



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

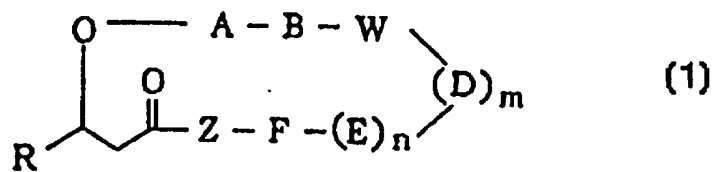
<p>(51) 国際特許分類6 C07K 7/06, A61K 38/08</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/49724</p> <p>(43) 国際公開日 1997年12月31日(31.12.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/02194</p> <p>(22) 国際出願日 1997年6月25日(25.06.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/164317 1996年6月25日(25.06.96) JP 特願平8/271321 1996年9月24日(24.09.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日清製粉株式会社 (NISSHIN FLOUR MILLING CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋小網町19番12号 Tokyo, (JP)</p>	<p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 谷内 誠(YANAI, Makoto)[JP/JP] 鈴木雅士(SUZUKI, Masashi)[JP/JP] 押田紀男(OSHIDA, Norio)[JP/JP] 川村恒二(KAWAMURA, Koji)[JP/JP] 平本 茂(HIRAMOTO, Shigeru)[JP/JP] 保田織恵(YASUDA, Orie)[JP/JP] 木下宣祐(KINOSHITA, Nobuhiro)[JP/JP] 真貝明子(SHINGAI, Akiko)[JP/JP] 金井雅子(KANAI, Masako)[JP/JP] 〒356 埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5丁目3番1号 日清製粉株式会社 創薬研究所内 Saitama, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 高木千嘉, 外(TAKAGI, Chiyoshi et al.) 〒102 東京都千代田区麹町一丁目10番地 麹町広洋ビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CA, JP, KR, US, 欧州特許 (CH, DE, FR, GB, IT, NL).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title: CYCLIC DEPSIPEPTIDES AND DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称 環状デプシペプチドおよびこれを有効成分とする医薬

(57) Abstract

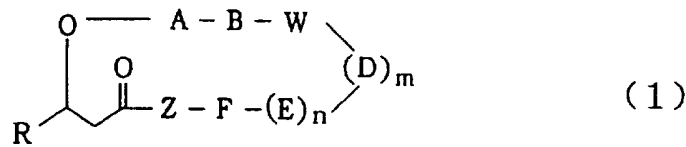
Cyclic depsipeptides represented by general formula (1) or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein R represents linear or branched C<sub>5-20</sub> alkyl or linear or branched C<sub>5-15</sub> alkoxyethyl; A, B, D, E and F independently represent each alanine, valine, leucine, isoleucine, phenylalanine, etc.; W and Z independently represent each aspartic acid, asparagine, glutamic acid or glutamine; and m and n independently represent each 0 or 1.



These compounds are produced by the conventional methods for synthesizing peptides. They are useful as apolipoprotein E production promoters, remedies for nerve injury, remedies for dementia, apolipoprotein B production inhibitors, apolipoprotein A1 production promoters and remedies for hyperlipemia.

(57) 要約

一般式 (1)



(式中、Rは炭素数5～20の直鎖状または有枝鎖状のアルキル基または炭素数5～15の直鎖状または有枝鎖状のアルコキシメチル基を示し、A、B、D、EおよびFはそれぞれ独立してアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシンまたはフェニルアラニンなどを示し、WおよびZはそれぞれ独立してアスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸またはグルタミンを示し、mおよびnはそれぞれ独立して0または1を示す)で示される環状デブシペプチドまたはその薬理的に許容される塩。本化合物はペプチド合成の常法により製造される。本化合物はアポリipoprotein E産生促進薬、神経損傷治療薬、痴呆症治療薬、アポリipoprotein B産生抑制薬、アポリipoprotein A1産生促進薬および高脂血症治療薬として有用である。

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FJ	フィナンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・エルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャード
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TG	トゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴス ラヴィア共和国	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ			TM	トルクメニスタン
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MX	メキシコ	US	米国
CG	コンゴ	IT	イタリア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	JP	日本	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国			ZW	ジンバブエ
CU	キューバ	KR	大韓民国	PL	ポーランド		
CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	LC	セントルシア	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	RU	ロシア連邦		
EE	エストニア	LK	スリランカ	SD	スーダン		
				SE	スウェーデン		

## 明 細 書

## 環状デブシペプチドおよびこれを有効成分とする医薬

## 技術分野

本発明は、環状デブシペプチドおよびこれを有効成分とする医薬に関する。本発明の環状デブシペプチドは、アポリポプロテインEの産生促進作用、アポリポプロテインBの産生抑制作用およびアポリポプロテインA1の産生促進作用を有する。アポリポプロテインEは神経損傷の修復作用を有するので、アポリポプロテインEの産生促進作用を有する本発明の環状デブシペプチドは、神経損傷治療薬、特に痴呆症治療薬として有用である。また、アポリポプロテインBは悪玉コレステロールとして知られる低密度リポタンパク質コレステロール(LDLコレステロール)の主要アポリポタンパク質であり、アポリポプロテインA1は善玉コレステロールとして知られる高密度リポタンパク質コレステロール(HDLコレステロール)の主要アポリポタンパク質であるので、アポリポプロテインBの産生を抑制し、アポリポプロテインA1の産生を促進する作用を有する本発明の環状デブシペプチドは、高脂血症の治療薬として有用である。

## 背景技術

老人性痴呆症の治療薬として、脳循環代謝改善薬が主として使用されているが、これらの薬物は、老人性痴呆症の原因と考えられている中枢神経系の崩壊には何ら改善作用を示さない。その結果痴呆の中核的症状というべき記憶障害や計算能力障害に対しても何ら改善作用を示さない。そこで新しいタイプの老人性痴呆症の治療薬として、神経系の修復、成長を促進し、中枢神経の崩壊を抑制する薬物が求められている。

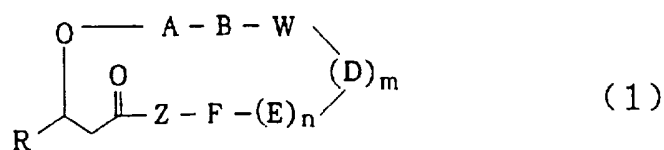
他方、アポリポプロテインEは、損傷し回復しつつある神経系部位で高レベルで発現することが報告されており(例えば、M. J. Ignalius et al., Pro. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 83 : 1125(1986)参照)、神経系の

修復に重要な役割を担うであろうことが示唆されている。

本発明者らはアポリポプロテインEの産生を促進し、神経損傷の回復作用を有する薬物を提供すべく鋭意研究の結果、ある種の環状デプシペプチドがこれらの作用を有することを知り、本発明を完成するに至った。

#### 発明の開示

本発明は一般式(1)



(式中、Rは炭素数5～20の直鎖状または有枝鎖状のアルキル基または炭素数5～15の直鎖状または有枝鎖状のアルコキシメチル基を、A、B、D、EおよびFはそれぞれ独立して、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、リシン、ヒドロキシリシン、アルギニン、システイン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、ヒスチジン、プロリン、4-ヒドロキシプロリン、ピペリジン-4-カルボン酸、ホモプロリン、オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、ノルバリン、ノルロイシン、 $\alpha$ -t-ブチルグリシン、シクロヘキシルグリシン、アゼチジン-2-カルボン酸、3-(3-ピリジル)アラニン、(3-N-メチル)ピペリジルアラニン、3-(2-ナフチル)アラニン、 $\beta$ -シクロヘキシルアラニン、 $\beta$ -t-ブチルアラニン、9-アントラセニルアラニン、 $\alpha$ -メチルアラニン、および2-アミノブタン酸から選ばれるアミノ酸残基またはこれらアミノ酸残基のN-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル体を、WおよびZはそれぞれ独立して、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸およびグルタミンから選ばれるアミノ酸残基を、mおよびnはそれぞれ独立して0または1を示す。上記アミノ酸残基における遊離のアミノ基、カルボキシル基もしくは $\omega$ -カル

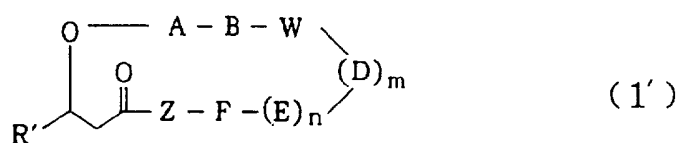
バミド基はそれらの保護基としてペプチド化学で通常用いられる保護基でそれぞれ保護されていてもよく、そして上記A、B、D、E、F、WおよびZにおけるアミノ酸残基がリシン、ヒドロキシリシン、グルタミン酸またはアスパラギン酸である場合は隣接するアミノ酸とペプチド結合するアミノ基もしくはカルボキシル基は $\alpha$ -位でも $\omega$ -位でもよい)で示される環状デプシペプチドまたはその薬理的に許容される塩を有効成分とするアポリポプロテインEの産生促進薬に関する。

本発明はまた、前記一般式(1)で示される環状デプシペプチドまたはその薬理的に許容される塩を投与することからなるアポリポプロテインEの産生促進方法に関する。

さらに本発明は、前記一般式(1)で示される環状デプシペプチドまたはその薬理的に許容される塩を有効成分とする神経損傷治療薬および痴呆症治療薬に関する。

本発明はまた、前記一般式(1)で示される環状デプシペプチドまたはその薬理的に許容される塩を投与することからなる神経損傷治療方法および痴呆症治療方法に関する。

さらに本発明は、一般式(1')



〔式中、A、B、D、E、F、W、Z、mおよびnは前述したものと同一であり、R'は前記Rと同一の意味を有するが、但し、mおよびnが1であり、Aがイソロイシン、Bがロイシン、Wがアスパラギン酸、Dがバリン、Eがロイシン、Fがロイシン、Zがグルタミン酸またはグルタミンであり、R'が式 $R_1-(CH_2)_p-$ (式中 $R_1$ はメチル、イソプロピル、sec-ブチルまたはイソブチルを示し、pは5~15の整数を示す)を有する基

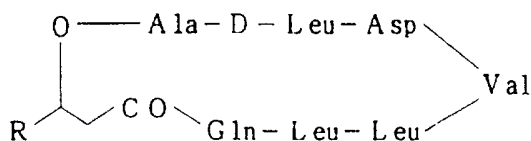
である場合を除く]で示される環状デブシペプチドまたはその薬理的に許容される塩、並びにこれらを有効成分とするアポリポプロテインB産生抑制薬、アポリポプロテインA1産生促進薬および高脂血症治療薬に関する。

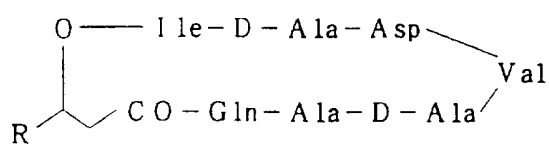
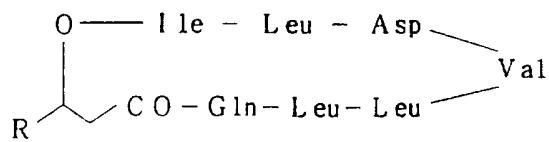
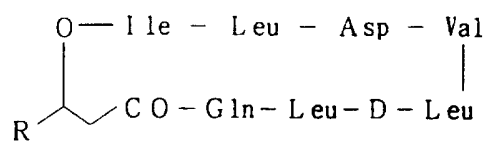
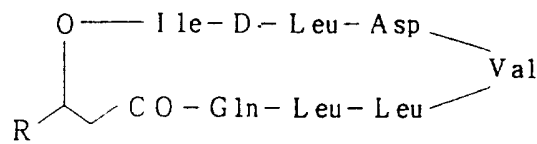
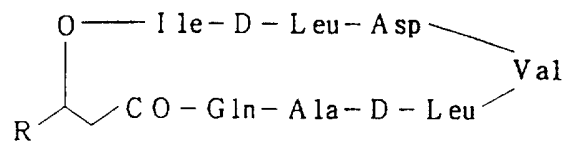
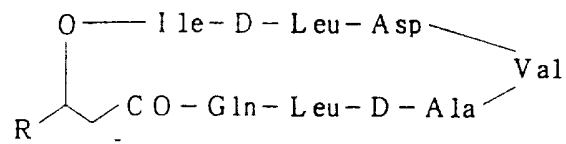
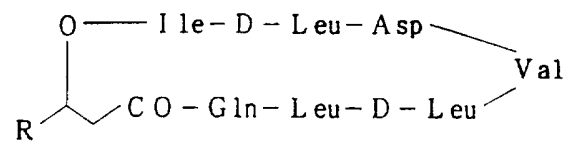
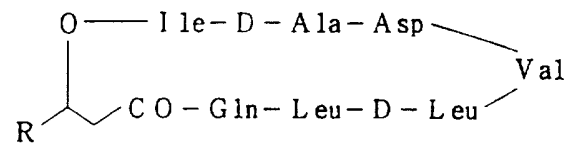
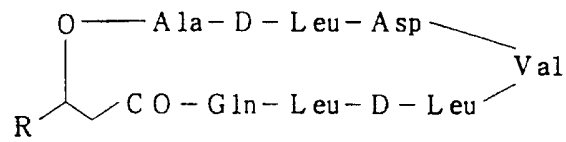
本発明はまた、前記一般式(1)で示される環状デブシペプチドまたはその薬理的に許容される塩を投与することからなるアポリポプロテインB産生抑制方法、アポリポプロテインA1産生促進方法および高脂血症治療方法に関する。

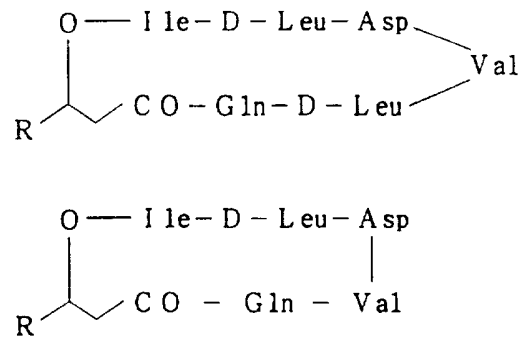
上記した本発明の式(1)を有する環状デブシペプチドを構成する上記アミノ酸はL-体またはD-体のいずれであってもよい。

上記一般式(1)において、好ましくは、AはIleまたはAla、BはLeu、Ala、t-BuAla、ValまたはPhe、DはValまたはAla、EはLeu、Ala、t-BuAla、ValまたはPhe、FはLeu、Ala、t-BuAla、ValまたはPhe、WはAspまたはGluそしてZはGlnまたはAsnであり、mおよびnは1であり、そしてRは炭素数6~12の直鎖状のアルキル若しくはアルコキシメチル基である。A、D、F、WおよびZのアミノ酸はL-体が好ましく、BおよびEのアミノ酸はD-体であるのが好ましい。特に、AはIleまたはAla、BはD-Leu、D-Ala、D-t-BuAla、D-ValまたはD-Phe、DはValまたはAla、EはD-Leu、D-Ala、D-t-BuAla、D-ValまたはD-Phe、FはLeu、Ala、t-BuAla、ValまたはPhe、WはAspまたはGluそしてZはGlnまたはAsnが好ましい。

前記式(1)の化合物の好ましい例として下記の一般式で示される環状デブシペプチドまたはその薬理的に許容される塩があげられる。







上記式中、Rは前述したものと同一の意味を有する。

また本発明の前記一般式(1)または(1')で示される環状デプシペプチドの好ましい例として、Rが炭素数6～12の直鎖状のアルキル若しくはアルコキシメチル基であり、mおよびnは0または1でありそして

A=Ile、B=Leu、W=Asp、D=Ala、E=Leu、F=Leu、Z=Gln  
の化合物：

A=Ile、B=Ala、W=Asp、D=Val、E=Leu、F=Leu、Z=Gln  
の化合物：

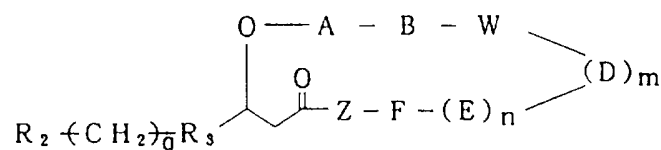
A=Ala、B=Leu、W=Asp、D=Val、E=Leu、F=Leu、Z=Gln  
の化合物：

A=Ile、B=Leu、W=Asp、D=Val、E=Ala、F=Leu、Z=Gln  
の化合物：

A=Ile、B=Leu、W=Asp、D=Val、E=Leu、F=Ala、Z=Gln  
の化合物：

などが挙げられる。

上記一般式(1)または(1')を有する化合物で特に好適な化合物を下に表で示す。



上記式において、R<sub>2</sub>はメチルまたはイソプロピル基を示し、R<sub>3</sub>は直接



結合または基-OCH<sub>2</sub>-を示し、qは2～10の整数を示す。

<u>A</u>	<u>B</u>	<u>W</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>Z</u>	<u>m</u>	<u>n</u>
Ile	D-Phe	Glu	Val	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Val	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Val	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Val	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Val	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Val	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Val	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Val	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Val	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Val	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Val	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Val	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Val	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Val	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Val	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Val	D-Phe	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Ala	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Ala	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Ala	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Ala	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Ala	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Ala	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Ala	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Ala	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Ala	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Ala	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Ala	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Ala	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Ala	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Ala	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Ala	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Glu	Ala	D-Phe	Ala	Gln	1	1

<u>A</u>	<u>B</u>	<u>W</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>Z</u>	<u>m</u>	<u>n</u>
Ile	D-Ala	Asp	Val	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Val	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Val	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Val	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Val	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Val	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Val	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Val	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Val	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Val	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Val	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Val	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Val	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Val	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Val	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Val	D-Phe	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Ala	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Ala	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Ala	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Ala	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Ala	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Ala	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Ala	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Ala	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Ala	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Ala	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Ala	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Ala	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Ala	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Ala	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Ala	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Asp	Ala	D-Phe	Ala	Gln	1	1

<u>A</u>	<u>B</u>	<u>W</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>Z</u>	<u>m</u>	<u>n</u>
Ile	D-Ala	Glu	Val	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Val	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Val	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Val	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Val	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Val	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Val	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Val	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Val	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Val	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Val	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Val	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Val	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Val	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Val	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Val	D-Phe	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Ala	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Ala	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Ala	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Ala	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Ala	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Ala	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Ala	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Ala	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Ala	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Ala	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Ala	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Ala	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Ala	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Ala	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Ala	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Ala	Glu	Ala	D-Phe	Ala	Gln	1	1

<u>A</u>	<u>B</u>	<u>W</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>Z</u>	<u>m</u>	<u>n</u>
Ile	D-Val	Glu	Val	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Val	Glu	Val	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Val	Glu	Val	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Val	Glu	Val	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Val	Glu	Val	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Val	Glu	Val	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Val	Glu	Val	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Val	Glu	Val	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Val	Glu	Val	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Val	Glu	Val	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Val	Glu	Val	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Val	Glu	Val	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Val	Glu	Val	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Val	Glu	Val	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Val	Glu	Val	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Val	Glu	Val	D-Phe	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Val	Glu	Ala	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Val	Glu	Ala	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Val	Glu	Ala	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Val	Glu	Ala	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Val	Glu	Ala	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Val	Glu	Ala	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Val	Glu	Ala	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Val	Glu	Ala	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Val	Glu	Ala	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Val	Glu	Ala	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Val	Glu	Ala	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Val	Glu	Ala	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Val	Glu	Ala	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Val	Glu	Ala	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Val	Glu	Ala	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Val	Glu	Ala	D-Phe	Ala	Gln	1	1

<u>A</u>	<u>B</u>	<u>W</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>Z</u>	<u>m</u>	<u>n</u>
Ile	D-Leu	Glu	Val	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Val	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Val	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Val	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Val	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Val	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Val	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Val	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Val	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Val	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Val	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Val	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Val	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Val	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Val	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Val	D-Phe	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Ala	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Ala	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Ala	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Ala	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Ala	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Ala	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Ala	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Ala	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Ala	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Ala	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Ala	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Ala	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Ala	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Ala	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Ala	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Glu	Ala	D-Phe	Ala	Gln	1	1

<u>A</u>	<u>B</u>	<u>W</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>Z</u>	<u>m</u>	<u>n</u>
Ile	D-Phe	Asp	Val	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Val	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Val	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Val	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Val	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Val	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Val	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Val	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Val	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Val	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Val	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Val	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Val	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Val	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Val	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Val	D-Phe	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Ala	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Ala	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Ala	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Ala	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Ala	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Ala	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Ala	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Ala	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Ala	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Ala	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Ala	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Ala	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Ala	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Ala	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Ala	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Phe	Asp	Ala	D-Phe	Ala	Gln	1	1

<u>A</u>	<u>B</u>	<u>W</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>Z</u>	<u>m</u>	<u>n</u>
Ile	D-Val	Asp	Val	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Val	Asp	Val	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Val	Asp	Val	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Val	Asp	Val	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Val	Asp	Val	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Val	Asp	Val	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Val	Asp	Val	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Val	Asp	Val	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Val	Asp	Val	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Val	Asp	Val	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Val	Asp	Val	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Val	Asp	Val	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Val	Asp	Val	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Val	Asp	Val	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Val	Asp	Val	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Val	Asp	Val	D-Phe	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Val	Asp	Ala	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Val	Asp	Ala	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Val	Asp	Ala	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Val	Asp	Ala	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Val	Asp	Ala	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Val	Asp	Ala	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Val	Asp	Ala	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Val	Asp	Ala	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Val	Asp	Ala	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Val	Asp	Ala	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Val	Asp	Ala	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Val	Asp	Ala	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Val	Asp	Ala	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Val	Asp	Ala	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Val	Asp	Ala	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Val	Asp	Ala	D-Phe	Ala	Gln	1	1

<u>A</u>	<u>B</u>	<u>W</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>Z</u>	<u>m</u>	<u>n</u>
Ile	D-Leu	Asp	Val	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Val	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Val	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Val	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Val	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Val	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Val	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Val	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Val	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Val	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Val	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Val	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Val	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Val	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Val	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Val	D-Phe	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Ala	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Ala	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Ala	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Ala	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Ala	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Ala	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Ala	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Ala	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Ala	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Ala	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Ala	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Ala	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Ala	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Ala	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Ala	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ile	D-Leu	Asp	Ala	D-Phe	Ala	Gln	1	1



<u>A</u>	<u>B</u>	<u>W</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>Z</u>	<u>m</u>	<u>n</u>
Ala	D-Val	Glu	Val	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Val	Glu	Val	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Val	Glu	Val	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Val	Glu	Val	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Val	Glu	Val	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Val	Glu	Val	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Val	Glu	Val	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Val	Glu	Val	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Val	Glu	Val	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Val	Glu	Val	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Val	Glu	Val	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Val	Glu	Val	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Val	Glu	Val	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Val	Glu	Val	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Val	Glu	Val	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Val	Glu	Val	D-Phe	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Val	Glu	Ala	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Val	Glu	Ala	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Val	Glu	Ala	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Val	Glu	Ala	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Val	Glu	Ala	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Val	Glu	Ala	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Val	Glu	Ala	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Val	Glu	Ala	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Val	Glu	Ala	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Val	Glu	Ala	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Val	Glu	Ala	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Val	Glu	Ala	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Val	Glu	Ala	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Val	Glu	Ala	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Val	Glu	Ala	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Val	Glu	Ala	D-Phe	Ala	Gln	1	1

<u>A</u>	<u>B</u>	<u>W</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>Z</u>	<u>m</u>	<u>n</u>
Ala	D-Leu	Glu	Val	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Val	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Val	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Val	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Val	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Val	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Val	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Val	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Val	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Val	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Val	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Val	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Val	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Val	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Val	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Val	D-Phe	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Ala	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Ala	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Ala	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Ala	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Ala	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Ala	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Ala	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Ala	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Ala	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Ala	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Ala	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Ala	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Ala	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Ala	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Ala	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Glu	Ala	D-Phe	Ala	Gln	1	1

<u>A</u>	<u>B</u>	<u>W</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>Z</u>	<u>m</u>	<u>n</u>
Ala	D-Ala	Glu	Val	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Val	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Val	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Val	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Val	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Val	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Val	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Val	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Val	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Val	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Val	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Val	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Val	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Val	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Val	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Val	D-Phe	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Ala	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Ala	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Ala	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Ala	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Ala	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Ala	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Ala	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Ala	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Ala	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Ala	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Ala	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Ala	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Ala	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Ala	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Ala	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Glu	Ala	D-Phe	Ala	Gln	1	1

<u>A</u>	<u>B</u>	<u>W</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>Z</u>	<u>m</u>	<u>n</u>
Ala	D-Phe	Glu	Val	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Val	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Val	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Val	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Val	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Val	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Val	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Val	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Val	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Val	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Val	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Val	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Val	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Val	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Val	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Val	D-Phe	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Ala	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Ala	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Ala	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Ala	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Ala	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Ala	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Ala	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Ala	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Ala	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Ala	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Ala	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Ala	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Ala	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Ala	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Ala	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Glu	Ala	D-Phe	Ala	Gln	1	1

<u>A</u>	<u>B</u>	<u>W</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>Z</u>	<u>m</u>	<u>n</u>
Ala	D-Leu	Asp	Val	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Val	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Val	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Val	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Val	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Val	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Val	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Val	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Val	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Val	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Val	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Val	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Val	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Val	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Val	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Val	D-Phe	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Ala	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Ala	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Ala	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Ala	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Ala	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Ala	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Ala	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Ala	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Ala	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Ala	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Ala	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Ala	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Ala	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Ala	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Ala	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Leu	Asp	Ala	D-Phe	Ala	Gln	1	1

<u>A</u>	<u>B</u>	<u>W</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>Z</u>	<u>m</u>	<u>n</u>
Ala	D-Ala	Asp	Val	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Val	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Val	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Val	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Val	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Val	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Val	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Val	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Val	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Val	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Val	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Val	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Val	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Val	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Val	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Val	D-Phe	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Ala	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Ala	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Ala	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Ala	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Ala	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Ala	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Ala	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Ala	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Ala	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Ala	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Ala	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Ala	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Ala	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Ala	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Ala	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Ala	Asp	Ala	D-Phe	Ala	Gln	1	1

<u>A</u>	<u>B</u>	<u>W</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>Z</u>	<u>m</u>	<u>n</u>
Ala	D-Phe	Asp	Val	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Val	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Val	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Val	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Val	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Val	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Val	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Val	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Val	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Val	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Val	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Val	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Val	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Val	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Val	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Val	D-Phe	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Ala	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Ala	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Ala	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Ala	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Ala	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Ala	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Ala	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Ala	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Ala	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Ala	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Ala	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Ala	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Ala	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Ala	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Ala	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Phe	Asp	Ala	D-Phe	Ala	Gln	1	1

<u>A</u>	<u>B</u>	<u>W</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>Z</u>	<u>m</u>	<u>n</u>
Ala	D-Val	Asp	Val	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Val	Asp	Val	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Val	Asp	Val	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Val	Asp	Val	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Val	Asp	Val	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Val	Asp	Val	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Val	Asp	Val	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Val	Asp	Val	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Val	Asp	Val	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Val	Asp	Val	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Val	Asp	Val	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Val	Asp	Val	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Val	Asp	Val	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Val	Asp	Val	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Val	Asp	Val	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Val	Asp	Val	D-Phe	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Val	Asp	Ala	D-Leu	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Val	Asp	Ala	D-Leu	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Val	Asp	Ala	D-Leu	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Val	Asp	Ala	D-Leu	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Val	Asp	Ala	D-Ala	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Val	Asp	Ala	D-Ala	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Val	Asp	Ala	D-Ala	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Val	Asp	Ala	D-Ala	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Val	Asp	Ala	D-Val	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Val	Asp	Ala	D-Val	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Val	Asp	Ala	D-Val	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Val	Asp	Ala	D-Val	Ala	Gln	1	1
Ala	D-Val	Asp	Ala	D-Phe	Leu	Asn	1	1
Ala	D-Val	Asp	Ala	D-Phe	Leu	Gln	1	1
Ala	D-Val	Asp	Ala	D-Phe	Ala	Asn	1	1
Ala	D-Val	Asp	Ala	D-Phe	Ala	Gln	1	1



<u>A</u>	<u>B</u>	<u>W</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>Z</u>	<u>m</u>	<u>n</u>
Ile	D-Leu	Asp	-	-	Val	Gln	0	0
Ile	D-Leu	Asp	-	Val	D-Leu	Gln	0	1
Ala	D-Leu	Asp	-	-	Val	Gln	0	0
Ala	D-Leu	Asp	-	Val	D-Leu	Gln	0	1

ここで上記した一般式および下記する実施例などの記載において、ペプチドを構成するアミノ酸またはアミノ酸残基については、アミノ酸の表示に一般に用いられている三文字表記によった。

すなわち、アラニン=Ala、バリン=Val、ロイシン=Lue、イソロイシン=Ile、セリン=Ser、トレオニン=Thr、アスパラギン酸=Asp、アスパラギン=Asn、グルタミン酸=Glu、グルタミン=Gln、リシン=Lys、システイン=Cys、フェニルアラニン=Phe、チロシン=Tyr、トリプトファン=Trp、ヒスチジン=His、プロリン=Pro、4-ヒドロキシプロリン=4 Hypなどの表示方法を用いた。

前記一般式(1)において、mおよびnが1であり、Aがイソロイシン、Bがロイシン、Wがアスパラギン酸、Dがバリン、Eがロイシン、Fがロイシン、Zがグルタミン酸であり、Rが式 $R_1-(CH_2)_p-$ （式中 $R_1$ はイソプロピルを示し、pは9を示す）を有する基である化合物は、血液凝固阻止作用を有する界面活性剤である旨、Arg. Biol. Chem. Vol. 33, No. 10, p. 1523-1524、1969に記載されている。m、n、A、B、W、D、E、Fが上記と同じであり、Zがグルタミンであり、Rが式 $R_1-(CH_2)_p-$ （式中 $R_1$ はメチルを示し、pは11を示す）を有する基である化合物は、抗かび、抗菌、抗腫瘍作用を有する旨、Tetrahedron Letters, Vol. 35, No. 31, p. 5571-5574、1994に記載されている。m、n、A、B、W、D、E、Fが上記と同じであり、Zがグルタミンであり、Rが式 $R_1-(CH_2)_p-$ （式中 $R_1$ はイソプロピルを示し、pは5~15の整数を示す）を有する基である化合物は、高脂血症治療薬、脂質分泌抑制薬、アポリ

ポブロテインB産生抑制薬として有用である旨、国際公開95/32990号に記載されている。そしてm、n、A、B、W、D、E、Fが上記と同じであり、Zがグルタミンであり、Rが式 $R_1-(CH_2)_p-$ （式中 $R_1$ はイソプロピル、sec-ブチルまたはイソブチルを示し、pは8を示す）を有する基である化合物は、エンドセリン拮抗作用を有し、血管拡張剤、抗高血圧剤などとして有用である旨、日本特許特開平7-291993号公報に記載されている。しかしながらこれらの化合物がアポリポブロテインEの産生促進作用を有することはいずれの文献にも記載されていない。

本発明の環状デプシペプチドのうち、上記公知化合物は、国際公開95/32990号または特開平7-291993号公報などに記載の方法に従って、バシラス属に属する該環状デプシペプチド生産菌（例えばバシラス・エスピー・No. 4691株（FERM BP-5101）など）を培養することにより得ることができる。

また、本発明の環状デプシペプチドは、例えば、次に述べる通常のペプチド合成の手法により製造することができる。

すなわち、前記一般式(1)で示される環状デプシペプチドは、つぎの工程：

一般式(2)



（式中、Rは上記の意味を有する）で示される3-ヒドロキシ-中鎖または長鎖脂肪酸のカルボキシル基を適当な保護基で保護して得られる、一般式(3)



(式中、Xはカルボキシル基の保護基であり、Rは上記の意味を有する)で示されるカルボキシル基が保護された3-ヒドロキシ-中鎖または長鎖脂肪酸と、アミノ基が保護されたアミノ酸Aを縮合させて、一般式(4)



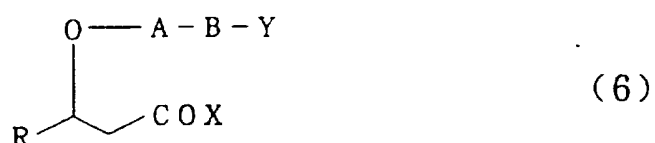
(式中、Yはアミノ基の保護基を示し、A、X、およびRは上記の意味を有する)で示される化合物とし、

この化合物のアミノ酸Aのアミノ基の保護基を脱保護して、一般式(5)で示される化合物



(式中、A、X、およびRは上記の意味を有する)で示される化合物とし、

この化合物と、アミノ基が保護されたアミノ酸Bを縮合させて、一般式(6)



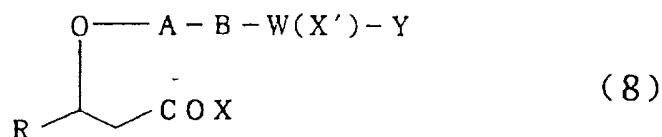
(式中、A、B、Y、X、およびRは上記の意味を有する)で示されるデブシペプチドとし、

このデブシペプチドのアミノ酸Bのアミノ基の保護基を脱保護して、一般式(7)



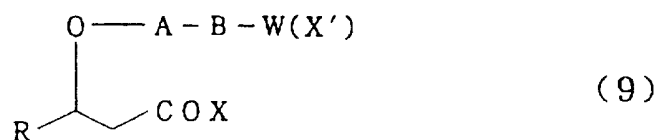
(式中、A、B、X、およびRは上記の意味を有する)で示されるデブシペプチドとし、

このデブシペプチドと、アミノ基とβ-位置のカルボキシル基とが保護されたアスパラギン酸、アミノ基とβ-位置のカルバミド基が保護されたアスパラギン、アミノ基とγ-位置のカルボキシル基とが保護されたグルタミン酸、またはアミノ基とγ-位置のカルバミド基が保護されたグルタミンを縮合させて、一般式(8)



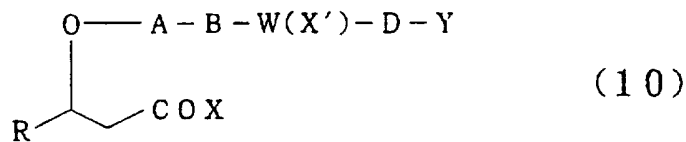
(式中、X'はアスパラギン酸のβ-位置のカルボキシル基、グルタミン酸のγ-位置のカルボキシル基、アスパラギンのβ-位置のカルバミド基またはグルタミンのγ-位置のカルバミド基の保護基であり、A、B、W、X、YおよびRは上記の意味を有する)で示されるデブシペプチドとし、

このデブシペプチドのアスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸またはグルタミンのアミノ基の保護基を脱保護して、一般式(9)



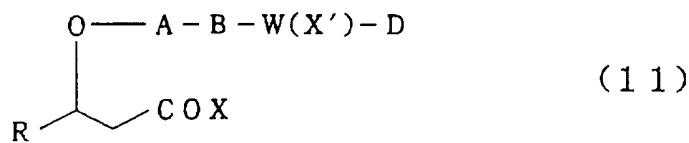
(式中、A、B、W、X、X'およびRは上記の意味を有する)で示されるデブシペプチドとし、

このデブシペプチドと、アミノ基が保護されたアミノ酸Dを縮合させて、一般式(10)



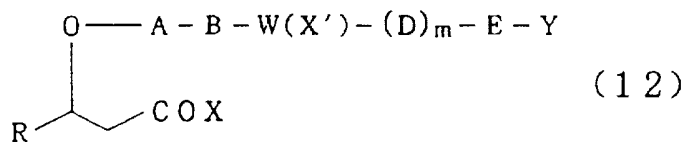
(式中、A、B、W、D、Y、X、X'およびRは上記の意味を有する)で示されるデプシペプチドとし、

このデプシペプチドのアミノ酸Dのアミノ基の保護基を脱保護して、一般式(11)



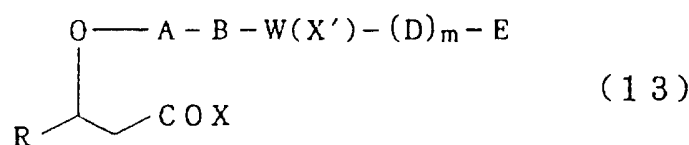
(式中、A、B、W、D、X、X'およびRは上記の意味を有する)で示されるデプシペプチドとし、

このデプシペプチドと、アミノ基が保護されたアミノ酸Eを縮合させるか、またはこのアミノ酸Dの縮合工程を経ないで一般式(9)のデプシペプチドとアミノ基が保護されたアミノ酸Eを縮合させて、一般式(12)



(式中、A、B、W、D、E、Y、X、X'、Rおよびmは上記の意味を有する)で示される化合物とし、

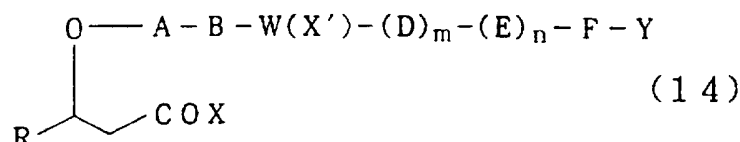
このデプシペプチドのアミノ酸Eのアミノ基の保護基を脱保護して、一般式(13)



(式中、A、B、W、D、E、X、X'およびRは上記の意味を有する)

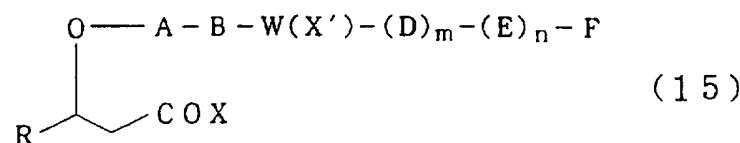
で示されるデブシペプチドとし、

このデブシペプチドと、アミノ基が保護されたアミノ酸Fを縮合させるか、またはこのアミノ酸Eの縮合工程を経ないで一般式(11)または一般式(9)のデブシペプチドと、アミノ基が保護されたアミノ酸Fを縮合させて、一般式(14)



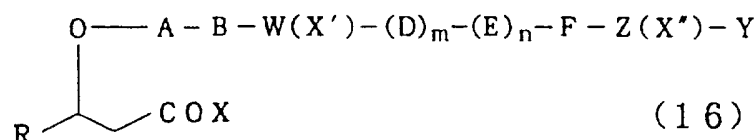
(式中、A、B、W、D、E、F、Y、X、X'、R、mおよびnは上記の意味を有する)で示されるデブシペプチドとし、

このデブシペプチドのアミノ酸Fのアミノ基の保護基を脱保護して、一般式(15)



(式中、A、B、W、D、E、F、X、X'、R、mおよびnは上記の意味を有する)で示されるデブシペプチドとし、

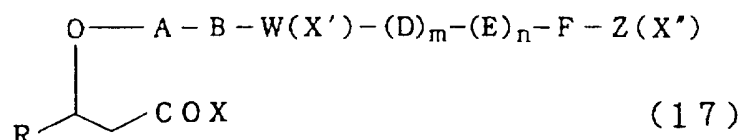
このデブシペプチドと、アミノ基とβ-位置のカルボキシル基とが保護されたアスパラギン酸、アミノ基とβ-位置のカルバミド基が保護されたアスパラギン、アミノ基とγ-位置のカルボキシル基とが保護されたグルタミン酸、またはアミノ基とγ-位置のカルバミド基が保護されたグルタミンを縮合させて、一般式(16)



(式中、X''はアスパラギン酸のβ-位置のカルボキシル基またはグルタミン酸のγ-位置のカルボキシル基、アスパラギンのβ-位置のカルバ

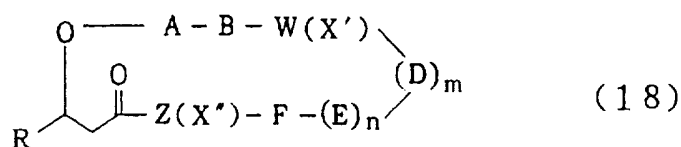
ミド基またはグルタミンの $\gamma$ -位置のカルバミド基の保護基であり、A、B、W、D、E、F、Z、X、X'、Y、R、mおよびnは上記の意味を有する)で示されるデブシペプチドとし、

このデブシペプチドのアスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸またはグルタミンのアミノ基の保護基を脱保護して、一般式(17)



(式中、A、B、W、D、E、F、Z、X、X'、X''、R、mおよびnは上記の意味を有する)で示されるデブシペプチドとし、

このデブシペプチドのカルボキシル基の保護基Xを脱保護し、その後自己縮合させて、一般式(18)

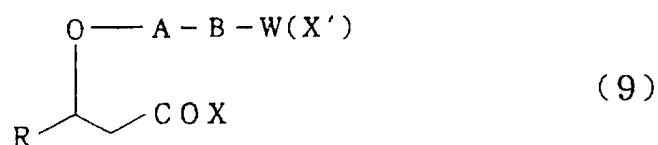


(式中、A、B、W、D、E、F、Z、X'、X''、R、mおよびnは上記の意味を有する)で示される環状デブシペプチドとし、

そして、この環状デブシペプチドのアスパラギン酸の $\beta$ -位置のカルボキシル基、グルタミン酸の $\gamma$ -位置のカルボキシル基、アスパラギンの $\beta$ -位置のカルバミド基またはグルタミンの $\gamma$ -位置のカルバミド基を脱保護することからなる、上記工程によって製造される。

この一般式(1')の環状デブシペプチドは上記したペプチド合成の常法に従ってアミノ酸を1個ずつ段階的に縮合させ次いで自己縮合する方法によって製造する他に、あらかじめ合成したいくつかのオリゴペプチドを縮合させ次いで自己縮合する方法によって製造することができる。

この方法には、例えば上記段階的縮合方法の前半に得られる一般式(9)



(式中、A、B、W、X、X'およびRは上記の意味を有する)で示されるデプシペプチドと、一般式(19)



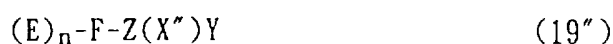
(式中、D、E、F、Z、X''、Y、mおよびnは上記の意味を有する)で示されるテトラペプチド(またはトリペプチドまたはジペプチド)とを縮合させるか、または一般式(5)



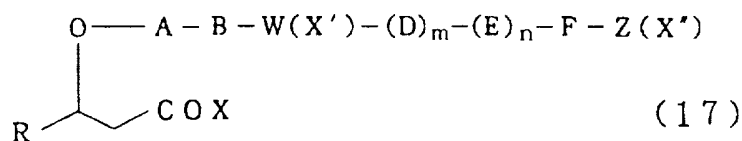
(式中、A、XおよびRは上記の意味を有する)で示されるデプシペプチドと、一般式(19')



(式中、B、D、W、X'、Yおよびmは上記の意味を有する)で示されるトリペプチド(またはジペプチド)とを縮合させ、次いで得られたデプシペプチドのアミノ基の保護基Yを脱保護し、さらに一般式(19'')



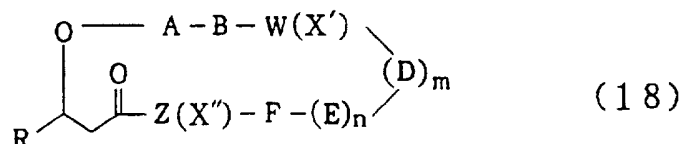
(式中、E、F、Z、X''、Yおよびnは上記の意味を有する)で示されるトリペプチド(またはジペプチド)と縮合させて、上記一般式(16)で示されるデプシペプチドとし、このデプシペプチドのアスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸またはグルタミンのアミノ基の保護基を脱保護して、一般式(17)





(式中、A、B、W、D、E、F、Z、X、X'、X''およびRは上記の意味を有する)で示されるデプシペプチドとし、

このデプシペプチドのカルボキシル基の保護基Xを脱保護し、その後自己縮合させて、一般式(18)



(式中、A、B、W、D、E、F、Z、X'、X''およびRは上記の意味を有する)で示される環状デプシペプチドとし、

そして、この環状デプシペプチドのアスパラギン酸のβ-位置のカルボキシル基、グルタミン酸のγ-位置のカルボキシル基、アスパラギンのβ-位置のカルバミド基またはグルタミンのγ-位置のカルバミド基を脱保護することからなる、上記工程によって製造することもできる。

さらにこのようにして製造された環状デプシペプチドは必要によって薬理的に許容される塩に変換することができる。

上記した本発明の環状デプシペプチドを得るための合成工程には、ペプチド合成において採用される慣用方法のいずれを用いることもできる。

例えば、ペプチド結合を形成するための縮合反応の方法としては、縮合剤法、アジド法、酸無水物法、活性エステル法、酸化還元法および酵素法などが挙げられる。

縮合剤法を用いてペプチド合成を行う場合は、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド(以下、「DCC」という)、または1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、すなわち水溶性カルボジイミド(以下、「WSCl」という)、O-(1H-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テトラフルオロボレート(以下、「TBTU」という)、ベンゾトリアゾール-1-イ

ル-オキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(以下、「BOP」という)等を用いることが好ましい。また、同時に、ラセミ化を抑制するために通常用いられる添加剤、例えばN-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(以下、「HOBt」という)、N-ヒドロキシ-5-ノルボネン-2,3-ジカルボジイミドベンゾトリアゾール等を加えることも好ましい。

また、アジド法で用いられる主な縮合剤としては、ジフェニルリン酸アジド(以下、「DPPA」という)、ジエチルリン酸シアニド等が挙げられる。

なお、縮合反応を行う前に、通常公知の手段によって当該縮合反応に関与しないカルボキシル基、アミノ基および $\omega$ -カルバミド基等へ保護手段を施すことが好ましい。

この場合、保護手段に用いる保護基としては、例えば、アミノ基の保護基としてはt-ブトキシカルボニル(以下、「Boc」という)基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシ-ベンジルオキシカルボニル基または9-フルオレニルメトキシカルボニル(以下、「Fmoc」という)基等が、また、カルボキシル基の保護基としてはベンジルオキシ基またはt-ブトキシ(以下、「OtBu」という)基等が、末端カルバミド基の保護基としては、4,4-ジメトキシベンズヒドリル(以下、「Mbh」という)基またはトリチル基等が挙げられる。

本発明の環状デプシペプチドの製造工程における保護基の脱離反応は、ペプチド結合に影響を与えずに保護基を脱離できるものが必要であり、用いる保護基の種類に応じて適宜選択すればよい。

前記の各ペプチド合成に用いる溶媒としては、例えば、無水または含水のクロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド(以下、「DMF」という)、ジメチルスルホキシド、ピリジン、ジオキサソラン、テトラヒドロフラン(以下、「THF」という)、ジメトキシ

エタン、アセトニトリルなどが挙げられ、必要に応じて2種以上の溶媒を合わせて用いても良い。また、この縮合反応は通常の場合と同様に、約-20~50℃の範囲で行われる。

また、ペプチド合成は、液相法および固相法のいずれによっても製造でき、更にカラム法、バッチ法のいずれを用いてもよい。

本発明に用いる環状デプシペプチドは、それ自体公知の方法で、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等の金属塩、アンモニウム塩、あるいはトリエチルアミン塩等の有機アミンとの塩など、薬理学的に許容されうる塩を形成させることができ、これらの薬理学的に許容されうる塩も本発明のアポリポプロテインE産生促進剤として用いることができる。

上記した本発明の一般式(1)で示される環状デプシペプチドの合成に用いられる出発原料の一般式(2)の3-ヒドロキシ-中鎖または長鎖脂肪酸の具体例としては、3-ヒドロキシ-カプリン酸、3-ヒドロキシ-ラウリン酸、3-ヒドロキシ-ミリスチン酸などがあげられる。

この3-ヒドロキシ-中鎖または長鎖脂肪酸はD-体、L-体またはラセミ体のいずれでもよい。

出発原料として3-ヒドロキシ-ミリスチン酸を用いる場合の本発明の環状デプシペプチドの合成工程の一例を反応スキームで示すと次の通りである。

反応スキーム

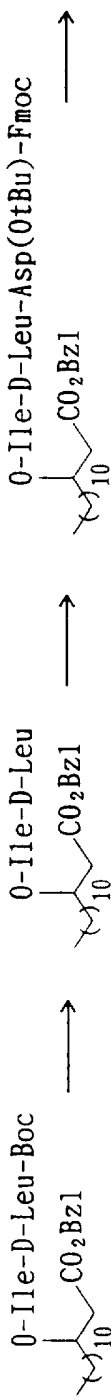


3-ヒドロキシ  
ミリスタチン酸

3-ヒドロキシミリ  
スチン酸ベンジル

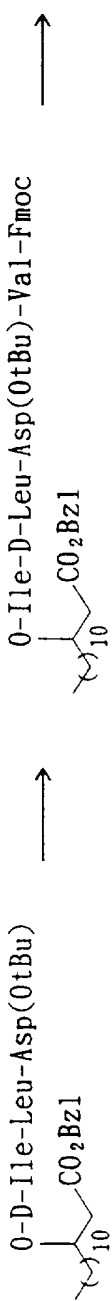
中間体化合物(1)

中間体化合物(2)

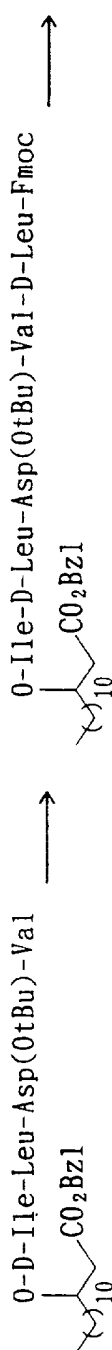


中間体化合物(3)

中間体化合物(4)

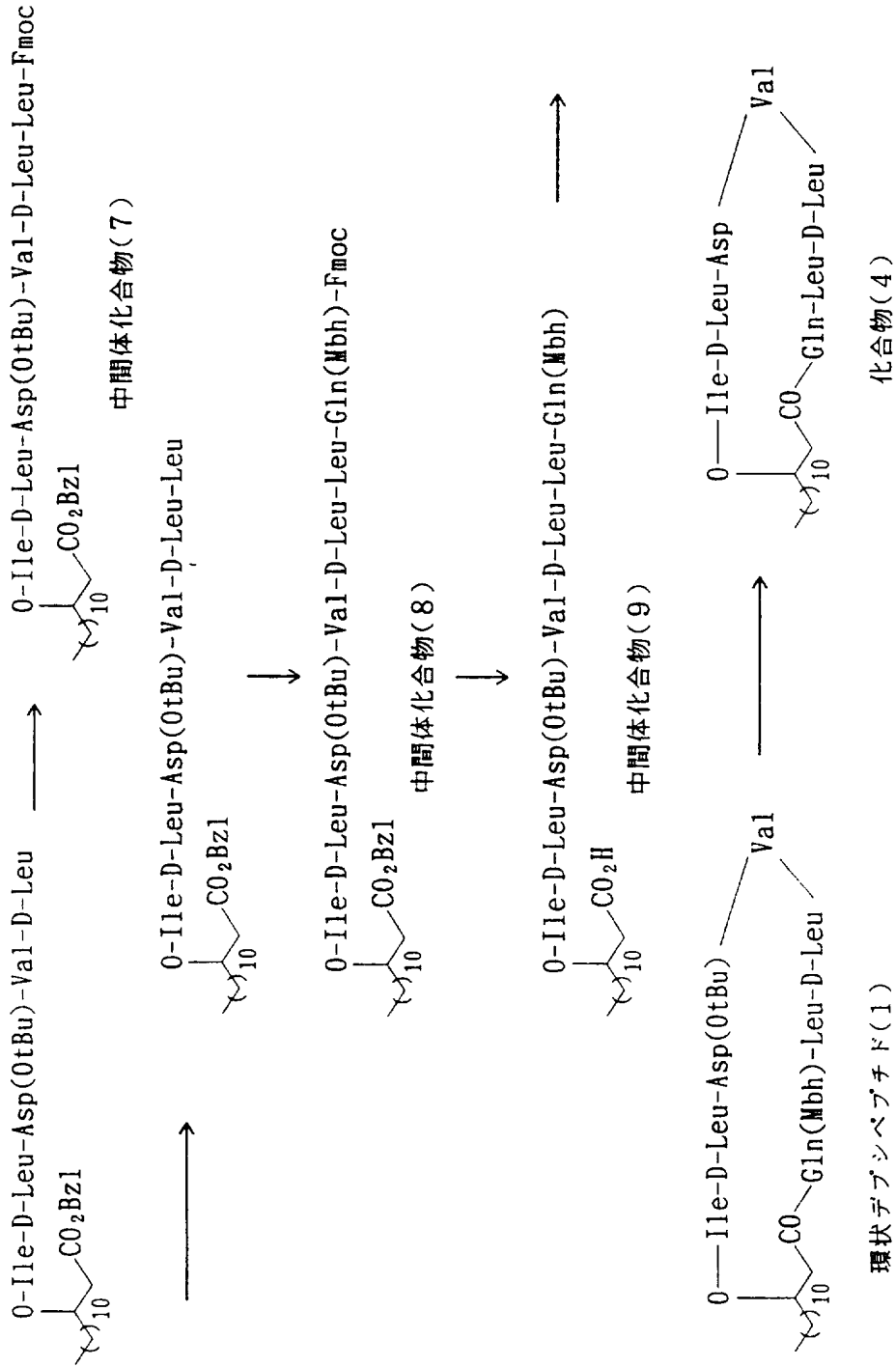


中間体化合物(5)



中間体化合物(6)

反応スキーム (続き)



本発明に用いる環状デブシペプチドはアポリポプロテイン産生細胞であるHep G 2細胞に対してアポリポプロテインE産生を強力に促進することから、神経損傷治療剤として有用であり、また抗痴呆剤として有用である。さらには、その神経損傷治療作用により、末梢神経障害、例えば糖尿病性神経障害、ビタミンB群（B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>12</sub>等）の欠乏による末梢神経障害などの治療に有用である。

また、本発明の環状デブシペプチドまたはその薬理的に許容される塩は前述のアポリポプロテインE産生の促進と共に、アポリポプロテインBの産生を強力に抑制し、アポリポプロテインA 1の産生を促進するので、高脂血症薬として有用である。

本発明に用いる環状デブシペプチドまたはその薬理的に許容し得る塩は種々の投与形態の製剤とする事ができる。すなわち、この製剤は経口投与剤としては例えば、錠剤、硬質カプセル剤、軟質カプセル剤、顆粒剤、散剤のような固形製剤、および溶液、エマルジョンまたは懸濁液のような液体製剤などがあげられる。また、非経口投与の剤型としては注射剤、坐剤などがあげられる。

これらの製剤の調製にあたっては製剤化のための慣用の添加剤、例えば賦形剤、安定剤、防腐剤、溶解剤、湿潤剤、乳化剤、滑沢剤、甘味剤、着色剤、香味剤、張度調製剤、緩衝剤、酸化防止剤などを添加して製剤化することができる。

添加剤としては、例えばデンプン、白糖、果糖、乳糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトール、沈降性炭酸カルシウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、デキストリン、ゼラチン、アラビアゴム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が挙げられる。

本発明に用いる環状デブシペプチドを液剤、注射剤として用いるときは、有効成分である環状デブシペプチドまたはその薬理的に許容され

る塩を慣用の希釈剤中に溶解または懸濁して用いることができる。希釈剤としては、生理食塩水、リンゲル液、ブドウ糖水溶液、アルコール類、脂肪酸エステル類、グリコール類、グリセリン、動植物由来の油脂、パラフィン類などが含まれる。また、これらの製剤は、通常の方法で製造することができる。

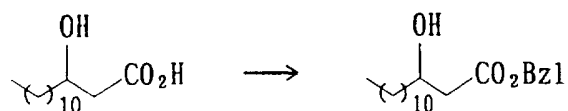
そして通常の臨床投与量として、成人一人1日当たり経口の場合、0.5～5000mgの範囲で用いられる。さらに好ましくは5～500mgの範囲で用いられる。

また、成人一人1日あたり非経口の場合は0.05～5000mgの範囲で用いられる。

次に本発明の環状デブシペプチドの製造方法の具体例を合成例として、本発明の環状デブシペプチドのアポリポプロテインE産生促進作用についての試験例を実施例として、また本発明の環状デブシペプチドを有効成分とする製剤についての具体例を製剤例として説明することにする。

以下の合成例、実施例において、デブシペプチドおよび環状デブシペプチドを構成するアミノ酸がD体である場合についてはその旨を特記することとし、かかる特記のない場合はアミノ酸はL体であるものとする。

#### 合成例 1



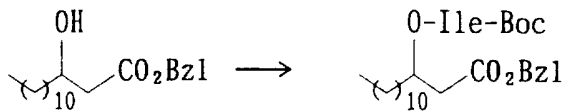
3-ヒドロキシミリスチン酸(5.00g)およびトリエチルアミン(2.85ml)のDMF(50ml)溶液に臭化ベンジル(2.43ml)を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去した後、残留物に酢酸エチルと水を加えた。分液した酢酸エチル層を水で2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

酢酸エチルを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル30g、クロロホルム：メタノール=100：0～10）で精製し、3-ヒドロキシミリスチン酸ベンジルを3.69g得た。

（3-ヒドロキシミリスチン酸ベンジルのNMRデータ）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.33-7.40 (5H, m), 5.16 (2H, s), 3.95-4.05 (1H, m), 2.85 (1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 2.56 (1H, dd,  $J=2.9, 17\text{Hz}$ ), 2.46 (1H, dd,  $J=9.0, 17\text{Hz}$ ), 1.20-1.60 (20H, m), 0.88 (3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ )

## 合成例 2



合成例1で得られた3-ヒドロキシミリスチン酸ベンジル(3.00g)、Boc-イソロイシン(2.22g)およびジメチルアミノピリジン(77mg)のジクロロメタン(25ml)溶液に氷冷下、DCC(2.78g)のジクロロメタン(25ml)溶液を滴下し、氷冷下1時間、続いて室温で2時間攪拌した。析出物を濾別した後、ジクロロメタンを留去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、0.5N塩酸、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100g、ヘキサン：酢酸エチル=200：0～15）で精製し、中間体化合物(1)を4.62g得た。

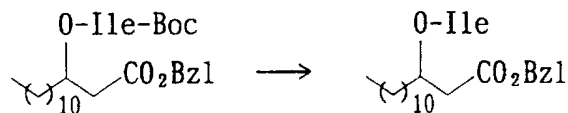
（中間体化合物(1)のNMRデータ）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.30-7.39 (5H, m), 5.24-5.33 (1H, m), 5.12 (1H, s), 5.10 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 4.98-5.05 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 2.56-2.72 (2H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 1.50-1.70 (2H, m), 1.20-1.45 (19H, m), 1.44 (9H, s), 1.10-1.20 (1H, m),



0.86-0.93 (9H, m)

## 合成例 3

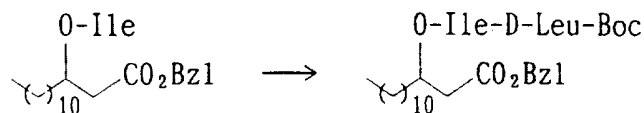


合成例2で得られた中間体化合物(1)(4.62g)のトリフルオロ酢酸(以下、「TFA」という)(9ml)溶液を室温で15分攪拌した。TFAを留去した後、残留物を酢酸エチルに溶解し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥後、酢酸エチルを留去し、中間体化合物(2)を3.78g得た。

(中間体化合物(2)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.31-7.39 (5H, m), 5.24-5.32 (1H, m), 5.06-5.14 (2H, m), 3.02-3.29 (1H, m), 2.75-2.69 (2H, m), 1.50-1.75 (4H, m), 1.30-1.40 (1H, m), 1.10-1.30 (20H, m), 0.85-0.94 (9H, m)

## 合成例 4



合成例3で得られた中間体化合物(2)(3.78g)とBoc-D-ロイシン・1水和物(2.10g)とHOBt・H<sub>2</sub>O(1.25g)とのジクロロメタン(50ml)溶液に氷冷下、WSCl(1.78g)を加えた。この溶液を氷冷下で1時間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを留去した後、残留物に酢酸エチルを加え、1N塩酸、水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

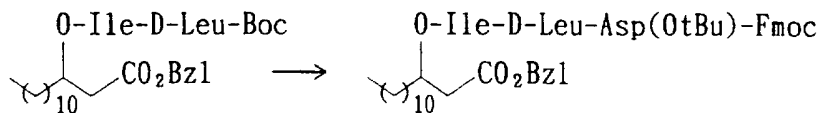
酢酸エチルを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル80g、ヘキサン:酢酸エチル=200:10~25)で精製し、中間体

化合物(3)を5.58 g 得た。

(中間体化合物(3)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.30-7.39 (5H, m), 6.60-6.70 (1H, m), 5.25-5.30 (1H, m), 5.07-5.14 (2H, m), 4.75-4.95 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 2.55-2.71 (2H, m), 1.80-1.95 (1H, m), 1.50-1.70 (3H, m), 1.35-1.50 (2H, m), 1.45 (9H, 2s), 1.20-1.35 (19H, m), 1.00-1.20 (1H, m), 0.85-0.95 (15H, m)

合成例 5



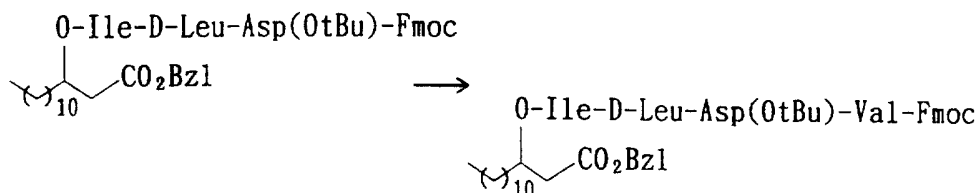
合成例4で得られた中間体化合物(3)(8.77 g)のTFA(17ml)溶液を室温で45分攪拌した。TFAを留去した後、残留物を酢酸エチルに溶解し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥後、酢酸エチルを留去してアミン体を得た。得られたアミン体、Fmoc-L-アスパラギン酸 $\beta$ -t-ブチルエステル(5.46 g)とHOBt $\cdot$ H<sub>2</sub>O(2.24 g)のジクロロメタン(80ml)溶液に氷冷下、WSCl(2.80 g)を加えた。この溶液を氷冷下で2時間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを留去した後、残留物に酢酸エチルと10%クエン酸水溶液を加えた。分液した酢酸エチル層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60 g、ヘキサン:酢酸エチル=200:10~50)で精製し、中間体化合物(4)を11.06 g 得た。

(中間体化合物(4)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.78 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.64 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.38 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.25-7.35 (7H, m), 5.20-5.25

(1H, m), 5.07 (1H, s), 5.06 (1H, s), 4.35-4.50 (3H, m), 4.25-4.35 (2H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 2.55-2.65 (3H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 1.50-1.75 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.10-1.50 (21H, m), 0.75-0.95 (15H, m)

### 合成例 6

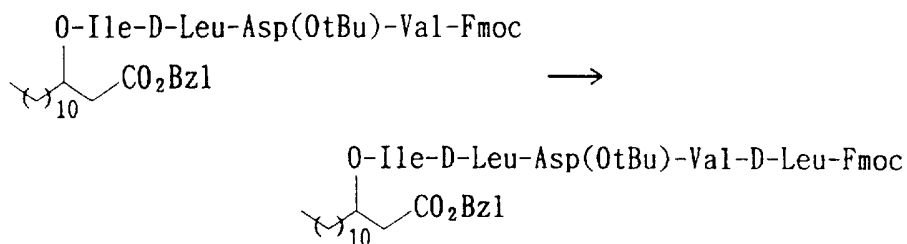


合成例5で得られた中間体化合物(4) (11.00 g) のDMF(125ml) 溶液にジエチルアミン (12.5ml) を加え室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、Fmoc-L-バリン (3.91 g) とHOBt・1水和物 (1.94 g) とを加えてジクロロメタン (70ml) に溶解した。この溶液に氷冷下、WSCl (2.43 g) を加えた。この溶液を氷冷下で2時間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。DMFを留去した後、残留物に酢酸エチルと10%クエン酸水溶液を加えた。分液した酢酸エチル層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100 g、クロロホルム：メタノール=200：0~10) で精製し、中間体化合物(5)を10.65 g得た。

(中間体化合物(5)のNMRデータ)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CD<sub>3</sub>OD) : 7.66-7.82 (4H, m), 7.25-7.40 (9H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 5.00-5.10 (2H, m), 4.60-4.65 (1H, m), 4.30-4.50 (3H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 3.80 (1H, d, J=6.4 Hz), 2.90-3.00 (1H, m), 2.50-2.80 (3H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 1.60-1.95 (3H, m), 1.35-1.60 (3H, m), 1.43 (9H, s), 1.10-1.35 (20H, m), 0.80-1.05 (21H, m)

## 合成例 7

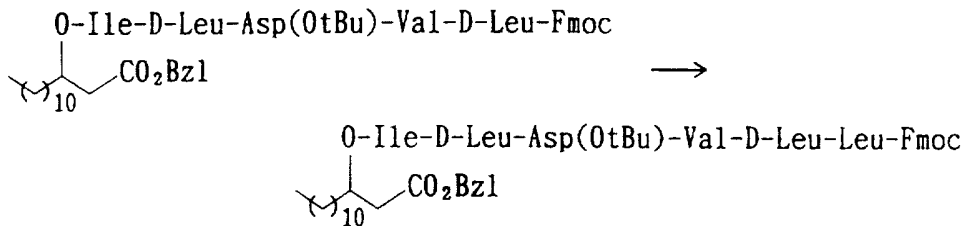


合成例6で得られた中間体化合物(5) (2.74 g) のDMF(30ml) 溶液にジエチルアミン (3 ml) を加え室温で4時間攪拌した。溶媒を留去した後、Fmoc-D-ロイシン (1.01 g) とHOBt・1水和物 (0.44 g) とを加えてジクロロメタン(15ml) に溶解した。この溶液に氷冷下、WSCl(0.55 g) を加えた。この溶液を氷冷下で2時間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。DMFを留去した後、残留物に酢酸エチルと10%クエン酸水溶液を加えた。分液した酢酸エチル層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル30 g、クロロホルム：メタノール=200：0~2) で精製し、中間体化合物(6) を2.54 g 得た。

(中間体化合物(6)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.60-7.80 (4H, m), 7.25-7.40 (9H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 5.19 (2H, s), 4.50-4.55 (1H, m), 4.25-4.40 (4H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 4.13 (1H, d,  $J=5.9$  Hz), 2.80-2.90 (1H, m), 2.50-2.80 (3H, m), 2.15-2.25 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 1.50-1.75 (7H, m), 1.36 (9H, s), 1.10-1.50 (21H, m), 0.80-1.00 (27H, m)

## 合成例 8

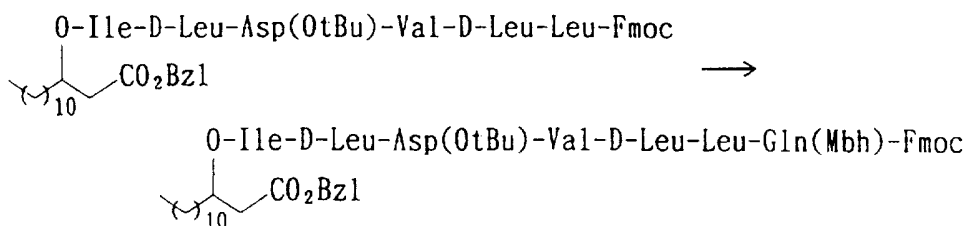


合成例 7 で得られた中間体化合物(6)(2.00 g) の DMF (20ml) 溶液にジエチルアミン (2 ml) を加え室温で 4 時間攪拌した。溶媒を留去した後、Fmoc-L-ロイシン (0.67 g) と HOBt・1 水和物 (0.29 g) とを加えてジクロロメタン(20ml) に溶解した。この溶液に氷冷下、WSCl(0.36 g) を加えた。この溶液を氷冷下で 2 時間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを留去した後、残留物にクロロホルムと 10% クエン酸水溶液を加えた。分液したクロロホルム層を水、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 25 g、クロロホルム : メタノール = 200 : 0 ~ 6) で精製し、中間体化合物(7)を 2.19 g 得た。

(中間体化合物(7)の NMR データ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.75-7.80 (2H, m), 7.55-7.65 (2H, m), 7.25-7.40 (9H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 5.05-5.10 (2H, m), 4.15-4.65 (7H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 2.55-2.75 (3H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 1.50-1.80 (10H, m), 1.37, 1.39 (9H, 2s), 1.10-1.50 (21H, m), 0.75-1.00 (33H, m)

合成例 9

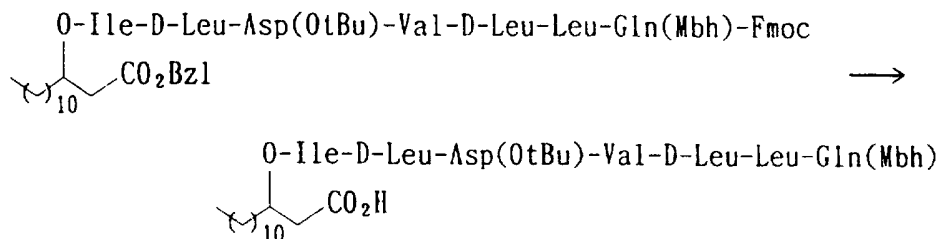


合成例 8 で得られた中間体化合物(7)(2.00 g) のDMF (20ml) 溶液にジエチルアミン(2 ml) を加え室温で2.5時間攪拌した。溶媒を留去した後、N- $\alpha$ -Fmoc-N- $\gamma$ -Mbh-L-グルタミン(1.02 g) とHOBt・1水和物 (0.26 g) とを加えてDMF (20ml) とジクロロメタン(10ml) との混合溶媒に溶解した。この溶液に氷冷下、WSCl (0.33 g) を加えた。この溶液を氷冷下で2時間攪拌した後、室温で2日間攪拌した。混合溶媒を留去した後、残留物にクロロホルムと10%クエン酸水溶液を加えた。分液したクロロホルム層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル50 g、クロロホルム：メタノール=200：0~4) で精製し、中間体化合物(8)を1.92 g 得た。

(中間体化合物(8)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.20-7.40 (10H, m), 7.13 (4H, d,  $J=8.3$  Hz), 6.83 (4H, dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz), 6.08 (1H, s), 5.15-5.25 (1H, m), 5.00-5.10 (4H, m), 4.70-4.80 (1H, m), 4.50-4.60 (1H, m), 4.30-4.50 (2H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 4.01 (1H, d,  $J=6.4$  Hz), 3.76 (6H, s), 2.90-2.95 (1H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.35-2.45 (2H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 1.80-2.05 (3H, m), 1.50-1.80 (10H, m), 1.41 (9H, s), 1.10-1.50 (21H, m), 0.80-1.00 (33H, m)

合成例 10

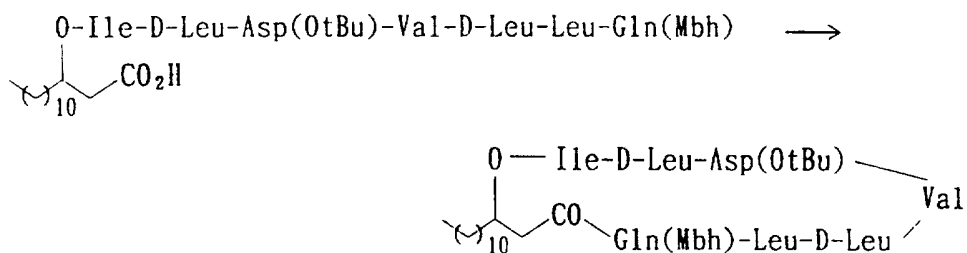


合成例 9 で得られた中間体化合物(8)(1.85 g) のDMF (20ml) 溶液にジエチルアミン (2 ml) を加え室温で1時間攪拌した。溶媒を留去した後、メタノール (60ml) に溶解し5%パラジウム炭素 (0.20 g) を加え、水素ガス雰囲気下3時間攪拌した。パラジウム炭素を濾別し、メタノールを留去した後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル30 g、クロロホルム：メタノール=200：0~30) で精製し、中間体化合物(9)を1.16 g 得た。

(中間体化合物(9)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.14 (4H, d,  $J=8.3$  Hz), 6.85 (4H, dd,  $J=2.2, 9.3$  Hz), 6.08 (1H, s), 5.23 (1H, quint.,  $J=6.0$  Hz), 4.79 (1H, dd,  $J=5.0, 8.8$  Hz), 4.46 (1H, dd,  $J=10, 21$  Hz), 4.46 (1H, t,  $J=10$  Hz), 4.28 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 4.24 (1H, t,  $J=7.4$  Hz), 4.02 (1H, d,  $J=6.4$  Hz), 3.84 (1H, t,  $J=14$  Hz), 3.77 (6H, 2s), 3.01 (1H, dd,  $J=5.2, 16$  Hz), 2.75 (1H, dd,  $J=9.0, 16$  Hz), 2.37-2.52 (3H, m), 2.34 (1H, dd,  $J=6.6, 15$  Hz), 2.02-2.19 (2H, m), 1.83-2.02 (2H, m), 1.54-1.83 (10H, m), 1.44 (9H, s), 1.08-1.53 (21H, m), 0.81-1.08 (33H, m)

合成例 11



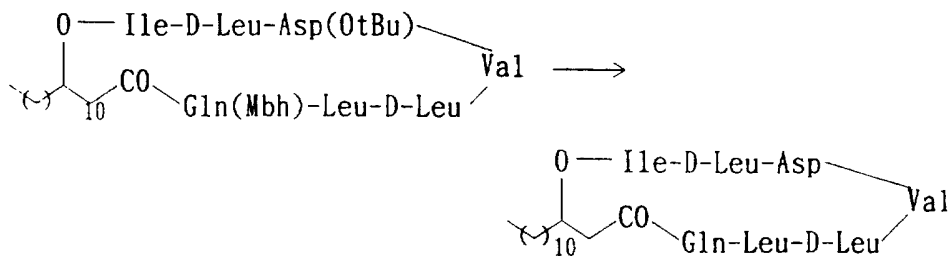
合成例10で得られた中間体化合物(9) (0.50 g) のDMF (200ml) 溶液にDPPA (0.09ml) を氷冷下加えた。さらにトリエチルアミン(0.06ml)を加え氷冷下で3時間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。この溶液を氷冷した後、DPPA (0.09ml) およびトリエチルアミン (0.06ml) を加えた。

この溶液を氷冷下で4時間攪拌した後、室温で3日間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物に酢酸エチルと10%クエン酸水溶液を加えた。分液した酢酸エチル層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル25g、クロロホルム：メタノール=200：0～4）で精製し、本発明の環状デプシペプチド（1）を0.35g得た。

（環状デプシペプチド（1）のNMRデータ）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.07-7.20 (4H, m), 6.80-6.92 (4H, m), 6.01-6.10 (1H, m), 5.14-5.29 (1H, m), 4.67-4.78 (1H, m), 4.21-4.45 (5H, m), 4.06-4.16 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.76 (3H, s), 2.62-2.85 (2H, m), 2.47-2.58 (1H, m), 2.21-2.44 (3H, m), 1.81-1.94 (4H, m), 1.53-1.81 (10H, m), 1.44 (9H, s), 1.08-1.53 (21H, m), 0.74-1.08 (33H, m)

合成例 12



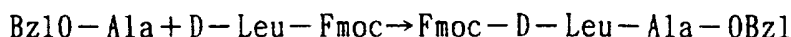
合成例11で得られた環状デプシペプチド（1）(0.35g)をTFA（5ml）に溶解した後、室温で1.5時間攪拌した。TFAを留去した後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムの10%メタノール溶液で抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル20g、クロロホルム：メタノール=100：0～50）で精製し、本発明の環状デプシペプチド（2）（以下、「化合物4」という）を0.23g得た。



(化合物 4 の NMR データ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 5.20-5.30 (1H, m), 4.80-4.90 (1H, m), 4.20-4.50 (5H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 2.40-2.55 (2H, m), 2.10-2.25 (2H, m), 1.80-2.00 (4H, m), 1.45-1.80 (10H, m), 1.10-1.45 (21H, m), 0.70-1.10 (33H, m)

合成例 13



L-アラニン ベンジルエステル・p-トルエンスルホン酸塩 (3.16 g) に酢酸エチル (100ml) および 5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、激しく攪拌した後静置し、分液した酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、Fmoc-D-ロイシン (3.18 g) と HOBt・1水和物 (1.35 g) とを加えてジクロロメタン (100 ml) に溶解した。この溶液に氷冷下で WSCI (2.59 g) を加え、氷冷下 1 時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。反応液を 10% クエン酸水溶液、水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 50 g、クロロホルム:メタノール:アンモニア水=20:1:0.05) で精製し、ジペプチド(1)を 5.36 g 得た。

(ジペプチド(1)の NMR データ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.76 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.28-7.42 (9H, m), 6.57 (1H, d,  $J=6.3$  Hz), 5.18 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 5.12 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 5.09 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 4.57-4.64 (1H, m), 4.41-4.46 (2H, m), 4.20-4.23 (2H, m), 1.48-1.69 (3H, m), 1.41 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 0.93 (3H, d,  $J=6.8$  Hz)

合成例 14



合成例13で得られたジペプチド(1) (5.36 g) をDMF(50ml) に溶解し、ジエチルアミン (5 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、Fmoc-L-ロイシン (3.18 g) およびHOBt・1水和物 (1.35 g) とを加えてジクロロメタン (100ml) に溶解した。この溶液に氷冷下でWSCl (2.59 g) を加え、氷冷下で1時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。反応液を10%クエン酸水溶液、水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル50 g、クロロホルム：メタノール：アンモニア水=50：1：0.05) で精製し、トリペプチド(1)を7.18 g得た。

(トリペプチド(1)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.75 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.53-7.57 (2H, m), 7.28-7.41 (9H, m), 7.01 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 6.43 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 5.20 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 5.12 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 5.05 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 4.06-4.56 (6H, m), 1.47-1.78 (6H, m), 1.34 (3H, d,  $J=7.3$  Hz), 0.90-0.95 (12H, m)

合成例 15

$\text{Fmoc-Leu-D-Leu-Ala-OBzl} \rightarrow \text{Leu-D-Leu-Ala-OBzl}$

合成例14で得られたトリペプチド(1)(7.08 g) をDMF (70ml) に溶解し、ジエチルアミン (7 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100 g、クロロホルム：メタノール：アンモニア水=50：1：0.05~10：1：0.05) で精製し、トリペプチド(2)を2.08 g得た。

(トリペプチド(2)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.57 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.31-7.38 (5H, m), 6.86 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 5.19 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 5.11 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 4.52-4.59 (1H, m), 4.41-4.47 (1H, m), 3.38 (1H,

dd, J=3.9, 9.8 Hz), 1.28-1.79 (6H, m), 1.40 (3H, d, J=6.8 Hz),  
0.91-0.96 (12H, m)

#### 合成例 16

Leu-D-Leu-Ala-OBzl → Fmoc-Gln(Mbh)-Leu-D-Leu-Ala-OBzl

合成例15で得られたトリペプチド(2)(2.08 g)、N- $\alpha$ -Fmoc-N- $\gamma$ -Mbh-L-グルタミン(3.05 g) およびHOBt・1水和物(0.76 g)をジクロロメタン(30ml)とDMF(3ml)の混合液に溶解し、氷冷下でWSCl(1.47 g)を加え、氷冷下で1時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。反応液をクロロホルム(100ml)で希釈し、10%クエン酸水溶液、水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、テトラペプチド(1)を5.02 g得た。

(テトラペプチド(1)のNMRデータ)

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, d-DMSO) 8.52 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.27-8.13 (18H, m), 7.08-7.15 (4H, m), 6.83-6.85 (4H, m), 6.01 (1H, d, J=8.3 Hz), 5.06 (1H, d, J=12.7 Hz), 5.11 (1H, d, J=12.7 Hz), 4.01-4.27 (7H, m), 3.70 (6H, s), 2.23-2.29 (2H, m), 1.79-1.92 (2H, m), 1.46-1.58 (6H, m), 1.29 (3H, d, J=7.3 Hz), 0.78-0.87 (12H, m)

#### 合成例 17

Fmoc-Gln(Mbh)-Leu-D-Leu-Ala-OBzl → Fmoc-Gln(Mbh)-Leu-D-Leu-Ala(Mbh)-Fmoc

合成例16で得られたテトラペプチド(1)(1.50 g)をメタノール(150 ml)とDMF(75ml)の混合液に溶解し、10%パラジウム炭素(0.70 g)を加え、水素ガス雰囲気下2時間攪拌した。パラジウム炭素を濾別し、溶媒を留去し、テトラペプチド(2)を1.43 g得た。

(テトラペプチド(2)のNMRデータ)

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, d-DMSO) 8.56 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.28-8.17 (12H,

m), 7.13-7.16 (4H, m), 6.82-6.85 (4H, m), 6.01 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.09-4.27 (7H, m), 3.71 (6H, s), 2.24-2.33 (2H, m), 1.75-1.92 (2H, m), 1.44-1.59 (6H, m), 1.24 (3H, d, J=7.3 Hz), 0.78-0.87 (12H, m)

#### 合成例 18

Val-OBzl → D-Leu-Val-OBzl

L-バリン ベンジルエステル・p-トルエンスルホン酸塩 (4.56 g) に酢酸エチル (100ml) および5%炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)を加え、激しく攪拌した後静置し、分液した酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、Fmoc-D-ロイシン (4.24 g) とHOBt・1水和物 (1.78 g) とを加えてジクロロメタン (40ml) に溶解した。この溶液に氷冷下でWSCl (3.46 g) を加え、氷冷下1時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。反応液をクロロホルム (80 ml) で希釈し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をDMF(50ml) に溶解し、ジエチルアミン (8 ml) を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル75 g、クロロホルム:メタノール=100:0~2) で精製し、ジペプチド(2)を3.27 g得た。

(ジペプチド(2)のNMRデータ)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CD<sub>3</sub>OD) 7.29-7.39 (5H, m), 5.20 (1H, d, J=12.2 Hz), 5.14 (1H, d, J=12.2 Hz), 4.35 (1H, d, J=5.9 Hz), 3.42 (1H, dd, J=6.4, 7.8 Hz), 2.13-2.22 (1H, m), 1.63-1.73 (1H, m), 1.49-1.55 (1H, m), 1.33-1.40 (1H, m), 0.91-0.95 (12H, m)

#### 合成例 19

D-Leu-Val-OBzl → Ala-D-Leu-Val-OBzl

合成例18で得られたジペプチド(2) (2.88 g)、Fmoc-L-アラニン (1.97 g) およびHOBt・1水和物 (0.89 g) をDMF (25ml) とTHF (25ml)

の混合液に溶解し、氷冷下でWSCl (1.72 g) を加え、氷冷下で1時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をDMF (20ml) に溶解し、ジエチルアミン(3 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ(シリカゲル50 g、クロロホルム：メタノール=100：0～2) で精製し、トリペプチド(3)を1.59 g 得た。

(トリペプチド(3)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.57 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.30-7.38 (5H, m), 6.86 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 5.18 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 5.11 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 4.43-4.52 (2H, m), 3.49 (1H, q,  $J=6.8$  Hz), 2.14-2.25 (1H, m), 1.74-1.80 (1H, m), 1.62-1.70 (1H, m), 1.53-1.60 (1H, m), 1.51 (2H, br), 1.32 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 0.86-0.96 (12H, m)

合成例 20

$\text{Ala-D-Leu-Val-OBzl} \rightarrow \text{Fmoc-Gln(Mbh)-Ala-D-Leu-Val-OBzl}$

合成例19で得られたトリペプチド(3) (1.59 g)、N- $\alpha$ -Fmoc-N- $\gamma$ -Mbh-L-グルタミン(2.41 g) およびHOBt・1水和物(0.60 g)のDMF (50ml) 溶液に、氷冷下でWSCl(1.17 g) を加え、氷冷下で1時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。反応液に水(100ml) を加え、析出した不溶物を濾取し、乾燥し、テトラペプチド(3)を3.78 g 得た。

(テトラペプチド(3)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, d-DMSO) 8.51 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.91-7.99 (2H, m), 7.86 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.67-7.72 (2H, m), 7.43 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.28-7.41 (9H, m), 7.13-7.15 (4H, m), 6.82-6.85 (4H, m), 6.01 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 5.13 (1H, d,  $J=12.7$  Hz), 5.07 (1H, d,  $J=12.7$  Hz), 3.71-4.44 (7H, m), 3.71 (6H,

s), 2.26-2.53 (4H, m), 2.02-2.08 (1H, m), 1.45-1.93 (3H, m),  
1.21 (3H, d, J=7.3 Hz), 0.80-0.86 (12H, m)

#### 合成例 21

Fmoc-Gln(Mbh)-Ala-D-Leu-Val-OBzl → Fmoc-Gln(Mbh)-Ala-D-Leu-Val

合成例20で得られたテトラペプチド(3) (1.45 g) をメタノール (70 ml) とDMF (70ml) の混合液に溶解し、10%パラジウム炭素(0.50 g) を加え、水素ガス雰囲気下1時間攪拌した。パラジウム炭素を濾別し、溶媒を留去し、テトラペプチド(4)を1.76 g得た。

(テトラペプチド(4)のNMRデータ)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, d-DMSO) 8.53 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.28-7.97 (12H, m), 7.13-7.16 (4H, m), 6.82-6.86 (4H, m), 6.01 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.02-4.43 (7H, m), 3.71 (6H, s), 2.23-2.39 (1H, m), 1.79-2.06 (3H, m), 1.45-1.60 (3H, m), 1.21 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.81-0.86 (12H, m)

#### 合成例 22

Val-OBzl → D-Ala-Val-OBzl

L-バリン ベンジルエステル・p-トルエンスルホン酸塩 (2.28 g) に酢酸エチル (100ml) および5%炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml) を加え、激しく攪拌した後静置し、分液した酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、Fmoc-D-アラニン (1.87 g) とHOBt・1水和物 (0.89 g) とを加えてジクロロメタン (20ml) に溶解した。この溶液に氷冷下でWSCl (1.73 g) を加え、氷冷下1時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。反応液をクロロホルム (30 ml) で希釈し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をDMF(30ml) に溶解し、ジエチルアミン (3 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル50g、クロロホルム：メタノール=100：0～2）で精製し、ジペプチド(3)を1.47g得た。

（ジペプチド(3)のNMRデータ）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.71 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.31-7.39 (5H, m), 5.21 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 5.12 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 4.56 (1H, dd,  $J=4.4, 8.8$  Hz), 3.53 (1H, q,  $J=6.8$  Hz), 2.17-2.28 (1H, m), 1.50 (2H, br), 1.33 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 0.93 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 0.88 (3H, d,  $J=6.8$  Hz)

#### 合成例 23

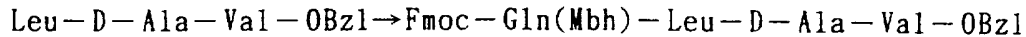
D-Ala-Val-OBzl  $\rightarrow$  Leu-D-Ala-Val-OBzl

合成例22で得られたジペプチド(3) (1.47g)、Fmoc-L-ロイシン (1.98g) およびHOBt・1水和物 (0.83g) のDMF(20ml) 溶液に、氷冷下でWSCl (1.61g) を加え、氷冷下で1時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル (50ml) で希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、10%クエン酸水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をDMF(30ml) に溶解し、ジエチルアミン (3ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル50g、クロロホルム～クロロホルム：メタノール：アンモニア水=50：1：0.05）で精製し、トリペプチド(4)を2.11g得た。

（トリペプチド(4)のNMRデータ）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.66 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.30-7.38 (5H, m), 6.90 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 5.19 (1H, d,  $J=12.7$  Hz), 5.10 (1H, d,  $J=12.7$  Hz), 4.49-4.57 (2H, m), 3.37 (1H, dd,  $J=3.4, 9.8$  Hz), 2.14-2.26 (1H, m), 1.40 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.29-1.77 (5H, m), 0.85-0.96 (12H, m)

#### 合成例 24

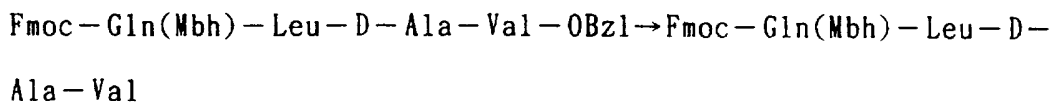


合成例23で得られたトリペプチド(4) (2.11 g)、N- $\alpha$ -Fmoc-N- $\gamma$ -Mbh-L-グルタミン(3.20 g) およびHOBt・1水和物(0.80 g)のDMF (25ml) 溶液に、氷冷下でWSCl(1.55 g) を加え、氷冷下で1時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。反応液に水(100ml) を加え、析出した不溶物を炉取し、乾燥し、テトラペプチド(5)を4.38 g 得た。

(テトラペプチド(5)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, d-DMSO) 8.51 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.87-7.99 (3H, m), 7.86 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.67-7.69 (2H, m), 7.28-7.44 (10H, m), 7.12-7.15 (4H, m), 6.83-6.85 (4H, m), 6.01 (1H, d, J=8.3 Hz), 5.14 (1H, d, J=12.2 Hz), 5.08 (1H, d, J=12.2 Hz), 4.02-4.40 (7H, m), 3.71 (6H, s), 1.46-2.26 (8H, m), 1.19 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.80-0.86 (12H, m)

合成例 25

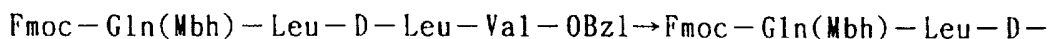


合成例24で得られたテトラペプチド(5) (1.45 g) をメタノール(100 ml) とDMF (50ml) の混合液に溶解し、10%パラジウム炭素(0.50 g) を加え、水素ガス雰囲気下1時間30分間攪拌した。パラジウム炭素を濾別し、溶媒を留去し、テトラペプチド(6)を2.00 g 得た。

(テトラペプチド(6)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.62-7.78 (4H, m), 7.28-7.39 (4H, m), 7.12-7.15 (4H, m), 6.83-6.86 (4H, m), 6.09 (1H, s), 3.87-4.45 (7H, m), 3.75 (6H, s), 1.33-2.39 (8H, m), 0.85-0.97 (15H, m)

合成例 26





## Leu-Val

合成例24で得られたテトラペプチド(5) (1.01 g) をメタノール (80 ml) とDMF (80ml) の混合液に溶解し、10%パラジウム炭素(0.55 g) を加え、水素ガス雰囲気下2時間攪拌した。パラジウム炭素を濾別し、メタノールを留去し、テトラペプチド(7)を1.98 g 得た。

(テトラペプチド(7)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, d-DMSO) 8.55 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.28-8.01 (12H, m), 7.13-7.16 (4H, m), 6.82-6.85 (4H, m), 6.01 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 4.02-4.33 (7H, m), 3.71 (6H, s), 2.25-2.29 (2H, m), 1.77-2.05 (3H, m), 1.45-1.60 (6H, m), 0.80-0.88 (18H, m)

## 合成例 27



3-ヒドロキシミリスチン酸ベンジル (1.67 g)、Fmoc-L-アラニン・1水和物 (1.65 g) およびジメチルアミノピリジン (60mg) のジクロロメタン (120ml) 溶液に氷冷下でDCC (1.54 g) を加え、氷冷下1時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。沈殿を濾別した後、ジクロロメタンを留去した。残留物に酢酸エチル (30ml) を加え、不溶物を濾別した後、酢酸エチルを留去した。残留物をDMF(20ml) に溶解し、ジエチルアミン (2 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル50 g、クロロホルム：メタノール=200：0~10) で精製し、中間体化合物(10)を1.70 g 得た。

(中間体化合物(10)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.32-7.36 (5H, m), 5.22-5.29 (1H, m), 5.10-5.11 (2H, m), 3.34-3.44 (1H, m), 2.60-2.63 (2H, m), 1.20-

1.59 (25H, m), 0.88 (3H, t, J=7 Hz)

合成例 28

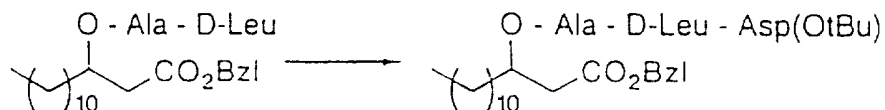


合成例27で得られた中間体化合物(10) (1.70 g)、Fmoc-D-ロイシン (1.48 g) およびHOBt・1水和物 (0.62 g) のジクロロメタン(50ml) 溶液に氷冷下でWSCl (1.20 g) を加え、氷冷下1時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。反応液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をDMF (20ml)に溶解し、ジエチルアミン (3 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル75 g、クロロホルム：メタノール=200：0～10)で精製し、中間体化合物(11) を1.93 g得た。

(中間体化合物(11)のNMRデータ)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 7.65 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.32-7.38 (5H, m), 5.25-5.31 (1H, m), 5.07-5.14 (2H, m), 4.48-4.53 (1H, m), 3.35-3.38 (1H, m), 2.61-2.71 (2H, m), 1.24-1.74 (28H, m), 0.94 (3H, d, J=11.2 Hz), 0.93 (3H, d, J=11.2 Hz), 0.88 (3H, t, J=6.8 Hz)

合成例 29



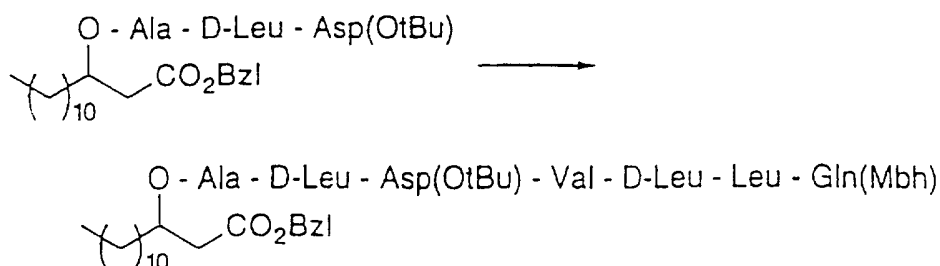
合成例28で得られた中間体化合物(11) (1.93 g)、Fmoc-L-アスパラギン酸β-t-ブチルエステル(1.53 g) およびHOBt・1水和物(0.55 g) のジクロロメタン (100ml) 溶液に氷冷下でWSCl (1.07 g) を加え、

氷冷下1時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。反応液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をDMF (30ml) に溶解し、ジエチルアミン (3 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル75 g、クロロホルム：メタノール=200：0～10) で精製し、中間体化合物(12)を2.76 g 得た。

(中間体化合物(12)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.78 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.32-7.35 (5H, m), 5.23-5.26 (1H, m), 5.09-5.14 (2H, m), 4.45-4.53 (2H, m), 3.58-3.61 (1H, m), 2.60-2.75 (4H, m), 1.24-1.90 (34H, m), 1.43 (9H, s), 0.88 (3H, t,  $J=6.8$  Hz)

合成例 30

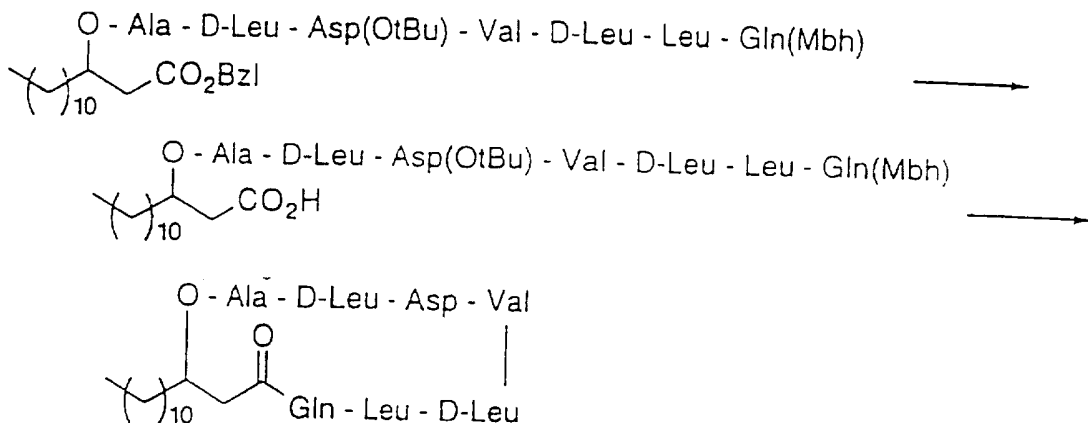


合成例29で得られた中間体化合物(12)(0.79 g)、下記する合成例71で得られたテトラペプチド(9) (1.08 g) およびHOBt・1水和物(0.17 g)のDMF (25ml) 溶液に氷冷下でWSCl(0.33 g) を加え、氷冷下1時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。反応液をジクロロメタン (100ml) で希釈し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をDMF(30ml) に溶解し、ジエチルアミン (3 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル75 g、クロロホルム：メタノール：アンモニア水=50：1：0.05～20：1：0.05) で精製し、中間体化合物(13)を1.46 g 得た。

(中間体化合物(13)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.29-7.35 (5H, m), 7.11-7.14 (4H, m), 6.83-6.86 (4H, m), 6.07 (1H, s), 5.21-5.25 (1H, m), 5.11 (2H, s), 4.00-4.64 (7H, m), 3.76 (6H, s), 2.64-2.98 (4H, m), 1.55-2.34 (14H, m), 1.44 (9H, s), 1.25-1.31 (23H, m), 0.87-0.98 (27H, m)

合成例 31



合成例30で得られた中間体化合物(13) (1.46 g) をメタノール(150ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.44 g) を加え、水素ガス雰囲気下30分間攪拌した。パラジウム炭素を濾別し、メタノールを留去した後、残留物 (0.70 g) をTHF (390ml) とDMF (130ml) の混合液に溶解し、塩化セシウム (0.94 g)、塩化カリウム (0.37 g)、N-メチルモルホリン (0.11 g)、HOBt・1水和物 (0.30 g) およびWSCl (0.96 g) を順次加え、室温で5日間攪拌した。反応液を酢酸エチル (400ml) で希釈し、水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、10%クエン酸水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラム (シリカゲル75 g) に付し、クロロホルム：メタノール=40：1にて流出した分画 (500ml) を濃縮した。残留物 (0.91 g) をTFA (5 ml) に溶解し、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去

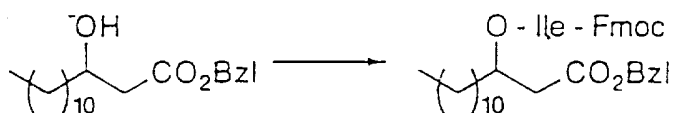
した後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムの10%メタノール溶液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル30g、クロロホルム：メタノール=10：1～4：1）で精製し、本発明の環状デプシペプチド（3）（以下、「化合物5」という）を0.31g得た。

（化合物5のNMRデータ）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, d-DMSO) 6.65-9.24 (9H, m), 4.98-5.10 (1H, m), 4.04-4.44 (7H, m), 2.50-2.66 (2H, m), 1.98-2.42 (4H, m), 1.74-1.90 (2H, m), 1.23-1.63 (30H, m), 0.74-0.90 (30H, m)

FAB-MS 979 ( $\text{MH}^+$ ), 1017 ( $\text{MK}^+$ )

合成例 32



3-ヒドロキシミリスチン酸ベンジル (3.18g)、Fmoc-L-イソロイシン (3.70g) およびジメチルアミノピリジン (0.10g) のジクロロメタン (250ml) 溶液に氷冷下でDCC (3.14g) を加え、氷冷下1時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。沈殿を濾別した後、ジクロロメタンを留去した。残留物に酢酸エチル (30ml) を加え、不溶物を濾別した後、酢酸エチルを留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル200g、クロロホルム）で精製し、中間体化合物(14)を7.14g得た。

（中間体化合物(14)のNMRデータ）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.29-7.77 (13H, m), 5.27-5.33 (2H, m), 5.11 (2H, s), 4.29-4.34 (3H, m), 4.23 (1H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.57-2.72 (2H, m), 1.07-1.90 (23H, m), 0.86-0.95 (9H, m)

## 合成例 33



合成例32で得られた中間体化合物(14)(7.14 g)をDMF(70ml)に溶解し、ジエチルアミン(7 ml)を加え、室温で5時間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル200 g、クロロホルム：メタノール=200：0～10)で精製し、中間体化合物(15)を4.33 g得た。

(中間体化合物(15)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.33-7.36 (5H, m), 5.24-5.31 (1H, m), 5.11 (2H, s), 3.19 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 2.57-2.66 (2H, m), 1.05-1.75 (25H, m), 0.86-0.94 (9H, m)

## 合成例 34

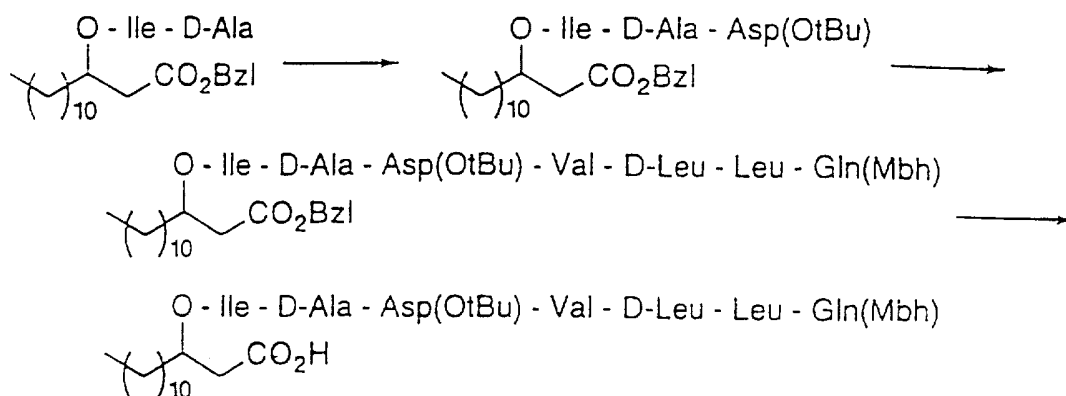


合成例33で得られた中間体化合物(15)(1.83 g)、Fmoc-D-アラニン(0.91 g)およびHOBt・1水和物(0.40 g)のジクロロメタン(70ml)溶液に氷冷下でWSCl(0.77 g)を加え、氷冷下で3時間30分攪拌した。反応液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をDMF(50ml)に溶解し、ジエチルアミン(4 ml)を加え、室温で4時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチル(100ml)に溶解し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100 g、クロロホルム：メタノール：アンモニア水=40：1：0.05)で精製し、中間体化合物(16)を1.77 g得た。

(中間体化合物(16)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.66 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.29-7.38 (5H, m), 5.26-5.31 (1H, m), 5.13 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 5.08 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 4.49-4.54 (1H, m), 3.48-3.53 (1H, m), 2.56-2.72 (2H, m), 1.04-1.95 (25H, m), 0.86-0.93 (12H, m)

合成例 35



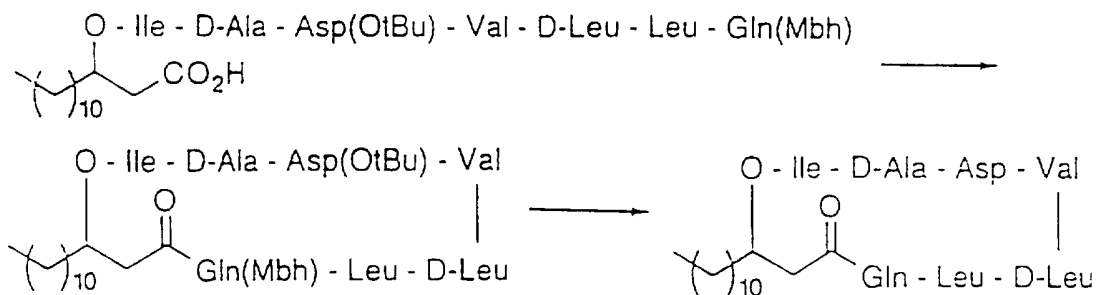
合成例34で得られた中間体化合物(16) (1.77 g)、Fmoc-L-アスパラギン酸  $\beta$ -t-ブチルエステル (1.21 g) およびHOBt・1水和物 (0.40 g) のジクロロメタン (100ml) 溶液に氷冷下でWSCl(0.77 g) を加え、氷冷下で5時間30分攪拌した。反応液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をDMF (30ml) に溶解し、ジエチルアミン (3 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100 g、クロロホルム：メタノール：アンモニア水=40：1：0.05) で精製し、中間体化合物(17)を2.33 g得た。この中間体化合物(17)(0.77 g)、合成例71で得られたテトラペプチド(9) (1.46 g) およびHOBt・1水和物 (0.15 g) のDMF (50ml) 溶液に氷冷下でWSCl(0.29 g) を加え、氷冷下で1時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル(200ml) で希釈し、水、10%クエン酸水溶液、水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶

媒を留去した後、残留物をDMF(40ml)に溶解し、ジエチルアミン(1ml)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100g、クロロホルム：メタノール：アンモニア水=50：1：0.1~20：1：0.1)で精製し、中間体化合物(18)を0.73g得た。この中間体化合物(18)(0.73g)をメタノール(100ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(0.27g)を加え、水素ガス雰囲気下1時間攪拌した。パラジウム炭素を濾別し、メタノールを留去し、中間体化合物(19)を0.65g得た。

(中間体化合物(19)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.65-8.20 (15H, m), 6.11 (1H, d,  $J=6.3$  Hz), 5.26-5.30 (1H, m), 3.93-4.53 (6H, m), 3.76 (6H, s), 1.10-3.03 (40H, m), 0.86-0.94 (30H, m)

#### 合成例 36



合成例35で得られた中間体化合物(19)(0.65g)をTHF(390ml)とDMF(130ml)の混合液に溶解し、塩化セシウム(0.94g)、塩化カリウム(0.37g)、N-メチルモルホリン(0.11g)、HOBt・1水和物(0.30g)およびWSCl(0.96g)を順次加え、室温で5日間攪拌した。反応液を酢酸エチル(400ml)で希釈し、水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、10%クエン酸水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラム(シリカゲル、100g)に付し、クロロホルム：メタノール=20：1にて流出した分画



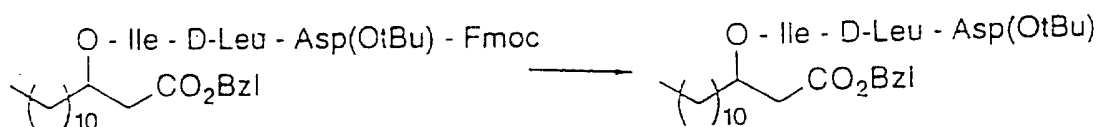
(500ml) を濃縮した。残留物 (1.05 g) を TFA (5 ml) に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去した後、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムの 10% メタノール溶液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 30 g、クロロホルム : メタノール = 10 : 1 ~ 4 : 1) で精製し、本発明の環状デプシペプチド(4)を 0.24 g 得た。

(環状デプシペプチド(4)の NMR データ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, d-DMSO) 6.63-9.86 (9H, m), 4.94-5.14 (1H, m), 3.72-4.55 (7H, m), 1.04-2.66 (38H, m), 0.74-0.91 (30H, m)

FAB-MS 979 ( $\text{MH}^+$ ), 1017 ( $\text{MK}^+$ )

合成例 37

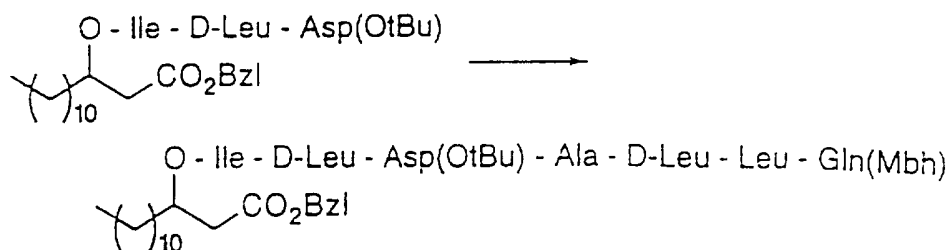


合成例 5 で得られた中間体化合物(4)(8.37 g) を DMF (80ml) に溶解し、ジエチルアミン (8 ml) を加え、室温で 1 時間 30 分攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチル(150ml) に溶解し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 200 g、クロロホルム : メタノール = 30 : 0 ~ 1) で精製し、中間体化合物(20)を 5.81 g 得た。

(中間体化合物(20)の NMR データ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.28-7.37 (6H, m), 6.88 (1H, d,  $J=6.9$  Hz), 5.23-5.28 (1H, m), 5.06-5.13 (2H, m), 4.45-4.83 (2H, m), 3.62-3.66 (1H, m), 2.55-2.85 (4H, m), 1.24-1.94 (37H, m), 0.85-1.07 (15H, m)

合成例 38

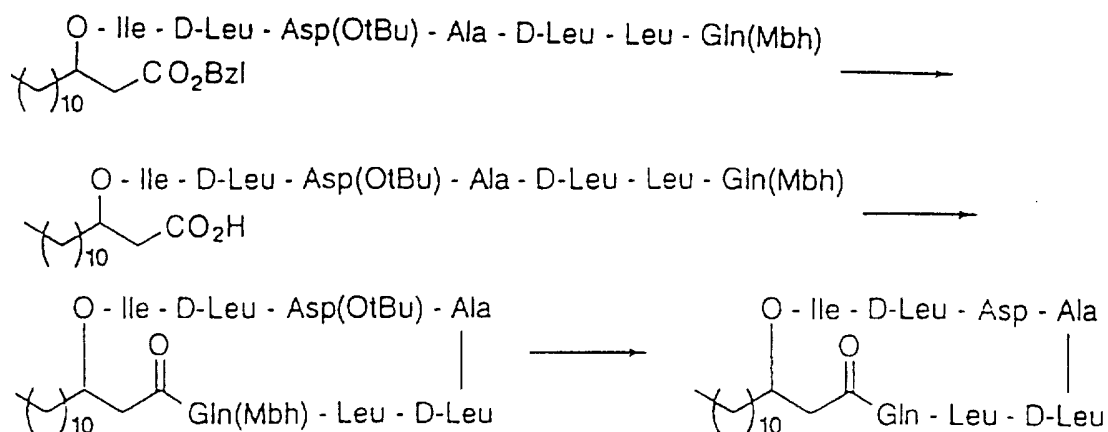


合成例37で得られた中間体化合物(20) (1.12 g)、合成例17で得られたテトラペプチド(2) (1.43 g) およびHOBt・1水和物(0.44 g)のDMF (50ml) 溶液に氷冷下でWSCl (0.44 g)を加え、氷冷下で1時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。反応液をクロロホルム (200ml)で希釈し、10%クエン酸水溶液、水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をDMF (15ml)に溶解し、ジエチルアミン (0.7ml)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (シリカゲル75 g、クロロホルム：メタノール=100：1～5)で精製し、中間体化合物(21)を0.94 g得た。

(中間体化合物(21)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.35-7.80 (20H, m), 6.28 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 5.20-5.24 (1H, m), 5.06-5.11 (2H, m), 3.90-4.65 (6H, m), 3.78 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.18-3.22 (1H, m), 2.22-2.65 (8H, m), 1.21-1.95 (43H, m), 0.79-0.97 (30H, m)

合成例 39



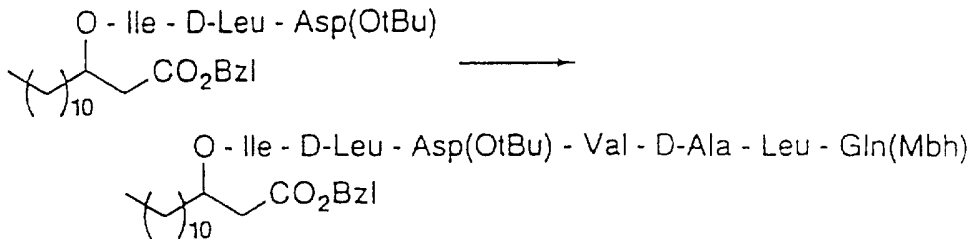
合成例38で得られた中間体化合物(21)(0.93 g)をメタノール(150ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(0.31 g)を加え、水素ガス雰囲気下1時間攪拌した。パラジウム炭素を濾別し、メタノールを留去し、中間体化合物(22)を0.77 g得た。この中間体化合物(22)(0.50 g)をTHF(95 ml)に溶解し、N-メチルモルホリン(0.08 g)およびHOBt・1水和物(0.25 g)を加えA液とした。THF(190ml)とDMF(95ml)の混合液に、塩化セシウム(0.70 g)、塩化カリウム(0.28 g)およびWSCl(0.71 g)を順次加え、B液とした。室温で攪拌しながらA液を20分かけてB液に滴下し、さらに室温で5日間攪拌した。反応液を酢酸エチル(200ml)で希釈し、水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、10%クエン酸水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラム(シリカゲル、100 g)に付し、クロロホルム：メタノール=50：1にて流出した分画(500ml)を濃縮した。残留物(0.79 g)をTFA(3 ml)に溶解し、室温で1時間30分攪拌した。溶媒を留去した後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムの10%メタノール溶液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル30 g、クロロホルム：メタノール=10：1～4：1)で精製し、本発明の環状デプシペプチド(5)を0.21 g得た。

(環状デプシペプチド(5)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, d-DMSO) 6.63-9.74 (9H, m), 4.92-5.11 (1H, m), 3.81-4.56 (7H, m), 1.75-2.69 (8H, m), 1.21-1.57 (32H, m), 0.77-0.87 (30H, m)

FAB-MS 993 ( $\text{MH}^+$ ), 1031 ( $\text{MK}^+$ )

## 合成例 40

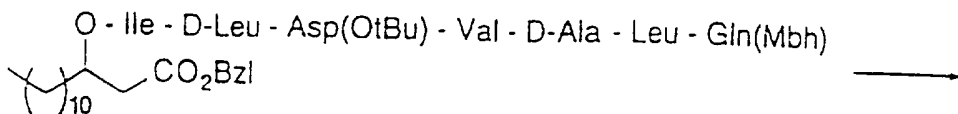


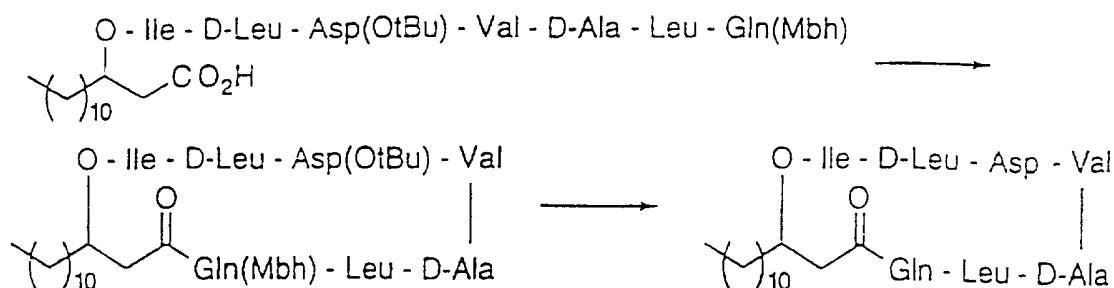
合成例37で得られた中間体化合物(20) (1.55 g)、合成例25で得られたテトラペプチド(6) (2.00 g) およびHOBt・1水和物(0.22 g) のDMF (40ml) 溶液に氷冷下でWSCl (0.43 g) を加え、氷冷下で1時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。反応液をクロロホルム(200 ml) で希釈し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をDMF(50ml) に溶解し、ジエチルアミン (3 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル75 g、クロロホルム~クロロホルム:メタノール:アンモニア水=50:1:0.1~20:1:0.1) で精製し、中間体化合物(23)を1.21 g得た。

(中間体化合物(23)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.60-7.68 (20H, m), 6.12 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 5.20-5.24 (1H, m), 5.06-5.11 (2H, m), 3.85-4.48 (6H, m), 3.79 (6H, s), 3.32-3.36 (1H, m), 2.25-2.52 (8H, m), 1.25-2.06 (41H, m), 0.86-0.99 (30H, m)

## 合成例 41





合成例40で得られた中間体化合物(23)(1.21 g)をメタノール(100ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(0.33 g)を加え、水素ガス雰囲気下1時間攪拌した。パラジウム炭素を濾別し、メタノールを留去し、中間体化合物(24)を0.88 g得た。この中間体化合物(24)(0.65 g)をTHF(390 ml)とDMF(130ml)の混合液に溶解し、塩化セシウム(0.94 g)、塩化カリウム(0.37 g)、N-メチルモルホリン(0.11 g)、HOBt・1水和物(0.30 g)およびWSCl(0.96 g)を順次加え、室温で5日間攪拌した。反応液を酢酸エチル(400ml)で希釈し、水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、10%クエン酸水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラム(シリカゲル、75 g)に付し、クロロホルム：メタノール=40：1にて流出した分画(500ml)を濃縮した。残留物(1.01 g)をTFA(5 ml)に溶解し、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムの10%メタノール溶液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル30 g、クロロホルム：メタノール=10：0～3)で精製し、本発明の環状デプシペプチド(6)を0.40 g得た。

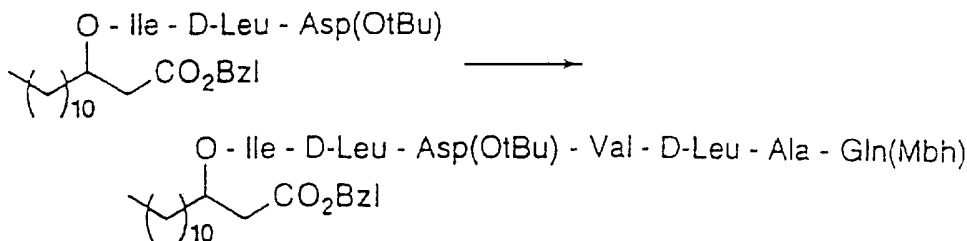
(環状デプシペプチド(6)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, d-DMSO) 6.63-10.01 (9H, m), 4.93-5.11 (1H, m), 3.99-4.60 (7H, m), 2.61-2.78 (2H, m), 2.00-2.34 (4H, m), 1.80-

1.98 (2H, m), 1.16-1.76 (30H, m), 0.76-0.91 (30H, m)

FAB-MS 979 (MH<sup>+</sup>), 1017 (MK<sup>+</sup>)

合成例 42

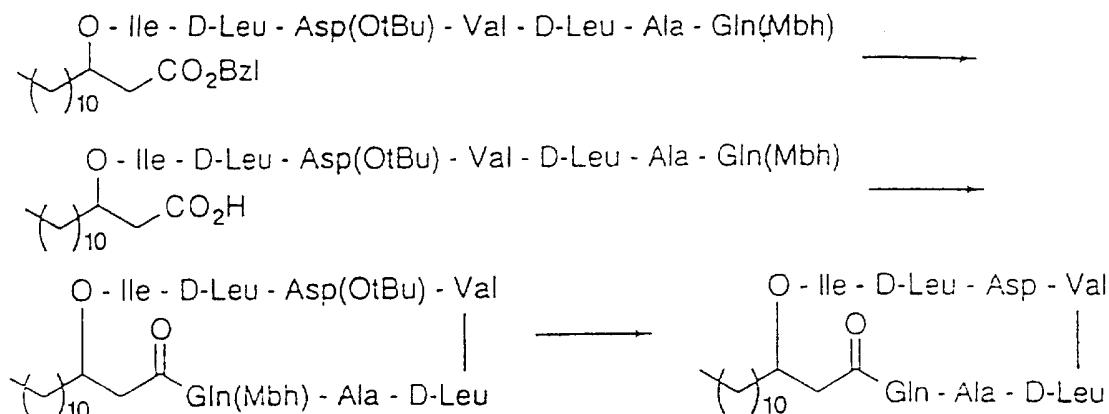


合成例37で得られた中間体化合物(20) (1.10 g)、合成例21で得られたテトラペプチド(4) (1.76 g) およびHOBt・1水和物(0.22 g) のDMF (25ml) 溶液に氷冷下でWSCl (0.43 g) を加え、氷冷下で1時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。反応液をクロロホルム(200 ml) で希釈し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をDMF(50ml) に溶解し、ジエチルアミン (3 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル75 g、クロロホルム～クロロホルム：メタノール：アンモニア水=50：1：0.1) で精製し、中間体化合物(25) を1.22 g 得た。

(中間体化合物(25)のNMRデータ)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 8.28-8.31 (1H, m), 6.74-7.50 (19H, m), 6.18 (1H, d, J=8.3 Hz), 5.19-5.24 (1H, m), 5.09 (2H, s), 4.37-4.49 (4H, m), 3.93-4.06 (2H, m), 3.28-3.31 (1H, m), 3.02-3.10 (1H, m), 2.55-2.71 (4H, m), 2.18-2.46 (3H, m), 1.10-2.10 (41H, m), 0.83-0.97 (30H, m)

合成例 43



合成例42で得られた中間体化合物(25) (1.22 g)をメタノール(150ml)に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.18 g) を加え、水素ガス雰囲気下1時間攪拌した。パラジウム炭素を濾別し、メタノールを留去し、中間体化合物(26)を1.00 g得た。この中間体化合物(26) (0.70 g) をTHF(390 ml) とDMF (130ml) の混合液に溶解し、塩化セシウム (0.94 g)、塩化カリウム (0.37 g)、N-メチルモルホリン (0.11 g)、HOBt・1水和物 (0.30 g) およびWSCl (0.96 g) を順次加え、室温で5日間攪拌した。反応液を酢酸エチル(400ml)で希釈し、水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、10%クエン酸水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラム (シリカゲル、75 g) に付し、クロロホルム：メタノール=40：1にて流出した分画 (500ml) を濃縮した。残留物 (1.10 g) をTFA(5 ml)に溶解し、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムの10%メタノール溶液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル30 g、クロロホルム：メタノール=10：0～3) で精製し、環状デプシペプチド(7)を0.38 g得た。

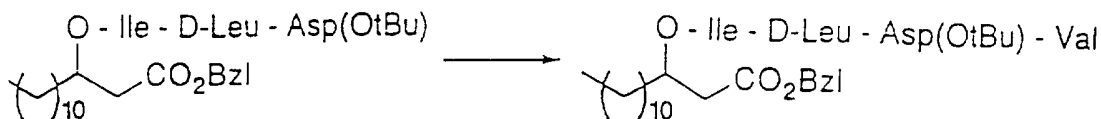
(環状デプシペプチド(7)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, d-DMSO) 6.65-9.20 (9H, m), 4.95-5.09 (1H, m), 3.85-4.53 (7H, m), 2.61-2.66 (1H, m), 2.34-2.37 (1H, m), 1.75-

2.12 (6H, m), 1.18-1.56 (30H, m), 0.78-0.88 (30H, m)

FAB-MS 979 (MH<sup>+</sup>), 1017 (MK<sup>+</sup>)

合成例 44

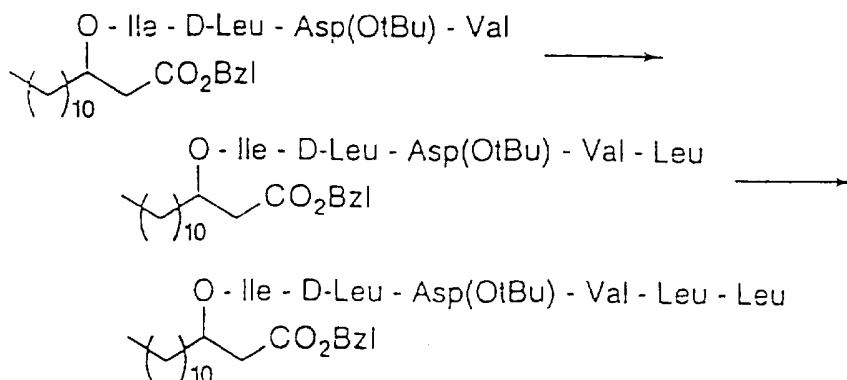


合成例37で得られた中間体化合物 (20) (4.51 g)、Fmoc-L-バリン (1.85 g) およびHOBt・1水和物 (0.81 g) のジクロロメタン(50ml)溶液に氷冷下でWSCl (1.56 g) を加え、氷冷下で1時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。反応液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をDMF(30ml)に溶解し、ジエチルアミン (3 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100 g、クロロホルム~クロロホルム:メタノール=40:1)で精製し、中間体化合物(27)を2.74 g得た。

(中間体化合物(27)のNMRデータ)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 8.30 (1H, t, J=8.8 Hz), 7.30-7.37 (5H, m), 7.08 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.75 (1H, d, J=8.3 Hz), 5.21-5.24 (1H, m), 5.11 (2H, s), 4.76-4.79 (1H, m), 4.44-4.50 (2H, m), 3.32-3.35 (1H, m), 2.55-2.71 (4H, m), 2.23-2.26 (1H, m), 1.04-1.81 (28H, m), 0.82-0.99 (21H, m)

合成例 45



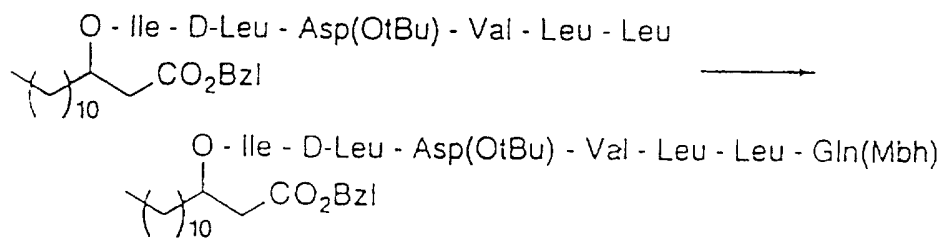


合成例44で得られた中間体化合物(27) (2.74 g)、Fmoc-L-ロイシン (1.16 g) およびHOBt・1水和物(0.49 g) のジクロロメタン(50ml) 溶液に氷冷下でWSCl (0.95 g) を加え、氷冷下で1時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。反応液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をDMF(30ml) に溶解し、ジエチルアミン (3 ml) を加え、室温で4時間攪拌した。溶媒を留去し、Fmoc-L-ロイシン (1.16 g) およびHOBt・1水和物 (0.49 g) を加えてジクロロメタン (50ml) に溶解し、氷冷下でWSCl(0.95 g) を加え、氷冷下で1時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。反応液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残留物をDMF (30ml) に溶解し、ジエチルアミン(3 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル75 g、クロロホルム~クロロホルム:メタノール=40:1) で精製し、中間体化合物(28)を2.15 g得た。

(中間体化合物(28)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.85-7.90 (10H, m), 5.20-5.25 (1H, m), 5.07-5.13 (2H, m), 4.05-4.78 (5H, m), 3.28-3.40 (1H, m), 2.59-2.87 (4H, m), 1.23-2.21 (44H, m), 0.84-0.96 (33H, m)

合成例 46



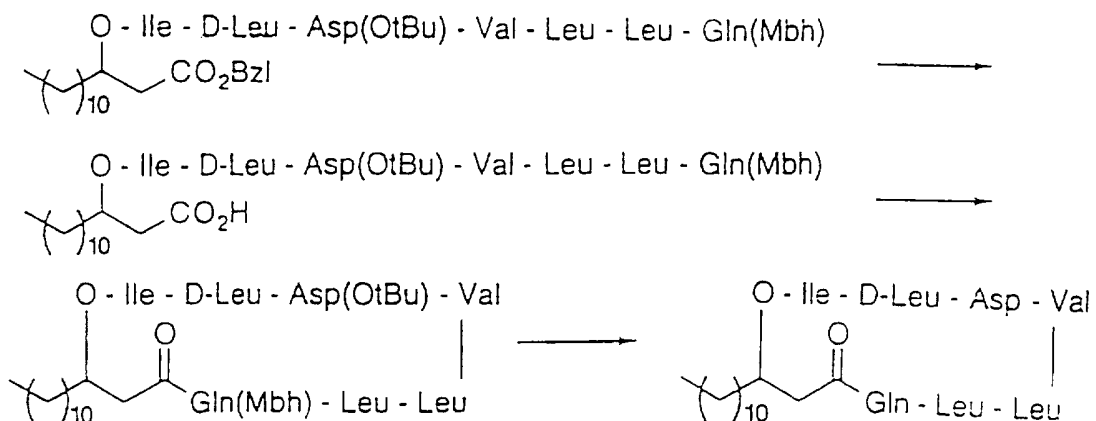
合成例45で得られた中間体化合物(28) (2.15 g)、N- $\alpha$ -Fmoc-N- $\gamma$ -Mbh-L-グルタミン (1.21 g) およびHOBt・1水和物(0.30 g) をジクロロメタン (25ml) とDMF(25ml) の混合液に溶解し、氷冷下でWSCl (0.58 g) を加え、氷冷下で1時間、その後徐々に室温まで昇温させて

一晚攪拌した。反応液を濃縮し、残留物をDMF(30ml)に溶解し、ジエチルアミン(5ml)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル150g、クロロホルム：メタノール=30：0～1)で精製し、中間体化合物(29)を2.92g得た。

(中間体化合物(29)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.82-7.75 (20H, m), 5.15-5.20 (1H, m), 5.07 (2H, s), 4.05-4.50 (6H, m), 3.78 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.31-3.35 (1H, m), 2.33-2.80 (8H, m), 1.22-2.08 (44H, m), 0.81-0.94 (33H, m)

合成例 47



合成例46で得られた中間体化合物(29)(2.92g)をメタノール(75ml)とDMF(50ml)の混合液に溶解し、10%パラジウム炭素(0.43g)を加え、水素ガス雰囲気下1時間30分攪拌した。パラジウム炭素を濾別し、溶媒を留去し、中間体化合物(30)を2.77g得た。この中間体化合物(30)(2.14g)をDMF(390ml)とTHF(1170ml)の混合液に溶解し、塩化セシウム(2.82g)、塩化カリウム(1.11g)、N-メチルモルホリン(0.33g)、HOBt・1水和物(0.90g)およびWSCl(2.88g)を順次加え、室温で5日間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物を酢酸エチル(400ml)に溶解し、水(200ml)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留

去した後、残留物をシリカゲルカラム（シリカゲル75 g、クロロホルム：酢酸エチル=1：1）で精製し、環状デブシペプチド（8'）を1.04 g得た。この環状デブシペプチド（8'）（0.54 g）をTFA（5 ml）に溶解し、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムの10%メタノール溶液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル30 g、クロロホルム：メタノール=10：0～2）で精製し、本発明の環状デブシペプチド（8）（以下、「化合物6」という）を0.26 g得た。

（化合物6のNMRデータ）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, d-DMSO) 6.64-9.45 (9H, m), 5.04-5.14 (1H, m), 3.74-4.45 (7H, m), 2.32-2.44 (2H, m), 2.05-2.20 (4H, m), 1.70-1.99 (2H, m), 1.23-1.60 (33H, m), 0.82-0.94 (33H, m)

FAB-MS 1021 ( $\text{MH}^+$ ), 1059 ( $\text{MK}^+$ )

合成例 48

$\text{Fmoc-Asp(OtBu)} + \text{Leu-OBzl} \rightarrow \text{Fmoc-Asp(OtBu)-Leu}$

合成例13と同様にしてL-ロイシンベンジルエステル・p-トルエンシルホン酸塩（6.00 g）とL-アスパラギン酸B-t-ブチルエステル（5.23 g）からジペプチド（6.63 g）を得た。得られたジペプチドを合成例17と同様にして脱ベンジル化して目的とするジペプチド（5.21 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.75 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.39 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.30 (2H, dt,  $J=1.0, 7.3$  Hz), 7.00 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 6.03 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 5.60 (1H, br s), 4.52-4.64 (2H, m), 4.41 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 4.21 (1H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.87 (1H, dd,  $J=4.4, 17$  Hz), 2.62 (1H, dd,  $J=6.8, 17$  Hz), 1.66-1.76 (2H, m), 1.55-1.65 (1H, m), 1.44 (9H, s), 0.92 (6H, t,

J=5.6 Hz)

合成例 49

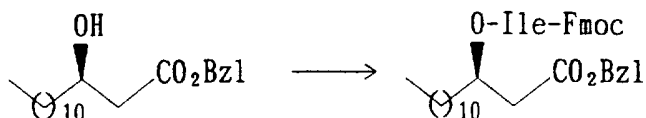
Fmoc-Gln(Mbh)-Leu-D-Leu + Val-Asp(OtBu)-D-Leu-OBzl →

Fmoc-Gln(Mbh)-Leu-D-Leu-Val-Asp(OtBu)-D-Leu-OBzl

後述の合成例77で得られたトリペプチド(9) (0.92 g) と後述の合成例73で得られたトリペプチド(6)を後述の合成例59と同様にして得られたトリペプチド (0.50 g) およびHOBt・1水和物 (0.17 g) のDMF (10 ml) 溶液に氷冷下、WSCl (0.21 g) を加えた。この溶液を氷冷下で2時間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。DMFを留去した後、残留物にクロロホルムの10%メタノール溶液と10%クエン酸水溶液を加えた。分液した有機層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル30 g、クロロホルム：酢酸エチル=100：0～85：15)で精製し、さらにジエチルエーテルで固体にして目的のヘキサペプチド(1)を0.82 g得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 8.53 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.09 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.05 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.01 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.86 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.80-7.89 (1H, m), 7.64-7.76 (3H, m), 7.46 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.39 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.24-7.36 (7H, m), 7.13 (4H, d, J=8.8 Hz), 6.83 (4H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 6.00 (1H, d, J=8.8 Hz), 5.09 (2H, s), 4.65 (1H, dd, J=8.3, 14 Hz), 4.11-4.40 (7H, m), 3.98-4.07 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.70 (3H, s), 2.63 (1H, dd, J=5.6, 16 Hz), 2.45-2.51 (1H, m), 2.19-2.34 (2H, m), 1.86-2.00 (2H, m), 1.73-1.85 (1H, m), 1.38-1.64 (9H, m), 1.33 (9H, m), 0.69-0.88 (24H, m)

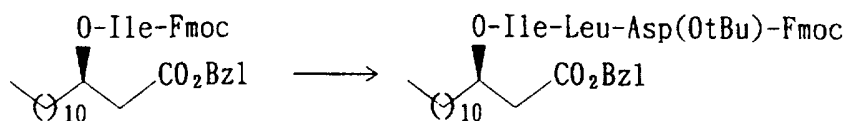
合成例 50



合成例32と同様にして(R)-3-ヒドロキシミリスチン酸を原料として、合成例1と同様にして得られるアルコール(2.77g)から目的の中間体化合物を5.55g得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.76 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.39 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.26-7.36 (7H, m), 5.24-5.34 (2H, m), 5.10 (2H, s), 4.35-4.43 (2H, m), 4.30 (1H, dd,  $J=4.6, 8.8$  Hz), 4.22 (1H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.69 (1H, dd,  $J=7.3, 16$  Hz), 2.59 (1H, dd,  $J=5.4, 16$  Hz), 1.84-1.94 (1H, m), 1.54-1.69 (2H, m), 1.07-1.45 (20H, m), 0.81-0.97 (9H, m)

#### 合成例 51

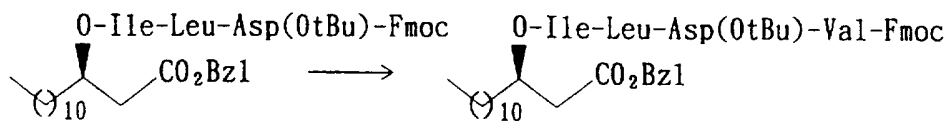


合成例50で得られた中間体化合物(5.45g)のDMF(80ml)溶液にジエチルアミン(8ml)を加え室温で1.5時間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50g、クロロホルム:メタノール=200:0~10)で精製しアミン体を3.62g得た。得られたアミン体と合成例48で得られたジペプチド(5.06g)およびHOBt・1水和物(1.48g)のジクロロメタン(60ml)溶液に氷冷下、WSCl(1.85g)を加えた。この溶液を氷冷下で2時間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを留去した後、残留物に酢酸エチルと10%クエン酸水溶液を加えた。分液した酢酸エチル層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100

g、ヘキサン：酢酸エチル=200：50～90)で精製し、さらにジエチルエーテル-ヘキサン系で固体にして目的の中間体化合物を7.11 g得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.76 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.40 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.28-7.37 (7H, m), 6.85 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 6.49 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 5.97 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 5.27 (1H, qui.,  $J=6.2$  Hz), 5.12 (1H, d,  $J=13$  Hz), 5.09 (1H, d,  $J=13$  Hz), 4.51 (1H, dd,  $J=4.4, 8.8$  Hz), 4.47-4.56 (1H, m), 4.37-4.46 (3H, m), 4.22 (1H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.92 (1H, dd,  $J=4.4, 17$  Hz), 2.68 (1H, dd,  $J=6.8, 16$  Hz), 2.58 (1H, dd,  $J=5.9, 16$  Hz), 2.55-2.67 (1H, m), 1.75-1.88 (1H, m), 1.52-1.73 (5H, m), 1.45 (9H, s), 1.07-1.46 (20H, m), 0.82-0.97 (15H, m)

合成例 52(1)

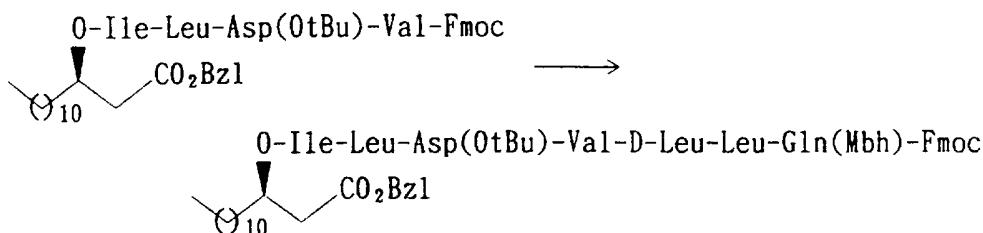


合成例51で得られた中間体化合物 (2.90 g) のDMF(30ml) 溶液にジエチルアミン(3 ml) を加え室温で1.5時間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル30 g、クロロホルム：メタノール=100：0～7)で精製しアミン体を2.22 g得た。得られたアミン体とFmoc-L-バリン (1.24 g) およびHOBt・1水和物 (0.56 g) のジクロロメタン (25ml) 溶液に氷冷下、WSCl (0.70 g) を加えた。この溶液を氷冷下で2時間攪拌した後、室温で二日間攪拌した。ジクロロメタンを留去した後、残留物にクロロホルムと10%クエン酸水溶液を加えた。分液したクロロホルム層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル30 g、クロロホルム：メタノール=100：0～2) で精製し目的の中間体化合

物を2.29 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.77 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.59 (2H, dd,  $J=7.3$  Hz), 7.40 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.28-7.37 (8H, m), 7.05 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 6.59 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 5.30 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 5.26 (1H, qui.,  $J=6.3$  Hz), 5.12 (1H, d,  $J=14$  Hz), 5.09 (1H, d,  $J=12$  Hz), 4.68-4.75 (1H, m), 4.45-4.52 (2H, m), 4.35-4.44 (2H, m), 4.23 (1H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.00 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 2.92 (1H, dd,  $J=3.7, 17$  Hz), 2.70 (1H, dd,  $J=6.8, 16$  Hz), 2.59 (1H, dd,  $J=6.6, 17$  Hz), 2.58 (1H, dd,  $J=6.6, 17$  Hz), 2.13-2.23 (1H, m), 1.85-1.94 (1H, m), 1.48-1.76 (5H, m), 1.41 (9H, s), 1.09-1.45 (20H, m), 0.99 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 0.95 (3H, d,  $J=6.4$  Hz), 0.80-0.92 (15H, m)

合成例 52(2)

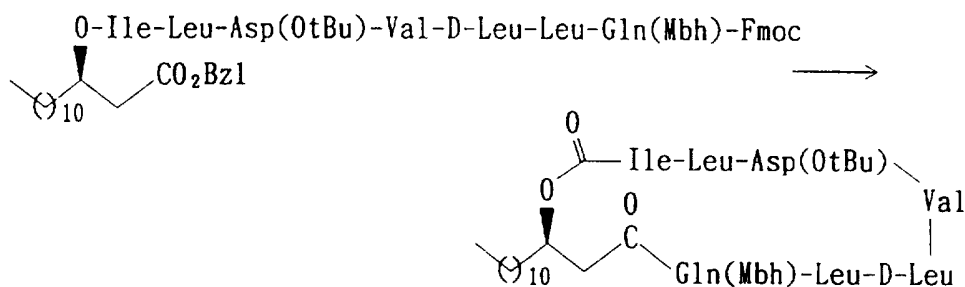


合成例52(1)で得られた中間体化合物 (1.58 g) のDMF (15ml) 溶液にジエチルアミン (1.5ml) を加え室温で1.5時間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル25 g、クロロホルム：メタノール=100：0～8) で精製しアミン体を1.09 g 得た。得られたアミン体と後述の合成例77で得られたトリペプチド(9) (1.29 g) およびHOBt・1水和物 (0.24 g) のDMF (20mL) 溶液に氷冷下、WSCl (0.30 g) を加えた。この溶液を氷冷下で2時間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去した後、残留物にクロロホルムと10%クエン酸水溶液を加えた。分液したクロロホルム層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ク

クロロホルムを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル50g、クロロホルム：メタノール=200：0～6）で精製し目的の中間体化合物を1.91g得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.73 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.55 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.38 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.20-7.35 (8H, m), 7.18 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.84 (4H, dd,  $J=4.2, 8.3$  Hz), 6.60-7.10 (4H, m), 6.40 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 6.24 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 5.18 (1H, qui.,  $J=6.3$  Hz), 5.07 (2H, s), 4.78-4.85 (1H, m), 4.45-4.55 (2H, m), 4.25-4.44 (4H, m), 4.10-4.20 (3H, m), 3.77 (3H, s), 3.74 (3H, s), 2.89 (1H, dd,  $J=7.3, 16$  Hz), 2.71 (1H, dd,  $J=5.1, 17$  Hz), 2.61 (1H, dd,  $J=6.8, 16$  Hz), 2.51 (1H, dd,  $J=6.4, 16$  Hz), 2.14-2.32 (3H, m), 1.90-2.11 (2H, m), 1.76-1.87 (3H, m), 1.43 (9H, s), 1.05-1.65 (29H, m), 0.95 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.79-0.93 (24H, m), 0.76 (3H, d,  $J=5.4$  Hz), 0.74 (3H, d,  $J=5.9$  Hz)

### 合成例 52(3)



合成例52(2)で得られた中間体化合物（1.90g）のDMF（15ml）溶液にジエチルアミン（1.5ml）を加え室温で1.5時間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル30g、クロロホルム：メタノール=200：0～7）で精製しアミン体を1.36g得た。

得られたアミン体をメタノール（40ml）に溶解し、5%パラジウム炭素（0.28g）を加え、水素雰囲気下10時間攪拌した。パラジウム炭素を



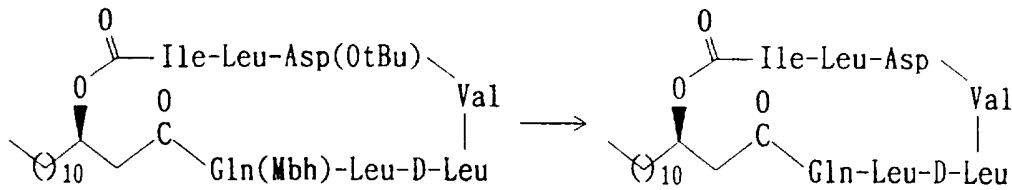
濾別し、メタノールを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル30g、クロロホルム：メタノール=200：0～20）で精製し、さらにクロロホルム-ジエチルエーテル系で固体にして脱保護体を0.87g得た。

得られた脱保護体（0.60g）をTHF（100ml）に溶解し、N-メチルモルホリン（0.10ml）およびHOBt・1水和物（0.28g）を加えA液とした。THF（200ml）とDMF（100ml）の混合液に、塩化セシウム（0.76g）、塩化カリウム（0.30g）およびWSCl（0.78g）を順次加え、B液とした。室温で攪拌しながらA液を20分かけてB液に滴下し、さらに室温で10日間攪拌した。反応液を酢酸エチル（150ml）で希釈し、水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、10%クエン酸水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル20g、クロロホルム：メタノール=200：0～6）で精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル20g、クロロホルム：酢酸エチル=100：10～70）で再精製した後、ジエチルエーテルおよびヘキサンを用いて固体にして本発明の環状デブシペプチド(9)を0.40g得た。

（環状デブシペプチド(9)のデータ）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.50 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.40 (1H, br s), 7.32 (1H, br s), 7.11-7.28 (4H, m), 7.16 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 6.95 (1H, br s), 6.83 (4H, d,  $J=7.8$  Hz), 6.15 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 5.06-5.13 (1H, m), 4.65-4.73 (1H, m), 4.26-4.37 (3H, m), 4.11-4.26 (2H, m), 4.06 (1H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.78 (6H, s), 2.78-2.92 (2H, m), 2.19-2.48 (5H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 1.77-1.91 (1H, m), 1.35-1.76 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.07-1.34 (20H, m), 0.81-0.98 (33H, m)

## 合成例 52(4)

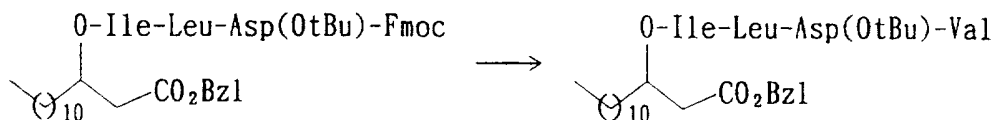


合成例12と同様にして合成例52(3)で得られた中間体化合物 (0.30 g) から本発明の環状デプシペプチド(10)を0.16 g得た。

(環状デプシペプチド(10)のデータ)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 12.28 (1H, s), 8.72 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.27 (1H, d,  $J=9.8$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=5.9$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.19 (1H, s), 6.64 (1H, s), 5.19 (1H, qui.,  $J=6.3$  Hz), 4.61-4.69 (1H, m), 4.20-4.38 (3H, m), 4.06-4.16 (3H, m), 2.90-2.98 (1H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 1.90-2.40 (5H, m), 1.60-1.80 (3H, m), 1.00-1.60 (31H, m), 0.70-0.95 (33H, m)

## 合成例 53



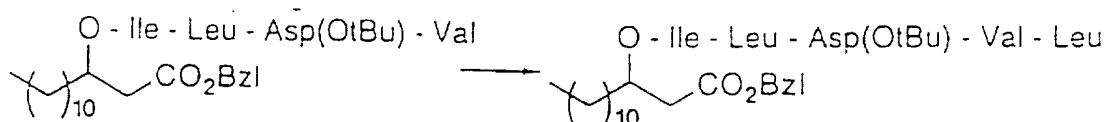
合成例1で得られた3-ヒドロキシミリスチン酸ベンジルを原料として合成例50、51と同様にして得られた中間体化合物を合成例57と同様にして脱保護し得られた中間体化合物(32) (2.50 g)、Fmoc-L-バリン (1.16 g) およびHOBt・1水和物 (0.50 g) のジクロロメタン(100ml) 溶液に氷冷下でWSCl (0.98 g) を加え、氷冷下1時間、その後徐々に室温まで昇温させて3時間攪拌した。反応液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をDMF(50ml) に溶解し、ジエチルアミン (3 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒

を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル75g、クロロホルム～クロロホルム：メタノール=50：1）で精製し、中間体化合物（35）（配列番号1）を2.86g得た。

（中間体化合物(35)のNMRデータ）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.26 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 6.97 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 6.97 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.32-7.38 (5H, m), 5.24-5.29 (1H, m), 5.11 (2H, s), 4.72-4.77 (1H, m), 4.46-4.51 (1H, m), 4.36-4.41 (1H, m), 3.27 (1H, d,  $J=3.9$  Hz), 2.55-2.71 (4H, m), 2.24-2.32 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.03-1.91 (28H, m), 0.81-1.00 (21H, m)

合成例 54



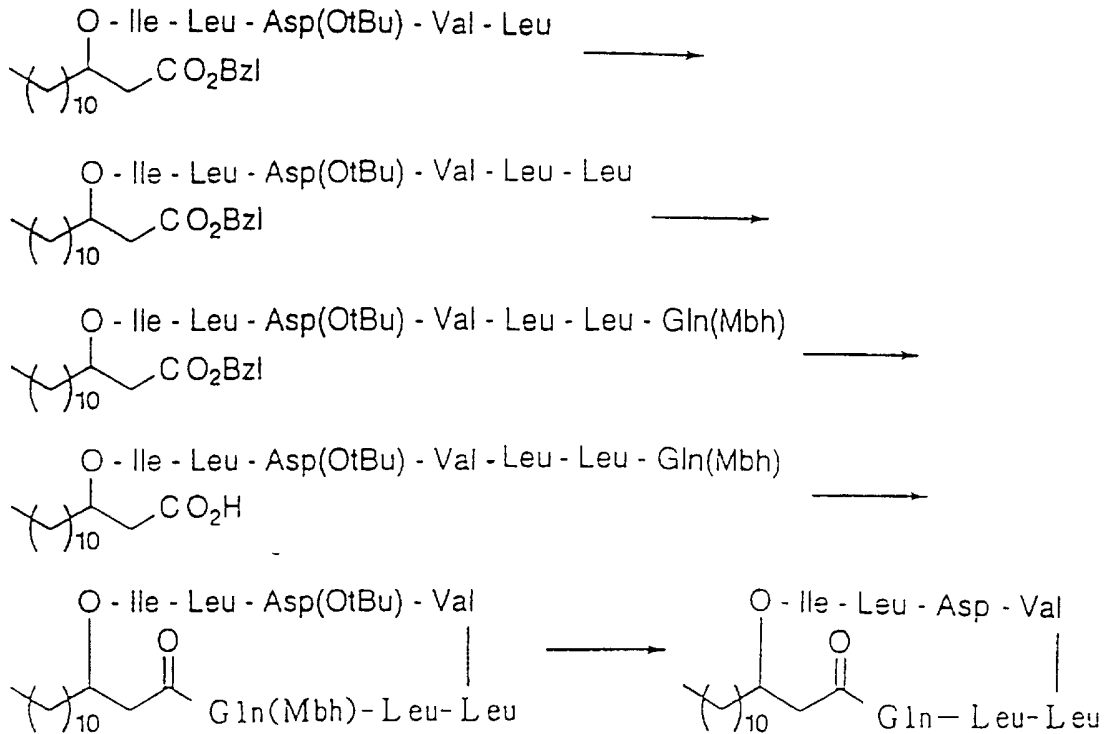
合成例53で得られた中間体化合物(35) (2.86g)、Fmoc-L-ロイシン (1.20g) およびHOBt・1水和物(0.50g) のジクロロメタン(100ml) 溶液に氷冷下で $\text{WSCl}$  (0.98g) を加え、氷冷下1時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。反応液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をDMF (50ml) に溶解し、ジエチルアミン (3ml) を加え、室温で1時間30分攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100g、クロロホルム～クロロホルム：メタノール=40：1～20：1）で精製し、中間体化合物(36)（配列番号2）を2.99g得た。

（中間体化合物(36)のNMRデータ）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.98-8.02 (1H, m), 7.53-7.56 (1H, m), 7.22-7.25 (1H, m), 6.74-6.77 (1H, m), 7.31-7.36 (5H, m), 5.23-5.26 (1H, m), 5.10 (2H, s), 4.61-4.67 (1H, m), 4.41-4.49 (2H, m),

4.07-4.11 (1H, m), 3.48-3.51 (1H, m), 1.59-2.78 (16H, m), 1.42 (9H, s), 1.24 (bs, 20H), 1.03-1.91 (28H, m), 0.85-1.01 (27H, m)

合成例 55



合成例54で得られた中間体化合物(36) (2.99 g)、Fmoc-L-ロイシン (1.12 g) およびHOBt・1水和物 (0.47 g) のジクロロメタン(50ml) 溶液に氷冷下でWSCl (0.91 g) を加え、氷冷下で1時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。反応液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をDMF(30ml) に溶解し、ジエチルアミン (3 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル75 g、クロロホルム：メタノール=20：0～1) で精製し、中間体化合物(37) (配列番号3) を3.46 g得た。これにN- $\alpha$ -Fmoc-N- $\gamma$ -Mbh-L-グルタミン (1.88 g) およびHOBt・1水和物 (0.47 g) を加えてDMF(25 ml) に溶解し、氷冷下でWSCl (0.91 g) を加え、氷冷下で1時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。反応液を濃縮し、残留物を

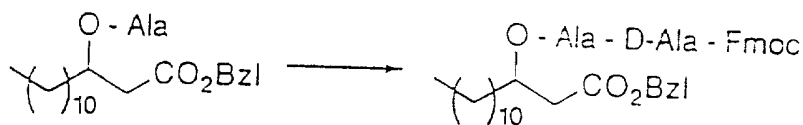
DMF (100ml) に溶解し、ジエチルアミン (5 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 150 g、クロロホルム : メタノール = 30 : 0 ~ 1) で精製し、中間体化合物 (38) (配列番号 4) を 2.55 g 得た。これをメタノール (50ml) と DMF (25ml) の混合液に溶解し、10% パラジウム炭素 (0.33 g) を加え、水素ガス雰囲気下 1 時間攪拌した。パラジウム炭素を濾別し、溶媒を留去し、中間体化合物 (39) を 2.52 g 得た。この中間体化合物 (39) (配列番号 5) (2.08 g) を DMF (390ml) と THF (1170ml) の混合液に溶解し、塩化セシウム (2.82 g)、塩化カリウム (1.11 g)、N-メチルモルホリン (0.33 g)、HOBt · 1 水和物 (0.90 g) および WSCI (2.88 g) を順次加え、室温で 5 日間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物を酢酸エチル (400ml) に溶解し、水 (200ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラム (シリカゲル 75 g、クロロホルム : メタノール = 100 : 0 ~ 1) で精製し、本発明の環状デブシペプチド (11) (配列番号 6) を 1.24 g 得た。これを TFA (5 ml) に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去した後、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムの 10% メタノール溶液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 50 g、クロロホルム : メタノール = 10 : 0 ~ 2) で精製し、本発明の環状デブシペプチド (12) (以下「化合物 7」という) (配列番号 7) を 0.40 g 得た。

(化合物 7 の NMR データ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, d-DMSO) 6.64-9.45 (9H, m), 4.93-5.12 (1H, m), 3.96-4.44 (7H, m), 1.90-2.56 (8H, m), 1.10-1.77 (33H, m), 0.75-0.92 (33H, m)

FAB-MS 1021 ( $\text{MH}^+$ ), 1059 ( $\text{MK}^+$ )

合成例 56

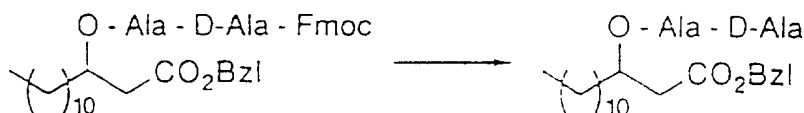


合成例27で得られた中間体化合物(10) (2.46 g)、Fmoc-D-アラニン (1.89 g) およびHOBt・1水和物 (0.90 g) のジクロロメタン(50ml) 溶液に氷冷下でWSCl (1.74 g) を加え、氷冷下1時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル150 g、クロロホルム) で精製し、中間体化合物(40)を3.48 g得た。

(中間体化合物(40)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.76 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.24-7.51 (9H, m), 6.52 (1H, bs), 5.26-5.30 (1H, m), 5.42 (1H, bs), 5.11 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 5.07 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 4.21-4.50 (5H, m), 2.56-2.64 (2H, m), 1.23-1.60 (26H, m), 0.88 (3H, t,  $J=6.8$  Hz)

合成例 57



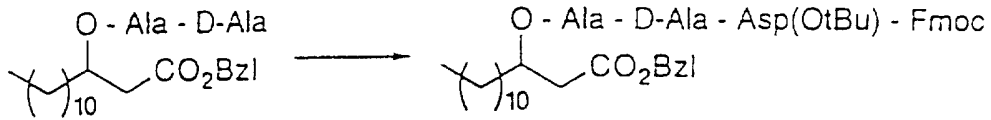
合成例56で得られた中間体化合物(40) (3.48 g) をDMF(30ml) に溶解し、ジエチルアミン (3 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル75 g、クロロホルム : メタノール = 200 : 0 ~ 10) で精製し、中間体化合物(41)を1.99 g得た。

(中間体化合物(41)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.65 (1H, bs), 7.31-7.38 (5H, m), 5.25-5.32 (1H, m), 5.13 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 5.08 (1H, d,  $J=12.2$  Hz),

4.47-4.54 (1H, m), 3.48 (1H, q, J= 6.8 Hz), 2.57-2.70 (2H, m),  
1.24-1.60 (28H, m), 0.88 (3H, t, J= 6.8 Hz)

合成例 58

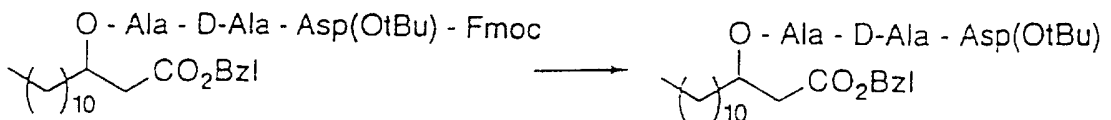


合成例57で得られた中間体化合物(41) (1.99 g)、Fmoc-L-アスパラギン酸 β-t-ブチルエステル(1.72 g)およびHOBt・1水和物(0.62 g)のジクロロメタン (200ml) 溶液に氷冷下でWSCl (1.20 g) を加え、氷冷下1時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100 g、クロロホルム：メタノール=50：0～1) で精製し、中間体化合物(42) を3.42 g 得た。

(中間体化合物(42)のNMRデータ)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 7.76 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.58 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.28-7.42 (9H, m), 6.97-7.01 (1H, m), 6.82-6.90 (1H, m), 5.93-5.97 (1H, m), 5.22-5.26 (1H, m), 5.10 (1H, d, J=12.2 Hz), 5.04 (1H, d, J=12.2 Hz), 4.21-4.59 (6H, m), 2.55-2.68 (3H, m), 3.04 (1H, dd, J=4.4 Hz, 17.1 Hz), 1.22-1.64 (35H, m), 0.88 (3H, t, J=6.3 Hz)

合成例 59



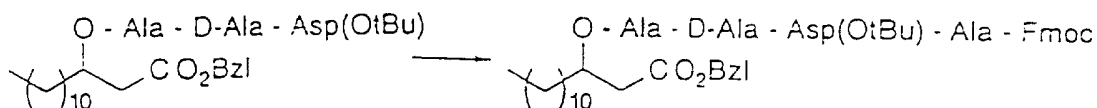
合成例58で得られた中間体化合物(42)(3.42 g) をDMF (30ml) に溶解し、ジエチルアミン (3 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100 g、ク

クロロホルム：メタノール=50：0～1)で精製し、中間体化合物(43)を2.52 g 得た。

(中間体化合物(43)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.85 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.00-7.06 (1H, m), 7.31-7.35 (5H, m), 5.23-5.27 (1H, m), 5.12 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 5.07 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 4.45-4.55 (2H, m), 3.57-3.60 (1H, m), 2.56-2.96 (4H, m), 1.24-1.66 (37H, m), 0.88 (3H, t,  $J=6.3$  Hz)

#### 合成例 60

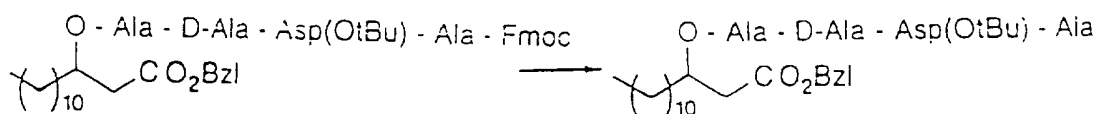


合成例59で得られた中間体化合物(43) (1.99 g)、Fmoc-L-アラニン・1水和物 (1.27 g) およびHOBt・1水和物 (0.57 g) のジクロロメタン (50ml) 溶液に氷冷下でWSCl (1.11 g) を加え、氷冷下1時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100 g、クロロホルム：メタノール=50：0～1)で精製し、中間体化合物(44)を3.45 g 得た。

(中間体化合物(44)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.75 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.13-7.63 (14H, m), 6.88-6.91 (1H, m), 5.40-5.43 (1H, m), 5.18-5.21 (1H, m), 5.00-5.11 (2H, m), 4.72-4.78 (1H, m), 4.42-4.53 (3H, m), 4.16-4.22 (2H, m), 2.47-2.96 (4H, m), 1.17-1.71 (38H, m), 0.88 (3H, t,  $J=6.8$  Hz)

#### 合成例 61



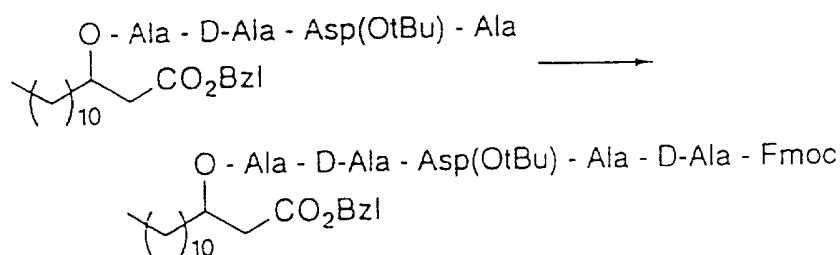


合成例60で得られた中間体化合物(44) (3.45 g) をDMF(30ml) に溶解し、ジエチルアミン (3 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100 g、クロロホルム：メタノール=100：0～5) で精製し、中間体化合物(45) を2.88g得た。

(中間体化合物(45)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.21-8.26 (1H, m), 7.13 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 6.88-6.95 (1H, m), 7.32-7.37 (5H, m), 5.22-5.26 (1H, m), 5.06-5.14 (2H, m), 4.68-4.74 (1H, m), 4.39-4.56 (2H, m), 3.53-3.60 (1H, m), 2.56-2.95 (4H, m), 1.83 (2H, br), 1.24-1.64 (38H, m), 0.88 (3H, t,  $J=6.8$  Hz)

合成例 62



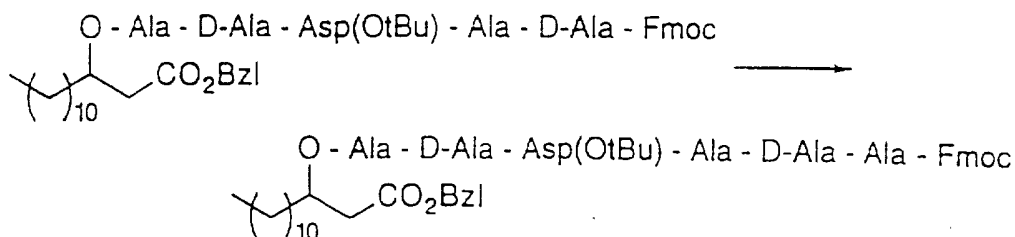
合成例61で得られた中間体化合物(45)(1.50 g)、Fmoc-D-アラニン (0.68 g) およびHOBt・1水和物(0.33 g) のジクロロメタン(50ml) 溶液に氷冷下でWSCl (0.58 g) を加え、氷冷下で3時間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100 g、クロロホルム：メタノール=50：0～1) で精製し、中間体化合物(46) を1.76 g得た。

(中間体化合物(46)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.76 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.56-7.60 (2H, m), 7.14-7.41 (12H, m), 6.95-7.01 (1H, m), 6.16-6.18 (1H, m), 5.24-5.27 (1H, m), 5.02-5.13 (2H, m), 4.19-4.54 (8H, m), 2.53-

2.99 (4H, m), 1.14-1.66 (41H, m), 0.88 (3H, t, J= 6.8 Hz)

合成例 63

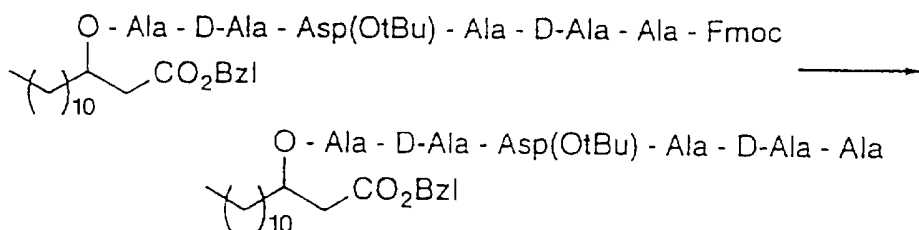


合成例62で得られた中間体化合物(46)(1.76 g)をDMF (30ml)に溶解し、ジエチルアミン (2 ml)を加え、室温で4時間攪拌した。溶媒を留去した後、Fmoc-L-アラニン・1水和物 (0.57 g)とHOBt・1水和物 (0.26 g)とを加えてジクロロメタン (30ml)に溶解した。この溶液に氷冷下でWSCl (0.50 g)を加え、氷冷下で3時間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100 g、クロロホルム：メタノール=50：0～1)で精製し、中間体化合物(47)を1.55 g得た。

(中間体化合物(47)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.26-7.93 (18H, m), 5.40-5.48 (1H, m), 5.22-5.26 (1H, m), 5.08-5.10 (2H, m), 4.08-4.77 (9H, m), 3.05-3.13 (1H, m), 2.55-2.72 (3H, m), 1.21-1.67 (44H, m), 0.88 (3H, t, J=6.3 Hz)

合成例 64

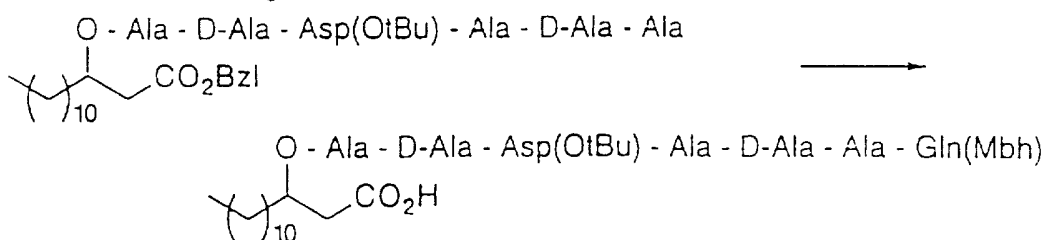


合成例63で得られた中間体化合物(47)(1.55 g)をDMF (30ml)に溶解し、ジエチルアミン (2 ml)を加え、室温で1時間30分攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100 g、クロロホルム：メタノール=50：0～5)で精製し、中間体化合物(48)を1.10 g得た。

(中間体化合物(48)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.96-7.92 (10H, m), 5.24-5.28 (1H, m), 5.07 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 5.12 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 4.25-4.61 (5H, m), 3.47-3.53 (1H, m), 2.83-2.95 (2H, m), 2.56-2.74 (2H, m), 1.24-2.91 (46H, m), 0.88 (3H, t,  $J=6.8$  Hz)

合成例 65

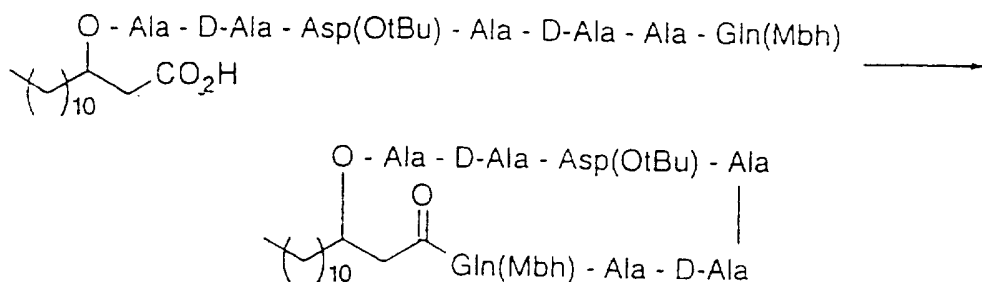


合成例64で得られた中間体化合物(48) (1.10 g)、N- $\alpha$ -Fmoc-N- $\gamma$ -Mbh-L-グルタミン (0.77 g) およびHOBt・1水和物 (0.19 g)をジクロロメタン (30ml)とDMF (15ml)の混合液に溶解し、氷冷下でWSCl (0.36 g)を加え、氷冷下で1時間、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。反応液を濃縮し、残留物をDMF (100ml)に溶解し、ジエチルアミン (2 ml)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100 g、クロロホルム：メタノール=50：0～1)で精製した。得られた精製物をメタノール (100ml)とDMF (20ml)の混合液に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.21 g)を加え、水素ガス雰囲気下1時間攪拌した。パラジウム炭素を濾別し、溶媒を留去し、中間体化合物(49)を1.29 g得た。

(中間体化合物(49)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.51-8.58 (2H, m), 8.23 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.90 (1H, bs), 7.62 (1H, bs), 7.24 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.13-7.16 (4H, m), 6.80-6.83 (4H, m), 6.09 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 5.17-5.20 (1H, m), 4.81-4.85 (1H, m), 4.43-4.48 (2H, m), 4.28-4.32 (1H, m), 4.02-4.11 (2H, m), 3.77 (s, 6H), 3.65-3.69 (1H, m), 3.01-3.06 (1H, m), 2.64-2.71 (1H, m), 2.48-2.51 (2H, m), 2.32-2.35 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 1.10-1.57 (46H, m), 0.88 (3H, t,  $J=6.3$  Hz)

合成例 66



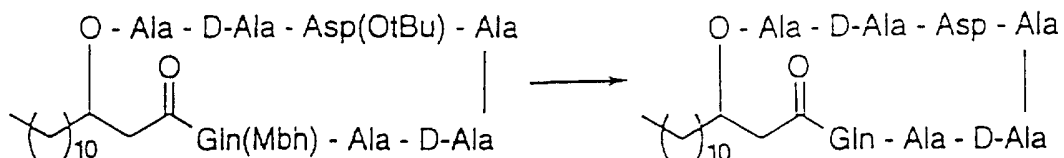
合成例65で得られた中間体化合物(49) (0.12 g) をTHF (75ml) とDMF (25ml) の混合液に溶解し、塩化セシウム (0.18 g)、塩化カリウム (70 mg)、N-メチルモルホリン (20mg)、HOBt・1水和物 (60mg) およびWSCl (0.18 g) を順次加え、室温で5日間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル30 g、クロロホルム：メタノール=50：0～1) で精製し、本発明の環状デプシペプチド (13) を0.11 g 得た。

(環状デプシペプチド(13)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.04-8.18 (2H, m), 7.77 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.55-7.60 (3H, m), 7.39-7.41 (1H, m), 7.13-7.16 (5H, m), 6.81-6.85 (4H, m), 6.11 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 5.08-5.11 (1H, m), 4.77-4.81 (1H, m), 4.13-4.41 (6H, m), 3.78 (s, 6H), 3.01-3.04

(1H, m), 2.63-2.67 (1H, m), 2.30-2.47 (4H, m), 2.05-2.08 (2H, m),  
1.25-1.67 (44H, m), 0.88 (3H, t, J= 6.3 Hz)

### 合成例 67



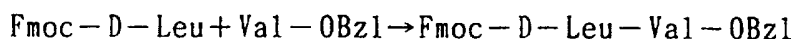
合成例66で得られた環状デプシペプチド(13) (0.11g) をTFA (3ml) に溶解し、室温で1時間30分攪拌した。溶媒を留去した後、残留物にクロロホルムと水を加え、水層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。析出した不溶物を濾取し、エーテルで洗浄後、減圧乾燥し、本発明の環状デプシペプチド(14)を41mg得た。

(環状デプシペプチド(14)のNMRデータ)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, d-DMSO) 8.27 (1H, bs), 7.69-8.11 (6H, m), 7.19 (1H, bs), 6.67 (1H, bs), 5.07-5.11 (1H, m), 4.17-4.34 (7H, m), 2.39-2.62 (2H, m), 1.58-1.89 (4H, m), 2.09-2.12 (2H, m), 1.08-1.25 (25H, m), 0.86 (3H, t, J= 6.3 Hz)

FAB-MS 825 (MH<sup>+</sup>)

### 合成例 68



L-バリンベンジルエステル・p-トルエンスルホン酸塩 (8.35g) とFmoc-D-ロイシン (7.07g) およびHOBt・1水和物 (3.37g) とを加えてジクロロメタン (80ml) に溶解した。この溶液に氷冷下、WSCl (4.22g) を加えた。この溶液を氷冷下で2時間攪拌した後、その後、室温まで徐々に昇温させて二日間攪拌した。ジクロロメタンを留去した後、残留物に酢酸エチルおよび10%クエン酸水溶液を加えた。分液した酢酸エチル層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗

浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル80g、クロロホルム：メタノール=200：0～4）で精製しジペプチド(4)を6.27g得た。

(ジペプチド(4)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.76 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.24-7.35 (7H, m), 6.45-6.65 (1H, m), 5.17 (1H, d,  $J=12$  Hz), 5.08 (1H, d,  $J=12$  Hz), 5.02-5.26 (1H, m), 4.58 (1H, dd,  $J=4.4, 8.0$  Hz), 4.40 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 4.22 (1H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.15-4.31 (1H, m), 2.08-2.26 (1H, m), 1.53-1.79 (2H, m), 1.41-1.53 (1H, m), 0.70-0.96 (12H, m)

合成例 69

$\text{Fmoc-L-Leu-Val-OBzl} \rightarrow \text{Fmoc-L-Leu-D-Leu-Val-OBzl}$

合成例68で得られたジペプチド(4) (5.00g) のDMF(60ml) 溶液にジエチルアミン (6ml) を加え室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、Fmoc-L-ロイシン (3.58g) とHOBt・1水和物 (1.55g) とを加えてジクロロメタン (30ml) に溶解した。この溶液に氷冷下、WSCl (1.94g) を加えた。この溶液を氷冷下で2時間攪拌した後、その後室温まで昇温させて一晩攪拌した。ジクロロメタンを留去した後、残留物に酢酸エチルおよび10%クエン酸水溶液を加えた。分液した酢酸エチル層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル50g、クロロホルム：メタノール=200：0～6）で精製し、さらにジエチルエーテルおよびヘキサンを用いて固体にしてトリペプチド(5)を5.43g得た。

(トリペプチド(5)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.76 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.57 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.40 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.20-7.36 (7H, m), 6.78 (1H, d,

J=8.3 Hz), 6.36 (1H, d, J=7.8 Hz), 5.13 (1H, d, J=13 Hz), 5.03 (1H, d, J=13 Hz), 4.98-5.20 (1H, m), 4.41-4.53 (3H, m), 4.37 (1H, t, J=8.6 Hz), 4.08-4.26 (2H, m), 2.08-2.24 (1H, m), 1.38-1.83 (6H, m), 0.74-1.03 (18H, m)

#### 合成例 70

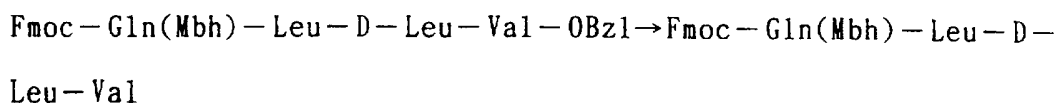
Fmoc-Leu-D-Leu-Val-OBzl → Fmoc-Gln(Mbh)-Leu-D-Leu-Val-OBzl

合成例69で得られたトリペプチド(5)(1.00 g)のDMF(12ml)溶液にジエチルアミン(1.2ml)を加え室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、N- $\alpha$ -9-Fmoc-N- $\gamma$ -Mbh-L-グルタミン(1.00 g)とHOBt・1水和物(0.26 g)を加えてジクロロメタン(30ml)に溶解した。この溶液に氷冷下、WSCl(0.32 g)を加えた。この溶液を氷冷下で2時間攪拌し、その後、室温まで徐々に昇温させ一晩攪拌した。ジクロロメタンを留去した後、残留物にクロロホルムと酢酸エチルおよび10%クエン酸水溶液を加えた。分液した有機層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、クロロホルム、メタノールおよびジエチルエーテルを用いて固体にしてテトラペプチド(8)を1.48 g得た。

(テトラペプチド(8)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.75 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.62 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.39 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.24-7.35 (7H, m), 7.10-7.20 (4H, m), 6.78-6.88 (4H, m), 6.13 (1H, d, J=8.3 Hz), 5.14 (1H, d, J=12 Hz), 5.02 (1H, d, J=14 Hz), 4.28-4.50 (5H, m), 4.16-4.24 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.75 (3H, s), 2.21-2.40 (2H, m), 2.08-2.21 (1H, m), 1.92-2.08 (2H, m), 1.42-1.75 (6H, m), 0.78-0.98 (18H, m)

## 合成例 71

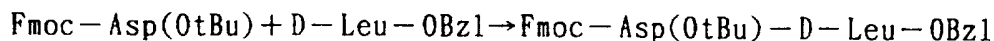


合成例70で得られたテトラペプチド(8)(1.40g)をメタノール(50ml)とDMF(40ml)との混合液に溶解し、5%パラジウム炭素(0.14g)を加え、水素ガス雰囲気下2時間攪拌した。パラジウム炭素を濾別し、溶媒を留去し、テトラペプチド(9)を1.10g得た。

(テトラペプチド(9)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.77 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.64 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.37 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.29 (2H, tt,  $J=1.1, 7.6$  Hz), 7.14 (4H, dd,  $J=1.7, 9.3$  Hz), 6.84 (4H, dd,  $J=2.4, 6.8$  Hz), 6.09 (1H, s), 4.41-4.47 (1H, m), 4.31-4.39 (3H, m), 4.25 (1H, d,  $J=5.9$  Hz), 4.12-4.22 (1H, m), 3.78-4.05 (1H, m), 3.75 (6H, s), 2.20-2.33 (2H, m), 2.09-2.20 (1H, m), 1.91-2.09 (2H, m), 1.53-1.71 (6H, m), 0.82-0.99 (18H, m)

## 合成例 72



Fmoc-L-アスパラギン酸  $\beta$ -t-ブチルエステル(9.05g)とD-ロイシンベンジルエステル(4.42g)およびHOBt・1水和物(3.37g)とを加えてジクロロメタン(80ml)に溶解した。この溶液に氷冷下、WSCl(4.22g)を加えた。この溶液を氷冷下で2時間攪拌し、その後室温まで徐々に昇温させて一晩攪拌した。ジクロロメタンを留去した後、残留物に酢酸エチルおよび10%クエン酸水溶液を加えた。分液した酢酸エチル層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル80g、クロロホルム:メタノール=200:0~4)で精製しジペプチド(5)を8.36g得た。



(ジペプチド(5)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.77 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.40 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.28-7.37 (7H, m), 6.94 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 5.96 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 5.17 (1H, d,  $J=12$  Hz), 5.13 (1H, d,  $J=12$  Hz), 4.53-4.67 (2H, m), 4.39 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 4.23 (1H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.89 (1H, dd,  $J=3.2, 17$  Hz), 2.62 (1H, dd,  $J=6.8, 17$  Hz), 1.51-1.70 (3H, m), 1.44 (9H, s), 0.90 (3H, d,  $J=2.4$  Hz), 0.88 (3H, d,  $J=2.4$  Hz)

合成例 73

$\text{Fmoc-Asp(OtBu)-D-Leu-OBzl} \rightarrow \text{Fmoc-Val-Asp(OtBu)-D-Leu-OBzl}$

合成例72で得られたジペプチド(5) (6.15 g) のDMF (100ml) 溶液にジエチルアミン (10ml) を加え室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、Fmoc-L-バリン (3.39 g) とHOBt・1水和物 (1.53 g) とを加えてDMF(70ml) に溶解した。この溶液に氷冷下、WSCl (1.92 g) を加えた。この溶液を氷冷下で2時間攪拌し、その後室温まで徐々に昇温させて一晩攪拌した。DMFを除いた後、残留物に酢酸エチルおよび10%クエン酸水溶液を加えた。分液した酢酸エチル層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル50 g、クロロホルム：メタノール=200：0~6) で精製し、さらにジエチルエーテルおよびヘキサンを用いて固体にしてトリペプチド(6)を6.19 g得た。

(トリペプチド(6)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.77 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.40 (2H, dt,  $J=3.4, 7.3$  Hz), 7.27-7.37 (7H, m), 7.22 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.08 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 5.29 (1H, d,  $J=6.8$

Hz), 5.09 (2H, s), 4.79-4.86 (1H, m), 4.56-4.63 (1H, m), 4.41 (2H, d, J=7.3 Hz), 4.23 (1H, t, J=6.8 Hz), 4.01 (1H, t, J=6.3 Hz), 2.90 (1H, dd, J=4.4, 17 Hz), 2.58 (1H, dd, J=6.5, 17 Hz), 2.10-2.20 (1H, m), 1.56-1.68 (3H, m), 1.42 (9H, s), 0.98 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.93 (3H, d, J=6.8 Hz) 0.85-0.91 (6H, m)

#### 合成例 74

$\text{Fmoc-Val-Asp(OtBu)-D-Leu-OBzl} \rightarrow \text{Fmoc-Val-Asp(OtBu)-D-Leu}$

合成例73で得られたトリペプチド(6) (2.44 g) をメタノール (100 ml) に溶解し、5%パラジウム炭素 (0.25 g) を加え、水素ガス雰囲気下2時間攪拌した。パラジウム炭素を濾別し、溶媒を留去し、トリペプチド(7)を2.13 g得た。

#### 合成例 75

$\text{Fmoc-Leu+D-Leu-OBzl} \rightarrow \text{Fmoc-Leu-D-Leu-OBzl}$

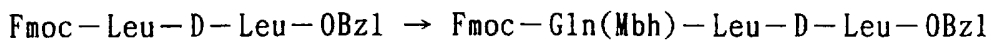
Fmoc-L-ロイシン(8.16 g) とD-ロイシンベンジルエステル(4.64 g) にHOBt・1水和物 (3.54 g) を加えてジクロロメタン(140ml) に溶解した。この溶液に氷冷下、WSCl (4.43 g) を加えた。この溶液を氷冷下で2時間攪拌し、その後室温まで徐々に昇温させて4日間攪拌した。ジクロロメタンを留去した後、残留物に酢酸エチルおよび10%クエン酸水溶液を加えた。分液した酢酸エチル層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100 g、ヘキサン：酢酸エチル=200：20~60) で精製しジペプチド(6)を11.7 g得た。

(ジペプチド(6)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ ppm} : 7.76 (2\text{H, d, } J=7.3 \text{ Hz}), 7.57 (2\text{H, d, } J=7.3 \text{ Hz}), 7.39 (2\text{H, t, } J=7.6 \text{ Hz}), 7.27-7.36 (7\text{H, m}), 6.52 (1\text{H, d, } J=7.8 \text{ Hz}), 5.19 (1\text{H, d, } J=7.8 \text{ Hz}), 5.14 (1\text{H, d, } J=12 \text{ Hz}), 5.09$

(1H, d, J=12 Hz), 4.60-4.68 (1H, m), 4.34-4.46 (2H, m), 4.21 (1H, t, J=7.1 Hz), 4.17-4.29 (1H, m), 1.43-1.76 (6H, m), 0.93 (6H, d, J=5.4 Hz), 0.89 (6H, d, J=5.9 Hz)

#### 合成例 76

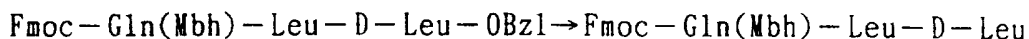


合成例75で得られたジペプチド(6)(4.81g)のDMF(90ml)溶液にジエチルアミン(9ml)を加え室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、N- $\alpha$ -9-Fmoc-N- $\gamma$ -Mbh-L-グルタミン(5.14g)とHOBt・1水和物(1.32g)を加えてジクロロメタン(60ml)に溶解した。この溶液に氷冷下、WSCl(1.66g)を加えた。この溶液を氷冷下で2時間攪拌し、その後室温まで徐々に昇温させて一晩攪拌した。ジクロロメタンを留去した後、残留物にクロロホルムの10%メタノール溶液および10%クエン酸水溶液を加えた。分液したクロロホルムの10%メタノール溶液層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムの10%メタノール溶液を留去した後、クロロホルムおよびジエチルエーテルを用いて固体にしトリペプチド(8)を5.59g得た。

(トリペプチド(8)のNMRデータ)

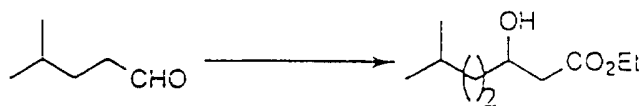
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 8.51 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.23 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.86 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.78 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.70 (2H, t, J=5.9 Hz), 7.47 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.39 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.26-7.36 (7H, m), 7.14 (4H, dd, J=1.5, 8.8 Hz), 6.83 (4H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 6.02 (1H, d, J=8.3 Hz), 5.06 (2H, s), 4.35-4.46 (1H, m), 4.17-4.34 (4H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 3.71 (3H, m), 3.70 (3H, s), 2.21-2.34 (2H, m), 1.90-2.01 (1H, m), 1.74-1.87 (1H, m), 1.47-1.64 (4H, m), 1.44 (2H, t, J=7.1 Hz), 0.75-0.91 (12H, m)

## 合成例 77



合成例76で得られたトリペプチド(8)(2.73 g)をメタノール(50ml)とDMF(50ml)との混合液に溶解し、5%パラジウム炭素(0.27 g)を加え、水素ガス雰囲気下2時間攪拌した。パラジウム炭素を濾別し溶媒を留去し、ジエチルエーテルで固体にしてトリペプチド(9)を2.46 g得た。

## 合成例 78

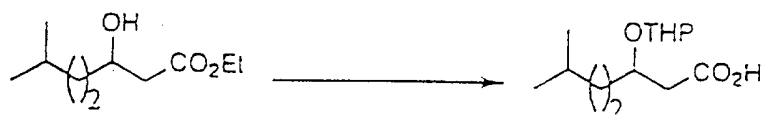


4-メチルペンチルアルデヒド(4.80 g)とブロム酢酸エチル(10.0 g)とをベンゼン(100ml)とジエチルエーテル(20ml)との混合液に溶解した。この溶液の一部(10ml)を亜鉛粉末(3.8 g)に加えて加熱し、反応を開始させた。開始後、残りの溶液をゆっくりと還流する程度に滴下して加えた。滴下終了後、30分間加熱攪拌した。反応溶液を冷却した後、10%硫酸水溶液(100ml)を冷却しながらゆっくり加えた。静置した後、有機層を分取した。分取した有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100 g、ヘキサン：酢酸エチル=100：20)で精製しβ-ヒドロキシエチルエステルを5.0 g得た。

(β-ヒドロキシエチルエステルのNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 4.17 (2H, q,  $J=7$  Hz), 3.97 (1H, m), 2.97 (1H, t,  $J=4$  Hz), 2.53 (1H, dd,  $J=3, 17$  Hz), 2.40 (1H, dd,  $J=9, 16$  Hz), 1.53 (2H, m), 1.28 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.30 (2H, m), 0.89 (6H, dd,  $J=1.7, 6.6$  Hz)

## 合成例 79



合成例78で得られた $\beta$ -ヒドロキシエチルエステル(5.0 g)のジエチルエーテル(100ml)溶液に、ジヒドロピラン(8.0 g)とp-トルエンスルホン酸(0.2 g)を加え室温で2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄後飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し油状物(7.33 g)を得た。

得られた油状物(7.33 g)のメタノール(50ml)溶液に、氷冷下水酸化カリウム(1.75 g)の水溶液(20ml)を加えた。30分後さらに水酸化カリウム(2.0 g)を加えた。30分後メタノールを留去した後、残渣に水(100ml)を加えた。イソプロピルエーテルで洗浄後、水層を希塩酸で中和しイソプロピルエーテルで3回抽出した。合わせたイソプロピルエーテル層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮しカルボン酸5.2 gを得た。

(カルボン酸のIRデータ)

IR (film, n) : 3000 (br), 2953 (s), 2870 (m), 2700 (br), 1736 (sh), 1711 (s), 1026 (s)  $\text{cm}^{-1}$

## 合成例 80



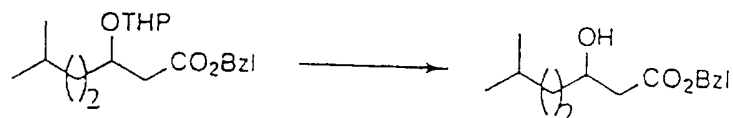
合成例79で得られたカルボン酸(5.2 g)と臭化ベンジル(7.28 g)およびトリエチルアミン(4.3 g)のDMF(80ml)溶液を室温で3日間攪拌した。イソプロピルエーテル(100ml)と水(100ml)を加えた後、有機層を分液し水層をイソプロピルエーテルで抽出した。先の有機層とあわせ、

水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=100：10）で精製しベンジルエステルを3.11 g 得た。

（ベンジルエステルのNMRデータ）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.36 (5H, m), 5.12 (2H, 2s), 4.66 (1H, m), 4.05 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.42 (1H, m), 2.52 and 2.72 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.50 (6H, m), 1.25 (2H, m), 0.86 (6H, m)

#### 合成例 81

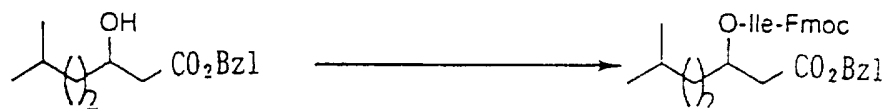


合成例80で得られたベンジルエステル (3.11 g) のメタノール (70ml) 溶液に p - トルエンスルホン酸 (0.35 g) を加え 1 時間加熱還流させた。室温に戻した後、イソプロピルエーテルと水を加えた。有機層を分液し、水層をイソプロピルエーテルで抽出した。先の有機層とあわせ、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル70 g、ヘキサン：酢酸エチル=100：15）で精製し6 - メチル - 3 - ヒドロキシヘプタン酸ベンジルを1.38 g 得た。

（6 - メチル - 3 - ヒドロキシヘプタン酸ベンジルのNMRデータ）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.36 (5H, m), 5.16 (2H, s), 4.00 (1H, br septet., J=3 Hz), 2.57 (1H, dd, J=3, 17 Hz), 2.46 (1H, dd, J=9, 17 Hz), 1.50 (3H, m), 1.32 (1H, m), 1.21 (1H, m), 0.88 (6H, d, J=7 Hz)

#### 合成例 82



6-メチル-3-ヒドロキシヘプタン酸ベンジル (0.75 g)、Fmoc-L-イソロイシン (1.17 g) およびジメチルアミノピリジン (26mg) のジクロロメタン (20ml) 溶液に氷冷下でDCC(0.93 g) を加え、氷冷下に2時間、その後徐々に室温まで昇温させて2日間攪拌した。沈殿を濾別した後、ジクロロメタンを留去した。残留物に酢酸エチルと10%クエン酸水溶液を加えた。分液した有機層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル30 g、ヘキサン：酢酸エチル=200：0~20) で精製し中間体化合物(50)を1.76 g得た。

(中間体化合物(50)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.76 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.40 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.27-7.37 (7H, m), 5.23-5.35 (2H, m), 5.11 (2H, s), 4.28-4.44 (3H, m), 4.23 (1H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.54-2.74 (2H, m), 1.80-1.97 (1H, m), 1.32-1.67 (4H, m), 1.06-1.28 (3H, m), 0.76-0.98 (12H, m)

### 合成例 83



合成例82で得られた中間体化合物(50)(1.76 g) のDMF (30ml) 溶液にジエチルアミン (3 ml) を加え室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、得られたアミン体とFmoc-D-ロイシン (1.17 g) およびHOBt・1水和物 (0.51 g) のジクロロメタン (20ml) 溶液に氷冷下、WSCl (0.63 g) を加えた。この溶液を氷冷下で2時間攪拌し、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。ジクロロメタンを留去した後、残留物に酢

酸エチルと10%クエン酸水溶液を加えた。分液した酢酸エチル層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル25g、ヘキサン：酢酸エチル=200：6~30）で精製し中間体化合物(51)を2.10g得た。

(中間体化合物(51)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.76 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J=6.1$  Hz), 7.40 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.27-7.36 (7H, m), 6.45-6.59 (1H, m), 5.21-5.33 (1H, m), 5.09 (2H, s), 5.05-5.19 (1H, m), 4.33-4.56 (3H, m), 4.18-4.30 (2H, m), 2.54-2.71 (2H, m), 1.79-1.96 (1H, m), 1.31-1.75 (7H, m), 1.05-1.20 (3H, m), 0.78-1.00 (18H, m)

#### 合成例 84



合成例83で得られた中間体化合物(51)(2.10g)のDMF(30ml)溶液にジエチルアミン(3ml)を加え室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、得られたアミン体とFmoc-L-アスパラギン酸β-t-ブチルエステル(1.36g)およびHOBt・1水和物(0.51g)のジクロロメタン(20ml)溶液に氷冷下、WSCl(0.63g)を加えた。この溶液を氷冷下で2時間攪拌し、その後徐々に室温まで昇温させ一晩攪拌した。ジクロロメタンを留去した後、残留物に酢酸エチルと10%クエン酸水溶液を加えた。分液した酢酸エチル層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル25g、ヘキサン：酢酸エチル=200：10~50）で精製し中間体化合物(52)を2.61g得

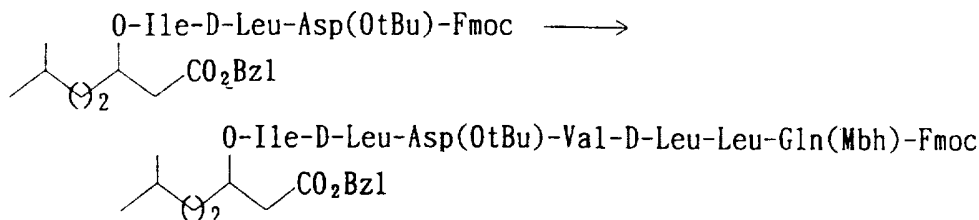


た。

(中間体化合物(52)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.76 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.53-7.62 (2H, m), 7.40 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.27-7.36 (7H, m), 6.93, 6.85 (1H, 2d,  $J=8.3$  Hz), 6.72 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 5.98 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 5.20-5.29 (1H, m), 5.01-5.12 (2H, m), 4.34-4.61 (5H, m), 4.22 (1H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.90-3.00 (1H, m), 2.51-2.74 (3H, m), 1.74-1.96 (2H, m), 1.34-1.68 (6H, m), 1.44 (9H, 2s), 1.07-1.21 (3H, m), 0.78-0.96 (18H, m)

合成例 85



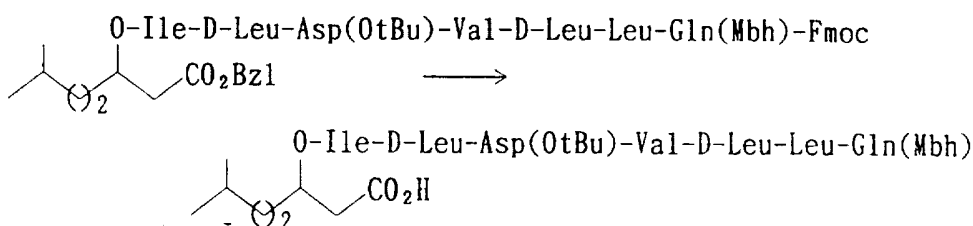
合成例84で得られた中間体化合物(52)(0.99 g)のDMF(20ml)溶液にジエチルアミン(2 ml)を加え室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、得られたアミン体と合成例71で得られたテトラペプチド(9)(1.10 g)およびHOBt・1水和物(0.18 g)のDMF(20ml)とジクロロメタン(10ml)の混合溶液に氷冷下、WSCl(0.23 g)を加えた。この溶液を氷冷下で2時間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去した後、残留物にクロロホルムと10%クエン酸水溶液を加えた。分液した酢酸エチル層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50 g、クロロホルム：メタノール=200：0~4)で精製し中間体化合物(53)を1.76 g得た。

(中間体化合物(53)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm : 7.75 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.54-7.62 (2H,

m), 7.37 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.24-7.34 (7H, m), 7.15 (4H, d, J=8.3 Hz), 6.84 (4H, d, J=8.3 Hz), 6.12 (1H, s), 5.16-5.27 (1H, m), 5.02-5.14 (2H, m), 4.84 (1H, br s), 4.40-4.50 (2H, m), 4.12-4.50 (7H, m), 4.03 (1H, d, J=6.3 Hz), 3.76 (6H, s), 2.91-2.98 (1H, m), 2.54-2.78 (3H, m), 2.39 (2H, t, J=7.6 Hz), 1.95-2.17 (3H, m), 1.33-1.81 (13H, m), 1.42 (9H, s), 1.08-1.25 (3H, m), 0.76-1.03 (36H, m)

合成例 86

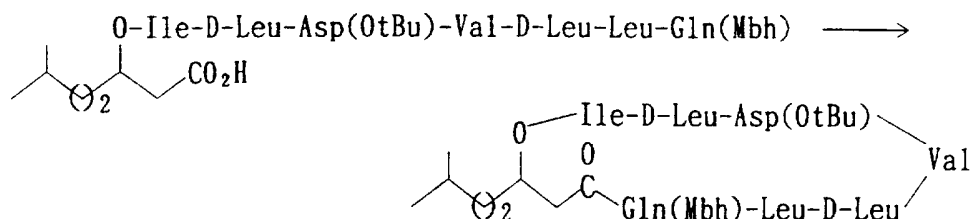


合成例85で得られた中間体化合物(53)(1.75 g)のDMF(30ml)溶液にジエチルアミン(3ml)を加え室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、得られたアミン体をメタノール(50ml)に溶解し5%パラジウム炭素(0.15g)を加え、水素ガス雰囲気下室温で3時間攪拌した。パラジウム炭素を濾別し、メタノールを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル30g、クロロホルム:メタノール=200:0~25)で精製し中間体化合物(54)を1.18g得た。

(中間体化合物(54)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm : 7.13 (4H, d, J=8.8 Hz), 6.81-6.88 (4H, m), 6.07 (1H, s), 5.16-5.29 (1H, m), 4.70-4.84 (2H, m), 4.22-4.51 (3H, m), 4.00-4.12 (1H, m), 3.82-3.88 (1H, m), 3.76 (6H, s), 2.89-3.04 (1H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 2.28-2.49 (4H, m), 2.05-2.19 (2H, m), 1.37-1.96 (15H, m), 1.44 (9H, s), 1.15-1.30 (3H, m), 0.79-1.02 (36H, m)

合成例 87

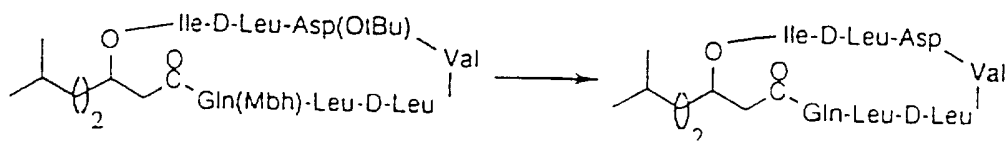


合成例86で得られた中間体化合物(54) (0.58 g) をTHF (110ml) に溶解し、N-メチルモルホリン(0.10ml) およびHOBt・1水和物(0.29 g) を加えA液とした。THF (220ml) とDMF (110ml) の混合液に、塩化セシウム (0.79 g)、塩化カリウム (0.31 g) およびWSCl (0.81 g) を順次加え、B液とした。室温で攪拌しながらA液を20分かけてB液に滴下し、さらに室温で7日間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100ml) で希釈し、水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、10%クエン酸水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル30 g、クロロホルム : メタノール=200 : 0~6) で精製し、さらにジエチルエーテル-ヘキサン系で固体にして本発明の環状デブシペプチド(15)を0.36 g得た。

(環状デブシペプチド(15)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm : 7.10-7.17 (4H, m), 6.82-6.88 (4H, m), 6.03-6.09 (1H, m), 5.15-5.23 (1H, m), 4.69-4.83 (1H, m), 4.22-4.51 (5H, m), 4.04-4.11 (1H, m), 3.77, 3.76 (6H, 2s), 2.64-2.91 (2H, m), 2.51-2.59 (1H, m), 2.15-2.45 (3H, m), 1.82-2.02 (3H, m), 1.36-1.78 (13H, m), 1.44 (9H, s), 1.13-1.33 (4H, m), 0.76-1.02 (36H, m)

合成例 88



合成例87で得られた環状デブシペプチド(15) (0.35 g) をTFA (4 ml)

に溶解し、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムの10%メタノール溶液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥・濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル20g、クロロホルム：メタノール=100：0~50)で精製し、本発明の環状デブシペプチド(16)を0.21g得た。

(環状デブシペプチド(16)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm : 5.07-5.32 (1H, m), 4.28-4.81 (6H, m), 4.05-4.21 (1H, m), 2.42-2.94 (4H, m), 2.11-2.32 (3H, m), 1.39-2.08 (15H, m), 1.13-1.36 (4H, m), 0.80-1.11 (36H, m)

合成例 89

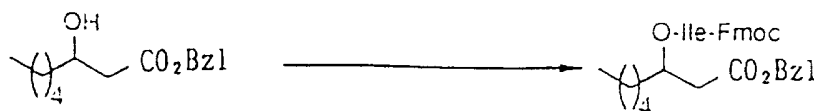


3-ヒドロキシオクタン酸(1.90g)およびトリエチルアミン(1.65ml)のDMF(20ml)溶液に臭化ベンジル(1.41ml)を加え、室温で3日間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物に酢酸エチルと水を加えた。分液した酢酸エチル層を水で2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル15g、クロロホルム：メタノール=100：0~8)で精製し3-ヒドロキシオクタン酸ベンジルを1.71g得た。

(3-ヒドロキシオクタン酸ベンジルのNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.31-7.41 (5H, m), 5.16 (2H, s), 3.98-4.06 (1H, m), 2.85 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 2.57 (1H, dd,  $J=3.2, 17$  Hz), 2.46 (1H, dd,  $J=8.8, 17$  Hz), 1.22-1.60 (8H, m), 0.88 (3H, t,  $J=6.8$  Hz)

合成例 90



3-ヒドロキシオクタン酸ベンジル (0.75 g)、Fmoc-L-イソロイシン (1.17 g) およびジメチルアミノピリジン (26mg) のジクロロメタン (20ml) 溶液に氷冷下でDCC(0.93 g) を加え、氷冷下に2時間、その後徐々に室温まで昇温させて3日間攪拌した。沈殿を濾別した後、ジクロロメタンを留去した。残留物に酢酸エチルと10%クエン酸水溶液を加えた。分液した有機層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 30 g、ヘキサン：酢酸エチル=200：5~30) で精製し中間体化合物(55)を1.75 g得た。

(中間体化合物(55)のデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.76 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.40 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.27-7.37 (7H, m), 5.22-5.36 (2H, m), 5.11 (2H, s), 4.34-4.44 (2H, m), 4.34-4.44 (2H, m), 4.31 (1H, dd,  $J=4.6, 8.3$  Hz), 4.23 (1H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.54-2.74 (2H, m), 1.79-1.96 (1H, m), 1.51-1.71 (2H, m), 1.05-1.46 (8H, m), 0.76-0.97 (9H, m)

合成例 91



合成例90で得られた中間体化合物 (55) (1.75 g) のDMF (30ml) 溶液にジエチルアミン (3 ml) を加え室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、得られたアミン体とFmoc-D-ロイシン (1.17 g) およびHOBt・1水和物 (0.51 g) のジクロロメタン(20ml) 溶液に氷冷下、WSCl(0.63 g) を加えた。この溶液を氷冷下で2時間攪拌し、その後徐々に室温まで昇温させて2日間攪拌した。ジクロロメタンを留去した後、残留物に酢酸エチルと10%クエン酸水溶液を加えた。分液した酢酸エチル層を水、

5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル25g、ヘキサン：酢酸エチル=200：5～35）で精製し中間体化合物(56)を2.10g得た。

(中間体化合物(56)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.76 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.57-7.60 (2H, m), 7.40 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.27-7.36 (7H, m), 6.45-6.59 (1H, m), 5.22-5.33 (1H, m), 5.09 (2H, s), 5.04-5.18 (1H, m), 4.33-4.56 (3H, m), 4.18-4.30 (2H, m), 2.53-2.70 (2H, m), 1.79-1.95 (1H, m), 1.45-1.75 (5H, m), 1.04-1.44 (8H, m), 0.75-0.99 (15H, m)

合成例 92

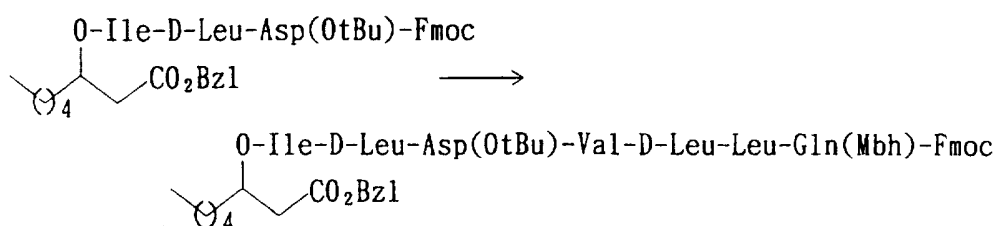


合成例91で得られた中間体化合物(56)(2.10g)のDMF(30ml)溶液にジエチルアミン(3ml)を加え室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、得られたアミン体とFmoc-L-アスパラギン酸β-t-ブチルエステル(1.36g)およびHOBt・1水和物(0.51g)のジクロロメタン(20ml)溶液に氷冷下、WSCl(0.63g)を加えた。この溶液を氷冷下で2時間攪拌し、その後徐々に室温まで昇温させて3日間攪拌した。ジクロロメタンを留去した後、残留物に酢酸エチルと10%クエン酸水溶液を加えた。分液した酢酸エチル層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル25g、ヘキサン：酢酸エチル=200：10～60）で精製し中間体化合物(57)を1.94g得た。

(中間体化合物(57)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.76 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.40 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.27-7.37 (7H, m), 6.85-7.00 (1H, m), 6.75 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 5.95-6.06 (1H, m), 5.21-5.31 (1H, m), 5.01-5.13 (2H, m), 4.34-4.62 (5H, m), 4.22 (1H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.87-3.01 (1H, m), 2.50-2.75 (3H, m), 1.74-1.97 (2H, m), 1.34-1.70 (4H, m), 1.44 (9H, 2s), 1.09-1.33 (8H, m), 0.77-0.96 (15H, m)

### 合成例 93



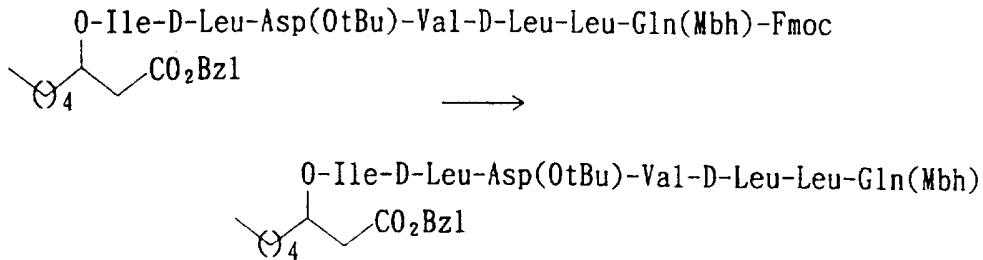
合成例92で得られた中間体化合物 (57) (1.30 g) のDMF (14ml) 溶液にジエチルアミン(1.4ml) を加え室温で3時間攪拌した。溶媒を留去した後、得られたアミン体と合成例71で得られたテトラペプチド(9) (1.37 g) およびHOBt・1水和物 (0.23 g) のDMF (27ml) とジクロロメタン (16ml) の混合溶液に氷冷下、WSCl (0.29 g) を加えた。この溶液を氷冷下で2時間攪拌し、その後徐々に室温まで昇温させて2日間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物にクロロホルムと10%クエン酸水溶液を加えた。分液した酢酸エチル層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル50 g、クロロホルム：メタノール=200：0～6) で精製し中間体化合物 (58) を1.61 g 得た。

(中間体化合物(58)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm : 7.68-7.80 (2H, m), 7.53-7.63 (2H, m), 7.18-7.43 (9H, m), 7.13 (4H, d,  $J=8.3$  Hz), 6.82 (4H, d,  $J=8.3$

Hz), 6.09 (1H, s), 5.13-5.29 (1H, m), 4.98-5.13 (2H, m), 4.10-4.60 (9H, m), 3.98-4.06 (1H, m), 3.74 (6H, s), 2.52-3.00 (4H, m), 2.31-2.50 (2H, m), 1.96-2.20 (4H, m), 1.47-1.75 (10H, m), 1.41 (9H, s), 1.08-1.45 (9H, m), 0.70-1.00 (33H, m)

## 合成例 94



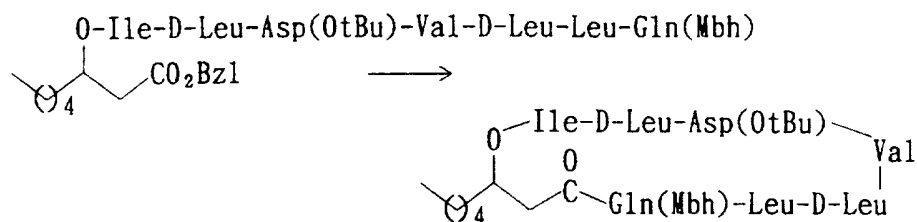
合成例93で得られた中間体化合物(58) (1.61 g) のDMF(20ml) 溶液にジエチルアミン (2 ml) を加え室温で3時間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル20 g、クロロホルム：メタノール=100：0～3) で精製し中間体化合物(59) を1.00 g 得た。

(中間体化合物(59)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm : 7.27-7.38 (5H, m), 7.13 (4H, d,  $J=7.8$  Hz), 6.84 (4H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.07 (1H, s), 5.21-5.29 (1H, m), 5.07-5.12 (2H, m), 4.71-4.78 (1H, m), 4.41-4.48 (2H, m), 4.29-4.38 (1H, m), 4.21-4.27 (1H, m), 3.97-4.01 (1H, m), 3.76 (6H, s), 3.37 (1H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.88-2.98 (1H, m), 2.62-2.79 (3H, m), 2.35 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.08-2.17 (1H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 1.50-1.80 (11H, m), 1.43 (9H, s), 1.12-1.48 (9H, m), 0.81-1.02 (33H, m)

## 合成例 95



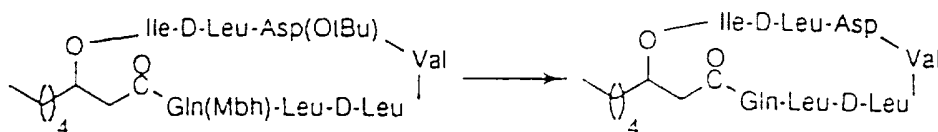


合成例94で得られた中間体化合物(59) (1.00 g) をメタノール(35ml) に溶解し、5%パラジウム炭素(0.1 g) を加え、水素ガス雰囲気下4時間攪拌した。パラジウム炭素を濾別し、メタノールを留去し、中間体化合物を得た。得られた中間体化合物をTHF (170ml) に溶解し、N-3)メチルモルホリン (0.17ml) およびHOBt・1水和物 (0.46 g) を加えA液とした。THF(340ml) とDMF(170ml) の混合液に、塩化セシウム (1.27 g)、塩化カリウム (0.51 g) およびWSCl (1.30 g) を順次加え、B液とした。室温で攪拌しながらA液を20分かけてB液に滴下し、さらに室温で7日間攪拌した。反応液を酢酸エチル(200ml) で希釈し、水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、10%クエン酸水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル30 g、クロロホルム：メタノール=200：0～6) で精製し、さらにジエチルエーテルおよびヘキサンを用いて固体にして本発明の環状デブシペプチド(17)を0.64 g得た。

(環状デブシペプチド(17)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm : 7.10-7.16 (4H, m), 6.82-6.88 (4H, m), 6.04-6.09 (1H, m), 5.09-5.25 (1H, m), 4.70-4.77 (1H, m), 4.23-4.51 (5H, m), 4.03-4.13 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.76 (3H, s), 2.64-2.91 (2H, m), 2.51-2.58 (1H, m), 2.15-2.43 (3H, m), 1.82-2.03 (3H, m), 1.51-1.78 (11H, m), 1.44 (9H, s), 1.13-1.49 (9H, m), 0.77-1.04 (33H, m)

合成例 96



合成例95で得られた環状デブシペプチド(17) (0.64 g) をTFA (8 ml) に溶解し、室温で3時間攪拌した。溶媒を留去した後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムの10%メタノール溶液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥・濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル20 g、クロロホルム：メタノール=100:0~50) で精製し、さらにジエチルエーテルおよびヘキサンを用いて固体にして本発明の環状デブシペプチド(18)を0.36 g得た。

(環状デブシペプチド(18)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm : 5.13-5.33 (1H, m), 4.22-4.82 (6H, m), 4.06-4.22 (1H, m), 2.39-2.93 (4H, m), 1.50-2.34 (16H, m), 1.14-1.50 (9H, m), 0.79-1.09 (33H, m)

合成例 97



3-ヒドロキシヘキサデカン酸 (1.90 g) およびトリエチルアミン (0.97ml) のDMF (20ml) 溶液に臭化ベンジル (0.83ml) を加え、室温で3日間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物に酢酸エチルと水を加えた。分液した酢酸エチル層を水で2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル15 g、クロロホルム：メタノール=100:0~8) で精製し3-ヒドロキシヘキサデカン酸ベンジルを1.22 g得た。

(3-ヒドロキシヘキサデカン酸ベンジルのNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.31-7.40 (5H, m), 5.16 (2H, s), 4.02 (1H, br s), 2.84 (1H, br s), 2.56 (1H, dd,  $J=3.4, 17$  Hz), 2.46 (1H,

dd,  $J=8.8, 17$  Hz), 1.47-1.61 (2H, m), 1.37-1.47 (2H, m), 1.20-1.37 (20H, m), 0.88 (3H, t,  $J=6.8$  Hz)

合成例 98

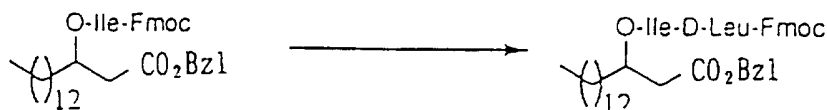


3-ヒドロキシヘキサデカン酸ベンジル (1.04 g)、Fmoc-L-イソロイシン (1.17 g) およびジメチルアミノピリジン (26mg) のジクロロメタン (20ml) 溶液に氷冷下でDCC(0.93 g) を加え、氷冷下2時間、その後徐々に室温まで昇温させて2日間攪拌した。沈殿を濾別した後、ジクロロメタンを留去した。残留物に酢酸エチルと10%クエン酸水溶液を加えた。分液した有機層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル30 g、ヘキサン：酢酸エチル=200：0~25) で精製し中間体化合物(60)を2.00 g得た。

(中間体化合物(60)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.76 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.40 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.27-7.37 (7H, m), 5.23-5.36 (2H, m), 5.11 (2H, s), 4.35-4.43 (2H, m), 4.31 (1H, dd,  $J=4.6, 9.3$  Hz), 4.23 (1H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.55-2.73 (2H, m), 1.80-1.94 (1H, m), 1.51-1.71 (2H, m), 1.04-1.46 (24H, m), 0.78-0.98 (9H, m)

合成例 99



合成例98で得られた中間体化合物 (60) (2.00 g) のDMF (30ml) 溶液にジエチルアミン (3 ml) を加え室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し

た後、得られたアミン体とFmoc-D-ロイシン(1.12 g) およびHOBt・1水和物(0.48 g)のジクロロメタン(20ml)溶液に氷冷下、WSCl(0.60 g)を加えた。この溶液を氷冷下で2時間攪拌し、その後徐々に室温まで昇温させて2日間攪拌した。ジクロロメタンを留去した後、残留物に酢酸エチルと10%クエン酸水溶液を加えた。分液した酢酸エチル層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル25g、ヘキサン：酢酸エチル=200：5~30)で精製し中間体化合物(61)を2.35 g得た。

(中間体化合物(61)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.76 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.57-7.60 (2H, m), 7.39 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.27-7.36 (7H, m), 6.44-6.60 (1H, m), 5.22-5.34 (1H, m), 5.09 (2H, s), 5.04-5.18 (1H, m), 4.32-4.55 (3H, m), 4.18-4.30 (2H, m), 2.53-2.70 (2H, m), 1.79-1.96 (1H, m), 1.44-1.76 (5H, m), 1.02-1.44 (24H, m), 0.78-1.00 (15H, m)

合成例 100



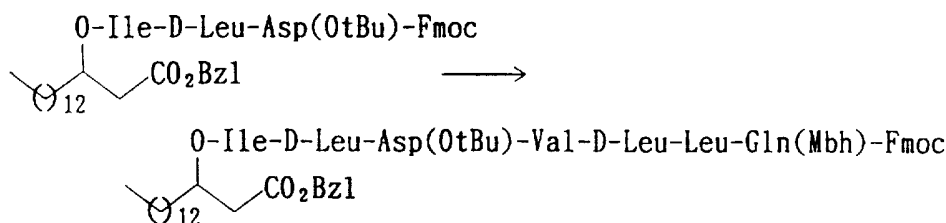
合成例99で得られた中間体化合物(61)(2.35 g)のDMF(30ml)溶液にジエチルアミン(3ml)を加え室温で3時間攪拌した。溶媒を留去した後、得られたアミン体とFmoc-L-アスパラギン酸  $\beta$ -t-ブチルエステル(1.31 g) およびHOBt・1水和物(0.49 g)のジクロロメタン(20 ml)溶液に氷冷下、WSCl(0.61 g)を加えた。この溶液を氷冷下で2時間攪拌し、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。ジクロロメタンを留去した後、残留物に酢酸エチルと10%クエン酸水溶液を加えた。分液した酢酸エチル層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で

順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル25g、ヘキサン:酢酸エチル=200:10~50)で精製し中間体化合物(62)を2.57g得た。

(中間体化合物(62)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.76 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.39 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.27-7.36 (7H, m), 6.84-6.93 (1H, m), 6.69-6.75 (1H, m), 5.95-6.05 (1H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 5.01-5.12 (2H, m), 4.34-4.62 (5H, m), 4.22 (1H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.89-3.00 (1H, m), 2.50-2.75 (3H, m), 1.74-1.97 (2H, m), 1.34-1.70 (4H, m), 1.44 (9H, 2s), 1.10-1.34 (24H, m), 0.82-0.98 (15H, m)

合成例 101



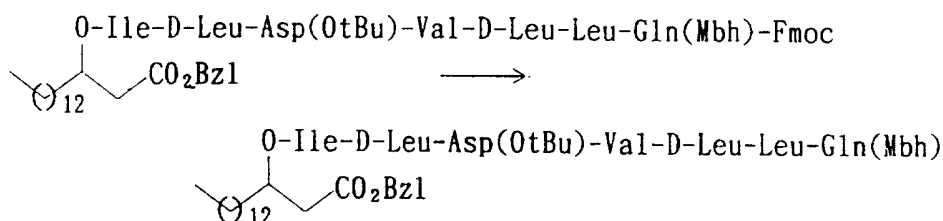
合成例100で得られた中間体化合物(62) (1.34g) のDMF (14ml) 溶液にジエチルアミン (1.4ml) を加え室温で3時間攪拌した。溶媒を留去した後、得られたアミン体と合成例71で得られたテトラペプチド(9) (1.25g) およびHOBt・1水和物 (0.21g) のDMF(25ml) とジクロロメタン (15ml) の混合溶液に氷冷下、WSCl (0.26g) を加えた。この溶液を氷冷下で2時間攪拌し、その後徐々に室温まで昇温させて2日間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物にクロロホルムと10%クエン酸水溶液を加えた。分液した酢酸エチル層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル50g、クロロホルム:メタノール=200:0~6)で精製し中間体化合物(63)を

1.28 g 得た。

(中間体化合物(63)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm : 7.69-7.79 (2H, m), 7.56-7.63 (2H, m), 7.23-7.40 (9H, m), 7.14 (4H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.83 (4H, dd,  $J=1.8, 8.8$  Hz), 6.10 (1H, s), 5.18-5.27 (1H, m), 5.03-5.10 (2H, m), 4.21-4.61 (8H, m), 4.13-4.20 (1H, m), 4.00-4.05 (1H, m), 3.75 (6H, s), 2.53-2.91 (4H, m), 2.40 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.10-2.19 (1H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 1.83-1.93 (1H, m), 1.48-1.81 (10H, m), 1.42 (9H, s), 1.13-1.46 (25H, m), 0.79-1.00 (33H, m)

合成例 102

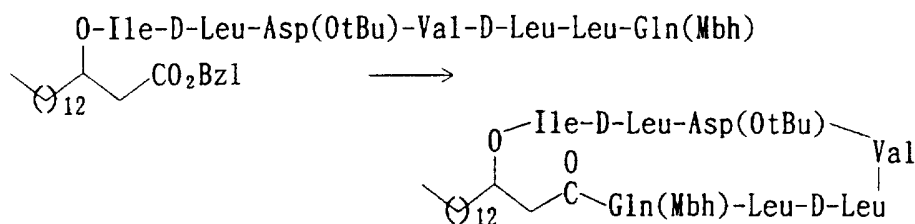


合成例101で得られた中間体化合物(63) (1.28 g) のDMF (15ml) 溶液にジエチルアミン(1.5ml) を加え室温で3時間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル20 g、クロロホルム：メタノール=100：0～3.5) で精製し中間体化合物(64)を0.82 g 得た。

(中間体化合物 (64) のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 7.27-7.38 (5H, m), 7.13 (4H, d,  $J=8.3$  Hz), 6.84 (4H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.07 (1H, s), 5.21-5.29 (1H, m), 5.08-5.12 (2H, m), 4.71-4.79 (1H, m), 4.41-4.49 (2H, m), 4.29-4.39 (1H, m), 4.20-4.28 (1H, m), 3.97-4.01 (1H, m), 3.76 (6H, s), 3.30-3.40 (1H, m), 2.89-3.01 (1H, m), 2.62-2.79 (3H, m), 2.36 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.09-2.18 (1H, m), 1.83-1.95 (2H, m), 1.51-1.77(11H, m), 1.43(9H, s), 1.12-1.47(25H, m), 0.81-1.01(33H, m)

## 合成例 103

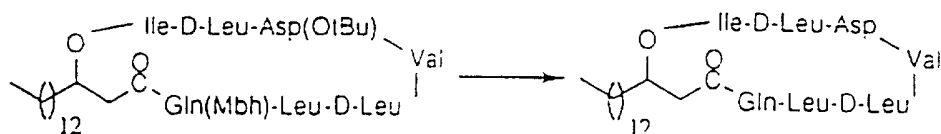


合成例102で得られた中間体化合物(64) (0.82 g) をメタノール (25 ml) に溶解し、5%パラジウム炭素 (0.08 g) を加え、水素ガス雰囲気下4時間攪拌した。パラジウム炭素を濾別し、メタノールを留去し、デブシペプチドを得た。得られた中間体化合物をTHF (130ml) に溶解し、N-メチルモルホリン (0.13ml) およびHOBt・1水和物 (0.35 g) を加えA液とした。THF (260ml) とDMF (130ml) の混合液に、塩化セシウム (0.96 g)、塩化カリウム (0.38 g) およびWSCl (0.98 g) を順次加え、B液とした。室温で攪拌しながらA液を20分かけてB液に滴下し、さらに室温で11日間攪拌した。反応液を酢酸エチル (150ml) で希釈し、水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、10%クエン酸水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル30 g、クロロホルム：メタノール=200：0～6) で精製し、さらにジエチルエーテルおよびヘキサンを用いて固体にして目的の環状デブシペプチド(19)を0.60 g得た。

(環状デブシペプチド(19)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm : 7.10-7.16 (4H, m), 6.82-6.89 (4H, m), 6.04-6.09 (1H, m), 5.11-5.25 (1H, m), 4.69-4.76 (1H, m), 4.22-4.51 (5H, m), 4.03-4.13 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.76 (3H, s), 2.64-2.92 (2H, m), 2.51-2.58 (1H, m), 2.15-2.43 (3H, m), 1.81-2.04 (4H, m), 1.51-1.78 (10H, m), 1.44 (9H, s), 1.11-1.48 (25H, m), 0.77-1.05 (33H, m)

## 合成例 104



合成例103で得られた環状デプシペプチド(19) (0.60 g) をTFA(7 ml) に溶解し、室温で3時間攪拌した。溶媒を留去した後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムの10%メタノール溶液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥・濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル20 g、クロロホルム：メタノール=100:0~40) で精製し、さらにジエチルエーテル-ヘキサン系で固体にして本発明の環状デプシペプチド(20) (以下、「化合物8」という) を0.33 g得た。

(化合物8のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm : 5.12-5.33 (1H, m), 4.67-4.80 (1H, m), 4.26-4.63 (5H, m), 4.04-4.20 (1H, m), 2.38-2.93 (4H, m), 1.50-2.34 (16H, m), 1.17-1.50 (25H, m), 0.81-1.09 (33H, m)

合成例 105



シアン化ナトリウム(2.11 g) の40%エタノール(15ml) 溶液に、(R)-(+)-1,2-エポキシ-3-ノニロキシプロパン(2.73 g) と40%エタノール(6 ml) 溶液を加えた。反応液を8時間加熱還流させた後、エタノールを留去した。残渣に冷却下1 N塩酸水を加えてpH4とした後、クロロホルム抽出した。合わせたクロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し中間体のカルボン酸を得た。

得られたカルボン酸とトリエチルアミン(1.90ml) および臭化ベンジル(1.61ml) のジメチルホルムアミド(40ml) 溶液を室温で一晩攪拌し

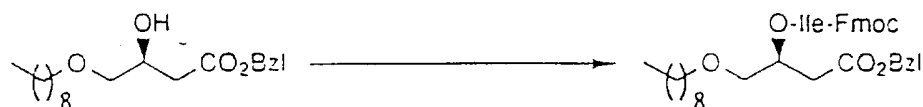


た。溶媒を留去した後、残留物に酢酸エチルと水を加えた。分液した酢酸エチル層を水で2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル20g、ヘキサン：酢酸エチル=200：0～20）で精製して目的のエステルであるノニルオキシヒドロキシブタン酸ベンジルを1.51g得た。

（ノニルオキシヒドロキシブタン酸ベンジルのNMRデータ）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.29-7.39 (5H, m), 5.15 (2H, s), 4.18-4.27 (1H, m), 3.36-3.49 (4H, m), 2.93 (1H, d,  $J=3.9$  Hz), 2.58 (2H, d,  $J=6.3$  Hz), 1.55 (2H, quint.,  $J=6.8$  Hz), 1.19-1.36 (12H, m), 0.88 (3H, t,  $J=6.8$  Hz)

合成例 106



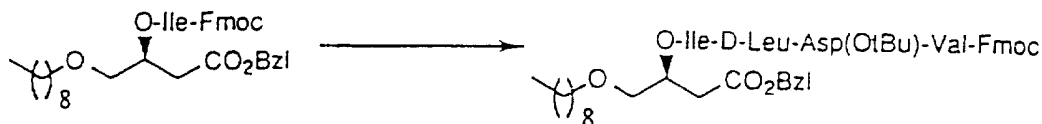
合成例105で得られたエステル（1.50g）、Fmoc-L-イソロイシン（1.73g）およびジメチルアミノピリジン（38mg）のジクロロメタン（30ml）溶液に氷冷下でDCC（1.38g）を加え、氷冷下に2時間、その後徐々に室温まで昇温させて3日間攪拌した。沈殿を濾別した後、ジクロロメタンを留去した。残留物に酢酸エチルと10%クエン酸水溶液を加えた。分液した有機層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル50g、ヘキサン：酢酸エチル=200：0～30）で精製し中間体化合物（65）を2.41g得た。

（中間体化合物（65）のNMRデータ）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.76 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=4.9$  Hz), 7.40 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.27-7.37 (7H, m), 5.39-5.48 (1H, m), 5.32 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 5.12 (2H, s), 4.36-4.42 (2H, m), 4.32 (1H, dd,  $J=4.9, 8.8$  Hz), 4.23 (1H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.45-3.60

(2H, m), 3.31-3.45 (2H, m), 2.74 (2H, d, J=6.8 Hz), 1.88 (1H, br s), 1.38-1.56 (2H, m), 1.11-1.34 (14H, m), 0.79-0.98 (9H, m)

合成例 107



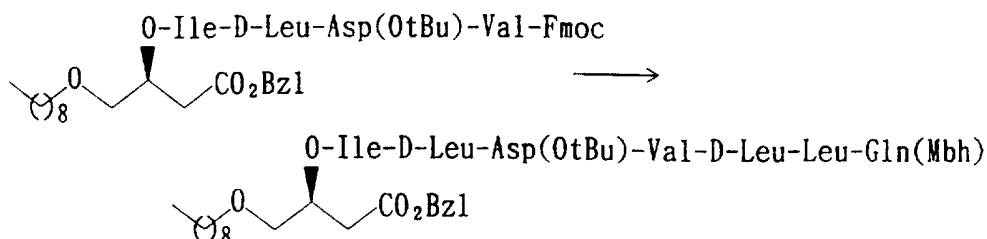
合成例106で得られた中間体化合物(65) (2.09 g) のDMF (30ml) 溶液にジエチルアミン (3 ml) を加え室温で3時間攪拌した。溶媒を留去した後、得られたアミン体と合成例74で得られたトリペプチド(6) (2.13 g) およびHOBt・1水和物 (0.52 g) のジクロロメタン (25ml) 溶液に氷冷下、WSCl (0.66 g) を加えた。この溶液を氷冷下で2時間攪拌した後、室温で2日間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物に酢酸エチルと10%クエン酸水溶液を加えた。分液した酢酸エチル層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50 g、クロロホルム：メタノール=200：0～3) で精製し、さらにジエチルエーテルおよびヘキサンを用いて固体にして目的の中間体化合物(66)を1.26 g 得た。

(中間体化合物(66)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.75 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.61 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.38 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.23-7.36 (8H, m), 7.02 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.91 (1H, d, 8.3 Hz), 5.57 (1H, d, J=5.9 Hz), 5.33-5.40 (1H, m), 5.02-5.10 (2H, m), 4.80-4.89 (1H, m), 4.35-4.57 (4H, m), 4.22 (1H, t, J=6.8 Hz), 3.97 (1H, br s), 3.50 (1H, dd, J=5.4, 11 Hz), 3.44 (1H, dd, J=4.4, 11 Hz), 3.28-3.39 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J=5.9, 17 Hz), 2.75 (1H, dd, J=5.9, 18 Hz), 2.66 (2H, d, J=6.3 Hz), 2.06-2.15 (1H, m), 1.71-1.93 (4H, m), 1.55-1.67 (2H, m),

1.35-1.51 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.15-1.33 (12H, m), 0.82-1.01 (21H, m)

合成例 108



合成例107で得られた中間体化合物(66) (1.10 g) のDMF (10ml) 溶液にジエチルアミン (1 ml) を加え室温で3時間攪拌した。溶媒を留去した後、得られたアミン体と合成例77で得られたトリペプチド(9) (0.94 g) およびHOBt・1水和物 (0.18 g) のDMF(10ml) 溶液に氷冷下、WSCl (0.22 g) を加えた。この溶液を氷冷下に2時間攪拌し、その後室温まで徐々に昇温させて2日間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物にクロロホルムと10%クエン酸水溶液を加えた。分液したクロロホルム層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル30 g、クロロホルム：酢酸エチル=200：0～60) で精製し中間体を得た。

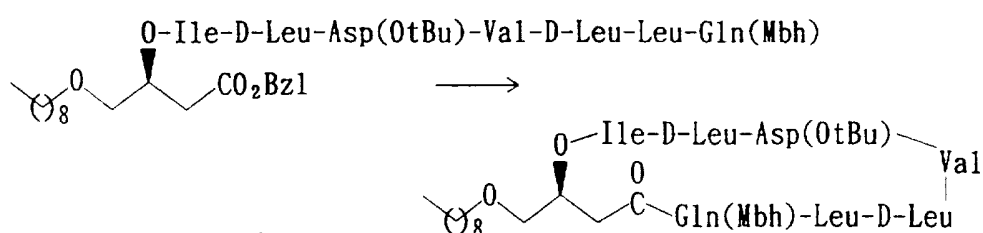
得られたこの中間体のDMF (18ml) 溶液にジエチルアミン (1.8ml) を加え室温で3時間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル30 g、クロロホルム：メタノール=200：0～6) で精製し中間体化合物 (67) を0.56 g 得た。

(中間体化合物(67)のNMRデータ)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 8.31 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.52 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.44 (1H, d, J=4.9 Hz), 7.24-7.38 (6H, m), 7.21 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.14 (4H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 7.00 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.82 (4H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 6.67 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.17 (1H,

d, J=8.3 Hz), 5.33-5.40 (1H, m), 5.13-5.18 (1H, m), 5.10 (2H, s), 4.37-4.55 (3H, m), 3.93-4.01 (2H, m), 3.95 (1H, t, J=5.4 Hz), 3.77 (6H, s), 3.49 (2H, t, J=4.4 Hz), 3.28-3.40 (3H, m), 3.09 (1H, dd, J=3.7, 16 Hz), 2.72 (2H, d, J=6.8 Hz), 2.66 (1H, dd, J=10, 16 Hz), 2.42-2.52 (1H, m), 2.31-2.40 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.34-1.88 (13H, m), 1.12-1.33 (14H, m), 0.80-1.01 (33H, m)

### 合成例 109

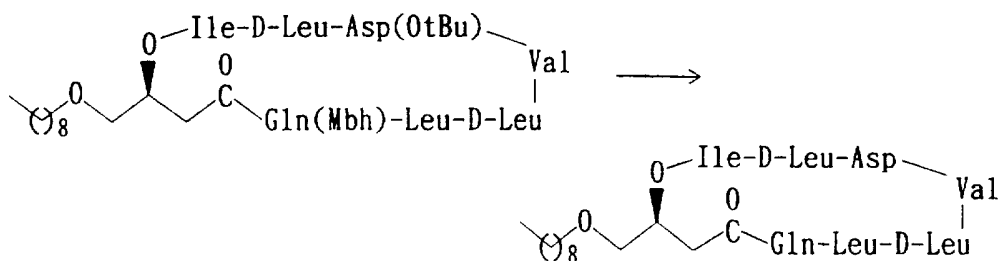


合成例108で得られた中間体化合物 (67) (0.46 g) をメタノール (20 ml) に溶解し、5%パラジウム炭素 (0.05 g) を加え、水素雰囲気下3時間攪拌した。パラジウム炭素を濾別し、メタノールを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル20 g、クロロホルム：メタノール=200：0~10) で精製し中間体0.25 gを得た。得られた中間体をTHF (43ml) に溶解し、N-メチルモルホリン (0.04ml) および HOBt・1水和物 (0.12 g) を加えA液とした。THF(87ml) とDMF(43ml) の混合液に、塩化セシウム (0.32 g)、塩化カリウム (0.13 g) および WSCI (0.33 g) を順次加え、B液とした。室温で攪拌しながらA液を1時間かけてB液に滴下し、さらに室温で7日間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50ml) で希釈し、水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、10%クエン酸水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル20 g、クロロホルム：メタノール=200：0~3) で精製し本発明の環状デプシペプチド (21) を0.18 g得た。

(環状デブシペプチド(21)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.69 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.16 (4H, dd,  $J=8.8, 13$  Hz), 7.07-7.13 (2H, m), 7.03 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.01 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 6.90 (1H, d, 7.8 Hz), 6.86 (4H, dd,  $J=2.0, 8.3$  Hz), 6.63 (1H, br s), 6.22 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 5.08-5.17 (2H, m), 4.36-4.49 (3H, m), 4.19 (1H, dd,  $J=4.4, 7.3$  Hz), 4.11 (1H, dt,  $J=2.9, 7.6$  Hz), 3.86 (1H, dd,  $J=4.9, 6.3$  Hz), 3.79 (6H, 2s), 3.75-3.84 (2H, m), 3.53 (1H, dd,  $J=4.2, 11$  Hz), 3.35-3.46 (2H, m), 3.15 (1H, dd,  $J=4.4, 16$  Hz), 2.67 (1H, dd,  $J=5.4, 15$  Hz), 2.49 (1H, dd,  $J=10, 16$  Hz), 2.45 (1H, dd,  $J=5.1, 15$  Hz), 2.27-2.36 (1H, m), 2.17-2.26 (1H, m), 1.99-2.10 (1H, m), 1.47-1.99 (15H, m), 1.41 (9H, s), 1.09-1.44 (12H, m), 0.82-1.00 (33H, m)

合成例 110

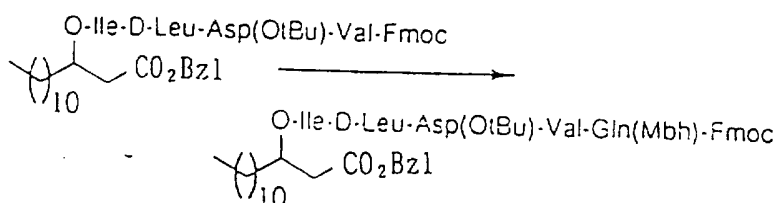


合成例109で得られた環状デブシペプチド (21) (0.12 g) をTFA (3 ml) に溶解し、室温で3時間攪拌した。溶媒を留去した後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムの10%メタノール溶液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥・濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル5 g、クロロホルム：メタノール=50：0~15) で精製し、さらにジエチルエーテル-ヘキサン系で固体にして本発明の環状デブシペプチド (22) を0.04 g得た。

(環状デブシペプチド(22)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 9.75 (1H, br s), 9.40 (1H, br s), 8.42-8.50 (1H, m), 8.23 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.46-7.61 (1H, m), 7.15 (2H, br s), 6.61 (1H, br s), 5.07 (1H, br s), 4.20-4.45 (5H, m), 4.15 (1H, t,  $J=8.3$  Hz), 4.06 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.49-3.57 (2H, m), 3.29-3.44 (2H, m), 2.63-2.73 (2H, m), 2.42 (1H, dd,  $J=7.3, 14$  Hz), 1.90-2.31 (5H, m), 1.73-1.87 (2H, m), 1.33-1.62 (12H, m), 1.17-1.32 (13H, m), 1.06-1.16 (1H, m), 0.73-0.90 (33H, m)

## 合成例 111

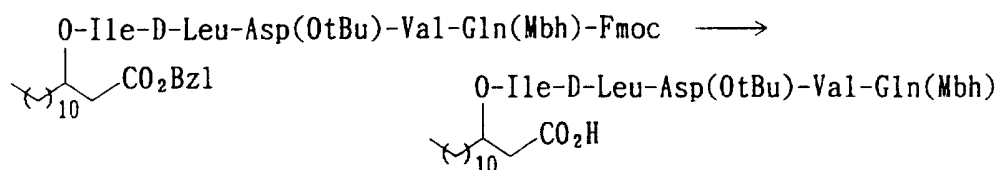


合成例6で得られた中間体化合物(5)(1.30g)のジメチルホルムアミド(13ml)溶液にジエチルアミン(1.3ml)を加え室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、 $N-\alpha-9-Fmoc-N-\gamma-Mbh-L$ -グルタミン(0.81g)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(0.21g)とを加えてジクロロメタン(30ml)に溶解した。この溶液に氷冷下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.26g)を加えた。この溶液を氷冷下で2時間攪拌し、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。ジクロロメタンを除いた後、残留物にクロロホルムと10%クエン酸水溶液を加えた。分液したクロロホルム層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル25g、クロロホルム:メタノール=200:0~4)で精製し、さらに酢酸エチルおよびヘキサンを用いて固体にして中間体化合物(68)を1.53g得た。

(中間体化合物(68)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 8.50 (1H, d,  $J=9.3$  Hz), 8.21 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.94 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.85 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.59-7.76 (4H, m), 7.48 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.39 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.27-7.36 (7H, m), 7.14 (4H, dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz), 6.83 (4H, dd,  $J=2.7, 8.8$  Hz), 6.02 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 5.08-5.16 (1H, m), 5.07, 5.06 (2H, s), 4.57-4.65 (1H, m), 4.46-4.44 (1H, m), 4.15-4.31 (5H, m), 4.04-4.12 (1H, m), 3.71 (6H, 2s), 2.58-2.71 (3H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 2.22-2.34 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 1.72-1.85 (2H, m), 1.40-1.60 (5H, m), 1.32 (9H, s), 1.10-1.37 (20H, m), 0.74-0.89 (21H, m)

合成例 112



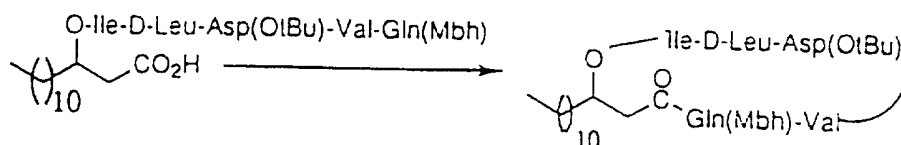
合成例111で得られた中間体化合物(68) (1.53 g) のDMF (20ml) 溶液にジエチルアミン (2 ml) を加え室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、得られたアミン体をメタノール (50ml) に溶解し5%パラジウム炭素 (0.15 g) を加え、水素ガス雰囲気下室温で3時間攪拌した。パラジウム炭素を濾別し、メタノールを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル30 g、クロロホルム：メタノール=200：0~30) で精製し中間体化合物 (69) を0.77 g 得た。

(中間体化合物(69)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm : 7.22 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.85 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.04 (1H, s), 5.19-5.27 (1H, m), 4.59-4.65 (2H, m), 4.30 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 4.00-4.06 (1H, m), 3.87 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 3.79 (3H, s),

3.77 (3H, s), 2.87 (1H, dd, J=4.4, 17 Hz), 2.61 (1H, dd, J=8.8, 17 Hz), 2.34-2.52 (3H, m), 2.17-2.34 (3H, m), 1.92-2.07 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.39-1.64 (5H, m), 1.20-1.35 (20H, m), 0.85-1.04 (21H, m)

### 合成例 113



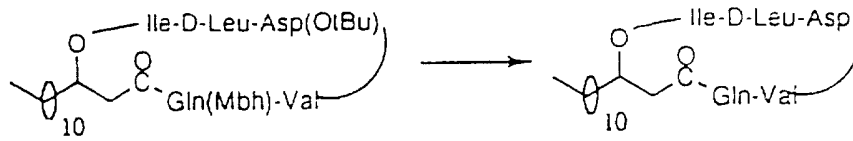
合成例112で得られた中間体化合物(69) (0.50 g) をTHF(110ml) に溶解し、N-メチルモルホリン (0.10ml) およびHOBt・1水和物(0.28 g) を加えA液とした。THF (220ml) とDMF (110ml) の混合液に、塩化セシウム (0.77 g) 、塩化カリウム (0.31 g) およびWSCl (0.79 g) を順次加え、B液とした。室温で攪拌しながらA液を20分かけてB液に滴下し、さらに室温で5日間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100ml) で希釈し、水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、10%クエン酸水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル30 g、クロロホルム：メタノール=200：0～6) で精製し本発明の環状デプシペプチド(23)を0.49 g得た。

(環状デプシペプチド(23)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm : 7.11-7.22 (4H, m), 6.81-6.90 (4H, m), 6.09 (1H, s), 5.17-5.30 (1H, m), 4.52-4.59 (1H, m), 4.26-4.50 (2H, m), 4.11-4.17 (1H, m), 3.89-4.03 (1H, m), 3.79 (6H, 2s), 3.00-3.09 (1H, m), 2.69-2.78 (1H, m), 2.29-2.57 (4H, m), 1.84-2.22 (4H, m), 1.39-1.77 (5H, m), 1.44 (9H, s), 1.11-1.39 (20H, m), 0.84-1.01 (21H, m)

### 合成例 114



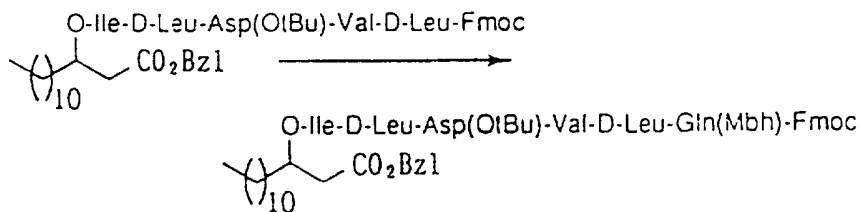


合成例113で得られた環状デプシペプチド(23) (0.49 g) をTFA(5 ml) に溶解し、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムの10%メタノール溶液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥・濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル20 g、クロロホルム：メタノール=100：0~40)で精製し本発明の環状デプシペプチド(24)を0.28 g得た。

(環状デプシペプチド(24)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm : 5.25-5.34 (1H, m), 4.62 (1H, t,  $J=5.4$  Hz), 4.47 (1H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.34 (1H, dd,  $J=4.6, 8.8$  Hz), 4.23 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 4.02 (1H, d,  $J=5.9$  Hz), 2.76 (2H, d,  $J=5.4$  Hz), 2.62 (1H, dd,  $J=3.4, 16$  Hz), 2.55 (1H, dd,  $J=7.3, 15$  Hz), 2.38 (1H, dd,  $J=6.8, 8.3$  Hz), 2.35 (1H, d,  $J=5.9$  Hz), 2.14-2.31 (2H, m), 1.89-2.10 (2H, m), 1.59-1.78 (4H, m), 1.47-1.56 (1H, m), 1.16-1.41 (20H, m), 0.83-1.06 (21H, m)

合成例 115



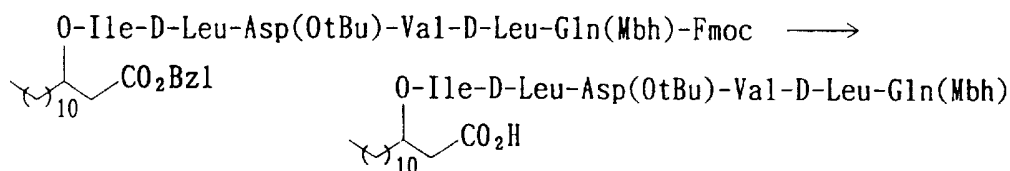
合成例7で得られた中間体化合物(6) (0.80 g) のジメチルホルムアミド(8 ml) 溶液にジエチルアミン (0.8ml) を加え室温で4時間攪拌した。溶媒を留去した後、N- $\alpha$ -9-Fmoc-N- $\gamma$ -Mbh-L-グルタミン(0.45 g) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(0.12 g) とを加えてジクロロメタン(15ml)に溶解した。この溶液に氷冷下、WSCl

(0.14 g) を加えた。この溶液を氷冷下で2時間攪拌し、その後徐々に室温まで昇温させて一晩攪拌した。ジクロロメタンを除いた後、残留物にクロロホルムと10%クエン酸水溶液を加えた。分液したクロロホルム層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル30g、クロロホルム：メタノール=200：0～4）で精製し、さらにジエチルエーテルおよびヘキサンを用いて固体にして中間体化合物（70）を1.04 g 得た。

（中間体化合物(70)のNMRデータ）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm : 7.74-7.78 (2H, m), 7.56-7.69 (2H, m), 7.22-7.42 (9H, m), 7.10-7.17 (4H, m), 6.80-6.86 (4H, m), 6.11 (1H, s), 5.18-5.31 (1H, m), 4.96-5.08 (2H, m), 4.13-4.56 (7H, m), 4.01-4.13 (1H, m), 3.88-3.95 (1H, m), 3.75 (6H, s), 2.37-2.74 (6H, m), 1.96-2.17 (3H, m), 1.50-1.96 (10H, m), 1.10-1.50 (28H, m), 0.76-0.99 (27H, m)

合成例 116

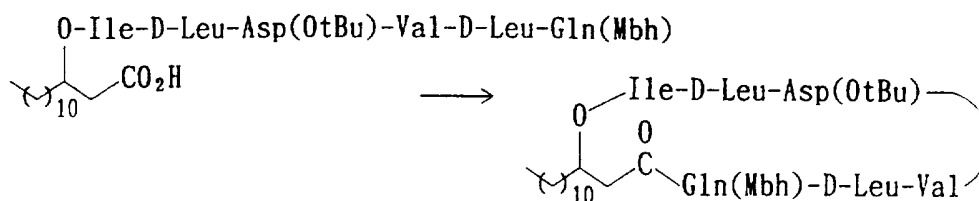


合成例115で得られた中間体化合物(70) (0.97 g) のDMF (10ml) 溶液にジエチルアミン(1 ml) を加え室温で1.5時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をメタノール(40ml) に溶解し、5%パラジウム炭素(0.10 g) を加え、水素雰囲気下3時間攪拌した。パラジウム炭素を濾別しメタノールを留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル18g、クロロホルム：メタノール=200：0～20）で精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサン系で固体にして中間体化合物（71）を0.53 g 得た。

（中間体化合物(71)のNMRデータ）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm : 7.15 (4H, dd,  $J=4.9, 8.3$  Hz), 6.86 (4H, dd,  $J=3.4, 8.8$  Hz), 6.09 (1H, s), 5.21-5.40 (1H, m), 4.37-4.49 (2H, m), 4.19 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.15-4.26 (1H, m), 4.04 (1H, d,  $J=5.9$  Hz), 3.91-4.00 (1H, m), 3.77 (6H, s), 2.86-3.02 (1H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 2.47-2.60 (2H, m), 2.32-2.44 (2H, m), 1.82-2.01 (1H, m), 1.49-1.82 (8H, m), 1.44 (9H, 2s), 1.14-1.49 (22H, m), 0.80-1.07 (27H, m)

## 合成例 117



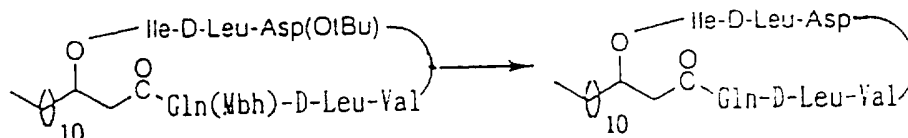
合成例116で得られた中間体化合物(71) (0.50 g) をTHF (95ml) に溶解し、N-メチルモルホリン (0.09ml) およびHOBt・1水和物(0.25 g) を加えA液とした。THF (190ml) とDMF (95ml) の混合液に、塩化セシウム (0.70 g)、塩化カリウム (0.28 g) およびWSCl (0.71 g) を順次加え、B液とした。室温で攪拌しながらA液を20分かけてB液に滴下し、さらに室温で5日間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100ml) で希釈し、水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、10%クエン酸水溶液そして水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル30 g、クロロホルム : メタノール=200 : 0~6) で精製し本発明の環状デブシペプチド(25) を0.44 g 得た。

(環状デブシペプチド(25)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm : 7.10-7.17 (4H, m), 6.81-6.89 (4H, m), 6.08 (1H, s), 5.07-5.23 (1H, m), 4.35-4.54 (3H, m), 4.23-4.32 (2H, m), 3.89-3.94 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.77 (3H, s), 2.71-

3.04 (3H, m), 2.35-2.53 (4H, m), 2.13-2.45 (1H, m), 1.92-2.08 (2H, m), 1.50-1.81 (9H, m), 1.44 (9H, s), 1.21-1.50 (19H, m), 0.83-1.02 (27H, m)

合成例 118

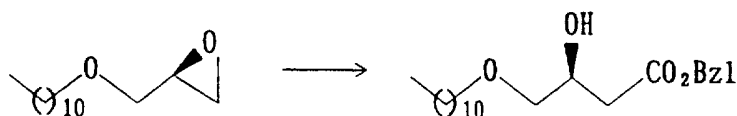


合成例117で得られた環状デブシペプチド(25) (0.40 g) をTFA(5 ml) に溶解し、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムの10%メタノール溶液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥・濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル20 g、クロロホルム：メタノール=100：0～50)で精製し、さらにジエチルエーテル-ヘキサン系で固体にして本発明の環状デブシペプチド(26)を0.25 g得た。

(環状デブシペプチド(26)のNMRデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm : 5.08 (1H, s), 4.37-4.64 (5H, m), 3.94-3.98 (1H, m), 2.36-3.16 (3H, m), 2.16-2.36 (4H, m), 1.86-2.06 (3H, m), 1.47-1.80 (7H, m), 1.15-1.44 (21H, m), 0.83-1.08 (27H, m)

合成例 119



合成例105と同様にして(R)-(+) - 1,2-エポキシ-3-ウンデシルオキシプロパン (2.71 g) から目的のアルコールを0.86 g得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.28-7.41 (5H, m), 5.16 (2H, s), 4.18-4.26 (1H, m), 3.35-3.49 (4H, m), 2.87 (1H, br s), 2.58 (2H, d,  $J=6.3$  Hz), 1.56 (2H, qui.,  $J=6.8$  Hz), 1.20-1.35 (16H, m), 0.88 (3H, t,  $J=6.8$  Hz)

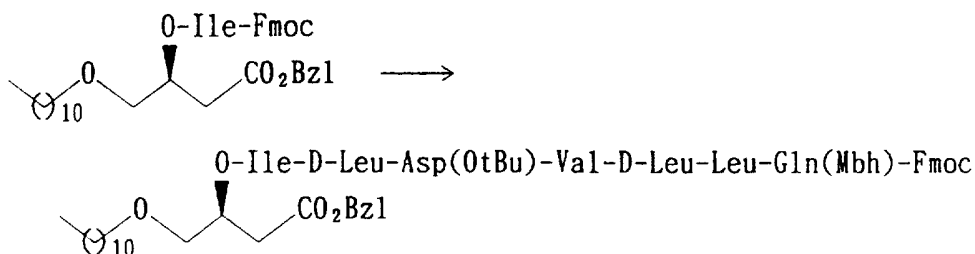
## 合成例 120



合成例119で得られたアルコール (0.84 g) を原料として合成例106と同様にして目的の中間体化合物を1.50 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.76 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=5.9$  Hz), 7.40 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.27-7.37 (7H, m), 5.39-5.49 (1H, m), 5.32 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 5.12 (2H, s), 4.36-4.41 (2H, m), 4.32 (1H, dd,  $J=4.6, 8.8$  Hz), 4.23 (1H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.55 (1H, dd,  $J=5.1, 11$  Hz), 3.49 (1H, dd,  $J=4.4, 10$  Hz), 3.31-3.45 (2H, m), 2.74 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.88 (1H, br s), 1.36-1.56 (2H, m), 1.06-1.34 (18H, m), 0.88 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 0.85-0.94 (6H, m)

## 合成例 121



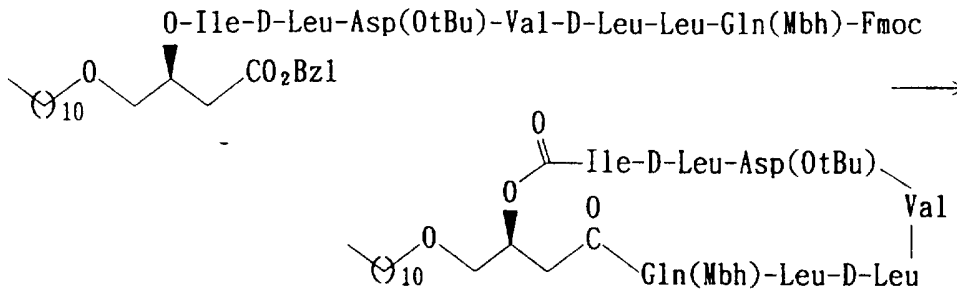
合成例107と同様にして合成例120で得られた中間体化合物 (0.35 g) から目的の鎖状デプシペプチドを0.77 g 得た。

ただし、トリペプチド (6) の代わりに、合成例49で得られたヘキサペプチド (1) を合成例17と同様にして脱ベンジル化したヘキサペプチド (0.64 g) を使用した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 8.48 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.64-7.78 (1H, m), 7.51-7.62 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.36 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.20 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.16

(2H, d, J=8.3 Hz), 7.13-7.45 (8H, m), 7.10 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.93 (1H, d, J=5.4 Hz), 6.85 (4H, d, J=8.8 Hz), 6.61 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.25 (1H, d, J=8.3 Hz), 5.29-5.41 (1H, m), 4.99-5.17 (3H, m), 4.27-4.64 (5H, m), 4.10-4.24 (2H, m), 3.91-4.04 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.25-3.57 (4H, m), 3.14 (1H, dd, J=3.4, 15 Hz), 2.62-2.78 (3H, m), 2.44-2.55 (1H, m), 2.30-2.41 (1H, m), 2.14 (1H, br s), 1.42 (9H, s), 1.07-2.08 (32H, m), 0.65-1.05 (33H, m)

## 合成例 122

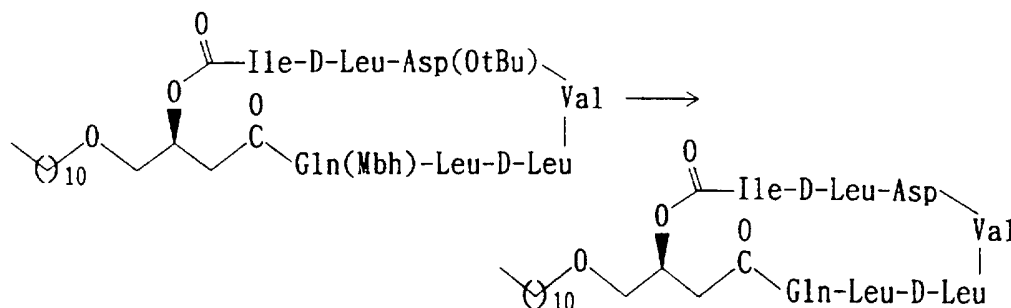


合成例52(3)と同様にして合成例121で得られた鎖状デブシペプチド (0.39 g) から目的の環状デブシペプチド (27) を0.30 g 得た。

(環状デブシペプチド (27) のデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.71 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.36 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.17 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.07-7.21 (2H, m), 6.98-7.07 (2H, m), 6.91 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.85 (4H, dd, J=1.5, 8.3 Hz), 6.70 (1H, br s), 6.21 (1H, d, J=8.3 Hz), 5.07-5.17 (2H, m), 4.34-4.49 (3H, m), 4.20 (1H, dd, J=4.4, 7.8 Hz), 4.08-4.16 (1H, m), 3.87 (1H, t, J=5.4 Hz), 3.79 (6H, 2s), 3.75-3.84 (2H, m), 3.53 (1H, dd, J=3.9, 10 Hz), 3.36-3.51 (2H, m), 3.14 (1H, dd, J=4.9, 16 Hz), 2.68 (1H, dd, J=5.4, 15 Hz), 2.38-2.53 (2H, m), 2.16-2.37 (2H, m), 1.47-2.15 (16H, m), 1.40 (9H, s), 1.09-1.46 (16H, m), 0.78-1.04 (33H, m)

## 合成例 123

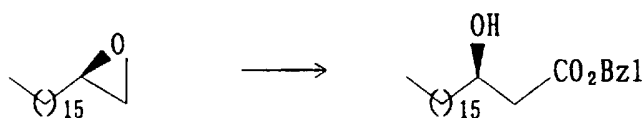


合成例12と同様にして合成例122で得られた環状デプシペプチド (27) (0.28 g) から目的の環状デプシペプチド (28) を0.16 g 得た。

(環状デプシペプチド(28)のデータ)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$  + TFA)  $\delta$  ppm : 8.40 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.31 (1H, d,  $J=6.3$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J=5.9$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.31 (1H, s), 6.85 (1H, s), 5.07-5.16 (1H, m), 4.44-4.59 (2H, m), 4.12-4.29 (4H, m), 4.07 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 3.48-3.55 (1H, m), 3.26-3.46 (3H, m), 2.58-2.72 (2H, m), 2.35-2.46 (2H, m), 1.95-2.16 (3H, m), 1.68-1.94 (3H, m), 1.32-1.65 (11H, m), 1.11-1.31 (18H, m), 0.71-0.96 (33H, m)

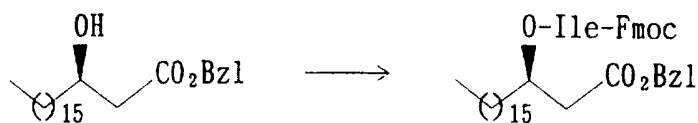
## 合成例 124



合成例105と同様にして(R)-1,2-エポキシオクタデカン (3.00 g) から目的のアルコールを0.47 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  ppm : 7.29-7.42 (5H, m), 5.16 (2H, s), 3.97-4.07 (1H, m), 2.84 (1H, br s), 2.56 (1H, dd,  $J=3.2, 16$  Hz), 2.46 (1H, dd,  $J=9.0, 17$  Hz), 1.37-1.67 (4H, m), 1.06-1.36 (26H, m), 0.88 (3H, t,  $J=6.8$  Hz)

## 合成例 125

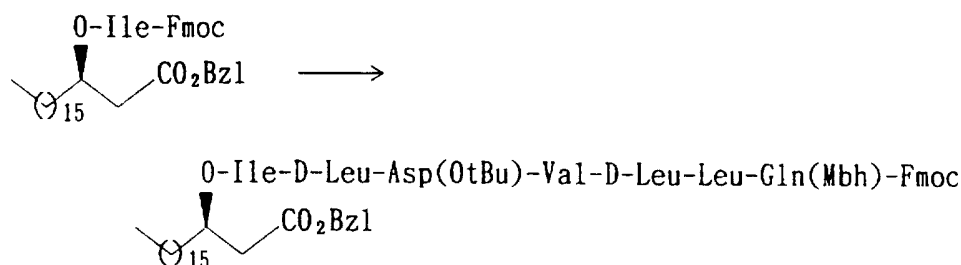


合成例106と同様にして合成例124で得られたアルコール (0.45 g) から目的の中間体化合物を0.82 g 得た。

(上記中間体化合物のデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.76 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J=5.9$  Hz), 7.39 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.26-7.36 (7H, m), 5.22-5.36 (2H, m), 5.10 (2H, s), 4.34-4.42 (2H, m), 4.31 (1H, dd,  $J=4.4, 8.8$  Hz), 4.22 (1H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.69 (1H, dd,  $J=6.8, 16$  Hz), 2.59 (1H, dd,  $J=5.6, 15$  Hz), 1.89 (1H, br s), 1.61 (2H, br s), 1.05-1.48 (30H, m), 0.85-1.00 (6H, m), 0.88 (3H, t,  $J=6.6$  Hz)

## 合成例 126



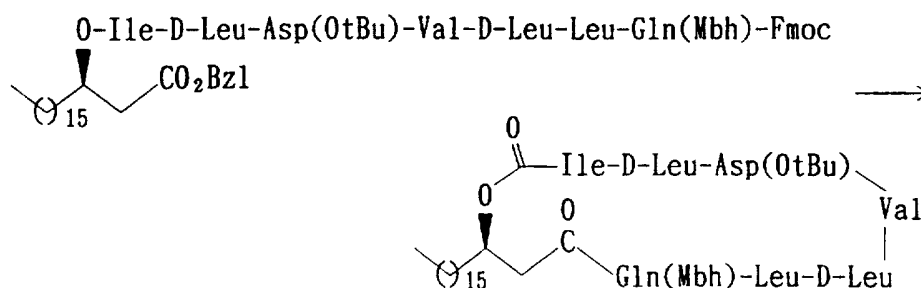
合成例121と同様にして合成例125で得られた中間体化合物 (0.40 g) から目的の鎖状デプシペプチドを0.69 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 8.48 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.55 (2H, dd,  $J=3.2, 6.8$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.37 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.20 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.17 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.15-7.45 (8H, m), 7.04-7.13 (1H, m), 7.01 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 6.93 (1H, d,  $J=5.9$  Hz), 6.85 (4H, d,  $J=8.3$  Hz), 6.54 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 6.25 (1H, d,  $J=8.3$



Hz), 4.98-5.23 (4H, m), 4.27-4.69 (5H, m), 4.10-4.24 (2H, m), 3.92-4.04 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.13 (1H, dd, J=3.4, 15 Hz), 2.62-2.76 (2H, m), 2.43-2.58 (2H, m), 2.31-2.41 (1H, m), 2.14 (1H, br s), 1.68-2.08 (5H, m), 1.42 (9H, s), 1.05-1.67 (39H, m), 0.75-1.04 (33H, m)

合成例 127

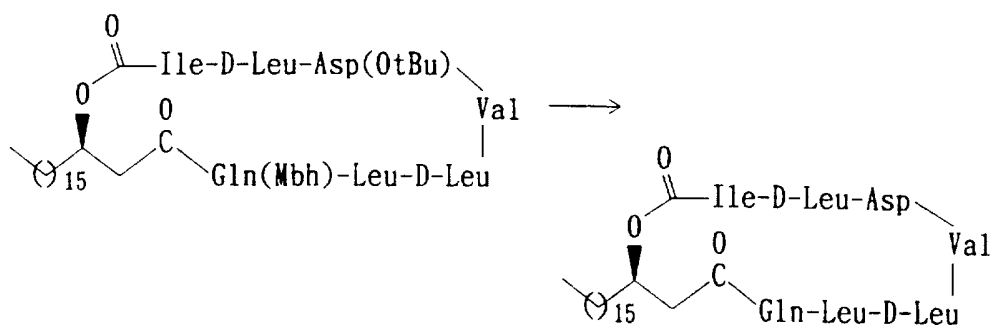


合成例122と同様にして合成例126で得られた鎖状デプシペプチド (0.32 g) から目的の環状デプシペプチド (27) を0.28 g得た。

(環状デプシペプチド (27) のデータ)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.64 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.31 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.17 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.07-7.19 (2H, m), 7.01 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.96 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.90 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.85 (4H, d, J=7.8 Hz), 6.78 (1H, br s), 6.20 (1H, d, J=8.3 Hz), 5.05-5.15 (1H, m), 4.95-5.04 (1H, m), 4.29-4.49 (3H, m), 4.18 (1H, dd, J=4.4, 12 Hz), 4.09-4.21 (1H, m), 3.87 (1H, t, J=5.4 Hz), 3.79 (6H, 2s), 3.15 (1H, dd, J=4.4, 17 Hz), 2.63 (1H, dd, J=4.4, 16 Hz), 2.51 (1H, dd, J=9.8, 17 Hz), 2.30-2.40 (2H, m), 2.19-2.28 (1H, m), 1.54-2.13 (15H, m), 1.40 (9H, s), 1.04-1.48 (30H, m), 0.77-1.02 (33H, m)

合成例 128



合成例123と同様にして合成例127で得られた環状デプシペプチド(27)  
(0.27 g)から目的の環状デプシペプチド(28)を0.14 g得た。

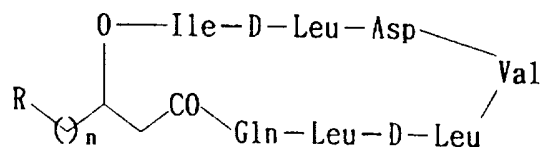
(環状デプシペプチド(28)のデータ)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 12.30 (1H, br s), 8.38 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 8.30 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.86 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.81-7.96 (3H, m), 7.30 (1H, s), 6.86 (1H, s), 4.91-5.00 (1H, m), 4.45-4.61 (2H, m), 4.12-4.27 (4H, m), 4.08 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.65 (2H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.27-2.44 (2H, m), 1.96-2.14 (3H, m), 1.67-1.93 (3H, m), 1.08-1.64 (41H, m), 0.68-0.92 (33H, m)

#### 実施例 1

以下に本発明の環状デプシペプチドがHep G 2細胞において、アポリ  
ポタンパク質E産生促進作用を有することを、試験方法とともに記す。

実施例に用いた化合物は以下のとおりである。



R = イソプロピル、 n = 7      化合物 1

R = イソプロピル、 n = 8      化合物 2

R = イソプロピル、 n = 9      化合物 3

上記化合物 1、2 および 3 はそれぞれ国際公開95/32990号記載の化

合物3、化合物1および化合物4を得る方法により、すなわち、本発明の化合物1～3を産生するバシラス・エスピー・No.4691株（FERM BP-5101号）を培養し、その培養液中から該環状デブシペプチドを抽出、精製することにより得た。

まず、Hep G2細胞  $1 \times 10^5$  個/ml（ダルベッコ変法イーグル培地（日水製薬社製；以後「D-MEM培地」と呼ぶ）に10%の牛胎児血清を加えたものに懸濁）を24穴組織培養用プレートに1mlずつ注入し、37℃で炭酸ガス5%および空気95%の混合ガス雰囲気下で培養した。3日後に、培地をピペッターにて除去し、新たにD-MEM培地1mlを加え、さらに本発明の環状デブシペプチドである化合物1～3の表2に示す濃度のメタノール溶液10 $\mu$ lを加えた。18時間後、培地を再び交換（D-MEM培地）し、この環状デブシペプチドのメタノール溶液10 $\mu$ lを加え、さらに37℃で8時間培養し培養液1～6とした。培養液1～6に生成したアポリポプロテインEを以下に示すエンザイムイムノアッセイ法によって定量した。

なお、エンザイムイムノアッセイ法で使用した緩衝液の組成を以下の表1に示す。なお、PBSとはリン酸緩衝液を、PBS-TはTween20を添加したリン酸緩衝液を示し、ブロッキング液は大日本製薬社製の乳タンパク質由来の免疫ブロック剤「Block Ace」を含むリン酸緩衝液である。

表 1

PBS (pH7.2)	$\text{KH}_2\text{PO}_4$	0.2g
	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	2.9g
	NaCl	8.0g
	KCl	0.2g
	蒸留水	適量
	全量	1000ml
PBS-T (pH7.2)	$\text{KH}_2\text{PO}_4$	0.2g
	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	2.9g
	NaCl	8.0g
	KCl	0.2g
	Tween 20	0.5g
	蒸留水	適量
全量	1000ml	
ブロッキング液(pH7.2)	Block Ace	250ml
	$\text{KH}_2\text{PO}_4$	0.2g
	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	2.9g
	NaCl	8.0g
	KCl	0.2g
	蒸留水	適量
全量	1000ml	

マウス抗ヒトアポリポプロテインEモノクローナル抗体(仏国BYOSIS, S. A. 社製)を0.05M炭酸水素ナトリウム水溶液(pH9.5)に $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で溶解した。この $50 \mu\text{l}$ をヌンクイムプレートに分注し、 $4^\circ\text{C}$ で16時間静置した。PBS  $300 \mu\text{l}$ で3回洗浄後、ブロッキング液 $300 \mu\text{l}$ を加え、 $37^\circ\text{C}$ で2時間静置した。

再びPBS  $300 \mu\text{l}$ で3回洗浄し、前記の培養液1を $50 \mu\text{l}$ 加え、室温で2時間静置した。PBS-T  $300 \mu\text{l}$ で3回洗浄後、ヤギ抗アポリポプロテイン

ンEポリクローナル抗体（米国ケミコン社製）の3000倍希釈液（10% Block Ace水溶液）50 $\mu$ lを加え、室温で2時間静置した。PBS-T 300 $\mu$ lで3回洗浄し、ペルオキシダーゼ標識抗ヤギIgGポリクローナル抗体（英国バインディングサイト社製）の5000倍希釈液（10% Block Ace水溶液）を加え、室温で2時間静置した。PBS-T 300 $\mu$ lで5回洗浄後、発色液〔組成：0.1Mクエン酸カリウム（pH4.5）1ml、30%過酸化水素水0.4 $\mu$ l、オルトフェニレンジアミン1mg〕100 $\mu$ lを加え、そのまま2分間放置した。2N硫酸100 $\mu$ lを加え反応を止め、650nmを対照としたときの490nmの吸光度を測定した。市販のアポリポプロテインE（米国ケミコン社製）を標品とした場合の検量線より培養液1～6のアポリポプロテインEの絶対量を求めた。

実施例1において、本発明の環状デプシペプチドのメタノール溶液の代わりに単にメタノールを加えた以外は実施例1と同様に行い、アポリポプロテインE量を測定し、これをコントロールとした。

各サンプルの相対アポリポプロテインE量はこれとコントロールを100とした時の相対値（%）で表した。

表2に示すように、本発明の化合物1～3は、1ないし5 $\mu$ MでアポリポプロテインEの産生量を強力に促進する活性を有することが認められた。

表 2

化合物	濃度( $\mu$ M)	相対アポリポプロテインE量(%)
1	1	207
	5	256
2	1	110
	5	243
3	1	147
	5	278
コントロール	0	100

以上の結果より、本発明の環状デブシペプチドは、Hep G 2細胞のアポリポプロテインEの産生を低濃度で強力に促進することから、新しいタイプの神経損傷治療剤、抗痴呆剤として有用である。

## 実施例 2

以下に前述の一般式(1')に示される本発明の環状デブシペプチドが、Hep G 2細胞においてアポリポプロテインE産生促進作用、アポリポプロテインB産生抑制作用およびアポリポプロテインA 1産生促進作用を有することを、試験方法とともに記す。

まず、Hep G 2細胞  $1 \times 10^5$ 個/ml (D-MEM培地に10%の牛胎児血清を加えたものに懸濁) を24穴組織培養用プレートに1mlずつ注入し、37℃で炭酸ガス5%および空気95%の混合ガス雰囲気下で3日間培養した。その後培地をピペッターにて除去し、新たにD-MEM培地1mlを加え、再び、37℃で炭酸ガス5%および空気95%の混合ガス雰囲気下で1日培養した後に培地をピペッターにて除去し、新たにD-MEM培地0.5mlで3回洗浄した。新たなD-MEM培地1mlを加え、さらに本発明の環状デブシペプチドである化合物1および4~8を表3に示す濃度でメタノールに溶解したメタノール溶液10 $\mu$ lを加え、さらに37℃で7時間培養し、培養液7~10とした。培養液7~10中に生成したアポリポプロテインE、アポリポプロテインB、アポリポプロテインA 1を定量した。アポリポプロテインEの定量法は実施例1と同様の定量法を用い、アポリポプロテインB、アポリポプロテインA 1の定量法は以下に示すとおりである。

### 1) アポリポプロテインBの定量

ヒツジ抗ヒトアポリポプロテインB IgG分画(英国バインディングサイト社製)を0.05M炭酸水素ナトリウム(pH9.5)に10 $\mu$ g/mlになるように溶解した。この50 $\mu$ lをヌンクイムプレートに分注し、4℃で16時間静置した。PBS 300 $\mu$ lで3回洗浄後、ブロッキング液300 $\mu$ lを加え、37℃で2時間静置した。再びPBS 300 $\mu$ lで3回洗浄し、培地溶液(前記

培養液 7～10をそれぞれ10%Block Aceで3.3倍希釈したもの) 50  $\mu$ lを加え、室温で2時間放置した。PBS-T 300  $\mu$ lで3回洗浄後、ヒツジ抗ヒトアポリポプロテインBペルオキシダーゼ標識体(英国バインディングサイト社製)の0.5%溶液(10%「Block Ace」水溶液) 50  $\mu$ lを加え、室温で2時間放置した。PBS-T 300  $\mu$ lで5回洗浄し、発色液(組成: 0.1Mクエン酸カリウムpH4.5 1ml、30%過酸化水素水0.4  $\mu$ l、オルトフェニレンジアミン1mg) 100  $\mu$ lを加え、そのまま2分間放置した。2N硫酸100  $\mu$ lを加え反応を止め、650nmを対照としたときの490nmの吸光度を測定した。これをアポリポプロテインBの吸光度とした。市販の低密度リポプロテイン(米国シグマ社製)を標準品とした場合の検量線よりアポリポプロテインBの絶対量を求めた。

実施例2において、本発明の環状デプシペプチドのメタノール溶液の代わりに単にメタノールを加えた以外は実施例2と同様に行いアポリポプロテインB量を測定し、これをコントロールとした。

本発明の環状デプシペプチドの相対アポリポプロテインB量は、コントロールを100とした時の相対値(%)で表した。

## 2) アポリポプロテインA1の定量

マウス抗ヒトアポリポプロテインA1モノクローナル抗体(米国メディックス バイオテク社製)を0.05M炭酸水素ナトリウム水溶液(pH9.5)に10  $\mu$ g/mlになるように溶解した。この50  $\mu$ lをヌンクイムプレートに分注し、4℃で16時間静置した。PBS 300  $\mu$ lで3回洗浄後、ブロッキング液300  $\mu$ lを加え、37℃で2時間静置し、その後4℃で16時間静置した。

再びPBS 300  $\mu$ lで3回洗浄し、前記培養液7～10を100  $\mu$ l加え、室温で2時間静置した。PBS-T 300  $\mu$ lで3回洗浄後、ヒツジ抗アポリポプロテインA1ペルオキシダーゼ標識体(英国バインディングサイト社製)の2000倍希釈液(10%「Block Ace」水溶液) 50  $\mu$ lを加え、室温で1.5

時間静置した。PBS-T 300  $\mu$ lで3回洗浄し、発色液〔組成：0.1Mクエン酸カリウム(pH4.5) 1ml、30%過酸化水素水0.4  $\mu$ l、オルトフェニレンジアミン1mg〕100  $\mu$ lを加え、そのまま2分間放置した。2N硫酸100  $\mu$ lを加え反応を止め、650nmを対照としたときの490nmの吸光度を測定した。市販のアポリポプロテインA1（米国シグマ社製）を標品とした場合の検量線よりアポリポプロテインA1の絶対量を求めた。

実施例2において、本発明の環状デプシペプチドのメタノール溶液の代わりに単にメタノールを加えた以外は実施例2と同様に行いアポリポプロテインA1量を測定し、これをコントロールとした。

本発明の環状デプシペプチドの相対アポリポプロテインA1量は、コントロールを100とした時の相対値（%）で表した。

表3に示すように、本発明の環状デプシペプチドは、1ないし5  $\mu$ Mの濃度でアポリポプロテインEの産生を強力に促進した。また、化合物3～7については、アポリポプロテインA1の産生を強力に促進し、また、アポリポプロテインBの産生を強力に抑制する活性を有することも認められた。

表 3

	濃度 ( $\mu$ M)	相対アポリポプロ テインE量 (%)	相対アポリポプロ テインB量 (%)	相対アポリポプロ テインA1量 (%)
化合物4	1	457	43	147
化合物4	5	1042	25	161
化合物3	1	359	64	124
化合物3	5	851	21	146
化合物5	1	132	91	123
化合物6	1	198	72	142
化合物7	1	163	76	135
化合物8	1	423	71	96
コントロール	0	100	100	100



以上の結果より、前記一般式（1）に示される本発明の環状デブシペプチドは、低濃度で、Hep G 2細胞のアポリポプロテインEおよびアポリポプロテインA 1の産生を強力に促進し、また、アポリポプロテインBの産生を強力に抑制することから、高脂血症治療薬としても有用である。

（製剤例）

（製剤例1） 錠剤（1錠）

化合物 4	20mg
けい酸マグネシウム	20mg
乳糖	98.5mg
ヒドロキシプロピルセルロース	7.5mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
植物硬化油	3mg
計	150mg

化合物 4、けい酸マグネシウム及び乳糖を混合し、これをヒドロキシプロピルセルロースを溶解したアルコール液で練合し、次いで適当な粒度に造粒し、乾燥、整粒後さらにステアリン酸マグネシウム及び植物硬化油を添加混合し均一な顆粒とする。次いでロータリー式打錠機により直径7.0mm、重量150mgおよび硬度6kgの錠剤を調製した。

（製剤例2） 顆粒剤

化合物 4	10mg
酸化マグネシウム	40mg
りん酸水素カルシウム	38mg
乳糖	10mg
ヒドロキシプロピルセルロース	20mg

上記処方例中ヒドロキシプロピルセルロースを除いた各原料を均一に混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースを溶解したアルコール溶

液を加えて練合した後押出造粒機により造粒し、乾燥して顆粒を得た。  
この顆粒を整粒して12メッシュの篩を通過し48メッシュの篩上に残留するものを顆粒剤とした。

(製剤例3) シロップ剤

化合物4	1.000 g
白糖	30.000 g
D-ソルビトール70w/v%	25.000 g
パラオキシ安息香酸エチル	0.030 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.015 g
香味料	0.200 g
グリセリン	0.150 g
96%エタノール	0.500 g
精製水	適量
全量	100ml

白糖、D-ソルビトール、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル及び化合物4を精製水(温水)60gに溶解した。冷却後香味料を溶解したグリセリン及びエタノールの溶液を加えた。次にこの混合物に精製水を加えて100mlにした。

(製剤例4) 注射液

化合物4ナトリウム塩	10.0mg
塩化ナトリウム	81.0mg
炭酸水素ナトリウム	8.40mg
注射用蒸留水	適量
全量	10.0ml

炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム及びこの化合物4のナトリウム塩を蒸留水に加えて溶解し、全量を10.0mlとした。

## (製剤例 5) 坐剤

化合物 4	2 g
マクロゴール4000	20 g
グリセリン	78 g
全量	100 g

化合物 4 にグリセリンを加えて溶解した。そこへ、マクロゴール4000 を加えて加温し溶解後、坐剤型に注入して冷却固化し 1 個あたり 1.5 g の坐剤を製造した。

## 産業上の利用可能性

本発明の環状デプシペプチドは、アポリポプロテイン E 産生促進作用、アポリポプロテイン B 産生抑制作用およびアポリポプロテイン A 1 産生促進作用を有する。アポリポプロテイン E は神経損傷の修復作用を有するので、アポリポプロテイン E 産生促進作用を有する本発明の環状デプシペプチドは、神経損傷治療薬、特に抗痴呆薬として有用である。また、アポリポプロテイン B は悪玉コレステロールとして知られる低密度リポタンパク質コレステロール(LDLコレステロール)の主要アポリポタンパク質であり、アポリポプロテイン A 1 は善玉コレステロールとして知られる高密度リポタンパク質コレステロール(HDLコレステロール)の主要アポリポタンパク質であるので、アポリポプロテイン B の産生を抑制し、アポリポプロテイン A 1 の産生を促進する作用を有する本発明の環状デプシペプチドは、高脂血症の治療薬として有用である。

## 配列表

配列番号：1

配列の長さ：4

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直線状

配列の種類：ペプチド

配列の特徴：

特徴を表す記号：modified-site

存在位置：2

他の情報：Asp=OtBuAsp

特徴を表す記号：modified-site

存在位置：4

他の情報：Ile=CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH(OIle)CH<sub>2</sub>COOBzl

配列：

Val Asp Leu Ile

1 2 4

配列番号：2

配列の長さ：5

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直線状

配列の種類：ペプチド

配列の特徴：

特徴を表す記号：modified-site

存在位置：3

他の情報：Asp=OtBuAsp

特徴を表す記号：modified-site

存在位置：5

他の情報 : Ile=CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH(OIle)CH<sub>2</sub>COOBz1

配列 :

Leu Val Asp Leu Ile

1 3 5

配列番号 : 3

配列の長さ : 6

配列の型 : アミノ酸

トポロジー : 直線状

配列の種類 : ペプチド

配列の特徴 :

特徴を表す記号 : modified-site

存在位置 : 4

他の情報 : Asp=OtBuAsp

特徴を表す記号 : modified-site

存在位置 : 6

他の情報 : Ile=CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH(OIle)CH<sub>2</sub>COOBz1

配列 :

Leu Leu Val Asp Leu Ile

1 4 6

配列番号 : 4

配列の長さ : 7

配列の型 : アミノ酸

トポロジー : 直線状

配列の種類 : ペプチド

配列の特徴 :

特徴を表す記号 : modified-site

存在位置 : 1

他の情報 : Gln=MbhGln

特徴を表す記号 : modified-site

存在位置 : 5

他の情報 : Asp=OtBuAsp

特徴を表す記号 : modified-site

存在位置 : 7

他の情報 : Ile=CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH(OIle)CH<sub>2</sub>COOBzl

配列 :

Gln	Leu	Leu	Val	Asp	Leu	Ile
1				5		7

配列番号 : 5

配列の長さ : 7

配列の型 : アミノ酸

トポロジー : 直線状

配列の種類 : ペプチド

配列の特徴 :

特徴を表す記号 : modified-site

存在位置 : 1

他の情報 : Gln=MbhGln

特徴を表す記号 : modified-site

存在位置 : 5

他の情報 : Asp=OtBuAsp

特徴を表す記号 : modified-site

存在位置 : 7

他の情報 : Ile=CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH(OIle)CH<sub>2</sub>COOH

配列 :

Gln	Leu	Leu	Val	Asp	Leu	Ile
1				5		7

配列番号：6

配列の長さ：7

配列の型：アミノ酸

トポロジー：環状

配列の種類：ペプチド

配列の特徴：

特徴を表す記号：modified-site

存在位置：1

他の情報：Gln=MbhGln

特徴を表す記号：modified-site

存在位置：5

他の情報：Asp=OtBuAsp

特徴を表す記号：cross-links

存在位置：1, 7

他の情報：Gln=CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH(OGln)CH<sub>2</sub>CO

配列：

Gln Leu Leu Val Asp Leu Ile

1                      5              7

配列番号：7

配列の長さ：7

配列の型：アミノ酸

トポロジー：環状

配列の種類：ペプチド

配列の特徴：

特徴を表す記号：cross-links

存在位置：1, 7

他の情報：Gln=CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH(OGln)CH<sub>2</sub>CO

配列：

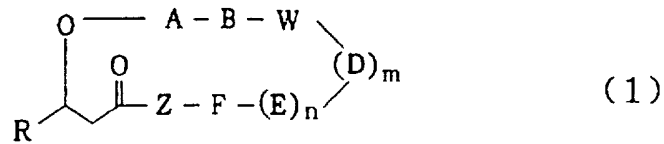
Gln Leu Leu Val Asp Leu Ile

1                    5        7



## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 (1)



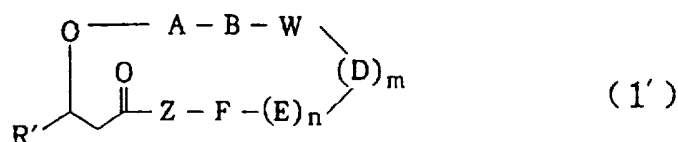
(式中、Rは炭素数5～20の直鎖状または有枝鎖状のアルキル基または炭素数5～15の直鎖状または有枝鎖状のアルコキシメチル基を、A、B、D、EおよびFはそれぞれ独立して、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、リシン、ヒドロキシリシン、アルギニン、システイン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、ヒスチジン、プロリン、4-ヒドロキシプロリン、ピペリジン-4-カルボン酸、ホモプロリン、オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、ノルバリン、ノルロイシン、 $\alpha$ -t-ブチルグリシン、シクロヘキシルグリシン、アゼチジン-2-カルボン酸、3-(3-ピリジル)アラニン、(3-N-メチル)ピペリジルアラニン、3-(2-ナフチル)アラニン、 $\beta$ -シクロヘキシルアラニン、 $\beta$ -t-ブチルアラニン、9-アントラセニルアラニン、 $\alpha$ -メチルアラニン、および2-アミノブタン酸から選ばれるアミノ酸残基またはこれらアミノ酸残基のN-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル体を、WおよびZはそれぞれ独立して、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸およびグルタミンから選ばれるアミノ酸残基を、mおよびnはそれぞれ独立して0または1を示す。上記アミノ酸残基における遊離のアミノ基、カルボキシル基もしくは $\omega$ -カルバミド基はそれらの保護基としてペプチド化学で通常用いられる保護基でそれぞれ保護されていてもよく、そして、上記A、B、D、E、F、WおよびZにおけるアミノ酸残基がリシン、ヒドロキシリシン、グルタミン酸またはアスパラギン酸であ

る場合は、隣接するアミノ酸とペプチド結合するアミノ基もしくはカルボキシル基は $\alpha$ -位でも $\omega$ -位でもよい)

で示される環状デブシペプチドまたはその薬理的に許容される塩を有効成分とするアポリポプロテインE産生促進薬。

2. 前記一般式(1)において、Aがイソロイシンまたはアラニン、Bがロイシン、アラニン、 $\beta$ -t-ブチルアラニン、バリンまたはフェニルアラニン、Dがバリンまたはアラニン、Eがロイシン、アラニン、 $\beta$ -t-ブチルアラニン、バリンまたはフェニルアラニン、Fがロイシン、アラニン、 $\beta$ -t-ブチルアラニン、バリンまたはフェニルアラニン、Wがアスパラギン酸またはグルタミン酸そしてZがグルタミンまたはアスパラギンであり、mおよびnが0または1であり、そしてRが炭素数6~12の直鎖状のアルキル若しくはアルコキシメチル基である環状デブシペプチドまたはその薬理的に許容される塩を有効成分とする請求項1記載のアポリポプロテインE産生促進薬。
3. 前記一般式(1)において、Aがイソロイシンまたはアラニン、BがD-ロイシン、D-アラニン、D- $\beta$ -t-ブチルアラニン、D-バリンまたはD-フェニルアラニン、Dがバリンまたはアラニン、EがD-ロイシン、D-アラニン、D- $\beta$ -t-ブチルアラニン、D-バリンまたはD-フェニルアラニン、Fがロイシン、アラニン、 $\beta$ -t-ブチルアラニン、バリンまたはフェニルアラニン、Wがアスパラギン酸またはグルタミン酸そしてZがグルタミンまたはアスパラギンであり、mおよびnが0または1であり、そしてRが炭素数6~12の直鎖状のアルキル若しくはアルコキシメチル基である環状デブシペプチドまたはその薬理的に許容される塩を有効成分とする請求項1記載のアポリポプロテインE産生促進薬。
4. 請求項1記載の環状デブシペプチドまたはその薬理的に許容される塩を有効成分とする神経損傷治療薬。

5. 請求項1記載の環状デプシペプチドまたはその薬理的に許容される塩を有効成分とする痴呆症治療薬。
6. 請求項1記載の環状デプシペプチドまたはその薬理的に許容される塩を投与することからなるアポリipoprotein E産生促進方法。
7. 請求項1記載の環状デプシペプチドまたはその薬理的に許容される塩を投与することからなる神経損傷の治療方法。
8. 請求項1記載の環状デプシペプチドまたはその薬理的に許容される塩を投与することからなる痴呆症の治療方法。
9. アポリipoprotein E産生促進薬としての請求項1記載の環状デプシペプチドまたはその薬理的に許容される塩の製造方法。
10. 神経損傷治療薬としての請求項1記載の環状デプシペプチドまたはその薬理的に許容される塩の製造方法。
11. 痴呆症治療薬としての請求項1記載の環状デプシペプチドまたはその薬理的に許容される塩の製造方法。
12. 一般式(1')



(式中、R'は炭素数5～20の直鎖状または有枝鎖状のアルキル基または炭素数5～15の直鎖状または有枝鎖状のアルコキシメチル基を、A、B、D、EおよびFはそれぞれ独立して、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、リシン、ヒドロキシリシン、アルギニン、システイン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、ヒスチジン、プロリン、4-ヒドロキシプロリン、ピペリジン-4-カルボン酸、ホモプロリン、オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、ノルバリン、ノルロイシン、 $\alpha$ -t-ブチルグ

リシン、シクロヘキシルグリシン、アゼチジン-2-カルボン酸、3-(3-ピリジル)アラニン、(3-N-メチル)ピペリジルアラニン、3-(2-ナフチル)アラニン、 $\beta$ -シクロヘキシルアラニン、 $\beta$ -*t*-ブチルアラニン、9-アントラセニルアラニン、 $\alpha$ -メチルアラニン、および2-アミノブタン酸から選ばれるアミノ酸残基またはこれらアミノ酸残基のN-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル体を、WおよびZはそれぞれ独立して、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸およびグルタミンから選ばれるアミノ酸残基を、mおよびnはそれぞれ0または1を示す。上記アミノ酸残基における遊離のアミノ基、カルボキシル基もしくは $\omega$ -カルバミド基はそれらの保護基としてペプチド化学で通常用いられる保護基でそれぞれ保護されていてもよく、そして、上記A、B、D、E、F、WおよびZにおけるアミノ酸残基がリシン、ヒドロキシリシン、グルタミン酸またはアスパラギン酸である場合は、隣接するアミノ酸とペプチド結合するアミノ基もしくはカルボキシル基は $\alpha$ -位でも $\omega$ -位でもよい。但し、mおよびnが1であり、Aがイソロイシン、Bがロイシン、Wがアスパラギン酸、Dがバリン、Eがロイシン、Fがロイシン、Zがグルタミン酸またはグルタミンであり、R'が式R<sub>1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- (式中R<sub>1</sub>はメチル、イソプロピル、*sec*-ブチルまたはイソブチルを示し、pは5~15の整数を示す)を有する基である場合を除く。)

で示される環状デブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩。

13. Aがイソロイシンまたはアラニン、Bがロイシン、アラニン、 $\beta$ -*t*-ブチルアラニン、バリンまたはフェニルアラニン、Dがバリンまたはアラニン、Eがロイシン、アラニン、 $\beta$ -*t*-ブチルアラニン、バリンまたはフェニルアラニン、Fがロイシン、アラニン、 $\beta$ -*t*-ブチルアラニン、バリンまたはフェニルアラニン、Wがアスパラギン酸またはグルタミン酸そしてZがグルタミンまたはアスパラギンであり、

mおよびnが1であり、そしてR'が炭素数6~12の直鎖状のアルキル若しくはアルコキシメチル基である請求項12記載の環状デプシペプチドまたはその薬理的に許容される塩。

14. Aがイソロイシンまたはアラニン、BがD-ロイシン、D-アラニン、D-β-tert-ブチルアラニン、D-バリンまたはD-フェニルアラニン、Dがバリンまたはアラニン、EがD-ロイシン、D-アラニン、D-β-tert-ブチルアラニン、D-バリンまたはD-フェニルアラニン、Fがロイシン、アラニン、β-tert-ブチルアラニン、バリンまたはフェニルアラニン、Wがアスパラギン酸またはグルタミン酸そしてZがグルタミンまたはアスパラギンであり、mおよびnが1であり、そしてR'が炭素数6~12の直鎖状のアルキル若しくはアルコキシメチル基である請求項12記載の環状デプシペプチドまたはその薬理的に許容される塩。
15. 請求項12記載の環状デプシペプチドまたはその薬理的に許容される塩を有効成分とするアポリポプロテインB産生抑制薬。
16. 請求項12記載の環状デプシペプチドまたはその薬理的に許容される塩を有効成分とするアポリポプロテインA1産生促進薬。
17. 請求項12記載の環状デプシペプチドまたはその薬理的に許容される塩を有効成分とする高脂血症治療薬。
18. 請求項12記載の環状デプシペプチドまたはその薬理的に許容される塩を投与することからなるアポリポプロテインBの産生抑制方法。
19. 請求項12記載の環状デプシペプチドまたはその薬理的に許容される塩を投与することからなるアポリポプロテインA1の産生促進方法。
20. 請求項12記載の環状デプシペプチドまたはその薬理的に許容される塩を投与することからなる高脂血症の治療方法。
21. アポリポプロテインB産生抑制薬としての請求項12記載の環状デプ

シペプチドまたはその薬理的に許容される塩の製造方法。

22. アポリポプロテイン A 1 産生促進薬としての請求項12記載の環状デブシペプチドまたはその薬理的に許容される塩の製造方法。

23. 高脂血症治療薬としての請求項12記載の環状デブシペプチドまたはその薬理的に許容される塩の製造方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02194

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07K7/06, A61K38/08

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)

Int. Cl<sup>6</sup> C07K7/06, A61K38/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 95/32990, A1 (Nisshin Flour Milling Co., Ltd.), December 7, 1995 (07. 12. 95) & EP, 761682, A1	1-5, 9-17, 21-23
A	JP, 7-291993, A (Kowa Co., Ltd.), November 7, 1995 (07. 11. 95) (Family: none)	1-5, 9-17, 21-23
A	JACQUELINE, A. et al., Halobacillin: A Cytotoxic Cyclic Acylpeptide of the Iturin Class Produced by a Marine <u>Bacillus</u> . Tetrahedron Letters, 1994, Vol. 35, No. 31, p.5571-p.5574	1-5, 9-17, 21-23
PA	HARRIGAN, G.G. et al., Kailuins A-D, New Cyclic Acyldepsipeptides from Cultures of a Marine- Derived Bacterium. Tetrahedron, 3. Feb. 1997, Vol. 53, No. 5, p.1577-p.1582	1-5, 9-17, 21-23

 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 document 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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

August 26, 1997 (26. 08. 97)

Date of mailing of the international search report

September 2, 1997 (02. 09. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07K7/06, A61K38/08

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07K7/06, A61K38/08

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

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)

CAS ONLINE

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 請求の範囲の番号
A	WO, 95/32990, A1 (日清製粉株式会社) 7. 12月. 1995 (07. 12. 95) & EP, 761682, A1	1-5,9-17,21-23
A	JP, 7-291993, A (興和株式会社) 7. 11月. 1995 (07. 11. 95) (ファミリーなし)	1-5,9-17,21-23
A	JACQUELINE, A. et al., Halobacillin: A Cytotoxic Cyclic Acylpeptide of the Iturin Class Produced by a Marine Bacillus. Tetrahedron Letters, 1994, Vol. 35, No. 31 p. 5571-p. 5574	1-5,9-17,21-23
PA	HARRIGAN, G. G. et al., Kailuins A-D, New Cyclic Acyldepsipeptides from Cultures of a Marine-Derived Bacterium. Tetrahedron, 3. Feb. 1997, Vol. 53, No. 5, p. 1577-p. 1582	1-5,9-17,21-23

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」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 08. 97

国際調査報告の発送日

02.09.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

藤森 知郎

印

4H

9357

電話番号 03-3581-1101 内線 3444