

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7441955号
(P7441955)

(45)発行日 令和6年3月1日(2024.3.1)

(24)登録日 令和6年2月21日(2024.2.21)

(51)国際特許分類		F I			
C 0 7 K	7/08 (2006.01)	C 0 7 K	7/08	Z N A	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04		
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	1 0 1	
A 6 1 P	1/18 (2006.01)	A 6 1 P	1/18		
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10		
請求項の数 21 (全255頁) 最終頁に続く					
(21)出願番号	特願2022-543052(P2022-543052)		(73)特許権者	509087759	
(86)(22)出願日	令和3年1月14日(2021.1.14)			ヤンセン バイオテック, インコーポレ	
(65)公表番号	特表2023-511552(P2023-511552 A)			ーテッド	
(43)公表日	令和5年3月20日(2023.3.20)			アメリカ合衆国ペンシルベニア州190	
(86)国際出願番号	PCT/US2021/013463			44 ホーシャム・リτζジビユードライブ	
(87)国際公開番号	WO2021/146441			800/850	
(87)国際公開日	令和3年7月22日(2021.7.22)		(73)特許権者	515092183	
審査請求日	令和5年7月21日(2023.7.21)			プロタゴニスト セラピューティクス,	
(31)優先権主張番号	62/961,624			インコーポレイテッド	
(32)優先日	令和2年1月15日(2020.1.15)			アメリカ合衆国 カリフォルニア 945	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			60, ニューアーク, ゲートウェイ	
早期審査対象出願			(74)代理人	100092783	
				弁理士 小林 浩	
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 インターロイキン23受容体のペプチド阻害剤および炎症性疾患を治療するためのその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】
式(I):
R1-X3-Pen-N-T-X7-Lys(Ac)-Pen-X10-2NaL-X12-E-N-X15-Sarc-R2 (I)
〔式中、
X3は、存在しないか、または任意のアミノ酸であり;
X7は、Trp、7-メチルトリプトファン(W(7-Me))、または7-フェニルトリプトファン(W(7-Ph))であり;
X10が、Phe(2-アミノエトキシ)であり;
X12が、4-アミノ-4-カルボキシ-テトラヒドロピラン(THP)であり;
X15が、3-ピリジル置換アラニンであり(3Pal)であり、
R1は、水素、Ac、C1~C6アルキル、C6~C12アリール、C6~C12アリー
ル-C1~6アルキル、C1~C20アルカノイルであり、
R2は、OH、NH2、またはN(H)Meである〕
のアミノ酸配列からなり、
Pen-Penジスルフィド結合を介して環化される、単環式ペプチド、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項2】
式(Z'):

R 1 - X 3 - P e n - N - T - X 7 - L y s (A c) - P e n - X 1 0 - 2 N a l - X 1
2 - E - N - 3 P a l - S a r c - R 2 (Z ')

[式中、

R 1 が、H または A c であり；

X 3 が、存在しないか、または (D) A r g であり；

X 7 が、T r p、W (7 - P h)、または W (7 - M e) であり；

X 1 0 が、P h e (2 - アミノエトキシ) であり；

X 1 2 が、T H P であり；

R 2 が N H ₂ である]

のアミノ酸配列からなり、

P e n - P e n ジスルフィド結合を介して環化される、請求項 1 に記載の単環式ペプチド、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 3】

R 1 が、A c である、請求項 2 に記載の単環式ペプチド、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 4】

R 1 が、A c であり；

X 3 が、存在せず；

X 7 が、W (7 - P h) である、請求項 2 または 3 に記載の単環式ペプチド、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

A c - [P e n] - N - T - [W (7 - M e)] - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - [3 P a l] - [S a r c] - N H ₂ (配列番号 1 0 4) ；

A c - [P e n] - N - T - W - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - [3 P a l] - [S a r c] - N H ₂ (配列番号 1 5 8) ；および

A c - [(D) A r g] - [P e n] - N - T - [W (7 - M e)] - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - [3 P a l] - [S a r c] - N H ₂ (配列番号 2 4 7) 、

からなる群から選択されるアミノ酸配列からなり、

P e n - P e n ジスルフィド結合を介して環化される、単環式ペプチド、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 6】

前記単環式ペプチドは、下記構造：

10

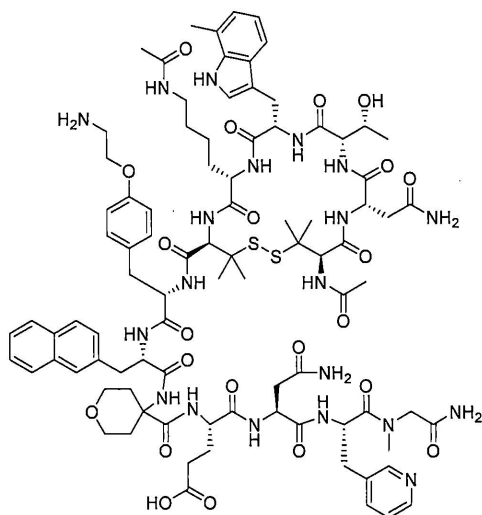
20

30

40

50

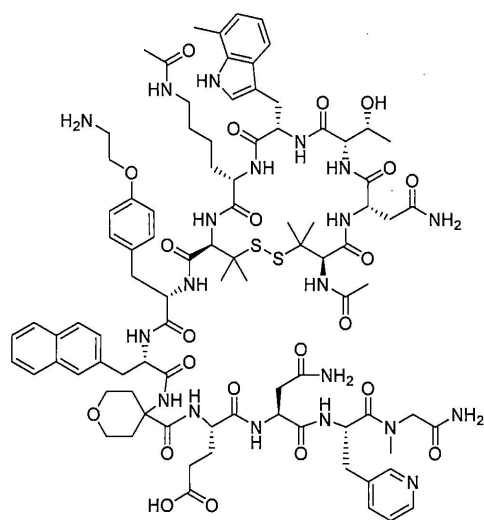
10



20

前記単環式ペプチドは、下記構造：

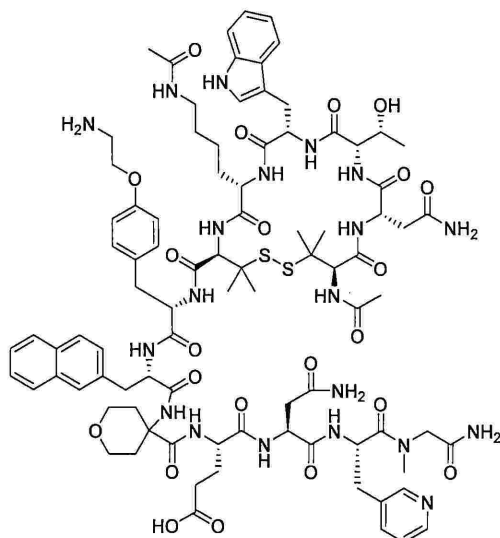
30



40

前記単環式ペプチドは、下記構造：

【化 1 0 2】



10

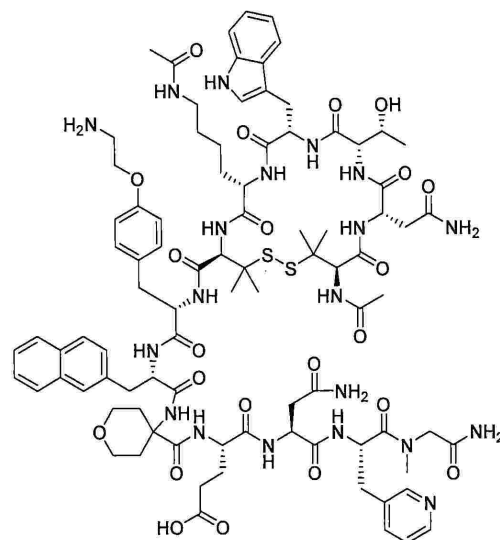
またはその医薬的に許容される塩である、請求項 5 に記載の単環式ペプチド。

【請求項 9】

前記単環式ペプチドは、下記構造：

20

【化 1 0 3】



30

である、請求項 8 に記載の単環式ペプチド。

【請求項 10】

前記ペプチドは、

40

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T-[W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-[3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 247)、
 のアミノ酸配列からなり、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化される、請求項 5 に記載の単環式ペプチド、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 11】

前記ペプチドは、

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T-[W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-[3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 247)、

50

のアミノ酸配列からなり、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化される、請求項10に記載の単環式ペプチド。

【請求項12】

必要とする対象における、インターロイキン23（IL-23）またはインターロイキン23受容体（IL-23R）に関連する疾患および障害の治療のための医薬組成物であって、請求項1～11のいずれか一項に記載の単環式ペプチドまたはその医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項13】

前記疾患および障害は、炎症性腸疾患（IBD）、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、または乾癬性関節炎である、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記疾患および障害は、乾癬である、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記乾癬は、尋常性乾癬、滴状乾癬、反対型乾癬、膿疱性乾癬、掌蹠膿疱症、尋常性乾癬、または乾癬性紅皮症である、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記疾患および障害は、乾癬性関節炎である、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記疾患および障害は、炎症性腸疾患（IBD）である、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記疾患および障害は、潰瘍性大腸炎である、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項19】

前記疾患および障害は、クローン病である、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項20】

前記単環式ペプチドまたはその医薬的に許容される塩が、経口、非経口、静脈内、腹膜内、皮内、皮下、筋肉内、髄腔内、吸入、気化、噴霧、舌下、頬側、直腸、眼内、吸入、腔内、または局所投与経路によって必要とする対象に提供される、請求項12～19のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項21】

前記医薬組成物が、経口、舌下、頬側、または局所の投与経路によって前記必要とする対象に提供される、請求項20に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

（関連出願の相互参照）

本出願は、2020年1月15日出願の米国特許仮出願第62／961，624号の優先権を主張するものであり、これは、あらゆる目的のためにその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

（配列表）

本出願は、EFS-Webを介して電子的に出願されており、.txt形式で電子的に提出された配列表を含む。.txtファイルは、2021年1月11日に作成され、約336キロバイトのサイズを有する「056365_516001WO_Sequence_Listing_ST25.txt」と題された配列表を含む。この.txtファイルに含まれる配列表は本明細書の一部であり、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0003】

（発明の分野）

本発明は、インターロイキン-23受容体（IL-23R）の新規ペプチド阻害剤、な

10

20

30

40

50

らびに炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、および乾癬を含む様々な疾患および障害を治療または予防するためのその使用に関する。

【背景技術】

【0004】

インターロイキン-23 (IL-23) サイトカインは、多発性硬化症、喘息、関節リウマチ、乾癬、および炎症性腸疾患 (IBD)、例えば、潰瘍性大腸炎およびクローン病などの自己免疫炎症および関連する疾患および障害の病態形成において重要な役割を果たすと意味づけられている。IBDの急性および慢性マウスモデルにおける研究によって、疾患の病態形成におけるIL-23Rおよび下流のエフェクターサイトカインの主な役割が明らかになった。IL-23Rは、腸内で豊富にみられるTh17細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、ナチュラルキラー (NK) 細胞、樹状細胞、マクロファージ、および自然リンパ球細胞を含む様々な適応および自然免疫細胞で発現する。IBD患者では、腸粘膜表面においてIL-23Rの遺伝子発現およびタンパク質レベルが上昇することが見出されている。IL-23は、IL-6、IL-17、および腫瘍壊死因子 (TNF) を産生する病原性CD4⁺T細胞集団の発達を促進することによって、この効果を媒介すると考えられる。

10

【0005】

IL-23は、腸内で富化され、そこで、Tヘルパー1 (Th1) およびTh17関連サイトカインに対する効果を通して腸炎のT細胞依存性およびT細胞非依存性経路を介した忍容性と免疫との間のバランスの制御に加えて、炎症に好都合な腸内の制御性T細胞応答の抑止において重要な役割を果たすと考えられる。さらに、IL-23受容体 (IL-23R) における多型は、炎症性腸疾患 (IBD) に対する易罹患性と関連しており、これによって、腸ホメオスタシスにおけるIL-23経路の重要な役割がさらに確立された。

20

【0006】

全般集団の約2%~3%が罹患している慢性皮膚疾患である乾癬は、身体のT細胞炎症応答機構によって媒介されることが示されている。IL-23は、インターロイキン-17の誘導、Tメモリ細胞の制御、およびマクロファージの活性化を介して慢性自己免疫炎症を維持することによるといわれている、乾癬の病態形成において主要なプレーヤとして関与するいくつかのインターロイキンのうちの1つを有する。IL-23およびIL-23Rの発現は、乾癬患者の組織において増加することが示されており、IL-23を中和する抗体は、乾癬の動物モデルにおける乾癬発生のIL-23依存性阻害を示した。

30

【0007】

IL-23は、固有のp19サブユニットと、インターフェロン- γ (IFN- γ) 産生Tヘルパー1 (Th1) 細胞の発生に関与するサイトカインであるIL-12と共有されるp40サブユニットとで構成されるヘテロ二量体である。IL-23およびIL-12はいずれもp40サブユニットを含有するが、異なる表現型特性を有する。例えば、IL-12が欠損している動物は、炎症性自己免疫疾患に罹患しやすいが、IL-23欠損動物は抵抗性であり、これは、恐らくIL-23欠損動物のCNSにおけるIL-6、IL-17、およびTNFを産生するCD4⁺T細胞の数の減少に起因する。IL-23は、IL-12R β 1およびIL-23Rサブユニットで構成されるヘテロ二量体受容体であるIL-23Rに結合する。IL-23のIL-23Rへの結合によって、Jak-statシグナル伝達分子、Jak2、Tyk2、ならびにStat1、Stat3、Stat4、およびStat5が活性化されるが、Stat4の活性化は実質的に弱く、IL-12と比較するとIL-23に応答して異なるDNA結合Stat複合体が形成される。IL-23Rは、Jak2と構成的に、そして、Stat3とリガンド依存的に会合する。主にナイーブCD4 (+) T細胞に作用するIL-12とは対照的に、IL-23は、メモリCD4 (+) T細胞に優先的に作用する。

40

【0008】

IL-23に関連する疾患および障害の治療に使用するための、IL-23経路を阻害する治療部分を同定する試みがなされてきた。中等度から重度の胎児乾癬、活動性乾癬性関節炎、中等度から重度の活動性クローン病、および中等度から重度の活動性潰瘍性大腸

50

炎の治療について承認されている、IL-23のp40サブユニットに結合する抗体であるウステキヌマブを含む、IL-23またはIL-23Rに結合する多数の抗体が同定されている。より最近では、IL-23Rに結合し、IL-23のIL-23Rへの結合を阻害するポリペプチド阻害剤が同定されている（例えば、米国特許出願公開第2013/0029907号を参照）。プリアキヌマブ（同様に共通のp40サブユニットを標的とする）、ならびにチルドラキズマブ、グセルクマブ、MED12070、およびBIE-655066（IL-23の固有のp19サブユニットを標的とする）によるクローン病または乾癬の臨床試験によって、ヒト炎症性疾患の治療におけるIL-23シグナル伝達の遮断の潜在力が明らかになった。これらの所見は有望であるが、クローン病、潰瘍性大腸炎、および関連する障害を含む腸疾患などの腸炎を治療するために使用することができる、腸内のIL-23経路を優先的に標的とする安定かつ選択的な剤の同定に関しては課題が残っている。

10

【発明の概要】

【0009】

明らかに、腸管における自己免疫炎症に関連するものを含むIL-23関連疾患を治療および予防するために使用することができる、IL-23経路を標的とする新たな治療薬が、当該技術分野において依然として必要とされている。さらに、腸の管腔側からIL-23Rを特異的に標的とするための化合物および方法は、腸組織の局所炎症に苦しんでいるIBD患者に対して治療的利益を提供し得る。本発明は、IL-23Rに結合してIL-23の結合およびシグナル伝達を阻害し、かつ経口投与に適した新規ペプチド阻害剤を提供することによって、これらのニーズに対処する。

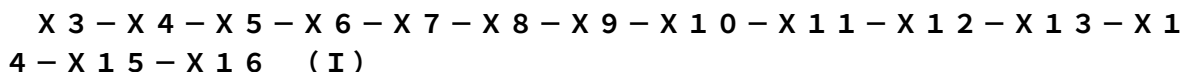
20

【0010】

本発明は、とりわけ、IL-23Rの新規ペプチド阻害剤および関連する使用方法を提供する。

【0011】

第1の態様では、本発明は、インターロイキン-23受容体のペプチド阻害剤であって、当該ペプチド阻害剤が、式(I)：



[式中、

X3は、存在しないか、または任意のアミノ酸であり；

X4は、Abu、Cys、(D)Cys、アルファ-MeCys、(D)Pen、Pen、またはPen（スルホキンド）であり；

X5は、Cit、Glu、Gly、置換Gly、Leu、Ile、ベータ-Ala、Ala、Lys、Asn、Pro、Ser、アルファ-MeGln、アルファ-MeLys、アルファ-MeLeu、アルファ-MeAsn、Lys(Ac)、アルファ-MeLys(Ac)、Dab(Ac)、Dap(Ac)、ホモ-Lys(Ac)、Gln、またはAspであり；

X6は、Thr、Aib、Asp、Dab、Gly、Pro、Ser、アルファ-MeGln、アルファ-MeLys、アルファ-MeLeu、アルファ-MeAsn、アルファ-MeThr、アルファ-MeSer、またはValであり；

X7は、非置換Trp、あるいはシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールで置換されたTrpであり；

X8は、Gln、アルファ-MeLys、アルファ-MeLeu、アルファ-MeLys(Ac)、ベータ-ホモGln、Cit、Glu、Phe、置換Phe、Tyr、Asn、Thr、Val、Aib、アルファ-MeGln、アルファ-MeAsn、Lys(Ac)、Dab(Ac)、Dap(Ac)、ホモ-Lys(Ac)、1-Nal、2-Nal、Lys(b-Ala)、Lys(Gly)、Lys(ベンジル、Ac)、Lys(ブチル、Ac)、Lys(イソブチル、Ac)、Lys(プロピル、Ac)、またはTr

30

40

50

pであり；

X 9は、A b u、C y s、(D) C y s、アルファ-M e C y s、(D) P e n、P e n、またはP e n（スルホキシド）であり；

X 10は、T y r、または非置換T y r、非置換P h e、またはハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、シクロアルキル、カルボキシ、カルボキサミド、2-アミノエトキシ、もしくは2-アセチルアミノエトキシで置換されたP h eであり；

X 11は、2-N a l、P h e (2-M e)、P h e (3-M e)、P h e (4-M e)、P h e (3, 4-ジメトキシ)、2 Q u i n、3 Q u i n、1-N a l、非置換T r p、またはシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたT r pであり；

X 12は、4-アミノ-4-カルボキシーテトラヒドロピラン (T H P)、A c v c、アルファ-M e L y s、アルファ-M e L e u、アルファ-M e A r g、アルファ-M e P h e、アルファ-M e L e u、アルファ-M e L y s、アルファ-M e A s n、アルファ-M e T y r、A l a、シクロヘキシルA l a、L y s、またはA i bであり；

X 13は、任意のアミノ酸であり；

X 14は、任意のアミノ酸であり；

また、

i) X 15は、H i s、(D) H i s、置換もしくは非置換H i s、2 P a l、3 P a l、または4 P a l以外の任意のアミノ酸であり；X 16は、S a r c、a M e L e u、(D) N M e T y r、H i s、(D) T h r、b A l a、P r o、または(D) P r oであり；かつ当該ペプチド阻害剤が、

A c - [A b u] - Q T W Q C] - [P h e [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-N a l] - [T H P] - [L y s (A c)] - N N P G - N H₂；

A c - [P e n] - N - T - W - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-N a l] - [a M e L e u] - [L y s (A c)] - N N - [S a r c] - N H₂；

A c - [(D) A r g] - [A b u] - Q - T - [W (7-M e)] - [L y s (A c)] - [C y s] - P h e [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-N a l] - [a - M e L y s] - [L y s (A c)] - N - [(D) L y s] - [S a r c] - N H₂；または

A c - [P e n] - N - T - [W (7-M e)] - [C i t] - [P e n] - P h e [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-N a l] - [a - M e L y s] - [L y s (A c)] - N - [A i b] - [b A] - N H₂

以外であるか；

または

i i) X 15は、H i s、(D) H i s、置換もしくは非置換H i s、2 P a l、3 P a l、4 P a l、4トリアゾールA l a、または5 P y a lであり；X 16は、存在しないか、(D) a M e T y r、(D) N M e T y r、あるいはT H P、置換もしくは非置換P h e、置換もしくは非置換(D) P h e、置換もしくは非置換H i s、置換もしくは非置換(D) H i s、置換もしくは非置換T r p、置換もしくは非置換2-N a l、またはN-置換A s p以外の任意のアミノ酸であり；化合物が、

A c - [P e n] - N - T - [W (7-M e)] - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-N a l] - [a - M e L y s] - [L y s (A c)] - N - H - N H₂

以外であり；

2 P a lは、2-ピリジル置換アラニンであり、3 P a lは、3-ピリジル置換アラニンであり、4 P a lは、4-ピリジル置換アラニンであり

[0012]

10

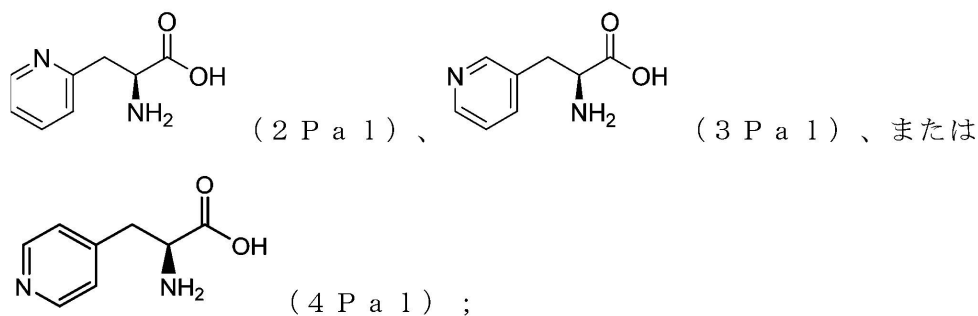
20

30

40

50

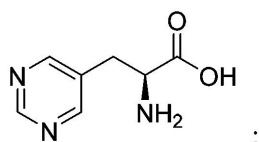
【化1】



また、5 P y a l は、5-ピリジン置換アラニンであり：

【0013】

【化2】



また、

X 4 および X 9 は、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形成する] のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなり；

また、

当該ペプチド阻害剤が、インターロイキン-23 (I L - 23) の I L - 23 受容体への結合を阻害する、ペプチド阻害剤、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0014】

特定の実施形態では、X 15 は、H i s、(D) H i s、置換もしくは非置換 H i s、2 P a l、3 P a l、または 4 P a l 以外の任意のアミノ酸であり；X 16 は、S a r c、a M e L e u、(D) N M e T y r、H i s、(D) T h r、b A l a、P r o、または (D) P r o であり；ペプチド阻害剤は、

A c - [A b u] - Q T W Q C] - [P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - [L y s (A c)] - N N P G - N H ₂ ；

A c - [P e n] - N - T - W - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [a M e L e u] - [L y s (A c)] - N N - [S a r c] - N H ₂ ；

A c - [(D) A r g] - [A b u] - Q - T - [W (7 - M e)] - [L y s (A c)] - [C y s] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [a - M e L y s] - [L y s (A c)] - N - [(D) L y s] - [S a r c] - N H ₂ ；または

A c - [P e n] - N - T - [W (7 - M e)] - [C i t] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [a - M e L y s] - [L y s (A c)] - N - [A i b] - [b A] - N H ₂

以外である。

【0015】

特定の実施形態では、X 15 は、H i s、(D) H i s、または置換もしくは非置換 H i s、2 P a l、3 P a l、4 P a l、または 5 P y a l であり；X 16 は、存在しないか、(D) a M e T y r、(D) N M e T y r、あるいは T H P、置換もしくは非置換 P h e、置換もしくは非置換 (D) P h e、置換もしくは非置換 H i s、置換もしくは非置換 (D) H i s、置換もしくは非置換 T r p、置換もしくは非置換 2 - N a l、または N - 置換 A s p 以外の任意のアミノ酸である。

【0016】

10

20

30

40

50

特定の実施形態では、X15は、2Pal、3Pal、または4Palであり；X16は、Sarc、aMeLeu、(D)Thr、bAla、Pro、または(D)Proである。特定の実施形態では、X15は、2Pal、3Pal、または4Palであり；X16は、Sarcである。特定の実施形態では、X15は、2Pal、3Pal、または4Palであり；X16は、存在しない。

【0017】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(Ia)、(Ib)、(Ic)、または(Id)：

X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (Ia)、

X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (Ib)、

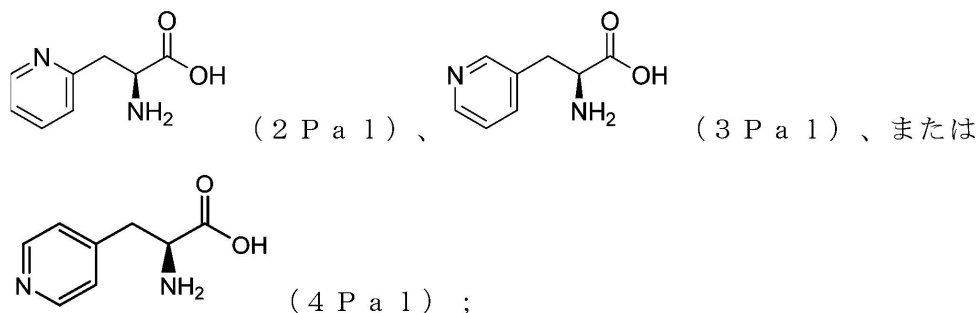
X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (Ic)

X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-[His']-X16 (Id)

[式中、Palは、2Pal、3Pal、または4Palであり；X16は、存在せず；2Palは、2-ピリジル置換アラニンであり、3Palは、3-ピリジル置換アラニンであり、4Palが、4-ピリジル置換アラニンであり

【0018】

【化3】



His'は、Hisまたは3-MeHisであり；X16は、存在せず；X4およびX9は、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形成し；X4およびX9は、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形成する」のアミノ酸配列を含む。

【0019】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(Ia)：

X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (Ia)

[式中、X4およびX9は、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形成する」のアミノ酸配列を含む。

【0020】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(Ib)：

X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (Ib)

[式中、X4およびX9は、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形成する」のアミノ酸配列を含む。

【0021】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(Ic)：

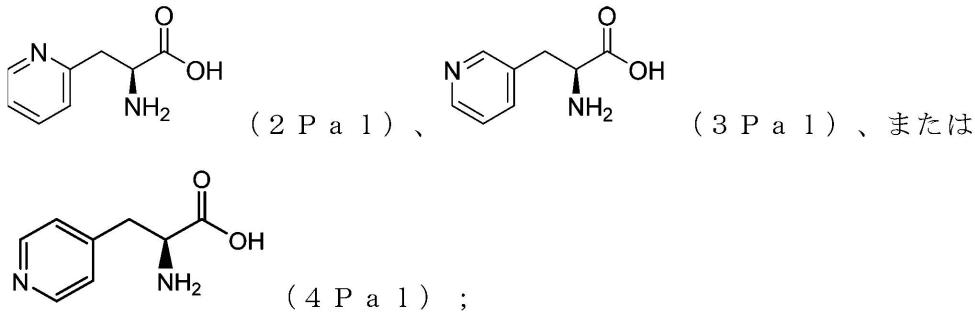
X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (Ic)

[式中、Palは、2Pal、3Pal、または4Palであり；X16は、存在せず；

2 P a l は、2-ピリジル置換アラニンであり、3 P a l は、3-ピリジル置換アラニンであり、4 P a l が、4-ピリジル置換アラニンであり

【0022】

【化4】



10

また、X 4 および X 9 は、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形成する] のアミノ酸配列を含む。

【0023】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式 (I d) :

X 3 - X 4 - X 5 - X 6 - X 7 - X 8 - X 9 - X 10 - X 11 - X 12 - X 13 - X 14 - [H i s '] - X 16 (I d)

[式中、H i s ' は、H i s または 3-M e H i s であり ; X 16 は、存在せず ; X 4 および X 9 は、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形成する] のアミノ酸配列を含む。

20

【0024】

特定の実施形態では、単環式ペプチドは、ペプチドが、P e n - P e n ジスルフィド結合を介して、または A b u - C y s もしくは A b u - P e n チオエーテル結合を介して環化されたペプチドである。

【0025】

特定の実施形態では、X 5 は、C i t、G l u、G l y、L e u、I l e、ベータ-A l a、A l a、L y s、A s n、P r o、アルファ-M e G l n、アルファ-M e L y s、アルファ-M e L e u、アルファ-M e A s n、L y s (A c)、アルファ-M e L y s (A c)、D a b (A c)、D a p (A c)、ホモ-L y s (A c)、G l n、または A s p である。

30

【0026】

特定の実施形態では、X 6 は、T h r、A i b、A s p、D a b、G l y、P r o、S e r、アルファ-M e G l n、アルファ-M e L y s、アルファ-M e L e u、アルファ-M e A s n、アルファ-M e T h r、アルファ-M e S e r、または V a l である。

【0027】

特定の実施形態では、X 6 は、(D) A s p、(D) D a p、または (D) L y s である。

【0028】

特定の実施形態では、X 8 は、G l n、アルファ-M e L y s、アルファ-M e L e u、アルファ-M e L y s (A c)、ベータ-ホモ G l n、C i t、G l u、P h e、A s n、T h r、V a l、A i b、アルファ-M e G l n、アルファ-M e A s n、L y s (A c)、D a b (A c)、D a p (A c)、ホモ-L y s (A c)、1-N a l、2-N a l、または T r p である。特定の実施形態では、X 8 は、L y s (G l y) または L y s (b A l a) である。

40

【0029】

特定の実施形態では、X 12 は、4-アミノ-4-カルボキシーテトラヒドロピラン (T H P)、アルファ-M e L y s、アルファ-M e L e u、アルファ-M e A r g、アルファ-M e P h e、アルファ-M e L e u、アルファ-M e L y s、アルファ-M e A s

50

n、アルファ-MeTyr、Ala、またはシクロヘキシルAla、Lys、またはAibである。

【0030】

具体的な実施形態では、X15は、任意のアミノ酸であり、X16は、Sarc、aMeLeu、(D)Thr、bAla、Pro、または(D)Proである。

【0031】

より具体的な実施形態では、X15は、任意のアミノ酸であり、X16は、Sarcである。

【0032】

第2の態様では、本発明は、インターロイキン-23受容体のペプチド阻害剤であって、当該ペプチド阻害剤が、式(II Ia)、(II Ib)、(II Ic)、または(II Id)：

Pen-Asn-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (II Ia)、

Pen-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (II Ib)、

Abu-Asn-X6-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (II Ic)、または

Abu-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (II Id)、

[式中、X6～X8およびX10～X14は、式(I)について記載した通りであり；Palは、2Pal、3Pal、または4Palであり；X16は、任意のアミノ酸である]のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなり、当該ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化され、当該ペプチド阻害剤が、インターロイキン-23(IL-23)のIL-23受容体への結合を阻害する、ペプチド阻害剤、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0033】

別の態様では、本発明は、インターロイキン-23受容体のペプチド阻害剤であって、当該ペプチド阻害剤が、式(IV a)、(IV b)、(IV c)、または(IV d)：

Pen-Asn-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (IV a)、

Pen-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (IV b)、

Abu-Asn-X6-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (IV c)、または

Abu-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (IV d)、

[式中、X6～X8およびX10～X14は、式(I)について記載した通りであり；X15は、任意のアミノ酸である]のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなり、当該ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化され、当該ペプチド阻害剤が、インターロイキン-23(IL-23)のIL-23受容体への結合を阻害する、ペプチド阻害剤、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0034】

特定の実施形態では、X5は、Cit、Glu、Gly、Lys、Asn、Ser、Pro、アルファ-MeGln、アルファ-MeLys、アルファ-MeLeu、アルファ-MeAsn、Lys(Ac)、アルファ-MeLys(Ac)、Dab(Ac)、Dap(Ac)、ホモ-Lys(Ac)、Gln、またはAspである。特定の実施形態では、X5は、Cit、Glu、Gly、Leu、Ile、ベータ-Ala、Ala、Lys

10

20

30

40

50

、Asn、Pro、Ser、アルファーマーMeGln、アルファーマーMeLys、アルファーマーMeLeu、アルファーマーMeAsn、Lys (Ac)、アルファーマーMeLys (Ac)、Dab (Ac)、Dap (Ac)、ホモ-Lys (Ac)、Gln、またはAspである。

【0035】

特定の実施形態では、X8は、Gln、アルファーマーMe-Lys、アルファーマーMeLeu、アルファーマーMeLys (Ac)、ベーターホモGln、Cit、Glu、Phe、Asn、Thr、Val、Aib、アルファーマーMeGln、アルファーマーMeAsn、Lys (Ac)、アルファーマーMeLys (Ac)、Dab (Ac)、Dap (Ac)、ホモ-Lys (Ac)、1-Nal、2-Nal、またはTrpである。特定の実施形態では、X8は、Gln、アルファーマーMe-Lys、アルファーマーMeLeu、アルファーマーMeLys (Ac)、ベーターホモGln、Cit、Glu、Phe、Asn、Thr、Val、Aib、アルファーマーMeGln、アルファーマーMeAsn、Lys (Ac)、Dab (Ac)、Dap (Ac)、ホモ-Lys (Ac)、1-Nal、2-Nal、またはTrpである。特定の実施形態では、X8は、Lys (Gly) またはLys (bAla) である。

【0036】

特定の実施形態では、X8は、Gln、アルファーマーMe-Lys、アルファーマーMeLeu、アルファーマーMeLys (Ac)、ベーターホモGln、Cit、Glu、Phe、Asn、Thr、Val、Aib、アルファーマーMeGln、アルファーマーMeAsn、Dab (Ac)、Dap (Ac)、ホモ-Lys (Ac)、1-Nal、2-Nal、Trp、またはLys (R') ; [式中、R' は、Aib、bAla、IVA、Ala、シクロヘキサ酸、オクタン酸、 $-C(O)CH_2Ph$ ($-C(O)$ ベンジル)、トリフルオロプロピオン酸、Gly、アセチル、吉草酸、またはトリフルオロアセチルであり; R' は、LysのN^εに結合する] である。特定の実施形態では、X8は、Asn、アルファーマーMe-Lys、アルファーマーMeLeu、Aib、Cit、またはLys (R') である。特定の実施形態では、X8は、Lys (R') である。特定の実施形態では、R' は、アセチルである。別の実施形態では、R' は、Gly、Aib、Ala、またはbAlaである。特定の実施形態では、R' は、GlyまたはAibである。

【0037】

特定の実施形態では、X8は、Lys (Gly) またはLys (bAla) である。

【0038】

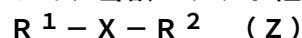
特定の実施形態では、X4は、Abuであり、X9は、Cys、(D)Cys、アルファーマーMeCys、(D)Pen、またはPenである。特定の実施形態では、X4は、Cys、(D)Cys、アルファーマーMeCys、(D)Pen、またはPenであり; X9は、Abuである。特定の実施形態では、各X4およびX9は、独立して、Cys、(D)Cys、アルファーマーMeCys、(D)Pen、またはPenである。特定の実施形態では、各X4およびX9は、Cys、(D)Cys、アルファーマーMeCys、(D)Pen、またはPenである。

【0039】

具体的な一実施形態では、X3は、存在しない。

【0040】

別の具体的な態様では、本発明は、インターロイキン-23受容体のペプチド阻害剤であって、当該ペプチド阻害剤が、式(Z) :



[式中、

R¹は、結合、水素、C1~C6アルキル、C6~C12アリール、C6~C12アリールC1~C6アルキル、C1~C20アルカノイルであり、単独または前述のいずれかのスペーサーとしてPEG化バージョンを含み、Xは、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)~(XVIIId)のアミノ酸配列、または表E1Aに記載のアミノ酸配列であり、R²は、OHまたはNH₂である] のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなる、ペプチド阻害剤、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和

10

20

30

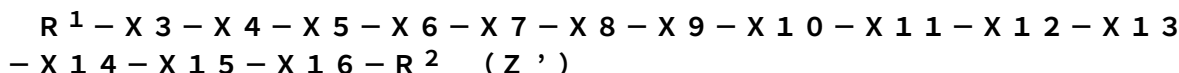
40

50

物を提供する。

【0041】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式（Z）：



〔式中、

R^1 は、水素、Ac、C1～C6アルキル、C6～C12アリール、C6～C12アリールC1～6アルキル、C1～C20アルカノイルであり、単独でまたは前述のいずれかのスペーサーとしてPEG化バージョンを含み、 R^2 は、OHまたはNH₂である〕のアミノ酸配列またはその医薬的に許容される塩を含むかまたはそれからなる。

【0042】

式（II）～（XVIIId）のアミノ酸配列を含むペプチド阻害剤を含む、本明細書に開示されるペプチド阻害剤のうちのいずれかの具体的な実施形態では、X4は、Penであり、X9は、Penであり、結合は、ジスルフィド結合である。

【0043】

具体的な実施形態では、本明細書に記載のペプチド阻害剤のいずれかは、ペプチド阻害剤に共役した1つ以上の半減期延長部分および／または1つ以上のリンカー部分を含む。具体的な実施形態では、半減期延長部分は、1つ以上のリンカー部分を介してペプチド阻害剤に共役する。

【0044】

具体的な実施形態では、本明細書に記載のペプチド阻害剤のいずれかは、共役化学置換基をさらに含む。具体的な実施形態では、共役化学置換基は、親油性置換基またはポリマー部分、例えば、Ac、Palm、ガンマGlu-Palm、イソGlu-Palm、PEG2-Ac、PEG4-イソGlu-Palm、(PEG)₅-Palm、コハク酸、グルタル酸、ピログルタル酸、安息香酸、IVA、オクタン酸、1,4ジアミノブタン、イソブチル、Alexa488、Alexa647、またはビオチンである。特定の実施形態では、共役化学置換基は、400Da～40,000Daの分子量を有するポリエチレングリコールである。具体的な実施形態では、ペプチドは、X8で共役する。別の具体的な実施形態では、ペプチドは、X9で共役する。より具体的な実施形態では、ペプチドは、X10で共役する。

【0045】

関連する態様では、本発明は、インターロイキン-23受容体のペプチド二量体阻害剤であって、1つ以上のリンカー部分を介して接続された2つのペプチド単量体サブユニットを含み、各ペプチド単量体サブユニットが、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（II）～（XVIIId）の配列、または本明細書に記載の任意の他の配列もしくは構造を含む、ペプチド二量体阻害剤を含む。特定の実施形態では、一方または両方のペプチド単量体サブユニットが、X4とX9との間の分子内結合を介して環化される。特定の実施形態では、一方または両方の分子内結合は、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合である。特定の実施形態では、リンカーは、表2に示すかまたは本明細書に記載するもののうちのいずれかである。特定の実施形態では、リンカー部分は、ジエチレングリコールリンカー、イミノニ酢酸（IDA）リンカー、β-Ala-イミノニ酢酸（β-Ala-IDA）リンカー、またはPEGリンカーである。具体的な実施形態では、各ペプチド単量体サブユニットのN末端は、リンカー部分によって接続される。具体的な実施形態では、各ペプチド単量体サブユニットのC末端は、リンカー部分によって接続される。特定の実施形態では、リンカーは、少なくとも1つのペプチド単量体サブユニットの内部アミノ酸残基を、他のペプチド単量体サブユニットのN末端、C末端、または内部アミノ酸残基に接続させる。

【0046】

さらなる関連する態様では、本発明は、本発明のペプチド阻害剤、または本発明のペプチド二量体阻害剤の一方または両方のペプチド単量体サブユニットをコードしている配列

10

20

30

40

50

を含むポリヌクレオチドを含む。本発明はまた、ポリヌクレオチドを含むベクターを含む。
【0047】

別の態様では、本発明は、本発明のペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤と、医薬的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤とを含む医薬組成物を含む。具体的な実施形態では、医薬組成物は、腸溶性コーティングを含む。特定の実施形態では、腸溶性コーティングは、対象の下部胃腸系内で医薬組成物を保護し、放出する。

【0048】

別の態様では、本発明は、対象における炎症性腸疾患（IBD）、潰瘍性大腸炎、クローン病、セリアック病（非熱帯性スプルー）、血清陰性関節症に関連する腸症、顕微鏡的大腸炎、コラーゲン大腸炎、好酸球性胃腸炎、放射線または化学療法に関連する大腸炎、白血球接着不全症-1のように自然免疫の障害に関連する大腸炎、慢性肉芽腫性疾患、1b型糖原病、ヘルマンズキー・パドラック症候群、チェディアック・東症候群、およびウィスコット・アルドリッチ症候群、直腸結腸切除術および回腸肛門吻合術後に生じる囊炎、消化器癌、脾炎、インスリン依存性糖尿病、乳房炎、胆嚢炎、胆管炎、胆管周囲炎、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、乾癬、または移植片対宿主病が挙げられるがこれらに限定されないIL-23シグナル伝達に関連する疾患を治療または予防する方法であって、有効量の本発明のペプチド阻害剤または医薬組成物を当該対象に提供することを含む、方法を含む。特定の実施形態では、炎症性腸疾患は、潰瘍性大腸炎またはクローン病である。具体的な実施形態では、ペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤は、インターロイキン-23（IL-23）のインターロイキン-23受容体（IL-23R）への結合を阻害する。特定の実施形態では、医薬組成物は、経口、静脈内、腹膜内、皮内、皮下、筋肉内、髄腔内、吸入、気化、噴霧、舌下、頬側、非経口、直腸内、眼内、吸入、腔内、または局所投与経路によって対象に提供される。具体的な実施形態では、医薬組成物は、炎症性腸疾患（IBD）、潰瘍性大腸炎、クローン病を治療するために経口で提供される。特定の実施形態では、医薬組成物は、乾癬を治療するために、局所的、非経口的、静脈内、皮下、腹腔内、または静脈内に対象に提供される。

【発明を実施するための形態】

【0049】

定義

本明細書で特に定義しない限り、本出願で使用される科学用語および技術用語は、当業者によって一般的に理解される意味を有するものとする。全般的に、本明細書に記載の化学、分子生物学、細胞および癌生物学、免疫学、微生物学、薬理学、ならびにタンパク質および核酸化学に関連して使用される命名法および技術は、当該技術分野で周知であり、一般的に使用されているものである。

【0050】

本明細書で使用される場合、以下の用語は、特に指定しない限り、それらに帰する意味を有する。

【0051】

本明細書を通して、「含む（comprise）」という用語および「含む（comprises）」または「含む（comprising）」などの変形は、指定の整数（もしくは成分）または整数（もしくは成分）の群を含むが、任意の他の整数（もしくは成分）または整数（もしくは成分）の群を除外するものではないことを意味すると理解されるであろう。

【0052】

文脈上明らかに指示されない限り、「a」、「an」、および「the」という単数形は、複数の指示対象を含む。

【0053】

「含む」という用語は、「含むが、これに限定されない」を意味するために使用される。「含む」および「含むが、これらに限定されない」は、互換的に使用される。

【0054】

「患者」、「対象」、および「個体」という用語は、互換的に使用され得、ヒトまたは

10

20

30

40

50

非ヒト動物のいずれも指す。これらの用語には、ヒト、霊長類、家畜動物（例えば、ウシ、ブタ）、コンパニオンアニマル（例えば、イヌ、ネコ）、およびげっ歯類（例えば、マウスおよびラット）などの哺乳動物が含まれる。

【0055】

本明細書で使用される場合、「ペプチド」という用語は、ペプチド結合によって一緒に接合された2つ以上のアミノ酸の配列を広く指す。この用語は、特定の長さのアミノ酸のポリマーを意味するものではなく、ポリペプチドが組換え技術、化学的もしくは酵素的合成を使用して生成されるか、または天然に存在するかを意味したり、区別したりすることを意図するものでもないことを理解すべきである。ペプチドという用語は、環状ペプチドを含む。

10

【0056】

本明細書で使用される場合、「配列同一性」、「同一性パーセント」、「相同性パーセント」、または例えば「に対して50%同一の配列」を含む記載は、配列が比較範囲にわたってヌクレオチド基準でまたはアミノ酸基準で同一である程度を指す。したがって、「配列同一性パーセント」という用語は、比較範囲にわたって2つの最適にアラインメントされた配列を比較し、一致した位置の数を得るために、同一の核酸塩基（例えばA、T、C、G、I）または同一のアミノ酸残基（例えば、Ala、Pro、Ser、Thr、Gly、Val、Leu、Ile、Phe、Tyr、Trp、Lys、Arg、His、Asp、Glu、Asn、Gln、Cys、およびMet）が両方の配列に存在する位置の数を求め、一致した位置の数を比較範囲内の位置の総数（即ち、ウィンドウサイズ）で除し、その結果に100を乗じて配列同一性パーセントを得ることによって算出され得る。

20

【0057】

配列間の配列類似性または配列同一性（これらの用語は本明細書では互換的に使用される）の計算は、以下のように実施することができる。2つのアミノ酸配列または2つの核酸配列の同一性パーセントを求めるために、最適に比較する目的でこれらの配列をアラインメントしてよい（例えば、最適にアラインメントするために第1および第2のアミノ酸または核酸配列の一方または両方にギャップを導入してよく、比較目的のために非相同配列を無視してよい）。特定の実施形態では、比較目的のためにアラインメントされる参照配列の長さは、参照配列の長さの少なくとも30%、好ましくは少なくとも40%、より好ましくは少なくとも50%、60%、さらにより好ましくは少なくとも70%、80%、90%、100%である。次いで、対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置におけるアミノ酸残基またはヌクレオチドを比較する。第1の配列中の位置が、第2の配列の対応する位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドで占有されているとき、その位置において分子は同一である。

30

【0058】

2つの配列間の同一性パーセントは、2つの配列を最適にアラインメントするために導入する必要があるギャップの数および各ギャップの長さを考慮して、配列が共有している同一の位置の数の関数である。

【0059】

2つの配列間の配列の比較および同一性パーセントの決定は、数学的アルゴリズムを使用して達成することができる。いくつかの実施形態では、2つのアミノ酸配列間の同一性パーセントは、GCGソフトウェアパッケージのGAPプログラムに組み込まれているNeedlemanおよびWunschのアルゴリズム（1970, J. Mol. Biol. 48: 444-453）を使用し、Blossum 62マトリックスまたはPAM250マトリックスのいずれか、ならびに16、14、12、10、8、6、または4のギャップ重み（gap weight）、および1、2、3、4、5、または6の長さ重み（length weight）を使用して求められる。さらに別の好ましい実施形態では、2つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、GCGソフトウェアパッケージのGAPプログラムを使用し、NWSgapdna.CMPマトリックス、ならびに40、50、60、70、または80のギャップ重み、および1、2、3、4、5、または6の長さ重みを使用して求め

40

50

られる。別の例示的なパラメータのセットは、ギャップペナルティが12、ギャップ伸長ペナルティが4、フレームシフトギャップペナルティが5のB l o s u m 6 2スコアリングマトリックスを含む。2つのアミノ酸またはヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、A L I G Nプログラム（バージョン2.0）に組み込まれているE. M e y e r sおよびW. M i l l e rのアルゴリズム（1989, C a b i o s, 4:11-17）を使用し、P A M 1 2 0重み残基表、ギャップ長ペナルティ12、およびギャップペナルティ4を用いて求めることもできる。

【0060】

本明細書に記載のペプチド配列は、例えば、他のファミリーメンバーまたは関連配列を同定するために公開データベースに対する検索を実行するための「クエリ配列」として使用することができる。このようなアルゴリズムは、A l t s c h u l, e t a l., (1990, J. M o l. B i o l, 215:403-10)のN B L A S TおよびX B L A S Tプログラム（バージョン2.0）を用いて実施することができる。N B L A S Tプログラム、スコア=100、ワード長=12を用いてB L A S Tヌクレオチド検索を実行して、本発明の核酸分子に対して相同なヌクレオチド配列を得ることができる。X B L A S Tプログラム、スコア=50、ワード長=3を用いてB L A S Tタンパク質検索を実行して、本発明のタンパク質分子に対して相同なアミノ酸配列を得ることができる。比較目的のためにギャップ有りアラインメントを得るために、A l t s c h u l e t a l. (N u c l e i c A c i d s R e s. 25:3389-3402, 1997)に記載の通り、G a p p e d B L A S Tを利用することができる。B L A S TおよびG a p p e d B L A S Tプログラムを利用する場合、それぞれのプログラム（例えば、X B L A S TおよびN B L A S T）のデフォルトパラメータを使用してよい。

【0061】

本明細書で使用される場合、「保存的置換」という用語は、1つ以上のアミノ酸が別の生物学的に類似の残基によって置き換えられることを意味する。例としては、類似の特徴、例えば、小アミノ酸、酸性アミノ酸、極性アミノ酸、塩基性アミノ酸、疎水性アミノ酸、および芳香族アミノ酸を有するアミノ酸残基の置換が挙げられる。例えば、以下の表を参照されたい。本発明のいくつかの実施形態では、1つ以上のM e t残基が、M e tのバイオアイソスターであるが、M e tとは対照的に容易には酸化されないノルロイシン（N l e）で置換される。内因性の哺乳動物ペプチドおよびタンパク質では通常みられない残基による保存的置換の別の例は、例えば、オルニチン、カナバニン、アミノエチルシステイン、または別の塩基性アミノ酸によるA r gまたはL y sの保存的置換である。いくつかの実施形態では、本発明のペプチド類似体の1つ以上のシステインは、セリンなどの別の残基で置換され得る。ペプチドおよびタンパク質における表現型的にサイレントの置換に関するさらなる情報については、例えば、B o w i e e t. a l. S c i e n c e 247, 1306-1310, 1990を参照。以下のスキームでは、アミノ酸の保存的置換は、物理化学的特性によってグループ化される。I：中性、親水性、II：酸およびアミド、III：塩基性、IV：疎水性、V：芳香族、嵩高いアミノ酸。

【0062】

【表1】

I	II	III	IV	V
A	N	H	M	F
S	D	R	L	Y
T	E	K	I	W
P	Q		V	
G			C	

【0063】

以下のスキームでは、アミノ酸の保存的置換は、物理化学的特性によってグループ化される。VI：中性または疎水性、VII：酸性、VIII：塩基性、IX：極性、X：芳

香族。

【0064】

【表2】

VI	VII	VIII	IX	X
A	E	H	M	F
L	D	R	S	Y
I		K	T	W
P			C	
G			N	
V			Q	

10

【0065】

本明細書で使用される場合、「アミノ酸」または「任意のアミノ酸」という用語は、天然に存在するアミノ酸（例えば、 α -アミノ酸）、非天然アミノ酸、修飾アミノ酸、および非天然アミノ酸を含む、任意の、そして、全てのアミノ酸を指す。それは、D-およびL-アミノ酸の両方を含む。天然アミノ酸には、例えば、組み合わされてペプチド鎖になり、膨大なタンパク質の構成ブロックを形成する23種のアミノ酸などの天然にみられるものが含まれる。これらは主にL-立体異性体であるが、細菌エンベロップおよびいくつかの抗生物質にはいくつかのD-アミノ酸が存在する。20種の「標準的な」天然アミノ酸は、上記の表に列挙されている。「非標準的な」天然アミノ酸は、ピロリジン（メタン生成生物および他の真核生物にみられる）、セレノシステイン（多くの非真核生物およびほとんどの真核生物に存在する）、およびN-ホルミルメチオニン（細菌、ミトコンドリア、および葉緑体における開始コドンAUGによってコードされている）である。「非天然」または「非-天然」アミノ酸は、天然に存在するかまたは化学的に合成される、非タンパク質原性アミノ酸（すなわち、天然にはコードされていないか、または遺伝コードにはみられないもの）である。140を超える非天然アミノ酸が既知であり、数千のさらなる組み合わせが可能である。「非天然」アミノ酸の例としては、 β -アミノ酸（ β^3 および β^2 ）、ホモアミノ酸、プロリンおよびピルビン酸誘導体、3-置換アラニン誘導体、グリシン誘導体、環置換フェニルアラニンおよびチロシン誘導体、直鎖コアアミノ酸、ジアミノ酸、D-アミノ酸、アルファ-メチルアミノ酸、ならびにN-メチルアミノ酸が挙げられる。非天然または非-天然アミノ酸には、修飾アミノ酸も含まれる。「修飾」アミノ酸は、アミノ酸に天然には存在しない基または化学部分を含むように化学的に修飾されたアミノ酸（例えば、天然アミノ酸）を含む。特定の実施形態によれば、ペプチド阻害剤は、ペプチド阻害剤中に存在する2つのアミノ酸残基間の分子内結合を含む。結合を形成するアミノ酸残基は、互いに結合していないときと比較して、互いに結合したときには若干変化することが理解される。具体的なアミノ酸への言及は、その非結合状態および結合状態の両方におけるアミノ酸を包含することを意味する。例えば、その非結合形態のアミノ酸残基ホモセリン（hSer）またはホモセリン（Cl）は、本発明による分子内結合に関与する場合、2-アミノ酪酸（Abu）の形態をとり得る。本発明は、X4とX9との間に架橋を含むペプチド阻害剤、ならびにX4とX9との間に架橋を含まない、例えば、架橋を形成する前のペプチド阻害剤の両方を含む。したがって、hSerおよびAbuの名称は、同じアミノ酸を示すことを意図しており、互換的に使用される。

20

30

40

【0066】

ほとんどの場合、本明細書で使用される天然に存在するおよび天然には存在しないアミノアシル残基の名称は、「Nomenclature of α -Amino Acids (Recommendations, 1974)」Biochemistry, 14 (2), (1975)に記載されている、Nomenclature of Organic Chemistry and the IUPAC-IUB Commission on Biochemical NomenclatureにおいてIUPAC Commissionが提案している命名規則に従う。本明細書および添付の特許請求の範囲で用いられるアミ

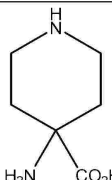
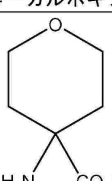
50

ノ酸およびアミノアシル残基の名称および略称がそれらの提案とは異なる限りでは、それらは読者に明らかになるであろう。本発明を説明するのに有用ないくつかの略語を、以下の表 1 に定義する。

【 0 0 6 7 】

【表 3 - 1】

表 1. 非天然アミノ酸および化学部分の略語 (アミノ酸誘導体については、記載しない限り、全て L である)

略語	定義
(1-Me)His	(1-メチル)ヒスチジン
(D)2-Nal	D-2-ナフチルアラニン
(D)aMePhe	(D)-α-メチルフェニルアラニン
(D)aMeTyr	(D)-α-メチルチロシン
(D)NMeTyr	NMe(D)TyrまたはN-Me-(D)チロシン
(D)Orn	D-オルニチン
(D)Phe[3-NH ₂]	(D)-(3-アミノ)フェニルアラニン
(D)Phe[4-NH ₂]	(D)-(4-アミノ)フェニルアラニン
(N-(3-Pyz))Asn	N-ピラゾール-3-イル-アスパラギン
(N-(4-Pyz))Asn	N-ピラゾール-4-イル-アスパラギン
(N-(5-インドイル))Asn	N-インドール-5-イル-アスパラギン
(N-(イミダゾール-2-イル)メチル)Asn	N-(イミダゾール-2-イル)メチル-アスパラギン
(N-(プロピルアミド))Asn	N-CH ₂ CH ₂ CONH ₂ -アスパラギン
(N-2-アミノフェニル)Asn	N-Ph(2-NH ₂)-アスパラギン
(N-3-アミノフェニル)Asn	N-Ph(3-NH ₂)-アスパラギン
(N-4-アミノフェニル)Asn	N-Ph(4-NH ₂)-アスパラギン
(N-ベンジル)Asn	N-ベンジル-アスパラギン
(N-Ph)Asn	N-Ph-アスパラギン
(N-pip)Asn	N-ピペリジン-4-イル-アスパラギン
(N-Pyr)Asn	N-ピロリジン-3-イル-アスパラギン
1, 2, 3, 4-テトラヒドロノルハルマン	L-1, 2, 3, 4-テトラヒドロノルハルマン
1-1-インダン	1-アミノインダン-1-カルボン酸
1-Nal (1-Napとも呼ばれる)	L-1-ナフチルアラニン
2, 5, 7-tertブチルTrp	2, 5, 7-Tris-tert-ブチル-L-トリプトファン
2-2-インダン	2-アミノインダン-2-カルボン酸
2-Nal (2-Napとも呼ばれる)	L-2-ナフチルアラニン
2-Palまたは2Pal	L-2-ビリジアルアラニン
3-Palまたは3Pal	L-3-ビリジアルアラニン
4-アミノ-4-カルボキシ-ピペリジン	 4-アミノ-4-カルボキシ-ピペリジン
4-アミノ-4-カルボキシ-テトラヒドロピラン またはTHP	 4-アミノ-4-カルボキシ-テトラヒドロピラン

【 0 0 6 8 】

10

20

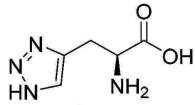
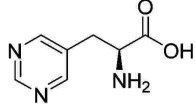
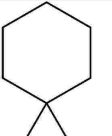
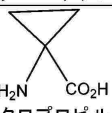
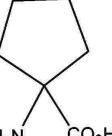
30

40

50

【表 3 - 2】

(上記表の続き)

略語	定義
4-Palまたは4Pal	L-4-ピリジルアラニン
4-ピリジルアラニン	4-L-ピリジルアラニン
4TriazolAla	 4-トリアゾール-L-アラニン
5-ヒドロキシTrp	5-ヒドロキシ-L-トリプトファン
5Pyl	 5-ピリジン-L-アラニン
6-クロロTrp	6-クロロ-L-トリプトファン
Abu	2-アミノ酪酸
Ac-	アセチル
Acbc	 1-アミノシクロブタンカルボン酸
AchcまたはAchx	 1-アミノシクロヘキサンカルボン酸
AcpcまたはAcpx	 1-アミノシクロプロピルカルボン酸
Acvc	 1-アミノシクロペンタンカルボン酸
AEA	(2-アミノエトキシ)酢酸
AEP	3-(2-アミノエトキシ)プロパン酸
Ahx	6-アミノヘキサン酸
Aib	2-アミノイソ酪酸
α -MeAsn、アルファ-MeAsn	α -メチル-L-アスパラギン
α -MeGln、アルファ-MeGln	α -メチル-L-グルタミン
α MeGluまたは α MeGlu	アルファ-メチルグルタミン酸
α MePhe(4-F)	α -メチル-(4-フルオロ)フェニルアラニン
α MePro	アルファ-メチル-L-プロリン
Azt	L-アゼチジン-2-カルボン酸

【0069】

10

20

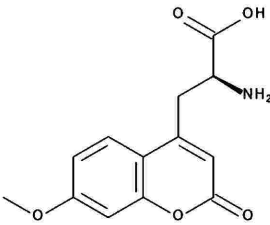
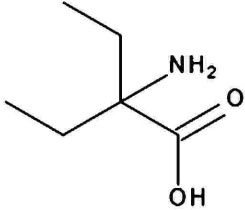
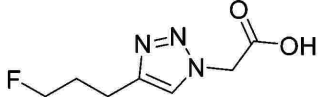
30

40

50

【表 3 - 3】

(上記表の続き)

略語	定義
Bip	L-4, 4'-ビフェニルアラニン
Cav	L-カバニン
Cha	シクロヘキシル-L-アラニン
Cit	L-シトルリン
CONH ₂	カルボキサミド
COOH	カルボン酸
クマリン	
Cpa	シクロペンチル-L-アラニン
シクロブチル	L-シクロブチルアラニン
シクロヘキシルAla	(2-またはベーター)-シクロヘキシル-L-アラニン
Dab	L-ジアミノ酪酸
DabCOMe or Dab(Ac)	N-アセチル-L-ジアミノ酪酸
Dap	L-ジアミノプロピオン酸
DapCOMe or Dap(Ac)	N-アセチル-L-ジアミノプロピオン酸
ジエチルGly	
DMT	2, 6-ジメチルチロシン
DTT	ジチオスレイトール
FPrpトリアゾールMe_酸	
Gla	ガンマーカルボキシー-L-グルタミン酸
Gly(N-アリルメチル)	N-アリル-L-グリシン
Gly(N-シクロヘキシルメチル)	N-シクロヘキシルメチル-L-グリシン
Gly(N-イソブチル)	N-イソブチル-L-グリシン

【0070】

10

20

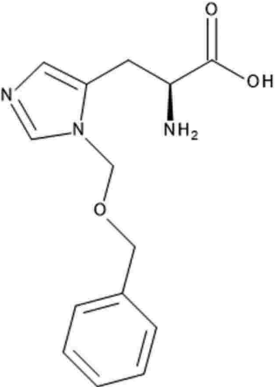
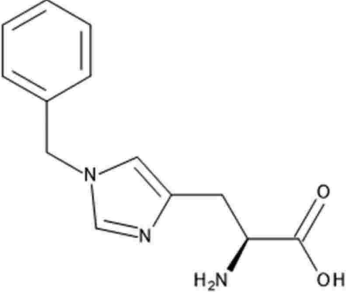
30

40

50

【表 3－4】

(上記表の続き)

略語	定義
hArg	L－ホモアルギニン
hCha	L－ホモシクロヘキシルアラニン
His_3Bom	
His_3Meまたは3MeHis	(3－メチル)ヒスチジン
His_Bzl	
hLeu	L－ホモロイシン
hLys(Ac)またはホモ－Lys(Ac)、	ホモ－L－リジン
Hph	ホモフェニルアラニン
hPhe(3, 4－ジメトキシ)	3, 4－ジメトキシ－L－ホモフェニルアラニン
hSer	L－ホモセリン
Hy	水素(遊離N末端)
Hyp	4－ヒドロキシ－L－プロリン
iPrまたはi－Pr	イソプロピル
Lys(Ac)	N－ε－アセチル－L－リジン
Lys(ベンジル, Ac)	N ^ε －アセチル－N ^ε －ベンジル－L－リジンまたはLys(N－アセチル－N－ベンジル)

【0071】

10

20

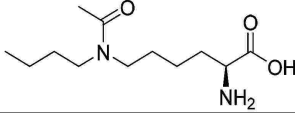
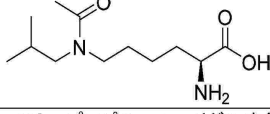
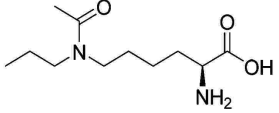
30

40

50

【表 3 - 5】

(上記表の続き)

略語	定義
Lys(ブチル, Ac)	N ^ε -アセチル-N ^ε -ブチル-L-リジンまたはLys(N-アセチル-N-ブチル) 
Lys(CO ₂ アリル)	N-(C(O) ₂ -アリル)-リジン
Lys(COCF ₃)	N-ε-トリフルオロアセチル-L-リジン
Lys(COCF ₃)	N-トリフルオロアセチル-L-リジン
Lys(COcPr)	Lys(CO-シクロプロピル)
Lys(COEt)	N-(C(O)-Et)-リジン
Lys(COiBu)	N-ε-[C(O)-i-Bu]-L-リジン
Lys(COiPr)	N-(C(O)-i-Pr)-リジン
Lys(COPent)	Lys(CO-ペンチル)
Lys(COPr)	N-(C(O)-n-Pr)-リジン
Lys(COtBu)	N-ε-[C(O)-t-Bu]-L-リジン
Lys(COtBu)	N-(C(O)-t-Bu)-リジン
Lys(イソブチル, Ac)	N ^ε -アセチル-N ^ε -イソブチル-L-リジンまたはLys(N-アセチル-N-イソブチル) 
Lys(プロピル, Ac)	N ^ε -アセチル-N ^ε -プロピル-L-リジンまたはLys(N-アセチル-N-プロピル) 
Lys(R')	N-ε-[R']-L-リジン (例示的に、R' = Aib, bAla, IVA, Ala, シクロヘキサン酸、オクタン酸、-C(O)CH ₂ Ph、トリフルオロプロピオン酸、Gly、アセチル、トリフルオロアセチル等)
N(N2AmAnil)	N-2-アミノアニリル-L-アスパラギン(L-アスパラギン、N-2-アミノアニリル)
N(N3AmAnil)	N-3-アミノアニリル-L-アスパラギン(L-アスパラギン、N-3-アミノアニリル)
N(N4AmAnil)	N-4-アミノアニリル-L-アスパラギン(L-アスパラギン、N-4-アミノアニリル)
N(Nアルキル)	N-アルキル-L-アスパラギン(L-アスパラギン、N-アルキル) (L) H ₂ N-C(H)(CO ₂ H)-CH ₂ -C(O)-NH(アルキル)
N(NAmbu)	N-4-アミノブチル-L-アスパラギン(L-アスパラギン、N-4-アミノブチル)
N(NAnil)	N-アニリル-L-アスパラギン(L-アスパラギン、N-アニリル)
N(NBu)	N-ブチル-L-アスパラギン(L-アスパラギン、N-ブチル)
N(NBzl)	N-ベンジル-L-アスパラギン(L-アスパラギン、N-ベンジル)
N(Nchx)	N-シクロヘキシル-L-アスパラギン(L-アスパラギン、N-シクロヘキシル)
N(Ncpx)	N-シクロプロピル-L-アスパラギン(L-アスパラギン、N-シクロプロピル)
N(NEt)	N-エチル-L-アスパラギン(L-アスパラギン、N-エチル)

【0072】

10

20

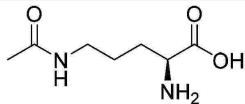
30

40

50

【表 3 - 6】

(上記表の続き)

略語	定義
N(NiBu)	N-イソブチル-L-アスパラギン(L-アスパラギン、N-イソブチル)
N(NiPr)	N-イソプロピル-L-アスパラギン(L-アスパラギン、N-イソプロピル)
N(NMe)	N-メチル-L-アスパラギン(L-アスパラギン、N-メチル)
N(Npip)	N-ピペリジニル-L-アスパラギン(L-アスパラギン、N-ピペリジニル)
N(NtBu)	N-tert-ブチル-L-アスパラギン(L-アスパラギン、N-tert-ブチル)
N3_Acid	N_3-CH_2-COOH
NleまたはnL	L-ノルロイシン
N-MeAla	N-メチル-L-アラニン
N-MeArg	N-メチル-L-アルギニン
N-MeAsn	N-メチル-L-アスパラギン
N-MeGln	N-メチル-L-グルタミン
N-MeLys	N-メチル-L-リジン
N-Me-Lys	N-メチル-L-リジン
N-Me-Lys(Ac)	N-ε-アセチル-N-メチル-L-リジン
N-MeTrp	N-メチル-L-トリプトファン
NMeβA または NMeβA	N-メチル-β-アラニン
Octgly	L-オクチルグリシン
Orn	L-オルニチン
OrnCOMe	 N-アセチル-L-オルニチン
Pen	L-ペニシラミン
Pen(スルホキシド)	L-ペニシラミン(スルホキシド)
Phe((3, 4-ジOMe)	4-(3, 4-ジメトキシ)フェニルアラニン
Phe(2, 4-Me2)	2, 4-ジメチル-L-フェニルアラニン
Phe(3, 4-Cl2)	3, 4-ジクロロ-L-フェニルアラニン
Phe(3, 4-ジメトキシ)	3, 4-ジメトキシ-L-フェニルアラニン
Phe(3, 5-F2)	3, 5-ジフルオロ-L-フェニルアラニン
Phe(4_2ae_Boc)	4-(2-(N-t-Boc)-アミノエトキシ)フェニルアラニン
Phe(4-Br)	4-ブロモ-L-フェニルアラニン
Phe(4-CF3)	4-トリフルオロメチル-L-フェニルアラニン
Phe(4-CN)	4-シアノ-L-フェニルアラニン
Phe(4-CO2H)	4-カルボキシル-L-フェニルアラニン
Phe(4-CONH2)またはPhe(Cmd)	4-カルバモイル-L-フェニルアラニン
Phe(4-F)	4-フルオロ-L-フェニルアラニン
Phe-(4-グアニジノ)	4-グアニジン-L-フェニルアラニン
Phe(4-Me)	4-メチル-L-フェニルアラニン
Phe(4-N3)	4-アジドフェニルアラニン
Phe(4-NH2)、paf	4-アミノ-L-フェニルアラニン
Phe(4-Oアリル)	O-アリル-L-チロシン
Phe(4-OBzl)	O-ベンジル-L-チロシン

【0073】

10

20

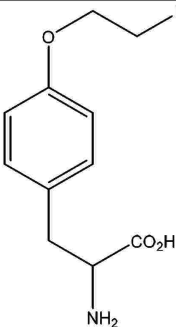
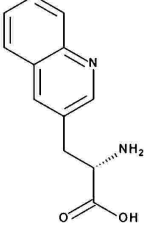
30

40

50

【表 3－7】

(上記表の続き)

略語	定義
Phe(4-OMe)	4-メトキシ-L-フェニルアラニン
Phe(4-フェニル)	4-フェニル-L-フェニルアラニン
Phe(ペンタ-F)	ペンタフルオロ-L-フェニルアラニン
Phe(t-Bu)	t-ブチル-L-フェニルアラニン
Phe[(aMe)-4-(2-アミノエトキシ)]	a-メチル-4-(2-アミノエトキシ)フェニルアラニン
Phe[4-(2-(N-プロピオニルアミノ)エトキシ]	
Phe[4-(2-アセチルアミノエトキシ)]またはPhe[4-(2-アミノエトキシ)Ac]	L-4-[(Ac-NH-CH ₂ CH ₂ -O)]-Ph-CH ₂ -C(H)(NH ₂)CO ₂ Hまたは 4-(2-アセチルアミノエトキシ)-L-フェニルアラニン
Phe[4-(2-アミノエトキシ)]またはF(4-2ae)	 4-(2-アミノエトキシ)-L-フェニルアラニン
Phe[4-アミノメチル]	(4-アミノメチル)フェニルアラニン
Phe_4Ad	
Phe_4ae_BH	Phe[4-(2-(N-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)プロピオニルアミノ)エトキシ)]
Phe_4ae_Ethyl	Phe[4-(2-(N-プロピオニルアミノ)エトキシ)]-
Phe_NH2_Ac	Phe[4-(2-アセチルアミノエトキシ)]-
Pro(4, 4diF)	4, 4-ジフルオロ-L-プロリン
2Quin	(S)-2-アミノ-3-(キノリン-2-イル)プロパン酸または2-キノリニルアラニン
Quinまたは3Quinまたは3-Quin	 (S)-2-アミノ-3-(キノリン-3-イル)プロパン酸または3-キノリニルアラニン

【0074】

10

20

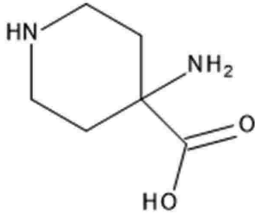
30

40

50

【表 3 - 8】

(上記表の続き)

略語	定義
SarcまたはNMeGly	サルコシンまたはN-メチルグリシン
Spiral_Pip	
t-ブチル-Ala	3-(tert-ブチル)-L-アラニン-OH
t-ブチル-Gly	tert-ブチル-グリシン
Trp_4Aza	4-アザトリプトファン
Trp_7Aza	7-アザトリプトファン
Tyr(3-t-Bu)	3-t-ブチル-L-チロシン
Tyr_CHF2	または L-(4-ジフルオロメトキシ)フェニルアラニン
W(4-F)	4-フルオロ-L-トリプトファン
W(5-Ca)	(5-カルボキサミド)-L-トリプトファン
W(5-CN)	5-シアノ-L-トリプトファン
W(5-Ph)	5-フェニル-L-トリプトファン
W(6-Ph)	6-フェニル-L-トリプトファン
W(7-(1-Nal))	7-(ナフター-1-イル)-トリプトファン
W(7-(2-FPh))	7-(2-フルオロフェニル)-トリプトファン
W(7-(2-Nal))	7-(ナフター-2-イル)-トリプトファン
W(7-(3, 5-t-Bu-Ph))	7-(3, 5-ジ-tert-ブチルフェニル)-トリプトファン
W(7-(3BiPh))	7-(ビフェニル-3-イル)-トリプトファン
W(7-(3-カルボキサミドフェニル))	7-(3-カルボキサミドフェニル)-トリプトファン
W(7-(3-CF3Ph))	7-(3-トリフルオロメチルフェニル)-トリプトファン
W(7-(3-iPrPh))	7-(3-イソプロピルフェニル)-トリプトファン
W(7-(3-MePh))	7-(3-メチルフェニル)-トリプトファン
W(7-(3-OCF3Ph))	7-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-トリプトファン
W(7-(3-OMePh))	7-(3-メトキシフェニル)-トリプトファン
W(7-(3-ピラゾール-1-イル))	7-(3-ピラゾール-1-イル)-トリプトファン
W(7-(4-アントラセン-5-イル))	7-(4-アントラセン-5-イル)-トリプトファン
W(7-(4BiPh))	7-(ビフェニル-4-イル)-トリプトファン
W(7-(4-CONH2Ph))	7-(4-カルボキサミドフェニル)-トリプトファン
W(7-(4Quin))	7-(キノリン-4-イル)-トリプトファン
W(7-(フェナントレン-5-イル))	7-(フェナントレン-5-イル)-トリプトファン
W(7-CN)	7-シアノ-L-トリプトファン
W(7-イミダゾピリジニル)	7-(イミダゾピリジニル)-トリプトファン
W(7-インダゾール-5-イル)	7-(インダゾール-5-イル)-トリプトファン
W(7-Ph)	7-フェニル-L-トリプトファン
W(7-ピリミジン-5-イル)	7-(ピリミジン-5-イル)-トリプトファン

【0075】

10

20

30

40

50

【表 3 - 9】

(上記表の続き)

略語	定義
W (7-チエニル)	7-チエニルトリプトファン
β -Ala または bA	L- β -アラニン
β -Glu	L- β -グルタミン酸
β hGln または b-hGln または b-ホモGln	L- β -ホモグルタミン
β hGlu	L- β -ホモグルタミン酸
β hPhe	L- β -ホモフェニルアラニン
β hPro	L- β -ホモプロリン
β hTrp	L- β -ホモトリプトファン
α -MeArg、a-MeArg、またはアルファ-MeArg	アルファ-メチル-L-アルギニン
α -MeCys、アルファ-MeCys、または a-MeCys	アルファ-メチル-L-システイン
α -MeLeu、a-MeLeu、アルファ-MeLeu	アルファ-メチル-L-ロイシン
α -MeLys (Ac)、a-MeLys (Ac)、またはアルファ-MeLys (Ac)	ϵ -アセチル-アルファ-メチル-L-リジン
α -MeLys、a-MeLys、またはアルファ-MeLys	アルファ-メチル-L-リジン
α -MeOrn	アルファ-メチル-L-オルニチン
α -MePhe または a-MePhe または a-Me-Phe	アルファ-メチル-L-フェニルアラニン
α -MeTrp	アルファ-メチル-L-トリプトファン
α -MeTyr	アルファ-メチル-L-チロシン
α -ジエチルGly	α -ジエチルグリシン
β Ala、ベータ-Ala、または bA	ベータ-アラニン
β hAla	ベータ-ホモ-L-アラニン
β hLeu	ベータ-ホモ-L-ロイシン
β hTrp	ベータ-ホモ-L-トリプトファン
β hTyr	ベータ-ホモ-L-チロシン
β hVal	ベータ-ホモ-L-バリン

【0076】

本明細書を通して、天然に存在するアミノ酸がその完全な名称（例えば、アラニン、アルギニンなど）によって言及されない場合、従来の三文字または一文字の略語（例えば、アラニンについては A l a または A、アルギニンについては A r g または R など）によって表記される。特に指示がない限り、アミノ酸の三文字および一文字の略語は、対象のアミノ酸の L-異性体形態を指す。本明細書で使用される場合、「L-アミノ酸」という用語は、ペプチドの「L」異性体形態を指し、逆に「D-アミノ酸」という用語は、ペプチドの「D」異性体形態（例えば、D a s p、(D) A s p、または D-A s p；D p h e、(D) P h e、または D-P h e）を指す。ペプチドが所望の機能を保持している限り、任意の L-アミノ酸残基を D 異性体形態のアミノ酸残基に置換してもよい。D-アミノ酸は、一文字の略語を使用して言及される場合、慣例により小文字で示され得る。

【0077】

それほど一般的ではないまたは天然には存在しないアミノ酸の場合、完全な名称（例えば、サルコシン、オルニチンなど）によって言及されない場合、S a r または S a r c（サルコシン、すなわち、N-メチルグリシン）、A i b（ α -アミノイソ酪酸）、D a b（2, 4-ジアミノブタン酸）、D a p a（2, 3-ジアミノプロパン酸）、 γ -G l u（ γ -グルタミン酸）、G a b a（ γ -アミノブタン酸）、 β -P r o（ピロリジン-3-カルボン酸）、および 8 A d o（8-アミノ-3, 6-ジオキサオクタン酸）、A b u

(2-アミノ酪酸)、 β hPro (β -ホモプロリン)、 β hPhe (β -ホモフェニルアラニン)、およびBip (β , β -ジフェニルアラニン)、およびIda (イミノ二酢酸)を含む、その残基について高頻度で使用する三文字または四文字表記が使用される。

【0078】

当業者には明らかであるように、本明細書に開示されるペプチド配列は、左から右に進むように示され、配列の左端がペプチドのN末端であり、配列の右端がペプチドのC末端である。本明細書に開示される配列の中には、配列のアミノ末端(N末端)に「Hy-」部分を、そして、配列のカルボキシ末端(C末端)に「-OH」部分または「-NH₂」部分のいずれかがを組み込まれた配列がある。そのような場合、特に指示がない限り、対象の配列のN末端における「Hy-」部分は、N末端における遊離第一級または第二級アミノ基の存在に対応する水素原子を示し、一方、配列のC末端における「-OH」または「-NH₂」部分は、それぞれ、C末端におけるアミド(CONH₂)基の存在に対応するヒドロキシ基またはアミノ基を示す。本発明の各配列において、C末端の「-NH₂」部分をC末端の「-OH」部分に置換してもよく、逆もまた同様である。

【0079】

当業者は、特定のアミノ酸および他の化学部分が別の分子に結合したときに修飾されることを理解するであろう。例えば、アミノ酸側鎖は、別のアミノ酸側鎖と分子内架橋を形成するときに修飾される場合があり、例えば、1つ以上の水素が、結合によって除去または置換され得る。したがって、本明細書で使用される場合、(例えば、X4位またはX9位における)本発明のペプチド二量体中に存在するアミノ酸または修飾アミノ酸への言及は、分子内結合を形成する前後の両方にペプチド中に存在するそのようなアミノ酸または修飾アミノ酸の形態を含むことを意味する。

【0080】

本明細書で使用される場合、「二量体」という用語は、広く、2つ以上の単量体サブユニットを含むペプチドを指す。特定の二量体は、式(I)のまたは本明細書に記載の配列を含む、2つの単量体サブユニットを含む。本発明の二量体は、ホモ二量体およびヘテロ二量体を含む。二量体の単量体サブユニットは、そのC末端もしくはN末端で連結されてもよく、または内部アミノ酸残基を介して連結されてもよい。二量体の各単量体サブユニットは、同じ部位を介して連結されてもよく、または各々が異なる部位(例えば、C末端、N末端、または内部部位)を通じて連結されてもよい。

【0081】

本明細書で使用される場合、「NH₂」という用語は、ポリペプチドのアミノ末端に存在する遊離アミノ基を指し得る。本明細書で使用される場合、「OH」という用語は、ペプチドのカルボキシ末端に存在する遊離カルボキシ基を指し得る。さらに、本明細書で使用される場合、「Ac」という用語は、ポリペプチドのCまたはN末端のアシル化を通じたアセチル保護を指す。本明細書に示される特定のペプチドでは、ペプチドのC末端に位置するNH₂は、アミノ基を示す。

【0082】

本明細書で使用される場合、「カルボキシ」という用語は、-CO₂Hを指す。

【0083】

本明細書で使用される場合、「同配体置換」という用語は、指定のアミノ酸と類似する化学的および/または構造的特性を有する任意のアミノ酸または他の類似体部分を指す。特定の実施形態では、同配体置換は、指定のアミノ酸の保存的置換または類似体である。

【0084】

本明細書で使用される場合、「環化」という用語は、ジスルフィド架橋またはチオエーテル結合を形成することなどによって、ポリペプチド分子の一部がポリペプチド分子の別の一部に連結されて閉鎖環を形成することを指す。

【0085】

本明細書で使用される場合、「サブユニット」という用語は、二量体ペプチド組成物を形成するために接合される一対のポリペプチド単量体のうち的一方を指す。

【0086】

本明細書で使用される場合、「リンカー部分」という用語は、広く、2つのペプチド単量体サブユニットを連結または接合させて二量体を形成することができる化学構造を指す。

【0087】

本明細書で使用される場合、「医薬的に許容される塩」という用語は、水または油性または分散性である本発明のペプチドまたは化合物の塩または双性イオン形態を表し、これは、過度の毒性、刺激、およびアレルギー応答なく疾患を治療するのに適しており、合理的なベネフィット／リスク比に相応し、その意図される用途に有効である。塩は、化合物の最終的な単離および精製中に、またはアミノ基を好適な酸と反応させることによって別々に、調製することができる。代表的な酸付加塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩（イセチオン酸塩）、乳酸塩、マレイン酸塩、メシチレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、パラートルエンスルホン酸塩、およびウンデカン酸塩が挙げられる。また、本発明の化合物におけるアミノ基は、以下を用いて四級化することができる：メチル、エチル、プロピル、およびブチルの塩化物、臭化物、およびヨウ化物；ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミルの硫酸塩；デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステリルの塩化物、臭化物、およびヨウ化物；ならびにベンジルおよびフェネチルの臭化物。治療的に許容される付加塩を形成するために用いることができる酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、およびリン酸などの無機酸、ならびにシュウ酸、マレイン酸、コハク酸、およびクエン酸などの有機酸が挙げられる。医薬的に許容される塩は、好適には、例えば、酸付加塩および塩基性塩の中から選択される塩であり得る。酸付加塩の例としては、塩化物塩、クエン酸塩、および酢酸塩が挙げられる。塩基性塩の例としては、カチオンが、ナトリウムまたはカリウムイオンなどのアルカリ金属カチオン、カルシウムまたはマグネシウムイオンなどのアルカリ土類金属カチオン、ならびにN(R1)(R2)(R3)(R4)+[式中、R1、R2、R3、およびR4は、独立して、典型的には、水素、任意選択で置換されるC1-6アルキル、または任意選択で置換されるC2-6アルケニルを示す]のタイプのイオンなどの置換アンモニウムイオンの中から選択される塩が挙げられる。関連するC1-6アルキル基の例としては、メチル、エチル、1-プロピル、および2-プロピル基が挙げられる。関連する可能性のあるC2-6アルケニル基の例としては、エテニル、1-プロペニル、および2-プロペニルが挙げられる。医薬的に許容される塩の他の例は、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、第17版、Alfonso R. Gennaro (編)、Mark Publishing Company, Easton, PA, USA, 1985 (およびそのより新しい版)、「Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology」、第3版、James Swarbrick (編)、Informa Healthcare USA (Inc.), NY, USA, 2007、およびJ. Pharm. Sci. 66:2 (1977)に記載されている。また、好適な塩に関するレビューについては、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002)を参照されたい。他の好適な塩基塩は、非毒性塩を形成する塩基から形成される。代表的な例としては、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオラミン、グリシン、リジン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、および亜鉛塩が挙げられる。酸および塩基のヘミ塩、例えば、ヘミ硫酸塩およびヘミ

10

20

30

40

50

カルシウム塩が形成される場合もある。

【0088】

本明細書で使用される場合、「N（アルファ）メチル化」という用語は、全般にN－メチル化とも呼ばれるアミノ酸のアルファアミンのメチル化を説明する。

【0089】

本明細書で使用される場合、「symメチル化」または「Arg－Me－sym」という用語は、アルギニンのグアニジン基の2つの窒素の対称メチル化を説明する。さらに、「asymメチル化」または「Arg－Me－asym」という用語は、アルギニンのグアニジン基の1つの窒素のメチル化を説明する。

【0090】

本明細書で使用される場合、「アシル化有機化合物」という用語は、C末端二量体を形成する前にアミノ酸または単量体もしくは二量体、例えば単量体サブユニットのN末端をアシル化するために使用されるカルボン酸官能基を有する様々な化合物を指す。アシル化有機化合物の非限定的な例としては、シクロプロピル酢酸、4－フルオロ安息香酸、4－フルオロフェニル酢酸、3－フェニルプロピオン酸、コハク酸、グルタル酸、シクロペンタンカルボン酸、3,3,3－トリフルオロプロピオン酸、3－フルオロメチル酪酸、テトラヘロ－2H－ピラン－4－カルボン酸が挙げられる。

【0091】

「アルキル」という用語は、1～24個の炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖、非環式または環状の飽和脂肪族炭化水素を含む。代表的な飽和直鎖アルキルとしては、限定されないが、メチル、エチル、n－プロピル、n－ブチル、n－ペンチル、n－ヘキシルなどが挙げられ、一方、飽和分岐アルキルとしては、限定されないが、イソプロピル、sec－ブチル、イソブチル、tert－ブチル、イソペンチルなどが挙げられる。代表的な飽和環状アルキルとしては、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられ、一方、不飽和環状アルキルとしては、限定されないが、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなどが挙げられる。

【0092】

「ハロ」または「ハロゲン」は、ブロモ（Br）、クロロ（Cl）、フルオロ（F）、またはヨード（I）置換基を指す。

【0093】

「ハロアルキル」という用語は、少なくとも1つの水素がハロゲン原子で置換されたアルキル構造を含む。2つ以上の水素原子がハロゲン原子で置換されている特定の実施形態では、ハロゲン原子は全て互いに同じである。2つ以上の水素原子がハロゲン原子で置換されている他の実施形態では、ハロゲン原子は、互いに全て同じわけではない。

【0094】

「アルコキシ」基は、（アルキル）O－基〔式中、アルキルは、本明細書で定義される通りである〕を指す。

【0095】

「アリーロキシ」基は、（アリール）O－基〔式中、アリールは、本明細書で定義される通りである〕を指す。

【0096】

「アミノカルボニル」または「カルボキサミド」は、－CONH₂基を指す。

【0097】

「2－アミノエトキシ」は、－OCH₂CH₂－NH₂基を指す。

【0098】

「2－アセチルアミノエトキシ」は、－OCH₂CH₂－N（H）C（O）Me基を指す。

【0099】

「哺乳動物」という用語は、ヒト、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ハムスター、モルモット、ウサギ、家畜などの任意の哺乳動物種を指す。

10

20

30

40

50

【0100】

本明細書で使用される場合、本発明のペプチド阻害剤の「治療有効量」は、本明細書に記載の疾患および障害のいずれかを含むがこれらに限定されないIL-23/IL-23R関連疾患を治療するのに（例えば、IBDに関連する炎症を低減するのに）十分量のペプチド阻害剤を説明することを意味する。具体的な実施形態では、治療有効量は、任意の医学的治療に適用可能な所望のベネフィット／リスク比を達成するであろう。

【0101】

アミノ酸の「類似体」、例えば、「Phe類似体」または「Tyr類似体」は、参照されるアミノ酸の類似体を意味する。PheおよびTyr類似体を含む様々なアミノ酸類似体が、当該技術分野において既知であり、利用可能である。特定の実施形態では、アミノ酸類似体、例えば、Phe類似体またはTyr類似体は、それぞれ、PheまたはTyrと比較して、1つ、2つ、3つ、4つ、または5つの置換を含む。特定の実施形態では、置換は、アミノ酸の側鎖に存在する。特定の実施形態では、Phe類似体は、構造Phe(R²) [式中、R²は、Hy、OH、CH₃、CO₂H、CONH₂、CONH₂OCH₂CH₂NH₂、t-Bu、OCH₂CH₂NH₂、フェノキシ、OCH₃、Oアリル、Br、Cl、F、NH₂、N₃、またはグアナジノである]を有する。特定の実施形態では、R²は、CONH₂OCH₂CH₂NH₂、OCH₃、CONH₂、OCH₃、またはCO₂Hである。Phe類似体の例としては、hPhe、Phe(4-OMe)、α-Me-Phe、hPhe(3,4-ジメトキシ)、Phe(4-CONH₂)、Phe(4-フェノキシ)、Phe(4-グアナジノ)、Phe(4-tBu)、Phe(4-CN)、Phe(4-Br)、Phe(4-OBzl)、Phe(4-NH₂)、BhPhe(4-F)、Phe(4-F)、Phe(3,5-DiF)、Phe(CH₂CO₂H)、Phe(ペンターF)、Phe(3,4-Cl₂)、Phe(3,4-F₂)、Phe(4-CF₃)、ββ-ジPheAla、Phe(4-N₃)、Phe[4-(2-アミノエトキシ)]、4-フェニルベンジルアラニン、Phe(4-CONH₂)、Phe(3,4-ジメトキシ)、Phe(4-CF₃)、Phe(2,3-Cl₂)、およびPhe(2,3-F₂)が挙げられるが、これらに限定されない。Tyr類似体の例としては、hTyr、N-Me-Tyr、Tyr(3-tBu)、Tyr(4-N₃)、およびβhTyrが挙げられるが、これらに限定されない。

【0102】

IL-23Rのペプチド阻害剤

ゲノムワイド関連研究 (Genome-wide association studies, GWAS) において、IL-23受容体 (IL-23R) 遺伝子と炎症性腸疾患 (IBD) との有意な関連が証明され、このことは、IL-23シグナル伝達の攪乱がこの疾患ならびに他の炎症性疾患および障害の病態形成に関連し得ることを示唆している。本発明は、IL-23Rの拮抗作用を通してIL-23経路を調節するための組成物および方法を提供する。

【0103】

本発明は、概して、ペプチド単量体およびペプチド二量体の両方を含む、IL-23Rアンタゴニスト活性を有するペプチドに関する。特定の実施形態では、本発明は、IL-23のアンタゴニストの経口送達によってIBDならびに他の疾患および障害を治療するための新たなパラダイムを実証する。IBDは、腸組織の局所炎症を代表し、したがって、有利な治療剤は、腸の管腔側から作用し、患部組織において高い薬物濃度をもたらす、全身アベイラビリティを最小限に抑え、全身的なアプローチと比較して改善された有効性および安全性をもたらす。本発明の化合物の経口投与は、循環中の薬物濃度を制限しながら、患部腸組織における薬物レベルを最大化し、それによって、IBDならびに他の疾患および障害の生涯にわたる治療のための有効、安全、かつ持続性の送達を提供すると予想される。

【0104】

特定の実施形態では、本発明は、ジスルフィドまたは他の結合を介して環化構造を形成する、ヘテロもしくはホモ単量体サブユニットを含む様々なペプチドまたはペプチド二量

体に関する。特定の実施形態では、ジスルフィドまたは他の結合は、分子内結合である。ペプチド単量体阻害剤およびペプチド二量体阻害剤の単量体サブユニットの環化構造は、ペプチド阻害剤の効力および選択性を増加させることが示されている。特定の実施形態では、ペプチド二量体阻害剤は、ペプチド二量体阻害剤内の2つの単量体ペプチドサブユニットを連結させる1つ以上の分子内結合、例えば、各ペプチド単量体サブユニット内に1つある2つのPen残基間の分子間架橋を含み得る。

【0105】

本発明は、単量体または二量体であってよい、IL-23Rに結合するペプチド阻害剤を提供する。具体的な実施形態では、ペプチド阻害剤は、IL-23のIL-23Rへの結合を阻害する。特定の実施形態では、IL-23RはヒトIL-23Rであり、IL-23はヒトIL-23である。特定の実施形態では、本発明のペプチド阻害剤は、陰性対照ペプチドと比較して、IL-23のIL-23Rへの結合を少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、または少なくとも90%減少させる。結合を判定する方法は、当該技術分野で既知であり、添付の実施例に記載するELISAアッセイを含む。

【0106】

特定の実施形態では、本発明のペプチド阻害剤は、例えば、IL-23のIL-23R（例えば、ヒトIL-23およびヒトIL-23R）への結合の阻害について、>1mM、<1mM、500nM~1000nM、<500nM、<250nM、<100nM、<50nM、<25nM、<10nM、<5nM、<2nM、<1nM、または<5mMのIC₅₀を有する。活性を判定する方法は、当該技術分野で既知であり、添付の実施例に記載するもののいずれかを含む。

【0107】

特定の実施形態では、本発明のペプチド阻害剤は、模擬腸液（SIF）または模擬胃液（SGF）において、および／または対照ペプチドと比較してレドックス条件下（例えば、DTT）において、安定性が増大する、胃腸安定性が増加する、または安定性が増加する。特定の実施形態では、対照ペプチドは、同じまたは同様の長さの無関係なペプチドである。具体的な実施形態では、対照ペプチドは、ペプチド阻害剤と同一または高度に関連するアミノ酸配列（例えば、>90%の配列同一性）を有するペプチドである。具体的な実施形態では、対照ペプチドは、ペプチド阻害剤と同一または非常に関連するアミノ酸配列（例えば、>90%の配列同一性）を有するが、例えば、対照ペプチド内の2つのアミノ酸残基間の分子内結合を介した環化構造を有さない、または二量体化されていない、または安定化のための共役を含まないペプチドである。具体的な実施形態では、ペプチド阻害剤と対照ペプチドとの間の唯一の違いは、ペプチド阻害剤が、1つ以上のアミノ酸残基をペプチド阻害剤に導入する1つ以上のアミノ酸置換を含み、導入されたアミノ残基（複数可）が、ペプチド阻害剤における別のアミノ酸残基とスルフィド内ジスルフィドまたはチオエーテル結合を形成することである。ペプチド二量体阻害剤の対照の一例は、ペプチド二量体阻害剤中に存在する単量体サブユニットのうちの1つと同じ配列を有する単量体である。共役を含むペプチド阻害剤の対照の一例は、同じ配列を有するが、共役部分を含まないペプチドである。特定の実施形態では、対照ペプチドは、IL-23Rに結合するIL-23の領域に対応するペプチド（例えば、天然に存在するペプチド）である。

【0108】

ペプチドの安定性を判定する方法は、当該技術分野で既知である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤の安定性は、例えば、実施例3に記載の通り、SIFアッセイを使用して判定される。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤の安定性は、例えば、実施例3に記載の通り、SGFアッセイを使用して判定される。具体的な実施形態では、ペプチド阻害剤は、SIFまたはSGFまたはDTTに曝露されたときに、1分超、10分超、20分超、30分超、60分超、90分超、120分超、3時間超、または4時間超の、所与の条件セット（例えば、温度）下での半減期（例えば、SIFまたはSGFまたはDTTにおいて）を有する。特定の実施形態では、温度は、約25℃、約4℃、または約37℃で

あり、pHは、生理学的pH、またはpH約7.4である。

【0109】

いくつかの実施形態では、半減期は、当該技術分野で既知の任意の好適な方法を使用してインビトロで測定され、例えば、いくつかの実施形態では、本発明のペプチドの安定性は、37℃で予熱されたヒト血清（Sigma）と共にペプチドをインキュベートすることによって判定される。典型的には24時間までの様々な時点で試料を採取し、ペプチドまたはペプチド二量体を血清タンパク質から分離し、次いで、LC-MSを使用して目的のペプチドまたはペプチド二量体の存在について分析することによって、試料の安定性を分析する。

【0110】

いくつかの実施形態では、本発明のペプチド阻害剤は、対照ペプチドと比較して、溶解度の改善または凝集特性の低下を示す。溶解度は、当該技術分野において既知の任意の好適な方法によって求めることができる。いくつかの実施形態では、溶解度を求めるための当該技術分野において既知の好適な方法は、様々なバッファ（酢酸pH4.0、酢酸pH5.0、リン酸／クエン酸pH5.0、リン酸クエン酸pH6.0、リン酸pH6.0、リン酸pH7.0、リン酸pH7.5、強PBS pH7.5、Tris pH7.5、Tris pH8.0、グリシンpH9.0、水、酢酸（pH5.0、および当該技術分野で既知の他のpH）中でペプチドをインキュベートし、標準的な技術を使用して凝集または溶解度について試験することを含む。これらとしては、表面の疎水性を測定し、例えば凝集または細動を検出するための視覚的沈殿、動的光散乱、円偏光二色性、および蛍光色素が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、溶解度の改善とは、ペプチドが対照ペプチドよりも所与の液体に対する可溶性が高いことを意味する。いくつかの実施形態では、凝集の減少とは、ペプチドが対照ペプチドよりも所与の条件セット下で所与の液体中においてより少ない凝集を有することを意味する。

【0111】

経口送達されたときに腸組織において高い化合物濃度を達成するのに有利な特定の実施形態では、本発明のペプチド阻害剤は、胃腸（GI）環境において安定である。GI管におけるタンパク質分解代謝は、膵臓から管腔に分泌されるか、または刷子縁酵素として生成される酵素（ペプチン、トリプシン、キモトリプシン、エラスターゼ、アミノペプチダーゼ、およびカルボキシペプチダーゼA/Bを含む）によって駆動される。プロテアーゼは、典型的には、幅のある高次構造のペプチドおよびタンパク質を切断する。腸液の還元環境では、ジスルフィド結合が破壊され、その結果、直鎖ペプチドおよび急速なタンパク質分解が生じ得る。この管腔のレドックス環境は、大部分はCys/CySSレドックスサイクルによって決定される。腸細胞では、関連する活性としては、CYP450およびUDP-グルクロンシルトランスフェラーゼなどの多数の消化酵素が挙げられる。最後に、 $10^{10} \sim 10^{12}$ CFU/mLの範囲の濃度で大腸内に存在する細菌は、別の代謝バリアを構成する。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、胃（pH1.5～1.9）における強酸性から、小腸（pH6～7.5）における塩基性に向かい、次いで、結腸における弱酸性（pH5～7）に及ぶ様々なpHに対して安定である。そのようなペプチド阻害剤は、腸内で3～4時間および結腸内で6～8時間を要すると推定されるプロセスである、様々なGIコンパートメントを通過している間安定である。

【0112】

いくつかの実施形態では、本発明のペプチド阻害剤は、例えば、ある期間にわたって分解が少なく（すなわち、分解安定性が高く）、例えば、対照ペプチドよりも約10%以上、または約20%以上、または約30%以上、約40%以上、または約50%以上分解が少ない。いくつかの実施形態では、分解安定性は、当該技術分野で既知の任意の好適な方法を介して求められる。いくつかの実施形態では、分解は、酵素分解である。例えば、特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、トリプシン、キモトリプシン、またはエラスターゼによる分解に対する感受性が低下している。いくつかの実施形態では、分解安定性を求めるための当該技術分野で既知の好適な方法は、Haw et al., J Pharm

Sci, VOL. 101, No. 3, 2012, p. 895-913に記載の方法を含み、これはその全体が本明細書に組み込まれる。そのような方法は、いくつかの実施形態では、保存寿命の延長された強力なペプチド配列を選択するために使用される。具体的な実施形態では、ペプチド安定性は、例えば、国際公開第2016/011208号に記載されているように、SIFアッセイまたはSGFアッセイを使用して求められる。

【0113】

特定の実施形態では、本発明のペプチド阻害剤は、IL-23 媒介性炎症を阻害または低減する。関連する実施形態では、本発明のペプチド阻害剤は、例えば、細胞表面上のIL-23 Rに結合することによって、1つ以上のサイトカインのIL-23 媒介性分泌を阻害または低減し、それによって、IL-23 の細胞への結合を阻害する。具体的な実施形態では、本発明のペプチド阻害剤は、Jak2、Tyk2、Stat1、Stat3、Stat4、またはStat5のIL-23 媒介性活性化を阻害または低減する。サイトカイン分泌の阻害およびシグナル伝達分子の阻害を判定する方法は、当該技術分野において既知である。例えば、IL-23 / IL-23 Rシグナル伝達の阻害は、例えば、国際公開第2016/011208号に記載されているように、細胞溶解物中のホスホ Stat3 レベルの阻害を測定することによって判定され得る。

【0114】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、対照ペプチドと比較して、増大したレッドックス安定性を有する。レッドックス安定性を判定するために使用され得る様々なアッセイは、当該技術分野で既知であり、利用可能である。これらのうちのいずれかを使用して、本発明のペプチド阻害剤のレッドックス安定性を判定することができる。

【0115】

特定の実施形態では、本発明は、IL-23 とIL-23 Rとの間の結合を破壊または遮断するために、インビトロまたはインビボでIL-23 Rと結合または会合する様々なペプチド阻害剤を提供する。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、ヒトIL-23 Rに結合するおよび／または阻害する。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、ヒトおよびげっ歯類のIL-23 Rの両方に結合するおよび／または阻害する。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、ヒトおよびラットのIL-23 Rの両方に結合するおよび／または阻害する。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、ヒトIL-23 R、ラットIL-23 R、およびカニクイザルIL-23 Rに結合および／または阻害する。具体的な実施形態では、ペプチド阻害剤は、例えば、本明細書に記載のアッセイによって判定したとき、ラットIL-23 Rおよび／またはカニクイザルIL-23 Rを少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%阻害することに加えて、ヒトIL-23 Rに結合または阻害する。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、マウスIL-23 Rと比較して、ヒトIL-23 Rおよび／またはラットIL-23 Rおよび／またはカニクイザルIL-23 Rに優先的に結合および／または阻害する。具体的な実施形態では、ペプチド阻害剤は、マウスIL-23 Rと比較して、ラットIL-23 Rに優先的に結合する。具体的な実施形態では、ペプチド阻害剤は、マウスIL-23 Rと比較してヒトIL-23 Rに優先的に結合する。具体的な実施形態では、ペプチド阻害剤は、マウスIL-23 Rと比較してカニクイザルIL-23 Rに優先的に結合する。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤のマウスIL-23 Rへの結合は、同じペプチド阻害剤のヒトIL-23 Rおよび／またはラットIL-23 Rおよび／またはカニクイザルIL-23 Rへの結合の75%未満、50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、または10%未満である。マウスIL-23 Rと比較してヒトIL-23 Rおよび／またはラットIL-23 Rおよび／またはカニクイザルIL-23 Rを優先的に結合および／または阻害するペプチド阻害剤の特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、マウスIL-23 Rには存在するがヒトIL-23 RまたはラットIL-23 RまたはカニクイザルIL-23 Rには存在しない追加のアミノ酸の存在によって破壊されるIL-23 R領域に結合する。特定の実施形態では、マウスIL-23 R中に存在する追加のアミノ酸は、マウスIL23 Rタンパク質のアミノ酸残基約315〜アミ

10

20

30

40

50

ノ酸残基約340、例えば、アミノ酸領域NWQPWSSPFVHQTSQETGKR（配列番号447）に対応する領域にある。具体的な実施形態では、ペプチド阻害剤は、アミノ酸約230～アミノ酸残基約370のヒトIL-23Rの領域に結合する。

【0116】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、経口投与後にGIに制限された局在を示す。具体的な実施形態では、経口投与されたペプチド阻害剤の50%超、60%超、70%超、80%超、または90%超は、胃腸器官および組織に局在する。具体的な実施形態では、経口投与されたペプチド阻害剤の血漿レベルは、小腸粘膜、結腸粘膜、または近位結腸にみられるペプチド阻害剤のレベルの20%未満、10%未満、5%未満、2%未満、1%未満、または0.5%未満である。

10

【0117】

本発明の様々なペプチド阻害剤は、天然アミノ酸のみで構築され得る。あるいは、ペプチド阻害剤は、修飾アミノ酸を含むがこれらに限定されない非天然アミノ酸を含んでいてもよい。特定の実施形態では、修飾アミノ酸は、アミノ酸に天然には存在しない基または化学部分を含むように化学的に修飾された天然アミノ酸を含む。本発明のペプチド阻害剤は、1つ以上のD-アミノ酸をさらに含み得る。またさらに、本発明のペプチド阻害剤は、アミノ酸類似体を含み得る。

【0118】

特定の実施形態では、本発明のペプチド阻害剤は、1つ以上の修飾または非天然アミノ酸を含む。本発明のいくつかの実施形態では、ペプチド阻害剤は、表1に示す1つ以上の非天然アミノ酸を含む。特定の実施形態では、本発明のペプチド阻害剤は、本明細書における表のいずれか1つに示されるアミノ酸配列またはペプチド阻害剤構造を含むもののうちのいずれかを含むがこれらに限定されない、本明細書に記載されているもののうちのいずれかを含む。

20

【0119】

本発明はまた、遊離または塩形態の本明細書に記載のペプチド阻害剤のいずれかを含む。したがって、本明細書に記載のペプチド阻害剤のいずれかの実施形態（および関連するその使用方法）は、ペプチド阻害剤の医薬的に許容される塩を含む。

【0120】

本発明はまた、本明細書における表のいずれか1つに示される配列を含むもののいずれかを含むがこれらに限定されない、本明細書に記載のペプチド阻害剤のいずれかの変異体を含み、この場合、1つ以上のL-アミノ酸残基が、アミノ酸残基のD異性体形態で置換されており、例えば、L-Alaは、D-Alaで置換されている。

30

【0121】

本明細書に記載のペプチド阻害剤は、同位体で標識されたペプチド阻害剤を含む。具体的な実施形態では、本開示は、本明細書に提示される様々な式および構造を有するかまたは列挙されるもののいずれかと同一であるペプチド阻害剤を提供するが、実際は、1つ以上の原子が、通常天然にみられる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置換されている。本化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、および塩素の同位体、例えば、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl が挙げられる。本明細書に記載の特定の同位体で標識された化合物、例えば、 ^3H および ^{14}C などの放射性同位元素が組み込まれたものは、薬物および／または基質組織分布アッセイにおいて有用である。さらに、重水素、すなわち ^2H などの同位体による置換を行うと、代謝安定性がより高くなる、例えば、インビボ半減期が長くなるかまたは必要な投薬量が少なくなることによって起因して特定の治療上の利点を得ることができる。

40

【0122】

本発明はまた、本明細書に記載の特定のリンカー部分のうちのいずれかを含む、リンカー一部分に連結された本明細書に記載のペプチド単量体阻害剤のいずれかを含む。具体的な実施形態では、リンカーはN末端またはC末端アミノ酸に結合するが、他の実施形態では

50

、リンカーは内部アミノ酸に結合する。具体的な実施形態では、リンカーは、2つの内部アミノ酸、例えば、二量体を形成する2つの単量体サブユニットの各々における内部アミノ酸に結合する。本発明のいくつかの実施形態では、ペプチド阻害剤は、示される1つ以上のリンカー部分に結合する。

【0123】

本発明はまた、本明細書に記載のペプチド阻害剤のペプチド配列と少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%の配列同一性を有するペプチドを含むペプチドおよびペプチド二量体を含む。具体的な実施形態では、本発明のペプチド阻害剤は、コアペプチド配列と、1つ以上のN末端および／またはC末端修飾（例えば、AcおよびNH₂）および／または1つ以上の共役リンカー部分および／または半減期延長部分とを含む。本明細書で使用される場合、コアペプチド配列は、そのような修飾および共役を含まないペプチドのアミノ酸配列である。

【0124】

特定の実施形態では、本発明のペプチド阻害剤またはペプチド阻害剤の単量体サブユニットは、7～35個のアミノ酸残基、8～35個のアミノ酸残基、9～35個のアミノ酸残基、10～35個のアミノ酸残基、7～25個のアミノ酸残基、8～25個のアミノ酸残基、9～25個のアミノ酸残基、10～25個のアミノ酸残基、7～20個のアミノ酸残基、8～20個のアミノ酸残基、9～20個のアミノ酸残基、10～20個のアミノ酸残基、7～18個のアミノ酸残基、8～18個のアミノ酸残基、9～18個のアミノ酸残基、または10～18個のアミノ酸残基と、任意選択で、共役化学部分、例えばPEGまたはリンカー部分などの1つ以上の追加の非アミノ酸部分と、を含むか、それらから本質的になるか、またはそれらからなる。具体的な実施形態では、式Iの任意の実施形態のものを含むがこれらに限定されない、本発明のペプチド阻害剤（またはその単量体サブユニット）は、10超、12超、15超、20超、25超、30超、または35超のアミノ酸、例えば、35～50アミノ酸である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤（またはその単量体サブユニット）は、50未満、35未満、30未満、25未満、20未満、15未満、12未満、または10未満のアミノ酸である。具体的な実施形態では、ペプチド阻害剤（またはペプチド単量体阻害剤）の単量体サブユニットは、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、または35個のアミノ酸残基を含むか、またはそれらからなる。具体的な実施形態では、本発明のペプチド阻害剤の単量体サブユニットは、10～23個のアミノ酸残基と、任意選択で、共役化学部分、例えば、PEGまたはリンカー部分などの1つ以上の追加の非アミノ酸部分と、を含むか、またはそれらからなる。様々な実施形態では、単量体サブユニットは、7～35個のアミノ酸残基、7～20個のアミノ酸残基、8～20個のアミノ酸残基、9～20個のアミノ酸残基、10～20個のアミノ酸残基、8～18個のアミノ酸残基、8～19個のアミノ酸残基、8～18個のアミノ酸残基、9～18個のアミノ酸残基、または10～18個のアミノ酸残基を含むか、またはそれらからなる。本明細書に記載の様々な式のいずれかの具体的な実施形態では。

【0125】

本明細書に記載の特定の例示的なペプチド阻害剤は、12個以上のアミノ酸残基を含む。しかしながら、本発明はまた、7、8、9、10、または11個のアミノ酸残基を有するペプチド阻害剤を含む、本明細書に記載のペプチド配列のいずれかの断片を含むペプチド阻害剤も含む。例えば、本発明のペプチド阻害剤は、X4-X9、X4-X10、X4-X11、X4-X12、X4-X13、X4-X14、またはX4-X15を含むか、またはそれらからなるペプチドを含む。

【0126】

本発明の具体的な実施形態では、ペプチド阻害剤のアミノ酸配列は、抗体内に存在しないか、または抗体のV_HもしくはV_L領域内に存在しない。

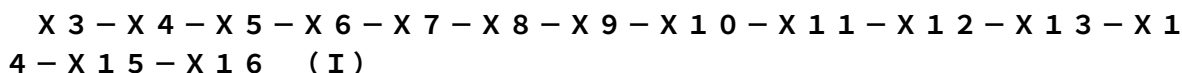
【0127】

ペプチド阻害剤

本発明のペプチド阻害剤は、本明細書に記載のアミノ酸配列のうちのいずれかを含むかまたはそれからなるペプチド、本明細書に記載のペプチド配列のいずれかを含む化合物を含む、本明細書に記載の構造のいずれかを有する化合物、ならびにそのようなペプチドおよび化合物のいずれかの二量体を含む。本発明の例示的なペプチドは、添付の表のいずれかに記載のアミノ酸配列または構造を含む。

【0128】

第1の態様では、本発明は、インターロイキン-23受容体の単環式ペプチド阻害剤であって、当該ペプチド阻害剤が、式(I)：



[式中、

X3は、存在しないか、または任意のアミノ酸であり；

X4は、Abu、Cys、(D)Cys、アルファ-MeCys、(D)Pen、Pen、またはPen(スルホキシド)であり；

X5は、Cit、Glu、Gly、置換Gly、Leu、Ile、ベータ-Ala、Ala、Lys、Asn、Pro、Ser、アルファ-MeGln、アルファ-MeLys、アルファ-MeLeu、アルファ-MeAsn、Lys(Ac)、アルファ-MeLys(Ac)、Dab(Ac)、Dap(Ac)、ホモ-Lys(Ac)、Gln、またはAspであり；

X6は、Thr、Aib、Asp、Dab、Gly、Pro、Ser、アルファ-MeGln、アルファ-MeLys、アルファ-MeLeu、アルファ-MeAsn、アルファ-MeThr、アルファ-MeSer、またはValであり；

X7は、非置換Trp、あるいはシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールで置換されたTrpであり；

X8は、Gln、アルファ-MeLys、アルファ-MeLeu、アルファ-MeLys(Ac)、ベータ-ホモGln、Cit、Glu、Phe、置換Phe、Tyr、Asn、Thr、Val、Aib、アルファ-MeGln、アルファ-MeAsn、Lys(Ac)、Dab(Ac)、Dap(Ac)、ホモ-Lys(Ac)、1-Nal、2-Nal、Lys(b-Ala)、Lys(Gly)、Lys(ベンジル、Ac)、Lys(ブチル、Ac)、Lys(イソブチル、Ac)、Lys(プロピル、Ac)、またはTrpであり；

X9は、Abu、Cys、(D)Cys、アルファ-MeCys、(D)Pen、Pen、またはPen(スルホキシド)であり；

X10は、Tyr、または非置換Tyr、非置換Phe、またはハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、シクロアルキル、カルボキシ、カルボキサミド、2-アミノエトキシ、もしくは2-アセチルアミノエトキシで置換されたPheであり；

X11は、2-Nal、Phe(2-Me)、Phe(3-Me)、Phe(4-Me)、Phe(3,4-ジメトキシ)、2Quin、3Quin、1-Nal、非置換Trp、またはシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたTrpであり；

X12は、4-アミノ-4-カルボキシーテトラヒドロピラン(THP)、Acvc、アルファ-MeLys、アルファ-MeLeu、アルファ-MeArg、アルファ-MePhe、アルファ-MeLeu、アルファ-MeLys、アルファ-MeAsn、アルファ-MeTyr、Ala、シクロヘキシルAla、Lys、またはAibであり；

X13は、任意のアミノ酸であり；

X14は、任意のアミノ酸であり；

また、

i) X15は、His、(D)His、置換もしくは非置換His、2Pal、3Pal、または4Pal以外の任意のアミノ酸であり；X16は、Sarc、aMeLeu、(D)NMeTyr、His、(D)Thr、bAla、Pro、または(D)Proであり；かつ当該ペプチド阻害剤が、

Ac-[Abu]-QTWQC-[Phe[4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-NNPG-NH₂；

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH₂；

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH₂；または

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib]-[bA]-NH₂

以外であるか；

または

ii) X15は、His、(D)His、置換もしくは非置換His、2Pal、3Pal、4Pal、4トリアゾールAla、または5Pyalであり；X16は、存在しないか、(D)aMeTyr、(D)NMeTyr、あるいはTHP、置換もしくは非置換Phe、置換もしくは非置換(D)Phe、置換もしくは非置換His、置換もしくは非置換(D)His、置換もしくは非置換Trp、置換もしくは非置換2-Nal、またはN-置換Asp以外の任意のアミノ酸であり；化合物が、

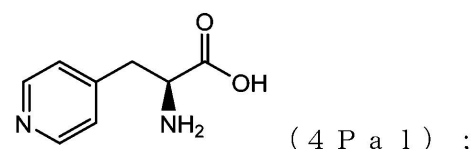
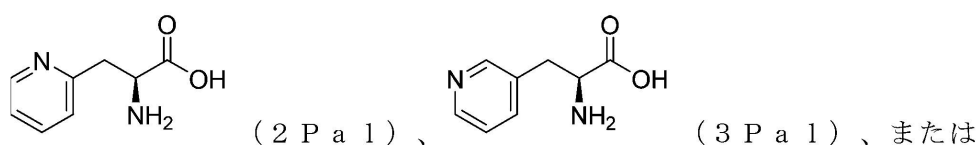
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-NH₂

以外であり；

2Palは、2-ピリジル置換アラニンであり、3Palは、3-ピリジル置換アラニンであり、4Palは、4-ピリジル置換アラニンであり

【0129】

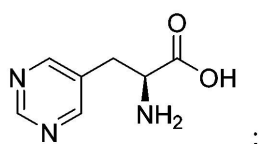
【化5】



また、5Pyalは、5-ピリジン置換アラニンであり：

【0130】

【化6】



そして、

X4およびX9は、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形成する]のアミノ酸

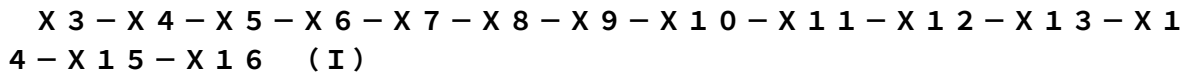
配列を含み；

また、

当該ペプチド阻害剤が、インターロイキン-23（IL-23）のIL-23受容体への結合を阻害する、ペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0131】

特定の実施形態では、本発明は、インターロイキン-23受容体の単環式ペプチド阻害剤であって、当該ペプチド阻害剤が、式（I）：



〔式中、

X3は、存在しないか、または任意のアミノ酸であり；

X4は、Abu、Cys、(D)Cys、アルファ-MeCys、(D)Pen、Pen、またはPen（スルホキンド）であり；

X5は、Cit、Glu、Gly、Leu、Ile、ベータ-Ala、Ala、Lys、Asn、Pro、Ser、アルファ-MeGln、アルファ-MeLys、アルファ-MeLeu、アルファ-MeAsn、Lys(Ac)、アルファ-MeLys(Ac)、Dab(Ac)、Dap(Ac)、ホモ-Lys(Ac)、Gln、またはAspであり；

X6は、Thr、Aib、Asp、Dab、Gly、Pro、Ser、アルファ-MeGln、アルファ-MeLys、アルファ-MeLeu、アルファ-MeAsn、アルファ-MeThr、アルファ-MeSer、またはValであり；

X7は、非置換Trp、あるいはシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールで置換されたTrpであり；

X8は、Gln、アルファ-MeLys、アルファ-MeLeu、アルファ-MeLys(Ac)、ベータ-ホモGln、Cit、Glu、Phe、Asn、Thr、Val、Aib、アルファ-MeGln、アルファ-MeAsn、Lys(Ac)、Dab(Ac)、Dap(Ac)、ホモ-Lys(Ac)、1-Nal、2-Nal、Lys(b-Ala)、Lys(Gly)、またはTrpであり；

X9は、Abu、Cys、(D)Cys、アルファ-MeCys、(D)Pen、Pen、またはPen（スルホキンド）であり；

X10は、非置換Phe、またはハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、カルボキサミド、2-アミノエトキシ、もしくは2-アセチルアミノエトキシで置換されたPheであり；

X11は、2-Nal、Phe(2-Me)、Phe(3-Me)、Phe(4-Me)、Phe(3,4-ジメトキシ)、2Quin、3Quin、1-Nal、非置換Trp、またはシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたTrpであり；

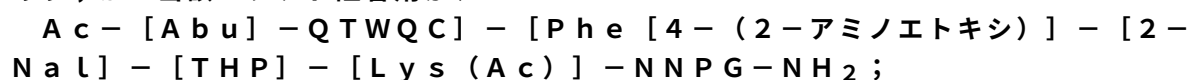
X12は、4-アミノ-4-カルボキシーテトラヒドロピラン（THP）、アルファ-MeLys、アルファ-MeLeu、アルファ-MeArg、アルファ-MePhe、アルファ-MeLeu、アルファ-MeLys、アルファ-MeAsn、アルファ-MeTyr、Ala、シクロヘキシルAla、Lys、またはAibであり；

X13は、任意のアミノ酸であり；

X14は、任意のアミノ酸であり；

また、

i) X15は、His、(D)His、置換もしくは非置換His、2Pal、3Pal、または4Pal以外の任意のアミノ酸であり；X16は、Sarc、aMeLeu、(D)NMeTyr、His、(D)Thr、bAla、Pro、または(D)Proであり；かつ当該ペプチド阻害剤が、



$\text{Ac} - [\text{Pen}] - \text{N} - \text{T} - \text{W} - [\text{Lys}(\text{Ac})] - [\text{Pen}] - \text{Phe} [4 - (2 - \text{アミノエトキシ})] - [2 - \text{Nal}] - [\text{aMeLeu}] - [\text{Lys}(\text{Ac})] - \text{NN} - [\text{Sarc}] - \text{NH}_2$;

$\text{Ac} - [(\text{D})\text{Arg}] - [\text{Abu}] - \text{Q} - \text{T} - [\text{W}(7 - \text{Me})] - [\text{Lys}(\text{Ac})] - [\text{Cys}] - \text{Phe} [4 - (2 - \text{アミノエトキシ})] - [2 - \text{Nal}] - [\text{a-MeLys}] - [\text{Lys}(\text{Ac})] - \text{N} - [(\text{D})\text{Lys}] - [\text{Sarc}] - \text{NH}_2$; または

$\text{Ac} - [\text{Pen}] - \text{N} - \text{T} - [\text{W}(7 - \text{Me})] - [\text{Cit}] - [\text{Pen}] - \text{Phe} [4 - (2 - \text{アミノエトキシ})] - [2 - \text{Nal}] - [\text{a-MeLys}] - [\text{Lys}(\text{Ac})] - \text{N} - [\text{Aib}] - [\text{bA}] - \text{NH}_2$

以外であるか ;

または

ii) X15は、His、(D)His、置換もしくは非置換His、2Pal、3Pal、4Pal、または5Pyalであり ; X16は、存在しないか、(D)aMeTyr、(D)NMeTyr、あるいはTHP、置換もしくは非置換Phe、置換もしくは非置換(D)Phe、置換もしくは非置換His、置換もしくは非置換(D)His、置換もしくは非置換Trp、置換もしくは非置換2-Nal、またはN-置換Asp以外の任意のアミノ酸であり ; 化合物が、

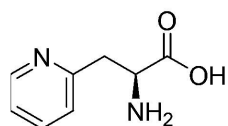
$\text{Ac} - [\text{Pen}] - \text{N} - \text{T} - [\text{W}(7 - \text{Me})] - [\text{Lys}(\text{Ac})] - [\text{Pen}] - \text{Phe} [4 - (2 - \text{アミノエトキシ})] - [2 - \text{Nal}] - [\text{a-MeLys}] - [\text{Lys}(\text{Ac})] - \text{N} - \text{H} - \text{NH}_2$

以外であり ;

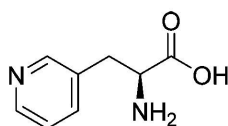
2Palは、2-ピリジル置換アラニンであり、3Palは、3-ピリジル置換アラニンであり、4Palは、4-ピリジル置換アラニンであり

【0132】

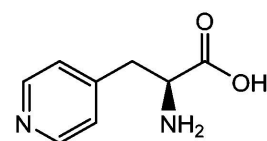
【化7】



(2Pal)、



(3Pal)、または



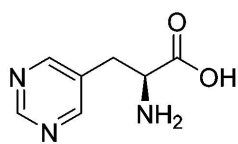
(4Pal) ;

また、

5Pyalは、5-ピリミジン置換アラニンであり :

【0133】

【化8】



;

そして、

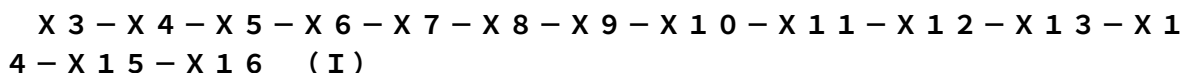
X4およびX9は、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形成する]のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなり ;

また、

当該ペプチド阻害剤が、インターロイキン-23 (IL-23) のIL-23受容体への結合を阻害する、ペプチド阻害剤、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0134】

特定の実施形態では、本発明は、インターロイキン-23受容体の単環式ペプチド阻害剤であって、当該ペプチド阻害剤が、式(I)：



[式中、

X3は、存在しないか、または任意のアミノ酸であり；

X4は、Abu、Cys、(D)Cys、アルファ-MeCys、(D)Pen、Pen、またはPen(スルホキシド)であり；

X5は、任意のアミノ酸であり；

X6は、任意のアミノ酸であり；

X7は、非置換Trp、あるいはシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールで置換されたTrpであり；

X8は、任意のアミノ酸であり；

X9は、Abu、Cys、(D)Cys、アルファ-MeCys、(D)Pen、Pen、またはPen(スルホキシド)であり；

X10は、非置換Phe、またはハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、カルボキサミド、2-アミノエトキシ、もしくは2-アセチルアミノエトキシで置換されたPheであり；

X11は、2-Nal、Phe(2-Me)、Phe(3-Me)、Phe(4-Me)、Phe(3,4-ジメトキシ)、2Quin、3Quin、1-Nal、非置換Trp、またはシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたTrpであり；

X12は、任意のアミノ酸であり；

各X13、およびX14は、独立して、任意のアミノ酸であり；

また、

i) X15は、His、(D)His、または置換もしくは非置換His、2Pal、3Pal、または4Pal以外の任意のアミノ酸であり；X16は、Sarc、aMeLeu、(D)NMeTyr、His、(D)Thr、bAla、Pro、または(D)Proであり；化合物が、

Ac-[Abu]-QTWQC-[Phe[4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-NNPG-NH₂；

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH₂；

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[aMeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH₂；または

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[aMeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib]-[bA]-NH₂

以外であるか；

または

ii) X15は、His、(D)His、または置換もしくは非置換His、2Pal、3Pal、4Pal、または5Pyalであり；X16は、存在しないか、(D)aMeTyr、(D)NMeTyr、あるいはTHP、置換もしくは非置換Phe、置換もしくは非置換(D)Phe、置換もしくは非置換His、置換もしくは非置換(D)His、置換もしくは非置換Trp、置換もしくは非置換2-Nal、またはN-置換Asp以外の任意のアミノ酸であり；当該ペプチド阻害剤が、

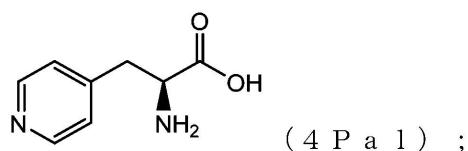
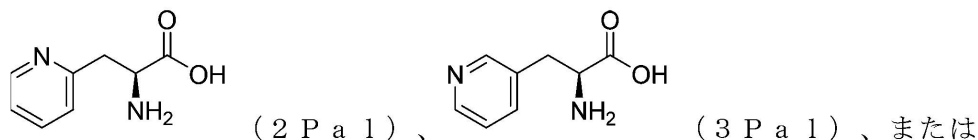
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-NH₂

以外であり；

2Palは、2-ピリジル置換アラニンであり、3Palは、3-ピリジル置換アラニンであり、4Palは、4-ピリジル置換アラニンであり

【0135】

【化9】

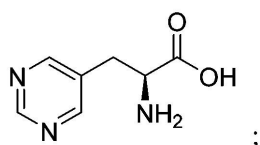


また、

5Pyalは、5-ピリミジン置換アラニンであり；

【0136】

【化10】



また、

X4およびX9は、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形成する」のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなり；

また、

当該ペプチド阻害剤が、インターロイキン-23 (IL-23) のIL-23受容体への結合を阻害する、ペプチド阻害剤、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0137】

特定の実施形態では、X15は、His、(D)His、置換もしくは非置換His、2Pal、3Pal、または4Pal以外の任意のアミノ酸であり；X16は、Sarc、aMeLeu、(D)NMeTyr、His、(D)Thr、bAla、Pro、または(D)Proであり；当該ペプチド阻害剤は、

Ac-[Abu]-Q-T-W-Q-C-[Phe[4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-NNPG-NH₂；

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH₂；

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH₂；または

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib]-[bA]-NH₂

以外である。

【0138】

特定の実施形態では、X15は、His、(D)His、または置換もしくは非置換His、2Pal、3Pal、4Pal、または5Pyalであり；X16は、存在しないか、(D)AMeTyr、(D)NMeTyr、あるいはTHP、置換もしくは非置換Phe、置換もしくは非置換(D)Phe、置換もしくは非置換His、置換もしくは非置換(D)His、置換もしくは非置換Trp、置換もしくは非置換2-Nal、またはN-置換Asp以外の任意のアミノ酸である。

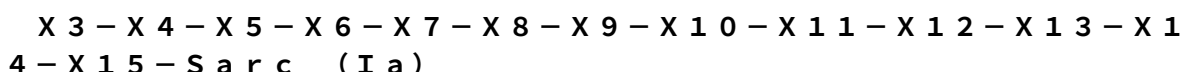
【0139】

特定の実施形態では、X15は、2Pal、3Pal、または4Palであり；X16は、Sarc、aMeLeu、(D)Thr、bAla、Pro、または(D)Proである。特定の実施形態では、X15は、2Pal、3Pal、または4Palであり；X16は、Sarcである。特定の実施形態では、X15は、2Pal、3Pal、または4Palであり；X16は、存在しない。

10

【0140】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(Ia)：

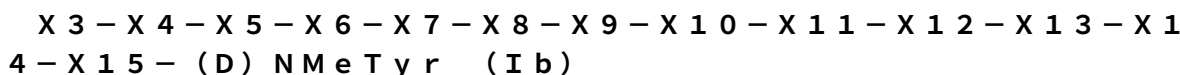


[式中、X4およびX9は、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形成する]のアミノ酸配列を含む。

【0141】

20

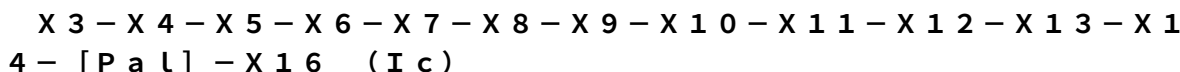
特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(Ib)：



[式中、X4およびX9は、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形成する]のアミノ酸配列を含む。

【0142】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(Ic)：

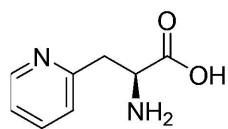


[式中、Palは、2Pal、3Pal、または4Palであり；X16は、存在せず；2Palが、2-ピリジル置換アラニンであり、3Palが、3-ピリジル置換アラニンであり、4Palが、4-ピリジル置換アラニンであり

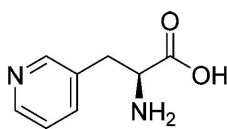
30

【0143】

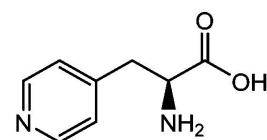
【化11】



(2Pal)、



(3Pal)、または



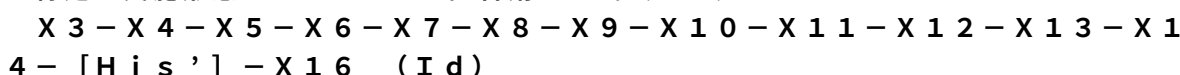
(4Pal)；

40

また、X4およびX9は、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形成する]のアミノ酸配列を含む。

【0144】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(Id)：



[式中、His'は、Hisまたは3-MeHisであり；X16は、存在せず；X4お

50

よびX 9は、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形成する] のアミノ酸配列を含む。

【0145】

特定の実施形態では、X 15は、任意のアミノ酸であり；X 16は、b A、a Me (D) Tyr、(D) NMe Tyr、Sarc、Pro、または(D) Proであり；ペプチド阻害剤は、

Ac-[Abu]-Q TWQC]-[Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys (Ac)]-NNPG-NH₂；

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys (Ac)]-NN-[Sarc]-NH₂；

Ac-[(D) Arg]-[Abu]-Q-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Cys]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys (Ac)]-N-[(D) Lys]-[Sarc]-NH₂；または

Ac-[Pen]-N-T-[W (7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys (Ac)]-N-[Aib]-[bA]-NH₂

以外である。

【0146】

特定の実施形態では、X 15は、任意のアミノ酸であり；X 16は、b A、a Me (D) Tyr、(D) NMe Tyr、Sarc、Pro、または(D) Proであり；ペプチド阻害剤は、

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys (Ac)]-NN-[Sarc]-NH₂；または

Ac-[(D) Arg]-[Abu]-Q-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Cys]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys (Ac)]-N-[(D) Lys]-[Sarc]-NH₂

以外である。

【0147】

特定の実施形態では、X 15は、3Quin、His、(D) His、3-Pal、または4-Palであり；X 16は、(D) NMe TyrまたはSarcである。特定の実施形態では、X 15は、3Quin、His、(D) His、3-Pal、または4-Palであり；X 16は、(D) NMe Tyrである。特定の実施形態では、X 15は、3Quin、His、(D) His、3-Pal、または4-Palであり；X 16は、Sarcである。

【0148】

特定の実施形態では、X 15は、任意のアミノ酸であり；X 16は、(D) NMe Tyr、またはSarcであり；ペプチド阻害剤は、

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys (Ac)]-NN-[Sarc]-NH₂；または

Ac-[(D) Arg]-[Abu]-Q-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Cys]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys (Ac)]-N-[(D) Lys]-[Sarc]-NH₂

以外である。

【0149】

特定の実施形態では、X 15は、3Quin、Asn、His、(D) His、(D) Leu、(D) Lys、3-Pal、4-Pal、Phe、置換Phe、(D) Thr、置換Trp、または(D) Valであり；X 16は、(D) NMe Tyr、またはSar

10

20

30

40

50

cであり；ペプチド阻害剤は、

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH₂；または

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH₂

以外である。

【0150】

特定の実施形態では、X16は、(D)NMeTyrである。

10

【0151】

特定の実施形態では、X16は、Sarcであり；ペプチド阻害剤は、

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH₂；

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH₂

以外である；

【0152】

20

特定の実施形態では、X15はHis、(D)Lys、3-Pal、または4-Palであり；X16は、(D)NMeTyr、またはSarcであり；ペプチド阻害剤は、

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH₂

以外である。

【0153】

特定の実施形態では、X15は、Asn、His、(D)、His、(D)Leu、(D)Lys、3-Pal、置換もしくは非置換Phe、(D)Thr、または(D)Valであり；X16は、(D)NMeTyrである。

30

【0154】

特定の実施形態では、X15は、3Quin、Asn、His、(D)His、(D)Leu、(D)Lys、3-Pal、4-Pal、もしくは置換Trpであり；X16は、Sarcであり；ペプチド阻害剤は、

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH₂；または

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH₂

以外である。

40

【0155】

特定の実施形態では、X15は、(3-Me)His、3-Pal、または4-Palであり；X16は、存在しないか、Sarcまたは(D)NMeTyrである。特定の実施形態では、X15は、(3-Me)Hisまたは3-Palであり；X16は、存在しないか、またはSarcである。

【0156】

特定の実施形態では、X15は、3-Palであり；X16は、Sarcである。

【0157】

特定の実施形態では、X15は、Asn、His、(D)Lys、または3-Palで

50

あり；X16は、(D) NMe Tyr、またはSarcであり；ペプチド阻害剤は、

Ac - [Pen] - N-T-W - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [aMeLeu] - [Lys (Ac)] - NN - [Sarc] - NH₂；または

Ac - [(D) Arg] - [Abu] - Q-T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Cys] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N - [(D) Lys] - [Sarc] - NH₂

以外である。

【0158】

特定の実施形態では、X15は、5-Pyal、(D) His、(1-Me) His、(3-Me) His、2-Pal、または3-Palであり；X16は、存在せず；ペプチド阻害剤は、

Ac - [Pen] - N-T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N-H-NH₂

以外である。

【0159】

特定の実施形態では、X15は、5-Pyal、(1-Me) His、または(3-Me) Hisであり；X16は、存在しない。

【0160】

特定の実施形態では、X15は、5-Pyalまたは(3-Me) Hisであり；X16は、存在しない。

【0161】

特定の実施形態では、X4またはX9は、Cys、(D) Cys、アルファ-MeCys、(D) Pen、またはPenであり；X4とX9との間の結合は、ジスルフィド結合である。

【0162】

特定の実施形態では、X4は、Cys、(D) Cys、またはアルファ-MeCysである。

【0163】

特定の実施形態では、X4は、(D) Pen、Pen、またはPen (スルホキシド) である。

【0164】

特定の実施形態では、X4は、Penである。特定の実施形態では、X4は、Abuである。

【0165】

特定の実施形態では、X9は、Cys、(D) Cys、またはアルファ-MeCysである。

【0166】

特定の実施形態では、X9は、Penまたは(D) Penである。

【0167】

特定の実施形態では、X9は、Penである。

【0168】

特定の実施形態では、X4はPenであり、X9はPenであり、結合はジスルフィド結合である。

【0169】

特定の実施形態では、X4はPenであり、X9はCysであり、結合はジスルフィド結合である。

【0170】

特定の実施形態では、X4またはX9はAbuであり、X4とX9との間の結合は、チ

10

20

30

40

50

オエーテル結合である。

【0171】

特定の実施形態では、X4は、Abuであり、X9は、Cys、(D)Cys、またはアルファ-MeCysである。特定の実施形態では、X9は、Penまたは(D)Penである。具体的な実施形態では、X9は、Penである。より具体的な実施形態では、X9は、Cysである。最も具体的な実施形態では、X4は、Abuであり、X9は、Cysである。

【0172】

特定の実施形態では、X4は、Abuであり、X9は、CysまたはPenであり、結合はチオエーテル結合である。

【0173】

特定の実施形態では、X4は、Abuであり、X9は、Cysであり、結合はチオエーテル結合である。

【0174】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(IIa)、(IIb)、または(IIc)：

Pen-X5-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IIa)、

Abu-X5-X6-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IIb)、または

Abu-X5-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IIc)、

[式中、X5～X8およびX10～X14は、式(I)について記載した通りであり；X15はHis、(D)His、または置換もしくは非置換His、2Pal、3Pal、または4Palであり；X16は、任意のアミノ酸であるか；あるいはX15は、任意のアミノ酸であり；X16は、Sarcである]のアミノ酸配列を含み、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化されるか；または当該ペプチド阻害剤は、Abu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される。

【0175】

特定の実施形態では、X15は、2Pal、3Pal、または4Palであり、X16は、任意のアミノ酸である。

【0176】

特定の実施形態では、X15は、任意のアミノ酸であり、X16は、Sarcである。

【0177】

特定の実施形態では、X15は、任意のアミノ酸であり、X16は、(D)NMeTyrである。

【0178】

特定の実施形態では、X15は、Hisまたは3MeHisであり、X16は、任意のアミノ酸である。

【0179】

特定の実施形態では、X5は、Asn、Ser、Gln、またはGluである。

【0180】

特定の実施形態では、X5は、AsnまたはGlnである。

【0181】

特定の実施形態では、X5は、Asnである。特定の実施形態では、X5は、Serである。

【0182】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、または(IIId)：

Pen-Asn-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X

10

20

30

40

50

14- [Pal] -X16 (II Ia)、

Pen-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14- [Pal] -X16 (II Ib)、

Abu-Asn-X6-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14- [Pal] -X16 (II Ic)、または

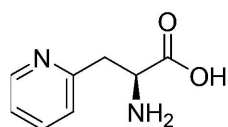
Abu-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14- [Pal] -X16 (II Id)、

〔式中、X6～X8およびX10～X14は、式(I)について記載した通りであり；Palは、2Pal、3Pal、または4Palであり；X16は、任意のアミノ酸であり；

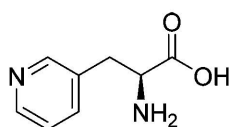
2Palは、2-ピリジル置換アラニンであり、3Palは、3-ピリジル置換アラニンであり、4Palは、4-ピリジル置換アラニンである

【0183】

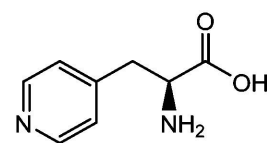
〔化12〕



(2Pal)、



(3Pal)、または



(4Pal)]

のアミノ酸配列を含み；

当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される。

【0184】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(IVa)、(IVb)、(IVc)、または(IVd)、(IVf)、(IVg)、または(IVh)：

Pen-Asn-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (IVa)、

Pen-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (IVb)、

Abu-Asn-X6-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (IVc)、

Abu-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (IVd)、

Pen-Asn-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (IVe)、

Pen-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (IVf)、

Abu-Asn-X6-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (IVg)、または

Abu-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (IVh)、

〔式中、X6～X8およびX10～X14は、式(I)について記載した通りであり；X15は、任意のアミノ酸である〕のアミノ酸配列を含み、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される。

【0185】

特定の実施形態では、X 6 は、T h r である。

【0186】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式 (V a)、(V b)、(V c)、または (V d) :

Pen - Asn - Thr - X 7 - X 8 - Pen - X 10 - X 11 - X 12 - X 13 - X 14 - [Pal] - X 16 (V a)、

Pen - Gln - Thr - X 7 - X 8 - Pen - X 10 - X 11 - X 12 - X 13 - X 14 - [Pal] - X 16 (V b)、

Abu - Asn - Thr - X 7 - X 8 - Cys - X 10 - X 11 - X 12 - X 13 - X 14 - [Pal] - X 16 (V c)、または

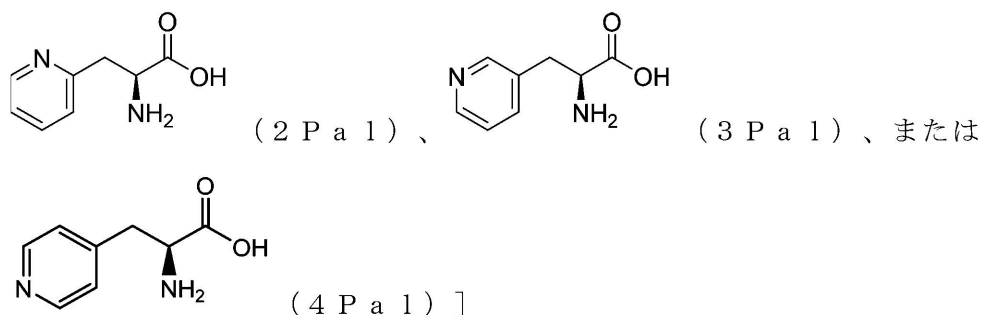
Abu - Gln - Thr - X 7 - X 8 - Pen - X 10 - X 11 - X 12 - X 13 - X 14 - [Pal] - X 16 (V d)、

[式中、X 7 ~ X 8 および X 10 ~ X 14 は、式 (I) について記載した通りであり；Pal は、2 Pal、3 Pal、または 4 Pal であり；X 16 は、任意のアミノ酸であり；

2 Pal は、2-ピリジル置換アラニンであり、3 Pal は、3-ピリジル置換アラニンであり、4 Pal は、4-ピリジル置換アラニンであり

【0187】

【化13】



のアミノ酸配列を含み；

当該ペプチド阻害剤は、Pen - Pen ジスルフィド結合、または Abu - Cys もしくは Abu - Pen チオエーテル結合を介して環化される。

【0188】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式 (V I e)、(V I f)、(V I g)、または (V I h) :

Pen - Asn - Thr - X 7 - X 8 - Pen - X 10 - X 11 - X 12 - X 13 - X 14 - X 15 - Sarc (V I a)、

Pen - Gln - Thr - X 7 - X 8 - Pen - X 10 - X 11 - X 12 - X 13 - X 14 - X 15 - Sarc (V I b)、

Abu - Asn - Thr - X 7 - X 8 - Cys - X 10 - X 11 - X 12 - X 13 - X 14 - X 15 - Sarc (V I c)、

Abu - Gln - Thr - X 7 - X 8 - Pen - X 10 - X 11 - X 12 - X 13 - X 14 - X 15 - Sarc (V I d)、

Pen - Asn - Thr - X 7 - X 8 - Pen - X 10 - X 11 - X 12 - X 13 - X 14 - X 15 - (D) NMeTyr (V I e)、

Pen - Gln - Thr - X 7 - X 8 - Pen - X 10 - X 11 - X 12 - X 13 - X 14 - X 15 - (D) NMeTyr (V I f)、

Abu - Asn - Thr - X 7 - X 8 - Cys - X 10 - X 11 - X 12 - X 13 - X 14 - X 15 - (D) NMeTyr (V I g)、または

Abu - Gln - Thr - X 7 - X 8 - Pen - X 10 - X 11 - X 12 - X 13 - X 14 - X 15 - (D) NMeTyr (V I h)、

【式中、X 7～X 8およびX 10～X 14は、式（I）について記載した通りであり；X 15は、任意のアミノ酸である】のアミノ酸配列を含み、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される。

【0189】

特定の実施形態では、X 8は、Gln、アルファ-Me-Lys、アルファ-MeLys (Ac)、Lys (Ac)、またはGluである。

【0190】

特定の実施形態では、X 8は、Gluである。特定の実施形態では、X 8は、Lys (Ac)である。

【0191】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式（VIIa）、（VIIb）、（VIIc）、または（VII d）：

Pen-Asn-Thr-X 7-Gln-Pen-X 10-X 11-X 12-X 13-X 14-[Pal]-X 16（VIIa）、

Pen-Gln-Thr-X 7-Gln-Pen-X 10-X 11-X 12-X 13-X 14-[Pal]-X 16（VIIb）、

Abu-Asn-Thr-X 7-Gln-Cys-X 10-X 11-X 12-X 13-X 14-[Pal]-X 16（VIIc）（配列番号448）、または

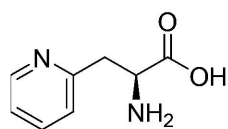
Abu-Gln-Thr-X 7-Gln-Pen-X 10-X 11-X 12-X 13-X 14-[Pal]-X 16（VII d）、

【式中、X 7およびX 10～X 14は、式（I）について記載した通りであり；Palは、2Pal、3Pal、または4Palであり；X 16は、任意のアミノ酸であり；

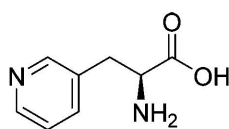
2Palは、2-ピリジル置換アラニンであり、3Palは、3-ピリジル置換アラニンであり、4Palは、4-ピリジル置換アラニンである

【0192】

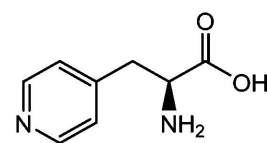
【化14】



(2Pal)、



(3Pal)、または



(4Pal)

】のアミノ酸配列を含み；

当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される。

【0193】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式（VIIIa）、（VIIIb）、（VIIIc）、（VIII d）、（VIII e）、（VIII f）、（VIII g）、または（VIII h）：

Pen-Asn-Thr-X 7-Gln-Pen-X 10-X 11-X 12-X 13-X 14-X 15-Sarc（VIIIa）、

Pen-Gln-Thr-X 7-Gln-Pen-X 10-X 11-X 12-X 13-X 14-X 15-Sarc（VIIIb）、

Abu-Asn-Thr-X 7-Gln-Cys-X 10-X 11-X 12-X 13-X 14-X 15-Sarc（VIIIc）（配列番号449）、

Abu-Gln-Thr-X 7-Gln-Pen-X 10-X 11-X 12-X 13-

X14-X15-Sarc (VIIId)、

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (VIIIE) (配列番号450)、

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (VIIIf) (配列番号451)、

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (VIIIg) (配列番号452)、または

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (VIIIf) (配列番号453)、

〔式中、X7およびX10～X14は、式(I)について記載した通りであり；X15は、任意のアミノ酸である〕のアミノ酸配列を含み、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される。

【0194】

特定の実施形態では、X10は、Phe、Phe[4-(2-アミノエトキシ)]、Phe[4-(2-アセチルアミノエトキシ)]、またはPhe(4-CONH₂)である。

【0195】

特定の実施形態では、X10は、Phe[4-(2-アミノエトキシ)]またはPhe[4-(2-アセチルアミノエトキシ)]である。特定の実施形態では、X10は、Phe[4-(2-アミノエトキシ)]である。

【0196】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(IXa)、(IXb)、(IXc)、または(IXd)：

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (IXa) (配列番号454)、

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (IXb) (配列番号455)、

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (IXc) (配列番号456)、または

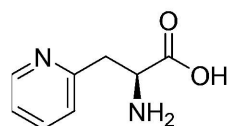
Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (IXd) (配列番号457)、

〔式中、X7およびX11～X14は、式(I)について記載した通りであり；F(4-2ae)は、Phe[4-(2-アミノエトキシ)]であり；Palは、2Pal、3Pal、または4Palであり；X16は、任意のアミノ酸であり；

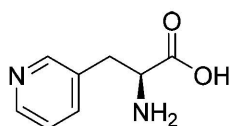
2Palは、2-ピリジル置換アラニンであり、3Palは、3-ピリジル置換アラニンであり、4Palは、4-ピリジル置換アラニンである

【0197】

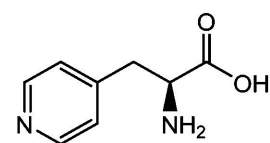
【化15】



(2Pal)、



(3Pal)、または



(4Pal)]

のアミノ酸配列を含み；

当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される。

【0198】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式 (X a)、(X b)、(X c)、(X d)、(X e)、(X f)、(X g)、または (X h) :

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (X a) (配列番号 458)、

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (X b) (配列番号 459)、

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (X c) (配列番号 460)、

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (X d) (配列番号 461)、

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (X e) (配列番号 462)、

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (X f) (配列番号 463)、

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (X g) (配列番号 464)、

または

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (X h) (配列番号 465)、

[式中、X7およびX11~X14は、式 (I) について記載した通りであり；F(4-2ae)は、Phe[4-(2-アミノエトキシ)]であり；X15は、任意のアミノ酸である]のアミノ酸配列を含み、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される。

【0199】

特定の実施形態では、X12は、4-アミノ-4-カルボキシーテトラヒドロピラン (THP)、アルファ-MeLys、アルファ-MeLeu、Ala、シクロヘキシルAla、Lys、またはAibである。

【0200】

特定の実施形態では、X12は、4-アミノ-4-カルボキシーテトラヒドロピラン (THP)、アルファ-MeLys、またはアルファ-MeLeuである。

【0201】

特定の実施形態では、X12は、アルファ-MeLeuである。特定の実施形態では、X12は、THPである。

【0202】

特定の実施形態では、X13は、Aib、Glu、Cit、Gln、Lys(Ac)、アルファ-MeArg、アルファ-MeGlu、アルファ-MeLeu、アルファ-MeLys、アルファ-Me-Asn、アルファ-MeLys(Ac)、Dab(Ac)、Dap(Ac)、ホモ-Lys(Ac)、Lys、ペグ化Lys、b-ホモGlu、またはLys(Y2-Ac)；[式中、Y2は、アミノ酸である]である。特定の実施形態では、X13は、Aib、Glu、Cit、Gln、Lys(Ac)、アルファ-MeArg、アルファ-MeGlu、アルファ-MeLys、アルファ-Me-Asn、アルファ-MeLys(Ac)、Dab(Ac)、Dap(Ac)、ホモ-Lys(Ac)、Lys、またはb-ホモGluである。

【0203】

特定の実施形態では、X13は、Glu、Gln、Lys(Ac)、またはLysである。

【0204】

特定の実施形態では、X13は、Lys(Ac)またはLysである。

【0205】

特定の実施形態では、X13は、Lys (Ac)である。特定の実施形態では、X13は、Gluである。

【0206】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式 (XIa)、(XIb)、(XIc)、または (XI d) :

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-X14-[Pal]-X16 (XIa) (配列番号466)、

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-X14-[Pal]-X16 (XIb) (配列番号467)、

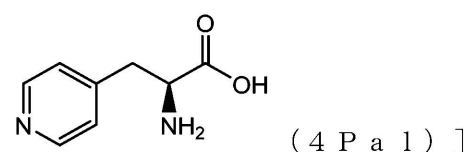
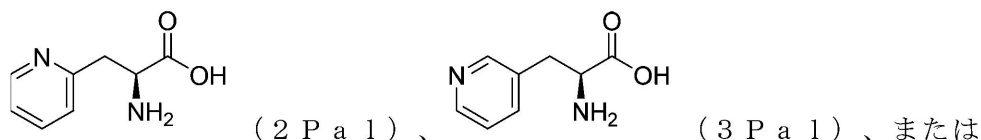
Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-X14-[Pal]-X16 (XIc) (配列番号468)、または

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-X14-[Pal]-X16 (XI d) (配列番号469)、

[式中、X7、X11、およびX14、およびX14は、式(I)について記載した通りであり；F(4-2ae)は、Phe[4-(2-アミノエトキシ)]であり；Palは、2Pal、3Pal、または4Palであり；X16は、任意のアミノ酸であり；2Palは、2-ピリジル置換アラニンであり、3Palは、3-ピリジル置換アラニンであり、4Palは、4-ピリジル置換アラニンである

【0207】

【化16】



のアミノ酸配列を含み；

当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される。

【0208】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式 (XIIa)、(XIIb)、(XIIc)、(XIId)、(XIIe)、(XIIf)、(XIIfg)、または (XIIh) :

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-Sarc (XIIa) (配列番号470)、

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-Sarc (XIIb) (配列番号471)、

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-Sarc (XIIc) (配列番号472)、

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[

α -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-Sarc(XIIId)(配列番号473)、

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-(D)NMeTyr(XIIe)(配列番号474)、

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-(D)NMeTyr(XIIIf)(配列番号475)、

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-(D)NMeTyr(XIIIg)(配列番号476)、または

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-(D)NMeTyr(XIIIf)(配列番号477)、

[式中、X7、X11、およびX14は、式(I)について記載した通りであり；F(4-2-ae)は、Phe[4-(2-アミノエトキシ)]であり；X15は、任意のアミノ酸である]のアミノ酸配列を含み、当該ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される。

【0209】

特定の実施形態では、X14は、Asn、2-Nap、Aib、Arg、Cit、Asp、Phe、Gly、Lys、Leu、Ala、(D)Ala、ベータ-Ala、His、Thr、n-Leu、Gln、Ser、(D)Ser、Tic、Trp、アルファ-MeGln、アルファ-MeAsn、アルファ-MeLys(Ac)、Dab(Ac)、Dap(Ac)、ホモ-Lys(Ac)、またはLys(Ac)である。特定の実施形態では、X14は、Asn、2-Nap、Aib、Arg、Cit、Asp、Phe、Gly、Lys、Ala、(D)Ala、ベータ-Ala、His、Thr、Gln、Ser、(D)Ser、Tic、Trp、アルファ-MeGln、アルファ-MeAsn、アルファ-MeLys(Ac)、Dab(Ac)、Dap(Ac)、ホモ-Lys(Ac)、またはLys(Ac)である。

【0210】

特定の実施形態では、X14は、Asnである。

【0211】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(XIIIIa)、(XIIIIb)、(XIIIIc)、または(XIIIIId)：

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16(XIIIIa)(配列番号478)、

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16(XIIIIb)(配列番号479)、

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16(XIIIIc)(配列番号480)、または

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16(XIIIIId)(配列番号481)、

[式中、X7およびX11は、式(I)について記載した通りであり；F(4-2-ae)は、Phe[4-(2-アミノエトキシ)]であり；Palは、2Pal、3Pal、または4Palであり；X16は、任意のアミノ酸である]のアミノ酸配列を含み、当

10

20

30

40

50

該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される。

【0212】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(XIVa)、(XIVb)、(XIVc)、(XIVd)、(XIVe)、(XIVf)、(XIVg)、または(XIVh)：

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc (XIVa) (配列番号482)、

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc (XIVb) (配列番号483)、

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc (XIVc) (配列番号484)、

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc (XIVd) (配列番号485)、

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr (XIVe) (配列番号486)、

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr (XIVf) (配列番号487)、

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr (XIVg) (配列番号488)、または

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr (XIVh) (配列番号489)、

【式中、X7およびX11は、式(I)について記載した通りであり；F(4-2ae)は、Phe[4-(2-アミノエトキシ)]であり；X15は、任意のアミノ酸である】の amino 酸配列を含み、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される。

【0213】

特定の実施形態では、X7は、非置換Trpである。

【0214】

特定の実施形態では、X7は、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、またはアルコキシで置換されたTrpであり；X11は、式(I)について記載した通りである。

【0215】

特定の実施形態では、X7は、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、またはアルコキシで置換されたTrpであり；置換は、4位、5位、6位、または7位にある。

【0216】

特定の実施形態では、X7は、シアノ、F、Cl、Br、I、Me、Et、i-Pr、n-Pr、n-Bu、t-Bu、CF₃、ヒドロキシ、OMe、またはOEtで置換されたTrpであり；置換は、4、5、6、または7位にある。

【0217】

特定の実施形態では、X7は、5-F、6-F、7-F、5-Cl、6-Cl、7-Cl、5-Me、6-Me、7-Me、5-OH、6-OH、7-OH、5-OMe、6-

10

20

30

40

50

OMe、または7-OMeで置換されたTrpである。

【0218】

特定の実施形態では、X7は、7-Me、5-F、7-F、6-Cl、6-Me、4-OMe、5-OMe、または5-Brで置換されたTrpである。

【0219】

特定の実施形態では、X7は、7-Me、6-Me、4-OMe、または6-Clで置換されたTrpである。

【0220】

特定の実施形態では、X7は、7-Meで置換されたTrpである。

【0221】

特定の実施形態では、X7は、フェニル、置換フェニル、またはチエニルで置換されたTrpである。

【0222】

特定の実施形態では、X7は、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、フェニル、置換フェニル、またはチエニルで置換されたTrpである。

【0223】

特定の実施形態では、X7は、i) 非置換の、またはシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アリールヒドロキシ、アルコキシ、もしくはハロアルコキシで置換されたフェニル；あるいはii) チエニルで置換されたTrpである。

【0224】

特定の実施形態では、X7は、非置換の、またはMe、Et、n-Pr、i-Pr、t-Bu、OMe、OEt、Cl、F、CF₃、OCF₃、フェニル、置換フェニル、もしくはアミドで置換されたフェニルで置換されたTrpである。

【0225】

特定の実施形態では、X7は、7-Meで置換されたTrpである。特定の実施形態では、X7は、7-Phで置換されたTrpである。

【0226】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(XVa)、(XVb)、(XVc)、または(XVd)：

Pen-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (XVa) (配列番号490)、

Pen-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (XVb) (配列番号491)、

Abu-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (XVc) (配列番号492)、または

Abu-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (XVd) (配列番号493)、

【式中、X11は、式(I)について記載した通りであり；F(4-2ae)は、Phe[4-(2-アミノエトキシ)]であり；Palは、2Pal、3Pal、または4Palであり；X16は、任意のアミノ酸である】のアミノ酸配列を含み、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される。

【0227】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(XVIa)、(XVIb)、(XVIc)、(XVI d)、(XVI e)、(XVI f)、(XVI g)、または(XVI h)のアミノ酸配列を含み：

10

20

30

40

50

Pen-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc(XV Ia)(配列番号494)、

Pen-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc(XV Ib)(配列番号495)、

Abu-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc(XV Ic)(配列番号496)、

Abu-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc(XV Id)(配列番号497)、

Pen-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr(XV Ie)(配列番号498)、

Pen-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr(XV If)(配列番号499)、

Abu-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr(XV Ig)(配列番号500)、または

Abu-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr(XV Ih)(配列番号501)、

【式中、X11は、式(I)について記載した通りであり；F(4-2-ae)は、Phe[4-(2-アミノエトキシ)]であり；X15は、任意のアミノ酸である】のアミノ酸配列を含み、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される。

【0228】

特定の実施形態では、X11は、2-Nal、Phe(2-Me)、Phe(3-Me)、Phe(4-Me)、Phe(3,4-ジメトキシ)、または1-Nalである。

【0229】

特定の実施形態では、X11は、2-Nalまたは1-Nalである。

【0230】

特定の実施形態では、X11は、2-Nalである。

【0231】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(XVII a)、(XVII b)、(XVII c)、または(XVII d)：

Pen-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16(XVII a)(配列番号502)、

Pen-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16(XVII b)(配列番号503)、

Abu-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16(XVII c)(配列番号504)、または

Abu-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16(XVII d)(配列番号505)、

〔式中、F (4-2-ae) は、Phe [4- (2-アミノエトキシ)] であり；Pal は、2 Pal、3 Pal、または4 Palであり；X16 は、任意のアミノ酸である〕のアミノ酸配列を含み、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される。

【0232】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式 (XVII Ia)、(XVII Ib)、(XVII Ic)、(XVII Id)、(XVII Ie)、(XVII If)、(XVII Ig)、または (XVII Ih)：

Pen-Asn-Thr-[W (7-Me)]-Gln-Pen-[F (4-2ae)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-Lys (Ac)-Asn-X15-Sarc (XVII Ia) (配列番号506)、

Pen-Gln-Thr-[W (7-Me)]-Gln-Pen-[F (4-2ae)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-Lys (Ac)-Asn-X15-Sarc (XVII Ib) (配列番号507)、

Abu-Asn-Thr-[W (7-Me)]-Gln-Cys-[F (4-2ae)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-Lys (Ac)-Asn-X15-Sarc (XVII Ic) (配列番号508)、

Abu-Gln-Thr-[W (7-Me)]-Gln-Pen-[F (4-2ae)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-Lys (Ac)-Asn-X15-Sarc (XVII Id) (配列番号509)、

Pen-Asn-Thr-[W (7-Me)]-Gln-Pen-[F (4-2ae)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-Lys (Ac)-Asn-X15-(D) NMeTyr (XVII Ie) (配列番号510)、

Pen-Gln-Thr-[W (7-Me)]-Gln-Pen-[F (4-2ae)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-Lys (Ac)-Asn-X15-(D) NMeTyr (XVII If) (配列番号511)、

Abu-Asn-Thr-[W (7-Me)]-Gln-Cys-[F (4-2ae)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-Lys (Ac)-Asn-X15-(D) NMeTyr (XVII Ig) (配列番号512)、または

Abu-Gln-Thr-[W (7-Me)]-Gln-Pen-[F (4-2ae)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-Lys (Ac)-Asn-X15-(D) NMeTyr (XVII Ih) (配列番号513)、

〔式中、F (4-2-ae) は、Phe [4- (2-アミノエトキシ)] であり；X15 は、任意のアミノ酸である〕のアミノ酸配列を含み、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される。

【0233】

特定の実施形態では、X15 は、2 Pal、3 Pal、4 Pal、His、(D) His、Lys、(D) Lys、Leu、(D) Leu、2 Quin、または3 Quinである。

【0234】

特定の実施形態では、X15 は、3 Pal、4 Pal、His、(D) His、(D) Lys、または (D) Leuである。

【0235】

特定の実施形態では、X15 は、3 Pal、His、(D) Lys、または (D) Leuである。

【0236】

特定の実施形態では、X15 は、Hisである。

【0237】

特定の実施形態では、X15 は、3 Palである。

10

20

30

40

50

【0238】

特定の実施形態では、X16は、存在しない。

【0239】

具体的な一実施形態では、X3は、存在しない。

【0240】

特定の実施形態では、式(XVa)～(XVIIIfh)に関して、W(7-Me)は、W(7-Ph)で置換される。

【0241】

特定の実施形態では、式(XVa)～(XVIIIfh)に関して、W(7-Me)は、Wまたは非置換Trpで置換される。

10

【0242】

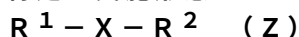
特定の実施形態では、式(XVa)～(XVIIIfh)に関して、Glnは、Lys(Ac)で置換される。

【0243】

特定の実施形態では、式(XVa)～(XVIIIfh)に関して、aMeLeuは、THPで置換される。

【0244】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(Z)：



[式中、

20

R¹は、水素、Ac、C1～C6アルキル、C6～C12アリール、C6～C12アリール-C1～C6アルキル、C1～C20アルカノイルであり、単独でまたは前述のいずれかのスペーサーとしてPEG化バージョンを含み；Xは、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、または式(II)～(XVIIIfd)のいずれかのアミノ酸配列であり；R²は、OH、NH₂、またはNHMeである]の構造、またはその医薬的に許容される塩を含む。

【0245】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(Z)：



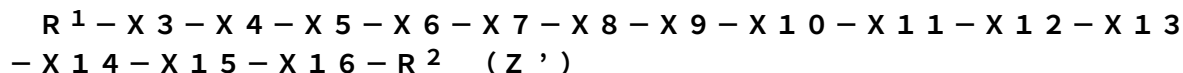
[式中、

30

R¹は、水素、Ac、C1～C6アルキル、C6～C12アリール、C6～C12アリール-C1～C6アルキル、C1～C20アルカノイルであり、単独でまたは前述のいずれかのスペーサーとしてPEG化バージョンを含み；Xは、式(I)、式(II)～(XVIIIfd)のいずれかのアミノ酸配列、または表E1のいずれかに記載のアミノ酸配列であり；R²は、OHまたはNH₂である]の構造、またはその医薬的に許容される塩を含む。

【0246】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(Z)：



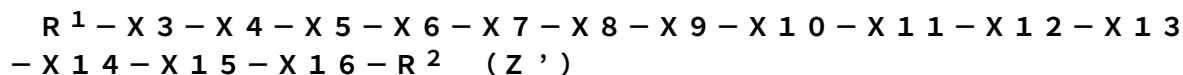
40

[式中、

R¹は、水素、Ac、C1～C6アルキル、C6～C12アリール、C6～C12アリール-C1～C6アルキル、C1～C20アルカノイルであり、単独でまたは前述のいずれかのスペーサーとしてPEG化バージョンを含み、R²は、OH、NH₂、またはN(H)Meである]のアミノ酸配列、またはその医薬的に許容される塩を含むかまたはそれからなる。

【0247】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(Z)：



50

[式中、

R^1 は、水素、Ac、C1～C6アルキル、C6～C12アリール、C6～C12アリールC1～6アルキル、C1～C20アルカノイルであり、単独でまたは前述のいずれかのスペーサーとしてPEG化バージョンを含み、 R^2 は、OHまたはNH₂である]のアミノ酸またはその医薬的に許容される塩を含むかまたはそれからなる。

[0248]

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(Z)：

$R^1-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-R^2$ (Z')

[式中、

X3は、存在しないか、または任意のアミノ酸であり；

X4は、Abu、Cys、(D)Cys、アルファ-MeCys、(D)Pen、Pen、またはPen(スルホキシド)であり；

X5は、Cit、Glu、Gly、置換Gly、Leu、Ile、ベータ-Ala、Ala、Lys、Asn、Pro、Ser、アルファ-MeGln、アルファ-MeLys、アルファ-MeLeu、アルファ-MeAsn、Lys(Ac)、アルファ-MeLys(Ac)、Dab(Ac)、Dap(Ac)、ホモ-Lys(Ac)、Gln、またはAspであり；

X6は、Thr、Aib、Asp、Dab、Gly、Pro、Ser、アルファ-MeGln、アルファ-MeLys、アルファ-MeLeu、アルファ-MeAsn、アルファ-MeThr、アルファ-MeSer、またはValであり；

X7は、非置換Trp、あるいはシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールで置換されたTrpであり；

X8は、Gln、アルファ-MeLys、アルファ-MeLeu、アルファ-MeLys(Ac)、ベータ-ホモGln、Cit、Glu、Phe、置換Phe、Tyr、Asn、Thr、Val、Aib、アルファ-MeGln、アルファ-MeAsn、Lys(Ac)、Dab(Ac)、Dap(Ac)、ホモ-Lys(Ac)、1-Nal、2-Nal、Lys(b-Ala)、Lys(Gly)、Lys(ベンジル、Ac)、Lys(ブチル、Ac)、Lys(イソブチル、Ac)、Lys(プロピル、Ac)、またはTrpであり；

X9は、Abu、Cys、(D)Cys、アルファ-MeCys、(D)Pen、Pen、またはPen(スルホキシド)であり；

X10は、Tyr、または非置換Tyr、非置換Phe、またはハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、シクロアルキル、カルボキシ、カルボキサミド、2-アミノエトキシ、もしくは2-アセチルアミノエトキシで置換されたPheであり；

X11は、2-Nal、Phe(2-Me)、Phe(3-Me)、Phe(4-Me)、Phe(3,4-ジメトキシ)、2Quin、3Quin、1-Nal、非置換Trp、またはシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたTrpであり；

X12は、4-アミノ-4-カルボキシーテトラヒドロピラン(THP)、Acvc、アルファ-MeLys、アルファ-MeLeu、アルファ-MeArg、アルファ-MePhe、アルファ-MeLeu、アルファ-MeLys、アルファ-MeAsn、アルファ-MeTyr、Ala、シクロヘキシルAla、Lys、またはAibであり；

X13は、任意のアミノ酸であり；

X14は、任意のアミノ酸であり；

また、

i) X15は、His、(D)His、置換もしくは非置換His、2Pal、3Pal、または4Pal以外の任意のアミノ酸であり；X16は、Sarc、aMeLeu、

10

20

30

40

50

(D) NMeTyr、His、(D) Thr、bAla、Pro、または(D) Proであり；当該ペプチド阻害剤は、

Ac-[Abu]-QTWQC-[Phe[4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-NNPG-NH₂；

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH₂；

Ac-[(D) Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D) Lys]-[Sarc]-NH₂；または

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib]-[bA]-NH₂

以外であるか；

または

ii) X15は、His、(D) His、置換もしくは非置換His、2Pal、3Pal、4Pal、4トリアゾールAla、または5Pyalであり；X16は、存在しないか、(D) aMeTyr、(D) NMeTyr、あるいはTHP、置換もしくは非置換Phe、置換もしくは非置換(D) Phe、置換もしくは非置換His、置換もしくは非置換(D) His、置換もしくは非置換Trp、置換もしくは非置換2-Nal、またはN-置換Asp以外の任意のアミノ酸であり；化合物は、

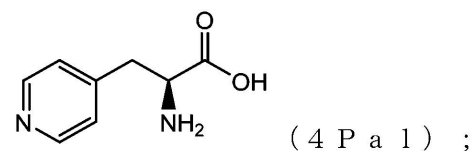
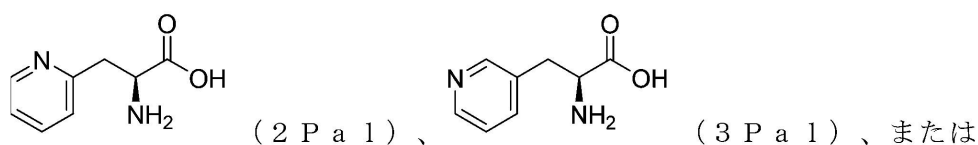
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-NH₂

以外であり；

2Palは、2-ピリジル置換アラニンであり、3Palは、3-ピリジル置換アラニンであり、4Palは、4-ピリジル置換アラニンであり

【0249】

【化17】

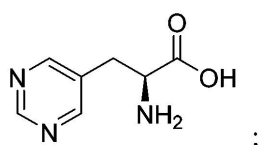


また、

5Pyalは、5-ピリミジン置換アラニンであり；

【0250】

【化18】



そして、

X4およびX9は、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形成する」のアミノ酸配列、またはその医薬的に許容される塩を含むかまたはそれからなり；

また、

当該ペプチド阻害剤は、インターロイキン-23 (IL-23) の IL-23 受容体への結合を阻害する。

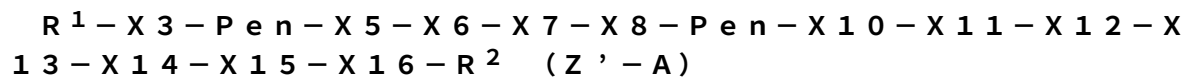
【0251】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X4 または X9 が、Cys、(D)Cys、アルファ-MeCys、(D)Pen、または Pen であり；X4 と X9 との間の結合が、ジスルフィド結合である、式 (Z') のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X4 が、(D)Pen、Pen、または Pen (スルホキッド) である、式 (Z') のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X4 が、Pen である、式 (Z') のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X9 が、Pen または (D)Pen である、式 (Z') のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X9 が、Pen である、式 (Z') のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X4 が Pen であり、X9 が Pen であり、結合がジスルフィド結合である、式 (Z') のペプチド阻害剤である。

10

【0252】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式 (Z') のペプチド阻害剤であり、当該ペプチド阻害剤は、式 (Z') :



の構造を含み、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Pen ジスルフィド結合を介して環化される。

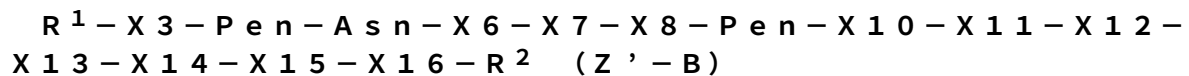
20

【0253】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X5 が、Asn、Ser、Gln、または Glu である、式 (Z') ~ (Z' - A) のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X5 が、Asn である、式 (Z') ~ (Z' - A) のペプチド阻害剤である。

【0254】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式 (Z') ~ (Z' - A) のペプチド阻害剤であり、当該ペプチド阻害剤は、式 (Z') :



の構造を含み、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Pen ジスルフィド結合を介して環化される。

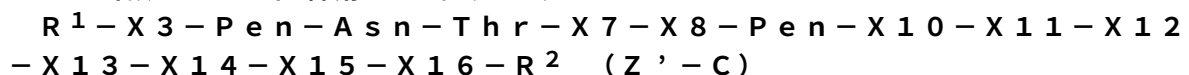
30

【0255】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X6 が、Asn または Thr である、式 (Z') ~ (Z' - B) のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X6 が、Thr である、式 (Z') ~ (Z' - B) のペプチド阻害剤である。

【0256】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式 (Z') ~ (Z' - B) のペプチド阻害剤であり、当該ペプチド阻害剤は、式 (Z') :



の構造を含み、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Pen ジスルフィド結合を介して環化される。

40

【0257】

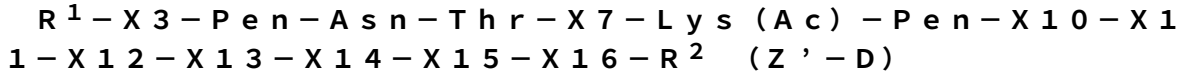
特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X8 が、Gln、アルファ-Me-Lys、アルファ-MeLys (Ac)、Lys (Ac)、または Glu である、式 (Z') ~ (Z' - C) のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X8 が、Cit、Lys (Ac)、Lys (ベンジル、Ac)、Lys (ブチル、Ac)、Lys (イソブチル、Ac)、Lys (プロピル、Ac)、Gln、4-アダマンチル-Phe、(

50

4-AcNH) Phe、または Tyr である、式 (Z') ~ (Z' - C) のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X8 が、Lys (Ac) である式 (Z') ~ (Z' - C) のペプチド阻害剤である。

【0258】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式 (Z') ~ (Z' - C) のペプチド阻害剤であり、当該ペプチド阻害剤は、式 (Z') :



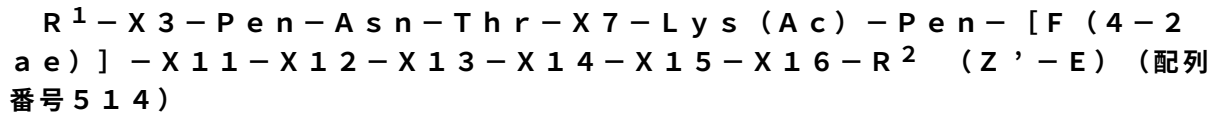
の構造を含み、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Pen ジスルフィド結合を介して環化される。

【0259】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X10 が、Phe または置換 Phe、Tyr または置換 Tyr である、式 (Z') ~ (Z' - D) のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X10 が、Phe または置換 Phe である、式 (Z') ~ (Z' - D) のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X10 が、Phe、Phe [4 - (2-アミノエトキシ)]、Phe [4 - (2-アセチルアミノエトキシ)]、または Phe (4-CONH2) である、式 (Z') ~ (Z' - D) のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X10 が、Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] または Phe [4 - (2-アセチルアミノエトキシ)] である、式 (Z') ~ (Z' - D) のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X10 が、Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] である、式 (Z') ~ (Z' - D) のペプチド阻害剤である。

【0260】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式 (Z') ~ (Z' - D) のペプチド阻害剤であり、当該ペプチド阻害剤は、式 (Z') :



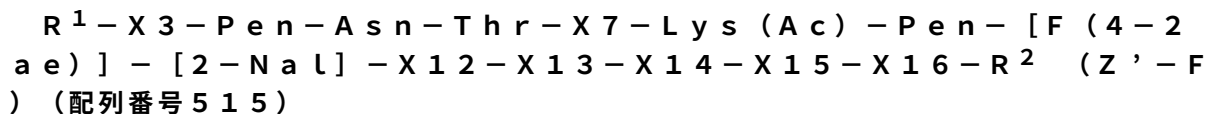
[式中、F (4-2-ae) は、Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] である] の構造を含み、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Pen ジスルフィド結合を介して環化される。

【0261】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X11 が、2-Nal、Phe (2-Me)、Phe (3-Me)、Phe (4-Me)、Phe (3, 4-ジメトキシ)、または 1-Nal である、式 (Z') ~ (Z' - E) のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X11 が、2-Nal または 1-Nal である、式 (Z') ~ (Z' - E) のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X11 が、2-Nal である、式 (Z') ~ (Z' - E) のペプチド阻害剤である。

【0262】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式 (Z') ~ (Z' - E) のペプチド阻害剤であり、ペプチド阻害剤は、式 (Z') :



[式中、F (4-2-ae) は、Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] である] の構造を含み、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Pen ジスルフィド結合を介して環化される。

【0263】

特定の実施形態では、X12 が、4-アミノ-4-カルボキシーテトラヒドロピラン (THP)、アルファ-MeLys、アルファ-MeLeu、Ala、シクロヘキシルAla、Lys、または Aib である、式 (Z') ~ (Z' - F) のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、X12 が、4-アミノ-4-カルボキシーテトラヒドロピラン (TH

10

20

30

40

50

P)、Acpx、Acvc、アルファ-MeLys、またはアルファ-MeLeuである、式(Z')～(Z'-F)のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X12が、THPである、式(Z')～(Z'-F)のペプチド阻害剤である。

【0264】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(Z')～(Z'-F)のペプチド阻害剤であり、当該ペプチド阻害剤は、式(Z')：

$R^1-X3-Pen-Asn-Thr-X7-Lys(Ac)-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-THP-X13-X14-X15-X16-R^2$ (Z'-G)
(配列番号516)

[式中、F(4-2-ae)は、Phe[4-(2-アミノエトキシ)]である]の構造を含み、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化される。

【0265】

特定の実施形態では、X13が、Aib、Glu、Cit、Gln、Lys(Ac)、アルファ-MeArg、アルファ-MeGlu、アルファ-MeLeu、アルファ-MeLys、アルファ-Me-Asn、アルファ-MeLys(Ac)、Dab(Ac)、Dap(Ac)、ホモ-Lys(Ac)、Lys、またはb-ホモGluである、式(Z')～(Z'-G)のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、X13が、Aib、Glu、Cit、Gln、Lys(Ac)、アルファ-MeArg、アルファ-MeGlu、アルファ-MeLys、アルファ-Me-Asn、アルファ-MeLys(Ac)、Dab(Ac)、Dap(Ac)、ホモ-Lys(Ac)、Lys、またはb-ホモGluである、式(Z')～(Z'-G)のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X13が、Glu、Gln、Lys(Ac)、またはLysである、式(Z')～(Z'-G)のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X13が、アルファ-MeGlu、Glu、またはLys(Ac)である、式(Z')～(Z'-G)のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X13が、Gluである、式(Z')～(Z'-G)のペプチド阻害剤である。

【0266】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(Z')～(Z'-G)のペプチド阻害剤であり、当該ペプチド阻害剤は、式(Z')：

$R^1-X3-Pen-Asn-Thr-X7-Lys(Ac)-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-THP-Glu-X14-X15-X16-R^2$ (Z'-H)
(配列番号517)

[式中、F(4-2-ae)は、Phe[4-(2-アミノエトキシ)]である]の構造を含み、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化される。

【0267】

特定の実施形態では、X14が、Asn、2-Nap、Aib、Arg、Cit、Asp、Phe、Gly、Lys、Leu、Ala、(D)Ala、ベータ-Ala、His、Thr、n-Leu、Gln、Ser、(D)Ser、Tic、Trp、アルファ-MeGln、アルファ-MeAsn、アルファ-MeLys(Ac)、Dab(Ac)、Dap(Ac)、ホモ-Lys(Ac)、またはLys(Ac)である、式(Z')～(Z'-H)のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、X14が、Asn、2-Nap、Aib、Arg、Cit、Asp、Phe、Gly、Lys、Ala、(D)Ala、ベータ-Ala、His、Thr、Gln、Ser、(D)Ser、Tic、Trp、アルファ-MeGln、アルファ-MeAsn、アルファ-MeLys(Ac)、Dab(Ac)、Dap(Ac)、ホモ-Lys(Ac)、またはLys(Ac)である、式(Z')～(Z'-H)のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X14が、Asnである、式(Z')～(Z'-H)のペプチド阻害剤である。

【0268】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(Z')～(Z'-H)のペプチド阻害剤であり、当該ペプチド阻害剤は、式(Z')：

10

20

30

40

50

$R^1 - X3 - Pen - Asn - Thr - X7 - Lys(Ac) - Pen - [F(4-2ae)] - [2-Nal] - THP - Glu - Asn - X15 - X16 - R^2 (Z' - I)$ (配列番号518)

〔式中、 $F(4-2ae)$ は、 $Phe[4-(2-アミノエトキシ)]$ である〕の構造を含み、当該ペプチド阻害剤は、 $Pen - Pen$ ジスルフィド結合を介して環化される。
【0269】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、 $X7$ が、 Trp またはアルキルもしくはフェニルで置換された Trp であり；置換が、4、5、6、または7位にある、式 (Z') ～ $(Z' - I)$ のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、 $X7$ が、 Trp または Me 、 Et 、 $i-Pr$ 、 $n-Pr$ 、 $n-Bu$ 、 $t-Bu$ 、もしくはフェニルで置換された Trp であり；置換が、4、5、6、または7位にある、式 (Z') ～ $(Z' - I)$ のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、 $X7$ が、 Trp または $5-Me$ 、 $6-Me$ 、 $7-Me$ 、 $5-フェニル$ 、 $6-フェニル$ 、もしくは $7-Ph$ で置換された Trp である、式 (Z') ～ $(Z' - I)$ のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、 $X7$ が、 Trp または $7-Me$ 、 $6-Me$ 、もしくは $7-Ph$ で置換された Trp である、式 (Z') ～ $(Z' - I)$ のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、 $X7$ が、 Trp または $7-Me$ もしくは $7-Ph$ で置換された Trp である、式 (Z') ～ $(Z' - I)$ のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、 $X7$ が、 $7-Me$ で置換された Trp である、式 (Z') ～ $(Z' - I)$ のペプチド阻害剤である。

【0270】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式 (Z') ～ $(Z' - I)$ のペプチド阻害剤であり、当該ペプチド阻害剤は、式 (Z') ：

$R^1 - X3 - Pen - Asn - Thr - [W(7-Me)] - Lys(Ac) - Pen - [F(4-2ae)] - [2-Nal] - THP - Glu - Asn - X15 - X16 - R^2 (Z' - J)$ (配列番号519)

〔式中、 $F(4-2ae)$ は、 $Phe[4-(2-アミノエトキシ)]$ である〕の構造を含み、当該ペプチド阻害剤は、 $Pen - Pen$ ジスルフィド結合を介して環化される。

【0271】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、 $X3$ が、存在しないかまたは $(D)Arg$ である、式 (Z') ～ $(Z' - J)$ のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、 $X3$ が、存在しない、式 (Z') ～ $(Z' - J)$ のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、 $X3$ が、 $(D)Arg$ である、式 (Z') ～ $(Z' - J)$ のペプチド阻害剤である。

【0272】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式 (Z') ～ $(Z' - J)$ のペプチド阻害剤であり、当該ペプチド阻害剤は、式 (Z') ：

$R^1 - Pen - Asn - Thr - [W(7-Me)] - Lys(Ac) - Pen - [F(4-2ae)] - [2-Nal] - THP - Glu - Asn - X15 - X16 - R^2 (Z' - K)$ (配列番号520)

〔式中、 $F(4-2ae)$ は、 $Phe[4-(2-アミノエトキシ)]$ である〕の構造を含み、当該ペプチド阻害剤は、 $Pen - Pen$ ジスルフィド結合を介して環化される。

【0273】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式 (Z') ～ $(Z' - J)$ のペプチド阻害剤であって、 $X3$ が、存在しないかまたは $(D)Arg$ であり； $X4$ が、 Abu 、 Cys 、 $(D)Cys$ 、 $アルファ-MeCys$ 、または Pen であり； $X5$ が、 Ala 、 $(アリル)Gly$ 、 Ile 、 Leu 、 Asn 、 Nle 、または Gln であり； $X6$ が、 Asp または Thr であり； $X7$ が、 $(7-メチル)Trp$ 、 $(4-F)-Trp$ 、または Trp であり； $X8$ が、 Cit 、 $Lys(Ac)$ 、 $Lys(ベンジル, Ac)$ 、 $Lys(ブチル, Ac)$ 、 $Lys(イソブチル, Ac)$ 、 $Lys(プロピル, Ac)$ 、 Gln 、 $4-アダマン$

チル-Phe、(4-AcNH)Phe、またはTyrであり；X9が、Cys、アルファ-MeCys、またはPenであり；X10が、Pheまたは置換Phe、Tyrまたは置換Tyrであり；X11が、2-Nalであり；X12が、4-アミノ-4-カルボキシテトラヒドロピラン(THP)、Acpx、Acvc、アルファ-MeLys、またはアルファ-MeLeuであり；X13が、アルファ-メチルGlu、Glu、またはLys(Ac)であり；X14が、Asnである、ペプチド阻害剤である。

【0274】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、R¹が、HまたはC1～C20アルカノイルである、式(Z')～(Z'-K)のペプチド阻害剤である。

【0275】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、R¹が、HまたはAcである、式(Z')～(Z'-K)のペプチド阻害剤である。

【0276】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、R¹が、Acである、式(Z')～(Z'-K)のペプチド阻害剤である。

【0277】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、R²が、NH₂またはN(H)Meである、式(Z')～(Z'-K)のペプチド阻害剤である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、R²が、NH₂である、式(Z')～(Z'-K)のペプチド阻害剤である。

【0278】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(Z')～(Z'-K)のペプチド阻害剤であって、R¹が、Acであり；X3が、存在しないか、または(D)Argであり；X4が、Penであり；X5が、Asnであり；

X6が、Thrであり；X7が、Trpまたは(7-Me)Trpまたは(7-Ph)Trpであり；X8が、Lys(Ac)であり；X9が、Penであり；X10が、Phe(2-アミノエトキシ)であり；X11が、2-Nalであり；X12が、4-アミノ-4-カルボキシテトラヒドロピラン(THP)であり；X13が、Glnであり；X14が、Asnであり；R²が、NH₂またはN(H)Meである、ペプチド阻害剤である。

【0279】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(Z')～(Z'-K)のペプチド阻害剤であって、R¹が、Acであり；X3が、存在せず；X4が、Penであり；X5が、Asnであり；

X6が、Thrであり；X7が、7-メチルTrpであり；X8が、Lys(Ac)であり；X9が、Penであり；X10が、Phe(2-アミノエトキシ)であり；X11が、2-Nalであり；X12が、4-アミノ-4-カルボキシテトラヒドロピラン(THP)であり；X13が、Gluであり；X14が、Asnであり；R²が、NH₂またはN(H)Meである、ペプチド阻害剤である。

【0280】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X15が、Aib、ベータ-Ala、(D)Phe、(D)Lys、(D)Leu、(D)Orn、置換(D)Phe、(D)Arg、(D)Val、(D)Tyr、Phe、Hph、Asn、4-アミノ-4-カルボキシテトラヒドロピラン(THP)、置換Tyr、またはTyrであり；X16が、ベータ-Ala、(D)NMeTyr、(D)Pro、NMeTyr、Pro、またはSarcである、式(Z')～(Z'-K)のペプチド阻害剤である。

【0281】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X15が、3Pal、置換3Pal、4Pal、4-トリアゾール-Ala、(D)His、His、または置換Hisであり；X16が、存在しないか、Aib、アルファ-MePro、(D)Leu、(D)NMeTyr、(D)Pro、(D)Tyr、置換Gly、MeLeu、MeNLe、Pro、Pa

10

20

30

40

50

f、4-ジフルオロ-Pro、Sarc、またはTyrである、式(Z')～(Z'-K)のペプチド阻害剤である。

【0282】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X15が、(D)His、置換His、2Pal、3Pal、4Pal、4トリアゾールAla、または5Pyaであり；X16が、存在しないか、(D)NMeTyrまたはSarcである、式(Z')～(Z'-K)のペプチド阻害剤である。

【0283】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X15が、(3-Me)Hisまたは3Palであり；X16が、存在しないか、またはSarcである、式(Z')～(Z'-K)のペプチド阻害剤である。

10

【0284】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(Z')：

Ac-Pen-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Lys(Ac)-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-THP-Glu-Asn-[3-Pal]-X16-NH₂ (Z'-L) (配列番号521)

[式中、F(4-2ae)は、Phe[4-(2-アミノエトキシ)]である]の構造を含み、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化される。

【0285】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式(Z')：

Ac-Pen-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Lys(Ac)-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-THP-Glu-Asn-X15-Sarc-NH₂ (Z'-M) (配列番号522)

[式中、F(4-2ae)は、Phe[4-(2-アミノエトキシ)]である]の構造を含み、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化される。

20

【0286】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、X15が、3Palであり；X16が、Sarcである、式(Z')～(Z'-K)のペプチド阻害剤である。

【0287】

特定の態様では、本発明は、インターロイキン-23受容体のペプチド阻害剤であって、表E1Aおよび表E1Bのいずれかに記載のアミノ酸配列のいずれか1つを含むかまたはそれである、ペプチド阻害剤、またはその医薬的に許容される塩を提供する。特定の態様では、本発明は、インターロイキン-23受容体のペプチド阻害剤であって、表E1のいずれかに記載のアミノ酸配列のいずれか1つを含むかまたはそれである、ペプチド阻害剤、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

30

【0288】

特定の態様では、本発明は、インターロイキン-23受容体のペプチド阻害剤であって、当該ペプチド阻害剤は、以下に列挙するアミノ酸配列、

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-dK-[Sarc]-NH₂ (配列番号1)；

40

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH₂ (配列番号2)；

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3-Quin]-[THP]-E-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH₂ (配列番号3)；

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)His]-[Sarc]-NH₂ (配列番号4)；

50

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH₂ (配列番号5) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3-Quin]-[THP]-E-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH₂ (配列番号6) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH₂ (配列番号7) ;

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-N-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号8) ;

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-N-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号9) ;

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-F-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号10) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3Quin]-[THP]-E-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH₂ (配列番号11) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH₂ (配列番号12) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3Quin]-[THP]-E-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH₂ (配列番号13) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH₂ (配列番号14) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3Quin]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH₂ (配列番号15) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH₂ (配列番号16) ;

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH₂ (配列番号17) ;

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH₂ (配列番号18) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH₂ (配列番号20、25) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH₂ (配列番号21) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[

10

20

30

40

50

Sarc] -NH₂ (配列番号22) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe[4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号23) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe[4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [(D)Leu] - [Sarc] -NH₂ (配列番号24) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe[4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N- [(D)Leu] - [Sarc] -NH₂ (配列番号25) ;

10

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Gly)] - [Pen] - Phe[4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号26) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Gly)] - [Pen] - Phe[4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号27) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Gly)] - [Pen] - Phe[4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [(D)Leu] - [Sarc] -NH₂ (配列番号28) ;

20

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Gly)] - [Pen] - Phe[4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N- [(D)Leu] - [Sarc] -NH₂ (配列番号29) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(bAla)] - [Pen] - Phe[4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号30) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(bAla)] - [Pen] - Phe[4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号31) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Et)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe[4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号32) ;

30

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Et)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe[4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号33) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe[4-(2-アミノエトキシ)] - [W(7-Et)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号34) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe[4-(2-アミノエトキシ)] - [W(4-Me)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号35) ;

40

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe[4-(2-アミノエトキシ)] - [W(6-Me)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号36) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe[4-(2-アミノエトキシ)] - [W(4-OMe)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号37) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe[4-(2-アミノエトキシ)] - [W(7-i-Pr)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号38) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] -

50

Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [W(7-nPr)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号39) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [W(7-OMe)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号40) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [W(6-Cl)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号41) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [W(5-OMe)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号42) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [W(3-MePh)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号43) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [W(6-Ph)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号44) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [W(6-Et)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号45) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(2-FPh))] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号46) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-[(D)Leu] - [(D)NMeTyr] - NH₂ (配列番号47) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-[(D)Lys] - [(D)NMeTyr] - NH₂ (配列番号48) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(2-OMePh))] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号49) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [W(7-Ph)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号50) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号51) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号52) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [3Quin] - [THP] - E-N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号53) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-S-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号54) ;

Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-

10

20

30

40

50

Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号55) ;

Ac - [Pen] - S-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-S-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号56) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H- [(D) NMeTyr] -NH₂ (配列番号57) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-F- [(D) NMeTyr] -NH₂ (配列番号58) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Ph)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-S-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号59) ;

Ac - [Pen] - S-T- [W(7-Ph)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号60) ;

Ac - [Pen] - S-T- [W(7-Ph)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-S-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号61) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Ph)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H- [(D) NMeTyr] -NH₂ (配列番号62) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E- [(D) Asn] -H- [Sarc] -NH₂ (配列番号63) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-G-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号64) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E- [h(Ser)] -H- [Sarc] -NH₂ (配列番号65) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H-P -NH₂ (配列番号66) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-(2-Nal))] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号67) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-3BiPh)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号68) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-(フェナントレン-5-イル))] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号69) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-(4-アントラセン-5-イル))] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号70) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-(1-Nal))] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号71) ;

10

20

30

40

50

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(4BiPh))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH₂ (配列番号72) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(3,5-t-Bu-Ph))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH₂ (配列番号73) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH₂)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH₂ (配列番号74) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH₂ (配列番号75) ;

10

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[2Pal]-NH₂ (配列番号78) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[2Pal]-NH₂ (配列番号79) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-NH₂ (配列番号80) ;

20

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH₂ (配列番号81) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号82) ;

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-E-N-H-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号83) ;

30

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-Phe[4-アミノメチル]-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号84) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-N-[(D)His]-NH₂ (配列番号85) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)His]-NH₂ (配列番号86) ;

40

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D)His]-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号87) ;

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-N-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号88) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-N-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号89) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-

50

Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N - [(D)Val] - [(D)NMeTyr] - NH₂ (配列番号90) ;

Ac - [Pen] - N - T - [W(7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N - [(D)Thr] - [(D)NMeTyr] - NH₂ (配列番号91) ;

Ac - [(D)Arg] - [Pen] - N - T - [W(7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [(D)His] - NH₂ (配列番号92) ;

10

Ac - [Abu] - N - T - [W(7-Ph)] - Q - [Cys] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [3Quin] - [THP] - E - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号93) ;

Ac - [Abu] - N - T - [W(7-Me)] - Q - [Cys] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [3Quin] - [THP] - E - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号94) ;

Ac - [Abu] - N - T - [W(7-Ph)] - Q - [Cys] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号95) ;

Ac - [Abu] - N - T - [W(7-Ph)] - Q - [Cys] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号96) ;

20

Ac - [Abu] - N - T - [W(7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Cys] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号97) ;

Ac - [Abu] - N - T - [W(7-Ph)] - [Lys (Ac)] - [Cys] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号98) ;

Ac - [Abu] - N - T - [W(7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Cys] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号99) ;

30

Ac - [(D)Arg] - [Abu] - S - T - [W(7-Me)] - Q - [Cys] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号100) ;

Ac - [(D)Arg] - [Abu] - N - T - [W(7-Me)] - Q - [Cys] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [(D)Leu] - [Sarc] - NH₂ (配列番号101) ;

Ac - [(D)Arg] - [Abu] - N - T - [W(7-Me)] - [Cit] - [Cys] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号102) ;

40

Ac - [Pen] - N - T - [W(7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号103) ;

Ac - [Pen] - N - T - [W(7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号104) ;

Ac - [Pen] - N - T - [W(7-Ph)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号105) ;

Ac - [Pen] - N - T - [W(7-Ph)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -

50

Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号106) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Cit] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号107) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - Q- [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号108) ;

Ac - [Abu] - Q-T- [W(7-Me)] - Q- [Cys] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号109) ;

10

Ac - [Abu] - Q-T- [W(7-Me)] - Q- [Cys] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N- [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号110) ;

Ac - [Abu] - Q-T- [W(7-Me)] - [Cit] - [Cys] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号111) ;

Ac - [Abu] - Q-T- [W(7-Me)] - [Cit] - [Cys] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N- [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号112) ;

20

Ac - [Abu] - Q-T- [W(7-Me)] - Q- [Cys] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3Pal] - [bA] - NH₂ (配列番号113) ;

Ac - [Abu] - Q-T- [W(7-Me)] - Q- [Cys] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-S- [3Pal] - [bA] - NH₂ (配列番号114) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [4Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号115) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Ph)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3Pal] - [bA] - NH₂ (配列番号116) ;

30

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Ph)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - [Lys(Ac)] - N- [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号117) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3Quin] - [Sarc] - NH₂ (配列番号118) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [7-Aza-tryptophan] - [Sarc] - NH₂ (配列番号119) ;

40

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N- [3Pal] - [(D)NMeTyr] - NH₂ (配列番号120) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3Pal] - [(D)NMeTyr] - NH₂ (配列番号121) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Ph)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N- [3Pal] - [(D)NMeTyr] - NH₂ (配列番号122) ;

50

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号123) ;

Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号124) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号125) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号126) ;

10

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号127) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[bA]-NH₂ (配列番号130) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[bA]-NH₂ (配列番号131) ;

20

Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号132) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号133, 141) ;

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号134) ;

30

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号135) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号136) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アセチルアミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号137) ;

Ac-[Pen]-E-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号138) ;

40

Ac-[Pen]-E-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号139) ;

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号140) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]

50

)] - N - [3 P a l] - [S a r c] - N H ₂ (配列番号 1 4 1) ;

A c - [P e n] - N - T - [W (7 - (3 - カルボキサミドフェニル))] - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - [3 P a l] - [S a r c] - N H ₂ (配列番号 1 4 2) ;

A c - [P e n] - N - T - [W (7 - ピリミジン - 5 - イル)] - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - [3 P a l] - [S a r c] - N H ₂ (配列番号 1 4 3) ;

A c - [P e n] - N - T - [W (7 - イミダゾピリジニル)] - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - [3 P a l] - [S a r c] - N H ₂ (配列番号 1 4 4) ;

10

A c - [P e n] - N - T - [W (7 - M e)] - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [N M e (L y s)] - [L y s (A c)] - N - [H i s _ 3 M e] - N H ₂ (配列番号 1 4 5) ;

A c - [(D) A r g] - [P e n] - N - T - [W (7 - M e)] - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - [H i s _ 3 M e] - N H ₂ (配列番号 1 4 6) ;

A c - [P e n] - N - T - [W (7 - (4 Q u i n))] - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - [3 P a l] - [S a r c] - N H ₂ (配列番号 1 4 7) ;

A c - [P e n] - N - T - [(W (7 - (3 - ピラゾール - 1 - イル)))] - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - [3 P a l] - [S a r c] - N H ₂ (配列番号 1 4 8、1 5 1) ;

20

A c - [P e n] - N - T - [(W (7 - (5 - E t)))] - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - [3 P a l] - [S a r c] - N H ₂ (配列番号 1 4 9) ;

A c - [P e n] - N - T - [W (5 - P h)] - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - [3 P a l] - [S a r c] - N H ₂ (配列番号 1 5 0) ;

A c - [P e n] - N - T - [(W (7 - (3 - ピラゾール - 1 - イル)))] - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - [3 P a l] - [S a r c] - N H ₂ (配列番号 1 5 1) ;

30

A c - [P e n] - N - T - [W (7 - インダゾール - 5 - イル)] - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - [3 P a l] - [S a r c] - N H ₂ (配列番号 1 5 2) ;

A c - [P e n] - N - T - [W (4 - F)] - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - [3 P a l] - [S a r c] - N H ₂ (配列番号 1 5 3) ;

A c - [P e n] - N - T - [W (5 - C N)] - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - [3 P a l] - [S a r c] - N H ₂ (配列番号 1 5 4) ;

40

A c - [P e n] - N - T - [W (7 - C N)] - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - [3 P a l] - [S a r c] - N H ₂ (配列番号 1 5 5) ;

A c - [P e n] - N - T - [W (4 - O M e)] - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - [3 P a l] - [S a r c] - N H ₂ (配列番号 1 5 6) ;

A c - [P e n] - N - T - [W (4 - M e)] - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - [3 P a l] - [S a r c] - N H ₂ (配列番号 1 5 7) ;

A c - [P e n] - N - T - W - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2

50

－アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － E-N- [3Pal] － [Sarc] － NH₂ (配列番号158、162、284) ;

Ac- [Pen] － N-T-W- [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [Acvc] － E-N- [3Pal] － [Sarc] － NH₂ (配列番号159、285) ;

Ac- [Pen] － N-T- [W (5-Ca)] － [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － E-N- [3Pal] － [Sarc] － NH₂ (配列番号160) ;

Ac- [Pen] － N-T- [Trp_4Aza] － [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － E-N- [3Pal] － [Sarc] － NH₂ (配列番号161) ;

Ac- [Pen] － N-T-W- [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － E-N- [3Pal] － [Sarc] － NH₂ (配列番号162) ;

Ac- [Pen] － N-T-W- [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － [Lys (Ac)] － N- [3Pal] － [Sarc] － NH₂ (配列番号163) ;

Ac- [(D) Arg] － [Pen] － N-T- [W (7-Me)] － [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － E-N- [(5Pyal)] － NH₂ (配列番号164) ;

Ac- [Pen] － N-T- [W (7-Me)] － [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [a-Me-Lys] － [Lys (Ac)] － N- [(5Pyal)] － NH₂ (配列番号165) ;

Ac- [(D) Arg] － [Pen] － N-T- [W (7-Me)] － [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － E-N- [(1-Me) His] － NH₂ (配列番号166) ;

Ac- [Pen] － N-T- [W (7-Me)] － [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [aMeLys] － [Lys (Ac)] － N- [(1-Me) His] － NH₂ (配列番号167) ; または

Ac- [Pen] － N-T- [W (7-Me)] － [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [a-Me-Lys] － [Lys (Ac)] － N- [3Pal] － [(D) NMeTyr] － NH₂ (配列番号168) ;

のいずれか1つを含むかまたはそれであり、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合を介して、またはAbu-Cチオエーテル結合を介して環化される、

ペプチド阻害剤、またはそれらの医薬的に許容される塩を提供する。

[0289]

特定の態様では、本発明は、ペプチドであって、以下：

Ac- [Pen] － N-T- [W (7-Me)] － [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [a-MeLys] － [Lys (Ac)] － N- [3Pal] － NH₂ (配列番号80) ;

Ac- [Pen] － N-T- [W (7-Me)] － [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － E-N- [3Pal] － [Sarc] － NH₂ (配列番号104) ;

Ac- [Pen] － N-T- [W (7-Me)] － Q- [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － E-N- [3Pal] － [Sarc] － NH₂ (配列番号108) ;

Ac- [Abu] － Q-T- [W (7-Me)] － Q- [Cys] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [a-MeLys] － [Lys (Ac)] － N- [3Pal] － [Sarc] － NH₂ (配列番号110) ;

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号112) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Quin]-[Sarc]-NH₂ (配列番号118) ;

Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号124) ; または

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号125) ;

を含むかまたはそれであり、ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合を介して、またはAbu-Cysチオエーテル結合を介して環化される、

ペプチド、またはそれらの医薬的に許容される塩を提供する。

[0290]

特定の態様では、本発明は、ペプチドであって、以下：

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号105) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号106) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号117) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号126) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号127) ;

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号134) ;

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号135) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号136) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アセチルアミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号137) ; または

Ac-[Pen]-E-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号139) ;

を含むかまたはそれであり、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合を介して、またはAbu-Cチオエーテル結合を介して環化される、

ペプチド、またはそれらの医薬的に許容される塩を提供する。

10

20

30

40

50

【0291】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、以下に列挙するアミノ酸配列：

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Cit] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [aMeLeu] - E-N- [(D) Lys] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号201)、

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Cit] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [aMeLeu] - E-N- [(D) His] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号202)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [(D) Orn] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号203)、

10

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [(D) Ser] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号204)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [(D) Phe] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号205)、

20

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H- [(D) Tyr] - NH₂ (配列番号206)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [(D) Tyr] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [(D) Lys] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号207)、

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H-P-NH₂ (配列番号208)、

30

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H- [(D) Pro] - NH₂ (配列番号209)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Phe (4-CONH₂)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [(D) Lys] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号210)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] - E-N- (D) Phe [4-NH₂] - [Sarc] - NH₂ (配列番号211)、

40

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H-NH₂ (配列番号212)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N-H-N (H) Me (配列番号213)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Phe (4-NH (Ac))] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [(D) Lys] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号214)、

50

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Tyr]-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号215)、

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号216)、

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)His]-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号217)、

10

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[bAla]-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号218)、

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[bAla]-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号219)、

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[bAla]-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号220)、

20

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-E-N-H-N(H)Me (配列番号221)、

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-P-NH₂ (配列番号222)、

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-[(D)Pro]-NH₂ (配列番号223)、

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[bAla]-[Sarc]-NH₂ (配列番号224)、

30

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[(D)Val]-[Sarc]-NH₂ (配列番号225)、

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[(D)Arg]-[Sarc]-NH₂ (配列番号226)、

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[Hph]-[Sarc]-NH₂ (配列番号227)、

40

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-Phe[4-NH₂]-[Sarc]-NH₂ (配列番号228)、

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-Phe[4-NH₂]-[Sarc]-NH₂ (配列番号229)、

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-F-[Sarc]-NH₂ (配列番号230)、

50

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] - E-N- [THP] - [Sarc] - NH₂ (配列番号231)、

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] - E-N- [(D) Leu] - [Sarc] - NH₂ (配列番号232)、

Ac-[(D) Arg] - [Cys] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [aMeCys] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] - E-N-H- [Sarc] - NH₂ (配列番号233)、

Ac-[(D) Arg] - [Cys] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [aMeCys] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] - E-N- [(D) Leu] - [Sarc] - NH₂ (配列番号234)、

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] - E-N- [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号235)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [bAla] - [Sarc] - NH₂ (配列番号236)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [(D) Val] - [Sarc] - NH₂ (配列番号237)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [(D) Arg] - [Sarc] - NH₂ (配列番号238)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [Hph] - [Sarc] - NH₂ (配列番号239)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [(D) Tyr] - [Sarc] - NH₂ (配列番号240)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [(D) Tyr] - [Sarc] - NH₂ (配列番号241)、

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [4Pal] - NH₂ (配列番号242)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [Phe (4-CF3)] - [Sarc] - NH₂ (配列番号243)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N-Tyr-CHF₂- [Sarc] - NH₂ (配列番号244)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [THP] - P-NH₂ (配列番号245)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [3Pal] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号246)、

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)

10

20

30

40

50

)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Nal] - [THP]
] - E - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号247)、

Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)
)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Nal] - [THP]
] - E - N - [4Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号248)、

Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)
)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Nal] - [THP]
] - E - N - [Phe (2 - アミノメチル)] - [Sarc] - NH₂ (配列番号249)
) 、

Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)
)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Nal] - [THP]
] - E - N - [3Pal] - [Pro (4, 4 di F)] - NH₂ (配列番号250)、

Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)
)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Nal] - [THP]
] - E - N - [3Pal] - [aMePro] - NH₂ (配列番号251)、

Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)
)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Nal] - [THP]
] - E - N - [3Pal] - [Aib] - NH₂ (配列番号252)、

Ac - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Nal] - [a - MeLys] - [Ly
s (Ac)] - N - [His (3 - Me)] - [Sarc] - NH₂ (配列番号253)、

Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)
)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Nal] - [THP]
] - E - N - [His (3 - Me)] - [Sarc] - NH₂ (配列番号261)、

Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - W - [Lys (Ac)] - [Pen]
- Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Nal] - [THP] - E - N - [H
is (3 - Me)] - [Sarc] - NH₂ (配列番号262)、

Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)
)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Nal] - [THP]
] - E - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号266)、

Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)
)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Nal] - [THP]
] - E - N - [3Pal] - N (H) Me (配列番号267)、

[(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)] -
[Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Nal] - [THP] - E
- N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号270)、

Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - W - [Lys (Ac)] - [Pen]
- Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Nal] - [THP] - E - N - [3
Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号271)、

Pr - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)
)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - (N - プロピオニルアミノ) エトキシ)] - [2 - Nal] - [THP] - E - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号272)、

Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)
)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - (N - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル)
プロピオニルアミノ) エトキシ)] - [2 - Nal] - [THP] - E - N - [3Pal]
] - [Sarc] - NH₂ (配列番号273)、

Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)
)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Nal] - [THP]
] - E - N - [3Pal (5 - Me)] - [Sarc] - NH₂ (配列番号276)、

10

20

30

40

50

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3 Pal (5-NH₂)] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 277)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [His (3-Me)] - N (H) Me (配列番号 278)、

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3 Pal] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号 279)、

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3 Pal] - [Gly (N-シクロヘキシルメチル)] - NH₂ (配列番号 280)、

10

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3 Pal] - [Gly (N-イソブチル)] - NH₂ (配列番号 281)、

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3 Pal (3-Me)] - NH₂ (配列番号 282)、

Ac-[(D) Arg] - [aMeCys] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Cys] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 283)、

20

Ac-[Pen] - N-T-W- [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 284)、

Ac-[Pen] - N-T-W- [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] - E-N- [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 159、285)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - [Phe (4-CONH₂)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 286)、

30

Ac-[Pen] - [Gly (アリル)] - T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - [Tyr (O-アリル)] - [2-Nal] - [THP] - [Lys (Ac)] - N- [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 287)、

Ac-[Pen] - [Gly (アリル)] - D- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - [Tyr (O-アリル)] - [2-Nal] - [THP] - [Lys (Ac)] - N- [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 288)、

Ac-[Pen] - [Gly (アリル)] - T- (W (4-F)) - [Lys (Ac)] - [Pen] - [Tyr (O-アリル)] - [2-Nal] - [THP] - [Lys (Ac)] - N- [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 289)、

40

Ac-[Pen] - N-D- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 290)、

Ac-[Pen] - L-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 291)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - [Phe (4-CONH₂)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 299)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -

50

F-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号308)、

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[(D)Tyr]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号309)、

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号310)、

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH₂)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号311)、

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-アセチル-N-プロピル)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号332)、

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-アセチル-N-ブチル)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号333)、

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-アセチル-N-イソブチル)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号334)、

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-アセチル-N-ベンジル)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号335)、

Ac-[Pen]-L-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH₂)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号339)、

Ac-[Pen]-L-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号347)、または

Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号373)、

のうちのいずれか1つを含むか、またはそれであり、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合を介して、またはAbu-Cチオエーテル結合を介して環化されるか、

またはそれらの医薬的に許容される塩である。

【0292】

特定の実施形態では、ペプチドは、以下：

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号104)、

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号106)、

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号158、162、284)、

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号247、266)、

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [His (3-Me)] - [Sarc] - NH₂ (配列番号261)、

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3Pal] - N(H) Me (配列番号267)、

であり、ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化されるか、またはその医薬的に許容される塩である。

【0293】

特定の実施形態では、ペプチドは、以下：

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号104)、

であり、ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化されるか、またはその医薬的に許容される塩である。

【0294】

特定の実施形態では、ペプチドは、以下：

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Ph)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号106)、

であり、ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化されるか、またはその医薬的に許容される塩である。

【0295】

特定の実施形態では、ペプチドは、以下：

Ac-[Pen] - N-T-W- [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号158、162、248)、

であり、ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化されるか、またはその医薬的に許容される塩である。

【0296】

特定の実施形態では、ペプチドは、以下：

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号247、266)、

であり、ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化されるか、またはその医薬的に許容される塩である。

【0297】

特定の実施形態では、ペプチドは、以下：

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [His (3-Me)] - [Sarc] - NH₂ (配列番号261)、

であり、ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化されるか、またはその医薬的に許容される塩である。

【0298】

特定の実施形態では、ペプチドは、以下：

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3Pal] - N(H) Me (配列番号267)、

であり、ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化されるか、またはその医薬的に許容される塩である。

10

20

30

40

50

【0299】

特定の実施形態では、ペプチドは、以下：

[N3__Acid] - [(D)Arg] - [Pen] - N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe[4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-[3Pal] - [Sarc]-NH₂ (配列番号274)、
または

[FPrptリアゾールMe__Acid] - [(D)Arg] - [Pen] - N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe[4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-[3Pal] - [Sarc]-NH₂ (配列番号275)、

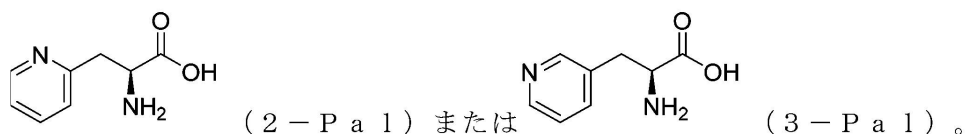
であり、ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化されるか、またはその医薬的に許容される塩である。

【0300】

特定の実施形態では、X15は、Arg、(D)Arg、aMeArg、His、(D)His、Sar、2-Pal、または3-Palであり；2-Palは、2-ピリジル置換アラニンであり、3-Palは、3-ピリジル置換アラニンである：

【0301】

【化19】

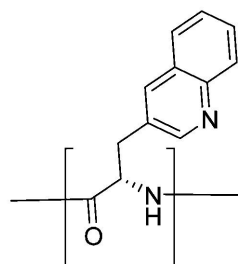


【0302】

特定の実施形態では、X11は、3-Quinであり、3-Quinは、PheのPhが、3-キノリニルで置換されているか、またはNH-C(3-キノリニルメチル)(H)-C(O)-もしくは

【0303】

【化20】



である。

【0304】

特定の態様では、本発明は、インターロイキン-23受容体のペプチド阻害剤であって、当該ペプチド阻害剤は、以下に列挙するアミノ酸配列のいずれか1つ、またはその医薬的に許容される塩を含むかまたはそれである。

【0305】

特定の実施形態では、ペプチドは、以下：

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH₂；(配列番号52)

【0306】

10

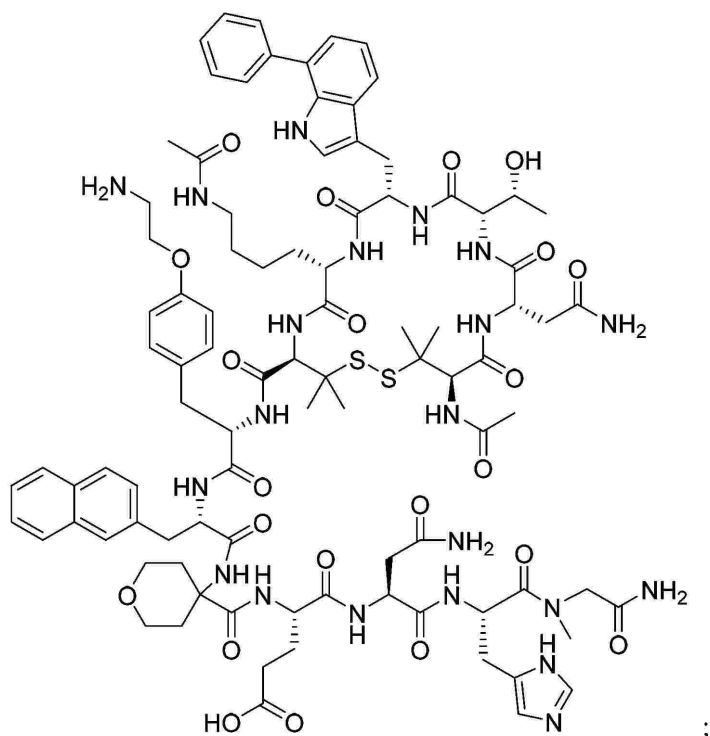
20

30

40

50

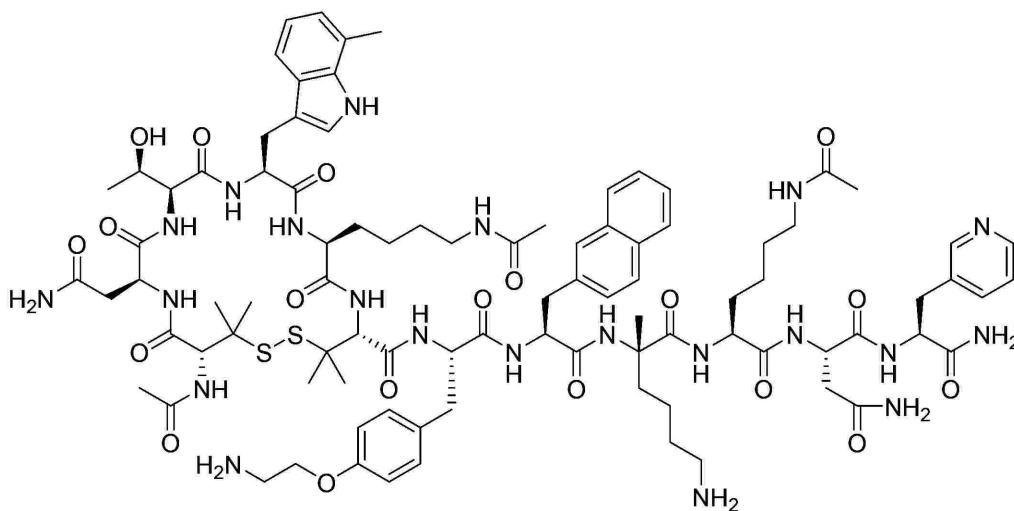
【化 2 1】



Ac - [Pen] - N-T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [α-MeLys] - [Lys (Ac)] - N - [3Pal] - NH₂ ; (配列番号 80)

【0307】

【化 2 2】



Ac - [Pen] - N-T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [α-MeLys] - [Lys (Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ ; (配列番号 103)

【0308】

10

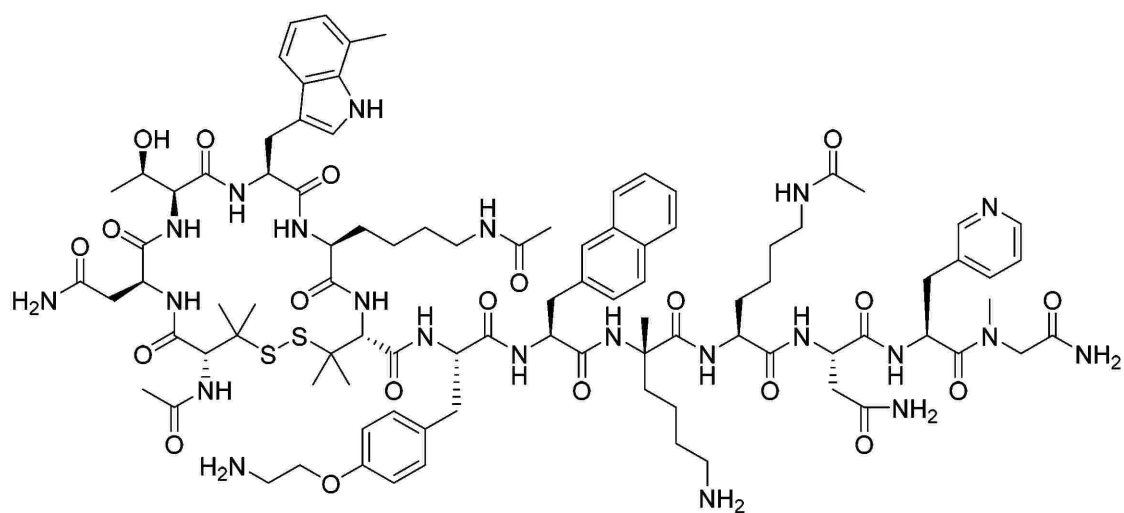
20

30

40

50

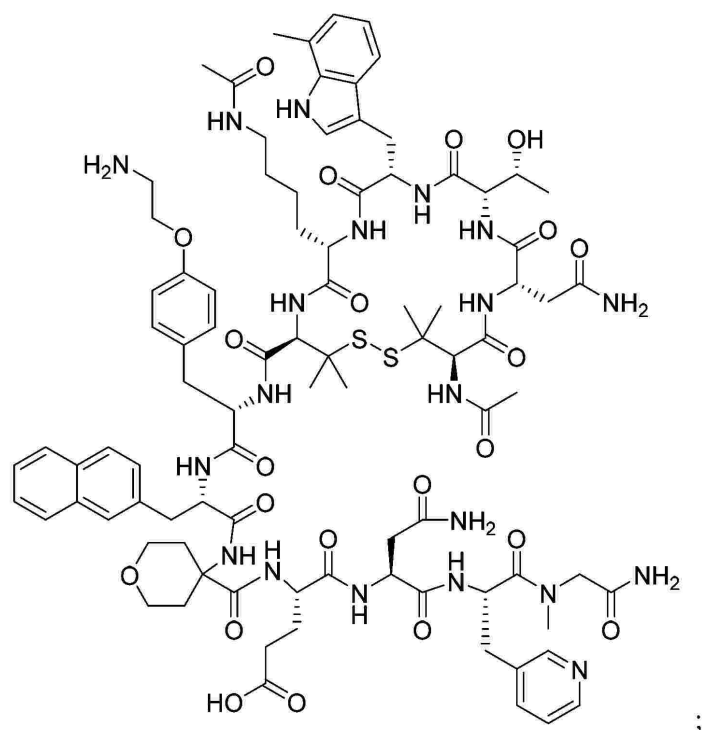
【化 2 3】



10

Ac - [Pen] - N-T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
 Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3P
 al] - [Sarc] - NH₂ ; (配列番号104)
 【0309】
 【化 2 4】

20

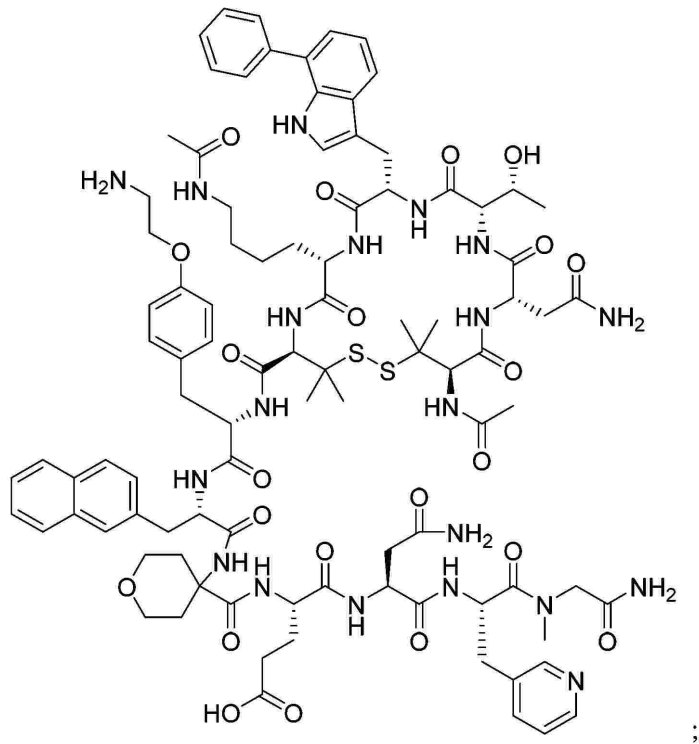


30

Ac - [Pen] - N-T - [W (7-Ph)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
 Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3P
 al] - [Sarc] - NH₂ ; (配列番号106)
 【0310】

40

【化 2 5】



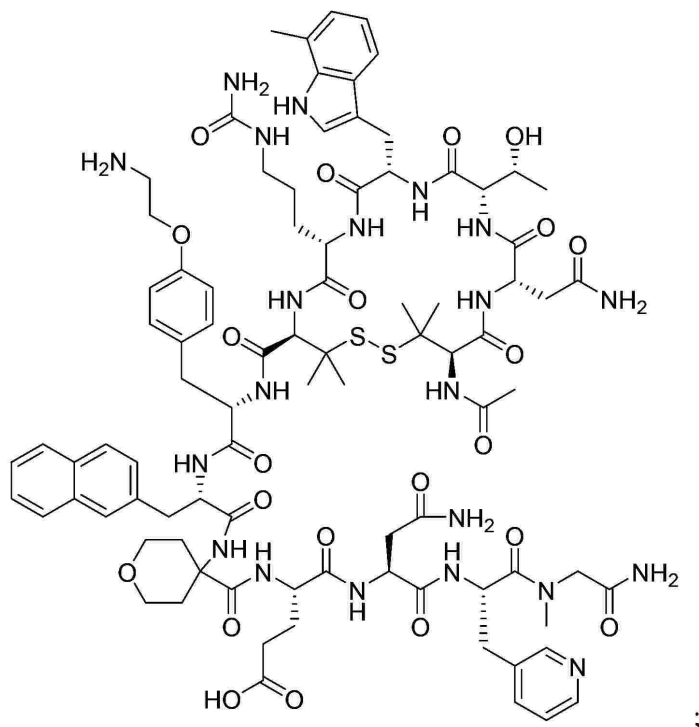
10

20

Ac - [Pen] - N-T - [W (7-Me)] - [Cit] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ ; (配列番号 107)

【0311】

【化 2 6】



30

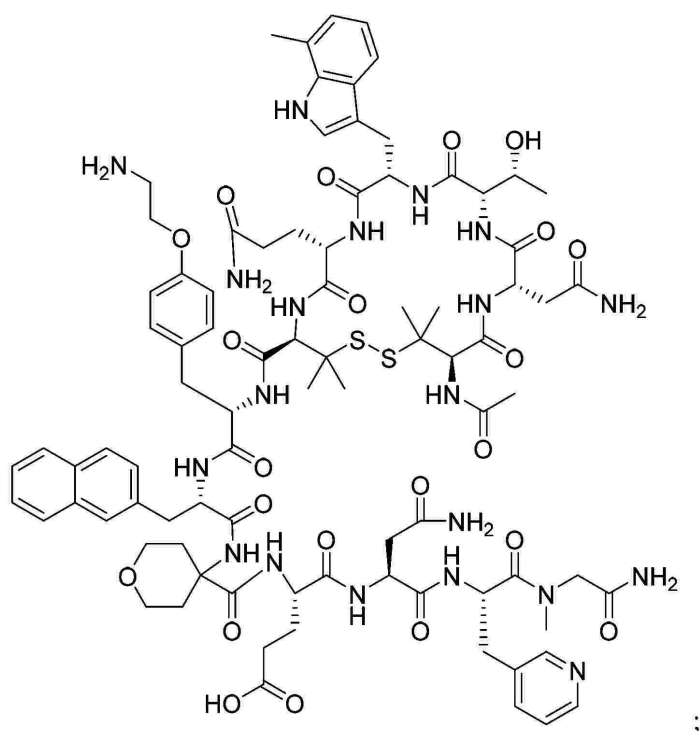
40

Ac - [Pen] - N-T - [W (7-Me)] - Q - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ ; (配列番号 108)

【0312】

50

【化 2 7】



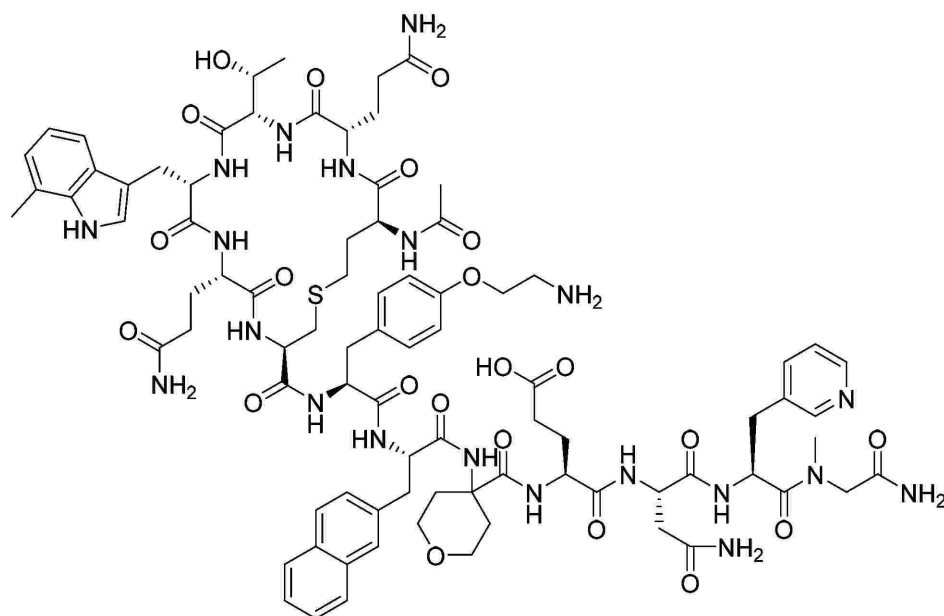
10

20

Ac - [Abu] - Q - T - [W (7-Me)] - Q - [Cys] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ ; (配列番号 109)

【0313】

【化 2 8】



30

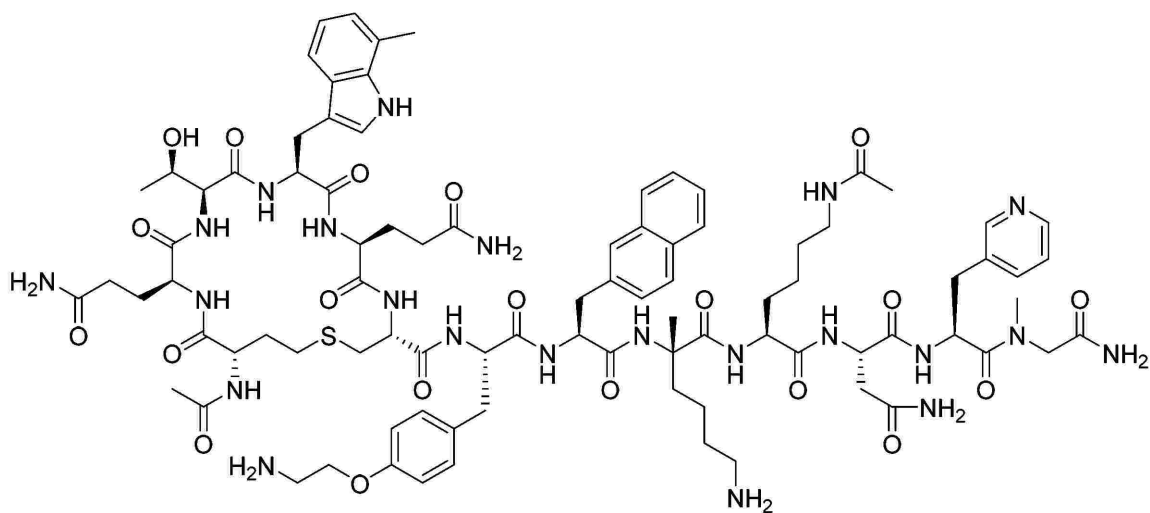
40

Ac - [Abu] - Q - T - [W (7-Me)] - Q - [Cys] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ ; (配列番号 110)

【0314】

50

【化 2 9】



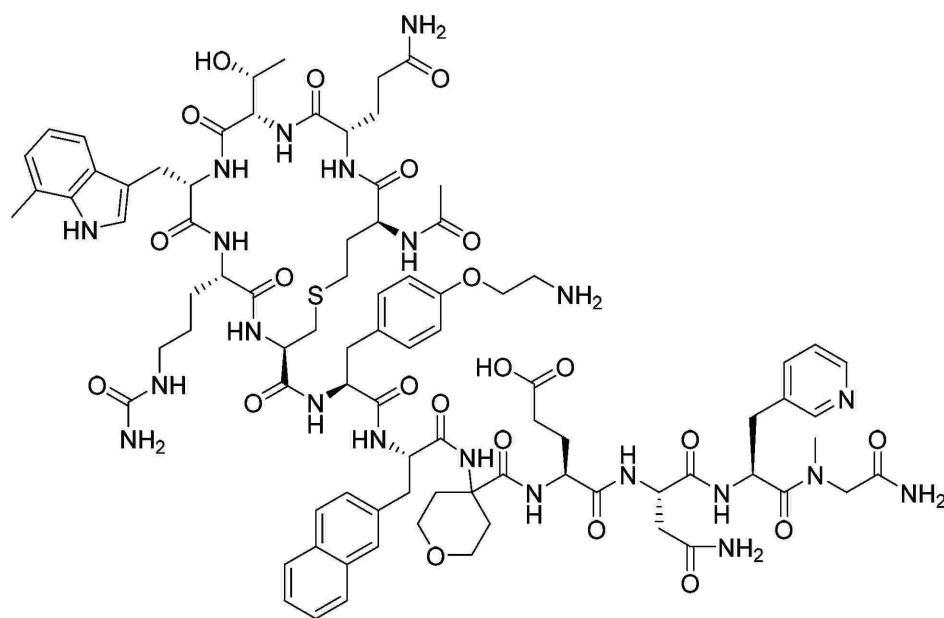
10

Ac - [Abu] - Q - T - [W (7-Me)] - [Cit] - [Cys] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ ; (配列番号 111)

【0315】

【化 30】

20



30

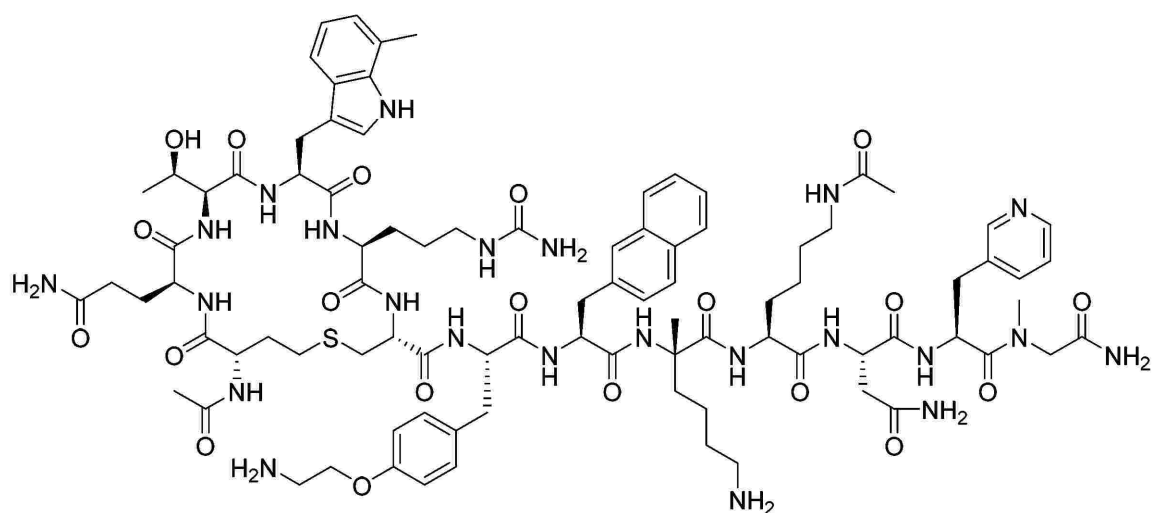
Ac - [Abu] - Q - T - [W (7-Me)] - [Cit] - [Cys] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ ; (配列番号 112)

【0316】

40

50

【化 3 1】



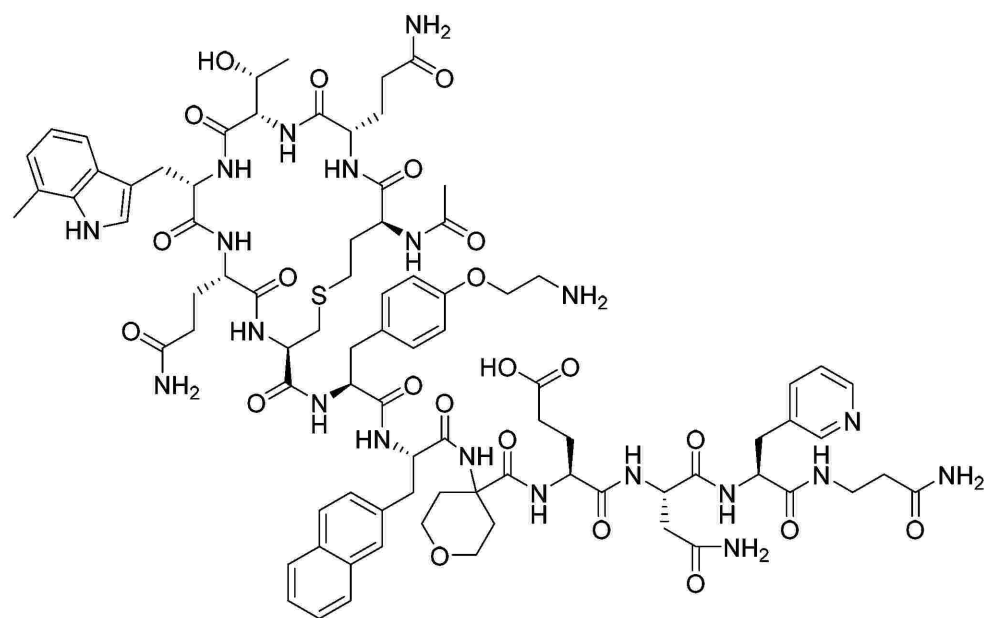
10

Ac - [Abu] - Q - T - [W (7-Me)] - Q - [Cys] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [3Pal] - [bA] - NH₂ ; (配列番号 113)

【0317】

20

【化 3 2】



30

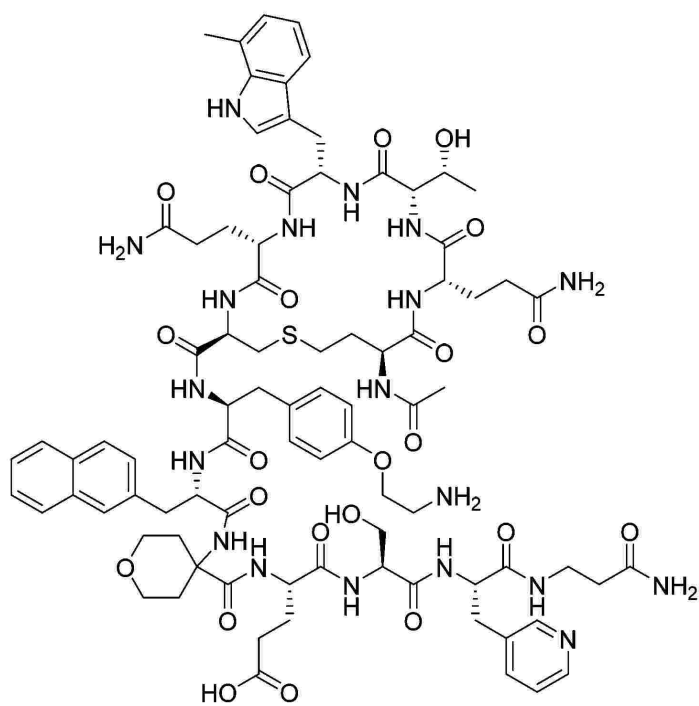
Ac - [Abu] - Q - T - [W (7-Me)] - Q - [Cys] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - S - [3Pal] - [bA] - NH₂ ; (配列番号 114)

【0318】

40

50

【化 3 3】



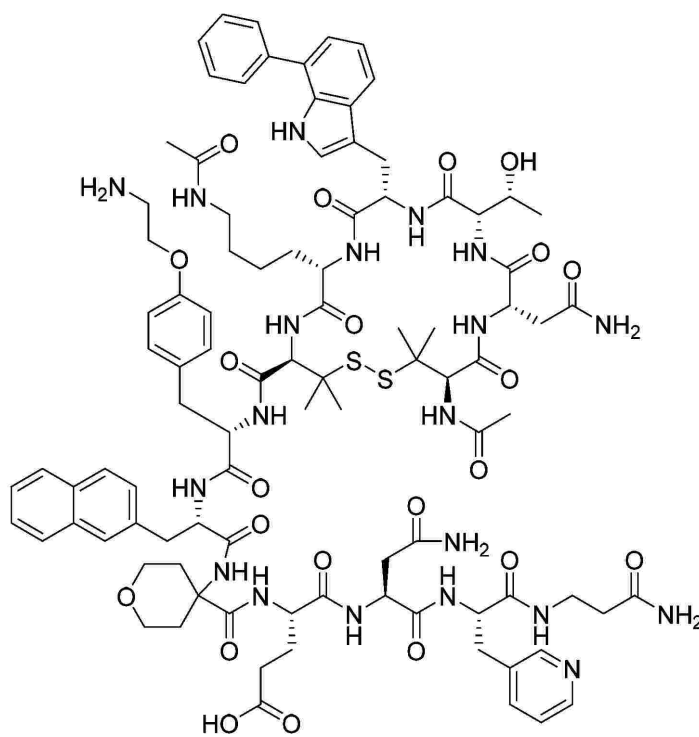
10

20

Ac - [Pen] - N-T - [W (7-Ph)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Nal] - [THP] - E - N - [3 Pal]
a l] - [b A] - NH₂ (配列番号 116) ;

【0319】

【化 3 4】



30

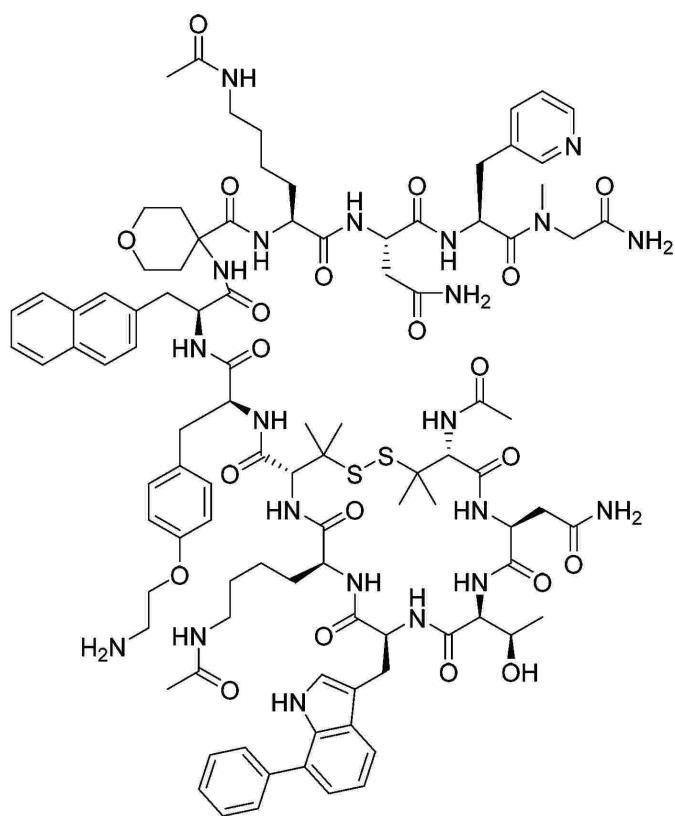
40

Ac - [Pen] - N-T - [W (7-Ph)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Nal] - [THP] - [Lys (Ac)
)] - N - [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 117) ;

【0320】

50

【化 3 5】



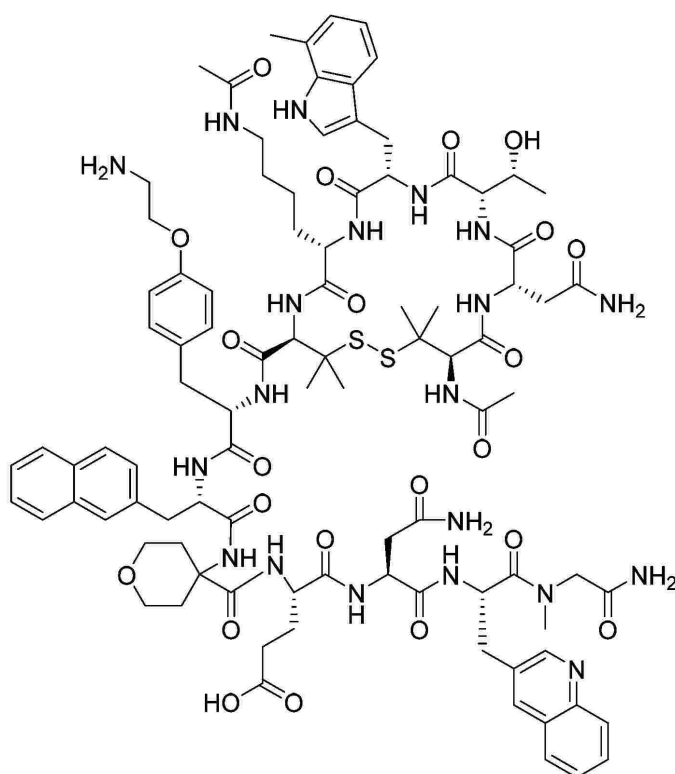
10

20

Ac - [Pen] - N-T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Q
uin] - [Sarc] - NH₂ ; (配列番号 118)

【0321】

【化 3 6】



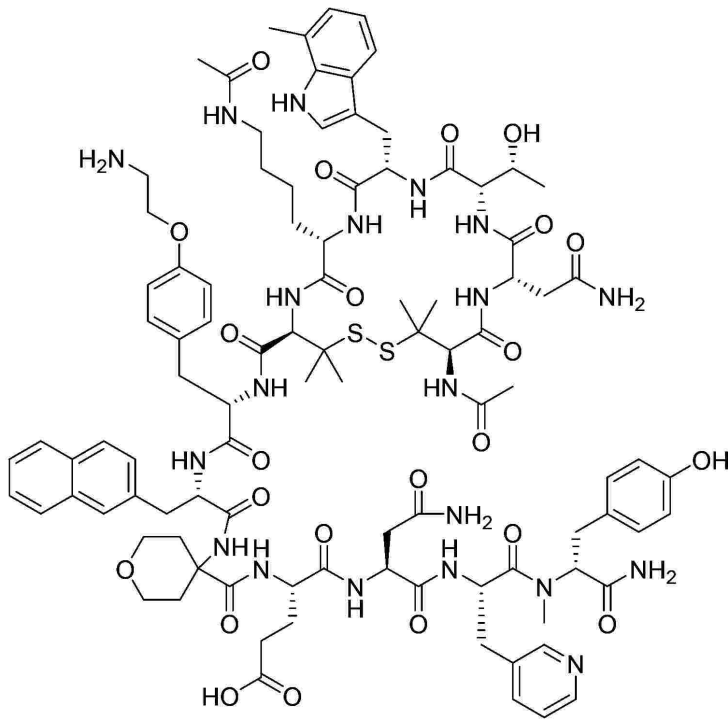
30

40

Ac - [Pen] - N-T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -

50

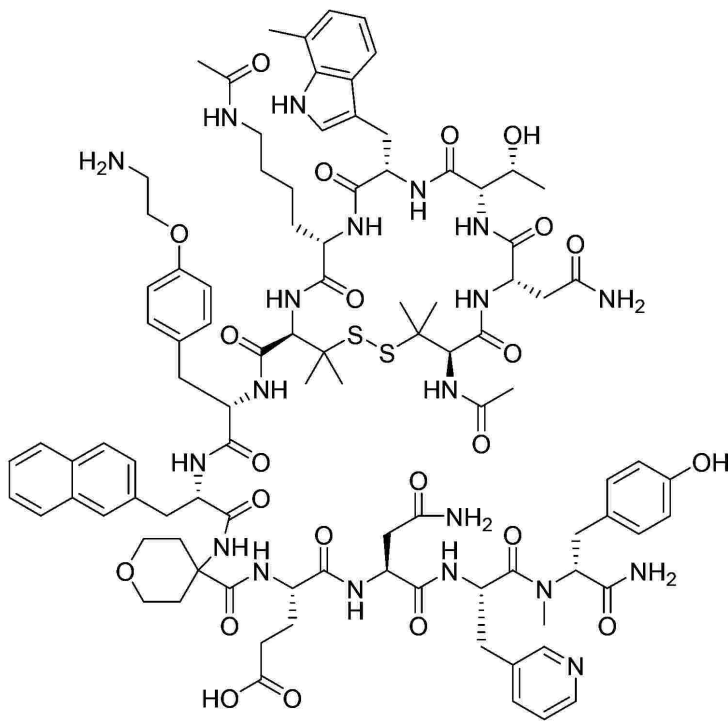
Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [(D)NMeTyr] - NH₂ (配列番号121) ;
 [0322]
 [化37]



10

20

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Ph)] - [Lys(Ac)] - [Pen] -
 Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [(D)NMeTyr] - NH₂ (配列番号123) ;
 [0323]
 [化38]



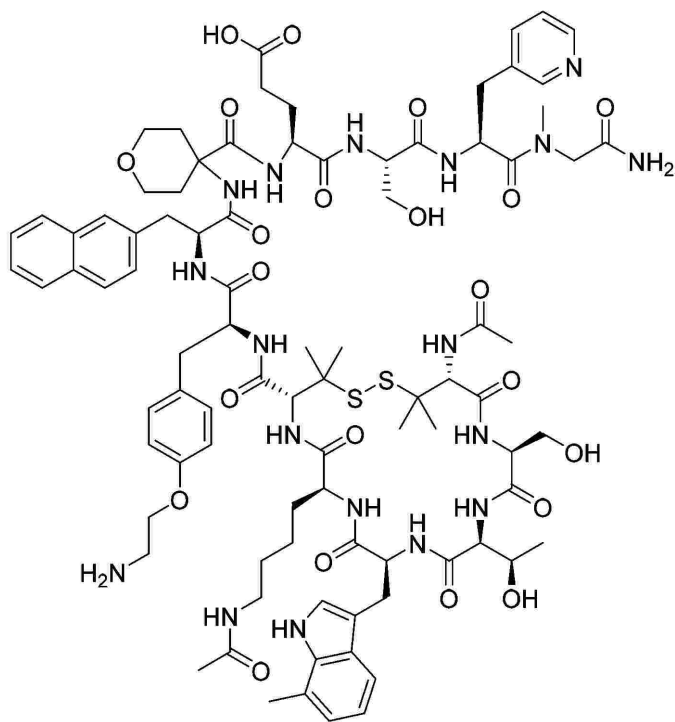
30

40

Ac - [Pen] - S-T - [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] -

50

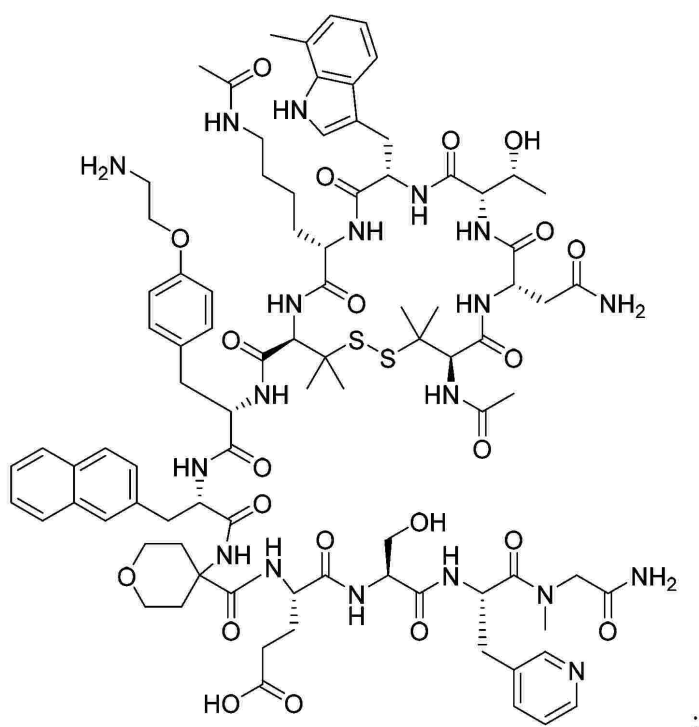
Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-S - [3Pal] - [Sarc] - NH₂; (配列番号124)
 [0324]
 [化39]



10

20

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] -
 Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-S - [3Pal] - [Sarc] - NH₂; (配列番号125)
 [0325]
 [化40]



30

40

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Ph)] - Q - [Pen] - Phe [4-(2

50

[illegible][illegible]

10

20

30

40

50

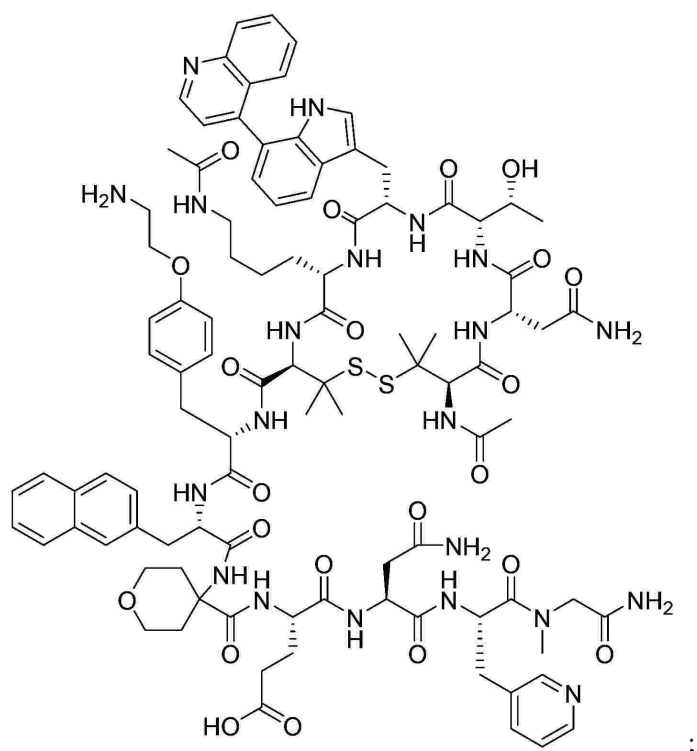
[illegible][illegible]

Ac - [Pen] - N - T - [W (7 - (4Quin))] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号147) ;

50

【 0 3 3 0 】

【 化 4 5 】



10

20

Ac - [Pen] - N - T - [(W (7 - (3 - ピラゾール - 1 - イル)))] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Nal] - [THP] - E - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 148)

【 0 3 3 1 】

30

40

50

50

10

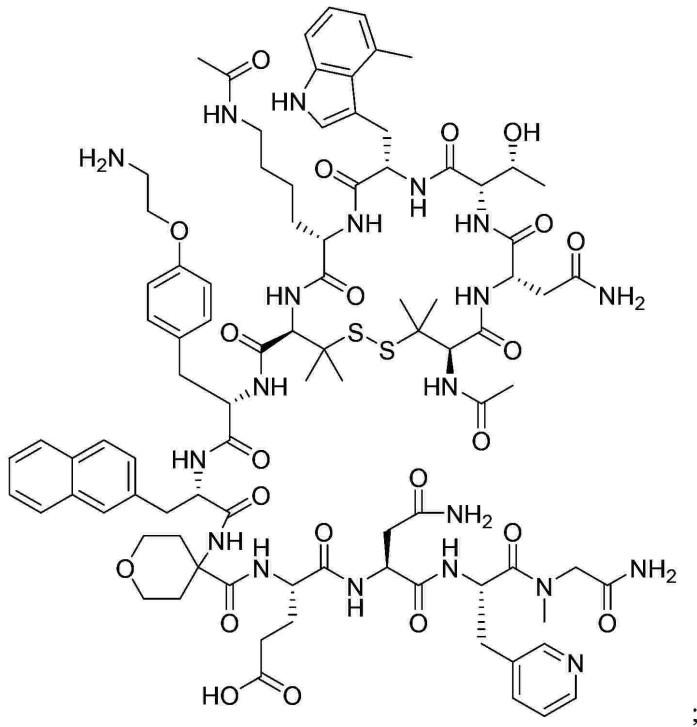


30



50

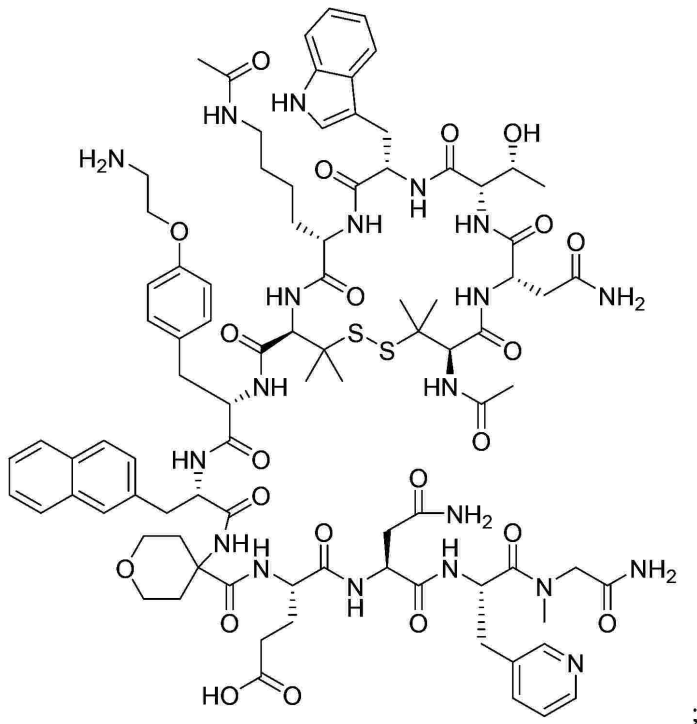
a l] - [S a r c] - NH₂ (配列番号 157) ;
 【0335】
 【化50】



10

20

Ac - [Pen] - N-T-W- [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2
 -アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3Pal] - [Sar
 c] - NH₂ (配列番号 158)
 【0336】
 【化51】



30

40

Ac - [Pen] - N-T-W- [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2
 -アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3Pal] - [Sar

50

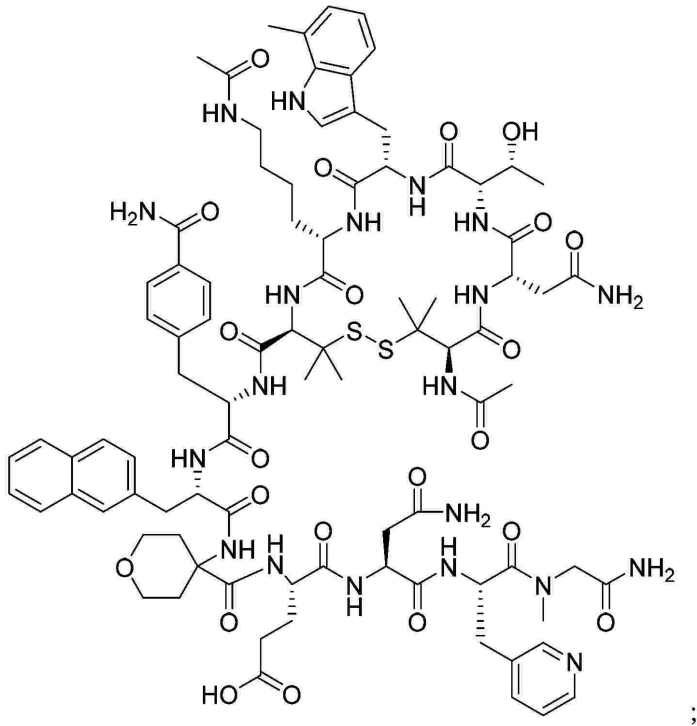
【化 5 2】



【化 5 3】



Ac - [Pen] - N-T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
 [Phe (4-CONH₂)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] -
 [Sarc] - NH₂ ; (配列番号 286)
 [0339]
 [化54]



10

20

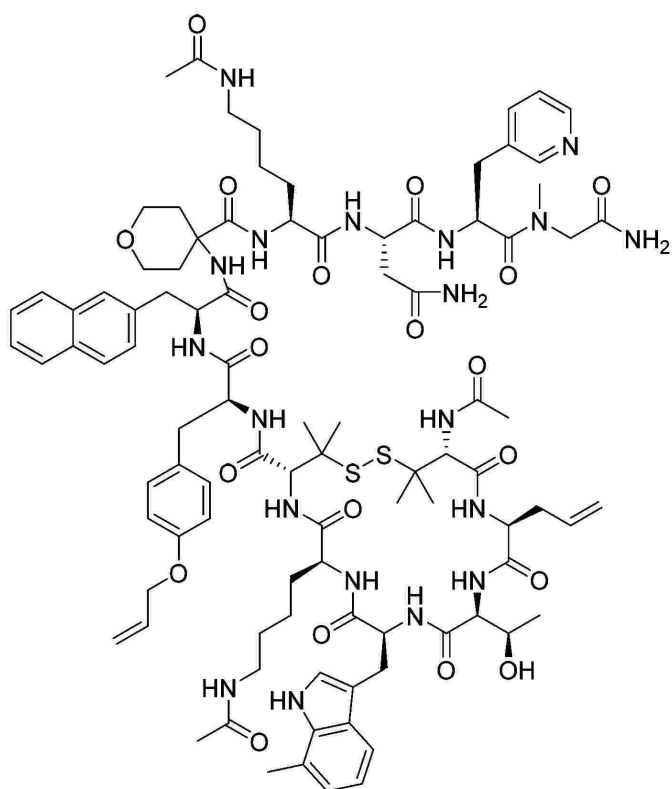
Ac - [Pen] - [Gly (アリル)] - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] -
 [Pen] - [Tyr (O-アリル)] - [2-Nal] - [THP] - [Lys (Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ ; (配列番号 287)
 [0340]

30

40

50

【化 5 5】



10

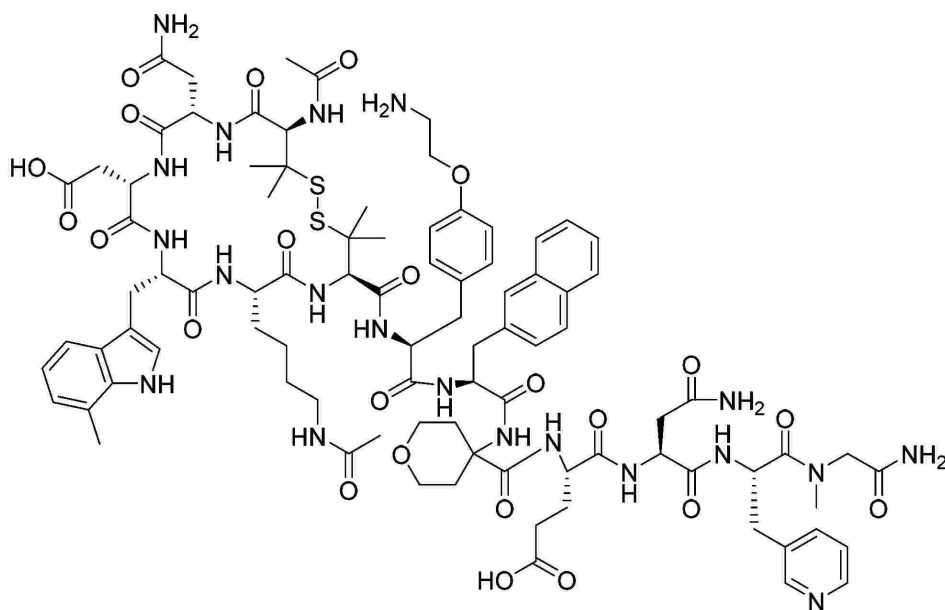
20

;

Ac - [Pen] - N-D - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂; (配列番号 290)

【0341】

【化 5 6】



30

40

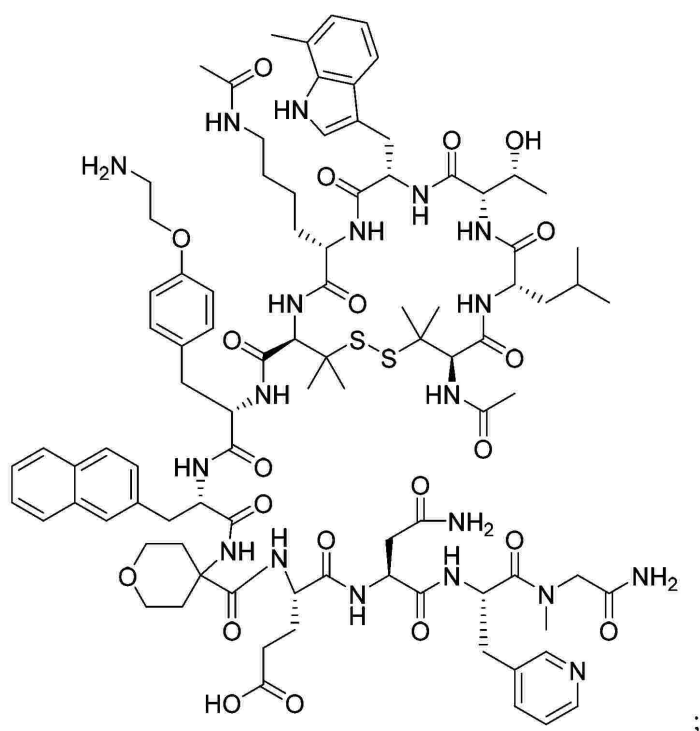
;

Ac - [Pen] - L-T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂; (配列番号 291)

【0342】

50

【化 5 7】



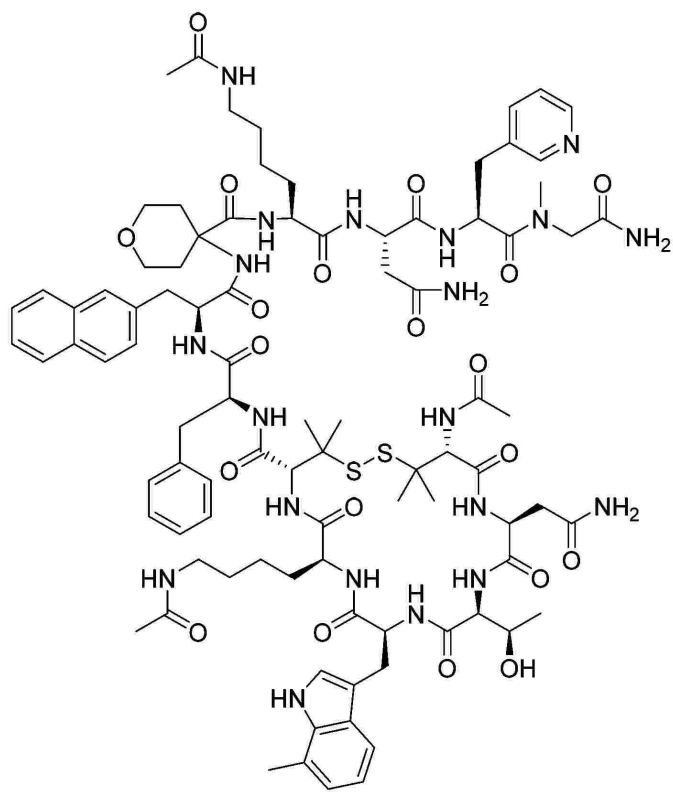
10

20

Ac - [Pen] - N-T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
F - [2-Nal] - [THP] - [Lys (Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc]

[0343]

【化 5 8】



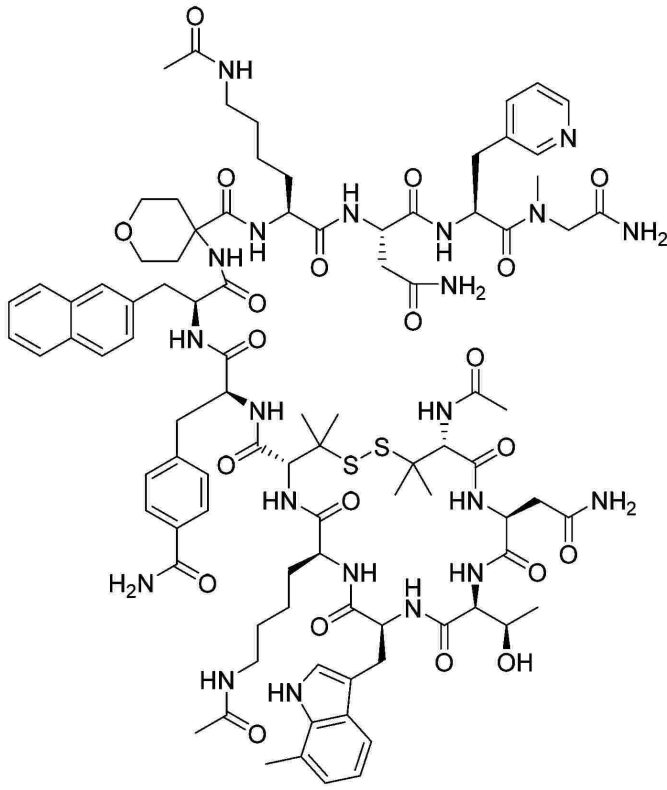
30

40

Ac - [Pen] - N-T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
[Phe (4-CONH₂)] - [2-Nal] - [THP] - [Lys (Ac)] - N

50

－ [3 P a l] － [S a r c] － N H ₂ ； (配 列 番 号 3 1 1)
 【 0 3 4 4 】
 【 化 5 9 】

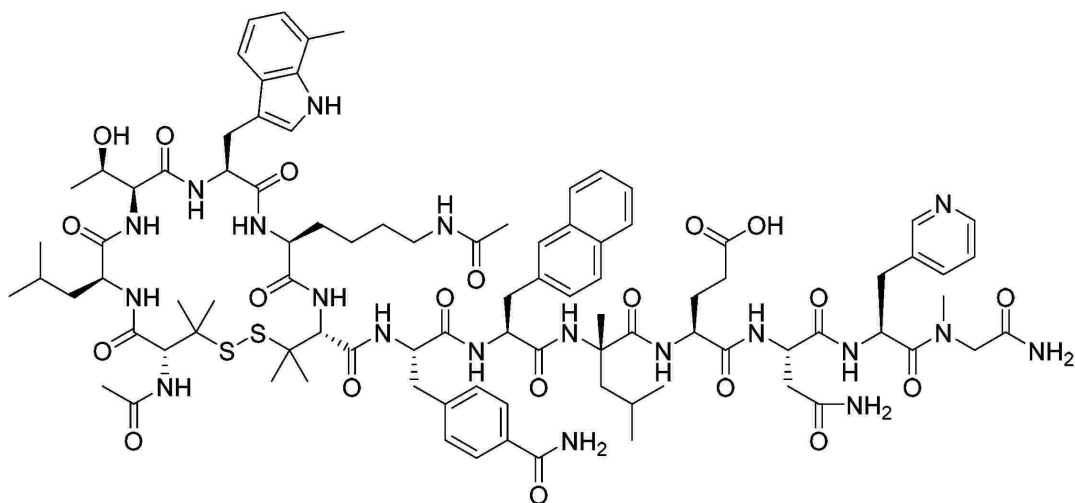


10

20

または
 A c － [P e n] － L － T － [W (7 - M e)] － [L y s (A c)] － [P e n] －
 [P h e (4 - C O N H ₂)] － [2 - N a l] － [a M e L e u] － E - N - [3 P a
 l] － [S a r c] － N H ₂ ； (配 列 番 号 3 3 9)
 【 0 3 4 5 】
 【 化 6 0 】

30



40

であるかまたはその医薬的に許容される塩である。

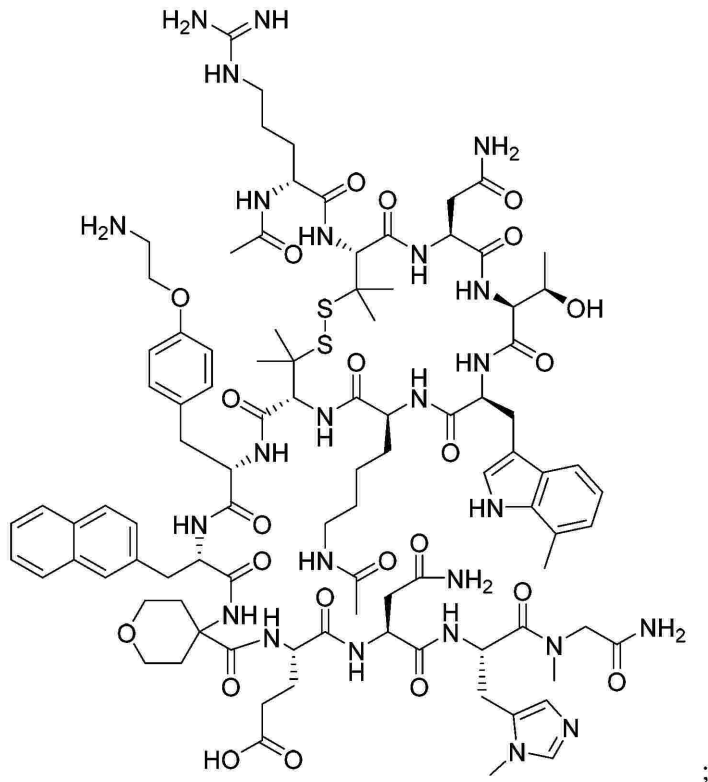
【 0 3 4 6 】

特定の態様では、本発明は、インターロイキン－ 2 3 受容体のペプチド阻害剤であって、以下に列挙するアミノ酸配列：

A c － [(D) A r g] － [P e n] － N - T － [W (7 - M e)] － [L y s (A c

50

)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Nal] - [THP]
] - E - N - [His (3 - Me)] - [Sarc] - NH₂ ; (配列番号 261)
 [0347]
 [化61]

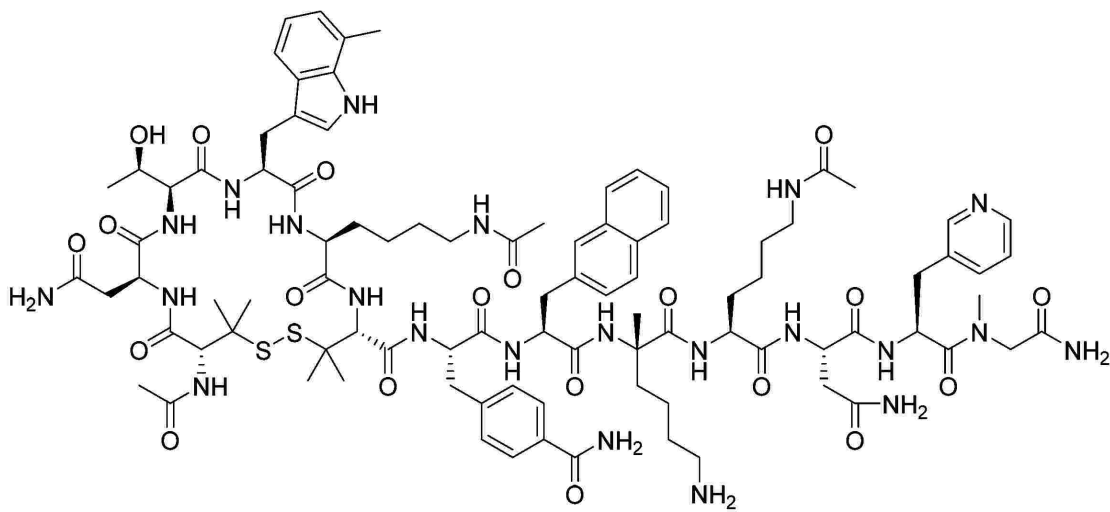


10

20

Ac - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
 [Phe (4 - CONH₂)] - [2 - Nal] - [a - MeLys] - [Lys (Ac
)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ ; (配列番号 299)
 [0348]
 [化62]

30

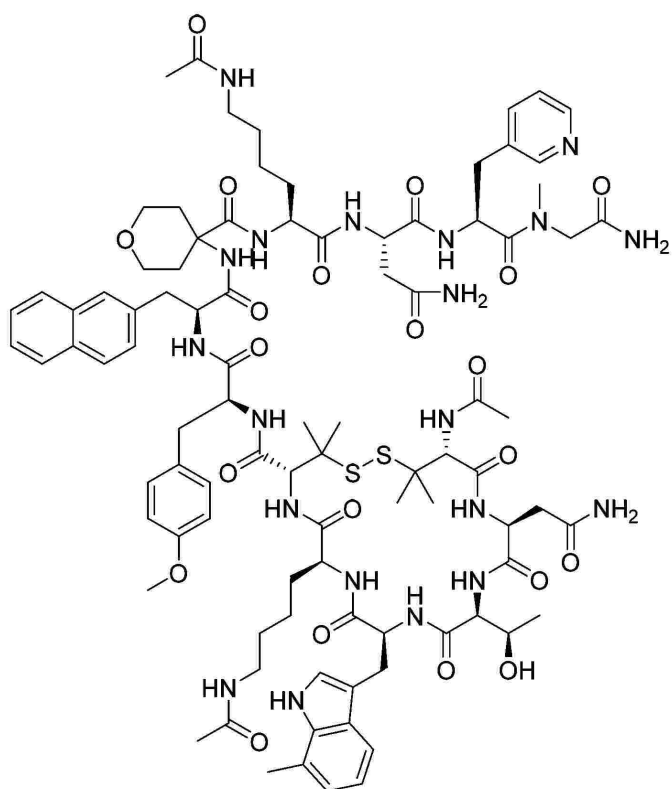


40

Ac - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
 [Phe (4 - OMe)] - [2 - Nal] - [THP] - [Lys (Ac)] - N - [3Pal]
] - [Sarc] - NH₂ ; (配列番号 310)
 [0349]

50

【化 6 3】



10

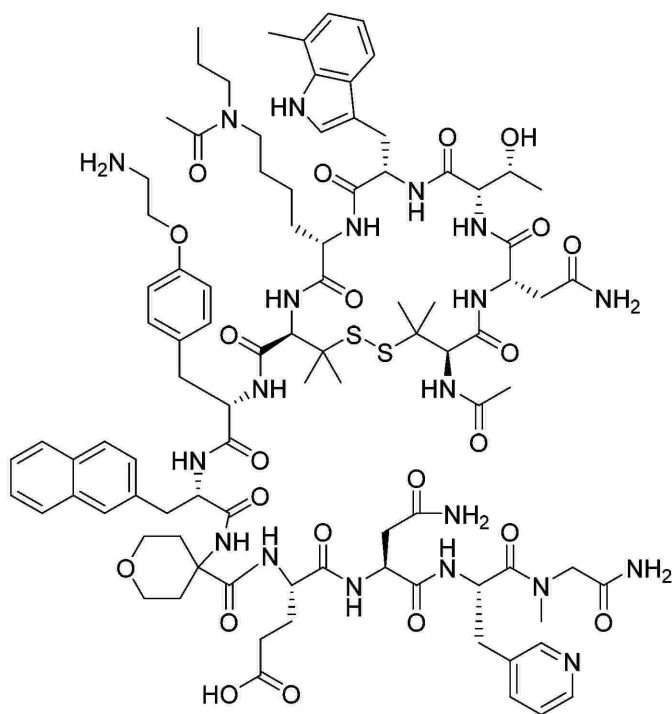
20

;

Ac - [Pen] - N-T - [W (7-Me)] - [Lys (N-アセチル-N-プロ
ピル)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [T
HP] - E - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ ; (配列番号 332)

【0350】

【化 6 4】



30

40

;

Ac - [Pen] - N-T - [W (7-Me)] - [Lys (N-アセチル-N-ブチ
ル)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [TH

50

[illegible][illegible]

50

10

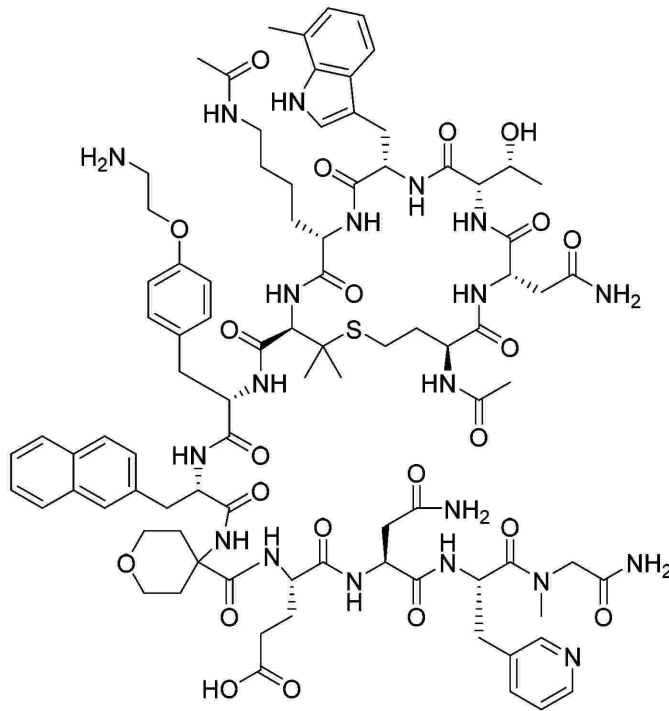


30



50

【化 6 9】



に列挙するアミノ酸配列のいずれか1つ、またはその医薬的に許容される塩を含むかまたはそれである、ペプチド阻害剤を提供する。

【0356】

ペプチド阻害剤の追加の特徴

本発明のペプチド阻害剤のいずれかは、例えば、以下に記載の通り、さらに定義され得る。本明細書に記載するさらに定義する特徴の各々は、特定の位置で指定されたアミノ酸がさらに定義する特徴の存在を可能にする場合、任意のペプチド阻害剤に適用され得ることが理解される。具体的な実施形態では、これらの特徴は、式 (I) ~ (XVIIId) のペプチドのいずれかに存在し得る。

【0357】

様々な実施形態では、 R^1 は、結合、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_{20}$ アルカノイルであり、単独でまたは例えばアセチルなど、前述のいずれかのスペーサーとして PEG 化バージョンを含む。 R^1 は、ペプチドのアミノ末端に位置する典型的なアミン基に加えて置き換わり得るまたは存在し得ることが理解される。 R^1 は、存在しない場合があることがさらに理解される。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_{20}$ アルカノイルから選択される N 末端を含み、単独でまたは例えばアセチルなど、前述のいずれかのスペーサーとしての PEG 化バージョンを含む。本明細書に記載のペプチド阻害剤のいずれかの具体的な実施形態では、 R^1 または N 末端部分は、水素である。特定の実施形態では、 R^1 は、結合、例えば共有結合である。

【0358】

本明細書に記載の様々な式のいずれかを有するペプチド阻害剤のいずれかの特定の実施形態では、 R^1 または N 末端部分は、メチル、アセチル、ホルミル、ベンゾイル、トリフルオロアセチル、イソバレリル、イソブチリル、オクタニル、ならびにラウリン酸、ヘキサデカン酸、および γ -Glu-ヘキサデカン酸の共役アミドから選択される。特定の実施形態では、 R^1 または N 末端部分は、pGlu である。特定の実施形態では、 R^1 は、水素である。具体的な実施形態では、 R^1 は、アセチルであり、それによって、ペプチド阻害剤は、その N 末端でアシル化されて、例えば、N 末端 Pen 残基などの N 末端アミノ

酸残基をキャッピングまたは保護する。

【0359】

本明細書に記載のペプチド阻害剤のいずれかの特定の実施形態では、 R^1 またはN末端部分は、酸である。特定の実施形態では、 R^1 またはN末端部分は、酢酸、ギ酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、イソ吉草酸、イソ酪酸、オクタン酸、ラウリン酸、ヘキサデカン酸、4-ビフェニル酢酸、4-フルオロフェニル酢酸、没食子酸、ピログルタミン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、パルミチン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、4-メチルビシクロ(2,2,2)-オクター-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、アルキルスルホン酸、およびアリールスルホン酸から選択される酸である。

10

【0360】

具体的な実施形態では、 R^1 またはN末端部分は、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、および2-ヒドロキシアタンスルホン酸から選択されるアルキルスルホン酸である。

【0361】

具体的な実施形態では、 R^1 またはN末端部分は、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、およびカンファースルホン酸から選択されるアリールスルホン酸である。

20

【0362】

ペプチド二量体

特定の実施形態では、本発明は、本明細書または添付の表に記載される単量体ペプチド阻害剤のいずれかの二量体を含む、本明細書に記載の単量体ペプチド阻害剤の二量体を含む。これらの二量体は、本明細書で使用される場合、全般的な用語「ペプチド阻害剤」の範囲内にある。本発明の例示的な二量体は、添付の表にも示されており、表中、二量体化された単量体は括弧内に示され、続いてリンカーが示される。特に指示がない限り、サブユニットは、そのC末端を介して連結される。「二量体」という用語は、ペプチド二量体のように、2つのペプチド単量体サブユニットが連結されている化合物を指す。本発明のペプチド二量体阻害剤は、ホモ二量体になる2つの同一の単量体サブユニット、またはヘテロ二量体になる2つの非同一の単量体サブユニットを含み得る。システイン二量体は、ある単量体サブユニットにおけるシステイン残基と他の単量体サブユニットにおけるシステイン残基との間のジスルフィド結合を通して連結された2つのペプチド単量体サブユニットを含む。

30

【0363】

いくつかの実施形態では、本発明のペプチド阻害剤は、特に遊離システイン残基がペプチド中に存在する場合、二量体の高次構造で活性であり得る。特定の実施形態では、これは、合成された二量体として、または特に、遊離システイン単量体ペプチドが存在しかつ酸化条件下で二量体化する場合に生じる。いくつかの実施形態では、二量体は、ホモ二量体である。他の実施形態では、二量体は、ヘテロ二量体である。

40

【0364】

特定の実施形態では、本発明の単量体サブユニットは、本明細書に定義されるものを含むがこれに限定されない、好適な連結部分、例えば、各ペプチド単量体サブユニット内に1つある2つのシステイン残基間のジスルフィド架橋によって、または別の好適なリンカー部分によって二量化され得る。単量体サブユニットのうちのいくつかは、両方とも遊離アミンを含むC末端およびN末端を有することが示されている。したがって、ペプチド二量体阻害剤を生成するために、CまたはN末端遊離アミンのいずれかを排除し、それによって、残りの遊離アミンで二量化させるように単量体サブユニットを修飾してよい。さらに、場合によっては、1つ以上の単量体サブユニットの末端は、トリフルオロペンチル

50

、アセチル、オクトニル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、パルミチル、トリフルオロメチル酪酸、シクロペンタンカルボン酸、シクロプロピル酢酸、4-フルオロ安息香酸、4-フルオロフェニル酢酸、3-フェニルプロピオン酸、テトラヒドロ-2H-ピラン-4カルボン酸、コハク酸、およびグルタル酸からなる群から選択されるアシル化有機化合物でアシル化される。場合によっては、単量体サブユニットは、遊離カルボキシ末端および遊離アミノ末端の両方を含み、それにより、ユーザは、所望の末端で二量体化を達成するようにサブユニットを選択的に修飾することができる。したがって、当業者は、本発明の単量体サブユニットが、所望の二量体化のために単一の特定のアミンを得るために選択的に修飾され得ることを理解するであろう。

【0365】

本明細書に開示される単量体サブユニットのC末端残基は、任意選択でアミドであることがさらに理解される。さらに、特定の実施形態では、C末端での二量体化は、当技術分野で概ね理解されるように、アミン官能基を有する側鎖を有する好適なアミノ酸を使用することによって促進されることが理解される。N末端残基に関して、二量体化は、末端残基の遊離アミンを介して達成されてもよく、または当該技術分野で概ね理解されるように、遊離アミンを有する好適なアミノ酸側鎖を使用することによって達成されてもよいことが概ね理解される。

【0366】

単量体サブユニットを接続するリンカー部分は、本明細書の教示と適合する任意の構造、長さ、および／またはサイズを含み得る。少なくとも1つの実施形態では、リンカー部分は、システイン、リジン、DIG、PEG4、PEG4-ビオチン、PEG13、PEG25、PEG1K、PEG2K、PEG3.4K、PEG4K、PEG5K、IDA、ADA、Boc-IDA、グルタル酸、イソフタル酸、1,3-フェニレン二酢酸、1,4-フェニレン二酢酸、1,2-フェニレン二酢酸、トリアジン、Boc-トリアジン、IDA-ビオチン、PEG4-ビオチン、AADA、好適な脂肪族、芳香族、ヘテロ芳香族、および約400Da～約40,000Daの分子量を有するポリエチレングリコール系リンカーからなる非限定的な群から選択される。特定の実施形態では、PEG2は、 $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ である。好適なリンカー部分の非限定的な例を表2に提供する。

【0367】

10

20

30

40

50

【表 4－1】

表 2. 例示的なリンカー部分

略語	説明	構造
DIG	DIグリコール酸、	
PEG4	4個のポリエチレングリコール単位を有する二官能性PEGリンカー	
PEG13	13個のポリエチレングリコール単位を有する二官能性PEGリンカー	
PEG25	25個のポリエチレングリコール単位を有する二官能性PEGリンカー	
PEG1K	1000Daのポリエチレングリコールモル重量を有する二官能性PEGリンカー	
PEG2K	2000Daのポリエチレングリコールモル重量を有する二官能性PEGリンカー	
PEG3.4K	3400Daのポリエチレングリコールモル重量を有する二官能性PEGリンカー	
PEG5K	5000Daのポリエチレングリコールモル重量を有する二官能性PEGリンカー	
DIG	DIグリコール酸	
β -Ala-IDA	β -Ala-イミノ二酢酸	
Boc- β -Ala-IDA	Boc- β -Ala-イミノ二酢酸	
Ac- β -Ala-IDA	Ac- β -Ala-イミノ二酢酸	
IDA- β -Ala-Palm	パルミチル- β -Ala-イミノ二酢酸	

【 0 3 6 8 】

10

20

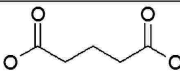
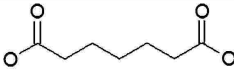
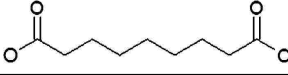
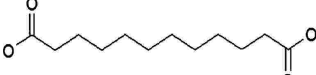
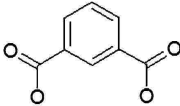
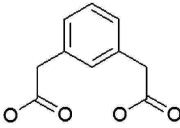
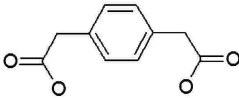
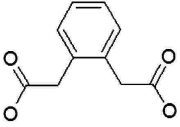
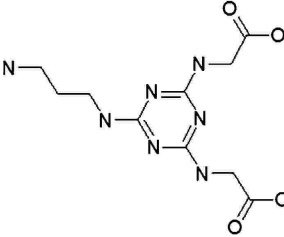
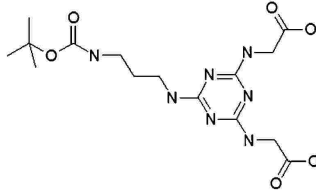
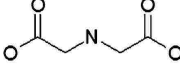
30

40

50

【表 4－2】

(表 2 の続き)

略語	説明	構造
GTA	グルタル酸	
PMA	ペミリン酸 (Pemilic acid)	
AZA	アゼライン酸	
DDA	ドデカン二酸	
IPA	イソフタル酸	
1, 3-PDA	1, 3-フェニレン二酢酸	
1, 4-PDA	1, 4-フェニレン二酢酸	
1, 2-PDA	1, 2-フェニレン二酢酸	
トリアジン	アミノプロビルトリアジン二酸	
Boc-トリアジン	Boc-トリアジン二酸	
ADA	アミノ二酢酸 (イミノ二酢酸と称される場合もある)	

【 0 3 6 9 】

10

20

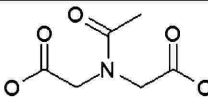
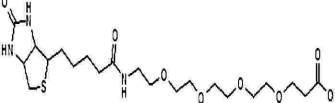
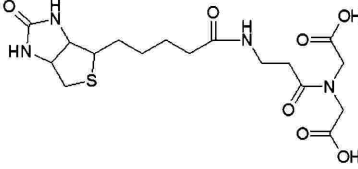
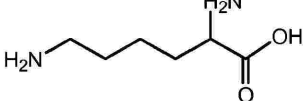
30

40

50

【表 4－3】

(表 2 の続き)

略語	説明	構造
AADA	n-アセチルアミノ酢酸 (N-アセチルイミノ二酢酸と称される場合もある)	
PEG4-ビオチン	PEG4-ビオチン(製品番号10199、QuantaBioset)	
IDA-ビオチン	N-ビオチン-β-Ala-イミノ二酢酸	
Lys	リジン	

10

【0370】

いくつかの実施形態では、ペプチド二量体阻害剤は、リンカー部分を介して二量体化される。いくつかの実施形態では、ペプチド二量体阻害剤は、各単量体サブユニット内に1つある2つのシステイン残基間に形成された分子間ジスルフィド結合を介して二量体化される。いくつかの実施形態では、ペプチド二量体阻害剤は、リンカー部分および2つのシステイン残基間に形成された分子間ジスルフィド結合の両方を介して二量体化される。いくつかの実施形態では、分子内結合は、ジスルフィド結合の代わりに、チオエーテル、ラクタム、トリアゾール、セレノエーテル、ジセレニド、またはオレフィンである。

20

【0371】

当業者は、本明細書に開示されるリンカー（例えば、CおよびN末端リンカー）部分が好適なリンカーの非限定的な例であり、本発明が任意の好適なリンカー部分を含み得ることを理解するであろう。したがって、本発明のいくつかの実施形態は、本明細書における表のいずれかに示されるペプチドから選択される、または本明細書における表のいずれかに提示される配列を含むかもしくはそれからなる2つの単量体サブユニットで構成されるホモまたはヘテロ二量体ペプチド阻害剤であって、それぞれの単量体サブユニットのC末端またはN末端（または内部アミノ酸残基）が、任意の好適なリンカー部分によって連結されて、IL-23R阻害活性を有する二量体ペプチド阻害剤を提供する、ペプチド阻害剤を含む。特定の実施形態では、リンカーは、ある単量体サブユニットのN末端またはC末端、および二量体を構成する他の単量体サブユニットの内部アミノ酸残基に結合する。特定の実施形態では、リンカーは、ある単量体サブユニットの内部アミノ酸残基、および二量体を構成する他の単量体サブユニットの内部アミノ酸残基に結合する。さらなる実施形態では、リンカーは、両方のサブユニットのN末端またはC末端に結合する。

30

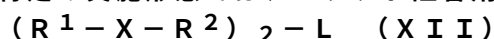
40

【0372】

具体的な実施形態では、単量体サブユニットの一方または両方は、式(I)～(XVIIId)のいずれか1つの、または表E1A、表E1B、もしくは本明細書に記載のペプチドのいずれかに示される配列もしくは構造を含む。

【0373】

特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式XII:



【式中、各 R^1 は、独立して、存在しないか、結合（例えば、共有結合）であるか、または R^1 は、水素、C1～C6アルキル、C6～C12アリール、C6～C12アリール

50

C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 2 0 アルカノイルから選択され、単独でまたは前述のいずれかのスペーサーとして P E G 化バージョンを含み；

各 R² は、独立して、存在しないか、結合（例えば、共有結合）であるか、または O H もしくは N H₂ から選択され；L は、リンカー部分であり；各 X は、本明細書に記載の式（I）～（X V I I d）の配列を含む、独立して選択されたペプチド単量体サブユニットである」の構造、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を有する。特定の実施形態では、ペプチド二量体阻害剤の一方または両方のペプチド単量体サブユニットは、例えば、X 4 と X 9 との間の分子内結合を介して環化される。特定の実施形態では、一方または両方のペプチド単量体サブユニットは、直鎖状である、すなわち、環化されていない。

10

【0374】

具体的な実施形態では、各 R¹ は、独立して、結合（例えば、共有結合）であるか、または水素、C 1 ~ C 6 アルキル、C 6 ~ C 1 2 アリール、C 6 ~ C 1 2 アリール C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 2 0 アルカノイルから選択され、単独でまたは前述のいずれかのスペーサーとして P E G 化バージョンを含む。具体的な実施形態では、各サブユニットの N 末端は、水素、C 1 ~ C 6 アルキル、C 6 ~ C 1 2 アリール、C 6 ~ C 1 2 アリール C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 2 0 アルカノイルから選択される部分を含み、単独でまたは前述のいずれかのスペーサーとして P E G 化バージョンを含む。

【0375】

本明細書に記載の様々な式のいずれかを有するペプチド阻害剤のいずれかの特定の実施形態では、各 R¹（または N 末端部分）は、メチル、アセチル、ホルミル、ベンゾイル、トリフルオロアセチル、イソバレリル、イソブチリル、オクタニル、ならびにラウリン酸、ヘキサデカン酸、および γ -G l u -ヘキサデカン酸の共役アミドから選択される。

20

【0376】

具体的な実施形態では、各 R²（または C 末端部分）は、独立して、結合（例えば、共有結合）であるか、または O H もしくは N H₂ から選択される。

【0377】

本明細書に記載のペプチド二量体阻害剤のうちのいずれかの具体的な実施形態では、いずれかまたは両方の R¹ が水素である。

【0378】

本発明のペプチド二量体阻害剤の具体的な実施形態では、リンカー部分（L）は、本明細書に記載されるかまたは表 1 もしくは 7 に示されるリンカーのうちのいずれかである。特定の実施形態では、L は、リジンリンカー、ジエチレングリコールリンカー、イミノニ酢酸（I D A）リンカー、 β -A l a -イミノニ酢酸（ β -A l a -I D A）リンカー、または P E G リンカーである。

30

【0379】

ペプチド二量体阻害剤のうちのいずれかの様々な実施形態では、ペプチド単量体サブユニットの各々は、その N 末端、C 末端、または内部アミノ酸残基を介してリンカー部分に結合される。ペプチド二量体阻害剤のうちのいずれかの特定の実施形態では、各ペプチド単量体サブユニットの N 末端は、リンカー部分によって接続される。ペプチド二量体阻害剤のうちのいずれかの特定の実施形態では、各ペプチド単量体サブユニットの C 末端は、リンカー部分によって接続される。ペプチド二量体阻害剤のうちのいずれかの特定の実施形態では、各ペプチド単量体サブユニットは、内部アミノ酸に結合したリンカー部分によって接続される。

40

【0380】

ペプチド阻害剤共役体およびバイオポリマー

特定の実施形態では、単量体および二量体の両方を含む本発明のペプチド阻害剤は、親油性置換基およびポリマー部分などの 1 つ以上の共役化学置換基を含み、これは本明細書では半減期延長部分と称され得る。いかなる特定の理論にも束縛されることを望むものではないが、親油性置換基は血流中のアルブミンに結合し、それによって、ペプチド阻害剤

50

を酵素的分解から遮蔽するので、その半減期が延長されと考えられる。さらに、ポリマ一部分は半減期を延長し、血流中のクリアランスを低減すると考えられる。

【0381】

追加の実施形態では、ペプチド阻害剤、例えば、式(I)～(XVIIId)のペプチドのいずれかは、阻害剤中に存在するアミノ酸残基に結合したリンカー部分をさらに含み、例えば、リンカー部分は、ペプチド阻害剤の任意のアミノ酸の側鎖、ペプチド阻害剤のN末端アミノ酸、またはペプチド阻害剤のC末端アミノ酸に結合し得る。

【0382】

追加の実施形態では、ペプチド阻害剤、例えば、式(I)～(XIV)のペプチドのいずれかは、阻害剤中に存在するアミノ酸残基に結合した半減期延長部分をさらに含み、例えば、半減期延長部分は、ペプチド阻害剤の任意のアミノ酸の側鎖、ペプチド阻害剤のN末端アミノ酸、またはペプチド阻害剤のC末端アミノ酸に結合し得る。

10

【0383】

追加の実施形態では、ペプチド阻害剤、例えば、式(I)～(XIV)のペプチドのいずれかは、阻害剤中に存在するアミノ酸残基に結合したリンカー部分に結合した半減期延長部分をさらに含み、例えば、半減期延長部分は、ペプチド阻害剤の任意のアミノ酸の側鎖に結合したリンカー部分、ペプチド阻害剤のN末端アミノ酸、またはペプチド阻害剤のC末端アミノ酸に結合し得る。

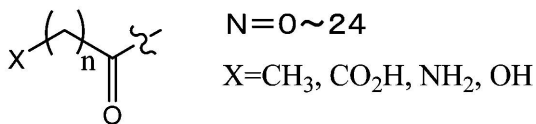
【0384】

具体的な実施形態では、ペプチド阻害剤は、以下に示す構造[式中、 $n = 0 \sim 24$ または $n = 14 \sim 24$ である]を有する半減期延長部分を含む：

20

【0385】

【化70】



【0386】

特定の実施形態では、本発明のペプチド阻害剤は、表8に示す半減期延長部分を含む。

30

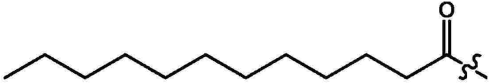
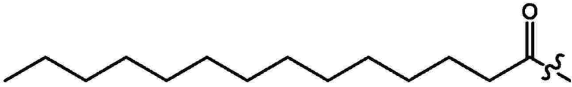
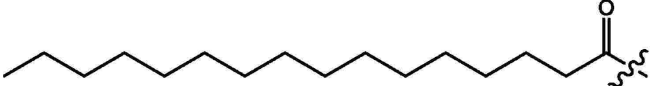
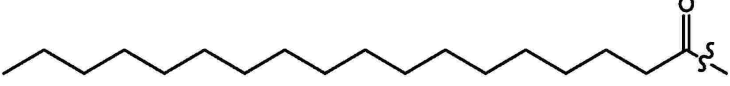
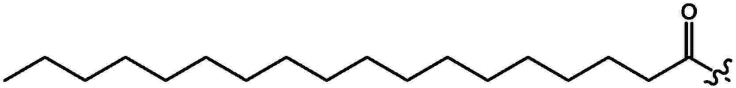
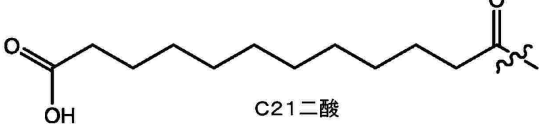
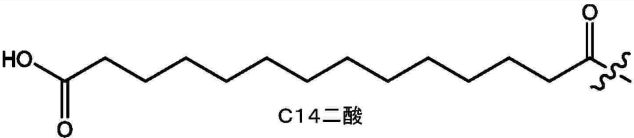
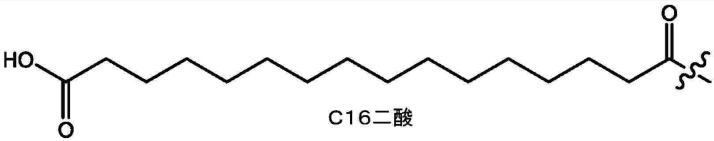
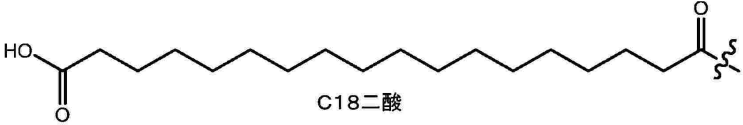
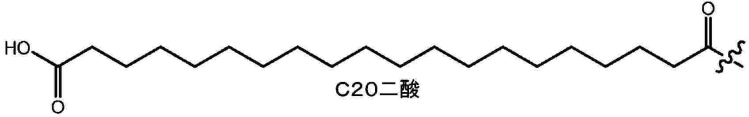
【0387】

40

50

【表 5】

表 8. 例示的な半減期延長部分

番号	半減期延長部分
C1	 C12(ラウリン酸)
C2	 C14(ミリスチン酸)
C3	 C16(パームまたはパルミチン酸)
C4	 C18(ステアリン酸)
C5	 C20
C6	 C21二酸
C7	 C14二酸
C8	 C16二酸
C9	 C18二酸
C10	 C20二酸

【0388】

特定の実施形態では、半減期延長部分は、ペプチド阻害剤に直接結合するが、他の実施形態では、半減期延長部分は、リンカー部分、例えば、表 1、2、または 4 に示されるもののうちのいずれかを介してペプチド阻害剤に結合される。

【0389】

10

20

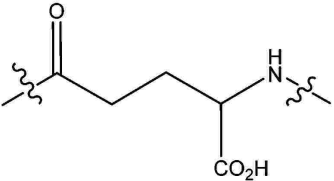
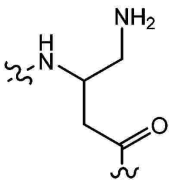
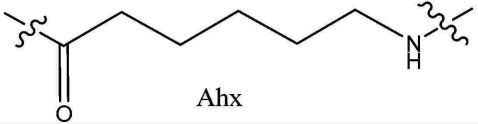
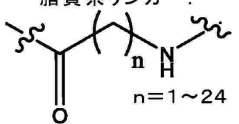
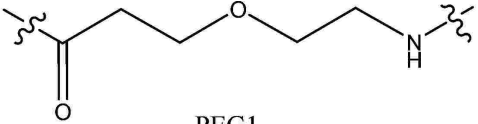
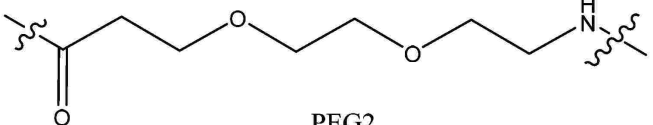
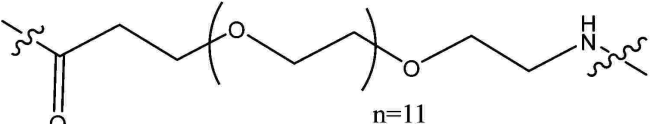
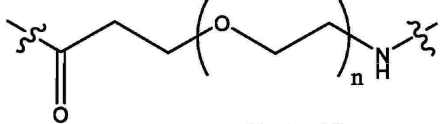
30

40

50

【表 6 - 1】

表 4. 例示的なリンカー部分

番号	リンカー部分
L1	 IsoGlu
L2	 Dapa
L3	 Ahx
L4	脂質系リンカー:  $n=1\sim24$
L5	 PEG1
L6	 PEG2
L7	 $n=11$ PEG11 (40原子) は、PEG12としても知られている
L8	 $N=1\sim25$ PEG系リンカー

【 0 3 9 0 】

10

20

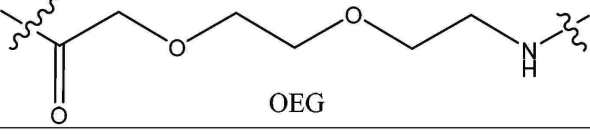
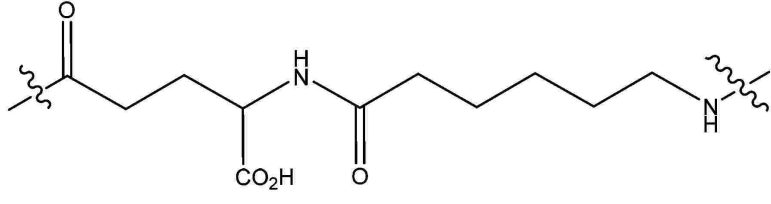
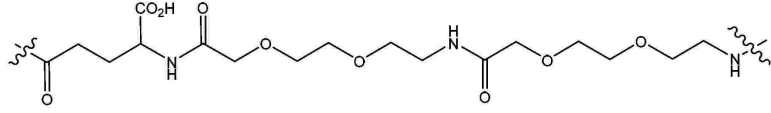
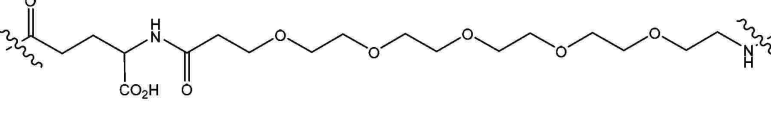
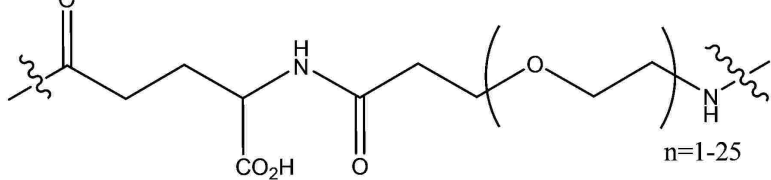
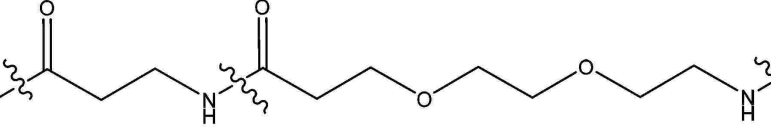
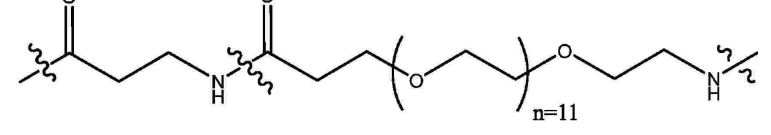
30

40

50

【表 6 - 2】

(表 4 の続き)

番号	リンカー部分
L9	 OEG
L10	 IsoGlu-Ahx
L11	 IsoGlu-OEG-OEG
L12	 IsoGlu-PEG5
L13	 n=1-25 IsoGlu-PEGn
L14	 βAla-PEG2
L15	 n=11 βAla-PEG11 (40原子)

【0391】

具体的な実施形態では、本発明のペプチド阻害剤は、表 2 または 4 に示したリンカー部分のいずれか、および表 5 に示す以下の組み合わせのいずれかを含む、表 3 に示した半減期延長部分のいずれかを含む。

【0392】

10

20

30

40

50

【表 7】

表 5. ペプチド阻害剤におけるリンカーと半減期延長部分との例示的な組み合わせ

リンカー	半減期延長部分	リンカー	半減期延長部分	リンカー	半減期延長部分
L1	C1	L1	C2	L1	C3
L2	C1	L2	C2	L2	C3
L3	C1	L3	C2	L3	C3
L4	C1	L4	C2	L4	C3
L5	C1	L5	C2	L5	C3
L6	C1	L6	C2	L6	C3
L7	C1	L7	C2	L7	C3
L8	C1	L8	C2	L8	C3
L9	C1	L9	C2	L9	C3
L10	C1	L10	C2	L10	C3
L11	C1	L11	C2	L11	C3
L12	C1	L12	C2	L12	C3
L13	C1	L13	C2	L13	C3
L14	C1	L14	C2	L14	C3
L15	C1	L15	C2	L15	C3

10

【 0 3 9 3 】

【表 8】

リンカー	半減期延長部分	リンカー	半減期延長部分	リンカー	半減期延長部分
L1	C4	L1	C5	L1	C6
L2	C4	L2	C5	L2	C6
L3	C4	L3	C5	L3	C6
L4	C4	L4	C5	L4	C6
L5	C4	L5	C5	L5	C6
L6	C4	L6	C5	L6	C6
L7	C4	L7	C5	L7	C6
L8	C4	L8	C5	L8	C6
L9	C4	L9	C5	L9	C6
L10	C4	L10	C5	L10	C6
L11	C4	L11	C5	L11	C6
L12	C4	L12	C5	L12	C6
L13	C4	L13	C5	L13	C6
L14	C4	L14	C5	L14	C6
L15	C4	L15	C5	L15	C6

30

【 0 3 9 4 】

40

50

【表 9】

リンカ ー	半減期延 長部分		リンカ ー	半減期延 長部分		リンカ ー	半減期延 長部分
L1	C7		L1	C8		L1	C9
L2	C7		L2	C8		L2	C9
L3	C7		L3	C8		L3	C9
L4	C7		L4	C8		L4	C9
L5	C7		L5	C8		L5	C9
L6	C7		L6	C8		L6	C9
L7	C7		L7	C8		L7	C9
L8	C7		L8	C8		L8	C9
L9	C7		L9	C8		L9	C9
L10	C7		L10	C8		L10	C9
L11	C7		L11	C8		L11	C9
L12	C7		L12	C8		L12	C9
L13	C7		L13	C8		L13	C9
L14	C7		L14	C8		L14	C9
L15	C7		L15	C8		L15	C9

10

【0395】

【表 10】

リンカ ー	半減期延 長部分		リンカ ー	半減期延 長部分		リンカ ー	半減期延 長部分
L1	C10		L6	C10		L11	C10
L2	C10		L7	C10		L12	C10
L3	C10		L8	C10		L13	C10
L4	C10		L9	C10		L14	C10
L5	C10		L10	C10		L15	C10

20

【0396】

いくつかの実施形態では、ペプチド、例えば、表 6 に示すような共役部分、例えば半減期延長部分間に存在する複数のリンカーが存在し得る。

30

【0397】

【表 11】

表 6. ペプチド阻害剤におけるリンカーと半減期延長部分との例示的な組み合わせ

リンカー	半減期延長部分	リンカー	半減期延長部分
L1-L2	C10	L1-L2	C8
L2-L5-L3	C10	L2-L5-L3	C8
L3-L8	C10	L3-L8	C8
L1-L2-L3	C10	L1-L2-L3	C8
L5-L3-L3-L3	C10	L5-L3-L3-L3	C8

40

【0398】

特定の実施形態では、共役化学置換基、すなわち半減期延長部分を含む本発明のペプチド阻害剤の半減期は、共役化学置換基を含まないこと以外同じペプチド阻害剤の半減期の少なくとも 100%、少なくとも 120%、少なくとも 150%、少なくとも 200%、少なくとも 250%、少なくとも 300%、少なくとも 400%、または少なくとも 500% である。特定の実施形態では、親油性置換基および／またはポリマー部分は、ペプチド阻害剤の上皮を介した透過性および／またはその粘膜固有層における保持を増強する。特定の実施形態では、共役化学置換基を含む本発明のペプチド阻害剤の上皮を介した透過性および／またはその粘膜固有層における保持は、共役化学置換基を含まないこと以外同

50

じペプチド阻害剤の半減期の100%、少なくとも120%、少なくとも150%、少なくとも200%、少なくとも250%、少なくとも300%、少なくとも400%、または少なくとも500%である。

【0399】

特定の実施形態では、本発明のペプチド阻害剤中の1つ以上のアミノ酸残基（例えば、Lys残基）の側鎖は、親油性置換基に共役（例えば、共有結合）される。親油性置換基は、アミノ酸側鎖の原子に共有結合してもよく、あるいは1つ以上のスペーサーを介してアミノ酸側鎖に共役してもよい。スペーサーは、存在する場合、ペプチド類似体と親油性置換基との間の間隔を提供し得る。具体的な実施形態では、ペプチド阻害剤は、表2～6に開示したペプチドに示した共役部分のうちのいずれかを含む。

10

【0400】

特定の実施形態では、親油性置換基は、4～30個のC原子、例えば、少なくとも8または12個のC原子、好ましくは24個以下のC原子、または20個以下のC原子を有する炭化水素鎖を含み得る。炭化水素鎖は、直鎖状または分岐状であり得、飽和または不飽和であり得る。特定の実施形態では、炭化水素鎖は、アミノ酸側鎖またはスペーサーへの結合の一部を形成する部分、例えば、アシル基、スルホニル基、N原子、O原子、またはS原子で置換される。いくつかの実施形態では、炭化水素鎖は、アシル基で置換され、したがって、炭化水素鎖は、アルカノイル基、例えば、パルミトイル、カプロイル、ラウロイル、ミリストイル、またはステアロイルの一部を形成し得る。

【0401】

20

親油性置換基は、本発明のペプチド阻害剤中の任意のアミノ酸側鎖に共役され得る。特定の実施形態では、アミノ酸側鎖は、スペーサーまたは親油性置換基とエステル、スルホニルエステル、チオエステル、アミド、またはスルホンアミドを形成するための、カルボキシ、ヒドロキシル、チオール、アミド、またはアミン基を含む。例えば、親油性置換基は、Asn、Asp、Glu、Gln、His、Lys、Arg、Ser、Thr、Tyr、Trp、Cys、またはDbu、Dpr、またはOrnに共役され得る。特定の実施形態では、親油性置換基は、Lysに共役する。本明細書で提供される式のいずれかにおいてLysとして示されるアミノ酸は、例えば、親油性置換基が付加されるDbu、DprまたはOrnによって置換され得る。

【0402】

30

特定の実施形態では、本発明のペプチド阻害剤は、化学部分をペプチド内の1本以上のアミノ酸側鎖に共役させることを通して、例えば、安定性を増強する、透過性を増大させる、または薬物様特徴を増強するために修飾され得る。例えば、リジンN（イブシロン）のN（イブシロン）、アスパラギン酸のβ-カルボキシル、またはグルタミン酸のγ-カルボキシルは、適切に官能化され得る。したがって、修飾ペプチドを生成するために、ペプチド内のアミノ酸を適切に修飾してよい。さらに、場合によっては、側鎖は、トリフルオロペンチル、アセチル、オクトニル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、パルミチル、トリフルオロメチル酪酸、シクロペンタンカルボン酸、シクロプロピル酢酸、4-フルオロ安息香酸、4-フルオロフェニル酢酸、3-フェニルプロピオン酸、テトラヒドロ-2H-ピラン-4カルボン酸、コハク酸、グルタル酸、または胆汁酸からなる群から選択されるアシル化有機化合物でアシル化される。当業者は、一連の共役体、例えば、PEG4、IsoGlu、およびそれらの組み合わせが連結し得ることを理解するであろう。当業者であれば、ペプチドを有するアミノ酸が同配体的に置換され得ることを理解するであろう。例えば、Lysは、Dap、Dab、α-MeLys、またはOrnに置換され得る。ペプチド内の修飾残基の例を表7に示す。

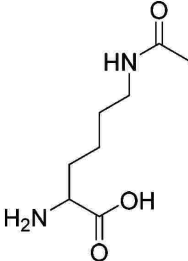
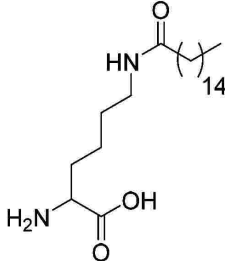
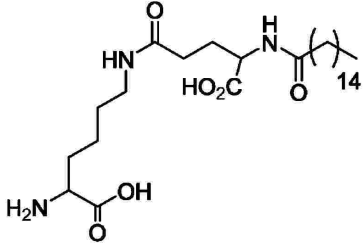
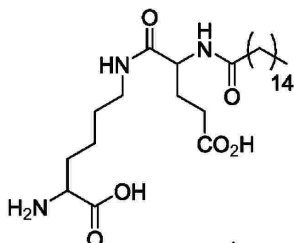
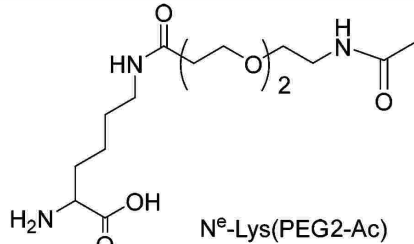
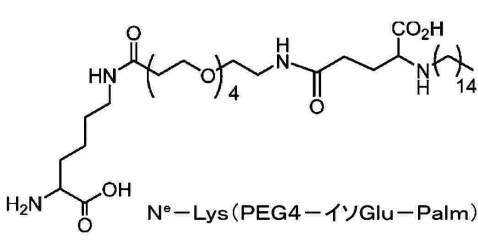
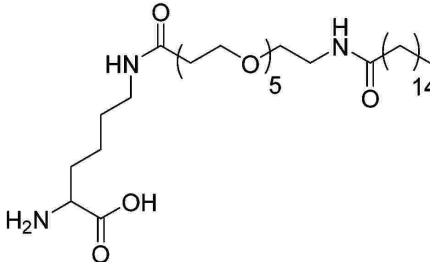
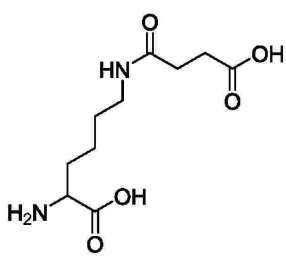
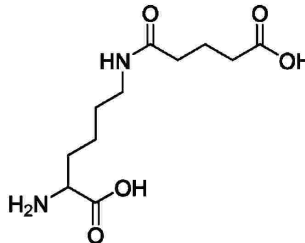
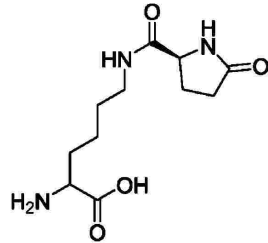
40

【0403】

50

【表 1 2 - 1】

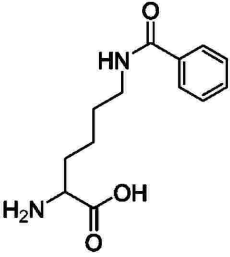
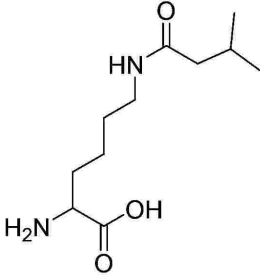
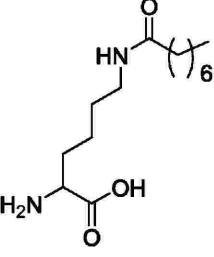
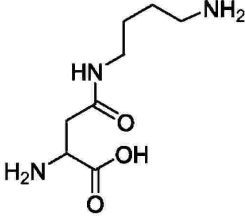
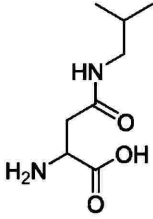
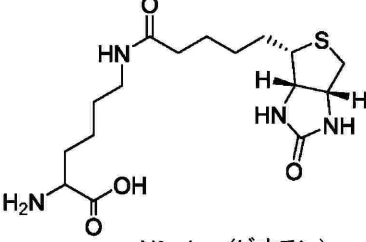
表 7. ペプチド内の修飾リジン、A s p、およびA s nの例

 N^ε-Lys(Ac)	 N^ε-Lys(Palm)	10
 N^ε-Lys-γ-Glu-Palm	 N^ε-Lys-iso-Glu-Palm	
 N^ε-Lys(PEG2-Ac)	 N^ε-Lys(PEG4-iso-Glu-Palm)	30
 N^ε-Lys(PEG)₅-Palm	 N^ε-Lys(コハク酸)	
 N^ε-Lys(グルタル酸)	 N^ε-Lys(ピログルタル酸)	

【 0 4 0 4】

【表 1 2 - 2】

(表 7 の続き)

 N^ε-Lys(安息香酸)	 N^ε-Lys(IVA)
 N^ε-Lys(オクタン酸)	 Asp(1, 4ジアミノブタン)
 Asn(イソブチル)	 N^ε-Lys(ビオチン)

【0405】

本発明のさらなる実施形態では、代替的または追加的に、例えば、溶解度および／またはインビボにおける（例えば、血漿中）半減期および／またはバイオアベイラビリティを増加させるために、本発明のペプチド阻害剤中の1つ以上のアミノ酸残基の側鎖がポリマー部分に共役する。そのような修飾はまた、治療用タンパク質およびペプチドのクリアランス（例えば、腎クリアランス）を低減することが知られている。

【0406】

本明細書で使用される場合、「ポリエチレングリコール」または「PEG」は、一般式 $H-(O-CH_2-CH_2)_n-OH$ のポリエーテル化合物である。PEGは、ポリエチレンオキシド（PEO）またはポリオキシエチレン（POE）としても知られており、本明細書で使用される場合、その分子量に応じて、PEO、PEE、またはPOGは、エチレンオキシドのオリゴマーまたはポリマーを指す。3つの名称は化学的に同義であるが、PEGは、20,000Da未満の分子量を有するオリゴマーおよびポリマー、PEOは、20,000Da超の分子量を有するポリマー、およびPOEは任意の分子量のポリマーを指す傾向がある。PEGおよびPEOは、その分子量に応じて、液体または低融点固体である。本開示を通して、3つの名称は、区別不可能に使用される。PEGは、エチレンオキシドの重合によって調製され、300Da～10,000,000Daの広範囲の分子量にわたって市販されている。異なる分子量を有するPEGおよびPEOは異なる用途で利用され、鎖長の効果に起因して異なる物理的特性（例えば粘度）を有するが、それらの化学的特性はほぼ同一である。ポリマー部分は、好ましくは水溶性（両親媒性または親水性）、非毒性、かつ薬学的に不活性である。好適なポリマー部分としては、ポリエチレングリコール（PEG）、PEGのホモまたはコポリマー、PEGのモノメチル置換ポリマー（mPEG）、またはポリオキシエチレングリセロール（POG）が挙げられる。

。例えば、Int. J. Hematology 68:1 (1998); Bioconjugate Chem. 6:150 (1995); および Crit. Rev. Therap. Drug Carrier Sys. 9:249 (1992) を参照。また、半減期延長を目的として調製される PEG、例えば、モノ-メトキシ末端ポリエチレングリコール (mPEG's) などのモノ活性化アルコキシ末端ポリアルキレンオキシド (POA') も包含され; ビス活性化ポリエチレンオキシド (グリコール)、または他の PEG 誘導体も企図される。好適なポリマーは、約 200 Da ~ 約 40,000 Da または約 200 Da ~ 約 60,000 Da の範囲の重量で実質的に変化し、通常、本発明の目的のために選択される。特定の実施形態では、200 ~ 2,000 または 200 ~ 500 の分子量を有する PEG が使用される。重合プロセスに使用される開始剤に応じて、異なる形態の PEG もまた使用してもよく、一般的な一般的な開始剤は、単官能性メチルエーテル PEG、または mPEG と略されるメトキシポリ (エチレングリコール) である。

【0407】

低分子量 PEG は、単分散、均一、または離散と称される純粋なオリゴマーとしても入手可能である。これらは、本発明の特定の実施形態で使用される。

【0408】

異なる幾何学的形状を有する PEG も利用可能である: 分岐 PEG は、中央コア基から発出する 3 ~ 10 本の PEG 鎖を有し; 星型 PEG は、中央コア基から発出する 10 ~ 100 本の PEG 鎖を有し; 型 PEG は、通常ポリマー骨格上にグラフトされた複数の PEG 鎖を有する。PEG はまた、直鎖状であってもよい。多くの場合 PEG の名称に含まれる数字は、その平均分子量を示し、(例えば、n = 9 である PEG) は、約 400 ダルトンの平均分子量を有し、PEG 400 と記載される。

【0409】

本明細書で使用される場合、「PEG 化」は、PEG 構造を本発明のペプチド阻害剤に共有結合させる行為であり、これは、その後、「PEG 化ペプチド阻害剤」と称される。特定の実施形態では、PEG 化された側鎖の PEG は、約 200 ~ 約 40,000 の分子量を有する PEG である。いくつかの実施形態では、式 I、式 I'、または式 I'' のペプチドのスペーサーは、PEG 化される。特定の実施形態では、PEG 化スペーサーの PEG は、PEG 3、PEG 4、PEG 5、PEG 6、PEG 7、PEG 8、PEG 9、PEG 10、または PEG 11 である。特定の実施形態では、PEG 化スペーサーの PEG は、PEG 3 または PEG 8 である。

【0410】

他の好適なポリマー部分としては、ポリリジン、ポリアスパラギン酸、およびポリグルタミン酸などのポリアミノ酸が挙げられる (例えば、Gombotz, et al. (1995), Bioconjugate Chem., vol. 6:332-351; Hudecz, et al. (1992), Bioconjugate Chem., vol. 3, 49-57 and Tsukada, et al. (1984), J. Natl. Cancer Inst., vol. 73, :721-729 を参照。ポリマー部分は、直鎖であっても分岐鎖であってもよい。いくつかの実施形態では、それは、500 ~ 40,000 Da、例えば、500 ~ 10,000 Da、1000 ~ 5000 Da、10,000 ~ 20,000 Da、または 20,000 ~ 40,000 Da の分子量を有する。

【0411】

いくつかの実施形態では、本発明のペプチド阻害剤は、2 つ以上のそのようなポリマー部分を含み得、その場合、全てのそのような部分の総分子量は、概ね、上記に提供される範囲内にある。

【0412】

いくつかの実施形態では、ポリマー部分は、アミノ酸側鎖のアミノ、カルボキシル、またはチオール基に (共有結合によって) カップリングされる。特定の例は、Cys 残基のチオール基および Lys 残基のイプシロンアミノ基であり、Asp および Glu 残基のカルボキシル基が関与する場合もある。

【0413】

当業者は、カップリング反応を実施するために使用することができる好適な技術を十分に認識するであろう。例えば、メトキシ基を有するPEG部分は、Nektar Therapeutics ALから市販されている試薬を使用して、マレイミド結合によってCysチオール基にカップリングさせることができる。好適な化学反応の詳細については、国際公開第2008/101017号、および上に引用した参考文献も参照されたい。マレイミド官能化PEGは、Cys残基の側鎖スルフヒドリル基にも共役され得る。

【0414】

本明細書で使用される場合、ジスルフィド結合の酸化は、一段階で生じる場合もあり、または二段階プロセスである。本明細書で使用される場合、一段階酸化については、切断中の脱保護と、それに続く溶液酸化を可能にするために、組み立て中にトリチル保護基が用いられることが多い。第2のジスルフィド結合が必要とされる場合、天然または選択的酸化の選択肢がある。オルソゴナル保護基を必要とする選択的酸化の場合、システインのための保護基としてAcмおよびトリチルを使用する。切断の結果、1つの保護対のシステインが除去されて、この対の酸化が可能になる。次いで、システイン保護されたAcм基の第2の酸化脱保護工程を行う。天然酸化の場合、全てのシステインにトリチル保護基が使用され、ペプチドの天然の折り畳みが可能になる。当業者は、酸化工程を実施するために使用することができる好適な技術を十分に認識するであろう。

【0415】

ポリ（エチレン）グリコールを含むいくつかの化学部分は、例えば、リジンアミノ酸残基中のイプシロンアミノ基、システインアミノ酸残基中に存在するチオール、または他の求核アミノ酸側鎖などの、20種の天然に存在するアミノ酸中に存在する官能基と反応する。ペプチド阻害剤において複数の天然に存在するアミノ酸が反応する場合、これらの非特異的化学反応の結果、ペプチド阻害剤内の異なる位置で1つ以上のポリ（エチレン）グリコール鎖に共役したペプチドの多くの異性体を含有する最終的なペプチド阻害剤が得られる。

【0416】

本発明の特定の実施形態の1つの利点は、ペプチド阻害剤中に存在する天然に存在するアミノ酸と反応しない化学物質によって活性化PEGと反応する固有の官能基を有する1つ以上の非天然アミノ酸（複数可）を組み込むことによって、1つ以上の化学部分（PEGなど）を付加する能力を含む。例えば、アジド基およびアルキン基は、タンパク質中の全ての天然に存在する官能基とは反応しない。したがって、非天然アミノ酸は、望ましくない非特異的反応なしに、PEGまたは別の修飾が望まれるペプチド阻害剤中の1つ以上の特定の部位に組み込まれ得る。特定の実施形態では、反応に関与する特定の化学物質は、PEG鎖とペプチド阻害剤との間に安定した共有結合をもたらす。さらに、そのような反応は、ほとんどのペプチドに損傷を与えない穏やかな水性条件で実施され得る。特定の実施形態では、非天然アミノ酸残基は、AHAである。

【0417】

天然アミノ酸に結合する化学部分は、数および範囲が制限される。対照的に、非天然アミノ酸に結合する化学部分は、化学部分を標的分子に結合させる著しく幅広い有用な化学物質を利用することができる。本質的に、非天然アミノ酸、例えば、アルデヒドまたはケト誘導体化アミノ酸などの化学部分が結合し得る反応性部位または側鎖を含有する非天然アミノ酸を含む任意のタンパク質（またはその一部）を含む任意の標的分子は、化学部分を結合させるための基質として機能することができる。

【0418】

多数の化学部分が、当該技術分野における様々な既知の方法を通して、特定の分子に結合または連結され得る。様々なそのような方法が、米国特許第8,568,706号に記載されている。例示的な例として、アジド部分は、本明細書に記載のPEGまたはその他のものなどの化学部分を共役させるのに有用であり得る。アジド部分は、反応性官能基として機能し、ほとんどの天然に存在する化合物には存在しない（したがって、天然に存在

10

20

30

40

50

する化合物のネイティブなアミノ酸とは非反応性である)。アジドはまた、限られた数の反応パートナーとの選択的ライゲーションを受け、アジドは小さく、かつ分子サイズを著しく変化させることなく生体試料に導入され得る。アジドの分子への組み込みまたは導入を可能にする1つの反応は、アジドの銅媒介ヒュスゲン [3+2] 環化付加である。この反応は、ペプチド阻害剤の選択的PEG化に使用することができる。(Tornoe et al., J. Org. Chem. 67:3057, 2002; Rostovtsev et al., Angew. Chem., Int. Ed. 41:596, 2002; および Wang et al., J. Am. Chem. Soc. 125:3192, 2003, Speers et al., J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 4686)。
【0419】

ペプチド阻害剤の合成

本発明のペプチド阻害剤は、当業者に知られている多くの技術によって合成され得る。特定の実施形態では、単量体サブユニットは、添付の実施例に記載する技術を使用して合成、精製、および二量体化される。特定の実施形態では、本発明は、式I、II、または本明細書における表のいずれかに記載のアミノ酸配列のいずれかを含むがこれらに限定されない、本明細書に記載のアミノ酸配列を有するペプチドを含むか、それからなるか、または本質的にそれからなるペプチドを化学的に合成することを含む、本発明のペプチド阻害剤（またはその単量体サブユニット）を生成する方法を提供する。他の実施形態では、ペプチドは、化学的に合成される代わりに組換え的に合成される。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は二量体であり、方法は、ペプチド二量体阻害剤の両方の単量体サブユニットを合成し、次いで、2つの単量体サブユニットを二量体化して、ペプチド二量体阻害剤を生成することを含む。様々な実施形態では、二量体化は、本明細書に記載の様々な方法のいずれかを介して達成される。具体的な実施形態では、ペプチド阻害剤（またはその単量体サブユニット）を生成する方法は、その合成後にペプチド阻害剤（またはその単量体サブユニット）を環化させることをさらに含む。具体的な実施形態では、環化は、本明細書に記載の様々な方法のいずれかを介して達成される。特定の実施形態では、本発明は、式(I)～(IX)、添付の実施例または表のいずれかに記載のアミノ酸配列のいずれかを含むがこれらに限定されない、本明細書に記載のアミノ酸配列を有するペプチドを含むか、それからなるか、または本質的にそれからなるペプチド内の2つのアミノ酸残基間に分子内結合、例えば、ジスルフィド、アミド、またはチオエーテル結合を導入することを含む、本発明のペプチド阻害剤（またはその単量体サブユニット）を生成する方法を提供する。

【0420】

関連する実施形態では、本発明は、式(I)～(IX)のいずれか1つ、または添付の実施例または表に記載の配列を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む。

【0421】

さらに、本発明は、本発明のポリヌクレオチドを含むベクター、例えば発現ベクターを含む。

【0422】

治療方法

特定の実施形態では、本発明は、IL-23を本発明のペプチド阻害剤と接触させることを含む、細胞上のIL-23RへのIL-23の結合を阻害する方法を含む。特定の実施形態では、細胞は、哺乳動物細胞である。具体的な実施形態では、この方法は、インビトロまたはインビボで行われる。結合の阻害は、当該技術分野で既知の様々なルーチンな実験方法およびアッセイによって判定され得る。

【0423】

特定の実施形態では、本発明は、IL-23を本発明のペプチド阻害剤と接触させることを含む、細胞によるIL-23シグナル伝達を阻害する方法を含む。特定の実施形態では、細胞は、哺乳動物細胞である。特定の実施形態では、この方法は、インビトロまたはインビボで行われる。具体的な実施形態では、IL-23シグナル伝達の阻害は、細胞内

のホスホSTAT3レベルの変化を測定することによって判定され得る。

【0424】

いくつかの実施形態では、本発明は、IL-21またはIL-23Rに関連する病態または適応症（例えば、IL-23／IL-23Rシグナル伝達経路の活性化）に罹患している対象を治療するための方法であって、本発明のペプチド阻害剤を当該対象に投与することを含む、方法を提供する。特定の実施形態では、不適切な、調節解除された、または増加したIL-23またはIL-23Rの活性またはシグナル伝達を特徴とする病態または適応症に罹患している対象を治療するための方法であって、当該対象におけるIL-23のIL-23Rへの結合を阻害（部分的にまたは完全に）するのに十分な量で本発明のペプチド阻害剤を個体に投与することを含む、方法を提供する。具体的な実施形態では、IL-23のIL-23Rへの結合の阻害は、対象の特定の器官または組織、例えば、胃、小腸、大腸／結腸、腸粘膜、粘膜固有層、パイエル板、腸間膜リンパ節、またはリンパ管で生じる。

10

【0425】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、本発明のペプチド阻害剤を、それを必要とする対象に提供することを含む。具体的な実施形態では、それを必要とする対象は、IL-23／IL-23Rに関連する疾患または障害を発症するリスクがあると診断されたことがあるか、または判定されたことがある。具体的な実施形態では、対象は、哺乳動物である。

【0426】

特定の実施形態では、疾患または障害は、自己免疫炎症および関連する疾患および障害、例えば、多発性硬化症、喘息、関節リウマチ、腸の炎症、炎症性腸疾患（IBD）、若年性IBD、青年期IBD、クローン病、潰瘍性大腸炎、サルコイドーシス、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎（体軸性脊椎関節炎）、乾癬性関節炎、または乾癬である。具体的な実施形態では、疾患または障害は、乾癬（例えば、尋常性乾癬、滴状乾癬、反対型乾癬、膿疱性乾癬、掌蹠膿疱症、尋常性乾癬、または乾癬性紅皮症）、アトピー性皮膚炎、異所性ざ瘡、潰瘍性大腸炎、クローン病、セリアック病（非熱帯性スプルー）、血清陰性関節症に関連する腸症、顕微鏡的大腸炎、コラーゲン大腸炎、好酸球性胃腸炎／食道炎、放射線または化学療法に関連する大腸炎；白血球接着不全症-1のように自然免疫の障害に関連する大腸炎；慢性肉芽腫性疾患、1b型糖原病、ヘルマンスキー・パドラック症候群、チェディアック・東症候群、ウイスコット・アルドリッチ症候群、囊炎、直腸結腸切除術および回腸肛門吻合術後に生じる囊炎、消化器癌、膵炎、インスリン依存性糖尿病、乳房炎、胆嚢炎、胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、ウイルス関連腸症、胆管周囲炎、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、ぶどう膜炎、または移植片対宿主病である。

20

30

【0427】

特定の実施形態では、本発明は、それを必要とする対象において炎症性腸疾患（IBD）を治療するための方法であって、本発明のペプチド阻害剤を当該対象に投与することを含み、当該ペプチド阻害剤が、式（I）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる方法を提供する。特定の実施形態では、IBDは、潰瘍性大腸炎である。特定の実施形態では、IBDは、クローン病である。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、式（Z）または（Z'）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。特定の実施形態では、IBDは、潰瘍性大腸炎である。特定の実施形態では、IBDは、クローン病である。

40

【0428】

特定の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、式（Ia）、（Ib）、（Ic）、または（Id）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。特定の実施形態では、IBDは、潰瘍性大腸炎である。特定の実施形態では、IBDは、クローン病である。

【0429】

他の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、式（IIa）、（IIb）、または（IIc）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。特定の実施形態では、IBDは、潰瘍性大腸炎である。特定の実施形態では、IBDは、クローン病である。

50

【0430】

他の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、式（ⅠⅠⅠa）、（ⅠⅠⅠb）、（ⅠⅠⅠc）、または（ⅠⅠⅠd）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。特定の実施形態では、IBDは、潰瘍性大腸炎である。特定の実施形態では、IBDは、クローン病である。

【0431】

他の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、式（ⅠⅤa）、（ⅠⅤb）、（ⅠⅤc）、（ⅠⅤd）、（ⅠⅤe）、（ⅠⅤf）、（ⅠⅤg）、または（ⅠⅤh）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。特定の実施形態では、IBDは、潰瘍性大腸炎である。特定の実施形態では、IBDは、クローン病である。

10

【0432】

他の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、式（Ⅴa）、（Ⅴb）、（Ⅴc）、または（Ⅴd）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。特定の実施形態では、IBDは、潰瘍性大腸炎である。特定の実施形態では、IBDはクローン病である。他の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、式（ⅤⅠa）、（ⅤⅠb）、（ⅤⅠc）、（ⅤⅠd）、（ⅤⅠe）、（ⅤⅠf）、（ⅤⅠg）、または（ⅤⅠh）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。特定の実施形態では、IBDは、潰瘍性大腸炎である。特定の実施形態では、IBDは、クローン病である。

【0433】

他の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、式（ⅤⅠⅠa）、（ⅤⅠⅠb）、（ⅤⅠⅠc）、または（ⅤⅠⅠd）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。特定の実施形態では、IBDは、潰瘍性大腸炎である。特定の実施形態では、IBDは、クローン病である。

20

【0434】

他の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、式（ⅤⅠⅠⅠa）、（ⅤⅠⅠⅠb）、（ⅤⅠⅠⅠc）、（ⅤⅠⅠⅠd）、（ⅤⅠⅠⅠe）、（ⅤⅠⅠⅠf）、（ⅤⅠⅠⅠg）、または（ⅤⅠⅠⅠh）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。特定の実施形態では、IBDは、潰瘍性大腸炎である。特定の実施形態では、IBDは、クローン病である。

【0435】

他の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、式（ⅠⅩa）、（ⅠⅩb）、（ⅠⅩc）、または（ⅠⅩd）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。特定の実施形態では、IBDは、潰瘍性大腸炎である。特定の実施形態では、IBDは、クローン病である。

30

【0436】

他の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、式（Ⅹa）、（Ⅹb）、（Ⅹc）、（Ⅹd）、（Ⅹe）、（Ⅹf）、（Ⅹg）、または（Ⅹh）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。特定の実施形態では、IBDは、潰瘍性大腸炎である。特定の実施形態では、IBDは、クローン病である。

【0437】

他の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、式（ⅩⅠa）、（ⅩⅠb）、（ⅩⅠc）、または（ⅩⅠd）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。特定の実施形態では、IBDは、潰瘍性大腸炎である。特定の実施形態では、IBDは、クローン病である。

40

【0438】

他の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、式（ⅩⅠⅠa）、（ⅩⅠⅠb）、（ⅩⅠⅠc）、（ⅩⅠⅠd）、（ⅩⅠⅠe）、（ⅩⅠⅠf）、（ⅩⅠⅠg）、または（ⅩⅠⅠh）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。特定の実施形態では、IBDは、潰瘍性大腸炎である。特定の実施形態では、IBDは、クローン病である。

【0439】

他の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、式（ⅩⅠⅠⅠa）、（ⅩⅠⅠⅠb）、（ⅩⅠⅠⅠc）、または（ⅩⅠⅠⅠd）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。特定の実施形態では、IBDは、潰瘍性大腸炎である。特定の実施形態では、IBDは、

50

クローン病である。

【0440】

他の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、式 (XIVa)、(XIVb)、(XIVc)、(XIVd)、(XIVe)、(XIVf)、(XIVg)、または (XIVh) のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。特定の実施形態では、IBDは、潰瘍性大腸炎である。特定の実施形態では、IBDは、クローン病である。

【0441】

他の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、式 (XVa)、(XVb)、(XVc)、または (XVd) のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。特定の実施形態では、IBDは、潰瘍性大腸炎である。特定の実施形態では、IBDは、クローン病である。

10

【0442】

他の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、式 (XVIa)、(XVIb)、(XVIc)、(XVI d)、(XVI e)、(XVI f)、(XVI g)、または (XVI h) のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。特定の実施形態では、IBDは、潰瘍性大腸炎である。特定の実施形態では、IBDは、クローン病である。

【0443】

他の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、式 (XVIIa)、(XVIIb)、(XVIIc)、または (XVII d) のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。特定の実施形態では、IBDは、潰瘍性大腸炎である。特定の実施形態では、IBDは、クローン病である。

20

【0444】

他の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、式 (Z')、(Z'-A)、(Z'-B)、(Z'-C)、(Z'-D)、(Z'-E)、(Z'-F)、(Z'-G)、(Z'-H)、(Z'-I)、(Z'-J)、(Z'-K)、(Z'-L)、または (Z'-M) のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。特定の実施形態では、IBDは、潰瘍性大腸炎である。特定の実施形態では、IBDは、クローン病である。

【0445】

IBD、例えば潰瘍性大腸炎またはクローン病を治療する方法の特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、以下に列挙するアミノ酸配列：

Ac-[(D) Arg]-[Abu]-Q-T-[W (7-Ph)]-[Lys (Ac)]-[Cys]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys (Ac)]-N-dK-[Sarc]-NH₂ (配列番号1)；

30

Ac-[Pen]-N-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys (Ac)]-N-[(D) Leu]-[Sarc]-NH₂ (配列番号2)；

Ac-[Pen]-N-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[3-Quin]-[THP]-E-N-[(D) Lys]-[Sarc]-NH₂ (配列番号3)；

Ac-[Pen]-N-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys (Ac)]-N-[(D) His]-[Sarc]-NH₂ (配列番号4)；

40

Ac-[Pen]-N-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys (Ac)]-N-H-[Sarc]-NH₂ (配列番号5)；

Ac-[Pen]-N-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[3-Quin]-[THP]-E-N-[(D) Leu]-[Sarc]-NH₂ (配列番号6)；

Ac-[Pen]-N-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys (Ac)]-N-[(D) Lys]-[Sarc]-NH₂ (配列番号7)；

50

Ac-[(D) Arg] - [Abu] - Q-T-W-Q- [Cys] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-N- [(D) NMeTyr] -NH₂ (配列番号8) ;

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - Q-T-W-Q- [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-N- [(D) NMeTyr] -NH₂ (配列番号9) ;

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - Q-T-W-Q- [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - [aMeGlu] - N-F- [(D) NMeTyr] -NH₂ (配列番号10) ;

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Ph)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [3Quin] - [THP] - E-N- [(D) Lys] - [Sarc] -NH₂ (配列番号11) ;

10

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Ph)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [3Quin] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [(D) Lys] - [Sarc] -NH₂ (配列番号12) ;

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Ph)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [3Quin] - [THP] - E-N- [(D) Leu] - [Sarc] -NH₂ (配列番号13) ;

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Ph)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [3Quin] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [(D) Leu] - [Sarc] -NH₂ (配列番号14) ;

20

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Ph)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [3Quin] - [THP] - E-N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号15) ;

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Ph)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [3Quin] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号16) ;

Ac-[Abu] - Q-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Cys] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [(D) Lys] - [Sarc] -NH₂ (配列番号17) ;

30

Ac-[Abu] - Q-T- [W (7-Ph)] - [Lys (Ac)] - [Cys] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [(D) Lys] - [Sarc] -NH₂ (配列番号18) ;

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [(D) Leu] - [Sarc] -NH₂ (配列番号20、25) ;

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [(D) Lys] - [Sarc] -NH₂ (配列番号21) ;

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号22) ;

40

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号23) ;

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [(D) Leu] - [Sarc] -NH₂ (配列番号24) ;

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys

50

s (Ac)] - N - [(D) Leu] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 25) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Gly)] - [Pen]
- Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - H -
[Sarc] - NH₂ (配列番号 26) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Gly)] - [Pen]
- Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号 27) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Gly)] - [Pen]
- Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [(D) Leu] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 28) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Gly)] - [Pen]
- Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N - [(D) Leu] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 29) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (bAla)] - [Pen]
- Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号 30) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (bAla)] - [Pen]
- Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号 31) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Et)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号 32) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Et)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号 33) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [W (7-Et)] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号 34) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [W (4-Me)] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号 35) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [W (6-Me)] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号 36) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [W (4-OMe)] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号 37) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [W (7-i-Pr)] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号 38) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [W (7-nPr)] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号 39) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [W (7-OMe)] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号 40) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [W (6-Cl)] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号 41) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -

10

20

30

40

50

Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [W(5-OMe)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号42) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [W(3-MePh)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号43) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [W(6-Ph)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号44) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [W(6-Et)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号45) ;

10

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(2-FPh))] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号46) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-[(D)Leu] - [(D)NMeTyr] - NH₂ (配列番号47) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-[(D)Lys] - [(D)NMeTyr] - NH₂ (配列番号48) ;

20

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(2-OMePh))] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号49) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [W(7-Ph)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号50) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号51) ;

30

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号52) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [3Quin] - [THP] - E-N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号53) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-S-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号54) ;

40

Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号55) ;

Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-S-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号56) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H-[(D)NMeTyr] - NH₂ (配列番号57) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-

50

Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N-F-[(D)NMeTyr] - NH₂ (配列番号58) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)] - [Lys (Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-S-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号59) ;

Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Ph)] - [Lys (Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号60) ;

Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Ph)] - [Lys (Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-S-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号61) ;

10

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)] - [Lys (Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H-[(D)NMeTyr] - NH₂ (配列番号62) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-[(D)Asn] - H-[Sarc] - NH₂ (配列番号63) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-G-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号64) ;

20

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-[h(Ser)] - H-[Sarc] - NH₂ (配列番号65) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H-P-NH₂ (配列番号66) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(2-Nal))] - [Lys (Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号67) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-3BiPh)] - [Lys (Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号68) ;

30

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(フェナントレン-5-イル))] - [Lys (Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号69) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(4-アントラセン-5-イル))] - [Lys (Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号70) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(1-Nal))] - [Lys (Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号71) ;

40

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(4BiPh))] - [Lys (Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号72) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(3,5-t-Bu-Ph))] - [Lys (Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号73) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen]-Phe (4-CONH₂) - [2-Nal] - [THP] - E-N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号74) ;

50

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-
[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-
NH₂ (配列番号75) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-
Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3Quin]-[a-MeLys]-[Ly
s(Ac)]-N-[2Pal]-NH₂ (配列番号78) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-
Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Ly
s(Ac)]-N-[2Pal]-NH₂ (配列番号79) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-
Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Ly
s(Ac)]-N-[3Pal]-NH₂ (配列番号80) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-
Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac
)]-N-H-[Sarc]-NH₂ (配列番号81) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-
Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Ly
s(Ac)]-N-H-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号82) ;

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac
)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-M
eLys]-E-N-H-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号83) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-
Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Ly
s(Ac)]-N-Phe[4-アミノメチル]-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配
列番号84) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[
4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac
)]-N-[(D)His]-NH₂ (配列番号85) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-
Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Ly
s(Ac)]-N-[(D)His]-NH₂ (配列番号86) ;

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac
)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP
)]-E-N-[(D)His]-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号87) ;

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac
)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP
)]-E-N-N-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号88) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-
Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Ly
s(Ac)]-N-N-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号89) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-
Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Ly
s(Ac)]-N-[(D)Val]-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号90
) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-
Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Ly
s(Ac)]-N-[(D)Thr]-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号91
) ;

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac
)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP

10

20

30

40

50

] - E - N - [(D) H i s] - N H ₂ (配列番号 92) ;
A c - [A b u] - N - T - [W (7 - P h)] - Q - [C y s] - P h e [4 - (2
- アミノエトキシ)] - [3 Q u i n] - [T H P] - E - N - H - [S a r c] - N H
2 (配列番号 93) ;
A c - [A b u] - N - T - [W (7 - M e)] - Q - [C y s] - P h e [4 - (2
- アミノエトキシ)] - [3 Q u i n] - [T H P] - E - N - H - [S a r c] - N H
2 (配列番号 94) ;
A c - [A b u] - N - T - [W (7 - P h)] - Q - [C y s] - P h e [4 - (2
- アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [a - M e L y s] - [L y s (A c)] - N
- H - [S a r c] - N H ₂ (配列番号 95) ;
A c - [A b u] - N - T - [W (7 - P h)] - Q - [C y s] - P h e [4 - (2
- アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - H - [S a r c] - N H
2 (配列番号 96) ;
A c - [A b u] - N - T - [W (7 - M e)] - [L y s (A c)] - [C y s] -
P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [a - M e L y s] - [L y
s (A c)] - N - H - [S a r c] - N H ₂ (配列番号 97) ;
A c - [A b u] - N - T - [W (7 - P h)] - [L y s (A c)] - [C y s] -
P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - H - [S
a r c] - N H ₂ ; (配列番号 98)
A c - [A b u] - N - T - [W (7 - M e)] - [L y s (A c)] - [C y s] -
P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - H - [S
a r c] - N H ₂ (配列番号 99) ;
A c - [(D) A r g] - [A b u] - S - T - [W (7 - M e)] - Q - [C y s]
- P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - H -
[S a r c] - N H ₂ (配列番号 100) ;
A c - [(D) A r g] - [A b u] - N - T - [W (7 - M e)] - Q - [C y s]
- P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - [(D)
L e u] - [S a r c] - N H ₂ (配列番号 101) ;
A c - [(D) A r g] - [A b u] - N - T - [W (7 - M e)] - [C i t] - [C
y s] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E -
N - H - [S a r c] - N H ₂ (配列番号 102) ;
A c - [P e n] - N - T - [W (7 - M e)] - [L y s (A c)] - [P e n] -
P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [a - M e L y s] - [L y
s (A c)] - N - [3 P a l] - [S a r c] - N H ₂ (配列番号 103) ;
A c - [P e n] - N - T - [W (7 - M e)] - [L y s (A c)] - [P e n] -
P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - [3 P
a l] - [S a r c] - N H ₂ (配列番号 104) 、
A c - [P e n] - N - T - [W (7 - P h)] - [L y s (A c)] - [P e n] -
P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [a - M e L y s] - [L y
s (A c)] - N - [3 P a l] - [S a r c] - N H ₂ (配列番号 105) ;
A c - [P e n] - N - T - [W (7 - P h)] - [L y s (A c)] - [P e n] -
P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - [3 P
a l] - [S a r c] - N H ₂ (配列番号 106) 、
A c - [P e n] - N - T - [W (7 - M e)] - [C i t] - [P e n] - P h e [4
- (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - [3 P a l] -
[S a r c] - N H ₂ (配列番号 107) ;
A c - [P e n] - N - T - [W (7 - M e)] - Q - [P e n] - P h e [4 - (2
- アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - [3 P a l] - [S a r
c] - N H ₂ (配列番号 108) ;
A c - [A b u] - Q - T - [W (7 - M e)] - Q - [C y s] - P h e [4 - (2

10

20

30

40

50

－アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － E-N- [3Pal] － [Sarc] － NH₂ (配列番号109) ;

Ac- [Abu] － Q-T- [W (7-Me)] － Q- [Cys] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [a-MeLys] － [Lys (Ac)] － N- [3Pal] － [Sarc] － NH₂ (配列番号110) ;

Ac- [Abu] － Q-T- [W (7-Me)] － [Cit] － [Cys] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － E-N- [3Pal] － [Sarc] － NH₂ (配列番号111) ;

Ac- [Abu] － Q-T- [W (7-Me)] － [Cit] － [Cys] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [a-MeLys] － [Lys (Ac)] － N- [3Pal] － [Sarc] － NH₂ (配列番号112) ;

Ac- [Abu] － Q-T- [W (7-Me)] － Q- [Cys] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － E-N- [3Pal] － [bA] － NH₂ (配列番号113) ;

Ac- [Abu] － Q-T- [W (7-Me)] － Q- [Cys] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － E-S- [3Pal] － [bA] － NH₂ (配列番号114) ;

Ac- [Pen] － N-T- [W (7-Me)] － [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － E-N- [4Pal] － [Sarc] － NH₂ (配列番号115) ;

Ac- [Pen] － N-T- [W (7-Ph)] － [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － E-N- [3Pal] － [bA] － NH₂ (配列番号116) ;

Ac- [Pen] － N-T- [W (7-Ph)] － [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － [Lys (Ac)] － N- [3Pal] － [Sarc] － NH₂ (配列番号117) ;

Ac- [Pen] － N-T- [W (7-Me)] － [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － E-N- [3Quin] － [Sarc] － NH₂ (配列番号118) ;

Ac- [Pen] － N-T- [W (7-Me)] － [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － E-N- [7-Aza-tryptophan] － [Sarc] － NH₂ (配列番号119) ;

Ac- [Pen] － N-T- [W (7-Me)] － [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [a-MeLys] － [Lys (Ac)] － N- [3Pal] － [(D) NMeTyr] － NH₂ (配列番号120) ;

Ac- [Pen] － N-T- [W (7-Me)] － [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － E-N- [3Pal] － [(D) NMeTyr] － NH₂ (配列番号121) ;

Ac- [Pen] － N-T- [W (7-Ph)] － [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [a-MeLys] － [Lys (Ac)] － N- [3Pal] － [(D) NMeTyr] － NH₂ (配列番号122) ;

Ac- [Pen] － N-T- [W (7-Ph)] － [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － E-N- [3Pal] － [(D) NMeTyr] － NH₂ (配列番号123) ;

Ac- [Pen] － S-T- [W (7-Me)] － [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － E-S- [3Pal] － [Sarc] － NH₂ (配列番号124) ;

Ac- [Pen] － N-T- [W (7-Me)] － [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － E-S- [3Pal] － [Sarc] － NH₂ (配列番号125) ;

10

20

30

40

50

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号126);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号127);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[bA]-NH₂ (配列番号130);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[bA]-NH₂ (配列番号131);

10

Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号132);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号133);

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号134);

20

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号135);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号136);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アセチルアミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号137);

30

Ac-[Pen]-E-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号138);

Ac-[Pen]-E-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号139);

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号140);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号141);

40

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(3-カルボキサミドフェニル))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号142);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-ピリミジン-5-イル)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号143);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-イミダゾピリジニル)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-

50

E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号144) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[NMe(Lys)]-[Lys(Ac)]-N-[His_3Me]-NH₂ (配列番号145) ;

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[His_3Me]-NH₂ (配列番号146) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(4Quin))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号147) ;

Ac-[Pen]-N-T-[(W(7-(3-ピラゾール-1-イル)))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号148)

Ac-[Pen]-N-T-[(W(7-(5-Et-Ph)))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号149)

Ac-[Pen]-N-T-[W(5-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号150) ;

Ac-[Pen]-N-T-[(W(7-(3-ピラゾール-1-イル)))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号151) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-インダゾール-5-イル)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号152) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(4-F)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号153) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(5-CN)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号154) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-CN)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号155) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(4-OMe)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号156) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(4-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号157) ;

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号158)

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号159、285) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(5-Ca)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号160) ;

Ac-[Pen]-N-T-[Trp_4Aza]-[Lys(Ac)]-[Pen]

10

20

30

40

50

-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号161) ;

Ac - [Pen] - N-T-W - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号162) ;

Ac - [Pen] - N-T-W - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - [Lys (Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号163) ;

Ac - [(D)Arg] - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [(5Pyal)] - NH₂ (配列番号164) ;

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-Me-Lys] - [Lys (Ac)] - N - [(5Pyal)] - NH₂ (配列番号165) ;

Ac - [(D)Arg] - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [(1-Me)His] - NH₂ (配列番号166) ;

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [aMeLys] - [Lys (Ac)] - N - [(1-Me)His] - NH₂ (配列番号167) ; または

Ac - [Pen] - N - T - [W(7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-Me-Lys] - [Lys (Ac)] - N - [3Pal] - [(D)NMeTyr] - NH₂ (配列番号168) ;

のいずれか1つを含むか、またはそれであり、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合を介して、またはAbu-Cチオエーテル結合を介して環化されるか、; またはその医薬的に許容される塩である。

[0446]

IBD、例えば潰瘍性大腸炎またはクローン病を治療する方法の特定の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、以下に列挙するアミノ酸配列:

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-Me-Lys] - [Lys (Ac)] - N - [3Pal] - NH₂ (配列番号80) ;

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号104)、

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - Q - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号108) ;

Ac - [Abu] - Q-T - [W(7-Me)] - Q - [Cys] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-Me-Lys] - [Lys (Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号110) ;

Ac - [Abu] - Q-T - [W(7-Me)] - [Cit] - [Cys] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-Me-Lys] - [Lys (Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号112) ;

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Quin] - [Sarc] - NH₂ (配列番号118) ;

Ac - [Pen] - S-T - [W(7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-S - [3P

10

20

30

40

50

a l] - [S a r c] - NH₂ (配列番号 124) ; または

A c - [P e n] - N - T - [W (7 - M e)] - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - S - [3 P a l] - [S a r c] - NH₂ (配列番号 125) ;

のいずれか1つを含むか、またはそれであり、当該ペプチド阻害剤は、P e n - P e n ジスルフィド結合を介して、またはA b u - C y s チオエーテル結合を介して環化されるか、またはその医薬的に許容される塩である。

【0447】

I B D、例えば潰瘍性大腸炎またはクローン病を治療する方法の特定の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、以下に列挙するアミノ酸配列：

A c - [P e n] - N - T - [W (7 - P h)] - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [a - M e L y s] - [L y s (A c)] - N - [3 P a l] - [S a r c] - NH₂ (配列番号 105) ;

A c - [P e n] - N - T - [W (7 - P h)] - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - [3 P a l] - [S a r c] - NH₂ (配列番号 106) 、

A c - [P e n] - N - T - [W (7 - P h)] - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - [L y s (A c)] - N - [3 P a l] - [S a r c] - NH₂ (配列番号 117) ;

A c - [P e n] - N - T - [W (7 - P h)] - [C i t] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - [3 P a l] - [S a r c] - NH₂ (配列番号 126) ;

A c - [P e n] - N - T - [W (7 - P h)] - Q - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - [3 P a l] - [S a r c] - NH₂ (配列番号 127) ;

A c - [A b u] - Q - T - [W (7 - P h)] - Q - [C y s] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - E - N - [3 P a l] - [S a r c] - NH₂ (配列番号 134) ;

A c - [A b u] - Q - T - [W (7 - P h)] - Q - [C y s] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [a - M e L y s] - [L y s (A c)] - N - [3 P a l] - [S a r c] - NH₂ (配列番号 135) ;

A c - [P e n] - N - T - [W (7 - P h)] - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - [L y s (A c)] - N - [3 P a l] - [S a r c] - NH₂ (配列番号 136) ;

A c - [P e n] - N - T - [W (7 - P h)] - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アセチルアミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - [L y s (A c)] - N - [3 P a l] - [S a r c] - NH₂ (配列番号 137) ; または

A c - [P e n] - E - T - [W (7 - P h)] - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - [L y s (A c)] - N - [3 P a l] - [S a r c] - NH₂ (配列番号 139) ;

のいずれか1つを含むか、またはそれであり、当該ペプチド阻害剤は、P e n - P e n ジスルフィド結合を介して、またはA b u - C チオエーテル結合を介して環化されるか、またはその医薬的に許容される塩である。

【0448】

I B D、例えば潰瘍性大腸炎またはクローン病を治療する方法の特定の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、以下に列挙するアミノ酸配列：

A c - [P e n] - N - T - W - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [a - M e L y s] - [L y s (A c)] - N - [3 P a l] - [S a r c] - NH₂ (配列番号 139) ;

A c - [P e n] - N - T - W - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2

10

20

30

40

50

－アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － E-N- [3Pal] － [Sarc] － NH₂ (配列番号 158、162、284) ;

Ac- [Pen] － N-T-W- [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － [Lys (Ac)] － N- [3Pal] － [Sarc] － NH₂ (配列番号 163) ;

Ac- [Pen] － N-T-W- [Cit] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － E-N- [3Pal] － [Sarc] － NH₂ (配列番号 523) ;

Ac- [Pen] － N-T-W-Q- [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － E-N- [3Pal] － [Sarc] － NH₂ (配列番号 524) ;

Ac- [Abu] － Q-T-W-Q- [Cys] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － E-N- [3Pal] － [Sarc] － NH₂ (配列番号 525) ;

Ac- [Abu] － Q-T-W-Q- [Cys] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [a-MeLys] － [Lys (Ac)] － N- [3Pal] － [Sarc] － NH₂ (配列番号 526) ;

Ac- [Pen] － N-T-W- [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － [Lys (Ac)] － N- [3Pal] － [Sarc] － NH₂ (配列番号 163) ;

Ac- [Pen] － N-T-W- [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アセチルアミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － [Lys (Ac)] － N- [3Pal] － [Sarc] － NH₂ (配列番号 527) ; または

Ac- [Pen] － E-T-W- [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [THP] － [Lys (Ac)] － N- [3Pal] － [Sarc] － NH₂ (配列番号 528) ;

のいずれか1つを含むか、またはそれであり、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合を介して、またはAbu-Cチオエーテル結合を介して環化されるか、またはその医薬的に許容される塩である。

[0449]

IBD、潰瘍性大腸炎、またはクローン病を治療する方法の特定の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、以下に列挙するアミノ酸配列：

Ac- [(D) Arg] － [Pen] － N-T- [W (7-Me)] － [Cit] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [aMeLeu] － E-N- [(D) Lys] － [(D) NMeTyr] － NH₂ (配列番号 201)、

Ac- [(D) Arg] － [Pen] － N-T- [W (7-Me)] － [Cit] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [aMeLeu] － E-N- [(D) His] － [(D) NMeTyr] － NH₂ (配列番号 202)、

Ac- [Pen] － N-T- [W (7-Me)] － [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [a-MeLys] － [Lys (Ac)] － N- [(D) Orn] － [(D) NMeTyr] － NH₂ (配列番号 203)、

Ac- [Pen] － N-T- [W (7-Me)] － [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [a-MeLys] － [Lys (Ac)] － N- [(D) Ser] － [(D) NMeTyr] － NH₂ (配列番号 204)、

Ac- [Pen] － N-T- [W (7-Me)] － [Lys (Ac)] － [Pen] － Phe [4- (2-アミノエトキシ)] － [2-Nal] － [a-MeLys] － [Lys (Ac)] － N- [(D) Phe] － [(D) NMeTyr] － NH₂ (配列番号 205)、

10

20

30

40

50

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H- [(D) Tyr] - NH₂ (配列番号206)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [(D) Tyr] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [(D) Lys] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号207)、

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H-P-NH₂ (配列番号208)、

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H- [(D) Pro] - NH₂ (配列番号209)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Phe (4-CONH₂)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [(D) Lys] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号210)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] - E-N- (D) Phe [4-NH₂] - [Sarc] - NH₂ (配列番号211)、

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H-NH₂ (配列番号212)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N-H-N (H) Me (配列番号213)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Phe (4-NH (Ac))] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [(D) Lys] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号214)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [(D) Tyr] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号215)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Cit] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [aMeLeu] - [Lys (Ac)] - N- [(D) Lys] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号216)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [(D) His] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号217)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [bAla] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号218)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [bAla] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号219)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [bAla] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号220)、

10

20

30

40

50

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - E-N-H-N (H) Me (配列番号221)、

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [THP] - P-NH₂ (配列番号222)、

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [THP] - [(D) Pro] - NH₂ (配列番号223)、

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] - E-N- [bAla] - [Sarc] - NH₂ (配列番号224)、

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] - E-N- [(D) Val] - [Sarc] - NH₂ (配列番号225)、

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] - E-N- [(D) Arg] - [Sarc] - NH₂ (配列番号226)、

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] - E-N- [Hph] - [Sarc] - NH₂ (配列番号227)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] - E-N-Phe [4-NH₂] - [Sarc] - NH₂ (配列番号228)、

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] - E-N-Phe [4-NH₂] - [Sarc] - NH₂ (配列番号229)、

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] - E-N-F- [Sarc] - NH₂ (配列番号230)、

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] - E-N- [THP] - [Sarc] - NH₂ (配列番号231)、

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] - E-N- [(D) Leu] - [Sarc] - NH₂ (配列番号232)、

Ac-[(D) Arg] - [Cys] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [aMeCys] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] - E-N-H- [Sarc] - NH₂ (配列番号233)、

Ac-[(D) Arg] - [Cys] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [aMeCys] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] - E-N- [(D) Leu] - [Sarc] - NH₂ (配列番号234)、

Ac-[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] - E-N- [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号235)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [bAla] - [Sarc] - NH₂ (配列番号236)、

Ac-[Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Ly

10

20

30

40

50

s (Ac)] - N - [(D) Val] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 237)、
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys
(Ac)] - N - [(D) Arg] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 238)、
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys
(Ac)] - N - [Hph] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 239)、
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys
(Ac)] - N - [(D) Tyr] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 240)、
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys
(Ac)] - N - [(D) Tyr] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 241)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac
)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP
] - E - N - [4Pal] - NH₂ (配列番号 242)、
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys
(Ac)] - N - [Phe (4-CF3)] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 243
)、
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys
(Ac)] - N - Tyr - CHF₂ - [Sarc] - NH₂ (配列番号 244)、
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys
(Ac)] - N - [THP] - P - NH₂ (配列番号 245)、
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys
(Ac)] - N - [3Pal] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号 246)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac
)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP
] - E - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 247)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac
)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP
] - E - N - [4Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 248)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac
)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP
] - E - N - [Phe (2-アミノメチル)] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 249
)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac
)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP
] - E - N - [3Pal] - [Pro (4, 4diF)] - NH₂ (配列番号 250)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac
)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP
] - E - N - [3Pal] - [aMePro] - NH₂ (配列番号 251)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac
)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP
] - E - N - [3Pal] - [Aib] - NH₂ (配列番号 252)、
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys

10

20

30

40

50

s (Ac)] - N - [His (3-Me)] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 253)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [His (3-Me)] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 261)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - W - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [His (3-Me)] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 262)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 266)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [3Pal] - N (H) Me (配列番号 267)、
[(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 270)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - W - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 271)、
Pr - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - (N-プロピオニルアミノ) エトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 272)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - (N - (4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル) プロピオニルアミノ) エトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 273)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [3Pal (5-Me)] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 276)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [3Pal (5-NH₂)] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 277)、
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [His (3-Me)] - N (H) Me (配列番号 278)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [3Pal] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号 279)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [3Pal] - [Gly (N-シクロヘキシルメチル)] - NH₂ (配列番号 280)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [3Pal] - [Gly (N-イソブチル)] - NH₂ (配列番号 281)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [3Pal (3-Me)] - NH₂ (配列番号 282)、
Ac - [(D) Arg] - [aMeCys] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys

10

20

30

40

50

(Ac)] - [Cys] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号283)、

Ac - [Pen] - N-T-W - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号284)、

Ac - [Pen] - N-T-W - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号285、159)、

Ac - [Pen] - N-T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - [Phe (4-CONH₂)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号286)、

Ac - [Pen] - [Gly (アリル)] - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - [Tyr (O-アリル)] - [2-Nal] - [THP] - [Lys (Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号287)、

Ac - [Pen] - [Gly (アリル)] - D - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - [Tyr (O-アリル)] - [2-Nal] - [THP] - [Lys (Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号288)、

Ac - [Pen] - [Gly (アリル)] - T - [W (4-F)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - [Tyr (O-アリル)] - [2-Nal] - [THP] - [Lys (Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号289)、

Ac - [Pen] - N-D - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号290)、

Ac - [Pen] - L-T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号291)、

Ac - [Pen] - N-T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - [Phe (4-CONH₂)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号299)、

Ac - [Pen] - N-T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - F - [2-Nal] - [THP] - [Lys (Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号308)、

Ac - [Pen] - N-T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - [(D) Tyr] - [2-Nal] - [THP] - [Lys (Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号309)、

Ac - [Pen] - N-T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - [Phe (4-OMe)] - [2-Nal] - [THP] - [Lys (Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号310)、

Ac - [Pen] - N-T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - [Phe (4-CONH₂)] - [2-Nal] - [THP] - [Lys (Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂, (配列番号311)

Ac - [Pen] - N-T - [W (7-Me)] - [Lys (N-アセチル-N-プロピル)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号332)、

Ac - [Pen] - N-T - [W (7-Me)] - [Lys (N-アセチル-N-ブチル)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号333)、

Ac - [Pen] - N-T - [W (7-Me)] - [Lys (N-アセチル-N-イソブチル)] - [Pen] - Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号334)、

10

20

30

40

50

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-アセチル-N-ベンジル)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号335)、

Ac-[Pen]-L-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH₂)]-[2-Nal]-[a-MeLeu]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号339)、

Ac-[Pen]-L-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[a-MeLeu]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号347)、または

Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号373)、

10

のいずれか1つを含むか、またはそれであり、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合を介して、またはAbu-Cチオエーテル結合を介して環化されるか、またはその医薬的に許容される塩である。

【0450】

IBD、潰瘍性大腸炎、またはクローン病を治療する方法の特定の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、以下に列挙するアミノ酸配列：

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号104)、

20

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号106)、

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号158、162、284)、

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号247、266)、

30

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[His(3-Me)]-[Sarc]-NH₂ (配列番号261)、

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-N(H)Me (配列番号267)、

のいずれか1つを含むか、またはそれであり、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化されるか、またはその医薬的に許容される塩である。

【0451】

IBD、潰瘍性大腸炎、またはクローン病を治療する方法の特定の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、以下に列挙するアミノ酸配列：

40

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号104)、

のいずれか1つを含むか、またはそれであり、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化されるか、またはその医薬的に許容される塩である。

【0452】

IBD、潰瘍性大腸炎、またはクローン病を治療する方法の特定の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、以下に列挙するアミノ酸配列：

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-

50

Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号106)、

のいずれか1つを含むか、またはそれであり、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化されるか、またはその医薬的に許容される塩である。

【0453】

IBD、潰瘍性大腸炎、またはクローン病を治療する方法の特定の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、以下に列挙するアミノ酸配列：

Ac - [Pen] - N-T-W - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号158)

のいずれか1つを含むか、またはそれであり、ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化されるか、またはその医薬的に許容される塩である。

【0454】

IBD、潰瘍性大腸炎、またはクローン病を治療する方法の特定の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、以下に列挙するアミノ酸配列：

Ac - [(D)Arg] - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号247)、

のいずれか1つを含むか、またはそれであり、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化されるか、またはその医薬的に許容される塩である。

【0455】

IBD、潰瘍性大腸炎、またはクローン病を治療する方法の特定の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、以下に列挙するアミノ酸配列：

Ac - [(D)Arg] - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [His(3-Me)] - [Sarc] - NH₂ (配列番号261)、

のいずれか1つを含むか、またはそれであり、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化されるか、またはその医薬的に許容される塩である。

【0456】

IBD、潰瘍性大腸炎、またはクローン病を治療する方法の特定の関連する実施形態では、ペプチド阻害剤は、以下に列挙するアミノ酸配列：

Ac - [(D)Arg] - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - N(H)Me (配列番号267)、

のいずれか1つを含むか、またはそれであり、当該ペプチド阻害剤は、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化されるか、またはその医薬的に許容される塩である。

【0457】

特定の関連する実施形態では、本発明は、それを必要とする対象におけるIL-23またはIL-23Rシグナル伝達（またはIL-23のIL-23Rへの結合）を選択的に阻害する方法であって、本発明のペプチド阻害剤を当該対象に提供することを含む、方法を提供する。具体的な実施形態では、本発明は、それを必要とする対象のGI管におけるIL-23またはIL-23Rシグナル伝達（またはIL-23のIL-23Rへの結合）を選択的に阻害する方法であって、経口投与によって本発明のペプチド阻害剤を当該対象に提供することを含む、方法を含む。具体的な実施形態では、GI組織（例えば、小腸または結腸）における投与されたペプチド阻害剤の曝露は、血液中の曝露よりも少なくとも10倍、少なくとも20倍、少なくとも50倍、または少なくとも100倍多い。具体的な実施形態では、本発明は、それを必要とする対象のGI管におけるIL-23またはIL-23Rシグナル伝達（またはIL-23のIL-23Rへの結合）を選択的に阻害する方法であって、ペプチド阻害剤を当該対象に提供することを含み、当該ペプチド阻害剤が、IL-6とIL-6Rとの間の相互作用を遮断せず、IL-12シグナル伝達経路

10

20

30

40

50

を拮抗することもない、方法を含む。さらなる関連する実施形態では、本発明は、G I の炎症および／またはG I への好中球浸潤を阻害する方法であって、それを必要とする対象に本発明のペプチド阻害剤を提供することを含む、方法を含む。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、本発明のペプチド阻害剤（すなわち、第1の治療剤）を、第2の治療剤と組み合わせてそれを必要とする対象に提供することを含む。特定の実施形態では、第2の治療剤は、ペプチド阻害剤が対象に投与される前におよび／または同時におよび／または後に当該対象に提供される。具体的な実施形態では、第2の治療剤は、抗炎症剤である。特定の実施形態では、第2の治療剤は、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド、または免疫調節剤である。特定の実施形態では、方法は、対象に第3の治療剤を投与することを含む。特定の実施形態では、第2の治療剤は、I L - 2 3 またはI L - 2 3 R に結合する抗体である。

10

【0458】

医薬組成物

具体的な実施形態では、ペプチド阻害剤、またはペプチド阻害剤を含む医薬組成物を、徐放性マトリックスに懸濁させる。本明細書で使用される場合、徐放性マトリックスは、酵素的加水分解もしくは酸塩基加水分解によって、または溶解によって分解可能である、材料、通常ポリマーで作製されたマトリックスである。身体に挿入されると、マトリックスは酵素および体液によって作用する。徐放性マトリックスは、望ましくは、リポソーム、ポリラクチド（ポリ乳酸）、ポリグリコリド（グリコール酸のポリマー）、ポリラクチドコグリコリド（乳酸およびグリコール酸のコポリマー）ポリ無水物、ポリ（オルト）エステル、ポリペプチド、ヒアルロン酸、コラーゲン、コンドロイチン硫酸、カルボン酸、脂肪酸、リン脂質、多糖類、核酸、ポリアミノ酸、フェニルアラニン、チロシン、イソロイシンなどのアミノ酸、ポリヌクレオチド、ポリビニルプロピレン、ポリビニルピロリドン、およびシリコンなどの生体適合性材料から選択される。生分解性マトリックスの一実施形態は、ポリラクチド、ポリグリコリド、またはポリラクチドコグリコリド（乳酸およびグリコール酸のコポリマー）のいずれかのうちの1つのマトリックスである。

20

【0459】

特定の実施形態では、本発明は、本発明の1つ以上のペプチド阻害剤と、医薬的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と、を含む、医薬組成物を含む。医薬的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤は、非毒性の固体、半固体、または液体の充填剤、希釈剤、封入材料、または任意の種類の製剤補助剤を指す。例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などの様々な抗菌剤および抗真菌剤を含めることによって微生物の作用を確実に防ぐことができる。糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を含めることが望ましい場合もある。

30

【0460】

特定の実施形態では、組成物は、経口、非経口、大槽内、腔内、腹腔内、直腸内、局所（粉末、軟膏、点眼、坐剤、または経皮パッチによる）、吸入（鼻腔内噴霧など）によって、点眼（眼内など）、または口腔に投与される。本明細書で使用される場合、「非経口」という用語は、静脈内、筋肉内、腹腔内、胸骨内、皮下、皮内、および関節内の注射および注入を含む投与モードを指す。したがって、特定の実施形態では、組成物は、これらの投与経路のいずれかによる送達のために製剤化される。

40

【0461】

特定の実施形態では、非経口注射用の医薬組成物は、使用直前に滅菌注射溶液または分散液に再構成するための、医薬的に許容される滅菌水溶液もしくは非水溶液、分散液、懸濁液、もしくはエマルジョン、または滅菌粉末を含む。好適な水性および非水性の担体、希釈剤、溶媒、またはビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、カルボキシメチルセルロース、およびそれらの好適な混合物、 β -シクロデキストリン、植物油（オリーブ油など）、およびオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルが挙げられる。例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用により、分散液の場合には必要な粒径の維持により、そ

50

して、界面活性剤の使用により、適当な流動性を維持することができる。組成物はまた、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、および分散剤などの補助剤を含有し得る。注射可能な医薬形態の長期吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどの吸収を遅延させる剤を含めることによってもたらされ得る。

【0462】

注射可能なデポー形態は、1つ以上の生分解性ポリマー、例えば、ポリラクチドーポリグリコリド、ポリ（オルトエステル）、ポリ（無水物）、およびPEGなどの（ポリ）グリコール中にペプチド阻害剤のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製されるものを含む。ペプチドのポリマーに対する比および用いられる具体的なポリマーの性質に応じて、ペプチド阻害剤の放出速度を制御することができる。デポー注射用製剤はまた、体組織と適合性のあるリポソームまたはマイクロエマルジョン中にペプチド阻害剤を封入することによっても調製される。

10

【0463】

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通して濾過することによって、または使用直前に滅菌水もしくは他の滅菌注射媒体中に溶解もしくは分散し得る滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。

【0464】

局所投与は、肺および眼の表面を含む皮膚または粘膜への投与を含む。吸入および鼻腔内用のものを含む局所肺投与用の組成物は、水性および非水性製剤中の溶液および懸濁液を伴い得、そして、加圧されてもよく、加圧されなくてもよい乾燥粉末として調製され得る。非加圧粉末組成物では、活性成分は、細かく分割された形態であってもよく、例えば直径が最大100マイクロメートルのサイズを有する粒子を含むより大きなサイズの医薬的に許容される不活性担体と混合して使用してよい。好適な不活性担体としては、ラクトースなどの糖が挙げられる。

20

【0465】

あるいは、組成物を加圧し、窒素または液化ガス噴射剤などの圧縮ガスを含有させてもよい。液化噴射剤媒体および実際には全組成物は、活性成分がその中にいかなる実質的な程度にも溶解しないようなものであってよい。加圧組成物はまた、液体または固体の非イオン性表面活性剤などの表面活性剤を含有していてもよく、固体アニオン性表面活性剤であってもよい。ナトリウム塩の形態の固体アニオン性表面活性剤を使用することが好ましい。

30

【0466】

局所投与のさらなる形態は、眼への投与である。本発明のペプチド阻害剤は、ペプチド阻害剤が眼の角膜および内部領域、例えば、前房、後房、硝子体、房水、硝子体液、角膜、虹彩／毛様体、レンズ、脈絡膜／網膜、および強膜に浸透するのに十分な期間、眼表面と接触して維持されるように、医薬的に許容される眼科用ビヒクル中で送達され得る。医薬的に許容される眼科用ビヒクルは、例えば、軟膏、植物油、または封入材料であり得る。あるいは、本発明のペプチド阻害剤は、硝子体および房水に直接注入してもよい。

【0467】

直腸または膣に投与するための組成物は、好ましくは、本発明のペプチド阻害剤を、好適な非刺激性賦形剤または担体、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコール、または坐剤ワックス（室温では固体であるが体温では液体になり、したがって、直腸または膣腔内で溶融して活性化合物を放出する）と混合することによって調製され得る坐剤を含む。

40

【0468】

本発明のペプチド阻害剤はまた、リポソームまたは他の脂質ベースの担体中で投与されてもよい。当技術分野で既知であるように、リポソームは、概ね、リン脂質または他の脂質物質に由来する。リポソームは、水性媒体中に分散した単層または多層水和液晶によって形成される。リポソームを形成することができる任意の非毒性の生理学的に許容され、代謝可能な脂質を使用することができる。リポソーム形態の本組成物は、本発明のペプチド阻害剤に加えて、安定剤、防腐剤、賦形剤などを含有し得る。特定の実施形態では、脂

50

質は、天然および合成の両方のホスファチジルコリン（レシチン）およびセリンを含むリン脂質を含む。リポソームを形成する方法は、当該技術分野で既知である。

【0469】

非経口投与に好適な本発明で使用される医薬組成物は、概して塩化ナトリウム、グリセリン、グルコース、マンニトール、ソルビトールなどを使用して、レシipientの血液と等張に作られたペプチド阻害剤の滅菌水溶液および／または懸濁液を含み得る。

【0470】

いくつかの態様では、本発明は、経口送達用の医薬組成物を提供する。本発明の組成物およびペプチド阻害剤は、本明細書に記載の方法、技術、および／または送達ビヒクルのいずれかに従って経口投与のために調製され得る。さらに、当業者は、本発明のペプチド阻害剤が、本明細書に開示されてはいないが、当技術分野で周知であり、ペプチドの経口送達における使用に適合する系または送達ビヒクルに改変または統合され得ることを理解するであろう。

【0471】

特定の実施形態では、経口投与のための製剤は、腸壁の透過性を人工的に増大させるための補助剤（例えば、レゾルシノール、ならびに／またはポリオキシエチレンオレイルエーテルおよびn-ヘキサデシルポリエチレンエーテルなどの非イオン性界面活性剤）、ならびに／または酵素的分解を阻害するための酵素阻害剤（例えば、胰トリプシン阻害剤、ジイソプロピルフルオロリン酸（DFF）、またはトラシロール）を含み得る。特定の実施形態では、経口投与のための固体型剤形のペプチド阻害剤は、ショ糖、乳糖、セルロース、マンニトール、トレハロース、ラフィノース、マルチトール、デキストラン、デンプン、寒天、アルギン酸塩、キチン、キトサン、ペクチン、トラガカントガム、アラビアゴム、ゼラチン、コラーゲン、カゼイン、アルブミン、合成もしくは半合成ポリマー、またはグリセリドなどの、少なくとも1つの添加剤と混合することができる。これらの剤形はまた、他の種類（複数可）の添加剤、例えば、不活性希釈剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、パラベン、ソルビン酸、アスコルビン酸、 α -トコフェロールなどの保存剤、システインなどの抗酸化剤、崩壊剤、結合剤、増粘剤、緩衝剤、pH調整剤、甘味剤、着香剤、または香料を含有し得る。

【0472】

具体的な実施形態では、本発明のペプチド阻害剤で使用するのに適合する経口剤形または単位用量は、ペプチド阻害剤と非薬物成分または賦形剤との混合物、ならびに成分または包装のいずれとしてもみなされ得る他の再利用不可能な材料を含み得る。経口組成物は、液体、固体、および半固体型剤形のうちの少なくとも1つを含み得る。いくつかの実施形態では、有効量のペプチド阻害剤を含む経口剤形であって、丸剤、錠剤、カプセル、ゲル、ペースト、飲料、シロップ、軟膏、および坐剤のうちの少なくとも1つを含む、剤形が提供される。場合によっては、対象の小腸および／または結腸におけるペプチド阻害剤の遅延放出を達成するように設計および構成された経口剤形が提供される。

【0473】

特定の実施形態では、本発明のペプチド阻害剤を含む経口医薬組成物は、小腸内のペプチド阻害剤の放出を遅延させるように設計された腸溶性コーティングを含む。少なくともいくつかの実施形態では、遅延放出医薬製剤中に本発明のペプチド阻害剤およびアプロチニンなどのプロテアーゼ阻害剤を含む医薬組成物が提供される。場合によっては、本発明の医薬組成物は、約5.0以上のpHで胃液に可溶性である腸溶性コーティングを含む。少なくとも1つの実施形態では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、酢酸フタル酸セルロース、および酢酸トリメリット酸セルロースを含むセルロースの誘導体、ならびにセルロースおよび他の炭水化物ポリマーの同様の誘導体などの、解離可能なカルボン酸基を有するポリマーを含む腸溶性コーティングを含む医薬組成物が提供される。

【0474】

特定の実施形態では、本発明のペプチド阻害剤を含む医薬組成物は、腸溶性コーティング中に提供され、当該腸溶性コーティングは、対象の下部胃腸系内において制御された様

10

20

30

40

50

式で医薬組成物を保護および放出するように、かつ全身性の副作用を回避するように設計される。腸溶性コーティングに加えて、本発明のペプチド阻害剤は、任意の適合性経口薬物送達系または成分内に封入、コーティング、会合、または他の方法で結合され得る。例えば、いくつかの実施形態では、本発明のペプチド阻害剤は、ポリマーヒドロゲル、ナノ粒子、ミクロスフェア、ミセル、および他の脂質系のうちの少なくとも1つを含む脂質担体系で提供される。

【0475】

小腸におけるペプチド分解を克服するために、本発明のいくつかの実施形態は、本発明のペプチド阻害剤が含有され、それによって、ヒドロゲルポリマーが、小腸および／または結腸内のタンパク質分解からペプチド阻害剤を保護する、ヒドロゲルポリマー担体系を含む。本発明のペプチド阻害剤は、さらに、溶解速度を増大させ、ペプチドの腸吸収を増強するように設計された担体系で使用するのに適合するように製剤化され得る。これらの方法は、ペプチドのGI管透過を増加させるためのリポソーム、ミセル、およびナノ粒子の使用を含む。

【0476】

経口送達用の医薬品を提供するために、様々な生物応答系を1つ以上の本発明のペプチド阻害剤と合わせてもよい。いくつかの実施形態では、本発明のペプチド阻害剤は、経口投与用の治療剤を提供するために、ヒドロゲルおよび水素結合基を有する粘膜付着性ポリマー（例えば、PEG、ポリ（メタクリル）酸[PMAA]、セルロース、Eudragit（登録商標）、キトサン、およびアルギネート）などの生物応答系と併用される。他の実施形態は、本明細書に開示されるペプチド阻害剤の薬物滞留時間を最適化または延長するための方法であって、当該ペプチド阻害剤表面の表面は、水素結合、ムチンと結合したポリマーまたは／および疎水性相互作用を介した粘膜付着特性を含むように修飾される、方法を含む。これらの修飾ペプチド分子は、本発明の所望の特徴に従って、対象内の薬物滞留時間の増加を示し得る。さらに、標的粘膜付着系は、腸細胞およびM細胞表面で受容体に特異的に結合し得、それによって、ペプチド阻害剤を含有する粒子の取り込みをさらに増加させる。

【0477】

他の実施形態は、本発明のペプチド阻害剤の経口送達のための方法であって、当該ペプチド阻害剤が、傍細胞または経細胞透過を増加させることによって腸粘膜を越えるペプチドの輸送を促進する透過促進剤と組み合わせて対象に提供される、方法を含む。治療剤の経口送達のための様々な透過促進剤および方法は、Brayden, D. J., Mrsny, R. J., 2011. Oral peptide delivery: prioritizing the leading technologies. Ther. Delivery 2 (12), 1567-1573に記載されている。

【0478】

特定の実施形態では、本発明の医薬組成物および製剤は、本発明のペプチド阻害剤および1つ以上の透過促進剤を含む。吸収促進剤の例としては、例えば、胆汁酸塩、脂肪酸、界面活性剤（アニオン性、カチオン性、および非アニオン性）キレート剤、Zonula OT、エステル、シクロデキストリン、デキストラン硫酸、アゾン、クラウンエーテル、EDTA、スクロースエステル、およびホスホチジルコリンを挙げることができる。吸収促進剤は、典型的には、担体自体ではないが、腸粘膜を越えてペプチドおよびタンパク質を輸送することによって経口バイオアベイラビリティを改善するために他の担体とも広く会合する。そのような物質は、意図されたペプチド阻害剤との非特異的相互作用を形成するために、賦形剤として製剤に添加されてもよく、または組み込まれてもよい。

【0479】

タイトジャンクション透過を増強し、全般的に安全と認められる（GRAS）と確認された食物成分および／または他の天然に存在する物質としては、例えば、アスグリセリド、アシルカルニチン、胆汁酸塩、および中鎖脂肪酸が挙げられる。中鎖脂肪酸（MCFA）のナトリウム塩もまた、透過促進剤であることが示唆された。最も広範に研究された

10

20

30

40

50

M C F A S は、カプリン酸の塩であるカプリン酸ナトリウムであり、これは、乳脂肪画分に 2 ～ 3 % の脂肪酸を含む。今日まで、カプリン酸ナトリウムは、直腸アンピシリン吸収を改善するための坐剤製剤（D o k t a c i l l i n（商標））において賦形剤として主に使用されている。別の食物由来の M C F A S であるカプリル酸ナトリウム（8 炭素）の透過特性は、カプリン酸ナトリウムと比較して、インビトロでより低いことが示された。カプリル酸ナトリウムおよびペプチド薬物を、油中の他の賦形剤との混合物で製剤化して、透過性を増強する油性懸濁液（O S）を生成した（T u v i a , S . e t a l . , P h a r m a c e u t i c a l R e s e a r c h , V o l . 3 1 , N o . 8 , p p . 2 0 1 0 – 2 0 2 1（2 0 1 4））。

【0 4 8 0】

例えば、特定の実施形態では、透過促進剤をペプチド阻害剤と組み合わせ、当該透過促進剤は、中鎖脂肪酸、長鎖脂肪酸、胆汁塩、両親媒性界面活性剤、およびキレート剤のうちの少なくとも 1 つを含む。特定の実施形態では、中鎖脂肪酸塩は、腸上皮の傍細胞透過性を増加させることによって吸収を促進する。特定の実施形態では、N – [ヒドロキシベンゾイル) アミノ] カプリル酸ナトリウムを含む透過促進剤を使用して、本発明のペプチド阻害剤と弱い非共有結合を形成させ、当該透過促進剤は膜輸送に好都合であり、さらに血液循環に達すると解離する。特定の実施形態では、本発明のペプチド阻害剤は、オリゴアルギニンに共役し、それによって、ペプチドの様々な細胞型への細胞浸透を増加させる。さらに、少なくとも 1 つの実施形態では、本発明のペプチド阻害剤と、シクロデキストリン（C D）およびデンドリマーからなる群から選択される透過促進剤との間に非共有結合が提供され、当該透過促進剤は、ペプチド凝集を低減し、ペプチド阻害剤分子の安定性および溶解度を増加させる。

【0 4 8 1】

特定の実施形態では、医薬組成物または製剤は、本発明のペプチド阻害剤および一過性透過促進剤（T P E）を含む。透過促進剤および T P E は、経口バイオアベイラビリティまたはペプチド阻害剤を増加させるために使用され得る。使用され得る T P E の一例は、カプリル酸ナトリウムおよび治療剤を含有する粉末を分散させる油性懸濁製剤である（T u v i a , S . e t a l . , P h a r m a c e u t i c a l R e s e a r c h , V o l . 3 1 , N o . 8 , p p . 2 0 1 0 – 2 0 2 1（2 0 1 4））。

【0 4 8 2】

特定の実施形態では、医薬組成物および製剤は、本発明のペプチド阻害剤と、1 つ以上の吸収促進剤、酵素阻害剤、または粘膜付着ポリマーと、を含み得る。

【0 4 8 3】

具体的な実施形態では、本発明のペプチド阻害剤は、例えば、エマルジョン、リポソーム、ミクロスフェア、またはナノ粒子などの製剤ビヒクルに製剤化される。

【0 4 8 4】

本発明の他の実施形態は、増加した半減期を有する本発明のペプチド阻害剤で対象を治療するための方法を提供する。一態様では、本発明は、治療有効量を 1 日 1 回（q . d .）または 1 日 2 回（b . i . d .）投与するのに十分な、インビトロまたはインビボ（例えば、ヒト対象に投与するとき）で少なくとも数時間～1 日の半減期を有するペプチド阻害剤を提供する。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、治療有効量を週 1 回（q . w .）投与するのに十分な、3 日間以上の半減期を有する。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、治療有効量を 2 週間に 1 回（b . i . w .）または月 1 回投与するのに十分な、8 日間以上の半減期を有する。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、非誘導体化または非修飾ペプチド阻害剤と比較して、より長い半減期を有するように誘導体化または修飾される。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、血清半減期を増加させるための 1 つ以上の化学修飾を含む。

【0 4 8 5】

本明細書に記載の治療または送達系のうちの少なくとも 1 つで使用される場合、本発明のペプチド阻害剤は、純粋な形態で、またはそのような形態が存在する場合、医薬的に許

10

20

30

40

50

容される塩形態で使用され得る。

【0486】

本発明のペプチド阻害剤および組成物の総1日使用量は、妥当な医学的判断の範囲内で主治医によって決定され得る。任意の具体的な対象についての特定の治療有効用量レベルは、以下を含む様々な要因に依存する：a) 治療される障害および障害の重症度；b) 使用される特定の化合物の活性；c) 使用される具体的な組成物、患者の年齢、体重、全身健康、性別、および食事；d) 使用される特定のペプチド阻害剤の投与時間、投与経路、および排出速度；e) 治療期間；f) 使用される特定のペプチド阻害剤と組み合わせてまたは同時に使用される薬物、ならびに医療分野で周知の同様の要因。

【0487】

具体的な実施形態では、単回または分割用量でヒトまたは他の哺乳動物宿主に投与される本発明のペプチド阻害剤の総1日用量は、例えば、1日に0.0001～300mg/kg（体重）または1日に1～300mg/kg（体重）の量であり得る。

【0488】

腸炎の非侵襲的検出

本発明のペプチド阻害剤は、マイクロPETイメージングによる腸炎の検出、評価、および診断に使用され得、当該ペプチド阻害剤は、非侵襲的診断手順の一部として、キレート基または検出可能な標識で標識される。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、二官能性キレート剤と共役する。特定の実施形態では、ペプチド阻害剤は、放射性標識される。次いで、標識されたペプチド阻害剤は、経口でまたは直腸内に対象に投与される。特定の

【実施例】

【0489】

置換トリプトファンの合成

7-メチルトリプトファンの合成

7-メチルトリプトファンは、商業的供給元から購入した。さらに、以下に記載する方法のうちの1つに従って化合物を合成することができる。

【0490】

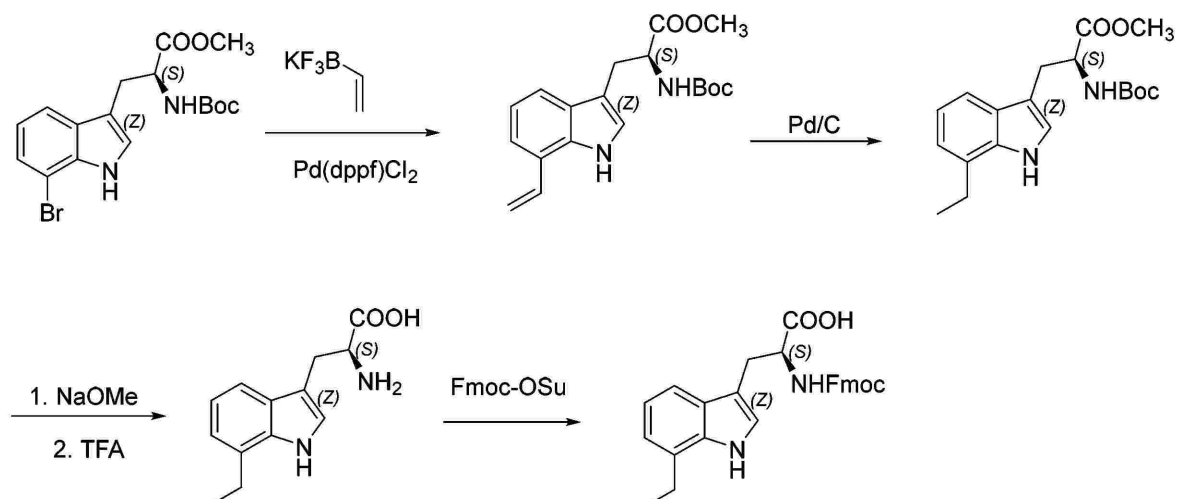
7-エチルトリプトファンの合成

スキーム1に示す方法に従って、7-エチルトリプトファンを合成した。

【0491】

【化71】

スキーム1



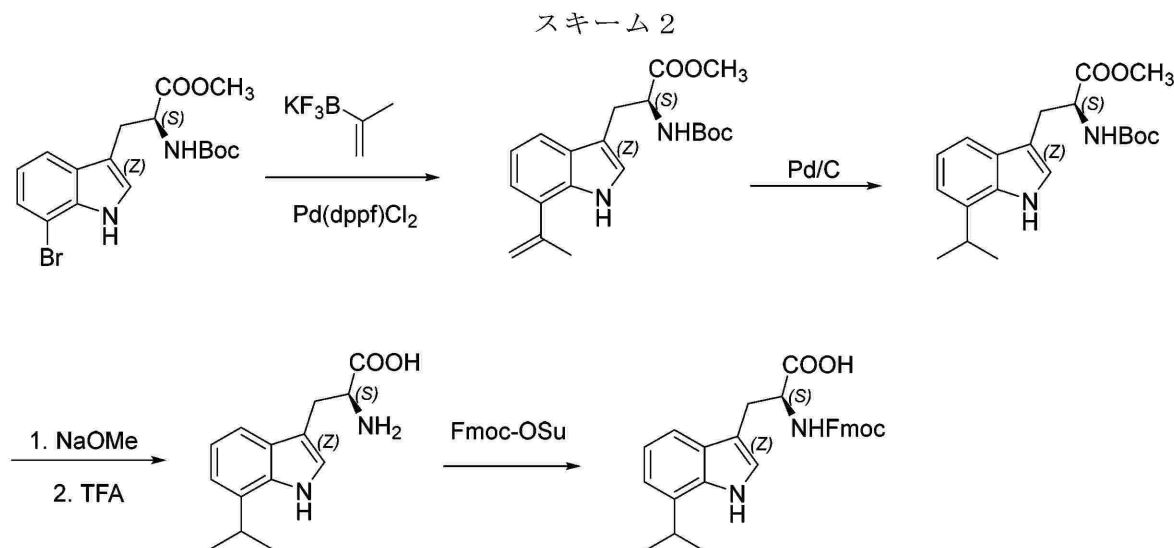
【0492】

7-イソプロピルトリプトファンの合成

スキーム 2 に示す方法に従って、7-イソプロピルトリプトファンを合成した。

【0493】

【化72】



10

20

【0494】

7-イソプロピル化合物の手順：

鈴木カップリング：

封止内の *n*-プロパノール中 (S)-メチル 3-(7-ブロモ-1H-インドール-3-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノエート (5.0 g、12.6 mmol) の溶液に、イソプレニルトリフルオロホウ酸カリウム (2.2 g、15.1 mmol) を添加し、窒素でパージした。上記混合物に、トリエチルアミン (3.5 mL、25.5 mmol) を添加し、次いで、触媒 [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの複合体 (0.72 g、0.88 mmol) を添加し、窒素で10分間パージし、一晩で100℃まで加熱した。溶液を濃縮して残渣を得、これを酢酸エチル (150 mL) に溶解させ、水およびブラインで洗浄した。有機層を濃縮し、粗生成物をフラッシュカラム (3.2 g、71%) によって精製して、濃厚な泡状固形物を得た。

30

【0495】

移動水素化：

エタノール (40 mL) 中 (S)-メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(7-(プロパー-1-エン-2-イル)-1H-インドール-3-イル)プロパノエート (3.1 g、8.6 mmol) の溶液に、10% Pd/C (100 mg、50% 湿潤触媒) を添加し、次いで、ギ酸アンモニウム (1.6 g、25.3 mmol) を添加し、得られた混合物を2時間で65~70℃まで加熱した。反応混合物を濃縮し、水を残渣に添加し、酢酸エチル (2×100 mL) に抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、濃縮した。得られた生成物 (3.1 g、定量的) を次の反応にそのまま使用した。

40

【0496】

加水分解：

THF/MeOH/水 (4:1:1) 中 (S)-メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(7-イソプロピル-1H-インドール-3-イル)プロパノエート (3.6 g、10.0 mmol) の溶液に、水酸化リチウム (1.26 g、30.0 mmol) を添加し、溶液を一晩攪拌した。溶液を濃縮して溶媒を除去し、水で希釈し、10% クエン酸水溶液で酸性化した。生成物を含有する水層を酢酸エチル (2×100

50

mL)で抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃厚な油状物として所望の生成物(2.8 g、94%)に濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく、次の工程に進めた。

【0497】

Boc保護：

ジクロロメタン(12 mL)中(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-(7-イソプロピル-1H-インドール-3-イル)プロパン酸(2.8 g、8.0 mmol)の冷溶液に、トリフルオロ酢酸(6 mL)を添加し、溶液を室温で5時間攪拌した。溶液を蒸発乾固させ、ジクロロメタン(10 mL)に再溶解させ、HCl/エーテルで処理し、濃縮した。粗塩酸塩をMTBE(25 mL)に懸濁させ、30分間攪拌し、濾過して、(S)-2-アミノ-3-(7-イソプロピル-1H-インドール-3-イル)プロパン酸塩酸塩(1.3 g、68%)のオフホワイトの固形物(吸湿性)を得た。

【0498】

Fmoc保護：

THF/水(33 mL:10 mL)中(S)-2-アミノ-3-(7-イソプロピル-1H-インドール-3-イル)プロパン酸塩酸塩(1.3 g、4.6 mmol)の溶液に、重炭酸ナトリウム(1.55 g、18.4 mmol)、次いで、N-(9-フルオレニルメトキシカルボニルオキシ)スクシンイミド(1.55 g、4.6 mmol)を少しずつ添加した。得られた混合物を一晩攪拌し、濃縮して、THFを除去した。残渣を水で希釈し、2N HClで酸性化し、酢酸エチル(2×75 mL)で抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、生成物を泡状低溶融固形物(1.85 g、86%)として得た。

【0499】

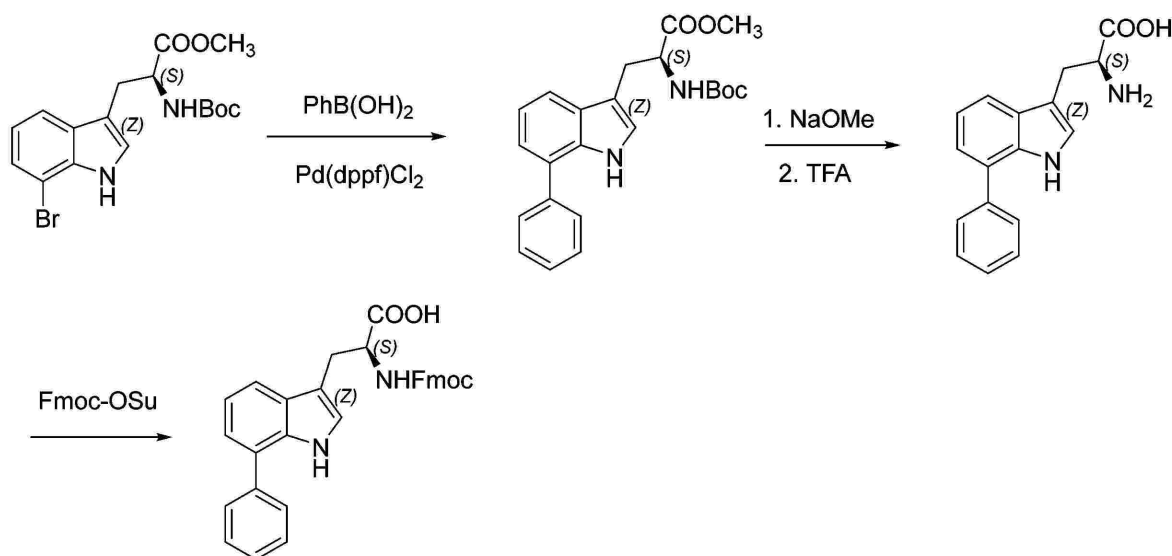
7-フェニル置換トリプトファンの合成

スキーム3に示す方法に従って、7-フェニル置換トリプトファンを合成した、または合成することができる。

【0500】

【化73】

スキーム3. 7-フェニル置換トリプトファン



【0501】

アリールボロン酸との鈴木カップリング

乾燥トルエン(30 mL)中(S)-メチル3-(7-ブロモ-1H-インドール-3-イル)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノプロパノエート(4.0 g、10.0 mmol)を窒素で10分間パージした。10 mLの水中 K_2CO_3 (2.0

g、15.0 mmol) を添加し、続いて、フェニルボロン酸 (1.47 g、12.0 mmol) を添加し、反応混合物を窒素で10分間パージした。Pd(dppf)Cl₂・DCM (0.58 g、0.71 mmol)、エタノール (10 mL)、および THF (20 mL) を添加し、反応混合物を8時間攪拌しながら100℃に加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をDCM (200 mL) に溶解させた。有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を60~120メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物 (3.6 g、90%) を泡状固形物として得た。

【0502】

加水分解：

THF/MeOH/水 (4:1:1) 中 (S)-メチル2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(7-フェニル-1H-インドール-3-イル)プロパノエート (3.6 g、9.1 mmol) の溶液に、水酸化リチウム (1.15 g、27.3 mmol) を添加し、溶液を一晩攪拌した。溶液を濃縮して溶媒を除去し、十分な水で希釈し、10%クエン酸で酸性化した。生成物を含有する水層を酢酸エチル (2×10 mL) で抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して所望の生成物 (3.3 g、95%) を得た。

【0503】

Boc脱保護：

ジクロロメタン (13 mL) 中 (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(7-フェニル-1H-インドール-3-イル)プロパン酸 (3.3 g、8.6 mmol) の氷冷溶液に、トリフルオロ酢酸 (6.6 mL) を添加し、溶液を室温で6時間攪拌した。溶液を蒸発乾固させ、ジクロロメタン (10 mL) に再溶解させ、HCl/エーテルで処理し、濃縮した。粗塩酸塩をMTBE (25 mL) に懸濁させ、30分間攪拌し、濾過して、(S)-2-アミノ-3-(7-フェニル-1H-インドール-3-イル)プロパン酸塩酸塩 (1.8 g、66%) を得た。

【0504】

Fmoc保護：

THF/水 (45 mL:13 mL) 中 (S)-2-アミノ-3-(7-フェニル-1H-インドール-3-イル)プロパン酸塩酸塩 (1.8 g、5.7 mmol) の溶液に、重炭酸ナトリウム (1.92 g、22.8 mmol)、次いで、N-(9-フルオレニルメトキシカルボニルオキシ)スクシンイミド (1.92 g、5.7 mmol) を少しずつ添加した。得られた混合物を一晩攪拌し、濃縮して、THFを除去した。残渣を十分な水で希釈し、2N HClで酸性化し、酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、残渣を20%MTBE/ヘキサンに懸濁させて、所望の生成物 (2.6 g、92%) を得た。

【0505】

7-ヘテロアリール置換トリプトファンの合成

スキーム4に示す方法に従って、7-ヘテロアリール置換トリプトファンを合成した、または合成することができる。

【0506】

10

20

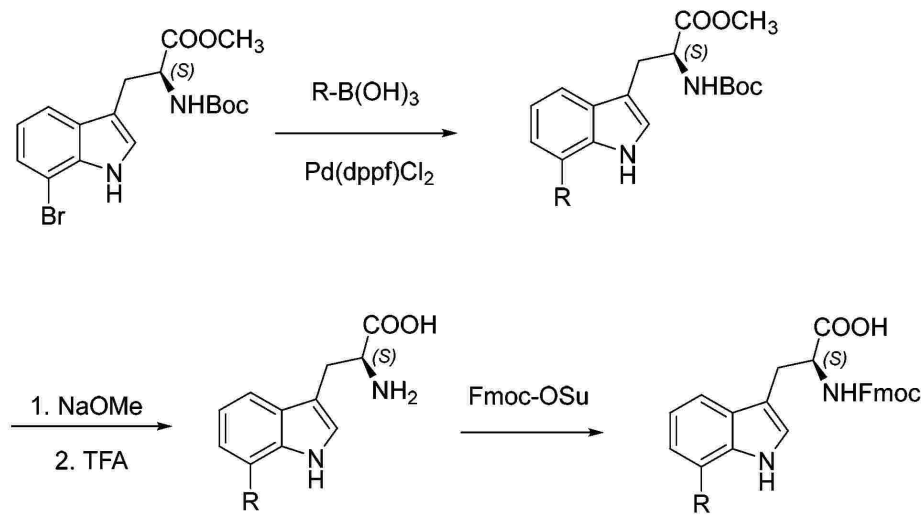
30

40

50

【化 7 4】

スキーム 4. 7-ヘテロアリール置換トリプトファン



【式中、Rは、非置換の、またはハロ、ハロ、アルキル、シアノ、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたヘテロアリールである】。

【0507】

具体的な代表的なR基は、チエニル、ピリジル、ピペリジニル、およびモルホリニルから選択される。

【0508】

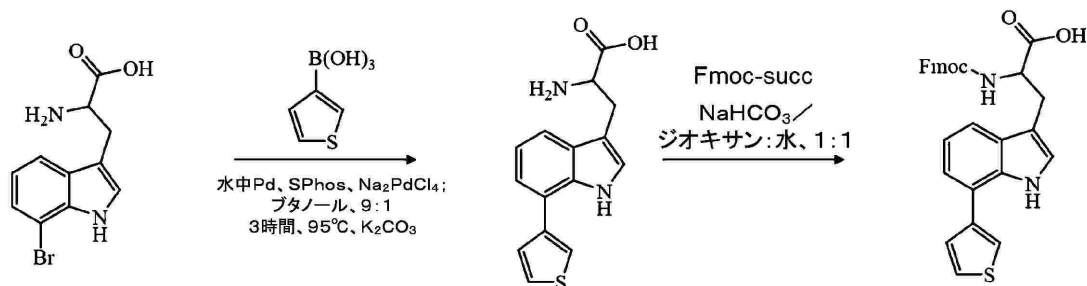
7-チエニル（チオフェニル）置換トリプトファンの合成

スキーム5に示す方法に従って、7-チエニル（チオフェニル）置換トリプトファンを合成した、または合成することができる。

【0509】

【化 7 5】

スキーム 5. 7-チオフェニル置換トリプトファン



【0510】

Frese et al. (ChemCatChem 2016, 8, 1799-1803) によって記載された改変アプローチを使用して、鈴木-宮浦クロスカップリング反応を行った。ブーフヴァルトリガンドSPhosと組み合わせてPd源としてNa₂PdCl₄を使用する。この系は、低温であっても優れた結果で困難な基質の組み合わせを触媒することが知られている。本発明者らの場合には、7-ブロモTrpとボロン酸との鈴木-宮浦クロスカップリング反応から所望の生成物が得られ、その後、これをFmoc-OSuを使用して保護した。

【0511】

L-7-(チオフェン-3-イル)-トリプトファン：7-ブロモ-L-トリプトファン (0.283 g、1 mmol)、チオフェン-3-ボロン酸 (0.383 g、3.0 mmol、3 当量)、およびK₂CO₃ (10 当量) をフラスコに入れ、N₂でパージし

た。脱気した水：1-ブタノール（9：1、30 mL）をシリンジを介して添加し、反応物を95℃で撹拌した。反応を開始させるために、SPhos（6.2 mg、15 モル%）および $\text{Na}_2\text{Cl}_4\text{Pd}$ （15.2 mg、5 モル%）を、Pd塩およびリガンドを40℃で10分間予め加温した後に混合物に移した。

【0512】

完了してから、水性反応物を H_2O （20 mL）で希釈し、1M HClを滴下することによって溶液をpH 1.0に酸性化した。沈殿したパラジウムブラックを濾過（Whatman、孔径20 μm ）によって除去し、濾液を凍結乾燥させた。最後に、得られた粗生成物を、50 mL／分の流量でC18カラム（5 μm 、250×50 mm）を用いた分取逆相高速液体クロマトグラフィー（RP-HPLC）によって精製した。バッファA中Bの線形勾配を使用して分離を達成した（バッファA：水性0.05% TFA；バッファB：0.043% TFA、水中90% アセトニトリル）。1 mL／分の流量でC18カラム（3 μm 、50×2 mm）を使用して、分析をモニタリングし、実施した。次いで、純粋な生成物を含有する画分を凍結乾燥機で凍結乾燥させた。収量104 mg（収率36%）。MS（ESI） m/z 287.08 [M+H]⁺（Calcd. For $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NS}$ 287.12）。

【0513】

Fmoc-L-7-（チオフェン-3-イル）-トリプトファン：アミノ酸、L-7-（チオフェン-3-イル）-トリプトファン（31.5 mg、0.11 mmol）を、撹拌しながら水および重炭酸ナトリウム（2当量）に溶解させた。得られた溶液を5℃に冷却し、Fmoc-OSu（44.53 mg、1.05 当量）をジオキサン溶液としてゆっくりと添加した。得られた混合物を0℃で1時間撹拌し、一晩で室温まで加温した。次いで、水を添加し、水層をEtOAcで2回抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液で2回逆抽出した。合わせた水層を10% HClでpH 1.0に酸性化し、次いで、EtOAcで3回抽出する。合わせた有機層を乾燥させ（硫酸ナトリウム）、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、（トルエン、酢酸エチル、（1：1）、1% 酢酸）を使用したフラッシュクロマトグラフィー（ SiO_2 ）によって精製した。収量50 mg（収率89%）。MS（ESI） m/z 509.10 [M+H]⁺（Calcd. For $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NS}$ 508.59）。

【0514】

追加の7-置換トリプトファンの合成

スキーム3に示す方法に従って、追加の7-置換トリプトファンを合成した、または合成することができる。

【0515】

10

20

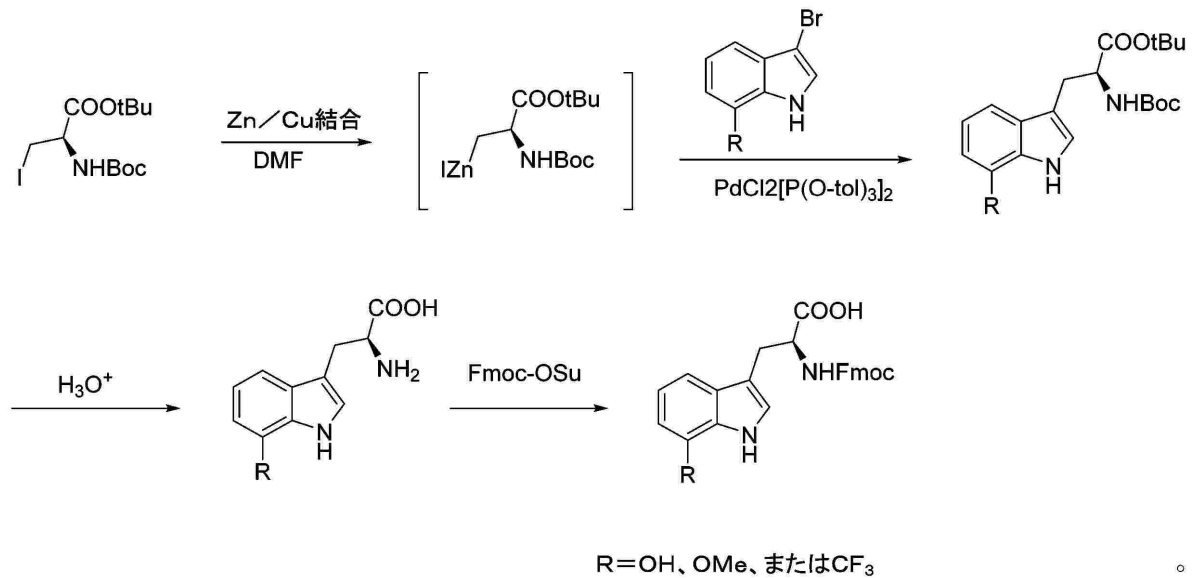
30

40

50

【化 7 6】

追加の 7-置換トリプトファン



10

【0516】

実施例 1：ペプチド単量体の合成

Protein Technology の Symphony 多重チャネル合成装置において Merrifield 固相合成技術を使用して、本発明のペプチド単量体を合成した。HBTU (O-ベンゾトリアゾール-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)、ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) カップリング条件を使用して、ペプチドを組み立てた。いくつかのアミノ酸カップリングについては、PyAOP (7-アザベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリピロリジノホスボニウムヘキサフルオロホスフェート) および DIEA 条件を使用した。C 末端アミドを有するペプチドには Rink Amide MBHA 樹脂 (100~200 メッシュ、0.57 mmol/g) を使用し、C 末端酸を有するペプチドには、予めロードしておいた N-α-Fmoc 保護アミノ酸を有する Wang 樹脂を使用した。カップリング試薬 (予め混合しておいた HBTU および DIEA) を 100 mmol 濃度で調製した。同様に、アミノ酸溶液を 100 mmol 濃度で調製した。本発明のペプチド阻害剤を、医化学最適化および／またはファージディスプレイに基づいて同定し、スクリーニングして、優れた結合および／または阻害特性を有するものを同定した。

30

【0517】

組立体

標準的な Symphony プロトコルを使用してペプチドを組み立てた。ペプチド配列を以下のように組み立てた：各反応バイアル内の樹脂 (250 mg、0.14 mmol) を 4 mL の DMF で 2 回洗浄し、続いて、2.5 mL の 20% 4-メチルピペリジン (Fmoc 脱保護) で 10 分間処理した。次いで、樹脂を濾過し、DMF (4 mL) で 2 回洗浄し、さらに 30 分間 N-メチルピペリフィンで再度処理した。樹脂を DMF (4 mL) で 3 回再度洗浄し、続いて、2.5 mL のアミノ酸および 2.5 mL の HBTU-DIEA 混合物を添加した。45 分間頻回攪拌した後、樹脂を濾過し、DMF (各 4 mL) で 3 回洗浄した。本発明の典型的なペプチドの場合、ダブルカップリングを行った。カップリング反応が完了した後、次のアミノ酸カップリングに進む前に、樹脂を DMF (各 4 mL) で 3 回洗浄した。

40

【0518】

オレフィンを形成するための閉環メタセシス

樹脂 (100 μmol) を 2 mL の DCM (3 × 1 分) で洗浄し、次いで、2 mL の D

50

C E (3 × 1 分) で洗淨した後、D C E 中 G r u b s 第一世代触媒の 6 m M 溶液の 2 m L の溶液 (4 . 9 4 m g m l ⁻¹ ; 樹脂置換に関して 2 0 モル %) で処理した。溶液を窒素下で一晩 (1 2 時間) 還流した後、排出した。樹脂を D M F (各 4 m L) ; D C M (4 m L) で 3 回洗淨した後、乾燥させ、切断した。

【0 5 1 9】

切断

ペプチド組み立てが完了した後、試薬 K (8 2 . 5 % トリフルオロ酢酸、5 % 水、5 % チオアニソール、5 % フェノール、2 . 5 % 1 , 2 - エタンジチオール) などの切断試薬で処理することによって、ペプチドを樹脂から切断した。切断試薬は、樹脂、ならびに残りの全ての側鎖保護基からペプチドを成功裏に切断することができた。

【0 5 2 0】

切断されたペプチドを冷ジエチルエーテルに沈殿させ、続いて、エチルエーテルで 2 回洗淨した。濾液を捨て、冷エーテルの第 2 のアリコートを追加し、手順を繰り返した。粗ペプチドをアセトニトリル：水 (1 % T F A を含む 7 : 3) の溶液に溶解させ、濾過した。次いで、精製する前にエレクトロスプレーイオン化質量分析 (E S I - M S) (M i c r o m a s s / W a t e r s Z Q) を使用して、直鎖ペプチドの品質を検証した。

【0 5 2 1】

酸化を介したジスルフィド結合形成

遊離チオール (例えば、ジ P e n) を含有するペプチドを、全般的な F m o c - S P P S 手順に従って、R i n k A m i d e - M B H A 樹脂において組み立てた。切断試薬 9 0 % トリフルオロ酢酸、5 % 水、2 . 5 % 1 , 2 - エタンジチオール、2 . 5 % トリイソプロピルシラン) で処理することによって、ペプチドを樹脂から切断した。切断されたペプチドを冷ジエチルエーテルに沈殿させ、続いて、エチルエーテルで 2 回洗淨した。濾液を捨て、冷エーテルの第 2 のアリコートを追加し、手順を繰り返した。粗ペプチドをアセトニトリル：水 (1 % T F A を含む 7 : 3) の溶液に溶解させ、濾過して、所望の酸化されていないペプチド粗ペプチドを得た。

【0 5 2 2】

X 4 および X 9 が C y s 、 P e n 、 h C y s 、 (D) P e n 、 (D) C y s 、または (D) h C y s のいずれかを有する粗切断ペプチドを、2 0 m L の水：アセトニトリルに溶解させた。次いで、黄色が持続するようになるまで、攪拌しながら酢酸中の飽和ヨウ素を滴下した。溶液を 1 5 分間攪拌し、反応を分析 H P L C および L C M S でモニタリングした。反応が完了したとき、溶液が透明になるまで固体アスコルビン酸を添加した。次いで、最初に水で希釈し、次いで、逆相 H P L C 機器 (L u n a C 1 8 支持体、1 0 μ、1 0 0 Å、移動相 A : 0 . 1 % T F A を含有する水、移動相 B : 0 . 1 % T F A を含有するアセトニトリル (A C N)、勾配は 5 % B で開始し、1 5 m L / 分の流速で 6 0 分かけて 5 0 % B に変化させる) にロードすることによって、溶媒混合物を精製した。次いで、純粋な生成物を含有する画分を凍結乾燥機で凍結乾燥させた。

【0 5 2 3】

チオエーテル結合形成

遊離チオール (例えば、C y s) および h S e r (O T B D M S) を含有するペプチドを、全般的な F m o c - S P P S 手順に従って、R i n k A m i d e - M B H A 樹脂において組み立てた。D C M 中 P P h ₃ (1 0 当量) および C l ₃ C C N (1 0 当量) で樹脂を 2 時間処理することによって、塩素化を行った。切断試薬 9 0 % トリフルオロ酢酸、5 % 水、2 . 5 % 1 , 2 - エタンジチオール、2 . 5 % トリイソプロピルシラン) で処理することによって、ペプチドを樹脂から切断した。切断されたペプチドを冷ジエチルエーテルに沈殿させ、続いて、エチルエーテルで 2 回洗淨した。濾液を捨て、冷エーテルの第 2 のアリコートを追加し、手順を繰り返した。粗ペプチドをアセトニトリル：水 (1 % T F A を含む 7 : 3) の溶液に溶解させ、濾過して、所望の環化されていない粗ペプチドを得た。

【0 5 2 4】

X 4 位および X 9 位のいずれかまたは X 9 位および X 4 位に遊離チオール（例えば、Cys、Pen、hCys、(D)Pen、(D)Cys、または (D)hCys、およびアルキルハロゲン化物 (hSer (Cl)) を有する粗ペプチドを、0.1 M TRIS バッファ pH 8.5 に溶解させた。室温で一晩環化を行った。次いで、最初に水で 2 倍希釈し、次いで、逆相 HPLC 機器 (Luna C18 支持体、10 μm、100 Å、移動相 A: 0.1% TFA を含有する水、移動相 B: 0.1% TFA を含有するアセトニトリル (ACN)、勾配は 5% B で開始し、15 mL/分の流速で 60 分かけて 50% B に変化させる) にロードすることによって、溶媒混合物を精製した。次いで、純粋な生成物を含有する画分を凍結乾燥機で凍結乾燥させた。

【0525】

精製

Gemini C18 カラム (4.6 mm × 250 mm) (Phenomenex) で、分析逆相高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を行った。Gemini 10 μm C18 カラム (22 mm × 250 mm) (Phenomenex) または Juptire s 10 μm、300 Å C18 カラム (21.2 mm × 250 mm) (Phenomenex) で、半分取逆相 HPLC を行った。1 mL/分 (分析) および 15 mL/分 (分取) の流速で、バッファ A 中 B の線形勾配 (移動相 A: 0.15% TFA を含有する水、移動相 B: 0.1% TFA を含有するアセトニトリル (ACN)) を使用して、分離を達成した。1 mL/分 (分析) および 15 mL/分 (分取) の流速で、バッファ A 中 B の線形勾配 (移動相 A: 0.15% TFA を含有する水、移動相 B: 0.1% TFA を含有するアセトニトリル (ACN)) を使用して、分離を達成した。

【0526】

実施例 1A: ペプチド単量体の追加の代表的な合成

CEM Liberty Blue (商標) マイクロ波ペプチド合成装置で標準的な Fmoc 固相合成技術を使用して、本発明のペプチド単量体を合成した。マイクロ波加熱を用い、Oxyrna/DIC (エチルシアノヒドロキシミノアセテート/ジイソプロピルカルボジイミド) を使用して、ペプチドを組み立てた。C 末端アミドを有するペプチドには Rink Amide-MBHA 樹脂 (100~200 メッシュ、0.66 mmol/g) を使用し、C 末端酸を有するペプチドには、予めロードしておいた N-α-Fmoc 保護アミノ酸を有する Wang 樹脂を使用した。0.1 M DIEA を含む DMF 中 1 M 溶液として、Oxyrna を調製した。DMF 中 0.5 M 溶液として、DIC を調製した。アミノ酸を 200 mM で調製した。本発明のペプチド阻害剤を、医化学最適化および/またはファージディスプレイに基づいて同定し、スクリーニングして、優れた結合および/または阻害特性を有するものを同定した。

【0527】

組立体

標準的な CEM Liberty Blue (商標) プロトコルを使用して、ペプチドを作製した。ペプチド配列を以下のように組み立てた: 樹脂 (400 mg、0.25 mmol) を 10 mL の 50/50 DMF/DCM に懸濁させた。次いで、樹脂をマイクロ波キャビティ内の反応容器に移した。反復 Fmoc 脱保護および Oxyrna/DIC カップリングサイクルを使用して、ペプチドを組み立てた。脱保護のために、DMF 中 20% 4-メチルピペリジンを反応容器に添加し、65 秒間で 90°C まで加熱した。脱保護溶液を排出し、樹脂を DMF で 3 回洗浄した。ほとんどのアミノ酸の場合、次いで、5 当量のアミノ酸、Oxyrna、および DIC を反応容器に添加し、マイクロ波照射で混合反応物を 4 分間で 90°C まで急速に加熱した。アルギニンおよびヒスチジン残基の場合は、10 分間 75°C および 50°C のそれぞれの温度を使用するより穏やかな条件を使用して、ラセミ化を防止した。稀で高価なアミノ酸は、多くの場合、1.5~2 当量の試薬のみを使用して室温で一晩手でカップリングさせた。困難なカップリングは、多くの場合、90°C で 2 × 4 分間ダブルカップリングさせた。カップリング後、樹脂を DMF で洗浄し、所望のペプチドの組み立てが完了するまでサイクル全体を繰り返した。

【0528】

オレフィンを形成するための閉環メタセシス

樹脂 (100 μmol) を 2 mL の DCM (3 $\times$ 1 分) で洗浄し、次いで、2 mL の DCE (3 $\times$ 1 分) で洗浄した後、DCE 中 Grubbs Catalyst (登録商標) 第一世代の 6 mM 溶液の 2 mL の溶液 (4.94 mg mL^{-1} ; 樹脂置換に関して 20 モル%) で処理した。溶液を窒素下で一晩 (12 時間) 還流した後、排出した。樹脂を DMF (各 4 mL); DCM (4 mL) で 3 回洗浄した後、乾燥させ、切断した。

【0529】

切断

ペプチド組み立てが完了した後、次いで、91:5:2:2 TFA/H₂O/TIPS/DODT の標準的な切断カクテルで 2 時間処理することによって、ペプチドを樹脂から切断した。1 つを超える Arg (pbf) 残基が存在する場合、切断をさらに 1 時間継続させた。

10

【0530】

切断されたペプチドを、冷ジエチルエーテルに沈殿させた。濾液をデカントし、冷エーテルの第 2 のアリコートを追加し、手順を繰り返した。次いで、精製する前にエレクトロスプレーイオン化質量分析 (ESI-MS) (Waters (登録商標) Micromass (登録商標) ZQ (商標)) を使用して、直鎖ペプチドの品質を検証した。

【0531】

酸化を介したジスルフィド結合形成

20

遊離チオール (例えば、ジPen) を含有するペプチドを、上記の全般的な Fmoc 固相合成、切断、および単離に従って、Rink Amide-MBHA 樹脂において組み立てた。

【0532】

Cys、Pen、hCys、(D)Pen、(D)Cys、または (D)hCys のいずれかを有する粗切断チオール含有ペプチドを、50/50 アセトニトリル/水中に約 2 mg/mL で溶解させた。次いで、黄色が持続するようになるまで、攪拌しながら酢酸中の飽和ヨウ素を滴下した。溶液を数分間攪拌し、反応を分析 HPLC および LCMS でモニタリングした。反応が完了したとき、溶液が透明になるまで固体アスコルビン酸を添加した。次いで、最初に水で希釈し、次いで、逆相 HPLC カラム (Luna (登録商標) C18 支持体、10 μ 、100 Å、移動相 A: 0.1% TFA を含有する水、移動相 B: 0.1% TFA を含有するアセトニトリル (ACN)、勾配は 15% B で開始し、15 mL/分の流速で 60 分かけて 50% B に変化させる) にロードすることによって、溶媒混合物を精製した。次いで、純粋な生成物を含有する画分を凍結乾燥機で凍結乾燥させた。

30

【0533】

チオエーテル結合形成

遊離チオール (例えば、Cys) および hSer (OTBDMS) を含有するペプチドを、全般的な Fmoc-SPPS 手順に従って、Rink Amide-MBHA 樹脂において組み立てた。室温で 2 時間、ピネン (0.875 M) およびチオアニソール (0.375 M) スカベンジャーを含むジクロロトリフェニルホスホラン (5 当量、0.5 M) で樹脂を処理することによって、塩素化を行った。クロロペプチドを樹脂から切断し、上記のように沈殿させた。

40

【0534】

遊離チオール (例えば、Cys、Pen、hCys、(D)Pen、(D)Cys、または (D)hCys、およびアルキルハロゲン化物 (hSer (Cl)) を有する粗ペプチドを、1:1 ACN/水に溶解させ、1 体積の 0.2 M TRIS バッファ pH 8.4 で希釈した。室温で一晩環化を行った。次いで、最初に水で 1 $\times$ 希釈し、次いで、逆相 HPLC カラム (Luna (登録商標) C18 支持体、10 μ 、100 Å、移動相 A: 0.1% TFA を含有する水、移動相 B: 0.1% TFA を含有するアセトニトリル (ACN)、勾配は 15% B で開始し、20 mL/分の流速で 60 分かけて 50% B に変化させる

50

）にロードすることによって、反応混合物を精製した。次いで、R P H P L Cによって判定された純粋な生成物を含有する画分を凍結乾燥機で凍結乾燥させた。

【0535】

精製

Gemini（登録商標）C18カラム（4.6mm×250mm）（Phenomenex）で、分析逆相高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を行った。Gemini（登録商標）10μm C18カラム（22mm×250mm）（Phenomenex）またはJupitres（登録商標）10μm、300Å C18カラム（21.2mm×250mm）（Phenomenex）で、半分取逆相HPLCを行った。1mL／分（分析）および20mL／分（分取）の流速で、バッファA中Bの線形勾配（移動相A：0.15% TFAを含有する水、移動相B：0.1% TFAを含有するアセトニトリル（ACN））を使用して、分離を達成した。

【0536】

実施例1B：ペプチド単量体の追加の代表的な合成－ペプチドAc－[Pen]*－N－T－[W(7-Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]*－Phe[4-(2-アミノエトキシ)]－[2-Nal]－[THP]－E－N－[3-Pal]－Sarc－NH₂（*PEN－PENは、ジスルフィド結合を形成する）（配列番号104）（ペプチド#104）の合成

Fmoc固相ペプチド合成技術を使用して、ペプチド#104の合成を準備する。

【0537】

文献に報告されている標準的なFmoc保護合成条件を使用して、Rink Amide MBHA樹脂においてペプチド#104を構築する。構築されたペプチドを、強酸で切断し、続いて沈殿させることによって樹脂および保護基から単離する。ジスルフィド結合を形成するための酸化を行い、続いて、RPHPLCおよび対イオン交換によって精製する。純粋な画分を凍結乾燥させることにより、最終生成物のペプチド#67が得られる。

【0538】

膨潤樹脂：10gのRink Amide MBHA固相樹脂（0.66mmol／gロード）を、フィルターフリット、すりガラスジョイント、および真空サイドアームを備えた250mLのペプチド容器に移す。樹脂をDMFで3回洗浄する。

【0539】

工程1：Fmoc－Sarc－OHのカップリング：2樹脂床体積のDMF中20%4－メチルピペリジンを膨潤した樹脂に添加し、排出前に3～5分間振盪し、第2の2樹脂床体積の4－メチルピペリジン溶液を添加し、さらに20～30分間振盪することによって、樹脂結合Fmoc基の脱保護を実現する。脱保護した後、振盪しながら樹脂を3×DMFで洗浄する。Fmoc－Sarc－OH（3当量、6.2g）を、Oxyma（4.5当量、4.22g）と共に100mLのDMFに溶解させる。脱保護された樹脂に添加する前に、15分間振盪しながらDIC（3.9当量、4mL）を添加することによって、酸を予め活性化させる。次いで、約15分のカップリング後にDICの追加のアリコート（2.6当量、2.65mL）を添加する。比色カイザー試験によって、カップリング反応の進行をモニタリングする。反応が完了したと判断されてから、次の脱保護／カップリングサイクルを開始する前に、振盪しながら樹脂を3×DMFで洗浄する。

【0540】

工程2：Fmoc－3Pal－OHのカップリング：1回は3～5分間、1回は20～30分間と2回連続して2樹脂床体積のDMF中20%4－メチルピペリジンを添加し、処理と処理との間に排出することによって、再度Fmoc脱保護を行う。次いで、保護された3－ピリジルアラニン（3Pal）とカップリングする前に樹脂を3回洗浄する。Fmoc－3Pal－OH（3当量、7.8g）を、Oxyma（4.5当量、4.22g）と共にDMFに溶解させる。Sarc－アミド樹脂に添加する前に、15分間DIC（3.9当量、4mL）で予め活性化させる。15分後、DICの追加のアリコート（2.6当量、2.65mL）を反応に添加する。カイザー試験によって判定したときに反応

が完了してから、次の脱保護／カップリングサイクルを開始する前に、樹脂を再度DMFで3回洗浄する。

【0541】

工程3：FMOC-Asn(Trt)-OHのカップリング：樹脂に結合した3PalのN末端からFMOCを除去し、前述の通り洗浄する。FMOC-Asn(Trt)-OH(2当量、8g)を、Oxyma(3当量、2.81g)と共に100mLのDMFに溶解させる。3Pal-Sarc-アミド樹脂に添加する前に、約15分間酸を予め活性化させるためにDIC(2.6当量、2.65mL)を添加する。約15分後、DICの追加のアリコート(1.4当量、1.43mL)を反応に添加する。カイザー試験によって判定したときに反応が完了してから、次の脱保護／カップリングサイクルを開始する前に、樹脂をDMFで3回洗浄する。

10

【0542】

工程4：FMOC-Glu(OtBu)-OHのカップリング：樹脂に結合したアスパラギンのN末端からFMOCを除去し、樹脂を前述の通りDMFで洗浄する。FMOC-Glu(OtBu)-OH(2当量、5.91g)を、Oxyma(3当量、2.81g)と共に100mLのDMFに溶解させる。Asn(Trt)-3Pal-Sarc-アミド樹脂に添加する前に、約15分間酸を予め活性化させるためにDIC(2.6当量、2.65mL)を添加する。約15分後、DICの追加のアリコート(1.4当量、1.43mL)を反応に添加する。カイザー試験によって判定したときに反応が完了してから、次の脱保護／カップリングサイクルを開始する前に、樹脂をDMFで3回洗浄する。

20

【0543】

工程5：FMOC-THP-OHのカップリング：樹脂に結合したペプチドのN末端からFMOCを除去し、樹脂を前述の通り洗浄する。FMOC-THP-OH(3当量、7.36g)を、Oxyma(4.5当量、4.22g)と共に100mLのDMFに溶解させる。Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-アミド樹脂に添加する前に、約15分間酸を予め活性化させるためにDIC(3.9当量、4mL)を添加する。約15分後、DICの追加のアリコート(2.6当量、2.65mL)を反応に添加する。カイザー試験によって判定したときに反応が完了してから、次の脱保護／カップリングサイクルを開始する前に、樹脂をDMFで3回洗浄する。

【0544】

工程6：FMOC-L-Ala(2-ナフチル)-OH(NaL)のカップリング：樹脂に結合したペプチドのN末端からFMOCを除去し、樹脂を前述の通り洗浄する。FMOC-L-Ala(2-ナフチル)-OH(3当量、8.66g)を、Oxyma(4.5当量、4.22g)と共に100mLのDMFに溶解させる。THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-アミド樹脂に添加する前に、約15分間酸を予め活性化させるためにDIC(3.9当量、4mL)を添加する。約15分後、DICの追加のアリコート(2.6当量、2.65mL)を添加する。カイザー試験によって判定したときに反応が完了してから、次の脱保護／カップリングサイクルを開始する前に、樹脂を再度DMFで3回洗浄した。

30

【0545】

工程7：FMOC-4-[2-(Boc-アミノ-エトキシ)]-L-フェニルアラニン(FMOC-AEF)のカップリング：樹脂に結合したペプチドのN末端からFMOCを除去し、樹脂を前述の通り洗浄する。FMOC-4-[2-(Boc-アミノ-エトキシ)]-L-フェニルアラニン(3当量、10.8g)を、Oxyma(4.5当量、4.22g)と共に100mLのDMFに溶解させる。NaL-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-アミド樹脂に添加する前に、約15分間酸を予め活性化させるためにDIC(3.9当量、4mL)を添加する。約15分後、DICの追加のアリコート(2.6当量、2.65mL)を反応に添加する。カイザー試験によって判定したときに反応が完了してから、次の脱保護／カップリングサイクルを開始する前に、樹脂をDMFで3回洗浄する。

40

50

【0546】

工程8：Fmoc-Pen(Trt)-OHのカップリング：樹脂に結合したペプチドのN末端からFmocを除去し、樹脂を前述の通り洗浄する。Fmoc-Pen(Trt)-OH(3当量、12.14g)を、Oxyma(4.5当量、4.22g)と共に100mLのDMFに溶解させる。AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-アミド樹脂に添加する前に、約15分間酸を予め活性化させるためにDIC(3.9当量、4mL)を添加する。約15分後、DICの追加のアリコート(2.6当量、2.65mL)を反応に添加する。カイザー試験によって判定したときに反応が完了してから、次の脱保護／カップリングサイクルを開始する前に、樹脂を再度DMFで3回洗浄する。

10

【0547】

工程9：Fmoc-Lys(Ac)-OHのカップリング：樹脂に結合したペプチドのN末端からFmocを除去し、樹脂を前述の通り洗浄する。Fmoc-Lys(Ac)-OH(2当量、5.4g)を、Oxyma(3当量、2.81g)と共に100mLのDMFに溶解させる。Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-アミド樹脂に添加する前に、約15分間酸を予め活性化させるためにDIC(2.6当量、2.65mL)を添加する。約15分後、DICの追加のアリコート(1.4当量、1.43mL)を反応に添加する。カイザー試験によって判定したときに反応が完了してから、次の脱保護／カップリングサイクルを開始する前に、樹脂を再度DMFで3回洗浄する。

20

【0548】

工程10：Fmoc-7-Me-Trp-OHのカップリング：樹脂に結合したペプチドのN末端からFmocを除去し、樹脂を前述の通り洗浄する。Fmoc-7-Me-Trp-OH(2当量、5.81g)を、Oxyma(3当量、2.81g)と共に100mLのDMFに溶解させる。Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-アミド樹脂に添加する前に、約15分間酸を予め活性化させるためにDIC(2.6当量、2.65mL)を添加する。約15分後、DICの追加のアリコート(1.4当量、1.43mL)を反応に添加する。カイザー試験によって判定したときに反応が完了してから、次の脱保護／カップリングサイクルを開始する前に、樹脂を再度DMFで3回洗浄する。

30

【0549】

工程11：Fmoc-Thr(tBu)-OHのカップリング：樹脂に結合したペプチドのN末端からFmocを除去し、樹脂を前述の通り洗浄する。Fmoc-Thr(tBu)-OH(4当量、10.5g)を、Oxyma(6当量、5.62g)と共に100mLのDMFに溶解させる。7MeTrp-Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-アミド樹脂(配列番号529)に添加する前に、約15分間酸を予め活性化させるためにDIC(5.2当量、5.3mL)を添加する。約15分後、DICの追加のアリコート(2.6当量、2.65mL)を反応に添加する。カイザー試験によって判定したときに反応が完了してから、次の脱保護／カップリングサイクルを開始する前に、樹脂を再度DMFで3回洗浄する。

40

【0550】

工程12：Fmoc-Asn(Trt)-OHのカップリング：樹脂に結合したペプチドのN末端からFmocを除去し、樹脂を前述の通り洗浄する。Fmoc-Asn(Trt)-OH(4当量、15.8g)を、Oxyma(6当量、5.62g)と共に100mLのDMFに溶解させる。Thr(tBu)-7MeTrp-Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-アミド樹脂(配列番号530)に添加する前に、約15分間酸を予め活性化させるためにDIC(5.2当量、5.3mL)を添加する。約15分後、DICの追加のアリコート(2.6当量、2.65mL)を反応に添加する。カイザー試験によって

50

判定したときに反応が完了してから、次の脱保護／カップリングサイクルを開始する前に、樹脂を再度DMFで3回洗浄する。

【0551】

工程13：FMOC-Pen(Trt)-OHのカップリング：樹脂結合ペプチドのN末端からFMOCを除去し、樹脂を前述の通り洗浄する。FMOC-Pen(Trt)-OH(2当量、8.1g)を、Oxyma(3当量、2.81g)と共に100mLのDMFに溶解させる。Asn(Trt)-Thr(tBu)-7MeTrp-Lys(AC)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-アミド樹脂(配列番号531)に添加する前に、約15分間酸を予め活性化させるためにDIC(2.6当量、2.65mL)を添加する。約15分後、DICの追加のアリコート(2.6当量、2.65mL)を反応に添加する。カイザー試験によって判定したときに反応が完了してから、最後の脱保護および構築されたペプチドの酢酸キャッピングの前に、樹脂を再度DMFで3回洗浄する。

10

【0552】

工程14：アセチルキャッピング：樹脂に結合したペプチドのN末端からFMOCを除去し、樹脂を前述の通り洗浄する。150mLのキャッピング試薬A(THF／無水酢酸／ピリジン、80：10：10)を、構築したPen(Trt)-Asn(Trt)-Thr(tBu)-7MeTrp-Lys(AC)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-アミド樹脂(配列番号532)に添加し、30分間振盪する。樹脂をDMFで3回洗浄し、続いて、DCMで5回洗浄する。樹脂を5～50mLの遠心チューブに分け、TFAで切断する前に、真空下に1.5時間置く。

20

【0553】

工程15：TFA切断およびエーテル沈殿：200mLのTFA切断カクテル(90／5／2.5／2.5 TFA／水／Tips／DODT)を調製する。40mLの切断カクテルを、保護された樹脂に結合したペプチドを含む5本のチューブの各々に添加し、2時間振盪する。使用済み樹脂を濾過し、沈殿のために濾液を18～50mLの遠心分離チューブに均等に分ける。冷ジエチルエーテルを各々に添加したところ、白色の沈殿物が形成され、次いで、遠心分離する。エーテルをデカントして廃棄し、沈殿物をさらに2回エーテル洗浄する。得られた白色沈殿ケーキをフード内で一晚乾燥させて、粗還元ペプチドを得る。

30

【0554】

工程16：ジスルフィド酸化：粗ペプチドを酸化し、4つの1Lバッチで精製する。約2.5gの粗ペプチドを1Lの20%ACN／水に溶解させる。攪拌しながら、酢酸／メタノール中ヨウ素の飽和溶液を、I₂の黄色／褐色が残留し、消失しなくなるまで1Lのペプチド溶液に滴下する。わずかにアスコルビン酸を含む過剰のI₂をクエンチする前に、明黄色の溶液を5分間静置する。

【0555】

工程17：RP-HPLC精製：各I₂酸化直後にRP-HPLC精製を行う。分取精製カラム(Phenomenex、Luna、C18(2)、100Å、250×50mm)を、MPA中20%MPB(MPA=0.1%TFA／水、MPB=ACN中0.1%TFA)を用いて70mL／分で平衡化する。1Lのクエンチされた酸化ペプチドを、70mL／分で平衡化されたカラムにロードする。溶媒先端が溶出した後、70mL／分で25→45%のMPBの勾配を60分かけてランする。所望の材料を画分ごとに単離し、各々を分析RPHPLCによって分析する。4つの精製全てからの純粋な画分を合わせ、凍結乾燥させて、対イオン交換の準備が整った精製TFA塩を得る。

40

【0556】

工程18：酢酸への対イオン交換：同じ分取RP-HPLCカラムを、70mL／分でMPA中5%MPB(MPA=水中0.3%AcOH、MPB=ACN中0.3%AcOH、MPC=水中0.5MNH₄OAc)を用いて平衡化する。精製されたペプチドTF

50

A塩を50/50ACN/水に溶解させ、15%ACNに希釈する。溶液を、70mL/分で平衡化されたカラムにロードしたところ、溶媒先端が溶出する。捕捉されたペプチドをMPA中5%MPBで5分間洗浄する。次いで、捕捉されたペプチドを70mL/分で40分間MPC中5%MPBで洗浄して、対イオンを酢酸に交換する。捕捉されたペプチドを、70mL/分で10分間MPA中5%MPBで洗浄して、系から全てのNH₄OAcを除去する。最後に、ペプチドをMPA中5→70%MPBの勾配で60分にわたって溶出させ、画分ごとに回収する。

【0557】

工程19：最後の凍結乾燥および分析：回収された画分を分析RP-HPLCによって分析し、純度>95%の全ての画分を合わせる。合わせた画分の凍結乾燥によって、RP-HPLCによって求めたときに純度が>95%の白色粉状物としてペプチド#104が得られる。精製されたペプチド#104のLC/MSでペプチドの同一性を確認し、ペプチドの2つの荷電状態、950amuのM+2/2および1899amuの分子イオンを与える。

【0558】

実施例1C：ペプチド単量体の追加の代表的な合成—ペプチドAc-[Pen]*-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]*-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH₂(*PEN-PENは、ジスルフィド結合を形成する)(配列番号106)(ペプチド#106)の合成

Fmoc固相ペプチド合成技術を使用して、ペプチド#106の合成を準備する。

【0559】

文献に報告されている標準的なFmoc保護合成条件を使用して、Rink Amide MBHA樹脂においてペプチド#106を構築する。構築されたペプチドを、強酸で切断し、続いて沈殿させることによって樹脂および保護基から単離する。ジスルフィド結合を形成するための酸化を行い、続いて、RP-HPLCおよび対イオン交換によって精製する。純粋な画分の凍結乾燥により、最終生成物のペプチド#433が得られる。

【0560】

膨潤樹脂：10gのRink Amide MBHA固相樹脂(0.66mmol/gロード)を、フィルターフリット、すりガラスジョイント、および真空サイドアームを備えた250mLのペプチド容器に移す。樹脂をDMFで3回洗浄する。

【0561】

工程1：Fmoc-Sarc-OHのカップリング：2樹脂床体積のDMF中20%4-メチルピペリジンを膨潤した樹脂に添加し、排出前に3~5分間振盪し、第2の2樹脂床体積の4-メチルピペリジン溶液を添加し、さらに20~30分間振盪することによって、樹脂結合Fmoc基の脱保護を実現する。樹脂を脱保護した後、振盪しながら樹脂を3×DMFで洗浄する。Fmoc-Sarc-OH(3当量、6.2g)を、Oxyma(4.5当量、4.22g)と共に100mLのDMFに溶解させる。脱保護された樹脂に添加する前に、15分間振盪しながらDIC(3.9当量、4mL)を添加することによって、酸を予め活性化させる。次いで、約15分のカップリング後にDICの追加のアリコート(2.6当量、2.65mL)を添加する。比色カイザー試験によって、カップリング反応の進行をモニタリングする。反応が完了したと判断されてから、次の脱保護/カップリングサイクルを開始する前に、振盪しながら樹脂を3×DMFで洗浄する。

【0562】

工程2：Fmoc-3Pal-OHのカップリング：1回は3~5分間、1回は20~30分間と2回連続して2樹脂床体積のDMF中20%4-メチルピペリジンを添加し、処理と処理との間に排出することによって、再度Fmoc脱保護を行う。次いで、保護された3-ピリジルアラニン(3Pal)とカップリングする前に樹脂を3回洗浄する。Fmoc-3Pal-OH(3当量、7.8g)を、Oxyma(4.5当量、4.22g)と共にDMFに溶解させる。Sarc-アミド樹脂に添加する前に、15分間DI

C (3.9 当量、4 mL) で予め活性化させる。15 分後、DIC の追加のアリコート (2.6 当量、2.65 mL) を反応に添加する。カイザー試験によって判定したときに反応が完了してから、次の脱保護／カップリングサイクルを開始する前に、樹脂を再度 DMF で 3 回洗浄する。

【0563】

工程 3：FMOC-Asn(Trt)-OH のカップリング：樹脂に結合した 3 Pal の N 末端から FMOC を除去し、前述の通り洗浄する。FMOC-Asn(Trt)-OH (2 当量、8 g) を、Oxyma (3 当量、2.81 g) と共に 100 mL の DMF に溶解させる。3 Pal-Sarc-アミド樹脂に添加する前に、約 15 分間酸を予め活性化させるために DIC (2.6 当量、2.65 mL) を添加する。約 15 分後、DIC の追加のアリコート (1.4 当量、1.43 mL) を反応に添加する。カイザー試験によって判定したときに反応が完了してから、次の脱保護／カップリングサイクルを開始する前に、樹脂を DMF で 3 回洗浄する。

【0564】

工程 4：FMOC-Glu(OtBu)-OH のカップリング：樹脂に結合したアスパラギンの N 末端から FMOC を除去し、樹脂を前述の通り DMF で洗浄する。FMOC-Glu(OtBu)-OH (2 当量、5.91 g) を、Oxyma (3 当量、2.81 g) と共に 100 mL の DMF に溶解させる。Asn(Trt)-3 Pal-Sarc-アミド樹脂に添加する前に、約 15 分間酸を予め活性化させるために DIC (2.6 当量、2.65 mL) を添加する。約 15 分後、DIC の追加のアリコート (1.4 当量、1.43 mL) を反応に添加する。カイザー試験によって判定したときに反応が完了してから、次の脱保護／カップリングサイクルを開始する前に、樹脂を DMF で 3 回洗浄する。

【0565】

工程 5：FMOC-THP-OH のカップリング：樹脂に結合したペプチドの N 末端から FMOC を除去し、樹脂を前述の通り洗浄する。FMOC-THP-OH (3 当量、7.36 g) を、Oxyma (4.5 当量、4.22 g) と共に 100 mL の DMF に溶解させる。Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3 Pal-Sarc-アミド樹脂に添加する前に、約 15 分間酸を予め活性化させるために DIC (3.9 当量、4 mL) を添加する。約 15 分後、DIC の追加のアリコート (2.6 当量、2.65 mL) を反応に添加する。カイザー試験によって判定したときに反応が完了してから、次の脱保護／カップリングサイクルを開始する前に、樹脂を DMF で 3 回洗浄する。

【0566】

工程 6：FMOC-L-Ala(2-ナフチル)-OH(Nal) のカップリング：樹脂に結合したペプチドの N 末端から FMOC を除去し、樹脂を前述の通り洗浄する。FMOC-L-Ala(2-ナフチル)-OH (3 当量、8.66 g) を、Oxyma (4.5 当量、4.22 g) と共に 100 mL の DMF に溶解させる。THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3 Pal-Sarc-アミド樹脂に添加する前に、約 15 分間酸を予め活性化させるために DIC (3.9 当量、4 mL) を添加する。約 15 分後、DIC の追加のアリコート (2.6 当量、2.65 mL) を添加する。カイザー試験によって判定したときに反応が完了してから、次の脱保護／カップリングサイクルを開始する前に、樹脂を再度 DMF で 3 回洗浄した。

【0567】

工程 7：FMOC-4-[2-(Boc-アミノ-エトキシ)]-L-フェニルアラニン(FMOC-AEF) のカップリング：樹脂に結合したペプチドの N 末端から FMOC を除去し、樹脂を前述の通り洗浄する。FMOC-4-[2-(Boc-アミノ-エトキシ)]-L-フェニルアラニン (3 当量、10.8 g) を、Oxyma (4.5 当量、4.22 g) と共に 100 mL の DMF に溶解させる。Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3 Pal-Sarc-アミド樹脂に添加する前に、約 15 分間酸を予め活性化させるために DIC (3.9 当量、4 mL) を添加する。約 15 分後、DIC の追加のアリコート (2.6 当量、2.65 mL) を反応に添加する。カイザー試験に

10

20

30

40

50

よって判定したときに反応が完了してから、次の脱保護／カップリングサイクルを開始する前に、樹脂をDMFで3回洗浄する。

【0568】

工程8：FMOC-Pen(Trt)-OHのカップリング：樹脂に結合したペプチドのN末端からFMOCを除去し、樹脂を前述の通り洗浄する。FMOC-Pen(Trt)-OH(3当量、12.14g)を、Oxyma(4.5当量、4.22g)と共に100mLのDMFに溶解させる。AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-アミド樹脂に添加する前に、約15分間酸を予め活性化させるためにDIC(3.9当量、4mL)を添加する。約15分後、DICの追加のアリコート(2.6当量、2.65mL)を反応に添加する。カイザー試験によって判定したときに反応が完了してから、次の脱保護／カップリングサイクルを開始する前に、樹脂を再度DMFで3回洗浄する。

10

【0569】

工程9：FMOC-Lys(Ac)-OHのカップリング：樹脂に結合したペプチドのN末端からFMOCを除去し、樹脂を前述の通り洗浄する。FMOC-Lys(Ac)-OH(2当量、5.4g)を、Oxyma(3当量、2.81g)と共に100mLのDMFに溶解させる。Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-アミド樹脂に添加する前に、約15分間酸を予め活性化させるためにDIC(2.6当量、2.65mL)を添加する。約15分後、DICの追加のアリコート(1.4当量、1.43mL)を反応に添加する。カイザー試験によって判定したときに反応が完了してから、次の脱保護／カップリングサイクルを開始する前に、樹脂を再度DMFで3回洗浄した。

20

【0570】

工程10：FMOC-7-Phe-Trp-OHのカップリング：樹脂に結合したペプチドのN末端からFMOCを除去し、樹脂を前述の通り洗浄する。FMOC-7-Phe-Trp-OH(2当量、5.81g)を、Oxyma(3当量、2.81g)と共に100mLのDMFに溶解させる。Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-アミド樹脂に添加する前に、約15分間酸を予め活性化させるためにDIC(2.6当量、2.65mL)を添加する。約15分後、DICの追加のアリコート(1.4当量、1.43mL)を反応に添加する。カイザー試験によって判定したときに反応が完了してから、次の脱保護／カップリングサイクルを開始する前に、樹脂を再度DMFで3回洗浄する。

30

【0571】

工程11：FMOC-Thr(tBu)-OHのカップリング：樹脂に結合したペプチドのN末端からFMOCを除去し、樹脂を前述の通り洗浄する。FMOC-Thr(tBu)-OH(4当量、10.5g)を、Oxyma(6当量、5.62g)と共に100mLのDMFに溶解させる。7PhTrp-Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-アミド樹脂に添加する前に、約15分間酸を予め活性化させるためにDIC(5.2当量、5.3mL)を添加する。約15分後、DICの追加のアリコート(2.6当量、2.65mL)を反応に添加する。カイザー試験によって判定したときに反応が完了してから、次の脱保護／カップリングサイクルを開始する前に、樹脂を再度DMFで3回洗浄する。

40

【0572】

工程12：FMOC-Asn(Trt)-OHのカップリング：樹脂に結合したペプチドのN末端からFMOCを除去し、樹脂を前述の通り洗浄する。FMOC-Asn(Trt)-OH(4当量、15.8g)を、Oxyma(6当量、5.62g)と共に100mLのDMFに溶解させる。Thr(tBu)-7PhTrp-Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-アミド樹脂(配列番号533)に添加する前に、約15分間酸を予め活性化させるためにDIC(5.2当量、5.3mL)を添加する。約15分後、DICの追

50

加のアリコート（2.6当量、2.65 mL）を反応に添加する。カイザー試験によって判定したときに反応が完了してから、次の脱保護／カップリングサイクルを開始する前に、樹脂を再度DMFで3回洗浄する。

【0573】

工程13：FMOC-Pen(Trt)-OHのカップリング：FMOCを、樹脂結合ペプチドのN末端から除去し、樹脂を前述の通り洗浄する。FMOC-Pen(Trt)-OH（2当量、8.1 g）を、Oxyma（3当量、2.81 g）と共に100 mLのDMFに溶解させる。Asn(Trt)-Thr(tBu)-7PhTrp-Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-アミド樹脂（配列番号534）に添加する前に、約15分間酸を予め活性化させるためにDIC（2.6当量、2.65 mL）を添加する。約15分後、DICの追加のアリコート（2.6当量、2.65 mL）を反応に添加する。カイザー試験によって判定したときに反応が完了してから、最後の脱保護および構築されたペプチドの酢酸キャッピングの前に、樹脂を再度DMFで3回洗浄する。

【0574】

工程14：アセチルキャッピング：樹脂に結合したペプチドのN末端からFMOCを除去し、樹脂を前述の通り洗浄する。150 mLのキャッピング試薬A（THF／無水酢酸／ピリジン、80：10：10）を、構築したPen(Trt)-Asn(Trt)-Thr(tBu)-7PhTrp-Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-アミド樹脂（配列番号535）に添加し、30分間振盪した。樹脂をDMFで3回洗浄し、続いて、DCMで5回洗浄する。樹脂を5～50 mLの遠心チューブに分け、TFAで切断する前に、真空下に1.5時間置いた。

【0575】

工程15：TFA切断およびエーテル沈殿：200 mLのTFA切断カクテル（90／5／2.5／2.5 TFA／水／Tips／DODT）を調製する。40 mLの切断カクテルを、保護された樹脂に結合したペプチドを含む5本のチューブの各々に添加し、2時間振盪する。使用済み樹脂を濾過し、沈殿のために濾液を18～50 mLの遠心分離チューブに均等に分ける。冷ジエチルエーテルを各々に添加したところ、白色の沈殿物が形成され、次いで、遠心分離する。エーテルをデカントして廃棄し、沈殿物をさらに2回エーテル洗浄する。得られた白色沈殿ケーキをフード内で一晩乾燥させて、粗還元ペプチドを得る。

【0576】

工程16：ジスルフィド酸化：粗ペプチドを酸化し、4つの1 Lバッチで精製する。約2.5 gの粗ペプチドを1 Lの20% ACN／水に溶解させる。攪拌しながら、酢酸／メタノール中ヨウ素の飽和溶液を、I₂の黄色／褐色が残留し、消失しなくなるまで1 Lのペプチド溶液に滴下する。わずかにアスコルビン酸を含む過剰のI₂をクエンチする前に、明黄色の溶液を5分間静置する。

【0577】

工程17：RP-HPLC精製：各I₂酸化直後にRP-HPLC精製を行う。分取精製カラム（Phenomenex、Luna、C18（2）、100 Å、250×50 mm）を、MPA中20% MPB（MPA=0.1% TFA／水、MPB=ACN中0.1% TFA）を用いて70 mL／分で平衡化する。1 Lのクエンチされた酸化ペプチドを、70 mL／分で平衡化されたカラムにロードする。溶媒先端が溶出した後、70 mL／分で25→45%のMPBの勾配を60分かけてランする。所望の材料を画分ごとに単離し、それぞれを分析RPHPLCによって分析する。4つの精製全てからの純粋な画分を合わせ、凍結乾燥させて、対イオン交換の準備が整った精製TFA塩を得る。

【0578】

工程18：酢酸への対イオン交換：同じ分取RP-HPLCカラムを、70 mL／分でMPA中5% MPB（MPA=水中0.3% AcOH、MPB=ACN中0.3% AcO

10

20

30

40

50

H、MPC＝水中0.5M NH₄OAc)を用いて平衡化する。精製されたペプチドTF A塩を50/50ACN/水に溶解させ、15%ACNに希釈する。溶液を、70mL/分で平衡化されたカラムにロードしたところ、溶媒先端が溶出する。捕捉されたペプチドをMPA中5%MPBで5分間洗浄する。次いで、捕捉されたペプチドを70mL/分で40分間MPC中5%MPBで洗浄して、対イオンを酢酸に交換する。捕捉されたペプチドを、70mL/分で10分間MPA中5%MPBで洗浄して、系から全てのNH₄OAcを除去する。最後に、ペプチドをMPA中5→70%MPBの勾配で60分にわたって溶出させ、画分ごとに回収する。

【0579】

工程19：最後の凍結乾燥および分析：回収された画分を分析RP-HPLCによって分析し、純度>95%の全ての画分を合わせる。合わせた画分の凍結乾燥によって、RP HPLCによって求めたとき、純度>95%の白色粉状物としてペプチド#106が得られる。ペプチドの同一性を精製されたペプチド#106のLC/MSで確認し、ペプチドの2つの荷電状態、981amuのM+2/2、および1961amuの分子イオンを与える。

【0580】

実施例2：インターロイキン-23のインターロイキン-23受容体への結合のペプチド阻害

ペプチド最適化を実施して、低濃度（例えば、IC₅₀<10nM）で活性のあるIL-23シグナル伝達のペプチド阻害剤を同定した。以下に記載の通り、ペプチドを試験して、IL-23のヒトIL-23Rへの結合を阻害し、IL-23/IL-23R機能活性を阻害するペプチドを同定した。

【0581】

以下に記載の通り、アッセイを実施してペプチド活性を求め、これらのアッセイの結果を表E1Aおよび表E1Bに提供する。ヒトELISAは、以下に記載するIL23-IL23R競合結合アッセイを示し、ラットELISAは、以下に記載するラットIL-23R競合結合ELISAアッセイを示し、pStat3HTRFは、以下に記載するDB細胞IL-23R pSTAT3細胞アッセイを示す。表E1Aおよび表E1Bに示すペプチドを、これらのペプチドにおける2つのPen残基の間に形成されるジスルフィド架橋を介して環化させる。表E2に示すペプチドを、指定のアミノ酸残基間のチオエーテル結合を介して環化させる。表E2は、表中では「シクロ」という用語によって示されるチオエーテル環化を示す例示的な構造を提供し、環状領域は「シクロ」という用語の直後に括弧に囲まれている。特定のペプチドについて、残基Abuは、指定の場所に存在するが、他の実施形態、例えば、非環化形態に関連するものでは、Abuは、hSer(Cl)またはホモSer残基と称され得る。

【0582】

IL23-IL23R競合結合ELISA

Immulon（登録商標）4HBXプレートを50ng/ウェルのIL23R_huFCでコーティングし、4℃で一晩インキュベートした。ウェルをPBSTで4回洗浄し、室温で1時間、3%脱脂乳を含有するPBSでブロッキングし、PBSTで再度4回洗浄した。アッセイバッファ（1%脱脂乳を含有するPBS）で希釈した最終濃度2nMの試験ペプチドおよびIL-23の連続希釈物を各ウェルに添加し、室温で2時間インキュベートした。ウェルを洗浄した後、アッセイバッファで希釈した50ng/ウェルのヤギ抗p40ポリクローナル抗体（R&D Systems #AF309）と共に室温で1時間インキュベートすることによって、結合したIL-23を検出した。ウェルを再度PBSTで4回洗浄した。次いで、アッセイバッファで1:5000希釈した二次抗体HRP共役ロバ抗ヤギIgG（Jackson ImmunoResearch Laboratories #705-035-147）を添加し、室温で30分間インキュベートした。最後に、プレートを上記のように洗浄した。シグナルをTMB One Component HRP Membrane Substrateで可視化し、2M硫酸でクエンチし

10

20

30

40

50

、450 nmで分光光度計で読み取った。これらのデータから求められた様々な試験ペプチドについてのIC₅₀値を表E1Aおよび表E1Bに示す。

【0583】

ラットIL-23R競合結合ELISA

アッセイプレートに300 ng/ウェルのラットIL-23R_huFCでコーティングし、4℃で一晩インキュベートした。ウェルを洗浄し、ブロッキングし、再度洗浄した。最終濃度7 nMの試験ペプチドおよびIL-23の連続希釈物を各ウェルに添加し、室温で2時間インキュベートした。ウェルを洗浄した後、結合したIL-23をヤギ抗p40ポリクローナル抗体で検出し、続いて、HRP共役ロバ抗ヤギIgGで検出した。シグナルをTMB One Component HRP Membrane Substrateで可視化し、2 M硫酸でクエンチした。これらのデータから求められた様々な試験ペプチドについてのIC₅₀値を表E1A～表E3Bに示す。

【0584】

DB細胞IL23R pSTAT3細胞アッセイ

IL-23は、インビボにおけるTh17分化の支持および維持において中心的な役割を果たす。このプロセスは、主にシグナル伝達性転写因子3 (STAT3) を介して媒介され、STAT3のリン酸化 (pSTAT3を得るため) はRORCおよび炎症促進性IL-17のアップレギュレーションにつながると考えられる。この細胞アッセイでは、試験化合物の存在下においてIL-23で刺激したときのIL-23R発現DB細胞におけるpSTAT3のレベルについて調べる。最終濃度0.5 nMの試験ペプチドおよびIL-23 (Humanzyme #HZ-1261) の連続希釈物を、96ウェル組織培養プレート (Corning #CLS3894) の各ウェルに添加した。10% FBSを補充したRPMI-1640培地 (Thermo Scientific #11875093) 中で培養したDB細胞 (ATCC #CRL-2289) を5×10⁵細胞/ウェルで添加し、37℃で30分間、5% CO₂の加湿インキュベーター内でインキュベートした。製造業者の2プレートアッセイプロトコルに従って、Cisbio HTRF pSTAT3 (Tyr705) 細胞アッセイキット (Cisbio #62AT3PEH) を使用して、細胞溶解液中のホスホ-STAT3レベルの変化を検出した。これらのデータから求められたIC₅₀値を表E1Aおよび表E1Bに示す。示されていない場合または「0」と記載されている場合、データは未決定であった。

【0585】

PBMC pSTAT3アッセイ

健常ドナーからの凍結保存した末梢血単核細胞 (PBMC) を解凍し、CTL抗凝集洗浄液を補充したImmunoCult-XF T細胞増殖培地 (XF-TCM) で2回洗浄した。この細胞をカウントし、ペニシリン/ストレプトマイシンおよび100 ng/mLのIL-1β (BioLegend、579404) を補充したXF-TCMに1 mLあたり2×10⁵細胞で再懸濁させ、5% CO₂中37℃で抗CD3 (eBioscience、16-0037-85またはBD Pharmingen、555329) でコーティングされた組織培養フラスコ内で培養した。培養4日目に、PBMCを収集し、0.1% BSA (RPMI-BSA) を補充したRPMI-1640で2回洗浄し、5% CO₂中37℃で4時間、直立組織培養フラスコ内のRPMI-BSA中でインキュベートした。この「飢餓」後、30 μLのRPMI-BSA中合計6×10⁴細胞を、ペプチドまたはDMSOを予めスポッティングしておいた384ウェルプレートの各ウェルに移した。最終濃度5 ng/mLでIL-23を添加する前に、細胞を30分間インキュベートした。5% CO₂中37℃で30分間、細胞をサイトカインで刺激し、氷上に10分間移し、溶解させた。ホスホ-STATパネルキット (Meso Scale Discovery、K15202D) を使用してリン酸化STAT3を測定するまで、細胞溶解物を-80℃で保存した。

【0586】

【表 13-1】

表 E 1 A. 本発明の追加の例示的なペプチドの I C₅₀

配列番号／ ペプチド番号	配列*	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 (nM)
1	Ac-[(D) Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-dK-[Sarc]-NH ₂	12.3	
2	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D) Leu]-[Sarc]-NH ₂	0.742	
3	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3-Quin]-[THP]-E-N-[(D) Lys]-[Sarc]-NH ₂	0.456	
4	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D) His]-[Sarc]-NH ₂	0.722	
5	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH ₂	0.209	2.6
6	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3-Quin]-[THP]-E-N-[(D) Leu]-[Sarc]-NH ₂	0.405	4.4
7	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D) Lys]-[Sarc]-NH ₂	0.877	
8	Ac-[(D) Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-N-[(D) NMeTyr]-NH ₂ ;		1
9	Ac-[(D) Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-N-[(D) NMeTyr]-NH ₂ ;		24
10	Ac-[(D) Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-F-[(D) NMeTyr]-NH ₂ ;		4.3
11	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3Quin]-[THP]-E-N-[(D) Lys]-[Sarc]-NH ₂ ;	0.433	5.4
12	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D) Lys]-[Sarc]-NH ₂ ;	0.519	10
13	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3Quin]-[THP]-E-N-[(D) Leu]-[Sarc]-NH ₂ ;	0.319	
14	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D) Leu]-[Sarc]-NH ₂ ;	0.573	
15	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3Quin]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	0.264	2.2
16	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	0.156	1.9

【0587】

10

20

30

40

50

【表 13-2】

(表 E 1 A の続き)

配列番号／ ペプチド番号	配列*	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 (nM)
17	Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)] -N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH ₂ ;	0.791	
18	Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)] -N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH ₂ ;	1.1	
19	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)] -N-[(D)Leu]-[NMeLeu]-NH ₂ ;	3.24	
20	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)] -N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH ₂ ;	0.391	
21	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)] -N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH ₂ ;	0.542	
22	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sar c]-NH ₂ ;	0.166	0.51
23	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)] -N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	0.234	0.78
24	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH ₂ ;	0.446	
25	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)] -N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH ₂ ;	0.487	
26	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Gly)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sar c]-NH ₂ ;	0.224	0.95
27	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Gly)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)] -N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	0.334	
28	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Gly)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH ₂ ;	0.358	
29	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Gly)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)] -N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH ₂ ;	0.974	
30	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(bAla)]-[Pen]-Ph e[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sa rc]-NH ₂ ;	0.207	
31	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(bAla)]-[Pen]-Ph e[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	0.42	
32	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Et)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sar c]-NH ₂ ;	0.171	1.4

【0588】

10

20

30

40

50

【表 13-3】

(表 E 1 A の続き)

配列番号／ ペプチド番号	配列*	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 (nM)
33	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Et)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	0.251	2.2
34	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[W(7-Et)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	6.92	
35	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[W(4-Me)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	51.3	
36	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[W(6-Me)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	1.1	
37	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[W(4-OMe)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	196	
38	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[W(7-i-Pr)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	21.7	
39	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[W(7-nPr)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;		
40	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[W(7-OMe)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	3.8	
41	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[W(6-Cl)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	0.304	
42	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[W(5-OMe)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	5.82	
43	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[W(3-MePh)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	5.39	
44	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[W(6-Ph)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	9.26	
45	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[W(6-Et)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	2.43	
46	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(2-FPh))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	0.373	
47	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[(D)NMeTyr]-NH ₂ ;	0.497	1.9
48	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH ₂ ;	0.679	1.7

【0589】

10

20

30

40

50

【表 13-4】

(表 E 1 A の続き)

配列番号／ ペプチド番号	配列*	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 (nM)
49	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(2-OMePh))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	0.853	
50	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[W(7-Ph)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	2.97	
51	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	0.114	0.87
52	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	0.076	0.34
53	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3Quin]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	0.175	1.8
54	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-H-[Sarc]-NH ₂ ;	0.358	
55	Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	0.203	
56	Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-H-[Sarc]-NH ₂ ;	0.674	
57	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[(D)NMeTyr]-NH ₂ ;	0.26	
58	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-F-[(D)NMeTyr]-NH ₂ ;		19
59	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-H-[Sarc]-NH ₂ ;	0.359	
60	Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	0.264	
61	Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-H-[Sarc]-NH ₂ ;	0.391	
62	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[(D)NMeTyr]-NH ₂ ;	0.151	
63	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-[(D)Asn]-H-[Sarc]-NH ₂ ;	3.23	
64	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-G-H-[Sarc]-NH ₂ ;	0.604	

【0590】

10

20

30

40

50

【表 13-5】

(表 E 1 A の続き)

配列番号／ ペプチド番号	配列*	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 (nM)
65	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-[h(Ser)]- H-[Sarc]-NH ₂ ;	0.288	
66	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-P-N H ₂ ;	0.205	
67	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(2-Nal))]-[Lys(Ac)]-[Pen]- Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H -[Sarc]-NH ₂ ;	0.199	
68	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-3BiPh)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-P he[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[S arc]-NH ₂ ;	0.798	
69	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(フェナントレン-5-イル))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	3.19	
70	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(4-アントラセン-5-イル))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	78.3	
71	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(1-Nal))]-[Lys(Ac)]-[Pen]- Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H -[Sarc]-NH ₂ ;	0.533	
72	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(4BiPh))]-[Lys(Ac)]-[Pen]- Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H -[Sarc]-NH ₂ ;	0.594	
73	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(3,5-t-Bu-Ph))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	6.24	
74	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Ph e(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH 2;	1.42	
75	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Ph e(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	0.291	
78	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[3Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)] -N-[2Pal]-NH ₂ ;	73.6	
79	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)] -N-[2Pal]-NH ₂ ;	1.91	
80	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)] -N-[3Pal]-NH ₂ ;	0.0688	
81	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N -H-[Sarc]-NH ₂ ;	0.123	
82	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)] -N-H-[(D)NMETyr]-NH ₂ ;		0.98

【0591】

10

20

30

40

50

【表 13-6】

(表 E 1 A の続き)

配列番号／ ペプチド番号	配列 *	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 (nM)
83	Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-E-N-H-[(D) NMeTyr]-NH ₂ ;		1. 7
84	Ac-[Pen]-N-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys (Ac)]-N-Phe[4-アミノメチル]-[(D) NMeTyr]-NH ₂ ;		13
85	Ac-[Pen]-N-T-[W (7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys (Ac)]-N-[(D) His]-NH ₂ ;		3
86	Ac-[Pen]-N-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys (Ac)]-N-[(D) His]-NH ₂ ;		7. 2
87	Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D) His]-[(D) NMeTyr]-NH ₂ ;		2000
88	Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-N-[(D) NMeTyr]-NH ₂ ;		> 2000
89	Ac-[Pen]-N-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys (Ac)]-N-N-[(D) NMeTyr]-NH ₂ ;		6. 9
90	Ac-[Pen]-N-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys (Ac)]-N-[(D) Val]-[(D) NMeTyr]-NH ₂ ;		7. 1
91	Ac-[Pen]-N-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys (Ac)]-N-[(D) Thr]-[(D) NMeTyr]-NH ₂ ;		14
92	Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D) His]-NH ₂ ;		2. 8
93	Ac-[Abu]-N-T-[W (7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3Quin]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	0. 418	
94	Ac-[Abu]-N-T-[W (7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3Quin]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	0. 917	
95	Ac-[Abu]-N-T-[W (7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys (Ac)]-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	0. 0818	
96	Ac-[Abu]-N-T-[W (7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	0. 143	
97	Ac-[Abu]-N-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys (Ac)]-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;		
98	Ac-[Abu]-N-T-[W (7-Ph)]-[Lys (Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	0. 134	
99	Ac-[Abu]-N-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	0. 684	

【0592】

10

20

30

40

50

【表 13-7】

(表 E 1 A の続き)

配列番号／ ペプチド番号	配列*	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 (nM)
100	Ac-[(D) Arg]-[Abu]-S-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	1. 51	
101	Ac-[(D) Arg]-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D) Leu]-[Sarc]-NH ₂ ;	0. 238	
102	Ac-[(D) Arg]-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH ₂ ;	0. 155	
103	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂ ;	0. 0442	0. 00775
104	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂ ;	0. 022	0. 00515
105	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂ ;	0. 146	0. 019
106	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂ ;	0. 044	0. 0087
107	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂ ;	0. 029	
108	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂ ;	0. 022	
109	Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂ ;	0. 041	
110	Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂ ;	0. 018	
111	Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂ ;	0. 014	
112	Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂ ;	0. 025	
113	Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[bA]-NH ₂ ;	0. 057	
114	Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[bA]-NH ₂ ;	0. 035	
115	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[4Pal]-[Sarc]-NH ₂ ;	0. 023	

【0593】

10

20

30

40

50

【表 13-8】

(表 E 1 A の続き)

配列番号／ ペプチド番号	配列*	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 (nM)
116	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[bA]-NH ₂	0.029	
117	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.02	
118	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Quin]-[Sarc]-NH ₂	0.057	
119	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[7-Aza-トリプトファン]-[Sarc]-NH ₂	0.672	
120	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH ₂	0.066	
121	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH ₂	0.043	
122	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH ₂	0.144	
123	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH ₂	0.019	
124	Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.023	
125	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.04	
126	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.054	
127	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.0324	
130	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[bA]-NH ₂	0.066	
131	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[bA]-NH ₂		
132	Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.054	
133	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.06	

【0594】

10

20

30

40

【表 13-9】

(表 E 1 A の続き)

配列番号／ ペプチド番号	配列*	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 (nM)
134	Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.038	
135	Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.169	
136	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂		0.011
137	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アセチルアミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.06	0.012
138	Ac-[Pen]-E-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.054	
139	Ac-[Pen]-E-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.077	
140	Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.791	
141	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.889	
142	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(3-カルボキサミドフェニル))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.09	
143	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-ピリミジン-5-イル)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.94	
144	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-イミダゾピリジニル)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.316	
145	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[aMe(Lys)]-[Lys(Ac)]-N-[His_3Me]-NH ₂	0.029	0.12
146	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[His_3Me]-NH ₂		0.036
147	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(4Quin))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.0429	
148	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(3-ピラゾール-1-イル))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.0682	
149	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(5-Et))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.0239	

【0595】

10

20

30

40

50

【表 13-10】

(表 E 1 A の続き)

配列番号／ ペプチド番号	配列*	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 (nM)
150	Ac-[Pen]-N-T-[W(5-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	>10	
151	Ac-[Pen]-N-T-[(W(7-(3-ピラゾール-1-イル)))-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.0615	
152	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-インダゾール-5-イル)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.0766	
153	Ac-[Pen]-N-T-[W(4-F)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.0402	
154	Ac-[Pen]-N-T-[W(5-CN)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	>10	
155	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-CN)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.0405	
156	Ac-[Pen]-N-T-[W(4-OMe)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.0852	
157	Ac-[Pen]-N-T-[W(4-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.0432	
158	Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.0491	0.011
159	Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.17	0.017
160	Ac-[Pen]-N-T-[W(5-Ca)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	>10	
161	Ac-[Pen]-N-T-[Trp_4Aza]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.222	
162	Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.0436	
163	Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.017	
164	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[5Pyl]-NH ₂		0.011
165	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-Me-Lys]-[Lys(Ac)]-N-[5Pyl]-NH ₂		0.0053

【0596】

10

20

30

40

50

【表 13-11】

(表 E 1 A の続き)

配列番号／ ペプチド番号	配列*	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 (nM)
166	Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(1-Me) His]-NH ₂		8.9
167	Ac-[Pen]-N-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[aMeLys]-[Lys (Ac)]-N-[(1-Me) His]-NH ₂		14
168	Ac-[Pen]-N-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-Me-Lys]-[Lys (Ac)]-N-[3Pal]-[(D) NMeTyr]-NH ₂		0.019
169	Ac-[Pen]-N-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys (Ac)]-N-[Aib]-[(D) Thr]-NH ₂ ;	0.534	
170	Ac-[Pen]-N-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[(D) Pro]-NH ₂ ;	0.388	

* C y s および C y s、または P e n および P e n は、ジスルフィド結合を形成し； A b u および C y s または A b u および P e n は、チオエーテル結合を形成する。
【 0 5 9 7 】

【表 14-1】

表 E 1 B. 本発明の追加の例示的なペプチドの IC₅₀

配列番号／ ペプチド番号	配列*	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 (nM)
201	Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-E-N-[(D) Lys]-[(D) NMeTyr]-NH ₂		
202	Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-E-N-[(D) His]-[(D) NMeTyr]-NH ₂		
203	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D) Orn]-[(D) NMeTyr]-NH ₂		2.9
204	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D) Ser]-[(D) NMeTyr]-NH ₂		6.4
205	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D) Phe]-[(D) NMeTyr]-NH ₂		
206	Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[(D) Tyr]-NH ₂		0.78
207	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[(D) Tyr]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D) Lys]-[(D) NMeTyr]-NH ₂		3.3
208	Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-P-NH ₂		
209	Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[(D) Pro]-NH ₂		0.97
210	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Phe(4-CONH ₂)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D) Lys]-[(D) NMeTyr]-NH ₂		6.8
211	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-(D) Phe[4-NH ₂]-[Sarc]-NH ₂		3.2
212	Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-NH ₂		1.2
213	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-N(H)Me		
214	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Phe(4-NH(Ac))]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D) Lys]-[(D) NMeTyr]-NH ₂		5.7
215	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D) Tyr]-[(D) NMeTyr]-NH ₂		7.3
216	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-N-[(D) Lys]-[(D) NMeTyr]-NH ₂		1.8

【0598】

10

20

30

40

50

【表 14-2】

(表 E 1 B の続き)

配列番号／ ペプチド番号	配列*	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 (nM)
217	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)His]-[(D)NMeTyr]-NH ₂		4.2
218	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[bAla]-[(D)NMeTyr]-NH ₂		15
219	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[bAla]-[(D)NMeTyr]-NH ₂		14
220	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[bAla]-[(D)NMeTyr]-NH ₂		8.4
221	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-E-N-H-N(H)Me		0.49
222	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-P-NH ₂		8.1
223	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-[(D)Pro]-NH ₂		13
224	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[bAla]-[Sarc]-NH ₂		8.7
225	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[(D)Val]-[Sarc]-NH ₂		12
226	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[(D)Arg]-[Sarc]-NH ₂		1.7
227	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[Hph]-[Sarc]-NH ₂		8.2
228	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-Phe[4-NH ₂]-[Sarc]-NH ₂		17
229	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-Phe[4-NH ₂]-[Sarc]-NH ₂		5.1
230	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-F-[Sarc]-NH ₂		9.8
231	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[THP]-[Sarc]-NH ₂		9.9
232	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH ₂		7.7

【0599】

10

20

30

40

50

【表 14-3】

(表 E 1 B の続き)

配列番号／ ペプチド番号	配列*	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 (nM)
233	Ac-[(D) Arg]-[Cys]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[a MeCys]-[Phe[4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[Acvc]-E -N-H-[Sarc]-NH ₂		4. 3
234	Ac-[(D) Arg]-[Cys]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[a MeCys]-[Phe[4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[Acvc]-E -N-[(D) Leu]-[Sarc]-NH ₂		16
235	Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[P en]-[Phe[4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N- [3Pal]-[Sarc]-NH ₂		0. 01
236	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe[4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]- N-[bAla]-[Sarc]-NH ₂		17
237	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe[4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]- N-[(D) Val]-[Sarc]-NH ₂		49
238	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe[4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]- N-[(D) Arg]-[Sarc]-NH ₂		8. 9
239	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe[4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]- N-[Hph]-[Sarc]-NH ₂		76
240	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe[4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]- N-[(D) Tyr]-[Sarc]-NH ₂		40
241	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe[4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]- N-[(D) Tyr]-[Sarc]-NH ₂		13
242	Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[P en]-[Phe[4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[THP]-E-N- [4Pal]-NH ₂		
243	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe[4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]- N-[Phe(4-CF ₃)]-[Sarc]-NH ₂		
244	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe[4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]- N-[Tyr_ CHF ₂]-[Sarc]-NH ₂		
245	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe[4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]- N-[THP]-P-NH ₂		
246	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe[4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]- N-[3Pal]-[(D) NMeTyr]-NH ₂		0. 33
247	Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[P en]-[Phe[4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[THP]-E-N- [3Pal]-[Sarc]-NH ₂		0. 0043
248	Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[P en]-[Phe[4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[THP]-E-N- [4Pal]-[Sarc]-NH ₂		

【0600】

10

20

30

40

50

【表 14-4】

(表 E 1 B の続き)

配列番号／ ペプチド番号	配列*	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 (nM)
249	Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[P en]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[Phe(2-アミノメチル)]-[Sarc]-NH ₂		
250	Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[P en]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Pro(4, 4diF)]-NH ₂		0.024
251	Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[P en]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[aMePro]-NH ₂		0.0055
252	Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[P en]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Aib]-NH ₂		0.046
253	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[His(3-Me)]-[Sarc]-NH ₂		
261	Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[P en]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[His(3-Me)]-[Sarc]-NH ₂	0.046	0.084
262	Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[His(3-Me)]-[Sarc]-NH ₂		0.29
266	Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[P en]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂		0.81
267	Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[P en]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-N(H)Me		0.027
270	[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂		
271	Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂		
272	Pr-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[P en]-Phe[4-(2-(N-プロピオニルアミノ)エトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂		
273	Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[P en]-Phe[4-(2-(N-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)プロピオニルアミノ)エトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂		
274	[N3_酸]-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂		
275	[FPrptリアゾールMe_Acid]-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂		

【0601】

10

20

30

40

50

【表 14-5】

(表 E 1 B の続き)

配列番号／ ペプチド番号	配列*	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 (nM)
276	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal(5-Me)]-[Sarc]-NH ₂		
277	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal(5-NH ₂)]-[Sarc]-NH ₂		
278	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[His(3-Me)]-N(H)Me		
279	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH ₂		
280	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Gly(N-シクロヘキシルメチル)]-NH ₂		
281	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Gly(N-isoブチル)]-NH ₂		
282	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal(3-Me)]-NH ₂		
283	Ac-[(D)Arg]-[aMeCys]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂		
284	Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂		
285	Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂		
286	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-CONH ₂]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.0274	
287	Ac-[Pen]-[Gly(アリル)]-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Tyr(O-アリル)-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.0285	
288	Ac-[Pen]-[Gly(アリル)]-D-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Tyr(O-アリル)-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.062	
289	Ac-[Pen]-[Gly(アリル)]-T-(W(4-F))-[Lys(Ac)]-[Pen]-Tyr(O-アリル)-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.059	
290	Ac-[Pen]-N-D-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.033	
291	Ac-[Pen]-L-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.0318	

【0602】

10

20

30

40

50

【表 14-6】

(表 E 1 B の続き)

配列番号／ ペプチド番号	配列*	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 (nM)
299	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.0442	
308	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.0298	
309	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[(D)Tyr]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.0618	
310	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.0438	
311	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.0319	
332	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-アセチル-N-プロピル)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.0449	
333	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-アセチル-N-ブチル)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂ ;	0.0494	
334	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-アセチル-N-イソブチル)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.0516	
335	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-アセチル-N-ベンジル)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.0447	
339	Ac-[Pen]-L-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.0399	
347	Ac-[Pen]-L-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.0459	
373	Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH ₂	0.0412	

【0603】

実施例 3：NK細胞ベースのアッセイ

ネガティブセレクション (Miltenyi Biotech、カタログ番号 130-092-657) によって健常ドナーのヒト末梢血から精製されたナチュラルキラー (NK) 細胞を、25 ng/mL の IL-2 (RnD、カタログ番号 202-IL-010/CF) の存在下において完全培地 (10% FBS、L-グルタミン、およびペニシリン-ストレプトマイシンを含有する RPMI 1640) で培養した。7 日後、細胞を遠心分離し、1E6 細胞/mL で完全培地に再懸濁させた。所定の EC₅₀~EC₇₅ の組み換え IL-23 および 10 ng/mL の IL-18 (RnD、カタログ番号 B003-5) を様々な濃度のペプチドと混合し、1 ウェルあたり 1E5 細胞で播種された NK 細胞に添加した。20~24 時間後、Quantikine ELISA (RnD、カタログ番号 DIF50) を使用して、上清中の IFN γ を定量した。これらのデータから求められた IC₅₀ 値を表 E 2 A および表 E 2 B に示す。示されていない場合 (N/A)、データは未決定であった。

【0604】

10

20

30

40

50

【表 15 - 1】

表 E 2. 初代細胞株における例示的なペプチド阻害剤の IC_{50} (NK細胞アッセイ)

配列番号／ペプチド番号	NK細胞アッセイ(nM)
1	N/A
2	2.11
3	2.05
4	5.81
5	0.785
6	2.46
7	2.62
8	N/A
9	N/A
10	N/A
11	1.73
12	1.91
13	2.37
14	2.8
15	0.963
16	0.779
17	2.63
18	6.52
19	N/A
20	2.88
21	2.04
22	0.774
23	0.706
24	N/A
25	N/A
26	0.587
27	N/A
28	N/A
29	N/A
30	0.896
31	N/A
32	1.3
33	1.32
34	N/A
35	N/A
36	N/A
37	N/A
38	N/A
39	34.1
40	N/A
41	1.51
42	N/A
43	N/A
44	N/A
45	N/A
46	1.39

10

20

30

40

【0605】

50

【表 15-2】

(表 E 2 の続き)

配列番号／ペプチド番号	NK細胞アッセイ(nM)
47	1. 7
48	1. 01
49	N/A
50	N/A
51	0. 627
52	0. 46
53	0. 812
54	1. 64
55	1. 14
56	4. 33
57	1. 68
58	N/A
59	1. 68
60	0. 973
61	2. 23
62	2. 1
63	28. 1
64	1. 42
65	1. 8
66	0. 878
67	0. 771
68	1. 07
69	9. 99
70	N/A
71	2. 88
72	1. 81
73	8. 1
74	1. 82
75	1. 84
78	256
79	2. 68
80	0. 0515
81	N/A
82	N/A
83	N/A
84	N/A
85	N/A
86	N/A
87	N/A
88	N/A
89	N/A
90	N/A
91	N/A
92	N/A
93	N/A
94	N/A

【0606】

10

20

30

40

50

【表 15-3】

(表 E 2 の続き)

配列番号／ペプチド番号	NK細胞アッセイ(nM)
95	N/A
96	N/A
97	N/A
98	N/A
99	N/A
100	N/A
101	N/A
102	N/A
103	0.0277
104	0.0192
105	0.0523
106	0.0325
107	N/A
108	N/A
109	N/A
110	N/A
111	N/A
112	N/A
113	N/A
114	N/A
115	N/A
116	N/A
117	0.0281
118	N/A
119	N/A
120	0.0512
121	0.04
122	0.079
123	0.042
124	0.0874
125	0.1
126	N/A
127	N/A
130	N/A
131	N/A
132	0.0456
133	N/A
134	N/A
135	N/A
136	N/A
137	0.0177
138	N/A
139	N/A
140	N/A
141	N/A
142	N/A

10

20

30

40

【0607】

50

【表 15-4】

(表 E 2 の続き)

配列番号／ペプチド番号	NK細胞アッセイ(nM)
143	N/A
144	N/A
145	N/A
146	N/A
147	N/A
148	0.025
149	N/A
150	N/A
151	N/A
152	N/A
153	N/A
154	N/A
155	0.049
156	N/A
157	N/A
158	0.0258
159	0.0416
160	N/A
161	N/A
162	0.029
163	N/A

10

20

【0608】

実施例4：模擬腸液（SIF）、模擬胃液（SGF）、およびレドックス条件におけるペプチド阻害剤の安定性

本発明のペプチド阻害剤の胃安定性を評価するために、模擬腸液（SIF）および模擬胃液（SGF）において試験を行った。さらに、本発明のペプチド阻害剤のレドックス安定性を評価するために、試験を行った。

30

【0609】

6.8gの一塩基性リン酸カリウムおよび10.0gのパンクレアチンを1.0Lの水に添加することによって、SIFを調製した。溶解後、NaOHを使用してpHを6.8に調整した。まず試験化合物のためのDMSO原液（2mM）を調製した。DMSO溶液のアリコートをし、37℃に予め加温しておいた各々0.5mLのSIFを含む6本の個々のチューブに投入した。最終的な試験化合物濃度は、20μMであった。実験期間中、バイアルをベンチトップ型Thermomixer（登録商標）内で維持した。各時点（0、5、10、20、40、60、もしくは360分、または24時間）で、1%ギ酸を含有するアセトニトリル1.0mLを1つのバイアルに添加して反応を終了させた。試料を実験終了まで4℃で保存した。最終時点のサンプリング後、チューブを混合し、次いで、3,000rpmで10分間遠心分離した。上清のアリコートを除去し、内部標準を含む蒸留水で1:1希釈し、LCMS/MSによって分析した。試験化合物の内部標準に対するピーク面積応答比に基づいて、各時点での残存百分率を計算した。時間0を100%に設定し、時間0に対して後の時点全てを計算した。Graphpadを使用して一次指数関数的減衰方程式に適合させることによって、半減期を計算した。SIFアッセイにおける安定性を表E9および表E10に示す。

40

【0610】

20mgのNaCl、32mgのブタペプシン（MP Biochemicals、カタログ02102599）、および70μLのHClを10mLの水に添加することによって、SGFを調製した（最終pH=2）。SGFのアリコート（各0.5mL）を37

50

℃で予め温めておいた。反応を開始させるために、1 μ L のペプチド原液（DMSO 中 10 mM）を 0.5 mL の SGF に添加し、最終ペプチド濃度が 20 μ M になるように十分に混合した。反応物を、穏やかに振盪しながら 37℃ でインキュベートした。各時点で（0、15、30、60 分）、50 μ L のアリコートを取り出し、0.1%ギ酸を含有する 200 μ L のアセトニトリルに添加して、反応をクエンチした。試料を実験終了まで 4℃ で保存し、10,000 rpm で 5 分間遠心分離する。上清のアリコートを除去し、内部標準を含む蒸留水で 1:1 希釈し、LCMS/MS によって分析した。試験化合物の内部標準に対するピーク面積応答比に基づいて、各時点での残存百分率を計算した。時間 0 を 100% に設定し、時間 0 に対して後の時点全てを計算した。Graphpad を使用して一次指数関数的減衰方程式に適合させることによって、半減期を計算した。SGF アッセイにおける安定性を表 E 3 に示す。

10

【0611】

20

30

40

50

【表 16-1】

表 E 3. 模擬腸液（S I F）および模擬胃液（S G F）における例示的なペプチド阻害剤の安定性

配列番号／ペプチド番号	SGF t1/2 (時) §	SIF t1/2 (時) §
1	N/A	22. 4
2	N/A	> 24. 0
3	N/A	> 24. 0
4	N/A	> 24. 0
5	> 24. 0	> 24. 0
6	N/A	> 24. 0
7	N/A	> 24. 0
8	N/A	N/A
9	N/A	N/A
10	N/A	N/A
11	N/A	> 24. 0
12	N/A	> 24. 0
13	N/A	> 24. 0
14	N/A	> 24. 0
15	> 24. 0	> 24. 0
16	> 24. 0	> 24. 0
17	N/A	6. 4
18	N/A	15. 1
19	N/A	N/A
20	N/A	> 24. 0
21	N/A	> 24. 0
22	> 24. 0	> 24. 0
23	> 24. 0	> 24. 0
24	N/A	> 24. 0
25	N/A	> 24. 0
26	> 24. 0	20. 3
27	N/A	> 24. 0
28	N/A	> 24. 0
29	N/A	> 24. 0
30	> 24. 0	> 24. 0
31	N/A	> 24. 0
32	N/A	> 24. 0
33	N/A	> 24. 0
34	N/A	> 24. 0
35	N/A	> 24. 0
36	N/A	> 24. 0
37	N/A	> 24. 0
38	N/A	> 24. 0
39	N/A	> 24. 0
40	N/A	> 24. 0
41	N/A	> 24. 0
42	N/A	> 24. 0
43	N/A	> 24. 0
44	N/A	> 24. 0

【0612】

10

20

30

40

50

【表 16-2】

(表 E 3 の続き)

配列番号／ペプチド番号	SGF t1/2 (時) §	SIF t1/2 (時) §
45	N/A	> 24. 0
46	N/A	> 24. 0
47	> 24. 0	20. 1
48	> 24. 0	13. 9
49	N/A	23. 8
50	N/A	> 24. 0
51	> 24. 0	> 24. 0
52	> 24. 0	> 24. 0
53	> 24. 0	21. 6
54	> 24. 0	> 24. 0
55	N/A	21. 4
56	N/A	24. 1
57	N/A	> 24. 0
58	N/A	N/A
59	N/A	> 24. 0
60	> 24. 0	> 24. 0
61	N/A	> 24. 0
62	N/A	> 24. 0
63	N/A	> 24. 0
64	N/A	> 24. 0
65	N/A	> 24. 0
66	> 24. 0	21. 8
67	> 24. 0	> 24. 0
68	N/A	> 24. 0
69	N/A	> 24. 0
70	N/A	> 24. 0
71	N/A	> 24. 0
72	N/A	> 24. 0
73	N/A	> 24. 0
74	N/A	14. 6
75	N/A	15. 4
78	N/A	N/A
79	N/A	0. 3
80	> 24. 0	0. 1
81	N/A	11. 9
82	N/A	N/A
83	N/A	N/A
84	N/A	N/A
85	N/A	N/A
86	N/A	N/A
87	N/A	N/A
88	N/A	N/A
89	N/A	N/A
90	N/A	N/A
91	N/A	N/A

【0613】

10

20

30

40

50

【表 16-3】

(表 E 3 の続き)

配列番号／ペプチド番号	SGF t1/2 (時) §	SIF t1/2 (時) §
92	N/A	N/A
93	N/A	> 24. 0
94	N/A	> 24. 0
95	N/A	> 24. 0
96	N/A	> 24. 0
97	N/A	6. 6
98	N/A	> 24. 0
99	N/A	10. 8
100	N/A	> 24. 0
101	N/A	> 24. 0
102	N/A	17. 9
103	> 24. 0	> 24. 0
104	> 24. 0	> 24. 0
105	> 24. 0	> 24. 0
106	> 24. 0	> 23. 0
107	N/A	20. 9
108	N/A	> 24. 0
109	17	14. 1
110	N/A	15
111	N/A	8. 5
112	N/A	10
113	N/A	10
114	N/A	10. 7
115	N/A	> 24. 0
116	N/A	22. 5
117	> 24. 0	> 24. 0
118	N/A	> 24. 0
119	N/A	19. 6
120	N/A	> 24. 0
121	N/A	> 24. 0
122	N/A	> 24. 0
123	N/A	> 24. 0
124	N/A	18. 5
125	N/A	24. 5
126	N/A	> 24. 0
127	N/A	> 24. 0
130	N/A	0. 2
131	N/A	N/A
132	N/A	> 24. 0
133	> 24. 0	13. 8
134	> 24. 0	> 24. 0
135	> 24. 0	11. 7
136	N/A	N/A
137	> 24. 0	22. 7
138	> 24. 0	9

【0614】

10

20

30

40

50

【表 16-4】

(表 E 3 の続き)

配列番号／ペプチド番号	SGF t1/2 (時) §	SIF t1/2 (時) §
139	>24.0	16.4
140	N/A	N/A
141	N/A	N/A
142	>24.0	>24.0
143	>24.0	>24.0
144	>24.0	>24.0
145	>24.0	>24.0
146	>24.0	>24.0
147	N/A	>24.0
148	N/A	>24.0
149	N/A	>24.0
150	N/A	>24.0
151	N/A	>24.0
152	N/A	>24.0

§ 使用したマトリックスは、標準的な S I F 濃度の 100 倍希釈である。

【0615】

実施例 5：ヒトおよびカニクイザル（サル）の糞便におけるペプチド阻害剤の安定性

本発明のペプチド阻害剤の胃腸安定性を評価するために、ヒトまたはカニクイザルの糞便ホモジネートで試験を行った。

【0616】

各グラムの糞便（新たに回収したヒトまたはカニクイザルの糞便をプール）に 4 mL の成長培地（1 リットルが 2 g のペプトン水粉末、2 g の酵母抽出物、0.1 g の NaCl、0.04 g の KH_2PO_4 、0.01 g の $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、0.01 g の $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 、2 mL の Tween 80、0.5 g の胆汁酸、0.5 g の L-システイン HCl、2 g の NaHCO_3 、および 10 μL のビタミン K を含有、pH は 6.8 に調整され、0.22 μm のフィルターを通して濾過することによって滅菌されている）を添加することによって、糞便ホモジネート（20%）を調製した。懸濁液をボルテックスして大きな凝集塊を破壊し、ビーズミルホモジナイザーを使用してホモジナイズした。ホモジネートを 2800 $\times g$ で 15 分間遠心分離した。上清を取り出し、インキュベーションに使用する。まず試験化合物のための DMSO 原液（10 mM）を調製した。37℃で調整された無酸素チャンバ内で、インキュベーションを行った。DMSO 溶液のアリコートをし、37℃に予め温めておいた 20% 糞便ホモジネートの 1.0 mL のアリコートに投入した。最終的な試験化合物濃度は、20 μM であった。各時点（0、20 分、1、3、6、または 24 時間）で、各インキュベーション混合物の 100 μL のアリコートを取り出し、300 μL の 50% アセトニトリル／50% メタノールおよび内部標準を含む別個のチューブに添加して、反応を終了させる。試料を無酸素チャンバから取り出し、実験終了まで 4℃で保存した。最終時点のサンプリング後、チューブを混合し、次いで、3,000 rpm で 10 分間遠心分離した。上清のアリコートを除去し、0.1% ギ酸を含む蒸留水で 1:1 希釈し、LC/MS/MS によって分析した。試験化合物の内部標準に対するピーク面積応答比に基づいて、各時点での残存百分率を計算した。時間 0 を 100% に設定し、時間 0 に対して後の時点を含めて計算した。Graphpad または Excel を使用して一次指数関数的減衰方程式に適合させることによって、半減期を計算した。糞便ホモジネートアッセイにおける安定性を表に示す。

【0617】

実施例 6：ラット血漿中のペプチド阻害剤の安定性

目的のペプチド（20 μM ）を、予め温めておいたラット血漿（SD ラット、性別を混

合してプール、EDTA、 $0.22\text{ }\mu\text{m}$ で濾過、Bioreclamation IVT)とともに 37°C でインキュベートした。24時間までの様々な時点(例えば、0、0.25、1、3、6、および24時間)でアリコートを取り出し、直ちに4体積の有機溶媒(アセトニトリル/メタノール(1:1)および0.1%ギ酸、 $1\text{ }\mu\text{M}$ の内部標準を含有)でクエンチした。クエンチした試料を実験終了まで 4°C で保存し、 $4,000\text{ rpm}$ で10分間遠心分離した。上清を脱イオン水で1:1希釈し、LC-MSを使用して分析した。時間ゼロでの初期レベルに対するピーク面積比(内部標準に対する分析物)に基づいて、各時点における残存百分率を計算した。Graphpadを使用して一次指数関数的減衰方程式に適合させることによって、半減期を計算した。

【0618】

10

20

30

40

50

【表 17-1】

表 E 4. ヒト糞便、サル糞便、およびラット血漿中の例示的なペプチド阻害剤の安定性

配列番号／ ペプチド番号	t1/2:ヒト糞便 無酸素(時)	t1/2:サル糞便 無酸素(時)	t1/2:ラット血漿 EDTA(時)
1	>24.0	>24.0	>24.0
2	>24.0	>24.0	>24.0
3	>24.0	>24.0	10.9
4	>24.0	>24.0	>24.0
5	>24.0	15.8	>24.0
6	>24.0	>24.0	13.9
7	>24.0	>24.0	>24.0
8	N/A	N/A	N/A
9	N/A	N/A	N/A
10	N/A	N/A	N/A
11	>24.0	>24.0	12.5
12	>24.0	>24.0	>24.0
13	>24.0	>24.0	7.6
14	>24.0	>24.0	>24.0
15	>24.0	>24.0	>24.0
16	>24.0	20.8	>24.0
17	24.5	11.1	>24.0
18	>24.0	19.6	>24.0
19	N/A	N/A	N/A
20	>24.0	>24.0	20.6
21	>24.0	22.7	>24.0
22	>24.0	7.6	>24.0
23	>24.0	15.8	>24.0
24	>24.0	>24.0	1
25	>24.0	>24.0	>24.0
26	4.4	5.3	>24.0
27	4.4	11.6	>24.0
28	5.6	19.2	1
29	5.7	17.5	22.2
30	7.7	9.6	>24.0
31	5.4	17	>24.0
32	21.1	10.2	>24.0
33	25.7	18.1	>24.0
34	>24.0	>24.0	>24.0
35	>24.0	>24.0	>24.0
36	>24.0	14.8	>24.0
37	>24.0	23.5	>24.0
38	>24.0	>24.0	>24.0
39	23.4	24	>24.0
40	>24.0	19.9	>24.0
41	21.5	15.4	>24.0
42	>24.0	15.7	>24.0
43	23.9	24	>24.0
44	22.7	23.2	>24.0
45	>24.0	18.4	>24.0

【0619】

10

20

30

40

50

【表 17-2】

(表 E 4 の続き)

配列番号／ ペプチド番号	t1/2:ヒト糞便 無酸素(時)	t1/2:サル糞便 無酸素(時)	t1/2:ラット血漿 EDTA(時)
46	>24.0	>24.0	>24.0
47	>24.0	>24.0	>24.0
48	>24.0	>24.0	>24.0
49	>24.0	>24.0	>24.0
50	>24.0	24.1	>24.0
51	>24.0	24.6	>24.0
52	>24.0	19.5	>24.0
53	17.7	>24.0	>24.0
54	9.4	14.5	>24.0
55	13	19.5	>24.0
56	7.9	12.6	>24.0
57	>24.0	>24.0	>24.0
58	N/A	N/A	N/A
59	20.7	19.9	>24.0
60	>24.0	21.4	>24.0
61	19.5	15.7	>24.0
62	>24.0	>24.0	>24.0
63	>24.0	>24.0	>24.0
64	13.3	14	>24.0
65	14.7	12.5	>24.0
66	4	4.7	>24.0
67	>24.0	>24.0	>24.0
68	>24.0	>24.0	>24.0
69	>24.0	>24.0	>24.0
70	>24.0	>24.0	>24.0
71	>24.0	>24.0	>24.0
72	>24.0	>24.0	>24.0
73	>24.0	23.2	>24.0
74	6.1	17.5	>24.0
75	7.2	17	16.1
78	N/A	N/A	N/A
79	22.9	19	N/A
80	>18.1	14.8	>24.0
81	17.5	18.3	>24.0
82	N/A	N/A	N/A
83	N/A	N/A	N/A
84	N/A	N/A	N/A
85	N/A	N/A	N/A
86	N/A	N/A	N/A
87	N/A	N/A	N/A
88	N/A	N/A	N/A
89	N/A	N/A	N/A
90	N/A	N/A	N/A
91	N/A	N/A	N/A
92	N/A	N/A	N/A

【0620】

10

20

30

40

50

【表 17-3】

(表 E 4 の続き)

配列番号／ ペプチド番号	t1／2:ヒト糞便 無酸素(時)	t1／2:サル糞便 無酸素(時)	t1／2:ラット血漿 EDTA(時)
93	1.3	8.4	N/A
94	1.2	9.9	N/A
95	13.3	17.3	>24.0
96	1.5	8.6	N/A
97	5.1	8	N/A
98	6.8	14.1	N/A
99	2.3	8.8	N/A
100	1.6	5.4	N/A
101	1.8	8.1	N/A
102	1.2	4.2	N/A
103	>24.0	>24.0	>24.0
104	>24.0	>24.0	>24.0
105	>24.0	>24.0	>24.0
106	>24.0	>24.0	>24.0
107	19.7	9	>24.0
108	17.3	12.9	>24.0
109	3	12.6	>24.0
110	10.6	20.1	>24.0
111	2	12.8	N/A
112	10.9	17	>24.0
113	1.1	3.4	N/A
114	0.8	2.7	N/A
115	N/A	N/A	>24.0
116	N/A	N/A	>24.0
117	N/A	N/A	>24.0
118	N/A	N/A	>24.0
119	N/A	N/A	>24.0
120	N/A	N/A	>24.0
121	N/A	N/A	>24.0
122	N/A	N/A	>24.0
123	N/A	N/A	>24.0
124	N/A	N/A	>24.0
125	N/A	N/A	>24.0
126	N/A	N/A	>24.0
127	N/A	N/A	>24.0
130	N/A	N/A	>24.0
131	N/A	N/A	N/A
132	N/A	N/A	>24.0
133	N/A	N/A	>24.0
134	N/A	N/A	>24.0
135	N/A	N/A	>24.0
136	N/A	N/A	N/A
137	>24.0	>24.0	>24.0
138	>24.0	>24.0	>24.0
139	>24.0	>24.0	>24.0

【0621】

10

20

30

40

50

【表 17-4】

(表 E 4 の続き)

配列番号／ ペプチド番号	t1/2:ヒト糞便 無酸素(時)	t1/2:サル糞便 無酸素(時)	t1/2:ラット血漿 EDTA(時)
140	N/A	N/A	N/A
141	N/A	N/A	N/A
142	>24.0	>24.0	>24.0
143	>24.0	>24.0	>24.0
144	>24.0	>24.0	>24.0
145	>24.0	19.3	N/A
146	10.3	14.2	N/A
147	>24.0	>24.0	N/A
148	>24.0	>24.0	N/A
149	>24.0	>24.0	N/A
150	>24.0	>24.0	N/A
151	>24.0	>24.0	N/A
152	>24.0	>24.0	N/A

10

【0622】

本明細書で参照したおよび／もしくは出願データシートに列挙した上記米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願、および非特許刊行物は全て、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0623】

上記から、例示の目的で本発明の具体的な実施形態が本明細書に記載されているが、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、様々な修正を行うことができることが理解されよう。したがって、本発明は、添付の特許請求の範囲によるものを除いて限定されない。

本発明は次の実施態様を含む。

【請求項1】

インターロイキン-23受容体の単環式ペプチド阻害剤、前記ペプチド阻害剤が、式(I)：

30

X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (I)

【式中、

X3は、存在しないか、または任意のアミノ酸であり；

X4は、Abu、Cys、(D)Cys、アルファ-MeCys、(D)Pen、Pen、またはPen(スルホキシド)であり；

X5は、Cit、Glu、Gly、置換Gly、Leu、Ile、ベータ-Ala、Ala、Lys、Asn、Pro、Ser、アルファ-MeGln、アルファ-MeLys、アルファ-MeLeu、アルファ-MeAsn、Lys(Ac)、アルファ-MeLys(Ac)、Dab(Ac)、Dap(Ac)、ホモ-Lys(Ac)、Gln、またはAspであり；

40

X6は、Thr、Aib、Asp、Dab、Gly、Pro、Ser、アルファ-MeGln、アルファ-MeLys、アルファ-MeLeu、アルファ-MeAsn、アルファ-MeThr、アルファ-MeSer、またはValであり；

X7は、非置換Trp、あるいはシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールで置換されたTrpであり；

X8は、Gln、アルファ-MeLys、アルファ-MeLeu、アルファ-MeLys(Ac)、ベータ-ホモGln、Cit、Glu、Phe、置換Phe、Tyr、Asn、Thr、Val、Aib、アルファ-MeGln、アルファ-MeAsn、Lys(

50

Ac)、Dab (Ac)、Dap (Ac)、ホモ-Lys (Ac)、1-Nal、2-Nal、Lys (b-Ala)、Lys (Gly)、Lys (ベンジル、Ac)、Lys (ブチル、Ac)、Lys (イソブチル、Ac)、Lys (プロピル、Ac)、またはTrpであり；

X9は、Abu、Cys、(D)Cys、アルファ-MeCys、(D)Pen、Pen、またはPen (スルホキシド)であり；

X10は、Tyr、または非置換Tyr、非置換Phe、またはハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、シクロアルキル、カルボキシ、カルボキサミド、2-アミノエトキシ、もしくは2-アセチルアミノエトキシで置換されたPheであり；

X11は、2-Nal、Phe (2-Me)、Phe (3-Me)、Phe (4-Me)、Phe (3, 4-ジメトキシ)、2Quin、3Quin、1-Nal、非置換Trp、またはシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたTrpであり；

X12は、4-アミノ-4-カルボキシーテトラヒドロピラン (THP)、Acvc、アルファ-MeLys、アルファ-MeLeu、アルファ-MeArg、アルファ-MePhe、アルファ-MeLeu、アルファ-MeLys、アルファ-MeAsn、アルファ-MeTyr、Ala、シクロヘキシルAla、Lys、またはAibであり；

X13は、任意のアミノ酸であり；

X14は、任意のアミノ酸であり；

また、

i) X15は、His、(D)His、置換もしくは非置換His、2Pal、3Pal、または4Pal以外の任意のアミノ酸であり；X16は、Sarc、aMeLeu、(D)NMeTyr、His、(D)Thr、bAla、Pro、または(D)Proであり；また前記ペプチド阻害剤が、

Ac-[Abu]-Q-T-W-Q-C-[Phe [4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[THP]-[Lys (Ac)]-NNPG-NH₂；

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys (Ac)]-NN-[Sarc]-NH₂；

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Cys]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys (Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH₂；または

Ac-[Pen]-N-T-[W (7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys (Ac)]-N-[Aib]-[bA]-NH₂

以外であるか；

または

ii) X15は、His、(D)His、置換もしくは非置換His、2Pal、3Pal、4Pal、4トリアゾールAla、または5Pyalであり；X16は、存在しないか、(D)aMeTyr、(D)NMeTyr、あるいはTHP、置換もしくは非置換Phe、置換もしくは非置換(D)Phe、置換もしくは非置換His、置換もしくは非置換(D)His、置換もしくは非置換Trp、置換もしくは非置換2-Nal、またはN-置換Asp以外の任意のアミノ酸であり；化合物が、

Ac-[Pen]-N-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys (Ac)]-N-H-NH₂

以外であり；

2Palは、2-ピリジル置換アラニンであり、3Palは、3-ピリジル置換アラニンであり、4Palは、4-ピリジル置換アラニンである

10

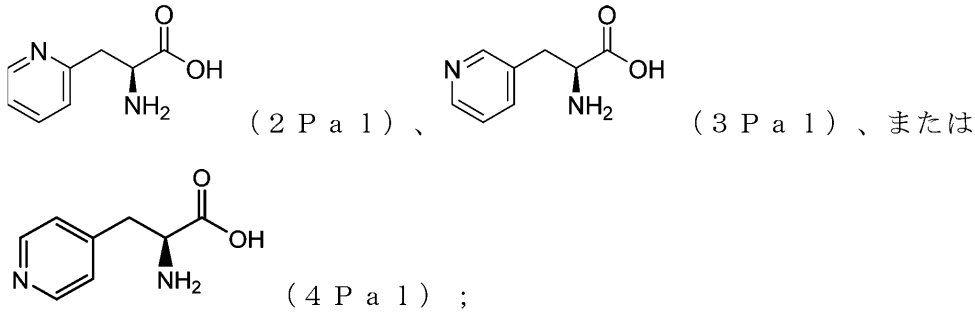
20

30

40

50

【化 1】

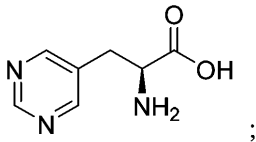


10

また、

5 P y a l は、5-ピリミジン置換アラニンであり：

【化 2】



また、

X 4 および X 9 は、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形成する] のアミノ酸配列を含み；

20

また、

前記ペプチド阻害剤が、インターロイキン-23 (I L - 2 3) の I L - 2 3 受容体への結合を阻害する、ペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項 2]

X 1 5 が、H i s、(D) H i s、置換もしくは非置換 H i s、2 P a l、3 P a l、または 4 P a l 以外の任意のアミノ酸であり；X 1 6 が、S a r c、a M e L e u、(D) N M e T y r、H i s、(D) T h r、b A l a、P r o、または (D) P r o であり；化合物が、

A c - [A b u] - Q T W Q C] - [P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [T H P] - [L y s (A c)] - N N P G - N H ₂ ;

30

A c - [P e n] - N - T - W - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [a M e L e u] - [L y s (A c)] - N N - [S a r c] - N H ₂ ;

A c - [(D) A r g] - [A b u] - Q - T - [W (7 - M e)] - [L y s (A c)] - [C y s] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [a - M e L y s] - [L y s (A c)] - N - [(D) L y s] - [S a r c] - N H ₂ ; または
A c - [P e n] - N - T - [W (7 - M e)] - [C i t] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [a - M e L y s] - [L y s (A c)] - N - [A i b] - [b A] - N H ₂

40

以外である、請求項 1 に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項 3]

前記ペプチド阻害剤が、式 (I a) :

X 3 - X 4 - X 5 - X 6 - X 7 - X 8 - X 9 - X 1 0 - X 1 1 - X 1 2 - X 1 3 - X 1 4 - X 1 5 - S a r c (I a)

[式中、X 4 および X 9 は、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形成し；X 1 5 は、任意のアミノ酸である] のアミノ酸配列を含み；化合物が、

A c - [P e n] - N - T - W - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [a M e L e u] - [L y s (A c)] - N N - [S a r c] - N H ₂ ; または

50

Ac-[(D) Arg]-[Abu]-Q-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Cys]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys (Ac)]-N-[(D) Lys]-[Sarc]-NH₂

以外である、請求項1に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

【請求項4】

前記ペプチド阻害剤が、式 (I b) :

X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D) NMeTyr (I b)

【式中、X4およびX9は、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形成し；X15は、任意のアミノ酸である】のアミノ酸配列を含む、請求項1に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

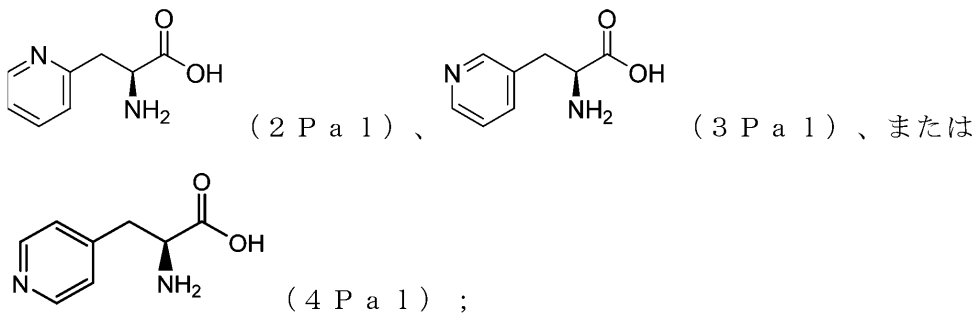
【請求項5】

前記ペプチド阻害剤が、式 (I c) :

X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (I c)

【式中、Palは、2Pal、3Pal、または4Palであり；X16は、存在せず；2Palは、2-ピリジル置換アラニンであり、3Palは、3-ピリジル置換アラニンであり、4Palは、4-ピリジル置換アラニンである

【化3】



また、X4およびX9は、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形成する】のアミノ酸配列を含む、請求項1に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

【請求項6】

前記ペプチド阻害剤が、式 (I d) :

X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-[His']-X16 (I d)

【式中、His'は、Hisまたは3-MeHisであり；X16は、存在せず；X4およびX9は、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形成する】のアミノ酸配列を含む、請求項1に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

【請求項7】

X15が、任意のアミノ酸であり；X16が、bA、aMe(D)Tyr、(D)NMeTyr、Sarc、Pro、または(D)Proであり；前記ペプチド阻害剤が、

Ac-[Abu]-QTWQC-[Phe [4-(2-アミノエトキシ)]]-[2-Nal]-[THP]-[Lys (Ac)]-NNPG-NH₂；

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys (Ac)]-NN-[Sarc]-NH₂；

Ac-[(D) Arg]-[Abu]-Q-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Cys]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys (Ac)]-N-[(D) Lys]-[Sarc]-NH₂；または

Ac-[Pen]-N-T-[W (7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys (Ac

)] - N - [A i b] - [b A] - N H ₂

以外である、請求項 1 に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項 8]

X 1 5 が、任意のアミノ酸であり；X 1 6 が、b A、a M e (D) T y r、(D) N M e T y r、S a r c、P r o、または (D) P r o であり；

化合物が、

A c - [P e n] - N - T - W - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [a M e L e u] - [L y s (A c)] - N N - [S a r c] - N H ₂ ; または

A c - [(D) A r g] - [A b u] - Q - T - [W (7 - M e)] - [L y s (A c)] - [C y s] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [a - M e L y s] - [L y s (A c)] - N - [(D) L y s] - [S a r c] - N H ₂

以外である、請求項 1 に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項 9]

X 1 5 が、任意のアミノ酸であり；X 1 6 は、(D) N M e T y r、または S a r c であり；前記ペプチド阻害剤が、

A c - [P e n] - N - T - W - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [a M e L e u] - [L y s (A c)] - N N - [S a r c] - N H ₂ ; または

A c - [(D) A r g] - [A b u] - Q - T - [W (7 - M e)] - [L y s (A c)] - [C y s] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [a - M e L y s] - [L y s (A c)] - N - [(D) L y s] - [S a r c] - N H ₂

以外である、請求項 1 に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項 10]

X 1 5 が、3 Q u i n、A s n、H i s、(D) H i s、(D) L e u、(D) L y s、3 - P a l、4 - P a l、P h e、置換 P h e、(D) T h r、置換 T r p、または (D) V a l であり；X 1 6 が、(D) N M e T y r、または S a r c であり；前記ペプチド阻害剤が、

A c - [P e n] - N - T - W - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [a M e L e u] - [L y s (A c)] - N N - [S a r c] - N H ₂ ; または

A c - [(D) A r g] - [A b u] - Q - T - [W (7 - M e)] - [L y s (A c)] - [C y s] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [a - M e L y s] - [L y s (A c)] - N - [(D) L y s] - [S a r c] - N H ₂

以外である、請求項 1 に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項 11]

X 1 6 が、(D) N M e T y r である、請求項 1 に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項 12]

X 1 6 が、S a r c であり；前記ペプチド阻害剤が、

A c - [P e n] - N - T - W - [L y s (A c)] - [P e n] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [a M e L e u] - [L y s (A c)] - N N - [S a r c] - N H ₂ ; または

A c - [(D) A r g] - [A b u] - Q - T - [W (7 - M e)] - [L y s (A c)] - [C y s] - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - N a l] - [a - M e L y s] - [L y s (A c)] - N - [(D) L y s] - [S a r c] - N H ₂

以外である、請求項 1 に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項 13]

X 1 5 が、H i s、(D) L y s、3 - P a l、または 4 - P a l であり；X 1 6 が、(D) N M e T y r、または S a r c であり；前記ペプチド阻害剤が、

Ac-[(D) Arg]-[Abu]-Q-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Cys]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys (Ac)]-N-[(D) Lys]-[Sarc]-NH₂

以外である、請求項1に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項14]

X15が、Asn、His、(D)、His、(D) Leu、(D) Lys、3-Pal、置換もしくは非置換Phe、(D) Thr、または(D) Valであり；X16が、(D) NMeTyrである、請求項1に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項15]

X15が、3Quin、Asn、His、(D) His、(D) Leu、(D) Lys、3-Pal、4-Pal、もしくは置換Trpであり；

X16が、Sarcであり；前記ペプチド阻害剤が、

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys (Ac)]-NN-[Sarc]-NH₂；または

Ac-[(D) Arg]-[Abu]-Q-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Cys]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys (Ac)]-N-[(D) Lys]-[Sarc]-NH₂

以外である、請求項1に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項16]

X15が、(3-Me) His、3-Pal、または4-Palであり；X16が、存在しないか、Sarcまたは(D) NMeTyrである、請求項1に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項17]

X15が、(3-Me) Hisまたは3-Palであり；X16が存在しないか、またはSarcである、請求項1に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項18]

X15が、3-Palであり；X16が、Sarcである、請求項1に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項19]

X15が、Asn、His、(D) Lys、または3-Palであり；X16が、(D) NMeTyrまたはSarcであり；前記ペプチド阻害剤が、

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys (Ac)]-NN-[Sarc]-NH₂；

Ac-[(D) Arg]-[Abu]-Q-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Cys]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys (Ac)]-N-[(D) Lys]-[Sarc]-NH₂

以外である、請求項1に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項20]

X15が、5-Pyal、(D) His、(1-Me) His、(3-Me) His、2-Pal、または3-Palであり；X16が、存在せず；前記ペプチド阻害剤が、

Ac-[Pen]-N-T-[W (7-Me)]-[Lys (Ac)]-[Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys (Ac)]-N-H-NH₂

以外である、請求項1に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項21]

X15が、5-Pyal、(1-Me) His、または(3-Me) Hisであり；X16が、存在しない、請求項1に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

10

20

30

40

50

〔請求項 2 2〕

X 1 5 が、5 - P y a l または (3 - M e) H i s であり；X 1 6 が、存在しない、請求項 1 に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 2 3〕

X 1 5 が、H i s、(D) H i s、または置換もしくは非置換 H i s、2 P a l、3 P a l、4 P a l、または 5 P y a l であり；X 1 6 が、存在しないか、(D) a M e T y r、(D) N M e T y r、あるいは T H P、置換もしくは非置換 P h e、置換もしくは非置換 (D) P h e、置換もしくは非置換 H i s、置換もしくは非置換 (D) H i s、置換もしくは非置換 T r p、置換もしくは非置換 2 - N a l、または N - 置換 A s p 以外の任意のアミノ酸である、請求項 1 に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

10

〔請求項 2 4〕

X 4 または X 9 が、独立して、C y s、(D) C y s、アルファ - M e C y s、(D) P e n、もしくは P e n であり；X 4 と X 9 との間の前記結合がジスルフィド結合である、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 2 5〕

X 4 が、(D) P e n、P e n、または P e n (スルホキシド) である、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 2 6〕

X 4 が、P e n である、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

20

〔請求項 2 7〕

X 9 が、C y s、(D) C y s、またはアルファ - M e C y s である、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 2 8〕

X 9 が、P e n または (D) P e n である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 2 9〕

X 9 が、P e n である、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

30

〔請求項 3 0〕

X 4 が P e n であり、X 9 が、P e n であり、前記結合が、ジスルフィド結合である、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 3 1〕

X 4 または X 9 が、A b u であり；前記 X 4 と X 9 との間の前記結合が、チオエーテル結合である、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 3 2〕

X 4 が、A b u である、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

40

〔請求項 3 3〕

X 9 が、C y s、(D) C y s、またはアルファ - M e C y s である、請求項 1 ～ 2 7 または 3 1 ～ 3 2 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 3 4〕

X 9 が、P e n または (D) P e n である、請求項 1 ～ 2 6 または 2 8 ～ 3 2 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 3 5〕

X 9 が、P e n である、請求項 1 ～ 2 6 または 2 8 ～ 3 2 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

50

〔請求項 3 6〕

X 9 が、C y s である、請求項 1 ～ 2 7 または 3 1 ～ 3 3 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 3 7〕

X 4 が、A b u であり、X 9 が、C y s または P e n であり、前記結合が、チオエーテル結合である、請求項 1 ～ 2 4、2 7 ～ 2 9、または 3 1 ～ 3 2 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 3 8〕

X 4 が、A b u であり、X 9 が、C y s であり、前記結合が、チオエーテル結合である、請求項 1 ～ 2 4、2 7 ～ 2 9、または 3 1 ～ 3 2 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 3 9〕

前記ペプチド阻害剤が、式 (I I a)、(I I b)、または (I I c)：

P e n - X 5 - X 6 - X 7 - X 8 - P e n - X 1 0 - X 1 1 - X 1 2 - X 1 3 - X 1 4 - X 1 5 - X 1 6 (I I a)、

A b u - X 5 - X 6 - X 7 - X 8 - C y s - X 1 0 - X 1 1 - X 1 2 - X 1 3 - X 1 4 - X 1 5 - X 1 6 (I I b)、または

A b u - X 5 - X 6 - X 7 - X 8 - P e n - X 1 0 - X 1 1 - X 1 2 - X 1 3 - X 1 4 - X 1 5 - X 1 6 (I I c)、

〔式中、X 5 ～ X 8 および X 1 0 ～ X 1 4 が、請求項 1 に記載の通りであり；X 1 5 が H i s、(D) H i s、または置換もしくは非置換 H i s、2 P a l、3 P a l、または 4 P a l であり；X 1 6 が、任意のアミノ酸であるか；あるいは X 1 5 が、任意のアミノ酸であり；X 1 6 が、S a r c である〕のアミノ酸配列を含み；前記ペプチド阻害剤が、P e n - P e n ジスルフィド結合を介して環化されるか；または前記ペプチド阻害剤が、A b u - C y s または A b u - P e n チオエーテル結合を介して環化される、請求項 1 に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 4 0〕

X 1 5 が、2 P a l、3 P a l、または 4 P a l であり、X 1 6 が、任意のアミノ酸である、請求項 1 ～ 3 9 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 4 1〕

X 1 5 が、H i s または 3 M e H i s であり；X 1 6 が、任意のアミノ酸である、請求項 1 ～ 3 9 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 4 2〕

X 1 5 が、任意のアミノ酸であり、X 1 6 が、S a r c である、請求項 1 ～ 3 9 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 4 3〕

X 1 5 が、任意のアミノ酸であり、X 1 6 が、(D) N M e T y r である、請求項 1 ～ 3 9 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 4 4〕

X 5 が、A s n、S e r、G l n、または G l u である、請求項 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 4 5〕

X 5 が、A s n または G l n である、請求項 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 4 6〕

X 5 が、A s n である、請求項 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 4 7〕

前記ペプチド阻害剤が、式 (I I I a)、(I I I b)、(I I I c)、または (I I

10

20

30

40

50

I d) :

Pen-Asn-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (II Ia)、

Pen-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (II Ib)、

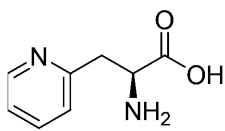
Abu-Asn-X6-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (II Ic)、または

Abu-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (II Id)、

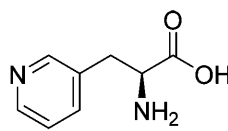
〔式中、X6～X8およびX10～X14は、請求項1に記載の通りであり；Palは、2Pal、3Pal、または4Palであり；X16が、任意のアミノ酸であり；

2Palは、2-ピリジル置換アラニンであり、3Palが、3-ピリジル置換アラニンであり、4Palが、4-ピリジル置換アラニンである

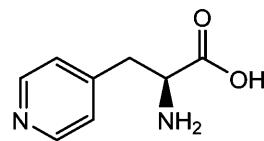
【化4】



(2Pal)、



(3Pal)、または



(4Pal)]

のアミノ酸配列を含み；

前記ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される、請求項1に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項48〕

前記ペプチド阻害剤が、式(IVa)、(IVb)、(IVc)、または(IVd)、(IVe)、(IVf)、(IVg)、または(IVh)：

Pen-Asn-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (IVa)、

Pen-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (IVb)、

Abu-Asn-X6-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (IVc)、

Abu-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (IVd)、

Pen-Asn-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (IVe)、

Pen-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (IVf)、

Abu-Asn-X6-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (IVg)、または

Abu-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (IVh)、

〔式中、X6～X8およびX10～X14は、請求項1に記載の通りであり；X15は、任意のアミノ酸である〕のアミノ酸配列を含み；前記ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される、請求項1に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 49〕

X 6 が、Thr である、請求項 1～48 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 50〕

前記ペプチド阻害剤が、式式 (Va)、(Vb)、(Vc)、または (Vd)：

Pen-Asn-Thr-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (Va)、

Pen-Gln-Thr-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (Vb)、

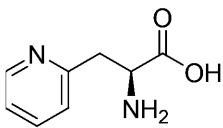
Abu-Asn-Thr-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (Vc)、または

Abu-Gln-Thr-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (Vd)、

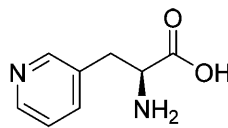
〔式中、X7～X8 および X10～X14 は、請求項 1 に記載の通りであり；Pal は、2Pal、3Pal、または 4Pal であり；X16 は、任意のアミノ酸であり；

2Pal は、2-ピリジル置換アラニンであり、3Pal は、3-ピリジル置換アラニンであり、4Pal は、4-ピリジル置換アラニンである

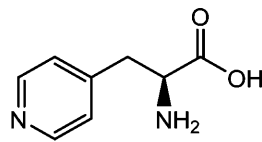
〔化 5〕



(2Pal)、



(3Pal)、または



(4Pal)]

のアミノ酸配列を含み；

前記ペプチド阻害剤が、Pen-Pen ジスルフィド結合、または Abu-Cys もしくは Abu-Pen チオエーテル結合を介して環化される、請求項 1 に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 51〕

前記ペプチド阻害剤が、式 (VIa)、(VIb)、(VIc)、または (VId)、(VIf)、(VIg)、または (VIh)：

Pen-Asn-Thr-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (VIa)、

Pen-Gln-Thr-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (VIb)、

Abu-Asn-Thr-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (VIc)、

Abu-Gln-Thr-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (VId)、

Pen-Asn-Thr-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (VIf)、

Pen-Gln-Thr-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (VIf)、

Abu-Asn-Thr-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (VIg) (配列番号 536)、または

Abu-Gln-Thr-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (VIh)、

〔式中、X 7～X 8およびX 10～X 14は、請求項1に記載の通りであり；X 15は、任意のアミノ酸である〕のアミノ酸配列を含み；前記ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される、請求項1に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項52〕

X 8が、Gln、アルファ-Me-Lys、アルファ-MeLys (Ac)、Lys (Ac)、またはGluである、請求項1～51のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項53〕

X 8が、Glnである、請求項1～51のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項54〕

X 8が、Lys (Ac)である、請求項1～51のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項55〕

前記ペプチド阻害剤が、式(VIIa)、(VIIb)、(VIIc)、または(VII d)：

Pen-Asn-Thr-X 7-Gln-Pen-X 10-X 11-X 12-X 13-X 14-[Pal]-X 16 (VIIa)、

Pen-Gln-Thr-X 7-Gln-Pen-X 10-X 11-X 12-X 13-X 14-[Pal]-X 16 (VIIb)、

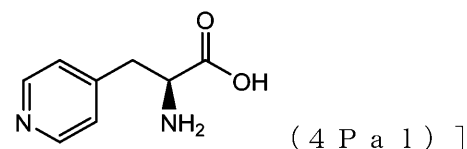
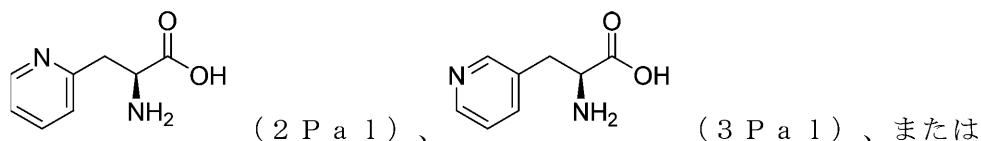
Abu-Asn-Thr-X 7-Gln-Cys-X 10-X 11-X 12-X 13-X 14-[Pal]-X 16 (VIIc) (配列番号448)、または

Abu-Gln-Thr-X 7-Gln-Pen-X 10-X 11-X 12-X 13-X 14-[Pal]-X 16 (VII d)、

〔式中、X 7およびX 10～X 14は、請求項1に記載の通りであり；Palは、2Pal、3Pal、または4Palであり；X 16は、任意のアミノ酸であり；

2Palは、2-ピリジル置換アラニンであり、3Palは、3-ピリジル置換アラニンであり、4Palは、4-ピリジル置換アラニンである

〔化6〕



のアミノ酸配列を含み；

前記ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される、請求項1に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項56〕

前記ペプチド阻害剤が、式(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)、(VIII d)、(VIII e)、(VIII f)、(VIII g)、または(VIII h)：

Pen-Asn-Thr-X 7-Gln-Pen-X 10-X 11-X 12-X 13-X 14-X 15-Sarc (VIIIa)、

Pen-Gln-Thr-X 7-Gln-Pen-X 10-X 11-X 12-X 13-X 14-X 15-Sarc (VIIIb)、

10

20

30

40

50

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (VIIIIc)、

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (VIIII d)、

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (VIIII e) (配列番号450)、

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (VIIII f) (配列番号451)、

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (VIIII g) (配列番号452)、または

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (VIIII h) (配列番号453)、

〔式中、X7およびX10～X14は、請求項1に記載の通りであり；X15は、任意のアミノ酸である〕のアミノ酸配列を含み；前記ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される、請求項1に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項57〕

X10が、Phe、Phe〔4-(2-アミノエトキシ)〕、Phe〔4-(2-アセチルアミノエトキシ)〕、またはPhe(4-CONH₂)である、請求項1～56のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項58〕

X10が、Phe〔4-(2-アミノエトキシ)〕またはPhe〔4-(2-アセチルアミノエトキシ)〕である、請求項1～56のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項59〕

X10が、Phe〔4-(2-アミノエトキシ)〕である、請求項1～56のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項60〕

前記ペプチド阻害剤が、式(IXa)、(IXb)、(IXc)、または(IXd)：

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (IXa) (配列番号454)、

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (IXb) (配列番号455)、

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (IXc) (配列番号456)、または

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (IXd) (配列番号457)、

〔式中、X7およびX11～X14は、請求項1に記載の通りであり；F(4-2ae)は、Phe〔4-(2-アミノエトキシ)〕であり；Palは、2Pal、3Pal、または4Palであり；X16は、任意のアミノ酸であり；

2Palは、2-ピリジル置換アラニンであり、3Palは、3-ピリジル置換アラニンであり、4Palは、4-ピリジル置換アラニンである

10

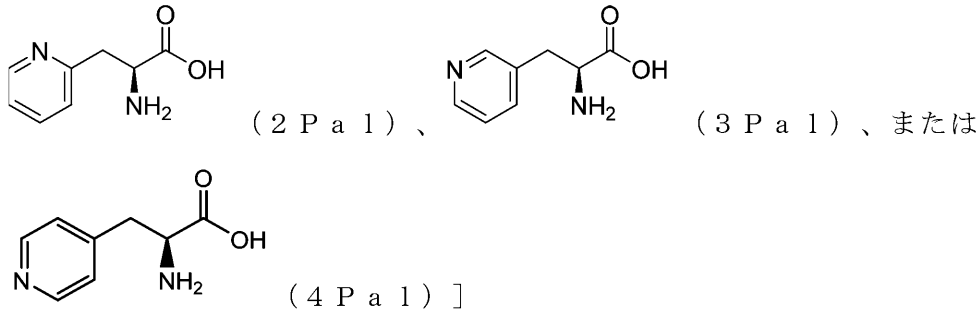
20

30

40

50

【化 7】



10

の amino 酸配列を含み；

前記ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される、請求項1に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項 6 1]

前記ペプチド阻害剤が、式 (X a)、(X b)、(X c)、(X d)、(X e)、(X f)、(X g)、または (X h)：

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (X a) (配列番号 458)、

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (X b) (配列番号 459)、

20

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (X c) (配列番号 460)、

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (X d) (配列番号 461)、

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (X e) (配列番号 462)、

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (X f) (配列番号 463)、

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (X g) (配列番号 464)、また

30

または Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (X h) (配列番号 465)、

〔式中、X7およびX11～X14は、請求項1に記載の通りであり；F(4-2ae)は、Phe〔4-(2-アミノエトキシ)〕であり；X15は、任意のアミノ酸である〕の amino 酸配列を含み；前記ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される、請求項1に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項 6 2]

X12が、4-アミノ-4-カルボキシーテトラヒドロピラン (THP)、アルファ-MeLys、アルファ-MeLeu、Ala、シクロヘキシルAla、Lys、またはAibである、請求項1～61のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

40

[請求項 6 3]

X12が、4-アミノ-4-カルボキシーテトラヒドロピラン (THP)、アルファ-MeLys、またはアルファ-MeLeuである、請求項1～61のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項 6 4]

X12が、アルファ-MeLeuである、請求項1～61のいずれか一項に記載のペプ

50

チド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 6 5〕

X 1 2 が、T H Pである、請求項 1～6 1のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 6 6〕

X 1 3 が、A i b、G l u、C i t、G l n、L y s (A c)、アルファ-Me A r g、アルファ-Me G l u、アルファ-Me L e u、アルファ-Me L y s、アルファ-Me -A s n、アルファ-Me L y s (A c)、D a b (A c)、D a p (A c)、ホモ-L y s (A c)、L y s、ペグ化 L y s、b-ホモ G l u、または L y s (Y 2-A c) であり；Y 2 が、アミノ酸である、請求項 1～6 5のいずれか一項にペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

10

〔請求項 6 7〕

X 1 3 が、G l u、G l n、L y s (A c)、または L y sである、請求項 1～6 5のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 6 8〕

X 1 3 が、L y s (A c) または L y sである、請求項 1～6 5のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 6 9〕

X 1 3 が、L y s (A c) である、請求項 1～6 5のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

20

〔請求項 7 0〕

X 1 3 が、G l nである、請求項 1～6 5のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 7 1〕

前記ペプチド阻害剤が、式 (X I a)、(X I b)、(X I c)、または (X I d) :
P e n - A s n - T h r - X 7 - G l n - P e n - [F (4 - 2 a e)] - X 1 1 - [α - M e L e u] - L y s (A c) - X 1 4 - [P a l] - X 1 6 (X I a) (配列番号 4 6 6)、

P e n - G l n - T h r - X 7 - G l n - P e n - [F (4 - 2 a e)] - X 1 1 - [α - M e L e u] - L y s (A c) - X 1 4 - [P a l] - X 1 6 (X I b) (配列番号 4 6 7)、

30

A b u - A s n - T h r - X 7 - G l n - C y s - [F (4 - 2 a e)] - X 1 1 - [α - M e L e u] - L y s (A c) - X 1 4 - [P a l] - X 1 6 (X I c) (配列番号 4 6 8)、または

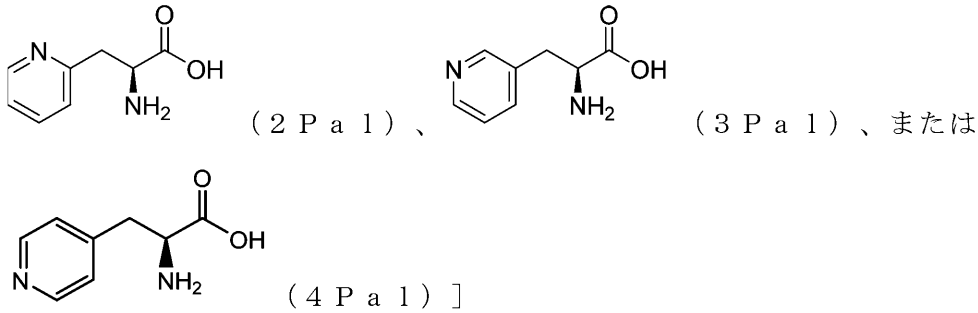
A b u - G l n - T h r - X 7 - G l n - P e n - [F (4 - 2 a e)] - X 1 1 - [α - M e L e u] - L y s (A c) - X 1 4 - [P a l] - X 1 6 (X I d) (配列番号 4 6 9)、

〔式中、X 7、X 1 1、および X 1 4、および X 1 4 は、請求項 1 に記載の通りであり；F (4 - 2 - a e) は、P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] であり；P a l は、2 P a l、3 P a l、または 4 P a l であり；X 1 6 は、任意のアミノ酸であり；

40

2 P a l は、2-ピリジル置換アラニンであり、3 P a l は、3-ピリジル置換アラニンであり、4 P a l は、4-ピリジル置換アラニンである

【化 8】



10

の amino 酸配列を含み；

前記ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される、請求項1に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項72]

前記ペプチド阻害剤が、式(XIIa)、(XIIb)、(XIIc)、または(XIIId)、(XIIe)、(XIIf)、(XIIfg)、または(XIIh)：

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-(D)NMeTyr(XIIa)
(配列番号470)、

20

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-(D)NMeTyr(XIIb)
(配列番号471)、

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-(D)NMeTyr(XIIc)
(配列番号472)、

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-(D)NMeTyr(XIIId)
(配列番号473)、

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-(D)NMeTyr(XIIe)
(配列番号474)、

30

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-(D)NMeTyr(XIIf)
(配列番号475)、

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-(D)NMeTyr(XIIfg)
(配列番号476)、または

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-(D)NMeTyr(XIIh)
(配列番号477)、

40

[式中、X7、X11、およびX14は、請求項1に記載の通りであり；F(4-2ae)は、Phe[4-(2-アミノエトキシ)]であり；X15は、任意のアミノ酸である]のamino酸配列を含み；前記ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される、請求項1に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項73]

X14が、Asn、2-Nap、Aib、Arg、Cit、Asp、Phe、Gly、Lys、Leu、Ala、(D)Ala、ベータ-Ala、His、Thr、n-Leu、Gln、Ser、(D)Ser、Tic、Trp、アルファ-MeGln、アルファ-

50

MeAsn、アルファ-MeLys (Ac)、Dab (Ac)、Dap (Ac)、ホモ-Lys (Ac)、またはLys (Ac)である、請求項1～72のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項74〕

X14が、Asnである、請求項1～72のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項75〕

前記ペプチド阻害剤が、式(XII Ia)、(XII Ib)、(XII Ic)、または(XII Id)：

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (XII Ia) (配列番号478)、

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (XII Ib) (配列番号479)、

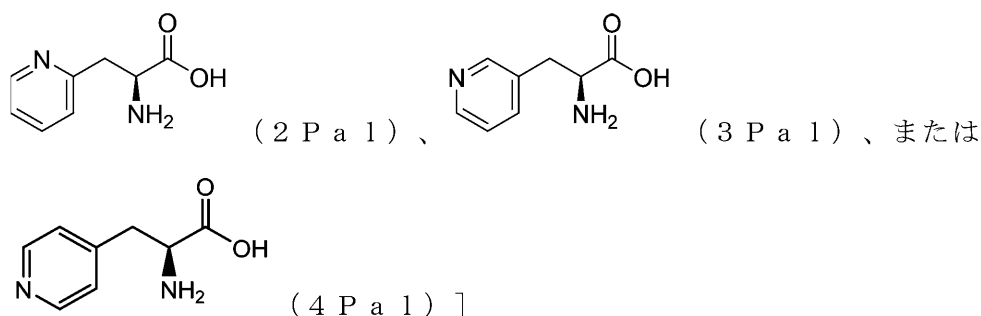
Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (XII Ic) (配列番号480)、

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (XII Id) (配列番号481)、

〔式中、X7およびX11は、請求項1に記載の通りであり；F(4-2ae)は、Phe[4-(2-アミノエトキシ)]であり；Palは、2Pal、3Pal、または4Palであり；X16は、任意のアミノ酸であり；

2Palは、2-ピリジル置換アラニンであり、3Palは、3-ピリジル置換アラニンであり、4Palは、4-ピリジル置換アラニンである

〔化9〕



のアミノ酸配列を含み；

前記ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される、請求項1に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項76〕

前記ペプチド阻害剤が、式(XIV a)、(XIV b)、(XIV c)、(XIV d)、(XIV e)、(XIV f)、(XIV g)、または(XIV h)：

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc (XIV a) (配列番号482)、

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc (XIV b) (配列番号483)、

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[

α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc(XIVc)(配列番号484)、または

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc(XIVd)(配列番号485)、

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr(XIVe)(配列番号486)、

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr(XIVf)(配列番号487)、

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr(XIVg)(配列番号488)、または

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr(XIVh)(配列番号489)、

[式中、X7およびX11は、請求項1に記載の通りであり；F(4-2-ae)は、Phe[4-(2-アミノエトキシ)]であり；X15は、任意のアミノ酸である]のアミノ酸配列を含み；前記ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される、請求項1に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項77]

X7が、非置換の、またはシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、フェニル、置換フェニル、もしくはチエニルで置換されたTrpであり；X11が、請求項1に記載の通りである、請求項1～76のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項78]

X7が、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、フェニル、置換フェニル、またはチエニルで置換されたTrpであり；前記置換が、4、5、6、または7位にある、請求項1～76のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項79]

X7が、シアノ、F、Cl、Br、I、Me、Et、i-Pr、n-Pr、n-Bu、t-Bu、CF₃、ヒドロキシ、OMe、OEtで置換されたTrpであり；前記置換が、4、5、6、または7位にある、請求項1～76のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項80]

X7が、i) 非置換の、またはシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アリールヒドロキシ、アルコキシ、もしくはハロアルコキシで置換されたフェニル；あるいはii) チエニルで置換されたTrpである、請求項1～76のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[請求項81]

X7が、非置換の、またはMe、Et、n-Pr、i-Pr、t-Bu、OMe、OEt、Cl、F、CF₃、OCF₃、フェニル、置換フェニル、もしくはアミドで置換されたTrpである、請求項1～76のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[請求項82]

X7が、非置換フェニルで置換されたTrp；または非置換チエニルである、請求項1～76のいずれか一項にペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和

10

20

30

40

50

物。

〔請求項 83〕

X7 が、7-P h で置換された T r p である、請求項 1～76 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

〔請求項 84〕

X7 が、5-F、6-F、7-F、5-Cl、6-Cl、7-Cl、5-Me、6-Me、7-Me、5-OH、6-OH、7-OH、5-OMe、6-OMe、または 7-OMe で置換された T r p である、請求項 1～76 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 85〕

X7 が、7-Me、5-F、7-F、6-Cl、6-Me、4-OMe、5-OMe、または 5-Br で置換された T r p である、請求項 1～76 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 86〕

X7 が、7-Me、6-Me、4-OMe、または 6-Cl で置換された T r p である、請求項 1～76 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 87〕

X7 が、7-Me または 7-P h で置換された T r p である、請求項 1～76 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 88〕

X7 が、7-Me で置換された T r p である、請求項 1～76 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 89〕

X7 が、7-P h で置換された T r p である、請求項 1～76 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 90〕

前記ペプチド阻害剤が、式 (X V a)、(X V b)、(X V c)、または (X V d) :
Pen-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (X V a) (配列番号 490)、

Pen-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (X V b) (配列番号 491)、

Abu-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (X V c) (配列番号 492)、または

Abu-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (X V d) (配列番号 493)、

〔式中、X11 は、請求項 1 に記載の通りであり；F(4-2ae) は、Phe [4-(2-アミノエトキシ)] であり；Pal は、2Pal、3Pal、または 4Pal であり；X16 は、任意のアミノ酸である〕のアミノ酸配列を含み、前記ペプチド阻害剤が、Pen-Pen ジスルフィド結合、または Abu-Cys もしくは Abu-Pen チオエーテル結合を介して環化される、請求項 1 に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 91〕

前記ペプチド阻害剤が、式 (X V I a)、(X V I b)、(X V I c)、(X V I d)、(X V I e)、(X V I f)、(X V I g)、または (X V I h) :

Pen-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]

10

20

30

40

50

]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc(XV Ia)(配列番号494)、

Pen-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc(XV Ib)(配列番号495)、

Abu-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc(XV Ic)(配列番号496)、または

Abu-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc(XV Id)(配列番号497)、

Pen-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTy r(XV Ie)(配列番号498)、

Pen-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTy r(XV If)(配列番号499)、

Abu-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTy r(XV Ig)(配列番号500)、または

Abu-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTy r(XV Ih)(配列番号501)、

[式中、X11は、請求項1に記載の通りであり；F(4-2-ae)は、Phe[4-(2-アミノエトキシ)]であり；X15は、任意のアミノ酸である]のアミノ酸配列を含み；前記ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される、請求項1に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項92]

X11が、2-Nal、Phe(2-Me)、Phe(3-Me)、Phe(4-Me)、Phe(3,4-ジメトキシ)、または1-Nalである、請求項1～91のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項93]

X11が、2-Nalまたは1-Nalである、請求項1～91のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項94]

X11が、2-Nalである、請求項1～91のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項95]

前記ペプチド阻害剤が、式(XVIIa)、(XVIIb)、(XVIIc)、または(XVII d)：

Pen-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16(XVII a)(配列番号502)、

Pen-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16(XVII b)(配列番号503)、

Abu-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16(XVII c)(配列番号504)、または

10

20

30

40

50

Abu-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (XVIIId) (配列番号505)、

〔式中、F(4-2-ae)は、Phe[4-(2-アミノエトキシ)]であり；Palは、2Pal、3Pal、または4Palであり；X16は、任意のアミノ酸である〕のアミノ酸配列を含み；前記ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される、請求項1に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項96〕

前記ペプチド阻害剤が、式(XVIIIIa)、(XVIIIIb)、(XVIIIIc)、(XVIIIIe)、(XVIIIf)、(XVIIIg)、または(XVIIIIh)：

Pen-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc (XVIIIIa) (配列番号506)、

Pen-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc (XVIIIIb) (配列番号507)、

Abu-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc (XVIIIIc) (配列番号508)、

Abu-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc (XVIIIIId) (配列番号509)、

Pen-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr (XVIIIIe) (配列番号510)、

Pen-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr (XVIIIf) (配列番号511)、

Abu-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr (XVIIIg) (配列番号512)、または

Abu-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr (XVIIIIh) (配列番号513)、

〔式中、F(4-2-ae)は、Phe[4-(2-アミノエトキシ)]であり；X15は、任意のアミノ酸である〕のアミノ酸配列を含み；前記ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合、またはAbu-CysもしくはAbu-Penチオエーテル結合を介して環化される、請求項1に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項97〕

X15が、2Pal、3Pal、4Pal、His、(D)His、Lys、(D)Lys、Leu、(D)Leu、2Quin、または3Quinである、請求項1～96のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項98〕

X15が、3Pal、4Pal、His、(D)His、(D)Lys、または(D)Leuである、請求項1～96のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項99〕

10

20

30

40

50

X 1 5 が、3 P a l、H i s、(D) L y s、または (D) L e u である、請求項 1 ～ 9 6 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 1 0 0〕

X 1 5 が、H i s である、請求項 1 ～ 9 6 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 1 0 1〕

X 1 5 が、3 P a l である、請求項 1 ～ 9 6 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 1 0 2〕

X 1 6 が、存在しない、請求項 1 ～ 1 0 1 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 1 0 3〕

W (7 - M e) が、W (7 - P h) で置き換えられる、請求項 9 0 ～ 1 0 2 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 1 0 4〕

前記ペプチド阻害剤が、式 (Z) :

$R^1 - X - R^2$ (Z)

〔式中、

R^1 は、水素、A c、C 1 ～ C 6 アルキル、C 6 ～ C 1 2 アリール、C 6 ～ C 1 2 アリール - C 1 - 6 アルキル、C 1 ～ C 2 0 アルカノイルであり、単独でまたは前述のいずれかのスペーサーとして P E G 化バージョンを含み；X は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、または式 (I I) ～ (X V I I I d) のいずれかのアミノ酸配列であり； R^2 は、O H、N H₂、または N (H) M e である〕の構造を含む、請求項 1 ～ 1 0 3 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 1 0 5〕

前記ペプチド阻害剤が、式 (Z ') :

$R^1 - X 3 - X 4 - X 5 - X 6 - X 7 - X 8 - X 9 - X 1 0 - X 1 1 - X 1 2 - X 1 3 - X 1 4 - X 1 5 - X 1 6 - R^2$ (Z ')

〔式中、

R^1 は、水素、A c、C 1 ～ C 6 アルキル、C 6 ～ C 1 2 アリール、C 6 ～ C 1 2 アリール - C 1 - 6 アルキル、C 1 ～ C 2 0 アルカノイルであり、単独でまたは前述のいずれかのスペーサーとして P E G 化バージョンを含み、 R^2 は、O H、N H₂、または N (H) M e である〕の構造を含む、請求項 1 0 4 に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 1 0 6〕

X 4 が、(D) P e n、P e n、または P e n (スルホキシド) である、請求項 1 0 5 に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 1 0 7〕

X 4 が、P e n である、請求項 1 0 5 または 1 0 6 に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 1 0 8〕

X 9 が、P e n または (D) P e n である、請求項 1 0 5 ～ 1 0 7 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 1 0 9〕

X 9 が、P e n である、請求項 1 0 5 ～ 1 0 8 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 1 1 0〕

X 4 が、P e n であり、X 9 が、P e n であり、前記結合がジスルフィド結合である、請求項 1 0 5 ～ 1 0 9 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

10

20

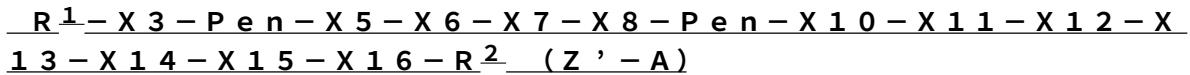
30

40

50

〔請求項 111〕

前記ペプチド阻害剤が、式 (Z') :



の構造を含み、前記ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化される、請求項 105～110 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 112〕

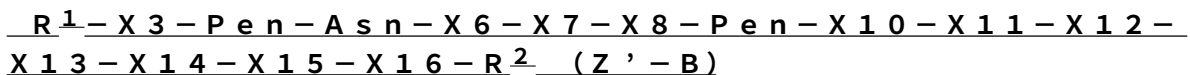
X5 が、Asn、Ser、Gln、または Glu である、請求項 105～111 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 113〕

X5 が、Asn である、請求項 105～112 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 114〕

前記ペプチド阻害剤が、式 (Z') :



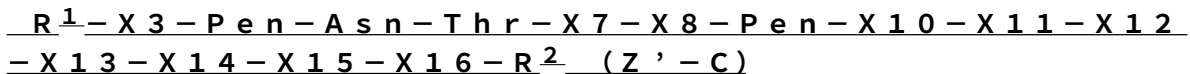
の構造を含み、前記ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化される、請求項 105～113 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 115〕

X6 が、Thr である、請求項 105～114 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 116〕

前記ペプチド阻害剤が、式 (Z') :



の構造を含み、前記ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化される、請求項 105～115 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 117〕

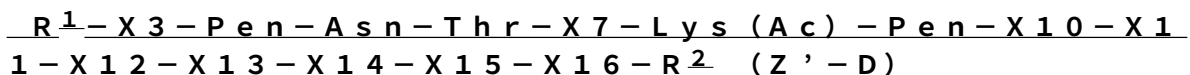
X8 が、Gln、アルファ-Me-Lys、アルファ-MeLys (Ac)、Lys (Ac)、または Glu である、請求項 105～116 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 118〕

X8 が、Lys (Ac) である、請求項 105～117 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 119〕

前記ペプチド阻害剤が、式 (Z') :



の構造を含み、前記ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化される、請求項 105～118 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 120〕

X10 が、Phe、Phe [4-(2-アミノエトキシ)]、Phe [4-(2-アセチルアミノエトキシ)]、または Phe (4-CONH₂) である、請求項 105～119 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 121〕

X10 が、Phe [4-(2-アミノエトキシ)] または Phe [4-(2-アセチル

10

20

30

40

50

アミノエトキシ)] である、請求項 105～120 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項 122]

X10 が、Phe [4-(2-アミノエトキシ)] である、請求項 105～121 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項 123]

前記ペプチド阻害剤が、式 (Z') :

$R^1-X3-Pen-Asn-Thr-X7-Lys(Ac)-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-X16-R^2(Z'-E)$ (配列番号 514)

[式中、F(4-2-ae) は、Phe [4-(2-アミノエトキシ)] である] の構造を含み、前記ペプチド阻害剤が、Pen-Pen ジスルフィド結合を介して環化される、請求項 105～122 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項 124]

X11 が、2-Nal、Phe(2-Me)、Phe(3-Me)、Phe(4-Me)、Phe(3,4-ジメトキシ)、または 1-Nal である、請求項 105～123 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項 125]

X11 が、2-Nal または 1-Nal である、請求項 105～124 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項 126]

X11 が、2-Nal である、請求項 105～125 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項 127]

前記ペプチド阻害剤が、式 (Z') :

$R^1-X3-Pen-Asn-Thr-X7-Lys(Ac)-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-X12-X13-X14-X15-X16-R^2(Z'-F)$ (配列番号 515)

[式中、F(4-2-ae) は、Phe [4-(2-アミノエトキシ)] である] の構造を含み、前記ペプチド阻害剤が、Pen-Pen ジスルフィド結合を介して環化される、請求項 105～126 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項 128]

X12 が、4-アミノ-4-カルボキシーテトラヒドロピラン (THP)、アルファ-MeLys、アルファ-MeLeu、Ala、シクロヘキシルAla、Lys、または Aib である、請求項 105～127 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項 129]

X12 が、THP である、請求項 105～128 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

[請求項 130]

前記ペプチド阻害剤が、式 (Z') :

$R^1-X3-Pen-Asn-Thr-X7-Lys(Ac)-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-THP-X13-X14-X15-X16-R^2(Z'-G)$ (配列番号 516)

[式中、F(4-2-ae) は、Phe [4-(2-アミノエトキシ)] である] の構造を含み、前記ペプチド阻害剤が、Pen-Pen ジスルフィド結合を介して環化される、請求項 105～129 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

10

20

30

40

50

〔請求項 131〕

X13 が、Glu、Gln、Lys (Ac)、または Lys である、請求項 105～130 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 132〕

X13 が、Glu である、請求項 105～131 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 133〕

前記ペプチド阻害剤が、式 (Z') :

$R^1-X3-Pen-Asn-Thr-X7-Lys(Ac)-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-THP-Glu-X14-X15-X16-R^2-(Z'-H)$ (配列番号 517)

10

〔式中、F(4-2-ae) は、Phe [4-(2-アミノエトキシ)] である〕の構造を含み、前記ペプチド阻害剤が、Pen-Pen ジスルフィド結合を介して環化される、請求項 105～132 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 134〕

X14 が、Asn である、請求項 105～133 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 135〕

前記ペプチド阻害剤が、式 (Z') :

$R^1-X3-Pen-Asn-Thr-X7-Lys(Ac)-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-THP-Glu-Asn-X15-X16-R^2-(Z'-I)$ (配列番号 518)

20

〔式中、F(4-2-ae) は、Phe [4-(2-アミノエトキシ)] である〕の構造を含み、前記ペプチド阻害剤が、Pen-Pen ジスルフィド結合を介して環化される、請求項 105～134 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 136〕

X7 が、Trp、またはアルキルもしくはフェニルで置換された Trp であり；前記置換が、4 位、5 位、6 位、または 7 位にある、請求項 105～135 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

30

〔請求項 137〕

X7 が、Trp、または Me、Et、i-Pr、n-Pr、n-Bu、t-Bu、もしくはフェニルで置換された Trp であり；前記置換が、4 位、5 位、6 位、または 7 位にある、請求項 105～136 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 138〕

X7 が、Trp、または 5-Me、6-Me、7-Me、5-フェニル、6-フェニル、もしくは 7-Ph で置換された Trp である、請求項 105～137 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

40

〔請求項 139〕

X7 が、Trp、または 7-Me、6-Me、もしくは 7-Ph で置換された Trp である、請求項 105～138 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 140〕

X7 が、Trp、または 7-Me もしくは 7-Ph で置換された Trp である、請求項 105～139 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

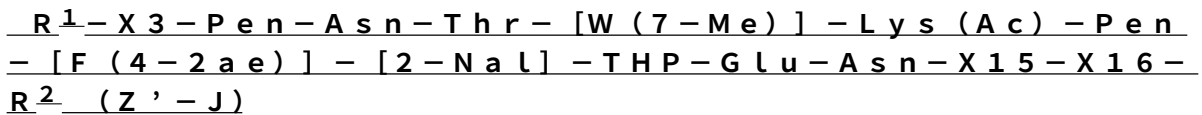
〔請求項 141〕

X7 が、7-Me で置換された Trp である、請求項 105～140 のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

50

〔請求項 142〕

前記ペプチド阻害剤が、式 (Z') :



〔式中、F(4-2ae)は、Phe[4-(2-アミノエトキシ)]である〕の構造を含み、前記ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化される、請求項 105～141のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 143〕

X3が、存在しないか、または(D)Argである、請求項 105～142のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 144〕

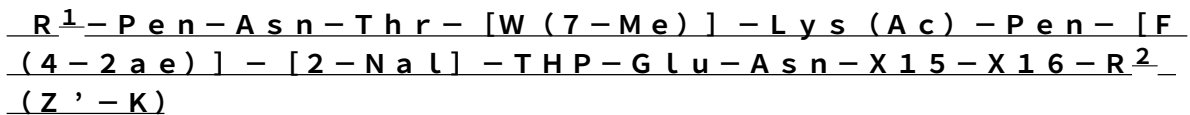
X3が、存在しない、請求項 105～143のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 145〕

X3が、(D)Argである、請求項 105～143のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 146〕

前記ペプチド阻害剤が、式 (Z') :



〔式中、F(4-2ae)は、Phe[4-(2-アミノエトキシ)]である〕の構造を含み、前記ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化される、請求項 105～143のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 147〕

X3が、存在しないか、または(D)Argであり；

X4が、Abu、Cys、(D)Cys、アルファ-MeCys、またはPenであり；

X5が、Ala、(アリル)Gly、Ile、Leu、Asn、Nle、またはGlnであり；

X6が、AspまたはThrであり；

X7が、(7-メチル)Trp、(4-F)-Trp、またはTrpであり；

X8が、Cit、Lys(Ac)、Lys(ベンジル、Ac)、Lys(ブチル、Ac)、Lys(イソブチル、Ac)、Lys(プロピル、Ac)、Gln、4-アダマンチル-Phe、(4-AcNH)Phe、またはTyrであり；

X9が、Cys、アルファ-MeCys、またはPenであり；

X10が、Pheまたは置換Phe、Tyrまたは置換Tyrであり；

X11が、2-Nalであり；

X12が、4-アミノ-4-カルボキシーテトラヒドロピラン(THP)、Acpx、Acvc、アルファ-MeLys、またはアルファ-MeLeuであり；

X13が、アルファ-メチルGlu、Glu、またはLys(Ac)であり；また、

X14が、Asnである、請求項 105に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 148〕

R¹が、HまたはC1～C20アルカノイルである、請求項 104～147のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項 149〕

R¹が、HまたはAcである、請求項 104～148のいずれか一項に記載のペプチド

10

20

30

40

50

阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項150〕

R¹が、Acである、請求項104～149のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項151〕

R²が、NH₂またはN(H)Meである、請求項104～150のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項152〕

R²が、NH₂である、請求項104～151のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項153〕

R¹が、Acであり；
X3が、存在しないか、または(D)Argであり；
X4が、Penであり；
X5が、Asnであり；
X6が、Thrであり；
X7が、Trpまたは(7-Me)Trpまたは(7-Ph)Trpであり；
X8が、Lys(Ac)であり；
X9が、Penであり；
X10が、Phe(2-アミノエトキシ)であり；
X11が、2-Nalであり；
X12が、4-アミノ-4-カルボキシーテトラヒドロピラン(THP)であり；
X13が、Glnであり；
X14が、Asnであり；
R²が、NH₂またはN(H)Meである、請求項105または151に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項154〕

R¹が、Acであり；
X3は、存在せず；
X4が、Penであり；
X5が、Asnであり；
X6が、Thrであり；
X7が、7-メチルTrpであり；
X8が、Lys(Ac)であり；
X9が、Penであり；
X10が、Phe(2-アミノエトキシ)であり；
X11が、2-Nalであり；
X12が、4-アミノ-4-カルボキシーテトラヒドロピラン(THP)であり；
X13が、Gluであり；
X14が、Asnであり；
R²が、NH₂またはN(H)Meである、請求項153に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項155〕

X15が、Aib、ベータ-Ala、(D)Phe、(D)Lys、(D)Leu、(D)Orn、置換(D)Phe、(D)Arg、(D)Val、(D)Tyr、Phe、Hph、Asn、4-アミノ-4-カルボキシーテトラヒドロピラン(THP)、置換Tyr、またはTyrであり；
X16が、ベータ-Ala、(D)NMeTyr、(D)Pro、NMeTyr、Pro、またはSarcである、請求項105～154のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

10

20

30

40

50

〔請求項156〕

X15が、3Pal、置換3Pal、4Pal、4-トリアゾール-Ala、(D)His、His、または置換Hisであり；

X16が、存在しないか、Aib、アルファ-MePro、(D)Leu、(D)NMeTyr、(D)Pro、(D)Tyr、置換Gly、MeLeu、MeNLe、Pro、Paf、4-ジフルオロ-Pro、Sarc、またはTyrである、請求項105～154のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項157〕

X15が、(D)His、置換His、2Pal、3Pal、4Pal、4-トリアゾールAla、または5Pyaであり；

X16が、存在しないか、(D)NMeTyrまたはSarcである、請求項105～154または156のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項158〕

X15が、(3-Me)Hisまたは3Palであり；

X16が、存在しないか、またはSarcである、請求項105～154、156、または157のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項159〕

前記ペプチド阻害剤が、式(Z')：

Ac-Pen-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Lys(Ac)-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-THP-Glu-Asn-[3-Pal]-X16-NH₂ (Z'-L)

〔式中、F(4-2ae)は、Phe[4-(2-アミノエトキシ)]である〕の構造を含み、前記ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化される、請求項105～154または156～158のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項160〕

前記ペプチド阻害剤が、式(Z')：

Ac-Pen-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Lys(Ac)-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-THP-Glu-Asn-X15-Sarc-NH₂ (Z'-M)

〔式中、F(4-2ae)は、Phe[4-(2-アミノエトキシ)]である〕の構造を含み、前記ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化される、請求項105～159のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項161〕

X15が、3Palであり；X16が、Sarcである、請求項105～154または156～160のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項162〕

インターロイキン-23受容体のペプチド阻害剤であって、表E1Aおよび表E1Bのいずれかに記載のアミノ酸配列のいずれか1つを含むか、またはそれである、ペプチド阻害剤；またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項163〕

前記ペプチド阻害剤が、以下に列挙するアミノ酸配列：

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-dK-[Sarc]-NH₂ (配列番号1)；

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH₂ (配列番号2)；

10

20

30

40

50

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3-Quin]-[THP]-E-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH₂ (配列番号3) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)His]-[Sarc]-NH₂ (配列番号4) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH₂ (配列番号5) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3-Quin]-[THP]-E-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH₂ (配列番号6) ;

10

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH₂ (配列番号7) ;

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-N-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号8) ;

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-N-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号9) ;

20

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-F-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号10) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3Quin]-[THP]-E-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH₂ (配列番号11) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH₂ (配列番号12) ;

30

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3Quin]-[THP]-E-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH₂ (配列番号13) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH₂ (配列番号14) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3Quin]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH₂ (配列番号15) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH₂ (配列番号16) ;

40

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH₂ (配列番号17) ;

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH₂ (配列番号18) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Ly

50

s (Ac)] - N - [(D) Leu] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 20) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys
(Ac)] - N - [(D) Lys] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 21) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - H - [
Sarc] - NH₂ (配列番号 22) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys
(Ac)] - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号 23) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [(D
) Leu] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 24) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys
(Ac)] - N - [(D) Leu] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 25) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Gly)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - H -
[Sarc] - NH₂ (配列番号 26) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Gly)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys
(Ac)] - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号 27) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Gly)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [(D
) Leu] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 28) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Gly)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys
(Ac)] - N - [(D) Leu] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 29) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (bAla)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - H -
[Sarc] - NH₂ (配列番号 30) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (bAla)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys
(Ac)] - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号 31) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Et)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - H - [
Sarc] - NH₂ (配列番号 32) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Et)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys
(Ac)] - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号 33) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [W (7-Et)] - [a-MeLys] - [Lys
(Ac)] - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号 34) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [W (4-Me)] - [a-MeLys] - [Lys
(Ac)] - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号 35) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2-アミノエトキシ)] - [W (6-Me)] - [a-MeLys] - [Lys
(Ac)] - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号 36) ;
Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -

10

20

30

40

50

Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [W(4-OMe)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号37) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [W(7-i-Pr)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号38) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [W(7-nPr)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号39) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [W(7-OMe)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号40) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [W(6-Cl)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号41) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [W(5-OMe)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号42) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [W(3-MePh)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号43) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [W(6-Ph)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号44) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [W(6-Et)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号45) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(2-FPh))] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号46) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-[(D) Leu] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号47) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-[(D) Lys] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号48) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(2-OMePh))] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号49) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [W(7-Ph)] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号50) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号51) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H-[Sarc] - NH₂ (配列番号52) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen]-

10

20

30

40

50

Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [3Quin] - [THP] - E-N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号53) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-S-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号54) ;

Ac - [Pen] - S-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号55) ;

Ac - [Pen] - S-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-S-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号56) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H- [(D) NMeTyr] -NH₂ (配列番号57) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N-F- [(D) NMeTyr] -NH₂ (配列番号58) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Ph)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-S-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号59) ;

Ac - [Pen] - S-T- [W(7-Ph)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号60) ;

Ac - [Pen] - S-T- [W(7-Ph)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-S-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号61) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Ph)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H- [(D) NMeTyr] -NH₂ (配列番号62) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E- [(D) Asn] -H- [Sarc] -NH₂ (配列番号63) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-G-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号64) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E- [h(Ser)] -H- [Sarc] -NH₂ (配列番号65) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H-P -NH₂ (配列番号66) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-(2-Nal))] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号67) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-3BiPh)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号68) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W(7-(フェナントレン-5-イル))] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号69) ;

10

20

30

40

50

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(4-アントラセン-5-イル))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH₂ (配列番号70) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(1-Nal))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH₂ (配列番号71) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(4BiPh))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH₂ (配列番号72) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(3,5-t-Bu-Ph))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH₂ (配列番号73) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe(4-CONH₂)-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH₂ (配列番号74) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe(4-OMe)-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH₂ (配列番号75) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[3Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[2Pal]-NH₂ (配列番号78) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[2Pal]-NH₂ (配列番号79) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-NH₂ (配列番号80) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH₂ (配列番号81) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[(D) NMeTyr]-NH₂ (配列番号82) ;

Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-E-N-H-[(D) NMeTyr]-NH₂ (配列番号83) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-Phe[4-アミノメチル]-[(D) NMeTyr]-NH₂ (配列番号84) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-N-[(D) His]-NH₂ (配列番号85) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D) His]-NH₂ (配列番号86) ;

Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D) His]-[(D) NMeTyr]-NH₂ (配列番号87) ;

Ac-[(D) Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac]

10

20

30

40

50

)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Na l] - [THP]
] - E - N - N - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号 88) ;

Ac - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Na l] - [a - MeLys] - [Ly
s (Ac)] - N - N - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号 89) ;

Ac - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Na l] - [a - MeLys] - [Ly
s (Ac)] - N - [(D) Val] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号 90
) ;

Ac - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Na l] - [a - MeLys] - [Ly
s (Ac)] - N - [(D) Thr] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号 91
) ;

Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac
)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Na l] - [THP]
] - E - N - [(D) His] - NH₂ (配列番号 92) ;

Ac - [Abu] - N - T - [W (7 - Ph)] - Q - [Cys] - Phe [4 - (2
- アミノエトキシ)] - [3Quin] - [THP] - E - N - H - [Sarc] - NH
2 (配列番号 93) ;

Ac - [Abu] - N - T - [W (7 - Me)] - Q - [Cys] - Phe [4 - (2
- アミノエトキシ)] - [3Quin] - [THP] - E - N - H - [Sarc] - NH
2 (配列番号 94) ;

Ac - [Abu] - N - T - [W (7 - Ph)] - Q - [Cys] - Phe [4 - (2
- アミノエトキシ)] - [2 - Na l] - [a - MeLys] - [Lys (Ac)] - N
- H - [Sarc] - NH₂ (配列番号 95) ;

Ac - [Abu] - N - T - [W (7 - Ph)] - Q - [Cys] - Phe [4 - (2
- アミノエトキシ)] - [2 - Na l] - [THP] - E - N - H - [Sarc] - NH
2 (配列番号 96) ;

Ac - [Abu] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)] - [Cys] -
Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Na l] - [a - MeLys] - [Ly
s (Ac)] - N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号 97) ;

Ac - [Abu] - N - T - [W (7 - Ph)] - [Lys (Ac)] - [Cys] -
Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Na l] - [THP] - E - N - H - [Sarc]
] - NH₂ (配列番号 98) ;

Ac - [Abu] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)] - [Cys] -
Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Na l] - [THP] - E - N - H - [Sarc]
] - NH₂ (配列番号 99) ;

Ac - [(D) Arg] - [Abu] - S - T - [W (7 - Me)] - Q - [Cys]
- Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Na l] - [THP] - E - N - H -
[Sarc] - NH₂ (配列番号 100) ;

Ac - [(D) Arg] - [Abu] - N - T - [W (7 - Me)] - Q - [Cys]
- Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Na l] - [THP] - E - N - [(D)
Leu] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 101) ;

Ac - [(D) Arg] - [Abu] - N - T - [W (7 - Me)] - [Cit] - [Cys]
- Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Na l] - [THP] - E -
N - H - [Sarc] - NH₂ (配列番号 102) ;

Ac - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - Na l] - [a - MeLys] - [Ly
s (Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 103) ;

Ac - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -

10

20

30

40

50

Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号104) ;

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Ph)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号105) ;

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Ph)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号106) ;

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - [Cit] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号107) ;

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - Q - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号108) ;

Ac - [Abu] - Q-T - [W(7-Me)] - Q - [Cys] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号109) ;

Ac - [Abu] - Q-T - [W(7-Me)] - Q - [Cys] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号110) ;

Ac - [Abu] - Q-T - [W(7-Me)] - [Cit] - [Cys] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号111) ;

Ac - [Abu] - Q-T - [W(7-Me)] - [Cit] - [Cys] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号112) ;

Ac - [Abu] - Q-T - [W(7-Me)] - Q - [Cys] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [bA] - NH₂ (配列番号113) ;

Ac - [Abu] - Q-T - [W(7-Me)] - Q - [Cys] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-S - [3Pal] - [bA] - NH₂ (配列番号114) ;

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [4Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号115) ;

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Ph)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [bA] - NH₂ (配列番号116) ;

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Ph)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - [Lys(Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号117) ;

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Quin] - [Sarc] - NH₂ (配列番号118) ;

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [7-Aza-tryptophan] - [Sarc] - NH₂ (配列番号119) ;

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N - [3Pal] - [(D)NMeTyr] - NH₂ (配列番号120) ;

10

20

30

40

50

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号121);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号122);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号123);

Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号124);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号125);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号126);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号127);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[bA]-NH₂ (配列番号130);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[bA]-NH₂ (配列番号131);

Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号132);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号133);

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号134);

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号135);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号136);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アセチルアミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号137);

Ac-[Pen]-E-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号138);

Ac-[Pen]-E-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac]

10

20

30

40

50

)] - N - [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号139) ;
 Ac - [Abu] - Q - T - [W (7-Me)] - Q - [Cys] - Phe [4 - (2
 - アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [3 Pal] - [Sarc]
] - NH₂ (配列番号140) ;
 Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
 Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - [Lys (Ac)
] - N - [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号141) ;
 Ac - [Pen] - N - T - [W (7 - (3 - カルボキサミドフェニル))] - [Lys
 (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2-Nal] -
 [THP] - E - N - [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号142) ;
 Ac - [Pen] - N - T - [W (7 - ピリミジン - 5 - イル)] - [Lys (Ac)
] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP]
 - E - N - [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号143) ;
 Ac - [Pen] - N - T - [W (7 - イミダゾピリジニル)] - [Lys (Ac)] -
 - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] -
 E - N - [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号144) ;
 Ac - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
 Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [NMe (Lys)] - [Lys
 (Ac)] - N - [His 3Me] - NH₂ (配列番号145) ;
 Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7-Me)] - [Lys (Ac)
] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP]
] - E - N - [His 3Me] - NH₂ (配列番号146) ;
 Ac - [Pen] - N - T - [W (7 - (4Quin))] - [Lys (Ac)] - [Pen]
 - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E -
 N - [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号147) ;
 Ac - [Pen] - N - T - [(W (7 - (3 - ピラゾール - 1 - イル)))] - [Lys
 (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2-Nal] -
 [THP] - E - N - [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号148)
 Ac - [Pen] - N - T - [(W (7 - (5 - Et)))] - [Lys (Ac)] - [Pen]
 - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E -
 N - [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号149) ;
 Ac - [Pen] - N - T - [W (5-Ph)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
 Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [3 Pal]
] - [Sarc] - NH₂ (配列番号150) ;
 Ac - [Pen] - N - T - [(W (7 - (3 - ピラゾール - 1 - イル)))] - [Lys
 (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2-Nal] -
 [THP] - E - N - [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号151) ;
 Ac - [Pen] - N - T - [W (7 - インダゾール - 5 - イル)] - [Lys (Ac)
] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP]
] - E - N - [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号152) ;
 Ac - [Pen] - N - T - [W (4-F)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - P
 he [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [3 Pal]
] - [Sarc] - NH₂ (配列番号153) ;
 Ac - [Pen] - N - T - [W (5-CN)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
 Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [3 Pal]
] - [Sarc] - NH₂ (配列番号154) ;
 Ac - [Pen] - N - T - [W (7-CN)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -
 Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E - N - [3 Pal]
] - [Sarc] - NH₂ (配列番号155) ;
 Ac - [Pen] - N - T - [W (4-OMe)] - [Lys (Ac)] - [Pen]

10

20

30

40

50

-Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3 Pal] - [Sarc] -NH₂ (配列番号156) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W (4-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3 Pal] - [Sarc] -NH₂ (配列番号157) ;

Ac - [Pen] - N-T-W- [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3 Pal] - [Sarc] -NH₂ (配列番号158)

Ac - [Pen] - N-T-W- [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] - E-N- [3 Pal] - [Sarc] -NH₂ (配列番号159、285) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W (5-Ca)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3 Pal] - [Sarc] -NH₂ (配列番号160) ;

Ac - [Pen] - N-T- [Trp 4Aza] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3 Pal] - [Sarc] -NH₂ (配列番号161) ;

Ac - [Pen] - N-T-W- [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3 Pal] - [Sarc] -NH₂ (配列番号162) ;

Ac - [Pen] - N-T-W- [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - [Lys (Ac)] - N- [3 Pal] - [Sarc] -NH₂ (配列番号163) ;

Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [(5Pyal)] -NH₂ (配列番号164) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-Me-Lys] - [Lys (Ac)] - N- [(5Pyal)] -NH₂ (配列番号165) ;

Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [(1-Me) His] -NH₂ (配列番号166) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [aMeLys] - [Lys (Ac)] - N- [(1-Me) His] -NH₂ (配列番号167) ; または

Ac - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-Me-Lys] - [Lys (Ac)] - N- [3 Pal] - [(D) NMeTyr] -NH₂ (配列番号168) ;

のうちのいずれか1つを含むか、またはそれであり、Pen-Penジスルフィド結合を介して、またはAbu-Cチオエーテル結合を介して環化される、請求項162に記載のペプチド阻害剤；

またはその医薬的に許容される塩。

[請求項164]

前記ペプチド阻害剤が、

Ac - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [3 Pal] -NH₂ (配列番号80) ;

Ac - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3 Pal] - [Sarc] -NH₂ (配列番号104)、

10

20

30

40

50

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号108) ;

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号110) ;

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号112) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Quin]-[Sarc]-NH₂ (配列番号118) ;

Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号124) ; または

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号125) ;

を含むかまたはそれであり、Pen-Penジスルフィド結合を介して、またはAbu-Cチオエーテル結合を介して環化される、請求項163に記載のペプチド阻害剤；

またはその医薬的に許容される塩。

[請求項165]

前記ペプチド阻害剤が、

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号105) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号106) 、

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号117) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号126) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号127) ;

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号134) ;

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号135) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号136) ;

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アセチルアミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号137) ; または

10

20

30

40

50

Ac-[Pen]-E-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号139) ;

を含むかまたはそれであり、Pen-Penジスルフィド結合を介して、またはAbu-Cチオエーテル結合を介して環化される、請求項163に記載のペプチド阻害剤 ;

またはその医薬的に許容される塩。

[請求項166]

前記ペプチド阻害剤が、以下に列挙するアミノ酸配列：

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-E-N-[(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号201)、

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-E-N-[(D)His]-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号202)、

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Orn]-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号203)、

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Ser]-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号204)、

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Phe]-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号205)、

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[(D)Tyr]-NH₂ (配列番号206)、

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[(D)Tyr]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号207)

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-P-NH₂ (配列番号208)、

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[(D)Pro]-NH₂ (配列番号209)、

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Phe(4-CONH₂)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH₂ (配列番号210)、

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-(D)Phe[4-NH₂]-[Sarc]-NH₂ (配列番号211)、

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-NH₂ (配列番号212)、

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-

10

20

30

40

50

Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N-H-N (H) Me (配列番号 213)、

Ac - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Phe (4-NH (Ac))] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [(D) Lys] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号 214)、

Ac - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [(D) Tyr] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号 215)、

Ac - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Cit] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLeu] - [Lys (Ac)] - N- [(D) Lys] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号 216)、

Ac - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [(D) His] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号 217)、

Ac - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [bAla] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号 218)、

Ac - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [bAla] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号 219)、

Ac - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N- [bAla] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号 220)、

Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - E-N-H-N (H) Me (配列番号 221)、

Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [THP] - P-NH₂ (配列番号 222)、

Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [THP] - [(D) Pro] - NH₂ (配列番号 223)、

Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] - E-N- [bAla] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 224)、

Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] - E-N- [(D) Val] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 225)、

Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] - E-N- [(D) Arg] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 226)、

Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] - E-N- [Hph] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 227)、

Ac - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] - E-N-Phe [4-NH₂] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 228)、

10

20

30

40

50

Ac-[(D) Arg] - [Pen] -N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] -E-N-Phe [4-NH₂] - [Sarc] -NH₂ (配列番号229)、
Ac-[(D) Arg] - [Pen] -N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] -E-N-F- [Sarc] -NH₂ (配列番号230)、
Ac-[(D) Arg] - [Pen] -N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] -E-N- [THP] - [Sarc] -NH₂ (配列番号231)、
Ac-[(D) Arg] - [Pen] -N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] -E-N- [(D) Leu] - [Sarc] -NH₂ (配列番号232)、
Ac-[(D) Arg] - [Cys] -N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [aMeCys] -Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] -E-N-H- [Sarc] -NH₂ (配列番号233)、
Ac-[(D) Arg] - [Cys] -N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [aMeCys] -Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] -E-N- [(D) Leu] - [Sarc] -NH₂ (配列番号234)、
Ac-[(D) Arg] - [Pen] -N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [Acvc] -E-N- [3Pal] - [Sarc] -NH₂ (配列番号235)、
Ac-[Pen] -N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] -N- [bAla] - [Sarc] -NH₂ (配列番号236)、
Ac-[Pen] -N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] -N- [(D) Val] - [Sarc] -NH₂ (配列番号237)、
Ac-[Pen] -N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] -N- [(D) Arg] - [Sarc] -NH₂ (配列番号238)、
Ac-[Pen] -N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] -N- [Hph] - [Sarc] -NH₂ (配列番号239)、
Ac-[Pen] -N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] -N- [(D) Tyr] - [Sarc] -NH₂ (配列番号240)、
Ac-[Pen] -N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] -N- [(D) Tyr] - [Sarc] -NH₂ (配列番号241)、
Ac-[(D) Arg] - [Pen] -N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] -E-N- [4Pal] -NH₂ (配列番号242)、
Ac-[Pen] -N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] -N- [Phe (4-CF₃)] - [Sarc] -NH₂ (配列番号243)、
Ac-[Pen] -N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -Phe [4- (2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] -N-Tyr CHF₂- [Sarc] -NH₂ (配列番号244)、
Ac-[Pen] -N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -

10

20

30

40

50

Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N - [THP] - P-NH₂ (配列番号245)、
Ac - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N - [3Pal] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号246)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号247)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [4Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号248)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [Phe (2-アミノメチル)] - [Sarc] - NH₂ (配列番号249)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3Pal] - [Pro (4, 4diF)] - NH₂ (配列番号250)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3Pal] - [aMePro] - NH₂ (配列番号251)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3Pal] - [Aib] - NH₂ (配列番号252)、
Ac - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys (Ac)] - N - [His (3-Me)] - [Sarc] - NH₂ (配列番号253)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [His (3-Me)] - [Sarc] - NH₂ (配列番号261)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N-T-W- [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [His (3-Me)] - [Sarc] - NH₂ (配列番号262)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号266)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3Pal] - N (H) Me (配列番号267)、
[(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号270)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N-T-W- [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号271)、
Pr - [(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-(N-プロピオニルアミノ)エトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N- [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号272)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N-T- [W (7-Me)] - [Lys (Ac]

10

20

30

40

50

)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - (N - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル) プロピオニルアミノ) エトキシ)] - [2 - NaL] - [THP] - E - N - [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 273)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - NaL] - [THP] - E - N - [3 Pal (5 - Me)] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 276)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - NaL] - [THP] - E - N - [3 Pal (5 - NH₂)] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 277)、
Ac - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - NaL] - [THP] - E - N - [His (3 - Me)] - N (H) Me (配列番号 278)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - NaL] - [THP] - E - N - [3 Pal] - [(D) NMeTyr] - NH₂ (配列番号 279)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - NaL] - [THP] - E - N - [3 Pal] - [Gly (N - シクロヘキシルメチル)] - NH₂ (配列番号 280)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - NaL] - [THP] - E - N - [3 Pal] - [Gly (N - イソブチル)] - NH₂ (配列番号 281)、
Ac - [(D) Arg] - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - NaL] - [THP] - E - N - [3 Pal (3 - Me)] - NH₂ (配列番号 282)、
Ac - [(D) Arg] - [aMeCys] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)] - [Cys] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - NaL] - [THP] - E - N - [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 283)、
Ac - [Pen] - N - T - W - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - NaL] - [THP] - E - N - [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 284)、
Ac - [Pen] - N - T - W - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - aminoethoxy)] - [2 - NaL] - [Acvc] - E - N - [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 285, 159)、
Ac - [Pen] - N - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - [Phe (4 - CONH₂)] - [2 - NaL] - [THP] - E - N - [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 286)、
Ac - [Pen] - [Gly (アリル)] - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - [Tyr (O - アリル)] - [2 - NaL] - [THP] - [Lys (Ac)] - N - [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 287)、
Ac - [Pen] - [Gly (アリル)] - D - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - [Tyr (O - アリル)] - [2 - NaL] - [THP] - [Lys (Ac)] - N - [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 288)、
Ac - [Pen] - [Gly (アリル)] - T - (W (4 - F)) - [Lys (Ac)] - [Pen] - [Tyr (O - アリル)] - [2 - NaL] - [THP] - [Lys (Ac)] - N - [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 289)、
Ac - [Pen] - N - D - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] - Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)] - [2 - NaL] - [THP] - E - N - [3 Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号 290)、
Ac - [Pen] - L - T - [W (7 - Me)] - [Lys (Ac)] - [Pen] -

10

20

30

40

50

Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号291)、

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - [Phe(4-CONH₂)] - [2-Nal] - [a-MeLys] - [Lys(Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号299)、

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - F - [2-Nal] - [THP] - [Lys(Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号308)、

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - [(D)Tyr] - [2-Nal] - [THP] - [Lys(Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号309)、

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - [Phe(4-OMe)] - [2-Nal] - [THP] - [Lys(Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号310)、

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - [Phe(4-CONH₂)] - [2-Nal] - [THP] - [Lys(Ac)] - N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号311)、

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - [Lys(N-アセチル-N-プロピル)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号332)、

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - [Lys(N-アセチル-N-ブチル)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号333)、

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - [Lys(N-アセチル-N-イソブチル)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号334)、

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - [Lys(N-アセチル-N-ベンジル)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号335)、

Ac - [Pen] - L-T - [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - [Phe(4-CONH₂)] - [2-Nal] - [aMeLeu] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号339)、

Ac - [Pen] - L-T - [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - [Phe(4-OMe)] - [2-Nal] - [aMeLeu] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号347)、または

Ac - [Abu] - N-T - [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号373)、

のうちのいずれか1つを含むか、またはそれであり、Pen-Penジスルフィド結合を介して、またはAbu-Cチオエーテル結合を介して環化される、請求項162に記載のペプチド阻害剤；

またはその医薬的に許容される塩。

[請求項167]

前記ペプチドが、

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Me)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号104)、

Ac - [Pen] - N-T - [W(7-Ph)] - [Lys(Ac)] - [Pen] - Phe [4-(2-アミノエトキシ)] - [2-Nal] - [THP] - E-N - [3Pal] - [Sarc] - NH₂ (配列番号106)、

10

20

30

40

50

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号158、162、284)、

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号247、266)、

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[His(3-Me)]-[Sarc]-NH₂ (配列番号261)、

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-N(H)Me (配列番号267)、

10

であり、前記ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化される、請求項163または166に記載のペプチド阻害剤、

またはその医薬的に許容される塩。

[請求項168]

前記ペプチドが、

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号104)、

20

であり、前記ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化される、請求項167に記載のペプチド阻害剤、

またはその医薬的に許容される塩。

[請求項169]

前記ペプチドが、

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号106)、

であり、前記ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化される、請求項167に記載のペプチド阻害剤、

30

またはその医薬的に許容される塩。

[請求項170]

前記ペプチドが、

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号158、162、284)、

であり、前記ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化される、請求項167に記載のペプチド阻害剤、

またはその医薬的に許容される塩。

[請求項171]

前記ペプチドが、

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (配列番号247、266)、

40

であり、前記ペプチド阻害剤が、Pen-Penジスルフィド結合を介して環化される、請求項167に記載のペプチド阻害剤、

またはその医薬的に許容される塩。

[請求項172]

前記ペプチドが、

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac]

50

〕〕－〔Pen〕－Phe〔4－（2－アミノエトキシ）〕－〔2－Nal〕－〔THP〕－E－N－〔His（3－Me）〕－〔Sarc〕－NH₂（配列番号261）、
であり、前記ペプチド阻害剤が、Pen－Penジスルフィド結合を介して環化される、請求項167に記載のペプチド阻害剤、
またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項173〕

前記ペプチドが、
Ac－〔（D）Arg〕－〔Pen〕－N－T－〔W（7－Me）〕－〔Lys（Ac）〕－〔Pen〕－Phe〔4－（2－アミノエトキシ）〕－〔2－Nal〕－〔THP〕－E－N－〔3Pal〕－N（H）Me（配列番号267）、
であり、前記ペプチド阻害剤が、Pen－Penジスルフィド結合を介して環化される、請求項167に記載のペプチド阻害剤、
またはその医薬的に許容される塩。

〔請求項174〕

請求項1～173のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤をコードしている配列を含む、ポリヌクレオチド。

〔請求項175〕

請求項174に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

〔請求項176〕

請求項1～173のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤またはその医薬的に許容される塩と、医薬的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤と、を含む、医薬組成物。

〔請求項177〕

腸溶性コーティングをさらに含む、請求項176に記載の医薬組成物。

〔請求項178〕

前記腸溶性コーティングが、対象の下部胃腸系内で前記医薬組成物を保護し、放出する、請求項177に記載の医薬組成物。

〔請求項179〕

対象における炎症性腸疾患（IBD）、潰瘍性大腸炎、クローン病、セリアック病（非熱帯性スプルー）、血清陰性関節症に関連する腸症、顕微鏡的大腸炎、コラーゲン大腸炎、好酸球性胃腸炎、放射線または化学療法に関連する大腸炎、白血球接着不全症－1のように自然免疫の障害に関連する大腸炎、慢性肉芽腫性疾患、1b型糖原病、ヘルマンズキー・パドラック症候群、チェディアック・東症候群、およびウィスコット・アルドリッチ症候群、直腸結腸切除術および回腸肛門吻合術後に生じる囊炎、消化器癌、膵炎、インスリン依存性糖尿病、乳房炎、胆嚢炎、胆管炎、胆管周囲炎、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、乾癬、乾癬性関節炎、または移植片対宿主病を治療する方法であって、有効量の請求項1～173のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤もしくはペプチド阻害剤もしくはその医薬的に許容される塩、または請求項176～178のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に提供することを含む、方法。

〔請求項180〕

前記医薬組成物が、
経口、非経口、静脈内、腹膜内、皮内、皮下、筋肉内、髄腔内、吸入、気化、噴霧、舌下、頬側、非経口、直腸、眼内、吸入、局所、腔内、または局所投与経路によって前記対象に提供される、請求項179に記載の方法。

〔請求項181〕

前記医薬組成物が、経口で前記対象に提供される、炎症性腸疾患（IBD）、潰瘍性大腸炎、またはクローン病を治療するための請求項179に記載の方法。

〔請求項182〕

前記医薬組成物が、経口、局所、非経口、静脈内、皮下、腹腔内、または静脈内に前記対象に提供される、乾癬を治療するための請求項179に記載の方法。

〔請求項183〕

10

20

30

40

50

対象における炎症性腸疾患（IBD）、潰瘍性大腸炎、クローン病、セリアック病（非熱帯性スプルー）、血清陰性関節症に関連する腸症、顕微鏡的大腸炎、コラーゲン大腸炎、好酸球性胃腸炎、放射線または化学療法に関連する大腸炎、白血球接着不全症－１のように自然免疫の障害に関連する大腸炎、慢性肉芽腫性疾患、１ｂ型糖原病、ヘルマンスキ－・パドラック症候群、チェディアック・東症候群、およびウィスコット・アルドリッチ症候群、直腸結腸切除術および回腸肛門吻合術後に生じる嚢炎、消化器癌、膵炎、インスリン依存性糖尿病、乳房炎、胆嚢炎、胆管炎、胆管周囲炎、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、乾癬、乾癬性関節炎、または移植片対宿主病の、有効量の請求項１～１７３のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤もしくはペプチド阻害剤もしくはその医薬的に許容される塩、または請求項１７６～１７８のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に提供することを含む治療において使用するための、請求項１～１７３のいずれか一項に記載のペプチド阻害剤もしくはペプチド阻害剤もしくはその医薬的に許容される塩、または請求項１７６～１７８のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

〔請求項１８４〕

前記医薬組成物が、経口、非経口、静脈内、腹膜内、皮内、皮下、筋肉内、髄腔内、吸入、気化、噴霧、舌下、頬側、非経口、直腸内、眼内、吸入、局所、腔内、または局所投与経路によって前記対象に提供される、請求項１８３に記載の使用するための組成物。

〔請求項１８５〕

前記医薬組成物が、経口で前記対象に提供される、炎症性腸疾患（IBD）、潰瘍性大腸炎、またはクローン病を治療するための請求項１８３に記載の使用するための組成物。

20

〔請求項１８６〕

前記医薬組成物が、経口、局所、非経口、静脈内、皮下、腹腔内、または静脈内に前記対象に提供される、乾癬を治療するための請求項１８３に記載の使用するための組成物。

【配列表】

0007441955000001.app

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	15/14	(2006.01)	A 6 1 P	15/14	
A 6 1 K	38/10	(2006.01)	A 6 1 K	38/10	
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38	

(74)代理人 100103182

弁理士 日野 真美

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100194423

弁理士 植竹 友紀子

(72)発明者 サン, チェンザオ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 1 9 0 4 4, ホーシヤム リッジビュー ドライブ 8 0 0 / 8 5 0

(72)発明者 フレデリック, ブライアン トロイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 6 0, ニューアーク, ゲートウェイ ブールバード 7 7
0 7, スイート 1 4 0

(72)発明者 ソマニ, サンディープ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 1 9 0 4 4, ホーシヤム リッジビュー ドライブ 8 0 0 / 8 5 0

(72)発明者 ボーン, グレゴリー トマス

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 6 0, ニューアーク, ゲートウェイ ブールバード 7 7
0 7, スイート 1 4 0

(72)発明者 パッチ, レイモンド

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 1 9 0 4 4, ホーシヤム リッジビュー ドライブ 8 0 0 / 8 5 0

(72)発明者 バンダリ, アショク

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 6 0, ニューアーク, ゲートウェイ ブールバード 7 7
0 7, スイート 1 4 0

(72)発明者 インジェニート, ラファエル

イタリア共和国 ボメーツィア 6 0 0 - 0 0 0 7 1, ヴィア ポンティーナ ケーエム 3 0

(72)発明者 コスタンテ, ロベルト

イタリア共和国 ボメーツィア 6 0 0 - 0 0 0 7 1, ヴィア ポンティーナ ケーエム 3 0

(72)発明者 ブランカ, ダニラ

イタリア共和国 ボメーツィア 6 0 0 - 0 0 0 7 1, ヴィア ポンティーナ ケーエム 3 0

(72)発明者 ビアンキ, エリザベッタ

イタリア共和国 ボメーツィア 6 0 0 - 0 0 0 7 1, ヴィア ポンティーナ ケーエム 3 0

審査官 上村 直子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 8 / 1 3 6 6 4 6 (WO, A 1)

特表 2 0 1 7 - 5 3 0 0 9 0 (JP, A)

特表 2 0 1 8 - 5 2 2 0 0 8 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 K 1 / 0 0 - 1 9 / 0 0

C 1 2 N

CAplus / REGISTRY (STN)