

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 29 年 2 月 23 日 (2017.2.23)

【公表番号】特表 2016-510327 (P2016-510327A)

【公表日】平成 28 年 4 月 7 日 (2016.4.7)

【年通号数】公開・登録公報 2016-021

【出願番号】特願 2015-553892 (P2015-553892)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/02 Z N A

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成 29 年 1 月 19 日 (2017.1.19)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

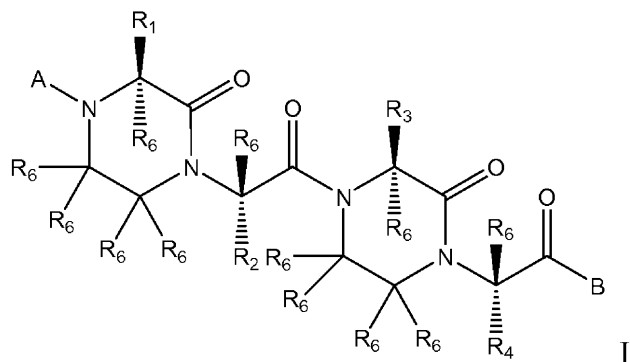
【請求項 1】

対象において、E 6 と C R E B 結合タンパク質及び / または p 300 との相互作用により媒介される障害を治療または予防するための薬学的製剤であって、

低酸素誘導因子 1 の C 末端トランス活性化ドメインのヘリックス B を実質的に模倣するオリゴオキソピペラジンを含む、前記薬学的製剤。

【請求項 2】

前記オリゴオキソピペラジンが、式 I :



のオリゴオキソピペラジンであり、

式中、

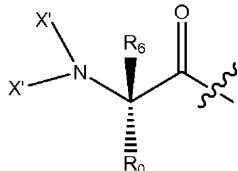
R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 のそれぞれが、独立して、アミノ酸側鎖、H、 $N(R)_2$ 、O R、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

各 R_6 が、独立して、 H 、 $N(R)_2$ 、 OR 、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、 H 、アルキル、またはアリールであり；

A が、 X_1 または C であり、

X_1 が、 H 、 COR' 、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アミンの保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり； R' が、 H 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

C が、式



部分であり、

式中、

各 X' が、独立して、 H 、 COR' 、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、 $N(R'')_2$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

R' が、 H 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

各 R'' が、独立して、 H 、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

R_0 が、アミノ酸側鎖、 H 、 $N(R)_2$ 、 OR 、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、 H 、アルキル、またはアリールであり；

R_6 が、 H 、 $N(R)_2$ 、 OR 、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、 H 、アルキル、またはアリールであり；

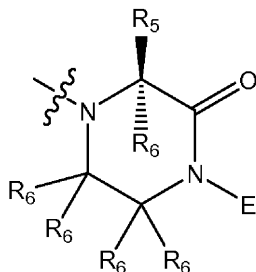
B が、 Y または D であり、

Y が、 OR' 、 COR' 、 $N(R''')_2$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、カルボン酸の保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり；

R' が、 H 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

各 R''' が、独立して、 H 、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

D が、式



部分であり、

式中、

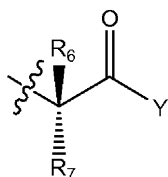
R_5 が、アミノ酸側鎖、 H 、 $N(R)_2$ 、 OR 、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、 H 、アルキル、またはアリールであり；

R_6 が、 H 、 $N(R)_2$ 、 OR 、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、 H 、アルキル、またはアリールであり；

E が、 X_2 または F であり、

X_2 が、H、COR'、CO₂R'、CONR'、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アミンの保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり；R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

F が、式



部分であり、

式中、

R_6 が、H、N(R)₂、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

R_7 が、アミノ酸側鎖であり；

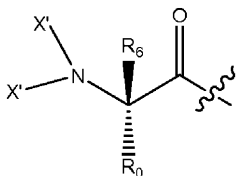
Y が、OR'、COR'、N(R''')₂、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、カルボン酸の保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり；

R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

各 R''' が、独立して、H、CO₂R'、CONR'、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグである、請求項1に記載の薬学的製剤。

【請求項3】

A. (i) AがX₁であり、 R_1 及び R_2 が、疎水性であり、 R_4 が、水素結合受容基もしくは水素結合供与基であるか；または、A が、式



部分であり、 R_0 及び R_3 が、疎水性であり、 R_4 が、水素結合受容基もしくは水素結合供与基であり；

(ii) 各 R'' が、独立して、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

(iii) B が、Dではない；または

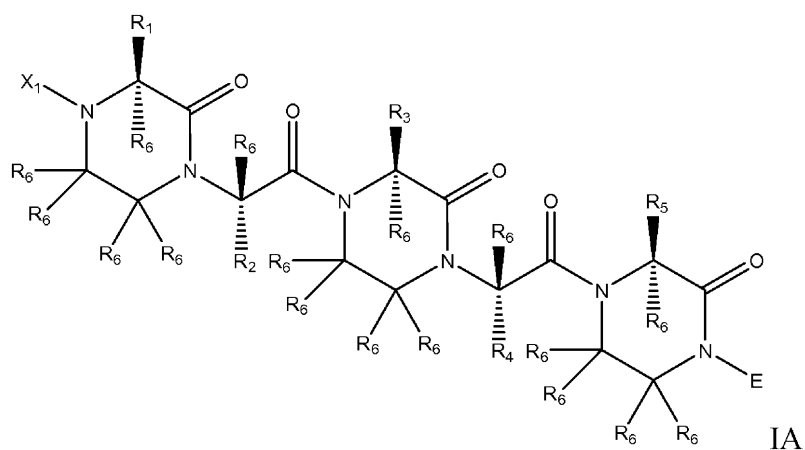
B. オリゴオキソピペラジンがBB2-125である、請求項2に記載の薬学的製剤。

【請求項4】

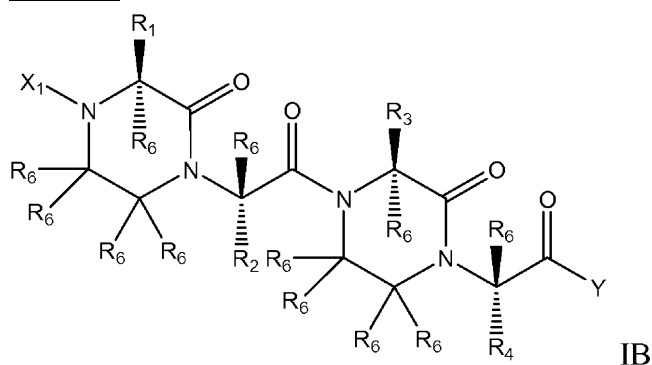
前記オリゴオキソピペラジンが、BB2-162またはBB2-164である、請求項3に記載の薬学的製剤。

【請求項5】

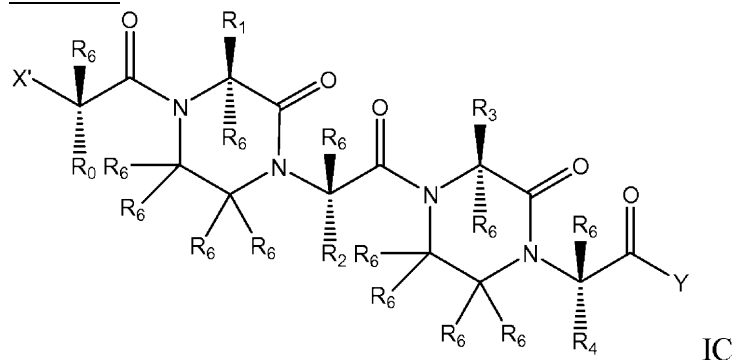
前記オリゴオキソピペラジンが、式 I A：



式 IB :



、または
式 IC :



の式を有する、請求項2に記載の薬学的製剤。

【請求項6】

(i) 前記オリゴオキソピペラジンは、式IAの式を有し、式IAの前記オリゴオキソピペラジンの R_1 、 R_2 、 R_4 、及び R_5 が、それぞれ、 α -ヘリックスの残基 i 、 $i+4$ 、 $i+6$ 、及び $i+7$ のアミノ酸側鎖を模倣する；

(ii) 前記オリゴオキソピペラジンは、式IBの式を有し、式IBの前記オリゴオキソピペラジンの R_1 、 R_2 、及び R_4 が、それぞれ、 α -ヘリックスの残基 i 、 $i+4$ 、及び $i+7$ のアミノ酸側鎖を模倣する；または

(iii) 前記オリゴオキソピペラジンは、式ICの式を有し、式ICの前記オリゴオキソピペラジンの R_0 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 が、それぞれ、 α -ヘリックスの残基 i 、 $i+2$ 、 $i+3$ 、 $i+4$ 、及び $i+7$ のアミノ酸側鎖を模倣する、請求項5に記載の薬学的製剤。

【請求項7】

前記障害が、良性の頸部細胞異常、低悪性度の頸部細胞異常、高悪性度の頸部細胞異常、陰部疣贅、喉頭乳頭腫、またはHPV関連がんである、請求項1に記載の薬学的製剤。

【請求項 8】

前記 H P V が、H P V - 16、H P V - 18、H P V - 31、H P V - 33、H P V - 35、H P V - 39、H P V - 45、H P V - 51、H P V - 52、H P V - 56、H P V - 58、H P V - 59、H P V - 68、H P V - 69、H P V - 73、及び H P V - 82 からなる群から選択される、請求項 7 に記載の 薬学的製剤。

【請求項 9】

前記 H P V 関連がんが、肛門性器がん、子宮頸がん、外陰がん、膣がん、陰茎がん、肛門がん、口腔咽頭がん、及び頭頸部扁平上皮がんの群から選択される、請求項 7 に記載の 薬学的製剤。

【請求項 10】

1 種以上の抗がん剤が前記対象に投与されることをさらに含む、請求項 1 に記載の 薬学的製剤。

【請求項 11】

前記 1 種以上の抗がん剤が、13 - c i s - レチノイン酸、2 - C d A、2 - クロロデオキシアデノシン、5 - アザシチジン、5 - フルオロウラシル、5 - F U、6 - メルカプトプリン、6 - M P、6 - T G、6 - チオグアニン、アブラキサン、アキュテイン、アクチノマイシン - D、アドセトリス、アドリアマイシン、アドルシル、アフィニトール、アグリリン、A l a - C o r t、アルデスロイキン、アテムツズマブ、A L I M T A、アリトレチノイン、アルカバン - A Q、アルケラン、オールトランスレチノイン酸、アルファインターフェロン、アルトレタミン、アメトプテリン、アミホスチン、アミノグルテチミド、アナグレリド、A n a n d r o n（登録商標）、アナストロゾール、アラビノシルシトシン、A r a - C、A r a n e s p（登録商標）、A r e d i a（登録商標）、A r i m i d e x（登録商標）、A r o m a s i n（登録商標）、A r r a n o n（登録商標）、三酸化ヒ素、A r z e r r a（商標）、アスパラギナーゼ、A T R A、A v a s t i n（登録商標）、アキシチニブ、アザシチジン、B C G、ベンダムスチン、ベバシズマブ、ベキサロテン、B E X X A R（登録商標）、ピカルタミド、B i C N U、B l e n o x a n e（登録商標）、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ボシュリフ、ボスチニブ、ブレンツキシマブベドチン、ブスルファン、B u s u l f e x（登録商標）、C 225、カバジタキセル、カボザンチニブ、カルシウムロイコボリン、C a m p a t h（登録商標）、C a m p t o s a r（登録商標）、カンプトテシン - 11、カペシタビン、カブレルサ、C a r a c（商標）、カルボプラチン、カルフィルゾミブ、カルムスチン、カルムスチンウエハ、C a s o d e x（登録商標）、C C - 5013、C C I - 779、C C N U、C D D P、C e e N U、C e r u b i d i n e（登録商標）、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、シスプラチナム、シトロボラム因子、クラドリピン、コメトリク、コルチゾン、C o s m e g e n（登録商標）、C P T - 11、クリゾチニブ、シクロホスファミド、C y t a d r e n（登録商標）、シタラビン、シタラビンリボソーム、C y t o s a r - U（登録商標）、C y t o x a n（登録商標）、デカルバジン、ダコゲン、ダクチノマイシン、ダルベポエチンアルファ、ダサチニブ、ダウノマイシン、ダウノルピシン、ダウノルピシン塩酸塩、ダウノルピシンリボソーム、D a u n o X o m e（登録商標）、デカドロン、デシタビン、D e l t a - C o r t e f（登録商標）、D e l t a s o n e（登録商標）、デニロイキンディフティトックス、デノスマブ、D e p o C y t（商標）、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、デキサゾン、デクスラゾキサソ、D H A D、D I C、ディオデックス、ドセタキセル、ドキシソルピシン、ドキシソルピシンリボソーム、D r o x i a（商標）、D T I C、D T I C - D o m e（登録商標）、D u r a l o n e（登録商標）、エクリズマブ、E f u d e x（登録商標）、E l l e n c e（商標）、E l o x a t i n（商標）、E l s p a r（登録商標）、E m c y t（登録商標）、エピルピシン、エポエチンアルファ、エルビタックス、エリブリン、エリベッジ、エルロチニブ、エルウイニアル - アスパラギナーゼ、エストラムスチン、エチヨル、エトボホス、エトボシド、リン酸エトボシド、E u l e x i n（登録商標）、エベロリムス、E v i s t a（登録商標）、エキセメスタン、F a r e s t o n（登録商標）、F a s l o d e

x (登録商標)、Femara (登録商標)、フィルグラスチム、フロクスウリジン、Fludara (登録商標)、フルダラビン、Fluoroplex (登録商標)、フルオロウラシル、フルオロウラシル (クリーム)、フルオキシメステロン、フルタミド、フォリン酸、フォロチン、FUDR (登録商標)、フルベストラント、G-CSF、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ジェムザール、Gleevec (商標)、Gliadel Wafer (登録商標)、GM-CSF、ゴセレリン、顆粒球コロニー刺激因子、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、Halaven (登録商標)、Halotestin (登録商標)、Herceptin (登録商標)、ヘキサドロール、Hexalen (登録商標)、ヘキサメチルメラミン、HMM、Hycamtin (登録商標)、Hydrea (登録商標)、Hydrocort Acetate (登録商標)、ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンリン酸ナトリウム、ヒドロコルチゾンコハク酸ナトリウム、リン酸ヒドロコルトン、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブ、イブリツモマブチウキセタン、イダマイシン、ICLUSIG (登録商標)、Ifex (登録商標)、IFN-アルファ、イホスファミド、IL-11、IL-2、メシル酸イマチニブ、イミダゾールカルボキサミド、Inlyta (登録商標)、インターフェロン-アルファ、インターフェロンアルファ-2b (PEG 結合体)、インターロイキン-2、インターロイキン-11、Intron A (登録商標) (インターフェロンアルファ-2b)、イビリムマブ、イリノテカン、イソトレチノイン、イストダックス、イクサベピロン、ジェブタナ、キドロラーゼ、キプロリス、ラナコート、ラパチニブ、L-アスバラギナーゼ、LCR、レナリドマイド、レトロゾール、ロイコボリン、リューケラン、リューキン、リュープロリド、ロイロクリスチン、ロイスタチン、リボソーム Ara-C、液体ブレド、ロムスチン、L-PAM、L-サルコリシン、リューブロン、リューブロンデボ、マルキボ、マチュレーン、マキシデックス、メクロレタミン、メクロレタミン塩酸塩、メドラロン、メドロール、メゲース、メゲストロール、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メスネックス、メトトレキサート、メトトレキサートナトリウム、メチルブレドニゾロン、メチコルテン、マイトマイシン、マイトマイシン-C、ミトキサントロン、M-ブレドニゾール、MTC、MTX、ムスタルゲン、ムスチン、ムタマイシン、ミレラン、マイロセル、マイロターゲット、ナベルピン、ネララビン、ネオサル、ニューラスト、ニューメガ、ニューボゲン、ネクサパール、ニランドロン、ニロチニブ、ニルタミド、ニペント、ナイトロジェンマスタード、ノバルデックス、ノバントロン、Nplate、オクトレオチド、酢酸オクトレオチド、オフアツムマブ、オンコスパール、オンコピン、オンタック、オンキサル、オブレルベキン、オラブレド、オラゾン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリタキセルタンパク質結合体、パミドロネート、パニツムマブ、パンレチン、パラプラチン、パゾパニブ、ペディアブレド、PEG インターフェロン、ペガスバルゲース、ペグフィルグラスチム、PEG-INTRON、PEG-L-アスバラギナーゼ、PEMETREXED、ペントスタチン、パージェタ、ペルツズマブ、フェニルアラニンマスタード、プラチノール、プラチノール-AQ、ボナチニブ、プララトレキサート、ブレドニゾロン、ブレドニゾン、ブレロン、プロカルバジン、PROCRIT、プロロイキン、プロリア、カルムスチンインプラントを伴うプロリフェブロスパン20、プロベンジ、プリネトール、ラロキシフェン、レゴラフェニブ、レブリミド、リウマチレックス、リツキサン、リツキシマブ、ロフェロン-A (インターフェロンアルファ-2a)、ロミデプシン、ロミプロスチム、ルベックス、ルビドマイシン塩酸塩、サンドスタチン、サンドスタチンLAR、サルグラモスチム、シプロイセル-T、ソリリス、ソルココートフ、ソル-メドロール、ソラフェニブ、SPRYCEL、STI-571、スチバール、ストレプトゾシン、SU11248、スニチニブ、スーテント、タモキシフェン、タルセバ、タルグレチン、タシグナ、タキソール、タキソテール、テモダール、テモゾロミド、テムシロリムス、テニボシド、TESPA、サリドマイド、サロミド、TheraCys、チオグアニン、チオグアニンタブロイド、チオホスホアミド、チオブレックス、チオテパ、TICE、トボサル、トボテカン、トレミフェン、トリセル、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレンダ、トレチノイン、トレキソール、トリセノックス、TESPA、TY

K E R B、バルルピシン、バルスター、バンデタニブ、V C R、ベクティビックス、ベルバン、ベルケード、V e P e s i d、ベサノイド、ピアデュール、ビダザ、ビンブラスチン、硫酸ビンブラスチン、ピンカサルP f s、ピンクリスチン、ピンクリスチンリボソーム、ピノレルピン、酒石酸ピノレルピン、ビスモデギブ、V L B、V M - 26、ポリノスタット、ボトリエント、V P - 16、ブモン、ザーコリカプセル、キセロダ、X g e v a、エルボイ、ザルトラップ、ザノサル、ゼルボラフ、ゼバリン、ジネカード、Z i v - アフリベルセプト、ゾラデックス、ゾレドロン酸、ゾリンザ、及びゾメタからなる群から選択される、請求項10に記載の薬学的製剤。

【請求項12】

細胞のアポトーシスを誘導するための薬学的製剤であって、

H I F1 のC末端トランス活性化ドメインのヘリックス Bを実質的に模倣するオリゴオキソピペラジンを含む、前記薬学的製剤。

【請求項13】

細胞の生存及び/または増殖を減少させるための薬学的製剤であって、

H I F1 のC末端トランス活性化ドメインのヘリックス Bを実質的に模倣するオリゴオキソピペラジンを含む、前記薬学的製剤。

【請求項14】

前記細胞が、がん性である、またはがん性細胞を含有する組織の内皮血管内に含有される、請求項13に記載の薬学的製剤。

【請求項15】

細胞内でのp53の不活性化を予防するまたは元に戻すための薬学的製剤であって、

H I F1 のC末端トランス活性化ドメインのヘリックス Bを実質的に模倣するオリゴオキソピペラジンを含む、前記薬学的製剤。

【請求項16】

細胞における、p300が媒介する転写因子のアセチル化を阻害するための薬学的製剤であって、

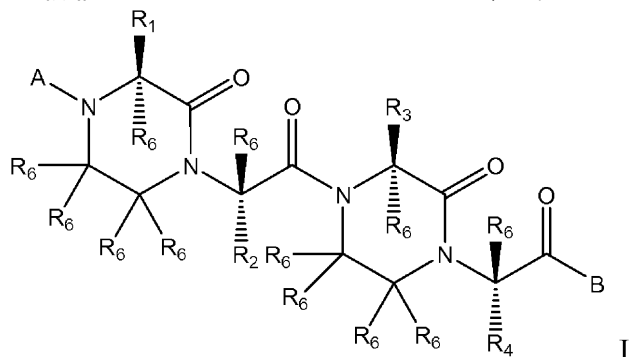
H I F1 のC末端トランス活性化ドメインのヘリックス Bを実質的に模倣するオリゴオキソピペラジンを含む、前記薬学的製剤。

【請求項17】

前記転写因子が、p53である、請求項16に記載の薬学的製剤。

【請求項18】

前記オリゴオキソピペラジンが、式I：



のオリゴオキソピペラジンであり、
式中、

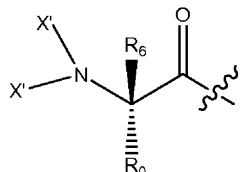
R₁、R₂、R₃、及びR₄のそれぞれが、独立して、アミノ酸側鎖、H、N(R)₂、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各Rが、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

各R₆が、独立して、H、N(R)₂、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各Rが、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

Aが、X₁またはCであり、

X_1 が、H、COR'、CO₂R'、CONR'、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アミンの保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり；R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

C が、式



部分であり、

式中、

各 X' が、独立して、H、COR'、CO₂R'、CONR'、N(R'')₂、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

各 R'' が、独立して、H、CO₂R'、CONR'、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

R₀ が、アミノ酸側鎖、H、N(R)₂、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

R₆ が、H、N(R)₂、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

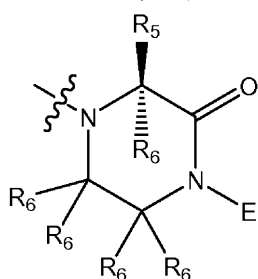
B が、Y または D であり、

Y が、OR'、COR'、N(R''')₂、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、カルボン酸の保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり；

R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

各 R''' が、独立して、H、CO₂R'、CONR'、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

D が、式



部分であり、

式中、

R₅ が、アミノ酸側鎖、H、N(R)₂、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

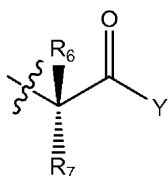
R₆ が、H、N(R)₂、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

E が、X₂ または F であり、

X₂ が、H、COR'、CO₂R'、CONR'、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アミンの保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり；R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアル

キル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

F が、式



部分であり、

式中、

R_6 が、H、 $N(R)_2$ 、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；

各 R が、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

R_7 が、アミノ酸側鎖であり；

Y が、 OR' 、 COR' 、 $N(R''')_2$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、カルボン酸の保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり；

R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

各 R''' が、独立して、H、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグである、請求項12～17のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

本研究において、我々は新規なアプローチをとり、E6とp300との間の相互作用を遮断することにより、HPV陽性HNSCCにおいてp53を機能的に再活性化した。p300のCH1ドメインの異所性発現は、E6を抑えてE6-p300の結合を妨害し、p53のアセチル化、蓄積、及び活性の増加をもたらした。外因性のCH1は、がん起始細胞(CIC)集団の低減に一部起因して、HPV陽性HNSCCにおける多面的な抗がん効果を促進した。CH1ドメイン阻害剤は、p53を再活性化し、HPV陽性HNSCCにおけるシスプラチンの有効性を劇的に増強した。総合すると、我々の研究は、他のHPV陽性がんに移行することが予測されるHPV陽性HNSCCにおいてp53を再活性化するための、新薬開発につながるようなアプローチを明らかにした。

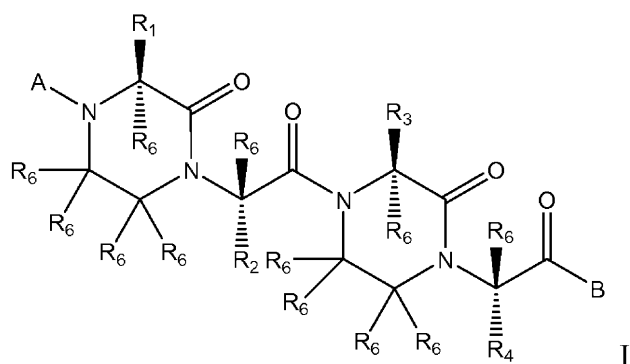
[本発明1001]

対象において、E6とCREB結合タンパク質及び/またはp300との相互作用により媒介される障害を治療または予防する方法であって、

前記障害を治療または予防するのに効果的な条件下で、低酸素誘導因子1のC末端トランス活性化ドメインのヘリックスBを実質的に模倣するオリゴオキソピペラジンを前記対象に投与する段階を含む、前記方法。

[本発明1002]

前記オリゴオキソピペラジンが、式I：



のオリゴオキソピペラジンであり、
式中、

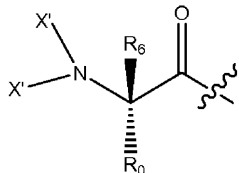
R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 のそれぞれが、独立して、アミノ酸側鎖、H、 $N(R)_2$ 、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各Rが、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

各 R_6 が、独立して、H、 $N(R)_2$ 、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各Rが、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

Aが、 X_1 またはCであり、

X_1 が、H、 COR' 、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アミンの保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり； R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

Cが、式



部分であり、
式中、

各 X' が、独立して、H、 COR' 、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、 $N(R'')$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

各 R'' が、独立して、H、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

R_0 が、アミノ酸側鎖、H、 $N(R)_2$ 、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各Rが、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

R_6 が、H、 $N(R)_2$ 、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各Rが、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

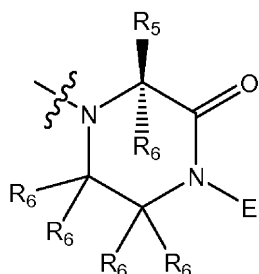
Bが、YまたはDであり、

Yが、 OR' 、 COR' 、 $N(R''')$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、カルボン酸の保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり；

R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

各 R''' が、独立して、H、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

Dが、式



部分であり、

式中、

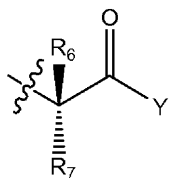
R_5 が、アミノ酸側鎖、H、 $N(R)_2$ 、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各Rが、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

R_6 が、H、 $N(R)_2$ 、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各Rが、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

E が、 X_2 または F であり、

X_2 が、H、 COR' 、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アミンの保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり； R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

F が、式



部分であり、

式中、

R_6 が、H、 $N(R)_2$ 、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各Rが、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

R_7 が、アミノ酸側鎖であり；

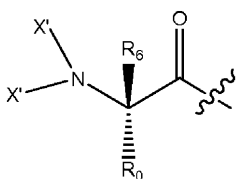
Y が、 OR' 、 COR' 、 $N(R''')_2$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、カルボン酸の保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり；

R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

各 R''' が、独立して、H、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグである、本発明1001の方法。

[本発明1003]

(i) R_1 及び R_2 が、疎水性であり、 R_4 が、水素結合受容基もしくは水素結合供与基であるか、または、A が、式



部分であり、 R_0 及び R_3 が、疎水性であり、 R_4 が、水素結合受容基もしくは水素結合供与基であり；

(ii) 各 R'' が、独立して、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

(i i i) B が、D ではない、本発明1002の方法。

[本発明1004]

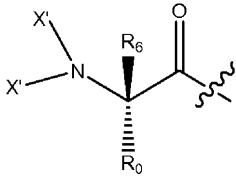
R_1 及び R_2 が、疎水性であり、 R_4 が、水素結合受容基または水素結合供与基である、本発明1003の方法。

[本発明1005]

前記オリゴオキソピペラジンが、B B 2 - 125またはB B 2 - 162である、本発明1004の方法。

[本発明1006]

A が、式



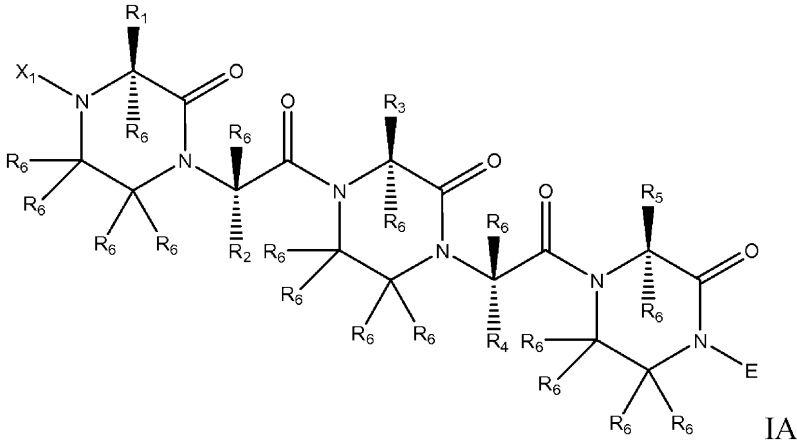
部分であり、 R_0 及び R_3 が、疎水性であり、 R_4 が、水素結合受容基または水素結合供与基である、本発明1003の方法。

[本発明1007]

前記オリゴオキソピペラジンが、B B 2 - 164である、本発明1006の方法。

[本発明1008]

前記オリゴオキソピペラジンが、式 I A :



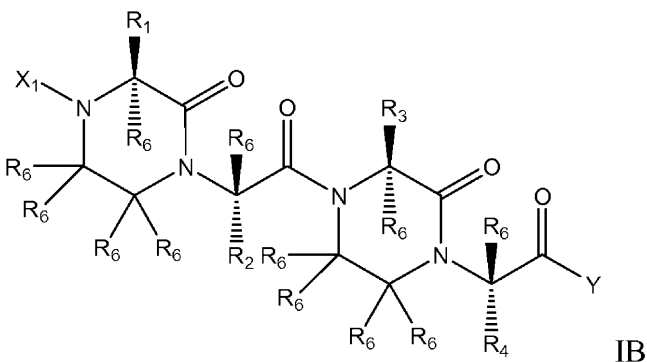
の式を有する、本発明1002の方法。

[本発明1009]

式 I A の前記オリゴオキソピペラジンの R_1 、 R_2 、 R_4 、及び R_5 が、それぞれ、 α -ヘリックスの残基 i 、 $i + 4$ 、 $i + 6$ 、及び $i + 7$ のアミノ酸側鎖を模倣する、本発明1008の方法。

[本発明1010]

前記オリゴオキソピペラジンが、式 I B :



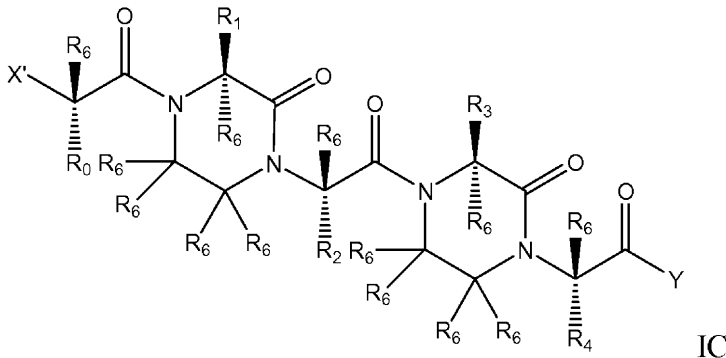
の式を有する、本発明1002の方法。

[本発明1011]

式 I B の前記オリゴオキソピペラジンの R_1 、 R_2 、及び R_4 が、それぞれ、 α -ヘリックスの残基 i 、 $i + 4$ 、及び $i + 7$ のアミノ酸側鎖を模倣する、本発明1010の方法。

[本発明1012]

前記オリゴオキソピペラジンが、式 I C :



の式を有する、本発明1002の方法。

[本発明1013]

式 I C の前記オリゴオキソピペラジンの R_0 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 が、それぞれ、 α -ヘリックスの残基 i 、 $i + 2$ 、 $i + 3$ 、 $i + 4$ 、及び $i + 7$ のアミノ酸側鎖を模倣する、本発明1012の方法。

[本発明1014]

前記障害が、HPV関連がんである、本発明1001の方法。

[本発明1015]

前記HPVが、HPV-16、HPV-18、HPV-31、HPV-33、HPV-35、HPV-39、HPV-45、HPV-51、HPV-52、HPV-56、HPV-58、HPV-59、HPV-68、HPV-69、HPV-73、及びHPV-82からなる群から選択される、本発明1001の方法。

[本発明1016]

前記HPV関連がんが、肛門性器がん、子宮頸がん、外陰がん、膣がん、陰茎がん、肛門がん、口腔咽頭がん、及び頭頸部扁平上皮がんの群から選択される、本発明1001の方法。

[本発明1017]

1種以上の抗がん剤を前記対象に投与する段階をさらに含む、本発明1001の方法。

[本発明1018]

前記1種以上の抗がん剤が、13-cis-レチノイン酸、2-CdA、2-クロロデオキシアデノシン、5-アザシチジン、5-フルオロウラシル、5-FU、6-メルカプトプリン、6-MP、6-TG、6-チオグアニン、アブラキサン、アキュテイン、アクチノマイシン-D、アドセトリス、アドリアマイシン、アドルシル、アフィニトール、アグリリン、Ala-Cort、アルデスロイキン、アテムツズマブ、ALIMTA、アリトレチノイン、アルカパン-AQ、アルケラン、オールトランスレチノイン酸、アルファインターフェロン、アルトレタミン、アメトプテリン、アミホスチン、アミノグルテチミド、アナグレリド、Anandron（登録商標）、アナストロゾール、アラビノシルシトシン、Ara-C、Aranesp（登録商標）、Aredia（登録商標）、Arimidex（登録商標）、Aromasin（登録商標）、Arranon（登録商標）、三酸化ヒ素、Arzerra（商標）、アスバラギナーゼ、ATRA、Avastin（登録商標）、アキシチニブ、アザシチジン、BCG、ベンダムスチン、ペバシズマブ、ペキサロテン、BEXXAR（登録商標）、ピカルタミド、BiCNU、Blenoxane（登録商標）、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ボシュリフ、ボスチニブ、ブレンツキシマブ、ドチン、ブスルファン、Busulfex（登録商標）、C225、カバジタキセル、カボザンチニブ、カルシウムロイコボリン、Campath（登録商標）、Camptosar

r (登録商標)、カンプトテシン - 11、カペシタビン、カブレルサ、Carac (商標)、カルボプラチン、カルフィルゾミブ、カルムスチン、カルムスチンウエハ、Casodex (登録商標)、CC - 5013、CCI - 779、CCNU、CDDP、CeeNU、Cerubidine (登録商標)、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、シスプラチナム、シトロバラム因子、クラドリビン、コメトリク、コルチゾン、Cosmegen (登録商標)、CPT - 11、クリゾチニブ、シクロホスファミド、Cytadren (登録商標)、シタラビン、シタラビンリボソーム、Cytosar - U (登録商標)、Cytosoxan (登録商標)、デカルバジン、ダコゲン、ダクチノマイシン、ダルベポエチンアルファ、ダサチニブ、ダウノマイシン、ダウノルビシン、ダウノルビシン塩酸塩、ダウノルビシンリボソーム、DaunoXome (登録商標)、デカドロン、デシタビン、Delta - Cortef (登録商標)、Deltasone (登録商標)、デニロイキンディフティトックス、デノスマブ、DepoCyt (商標)、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、デキサゾン、デクスラゾキサ、DHAD、DIC、ディオデックス、ドセタキセル、ドキシソルビシン、ドキシソルビシンリボソーム、Droxia (商標)、DTIC、DTIC - Dome (登録商標)、Duralone (登録商標)、エクリズマブ、Efudex (登録商標)、Ellence (商標)、Eloxatin (商標)、Elspar (登録商標)、Emcyt (登録商標)、エピルビシン、エポエチンアルファ、エルビタックス、エリブリン、エリベッジ、エルロチニブ、エルウイニアL - アスバラギナーゼ、エストラムスチン、エチヨル、エトボホス、エトボシド、リン酸エトボシド、Eulexin (登録商標)、エベロリムス、Evissta (登録商標)、エキセメスタン、Fareston (登録商標)、Faslode x (登録商標)、Femara (登録商標)、フィルグラスチム、フロクスウリジン、Fludara (登録商標)、フルダラビン、Fluoroplex (登録商標)、フルオロウラシル、フルオロウラシル (クリーム)、フルオキシメステロン、フルタミド、フォリン酸、フォロチン、FUDR (登録商標)、フルベストラント、G - CSF、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ジェムザール、Gleevec (商標)、Gliadel Wafer (登録商標)、GM - CSF、ゴセレリン、顆粒球コロニー刺激因子、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、Halaven (登録商標)、Halotestin (登録商標)、Herceptin (登録商標)、ヘキサドロール、Hexalen (登録商標)、ヘキサメチルメラミン、HMM、Hycamtin (登録商標)、Hydrea (登録商標)、Hydrocort Acetate (登録商標)、ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンリン酸ナトリウム、ヒドロコルチゾンコハク酸ナトリウム、リン酸ヒドロコルトン、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブ、イブリツモマブチウキセタン、イダマイシン、ICLUSIG (登録商標)、Ifex (登録商標)、IFN - アルファ、イホスファミド、IL - 11、IL - 2、メシル酸イマチニブ、イミダゾールカルボキサミド、Inlyta (登録商標)、インターフェロン - アルファ、インターフェロンアルファ - 2b (PEG 結合体)、インターロイキン - 2、インターロイキン - 11、Intron A (登録商標) (インターフェロンアルファ - 2b)、イビリムマブ、イリノテカン、イソトレチノイン、イストダックス、イクサベピロン、ジェブタナ、キドロラーゼ、キプロリス、ラナコート、ラパチニブ、L - アスバラギナーゼ、LCR、レナリドマイド、レトロゾール、ロイコボリン、リューケラン、リューキン、リュープロリド、ロイロクリスチン、ロイスタチン、リボソーム Ara - C、液体ブレド、ロムスチン、L - PAM、L - サルコリシン、リューブロン、リューブロンデボ、マルキボ、マチュレーン、マキシデックス、メクロレタミン、メクロレタミン塩酸塩、メドラロン、メドロール、メゲース、メゲストロール、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトブリン、メスナ、メスネックス、メトトレキサート、メトトレキサートナトリウム、メチルブレドニゾロン、メチコルテン、マイトマイシン、マイトマイシン - C、ミトキサントロン、M - ブレドニゾール、MTC、MTX、ムスタルゲン、ムスチン、ムタマイシン、ミレラン、マイロセル、マイロターゲ、ナベルピン、ネララビン、ネオサル、ニューラスタ、ニューメガ、ニューボゲン、ネクサバー、ニランドロン、ニロチニブ、ニルタミド

、ニペント、ナイトロジェンマスタード、ノバルデックス、ノバントロン、Nplate、オクトレオチド、酢酸オクトレオチド、オフアツムマブ、オンコスパール、オンコピン、オンタック、オンキサル、オブレルベキン、オラブレド、オラゾン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリタキセルタンパク質結合物、パミドロネート、パニツムマブ、パンレチン、パラプラチン、パゾパニブ、ペディアブレド、PEGインターフェロン、ペガスパルゲース、ペグフィルグラスチム、PEG-INTRON、PEG-L-アスパラギナーゼ、PEMETREXED、ペントスタチン、パージェタ、ベルツズマブ、フェニルアラニンマスタード、プラチノール、プラチノール-AQ、ボナチニブ、ブララトレキサート、プレドニゾン、プレドニソン、プレロン、プロカルバジン、PROCRIT、プロロイキン、プロリア、カルムスチンインプラントを伴うプロリフェブロスパン20、プロベンジ、プリネトール、ラロキシフェン、レゴラフェニブ、レプリミド、リウマトレックス、リツキサン、リツキシマブ、ロフェロン-A（インターフェロンアルファ-2a）、ロミデプシン、ロミブロスチム、ルベックス、ルビドマイシン塩酸塩、サンドスタチン、サンドスタチンLAR、サルグラモスチム、シブロイセル-T、ソリリス、ソルココートフ、ソル-メドロール、ソラフェニブ、SPRYCEL、STI-571、スチバガ、ストレプトゾシン、SU11248、スニチニブ、スーテント、タモキシフェン、タルセバ、タルグレチン、タシグナ、タキソール、タキソテール、テモダール、テモゾロミド、テムシロリムス、テニボシド、TESPA、サリドマイド、サロミド、TheraCys、チオグアニン、チオグアニンタブロイド、チオホスホアミド、チオブレックス、チオテパ、TICE、トボサル、トボテカン、トレミフェン、トリセル、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレンダ、トレチノイン、トレキソール、トリセノックス、TSPA、TYKERB、バルルビシン、バルスター、バンデタニブ、VCR、ベクティビックス、ベルバン、ベルケード、Vepesid、ベサノイド、ピアデュール、ビダザ、ピンブラスチン、硫酸ピンブラスチン、ピンカサルPfs、ピンクリスチン、ピンクリスチンリボソーム、ビノレルビン、酒石酸ビノレルビン、ビスモデギブ、VLB、VM-26、ボリノスタット、ボトリエント、VP-16、ブモン、ザーコリカプセル、キセロダ、Xgeva、エルボイ、ザルトラップ、ザノサル、ゼルボラフ、ゼバリン、ジネカード、Ziv-アフリベルセプト、ゾラデックス、ゾレドロン酸、ゾリンザ、及びゾメタからなる群から選択される、本発明1017の方法。

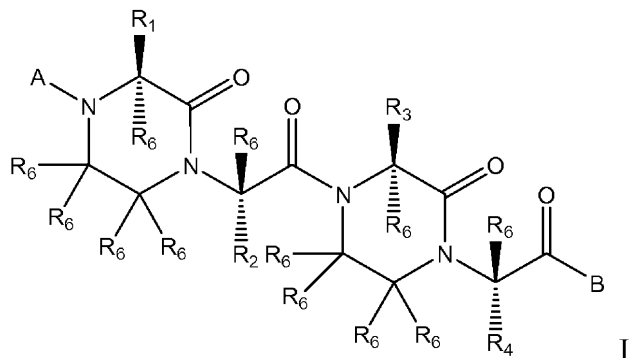
[本発明1019]

細胞のアポトーシスを誘導する方法であって、

前記細胞のアポトーシスを誘導するのに効果的な条件下で、前記細胞を、HIF1のC末端トランス活性化ドメインのヘリックスBを実質的に模倣するオリゴオキソピペラジンと接触させる段階を含む、前記方法。

[本発明1020]

前記オリゴオキソピペラジンが、式I：



のオリゴオキソピペラジンであり、
式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 のそれぞれが、独立して、アミノ酸側鎖、H、 $N(R)_2$ 、O

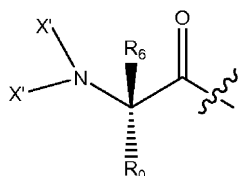
R、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

各 R_6 が、独立して、H、 $N(R)_2$ 、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

A が、 X_1 または C であり、

X_1 が、H、 COR' 、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アミンの保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり； R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

C が、式



部分であり、

式中、

各 X' が、独立して、H、 COR' 、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、 $N(R'')$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

各 R'' が、独立して、H、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

R_0 が、アミノ酸側鎖、H、 $N(R)_2$ 、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

R_6 が、H、 $N(R)_2$ 、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

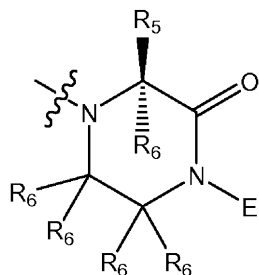
B が、Y または D であり、

Y が、 OR' 、 COR' 、 $N(R''')$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、カルボン酸の保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり；

R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

各 R''' が、独立して、H、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

D が、式



部分であり、

式中、

R_5 が、アミノ酸側鎖、H、 $N(R)_2$ 、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

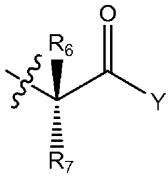
R_6 が、H、 $N(R)_2$ 、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R

が、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

E が、 X_2 または F であり、

X_2 が、H、 COR' 、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アミンの保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり； R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

F が、式



部分であり、

式中、

R_6 が、H、 $N(R)_2$ 、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；
各 R が、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

R_7 が、アミノ酸側鎖であり；

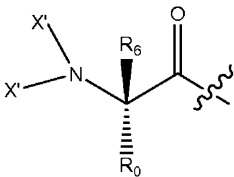
Y が、 OR' 、 COR' 、 $N(R''')_2$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、カルボン酸の保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり；

R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

各 R''' が、独立して、H、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグである、
本発明1019の方法。

[本発明1021]

(i) R_1 及び R_2 が、疎水性であり、 R_4 が、水素結合受容基もしくは水素結合供与基であるか、または、A が、式



部分であり、 R_0 及び R_3 が、疎水性であり、 R_4 が、水素結合受容基もしくは水素結合供与基であり；

(ii) 各 R'' が、独立して、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

(iii) B が、D ではない、本発明1020の方法。

[本発明1022]

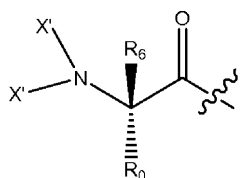
R_1 及び R_2 が、疎水性であり、 R_4 が、水素結合受容基または水素結合供与基である、
本発明1021の方法。

[本発明1023]

前記オリゴオキソピペラジンが、BB2-125またはBB2-162である、本発明1022の方法。

[本発明1024]

A が、式



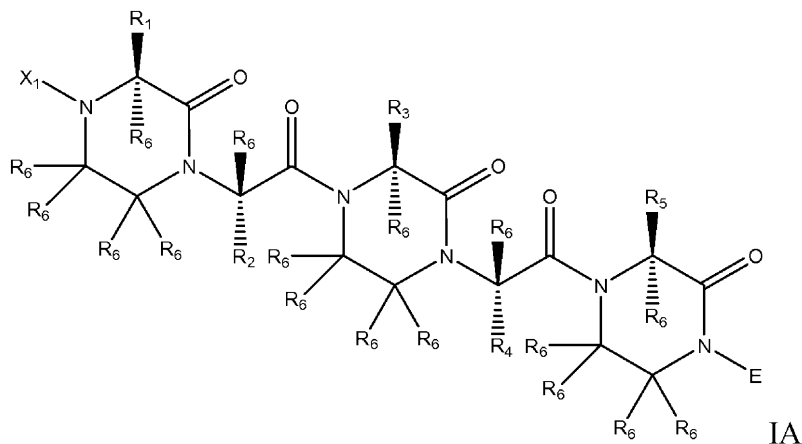
部分であり、 R_0 及び R_3 が、疎水性であり、 R_4 が、水素結合受容基または水素結合供与基である、本発明1021の方法。

[本発明1025]

前記オリゴオキソピペラジンが、BB2-164である、本発明1024の方法。

[本発明1026]

前記オリゴオキソピペラジンが、式IA：



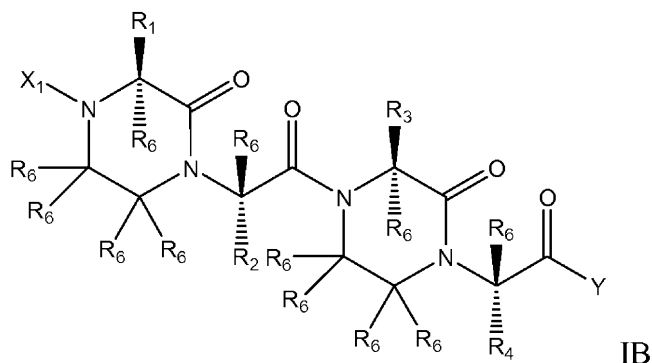
の式を有する、本発明1020の方法。

[本発明1027]

式IAの前記オリゴオキソピペラジンの R_1 、 R_2 、 R_4 、及び R_5 が、それぞれ、 α -ヘリックスの残基 i 、 $i+4$ 、 $i+6$ 、及び $i+7$ のアミノ酸側鎖を模倣する、本発明1026の方法。

[本発明1028]

前記オリゴオキソピペラジンが、式IB：



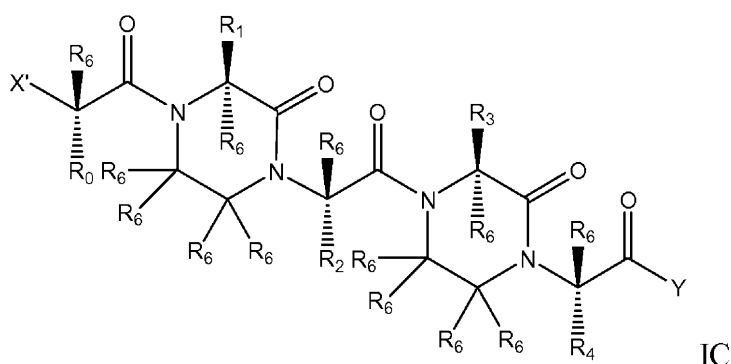
の式を有する、本発明1020の方法。

[本発明1029]

式IBの前記オリゴオキソピペラジンの R_1 、 R_2 、及び R_4 が、それぞれ、 α -ヘリックスの残基 i 、 $i+4$ 、及び $i+7$ のアミノ酸側鎖を模倣する、本発明1028の方法。

[本発明1030]

前記オリゴオキソピペラジンが、式IC：



の式を有する、本発明1020の方法。

[本発明1031]

式 I C の前記オリゴオキソピペラジンの R_0 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 が、それぞれ、 i - ヘリックスの残基 i 、 $i + 2$ 、 $i + 3$ 、 $i + 4$ 、及び $i + 7$ のアミノ酸側鎖を模倣する、本発明1030の方法。

[本発明1032]

細胞の生存及び / または増殖を減少させる方法であって、

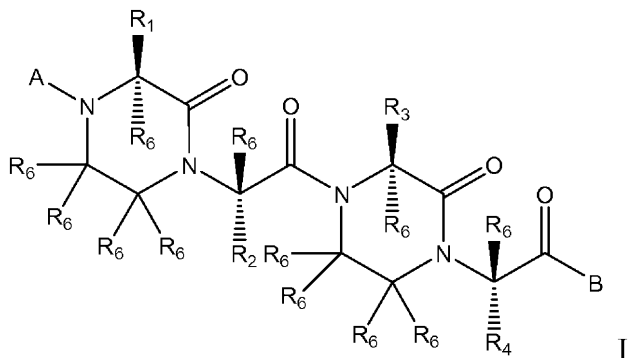
前記細胞の生存及び / または増殖を減少させるのに効果的な条件下で、前記細胞を、HIF1 の C 末端トランス活性化ドメインのヘリックス B を実質的に模倣するオリゴオキソピペラジンと接触させる段階を含む、前記方法。

[本発明1033]

前記細胞が、がん性である、またはがん性細胞を含有する組織の内皮血管内に含有される、本発明1032の方法。

[本発明1034]

前記オリゴオキソピペラジンが、式 I :



のオリゴオキソピペラジンであり、
式中、

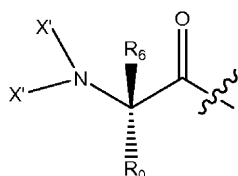
R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 のそれぞれが、独立して、アミノ酸側鎖、H、 $N(R)_2$ 、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

各 R_6 が、独立して、H、 $N(R)_2$ 、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

A が、 X_1 または C であり、

X_1 が、H、COR'、CO₂R'、CONR'、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アミンの保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり；R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

C が、式



部分であり、

式中、

各 X' が、独立して、 H 、 COR' 、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、 $N(R'')_2$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

R' が、 H 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

各 R'' が、独立して、 H 、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

R_0 が、アミノ酸側鎖、 H 、 $N(R)_2$ 、 OR 、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、 H 、アルキル、またはアリールであり；

R_6 が、 H 、 $N(R)_2$ 、 OR 、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、 H 、アルキル、またはアリールであり；

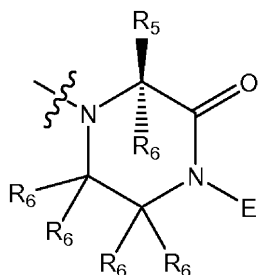
B が、 Y または D であり、

Y が、 OR' 、 COR' 、 $N(R''')_2$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、カルボン酸の保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり；

R' が、 H 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

各 R''' が、独立して、 H 、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

D が、式



部分であり、

式中、

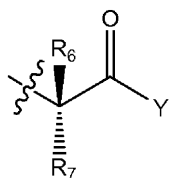
R_5 が、アミノ酸側鎖、 H 、 $N(R)_2$ 、 OR 、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、 H 、アルキル、またはアリールであり；

R_6 が、 H 、 $N(R)_2$ 、 OR 、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、 H 、アルキル、またはアリールであり；

E が、 X_2 または F であり、

X_2 が、 H 、 COR' 、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アミンの保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり； R' が、 H 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

F が、式



部分であり、
式中、

R_6 が、 H 、 $N(R)_2$ 、 OR 、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；
各 R が、独立して、 H 、アルキル、またはアリールであり；

R_7 が、アミノ酸側鎖であり；

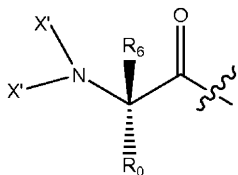
Y が、 OR' 、 COR' 、 $N(R''')_2$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、カルボン酸の保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり；

R' が、 H 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

各 R''' が、独立して、 H 、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグである、
本発明1032の方法。

[本発明1035]

(i) R_1 及び R_2 が、疎水性であり、 R_4 が、水素結合受容基もしくは水素結合供与基であるか、または、 A が、式



部分であり、 R_0 及び R_3 が、疎水性であり、 R_4 が、水素結合受容基もしくは水素結合供与基であり；

(ii) 各 R'' が、独立して、 H 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

(iii) B が、 D ではない、本発明1034の方法。

[本発明1036]

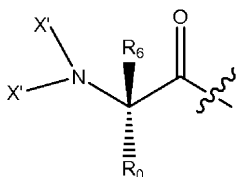
R_1 及び R_2 が、疎水性であり、 R_4 が、水素結合受容基または水素結合供与基である、
本発明1035の方法。

[本発明1037]

前記オリゴオキソピペラジンが、 $BB2-125$ または $BB2-162$ である、本発明1036の方法。

[本発明1038]

A が、式



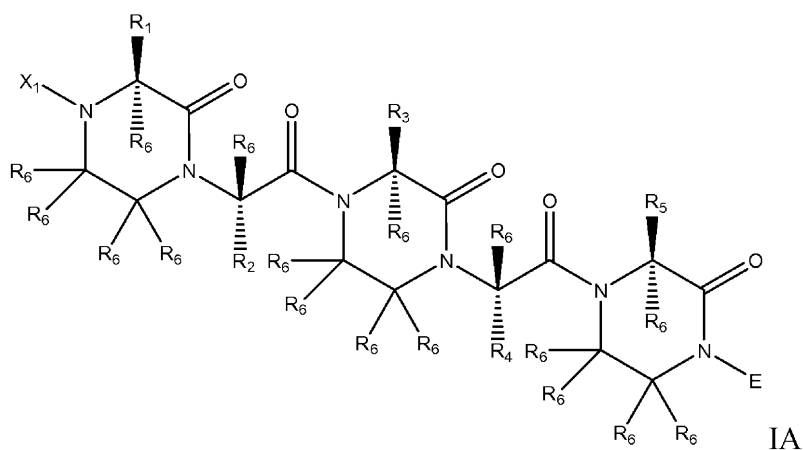
部分であり、 R_0 及び R_3 が、疎水性であり、 R_4 が、水素結合受容基または水素結合供与基である、本発明1035の方法。

[本発明1039]

前記オリゴオキソピペラジンが、 $BB2-164$ である、本発明1038の方法。

[本発明1040]

前記オリゴオキソピペラジンが、式 I A：



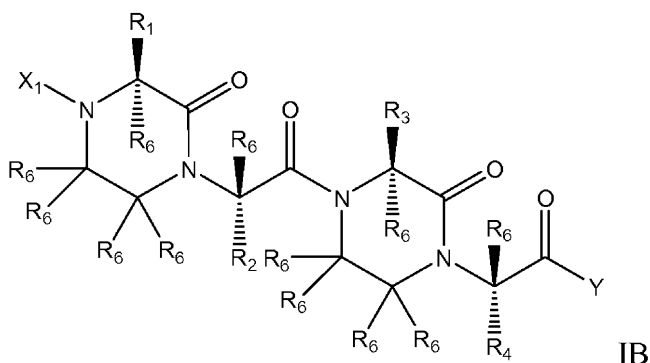
の式を有する、本発明1034の方法。

[本発明1041]

式 I A の前記オリゴオキソピペラジンの R_1 、 R_2 、 R_4 、及び R_5 が、それぞれ、 α -ヘリックスの残基 i 、 $i + 4$ 、 $i + 6$ 、及び $i + 7$ のアミノ酸側鎖を模倣する、本発明1040の方法。

[本発明1042]

前記オリゴオキソピペラジンが、式 I B :



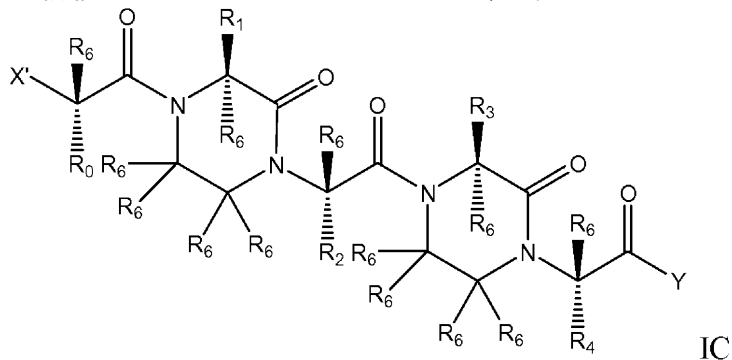
の式を有する、本発明1034の方法。

[本発明1043]

式 I B の前記オリゴオキソピペラジンの R_1 、 R_2 、及び R_4 が、それぞれ、 α -ヘリックスの残基 i 、 $i + 4$ 、及び $i + 7$ のアミノ酸側鎖を模倣する、本発明1042の方法。

[本発明1044]

前記オリゴオキソピペラジンが、式 I C :



の式を有する、本発明1034の方法。

[本発明1045]

式 I C の前記オリゴオキソピペラジンの R_0 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 が、それぞれ、 α -ヘリックスの残基 i 、 $i + 2$ 、 $i + 3$ 、 $i + 4$ 、及び $i + 7$ のアミノ酸側鎖を模倣する、本発明1044の方法。

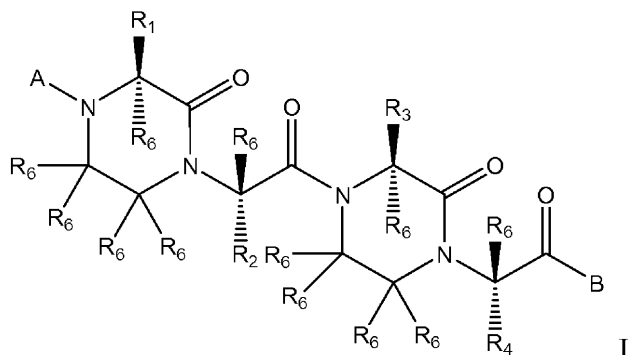
[本発明1046]

細胞内での p53 の不活性化を予防するまたは元に戻す方法であって、

細胞における p53 の不活性化を予防するまたは元に戻すのに効果的な条件下で、前記細胞を、H I F1 の C 末端トランス活性化ドメインのヘリックス B を実質的に模倣するオリゴオキソピペラジンと接触させる段階を含む、前記方法。

[本発明1047]

前記オリゴオキソピペラジンが、式 I :



のオリゴオキソピペラジンであり、
式中、

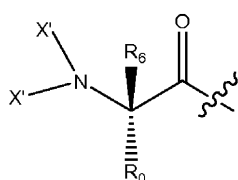
R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 のそれぞれが、独立して、アミノ酸側鎖、H、 $N(R)_2$ 、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

各 R_6 が、独立して、H、 $N(R)_2$ 、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

A が、 X_1 または C であり、

X_1 が、H、 COR' 、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アミンの保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり； R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

C が、式



部分であり、
式中、

各 X' が、独立して、H、 COR' 、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、 $N(R'')_2$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

各 R'' が、独立して、H、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

R_0 が、アミノ酸側鎖、H、 $N(R)_2$ 、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

R_6 が、H、 $N(R)_2$ 、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

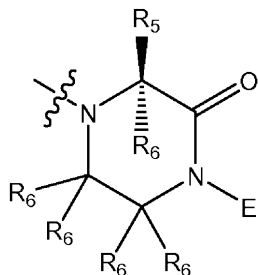
B が、Y または D であり、

Y が、OR'、COR'、N(R''')₂、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、カルボン酸の保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり；

R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

各 R''' が、独立して、H、CO₂R'、CONR'、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

D が、式



部分であり、

式中、

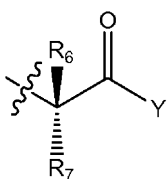
R₅ が、アミノ酸側鎖、H、N(R)₂、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

R₆ が、H、N(R)₂、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

E が、X₂ または F であり、

X₂ が、H、COR'、CO₂R'、CONR'、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アミンの保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり；R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

F が、式



部分であり、

式中、

R₆ が、H、N(R)₂、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各 R が、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

R₇ が、アミノ酸側鎖であり；

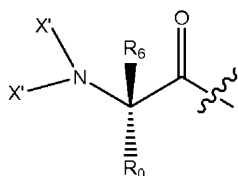
Y が、OR'、COR'、N(R''')₂、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、カルボン酸の保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり；

R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

各 R''' が、独立して、H、CO₂R'、CONR'、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグである、本発明1046の方法。

[本発明1048]

(i) R₁ 及び R₂ が、疎水性であり、R₄ が、水素結合受容基もしくは水素結合供与基であるか、または、A が、式



部分であり、 R_0 及び R_3 が、疎水性であり、 R_4 が、水素結合受容基もしくは水素結合供与基であり；

(i i) 各 R'' が、独立して、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

(i i i) B が、D ではない、本発明1047の方法。

[本発明1049]

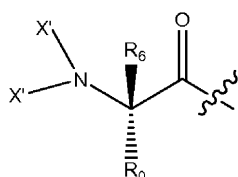
R_1 及び R_2 が、疎水性であり、 R_4 が、水素結合受容基または水素結合供与基である、本発明1048の方法。

[本発明1050]

前記オリゴオキソピペラジンが、B B 2 - 125またはB B 2 - 162である、本発明1049の方法。

[本発明1051]

A が、式



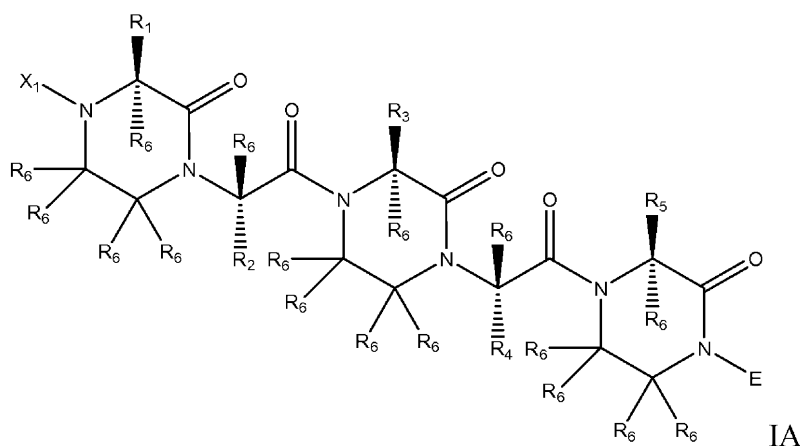
部分であり、 R_0 及び R_3 が、疎水性であり、 R_4 が、水素結合受容基または水素結合供与基である、本発明1048の方法。

[本発明1052]

前記オリゴオキソピペラジンが、B B 2 - 164である、本発明1051の方法。

[本発明1053]

前記オリゴオキソピペラジンが、式 I A :



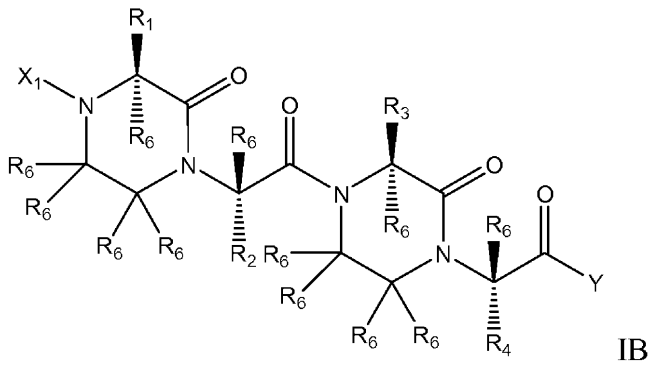
の式を有する、本発明1047の方法。

[本発明1054]

式 I A の前記オリゴオキソピペラジンの R_1 、 R_2 、 R_4 、及び R_5 が、それぞれ、 α -ヘリックスの残基 i 、 $i + 4$ 、 $i + 6$ 、及び $i + 7$ のアミノ酸側鎖を模倣する、本発明1053の方法。

[本発明1055]

前記オリゴオキソピペラジンが、式 I B :



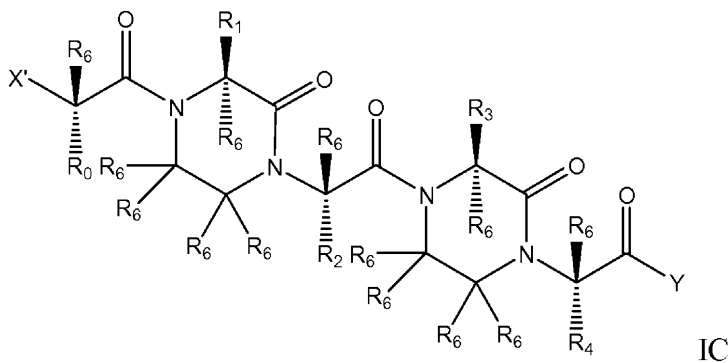
の式を有する、本発明1047の方法。

[本発明1056]

式 I B の前記オリゴオキソピペラジンの R_1 、 R_2 、及び R_4 が、それぞれ、 α -ヘリックスの残基 i 、 $i + 4$ 、及び $i + 7$ のアミノ酸側鎖を模倣する、本発明1055の方法。

[本発明1057]

前記オリゴオキソピペラジンが、式 I C :



の式を有する、本発明1047の方法。

[本発明1058]

式 I C の前記オリゴオキソピペラジンの R_0 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 が、それぞれ、 α -ヘリックスの残基 i 、 $i + 2$ 、 $i + 3$ 、 $i + 4$ 、及び $i + 7$ のアミノ酸側鎖を模倣する、本発明1057の方法。

[本発明1059]

細胞における、p 300が媒介する転写因子のアセチル化を阻害する方法であって、

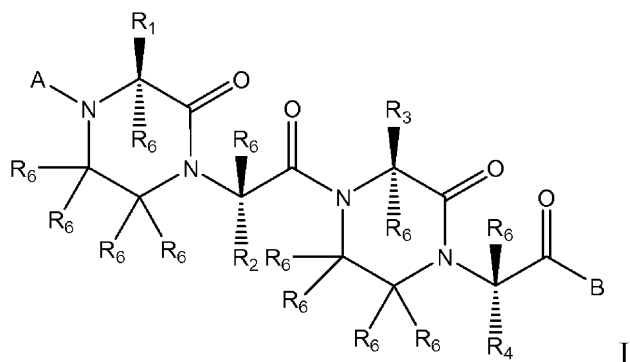
前記細胞における、p 300が媒介する前記転写因子のアセチル化を阻害するのに効果的な条件下で、前記細胞を、H I F 1 のC末端トランス活性化ドメインのヘリックス B を実質的に模倣するオリゴオキソピペラジンと接触させる段階を含む、前記方法。

[本発明1060]

前記転写因子が、p 53である、本発明1059の方法。

[本発明1061]

前記オリゴオキソピペラジンが、式 I :



のオリゴオキソピペラジンであり、
式中、

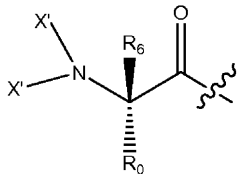
R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 のそれぞれが、独立して、アミノ酸側鎖、H、 $N(R)_2$ 、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各Rが、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

各 R_6 が、独立して、H、 $N(R)_2$ 、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各Rが、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

Aが、 X_1 またはCであり、

X_1 が、H、 COR' 、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アミンの保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり； R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

Cが、式



部分であり、
式中、

各 X' が、独立して、H、 COR' 、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、 $N(R'')$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

各 R'' が、独立して、H、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

R_0 が、アミノ酸側鎖、H、 $N(R)_2$ 、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各Rが、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

R_6 が、H、 $N(R)_2$ 、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各Rが、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

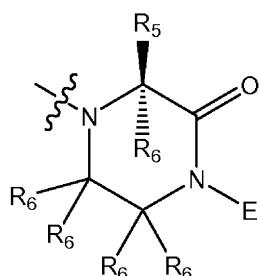
Bが、YまたはDであり、

Yが、 OR' 、 COR' 、 $N(R''')$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、カルボン酸の保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり；

R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

各 R''' が、独立して、H、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

Dが、式



部分であり、

式中、

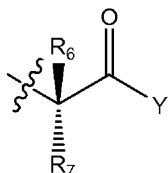
R_5 が、アミノ酸側鎖、H、 $N(R)_2$ 、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各Rが、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

R_6 が、H、 $N(R)_2$ 、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各Rが、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

E が、 X_2 または F であり、

X_2 が、H、 COR' 、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アミンの保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり； R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

F が、式



部分であり、

式中、

R_6 が、H、 $N(R)_2$ 、OR、ハロゲン、アルキル、またはアリールであり；各Rが、独立して、H、アルキル、またはアリールであり；

R_7 が、アミノ酸側鎖であり；

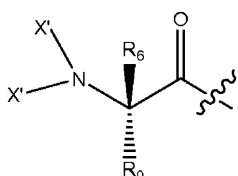
Y が、 OR' 、 COR' 、 $N(R''')_2$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、カルボン酸の保護のための保護基、標的指向部分、またはタグであり；

R' が、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

各 R''' が、独立して、H、 CO_2R' 、 $CONR'$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグである、本発明1059の方法。

[本発明1062]

(i) R_1 及び R_2 が、疎水性であり、 R_4 が、水素結合受容基もしくは水素結合供与基であるか、または、A が、式



部分であり、 R_0 及び R_3 が、疎水性であり、 R_4 が、水素結合受容基もしくは水素結合供与基であり；

(ii) 各 R'' が、独立して、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、標的指向部分、またはタグであり；

(i i i) B が、D ではない、本発明1061の方法。

[本発明1063]

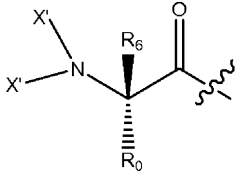
R_1 及び R_2 が、疎水性であり、 R_4 が、水素結合受容基または水素結合供与基である、本発明1062の方法。

[本発明1064]

前記オリゴオキソピペラジンが、B B 2 - 125またはB B 2 - 162である、本発明1063の方法。

[本発明1065]

A が、式



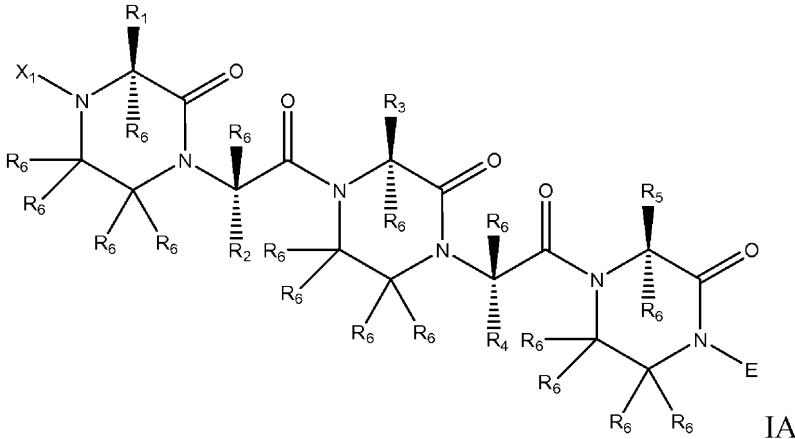
部分であり、 R_0 及び R_3 が、疎水性であり、 R_4 が、水素結合受容基または水素結合供与基である、本発明1062の方法。

[本発明1066]

前記オリゴオキソピペラジンが、B B 2 - 164である、本発明1065の方法。

[本発明1067]

前記オリゴオキソピペラジンが、式 I A :



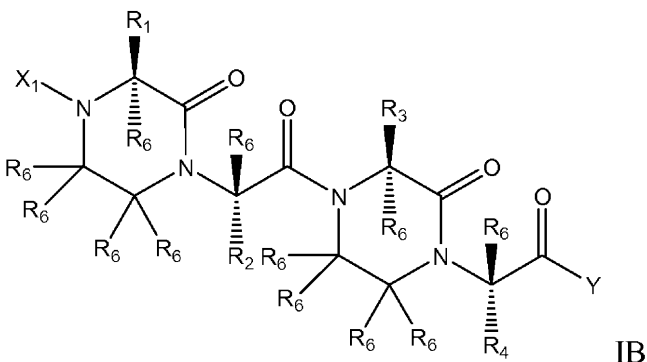
の式を有する、本発明1061の方法。

[本発明1068]

式 I A の前記オリゴオキソピペラジンの R_1 、 R_2 、 R_4 、及び R_5 が、それぞれ、 α -ヘリックスの残基 i 、 $i + 4$ 、 $i + 6$ 、及び $i + 7$ のアミノ酸側鎖を模倣する、本発明1067の方法。

[本発明1069]

前記オリゴオキソピペラジンが、式 I B :



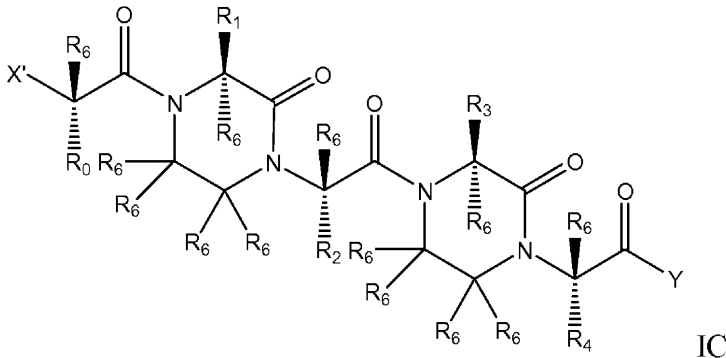
の式を有する、本発明1061の方法。

[本発明1070]

式 I B の前記オリゴオキソピペラジンの R_1 、 R_2 、及び R_4 が、それぞれ、 α -ヘリックスの残基 i 、 $i + 4$ 、及び $i + 7$ のアミノ酸側鎖を模倣する、本発明1069の方法。

[本発明1071]

前記オリゴオキソピペラジンが、式 I C :



の式を有する、本発明1061の方法。

[本発明1072]

式 I C の前記オリゴオキソピペラジンの R_0 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 が、それぞれ、 α -ヘリックスの残基 i 、 $i + 2$ 、 $i + 3$ 、 $i + 4$ 、及び $i + 7$ のアミノ酸側鎖を模倣する、本発明1071の方法。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0054

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0054】

以下の実施例 18 により示されるように、本発明における使用のためのオリゴオキソピペラジン等の E6-p300 相互作用を妨害する薬剤は、他の抗がん剤の抗がん作用を増強し得る。したがって、いくつかの実施形態において、オリゴオキソピペラジンは、1 種以上の他の抗がん剤と共に使用される。好適な薬剤は、これらに限定されないが、13-cis-レチノイン酸、2-CD A、2-クロロデオキシアデノシン、5-アザシチジン、5-フルオロウラシル、5-FU、6-メルカプトプリン、6-MP、6-TG、6-チオグアニン、アブラキサン、アキュテイン、アクチノマイシン-D、アドセトリス、アドリアマイシン、アドルシル、アフィニトール、アグリリン、Ala-Cort、アルデスロイキン、アレムツズマブ、ALIMTA、アリトレチノイン、アルカバン-AQ、アルケラン、オールトランスレチノイン酸、アルファインターフェロン、アルトレタミン、アメトプテリン、アミホスチン、アミノグルテチミド、アナグレリド、Anandron (登録商標)、アナストロゾール、アラビノシルシトシン、Ara-C、Aranesp (登録商標)、Aredia (登録商標)、Arimidex (登録商標)、Aromasin (登録商標)、Arranon (登録商標)、三酸化ヒ素、Arzerra (商標)、アスパラギナーゼ、ATRA、Avastin (登録商標)、アキシチニブ、アザシチジン、BCG、ベンダムスチン、ペバシズマブ、ベキサロテン、BEXXAR (登録商標)、ピカルタミド、BiCNU、Blenoxane (登録商標)、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ボシュリフ、ボスチニブ、ブレンツキシマブベドチン、ブスルファン、Busulfex (登録商標)、C225、カバジタキセル、カボザンチニブ、カルシウムロイコボリン、Campath (登録商標)、Campthosar (登録商標)、カンプトテシン-11、カペシタピン、カプレルサ、Carac (商標)、カルボプラチン、カルフィルゾミブ、カルムスチン、カルムスチンウエハ、Casodex (登録商標)、CC-5013、CCI-779、CCNU、CDDP、CeeNU、Cerubidine (登録商標)、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、シスプラチナム、シト

ロボラム因子、クラドリピン、コメトリク、コルチゾン、Cosmegen（登録商標）、
 CPT-11、クリゾチニブ、シクロホスファミド、Cytadren（登録商標）、
 シタラビン、シタラビンリボソーム、Cytosar-U（登録商標）、Cytosan
 （登録商標）、デカルバジン、ダコゲン、ダクチノマイシン、ダルベポエチンアルファ、
 ダサチニブ、ダウノマイシン、ダウノルピシン、ダウノルピシン塩酸塩、ダウノルピシン
 リボソーム、DaunoXome（登録商標）、デカドロン、デシタピン、Delta-
 Cortef（登録商標）、Deltasone（登録商標）、デニロイキンディフティ
 トックス、デノスマブ、DepoCyt（商標）、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン
 、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、デキサゾン、デクスラゾキサ、DHAD、DIC
 、ディオデックス、ドセタキセル、ドキソルピシン、ドキソルピシンリボソーム、Dro
 xia（商標）、DTIC、DTIC-Dome（登録商標）、Duralone（登録
 商標）、エクリズマブ、Efudex（登録商標）、Ellence（商標）、Elox
 atin（商標）、Elspar（登録商標）、Emcyt（登録商標）、エビルピシン
 、エポエチンアルファ、エルビタックス、エリブリン、エリベッジ、エルロチニブ、エル
 ウニアL-アスパラギナーゼ、エストラムスチン、エチヨル、エトボホス、エトボシド
 、リン酸エトボシド、Eulexin（登録商標）、エベロリムス、Evista（登録
 商標）、エキセメスタン、Fareston（登録商標）、Faslodex（登録商標
 ）、Femara（登録商標）、フィルグラスチム、フロクスウリジン、Fludara
 （登録商標）、フルダラビン、Fluoroplex（登録商標）、フルオロウラシル、
 フルオロウラシル（クリーム）、フルオキシメステロン、フルタミド、フォリン酸、フォ
 ロチン、FUDR（登録商標）、フルベストラント、G-CSF、ゲフィチニブ、ゲムシ
 タピン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ジェムザール、Gleevec（商標）、Gli
 adel Wafer（登録商標）、GM-CSF、ゴセレリン、顆粒球コロニー刺激因
 子、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、Halaven（登録商標）、Halot
 estin（登録商標）、Herceptin（登録商標）、ヘキサドロール、Hexa
 len（登録商標）、ヘキサメチルメラミン、HMM、Hycamtin（登録商標）、
 Hydrea（登録商標）、Hydrocort Acetate（登録商標）、ヒドロ
 コルチゾン、ヒドロコルチゾンリン酸ナトリウム、ヒドロコルチゾンコハク酸ナトリウム
 、リン酸ヒドロコルトン、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブ、イブリツモマブチウキセタ
 ン、イダマイシン、ICLUSIG（登録商標）、Ifex（登録商標）、IFN-アル
 ファ、イホスファミド、IL-11、IL-2、メシル酸イマチニブ、イミダゾールカル
 ボキサミド、Inlyta（登録商標）、インターフェロン-アルファ、インターフェロ
 ンアルファ-2b（PEG結合体）、インターロイキン-2、インターロイキン-11、
 Introna（登録商標）（インターフェロンアルファ-2b）、イピリムマブ、イ
 リノテカン、イソトレチノイン、イストダックス、イクサベピロン、ジェブタナ、キドロ
 ラーゼ、キプロリス、ラナコート、ラパチニブ、L-アスパラギナーゼ、LCR、レナリ
 ドマイド、レトロゾール、ロイコボリン、リユーケラン、リユーキン、リユープロリド、
 ロイロクリスチン、ロイスタチン、リボソームAra-C、液体ブレド、ロムスチン、L
 -PAM、L-サルコリシン、リユーブロン、リユーブロンデボ、マルキボ、マチュレー
 ン、マキシデックス、メクロレタミン、メクロレタミン塩酸塩、メドラロン、メドロール
 、メゲース、メゲストロール、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、
 メスナ、メスネックス、メトトレキサート、メトトレキサートナトリウム、メチルブレド
 ニゾロン、メチコルテン、マイトマイシン、マイトマイシン-C、ミトキサントロン、M
 -ブレドニゾール、MTC、MTX、ムスタルゲン、ムスチン、ムタマイシン、ミレラン
 、マイロセル、マイロターグ、ナベルピン、ネララビン、ネオサル、ニューラスタ、ニ
 ユーメガ、ニューボゲン、ネクサパール、ニランドロン、ニロチニブ、ニルタミド、ニペ
 ント、ナイトロジェンマスタード、ノバルデックス、ノバントロン、Nplate、オク
 トレオチド、酢酸オクトレオチド、オフアツムマブ、オンコスパール、オンコビン、オン
 タック、オンキサル、オブレルベキン、オラブレド、オラゾン、オキサリプラチン、パ
 クリタキセル、パクリタキセルタンパク質結合体、パミドロネート、パニツムマブ、パン

レチン、パラブラチン、パゾパニブ、ペディアブレド、PEGインターフェロン、ペガス
パルゲース、ペグフィルグラスチム、PEG-INTRON、PEG-L-アスパラギナ
ーゼ、PEMETREXED、ペントスタチン、パージェタ、ペルツズマブ、フェニルア
ラニンマスタード、プラチノール、プラチノール-AQ、ボナチニブ、ブララトレキサ
ート、ブレドニゾロン、ブレドニゾン、ブレロン、プロカルバジン、PROCRIIT、プロ
ロイキン、プロリア、カルムスチンインプラントを伴うプロリフェブロスパン20、プロ
ベンジ、プリネトール、ラロキシフェン、レゴラフェニブ、レブリミド、リユーマトレ
ックス、リツキサン、リツキシマブ、ロフェロン-A(インターフェロンアルファ-2a)
、ロミデプシン、ロミプロスチム、ルベックス、ルビドマイシン塩酸塩、サンドスタチン
、サンドスタチンLAR、サルグラモスチム、シブロイセル-T、ソリリス、ソル-コー
テフ、ソル-メドロール、ソラフェニブ、SPRYCEL、STI-571、スチバーガ
、ストレプトゾシン、SU11248、スニチニブ、スーテント、タモキシフェン、タル
セバ、タルグレチン、タシグナ、タキソール、タキソテル、テモダール、テモゾロミド
、テムシロリムス、テニボシド、TESPA、サリドマイド、サロミド、TheraCys
s、チオグアニン、チオグアニンタブロイド、チオホスホアミド、チオブレックス、チオ
テパ、TICE、トボサール、トボテカン、トレミフェン、トリセル、トシツモマブ、ト
ラスツズマブ、トレンダ、トレチノイン、トレキソール、トリセノックス、TSPA、T
YKERB、バルルビシン、バルスター、バンデタニブ、VCR、ベクティビックス、ベ
ルバン、ベルケード、VePesid、ベサノイド、ピアデュール、ビダザ、ビンブラス
チン、硫酸ビンブラスチン、ピンカサールPfs、ピンクリスチン、ピンクリスチンリボ
ソーム、ビノレルビン、酒石酸ビノレルビン、ビスモデギブ、VLB、VM-26、ポリ
ノスタット、ボトリエント、VP-16、ブモン、ザーコリカプセル、キセロダ、Xge
va、エルボイ、ザルトラップ、ザノサール、ゼルボラフ、ゼパリン、ジネカード、Zi
v-アフリベルセプト、ゾラデックス、ゾレドロン酸、ゾリンザ、及びゾメタを含む。