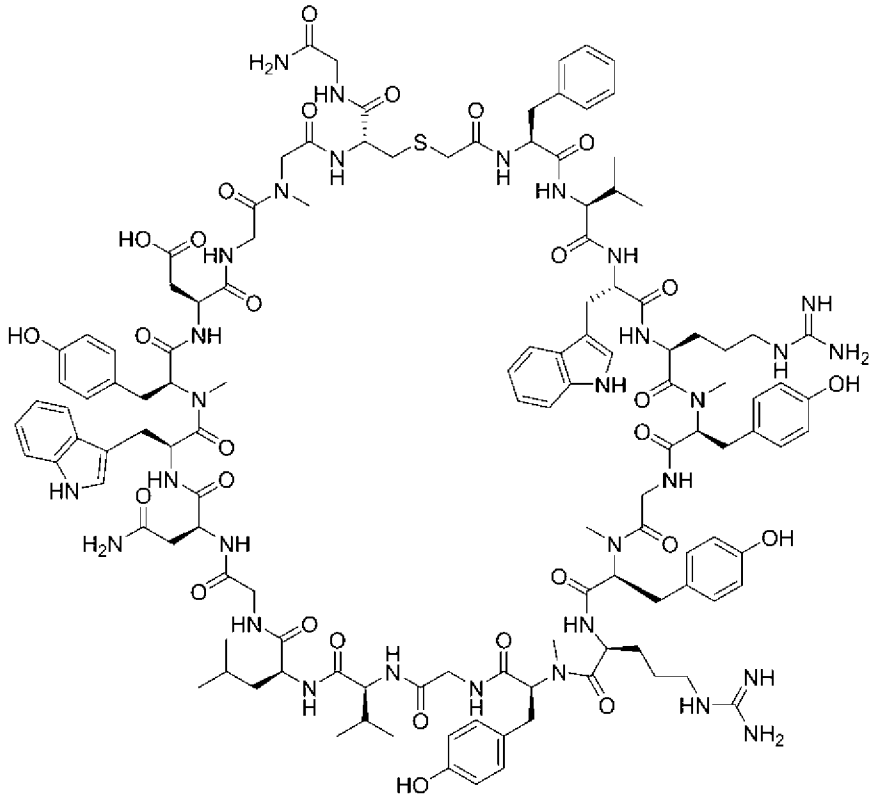
ある態様においては、本発明の化合物において、各基は、「より好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示され

る基も含む。）と、「好ましくは」との語に続いて記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）と、「より好ましくは」或いは「好ましくは」との語なしに記載されている基（「例えば」等の語に続いて例示される基も含む。）との組み合わせであり得る。

[0025] 本発明の化合物の具体的な態様として、以下のものが例示できる。

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例１の化合物）

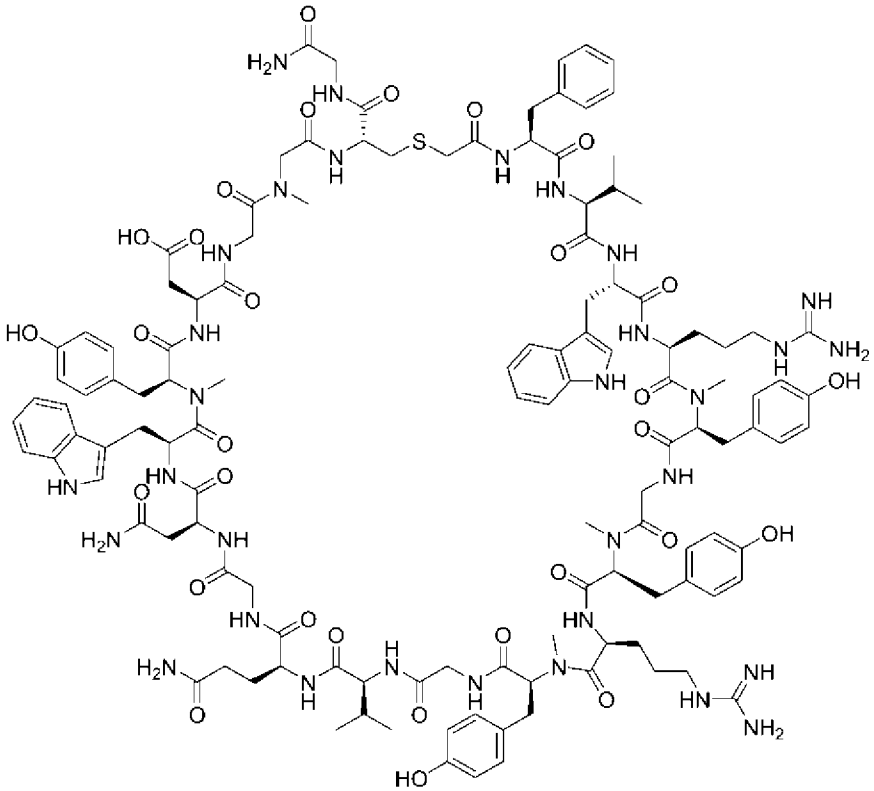
[化59]



・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-グルタミニルグリシル-L-ア

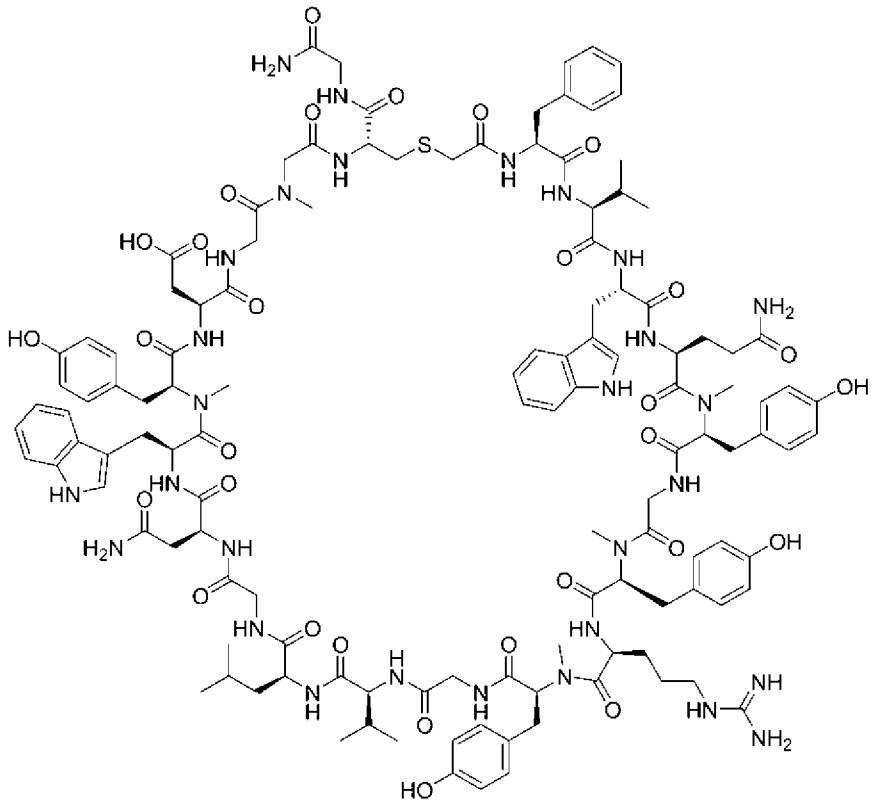
スパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例２の化合物）

[化60]



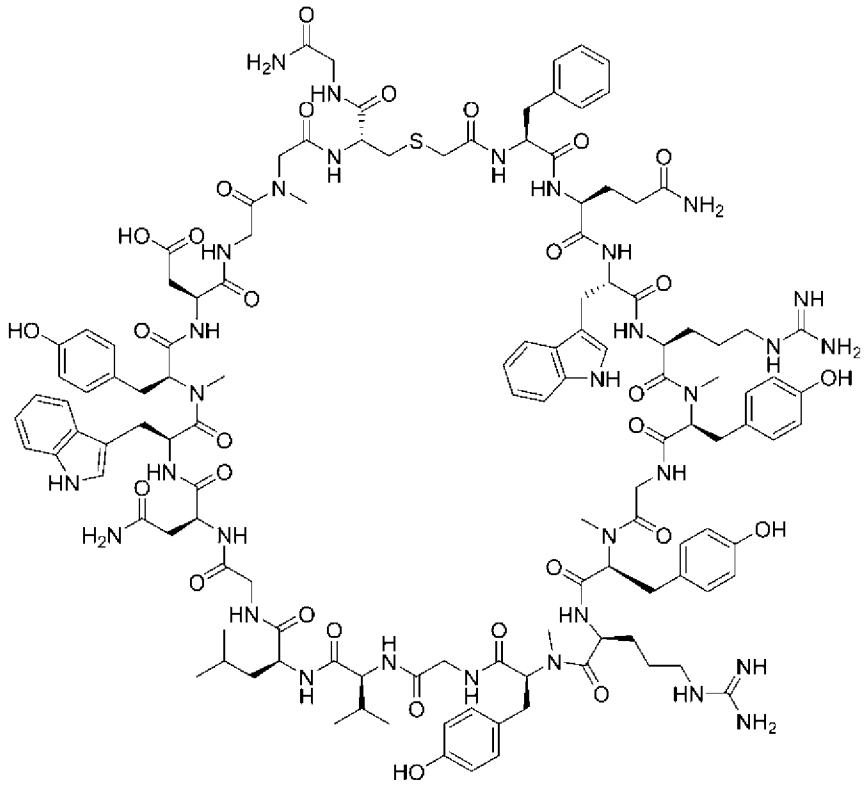
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-グルタミニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例３の化合物）

[化61]



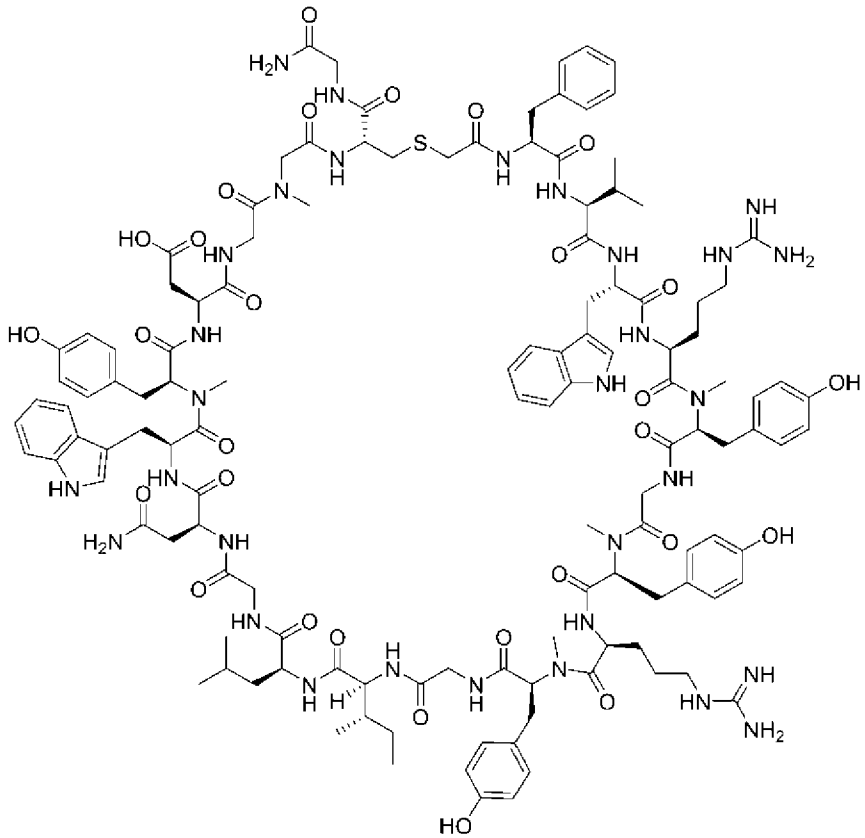
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-グルタミニル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例４の化合物）

[化62]



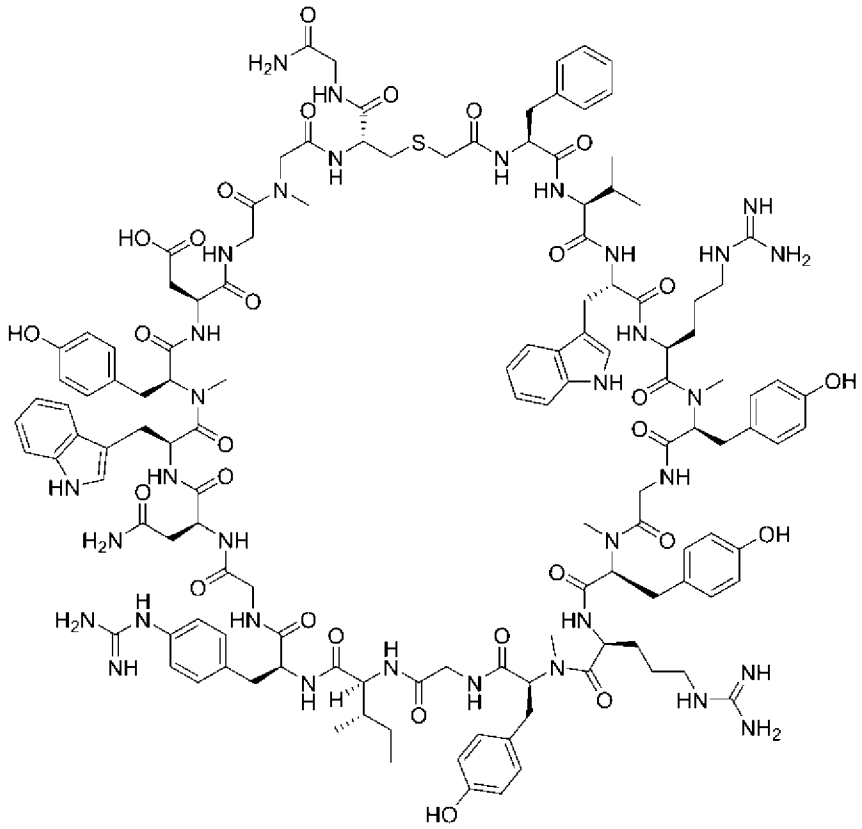
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例５の化合物）

[化63]



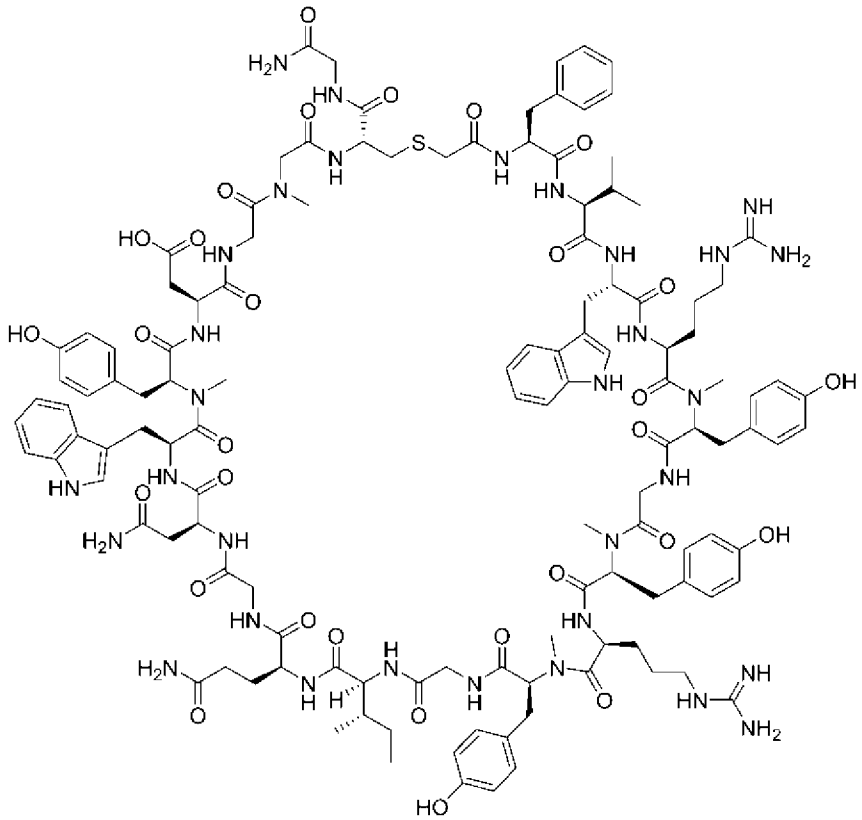
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-4-グアニジノフェニルアラニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例６の化合物）

[化64]



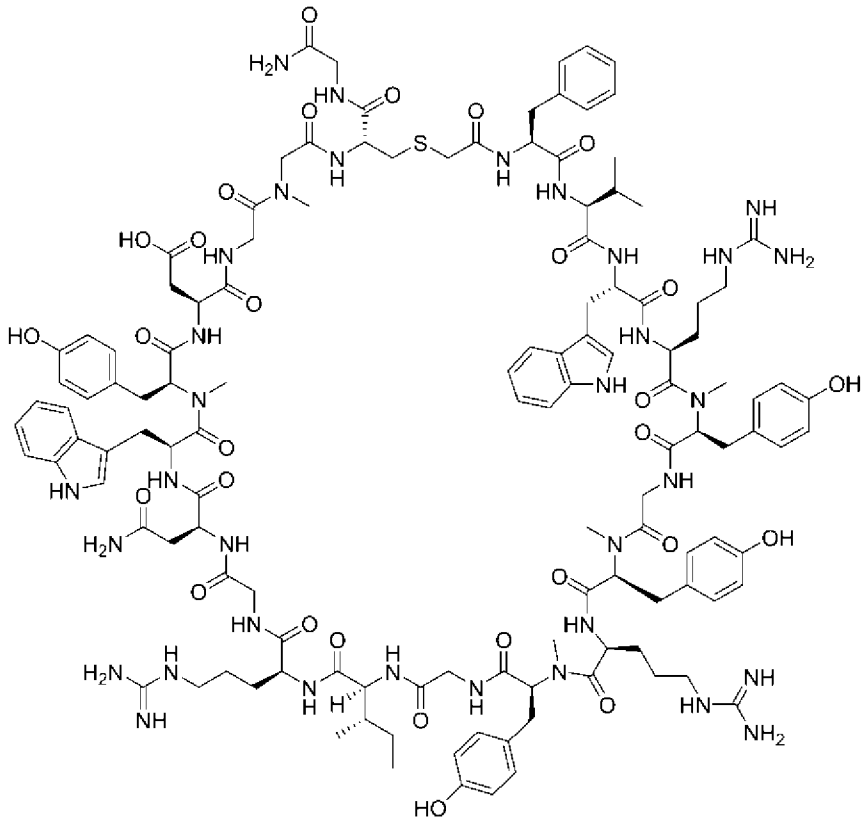
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-グルタミニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例７の化合物）

[化65]



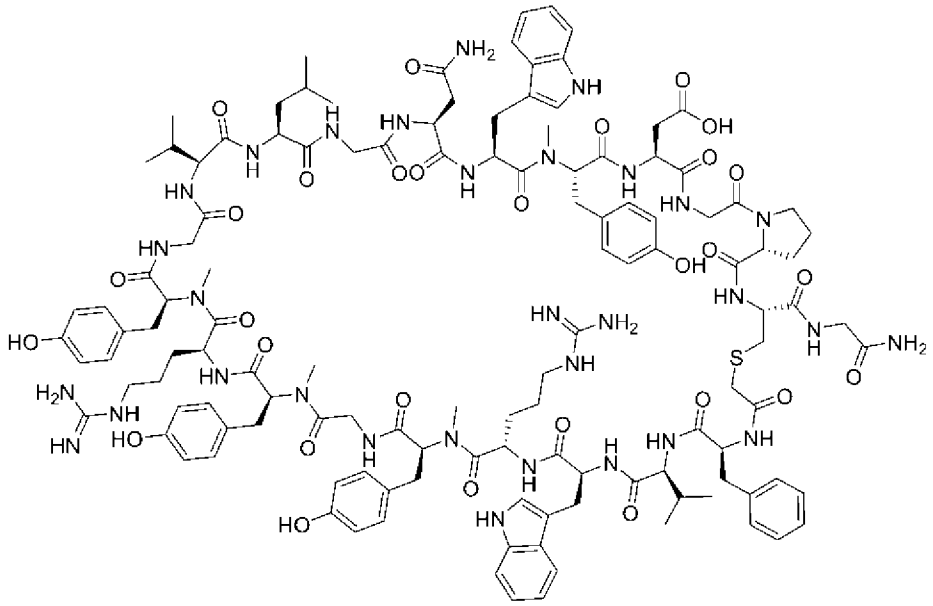
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-アルギニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例８の化合物）

[化66]



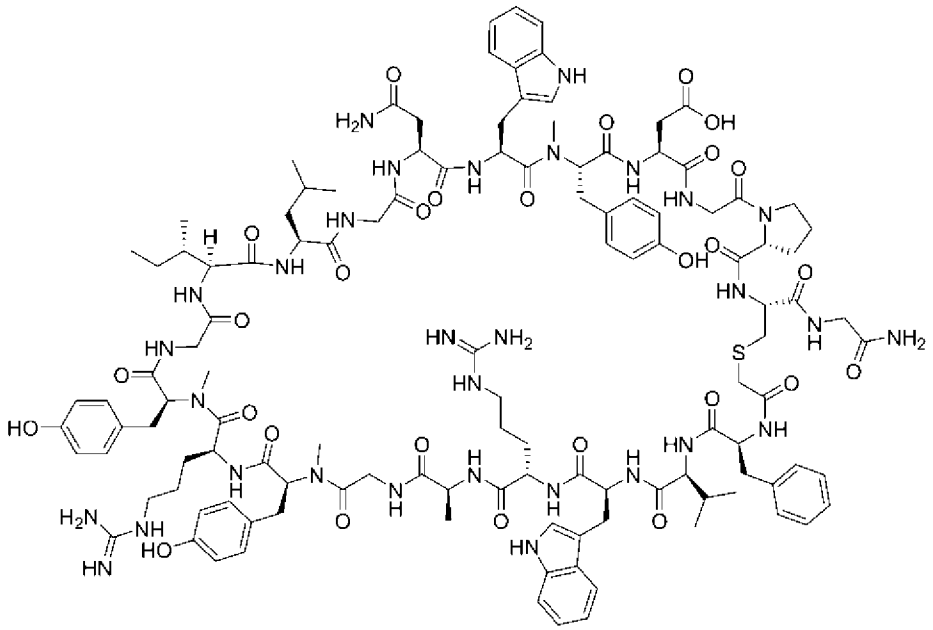
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例９の化合物）

[化67]



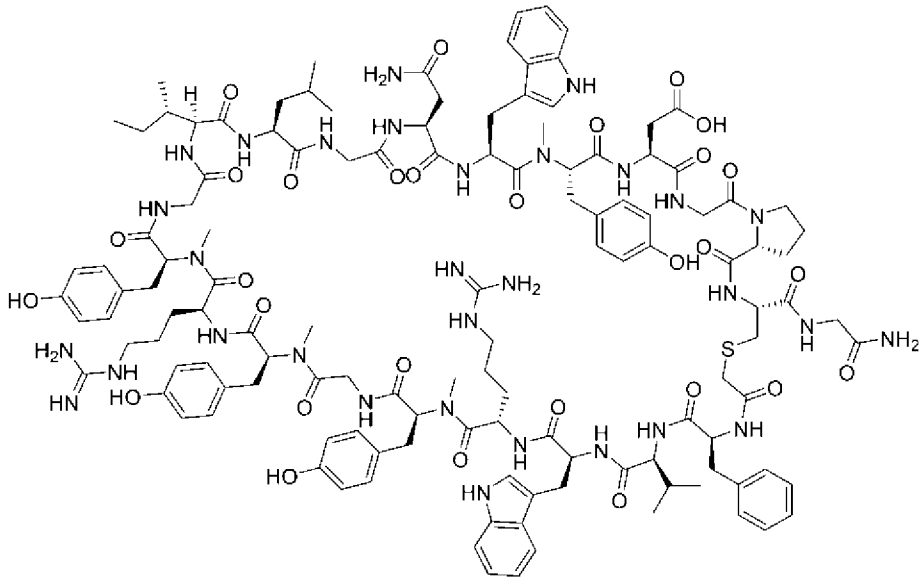
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例１０の化合物）

[化68]



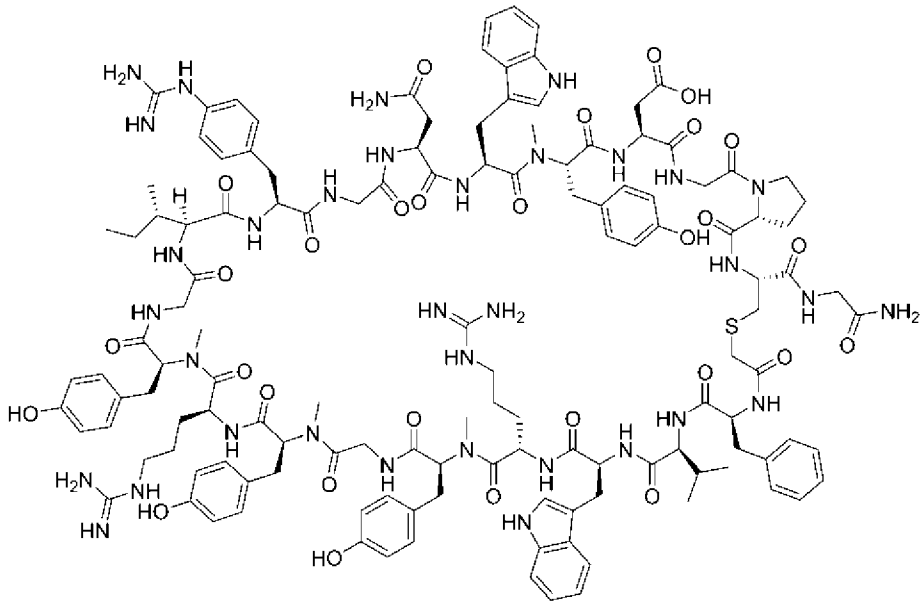
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例１１の化合物）

[化69]



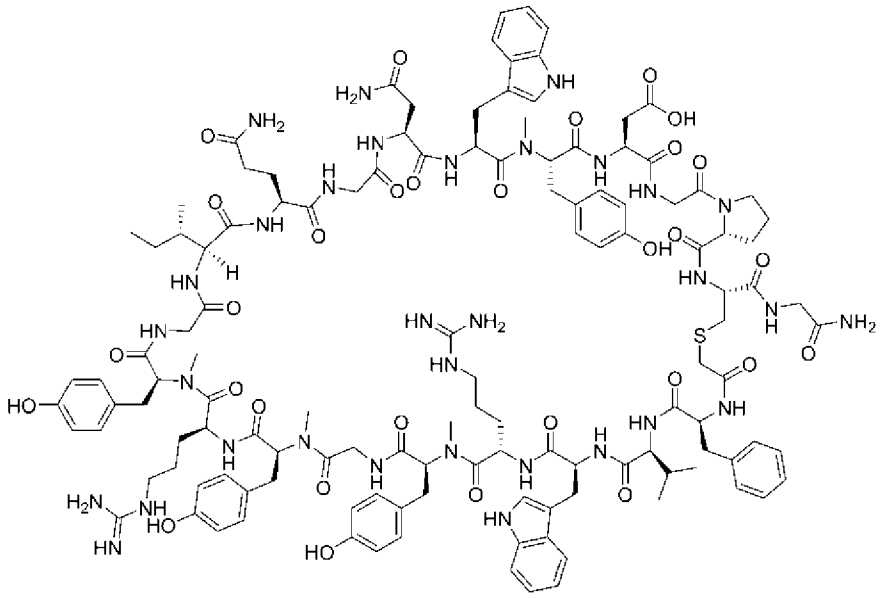
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-4-グアニジノフェニルアラニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例１２の化合物）

[化70]



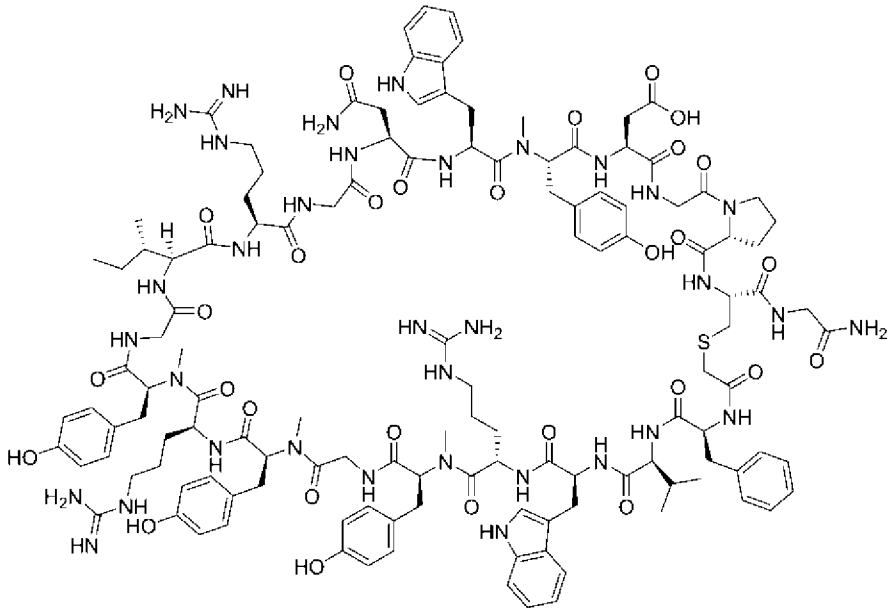
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-グルタミニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例１３の化合物）

[化71]



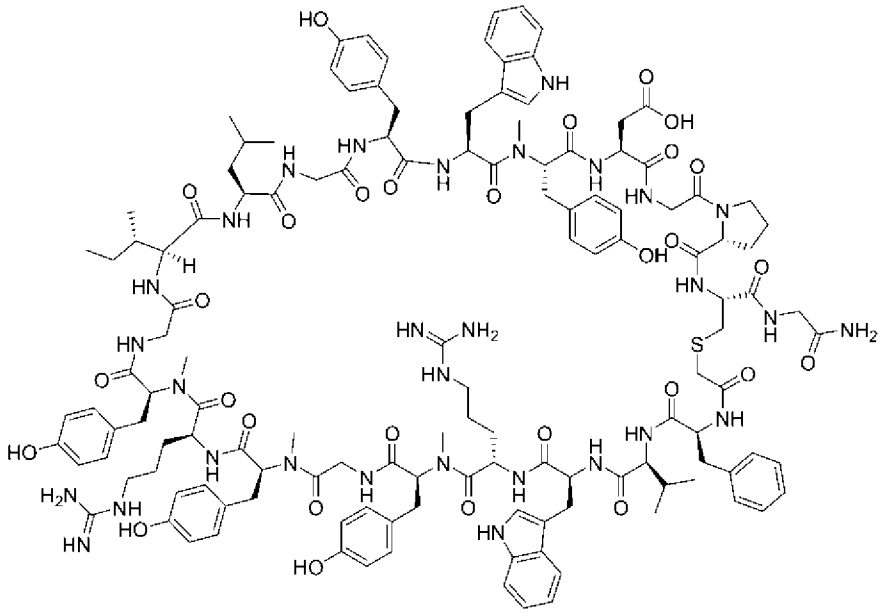
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-アルギニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例１４の化合物）

[化72]



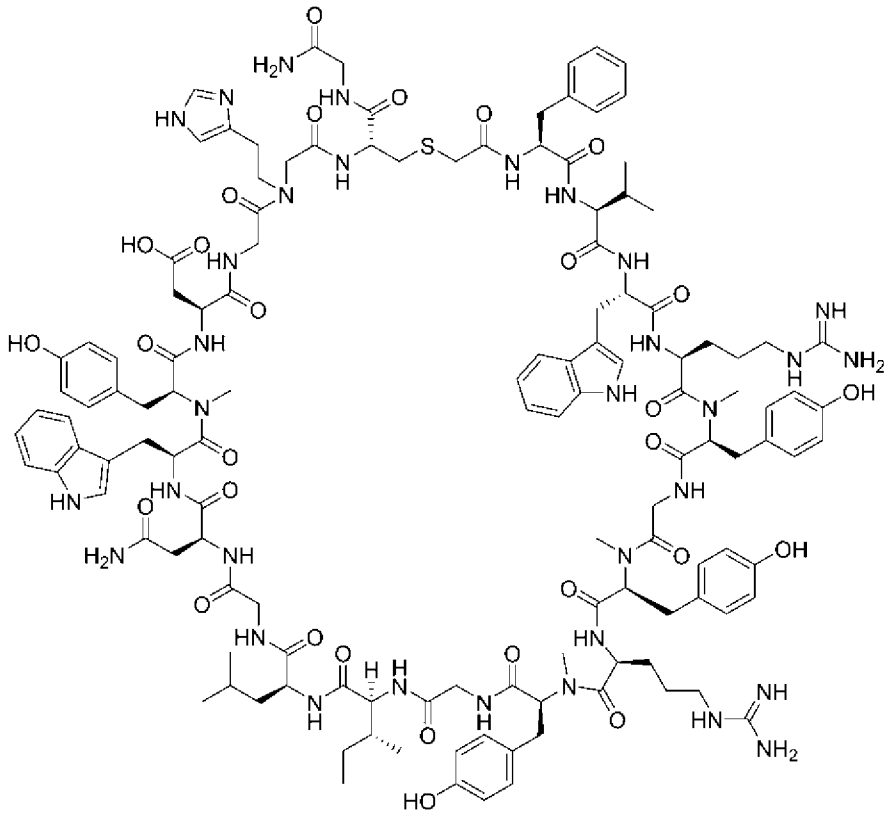
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-チロシル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例１５の化合物）

[化73]



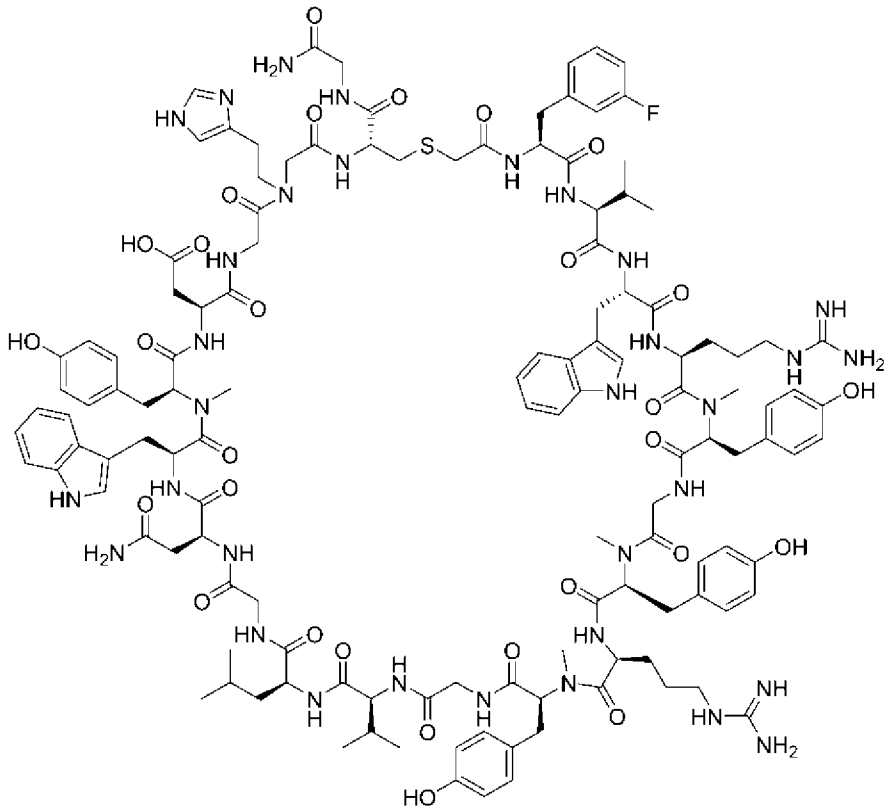
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-2-(1H-4-イミダゾリル)エチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例１６の化合物）

[化74]



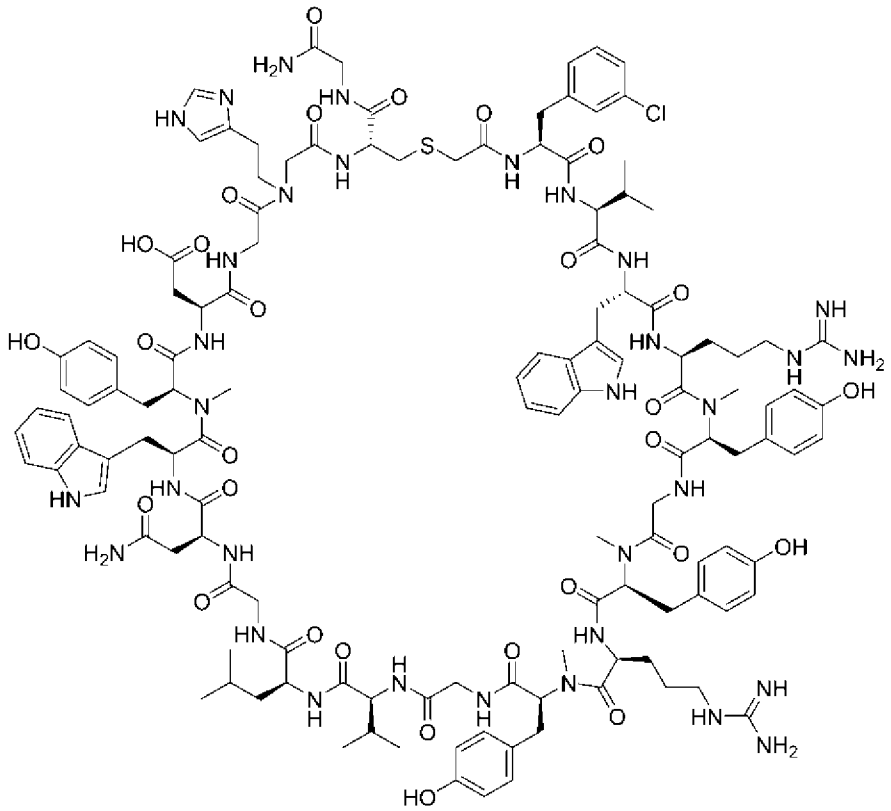
・N-メルカプトアセチル-L-3-フルオロフェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-2-(1H-4-イミダゾリル)エチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例１７の化合物）

[化75]



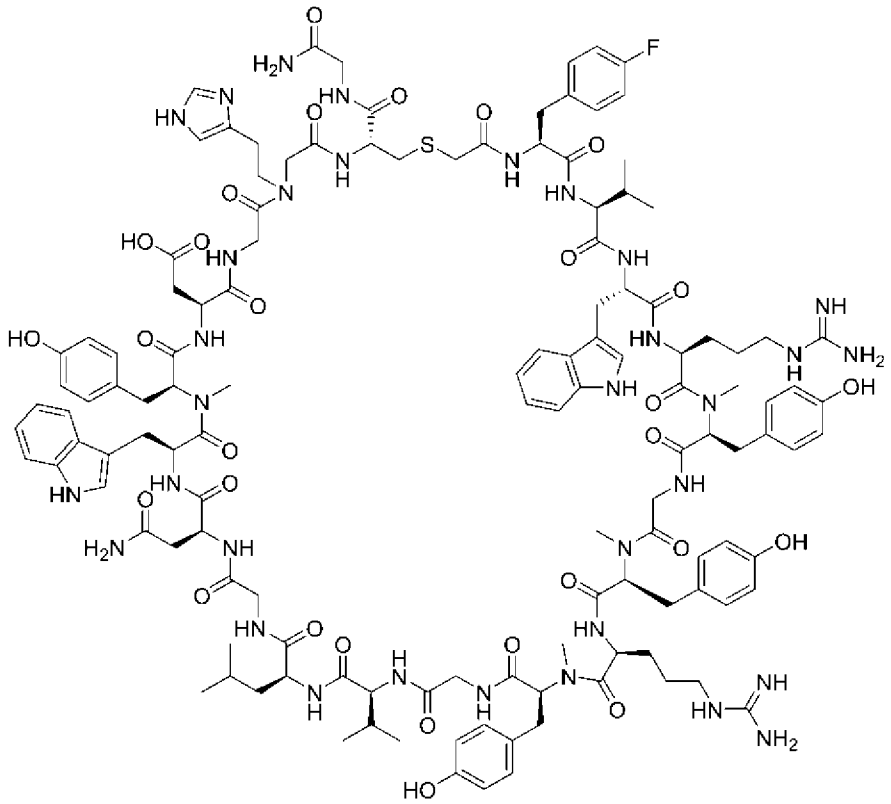
・N-メルカプトアセチル-L-3-クロロフェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-2-(1H-4-イミダゾリル)エチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例１８の化合物）

[化76]



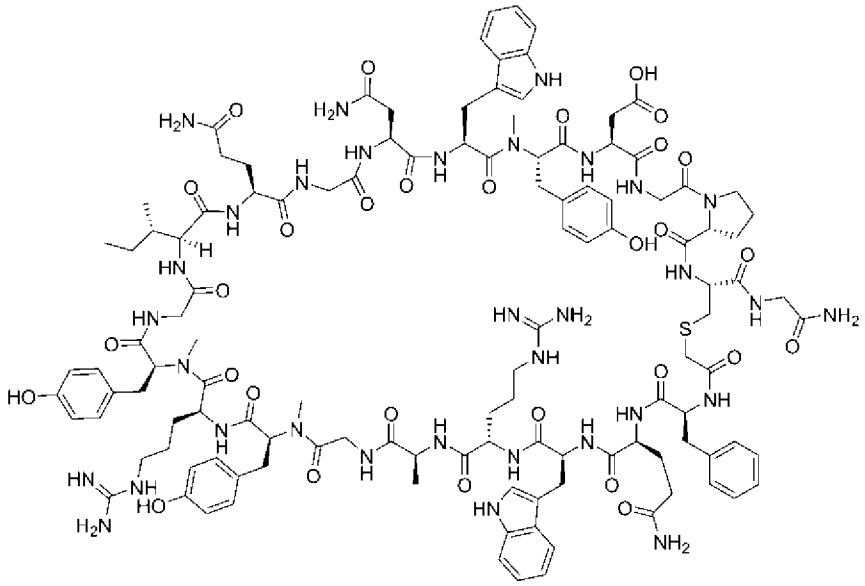
・N-メルカプトアセチル-L-4-フルオロフェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-2-(1H-4-イミダゾリル)エチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例１９の化合物）

[化77]



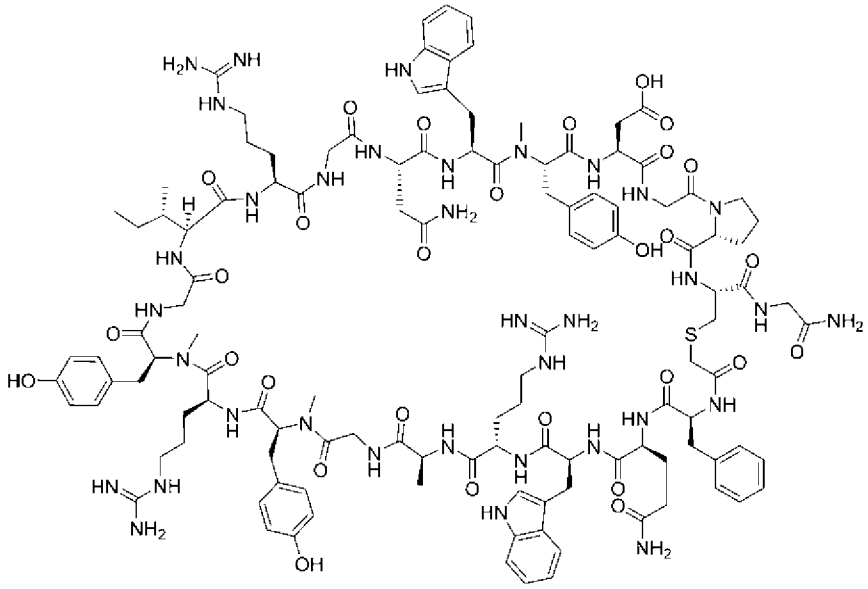
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-グルタミニル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-グルタミニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例２０の化合物）

[化78]



・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-グルタミニル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-アルギニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例２１の化合物）

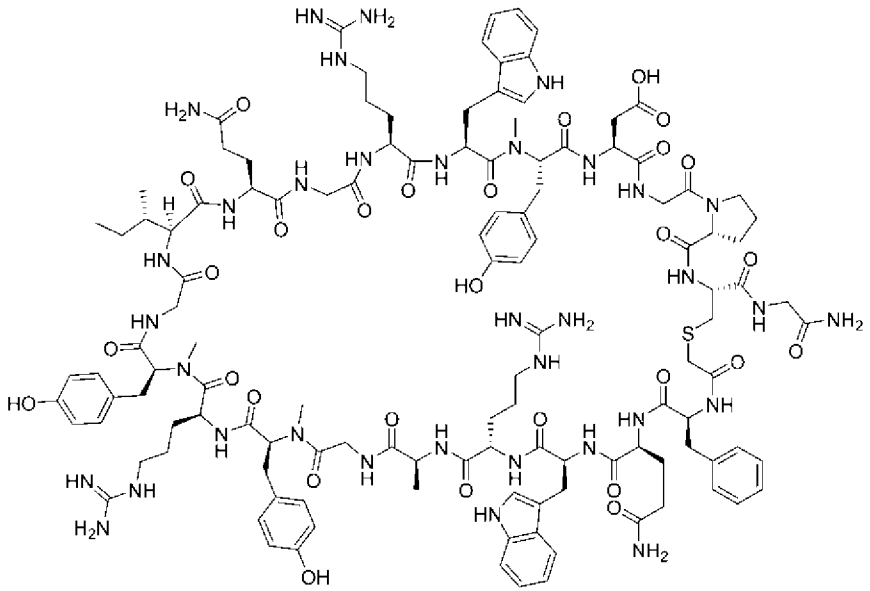
[化79]



・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-グルタミニル-L-トリプトフ

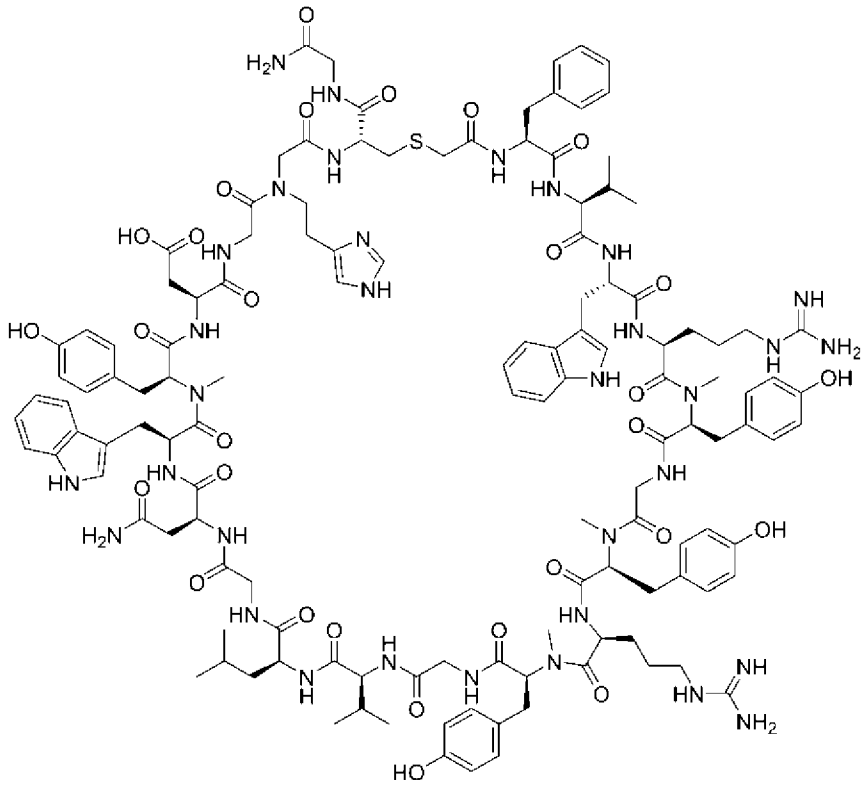
ィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-グルタミニルグリシル-L-アルギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例２２の化合物）

[化80]



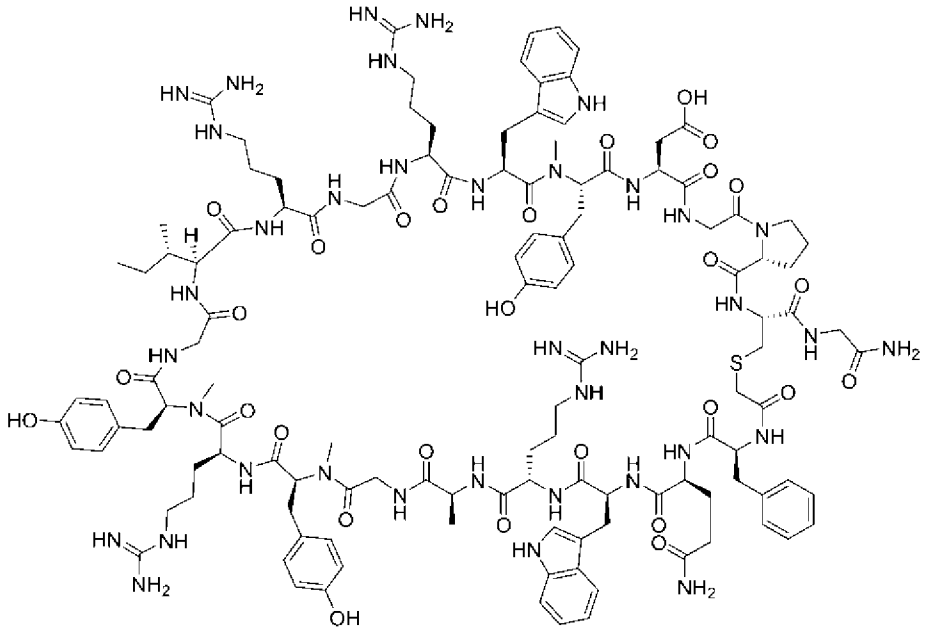
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-2-(1H-4-イミダゾリル)エチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例２３の化合物）

[化81]



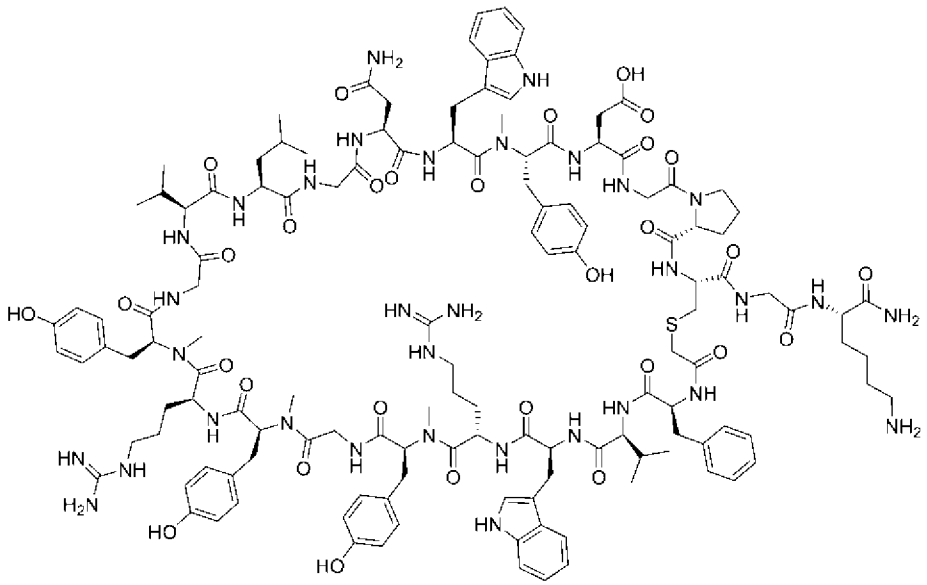
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-グルタミニル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-アルギニルグリシル-L-アルギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例２４の化合物）

[化82]



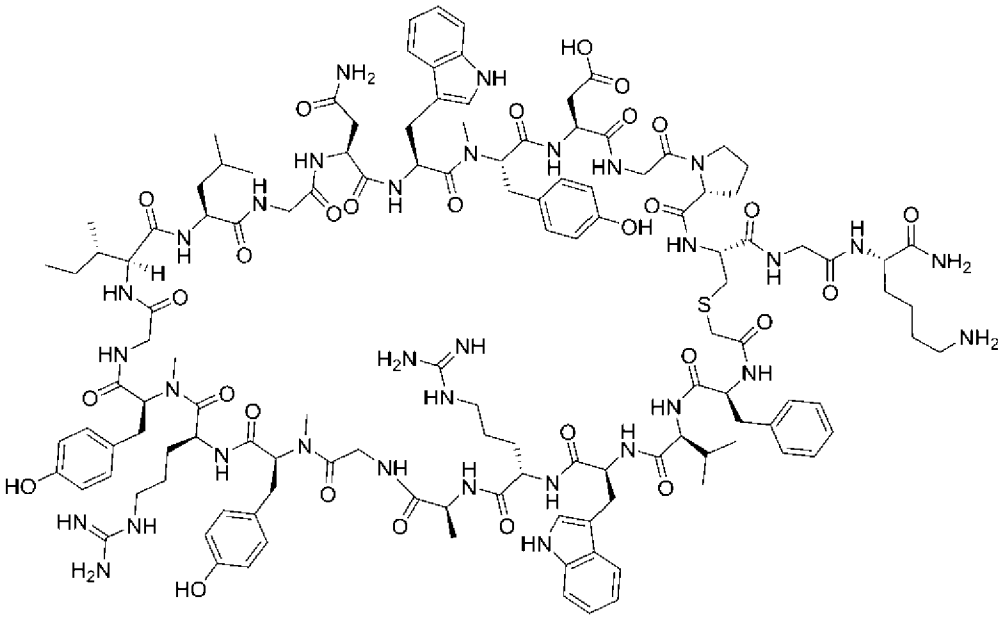
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例２５の化合物）

[化83]



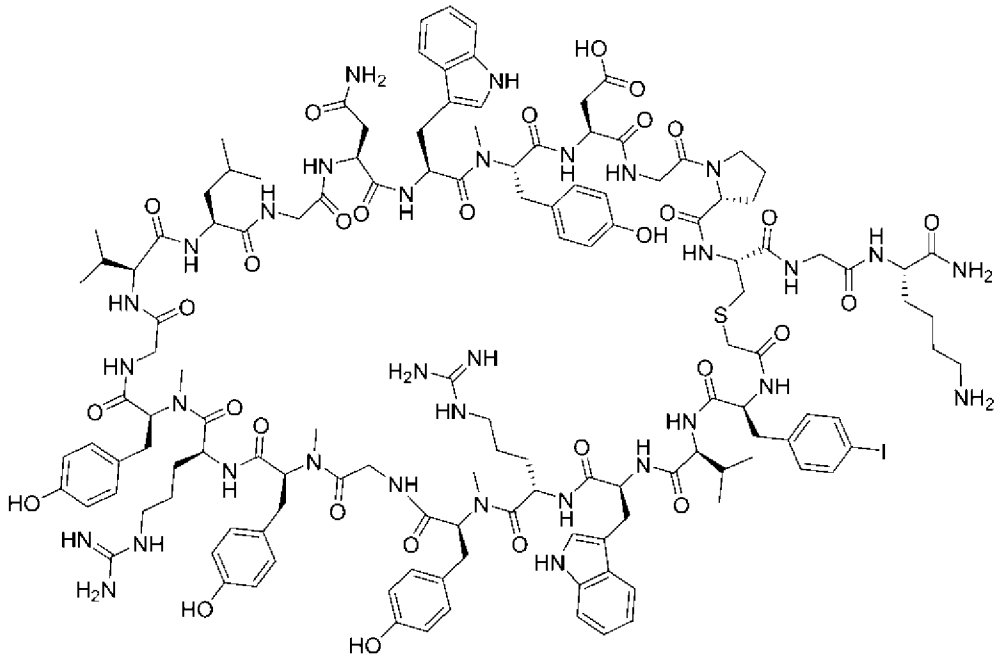
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例２６の化合物）

[化84]



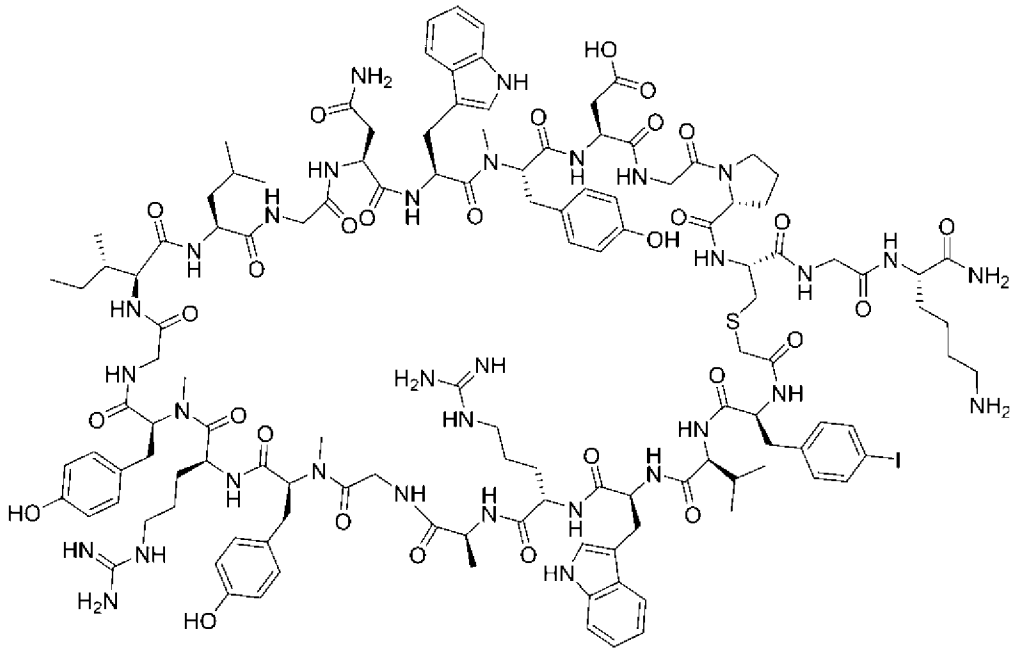
[0026] ・N-メルカプトアセチル-4-ヨード-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)（実施例３５の化合物）

[化85]



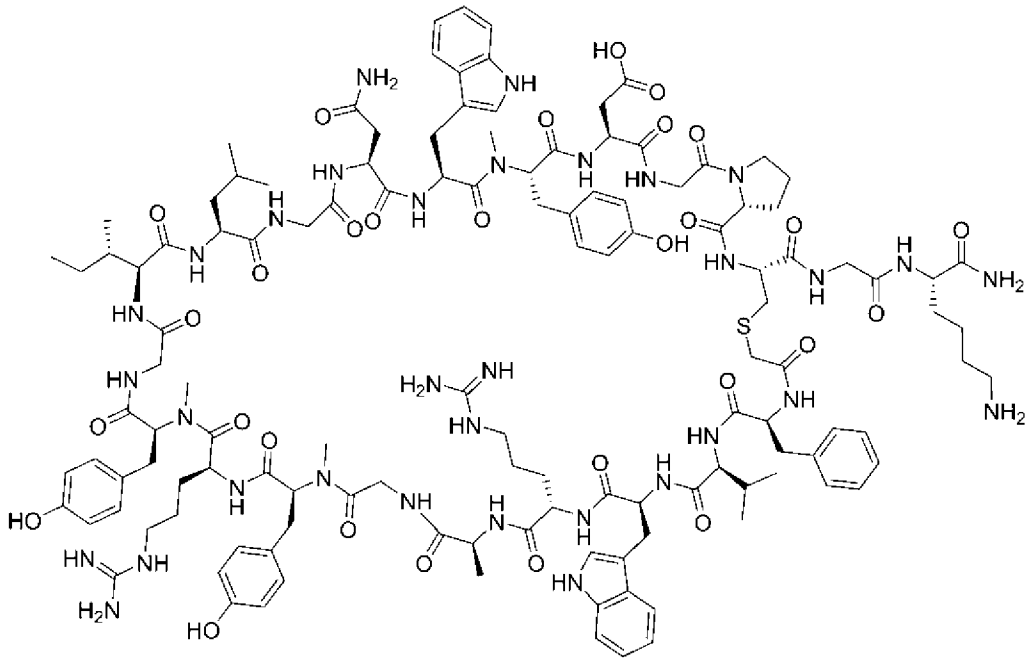
・N-メルカプトアセチル-4-ヨード-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例３６の化合物）

[化86]



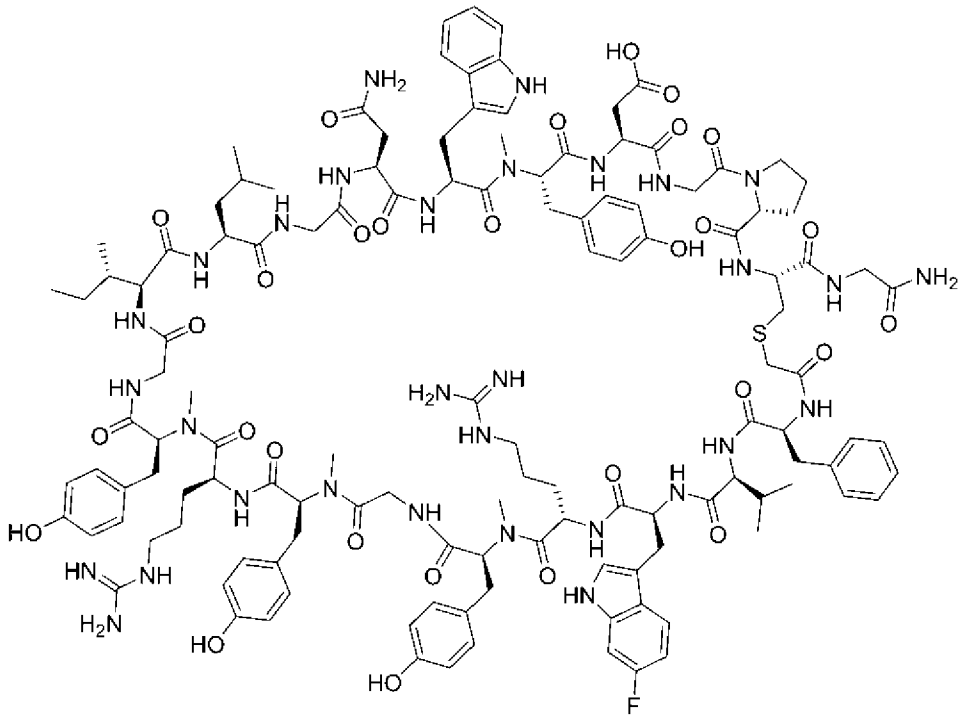
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例３８の化合物）

[化87]



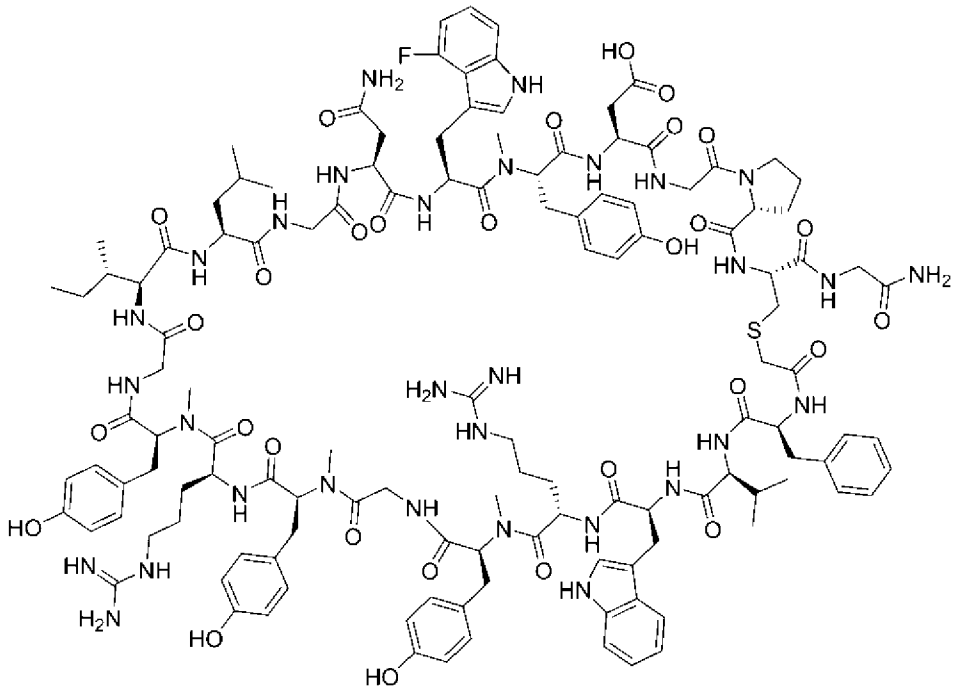
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-6-フルオロ-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)（実施例４７の化合物）

[化88]



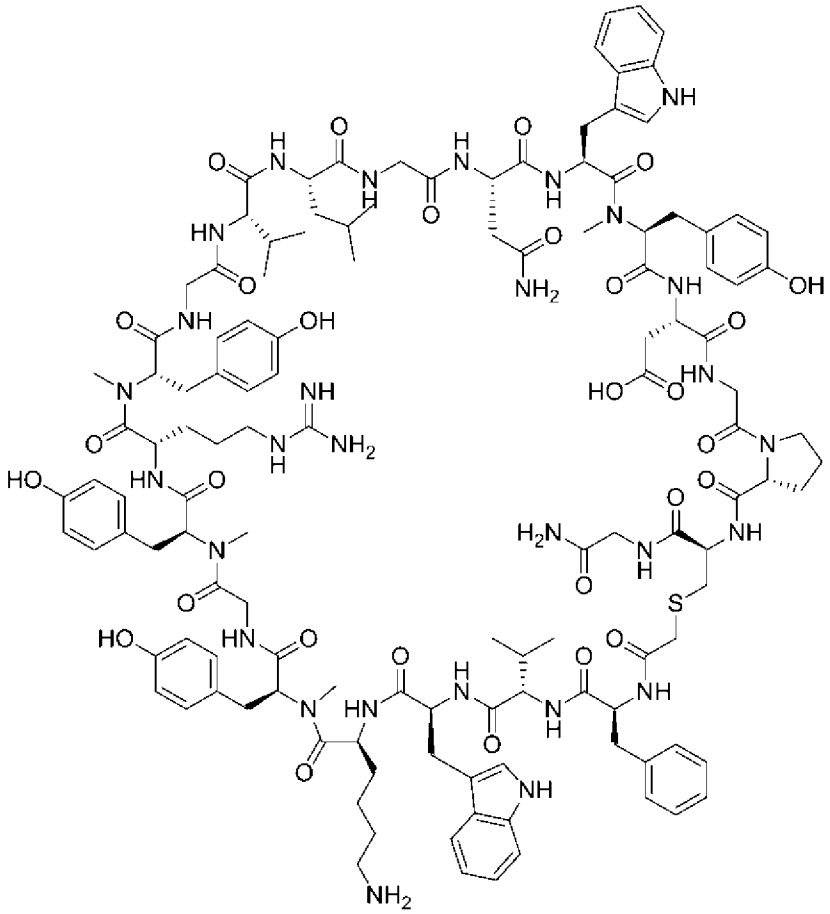
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-4-フルオロ-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)（実施例４８の化合物）

[化89]



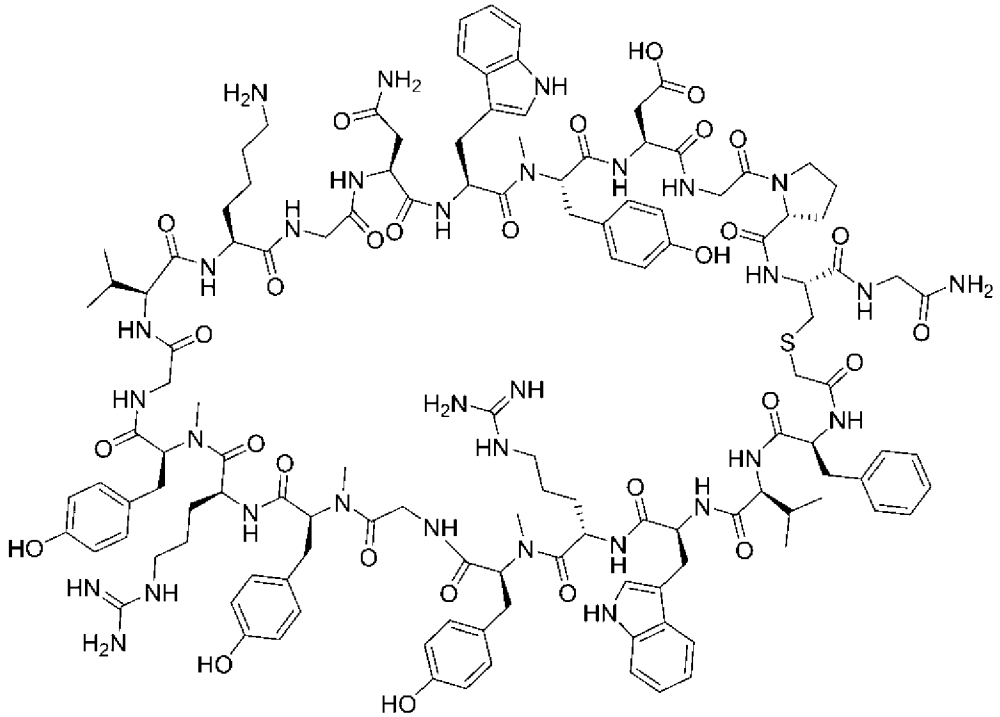
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-リシル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例４９の化合物）

[化90]



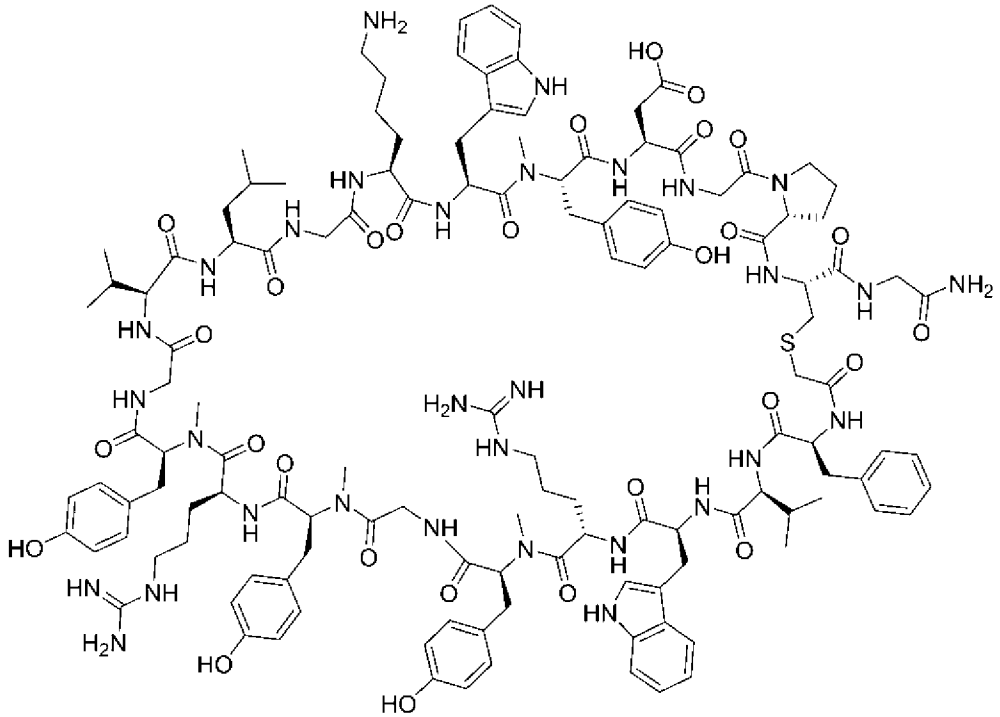
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-リシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例５０の化合物）

[化91]



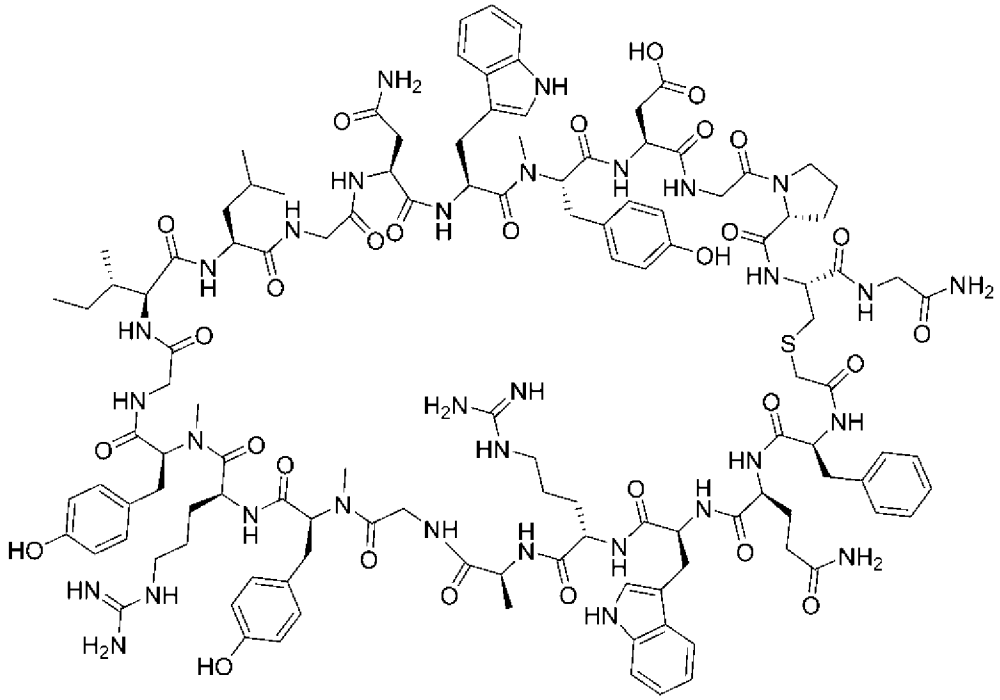
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-リシル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例５１の化合物）

[化92]



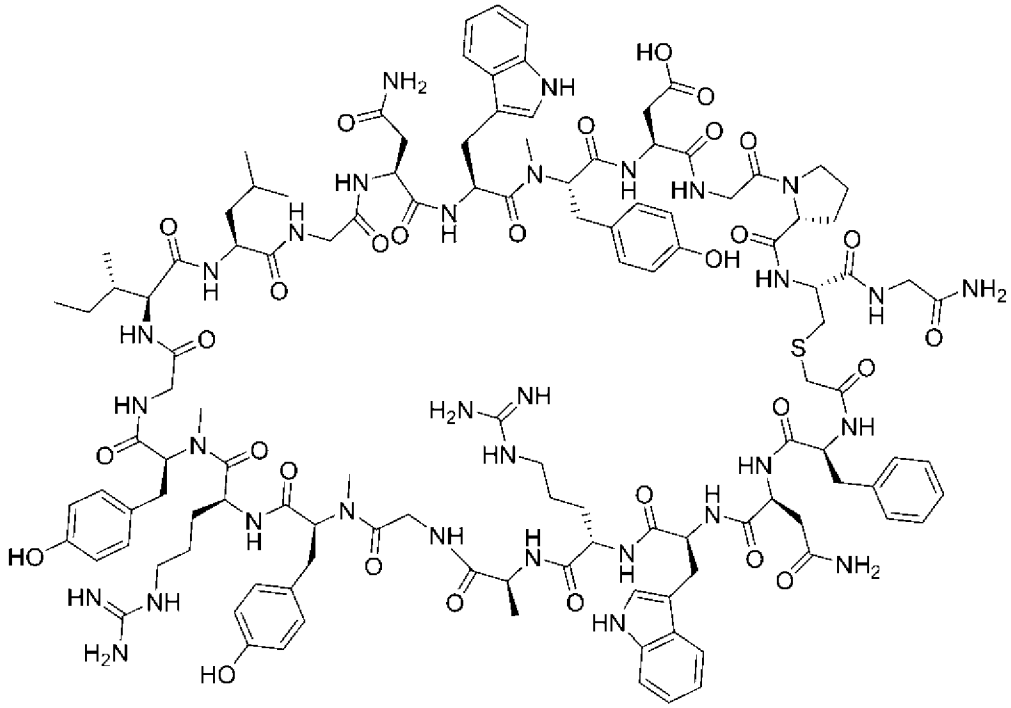
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-グルタミニル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例５２の化合物）

[化93]



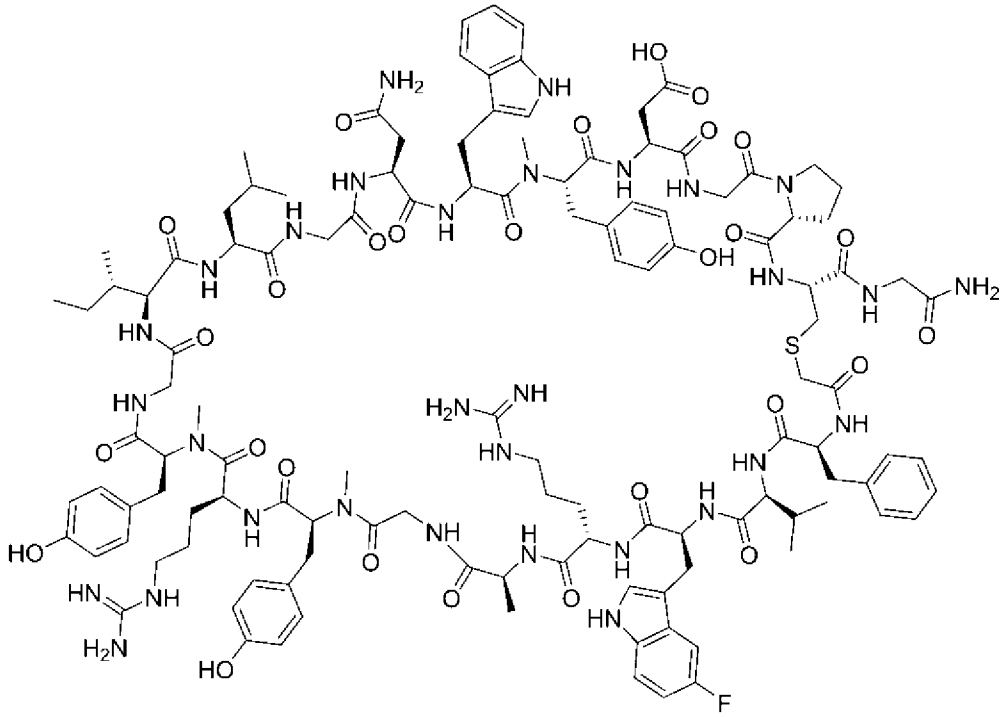
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例５３の化合物）

[化94]



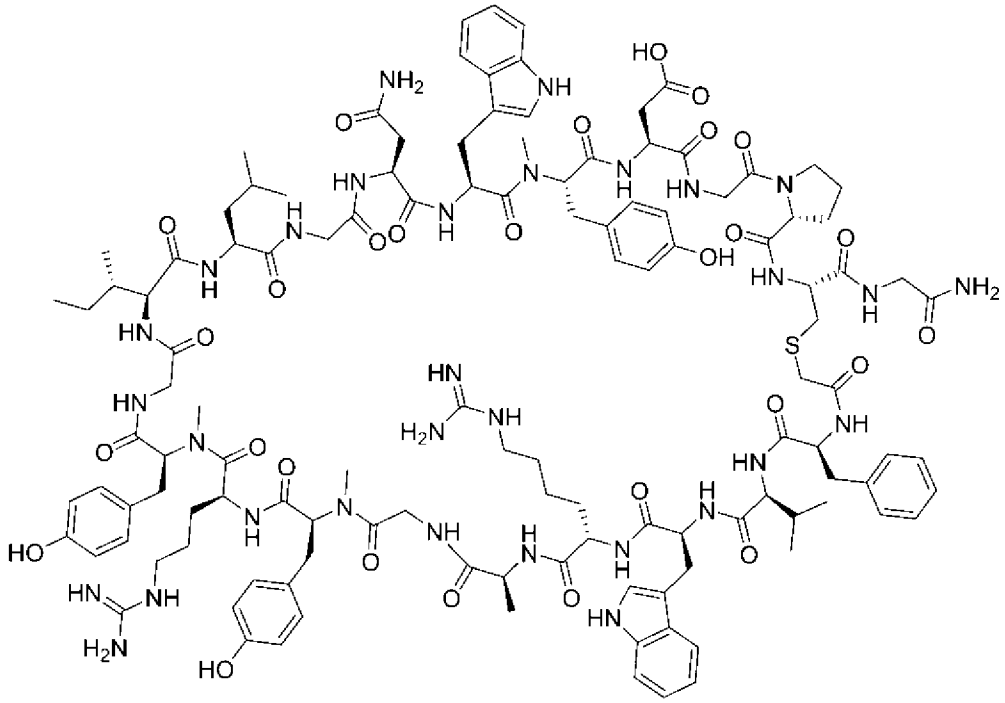
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-5-フルオロ-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例５４の化合物）

[化95]



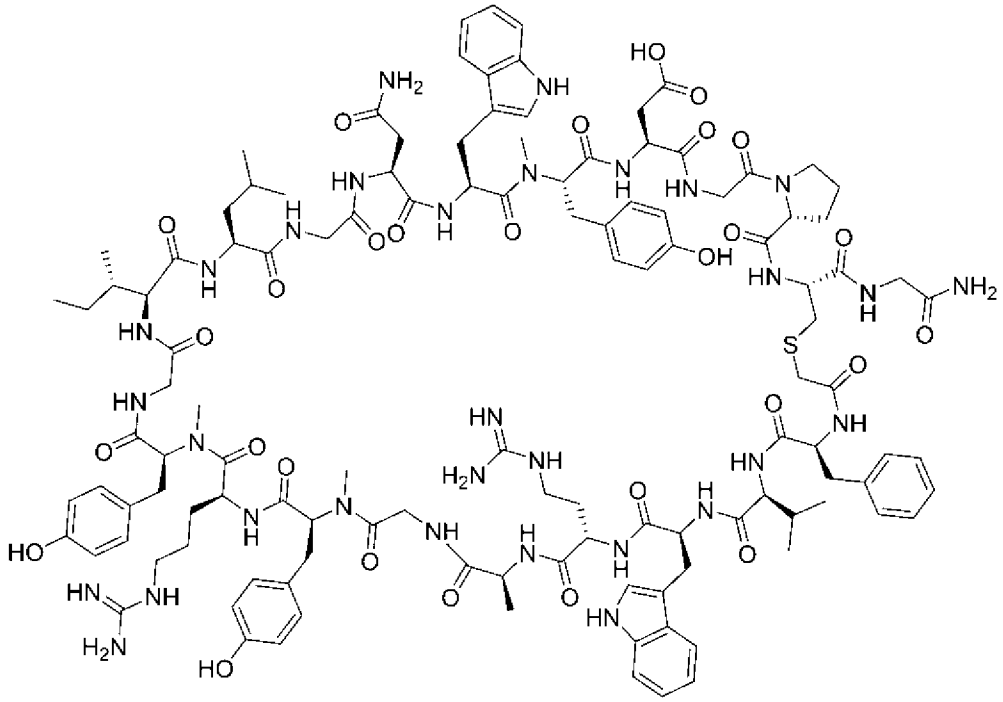
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-ホモアルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例５５の化合物）

[化96]



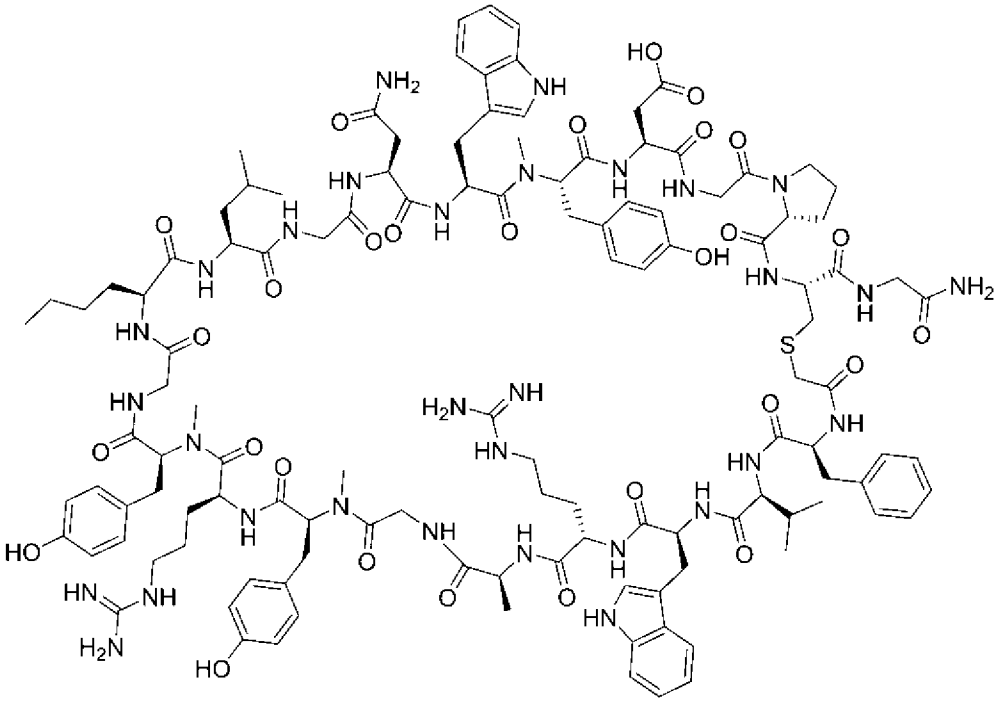
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-(2-グアジニノエチル)グリシル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)（実施例５６の化合物）

[化97]



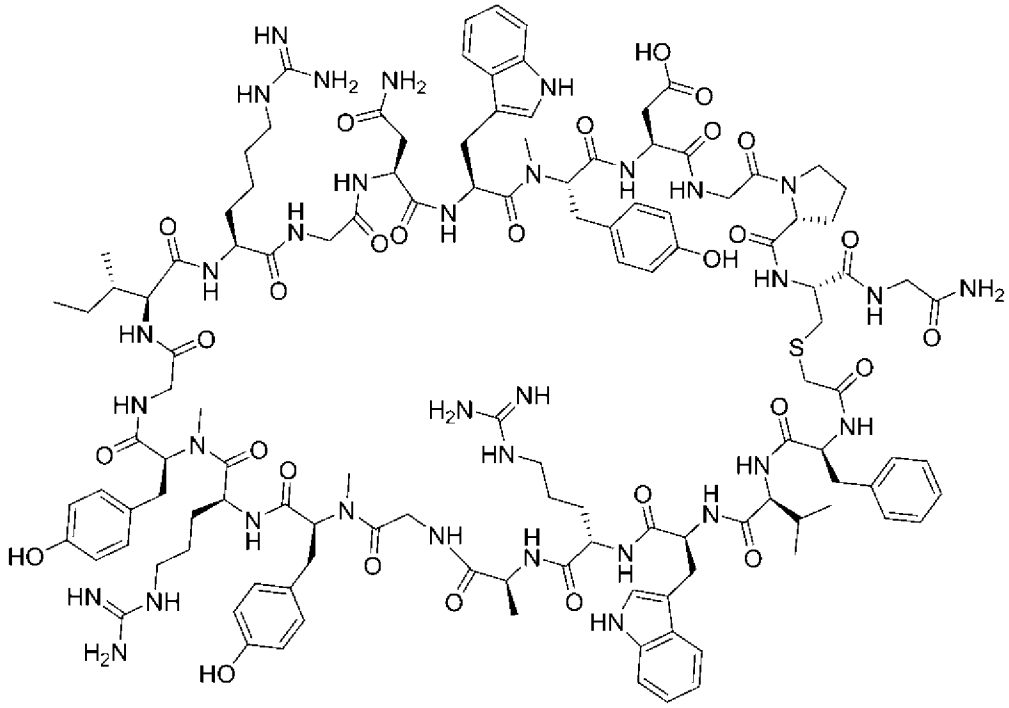
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-ノルロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)（実施例５７の化合物）

[化98]



・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ホモアルギニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例５８の化合物）

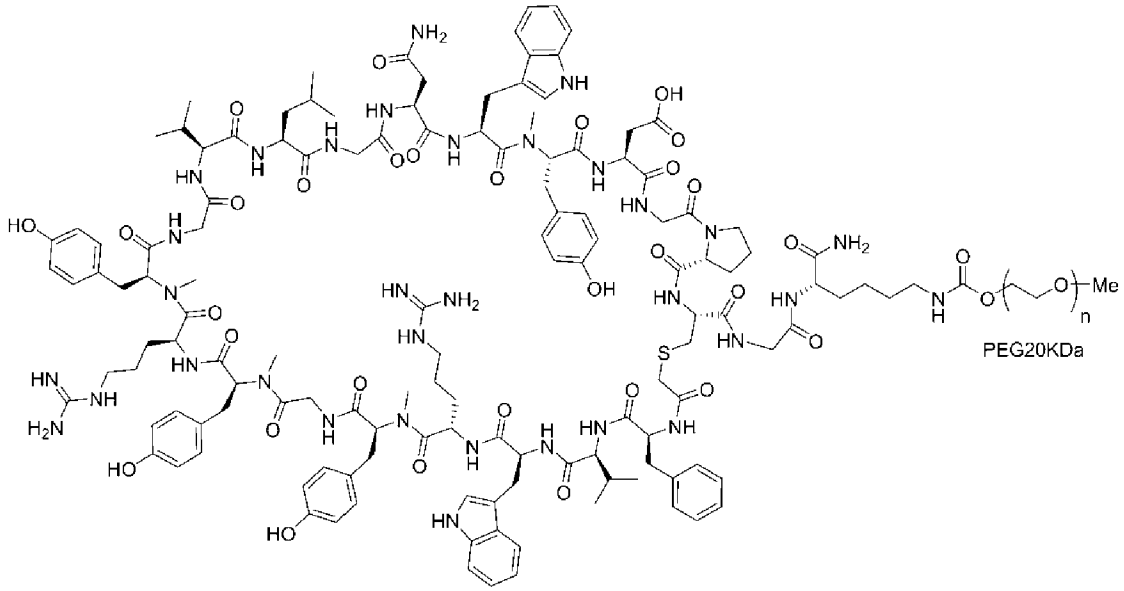
[化99]



[0027]　また、本発明の化合物の具体的な態様として、Xが、置換されていてもよい２価の炭化水素基であって、当該炭化水素基がポリエチレングリコール鎖を含む場合の以下の化合物も例示できる。

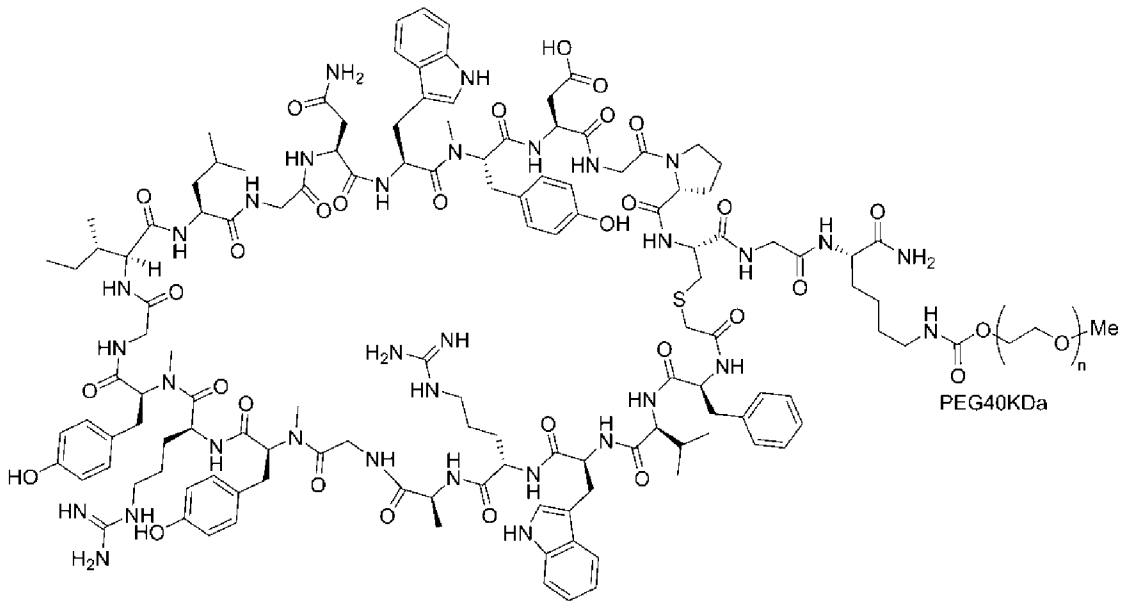
・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-メチル－ω－ヒドロキシ-N⁶-エステル(n=400-550) N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N⁶-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例２７の化合物）

[化100]



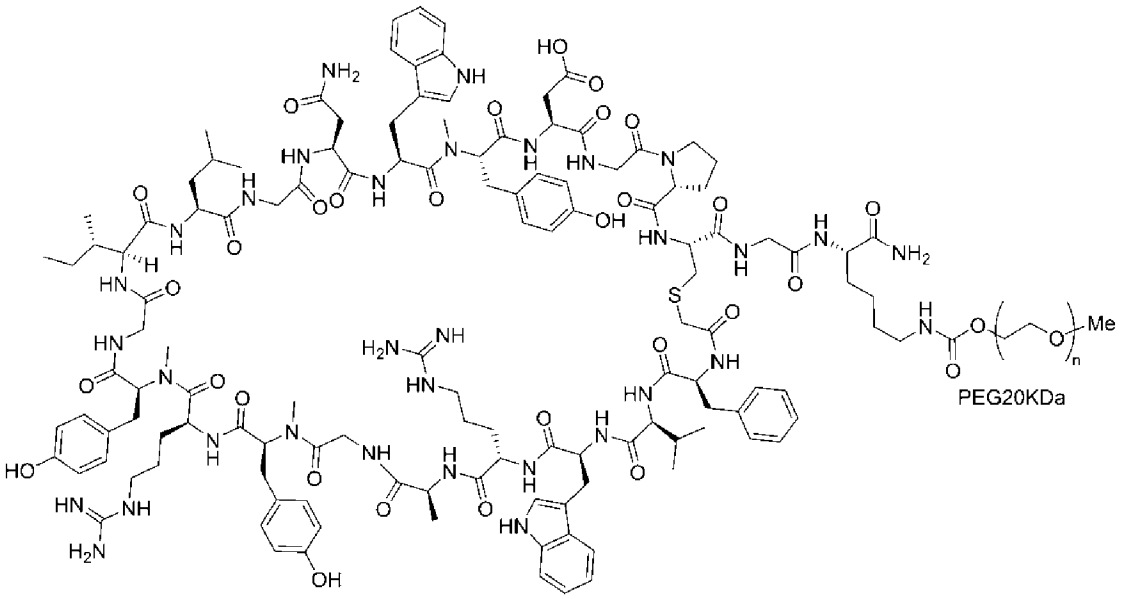
・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-メチル－ω－ヒドロキシ-N6-エステル(n=800-1100) N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例２８の化合物）

[化101]



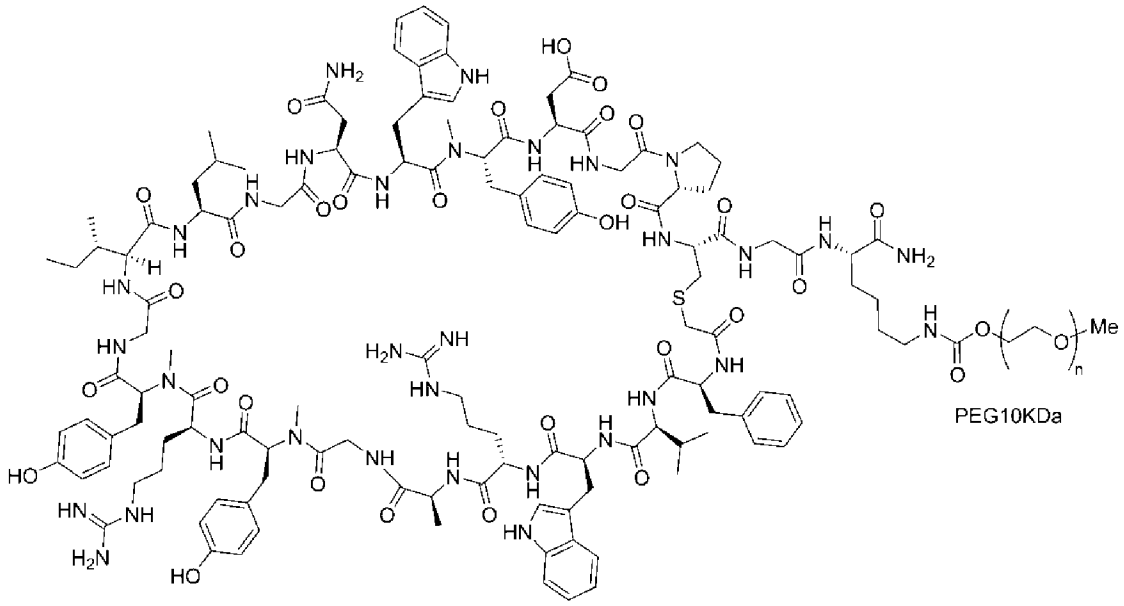
・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-メチル－ω－ヒドロキシ-N⁶-エステル(n=400-550) N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N⁶-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例２９の化合物）

[化102]



・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-メチル－ω－ヒドロキシ-N⁶-エステル(n=200-275) N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N⁶-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例３０の化合物）

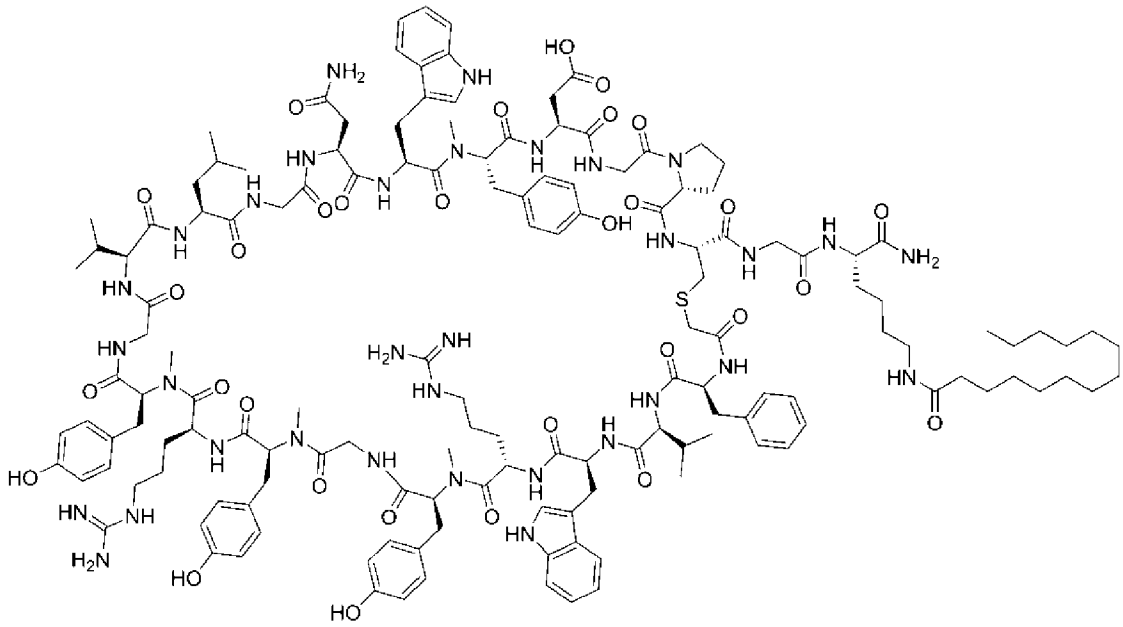
[化103]



[0028] また、本発明の化合物の具体的な態様として、Xが、置換されていてもよい２価の炭化水素基であって、当該炭化水素基がカルボニルアルキレン鎖、カルボニルアルケニレン鎖、カルボニルフェニレン鎖又はカルボニルアルキレンフェニレン鎖を含む場合の以下の化合物も例示できる。

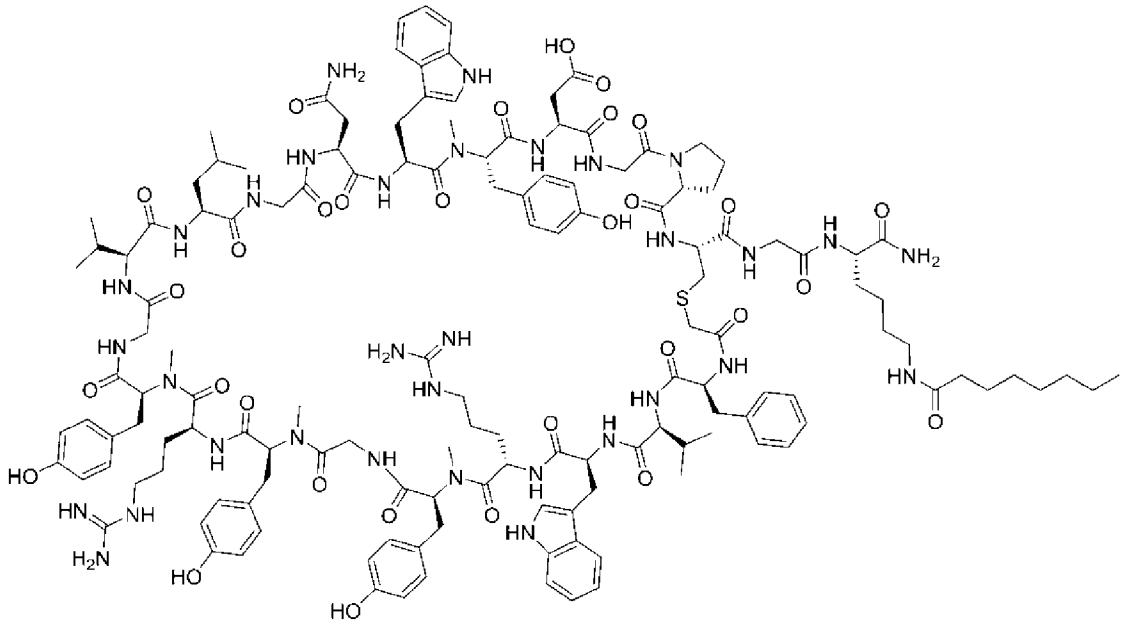
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-テトラデカノイル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例３９の化合物）

[化104]



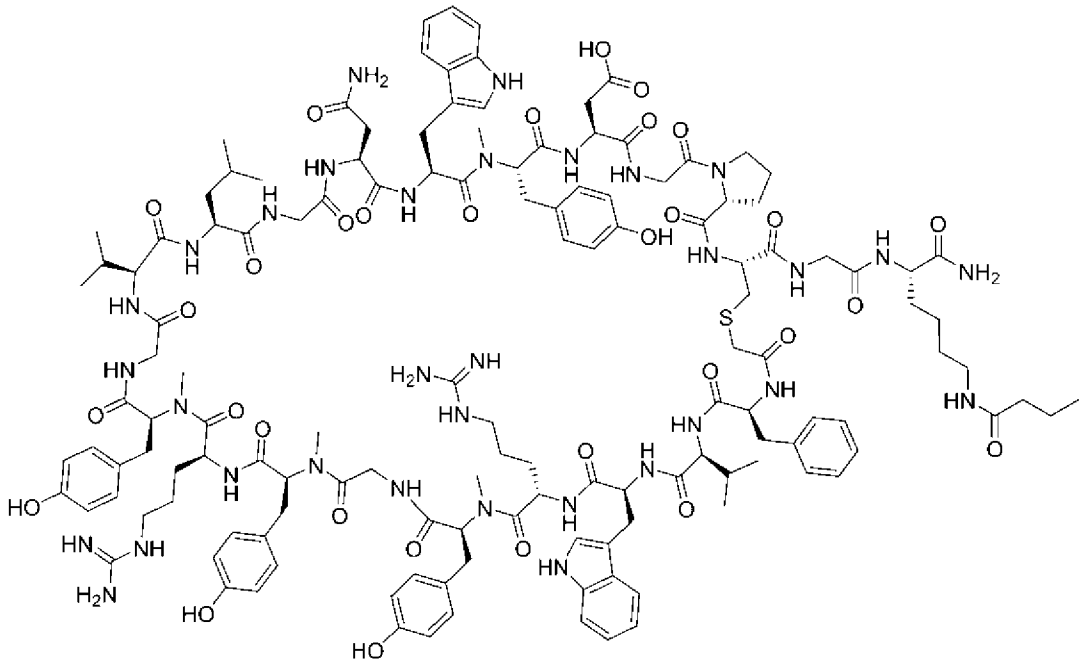
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-オクタノイル-L-リシンアミド,サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例４０の化合物）

[化105]



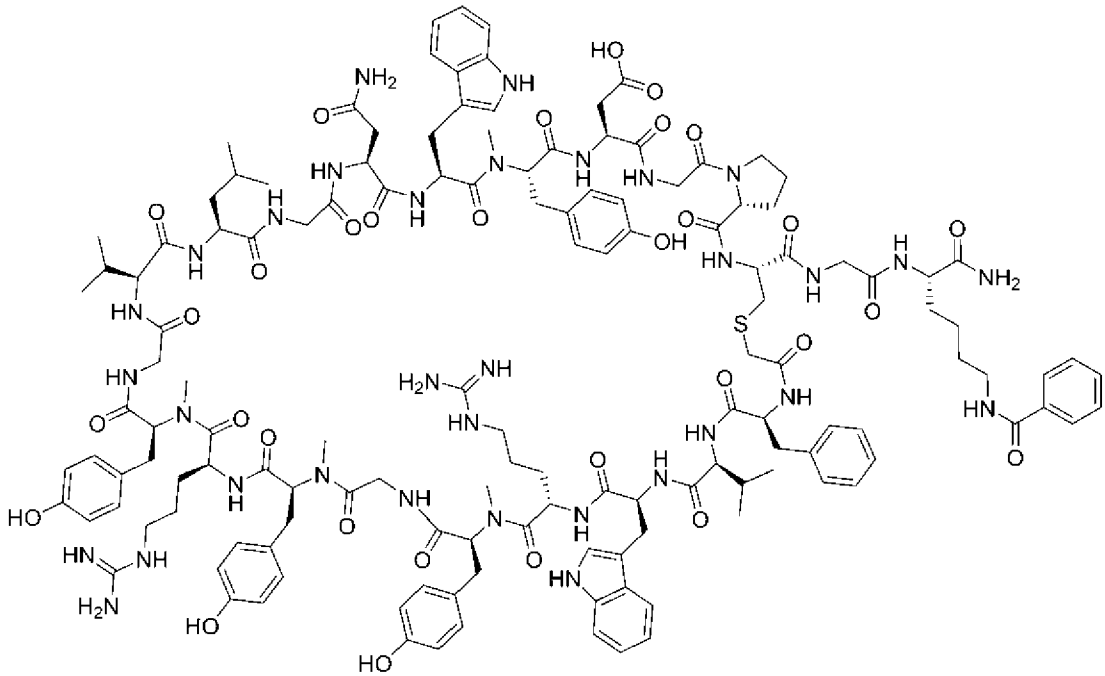
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N⁶-ブチリル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例４１の化合物）

[化106]



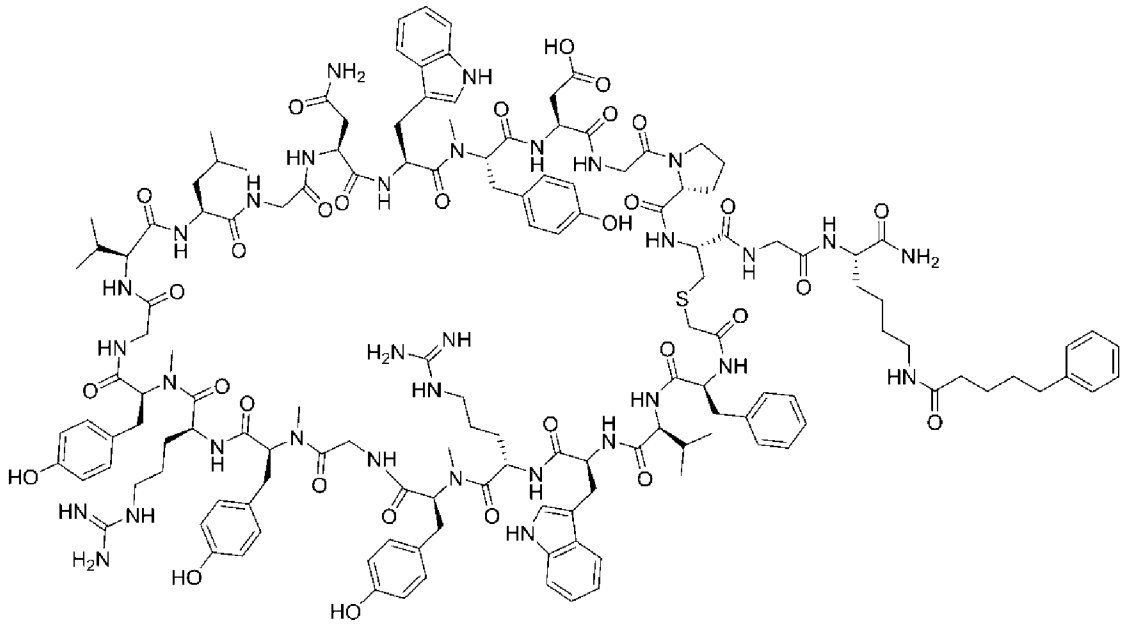
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N⁶-ベンゾイル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例４２の化合物）

[化107]



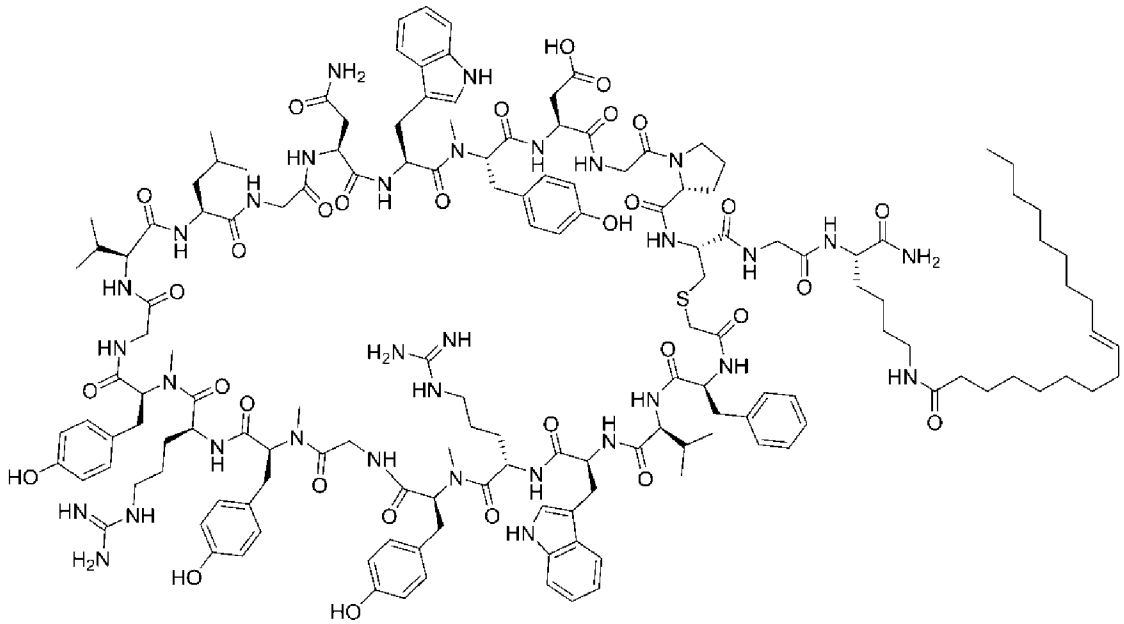
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-(5-フェニルペンタノイル)-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例４３の化合物）

[化108]



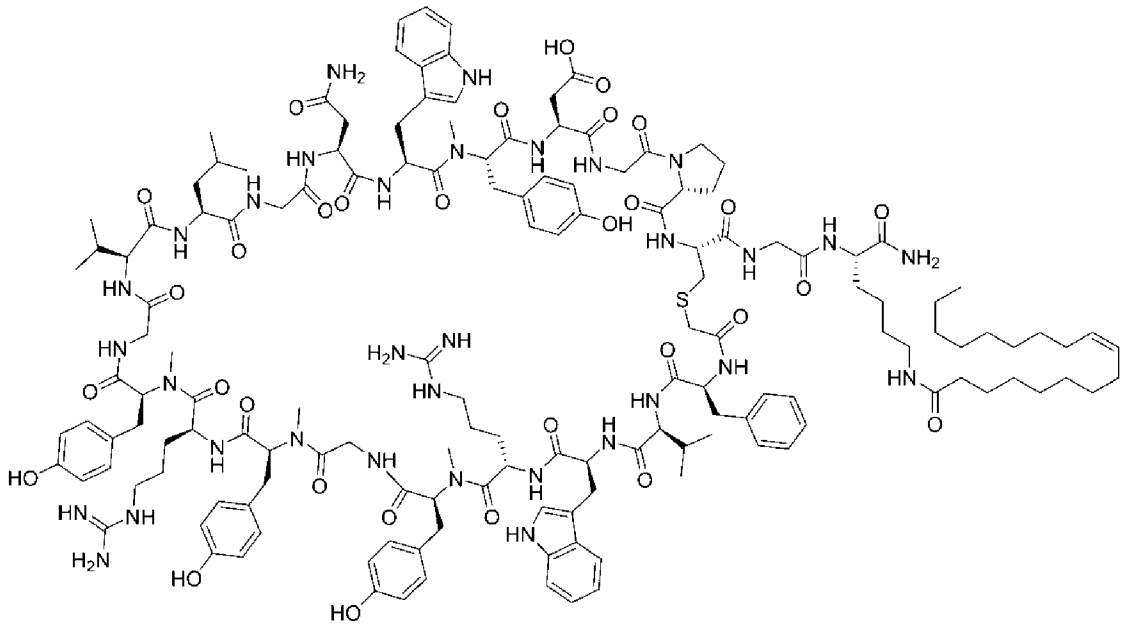
・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-((E)-9-オクタデセノイル)-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例４４の化合物）

[化109]



・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-オレオイル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）（実施例４５の化合物）

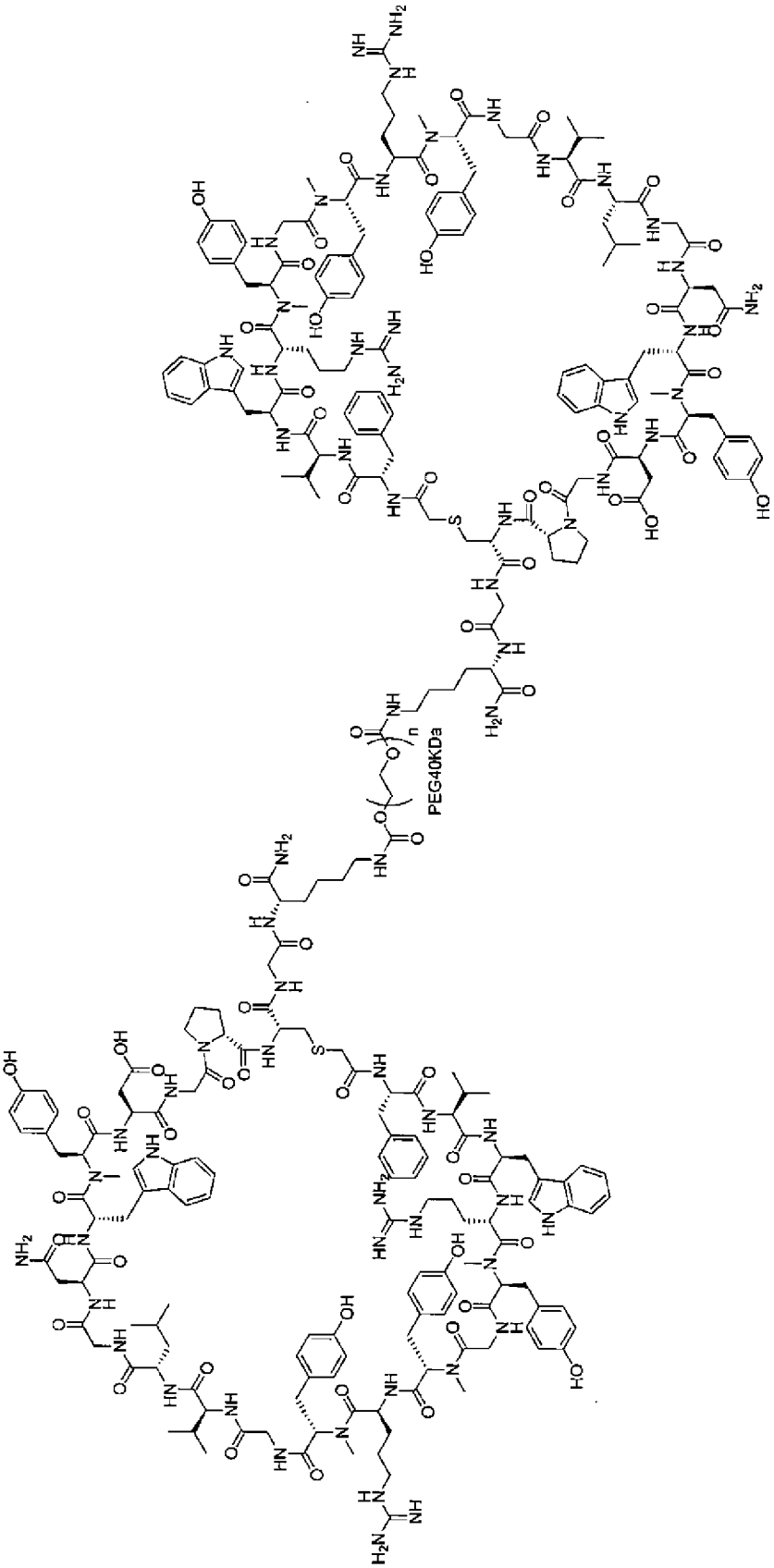
[化110]



[0029] さらに、本発明の化合物の具体的な態様として、Xが、置換されていてもよい２価の炭化水素基であって、当該炭化水素基がポリエチレングリコール鎖を含み、かつYが環状ペプチド構造を含む場合の以下の化合物も例示できる。

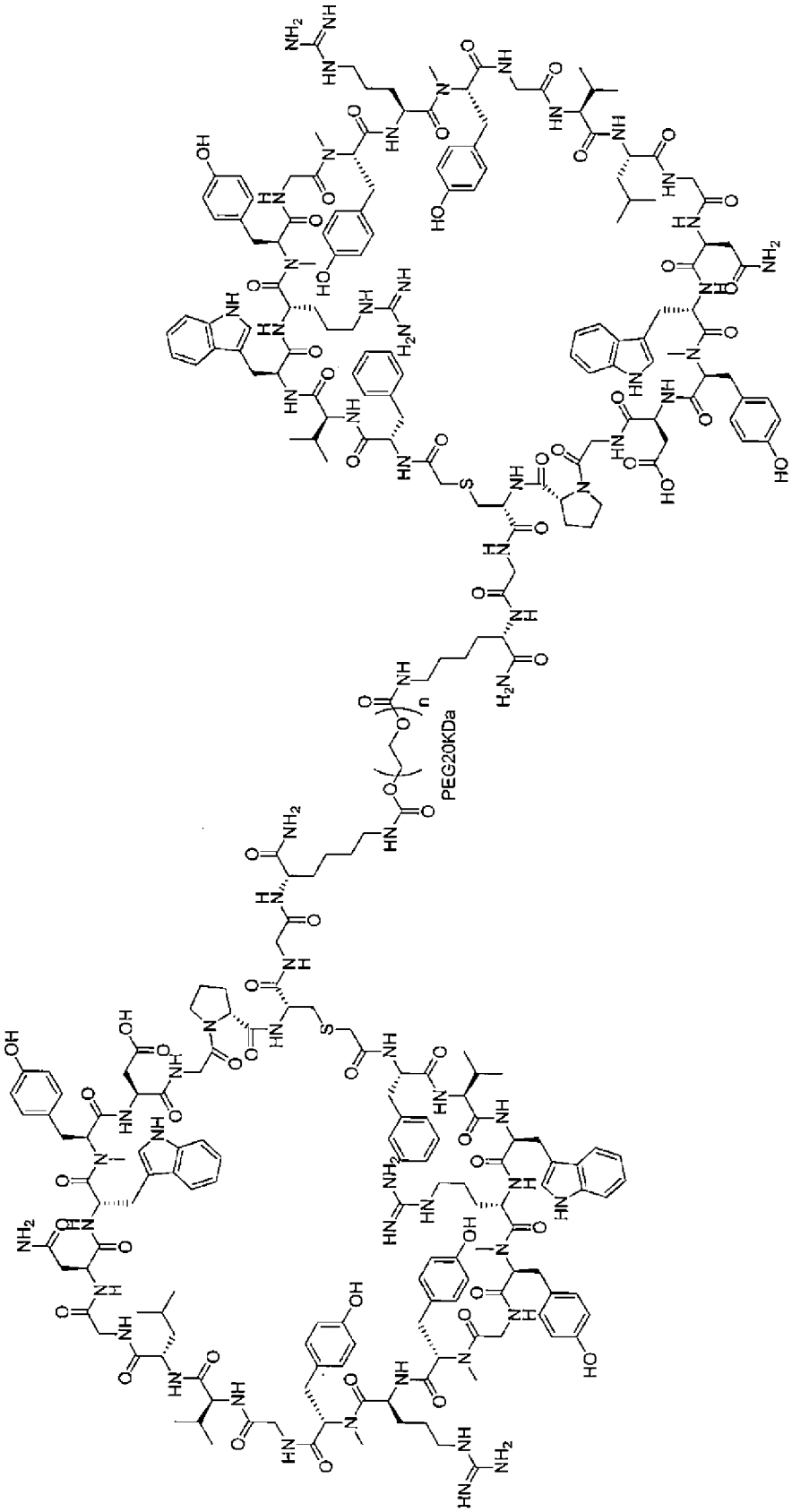
・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-ヒドロ－ω－ヒドロキシ-N^6,$N^{6'}$-ジエステル(n=800-1100) [N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル)]$_2$（実施例３１の化合物）

[化111]



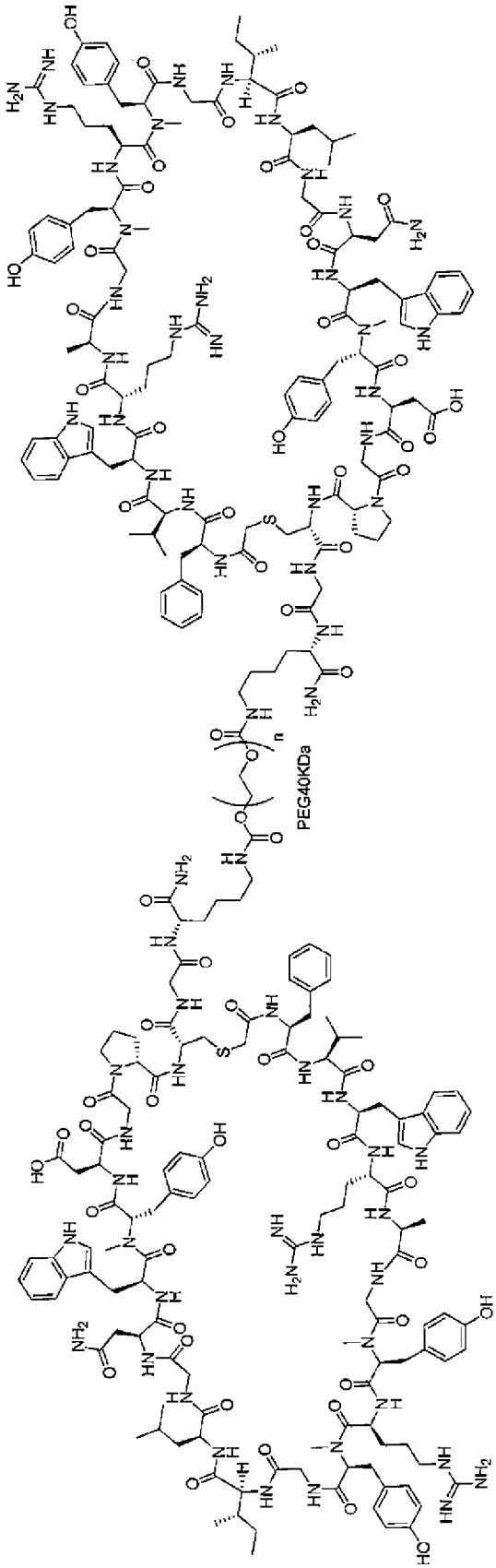
・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-ヒドロ－ω－ヒドロキシ-N^6,$N^{6'}$-ジエステル(n=400-550) [N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル)]$_2$（実施例３２の化合物）

[化112]



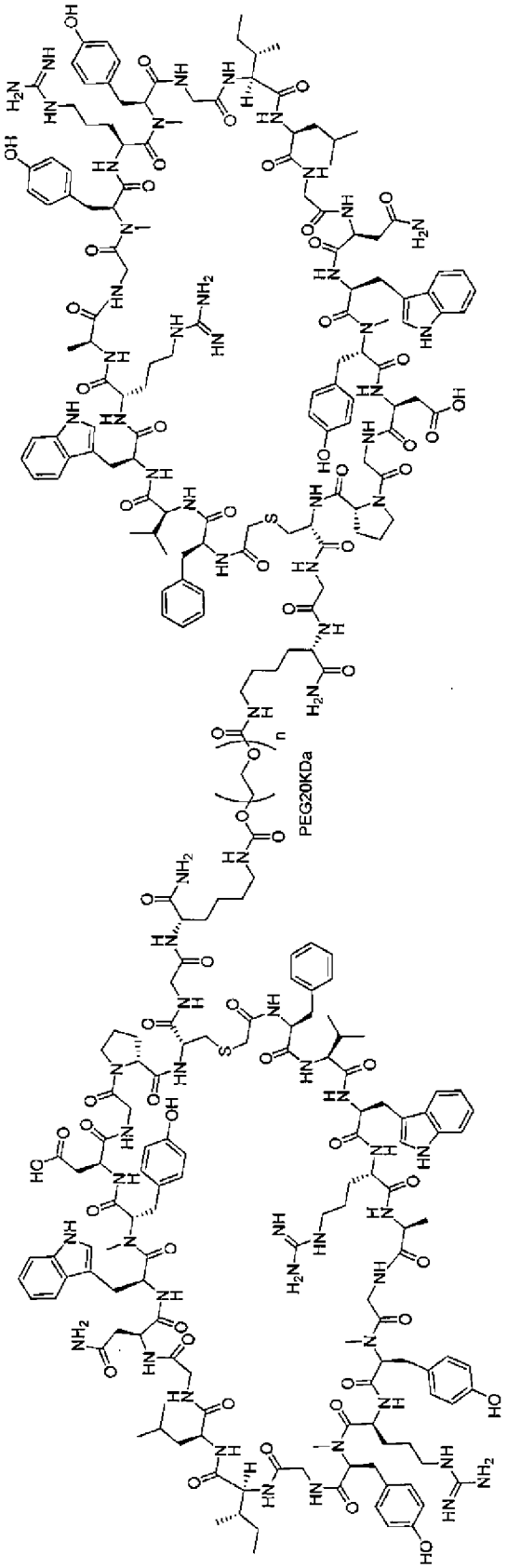
・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-ヒドロ－ω－ヒドロキシ-N^6,$N^{6'}$-ジエステル(n=800-1100) [N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル)]$_2$（実施例３３の化合物）

[化113]



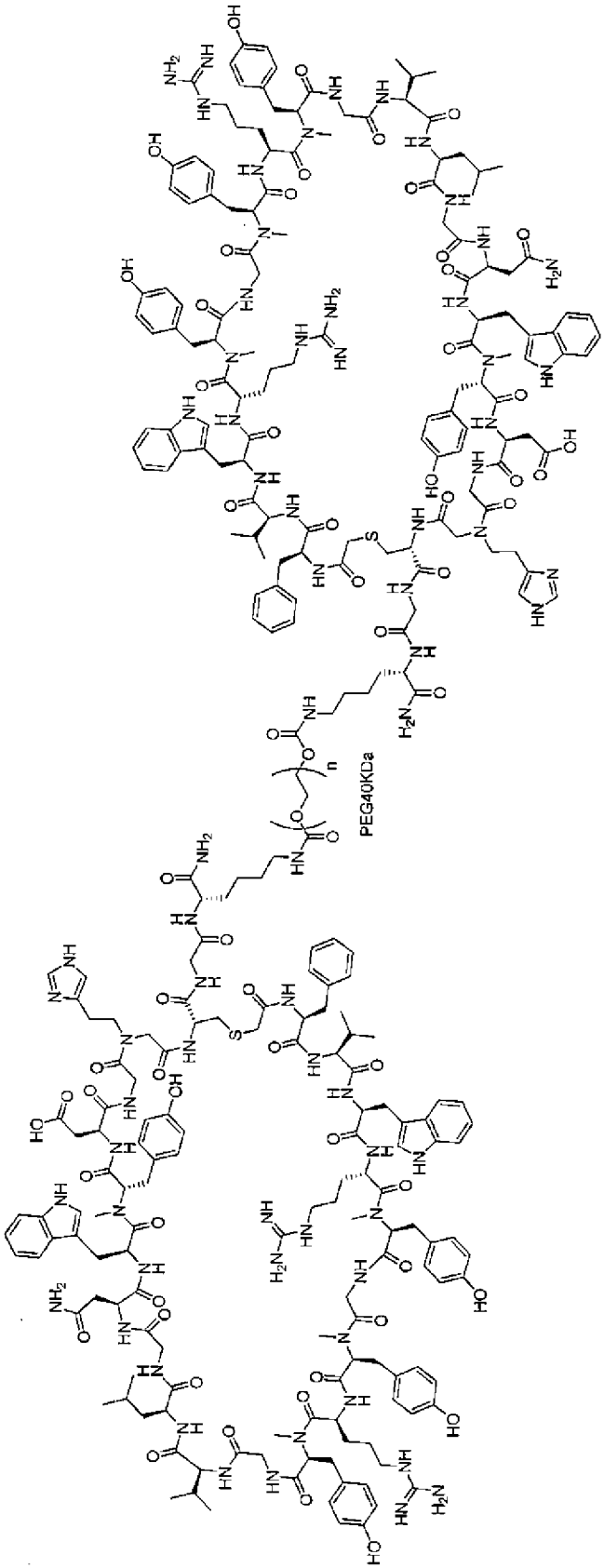
・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-ヒドロ－ω－ヒドロキシ-N^6,$N^{6'}$-ジエステル(n=400-550) [N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル)]$_2$（実施例３４の化合物）

[化114]



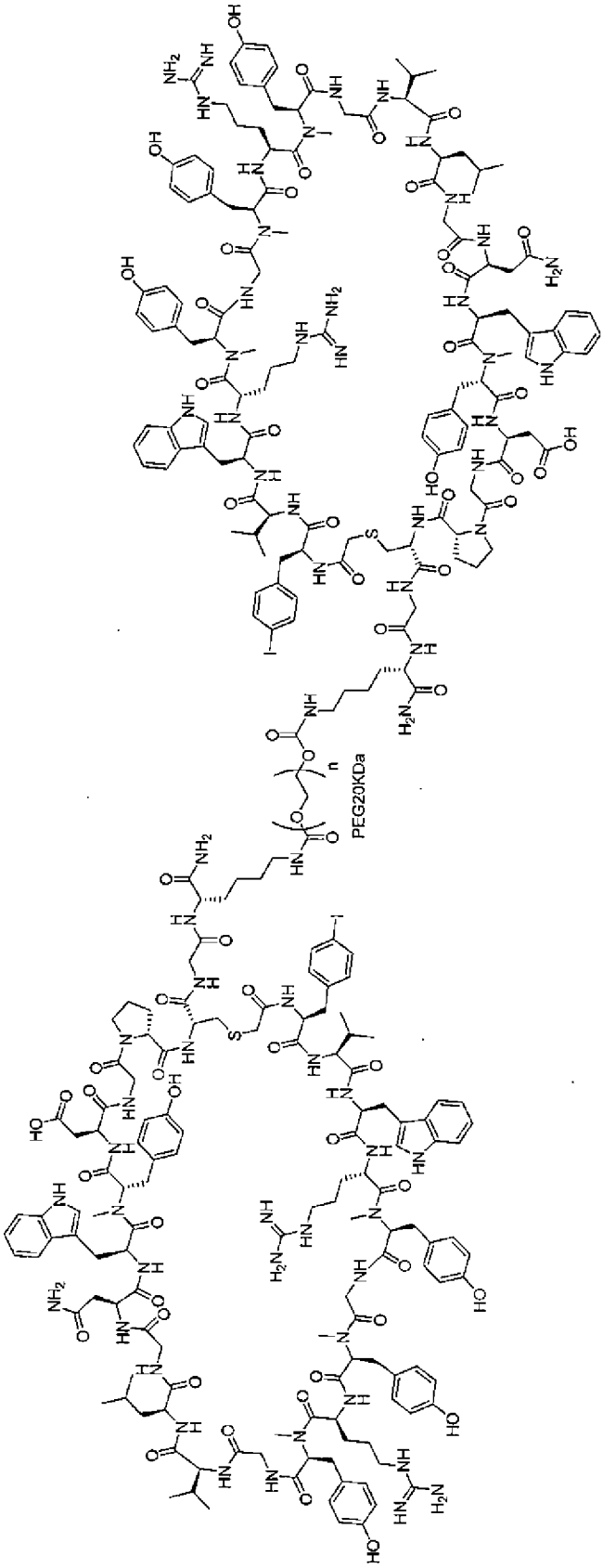
・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-ヒドロ-ω-ヒドロキシ-N^6,$N^{6'}$-ジエステル(n=800-1100) [N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-2-(1H-4-イミダゾリル)エチルグリシル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル)]$_2$（実施例３７の化合物）

[化115]



・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-ヒドロ-ω-ヒドロキシ-N^6,$N^{6'}$-ジエステル(n=400-550) [N-メルカプトアセチル-4-ヨード-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル)]$_2$（実施例４６の化合物）

[化116]



[0030] 本発明の化合物は、塩の形態をとっていてもよく、医薬として許容される塩であれば特に制限されない。例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、四級アンモニウム塩、ハロゲンイオンとの塩、アルカリ金属との塩、アルカリ土類金属との塩、金属塩、有機アミンとの塩等が挙げられる。無機酸との塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩としては、酢酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、グルコン酸、グルコヘプト酸、グルクロン酸、テレフタル酸、メタンスルホン酸、アラニン、乳酸、馬尿酸、１，２－エタンジスルホン酸、イセチオン酸、トリフルオロ酢酸、ラクトビオン酸、オレイン酸、没食子酸、パモ酸、ポリガラクツロン酸、ステアリン酸、タンニン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、硫酸ラウリル、硫酸メチル、ナフタレンスルホン酸、スルホサリチル酸等との塩が挙げられる。四級アンモニウム塩としては、臭化メチル、ヨウ化メチル等との塩が挙げられる。ハロゲンイオンとの塩としては、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン等との塩が挙げられる。アルカリ金属との塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム等との塩が挙げられる。アルカリ土類金属との塩としては、カルシウム、マグネシウム等との塩が挙げられる。金属塩としては、鉄、亜鉛等との塩が挙げられる。有機アミンとの塩としては、トリエチレンジアミン、２－アミノエタノール、２，２－イミノビス（エタノール）、１－デオキシ－１－（メチルアミノ）－２－Ｄ－ソルビトール、２－アミノ－２－（ヒドロキシメチル）－１，３－プロパンジオール、プロカイン、Ｎ，Ｎ－ビス（フェニルメチル）－１，２－エタンジアミン等との塩が挙げられる。本化合物の塩としては、例えば、酢酸塩又はトリフルオロ酢酸塩が好ましい。

また、本化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物の形態をとっていてもよい。溶媒和物としては、エタノール、酢酸、アセトン、２－プロパノール、酢酸エチル、２－ブタノール、ｔ－ブチルメチルエーテル、ジメチルスルホキシド、ヘプタン、N,N－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ヘキサ

ン、トルエン、エタノールが挙げられるが、これに限定されない。

また、本明細書において、本発明の化合物等、各化合物は、各原子についていずれの同位体を含んでいてもよい。本明細書において、同じ原子番号を有するが異なる質量数を有する原子のことを互いに同位体という。具体的には、本明細書において、各化合物は、自然界に豊富に見られる質量数を有する原子が、自然界に豊富に見られる質量数とは異なる質量数を有する原子（同位体）で置換されていてもよい。このように、自然界に豊富に見られる質量数を有する原子が、自然界に豊富に見られる質量数とは異なる質量数を有する原子（同位体）で置換されている化合物は、同位体標識化合物とも呼ばれる。

例えば、水素原子（^{1}H）の同位体としては、^{2}H（重水素）及び^{3}H（トリチウム）が挙げられ、炭素原子（^{12}C）の同位体としては、^{11}C、^{13}C及び^{14}Cが挙げられる。その他の原子についても様々な同位体が存在し、本明細書に記載の化合物において含まれ得る同位体は、水素原子や炭素原子の同位体に限定されるものではない。

同位体標識化合物は、当業者によく知られた一般的な方法によって調製され得る。例えば、トリチウムで標識した化合物は、トリチウムを結合させる位置にヨウ素原子などのハロゲン原子を有する化合物に、トリチウムガスを触媒下で反応させ、当該ハロゲン原子をトリチウムと置き換えることにより調製することができるが、これに限定されるものではない。

[0031] 本発明の化合物は、VEGFとVEGF受容体との結合を阻害する活性を有し得る。本発明の化合物によりVEGF受容体との結合が阻害されるVEGFは、VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、VEGF-F、及び／又は胎盤増殖因子（PIGF）であり得、好ましくはVEGF-Aである。本発明の化合物によりVEGF受容体との結合が阻害されるVEGF-Aのうち、ヒトVEGF-Aとしては、VEGF121、VEGF145、VEGF165、VEGF183、VEGF189、及び／又はVEGF206が挙げられ、好ましくは、本発明の化合物は、VEGF121及び／又はVEGF165のVEGF受容体との結合を阻害する。

本発明の化合物によりVEGFとの結合が阻害されることとなるVEGF受容体は、特に限定されないが、好ましくは、VEGFR1又はVEGFR2である。

また、本発明の化合物は、一態様において、以下のアミノ酸配列を有してもよく、以下のアミノ酸配列は式（I）中のPeptide A又は式（IIa）中のPeptide Bのアミノ酸配列に対応し得る。

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G MeG C G-NH_2（配列番号１）

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G V Q G N W MeY D G MeG C G-NH_2（配列番号２）

Ac-F V W Q MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G MeG C G-NH_2（配列番号３）

Ac-F Q W R MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G MeG C G-NH_2（配列番号４）

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G I L G N W MeY D G MeG C G-NH_2（配列番号５）

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G I F4G G N W MeY D G MeG C G-NH_2（配列番号６）

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G I Q G N W MeY D G MeG C G-NH_2（配列番号７）

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G I R G N W MeY D G MeG C G-NH_2（配列番号８）

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号９）

Ac-F V W R A G MeY R MeY G I L G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号１０）

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G I L G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号１１）

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G I F4G G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号

１２）

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G I Q G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号１３）

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G I R G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号１４）

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G I L G Y W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号１５）

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G I L G N W MeY D G IeG C G-NH_2（配列番号１６）

Ac-F3F V W R MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G IeG C G-NH_2（配列番号１７）

Ac-F3C V W R MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G IeG C G-NH_2（配列番号１８）

Ac-F4F V W R MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G IeG C G-NH_2（配列番号１９）

Ac-F Q W R A G MeY R MeY G I Q G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号２０）

Ac-F Q W R A G MeY R MeY G I R G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号２１）

Ac-F Q W R A G MeY R MeY G I Q G R W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号２２）

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G IeG C G-NH_2（配列番号２３）

Ac-F Q W R A G MeY R MeY G I R G R W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号２４）

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G dp C G K-NH_2（配列番号２５）

Ac-F V W R A G MeY R MeY G I L G N W MeY D G dp C G K-NH_2（配列番号２

６）

Ac-F4I V W R MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G dp C G K-NH_2（配列番号２７）

Ac-F4I V W R A G MeY R MeY G I L G N W MeY D G dp C G K-NH_2（配列番号２８）

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G IeG C G K-NH_2（配列番号２９）

Ac-F V W R A G MeY R MeY G I L G N W MeY D G dp C G K-NH_2（配列番号３０）

Ac-F V W6F R MeY G MeY R MeY G I L G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号３１）

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G I L G N W4F MeY D G dp C G-NH_2（配列番号３２）

Ac-F V W K MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号３３）

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G V K G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号３４）

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G V L G K W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号３５）

Ac-F Q W R A G MeY R MeY G I L G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号３６）

Ac-F N W R A G MeY R MeY G I L G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号３７）

Ac-F V W5F R A G MeY R MeY G I L G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号３８）

Ac-F V W Har A G MeY R MeY G I L G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号３９）

Ac-F V W Nar A G MeY R MeY G I L G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号４

０）

Ac-F V W R A G MeY R MeY G Nle L G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号４１）

Ac-F V W R A G MeY R MeY G I Har G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号４２）

[0032] 一態様において、本発明の化合物は、配列番号１で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号２で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号３で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号４で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号５で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号６で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号７で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号８で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有

する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号９で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号１０で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号１１で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号１２で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号１３で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号１４で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号１５で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号１６で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号１７で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号１８で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号１９で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号２０で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号２１で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号２２で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号２３で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号２４で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号２５で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号２６で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号２７で示されるアミノ酸配

列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号２８で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号２９で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号３０で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号３１で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号３２で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号３３で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号３４で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号３５で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号３６で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を

有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号３７で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号３８で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号３９で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号４０で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号４１で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

一態様において、本発明の化合物は、配列番号４２で示されるアミノ酸配列と80％以上、85％以上、90％以上、又は95％以上のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

また、本発明の化合物の一態様において、好ましくは、化合物は上記したいずれかのアミノ酸配列同一性を有する配列を含み、かつ上記したとおりVEGFとVEGF受容体との結合を阻害する活性を有する。

[0033] 本発明の化合物の製造方法

本発明の化合物の製造は公知の方法で実施することができる。具体的には、本発明の化合物は、ペプチドを含む化合物であり、化学合成によって製造することができる。このような化学合成において使用される原料、ビルディングブロック、試薬、酸、塩基、固相樹脂、及び溶媒は、市販品を用いてもよく、もしくは当業者にて有機化学的手法を用いて合成することもできる。

なお、保護基を含むアミノ酸は、例えば、市販品をそのまま用いることができる。

本発明の化合物について、化学合成されたペプチドの構造決定は、例えば、目的配列に従って用いたアミノ酸と必要に応じて用いたビルディングブロックを考慮し計算された分子量を、質量スペクトル分析法におけるＥＳＩ－ＭＳ（＋）により確認することにより行うことができる。なお、”ＥＳＩ－ＭＳ（＋）”とは、正イオンモードで実施したエレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を示す。検出される質量は、“ｍ／ｚ”単位表記によって報告される。なお、分子量がおおよそ1000より大きい化合物は、2価イオンまたは3価イオンとして検出され得る。

化学合成される本発明の化合物の同定は、例えば、以下のいずれかの分析方法にて得られた保持時間により行うことができる。

分析条件A

カラム： Kinetex EVO C18 2.6μm, 2.1 ID x 150 mm, 100 Å

移動相： A = 0.025% TFA in H_2O； B = 0.025% TFA in CH_3CN

温度： 60 ℃

流速： 0.25 mL/min

分析条件B

カラム： Kinetex EVO C18 2.6μm, 2.1 ID x 150 mm, 100 Å

移動相： A = 0.025% TFA in H_2O； B = 0.025% TFA in CH_3CN

温度： 60 ℃

流速： 0.5 mL/min

分析条件C

カラム： Kinetex EVO C18 2.6μm, 2.1 ID x 150 mm, 100 Å

移動相： A = 0.025% TFA in H_2O； B = 0.025% TFA in CH_3CN

温度： 40 ℃

流速： 0.25 mL/min

いずれの分析条件においても、グラジエント条件は当業者の知識に基づき

適宜設定し得るが、例えば、グラジエント条件として、移動相Bの初期濃度－最終濃度(ともに%)と要する時間(min)で、下記実施例に記載のとおり設定し得る。

検出には市販の機器を用いればよく、検出器は当業者が適宜選択することができる。例えば、市販のPDA検出器を用いることができ、検出波長は、例えば、225 nmとし得る。

[0034] （１）ペプチド部分の合成

本発明の化合物のペプチド部分は、液相又は固相にて合成することができる。本発明の化合物のペプチド部分の合成において、固相樹脂におけるペプチド鎖の伸長は、市販の樹脂を用いることができ、例えば、渡辺化学工業株式会社により販売されている樹脂（Sieber amide resin等）を用い、ペプチド固相合成で通常用いられるペプチドカップリング反応条件とFmoc除去反応条件下で行うことができる。ペプチド鎖の伸長反応は、市販の自動合成機、例えば、CEM社のLiberty BlueやLiberty blue HTを使用することができ、製造元のマニュアルに従い行うことができる。なお、本明細書においては、アミノ酸残基の数え方として、N末端がClAc化される残基を１残基目として数え、その後樹脂に向かって２残基目、３残基目として数えることとする。

１残基目のアミノ酸のN末端でのクロロアセチル基の導入は、前工程にて得られたFmoc保護されたペプチドが保持された固相樹脂に対し、α－アミノ基のFmoc基を除去したのち、例えば、（１）クロロ酢酸（約５等量）のDMF溶液、約５等量のHATUのDMF溶液、及び約10等量のDIPEAのDMF溶液を固相樹脂に加え、室温にて一定時間振盪するか、又は（２）別途調整したClAcOSu溶液（クロロ酢酸（約５等量）、約５等量のDIPCI、及び約５等量のHOSuをジクロロメタン中約1時間撹拌後にジクロロメタンと同量のDMFを加えることで調製した溶液）を固相樹脂に加え、室温にて一定時間振盪することにより行うことができる。また、側鎖の脱保護および固相樹脂からの切り出しは、例えば、まずクロロアセチル基導入工程後に得られた樹脂を洗浄して減圧下乾燥したのち、固相樹脂の入った反応容器に、反応剤カクテル－A（TFA/H_2O/TIS/DODTの

体積比92.5/2.5/2.5/2.5の混合物）を加え、室温で一定時間振盪し、反応液をフリットより濾過回収することで行うことができる。これにより、固相樹脂から切り出された所望のペプチドを含む濾液を得ることができる。さらに、反応容器に残った固相樹脂は切り出し用カクテルと再度振盪後、フリットより溶液成分を回収し、前述の濾液と混合してもよい。このようにして得られた濾液を、０℃に冷やした過剰のジエチルエーテルとヘキサンの混合溶媒（例えば、1/1, v/v）に加え、白濁沈殿を生じさせ、遠心分離（例えば、9000 rpm、2 min）等の操作を行い沈殿物の固体を得たのち、得られた固体を再度０℃に冷やした少量のジエチルエーテルにて洗浄することで、所望のペプチドを回収することができる。また、洗浄後に減圧下乾燥等の乾燥を行うのが通常である。

[0035] （２）環化

本発明の化合物におけるペプチドの環化は、１残基目の保護基であるクロロアセチル基と20残基目のCys中にあるSH基を反応させることによって実施することができる。例えば、ペプチドの終濃度が固相樹脂のモル数を基に約5 mMとなるようにDMSOに溶解後、6等量のトリエチルアミンを加えて、室温で1～数時間（終夜）振盪することで環化を行うことができる。得られた反応溶液を減圧濃縮してもよい。さらに得られた環化ペプチドを、HPLC、例えば、市販の逆相カラム（例えば、Waters社XBridge(登録商標)）を用いて精製することができる。なお、精製工程において使用する溶媒は適宜選択することができ、任意に、使用する溶媒に応じて化合物を所望の塩の形態で得ることも可能である。

（３）重合体の結合

本発明の化合物の一態様としては、環状ペプチドに重合体を結合させた構造を有してもよい。このような構造の化合物は、上記（２）で記載した環化を行った後の化合物に、公知の重合体を反応させることによって得ることができる。例えば、ポリエチレングリコール鎖を含む構造を有する化合物は、上記（２）で記載した環化を行った後の化合物に、市販のPEG化試薬を反応さ

せることによって得ることができる。

本発明の化合物の一態様としては、同一でも異なっていてもよい環状ペプチドを2つ有した、いわゆるダイマーの構造を有していてもよい（Yがペプチド構造を有する場合）。このような構造の化合物も、上記（２）で記載した環化を行った後の化合物に、公知の重合体を反応させることによって得ることができる。

重合体の結合後には、上記（２）で記載したような精製工程を行い得る。ここでも、精製工程において使用する溶媒は適宜選択することができ、任意に、使用する溶媒に応じて化合物を所望の塩の形態で得ることも可能である。

[0036] 本発明の化合物の中間体

本発明の別の態様は、上記本発明の化合物の製造方法において利用できる、以下の式からなるアミノ酸配列を含むポリペプチドまたはその医薬的に許容される塩に関する。

[化117]

$$AA_1\text{-}AA_2\text{-}AA_3\text{-}AA_4\text{-}AA_5\text{-}AA_6\text{-}AA_7\text{-}AA_8\text{-}AA_9\text{-}AA_{10}\text{-}AA_{11}\text{-}AA_{12}\text{-}AA_{13}\text{-}AA_{14}\text{-}AA_{15}\text{-}AA_{16}\text{-}AA_{17}\text{-}AA_{18}\text{-}AA_{19}\text{-}AA_{20}\text{-}AA_z$$

式中、AA_1～AA_{20}は、上記記載のとおりであり、ただし、AA_1のN末端はハロゲン化アセチル基で修飾されていてもよく、AAzは、1～10個のアミノ酸からなるアミノ酸配列であるか、又は存在せず、C末端のカルボキシル基は、アミド化されていてもよく又は保護基で保護されていてもよい。AAzにおけるアミノ酸配列としては、特に制限はないが、例えば、Gly、Gly－LysやGly－（AAX）ｍ－Lys（AAXは同一又は相異なったｍ個のアミノ酸である（ｍは１～８の整数を示す））が挙げられる。

[0037] 本発明の医薬組成物

本発明の別の態様は、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物又は医薬製剤に関する。このような本発明における医薬組成物又は医薬製剤は、経口でも、非経口でも投与することができる。本発明におけるその剤形は、医薬品として使用可能なものであれば特に制限されない。

剤形としては、例えば、経口剤であれば、液剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等が挙げられ、非経口剤であれば、注射剤、軟膏・クリーム、点眼剤、眼軟膏、眼科用注射剤、輸液、点鼻剤、点耳剤等が挙げられる。眼科用であれば、好ましくは、眼科用注射剤、点眼剤が挙げられ、より好ましくは眼科用注射剤が挙げられる。その投与方法としては、硝子体内、前房内、網膜下、脈絡膜上腔、テノン嚢下、眼窩内又は結膜下への注射が挙げられる。このような本発明における医薬組成物又は医薬製剤は、当該技術分野における通常の方法に従って製造することができる。

本発明における医薬組成物又は医薬製剤は、その剤形に応じて適宜、対象に投与することができる。本発明における医薬組成物又は医薬製剤を対象に投与することにより、治療又は予防に有効な量で本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩を対象に投与することができる。「治療又は予防に有効な量」とは、疾患、投与経路、投与形態によって、治療又は予防の効果を奏する量を意味し、症状、性別、年齢、その他の要素によって適宜決定される。例えば、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩における治療又は予防に有効な量は、眼科用注射剤を硝子体内又は前房内に投与する場合、０．００１～３０ｍｇ／ｅｙｅが好ましい。本発明における医薬組成物又は医薬製剤は、所望の薬効を奏するのに十分な量であれば投与量に特に制限はないが、例えば、眼科用注射剤として硝子体内又は前房内に投与する場合、１回につき、１～５００μＬが好ましい。製剤中の本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩の濃度は、０．００１mg/mL～３００ｍｇ/mL程度である。

本発明における医薬組成物を連続して投与する場合、所望の薬効を奏するのに十分であれば投与間隔に特に制限はないが、例えば、本発明における眼科用の医薬組成物を硝子体内又は前房内に連続して投与する場合、１週間に１回～３年に１回の間隔で投与されるのが好ましい。本発明における医薬組成物の投与間隔は薬物の種類、薬物の徐放性、患者の症状等に応じて、適宜変更することができる。

本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩を含む組成物は医薬として有用であり、特に眼疾患を予防及び／又は治療するために有用である。本発明の医薬組成物によって予防及び／又は治療され得る具体的な疾病としては、例えば、加齢黄斑変性（萎縮型、滲出型を含む）、例えば、滲出型加齢黄斑変性（ポリープ状脈絡膜血管症と網膜血管腫状増殖を含む）、網膜静脈閉塞症、糖尿病黄斑浮腫、糖尿病網膜症、病的近視における脈絡膜新生血管、未熟児網膜症、血管新生緑内障、ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫、網膜色素線条における脈絡膜新生血管、特発性脈絡膜新生血管、眼腫瘍、眼腫瘍の放射線治療に伴う黄斑浮腫、甲状腺眼症、及び角膜血管新生等が挙げられる。角膜血管新生には、外傷性、真菌もしくは細菌もしくはバクテリアの感染、化学的熱傷、スティーヴンス・ジョンソン症候群、移植拒絶反応、瘢痕性類天疱瘡、翼状片、テリエン周辺角膜変性、角膜上皮幹細胞疲弊症、コンタクトレンズ装用、シェーグレン症候群、春季カタル、アトピー性角結膜炎、巨大乳頭性結膜炎、ベーチェット病、ぶどう膜炎、白内障手術、又は眼腫瘍に由来するものが含まれる。

また、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩を含む組成物は、がん、リウマチ様関節炎、感染症、動脈硬化症、血管腫、変形性関節症、乾癬、AIDS、クロウ・深瀬（Crow－Fukase）症候群、若しくは貧血を予防及び／又は治療するために有用であり得る。がんとしては、結腸癌、直腸癌、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌、乳癌、悪性神経膠腫、肝細胞癌、肉腫（例えば、カポジ肉腫等の血管肉腫）、骨腫瘍、ウィルムス腫瘍、黒色腫、膠芽腫、腎細胞癌、前立腺癌、胃癌、膵癌、神経芽腫、及びリンパ腫等が挙げられる。

[0038] 本発明における医薬組成物には、必要に応じて添加剤（医薬的に許容される添加剤）を用いることができ、添加剤としては、溶媒、緩衝化剤、界面活性剤、等張化剤、安定化剤、防腐剤、抗酸化剤、粘稠化剤、ｐＨ調整剤等を加えることができる。

本発明の医薬組成物が液剤である場合、溶液のほか懸濁液やエマルジョンであってもよく、溶媒又は分散媒は水であることが好ましい。

緩衝剤の例としては、リン酸又はその塩、ホウ酸又はその塩、クエン酸又はその塩、酢酸又はその塩、炭酸又はその塩、酒石酸又はその塩、ε－アミノカプロン酸、トロメタモール等が挙げられる。

界面活性剤の例としては、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ビタミンＥ　ＴＰＧＳ、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ショ糖脂肪酸エステル等が挙げられる。

等張化剤の例としては、イオン性等張化剤や非イオン性等張化剤等が挙げられる。

イオン性等張化剤としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム等が挙げられ、非イオン性等張化剤としてはグリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール、マンニトール等が挙げられる。

安定化剤の例としては、エデト酸、エデト酸一ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸四ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

防腐剤の例としては、ベンザルコニウム塩化物、ベンザルコニウム臭化物、ベンゼトニウム塩化物、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール等が挙げられる。

抗酸化剤の例としては、アスコルビン酸、トコフェノール、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、エリソルビン酸ナトリウム、没食子酸プロピル、亜硫酸ナトリウム等が挙げられる。

粘稠化剤の例としては、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、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、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、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチル

セルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール等が挙げられる。

ｐＨ調整剤の例としては、塩酸、リン酸、クエン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられる。

本発明の医薬組成物の製剤化には特別な技術は必要なく、汎用される技術を用いて製剤化をすることができる。

本発明の医薬組成物は、種々の素材で製造された容器に入れて保存することができる。例えば、ガラス製、ポリエチレン製、ポリプロピレン製等の容器を用いることができる。

本発明の医薬組成物は、１つ又は複数の、好ましくは１～３つの、より好ましくは１つ又は２つの、本発明の化合物以外の他の有効成分を含有してもよく、また、本発明の化合物以外の他の有効成分を含有する医薬と併用されてもよい。併用は、同時投与であっても別々に投与されてもよい。当該他の有効成分又は他の有効成分を含有する医薬としては、特に制限はないが、具体的には、公知の有効成分、開発中の有効成分、もしくは市販又は開発中の医薬等が好ましく、本化合物と作用機序の異なる有効成分又はそのような有効成分を含む医薬が特に好ましい。

[0039] 本発明の別の態様は、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩を有効成分として含む、VEGFとVEGF受容体の結合阻害剤に関する。VEGFとVEGF受容体との結合の阻害については、上述のとおりである。また、当該阻害剤に関し、上述した事項のいずれが適用されてもよい。

本発明の別の態様は、疾病の治療または予防を必要とする対象に、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩を投与することを含む、治療または予防方法に関する。具体的な疾病としては、上述のとおりである。また、当該治療または予防方法に関し、上述した事項のいずれが適用されてもよい。例えば、当該治療または予防方法は、治療又は予防に有効な量の本発明の化

合物又はその医薬的に許容される塩を、加齢黄斑変性（萎縮型、滲出型を含む）、具体的には、滲出型加齢黄斑変性（ポリープ状脈絡膜血管症と網膜血管腫状増殖を含む）、網膜静脈閉塞症、糖尿病黄斑浮腫、糖尿病網膜症、病的近視における脈絡膜新生血管、未熟児網膜症、血管新生緑内障、ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫、網膜色素線条における脈絡膜新生血管、特発性脈絡膜新生血管、眼腫瘍、眼腫瘍の放射線治療に伴う黄斑浮腫、甲状腺眼症、及び角膜血管新生からなる群から選択される少なくとも１種の疾病の治療または予防を必要とする対象に投与することを含む、前記疾病の治療方法又は予防方法である。或いは、当該治療または予防方法は、治療又は予防に有効な量の本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩を、がん（具体例としては上記に記載のがん）、リウマチ様関節炎、感染症、動脈硬化症、血管腫、変形性関節症、乾癬、AIDS、クロウ・深瀬（Crow－Fukase）症候群、及び貧血からなる群から選択される少なくとも１種の疾病の治療または予防を必要とする対象に投与することを含む、前記疾病の治療方法又は予防方法であり得る。当該治療方法又は予防方法は、前記対象に、本発明の化合物以外の他の有効成分又は本発明の化合物以外の他の有効成分を含有する医薬を、本発明の化合物と同時に又は別々に投与することを更に含んでもよい。

実施例

[0040] 以下に本発明を、実施例および試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではなく、本発明の範囲を逸脱しない範囲で変更してもよい。なお、以下の参考例および実施例において示された化合物名は、必ずしもＩＵＰＡＣ命名法に従うものではない。なお、記載の簡略化のために略語を使用することもあるが、これらの略号は前記記載のとおりである。

[0041] １．化合物の合成

化合物の化学合成において使用した原料、ビルディングブロック、試薬、酸、塩基、固相樹脂、及び溶媒は、市販品をそのまま用いたか、もしくは別途記載がある場合には有機化学的手法を用いて合成したものである。なお、

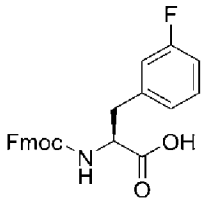
保護基を含むアミノ酸は市販品のものをそのまま用いた。

ペプチド残基の数え方として、ClAc化されるアミノ酸残基を1残基目として数え、その後樹脂に向かって２残基目、３残基目として数えることとする。使用した一般的なアミノ酸を下記に列挙し、側鎖保護基はカッコ内に示した。

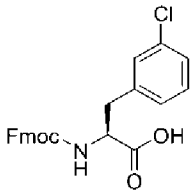
Fmoc-Phe-OH; Fmoc-Val-OH; Fmoc-Trp(Boc)-OH; Fmoc-Arg(Pbf)-OH; Fmoc-Ala-OH H_2O; Fmoc-Gly-OH; Fmoc-N-Me-Tyr(tBu)-OH; Fmoc-Ile-OH; Fmoc-Leu-OH; Fmoc-Asn(Trt)-OH; Fmoc-Asp(OMpe)-OH; Fmoc-(Dmb)Gly-OH (CAS番号 166881-42-1); Fmoc-D-Pro-OH; Fmoc-Cys(Trt)-OH; Fmoc-Lys(Boc)-OH。

また、非天然アミノ酸については、以下のものを使用した。

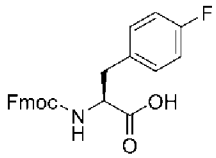
[化118]



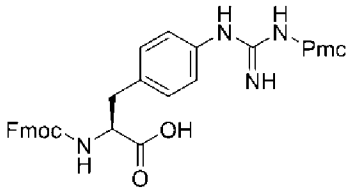
Fmoc-F3F-OH



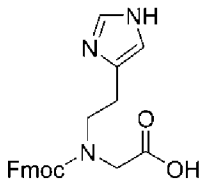
Fmoc-F3C-OH



Fmoc-F4F-OH

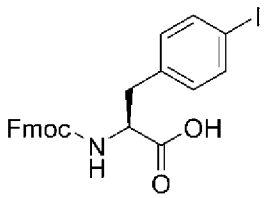


Fmoc-F4G(Pmc)-OH

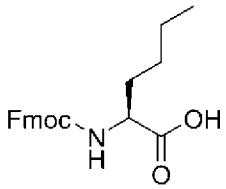


Fmoc-IeG-OH

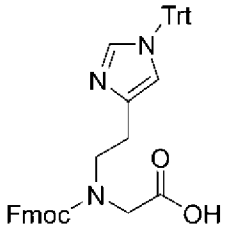
[化119]



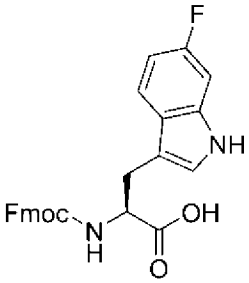
Fmoc-F4I-OH



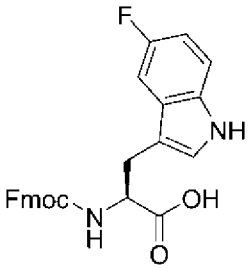
Fmoc-Nle-OH



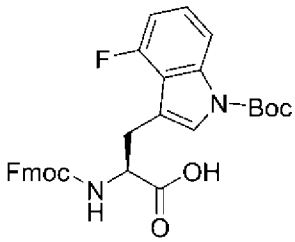
Fmoc-IeG(Trt)-OH



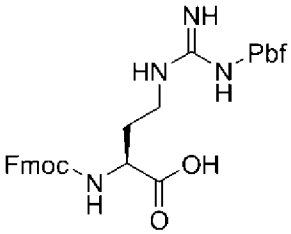
Fmoc-W6F-OH



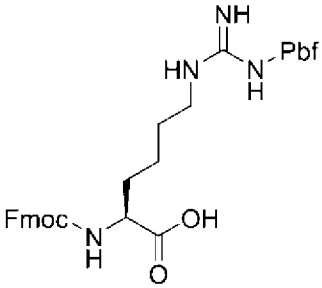
Fmoc-W5F-OH



Fmoc-W4F(Boc)-OH



Fmoc-Nar(Pbf)-OH



Fmoc-Har(Pbf)-OH

[0042] 化学合成されたペプチドの構造決定は、目的配列に従って用いたアミノ酸と必要に応じて用いたビルディングブロックを考慮し計算された分子量を、質量スペクトル分析法におけるESI-MS(+)により確認した。なお、”ESI-MS(+)”とは、正イオンモードで実施したエレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を示す。検出された質量は“m/z”単位表記によって報告された。なお、分子量がおおよそ1000より大きい化合物は、2価イオンまたは3価イオンとして高頻度で検出された。

化学合成されたペプチドの同定は、以下のいずれかの分析方法にて得られた保持時間により行った（検出：UV波長 225 nm、島津製作所”SPD-M20A”）。なお、グラジエント条件として、移動相Bの初期濃度－最終濃度(ともに%)

と要する時間(min)を各実施例に記載した。

分析条件A

カラム： Kinetex EVO C18 2.6μm, 2.1 ID x 150 mm, 100 Å

移動相： A = 0.025% TFA in H_2O； B = 0.025% TFA in CH_3CN

温度： 60 ℃

流速： 0.25 mL/min

分析条件B

カラム： Kinetex EVO C18 2.6μm, 2.1 ID x 150 mm, 100 Å

移動相： A = 0.025% TFA in H_2O； B = 0.025% TFA in CH_3CN

温度： 60 ℃

流速： 0.5 mL/min

分析条件C

カラム： Kinetex EVO C18 2.6μm, 2.1 ID x 150 mm, 100 Å

移動相： A = 0.025% TFA in H_2O； B = 0.025% TFA in CH_3CN

温度： 40 ℃

流速： 0.25 mL/min

[0043] 固相樹脂におけるペプチド鎖の伸長は、市販の樹脂を出発原料とし、Fmoc法にて行った。具体的には、Sieber amide resin（渡辺化学工業株式会社）を用い、Fmoc基の除去から開始し、目的のペプチドを合成した。その際、特に記載のない限り、ペプチド鎖の伸長は自動合成で行い、CEM社のLiberty Blue またはLiberty blue HTを固相合成機として使用し、製造元のマニュアルに従って合成を行った。一方、一部アミノ酸の導入は自動合成機より樹脂を取り出し、用事調製した試薬等を用いて反応を行った（マニュアルカップリング）。具体的には、固相樹脂に担持された、脱Fmoc化されたペプチド鎖に対し、約４等量のFmocアミノ酸、約４等量のHATU、及び約８等量のDIPEAを加え120分振盪した後、樹脂をDMFで洗浄することで行った。各残基の導入に際しては、必要に応じてペプチドカップリング反応を二回繰り返すダブルカップリングを行った。

目的のペプチド鎖へと伸長したのち、クロロアセチル基の導入を行った。導入法は、以下の方法-１又は方法-２のいずれかである。方法-１では、クロロアセチル基の導入は、前工程で得られたFmoc保護されたペプチドが保持された固相樹脂に対し、Fmoc基を除去したのち、約５等量のクロロ酢酸のDMF溶液、約５等量のHATUのDMF溶液、及び約10等量のDIPEAのDMF溶液を固相樹脂に加え、室温にて30分振盪することにより行った。方法-２では、クロロアセチル基の導入は、前工程で得られたFmoc保護されたペプチドが保持された固相樹脂に対し、Fmoc基を除去したのち、別途調整したClAcOSu溶液（すなわち約５等量のクロロ酢酸、約５等量のDIPCI、及び約５等量のHOSuをジクロロメタン中約1時間撹拌後ジクロロメタンと同量のDMFを加えることで調製した溶液）を固相樹脂に加え、室温にて60分振盪することにより行った。特に記載がない場合は方法-１を用いた。

側鎖の脱保護および固相樹脂からの切り出しは、クロロアセチル基導入後の樹脂に結合したペプチドに対し、反応剤カクテル(TFA/H2O/TIS/DODTの体積比92.5/2.5/2.5/2.5の混合物)を加え、室温で90分振盪することにより行った。反応液をフリットより濾過回収し、濾液を0℃に冷やした過剰のジエチルエーテルとヘキサンの混合溶媒に加えると、白濁沈殿が生じた。この沈殿物個体を得るために遠心分離を行い、上澄みをデカンテーションした。得られた固体を再度0℃に冷やした少量のジエチルエーテルにて洗浄後、減圧下乾燥させた。

上記で得られた固体をペプチド環状化反応に用いた。ペプチドの環化反応は、ペプチドの終濃度が使用した固相樹脂のモル数を基に5mMとなるようにDMSOに溶解後、6等量のトリエチルアミンを加えて、室温で終夜振盪した。得られた反応溶液は減圧濃縮後精製を行った。

得られた残渣は、特に記載がない場合、逆相分取HPLC（カラム: Waters XBridge(登録商標)、C18 5μm、30x150mm; 移動相(グラジエント): A= 0.1% TFA in H_2O, B= 0.1% TFA in CH_3CN; 温度: 40 ℃; 流速: 45 mL/min）にて分離精製し、凍結乾燥後、目的のペプチドを得た。なお、グラジエント条件と

して、移動相Bの濃度推移(%)と要する時間(min)を各実施例に記載した。以下、合成したペプチドの具体的な構造等を示す。

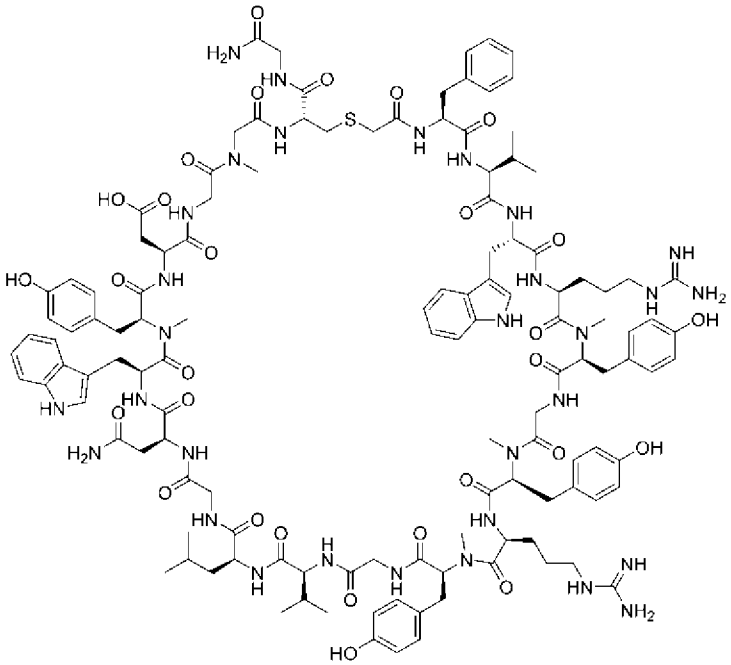
[0044] 実施例１

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G MeG C G-NH_2（配列番号１）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-valyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-N-methylglycyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic（１→２０）－（thioether）

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化120]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

精製条件： グラジエント5-30%/ 3 min、 その後30-35%/ 8 min

分析条件A: グラジエント20-60%/ 20 min; tr= 10.7 min.

ESI-MS(+): 観測値 m/z= 1299.72 $(M+2H)^{2+}$.

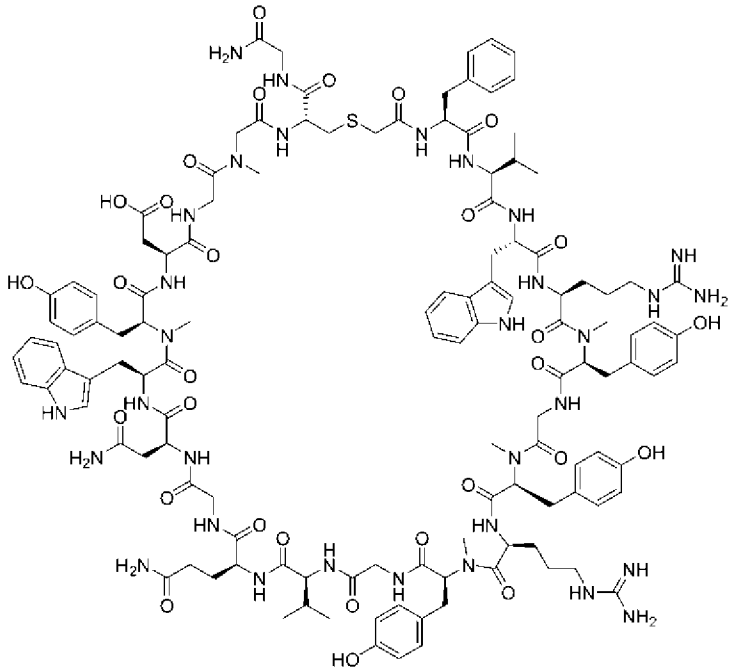
[0045] 実施例２

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G V Q G N W MeY D G MeG C G-NH_2（配列番号２）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-valyl-L-glutaminylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-N-methylglycyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic（１→２０）－（thioether）

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-グルタミニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化121]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

精製条件： グラジエント 5-27%/ 3 min、その後27-32%/ 8min

分析条件A: グラジエント 20-60%/ 20 min; tr= 9.0 min.

ESI-MS(+): 観測値 m/z= 1307.18 $(M+2H)^{2+}$.

[0046] 実施例３

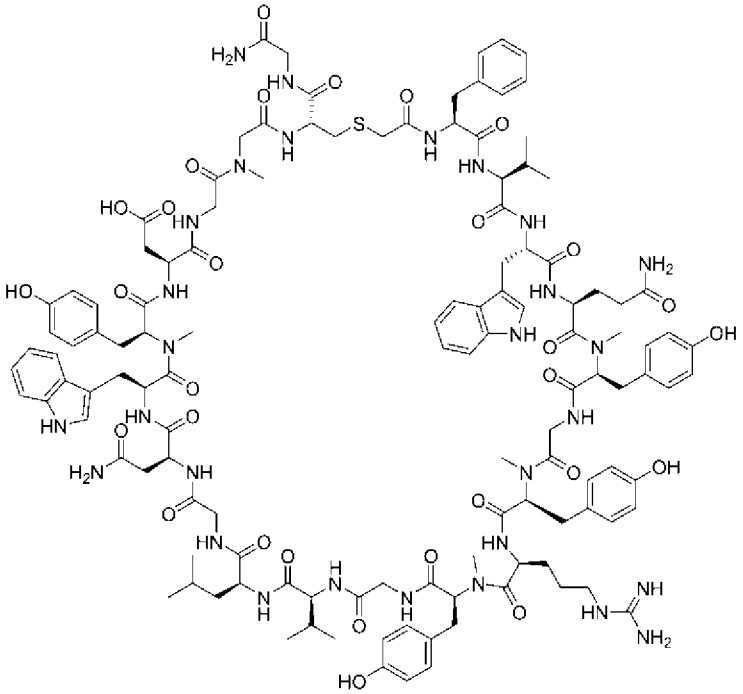
Ac-F V W Q MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G MeG C G-NH_2（配列番号３）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-glutaminyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-valyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-N-methylglycyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic（１→２０）－（thioether）

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-グルタミニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパ

ラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化122]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

精製条件： グラジエント 6-31%/ 3 min、その後31-36%/ 8 min

分析条件A: グラジエント20-60%/ 20 min; tr= 11.5 min.

ESI-MS(+): 観測値m/z= 1285.63 $(M+2H)^{2+}$.

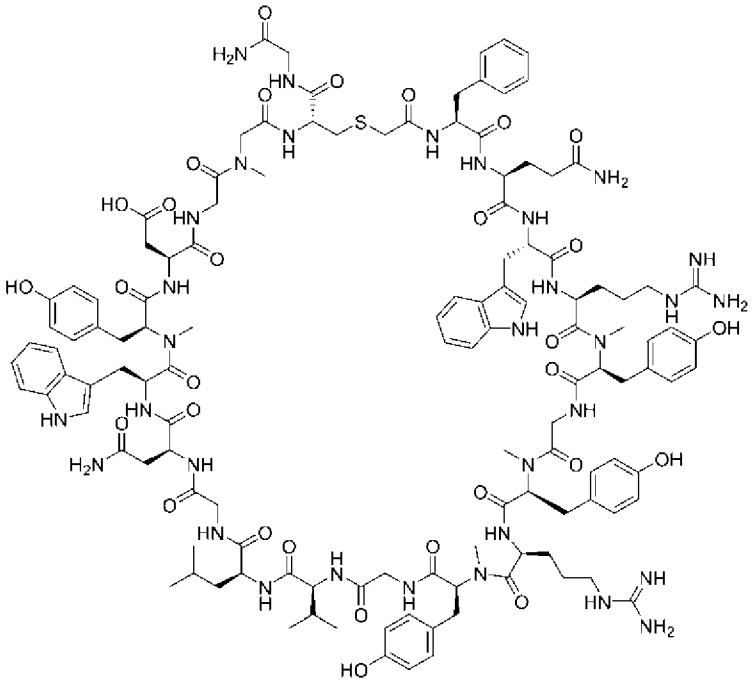
[0047] 実施例４

Ac-F Q W R MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G MeG C G-NH_2（配列番号４）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-glutaminyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-valyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-N-methylglycyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic（１→２０）－（thioether）

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-グルタミニル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化123]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

精製条件： グラジエント 5-29%/ 3 min、その後29-34%/ 8 min

分析条件A: グラジエント20-60%/ 20 min; tr= 9.3 min.

ESI-MS(+): 観測値m/z= 1314.24 $(M+2H)^{2+}$.

[0048] 実施例５

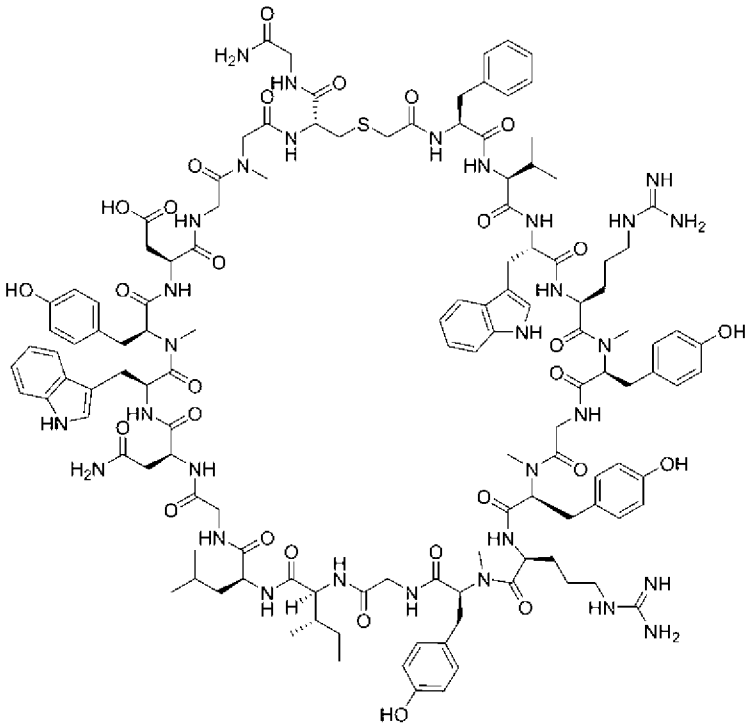
Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G I L G N W MeY D G MeG C G-NH_2（配列番号５）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylgly

cyl-L-isoleucyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-N-methylglycyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic（１→２０）－（thioether）

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化124]



18残基目のGlyの導入は Fmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

精製条件： カラム: Waters XBridge(登録商標)、C18 5μm、50x150mm; グラジエント 6-31%/ 3 min、その後31-36%/ 8 min； 流速： 120 mL/min

分析条件B: グラジエント20-60%/ 7.2 min; tr= 3.8 min.

ESI-MS(+): 観測値m/z= 1306.93 $(M+2H)^{2+}$.

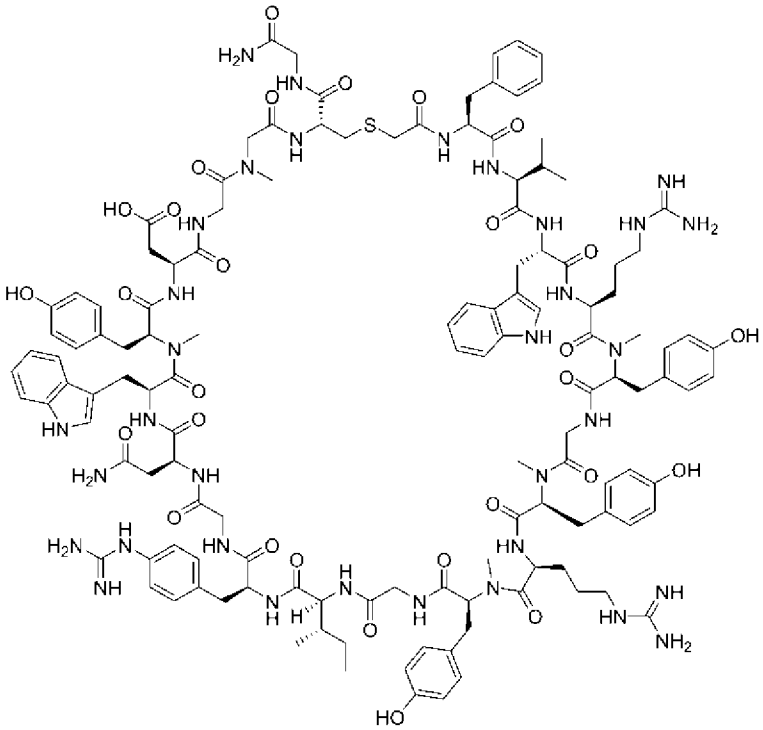
[0049] 実施例６

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G I F4G G N W MeY D G MeG C G-NH_2（配列番号６）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-4-guanidinophenylalanylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-N-methylglycyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic（１→２０）－（thioether）

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-4-グアニジノフェニルアラニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化125]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-As

p(OMpe)-OHを用いた。

精製条件： カラム: Waters XBridge(登録商標)、C18 5μm、50x150mm; グラジエント 5-26%/ 3 min、その後26-31%/ 8 min； 流速： 120 mL/min

分析条件B: グラジエント 5-45%/ 7.2 min; tr= 5.5 min.

ESI-MS(+): 観測値m/z= 901.99 $(M+3H)^{3+}$.

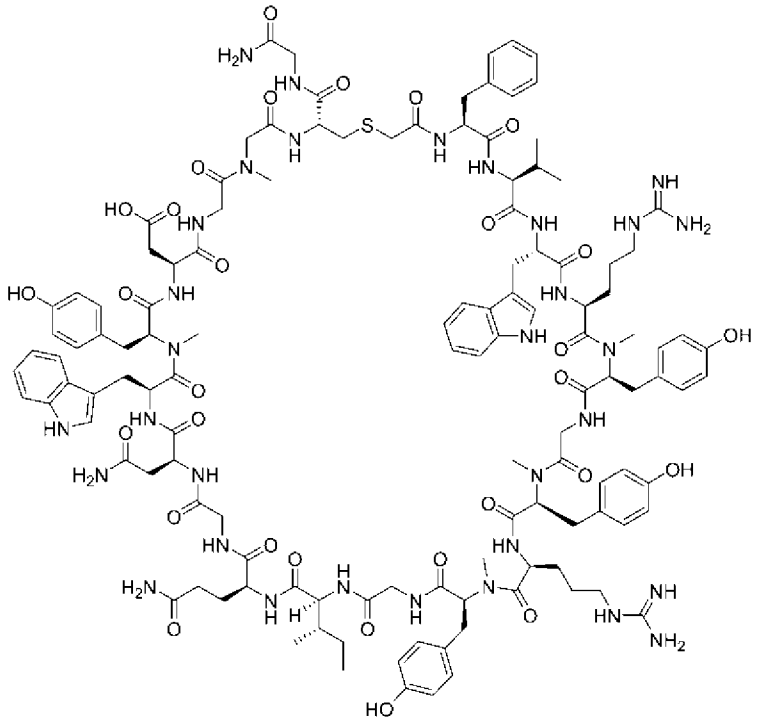
[0050] 実施例７

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G I Q G N W MeY D G MeG C G-NH_2（配列番号７）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-glutaminylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-N-methylglycyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic（１→２０）－（thioether）

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-グルタミニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化126]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

精製条件： カラム: Waters XBridge(登録商標)、C18 5μm、50x150mm; グラジエント 5-28%/ 3 min、その後28-33%/ 8 min； 流速： 120 mL/min

分析条件B: グラジエント20-60%/ 7.2 min; tr= 3.2 min.

ESI-MS(+): 観測値m/z= 1314.39 $(M+2H)^{2+}$.

[0051] 実施例８

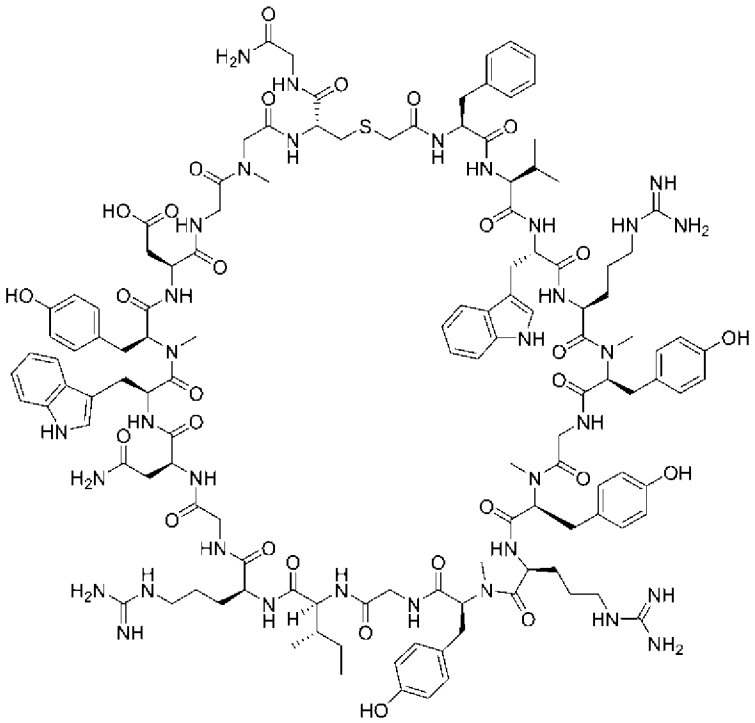
Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G I R G N W MeY D G MeG C G-NH_2（配列番号８）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-arginylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-N-methylglycyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic（１→２０）－（thioether）

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-

アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-アルギニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化127]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

精製条件： カラム: Waters XBridge(登録商標)、C18 5μm、50x150mm; グラジエント 5-27%/ 3 min、その後27-32%/ 8 min； 流速： 120 mL/min

分析条件B: グラジエント5-45%/ 7.2 min; tr= 5.4 min.

ESI-MS(+): 観測値m/z= 885.96 $(M+3H)^{3+}$.

[0052] 実施例９

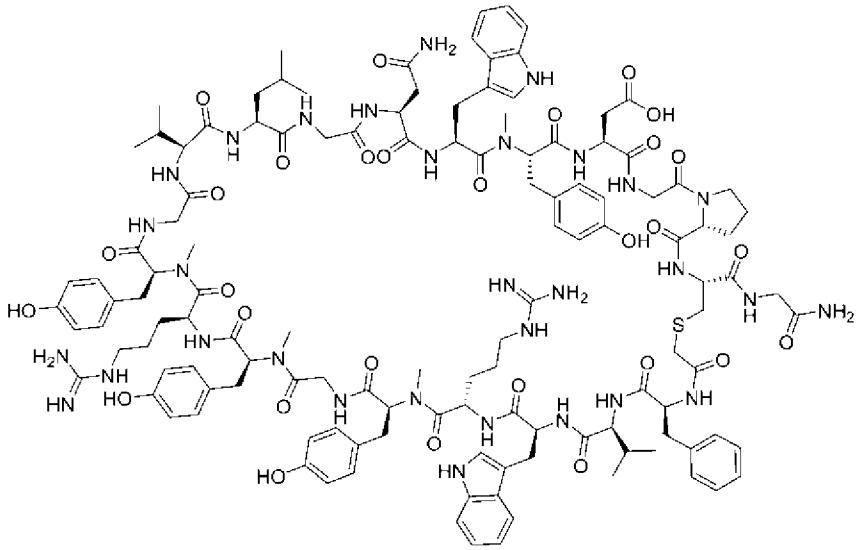
Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号９）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-meth

yl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-valyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic（１→２０）－（thioether）

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化128]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

精製条件： グラジエント 6-31%/ 3 min、その後31-36%/ 8 min

分析条件A: グラジエント20-60%/ 20 min; tr= 11.2 min.

ESI-MS(+): 観測値m/z= 1312.68 $(M+2H)^{2+}$.

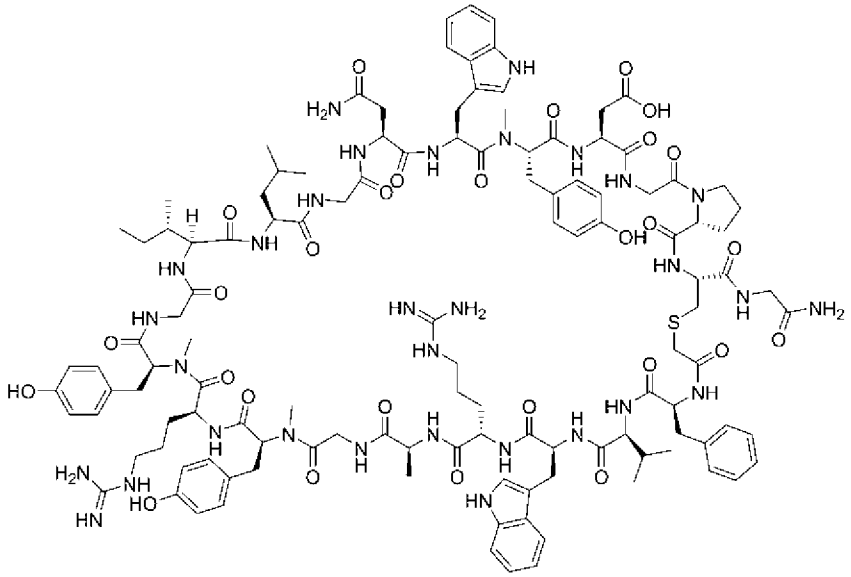
[0053] 実施例１０

Ac-F V W R A G MeY R MeY G I L G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号１０）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-L-alanylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic（１→２０）－（thioether）

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化129]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

精製条件： カラム: Waters XBridge(登録商標)、C18 5μm、19x150mm; グラジエント 6-31%/ 3 min、その後31-36%/ 8 min； 流速： 120 mL/min

分析条件B: グラジエント20-60%/ 7.2 min; tr= 3.9 min.

ESI-MS(+): 観測値m/z= 1266.87 $(M+2H)^{2+}$.

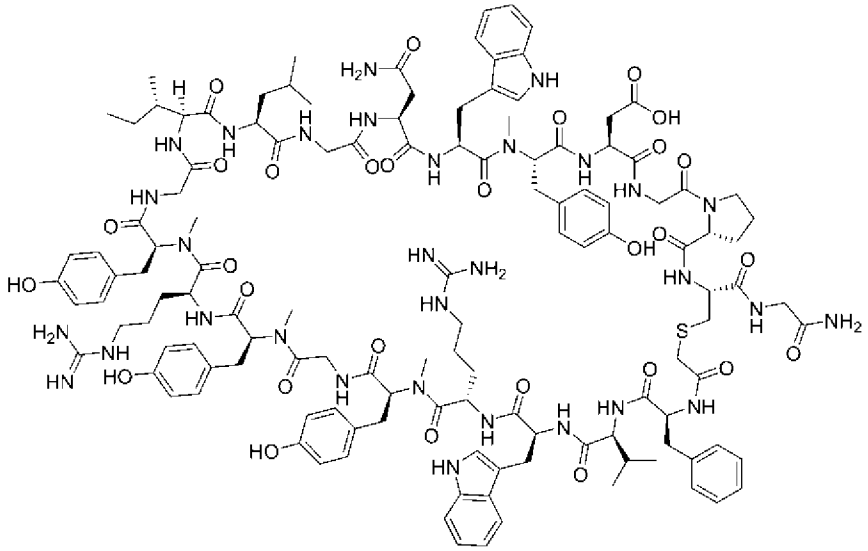
[0054] 実施例１１

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G I L G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号１１）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic（１→２０）－（thioether）

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化130]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMp)-OHを用いた。

精製条件： カラム: Waters XBridge(登録商標)、C18 5μm、50x150mm; 温度： 60 ℃； グラジエント 8-33%/ 3min、その後33-38%/ 8min； 流速： 17 mL/min

分析条件B: グラジエント 20-60/ 7.2 min; tr= 4.0 min.

ESI-MS(+): 観測値m/z= 1319.97 $(M+2H)^{2+}$.

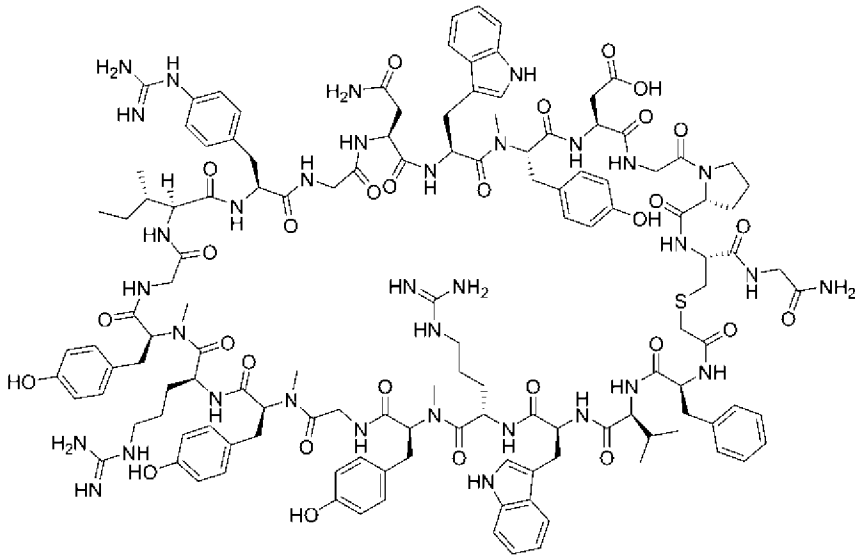
[0055] 実施例１２

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G I F4G G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号１２）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-4-guanidinophenylalanylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic（１→２０）－（thioether）

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-4-グアニジノフェニルアラニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド, サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化131]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

精製条件： カラム: Waters XBridge(登録商標)、C18 5μm、19x150mm; 温度： 60 ℃； グラジエント 5-28%/ 3 min、その後28-33%/ 8 min； 流速： 17 mL/min

分析条件B: グラジエント20-60%/ 7.2 min; tr= 3.0 min.

ESI-MS(+): 観測値m/z= 910.66 $(M+3H)^{3+}$.

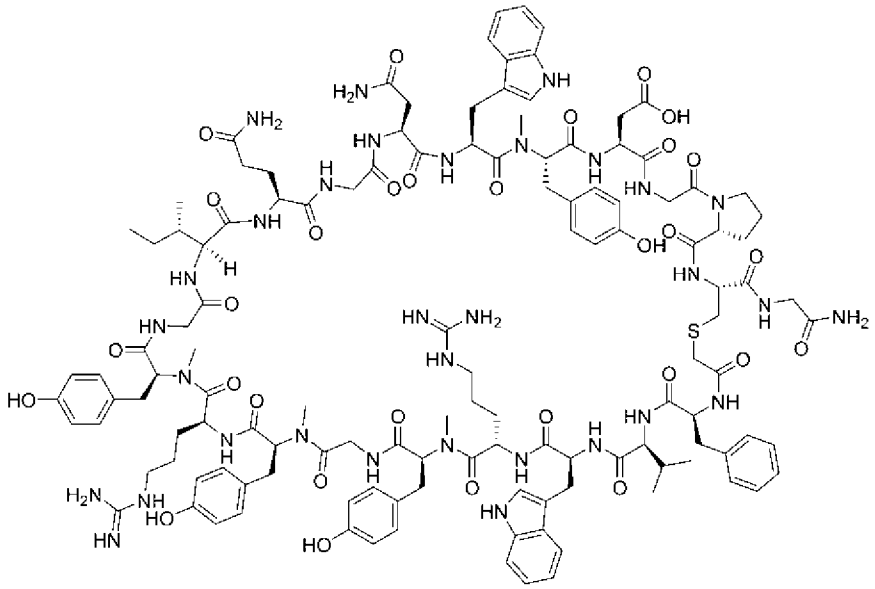
[0056] 実施例１３

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G I Q G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号１３）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-glutaminylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic（１→２０）－（thioether）

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-グルタミニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化132]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

精製条件： カラム: Waters XBridge(登録商標)、C18 5μm、50x150mm; グラジエント 5-28%/ 3 min、その後28-33%/ 8 min； 流速： 120 mL/min

分析条件B: グラジエント20-60%/ 7.2 min; tr= 3.4 min.

ESI-MS(+): 観測値m/z= 1327.48 $(M+2H)^{2+}$.

[0057] 実施例１４

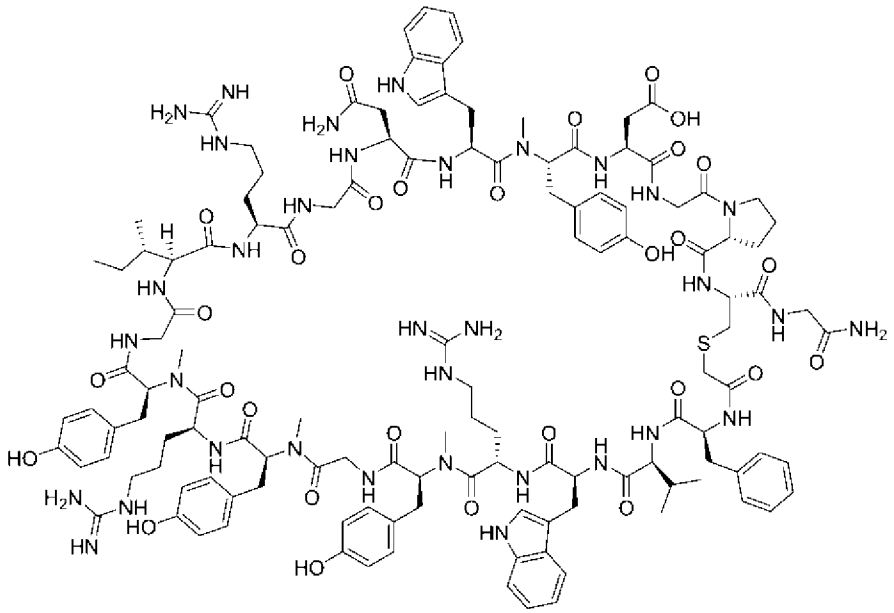
Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G I R G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号１４）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-arginylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic（１→２０）－（thioether）

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-アルギニルグリシル-L-

アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化133]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

精製条件： カラム: Waters XBridge(登録商標)、C18 5μm、19x150mm; 温度： 60 ℃； グラジエント 5-28%/ 3 min、その後28-33%/ 8 min； 流速： 17 mL/min

分析条件B: グラジエント20-60%/ 7.2 min; tr= 2.9 min.

ESI-MS(+): 観測値m/z= 894.65 $(M+3H)^{3+}$.

[0058] 実施例１５

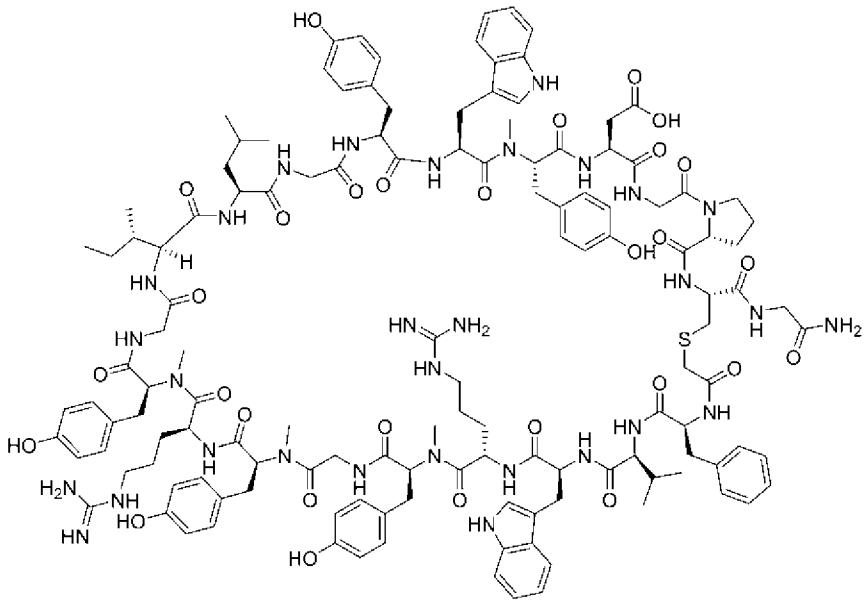
Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G I L G Y W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号１５）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-leucylglycyl-L-tyrosyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic（１→

２０）－（thioether)

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-チロシル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化134]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

精製条件： カラム: Waters XBridge(登録商標)、C18 5μm、19x150mm; 温度： 60 ℃； グラジエント 8-33%/ 3 min、その後33-38%/ 8 min； 流速： 17 mL/min

分析条件B: グラジエント20-60%/ 7.2 min; tr= 4.2 min.

ESI-MS(+): 観測値m/z= 1344.51 $(M+2H)^{2+}$.

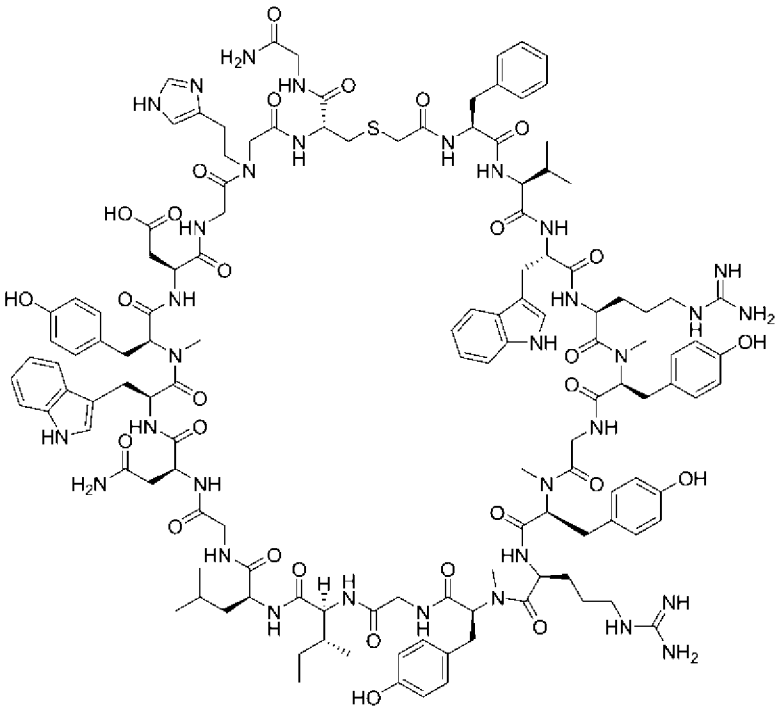
[0059] 実施例１６

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G I L G N W MeY D G IeG C G-NH_2（配列番号１６）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-N-2-(1H-4-imidazolyl)ethylglycyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic（１→２０）－（thioether)

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-2-(1H-4-イミダゾリル)エチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化135]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。また19残基目のFmoc-IeG(Trt)-OHの導入はマニュアルカップリングにて行った。また、クロロアセチル基の導入は方法-2に従って行った。

精製条件： カラム: Waters XBridge(登録商標)、C18 5μm、50x150mm; グ

ラジエント 5-30%/ 3 min、その後30-35%/ 8 min； 流速： 120 mL/min

分析条件A: グラジエント20-60%/ 20 min; tr= 9.7 min.

ESI-MS(+): 観測値m/z= 1346.75 $(M+2H)^{2+}$.

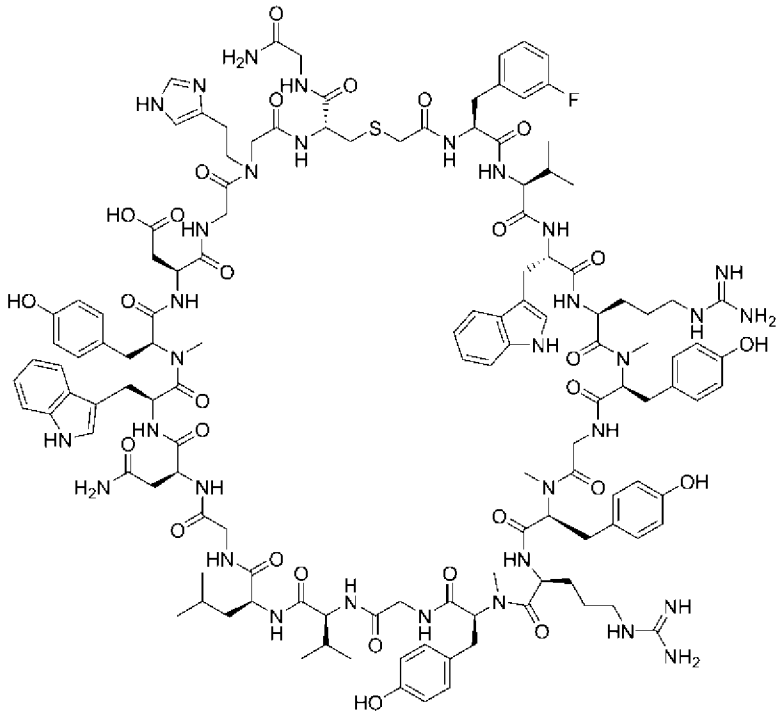
[0060] 実施例１７

Ac-F3F V W R MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G IeG C G-NH_2（配列番号１７）

N-Mercaptoacetyl-L-3-fluorophenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-valyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-N-2-(1H-4-imidazolyl)ethylglycyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic（１→２０）－（thioether）

N-メルカプトアセチル-L-3-フルオロフェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-2-(1H-4-イミダゾリル)エチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化136]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。また19残基目のFmoc-IeG(Trt)-OHの導入はマニュアルカップリングにて行った。また、クロロアセチル基の導入は方法-2に従って行った。

精製条件： グラジエント 5-29%/ 3 min、その後29-34%/ 8 min

分析条件C: グラジエント20-60%/ 20 min; tr= 9.3 min.

ESI-MS(+): 観測値m/z= 899.50 $(M+3H)^{3+}$.

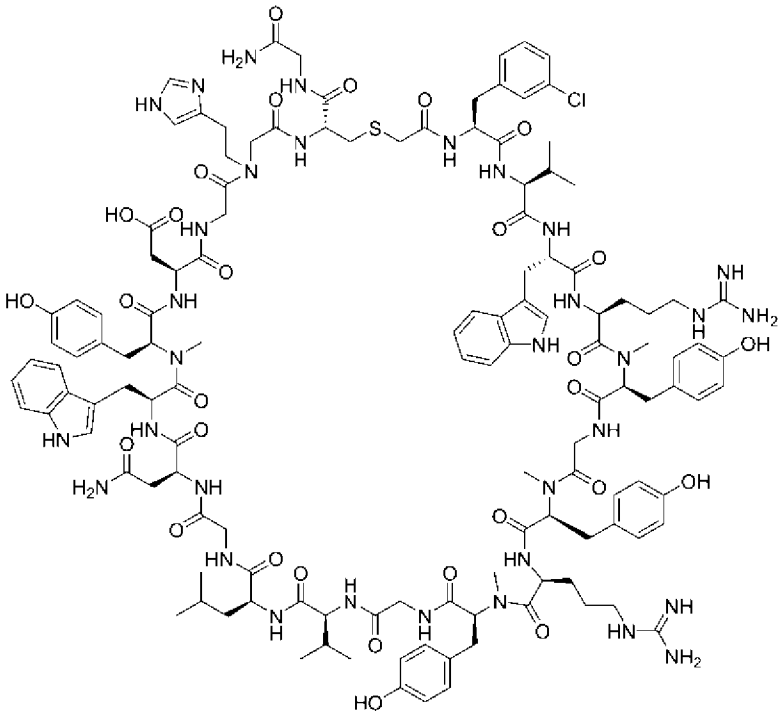
[0061] 実施例１８

Ac-F3C V W R MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G IeG C G-NH_2（配列番号１８）

N-Mercaptoacetyl-L-3-chlorophenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-valyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-N-2-(1H-4-imidazolyl)ethylglycyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic（１→２０）－（thioether）

N-メルカプトアセチル-L-3-クロロフェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-2-(1H-4-イミダゾリル)エチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化137]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。また19残基目のFmoc-IeG(Trt)-OHの導入はマニュアルカップリングにて行った。また、クロロアセチル基の導入は方法-2に従って行った。

精製条件： グラジエント 5-29%/ 3 min、その後29-34%/ 8 min

分析条件C: グラジエント20-60%/ 20 min; tr= 9.7 min.

ESI-MS(+): 観測値m/z= 905.00 $(M+3H)^{3+}$.

[0062] 実施例１９

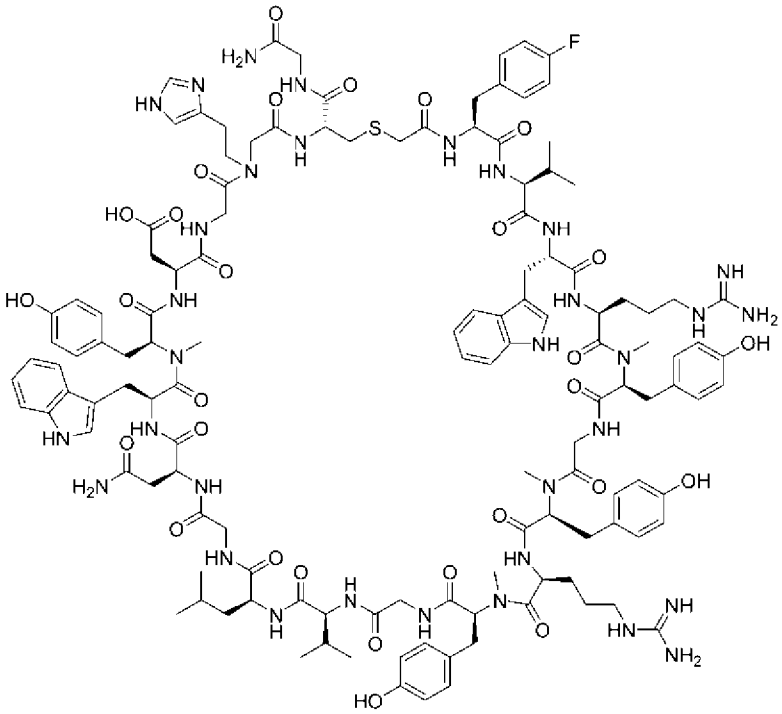
Ac-F4F V W R MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G IeG C G-NH_2（配列番号

１９）

N-Mercaptoacetyl-L-4-fluorophenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-valyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-N-2-(1H-4-imidazolyl)ethylglycyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic（１→２０）－（thioether）

N-メルカプトアセチル-L-4-フルオロフェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-2-(1H-4-イミダゾリル)エチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化138]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。また19残基目のFmoc-IeG(Trt)-OHの導入はマニュアルカップリングにて行った。また、クロロアセチル基の導入は方法-2に従って

行った。

精製条件： カラム: Waters XBridge(登録商標)、C18 5μm、50x150mm; グラジエント 5-28%/ 3 min、その後28-33%/ 8 min； 流速： 120 mL/min

分析条件A: グラジエント20-60%/ 20min; tr= 9.5 min.

ESI-MS(+): 観測値m/z= 1348.76 $(M+2H)^{2+}$.

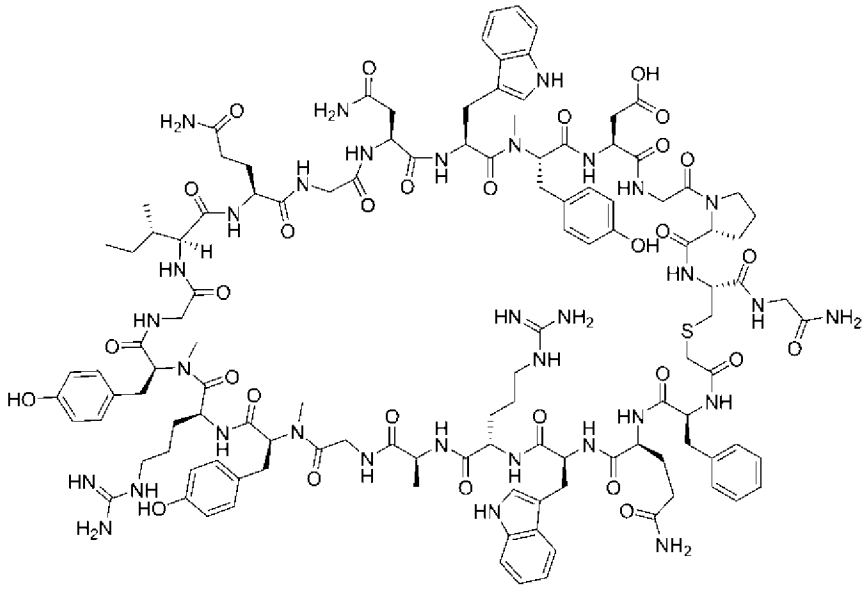
[0063] 実施例２０

Ac-F Q W R A G MeY R MeY G I Q G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号２０）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-glutaminyl-L-tryptophyl-L-arginyl-L-alanylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-glutaminylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic（１→２０）－（thioether）

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-グルタミニル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-グルタミニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化139]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

精製条件： カラム: Waters XBridge(登録商標)、C18 5μm、19x150mm; 温度： 60 ℃； グラジエント 5-26%/ 3 min、その後26-31%/ 8 min； 流速： 17 mL/min

分析条件B: グラジエント5-45%/ 7.2 min; tr= 5.6 min.

ESI-MS(+): 観測値m/z= 1288.80 $(M+2H)^{2+}$.

[0064] 実施例２１

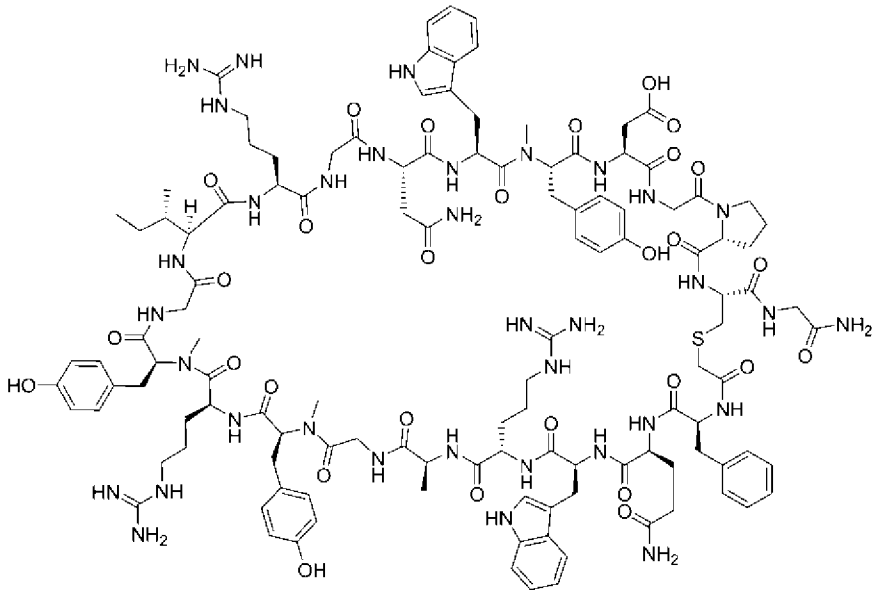
Ac-F Q W R A G MeY R MeY G I R G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号２１）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-glutaminyl-L-tryptophyl-L-arginyl-L-alanylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-arginylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic（１→２０）－（thioether）

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-グルタミニル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N

-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-アルギニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化140]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

精製条件： カラム: Waters XBridge(登録商標)、C18 5μm、19x150mm; 温度： 60 ℃； グラジエント 5-25%/ 3 min、その後25-30%/ 8 min； 流速： 17 mL/min

分析条件B: グラジエント5-45%/ 7.2 min; tr= 5.1 min.

ESI-MS(+): 観測値m/z= 868.86 $(M+3H)^{3+}$.

[0065] 実施例２２

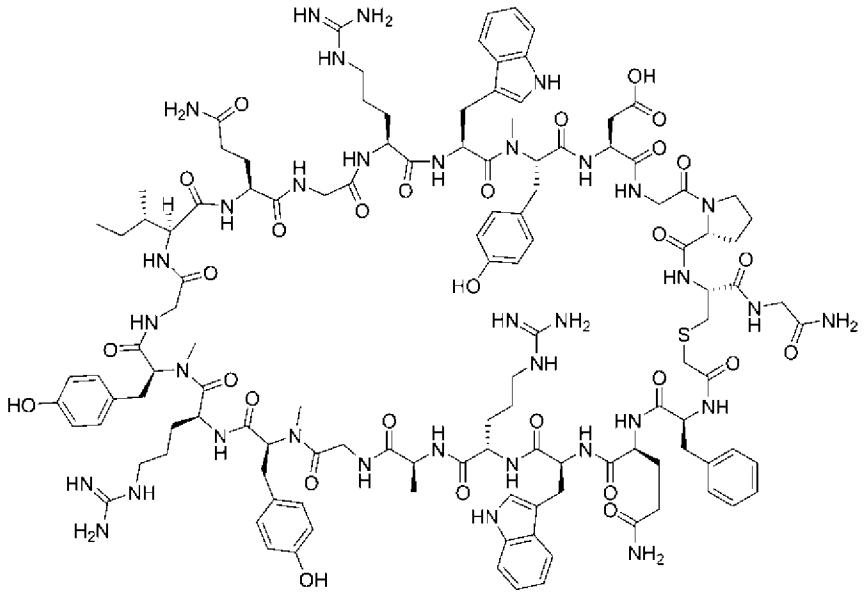
Ac-F Q W R A G MeY R MeY G I Q G R W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号２２）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-glutaminyl-L-tryptophyl-L-arginyl-L-alanylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-glutaminylglycyl-L-arginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyros

yl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic（１→２０）－（thioether）

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-グルタミニル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-グルタミニルグリシル-L-アルギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化141]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

精製条件： カラム: Waters XBridge(登録商標)、C18 5μm、19x150mm; 温度： 60 ℃； グラジエント 5-25%/ 3 min、その後25-30%/ 8 min； 流速： 17 mL/min

分析条件A: グラジエント5-45%/ 20 min; tr= 15.3 min.

ESI-MS(+): 観測値m/z= 1309.78 $(M+2H)^{2+}$.

[0066] 実施例２３

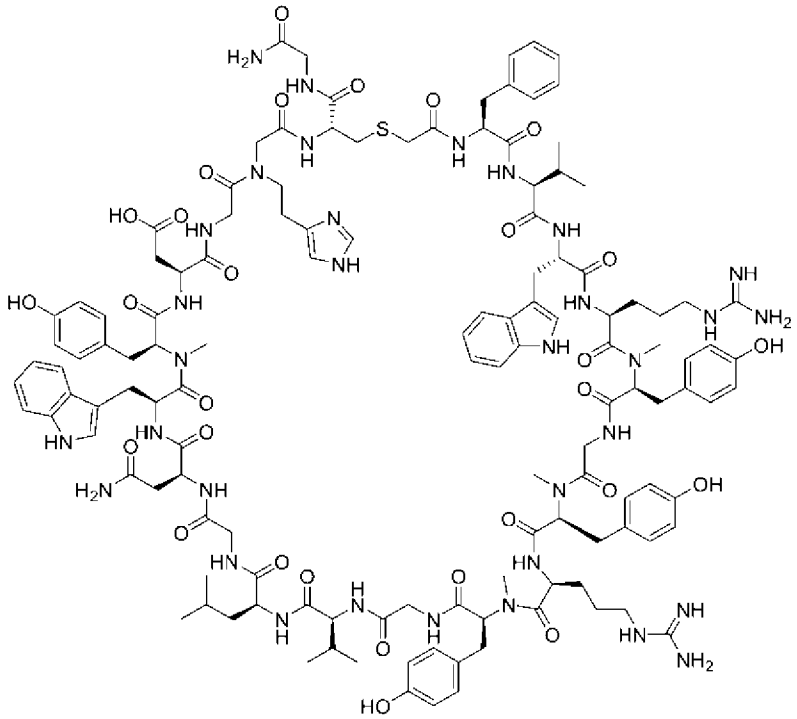
Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G IeG C G-NH_2（配列番号２

３）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-valyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-N-2-(1H-4-imidazolyl)ethylglycyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic（１→２０）－（thioether)

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-2-(1H-4-イミダゾリル)エチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド, サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化142]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。また19残基目のFmoc-IeG(Trt)-OHの導入はマニュアルカップリングにて行った。また、クロロアセチル基の導入は方法-2に従って

行った。

精製条件： カラム: Waters XBridge(登録商標)、C18 5μm、50x150mm; グラジエント 5-28%/ 3 min、その後28-33%/ 8 min； 流速： 120 mL/min

分析条件A: グラジエント20-60%/ 20 min; tr= 8.3 min.

ESI-MS(+): 観測値m/z= 1340.03 $(M+2H)^{2+}$.

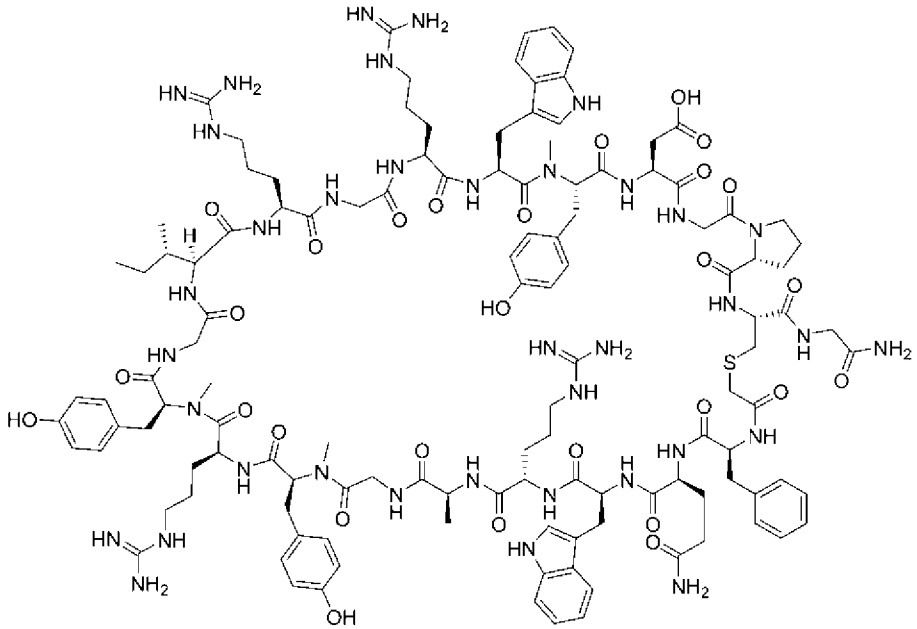
[0067] 実施例２４

Ac-F Q W R A G MeY R MeY G I R G R W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号２４）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-glutaminyl-L-tryptophyl-L-arginyl-L-alanylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-arginylglycyl-L-arginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic（１→２０）－（thioether）

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-グルタミニル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-アルギニルグリシル-L-アルギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化143]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

精製条件： カラム: Waters XBridge(登録商標)、C18 5μm、19x150mm; 温度： 60 ℃； グラジエント 5-23%/ 3 min、その後23-28%/ 8 min； 流速： 17 mL/min

分析条件A: グラジエント5-45%/ 20 min; tr= 14.4 min.

ESI-MS(+): 観測値m/z= 1323.74 $(M+2H)^{2+}$.

[0068] 実施例２５

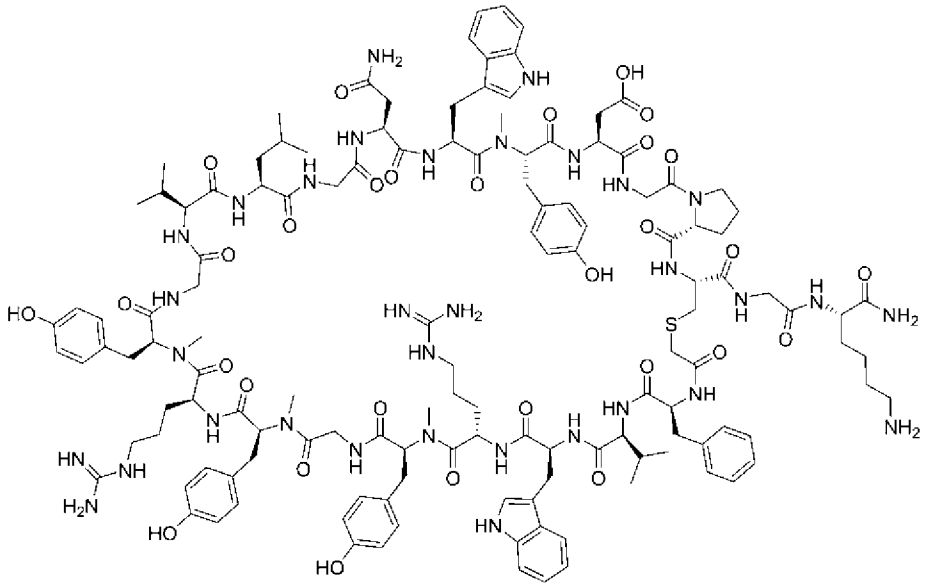
Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G dp C G K-NH_2（配列番号２５）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-valyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycyl-L-lysinamide, cyclic（１→２０）－（thioether）

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニ

ル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化144]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。また、クロロアセチル基の導入は方法－2に従って行った。なお、実施例２５のペプチドは、実施例９のペプチドのC末端にLysを付加した構造を有する。

精製条件： カラム: Waters XBridge(登録商標)、C18 5μm、50x250mm; 温度： 50 ℃； グラジエント 4.2-0%/ 0.1 min、その後0-0%/ 4.9 min、その後0-4.2%/ 2 min、その後4.2-26.6%/ 3 min、その後26.6-31.7%/ 15 min；流速： (118 mL/min - 18 mL/min)/ 0.1 min、その後(18 mL/min - 18 mL/min)/ 4.9 min、その後(18 mL/min - 118 mL/min)/ 2 min、その後118 mL/min

分析条件B: グラジエント20-60%/ 7.2 min; tr= 3.3 min.

ESI-MS(+): 観測値m/z= 1376.83 $(M+2H)^{2+}$.

[0069] 実施例２６

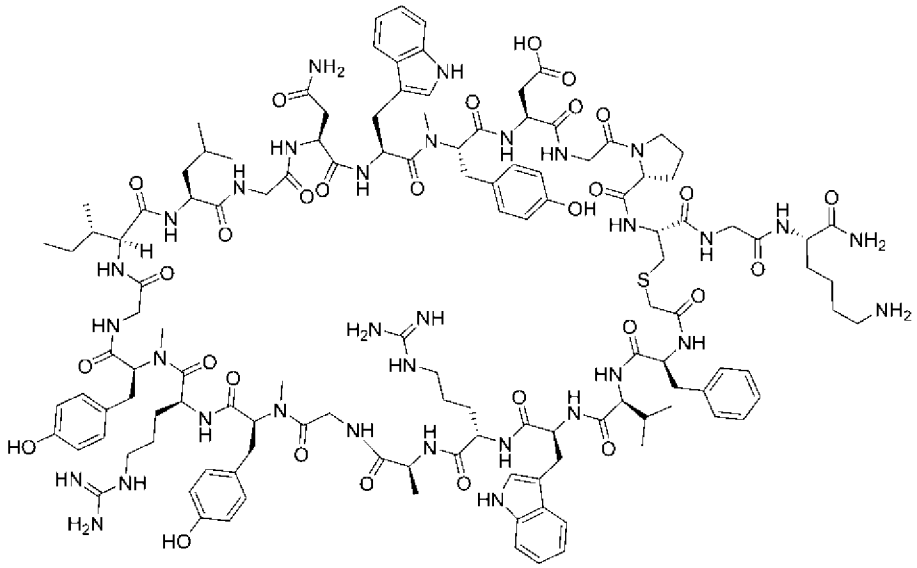
Ac-F V W R A G MeY R MeY G I L G N W MeY D G dp C G K-NH_2（配列番号２

６）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-L-alanylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycyl-L-lysinamide, cyclic（１→２０）－（thioether）

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化145]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。また、クロロアセチル基の導入は方法－2に従って行った。なお、実施例２６のペプチドは、実施例１０のペプチドのC末端にLysを付加した構造を有する。

精製条件： カラム: Waters XBridge(登録商標)、C18 5μm、50x250mm; 温度： 50 ℃； グラジエント 4.2-0%/ 0.1 min、その後0-0%/ 4.9 min、その

後0-27.6%/ 5 min、その後27.6-32.7%/ 15min； 流速：（118 mL/min - 18 mL/min)/ 0.1 min、その後(18 mL/min - 18 mL/min)/ 4.9 min、その後(18 mL/min - 118 mL/min)/ 5 min、その後118 mL/min

分析条件B: グラジエント20-60%/ 7.2 min; tr= 3.1 min.

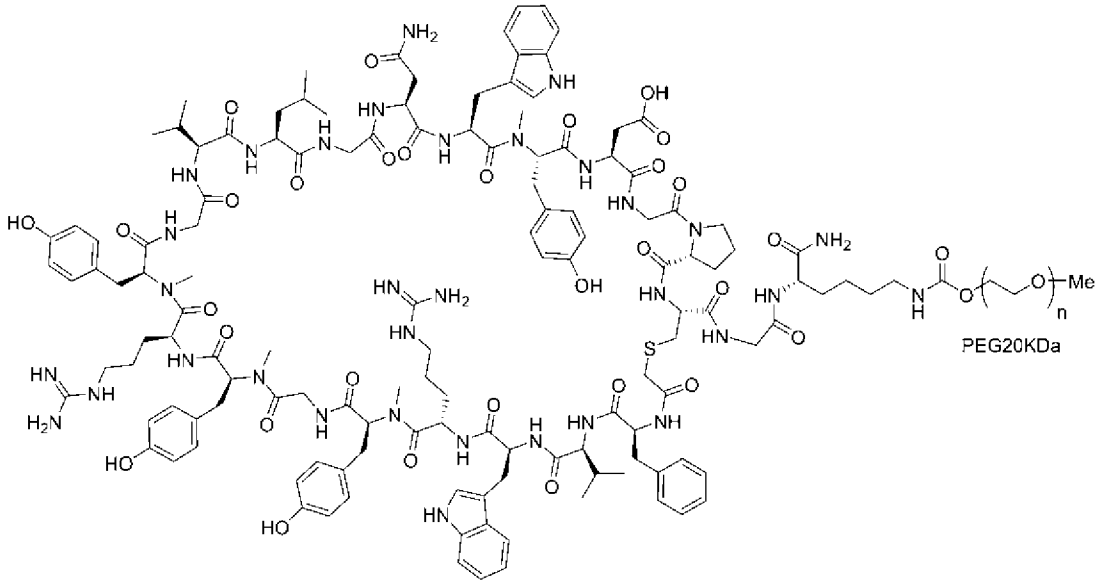
ESI-MS(+): 観測値m/z= 1330.82 $(M+2H)^{2+}$.

[0070] 実施例２７

Poly(oxy-1,2-ethanediyl),α-methyl－ω－hydroxy-N^6-ester(n=400-550) with N-mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-valyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycyl-N^6-carboxy-L-lysinamide, cyclic（１→２０）－（thioether)

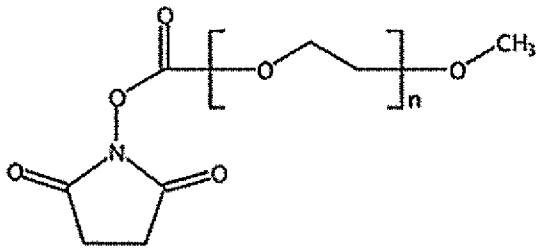
ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-メチル－ω－ヒドロキシ-N^6-エステル(n=400-550) N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化146]



実施例２５で得られたペプチド（10.3mg, 3.8μmol）をCH_3CN/H_2O（1/1, 1mL）に溶解後、CAS番号 135649-01-3に示され、かつ平均分子量が20KDaのポリエチレングリコール から成る下記構造を有する試薬

[化147]



（50mg, 2.5μmol）およびDIPEA（3.2μL, 18.8μmol）を加えて、室温で1時間撹拌した。反応を酢酸にて停止後、逆相HPLC（固定相: Waters XBridge(登録商標) C18, 5μm, 50x250mm; 移動相: A= 0.1% TFA in H2O, B = 0.1% TFA in CH_3CN グラジエント：0-0%/ 5 min, 0-34.7%/ 3 min, 34.7-60.2%/ 20 min, 60.2-90%/ 3 min); 流速：（18 mL/min - 18 mL/min)/ 5min, (18 mL/min - 118 mL/min)/ 3 min, その後118 mL/min； 温度: 60 ℃)にて精製し、目的物を得た。

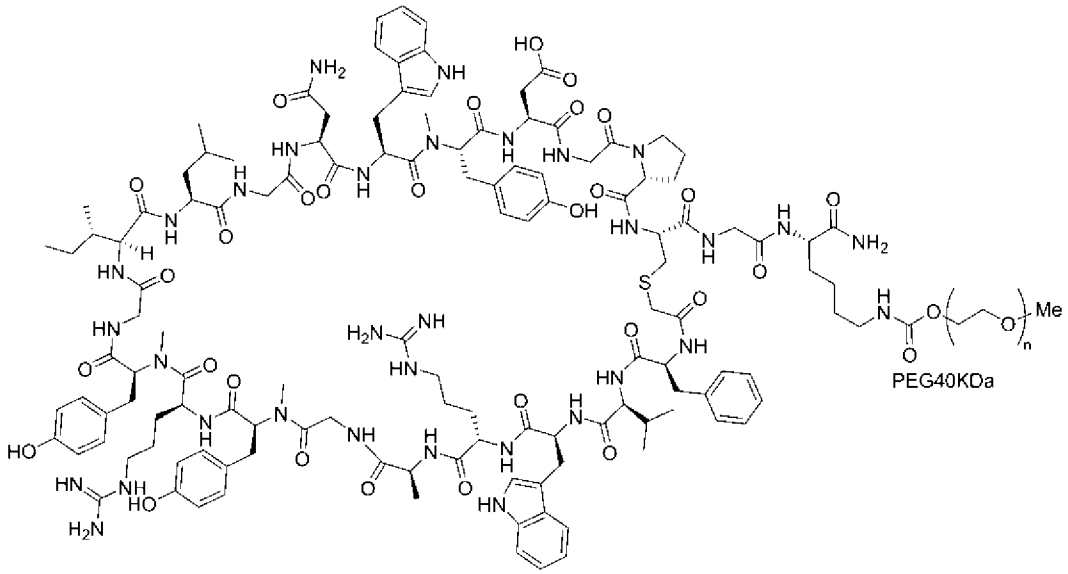
分析条件A: グラジエント 40-80%/ 20min; tr= 11.9 min.

[0071] 実施例２８

Poly(oxy-1,2-ethanediyl),α-methyl－ω－hydroxy-N6-ester(n=800-1100) with N-mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-L-alanylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycyl-N6-carboxy-L-lysinamide, cyclic（１→２０）－（thioether)

ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-メチル－ω－ヒドロキシ-N6-エステル(n=800-1100) N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N6-カルボキシ-L-リシンアミド, サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化148]



実施例２６で得られたペプチド（20mg, 7.5μmol）と、CAS番号 135649-01-3に示され、かつ平均分子量が40KDaのポリエチレングリコール から成る試薬(200mg, 5μmol）を出発原料とし、実施例２７と同様の方法で合成した。精製は逆相HPLC（固定相: Waters Xselect CSH Prep（登録商標）C18, 5μm,

50x250mm; 移動相(グラジエント): A= 0.1% TFA in H_2O, B = 0.1% TFA in CH_3CN (%B： 33.3-33.3%/ 5 min, 33.3-34.7%/ 2 min, 34.7-60.2%/ 20 min); 流速： (18 mL/min - 18 mL/min)/ 5 min, (18 mL/in - 118 mL/min)/ 2 min, 118 mL/min； 温度: 50 ℃)にて行ったのち、さらに逆相HPLC (固定相: Waters XSelect CSH Prep (登録商標) C18, 5μm, 50x250mm; 移動相(グラジエント): A= 0.2% AcOH in H_2O, B = 0.2% AcOH in CH_3CN (%B： 33.3-33.3%/ 5 min, 33.3-34.7%/ 2 min, 34.7-60.2%/ 20 min); 流速： (18 mL/min - 18 mL/min)/ 5 min, (18 mL/in - 118 mL/min)/ 2 min, 118 mL/min； 温度: 60 ℃)にて行い、目的物を得た。

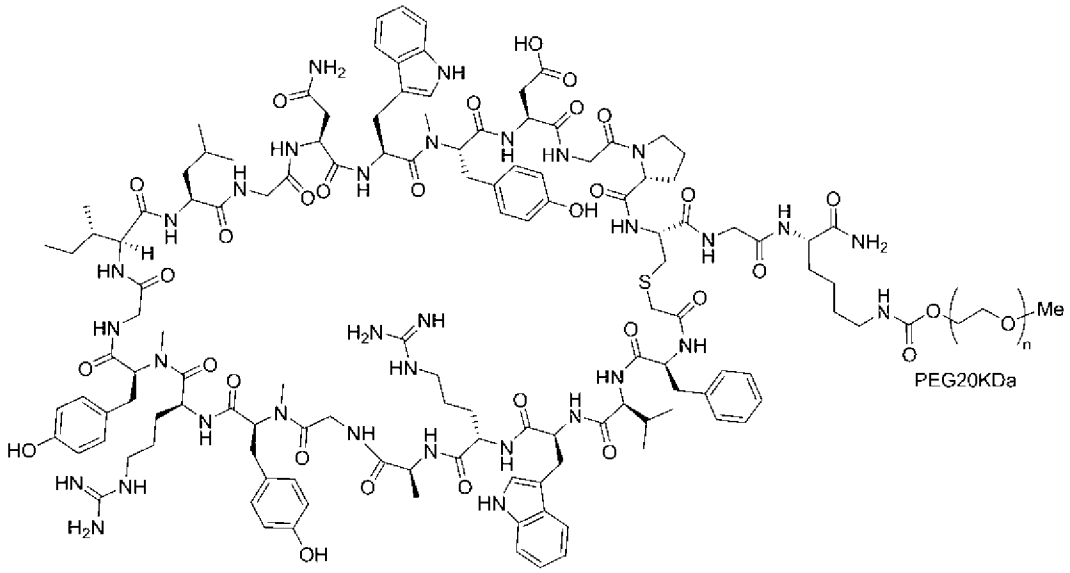
分析条件B: グラジエント 40-80%/ 7.2 min; tr= 4.2 min.

[0072] 実施例２９

Poly(oxy-1,2-ethanediyl),α-methyl－ω－hydroxy-N^6-ester(n=400-550) with N-mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-L-alanylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycyl-N^6-carboxy-L-lysinamide, cyclic (１→２０) － (thioether)

ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-メチル－ω－ヒドロキシ-N^6-エステル(n=400-550) N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド, サイクリック (１→２０) － (チオエーテル)

[化149]



実施例２６で得られたペプチド（40mg, 1.5μmol)と、CAS番号 135649-01-3に示され、かつ平均分子量が20KDaのポリエチレングリコール から成る試薬（200mg, 10μmol）を出発原料とし、実施例２７と同様の方法で合成した。精製は逆相HPLC（固定相: Waters Xselect CSH Prep（登録商標）C18, 5μm, 50x250mm; 移動相(グラジエント): A= 0.1% TFA in H_2O, B = 0.1% TFA in CH_3CN (%B： 33.3-33.3%/ 5 min, 33.3-34.7%/ 2 min, 34.7-60.2%/ 20 min); 流速： (18 mL/min - 18 mL/min)/ 5 min, (18 mL/in - 118 mL/min)/ 2 min, 118 mL/min； 温度: 50 ℃)にて行ったのち、さらに逆相HPLC（固定相: Waters XSelect CSH Prep（登録商標）C18, 5μm, 50x250mm; 移動相(グラジエント): A= 0.2% AcOH in H_2O, B = 0.2% AcOH in CH_3CN (%B： 33.3-33.3%/ 5 min, 33.3-34.7%/ 2 min, 34.7-60.2%/ 20 min); 流速： (18 mL/min - 18 mL/min)/ 5 min, (18 mL/in - 118 mL/min)/ 2 min, 118 mL/min； 温度: 60 ℃)にて行い、目的物を得た。

分析条件B: グラジエント 40-80%/ 7.2 min; tr= 3.3 min.

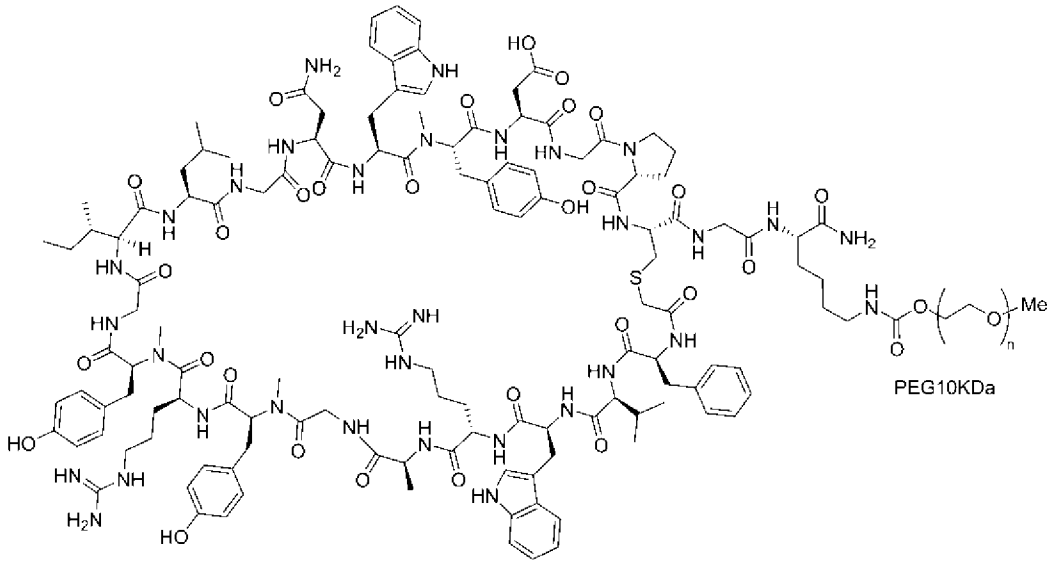
[0073] 実施例３０

Poly(oxy-1,2-ethanediyl),α-methyl－ω－hydroxy-N^6-ester(n=200-275) with N-mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-L-alanylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-i

soleucyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycyl-N^6-carboxy-L-lysinamide, cyclic（１→２０）－（thioether）

ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-メチル－ω－ヒドロキシ-N^6-エステル(n=200-275) N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド, サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化150]



実施例２６で得られたペプチド（40mg, 15μmol）と、CAS番号 135649-01-3に示され、かつ平均分子量が10KDaのポリエチレングリコール から成る試薬（100 mg, 10μmol）を出発原料とし、実施例27と同様の方法で合成した。精製は逆相HPLC（固定相: Waters Xselect CSH Prep（登録商標）C18, 5μm, 50x250mm; 移動相(グラジエント): A= 0.1% TFA in H_2O, B = 0.1% TFA in CH_3CN（%B： 33.3-33.3%/ 5 min, 33.3-34.7%/ 2 min, 34.7-60.2%/ 20 min); 流速：（18 mL/min - 18 mL/min)/ 5 min, (18 mL/in - 118 mL/min)/ 2 min, 118 mL/min； 温度: 50 ℃)にて行ったのち、さらに逆相HPLC（固定相:

Waters XSelect CSH Prep（登録商標）C18, 5μm, 50x250mm; 移動相(グラジエント): A= 0.2% AcOH in H_2O, B = 0.2% AcOH in CH_3CN (%B： 33.3-33.3%/ 5 min, 33.3-34.7%/ 2 min, 34.7-60.2%/ 20 min); 流速：(18 mL/min - 18 mL/min)/ 5 min, (18 mL/in - 118 mL/min)/ 2 min, 118 mL/min； 温度: 60 ℃)にて行い、目的物を得た。

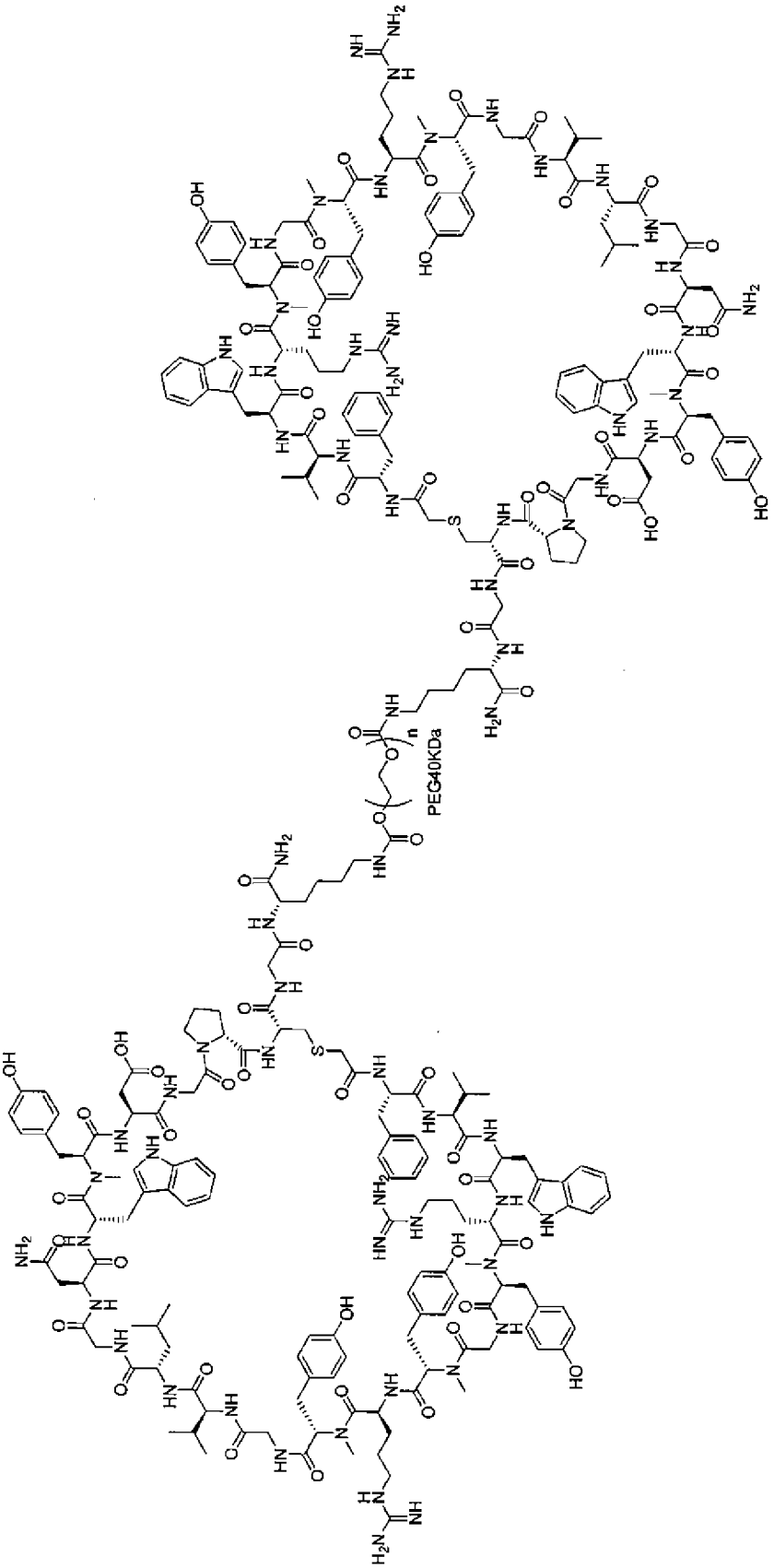
分析条件B: グラジエント 40-80%/ 7.2 min; tr= 3.3 min.

[0074] 実施例３１

Poly(oxy-1,2-ethanediyl),α-hydro－ω－hydroxy-N^6,$N^{6'}$-diester(n=800-1100) with N-mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-valyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycyl-N^6-carboxy-L-lysinamide, cyclic（１→２０）－(thioether)

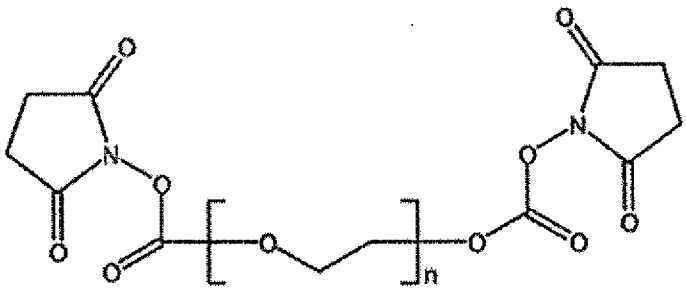
ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-ヒドロ－ω－ヒドロキシ-N^6,$N^{6'}$-ジエステル(n=800-1100) [N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド, サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)]$_2$

[化151]



実施例２５で得られたペプチド（387 mg, 125μmol）をDMA（25mL）に溶解後、CAS番号 122375-06-8に示され、かつ平均分子量が40KDaのポリエチレングリコールから成る試薬

[化152]



(2g, 50μmol）およびDIPEA（109μL, 625μmol）を加えて、室温で3時間撹拌した。反応を酢酸にて停止後、逆相HPLC（固定相: Kinetex EVO（登録商標）C18, 5μm, 30x150 mm; 移動相: A= 0.1% TFA in H_2O, B= 0.1% TFA in MeCH グラジエント：5-5%/ 2 min, 5-30%/ 1 min, 30-55%/ 8 min, 55-55%/ 1 min); 流速：(5 - 45 mL/min)/ 2 min, その後45 mL/min； 温度: 45 ℃)で精製後、さらに逆相HPLC（固定相: Waters Xselect(登録商標) CSH C18, 5μm, OBD, 50x250 mm; 移動相: A= 0.2% AcOH in H_2O, B= 0.2% AcOH in CH_3CN グラジエント：33.3-33.3%/ 5 min, 34.7-60.2%/ 20 min, 34.7-60.2%/ 20 min, 60.2-90%/ 4 min); 流速：(18 mL/min)/ 5 min, (18 mL/min - 118 mL/min)/ 2 min, その後118 mL/min； 温度: 50 ℃)にて精製し、目的物を得た。

分析条件B: グラジエント 40-80%/ 7.2 min; tr= 4.1 min.

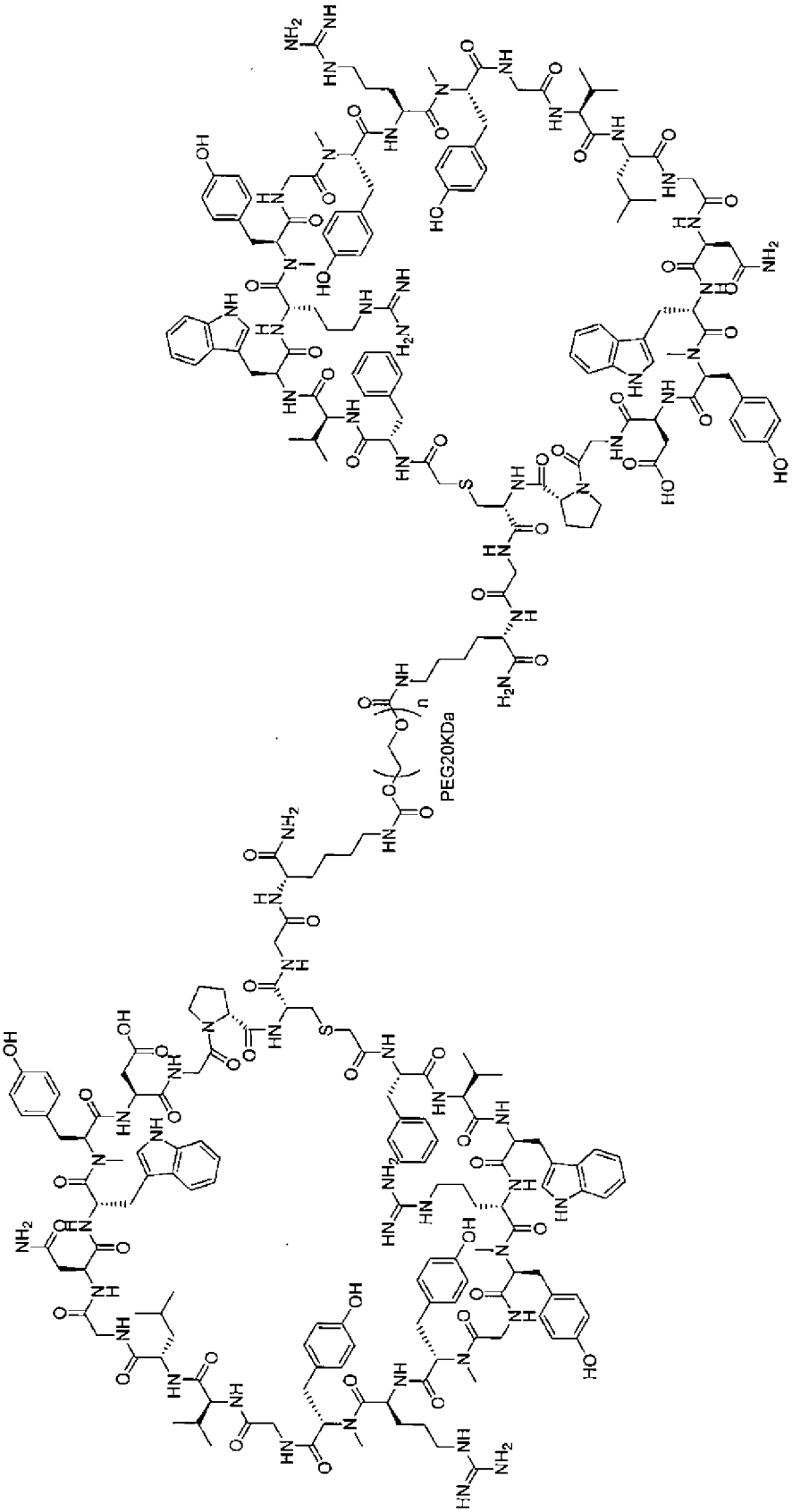
[0075] 実施例３２

Poly(oxy-1,2-ethanediyl),α-hydro－ω－hydroxy-N^6,$N^{6'}$-diester(n=400-550) with N-mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-valyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycyl-N^6-carboxy-L

-lysinamide, cyclic（１→２０）－（thioether）

ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-ヒドロ－ω－ヒドロキシ-N^6,$N^{6'}$-ジエステル(n=400-550) [N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル)$]_2$

[化153]



実施例２５で得られたペプチド（193mg, 63μmol）と、CAS番号 122375-06-8に示され、かつ平均分子量が20KDaのポリエチレングリコールから成る試薬（500mg, 25μmol）を出発原料とし、実施例３１と同様の方法で合成および精製し目的物を得た。

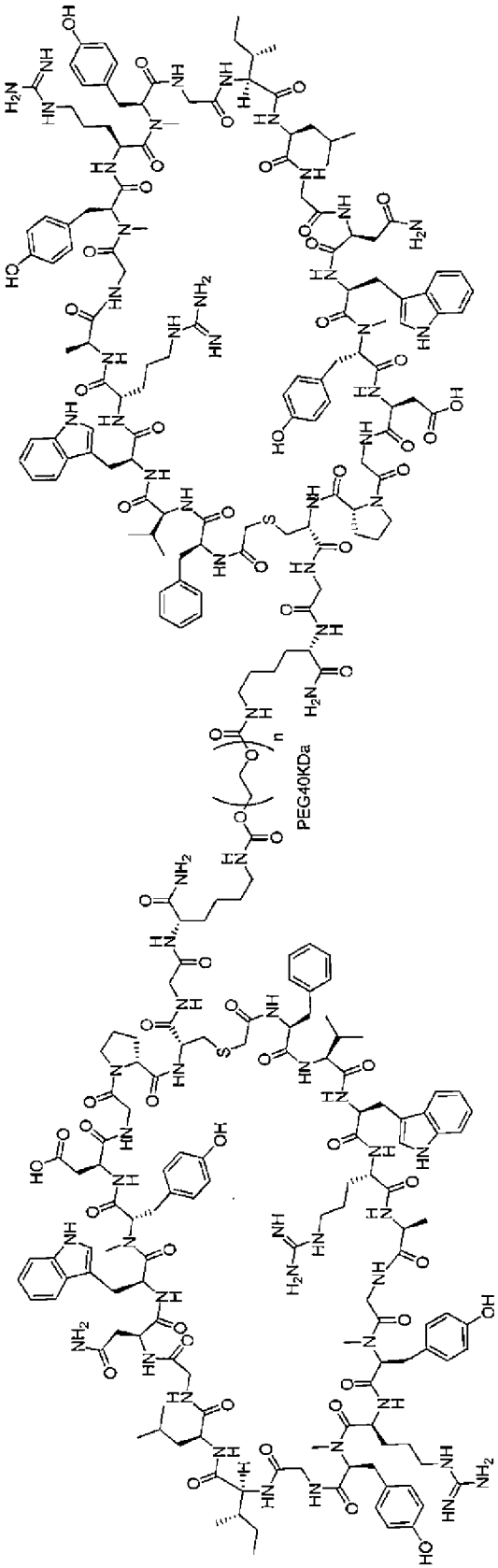
分析条件B: グラジエント 40-80%/ 7.2 min; tr= 3.6 min.

[0076] 実施例３３

Poly(oxy-1,2-ethanediyl),α-hydro－ω－hydroxy-N^6,$N^{6'}$-diester(n=800-1100) with N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-L-alanylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycyl-N^6-carboxy-L-lysinamide, cyclic（１→２０）－（thioether）

ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-ヒドロ－ω－ヒドロキシ-N^6,$N^{6'}$-ジエステル(n=800-1100) [N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル)]$_2$

[化154]



実施例２６で得られたペプチド（375mg, 125μmol）と、CAS番号 122375-06-8に示され、かつ平均分子量が40KDaのポリエチレングリコール から成る試薬(2.0g, 50μmol）を出発原料とし、実施例３１と同様の方法で合成および精製し、目的物を得た。

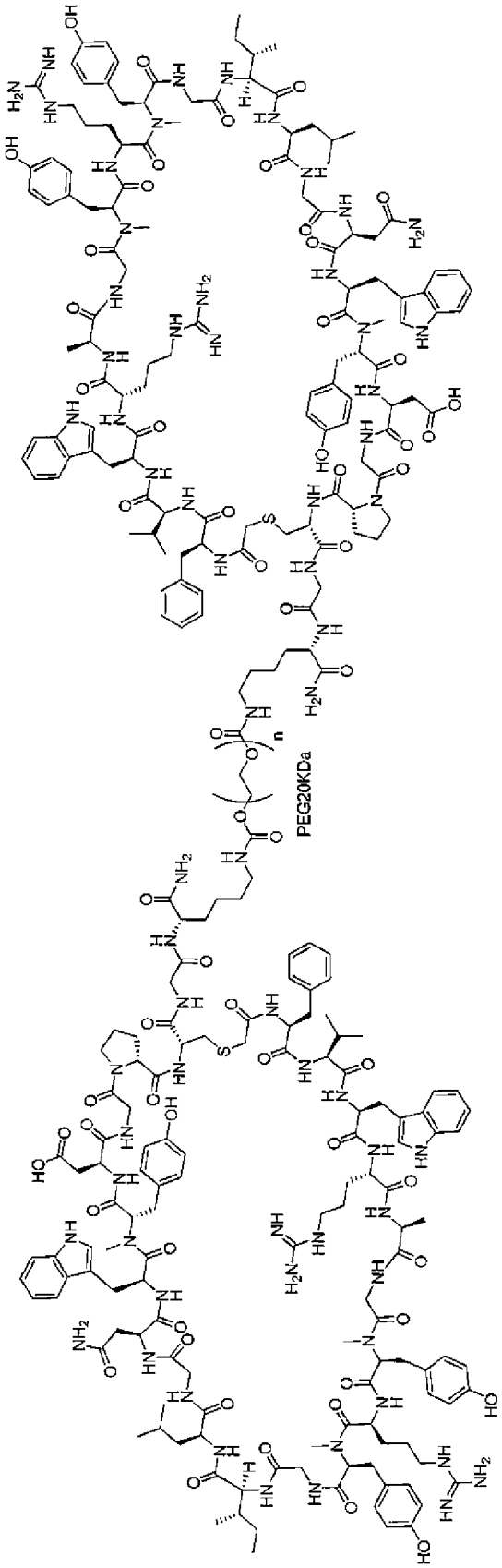
分析条件B: グラジエント 40-80%/ 7.2 min; tr= 4.1 min.

[0077] 実施例３４

Poly(oxy-1,2-ethanediyl),α-hydro－ω－hydroxy-N^6,$N^{6'}$-diester(n=400-550) with N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-L-alanylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycyl-N^6-carboxy-L-lysinamide, cyclic（１→２０）－（thioether)

ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-ヒドロ－ω－ヒドロキシ-N^6,$N^{6'}$-ジエステル(n=400-550) [N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド, サイクリック（１→２０）－（チオエーテル)$]_2$

[化155]



実施例２６で得られたペプチド（188mg, 63μmol）と、CAS番号 122375-06-8に示され、かつ平均分子量が20KDaのポリエチレングリコール から成る試薬(500mg, 25μmol）を出発原料とし、実施例３１と同様の方法で合成および精製し、目的物を得た。

分析条件B: グラジエント 40-80%/ 7.2 min; tr= 3.8 min.

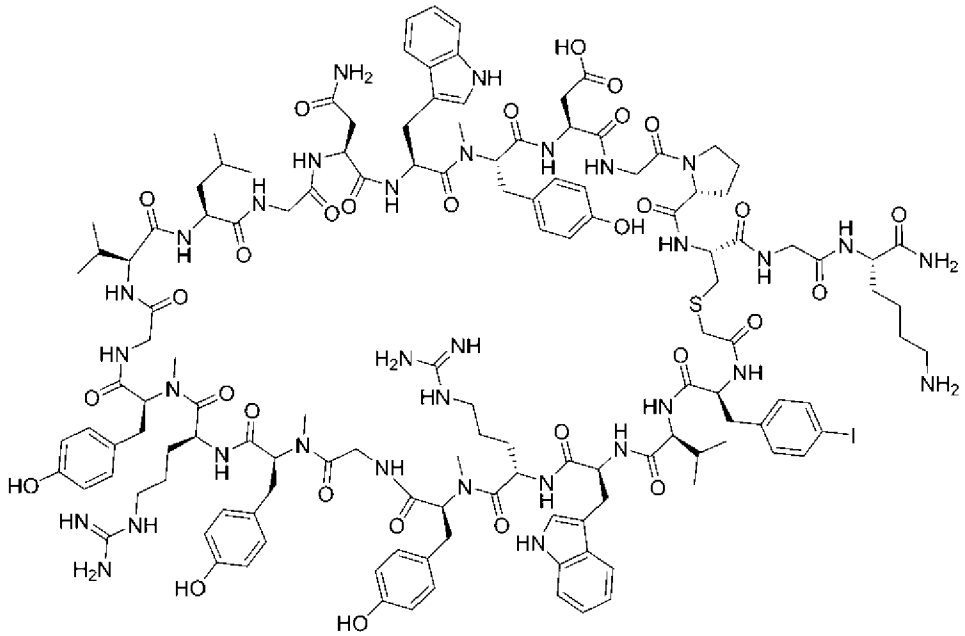
[0078] 実施例３５

Ac-F4I V W R MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G dp C G K-NH_2（配列番号２７）

N-Mercaptoacetyl-4-iodo-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-valyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycyl-L-lysinamide, cyclic(1→20)-(thioether)

N-メルカプトアセチル-4-ヨード-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

[化156]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

精製条件： グラジエント5-30%/ 3 min、その後30-35%/ 8 min

分析条件B: グラジエント20-60%/ 7.15 min; tr= 3.4 min.

ESI-MS(+): 観測値 m/z= 1440.10 $(M+2H)^{2+}$.

[0079] 実施例３６

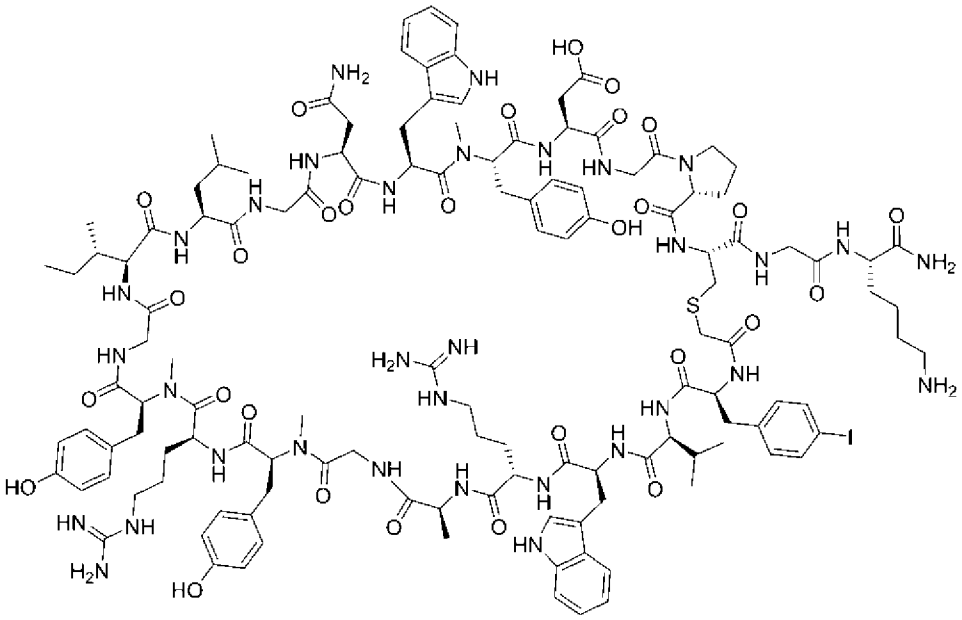
Ac-F4I V W R A G MeY R MeY G I L G N W MeY D G dp C G K-NH_2（配列番号２８）

N-Mercaptoacetyl-4-iodo-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-L-alanylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycyl-L-lysinamide, cyclic(1→20)-(thioether)

N-メルカプトアセチル-4-ヨード-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグ

リシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

[化157]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

精製条件： グラジエント5.3-30.7%/ 3 min、その後30.7-35.8%/ 15 min

分析条件B: グラジエント20-60%/ 7.15 min; tr= 3.5 min.

ESI-MS(+): 観測値 m/z= 1393.85 $(M+2H)^{2+}$.

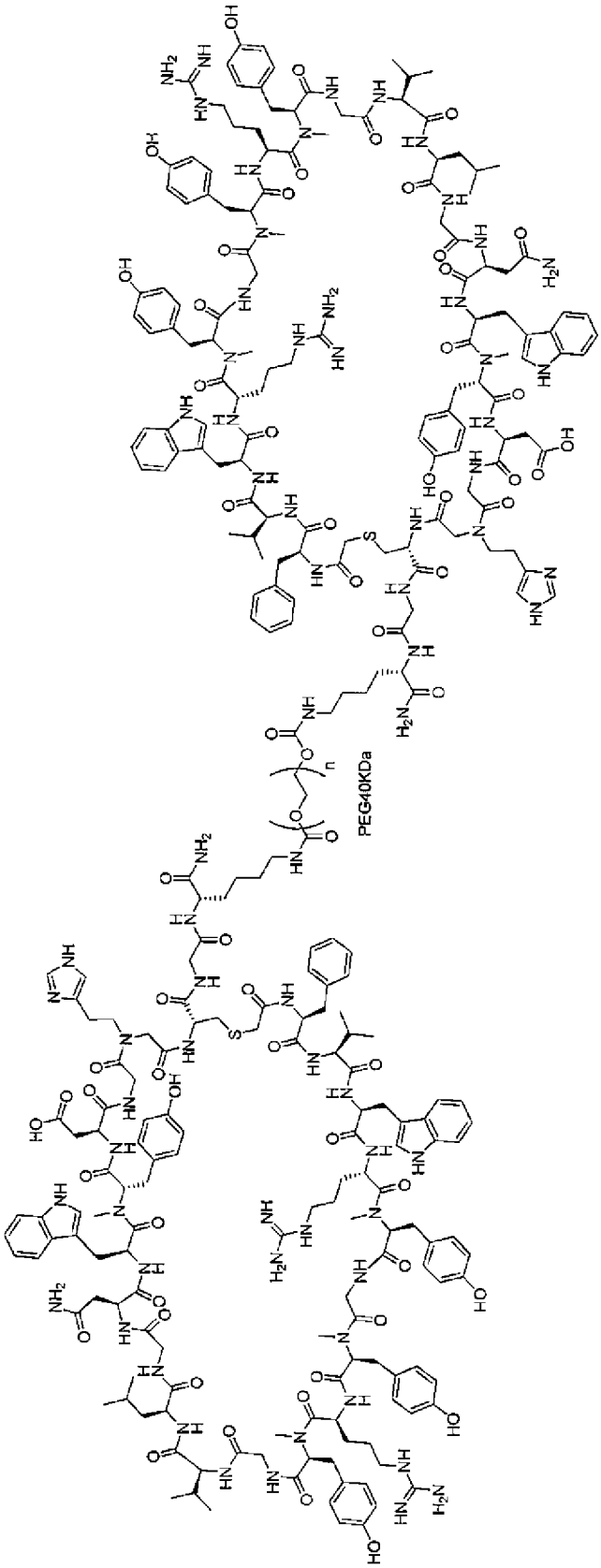
[0080] 実施例３７

Poly(oxy-1,2-ethanediyl),α-hydro-ω-hydroxy-N^6,$N^{6'}$-diester(n=800-1100) with N-mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-valyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-N-2-(1H-4-imidazolyl)ethylglycyl-L-cysteinylglycyl-N^6-carboxy-L-lysinamide, cyclic(1→20)-(thioether)

ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-ヒドロ-ω-ヒドロキシ-N^6,$N^{6'}$-ジエステル(n=800-1100) [N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロ

シル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-2-(1H-4-イミダゾリル)エチルグリシル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル)]$_2$

[化158]



まず、Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G IeG C G K-NH_2（配列番号２９）で表されるペプチドの合成を行った。18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。19残基目のFmoc-IeG(Trt)-OHの導入はマニュアルカップリングにより行った。具体的には、前述のマニュアルカップリングに代えて、Fmoc－IeG(Trt)-OH（3 mmol), HATU(3 mmol), DIEA(6 mmol), DMF(50 mL)を加えあらかじめ振盪した後、固相合成機から取り出した樹脂(1 mmol)に対して当該振盪後の溶液を加え、室温にて120分間振盪した。樹脂をDMFで洗浄した後、固相合成機に戻し、続く脱Fmoc化工程へと進めた。

精製条件： グラジエント4.2-21.5%/ 3 min、その後21.5-26.6%/ 15 min

分析条件A: グラジエント20-60%/ 20 min; tr= 7.0 min.

ESI-MS(+): 観測値 m/z= 936.20 $(M+3H)^{3+}$.

上記工程で得られたペプチド（15 mg, 5 μmol)と、CAS番号122375-06-8に示され、かつ平均分子量が40KDaのポリエチレングリコールから成る試薬（50 mg, 1.25 μmol）を出発原料とし、実施例３１と同様の方法で合成を行った。精製は逆相HPLC（固定相: Waters XBridge（登録商標）C18, 5μm, 50x250 mm; 移動相(グラジエント): A= 1% AcOH in H_2O, B = 1% AcOH in CH_3CN (%B： 27.8-29.7%/ 5 min, 29.7-55.1%/ 20 min); 流速： 118 mL/min； 温度: 60 ℃)にて行い目的物を得た。

分析条件A: グラジエント40-80%/ 20 min; tr= 10.4 min.

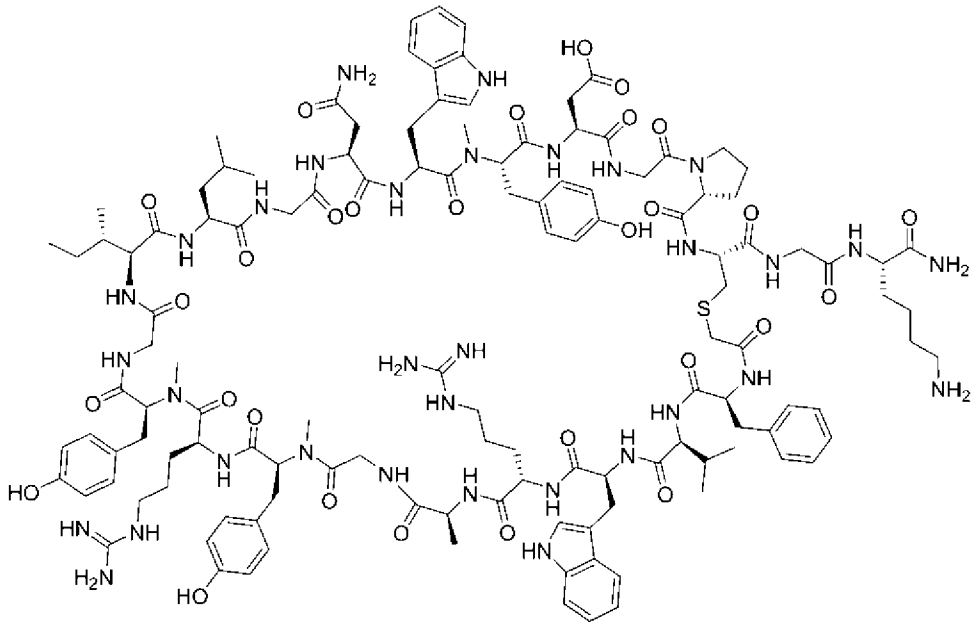
[0081] 実施例３８

Ac-F V W R A G MeY R MeY G I L G N W MeY D G dp C G K-NH_2（配列番号３０）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-L-alanylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycyl-L-lysinamide, cyclic(1→20)-(thioether)

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

[化159]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

精製条件： グラジエント4.2-26.6%/ 3 min、その後26.6-31.7%/ 15 min

分析条件B: グラジエント20-60%/ 7.15 min; tr= 3.1 min.

ESI-MS(+): 観測値 m/z= 1330.93 $(M+2H)^{2+}$.

[0082] 実施例３９

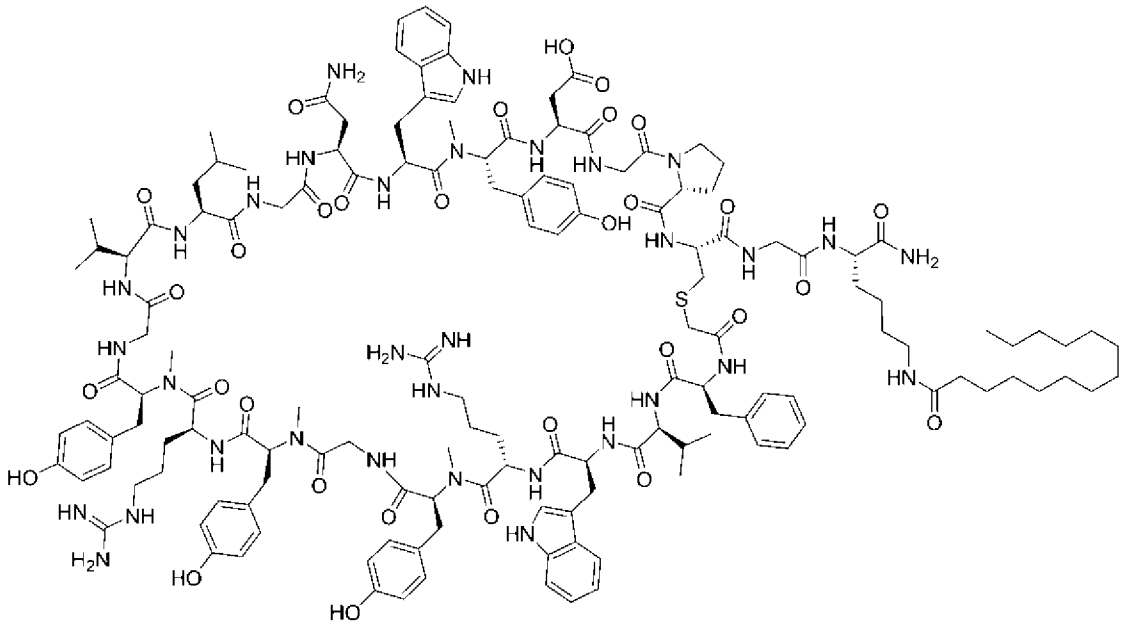
Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G dp C G K-NH_2（配列番号２５）で表されるペプチドの誘導体

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-valyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyro

syl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycyl-N6-tetradecanoyl-L-lysinamide, cyclic(1→20)-(thioether)

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N6-テトラデカノイル-L-リシンアミド, サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化160]



Tetradecanoic acid(42 mg, 0.19 mmol)とHOSu(21 mg, 0.19 mmol)のDMF溶液(1.4 mL)にEDC(35 mg, 0.18 mmol)を加え、室温にて１時間撹拌した後、反応溶液から0.1 mLを抜き取り、実施例25で得られたペプチド(50 mg, 0.018 mmol)のDMF溶液(1.4 mL)に対して加えた。室温にて４時間撹拌した後、Biotage社のV-10を使用し減圧下濃縮した。逆相HPLC（固定相: Waters XBridge C18, 5μm, 50x150mm; 移動相（グラジエント）: A= 0.1% TFA in H_2O, B = 0.1% TFA in CH_3CN (%B : 26-51%/ 3 min, 51-56%/ 8 min); 流速: 120 mL/min; 温度: 40 ℃）にて精製を行い目的物を得た。

分析条件B: グラジエント20-60%/ 7.15 min; tr= 6.3 min.

ESI-MS(+): 観測値 m/z= 1488.27 $(M+2H)^{2+}$.

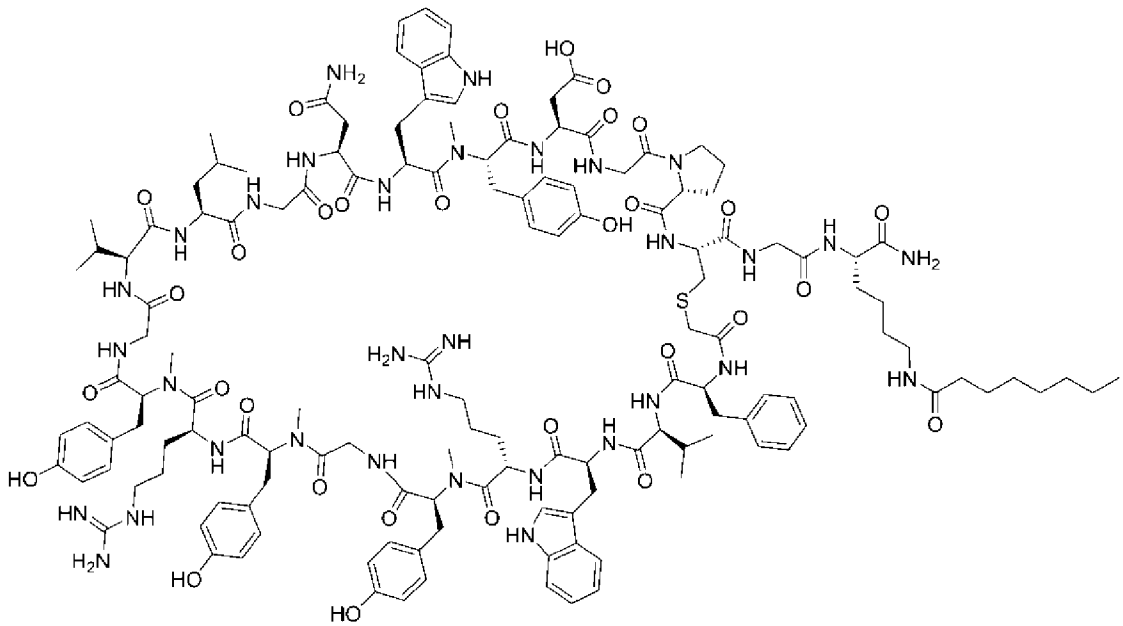
[0083] 実施例４０

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G dp C G K-NH_2（配列番号２５）で表されるペプチドの誘導体

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-valyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycyl-N^6-octanoyl-L-lysinamide, cyclic(1→20)-(thioether)

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-オクタノイル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化161]



Octanoic acid(27 mg, 0.19 mmol)とHOSu(21 mg, 0.19 mmol)のDMF溶液(0.9 mL)にEDC(35 mg, 0.18 mmol)を加え、室温にて１時間撹拌した後、反応溶

液から0.1 mLを抜き取り、実施例25で得られたペプチド(50 mg, 0.018 mmol)のDMF溶液(0.9 mL)に対して加えた。室温にて４時間撹拌した後、Biotage社のV-10を使用し減圧下濃縮後、下記グラジエント条件にて実施例３９と同様の方法で精製を行い、目的物を得た。

精製条件： グラジエント13-38%/ 3 min、その後38-43%/ 8 min

分析条件B: グラジエント20-60%/ 7.15 min; tr= 4.7 min.

ESI-MS(+): 観測値 m/z= 1440.24 $(M+2H)^{2+}$.

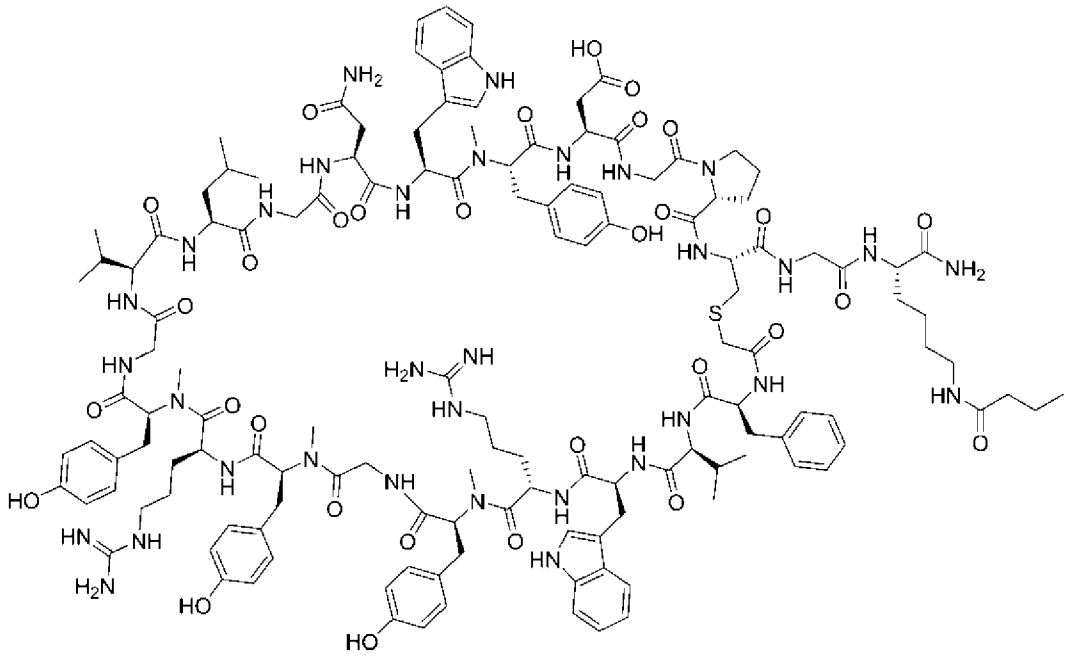
[0084] 実施例４１

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G dp C G K-NH_2（配列番号２５）で表されるペプチドの誘導体

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-valyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycyl-N^6-butyryl-L-lysinamide, cyclic(1→20)-(thioether)

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-ブチリル-L-リシンアミド, サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化162]



Butyric acid(16 mg, 0.19 mmol)とHOSu(21 mg, 0.19 mmol)のDMF溶液(0.9 mL)にEDC(35 mg, 0.18 mmol)を加え、室温にて１時間撹拌した後、反応溶液から0.1 mLを抜き取り、実施例25で得られたペプチド(50 mg, 0.018 mmol)のDMF溶液(0.9 mL)に対して加えた。室温にて４時間撹拌した後、Biotage社のV-10を使用し減圧下濃縮後、下記グラジエント条件にて実施例３９と同様の方法で精製を行い、目的物を得た。

精製条件： グラジエント7-32%/ 3 min、その後32-37%/ 8 min

分析条件B: グラジエント20-60%/ 7.15 min; tr= 3.9 min.

ESI-MS(+): 観測値 m/z= 1412.15 $(M+2H)^{2+}$.

[0085] 実施例４２

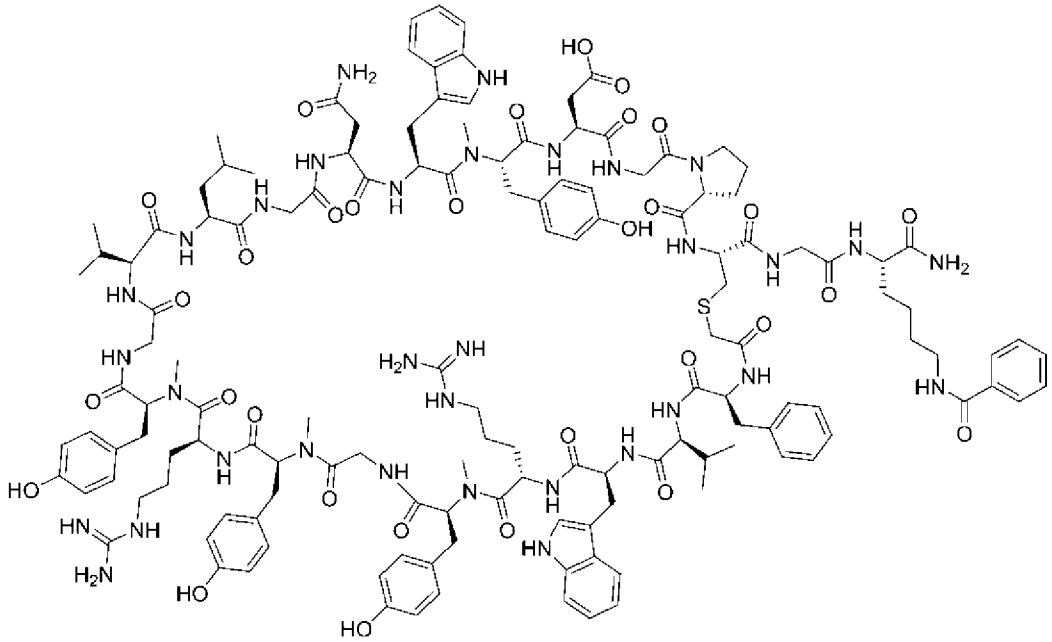
Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G dp C G K-NH_2（配列番号２５）で表されるペプチドの誘導体

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-valyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycyl-N^6-benzoyl-L-lysina

mide, cyclic(1→20)-(thioether)

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N⁶-ベンゾイル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化163]



Benzoic acid(21 mg, 0.17 mmol)と2,4,6-trimethylpyridine(22 μL, 0.16 mmol)のDMF溶液(0.8 mL)に対し、HATU(61 mg, 0.16 mmol)を加え、室温にて15分撹拌した。反応溶液から0.12 mLを抜き取り、実施例25で得られたペプチド(50 mg, 0.018 mmol)と2,4,6-trimethylpyridine(22 μL, 0.16 mmol)のDMF溶液(0.8 mL)に対して加えた。室温にて30分撹拌した後、逆相HPLC（固定相: Waters XSelect C18, 19x150mm; 移動相（グラジエント）: A= 0.1% TFA in H_2O, B = 0.1% TFA in CH_3CN (%B : 9-34%/ 3 min, 34-39%/ 8 min); 流速: 17 mL/min; 温度: 40 ℃）にて精製を行い目的物を得た。

分析条件B: グラジエント20-60%/ 7.15 min; tr= 4.0 min.

ESI-MS(+): 観測値 m/z= 1428.97 $(M+2H)^{2+}$.

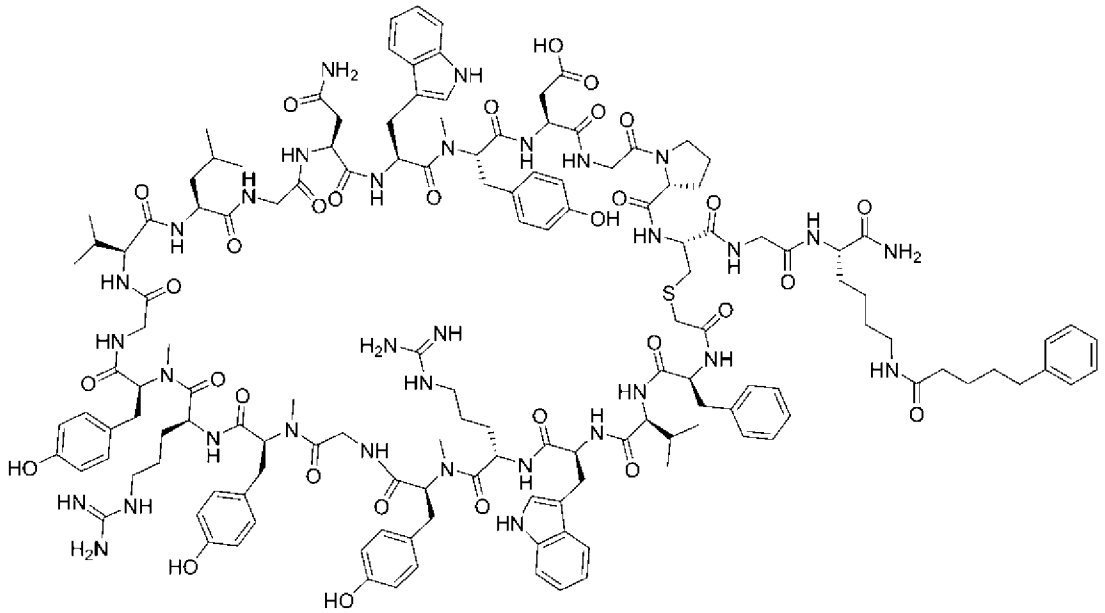
[0086] 実施例４３

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G dp C G K-NH_2（配列番号２５）で表されるペプチドの誘導体

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-valyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycyl-N^6-(5-phenylpentanoyl)-L-lysinamide, cyclic(1→20)-(thioether)

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-(5-フェニルペンタノイル)-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化164]



5-phenylpentanoic acid(30 mg, 0.17 mmol)と2,4,6-trimethylpyridine(22 μL, 0.16 mmol)のDMF溶液(0.8 mL)に対し、HATU(61 mg, 0.16 mmol)を加え、室温にて15分撹拌した。反応溶液から0.12 mLを抜き取り、実施例25で得

られたペプチド(50 mg, 0.018 mmol)と2,4,6-trimethylpyridine(22 μL, 0.16 mmol)のDMF溶液(0.8 mL)に対して加えた。室温にて30分撹拌した後、下記グラジエント条件にて実施例４２と同様の方法で精製を行い、目的物を得た。

精製条件： グラジエント13-38%/ 3 min、その後38-43%/ 8 min

分析条件B: グラジエント20-60%/ 7.15 min; tr= 4.5 min.

ESI-MS(+): 観測値 m/z= 1457.01 $(M+2H)^{2+}$.

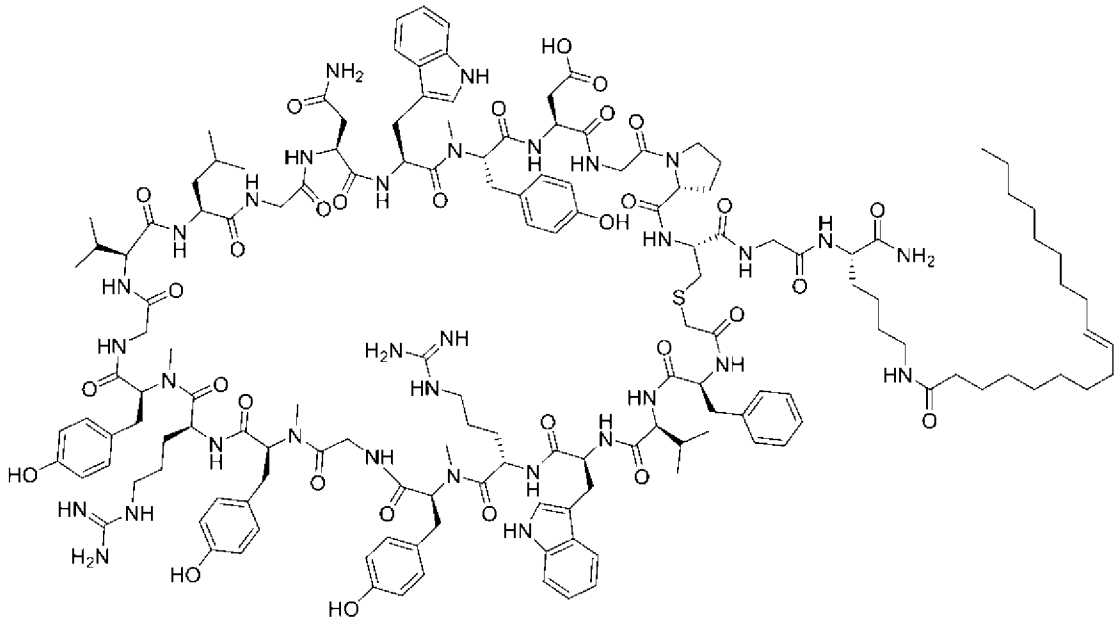
[0087] 実施例４４

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G dp C G K-NH_2（配列番号２５）で表されるペプチドの誘導体

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-valyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycyl-N^6-((E)-9-octadecenoyl)-L-lysinamide, cyclic(1→20)-(thioether)

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-((E)-9-オクタデセノイル)-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化165]



(E)-octadec-9-enoic acid (48 mg, 0.17 mmol)と2,4,6-trimethylpyridine(22 μL, 0.16 mmol)のDMF溶液(0.8 mL)に対し、HATU(61 mg, 0.16 mmol)を加え、室温にて15分撹拌した。反応溶液から0.12 mLを抜き取り、実施例25で得られたペプチド(50 mg, 0.018 mmol)と2,4,6-trimethylpyridine(22 μL, 0.16 mmol)のDMF溶液(0.8 mL)に対して加えた。室温にて30分撹拌した後、下記グラジエント条件にて実施例４２と同様の方法で精製を行い、目的物を得た。

精製条件： グラジエント30-55%/ 3 min、その後55-60%/ 8 min

分析条件B: グラジエント40-80%/ 7.15 min; tr= 3.4 min.

ESI-MS(+): 観測値 m/z= 1006.45 $(M+3H)^{3+}$.

[0088] 実施例４５

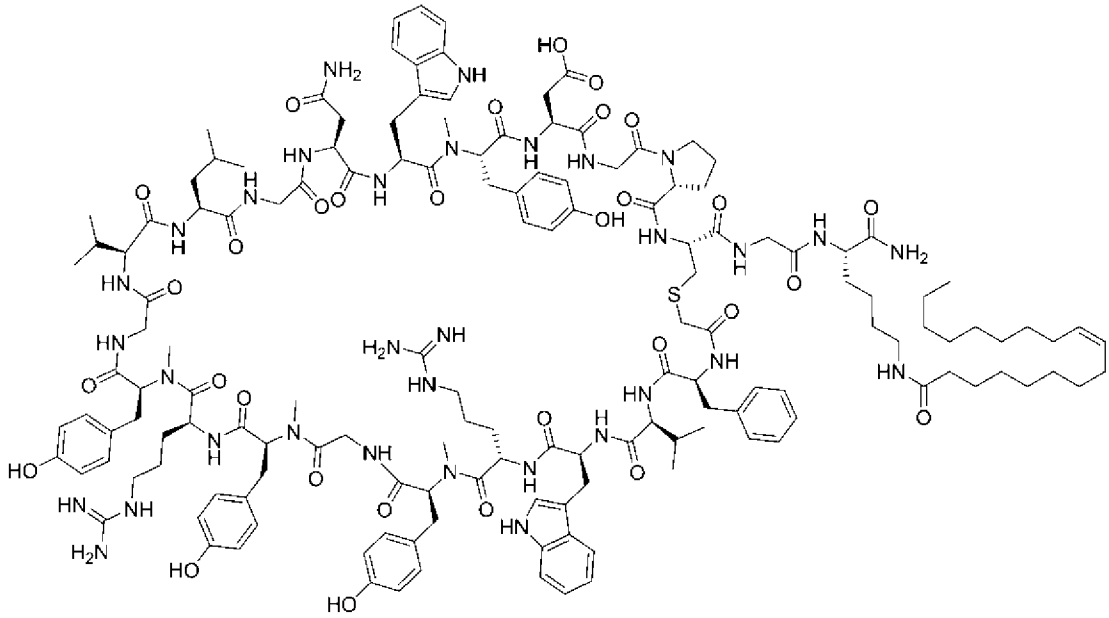
Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G dp C G K-NH_2（配列番号２５）で表されるペプチドの誘導体

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-valyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycyl-N^6-oleoyl-L-lysinam

ide, cyclic(1→20)-(thioether)

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N⁶-オレオイル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

[化166]



oleic acid (48 mg, 0.17 mmol)と2,4,6-trimethylpyridine(22 μL, 0.16 mmol)のDMF溶液(0.8 mL)に対し、HATU(61 mg, 0.16 mmol)を加え、室温にて15分撹拌した。反応溶液から0.12 mLを抜き取り、実施例25で得られたペプチド(50 mg, 0.018 mmol)と2,4,6-trimethylpyridine(22 μL, 0.16 mmol)のDMF溶液(0.8 mL)に対して加えた。室温にて30分撹拌した後、下記グラジエント条件にて実施例４２と同様の方法で精製を行い、目的物を得た。

精製条件： グラジエント29-54%/ 3 min、その後54-59%/ 8 min

分析条件B: グラジエント40-80%/ 7.15 min; tr= 3.2 min.

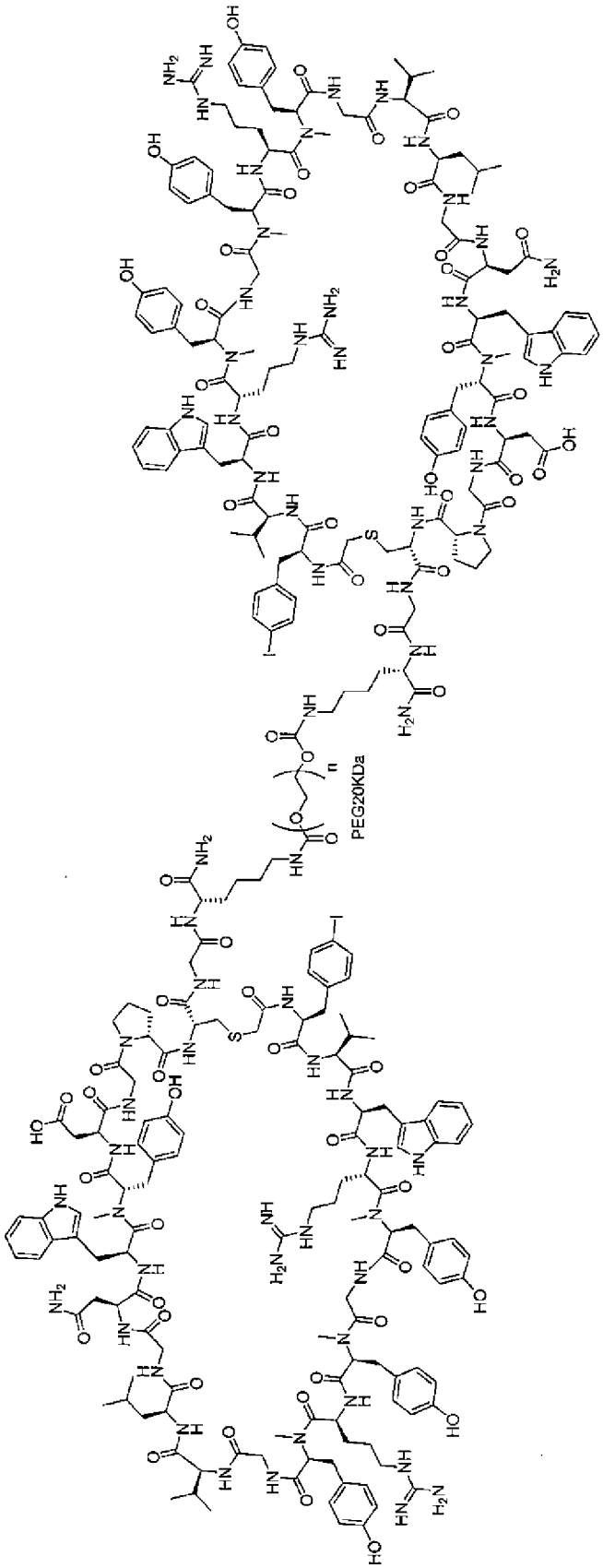
ESI-MS(+): 観測値 m/z= 1006.41 $(M+3H)^{3+}$.

[0089] 実施例４６

Poly(oxy-1,2-ethanediyl),α-hydro-ω-hydroxy-N^6,$N^{6'}$-diester(n=400-550) with N-mercaptoacetyl-4-iodo-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-valyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycyl-N^6-carboxy-L-lysinamide, cyclic(1→20)-(thioether)

ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-ヒドロ-ω-ヒドロキシ-N^6,$N^{6'}$-ジエステル(n=400-550) [N-メルカプトアセチル-4-ヨード-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル)]$_2$

[化167]



実施例３５で得られたペプチド（248mg, 77μmol)と、CAS番号122375-06-8に示され、かつ平均分子量が20KDaのポリエチレングリコールから成る試薬（727mg, 35μmol）を出発原料とし、実施例３１と同様の方法で合成した。精製は逆相HPLC（固定相: Waters Xselect CSH Prep（登録商標）C18, 5μm, 50x250mm; 移動相(グラジエント): A= 1% AcOH in H_2O, B = 1% AcOH in CH_3CN（%B： 33.3-33.3%/ 5 min, 33.3-34.7%/ 2 min, 34.7-60.2%/ 20 min); 流速：(18 mL/min - 18 mL/min)/ 5 min, (18 mL/in - 118 mL/min)/ 2 min, 118 mL/min for the rest； 温度: 50 ℃)にて行い目的物を得た。

分析条件B: グラジエント 40-80%/ 7.15 min; tr= 3.7 min.

また、実施例３５で得られたペプチドを出発原料として、これをトリチウムガス及び触媒下で反応させると、置換基として存在するヨウ素がトリチウムに置き換わり、その後上記と同様に製造することにより、同位体標識された実施例３２の化合物を得ることができる。

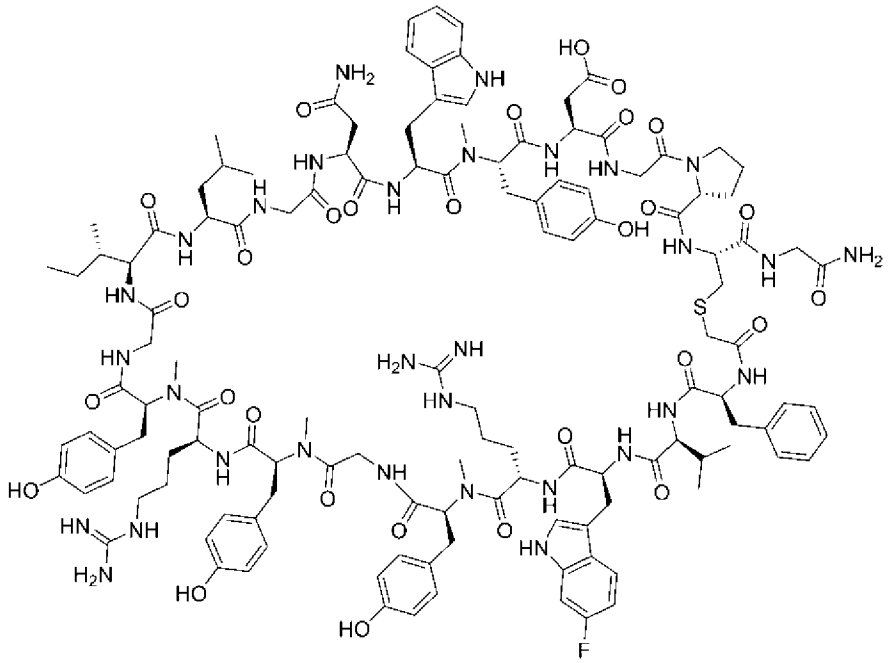
[0090] 実施例４７

Ac-F V W6F R MeY G MeY R MeY G I L G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号３１）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-6-fluoro-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic(1→20)-(thioether)

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-6-フルオロ-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

[化168]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

精製条件： グラジエント9-34%/ 3 min、その後34-39%/ 8 min

分析条件B: グラジエント20-60%/ 7.15 min; tr= 4.0 min.

ESI-MS(+): 観測値 m/z= 1328.77 $(M+2H)^{2+}$.

[0091] 実施例４８

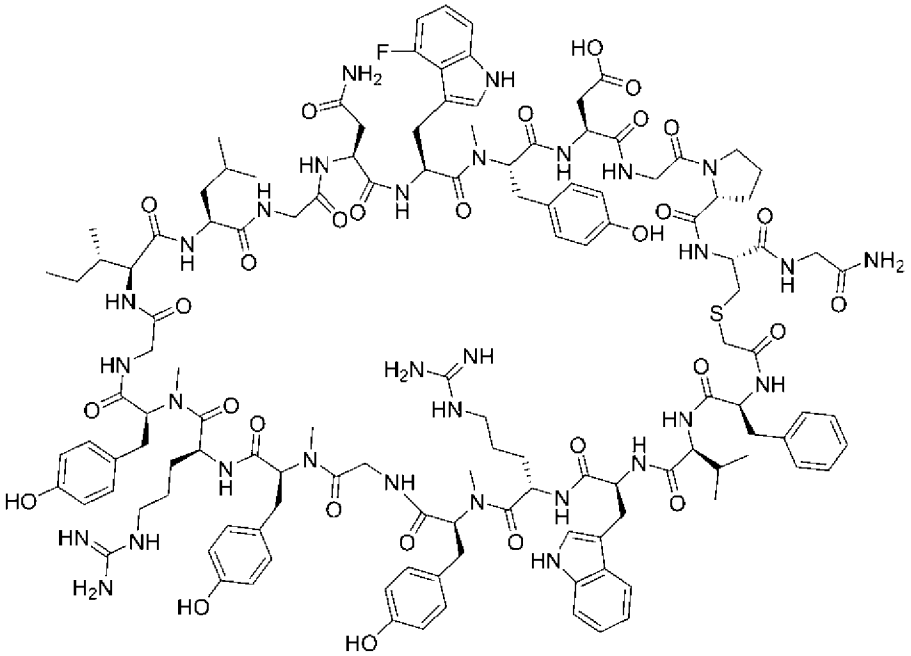
Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G I L G N W4F MeY D G dp C G-NH_2（配列番号３２）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-4-fluoro-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic(1→20)-(thioether)

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-ア

スパラギニル-4-フルオロ-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

[化169]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

精製条件： グラジエント8-33%/ 3 min、その後33-38%/ 8 min

分析条件B: グラジエント20-60%/ 7.15 min; tr= 3.8 min.

ESI-MS(+): 観測値 m/z= 1328.94 $(M+2H)^{2+}$.

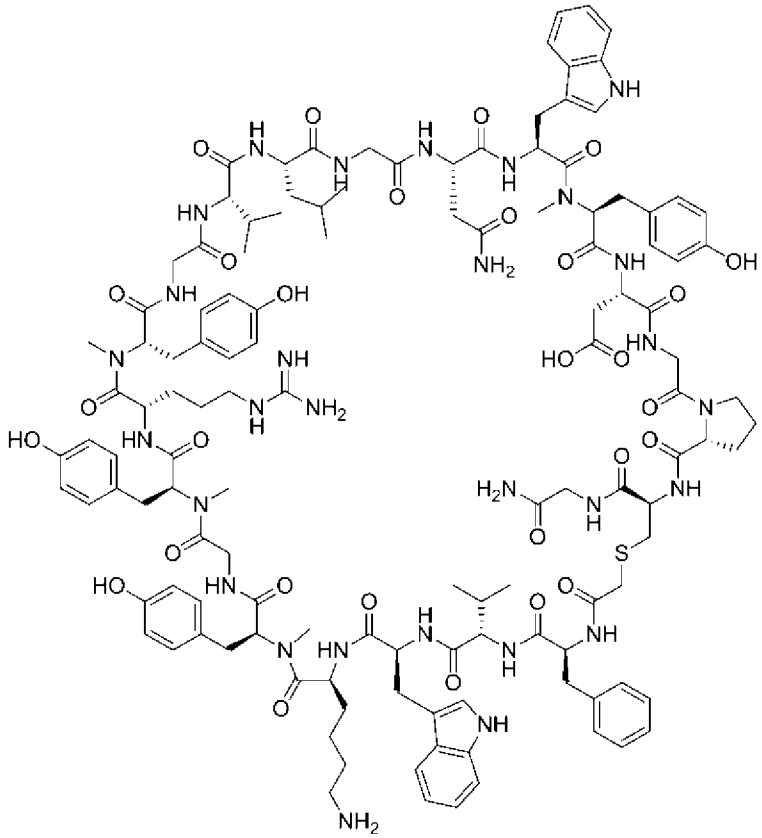
[0092] 実施例４９

Ac-F V W K MeY G MeY R MeY G V L G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号３３）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-lysyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-valyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic(1→20)-(thioether)

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-リシル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

[化170]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

精製条件： グラジエント6-31%/ 3 min、その後31-36%/ 8 min

分析条件B: グラジエント20-60%/ 7.15 min; tr= 3.7 min.

ESI-MS(+): 観測値 m/z= 1298.87 $(M+2H)^{2+}$.

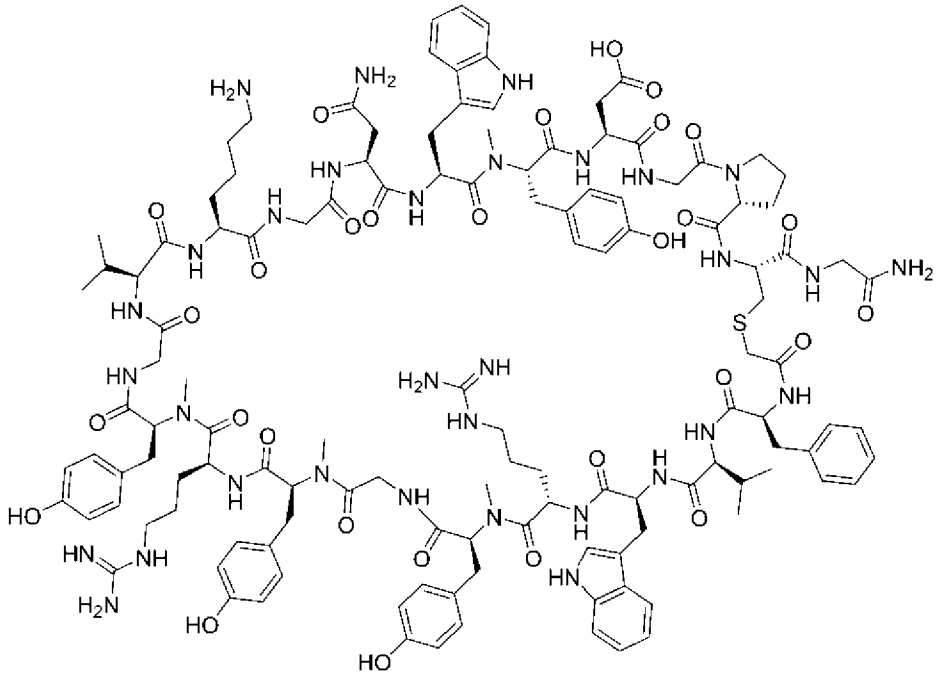
[0093] 実施例５０

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G V K G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号３４）

N-mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-valyl-L-lysylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic(1→20)-(thioether)

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-リシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

[化171]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

精製条件： グラジエント5-26%/ 3 min、その後26-31%/ 8 min

分析条件B: グラジエント5-45%/ 7.15 min; tr= 5.4 min.

ESI-MS(+): 観測値 m/z= 880.61 $(M+3H)^{3+}$.

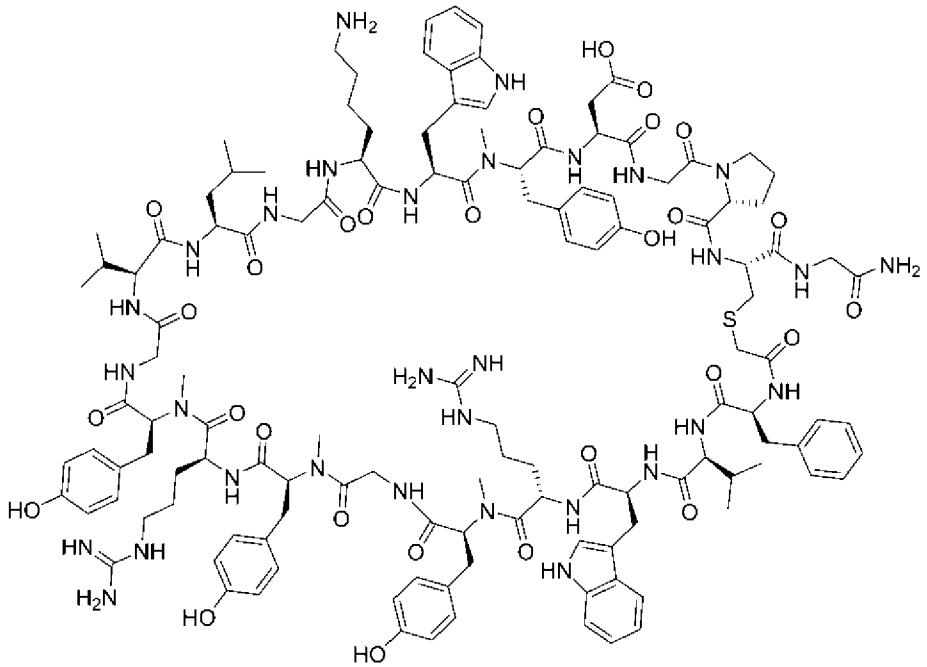
[0094] 実施例５１

Ac-F V W R MeY G MeY R MeY G V L G K W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号３５）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-valyl-L-leucylglycyl-L-lysyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic(1→20)-(thioether)

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-リシル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

[化172]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

精製条件： グラジエント5-28%/ 3 min、その後28-33%/ 8 min

分析条件B: グラジエント5-45%/ 7.15 min; tr= 5.9 min.

ESI-MS(+): 観測値 m/z= 880.31 $(M+3H)^{3+}$.

[0095] 以下の実施例によるペプチド鎖の自動合成による伸長は、Biotage社のSyro IIを固相合成機として使用し、製造元のマニュアルに従って合成を行った。目的のペプチド鎖へと伸長したのち、クロロアセチル基の導入を行った。クロロアセチル基の導入は、前工程で得られたFmoc保護されたペプチドが保持された固相樹脂に対し、Fmoc基を除去したのち、約４等量のクロロ酢酸のDMF溶液、約４等量のHCTUのDMF溶液、及び約8等量のDIPEAのDMF溶液を固相樹脂に加え、室温にて30分振盪することにより行った。

側鎖の脱保護および固相樹脂からの切り出しは、クロロアセチル基導入後の樹脂に結合したペプチドに対し、反応剤カクテル(TFA/H2O/TIS/DODTの体積比92.5/2.5/2.5/2.5の混合物)を加え、室温で60分振盪することにより行った。反応液をフリットより濾過回収し、濾液を0℃に冷やした過剰のジイソプロピルエーテルに加えると、白濁沈殿が生じた。この沈殿物固体を得るために遠心分離を行い、上澄みをデカンテーションした。得られた固体をジエチルエーテルとヘキサンの混合溶媒で洗浄し、風乾後、減圧下乾燥させた。

上記で得られた固体をペプチド環状化反応に用いた。ペプチドの環化反応は、ペプチドの終濃度が使用した固相樹脂のモル数を基に2.5mMとなるようにDMSOに溶解後、10等量のトリエチルアミンを加えて、室温で終夜振盪した。得られた反応溶液は減圧濃縮後精製を行った。

[0096] 実施例５２

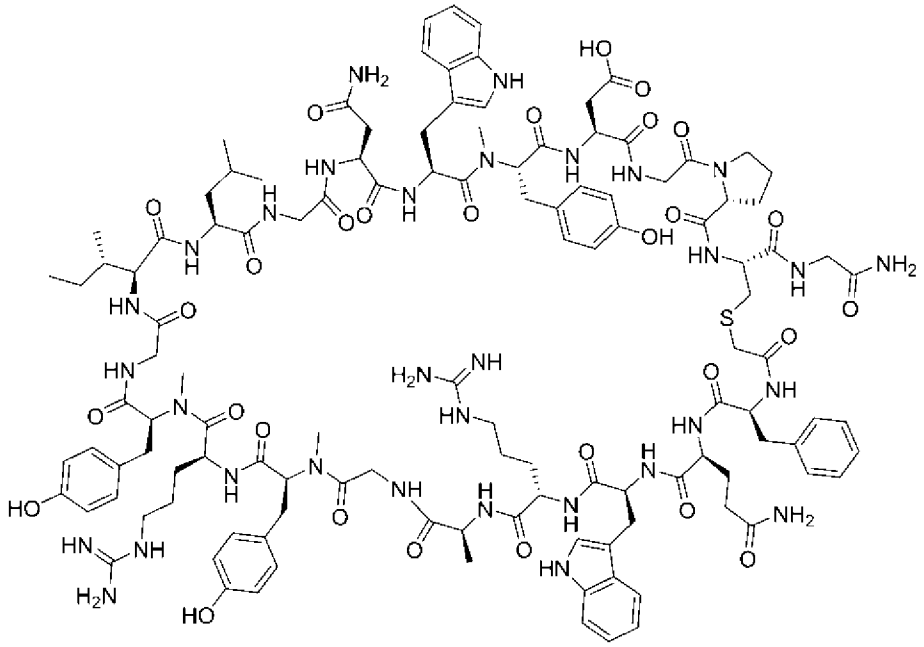
Ac-F Q W R A G MeY R MeY G I L G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号３６）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-glutaminyl-L-tryptophyl-L-arginyl-L-alanylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic(1→20)

-(thioether)

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-グルタミニル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

[化173]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

カラム：XBridge BEH C18 5μm 10x150mm

精製条件： グラジエント6-31%/ 3 min、その後31-36%/ 8 min

分析条件B: グラジエント20-60%/ 7.15 min; tr= 3.7 min.

ESI-MS(+): 観測値 m/z= 1281.20 $(M+2H)^{2+}$.

[0097] 実施例５３

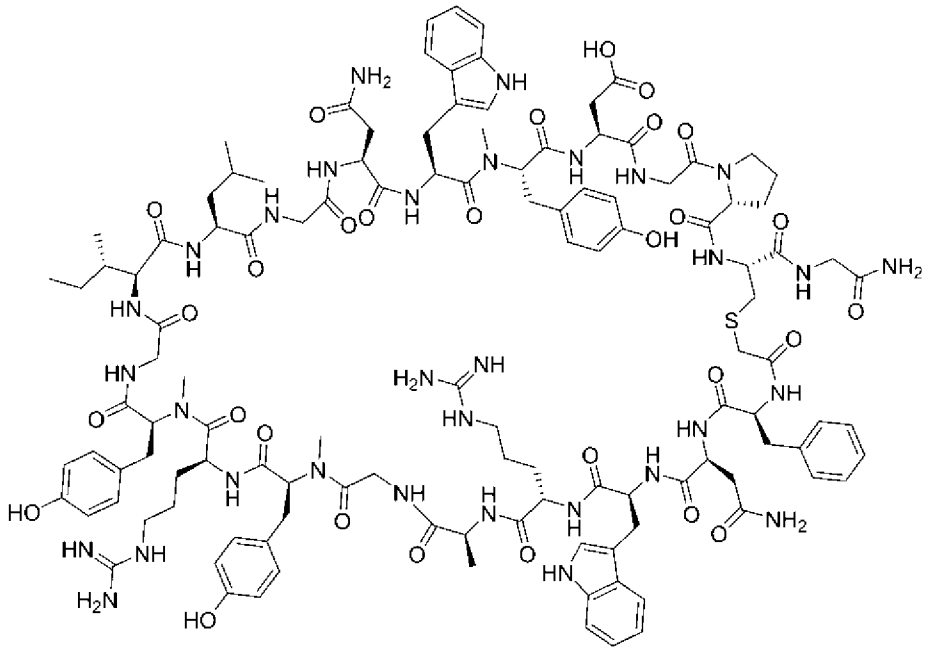
Ac-F N W R A G MeY R MeY G I L G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号３７）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-L-arginyl-

L-alanylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic(1→20)-(thioether)

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

[化174]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

カラム：XBridge BEH C18 5μm 10x150mm

精製条件： グラジエント6-31%/ 3 min、その後31-36%/ 8 min

分析条件A: グラジエント20-60%/ 7.15 min; tr= 3.8 min.

ESI-MS(+): 観測値 m/z= 1274.24 $(M+2H)^{2+}$.

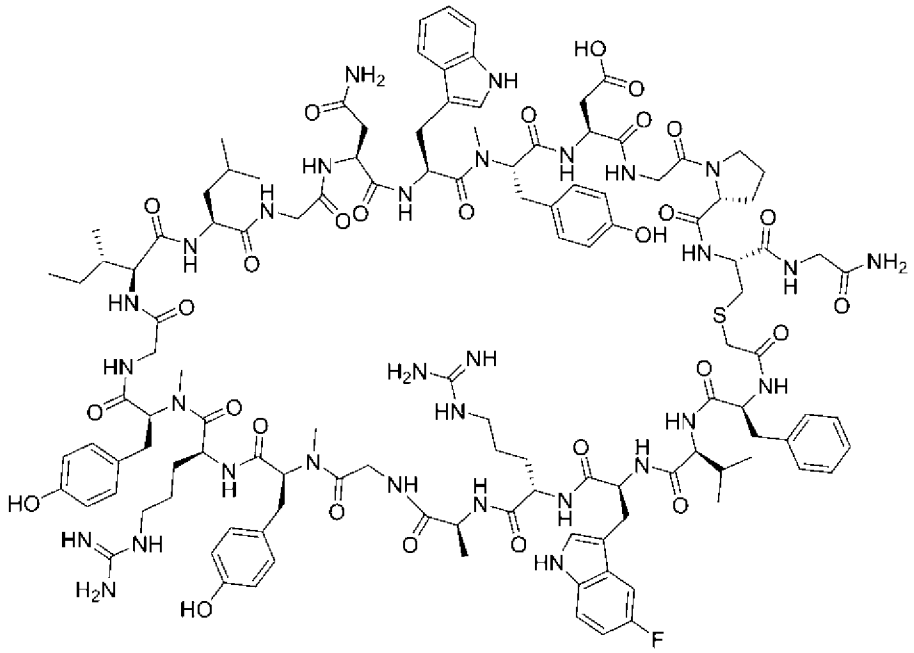
[0098] 実施例５４

Ac-F V W5F R A G MeY R MeY G I L G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号３８）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-5-fluoro-L-tryptophyl-L-arginyl-L-alanylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic(1→20)-(thioether)

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-5-フルオロ-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

[化175]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

カラム：XBridge BEH C18 5μm 10x150mm

精製条件： グラジエント8-33%/ 3 min、その後33-38%/ 8 min

分析条件B: グラジエント20-60%/ 7.15 min; tr= 4.0 min.

ESI-MS(+): 観測値 m/z= 1275.74 $(M+2H)^{2+}$.

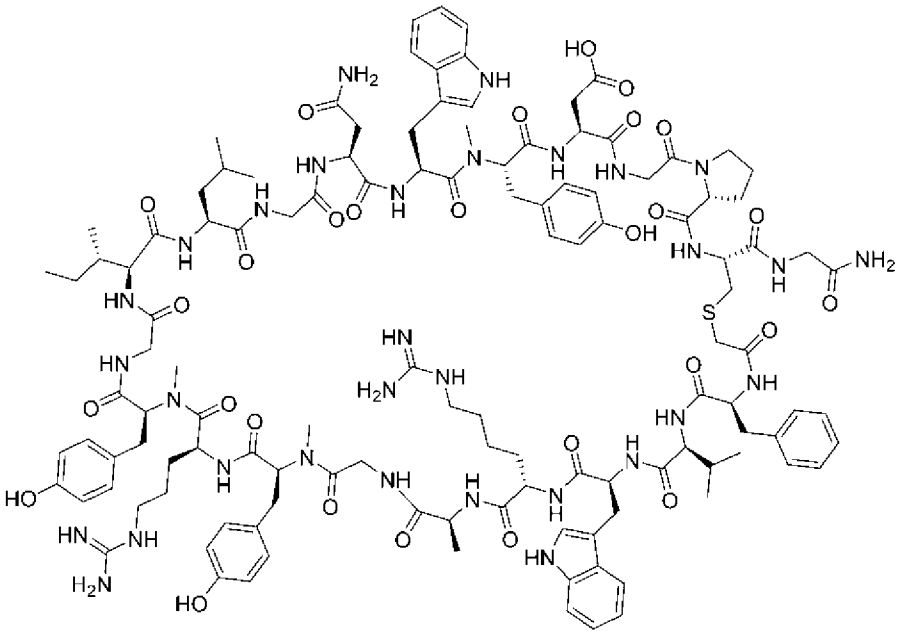
[0099] 実施例５５

Ac-F V W Har A G MeY R MeY G I L G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号３９）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-homoarginyl-L-alanylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic(1→20)-(thioether)

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-ホモアルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

[化176]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

カラム：XBridge BEH C18 5μm 10x150mm

精製条件： グラジエント7-32%/ 3 min、その後32-37%/ 8 min

分析条件B: グラジエント20-60%/ 7.15 min; tr= 4.0 min.

ESI-MS(+): 観測値 m/z= 1273.77 $(M+2H)^{2+}$.

[0100] 実施例５６

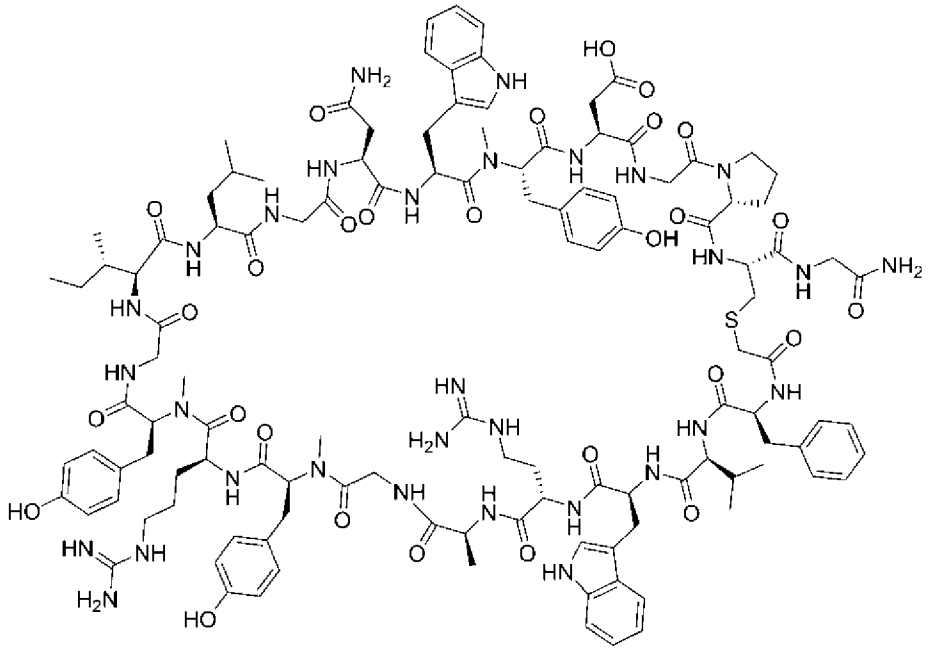
Ac-F V W Nar A G MeY R MeY G I L G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号４０）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-(2-guanidinoethyl)glycyl-L-alanylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-Lcysteinylglycinamide, cyclic(1→20)-(thioether)

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-(2-グアジニノエチル)グリシル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリ

シル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

[化177]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

カラム：XBridge BEH C18 5μm 10x150mm

精製条件： グラジエント7-32%/ 3 min、 その後32-37%/ 8 min

分析条件B: グラジエント20-60%/ 7.15 min; tr= 4.0 min.

ESI-MS(+): 観測値 m/z= 1259.71 $(M+2H)^{2+}$.

[0101] 実施例５７

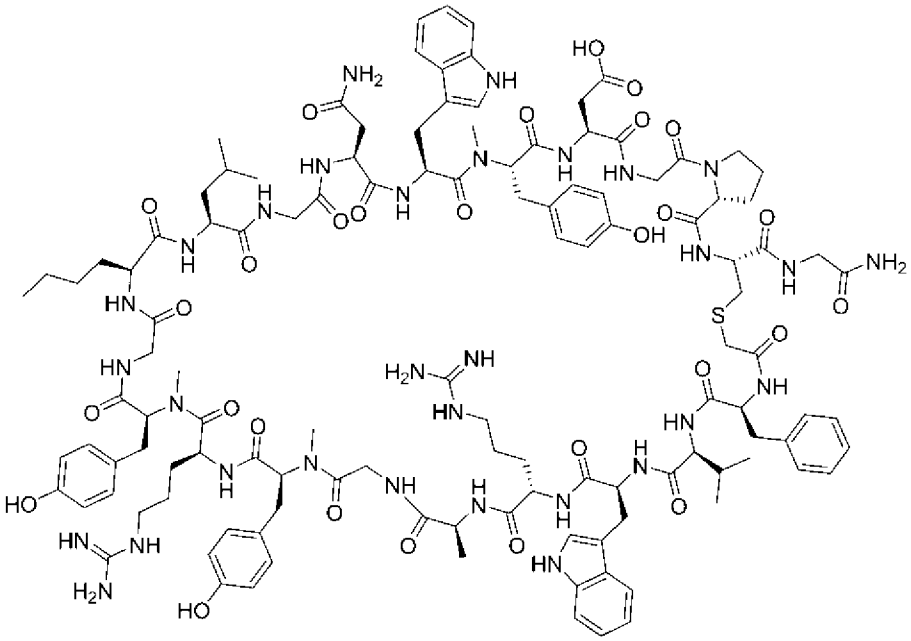
Ac-F V W R A G MeY R MeY G Nle L G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号４１）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-L-alanylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-norleucyl-L-leucylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic(1→20)-(thi

oether)

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-ノルロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

[化178]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

カラム：XBridge BEH C18 5μm 10x150mm

精製条件： グラジエント8-33%/ 3 min、その後33-38%/ 8 min

分析条件B: グラジエント20-60%/ 7.15 min; tr= 3.9 min.

ESI-MS(+): 観測値 m/z= 1266.70 $(M+2H)^{2+}$.

[0102] 実施例５８

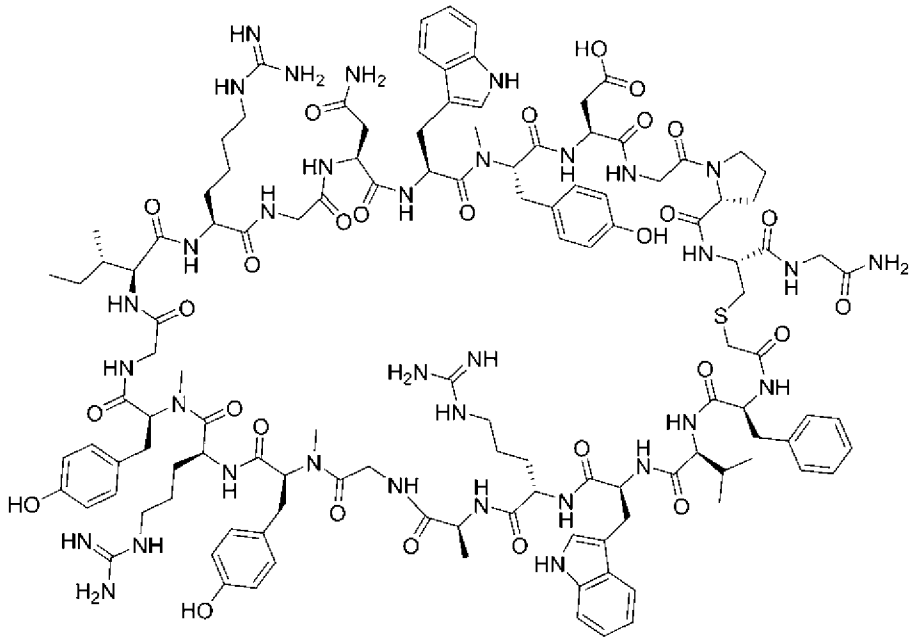
Ac-F V W R A G MeY R MeY G I Har G N W MeY D G dp C G-NH_2（配列番号４２）

N-Mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-tryptophyl-L-arginyl-L-alan

ylglycyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-arginyl-N-methyl-L-tyrosylglycyl-L-isoleucyl-L-homoarginylglycyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-N-methyl-L-tyrosyl-L-α-aspartylglycyl-D-prolyl-L-cysteinylglycinamide, cyclic(1→20)-(thioether)

N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ホモアルギニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

[化179]



18残基目のGlyの導入はFmoc-(Dmb)Gly-OH、17残基目のAspの導入はFmoc-Asp(OMpe)-OHを用いた。

カラム：XBridge BEH C18 5μm 10x150mm

精製条件： グラジエント5-26%/ 3 min、その後26-31%/ 8 min

分析条件B: グラジエント5-45%/ 7.15 min; tr= 5.5 min.

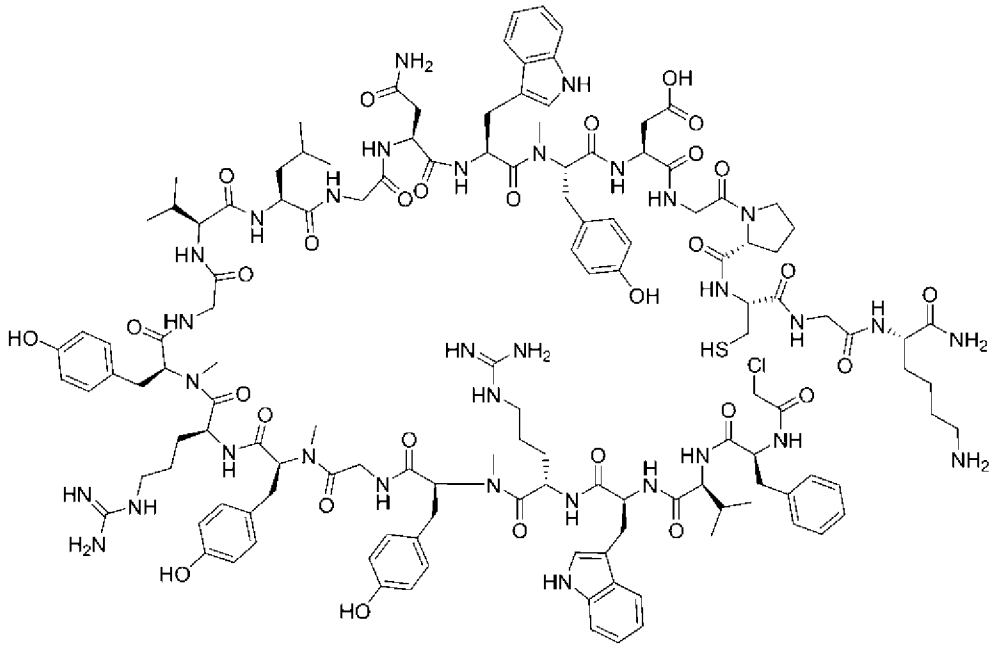
ESI-MS(+): 観測値 m/z= 1295.21 $(M+2H)^{2+}$.

[0103] 実施例５９：実施例３２の化合物の合成

下記の工程に従って、実施例３２の化合物を製造した。

工程（１）：下記化合物（A）の製造

[化180]



(A)

Fmoc-NH-Sieber Resinを用い、CEM社のLiberty Blueを固相合成機として使用し、下記に示す脱Fmoc保護条件により、Fmoc基の除去から開始した。Resin（１．５３８ｇ、１ｍｍｏｌ、１当量）に対し、原料のアミノ酸を下記表３の＃２２から＃１の順にカップリング、脱保護を繰り返した。

[表3]

#	アミノ酸原料	#	アミノ酸原料	#	アミノ酸原料
1	Fmoc-Phe-OH	2	Fmoc-Val-OH	3	Fmoc-Trp(Boc)-OH
4	Fmoc-Arg(Pbf)-OH	5	Fmoc-N-MeTyr(tBu)-OH	6	Fmoc-Gly-OH
7	Fmoc-N-MeTyr(tBu)-OH	8	Fmoc-Arg(Pbf)-OH	9	Fmoc-N-MeTyr(tBu)-OH
10	Fmoc-Gly-OH	11	Fmoc-Val-OH	12	Fmoc-Leu-OH
13	Fmoc-Gly-OH	14	Fmoc-Asn(Trt)-OH	15	Fmoc-Trp(Boc)-OH
16	Fmoc-N-MeTyr(tBu)-OH	17	Fmoc-Asp(OMPe)-OH	18	Fmoc-Gly-OH
19	Fmoc-D-Pro-OH	20	Fmoc-Cys(Trt)-OH	21	Fmoc-Gly-OH
22	Fmoc-Lys(Boc)-OH				

[0104] アミノ酸＃１、２、３、５、７、９、１０、１１、１２、１３、１４、１６、１７、１８、１９、２１、及び２２は、それぞれ、固相樹脂に担持された、脱Fmoc化後のペプチド鎖に対し、DIPCIの１．０Ｍ DMF溶液（8mL、8m

ｍｏｌ、市販化合物）、Oxyma Pureの０．５M DMF溶液（８mL、４ｍｍｏｌ、市販化合物）、アミノ酸の０．２１M DMF溶液（２０mL、４．２ｍｍｏｌ、市販化合物）を加えて、マイクロ波条件下、７５℃、１０分間、１回反応を行った。

アミノ酸＃４及び８は、それぞれ、固相樹脂に担持された、脱Fmoc化後のペプチド鎖に対し、DIPCIの１．０M DMF溶液（8mL、8ｍｍｏｌ、市販化合物）、Oxyma Pureの０．５M DMF溶液（８mL、４ｍｍｏｌ、市販化合物）、アミノ酸の０．２１M DMF溶液（２０mL、４．２ｍｍｏｌ、市販化合物）を加えて、２５℃、３０分間、２回反応を行った。

アミノ酸＃６及び１５は、それぞれ、固相樹脂に担持された、脱Fmoc化後のペプチド鎖に対し、DIPCIの１．０M DMF溶液（8mL、8ｍｍｏｌ、市販化合物）、Oxyma Pureの０．５M DMF溶液（８mL、４ｍｍｏｌ、市販化合物）、アミノ酸の０．２１M DMF溶液（２０mL、４．２ｍｍｏｌ、市販化合物）を加えて、マイクロ波条件下、７５℃、１０分間、２回反応を行った。

アミノ酸＃２０は、固相樹脂に担持された、脱Fmoc化後のペプチド鎖に対し、DIPCIの１．０M DMF溶液（8mL、8ｍｍｏｌ、市販化合物）、Oxyma Pureの０．５M DMF溶液（８mL、４ｍｍｏｌ、市販化合物）、アミノ酸の０．２１M DMF溶液（２０mL、４．２ｍｍｏｌ、市販化合物）を加えて、マイクロ波条件下、４０℃、３０分間、１回反応を行った。

全てのカップリング並びに最後のFmoc基除去後、クロロ酢酸（０．９４５ｇ、１０ｍｍｏｌ、市販化合物）、DIPCI（１．２６ｇ、１０ｍｍｏｌ、市販化合物）、HOSu（１．１５ｇ、１０ｍｍｏｌ、市販化合物）をジクロロメタン（２２．５mL）中約１時間撹拌したものを、DMF（２２．５mL）で希釈したのち、最後のFmoc基除去後の樹脂に対して添加した。室温にて60分振盪したのち、得られた樹脂をDMFおよびジクロロメタンにて洗浄し、乾燥後、保護ペプチド樹脂を得た。

上記により得られた保護ペプチド樹脂に対し、TFA/ TIS/ H_2O/ DODT (90/2.5/2.5/5, v/v/v/v, 60 mL)の混合溶媒を加え、室温で90分間反応を行った。

反応後、反応液をろ過し、ジイソプロピルエーテル/ヘキサン（1/1, v/v, 320mL）を用いて固体化を行った。得られた未乾固体を乾燥し、化合物（A）を得た。

〈脱Fmoc保護条件〉

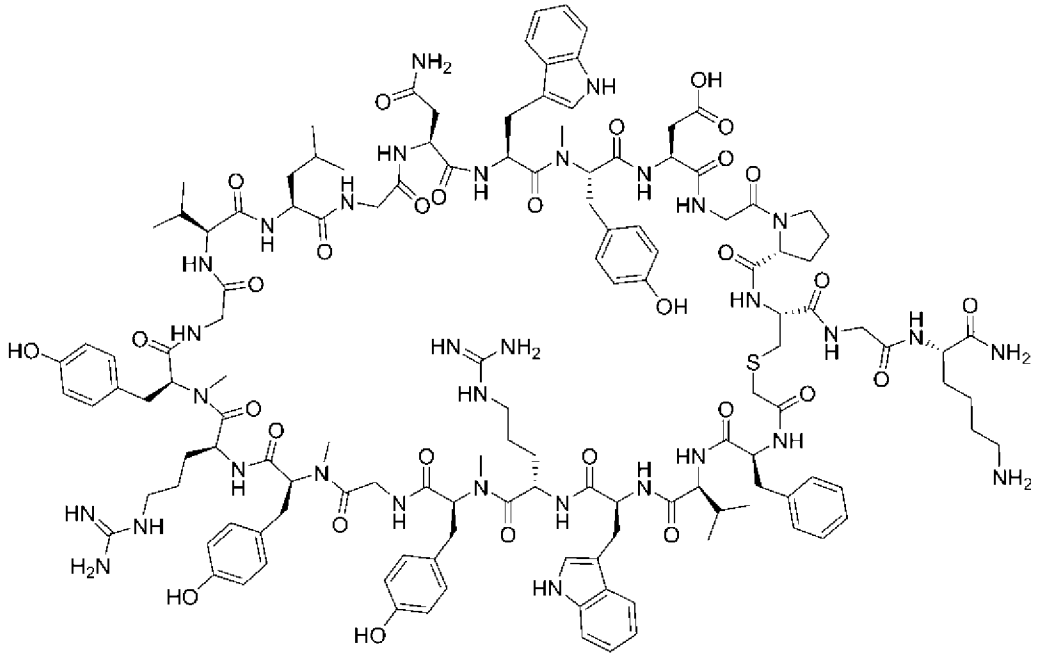
＃１、２、３、４、６、７、８、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、及び１７のアミノ酸のカップリング後のFmoc体に対しては、それぞれ、20%ピペリジンのDMF溶液（３５mL)を用い、２５℃、５分間、１回そして２５℃、１０分間、１回の反応を行った。

＃５及び９のアミノ酸のカップリング後のFmoc体に対しては、それぞれ、20%ピペリジンのDMF溶液（３５mL)を用い、２５℃、５分間、２回の反応を行った。

＃１８、１９、２０、２１、及び２２のアミノ酸カップリング後のFmoc体に対しては、それぞれ、20%ピペリジンのDMF溶液（３５mL)を用い，マイクロ波条件下、７５℃、３分間、１回反応を行った。

[0105] 工程（２）：実施例２５の化合物の製造

[化181]



上記工程（１）で得られた化合物（A）（出発時の固相樹脂として１ｍｍｏ

Ｉ）を、DMSO/H_2O（９/１，v/v）（２００mL）に溶解させた(ペプチド濃度 ５ mM)。次いでtriethylamine（１．０１ｇ、１０ｍｍｏｌ、市販化合物）を加え室温で2.5時間反応を行った。反応液を酢酸（１．１４mL、２０ｍｍｏｌ、市販化合物）で酸性とした後に濃縮後、H_2O/MeCN（0.1% TFA）(19mL)を加え溶解させた。溶解液を遠心分離し(9500 RPM, 3 min)、上清を0.45 μm, PVDFフィルタにて濾過後、凍結乾燥し、残渣をDMSO（40 mL）に溶解してHPLC精製を行った。

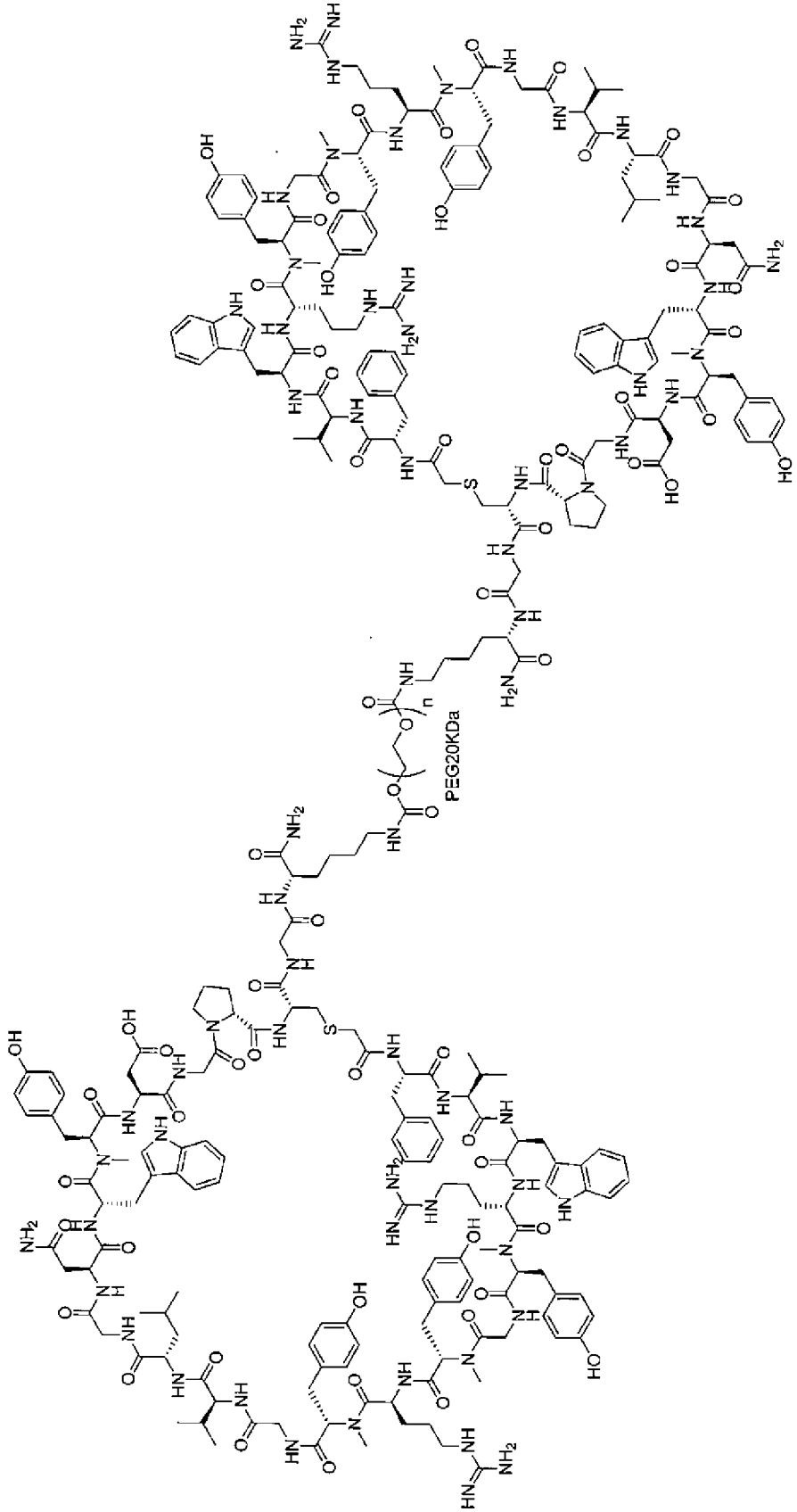
上記環状化反応により得られた環状粗ペプチド溶液のHPLC精製は、下記表４に示す分取精製条件で実施した。得られた各フラクションについて、精製液中の目的物純度が95%を超えるようにフラクションを混合した。分取精製により得られた中間体の精製溶液を濃縮後、凍結乾燥を実施し、実施例２５の化合物をトリフルオロ酢酸塩の形態で得た(0.3ｇ、0.1ｍｍｏｌ、収率10%)。

[表4]

カラム		Waters XBridge 5 μm C18 50 x 250 mm
移動相	A	0.1% TFA in H_2O
	B	0.1% TFA in MeCN
グラジエント (%B Total)		4.2-25.6/3 min, 25.6-30.7/15 min, 30.7-60/3 min, 60-90/3 min, 90-95/3 min, 95-95/1 min.
流速		120 mL/min
カラム温度		50℃

[0106] 工程（３）：実施例３２の化合物の製造

[化182]



上記工程（２）で得られた実施例２５の化合物（3.78ｇ、1.22ｍｍｏｌ）をDMA（97mL）に溶解した後（ペプチド濃度 12.5 mM）、CAS番号 122375-06-8に示され、かつ平均分子量が20KDaのポリエチレングリコールから成る試薬（10.3ｇ、0.515ｍｍｏｌ、市販化合物）、DIPEA（0.666ｇ、5.15ｍｍｏｌ、市販化合物)を添加し、室温で１時間撹拌した。反応後、反応液を97mL（H_2O/CH_3CN、1%AcOH）で処理し、粗生成物を含む溶液を得た。

得られた溶液の分取精製を下記表５で示す精製条件で実施した。得られた各フラクションについて、精製液中の目的物純度が95%を超えるようにフラクションを混合した。分取精製により得られた目的物の精製溶液を濃縮後、凍結乾燥を実施し、実施例３２の化合物を酢酸塩の形態で得た(10.2ｇ、0.398ｍｍｏｌ、収率77%)。

[表5]

カラム		Waters XSelect 5 μm C18 50 x 250 mm
移動相	A	0.2% AcOH in H_2O
	B	0.2% AcOH in MeCN
グラジエント (%B Total)		35-35/7 min, 35-60/20 min, 60-90/4 min, 90-95/2 min, 95-95/2 min.
流速(mL/min)		20-20/5 min, 20-120/2 min, 120 for the rest
カラム温度		60℃

[0107] ２．化合物の活性評価

試験例１：HUVEC proliferation assay

HUVEC増殖阻害活性の検討

上記合成した化合物（試験化合物）が、正常ヒト臍帯静脈由来内皮細胞（以下「HUVEC」と称する、クラボウより入手）に対するVEGF-Aの添加による細胞増殖を阻害するか検討した。細胞培地（10%ウシ胎児血清(Equitech Bio)、及び50 IU/mL ヘパリン（Sigma-Aldrich）を含むCS-C medium（Cell Systems)）を用いて、96ウェル細胞培養用プレートに10000個ずつ細胞を播種し、CO_2インキュベーターにて37℃で1日間培養した。培地を、遺伝子組換えヒトVEGF-A121（終濃度10 ng／mL）及び各種濃度の試験化合物を含有する細胞培地に交換し、CO_2インキュベーターにて37℃で2日間培養した後に、細胞数を定量し

た。CellTiter-Glo（プロメガ）をマニュアルに従い、各wellに添加し、発光量を測定した。試験化合物の濃度とCellTiter-Glo発光量から、GraphPad Prism（GraphPad Software）の[Dose-response-Inhibition]非線形回帰によりIC50を算出した。結果を下記表６に示す。

[0108] 試験例２：VEGF-A/VEGFR2 PPIi alphalisa assay

VEGF-AとVEGFR2の結合阻害活性の検討

上記合成した化合物（試験化合物）が、VEGF-AとVEGFR2の結合を阻害するか検討した。384ウェル不透明プレートに、アッセイバッファー（0.1%ウシ血清アルブミンを含有するHEPES緩衝生理食塩水）で各種濃度に調製した試験化合物、組換えヒトVEGFR2-Fcキメラ（終濃度5 nM、R&D systems）、及びAlpha LISAアクセプタービーズ（PerkinElmer）を加え、さらにビオチン化組換えヒトVEGF-A121（終濃度0.5 nM、AcroBiosystems）を加え37℃で1時間インキュベートした。AlphaScreenドナービーズ（PerkinElmer）を加え37℃で1時間インキュベートした後、発光シグナルを測定した。なお、試験化合物を加えない場合のシグナルを0%阻害、試験化合物もVEGFR2も加えない場合のシグナルを100%阻害とし、GraphPad Prism（GraphPad Software）の[Dose-response-Inhibition]非線形回帰によりIC50を算出した。結果を下記表６に示す。

[0109] 試験例３：SPR binding assay against VEGF-A

BiacoreT200（グローバルライフサイエンステクノロジーズジャパン株式会社）にCAPセンサーチップ（グローバルライフサイエンステクノロジーズジャパン株式会社）を挿入し、ランニング緩衝液:1X HBS-EP+（グローバルライフサイエンステクノロジーズジャパン株式会社）、1.0 % DMSO（富士フィルム和光純薬株式会社）でプライム操作を3回実施し、流速30 μL/minで平衡化した。Biotin CAPture Kit, Series S（グローバルライフサイエンステクノロジーズジャパン株式会社）を使用して、キットの指示に従い、リガンド溶液として10～20 nMに調製したビオチン化組換えヒトVEGF-A121（AcroBiosystems）を用いて5 μL/minの流速で30秒インジェクションし、フローセルへキャプチャーした。DMSO溶液中で1 mM に調製された上記合成した化合物（試験化

合物）の溶液を、ランニング緩衝液を用いて終濃度が1～50 nMの溶液になるように調整し、その後2～2.5倍公比で段階希釈を行い分析サンプルとした。このように調製したサンプルを用い、VEGF-A-121に対する試験化合物のカイネティクス解析を表面プラズモン共鳴（SPR）結合アッセイにより行った。カイネティクス評価モデルは、Single Cycle Kineticsとし、Biacore T200 Evaluation Software Version 3.0（グローバルライフサイエンステクノロジーズジャパン株式会社）を使用してカーブフィッティングを行った。得られたセンサーグラムに対して、最小二乗法によるカーブフィッティングを実施し、そのKD値を求めることで試験化合物のVEGF-Aに対する結合を評価した。なお、カーブフィッティングが合わない場合は、ある数値以下という記載で表した。結果を下記表６に示す。

なお。実施例４７以降の化合物においては、ビオチン化組換えヒトVEGF-A121のインジェクションの流速を10 μL/min、試験化合物のDMSO溶液中濃度を100μMに調整し、37℃環境下で測定した。

[0110]

[表6]

実施例番号	HUVEC 増殖阻害活性 IC50 (nM)	VEGF-A/R2 結合阻害活性 IC50 (nM)	VEGF-A 結合活性 KD (nM)
1	0.9858	1.0	0.0032
2	3.418	1.1	0.0043
3	2.337	1.1	0.0064
4	0.7154	1.34	0.0036
5	0.74	0.45	0.0010
6	0.25	0.49	0.0001
7	0.25	0.62	0.0008
8	0.57	0.60	0.0005
9	0.5513	1.2	0.0008
１０	0.14	0.42	0.0004
１１	0.55	0.49	0.0003
１２	0.86	0.54	0.0002
１３	0.33	0.54	0.0002
１４	0.68	0.67	0.0003
１５	0.39	0.58	0.0007
１６	24.73	1.9	0.0321
１７	63.27	3.6	0.0121
１８	139.1	4.3	0.0471
１９	205.8	5.5	0.1237
２０	0.82	0.450	0.0001
２１	1.64	0.591	0.0001
２２	1.16	0.600	0.00004
２３	27.01	3.4	0.059
２４	4.01	0.877	0.0001
２５	1.49	0.500	0.0006
２６	0.67	0.368	0.00002
２７	1.60	0.671	0.041
２８	0.06	0.297	0.0172
２９	1.28	0.219	0.0065
３０	1.85	0.637	0.0105
３１	0.32	2.250	0.0055
３２	0.59	4.850	<0.00242
３３	0.32	2.490	<0.00232
３４	0.68	3.290	<0.00228
３５	13.03	0.19	0.015

３６	1.89	0.592	0.00256
３７	0.50	5.0	0.061
３８	0.673	0.368	0.00002
３９	15.84	3.23	-
４０	8.662	0.093	0.0013
４１	0.77	0.088	0.0060
４２	0.9	0.13	-
４３	5.4	0.11	-
４４	-	2.37	-
４５	9.4	2.16	-
４６	-	2.15	0.012
４７	1.7	0.7	0.033
４８	0.097	0.3	0.007
４９	-	0.3	-
５０	-	0.6	-
５１	-	0.5	-
５２	-	2.52	0.146
５３	-	2.02	<0.001
５４	-	2.17	0.001
５５	-	3.11	0.003
５６	-	0.18	0.003
５７	-	2.30	1.220
５８	-	2.50	<0.001

[0111] 試験例４：VEGF誘発網膜血管透過性亢進モデルにおける評価

オスのDutchウサギ（株式会社バイオテック）にミドリンP（参天製薬、トロピカミド及びフェニレフリン塩酸塩）を点眼して散瞳させた後に、ケタラール筋注用500 mg（第一三共プロファーマ、ケタミン塩酸塩）とセラクタール2%注射液（バイエルメディカル、キシラジン塩酸塩）の7:1混液を約1 mL/kgの割合で筋肉内投与して麻酔を施した。試験化合物投与群には、リン酸緩衝液（PBS; 富士フィルム和光純薬）にて100 μg/mLから10 mg/mLに調製した、上記合成した化合物（試験化合物）を麻酔下のウサギの硝子体内にマイショットシリンジ（30G針、ニプロ）を用いて50 μL投与した。基剤投与群には、試験化合物を含まないPBSを同様に50 μL投与した。これらの投与の3日後あるいは12日後に、10 μg/mLの組換えヒトVEGF165（ORF genetics）をマイショットシリンジ（30G針、ニプロ）を用いて50 μL硝子体内投与することで網膜血管の透過性を亢進させた。VEGFを投与した2日後に、フルオレサイト500

mg（日本アルコン、フルオレセイン）をウサギに100 μL/kg静脈内投与し、その2時間後の硝子体中フルオレセイン濃度をフルオロトロンマスター（OcuMetrics）にて測定した。結果を図１～４に示す。なお、各試験群には4匹8眼を使用し、3日後の試験において4匹8眼使用し、測定後に2匹4眼は眼組織中の薬物濃度測定に供した。12日後の試験には残りの2匹4眼を使用し、測定した。

図１は、実施例２８～３０の化合物のウサギへの投与３日後にVEGFを投与した場合である。図２は、実施例２８～３０の化合物のウサギへの投与１２日後に更にVEGFを投与した場合である。図３は、実施例３２～３４の化合物のウサギへの投与３日後にVEGFを投与した場合である。図４は、実施例３２～３４の化合物のウサギへの投与１２日後に更にVEGFを投与した場合である。図１～４の各データは平均値±SE（標準誤差）を示す。試験化合物投与群の硝子体中フルオレセイン濃度は、基剤投与群のものと比較して有意に低下した（Dunnett多重比較検定）。

その他、実施例３１の化合物（5 μg、50 μg、500 μg）を用いて同様に試験した。

測定された硝子体中フルオレセイン濃度を基に以下の式を用いて網膜血管透過性の抑制率を計算した。

抑制率（%）＝(Cv-Ct)/(Cv-C0) x 100

Cv：基剤（PBS）投与群のフルオレセイン濃度の平均値

Ct：試験化合物処置群のフルオレセイン濃度の平均値

C0：無処置正常動物のフルオレセイン濃度の平均値

結果を下記表７に示す。1st challengeは、試験化合物の投与３日後にVEGFを投与したことを意味し、2nd challengeは、試験化合物の投与１２日後に更にVEGFを投与したことを意味する。

[0112]

[表7]

実施例番号	投与量	抑制率(%)	
		1st challenge	2nd challnge
30	5 μg	87.3	73.9
29	5 μg	92.1	73.8
28	5 μg	93.5	34.7
31	5 μg	108.3	97.1
	50 μg	107.2	99.2
	500 μg	105.7	99.7
34	5 μg	97.1	99.1
33	5 μg	101.3	98.5
32	5 μg	99.4	100.9

[0113] 試験例５：ウサギ単回硝子体内投与後の眼組織中濃度の評価

実施例２８～３４の化合物（試験化合物）の薬理評価（試験例４）を完了後、ウサギを安楽殺処置したのち、眼球を摘出し硝子体を採取した。採取した硝子体重量を測定後、ステンレスビーズ及び溶媒と混合したのち、シェイクマスターオート（株式会社バイオメディカルサイエンス）でホモジナイズ処理した。得られた硝子体ホモジネートを、検量線用試料及びQC試料とともに前処理したのち、LC-MS/MSシステム（Ultimate 3000 RSLC/Q-Exactive、サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社）に注入し硝子体中の試験化合物濃度を測定した。また、試験化合物の硝子体内中消失半減期を算出した。結果を下記表８及び図５～７に示す。

[表8]

実施例番号	投与量	消失半減期（day)
30	5 μg	3.2
29	5 μg	3.3
28	5 μg	5.6
31	5 μg	3.8
	50 μg	4.0
	500 μg	9.8
34	5 μg	2.6
33	5 μg	3.4
32	5 μg	3.5

[0114] 試験例６：サル脈絡膜血管新生モデルにおける評価

カニクイザルを用いて、以下に示すような脈絡膜血管新生モデルを作製し、実施例３２の化合物を用いて、脈絡膜新生血管抑制効果の評価を行った。

〈脈絡膜血管新生モデルの作製〉

オスのカニクイザル（株式会社イブバイオサイエンス）にミドリンP（参天製薬）を点眼して散瞳させた後に、ケタラール筋注用500 mg（第一三共プロファーマ）とセラクタール2%注射液（バイエルメディカル）の7:1混液を約0.1 mL/kgの割合で筋肉内投与して麻酔を施した。マルチカラーレーザー光凝固装置 MC-500（株式会社ニデック）を用い、黄斑部に4箇所レーザー光凝固した(波長530.9 nm、出力650 mW、スポットサイズ100 μm、照射時間0.1秒)。

〈脈絡膜新生血管抑制効果の評価〉

レーザー照射2週間後に下記に示す蛍光眼底造影試験を行い、サル8匹の両眼において蛍光剤漏出スコア4のスポット合計43スポットを確認し、一方は試験化合物投与群（実施例３２の化合物）（22スポット）、他方には基剤投与群（21スポット）となるように割り付けた（各群4匹8眼）。試験化合物投与群では、試験化合物をクエン酸バッファーを用いて12.5 mg/mLに調製し、50 μLの液量になるように調製し、硝子体内投与を行った。基剤投与群には、試験化合物を含まないクエン酸バッファーを同様に50 μL準備し硝子体内投与した。なお、硝子体内投与はミドリンPを点眼して散瞳させた後に、ケタラール筋注用500 mgとセラクタール2%注射液の7:1混液を約0.1 mL/kgの割合で筋肉内投与して麻酔下で実施した。

〈蛍光眼底造影〉

サルにミドリンP（参天製薬）を点眼して散瞳させた後に、ケタラール筋注用500 mg（第一三共プロファーマ）とセラクタール2%注射液（バイエルメディカル）の7:1混液を約0.1 mL/kgの割合で筋肉内投与して麻酔を施した。フルオレサイト静注500mg（日本アルコン）をサルに0.1ml/kg静脈内投与し、投与直後～30秒(初期像)、～1分(中期像)、3分～5分、および10分(後期像)に観察および撮影を行った。得られた画像より下記のスコア表（表９）に準じて

スコア化した。

[表9]

スコア	判定基準
1	過蛍光なし
2	漏出を伴わない過蛍光
3	造影前期または中期の過蛍光と造影後期の蛍光漏出
4	造影前期または中期の鮮明な過蛍光と損傷領域以外の後期蛍光漏出

試験化合物の投与1週間、2週間および4週間後に蛍光眼底造影を行い、各スポットのスコアを評価した。結果を図８及び図９に示す。図８は、基剤投与群の蛍光眼底造影のスコア変化を示すグラフである（総スポット数21）。図９は、試験化合物投与群の蛍光眼底造影のスコア変化を示すグラフである（総スポット数22）。

基剤投与群では、スコア4のスポットの多くが残存し、投与4週後の時点でも15スポット（７３％）が残存していた。一方、試験化合物投与群ではスコア4のスポットが経時的に減少し、4週後の時点で残存したスポットは１スポット（４％）のみであった。試験化合物投与群のスコアは投与2週後以降で基剤投与群のスコアと比較して有意に低下した（ウィルコクソンの順位和検定）。

以上の結果より、試験化合物は脈絡膜新生血管を退縮させる効果があることが示された。

[0115] 試験例７：DL-2-Aminoadipic acid (DLAAA)誘発網膜血管新生モデルにおける評価

Dutchウサギを用いて、以下に示すような網膜血管新生モデルを作製し、実施例３２の化合物を用いて、異常な網膜新生血管の形態と機能を正常化させる作用を有するかどうかの評価を行った。

〈DLAAA誘発網膜血管新生モデルの作製〉

オスのDutchウサギ（株式会社バイオテック）にミドリンP（参天製薬）を点眼して散瞳させた後に、ケタラール筋注用500 mg（第一三共プロファーマ）とセラクタール2%注射液（バイエルメディカル）の7:1混液を約1 mL/kgの

割合で筋肉内投与して麻酔を施した。12.5 mg/mLに調製したDLAAA(Sigma-Aldrich)を80 μL硝子体内投与し、網膜血管新生を誘導した。5ヶ月以上経過して安定した異常血管が認められる個体を次の試験化合物（実施例３２の化合物）の評価に供した（試験化合物投与群6匹6眼）。

〈DLAAA誘発網膜血管新生モデルを用いた新生血管および血管透過性抑制効果〉

選抜したウサギの眼球にミドリンP（参天製薬）を点眼して散瞳させた後に、ケタラール筋注用500 mg（第一三共プロファーマ）とセラクタール2%注射液（バイエルメディカル）の7:1混液を約1 mL/kgの割合で筋肉内投与して麻酔を施した。試験化合物投与群では、クエン酸バッファーを用いて50 mg/mLに調製した試験化合物を硝子体内に20 μL投与し、網膜血管の形態的・機能的変化を観察した。すなわち、試験化合物を投与した1週間、2週間、1ヶ月、2ヶ月および3ヶ月後にフルオレサイト静注500mg（日本アルコン）をウサギに120 μL/kgの割合で静脈内投与し、フルオレサイトの投与直後にハイデルベルグスペクトラリス（HRA＋OCT）にて蛍光眼底造影を撮影し、2時間後に硝子体中に漏出したフルオレセイン量をフルオロトロンマスター(OcuMetrics)にて非侵襲的に定量した。

結果を図１０及び図１１に示す。図１０には、無処置正常動物（Normal）、試験化合物（実施例３２）投与前（Pre-treatment）、並びに試験化合物（実施例３２）投与後１週間（1wk）、投与後２週間（2wk）、投与後１月（1M）、投与後２月（2M）、及び投与後３月（3M）の、蛍光眼底造影の写真が示される。DLAAA処置により、拡張・蛇行した異常な網膜新生血管とその末端からのフルオレセインの漏出像が確認された。試験化合物を投与した結果、1週間後には拡張・蛇行した血管は狭小化あるいは消失した。また、血管末端からのフルオレセインの漏出も認められなくなった。これらの作用は2ヶ月間持続し、3ヶ月後には血管の形態異常とフルオレセインの漏出が再発した。

図１１には、試験化合物（実施例３２）投与前（Pre）、並びに試験化合物（実施例３２）投与後１週間（1wk）、投与後２週間（2wk）、投与後１月（1

M）、投与後２月（2M）、及び投与後３月（3M）の、硝子体中フルオレセイン漏出量の定量結果が示される。図１１の各データは平均値±SE（標準誤差）を示す。この結果から、試験化合物投与前と比較して、試験化合物投与1週後よりフルオレセインの硝子体中濃度の有意な低下が認められ（対応のあるt検定）、この効果は1ヶ月間持続した。投与2ヶ月後には効果が減弱し始め、3ヶ月後にはフルオレセインの硝子体中濃度は試験化合物投与前と同様の値に戻った。

以上の結果より、試験化合物は異常な網膜新生血管の形態と機能を正常化させる作用を有していることが示された。

[0116] 試験例８：抗腫瘍活性試験

メスのCAnN.Cg-Foxn1^{nu}/CrlCrljマウス（日本チャールス・リバー株式会社）の右腹側部皮下に、ヒト由来結腸腺癌細胞株：HT-29（2×10^{6} cells)もしくはヒト由来卵巣腺癌細胞株：SK-OV-3（1×10^{7} cells)を移植した。細胞移植後、薬効評価に使用する全ての動物の推定腫瘍体積が100～200 mm^{3}に達した日に、推定腫瘍体積が群間で均一になるように群分けを実施した。なお、推定腫瘍体積（mm^{3}）は、電子ノギスを用いて腫瘍の短径（mm）、長径（mm）を測定し、次の計算式を用いて算出した。

推定腫瘍体積 ＝（短径)^{2} ×（長径）÷ 2

群分け日（Day 0）より試験化合物（実施例３２の化合物）の投与を開始し、投与用量は直近の体重から算出した。試験化合物の投与は、試験化合物をリン酸緩衝液（PBS; 富士フィルム和光純薬）中に含有させたものを用い、尾静脈内投与（iv）で10 mL/kgの投与液量にて2回／週の間隔で4週間（合計：8回）実施した（HT-29移植マウス及びSK-OV-3移植マウス、それぞれn=5）。基剤投与群（Vehicle群）は、試験化合物を含まないPBSを同様に投与した（HT-29移植マウス及びSK-OV-3移植マウス、それぞれn=5）。試験化合物投与開始後、体重ならびに腫瘍径を週2回（3～4日間隔）で測定し、推定腫瘍体積（mm^{3})を算出した。最終腫瘍径測定後、腫瘍を摘出しその重量測定を実施した。

結果を図１２～１５に示す。図１２には、HT-29移植マウスにおける腫瘍体

積変化が示される。図１３には、HT-29移植マウスにおける4週間後の腫瘍重量が示される。図１４には、SK-OV-3移植マウスにおける腫瘍体積変化が示される。図１５には、SK-OV-3移植マウスにおける4週間後の腫瘍重量が示される。図１２～１５の各データは、平均値±標準偏差を示す。

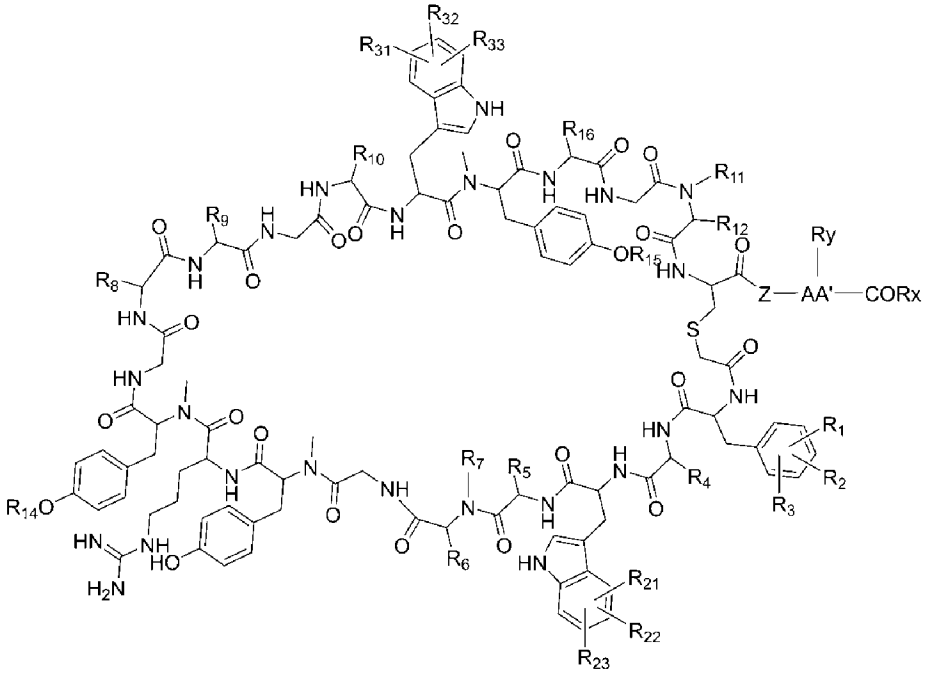
これらの結果より、試験化合物は抗腫瘍活性を有することが示された。

請求の範囲

[請求項1]　　下記式（I）：

PeptideA—X—Y　(I)

[式中、Peptide Aは、式(A)



(A)

（式中、

R_1、R_2、R_3、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{31}、R_{32}及びR_{33}は、同一又は相異なっていてもよく、水素原子又はハロゲン原子であり、

R_4は、アミドで置換されていてもよいC_1－C_4アルキル基であり、

R_5は、アミノ、グアニジノ若しくはアミドで置換されているC_1－C_4アルキル基であり、

R_6は、ヒドロキシフェニルで置換されていてもよいメチル基であり、

R_7は、水素原子又はメチル基であり、

R_8は、水素原子又はC_1－C_4アルキル基であり、

R_9は、置換基を有していてもよいC_1－C_4アルキル基であり、前記置換基は、アミノ、アミド、グアニジノ、及び、アミノ又はグアニジノで置換されていてもよいフェニルからなる群から選択され、

R_{10}は、アミノ、アミド、ヒドロキシフェニル若しくはグアニジノで置換されているC_1－C_4アルキル基であり、

R_{11}は、イミダゾリルで置換されていてもよいC_1－C_3アルキル基であり、かつR_{12}は水素原子であるか、或いは

R_{11}とR_{12}は、それらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒になって５員環を形成しており、

R_{14} 及びR_{15}は、同一又は相異なっていてもよく、水素原子又はC_1－C_4アルキル基であり、

R_{16}は、カルボキシルで置換されているC_1－C_4アルキル基であり、

Zは単結合であるか、又は1～9個のアミノ酸からなるアミノ酸配列を示し、

AA’は、任意の一つのアミノ酸からカルボキシ基を除いたアミノ酸残基を示し、

RxとRyのいずれか一方がXと結合する結合子であり、結合子である場合、単結合を意味し、

Ryが結合子である場合、Rxは、OH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表し、

Rxが結合子である場合、Ryは、AA’で示されるアミノ酸残基における水素原子又はAA’で示されるアミノ酸残基の側鎖における保護基を示す。）

で表され、

Xは、単結合であって、かつYはOH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表すか、又は

Xは、置換されていてもよい２価の炭化水素基であって、かつYは、水素原子、ヒドロキシ基、C_1－C_4アルキル基、C_1－C_4アルコキシ基又は式(A)で表されるPeptide Aである（YがPeptide Aである場合、YとしてのPeptide Aは、式（I）中に存在するものと同一であっても異なっていてもよい。）］

で表される化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項2] R_1、R_2、R_{21}、R_{22}、R_{31}、R_{32}及びR_{33}が水素原子であり、R_3及びR_{23}が、水素原子又はハロゲン原子であり、

R_4は、アミドで置換されていてもよいC_2－C_4アルキル基であり、

R_5は、グアニジノ若しくはアミドで置換されているC_2－C_4アルキル基であり、

R_6は、ヒドロキシフェニルで置換されていてもよいメチル基であり、

R_7は、水素原子又はメチル基であり、

R_8は、C_3－C_4アルキル基であり、

R_9は、アミノ、アミド、グアニジノ、及びグアニジノで置換されているフェニルからなる群から選択される置換基を有していてもよいC_1－C_4アルキル基であり、

R_{10}は、アミノ、アミド、ヒドロキシフェニル若しくはグアニジノで置換されているC_1－C_3アルキル基であり、

R_{11}は、イミダゾリルで置換されていてもよいC_1－C_3アルキル基であり、かつR_{12}は水素原子であるか、或いは

R_{11}とR_{12}は、それらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒になって５員環を形成しており、ここで、当該５員環は飽和５員環であり、当該５員環を構成する、R_{11}及びR_{12}を有するアミノ酸残基はD体のアミノ酸に由来し、

R_{14}及びR_{15}は、ともに水素原子であり、

R_{16}は、カルボキシルで置換されているC_1－C_2アルキル基である、請求項１に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項3] R_1、R_2、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{31}、R_{32}及びR_{33}が水素原子であり、R_3が、水素原子又はハロゲン原子であり、

R_4は、アミドで置換されていてもよいC_2－C_3アルキル基であり、

R_5は、グアニジノ若しくはアミドで置換されているC_2－C_3アルキル

基であり、

R_6は、ヒドロキシフェニルで置換されていてもよいメチル基であり、

R_7は、水素原子又はメチル基であり、

R_8は、C_3－C_4アルキル基であり、

R_9は、アミド、グアニジノ、及びグアニジノで置換されているフェニルからなる群から選択される置換基を有していてもよいC_1－C_4アルキル基であり、

R_{10}は、アミド、ヒドロキシフェニル若しくはグアニジノで置換されているC_1－C_3アルキル基であり、

R_{11}は、C_1－C_3アルキル基であり、かつR_{12}は水素原子であるか、或いは

R_{11}とR_{12}は、それらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒になって５員環を形成しており、ここで、当該５員環は飽和５員環であり、当該５員環を構成する、R_{11}及びR_{12}を有するアミノ酸残基はD体のアミノ酸に由来し、

R_{14} 及びR_{15}は、ともに水素原子であり、

R_{16}は、カルボキシルで置換されているC_1－C_2アルキル基である、請求項１に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項4] Zは、単結合であるか、又は1～５個のアミノ酸からなるアミノ酸配列を示し、AA’は任意の一つのアミノ酸からカルボキシ基を除いたアミノ酸残基を示す、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項5] Xが、単結合であって、かつYはOH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表す、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項6] Rxが結合子であって、Ryは、AA’で示されるアミノ酸残基における水素原子又はAA’で示されるアミノ酸残基の側鎖における保護基を示

す、請求項５に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項7] Xは、置換されていてもよい２価の炭化水素基であって、かつYは、水素原子、ヒドロキシ基、C_1－C_4アルキル基又はC_1－C_4アルコキシ基である、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項8] Xが、置換されていてもよい２価の炭化水素基であって、かつYが、式(A)で表されるPeptide Aである（YとしてのPeptide Aは、式（I）中に存在するものと同一であっても異なっていてもよい。）、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項9] Ryが結合子であって、Rxは、OH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表す、請求項７又は８記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項10] 置換されていてもよい２価の炭化水素基が、

（i）置換または非置換のC_1－C_{12}炭化水素鎖

（ii）ポリエーテル鎖

（iii）ポリオール鎖

（iv）ポリアリール又はポリヘテロアリール鎖

（v）ポリリン酸エステル鎖

（vi）ポリチオエーテル鎖

（vii）ポリスルフィニル又はポリスルホニル鎖

（viii）アミノエーテル鎖

（ix）カルボニルアルキレン鎖又はカルボニルアルケニレン鎖

（x）カルボニルフェニレン鎖又はカルボニルアルキレンフェニレン鎖

又はそれらの組み合わせからなる、請求項１～４及び７～９のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項11] 置換されていてもよい２価の炭化水素基が、

（i）置換または非置換のC_1－C_{12}炭化水素鎖

（ii）ポリエーテル鎖

（iii）ポリオール鎖

（iv）ポリアリール又はポリヘテロアリール鎖

（v）ポリリン酸エステル鎖

（vi）ポリチオエーテル鎖

（vii）ポリスルフィニル又はポリスルホニル鎖

（viii）アミノエーテル鎖

又はそれらの組み合わせからなる、請求項１～４及び７～９のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項12] 置換されていてもよい２価の炭化水素基が、

（i）置換または非置換のC_1－C_{12}炭化水素鎖

（ii）ポリエーテル鎖

（iii）ポリオール鎖

又はそれらの組み合わせからなる、請求項１０又は１１に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項13] R_1、R_2、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{31}、R_{32}及びR_{33}が水素原子であり、R_3が、水素原子又はハロゲン原子であり、

R_4は、アミドで置換されていてもよいC_2－C_3アルキル基であり、

R_5は、グアニジノ若しくはアミドで置換されているC_2－C_3アルキル基であり、

R_6は、ヒドロキシフェニルで置換されていてもよいメチル基であり、

R_7は、水素原子又はメチル基であり、

R_8は、C_3－C_4アルキル基であり、

R_9は、アミド、グアニジノ、及びグアニジノで置換されているフェニルからなる群から選択された置換基を有していてもよいC_1－C_4アルキル基であり、

R_{10}は、アミド、ヒドロキシフェニル若しくはグアニジノで置換されているC_1－C_3アルキル基であり、

R_{11}は、C_1－C_3アルキル基であり、かつR_{12}は水素原子であるか、或いは

R_{11}とR_{12}は、それらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒になって５員環を形成しており、ここで、当該５員環は飽和５員環であり、当該５員環を構成する、R_{11}及びR_{12}を有するアミノ酸残基はD体のアミノ酸に由来し、

R_{14} 及びR_{15}は、ともに水素原子であり、

R_{16}は、カルボキシルで置換されているC_1－C_2アルキル基であり、

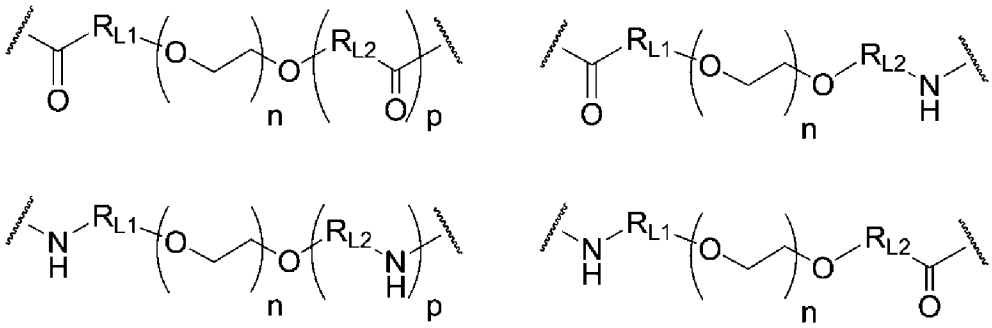
Zは単結合であるか、又は1～５個のアミノ酸からなるアミノ酸配列を示し、

AA’は、反応基を有していてもよいアミノ酸からカルボキシ基を除いたアミノ酸残基を示し、

RxとRyのいずれか一方がXと結合する結合子であり、結合子である場合、単結合を意味し、

Rxが結合子である場合には、Ryは、AA’で示されるアミノ酸残基における水素原子又はAA’で示されるアミノ酸残基の側鎖における保護基を示し、Xは、単結合であって、かつYはOH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表すか、

Ryが結合子である場合には、Rxは、OH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表し、Xは、下記式で表される２価の炭化水素基



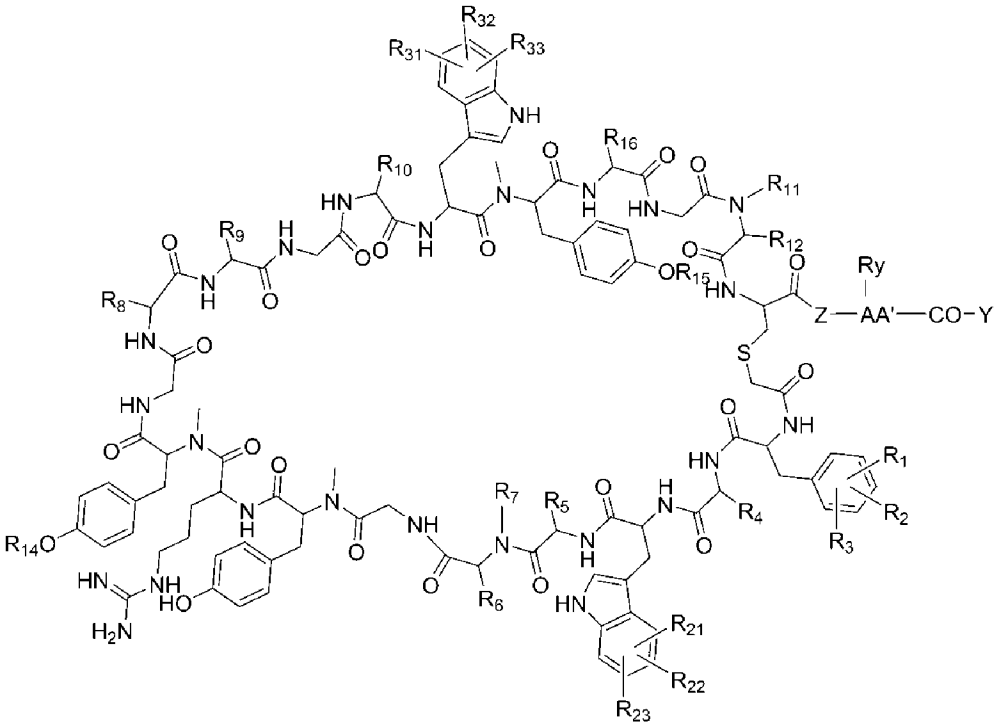
（各式中、R_{L1}及びR_{L2}は、それぞれ独立に、単結合であるか、又はアルキレン基中の-CH_2-が-O-、-NH-、エステル結合及び／又はアミド結合となるよう置換されていてもよいC_1－C_{11}アルキレン基であり、

nは、1～2000の整数であり、

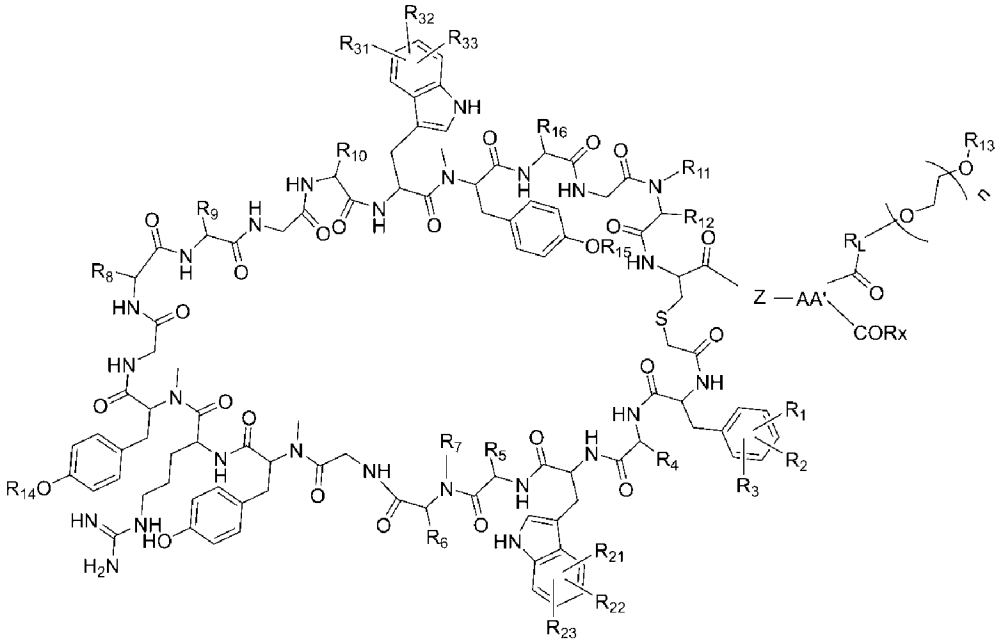
pは、0又は1である。）

から選択され、かつYは、水素原子、ヒドロキシ基、C_1－C_4アルキル基、C_1－C_4アルコキシ基又は式(A)で表されるPeptide Aである（YがPeptide Aである場合、YとしてのPeptide Aは、式（I）中に存在するものと同一であっても異なっていてもよい。）、請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項14] 下記記載の構造式で表される、請求項１～６及び１３のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。



[請求項15] 下記記載の構造式で表される、請求項１～４及び７、９～１３のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。



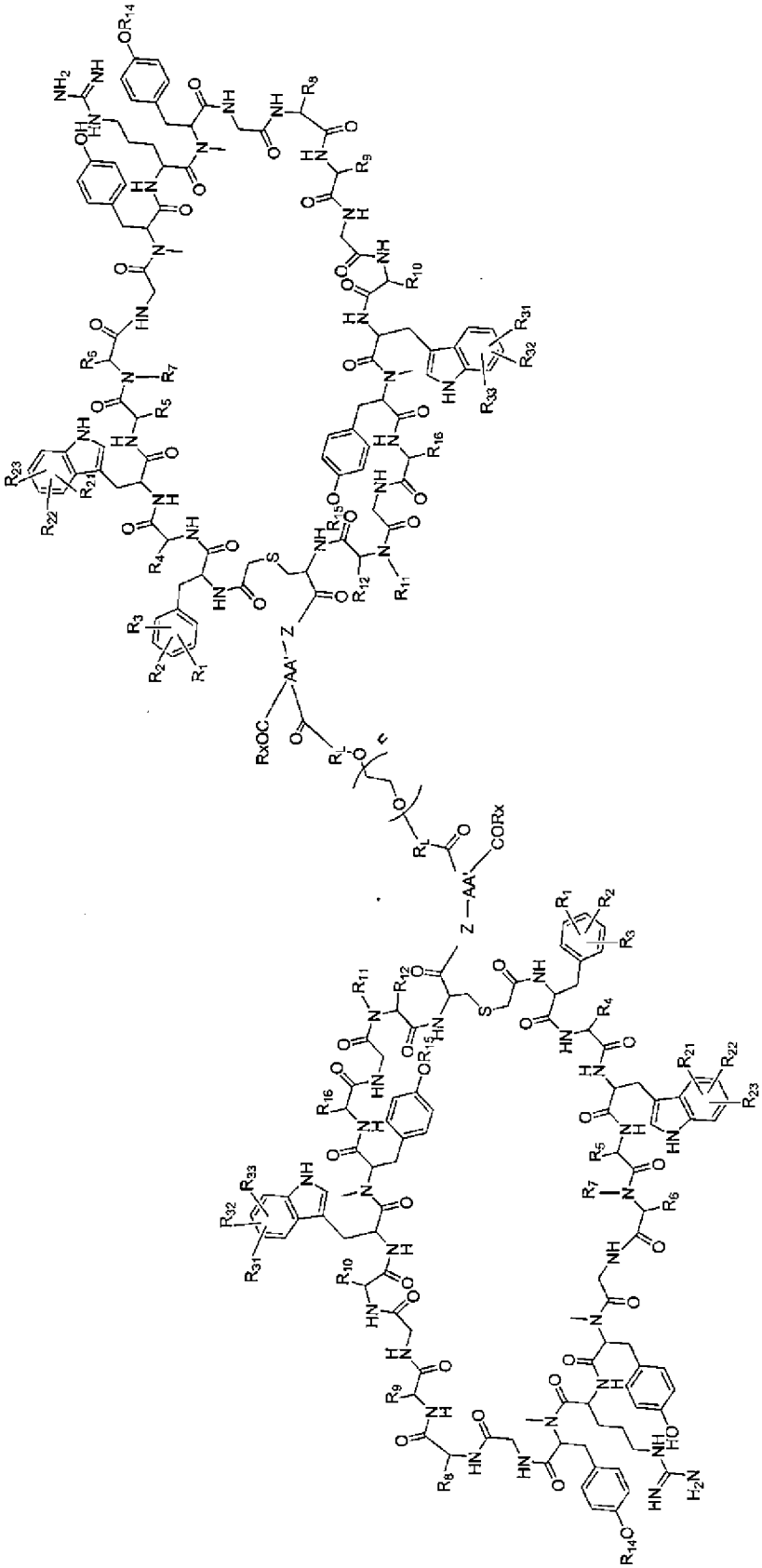
（式中、

R_Lは、単結合であるか、又はアルキレン基中の$-CH_2-$が-O-、-NH-、エステル結合及び／又はアミド結合となるよう置換されていてもよいC_1-C_8アルキレン基であり、

R_{13}は、C_1-C_4アルキル基であり、

nは、1～2000の整数である。）

[請求項16]　下記記載の構造式で表される、請求項１～４及び８～１３のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。



（式中、R_Lは、同一又は相異なっていてもよく、単結合であるか、又

はアルキレン基中の-CH_2-が-O-、-NH-、エステル結合及び／又はアミド結合となるよう置換されていてもよいC_1－C_8アルキレン基であり、

nは、1～2000の整数であり、

式中のR_1～R_{12}、R_{14}～R_{16}、R_{21}～R_{23}、R_{31}～R_{33}、Z、AA’、Rxは、それぞれ、同一又は相異なっていてもよい。）

[請求項17] 式（II）：

$$AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-AA_8-AA_9-AA_{10}-AA_{11}-AA_{12}-AA_{13}-AA_{14}-AA_{15}-AA_{16}-AA_{17}-AA_{18}-AA_{19}-AA_{20} \quad \text{(II)}$$

$$\underbrace{\qquad\qquad\qquad\qquad C(O)CH_2S \qquad\qquad\qquad\qquad}$$

（式中、

AA_1は、ベンゼン環の水素原子が同一又は相異なった1～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいPheであり、

AA_2は、Ala、Val、Leu、Ile、Asn又はGlnであり、

AA_3は、ベンゼン環の水素原子が同一又は相異なった1～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいTrpであり、

AA_4は、Lys、Arg、Asn又はGlnであり、

AA_5は、Ala又はアミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_6は、Glyであり、

AA_7は、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_8は、Argであり、

AA_9は、ベンゼン環に結合した水酸基の水素原子がC_1－C_4アルキル基で置換されていてもよい、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_{10}は、Glyであり、

AA_{11}は、Gly、Ala、Val、Leu又はIleであり、

AA_{12}は、Ala、Val、Leu、Ile、Asn、Gln、Arg、Lys又はベンゼン環の水素原子がグアニジノで置換されていてもよいPheであり、

AA_{13}は、Glyであり、

AA_{14}は、Asn、Gln、Tyr、Arg又はLysであり

AA_{15}は、ベンゼン環の水素原子が同一又は相異なった1～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいTrpであり、

AA_{16}は、ベンゼン環に結合した水酸基の水素原子がC_1－C_4アルキル基で置換されていてもよい、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_{17}は、Asp又はGluであり、

AA_{18}は、Glyであり、

AA_{19}は、Pro又はアミノ基の水素原子がメチル若しくはイミダゾリルエチルで置換されているGlyであり、

AA_{20}は、Cysであり、

-C(O)CH_2S-は、AA_1のN末端が、-C(O)CH_2-を介してAA_{20}の側鎖におけるスルファニル基に由来する硫黄原子と結合していることを表す。）で表されるアミノ酸配列からなるペプチドのAA_{20}のカルボキシ基と、アミノ基を含む化合物の前記アミノ基とがアミド結合した構造を有する化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項18] AA_1が、Phe又はベンゼン環の水素原子が１個のハロゲン原子で置換されているPheであり、

AA_2が、Val、Gln又はAsnであり、

AA_3が、Trp又はベンゼン環の水素原子が1個のハロゲン原子で置換されているTrpであり、

AA_4が、Arg又はGlnであり、

AA_5は、Ala又はアミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_6は、Glyであり、

AA_7は、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_8は、Argであり、

AA_9が、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_{10}は、Glyであり、

AA_{11}が、Val又はIleであり、

AA_{12}が、Leu、Gln、Arg、Lys又はベンゼン環の水素原子がグアニジノで置換されているPheであり、

AA_{13}は、Glyであり、

AA_{14}が、Asn、Tyr 、Arg又はLysであり、

AA_{15}が、Trpであり、

AA_{16}が、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_{17}が、Aspであり、

AA_{18}は、Glyであり、

AA_{19}が、Pro又はアミノ基の水素原子がメチル若しくはイミダゾリルエチルで置換されているGly（例えば、D-Pro）であり、

AA_{20}は、Cysである、請求項１７に記載の記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項19] AA_1が、Phe又はベンゼン環の水素原子が１個のハロゲン原子で置換されているPheであり、

AA_2が、Val又はGlnであり、

AA_3が、Trpであり、

AA_4が、Arg又はGlnであり、

AA_5は、Ala又はアミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_6は、Glyであり、

AA_7は、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_8は、Argであり、

AA_9が、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_{10}は、Glyであり、

AA_{11}が、Val又はIleであり、

AA_{12}が、Leu、Gln、Arg又はベンゼン環の水素原子がグアニジノで置

換されているPheであり、

AA_{13}は、Glyであり、

AA_{14}が、Asn、Tyr又はArgであり、

AA_{15}が、Trpであり、

AA_{16}が、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_{17}が、Aspであり、

AA_{18}は、Glyであり、

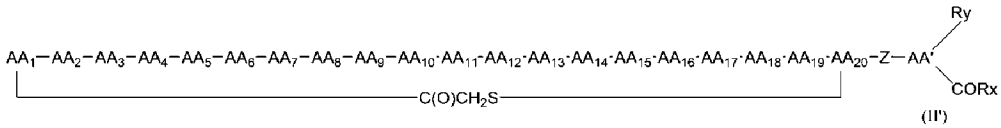
AA_{19}が、Pro又はアミノ基の水素原子がメチルで置換されているGlyであり、

AA_{20}は、Cysである、請求項１７に記載の記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項20] 下記式（IIa）：

PeptideB－X－Y　(IIa)

［式中、Peptide Bは、下記式（II’）：



（式中、AA_1～AA_{20}は、請求項１７に記載のとおりであり、

Zは単結合であるか、又は1～9個のアミノ酸からなるアミノ酸配列を示し、

AA’は、任意の一つのアミノ酸からカルボキシ基を除いたアミノ酸残基を示し、

RxとRyのいずれか一方がXと結合する結合子であり、結合子である場合、単結合を意味し、

Ryが結合子である場合、Rxは、OH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表し、

Rxが結合子である場合、Ryは、AA’で示されるアミノ酸残基における水素原子又はAA’で示されるアミノ酸残基の側鎖における保護基を

示す。）

で表され、

Xは、単結合であって、かつYはOH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表すか、又は

Xは、置換されていてもよい２価の炭化水素基であって、かつYは、水素原子、ヒドロキシ基、C_1－C_4アルキル基、C_1－C_4アルコキシ基又は式(II’)で表されるPeptide Bである（YがPeptide Bである場合、YとしてのPeptide Bは、式（IIa）中に存在するものと同一であっても異なっていてもよい。）］

で表される、請求項１７～１９のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項21] Xが、単結合であって、かつYはOH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表す、請求項２０に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項22] Rxが結合子であって、Ryは、AA’で示されるアミノ酸残基における水素原子又はAA’で示されるアミノ酸残基の側鎖における保護基を示す、請求項２１に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項23] Xは、置換されていてもよい２価の炭化水素基であって、かつYは、水素原子、ヒドロキシ基、C_1－C_4アルキル基又はC_1－C_4アルコキシ基である、請求項２０に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項24] Xが、置換されていてもよい２価の炭化水素基であって、かつYが、式(II’)で表されるPeptide Bである（YとしてのPeptide Bは、式（IIa）中に存在するものと同一であっても異なっていてもよい。）、請求項２０に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項25] Ryが結合子であって、Rxは、OH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表す、請求項２３又は２４に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項26] 置換されていてもよい２価の炭化水素基が、

（i）置換または非置換のC_1－C_{12}炭化水素鎖

（ii）ポリエーテル鎖

（iii）ポリオール鎖

（iv）ポリアリール又はポリヘテロアリール鎖

（v）ポリリン酸エステル鎖

（vi）ポリチオエーテル鎖

（vii）ポリスルフィニル又はポリスルホニル鎖

（viii）アミノエーテル鎖

（ix）カルボニルアルキレン鎖又はカルボニルアルケニレン鎖

（x）カルボニルフェニレン鎖又はカルボニルアルキレンフェニレン鎖

又はそれらの組み合わせからなる、請求項２０及び２３～２５のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項27]　置換されていてもよい２価の炭化水素基が、

（i）置換または非置換のC_1－C_{12}炭化水素鎖

（ii）ポリエーテル鎖

（iii）ポリオール鎖

（iv）ポリアリール又はポリヘテロアリール鎖

（v）ポリリン酸エステル鎖

（vi）ポリチオエーテル鎖

（vii）ポリスルフィニル又はポリスルホニル鎖

（viii）アミノエーテル鎖

又はそれらの組み合わせからなる請求項２０及び２３～２５のいずれかに記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項28]　置換されていてもよい２価の炭化水素基が、

（i）置換または非置換のC_1－C_{12}炭化水素鎖

（ii）ポリエーテル鎖

（iii）ポリオール鎖

又はそれらの組み合わせからなる請求項２６又は２７に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項29] AA_1は、Phe又はベンゼン環の水素原子が１個のハロゲン原子で置換されているPheであり、

AA_2は、Val又はGlnであり、

AA_3は、Trpであり、

AA_4は、Arg又はGlnであり、

AA_5は、Ala又はアミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_6は、Glyであり、

AA_7は、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_8は、Argであり、

AA_9は、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_{10}は、Glyであり、

AA_{11}は、Val又はIleであり、

AA_{12}は、Leu、Gln、Arg又はベンゼン環の水素原子がグアニジノで置換されているPheであり、

AA_{13}は、Glyであり、

AA_{14}は、Asn、Tyr又はArgであり、

AA_{15}は、Trpであり、

AA_{16}は、アミノ基の水素原子がメチルで置換されているTyrであり、

AA_{17}は、Aspであり、

AA_{18}は、Glyであり、

AA_{19}は、Pro又はアミノ基の水素原子がメチルで置換されているGlyであり、

AA_{20}は、Cysであり、

$-C(O)CH_2S-$は、AA_1のN末端が、$-C(O)CH_2-$を介してAA_{20}の側鎖におけるスルファニル基に由来する硫黄原子と結合していることを表し、

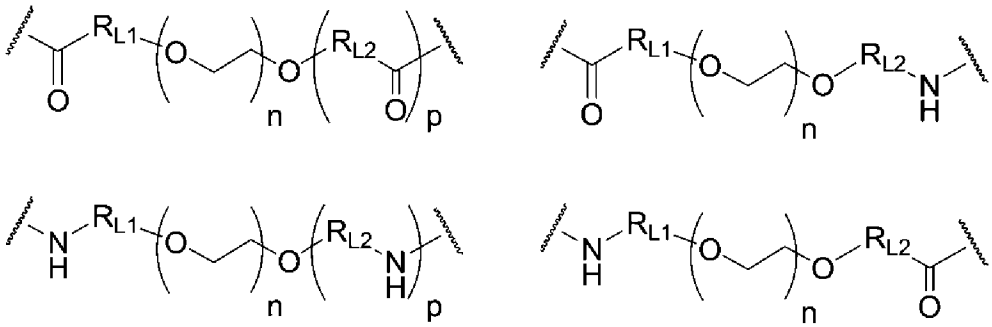
Zは単結合であるか、又は1～５個のアミノ酸からなるアミノ酸配列を示し、

AA’は、反応基を有していてもよいアミノ酸からカルボキシ基を除いたアミノ酸残基を示し、

RxとRyのいずれか一方がXと結合する結合子であり、結合子である場合、単結合を意味し、

Rxが結合子である場合には、Ryは、AA’で示されるアミノ酸残基における水素原子又はAA’で示されるアミノ酸残基の側鎖における保護基を示し、Xは、単結合であって、かつYはOH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表すか、

Ryが結合子である場合には、Rxは、OH、NH_2又はORaであり、ここでRaはカルボキシ基の保護基を表し、Xは、下記式で表される２価の炭化水素基



（各式中、R_{L1}及びR_{L2}は、それぞれ独立に、単結合であるか、又はアルキレン基中の$-CH_2-$が-O-、-NH-、エステル結合及び／又はアミド結合となるよう置換されていてもよいC_1－C_{11}アルキレン基であり、

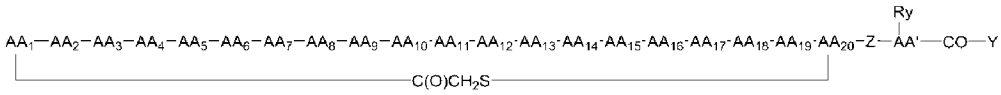
nは、1～2000の整数であり、

pは、0又は1である。）

から選択され、かつYは、水素原子、ヒドロキシ基、C_1－C_4アルキル基、C_1－C_4アルコキシ基又は式(II’)で表されるPeptide Bである（YがPeptide Bである場合、YとしてのPeptide Bは、式（IIa）中に存在するものと同一であっても異なっていてもよい。）、請求項２０～２８

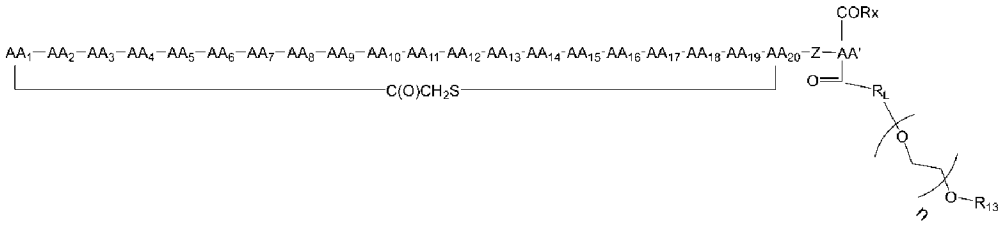
のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項30] 下記式で表される、請求項１７～２２及び２９のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。



（式中、AA_1～AA_{20}は、請求項１７に記載のとおりであり、Z、AA’、Ry及びYは、請求項２０に記載のとおりである。）

[請求項31] 下記式で表される、請求項１７～２０及び２３、２５～２９のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。



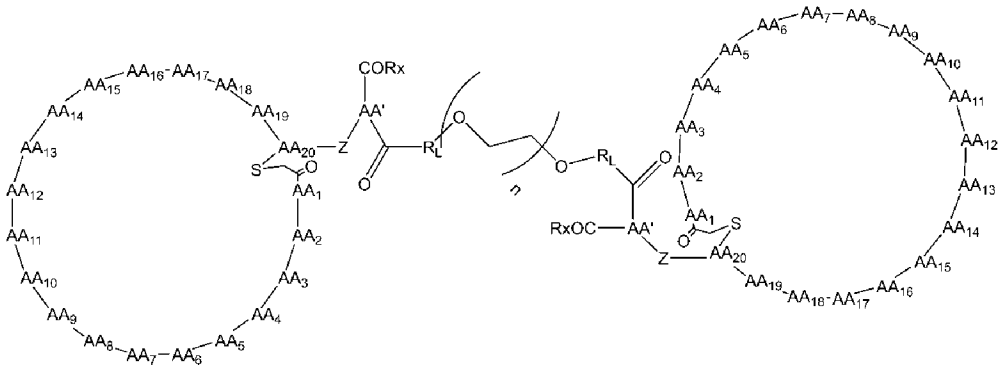
（式中、AA_1～AA_{20}は、請求項１７に記載のとおりであり、Z、AA’及びRxは、請求項２０に記載のとおりであり、

R_Lは、単結合であるか、又はアルキレン基中の$-CH_2-$が-O-、-NH-、エステル結合及び／又はアミド結合となるよう置換されていてもよいC_1－C_8アルキレン基であり、

R_{13}は、C_1－C_4アルキル基であり、

nは、1～2000の整数である。）

[請求項32] 下記記載の構造式で表される、請求項１７～２０及び２４～２９のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。



（式中、AA_1～AA_{20}は、請求項１７に記載のとおりであり、Z、AA’及びRxは、請求項２０に記載のとおりであり、AA_1～AA_{20}、Z、AA’及びRxは、それぞれ、同一又は相異なっていてもよく、

R_Lは、同一又は相異なっていてもよく、単結合であるか、又はアルキレン基中の$-CH_2-$が-O-、-NH-、エステル結合及び／又はアミド結合となるよう置換されていてもよいC_1－C_8アルキレン基であり、

nは、1～2000の整数である。）

[請求項33] 下記式

AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-AA_8-AA_9-AA_{10}-AA_{11}-AA_{12}-AA_{13}-AA_{14}-AA_{15}-AA_{16}-AA_{17}-AA_{18}-AA_{19}-AA_{20}-AA_z

（式中、AA_1～AA_{20}は、請求項１７に記載のとおりであり、ただし、AA_1のN末端はハロゲン化アセチル基で修飾されていてもよく、AAzは、1～10個のアミノ酸からなるアミノ酸配列であるか、又は存在せず、C末端のカルボキシル基は、アミド化されていてもよく又は保護基で保護されていてもよい。）

からなるアミノ酸配列を含むポリペプチド又はその医薬的に許容される塩。

[請求項34] ・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-グルタミニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-グルタミニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-グルタミニル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-4-グアニジノフェニルアラニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル

-L-グルタミニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-アルギニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-メチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプト

フィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-4-グアニジノフェニルアラニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-グルタミニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-アルギニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-チロシル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル

-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-2-(1H-4-イミダゾリル)エチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-3-フルオロフェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-2-(1H-4-イミダゾリル)エチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-3-クロロフェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-2-(1H-4-イミダゾリル)エチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-4-フルオロフェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-2-(1H-4-イミダゾリル)エチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-グルタミニル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-グルタミニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチ

ル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-グルタミニル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-アルギニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-グルタミニル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-グルタミニルグリシル-L-アルギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-2-(1H-4-イミダゾリル)エチルグリシル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-グルタミニル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-アルギニルグリシル-L-アルギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプト

フィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-L-リシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-L-リシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-メチル-ω-ヒドロキシ-N^6-エステル(n=400-550) N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-メチル-ω-ヒドロキシ-N^6-エステル(n=800-1100) N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-メチル-ω-ヒドロキシ-N^6-エ

ステル(n=400-550) N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド, サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-メチル-ω-ヒドロキシ-N^6-エステル(n=200-275) N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド, サイクリック(1→20)-(チオエーテル)

・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-ヒドロ-ω-ヒドロキシ-N^6,$N^{6'}$-ジエステル(n=800-1100) [N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド, サイクリック(1→20)-(チオエーテル)]$_2$

・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-ヒドロ-ω-ヒドロキシ-N^6,$N^{6'}$-ジエステル(n=400-550) [N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプト

フィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)$]_2$

・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-ヒドロ-ω-ヒドロキシ-N^6,$N^{6'}$-ジエステル(n=800-1100) [N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)$]_2$及び

・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-ヒドロ-ω-ヒドロキシ-N^6,$N^{6'}$-ジエステル(n=400-550) [N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック(1→20)-(チオエーテル)$]_2$

・N-メルカプトアセチル-4-ヨード-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-4-ヨード-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロ

シル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-ヒドロ-ω-ヒドロキシ-N^6,$N^{6'}$-ジエステル(n=800-1100) [N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-N-2-(1H-4-イミダゾリル)エチルグリシル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル)]$_2$

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-テトラデカノイル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプト

フィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-オクタノイル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-ブチリル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-ベンゾイル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-(5-フェニルペンタノイル)-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプト

フィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-((E)-9-オクタデセノイル)-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-オレオイル-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル）

・ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-ヒドロ-ω-ヒドロキシ-N^6,$N^{6'}$-ジエステル(n=400-550) [N-メルカプトアセチル-4-ヨード-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル)]$_2$

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-6-フルオロ-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-4-フルオロ-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-リシル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-リシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-リシル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-グルタミニル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-

ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-5-フルオロ-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-ホモアルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-(2-グアジニノエチル)グリシル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-ノルロイシル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

・N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-L-アラニルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-イソロイシル-L-ホモアルギニルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシンアミド，サイクリック（１→２０）－(チオエーテル)

からなる群から選ばれる化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項35] ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル),α-ヒドロ－ω－ヒドロキシ-N^6,N^6'-ジエステル(n=400-550) [N-メルカプトアセチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-トリプトフィル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-N-メチル-L-チロシル-L-アルギニル-N-メチル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシルグリシル-L-アスパラギニル-L-トリプトフィル-N-メチル-L-チロシル-L-α-アスパルチルグリシル-D-プロリル-L-システイニルグリシル-N^6-カルボキシ-L-リシンアミド，サイクリック（１→２０）－（チオエーテル)]$_2$又はその医薬的に許容される塩。

[請求項36] 請求項１～３５のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物。

[請求項37] 請求項１～３５のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩を有効成分として含む、VEGFとVEGF受容体の結合阻害剤。

[請求項38] 請求項１～３５のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩を有効成分として含む、滲出型加齢黄斑変性（ポリープ状

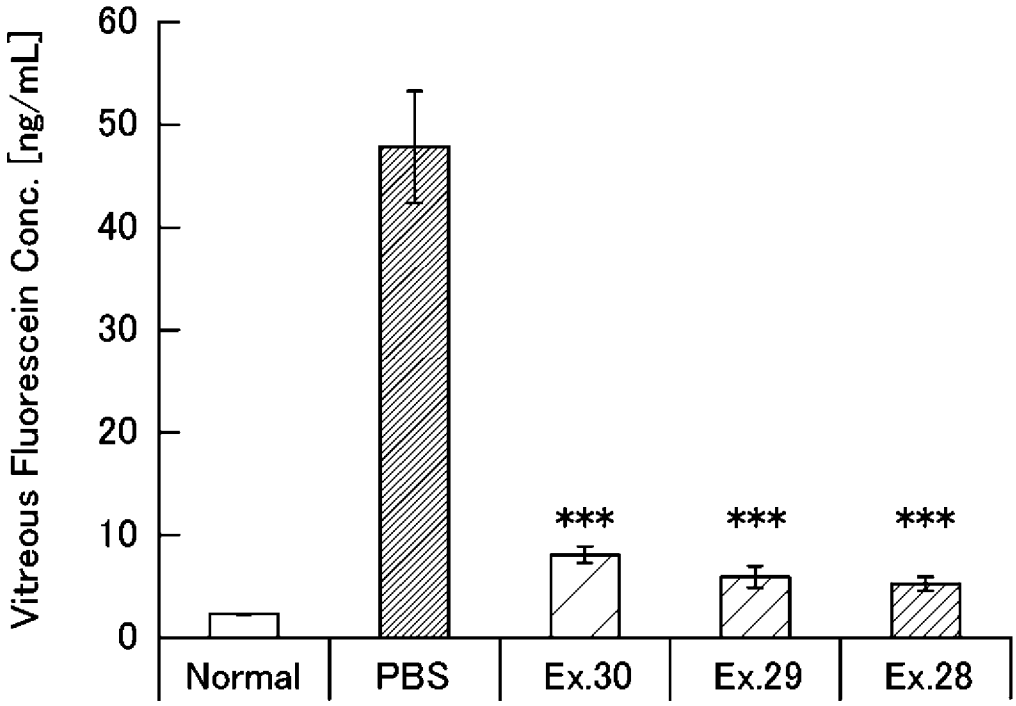
脈絡膜血管症と網膜血管腫状増殖を含む）、網膜静脈閉塞症、糖尿病黄斑浮腫、糖尿病網膜症、病的近視における脈絡膜新生血管、未熟児網膜症、血管新生緑内障、ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫、網膜色素線条における脈絡膜新生血管、特発性脈絡膜新生血管、眼腫瘍、眼腫瘍の放射線治療に伴う黄斑浮腫、甲状腺眼症、若しくは角膜血管新生の治療用又は予防用医薬組成物。

[請求項39] 請求項１～３５のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩を有効成分として含む、がん、リウマチ様関節炎、感染症、動脈硬化症、血管腫、変形性関節症、乾癬、AIDS、クロウ・深瀬（Crow－Fukase）症候群、若しくは貧血の治療用又は予防用医薬組成物。

[請求項40] 前記がんが、結腸癌、直腸癌、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌、乳癌、悪性神経膠腫、肝細胞癌、肉腫（例えば、カポジ肉腫等の血管肉腫）、骨腫瘍、ウィルムス腫瘍、黒色腫、膠芽腫、腎細胞癌、前立腺癌、胃癌、膵癌、神経芽腫、及びリンパ腫からなる群から選ばれる、請求項３９に記載の医薬組成物。

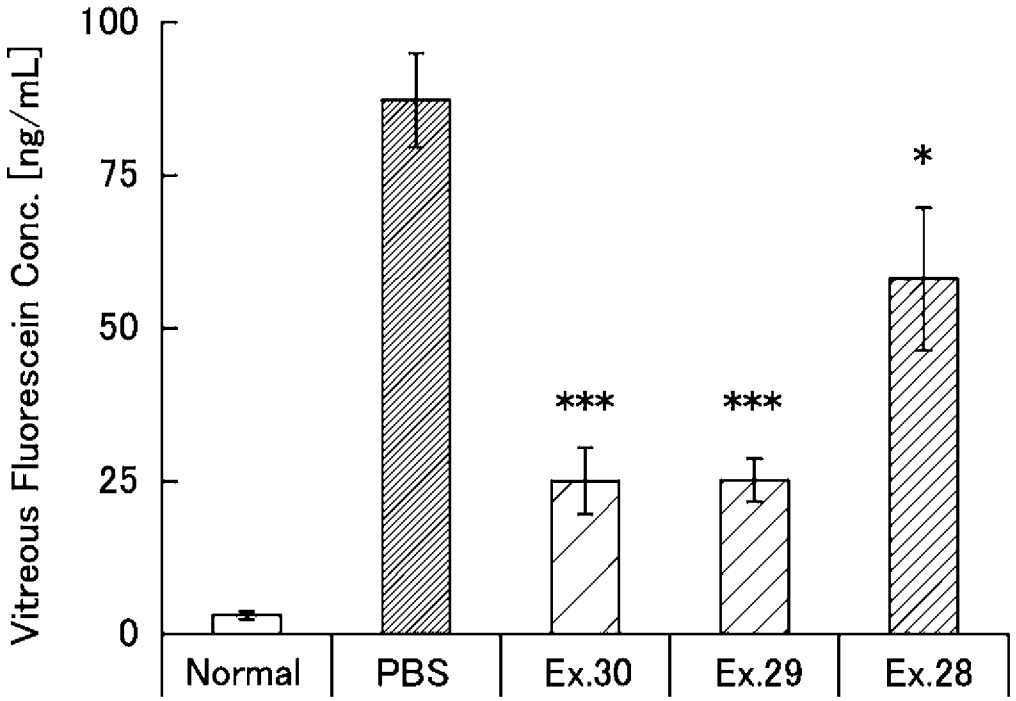
[図1]

FIG.1



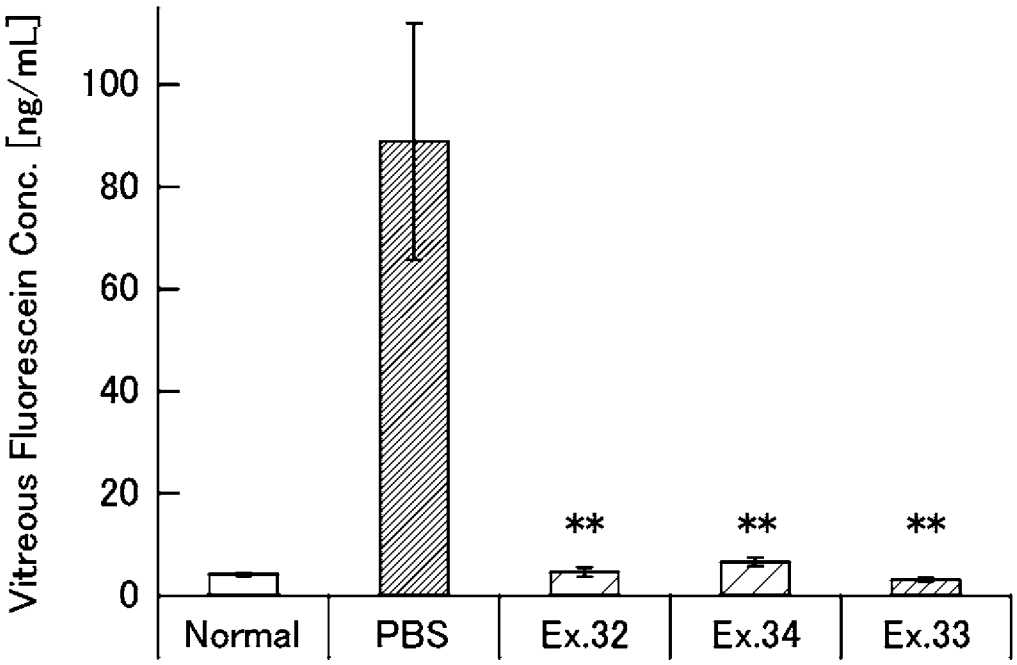
[図2]

FIG.2



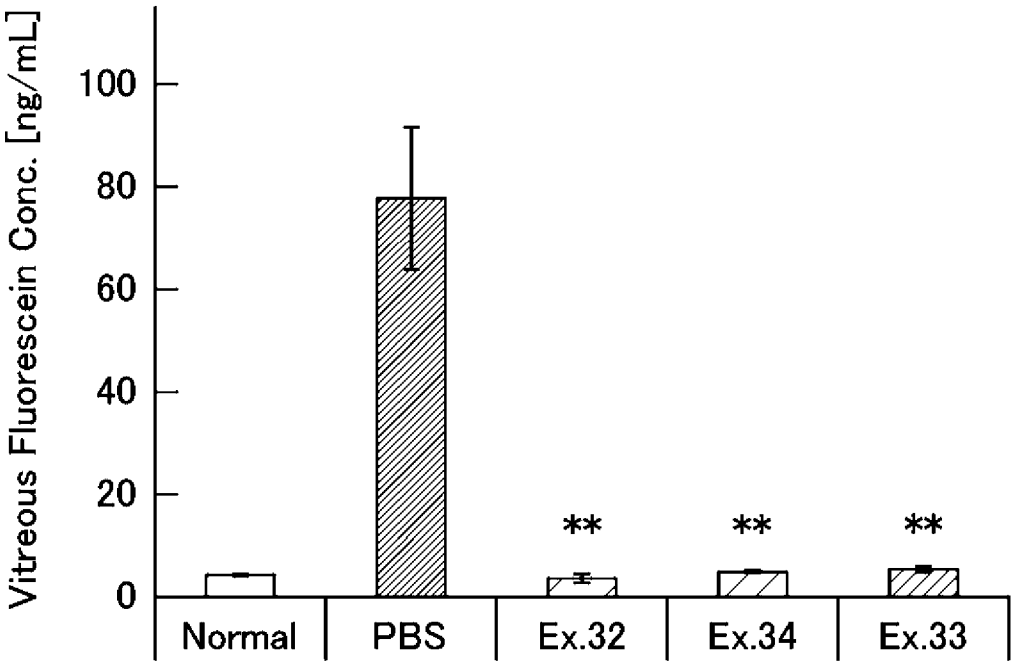
[図3]

FIG.3



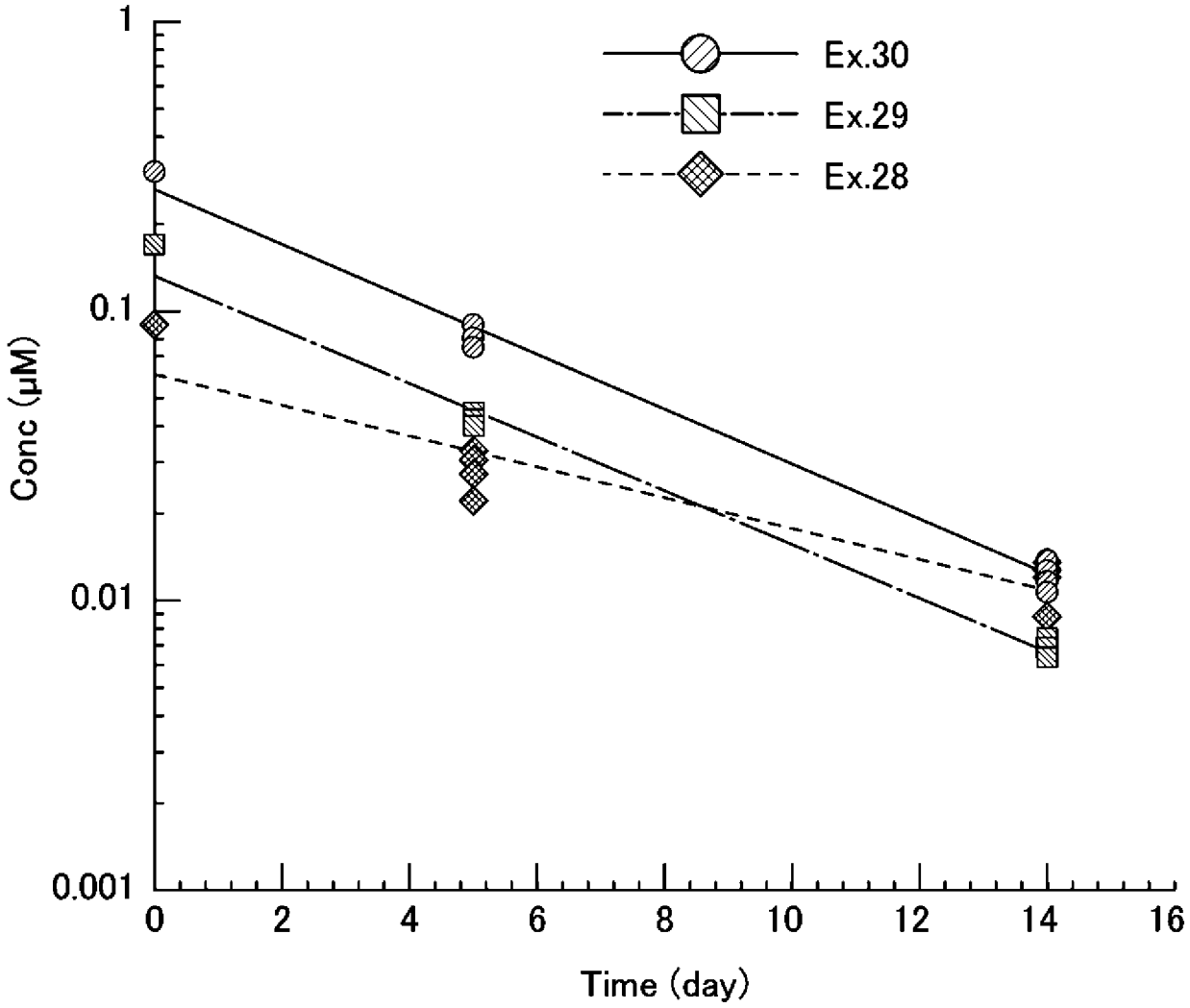
[図4]

FIG.4



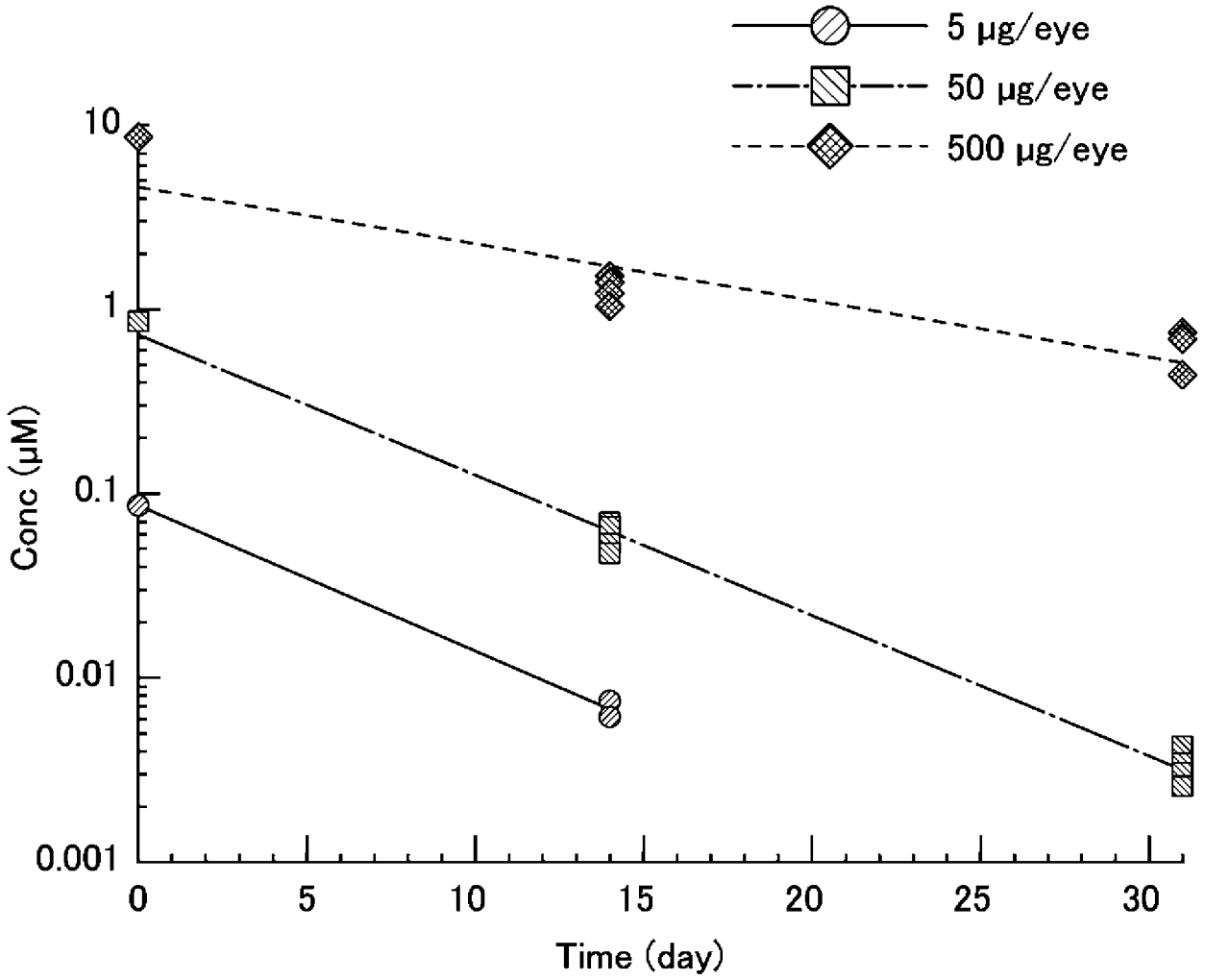
[図5]

FIG.5



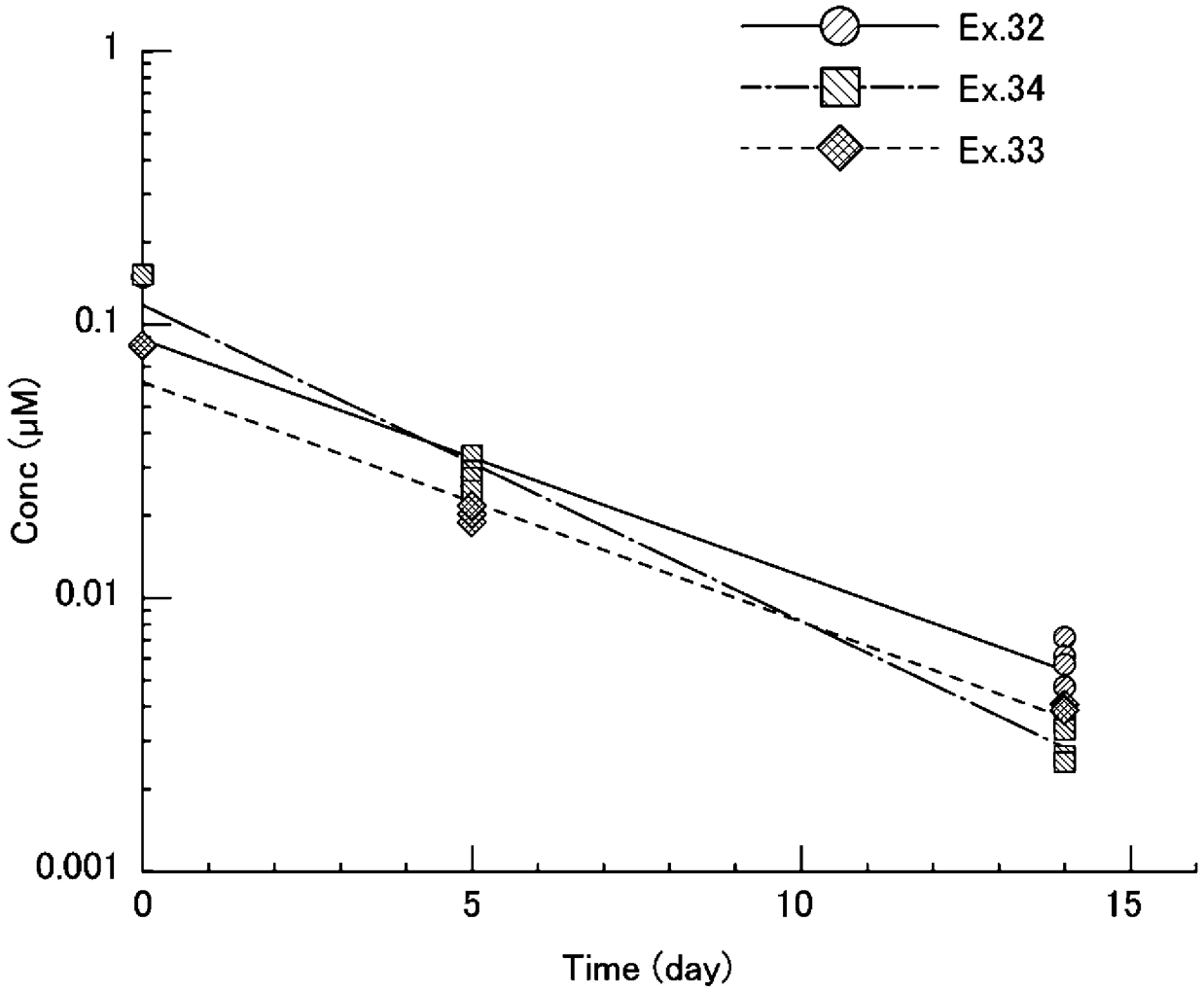
[図6]

FIG.6


5 μg/eye
50 μg/eye
500 μg/eye
10
1
0.1
0.01
0.001
Conc (μM)
0
5
10
15
20
25
30
Time (day)

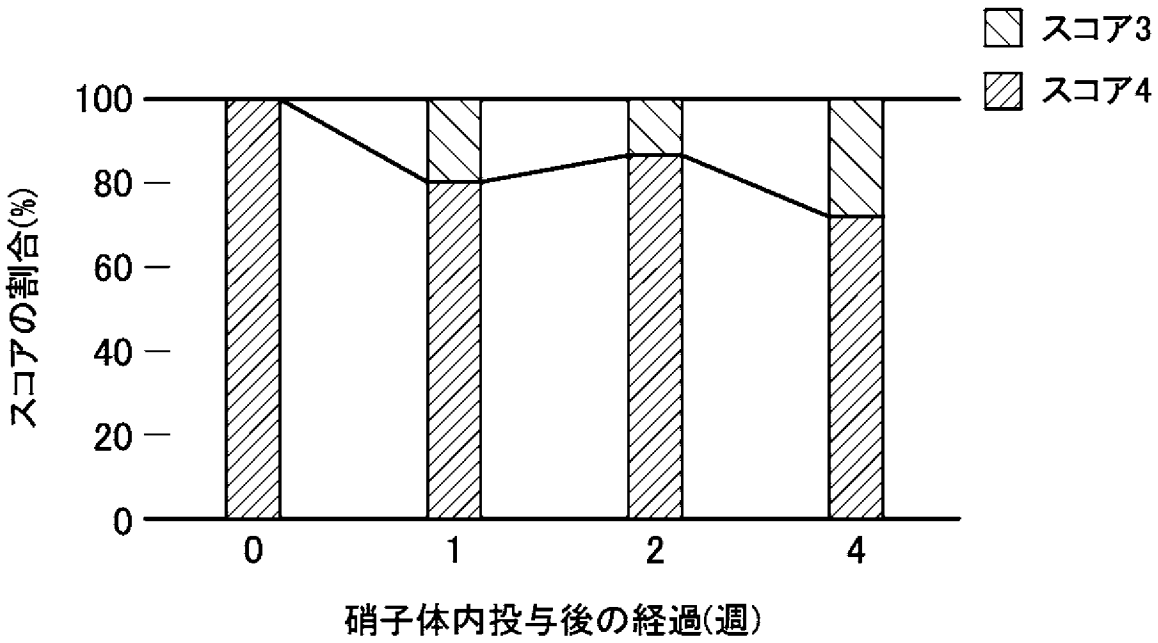
[図7]

FIG.7



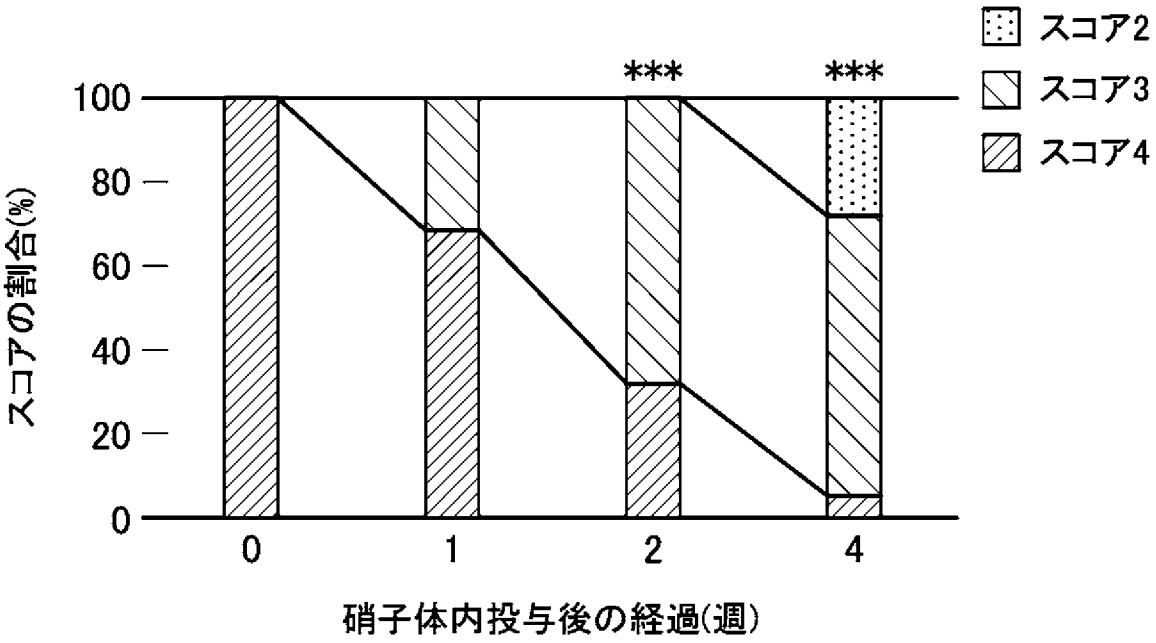
[図8]

FIG.8



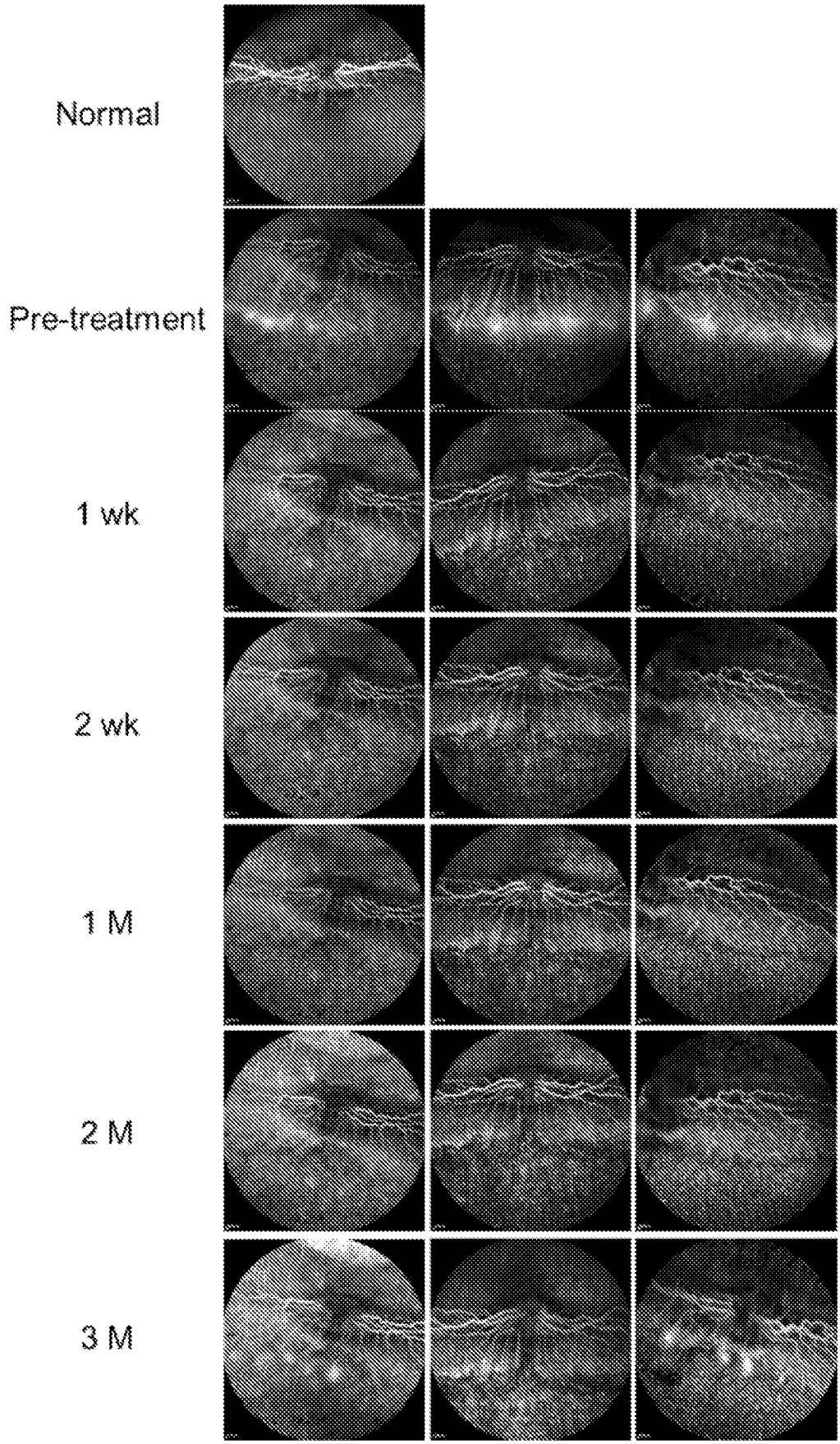
[図9]

FIG.9



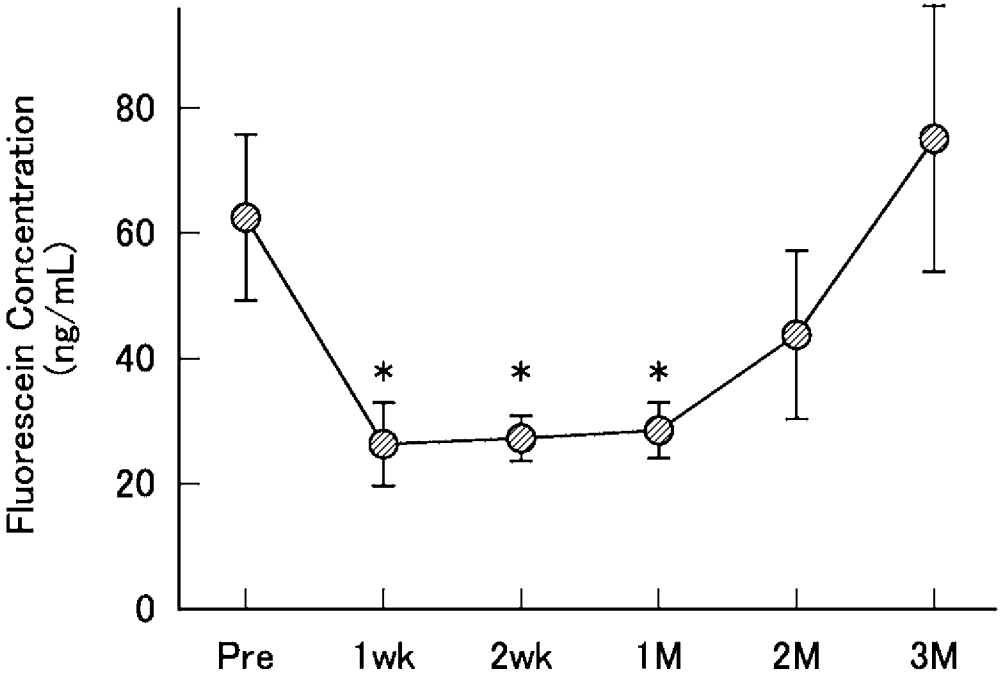
[図10]

FIG.10



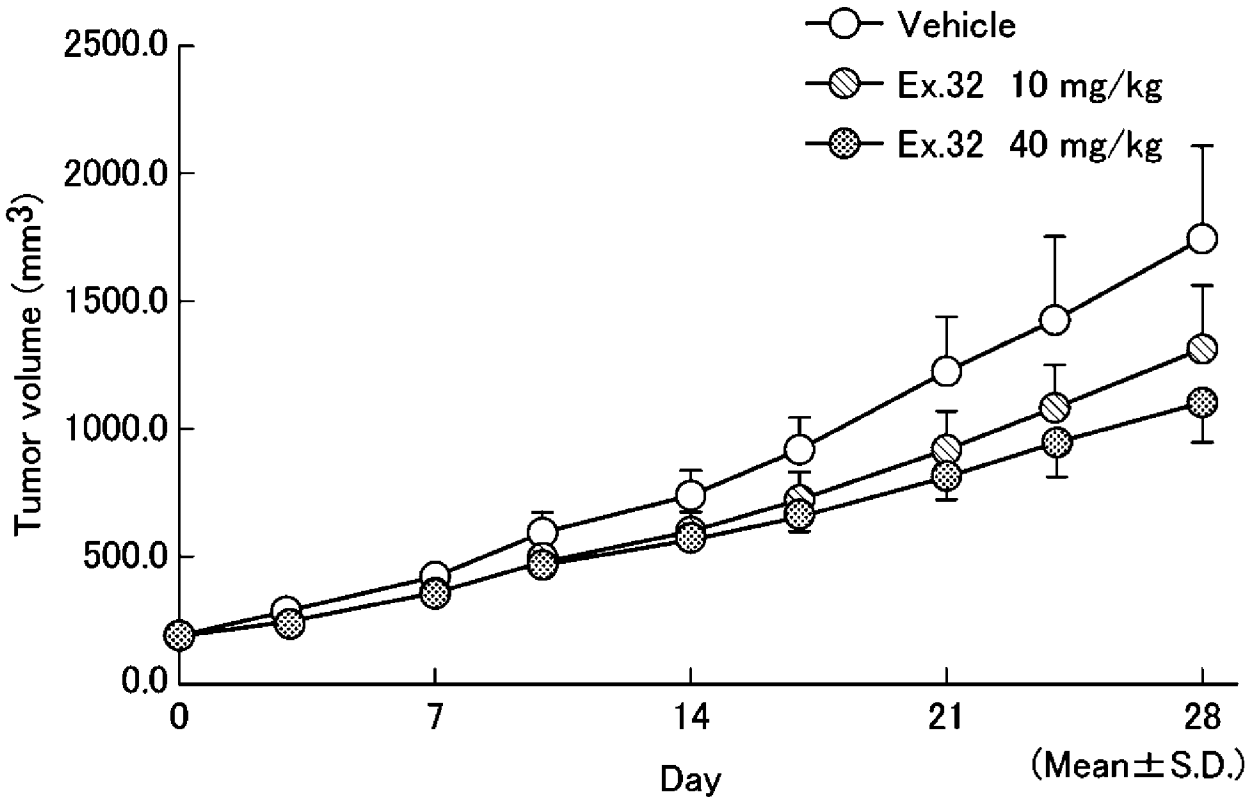
[図11]

FIG.11



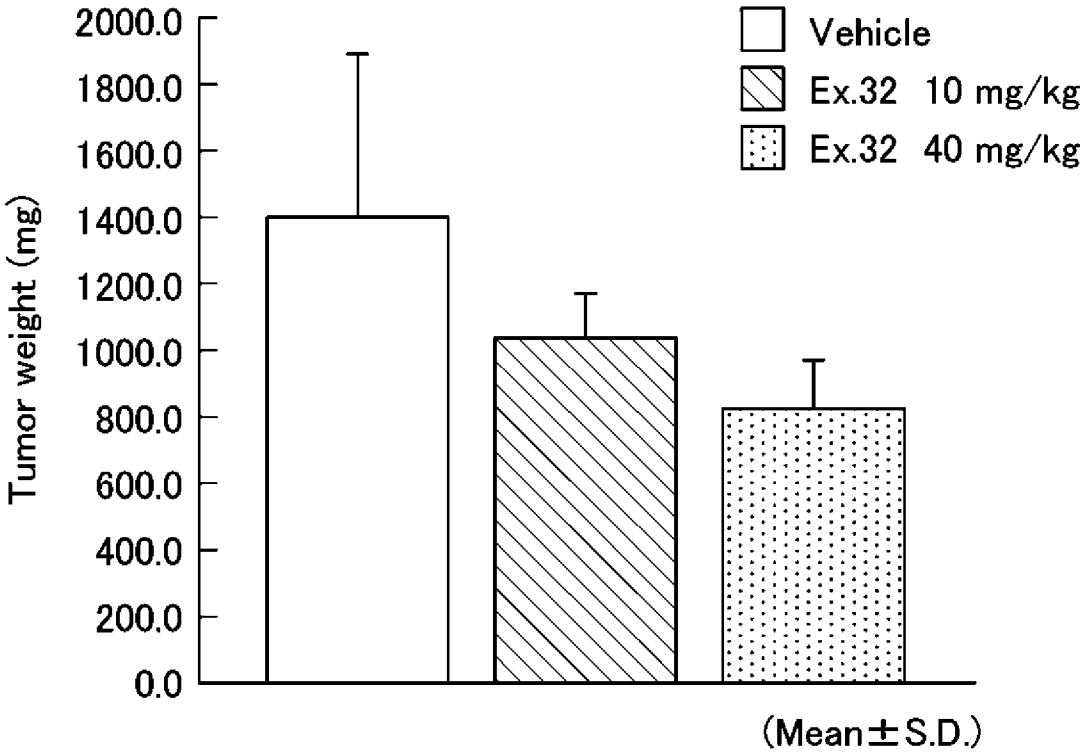
[図12]

FIG.12



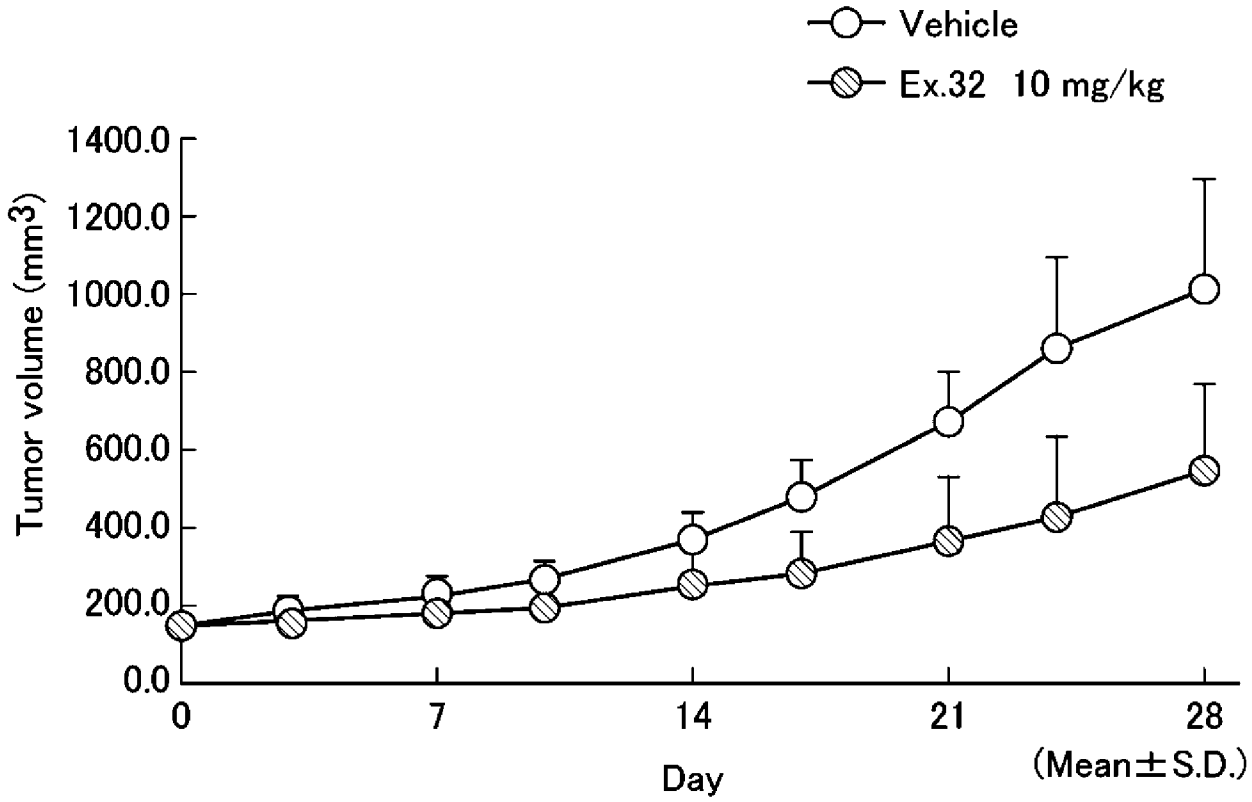
[図13]

FIG.13



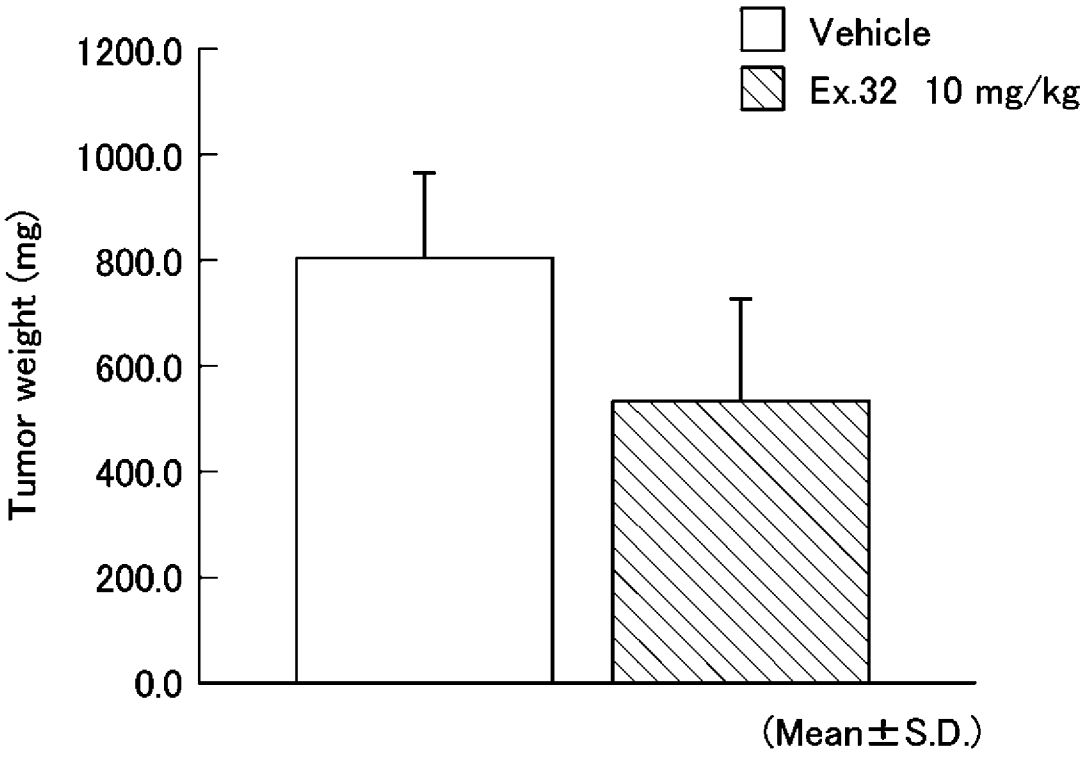
[図14]

FIG.14



[図15]

FIG.15


Vehicle
Ex.32 10 mg/kg
1200.0
1000.0
800.0
600.0
400.0
200.0
0.0
Tumor weight (mg)
(Mean±S.D.)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2021/026801

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 7/50(2006.01)i; ***A61K 38/12***(2006.01)i; ***A61K 47/60***(2017.01)i; ***A61K 47/64***(2017.01)i; ***A61P 7/10***(2006.01)i; ***A61P 9/00***(2006.01)i; ***A61P 27/02***(2006.01)i; ***A61P 27/06***(2006.01)i; ***A61P 27/10***(2006.01)i; ***A61P 35/00***(2006.01)i; ***A61P 43/00***(2006.01)i

FI: C07K7/50 ZNA; A61P43/00 111; A61P27/02; A61P27/10; A61P27/06; A61P9/00; A61P7/10; A61P35/00; A61K38/12; A61K47/60; A61K47/64

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K1/00-19/00; A61K38/12; A61K47/64

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2021
Registered utility model specifications of Japan 1996-2021
Published registered utility model applications of Japan 1994-2021

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN); PubMed

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/034922 A1 (THE UNIVERSITY OF TOKYO, PEPTIDREAM INCORPORATED) 06 March 2014 (2014-03-06) abstract, claims, fig. 1A, etc.	1-40
A	JP 2019-172647 A (UNIVERSITY OSAKA PREFECTURE) 10 October 2019 (2019-10-10) abstract, claims, etc.	1-40
A	US 2018/0327455 A1 (UNIWERSYTET WARSZAWSKI) 15 November 2018 (2018-11-15) abstract, claims, etc.	1-40
A	WANG, L. et al., Structural studies of the binding of an antagonistic cyclic peptide to the VEGFR1 domain 2. EUROPEAN JOURNAL OF MEDICAL CHEMISTRY. 01 March 2019, vol. 169, pp. 65-75 abstract, table 1, etc.	1-40

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 September 2021	**28 September 2021**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GRABOWSKA, K. et al., Structure-activity relationship study of a small cyclic peptide H-c[Lys-Pro-Glu]-Arg-OH: a potent inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor interaction with Neuropilin-1. BIOORGANIC & MEDICAL CHEMISTRY. 14 November 2016, vol. 25, pp. 597-602 abstract, scheme 1, table 2, etc.	1-40
A	WANG, L. et al., Design and Synthesis of C-Terminal Modified Cyclic Peptides as VEGFR1 Antagonists. MOLECULES. 2014, vol. 19, pp. 15391-15407 abstract, table 1, etc.	1-40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2021/026801

Box No. I **Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☑ forming part of the international application as filed:
      ☑ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
      ☐ on paper or in the form of an image file.
   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2021/026801

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2014/034922 A1	06 March 2014	US 2015/0299258 A1 abstract, claims, fig. 1A, etc. EP 2894161 A1	
JP 2019-172647 A	10 October 2019	(Family: none)	
US 2018/0327455 A1	15 November 2018	WO 2017/033055 A1 EP 3341388 A1 PL 413705 A	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2021/026801

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07K 7/50(2006.01)i; A61K 38/12(2006.01)i; A61K 47/60(2017.01)i; A61K 47/64(2017.01)i; A61P 7/10(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i; A61P 27/06(2006.01)i; A61P 27/10(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i
FI: C07K7/50 ZNA; A61P43/00 111; A61P27/02; A61P27/10; A61P27/06; A61P9/00; A61P7/10; A61P35/00; A61K38/12; A61K47/60; A61K47/64

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07K1/00-19/00; A61K38/12; A61K47/64

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２１年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２１年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２１年

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN); PubMed

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	WO 2014/034922 A1 (国立大学法人東京大学, ペプチドリーム株式会社) 06.03.2014 (2014-03-06) 要約, 特許請求の範囲及び図１Ａ等	1-40
A	JP 2019-172647 A (公立大学法人大阪府立大学) 10.10.2019 (2019-10-10) 要約及び特許請求の範囲等	1-40
A	US 2018/0327455 A1 (UNIWERSYTET WARSZAWSKI) 15.11.2018 (2018-11-15) Abstract及びClaims等	1-40
A	WANG L., et al., Structural studies of the binding of an antagonistic cyclic peptide to the VEGFR1 domain 2, EUROPEAN JOURNAL OF MEDICAL CHEMISTRY, 2019.03.01, Vol. 169, pp. 65-75 Abstract及びTable 1等	1-40

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
"A" 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
"E" 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
"L" 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
"P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

"T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
"X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
"Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
"&" 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
16.09.2021	28.09.2021

名称及びあて先

日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）

鈴木　崇之 4B 4152

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	GRABOWSKA K., et al., Structure-activity relationship study of a small cyclic peptide H-c[Lys-Pro-Glu]-Arg-OH: a potent inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor interaction with Neuropilin-1, BIOORGANIC & MEDICAL CHEMISTRY, 2016.11.14, Vol. 25, pp. 597-602 Abstract, Scheme 1及びTable 2等	1-40
A	WANG L., et al., Design and Synthesis of C-Terminal Modified Cyclic Peptides as VEGFR1 Antagonists, MOLECULES, 2014, Vol. 19, pp. 15391-15407 Abstract及びTable 1等	1-40

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2021/026801

第Ｉ欄　　ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第１ページの１．ｃの続き）

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下の配列表に基づき国際調査を行った。

a. ☑ 出願時における国際出願の一部を構成する配列表
☑ 附属書C/ST.25テキストファイル形式
☐ 紙形式又はイメージファイル形式

b. ☐ 国際出願とともに、ＰＣＴ規則13の3.1(a)に基づき国際調査のためにのみ提出された、附属書C/ST.25テキストファイル形式の配列表

c. ☐ 国際出願日後に、国際調査のためにのみ提出された配列表
☐ 附属書C/ST.25テキストファイル形式(ＰＣＴ規則13の3.1(a))
☐ 紙形式又はイメージファイル形式（ＰＣＴ規則13の3.1(b)及びＰＣＴ実施細則第713号）

2. ☐ さらに、複数の版の配列表又は配列表の写しが提出され、変更後の配列表又は追加の写しに記載された情報が、出願時における配列表と同一である旨、又は出願時における国際出願の開示の範囲を超えない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見:

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2021/026801

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2014/034922 A1	06.03.2014	US 2015/0299258 A1 Abstract, Claims, Fig. 1A 等 EP 2894161 A1	
JP 2019-172647 A	10.10.2019	（ファミリーなし）	
US 2018/0327455 A1	15.11.2018	WO 2017/033055 A1 EP 3341388 A1 PL 413705 A	