

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-503749

(P2017-503749A)

(43) 公表日 平成29年2月2日 (2017. 2. 2)

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

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 105 頁)

(21) 出願番号	特願2016-519779 (P2016-519779)	(71) 出願人	507044516 プレジデント アンド フェローズ オブ ハーバード カレッジ アメリカ合衆国 マサチューセッツ O2 138, ケンブリッジ, クインシー ストリート 17
(86) (22) 出願日	平成26年10月1日 (2014. 10. 1)	(74) 代理人	100102842 弁理士 葛和 清司
(85) 翻訳文提出日	平成28年5月31日 (2016. 5. 31)	(72) 発明者	ヴァーダイン, グレゴリー, エル. アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O 2210, ボストン, アトランティック アベニュー 500, ユニット 18ピー
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/058680		
(87) 国際公開番号	W02015/051030		
(87) 国際公開日	平成27年4月9日 (2015. 4. 9)		
(31) 優先権主張番号	61/934, 618		
(32) 優先日	平成26年1月31日 (2014. 1. 31)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/885, 384		
(32) 優先日	平成25年10月1日 (2013. 10. 1)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 安定化されたポリペプチドおよびその使用

(57) 【要約】

本発明は、発明的な安定化されたSTATポリペプチド、その医薬組成物、ならびに、発明的な安定化されたSTATポリペプチドを作製および使用する方法を提供する。

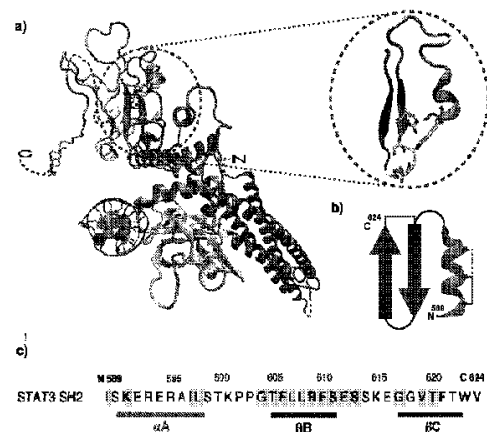


Figure 4

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

安定化されたアルファヘリックスと、アルファヘリックスではない少なくとも 1 の他の安定化された構造モチーフとを含む、ポリペプチド。

【請求項 2】

安定化されたアルファヘリックスと安定化されたベータヘアピンとを含む、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 3】

安定化されたアルファヘリックスが、少なくとも 2 の架橋されたアミノ酸を含む、請求項 1 または 2 に記載のポリペプチド。

【請求項 4】

安定化されたアルファヘリックスが、少なくとも 3 の架橋されたアミノ酸を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 5】

安定化されたベータヘアピンが、少なくとも 2 の架橋されたアミノ酸を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 6】

安定化されたベータヘアピン中の架橋されたアミノ酸が、炭化水素クロスリンカーにより連結されている、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 7】

架橋されたアミノ酸が、閉環メタセシス反応により形成される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 8】

架橋されたアミノ酸が、クリックケミストリー反応により形成される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 9】

架橋されたアミノ酸が、アジド - アルキン環化付加により形成される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 10】

安定化されたアルファヘリックス中の架橋されたアミノ酸が、閉環メタセシス反応により形成される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 11】

安定化されたベータヘアピン中の架橋されたアミノ酸が、クリックケミストリー反応により形成される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 12】

安定化されたアルファヘリックス中の架橋されたアミノ酸が、 i および $i + 3$ 、 i および $i + 4$ 、 i および $i + 6$ 、または i および $i + 7$ 位にある、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 13】

ベータヘアピン中の架橋されたアミノ酸が、 i および $i + 20$ 、 i および $i + 21$ 、または i および $i + 22$ 位にある、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 14】

STATペプチドまたはその誘導体である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 15】

STAT3ペプチドまたはその誘導体である、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 16】

STAT3 SH2ペプチド (ISKERERAILSTKPPGTFLLRFSESSKEGGVTF TWV) またはその誘導体を含む、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載のポリ

10

20

30

40

50

ペプチド。

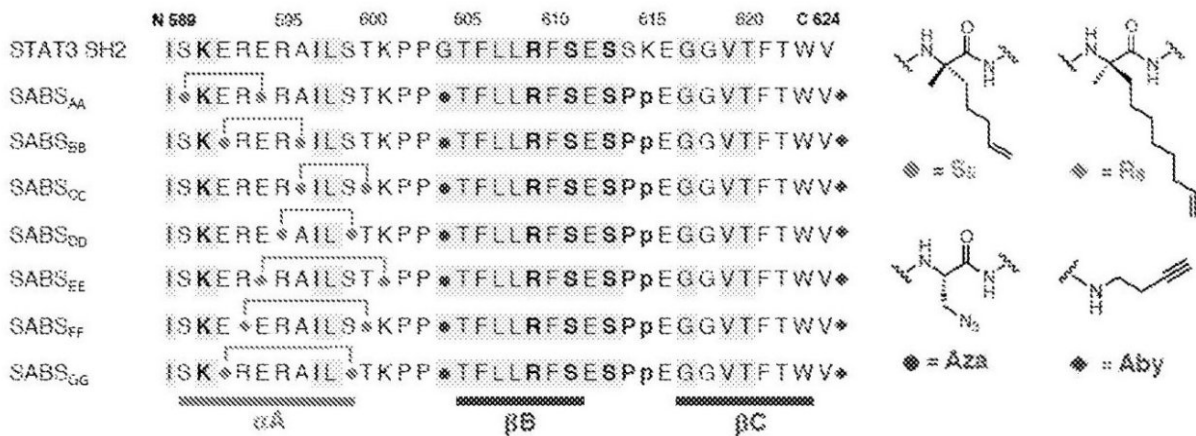
【請求項 17】

STAT3 SH2ペプチド誘導体が、
ISKERERAILSTKPPGTFLRLFSESSpPGGVTFTWV、または
ISKERERAILSTKPPGTFLRLFSESPpEGGVTFWV
から誘導される、請求項 16 に記載のポリペプチド。

【請求項 18】

以下のペプチド：

【化 1】



10

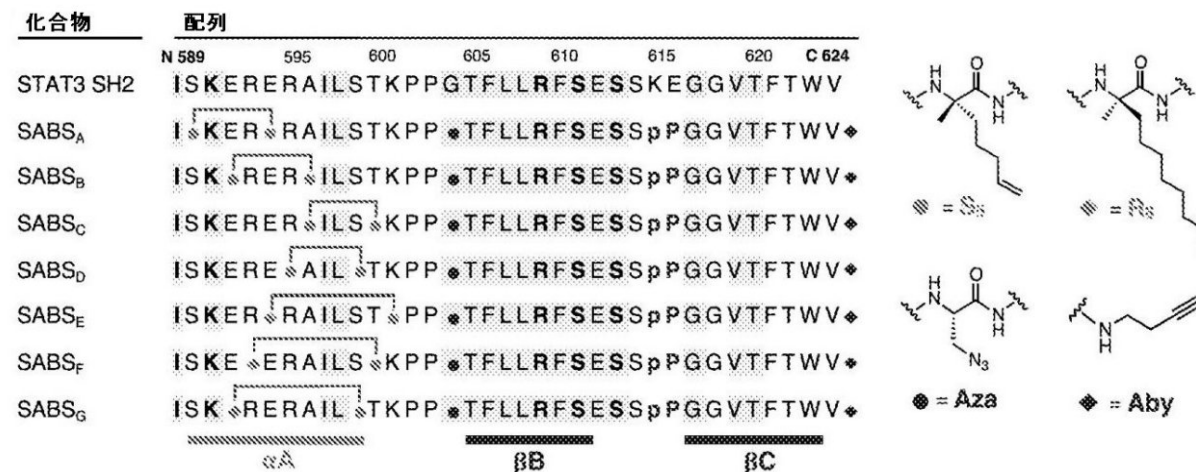
20

のうちの 1 つである、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 19】

以下のペプチド：

【化 2】



30

のうちの 1 つである、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 20】

STATタンパク質の二量体化を妨害する、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 21】

STAT3タンパク質の二量体化を妨害する、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 22】

安定化されたアルファヘリックスを含むポリペプチドであって、該ポリペプチドがSTATペプチドまたはその誘導体である、前記ポリペプチド。

【請求項 23】

STAT3ペプチドまたはその誘導体である、請求項 22 に記載のポリペプチド。

40

50

【請求項 2 4】

STAT3 SH2ペプチド (ISKERERAILSTKPPGTFLLRFSESSKEGGVTFTWV) またはその誘導体を含む、請求項 2 2 または 2 3 に記載のポリペプチド。

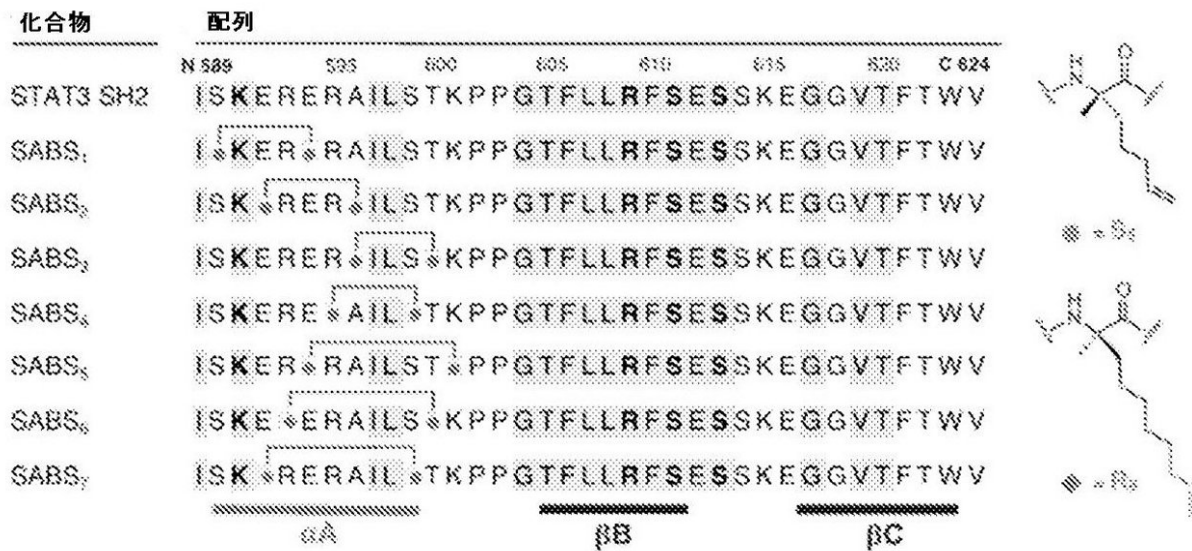
【請求項 2 5】

STAT3 SH2ペプチド誘導体が、
ISKERERAILSTKPPGTFLLRFSESSpPPGGVTFTWV、または
ISKERERAILSTKPPGTFLLRFSESPpEGGVTFWV
から誘導される、請求項 2 4 に記載のポリペプチド。

【請求項 2 6】

以下のペプチド：

【化 3】



のうちの 1 つである、請求項 2 2 ~ 2 5 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 2 7】

以下のペプチド：

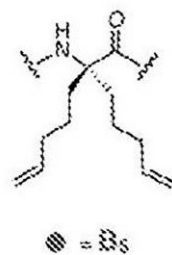
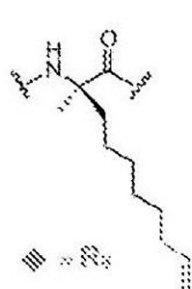
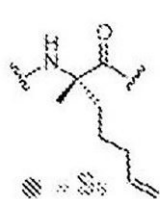
10

20

30

【化 4】

化合物	配列
	N 589 595 600 605 610 615 620 C 624
STAT3 SH2	ISKERERAILSTKPPGTFLLRFSSESSKEGGVTFTWV
SABS _{1x}	ISK RER ILSTKPPGTFLLRFSSESSKEGGVTFTWV
SABS _{2x}	ISKERER ILS KPPGTFLLRFSSESSKEGGVTFTWV
SABS _{3x}	ISK RER ILS KPPGTFLLRFSSESSKEGGVTFTWV
SABS _{4x}	ISKERE AIL TKPPGTFLLRFSSESSKEGGVTFTWV
SABS _{5x}	ISKE ERAILS KPPGTFLLRFSSESSKEGGVTFTWV
SABS _{6x}	ISK RERAIL TKPPGTFLLRFSSESSKEGGVTFTWV
SABS _{7x}	ISKE ERAILS KPPGTFLLRFSSESSpPGGVTFWV
	αA βB βC



10

20

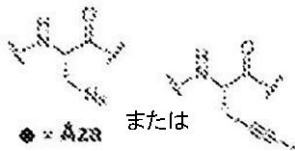
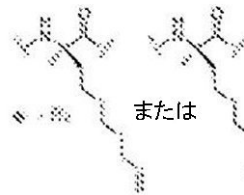
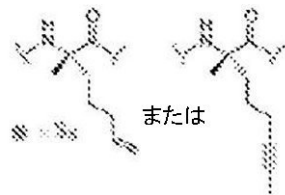
のうちの1つである、請求項1～17のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項28】

以下のペプチド：

【化 5】

化合物	配列
	N 569 595 600 605 610 615 620 C 624
STAT3 SH2	ISKERERAILSTKPPGTFLLRFSSESSKEGGVTFTWV
SABS _{1V}	ISK [*] RER [*] ILSTKPP [*] TFLLRFSSESSKEGGVTFTWV [*]
SABS _{2V}	ISKERER [*] ILS [*] KPP [*] TFLLRFSSESSKEGGVTFTWV [*]
SABS _{3V}	ISK [*] RER [*] ILS [*] KPP [*] TFLLRFSSESSKEGGVTFTWV [*]
SABS _{4V}	ISKERE [*] AIL [*] TKPP [*] TFLLRFSSESSKEGGVTFTWV [*]
SABS _{5V}	ISKE [*] ERAILS [*] KPP [*] TFLLRFSSESSKEGGVTFTWV [*]
SABS _{6V}	ISK [*] RERAIL [*] TKPP [*] TFLLRFSSESSKEGGVTFTWV [*]
SABS _{7V}	ISKE [*] ERAILS [*] KPP [*] TFLLRFSSESSpPGGVTFWV [*]
	αA βB βC

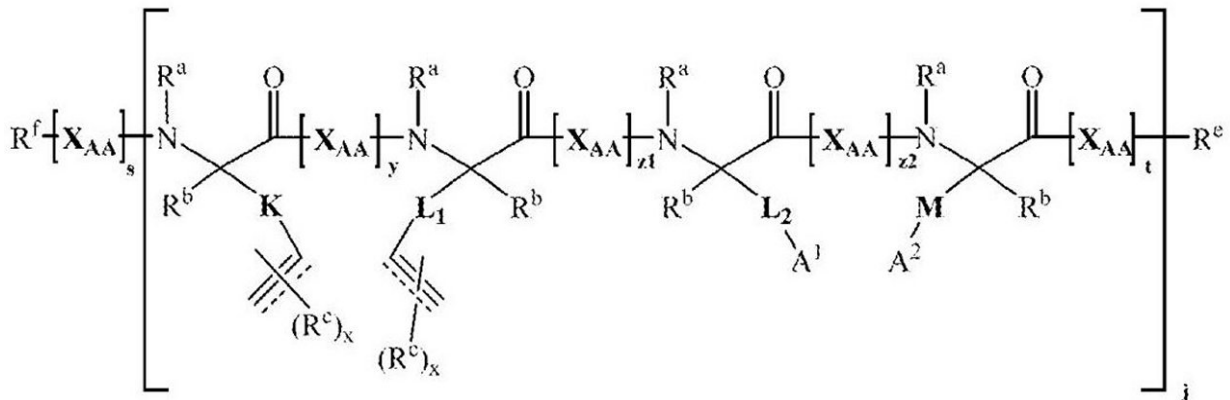


のうちの1つである、請求項1～17のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項29】

式(I)：

【化 6】



(I)

式中：

K、L₁、L₂およびMの各々の場合は、独立して、結合、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルケニレン；環式もしくは非環式

の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキニレン；置換もしくは未置換アリーレン；置換もしくは未置換ヘテロアリーレン；または置換もしくは未置換アシレンであり；

R^a の各々の場合は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；環式もしくは非環式の、置換もしくは未置換アシルであるか；または、 R^a は、好適なアミノ保護基であり；

R^b の各々の場合は、独立して、好適なアミノ酸側鎖；水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；環式もしくは非環式の、置換もしくは未置換アシル；置換もしくは未置換ヒドロキシル；置換もしくは未置換チオール；置換もしくは未置換アミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロであり；

R^c の各々の場合は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；環式もしくは非環式の、置換もしくは未置換アシル；置換もしくは未置換ヒドロキシル；置換もしくは未置換チオール；置換もしくは未置換アミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロであり；

R^e の各々の場合は、独立して、 $-R^E$ 、 $-OR^E$ 、 $-N(R^E)_2$ 、または $-SR^E$ であり、ここで、 R^E の各々の場合は、独立して、水素、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；好適なヒドロキシル、アミノまたはチオール保護基であるか；または、2個の R^E 基は一緒に、置換されているかもしくは未置換の5～6員のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族の環を形成し；

R^f の各々の場合は、独立して、水素、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；好適なアミノ保護基；任意にリンカーにより連結されている標識（ここでリンカーは、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキニレン；置換もしくは未置換アリーレン；置換もしくは未置換ヘテロアリーレン；または置換もしくは未置換アシレンから選択される）であるか；または、 R^f および R^a は一緒に、置換されているかもしくは未置換の5～6員のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族の環を形成し；

A^1 および A^2 の各々は、独立して、脱離基 (LG)、 $-SH$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-NH_2$ 、 $-N_3$ 、 $-O-NH_2$ 、 $-C(=O)R^{X1}$ 、

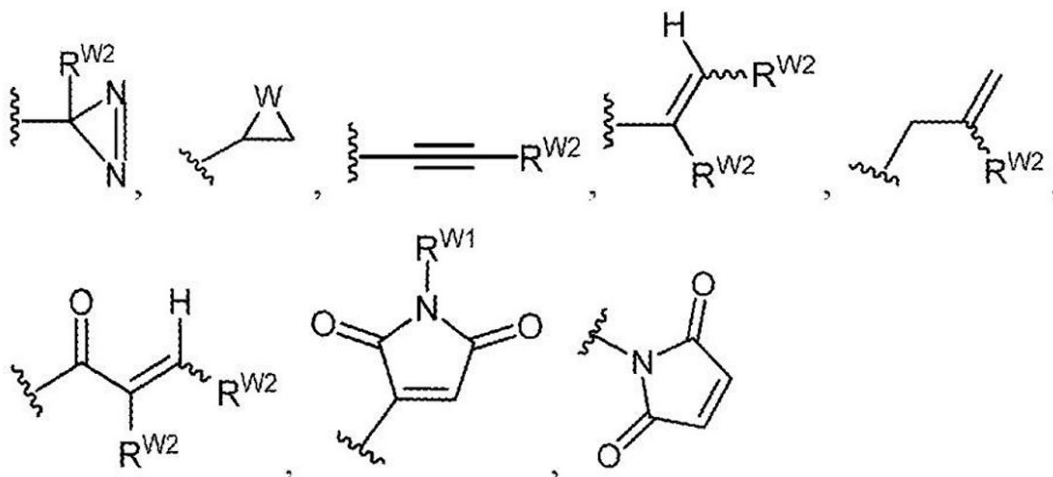
10

20

30

40

【化 7】



10

からなる群より選択され；

R^{X1} は、水素、脱離基または $-OR^{X2}$ であり、ここで R^{X2} は、水素；任意に置換されたアルキル；任意に置換されたアルケニル；任意に置換されたアルキニル；任意に置換されたカルボシクリル；任意に置換されたヘテロシクリル；任意に置換されたアリール；任意に置換されたヘテロアリール；酸素保護基であり；

脱離基 (LG) は、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-Cl$ 、 $-O(C=O)R^{LG}$ または $-O(SO)_2R^{LG}$ であり、ここで R^{LG} は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；

W は、O、S または NR^{W1} であり；

R^{W1} は、水素、任意に置換されたアルキル；任意に置換されたアルケニル；任意に置換されたアルキニル；任意に置換されたカルボシクリル；任意に置換されたヘテロシクリル；任意に置換されたアリール；任意に置換されたヘテロアリール；または窒素保護基であり；および

R^{W2} は、水素、任意に置換されたアルキル；任意に置換されたアルケニル；任意に置換されたアルキニル；任意に置換されたカルボシクリル；任意に置換されたヘテロシクリル；任意に置換されたアリール；任意に置換されたヘテロアリールであるか、または 2 個の R^{W2} 基は連結されて、任意に置換された環式部分を形成し；

X_{AA} の各々の場合は、独立して、天然または非天然アミノ酸であり；

x の各々の場合は、独立して、0 ~ 3 の整数であり；

y は、2 ~ 8 の整数であり；

z1 および z2 は、独立して、2 ~ 30 の整数であり；

j は、独立して、1 ~ 10 の整数であり；

s および t の各々の場合は、独立して、0 ~ 100 の整数であり；ならびに
式中、

【化 8】

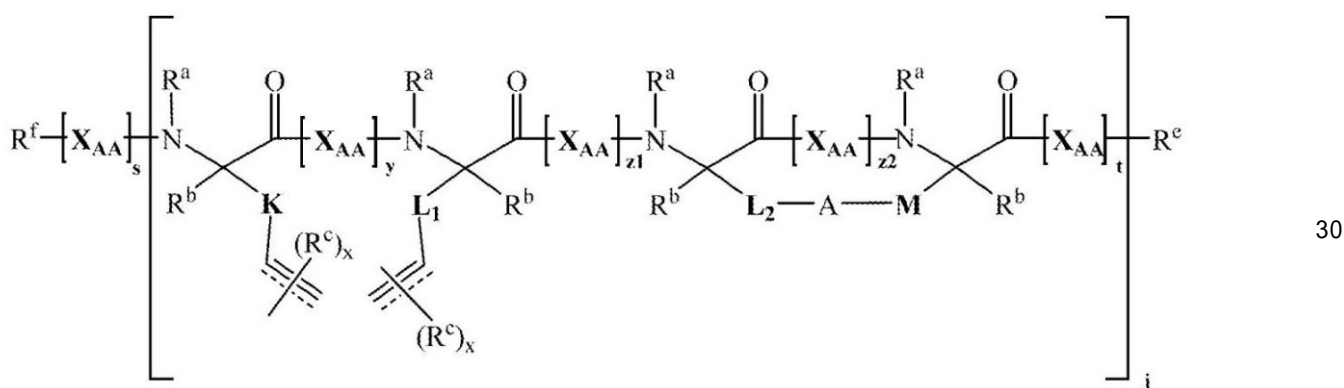
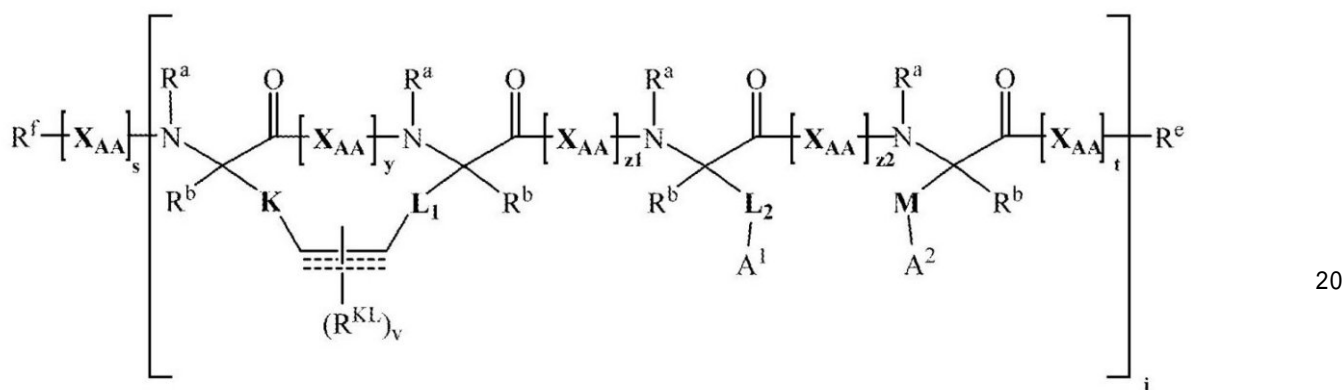
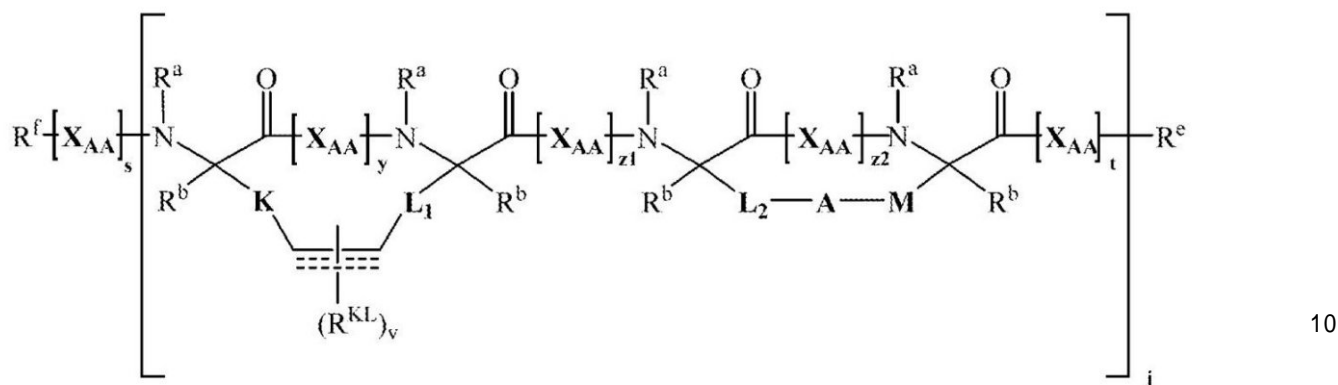
は、二重結合または三重結合に相当する、
のポリペプチド。

【請求項 30】

以下の式：

40

【化 9】



式中：

K、L₁、L₂ および M の各々の場合は、独立して、結合、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキニレン；置換もしくは未置換アリーレン；置換もしくは未置換ヘテロアリーレン；または置換もしくは未置換アシレンであり；

R^aの各々の場合は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；環式もしくは非環式の、置換もしくは未置換アシルであるか；または、R^aは、好適なアミノ保護基であり；

R^b の各々の場合は、独立して、好適なアミノ酸側鎖；水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；環式もしくは非環式の、置換もしくは未置換アシル；置換もしくは未置換ヒドロキシル；置換もしくは未置換チオール；置換もしくは未置換アミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロであり；

R^c の各々の場合は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；環式もしくは非環式の、置換もしくは未置換アシル；置換もしくは未置換ヒドロキシル；置換もしくは未置換チオール；置換もしくは未置換アミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロであり；

R^e の各々の場合は、独立して、 $-R^E$ 、 $-OR^E$ 、 $-N(R^E)_2$ 、または $-SR^E$ であり、ここで、 R^E の各々の場合は、独立して、水素、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；好適なヒドロキシル、アミノもしくはチオール保護基であるか；または、2個の R^E 基は一緒に、置換されているかもしくは未置換の5～6員のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族の環を形成し；

R^f の各々の場合は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；好適なアミノ保護基；任意にリンカーにより連結されている標識（ここでリンカーは、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキニレン；置換もしくは未置換アリレン；置換もしくは未置換ヘテロアリレン；または置換もしくは未置換アシレンから選択される）であるか；または、 R^f および R^a は一緒に、置換されているかもしくは未置換の5～6員のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族の環を形成し；

R^{KL} は、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；置換もしくは未置換ヒドロキシル；置換もしくは未置換チオール；置換もしくは未置換アミノ；アジド；シアノ；イソシアノ；ハロ；ニトロであるか；

または、2個の隣接した R^{KL} 基は連結されて、置換されているかもしくは未置換の5～8員のシクロ脂肪族環；置換されているかもしくは未置換の5～8員のシクロヘテロ脂肪族環；置換もしくは未置換アリール環；または置換もしくは未置換ヘテロアリール環を形成するか；2個の隣接した R^{KL} 基は連結されて、置換されているかもしくは未置換の5～8員のシクロ脂肪族環；置換されているかもしくは未置換の5～8員のシクロヘテロ脂肪族環；置換もしくは未置換アリール環；または置換もしくは未置換ヘテロアリール環を形成するか；または、2個の隣接した R^{LM} 基は連結されて、置換されているかもしくは未置換の5～8員のシクロ脂肪族環；置換されているかもしくは未置換の5～8員のシクロヘテロ脂肪族環；置換もしくは未置換アリール環；または置換もしくは未置換ヘテロアリール環を形成し；

Aは、 $-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-NH-O-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、

10

20

30

40

10



30

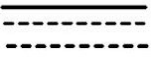
40

50

s および t の各々の場合は、独立して、 $0 \sim 100$ の整数であり；

v の各々の場合は、独立して、0 ~ 4 の整数であり；ならびに

【化 1 1】

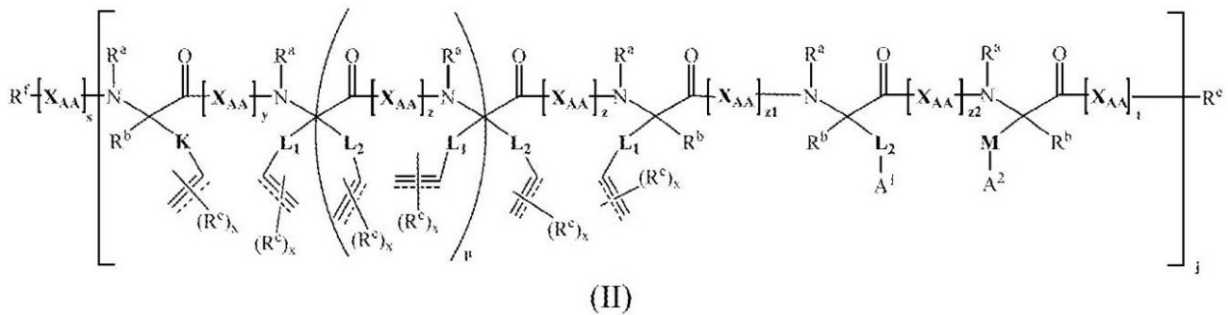


は、単結合、二重結合または三重結合に相当する、
のうちの 1 つのポリペプチド。

【請求項 3 1】

式 (I I)：

【化 1 2】



10

式中：

K、L₁、L₂ および M の各々の場合は、独立して、結合、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキニレン；置換もしくは未置換アリーレン；置換もしくは未置換ヘテロアリーレン；または置換もしくは未置換アシレンであり；

20

R^a の各々の場合は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；環式もしくは非環式の、置換もしくは未置換アシルであるか；または、R^a は、好適なアミノ保護基であり；

30

R^b の各々の場合は、独立して、好適なアミノ酸側鎖；水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；環式もしくは非環式の、置換もしくは未置換アシル；置換もしくは未置換ヒドロキシル；置換もしくは未置換チオール；置換もしくは未置換アミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロであり；

R^c の各々の場合は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；環式もしくは非環式の、置換もしくは未置換アシル；置換もしくは未置換ヒドロキシル；置換もしくは未置換チオール；置換もしくは未置換アミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロであり；

40

R^e の各々の場合は、独立して、-R^E、-OR^E、-N(R^E)₂、または-SR^Eであり、ここで、R^E の各々の場合は、独立して、水素、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；好適なヒドロキシル、ア

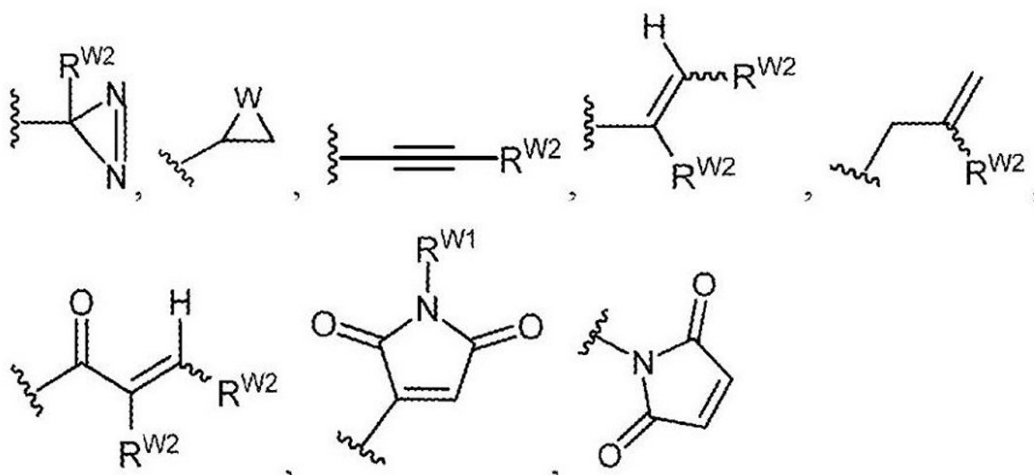
50

ミノまたはチオール保護基であるか；または、2個の R^E 基は一緒に、置換されているかもしくは未置換の5～6員のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族の環を形成し；

R^f の各々の場合は、独立して、水素、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；好適なアミノ保護基；任意にリンカーにより連結されている標識（ここでリンカーは、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキニレン；置換もしくは未置換アリーレン；置換もしくは未置換ヘテロアリーレン；または置換もしくは未置換アシレンから選択される）であるか；または、 R^f および R^a は一緒に、置換されているかもしくは未置換の5～6員のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族の環を形成し；

A^1 および A^2 の各々は、独立して、脱離基（LG）、 $-SH$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-NH_2$ 、 $-N_3$ 、 $-O-NH_2$ 、 $-C(=O)R^{X1}$ 、

【化13】



からなる群より選択され；

R^{X1} は、水素、脱離基または $-OR^{X2}$ であり、ここで R^{X2} は、水素；任意に置換されたアルキル；任意に置換されたアルキル；任意に置換されたアルケニル；任意に置換されたアルキニル；任意に置換されたカルボシクリル；任意に置換されたヘテロシクリル；任意に置換されたアリール；任意に置換されたヘテロアリール；酸素保護基であり；

脱離基（LG）は、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-Cl$ 、 $-O(C=O)R^{LG}$ または $-O(SO)_2R^{LG}$ であり、ここで R^{LG} は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；

Wは、O、Sまたは NR^{W1} であり；

R^{W1} は、水素、任意に置換されたアルキル；任意に置換されたアルケニル；任意に置換されたアルキニル；任意に置換されたカルボシクリル；任意に置換されたヘテロシクリル；任意に置換されたアリール；任意に置換されたヘテロアリール；または窒素保護基であり；および

R^{W2} は、水素、任意に置換されたアルキル；任意に置換されたアルケニル；任意に置換されたアルキニル；任意に置換されたカルボシクリル；任意に置換されたヘテロシクリル；任意に置換されたアリール；任意に置換されたヘテロアリールであるか、または2個の R^{W2} 基は連結されて、任意に置換された環式部分を形成し；

X_{AA} の各々の場合は、独立して、天然または非天然アミノ酸であり；

ミノもしくはチオール保護基であるか；または、2個の R^E 基は一緒に、置換されているかもしくは未置換の5～6員のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族の環を形成し；

R^F の各々の場合は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；好適なアミノ保護基；任意にリンカーにより連結されている標識（ここでリンカーは、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキニレン；置換もしくは未置換アリーレン；置換もしくは未置換ヘテロアリーレン；または置換もしくは未置換アシレンから選択される）であるか；または、 R^F および R^A は一緒に、置換されているかもしくは未置換の5～6員のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族の環を形成し；

R^{KL} 、 R^{LL} および R^{LM} の各々の場合は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；置換もしくは未置換ヒドロキシル；置換もしくは未置換チオール；置換もしくは未置換アミノ；アジド；シアノ；イソシアノ；ハロ；ニトロであるか；

または、2個の隣接した R^{KL} 基は連結されて、置換されているかもしくは未置換の5～8員のシクロ脂肪族環；置換されているかもしくは未置換の5～8員のシクロヘテロ脂肪族環；置換もしくは未置換アリール環；または置換もしくは未置換ヘテロアリール環を形成するか；2個の隣接した R^{KL} 基は連結されて、置換されているかもしくは未置換の5～8員のシクロ脂肪族環；置換されているかもしくは未置換の5～8員のシクロヘテロ脂肪族環；置換もしくは未置換アリール環；または置換もしくは未置換ヘテロアリール環を形成するか；または、2個の隣接した R^{LM} 基は連結されて、置換されているかもしくは未置換の5～8員のシクロ脂肪族環；置換されているかもしくは未置換の5～8員のシクロヘテロ脂肪族環；置換もしくは未置換アリール環；または置換もしくは未置換ヘテロアリール環を形成し；

Aは、 $-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-NH-O-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、

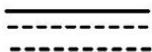
10

20

30

s および t の各々の場合は、独立して、0 ~ 1 0 0 の整数であり；
u、v および q の各々の場合は、独立して、0 ~ 4 の整数であり；
ならびに、式中：

【化 1 7】



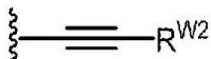
は、単結合、二重結合または三重結合に相当する、
のポリペプチド。

【請求項 3 3】

A¹ および A² の各々が、独立して

10

【化 1 8】

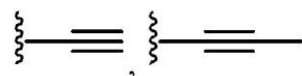


または - N₃ である、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 3 4】

A¹ および A² の各々が、独立して

【化 1 9】



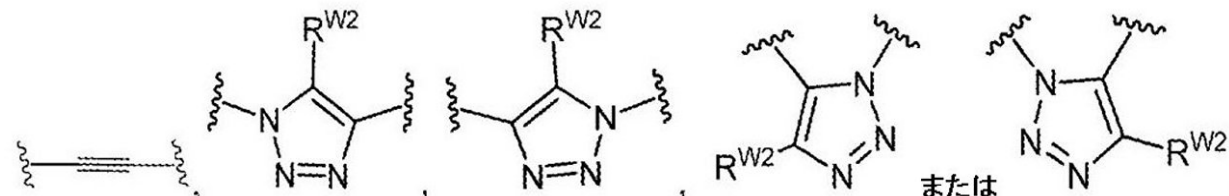
20

または - N₃ である、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 3 5】

A が、

【化 2 0】



30

である、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 3 6】

式 R^{a z} - N₃、式中、R^{a z} は任意に置換されたアルキルである、の任意に置換されたアジドとさらに反応する、請求項 2 9 ~ 3 5 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 3 7】

安定化されたSTATペプチドもしくはその誘導体、または安定化されたSTATペプチドもしくはその誘導体の前駆体を含む、請求項 2 9 ~ 3 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 3 8】

40

STAT3ペプチドまたはその誘導体を含む、請求項 3 7 に記載のポリペプチド。

【請求項 3 9】

STAT3 SH2ペプチド (I S K E R E R A I L S T K P P G T F L L R F S E S S K E G G V T F T W V) またはその誘導体を含む、請求項 3 7 または 3 8 に記載のポリペプチド。

【請求項 4 0】

STAT3 SH2ペプチド誘導体が、

I S K E R E R A I L S T K P P G T F L L R F S E S S p P G G V T F T W V、または
I S K E R E R A I L S T K P P G T F L L R F S E S P p E G G V T F T W V

から誘導される、請求項 3 7 または 3 8 に記載のポリペプチド。

50

【請求項 4 1】

全ての

【化 2 1】

が単結合に相当する、請求項 2 9 ~ 4 0 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 4 2】

全ての

【化 2 2】

10

が二重結合に相当する、請求項 2 9 ~ 4 0 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 4 3】

全ての

【化 2 3】

が三重結合に相当する、請求項 2 9 ~ 4 0 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 4 4】

K、 L_1 、 L_2 および M の各々が、独立して、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換 C_{1-20} アルキレンに相当する、請求項 2 9 ~ 4 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

20

【請求項 4 5】

K、 L_1 、 L_2 および M が、独立して、式 $-(CH_2)_g-$ に相当し、 g は 0 ~ 10 である、請求項 2 9 ~ 4 4 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 4 6】

L_1 が結合である場合に L_2 は結合ではない、または、 L_2 が結合である場合に L_1 は結合ではない、請求項 2 9 ~ 4 4 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 4 7】

R^a が水素である、請求項 2 9 ~ 4 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

30

【請求項 4 8】

R^b が水素である、請求項 2 9 ~ 4 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 4 9】

R^f が任意にリンカーにより連結されている標識である、請求項 2 9 ~ 4 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 5 0】

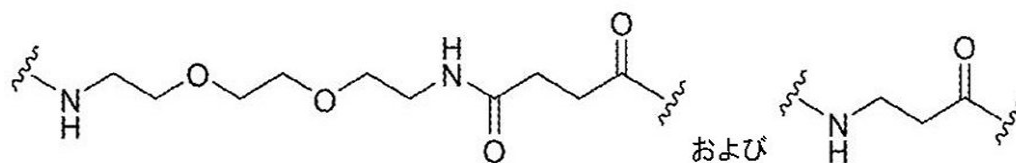
R^f がヘテロアルキレンリンカーにより連結されている標識である、請求項 4 9 に記載のポリペプチド。

【請求項 5 1】

ヘテロアルキレンリンカーが、以下：

40

【化 2 4】



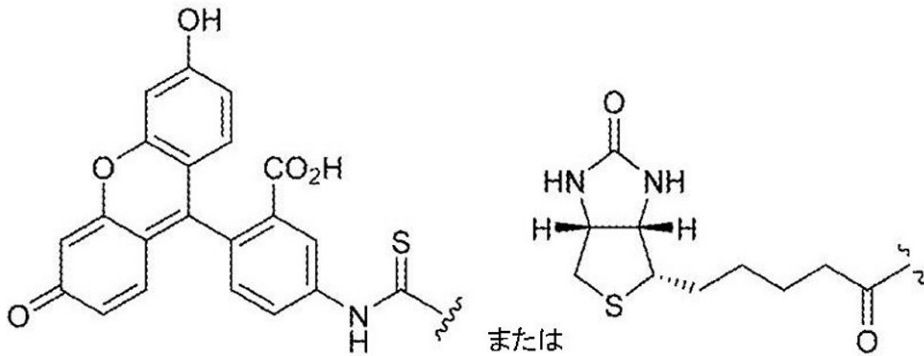
から選択される、請求項 5 0 に記載のポリペプチド。

【請求項 5 2】

標識が、以下：

50

【化 2 5】



10

から選択される、請求項 5 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 5 3】

請求項 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載のポリペプチドと、医薬的に許容されるキャリアとを含む、医薬組成物。

【請求項 5 4】

請求項 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載のポリペプチドまたは請求項 5 3 に記載の医薬組成物を含む、キット。

【請求項 5 5】

対象において疾患、障害または状態を処置する方法であって、請求項 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載のポリペプチドまたは請求項 5 3 に記載の医薬組成物の治療有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、前記方法。

20

【請求項 5 6】

疾患が増殖性疾患である、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

疾患ががんである、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

がんが、乳がん、肺がん、腎臓がん、前立腺がんまたは卵巣がんである、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

生物学的試料または対象においてSTATシグナル伝達経路を調節する方法であって、請求項 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載のポリペプチドまたは請求項 5 3 に記載の医薬組成物の有効量を、前記生物学的試料または対象に投与することを含む、前記方法。

30

【請求項 6 0】

生物学的試料または対象中の細胞のアポトーシスを誘導する方法であって、請求項 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載のポリペプチドまたは請求項 5 3 に記載の医薬組成物の有効量を前記生物学的試料または対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 6 1】

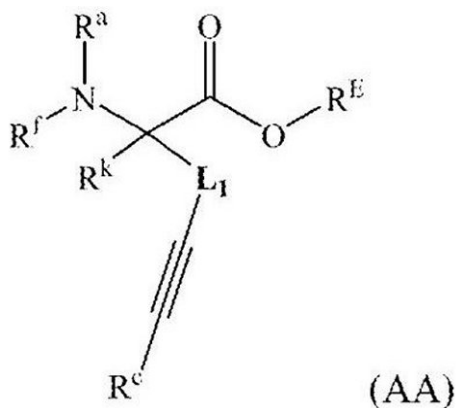
生物学的試料または対象中の細胞のアポトーシスを誘導する方法であって、請求項 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載のポリペプチドまたは請求項 5 3 に記載の医薬組成物の有効量を前記生物学的試料または対象に投与することを含む、前記方法。

40

【請求項 6 2】

式 (A A) :

【化 26】



10

式中：

R^k は、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキル；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルケニル；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキニル；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキル；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルケニル；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキニル；置換もしくは未置換アリール；または置換もしくは未置換ヘテロアリールであり；

20

L_1 は、独立して、結合、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキニレン；置換もしくは未置換アリーレン；置換もしくは未置換ヘテロアリーレン；または置換もしくは未置換アシレンであり；

30

R^a は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；環式もしくは非環式の、置換もしくは未置換アシルであるか；または、 R^a は、好適なアミノ保護基であり；

R^c は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；環式もしくは非環式の、置換もしくは未置換アシル；置換もしくは未置換ヒドロキシル；置換もしくは未置換チオール；置換もしくは未置換アミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロであり；

40

R^E は、独立して、水素、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；好適なヒドロキシル、アミノもしくはチオール保護基；または、2個の R^E 基は一緒に、置換されているかもしくは未置換の5～6員のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族の環を形成し；ならびに

R^f は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；好適なアミノ保護基であるか；または、 R^f および R

50

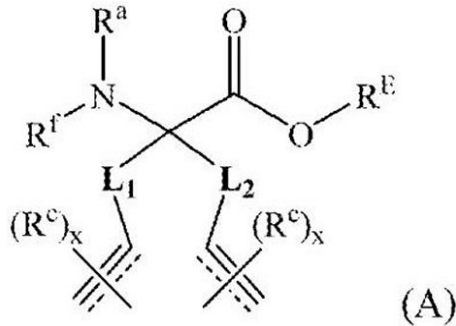
^a は一緒に、置換されているかもしくは未置換の 5 ～ 6 員のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族の環を形成する、
を有する、アミノ酸。

【請求項 63】

安定化されたアルファヘリックスおよび安定化されたベータヘアピンを有するポリペプチドを作製する方法であって、以下のステップ：

(i) 式 (A) ；

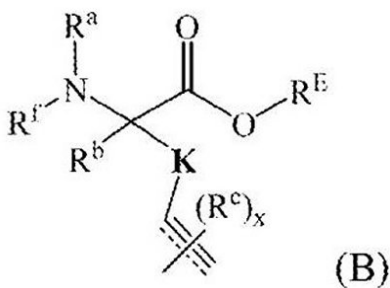
【化 27】



のビス - アミノ酸を提供すること；

(i i) 式 (B) ；

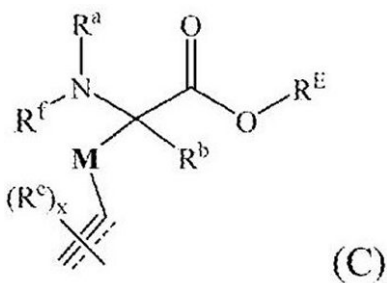
【化 28】



のアミノ酸を提供すること；

(i i i) 式 (C) ；

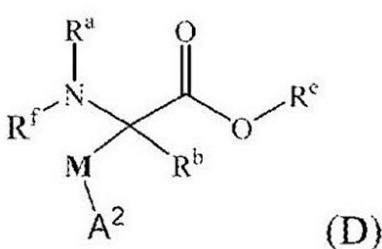
【化 29】



のアミノ酸を提供すること；

(i v) 式 (D) ；

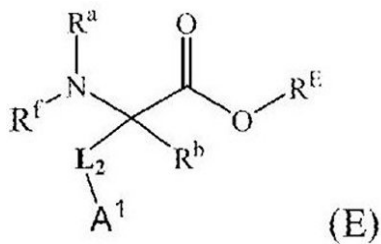
【化 30】



のアミノ酸を提供すること；

(v) 式 (E) :

【化 3 1】



のアミノ酸を提供すること；

10

(vi) 少なくとも 1 のさらなるアミノ酸を提供すること；

(vii) 前記の式 (A)、(B)、(C)、(D) および (E) のアミノ酸を、ステップ (vi) の少なくとも 1 のアミノ酸とカップリングして、請求項 3 1 に記載の前駆体ペプチドを提供すること；

式中：

R^E は、独立して、水素、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；好適なヒドロキシル、アミノもしくはチオール保護基であるか；または、2 個の R^E 基は一緒に、置換されているかもしくは未置換の 5 ~ 6 員のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族の環を形成し；ならびに

20

R^a 、 R^f 、 R^b 、 R^c 、 L_1 、 L_2 、 M 、 K 、 A^1 、 A^2 、および x は、請求項 3 1 において定義されるとおりである、

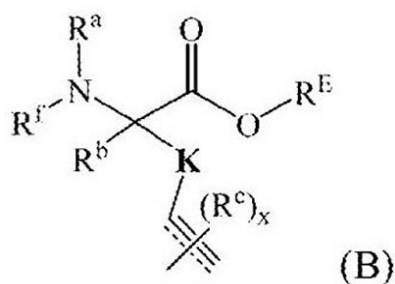
を含む、前記方法。

【請求項 6 4】

安定化されたアルファヘリックスおよび安定化されたベータヘアピンを有するポリペプチドを作製する方法であって、以下のステップ：

(i) 式 (B) :

【化 3 2】

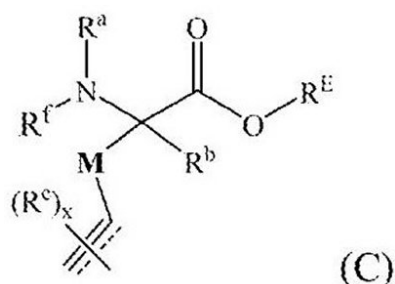


30

のアミノ酸を提供すること；

(ii) 式 (C) :

【化 3 3】



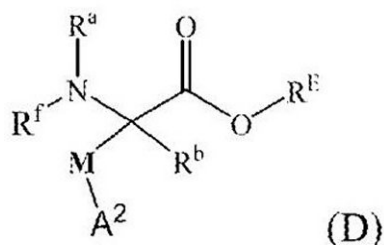
40

のアミノ酸を提供すること；

(iii) 式 (D) :

50

【化 3 4】

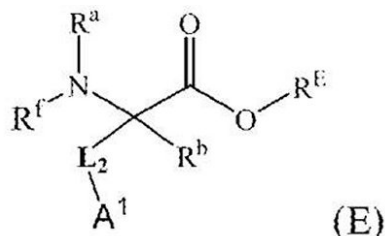


のアミノ酸を提供すること；

(i v) 式 (E) ；

10

【化 3 5】



のアミノ酸を提供すること；

(v) 少なくとも 1 のさらなるアミノ酸を提供すること；

20

(v i) 前記の式 (B)、(C)、(D) および (E) のアミノ酸を、ステップ (v) の少なくとも 1 のアミノ酸とカップリングして、請求項 2 9 に記載の前駆体ペプチドを提供すること；

式中、

R^E は、独立して、水素、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；好適なヒドロキシル、アミノもしくはチオール保護基であるか；または、2 個の R^E 基は一緒に、置換されているかもしくは未置換の 5 ~ 6 員のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族の環を形成し；ならびに

30

R^a 、 R^f 、 R^b 、 R^c 、 L_1 、 L_2 、 M 、 K 、 A^1 、 A^2 、および x は、請求項 2 9 において定義されるとおりである、

を含む、前記方法。

【請求項 6 5】

前駆体ポリペプチドを触媒で処理するステップをさらに含む、請求項 6 3 または 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 6】

触媒がルテニウム触媒である、請求項 6 5 に記載の方法。

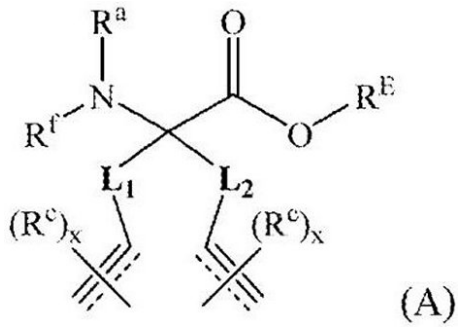
【請求項 6 7】

安定化されたアルファヘリックスおよび安定化されたベータヘアピンを有するポリペプチドを作製する方法であって、以下のステップ；

40

(i) 式 (A) ；

【化 3 6】

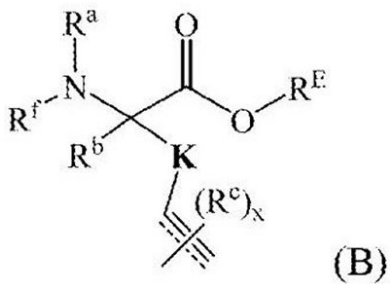


10

のビス - アミノ酸を提供すること；

(i i) 式 (B) ；

【化 3 7】

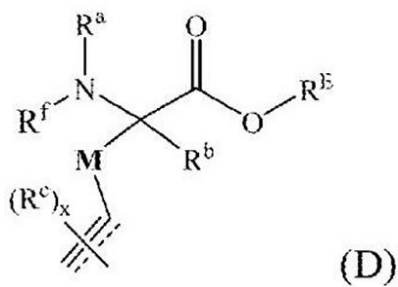


20

のアミノ酸を提供すること；

(i i i) 式 (C) ；

【化 3 8】



30

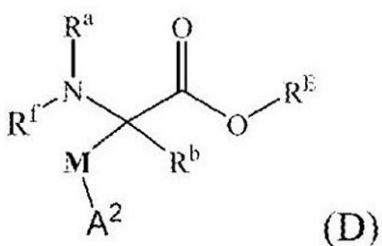
のアミノ酸を提供すること；

(i v) 少なくとも 1 のさらなるアミノ酸を提供すること；

(v) 前記の式 (A) 、 (B) および (C) のアミノ酸を、ステップ (i v) の少なくとも 1 のアミノ酸とカップリングして、アルファヘリックスを有する前駆体ペプチドを提供すること；

(v i) 式 (D) ；

【化 3 9】

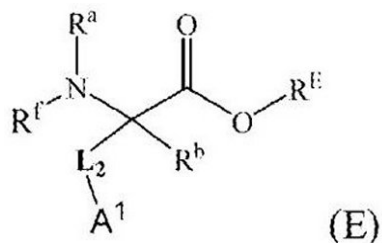


40

のアミノ酸を提供すること；

(v i i) 式 (E) ；

【化 4 0】



のアミノ酸を提供すること；

(v i i i) 少なくとも 1 のさらなるアミノ酸を提供すること；

(i x) 前記の式 (D) および (E) のアミノ酸を、ステップ (v i) の少なくとも 1 のアミノ酸とカップリングして、ベータヘアピンを有する前駆体ペプチドを提供すること；

(x) アルファヘリックスを有する前駆体ペプチドを、ベータヘアピンを有する前駆体ペプチドとカップリングして、請求項 3 1 に記載の前駆体ペプチドを生成すること；

式中：

R^E は、独立して、水素、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；好適なヒドロキシル、アミノもしくはチオール保護基であるか；または、2 個の R^E 基は一緒に、置換されているかもしくは未置換の 5 ~ 6 員のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族の環を形成し；ならびに

R^a 、 R^f 、 R^b 、 R^c 、 L_1 、 L_2 、 M 、 K 、 A^1 、 A^2 、および x は、請求項 3 1 において定義されるとおりである、

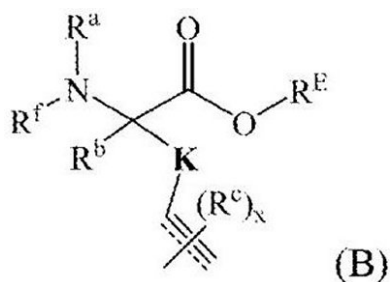
を含む、前記方法。

【請求項 6 8】

安定化されたアルファヘリックスおよび安定化されたベータヘアピンを有するポリペプチドを作製する方法であって、以下のステップ：

(i) 式 (B)：

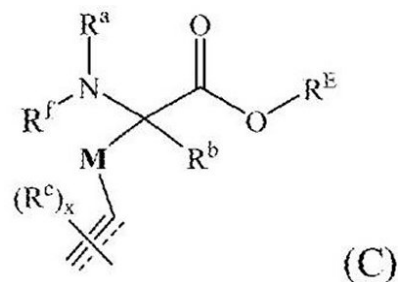
【化 4 1】



のアミノ酸を提供すること；

(i i) 式 (C)：

【化 4 2】



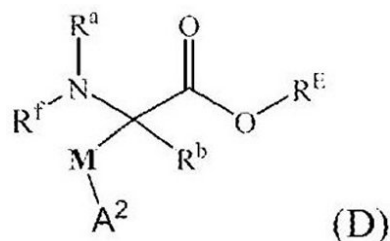
のアミノ酸を提供すること；

(i i i) 少なくとも 1 のさらなるアミノ酸を提供すること；

(i v) 前記の式 (B) および (C) のアミノ酸を、ステップ (i i i) の少なくとも 1 のアミノ酸とカップリングして、アルファヘリックスを有する前駆体ペプチドを提供すること；

(v) 式 (D) ；

【化 4 3】

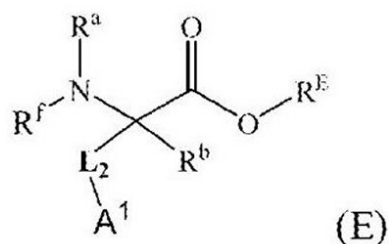


10

のアミノ酸を提供すること；

(v i) 式 (E) ；

【化 4 4】



20

のアミノ酸を提供すること；

(v i i) 少なくとも 1 のさらなるアミノ酸を提供すること；

(v i i i) 前記の式 (D) および (E) のアミノ酸を、ステップ (v i i) の少なくとも 1 のアミノ酸とカップリングして、ベータヘアピンを有する前駆体ペプチドを提供すること；

(i x) アルファヘリックスを有する前駆体ペプチドを、ベータヘアピンを有する前駆体ペプチドとカップリングして、請求項 29 に記載の前駆体ペプチドを生成すること；

式中；

R^E は、独立して、水素、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；好適なヒドロキシル、アミノもしくはチオール保護基であるか；または、2 個の R^E 基は一緒に、置換されているかもしくは未置換の 5 ~ 6 員のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族の環を形成し；ならびに

R^a 、 R^f 、 R^b 、 R^c 、 L_1 、 L_2 、 M 、 K 、 A^1 、 A^2 、および x は、請求項 29 において定義されるとおりである、

を含む、前記方法。

30

【請求項 69】

アルファヘリックスおよびベータヘアピンを有する前駆体ポリペプチドを、RCM触媒で処理するステップをさらに含む、請求項 67 または 68 に記載の方法。

40

【請求項 70】

RCM触媒がルテニウム触媒である、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 71】

アルファヘリックスおよびベータヘアピンを有する前駆体ポリペプチドまたは前駆体ペプチドを、クリックケミストリー試薬で処理するステップをさらに含む、請求項 63 ~ 70 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 72】

クリックケミストリー試薬が銅試薬である、請求項 71 に記載の方法。

50

【請求項 7 3】

クリックケミストリー試薬による処理が、RCM触媒による処理の後である、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 4】

クリックケミストリー試薬による処理が、RCM触媒による処理の前である、請求項 7 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

10

本願は2013年10月1日に出願された米国仮特許出願U.S.S.N. 61/885,384、および2014年1月31日に提出されたU.S.S.N. 61/934,618に対する35 U.S.C. § 119(e)下における優先権を主張し、当該仮出願の各々は、本明細書において参考として援用される。

【0002】

本発明の分野

本発明は、安定化されたポリペプチド、およびがんなどの疾患、障害または状態を処置する方法に関する。

【発明の概要】

【0003】

本発明は、1つより多くの安定化された構造モチーフを有するポリペプチドを提供する。ある態様において、本発明は、安定化されたアルファヘリックスおよびさらなる安定化された非アルファヘリックスモチーフ（例えばベータシートまたはベータヘアピン）を含むポリペプチドを提供する。ある態様において、本発明は、安定化されたアルファヘリックスおよび安定化されたベータ-ヘアピン（安定化された、-モチーフ）を含むポリペプチドを提供する。

20

【0004】

別の側面において、本発明は、安定化されたアルファヘリックスを含むポリペプチドを提供する。いくつかの態様において、本発明は、安定化されたアルファを含むSTATペプチドまたはその誘導体を提供する。

【0005】

提供されたポリペプチドは、良好な細胞透過能を有し得る。ある態様において、提供されたポリペプチドは、標的に結合し、および/またはネイティブなもしくは異常なタンパク質/タンパク質相互作用を妨害することができる。ある態様において、提供されたポリペプチドは、STATタンパク質のホモ二量体化を妨害することができる。

30

【0006】

本発明は、本明細書において記載されるポリペプチド、および任意に医薬的に許容されるキャリアを含む、医薬組成物を提供する。

【0007】

一側面において、本発明は、それを必要とする対象において障害を処置する方法を提供し、該方法は、提供されるポリペプチドまたはその医薬組成物の有効量を対象に投与することを含む。

40

【0008】

定義

具体的な官能基および化学用語の定義は以下により詳細に記載されている。化学元素は Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. 内表紙の元素周期表 C A S 版に従って同定され、具体的な官能基はそこに記載されている通りに一般的に定義される。加えて、有機化学の一般的な法則、さらには具体的な官能部分および反応性は、Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999、Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001、Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New Y

50

ork, 1989、およびCarruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されている。

【0009】

本願に記載されている化合物は1以上の不斉中心を含み得、したがって様々な立体異性体形態、例えばエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーとして存在し得る。例えば、本願に記載されている化合物は個々のエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは幾何異性体の形態であり得、または立体異性体の混合物の形態であり得る(ラセミ混合物および1以上の立体異性体が濃縮された混合物を含む)。異性体は当業者に公知の方法(キラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)ならびにキラル塩の形成および結晶化を含む)によって混合物から単離され得る。または、好ましい異性体が不斉合成によって調製され得る。例えば、Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981)、Wilén et al., Tetrahedron 33:2725 (1977)、Elie, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962)、およびWilén, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Elie, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)参照。本発明は、加えて、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体としての化合物およびその代わりに様々な異性体の混合物としての化合物を包含する。

10

【0010】

値の範囲が挙げられているときには、範囲内の各値および部分範囲を包含することが意図されている。例えば「C₁₋₆ アルキル」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅、およびC₅₋₆ アルキルを包含することが意図されている。

20

【0011】

用語「脂肪族」は、本明細書において用いられる場合、アルキル、アルケニル、アルキニル、および炭素環式基をいう。同様に、用語「ヘテロ脂肪族」は、本明細書において用いられる場合、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、およびヘテロ環式基をいう。

【0012】

本明細書において用いられる場合、用語「アルキル」は、1~10個の炭素原子を有する直鎖または分岐の飽和炭化水素基のラジカルをいう(「C₁₋₁₀ アルキル」)。いくつかの態様においてアルキル基は1~9個の炭素原子を有する(「C₁₋₉ アルキル」)。いくつかの態様においてアルキル基は1~8個の炭素原子を有する(「C₁₋₈ アルキル」)。いくつかの態様においてアルキル基は1~7個の炭素原子を有する(「C₁₋₇ アルキル」)。いくつかの態様においてアルキル基は1~6個の炭素原子を有する(「C₁₋₆ アルキル」)。いくつかの態様においてアルキル基は1~5個の炭素原子を有する(「C₁₋₅ アルキル」)。いくつかの態様においてアルキル基は1~4個の炭素原子を有する(「C₁₋₄ アルキル」)。いくつかの態様においてアルキル基は1~3個の炭素原子を有する(「C₁₋₃ アルキル」)。いくつかの態様においてアルキル基は1~2個の炭素原子を有する(「C₁₋₂ アルキル」)。いくつかの態様においてアルキル基は1個の炭素原子を有する(「C₁ アルキル」)。いくつかの態様においてアルキル基は2~6個の炭素原子を有する(「C₂₋₆ アルキル」)。C₁₋₆ アルキル基の例は、メチル(C₁)、エチル(C₂)、n-プロピル(C₃)、イソプロピル(C₃)、n-ブチル(C₄)、tert-ブチル(C₄)、sec-ブチル(C₄)、イソブチル(C₄)、n-ペンチル(C₅)、3-ペンタニル(C₅)、アミル(C₅)、ネオペンチル(C₅)、3-メチル-2-ブタニル(C₅)、第3級アミル(C₅)、およびn-ヘキシル(C₆)を含む。アルキル基の追加の例はn-ヘプチル(C₇)、n-オクチル(C₈)などを含む。別様に指定されていない限り、アルキル基の各々の場合は独立して非置換であるか(「非置換アルキル」)、または1以上の置換基によって置換される(「置換アルキル」)。いくつかの態様においてアルキル基は非置換C₁₋₁₀ アルキル(例えば -CH

30

40

50

3) である。ある態様においてアルキル基は置換 C_{1-10} アルキルである。

【0013】

本明細書において用いられる場合、用語「ハロアルキル」は、本明細書において定義される、置換アルキル基であり、水素原子の1個以上が独立してハロゲン（例えばフルオロ、ブロモ、クロロ、またはヨード）によって置き換えられている。「ペルハロアルキル」はハロアルキルの下位集合であり、水素原子の全てがハロゲン（例えばフルオロ、ブロモ、クロロ、またはヨード）によって置き換えられたアルキル基をいう。いくつかの態様においてハロアルキル部分は1～8個の炭素原子を有する（「 C_{1-8} ハロアルキル」）。いくつかの態様においてハロアルキル部分は1～6個の炭素原子を有する（「 C_{1-6} ハロアルキル」）。いくつかの態様においてハロアルキル部分は1～4個の炭素原子を有する（「 C_{1-4} ハロアルキル」）。いくつかの態様においてハロアルキル部分は1～3個の炭素原子を有する（「 C_{1-3} ハロアルキル」）。いくつかの態様においてハロアルキル部分は1～2個の炭素原子を有する（「 C_{1-2} ハロアルキル」）。いくつかの態様においてハロアルキル水素原子の全てはフルオロによって置き換えられて、ペルフルオロアルキル基を提供する。いくつかの態様において、ハロアルキル水素原子の全てはクロロによって置き換えられて、「ペルクロロアルキル」基を提供する。ハロアルキル基の例は - CF_3 、- CF_2CF_3 、- $CF_2CF_2CF_3$ 、- CCl_3 、- $CFCl_2$ 、- CF_2Cl などを含む。

【0014】

本明細書において用いられる場合、用語「ヘテロアルキル」は、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、1、2、3、または4個のヘテロ原子）を主鎖中に（すなわち、主鎖の隣接する炭素原子間に挿入されて）および/または主鎖の1以上の末端位置に置かれてさらに含む、本明細書において定義されるアルキル基をいう。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～10個の炭素原子および1個以上のヘテロ原子を主鎖中に有する飽和基をいう（「ヘテロ C_{1-10} アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～9個の炭素原子および1個以上のヘテロ原子を主鎖中に有する飽和基である（「ヘテロ C_{1-9} アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～8個の炭素原子および1個以上のヘテロ原子を主鎖中に有する飽和基である（「ヘテロ C_{1-8} アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～7個の炭素原子および1個以上のヘテロ原子を主鎖中に有する飽和基である（「ヘテロ C_{1-7} アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～6個の炭素原子および1個以上のヘテロ原子を主鎖中に有する飽和基である（「ヘテロ C_{1-6} アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～5個の炭素原子および1個または2個のヘテロ原子を主鎖中に有する飽和基である（「ヘテロ C_{1-5} アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～4個の炭素原子および1個または2個のヘテロ原子を主鎖中に有する飽和基である（「ヘテロ C_{1-4} アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～3個の炭素原子および1個のヘテロ原子を主鎖中に有する飽和基である（「ヘテロ C_{1-3} アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～2個の炭素原子および1個のヘテロ原子を主鎖中に有する飽和基である（「ヘテロ C_{1-2} アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1個の炭素原子および1個のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロ C_1 アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、2～6個の炭素原子および1個または2個のヘテロ原子を主鎖中に有する飽和基である（「ヘテロ C_{2-6} アルキル」）。別様に定められていない限り、ヘテロアルキル基の各々の場合は独立して非置換であるか（「非置換ヘテロアルキル」）、または1以上の置換基によって置換されている（「置換ヘテロアルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は非置換ヘテロ C_{1-10} アルキルである。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は置換ヘテロ C_{1-10} アルキルである。

【0015】

本明細書において用いられる場合、用語「アルケニル」は、2～10個の炭素原子およ

び 1 個以上の炭素 - 炭素二重結合（例えば、1、2、3、または 4 個の二重結合）を有する直鎖または分岐炭化水素基のラジカルをいう。いくつかの態様においてアルケニル基は 2 ~ 9 個の炭素原子を有する（「 C_{2-9} アルケニル」）。いくつかの態様においてアルケニル基は 2 ~ 8 個の炭素原子を有する（「 C_{2-8} アルケニル」）。いくつかの態様においてアルケニル基は 2 ~ 7 個の炭素原子を有する（「 C_{2-7} アルケニル」）。いくつかの態様においてアルケニル基は 2 ~ 6 個の炭素原子を有する（「 C_{2-6} アルケニル」）。いくつかの態様においてアルケニル基は 2 ~ 5 個の炭素原子を有する（「 C_{2-5} アルケニル」）。いくつかの態様においてアルケニル基は 2 ~ 4 個の炭素原子を有する（「 C_{2-4} アルケニル」）。いくつかの態様においてアルケニル基は 2 ~ 3 個の炭素原子を有する（「 C_{2-3} アルケニル」）。いくつかの態様においてアルケニル基は 2 個の炭素原子を有する（「 C_2 アルケニル」）。1 個以上の炭素 - 炭素二重結合は、内部（例えば 2 - ブテニル内）または末端（例えば 1 - ブテニル内）であり得る。 C_{2-4} アルケニル基の例は、エテニル（ C_2 ）、1 - プロペニル（ C_3 ）、2 - プロペニル（ C_3 ）、1 - ブテニル（ C_4 ）、2 - ブテニル（ C_4 ）、ブタジエニル（ C_4 ）などを含む。 C_{2-6} アルケニル基の例は、前述の C_{2-4} アルケニル基、さらにはペンテニル（ C_5 ）、ペンタジエニル（ C_5 ）、ヘキセニル（ C_6 ）などを含む。アルケニルの追加の例は、ヘプテニル（ C_7 ）、オクテニル（ C_8 ）、オクタトリエニル（ C_8 ）などを含む。別様に定められていない限り、アルケニル基の各々の場合は独立して非置換であるか（「非置換アルケニル」）、または 1 以上の置換基によって置換されている（「置換アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は非置換 C_{2-10} アルケニルである。いくつかの態様において、アルケニル基は置換 C_{2-10} アルケニルである。

【0016】

本明細書において用いられる場合、用語「ヘテロアルケニル」は、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子（例えば、1、2、3、または 4 個のヘテロ原子）を主鎖中に（すなわち、主鎖の隣接する炭素原子間に挿入されて）および / または主鎖の 1 以上の末端位置に置かれてさらに含む、本明細書において定義されるアルケニル基をいう。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2 ~ 10 個の炭素原子、少なくとも 1 個の二重結合、および 1 個以上のヘテロ原子を主鎖中に有する基をいう（「ヘテロ C_{2-10} アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2 ~ 9 個の炭素原子、少なくとも 1 個の二重結合、および 1 個以上のヘテロ原子を主鎖中に有する（「ヘテロ C_{2-9} アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2 ~ 8 個の炭素原子、少なくとも 1 個の二重結合、および 1 個以上のヘテロ原子を主鎖中に有する（「ヘテロ C_{2-8} アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2 ~ 7 個の炭素原子、少なくとも 1 個の二重結合、および 1 個以上のヘテロ原子を主鎖中に有する（「ヘテロ C_{2-7} アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2 ~ 6 個の炭素原子、少なくとも 1 個の二重結合、および 1 個以上のヘテロ原子を主鎖中に有する（「ヘテロ C_{2-6} アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2 ~ 5 個の炭素原子、少なくとも 1 個の二重結合、および 1 個または 2 個のヘテロ原子を主鎖中に有する（「ヘテロ C_{2-5} アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2 ~ 4 個の炭素原子、少なくとも 1 個の二重結合、および 1 個または 2 個のヘテロ原子を主鎖中に有する（「ヘテロ C_{2-4} アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2 ~ 3 個の炭素原子、少なくとも 1 個の二重結合、および 1 個のヘテロ原子を主鎖中に有する（「ヘテロ C_{2-3} アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2 ~ 6 個の炭素原子、少なくとも 1 個の二重結合、および 1 個または 2 個のヘテロ原子を主鎖中に有する（「ヘテロ C_{2-6} アルケニル」）。別様に定められていない限り、ヘテロアルケニル基の各々の場合は独立して非置換であるか（「非置換ヘテロアルケニル」）、または 1 以上の置換基によって置換されている（「置換ヘテロアルケニル」）。いくつかの態様においてヘテロアルケニル基は非置換ヘテロ C_{2-10} アルケニルである。いくつかの態様においてヘテロアルケニル基は置換ヘテロ C_{2-10} アルケニルである。

【 0 0 1 7 】

本明細書において用いられる場合、用語「アルキニル」は、2～10個の炭素原子および1個以上の炭素-炭素三重結合（例えば、1、2、3、または4個の三重結合）を有する直鎖または分岐炭化水素基のラジカルをいう（「 C_{2-10} アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は2～9個の炭素原子を有する（「 C_{2-9} アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は2～8個の炭素原子を有する（「 C_{2-8} アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は2～7個の炭素原子を有する（「 C_{2-7} アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は2～6個の炭素原子を有する（「 C_{2-6} アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は2～5個の炭素原子を有する（「 C_{2-5} アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は2～4個の炭素原子を有する（「 C_{2-4} アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は2～3個の炭素原子を有する（「 C_{2-3} アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は2個の炭素原子を有する（「 C_2 アルキニル」）。1個以上の炭素-炭素三重結合は内部（例えば2-ブチニル内）または末端（例えば1-ブチニル内）であり得る。 C_{2-4} アルキニル基の例は、限定されずに、エチニル（ C_2 ）、1-プロピニル（ C_3 ）、2-プロピニル（ C_3 ）、1-ブチニル（ C_4 ）、2-ブチニル（ C_4 ）などを含む。 C_{2-6} アルキニル基の例は、前述の C_{2-4} アルキニル基、さらにはペンチニル（ C_5 ）、ヘキシニル（ C_6 ）などを含む。アルキニルの追加の例は、ヘプチニル（ C_7 ）、オクチニル（ C_8 ）などを含む。別様に定められていない限り、アルキニル基の各々の場合は独立して非置換であるか（「非置換アルキニル」）、または1以上の置換基によって置換されている（「置換アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は非置換 C_{2-10} アルキニルである。いくつかの態様において、アルキニル基は置換 C_{2-10} アルキニルである。

10

20

【 0 0 1 8 】

本明細書において用いられる場合、用語「ヘテロアルキニル」は、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、1、2、3、または4個のヘテロ原子）を主鎖中に（すなわち、主鎖の隣接する炭素原子間に挿入されて）および/または主鎖の1以上の末端位置に置かれてさらに含む、本明細書において定義されるアルキニル基をいう。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2～10個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個以上のヘテロ原子を主鎖中に有する基をいう（「ヘテロ C_{2-10} アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2～9個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個以上のヘテロ原子を主鎖中に有する（「ヘテロ C_{2-9} アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2～8個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個以上のヘテロ原子を主鎖中に有する（「ヘテロ C_{2-8} アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2～7個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個以上のヘテロ原子を主鎖中に有する（「ヘテロ C_{2-7} アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2～6個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個以上のヘテロ原子を主鎖中に有する（「ヘテロ C_{2-6} アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は2～5個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個または2個のヘテロ原子を主鎖中に有する（「ヘテロ C_{2-5} アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2～4個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個または2個のヘテロ原子を主鎖中に有する（「ヘテロ C_{2-4} アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2～3個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個のヘテロ原子を主鎖中に有する（「ヘテロ C_{2-3} アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2～6個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個または2個のヘテロ原子を主鎖中に有する（「ヘテロ C_{2-6} アルキニル」）。別様に定められていない限り、ヘテロアルキニル基の各々の場合は独立して非置換であるか（「非置換ヘテロアルキニル」）、または1以上の置換基によって置換されている（「置換ヘテロアルキニル」）。いくつかの態様において、

30

40

50

ヘテロアルキニル基は非置換ヘテロ C_{2-10} アルキニルである。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は置換ヘテロ C_{2-10} アルキニルである。

【0019】

本明細書において用いられる場合、用語「カルボシクリル (carbocyclyl)」または「炭素環式」は、3～10個の環内炭素原子（「 C_{3-10} カルボシクリル」）および0個のヘテロ原子を非芳香族環系中に有する非芳香族環式炭化水素基のラジカルをいう。いくつかの態様においてカルボシクリル基は3～8個の環内炭素原子を有する（「 C_{3-8} カルボシクリル」）。いくつかの態様においてカルボシクリル基は3～7個の環内炭素原子を有する（「 C_{3-7} カルボシクリル」）。いくつかの態様においてカルボシクリル基は3～6個の環内炭素原子を有する（「 C_{3-6} カルボシクリル」）。いくつかの態様においてカルボシクリル基は4～6個の環内炭素原子を有する（「 C_{4-6} カルボシクリル」）。いくつかの態様においてカルボシクリル基は5～6個の環内炭素原子を有する（「 C_{5-6} カルボシクリル」）。いくつかの態様においてカルボシクリル基は5～10個の環内炭素原子を有する（「 C_{5-10} カルボシクリル」）。例示的な C_{3-6} カルボシクリル基は、限定されずに、シクロプロピル（ C_3 ）、シクロプロペニル（ C_3 ）、シクロブチル（ C_4 ）、シクロブテニル（ C_4 ）、シクロペンチル（ C_5 ）、シクロペンテニル（ C_5 ）、シクロヘキシル（ C_6 ）、シクロヘキセニル（ C_6 ）、シクロヘキサジエニル（ C_6 ）などを含む。例示的な C_{3-8} カルボシクリル基は、限定されずに、前述の C_{3-6} カルボシクリル基、さらにはシクロヘプチル（ C_7 ）、シクロヘブテニル（ C_7 ）、シクロヘプタジエニル（ C_7 ）、シクロヘプタトリエニル（ C_7 ）、シクロオクチル（ C_8 ）、シクロオクテニル（ C_8 ）、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル（ C_7 ）、ビシクロ[2.2.2]オクタニル（ C_8 ）などを含む。例示的な C_{3-10} カルボシクリル基は、限定されずに、前述の C_{3-8} カルボシクリル基、さらにはシクロノニル（ C_9 ）、シクロノネニル（ C_9 ）、シクロデシル（ C_{10} ）、シクロデセニル（ C_{10} ）、オクタヒドロ-1H-インデニル（ C_9 ）、デカヒドロナフタレニル（ C_{10} ）、スピロ[4.5]デカニル（ C_{10} ）などを含む。先述の例が例示している通り、いくつかの態様において、カルボシクリル基は単環式（「単環式カルボシクリル」）または多環式（例えば、縮合、架橋もしくはスピロ環系を含有するもの、例えば二環式系（「二環式カルボシクリル」）もしくは三環式系（「三環式カルボシクリル」）など）であり、飽和であり得るか、または1個以上の炭素-炭素二重もしくは三重結合を含有し得る。「カルボシクリル」は、上で定義されているカルボシクリル環が1個以上のアリールまたはヘテロアリール基と縮合しており、結合点 (point of attachment) がカルボシクリル環上にある環系をもまた含む。かかる場合には、炭素数は、引き続き炭素環式環系中の炭素数を指定する。別様に定められていない限り、カルボシクリル基の各々の場合は独立して非置換であるか（「非置換カルボシクリル」）、または1以上の置換基によって置換されている（「置換カルボシクリル」）。いくつかの態様においてカルボシクリル基は非置換 C_{3-10} カルボシクリルである。いくつかの態様においてカルボシクリル基は置換 C_{3-10} カルボシクリルである。

【0020】

いくつかの態様において、「カルボシクリル」は、3～10個の環内炭素原子を有する単環式飽和カルボシクリル基である（「 C_{3-10} シクロアルキル」）。いくつかの態様においてシクロアルキル基は3～8個の環内炭素原子を有する（「 C_{3-8} シクロアルキル」）。いくつかの態様においてシクロアルキル基は3～6個の環内炭素原子を有する（「 C_{3-6} シクロアルキル」）。いくつかの態様においてシクロアルキル基は4～6個の環内炭素原子を有する（「 C_{4-6} シクロアルキル」）。いくつかの態様においてシクロアルキル基は5～6個の環内炭素原子を有する（「 C_{5-6} シクロアルキル」）。いくつかの態様においてシクロアルキル基は5～10個の環内炭素原子を有する（「 C_{5-10} シクロアルキル」）。 C_{5-6} シクロアルキル基の例は、シクロペンチル（ C_5 ）およびシクロヘキシル（ C_6 ）を含む。 C_{3-6} シクロアルキル基の例は、前述の C_{5-6} シクロアルキル基、さらにはシクロプロピル（ C_3 ）およびシクロブチル（ C_4 ）を含む。C

3 - 8 シクロアルキル基の例は、前述の C₃ - 6 シクロアルキル基、さらにはシクロヘプチル (C₇) およびシクロオクチル (C₈) を含む。別様に定められていない限り、シクロアルキル基の各々の場合は独立して非置換であるか (「非置換シクロアルキル」)、または 1 以上の置換基によって置換されている (「置換シクロアルキル」)。いくつかの態様においてシクロアルキル基は非置換 C₃ - 10 シクロアルキルである。いくつかの態様においてシクロアルキル基は置換 C₃ - 10 シクロアルキルである。

【0021】

本明細書において用いられる場合、用語「ヘテロシクリル (heterocyclyl)」または「ヘテロ環式」は、環内炭素原子および 1 ~ 4 個の環内ヘテロ原子を有する 3 ~ 14 員非芳香族環系のラジカルをいい、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される (「3 ~ 14 員ヘテロシクリル」)。1 個以上の窒素原子を含有するヘテロシクリル基において、結合点は原子価が許す限り炭素または窒素原子であり得る。ヘテロシクリル基は単環式 (「単環式ヘテロシクリル」) または多環式 (例えば、縮合、架橋またはスピロ環系を含有するもの、例えば二環式系 (「二環式ヘテロシクリル」) または三環式系 (「三環式ヘテロシクリル」) など) のいずれかであり得、飽和であり得るか、または 1 個以上の炭素 - 炭素二重もしくは三重結合を含有し得る。ヘテロシクリル多環式環系は、1 個以上のヘテロ原子を 1 または両方の環中に含み得る。「ヘテロシクリル」は、上で定義されているヘテロシクリル環が 1 個以上のカルボシクリル基と縮合しており、結合点がカルボシクリルもしくはヘテロシクリル環上にある環系、または上で定義されているヘテロシクリル環が 1 個以上のアリールもしくはヘテロアリール基と縮合しており、結合点がヘテロシクリル環上にある環系をもまた含む。かかる場合には、環員数は、ヘテロシクリル環系中の環員数を引き続き指定する。別様に定められていない限り、ヘテロシクリルの各々の場合は独立して非置換であるか (「非置換ヘテロシクリル」)、または 1 以上の置換基によって置換されている (「置換ヘテロシクリル」)。いくつかの態様においてヘテロシクリル基は非置換 3 ~ 14 員ヘテロシクリルである。いくつかの態様においてヘテロシクリル基は置換 3 ~ 14 員ヘテロシクリルである。

【0022】

いくつかの態様において、ヘテロシクリル基は環内炭素原子および 1 ~ 4 個の環内ヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される (「5 ~ 10 員ヘテロシクリル」)。いくつかの態様において、ヘテロシクリル基は環内炭素原子および 1 ~ 4 個の環内ヘテロ原子を有する 5 ~ 8 員非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される (「5 ~ 8 員ヘテロシクリル」)。いくつかの態様において、ヘテロシクリル基は、環内炭素原子および 1 ~ 4 個の環内ヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される (「5 ~ 6 員ヘテロシクリル」)。いくつかの態様において、5 ~ 6 員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 3 個の環内ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、5 ~ 6 員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 2 個の環内ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、5 ~ 6 員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個の環内ヘテロ原子を有する。

【0023】

1 個のヘテロ原子を含有する例示的な 3 員ヘテロシクリル基は、限定されずにアジリジニル、オキシラニル、およびチイレニルを含む。1 個のヘテロ原子を含有する例示的な 4 員ヘテロシクリル基は、限定されずにアゼチジニル、オキセタニル、およびチエタニルを含む。1 個のヘテロ原子を含有する例示的な 5 員ヘテロシクリル基は、限定されずに、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル、およびピロリル - 2, 5 - ジオンを含む。2 個のヘテロ原子を含有する例示的な 5 員ヘテロシクリル基は、限定されずに、ジオキサニル、オキサチオラニル、およびジチオラニルを含む。3 個のヘテロ原子を含有する例示的な 5 員ヘテロシクリル基は、限定されずに、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル、およ

びチアジアゾリニルを含む。1個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロシクリル基は、限定されずに、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、およびチアニルを含む。2個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロシクリル基は、限定されずに、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、ジオキサニルを含む。2個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロシクリル基は、限定されずに、トリアジナニルを含む。1個のヘテロ原子を含有する例示的な7員ヘテロシクリル基は、限定されずに、アゼパニル、オキセパニル、およびチエパニルを含む。1個のヘテロ原子を含有する例示的な8員ヘテロシクリル基は、限定されずに、アゾカニル、オキセカニル、およびチオカニルを含む。例示的な二環式ヘテロシクリル基は、限定されずに、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、オクタヒドロクロメニル、オクタヒドロイソクロメニル、デカヒドロナフチリジニル、デカヒドロ-1, 8-ナフチリジニル、オクタヒドロピロロ[3, 2-b]ピロール、インドリニル、フタルイミジル、ナフタルイミジル、クロマニル、クロメニル、1H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピニル、1, 4, 5, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-b]ピロリル、5, 6-ジヒドロ-4H-フロ[3, 2-b]ピロリル、6, 7-ジヒドロ-5H-フロ[3, 2-b]ピラニル、5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピラニル、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、2, 3-ジヒドロフロ[2, 3-b]ピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ-[2, 3-b]ピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[3, 2-c]ピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-b]ピリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニルなどを含む。

【0024】

本明細書において用いられる場合、用語「アリール」は、芳香族環系中に提供された6~14個の環内炭素原子および0個のヘテロ原子を有する、単環式または多環式（例えば、二環式または三環式） $4n+2$ 芳香族環系（例えば、環式アレイ中に共有された6、10、または14個の電子を有する）のラジカルをいう（「 C_{6-14} アリール」）。いくつかの態様において、アリール基は6個の環内炭素原子を有する（「 C_6 アリール」、例えばフェニル）。いくつかの態様において、アリール基は10個の環内炭素原子を有する（「 C_{10} アリール」、例えばナフチル、例えば1-ナフチルおよび2-ナフチル）。いくつかの態様において、アリール基は14個の環内炭素原子を有する（「 C_{14} アリール」、例えばアントラシル）。「アリール」は、上で定義されているアリール環が1個以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合しており、ラジカルまたは結合点がアリール環上にある環系をもまた含む。かかる場合には、炭素原子数は、アリール環系中の炭素原子数を引き続き指定する。別様に定められていない限り、アリール基の各々の場合は独立して非置換であるか（「非置換アリール」）、または1以上の置換基によって置換されている（「置換アリール」）。いくつかの態様においてアリール基は非置換 C_{6-14} アリールである。いくつかの態様においてアリール基は置換 C_{6-14} アリールである。

【0025】

「アルキル」は、本明細書において定義される「アルキル」の下位集合であり、本明細書において定義されるアリール基によって置換されたアルキル基をいい、結合点はアルキル部分上にある。

【0026】

本明細書において用いられる場合、用語「ヘテロアリール」は、芳香族環系中に提供された環内炭素原子および1~4個の環内ヘテロ原子を有する、5~14員単環式または多環式（例えば、二環式、三環式） $4n+2$ 芳香族環系（例えば、環式アレイ中に共有された6、10、または14個の電子を有する）のラジカルをいい、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5~14員ヘテロアリール」）。1個以上

の窒素原子を含有するヘテロアリール基において、結合点は原子価が許す限り炭素または窒素原子であり得る。ヘテロアリール多環式環系は、1個以上のヘテロ原子を1個または両方の環中に含み得る。「ヘテロアリール」は、上で定義されているヘテロアリール環が1個以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合しており、結合点がヘテロアリール環上にある環系を含む。かかる場合には、環員数は、ヘテロアリール環系中の環員数を引き続き指定する。「ヘテロアリール」は、上で定義されているヘテロアリール環が1個以上のアリール基と縮合しており、結合点がアリールまたはヘテロアリール環上にある環系をもまた含む。かかる場合には、環員数は、縮合多環式（アリール/ヘテロアリール）環系中の環員数を指定する。1個の環がヘテロ原子を含有しない多環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）は、結合点はいずれの環、すなわちヘテロ原子を保持する環（例えば2 - インドリル）またはヘテロ原子を含有しない環（例えば5 - インドリル）上でもあり得る。

10

【0027】

いくつかの態様において、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供された環内炭素原子および1～4個の環内ヘテロ原子を有する5～10員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～10員ヘテロアリール」）。いくつかの態様において、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供された環内炭素原子および1～4個の環内ヘテロ原子を有する5～8員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～8員ヘテロアリール」）。いくつかの態様において、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供された環内炭素原子および1～4個の環内ヘテロ原子を有する5～6員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～6員ヘテロアリール」）。いくつかの態様において、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～3個の環内ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個の環内ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個の環内ヘテロ原子を有する。別様に定められていない限り、ヘテロアリール基の各々の場合は独立して非置換であるか（「非置換ヘテロアリール」）、または1以上の置換基によって置換されている（「置換ヘテロアリール」）。いくつかの態様においてヘテロアリール基は非置換5～14員ヘテロアリールである。いくつかの態様においてヘテロアリール基は置換5～14員ヘテロアリールである。

20

30

【0028】

1個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基は、限定されずに、ピロリル、フラニル、およびチオフエニルを含む。2個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基は、限定されずに、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、およびイソチアゾリルを含む。3個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基は、限定されずに、トリアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルを含む。4個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基は、限定されずに、テトラゾリルを含む。1個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロアリール基は、限定されずに、ピリジニルを含む。2個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロアリール基は、限定されずに、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルを含む。3個または4個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロアリール基は、限定されずに、それぞれトリアジニルおよびテトラジニルを含む。1個のヘテロ原子を含有する例示的な7員ヘテロアリール基は、限定されずに、アゼピニル、オキセピニル、およびチエピニルを含む。例示的な5, 6 - 二環式ヘテロアリール基は、限定されずに、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフエニル、イソベンゾチオフエニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリジニル、およびプリニルを含む。例示的な6, 6 - 二環式ヘテロアリール基は、限定されずに、ナフチリジニル、プテ

40

50

リジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、およびキナゾリニルを含む。例示的な三環式ヘテロアリール基は、限定されずに、フェナントリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、およびフェナジニルを含む。

【0029】

「ヘテロアルキル」は、本明細書において定義される「アルキル」の下位集合であり、本明細書において定義されるヘテロアリール基によって置換されたアルキル基をいい、結合点はアルキル部分上にある。

【0030】

本明細書において用いられる場合、用語「部分的に不飽和である」とは、少なくとも1個の二重結合または三重結合を含む環部分を指す。用語「部分的に不飽和である」とは、本明細書において定義される場合、複数の不飽和の部位を有する環を包含することを意図するが、芳香族基（例えばアリールまたはヘテロアリール部分）を含むことは意図されない。

10

【0031】

本明細書において用いられる場合、用語「飽和している」とは、二重結合または三重結合を含まない環部分を指し、すなわち、環は、全て単結合を含む。

【0032】

接尾辞「エン」を基に添えることは、基が二価部分であるということを指示する。例えば、アルキレンはアルキルの二価部分であり、アルケニレンはアルケニルの二価部分であり、アルキニレンはアルキニルの二価部分であり、ヘテロアルキレンはヘテロアルキルの二価部分であり、ヘテロアルケニレンはヘテロアルケニルの二価部分であり、ヘテロアルキニレンはヘテロアルキニルの二価部分であり、カルボシクリレンはカルボシクリルの二価部分であり、ヘテロシクリレンはヘテロシクリルの二価部分であり、アリーレンはアリールの二価部分であり、ヘテロアリーレンはヘテロアリールの二価部分である。

20

【0033】

上記から理解されるように、本明細書において定義されるアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリール基は、ある態様においては、任意に置換されている。「任意に置換されている」は、置換または非置換であり得る基をいう（例えば、「置換」もしくは「非置換」アルキル、「置換」もしくは「非置換」アルケニル、「置換」もしくは「非置換」アルキニル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロアルキル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロアルケニル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロアルキニル、「置換」もしくは「非置換」カルボシクリル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロシクリル、「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」ヘテロアリール基）。一般的に、用語「置換」は、基の上に存在する少なくとも1個の水素が許容できる置換基（例えば置換によって安定な化合物、例えば転位、環化、脱離、または他の反応などの変換反応を自発的に起こさない化合物をもたらす置換基）によって置き換えられるということを意味する。別様に指示されていない限り、「置換」基は、基の1個以上の置換可能な位置に置換基を有する。いずれかの所与の構造中の1つよりも多くの位置が置換されるときには、置換基は各位置において同じかまたは異なるかのいずれかである。用語「置換」は、有機化合物の全ての許容できる置換基、安定な化合物の形成をもたらす本願に記載されている置換基のいずれかによる置換を含むことが企図される。本発明は、安定な化合物に至るためにいずれかおよび全てのかかる組み合わせを企図する。本発明の目的のためには、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基および/またはヘテロ原子の原子価を満足させ、安定な部分の形成をもたらす本願に記載されているいずれかの好適な置換基を有し得る。

30

40

【0034】

例示的な炭素原子置換基は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-ON(R^b)_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-N(R^b)$

50

$3^+ X^-$ 、 $-N(OR^{c c})R^{b b}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{a a}$ 、 $-SSR^{c c}$ 、 $-C(=O)R^{a a}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、 $-C(OR^{c c})_2$ 、 $-CO_2R^{a a}$ 、 $-OC(=O)R^{a a}$ 、 $-OCO_2R^{a a}$ 、 $-C(=O)N(R^{b b})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{b b})_2$ 、 $-NR^{b b}C(=O)R^{a a}$ 、 $-NR^{b b}CO_2R^{a a}$ 、 $-NR^{b b}C(=O)N(R^{b b})_2$ 、 $-C(=NR^{b b})R^{a a}$ 、 $-C(=NR^{b b})OR^{a a}$ 、 $-OC(=NR^{b b})R^{a a}$ 、 $-OC(=NR^{b b})OR^{a a}$ 、 $-C(=NR^{b b})N(R^{b b})_2$ 、 $-OC(=NR^{b b})N(R^{b b})_2$ 、 $-NR^{b b}C(=NR^{b b})N(R^{b b})_2$ 、 $-C(=O)NR^{b b}SO_2R^{a a}$ 、 $-NR^{b b}SO_2R^{a a}$ 、 $-SO_2N(R^{b b})_2$ 、 $-SO_2R^{a a}$ 、 $-SO_2OR^{a a}$ 、 $-OSO_2R^{a a}$ 、 $-S(=O)R^{a a}$ 、 $-OS(=O)R^{a a}$ 、 $-Si(R^{a a})_3$ 、 $-OSi(R^{a a})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{b b})_2$ 、 $-C(=O)SR^{a a}$ 、 $-C(=S)SR^{a a}$ 、 $-SC(=S)SR^{a a}$ 、 $-SC(=O)SR^{a a}$ 、 $-OC(=O)SR^{a a}$ 、 $-SC(=O)OR^{a a}$ 、 $-SC(=O)R^{a a}$ 、 $-P(=O)_2R^{a a}$ 、 $-OP(=O)_2R^{a a}$ 、 $-P(=O)(R^{a a})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{a a})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{c c})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{b b})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{b b})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{b b})_2$ 、 $-OP(=O)(NR^{b b})_2$ 、 $-NR^{b b}P(=O)(OR^{c c})_2$ 、 $-NR^{b b}P(=O)(NR^{b b})_2$ 、 $-P(R^{c c})_2$ 、 $-P(R^{c c})_3$ 、 $-OP(R^{c c})_2$ 、 $-OP(R^{c c})_3$ 、 $-B(R^{a a})_2$ 、 $-B(OR^{c c})_2$ 、 $-BR^{a a}(OR^{c c})$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ペルハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} ヘテロアルキル、 C_{2-10} ヘテロアルケニル、 C_{2-10} ヘテロアルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、および5～14員ヘテロアリールを含むが、これに限定されず、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、もしくは5個の $R^{d d}$ 基によって置換されるか、

あるいは、炭素原子上の2個のジェミナル水素が、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NN(R^{b b})_2$ 、 $=NNR^{b b}C(=O)R^{a a}$ 、 $=NNR^{b b}C(=O)OR^{a a}$ 、 $=NNR^{b b}S(=O)_2R^{a a}$ 、 $=NR^{b b}$ 、もしくは $=NOR^{c c}$ によって置き換えられ、

$R^{a a}$ の各々の場合は独立して C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ペルハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} ヘテロアルキル、 C_{2-10} ヘテロアルケニル、 C_{2-10} ヘテロアルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、および5～14員ヘテロアリールから選択されるか、または2個の $R^{a a}$ 基がつながって3～14員ヘテロシクリルもしくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、もしくは5個の $R^{d d}$ 基によって置換され、

$R^{b b}$ の各々の場合は独立して水素、 $-OH$ 、 $-OR^{a a}$ 、 $-N(R^{c c})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{a a}$ 、 $-C(=O)N(R^{c c})_2$ 、 $-CO_2R^{a a}$ 、 $-SO_2R^{a a}$ 、 $-C(=NR^{c c})OR^{a a}$ 、 $-C(=NR^{c c})N(R^{c c})_2$ 、 $-SO_2N(R^{c c})_2$ 、 $-SO_2R^{c c}$ 、 $-SO_2OR^{c c}$ 、 $-SOR^{a a}$ 、 $-C(=S)N(R^{c c})_2$ 、 $-C(=O)SR^{c c}$ 、 $-C(=S)SR^{c c}$ 、 $-P(=O)_2R^{a a}$ 、 $-P(=O)(R^{a a})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{c c})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{c c})_2$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ペルハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} ヘテロアルキル、 C_{2-10} ヘテロアルケニル、 C_{2-10} ヘテロアルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、および5～14員ヘテロアリールから選択されるか、または、2個の $R^{b b}$ 基がつながって3～14員ヘテロシクリルもしくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2

、3、4、もしくは5個の $R^{d\ d}$ 基によって置換され、

$R^{c\ c}$ の各々の場合は、独立して、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ペルハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} ヘテロアルキル、 C_{2-10} ヘテロアルケニル、 C_{2-10} ヘテロアルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、および5～14員ヘテロアリールから選択されるか、または、2個の $R^{c\ c}$ 基がつながって3～14員ヘテロシクリルもしくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して0、1、2、3、4、もしくは5個の $R^{d\ d}$ 基によって置換され、

$R^{d\ d}$ の各々の場合は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{e\ e}$ 、 $-ON(R^{f\ f})_2$ 、 $-N(R^{f\ f})_2$ 、 $-N(R^{f\ f})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{e\ e})R^{f\ f}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{e\ e}$ 、 $-SSR^{e\ e}$ 、 $-C(=O)R^{e\ e}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{e\ e}$ 、 $-OC(=O)R^{e\ e}$ 、 $-OCO_2R^{e\ e}$ 、 $-C(=O)N(R^{f\ f})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{f\ f})_2$ 、 $-NR^{f\ f}C(=O)R^{e\ e}$ 、 $-NR^{f\ f}CO_2R^{e\ e}$ 、 $-NR^{f\ f}C(=O)N(R^{f\ f})_2$ 、 $-C(=NR^{f\ f})OR^{e\ e}$ 、 $-OC(=NR^{f\ f})R^{e\ e}$ 、 $-OC(=NR^{f\ f})OR^{e\ e}$ 、 $-C(=NR^{f\ f})N(R^{f\ f})_2$ 、 $-OC(=NR^{f\ f})N(R^{f\ f})_2$ 、 $-NR^{f\ f}C(=NR^{f\ f})N(R^{f\ f})_2$ 、 $-NR^{f\ f}SO_2R^{e\ e}$ 、 $-SO_2N(R^{f\ f})_2$ 、 $-SO_2R^{e\ e}$ 、 $-SO_2OR^{e\ e}$ 、 $-OSO_2R^{e\ e}$ 、 $-S(=O)R^{e\ e}$ 、 $-Si(R^{e\ e})_3$ 、 $-OSi(R^{e\ e})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{f\ f})_2$ 、 $-C(=O)SR^{e\ e}$ 、 $-C(=S)SR^{e\ e}$ 、 $-SC(=S)SR^{e\ e}$ 、 $-P(=O)_2R^{e\ e}$ 、 $-P(=O)(R^{e\ e})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{e\ e})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{e\ e})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ペルハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{2-6} ヘテロアルケニル、 C_{2-6} ヘテロアルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、もしくは5個の $R^{g\ g}$ 基によって置換されるか、または、2個のジェミナル $R^{d\ d}$ 置換基がつながって $=O$ もしくは $=S$ を形成し得、

$R^{e\ e}$ の各々の場合は独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ペルハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{2-6} ヘテロアルケニル、 C_{2-6} ヘテロアルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および3～10員ヘテロアリールから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、もしくは5個の $R^{g\ g}$ 基によって置換され、

$R^{f\ f}$ の各々の場合は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ペルハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{2-6} ヘテロアルケニル、 C_{2-6} ヘテロアルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択されるか、または、2個の $R^{f\ f}$ 基がつながって3～14員ヘテロシクリルもしくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して0、1、2、3、4、もしくは5個の $R^{g\ g}$ 基によって置換され、

$R^{g\ g}$ の各々の場合は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-ON(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_3^+X^-$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル) $_2^+X^-$ 、 $-NH_2(C_{1-6}$ アルキル) $_2^+X^-$ 、 $-NH_3^+X^-$ 、 $-N(OC_{1-6}$

10

20

30

40

50

アルキル) (C₁ - 6 アルキル)、- N (OH) (C₁ - 6 アルキル)、- NH (OH)、
 - SH、- SC₁ - 6 アルキル、- SS (C₁ - 6 アルキル)、- C (=O) (C₁ -
 6 アルキル)、- CO₂ H、- CO₂ (C₁ - 6 アルキル)、- OC (=O) (C₁ - 6
 アルキル)、- OCO₂ (C₁ - 6 アルキル)、- C (=O) NH₂、- C (=O) N (C₁ - 6
 アルキル)₂、- OC (=O) NH (C₁ - 6 アルキル)、- NHC (=O) (C₁ - 6
 アルキル)、- N (C₁ - 6 アルキル) C (=O) (C₁ - 6 アルキル)、- N
 HCO₂ (C₁ - 6 アルキル)、- NHC (=O) N (C₁ - 6 アルキル)₂、- NHC
 (=O) NH (C₁ - 6 アルキル)、- NHC (=O) NH₂、- C (=NH) O (C₁ - 6
 アルキル)、- OC (=NH) (C₁ - 6 アルキル)、- OC (=NH) OC₁ - 6
 アルキル、- C (=NH) N (C₁ - 6 アルキル)₂、- C (=NH) NH (C₁ - 6 ア
 ルキル)、- C (=NH) NH₂、- OC (=NH) N (C₁ - 6 アルキル)₂、- OC
 (NH) NH (C₁ - 6 アルキル)、- OC (NH) NH₂、- NHC (NH) N (C₁ - 6
 アルキル)₂、- NHC (=NH) NH₂、- NH SO₂ (C₁ - 6 アルキル)、-
 SO₂ N (C₁ - 6 アルキル)₂、- SO₂ NH (C₁ - 6 アルキル)、- SO₂ NH₂
 、- SO₂ C₁ - 6 アルキル、- SO₂ OC₁ - 6 アルキル、- OSO₂ C₁ - 6 アルキ
 ル、- SOC₁ - 6 アルキル、- Si (C₁ - 6 アルキル)₃、- OSi (C₁ - 6 アル
 キル)₃、- C (=S) N (C₁ - 6 アルキル)₂、C (=S) NH (C₁ - 6 アルキル)
)、C (=S) NH₂、- C (=O) S (C₁ - 6 アルキル)、- C (=S) SC₁ - 6
 アルキル、- SC (=S) SC₁ - 6 アルキル、- P (=O)₂ (C₁ - 6 アルキル)、
 - P (=O) (C₁ - 6 アルキル)₂、- OP (=O) (C₁ - 6 アルキル)₂、- OP
 (=O) (OC₁ - 6 アルキル)₂、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ペルハロアルキル、C
 2 - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 ヘテロアルキル、C₂ - 6 ヘテロアル
 ケニル、C₂ - 6 ヘテロアルキニル、C₃ - 10 カルボシクリル、C₆ - 10 アリール、
 3 ~ 10 員ヘテロシクリル、5 ~ 10 員ヘテロアリールであるか、または、2 個のジェミ
 ナル R^g 置換基がつながって = O もしくは = S を形成し得、X⁻ は対イオンである。

10

20

【0035】

本明細書において用いられる場合、用語「ハロ」または「ハロゲン」はフッ素 (フルオ
 ロ、- F)、塩素 (クロロ、- Cl)、臭素 (ブロモ、- Br)、またはヨウ素 (ヨード
 、- I) をいう。

【0036】

本明細書において用いられる場合、用語「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」は基 -
 OH をいう。用語「置換ヒドロキシル」または「置換ヒドロキシ」は、敷衍して、親分
 子に直接的に取り付けられた (directly attached) 酸素原子が水素以外の基によって置
 換されたヒドロキシル基をいい、- OR^{a a}、- ON (R^{b b})₂、- OC (=O) SR^{a a}、
 - OC (=O) R^{a a}、- OCO₂ R^{a a}、- OC (=O) N (R^{b b})₂、- O
 C (=NR^{b b}) R^{a a}、- OC (=NR^{b b}) OR^{a a}、- OC (=NR^{b b}) N (R^{b b})₂、- OS (=O) R^{a a}、
 - OSO₂ R^{a a}、- OSi (R^{a a})₃、- OP (R^{c c})₂、- OP (R^{c c})₃、- OP (=O)₂ R^{a a}、- OP (=O) (R^{a a})
 2、- OP (=O) (OR^{c c})₂、- OP (=O)₂ N (R^{b b})₂、および - OP (=O) (NR^{b b})₂ から選択される基を含み、R^{a a}、R^{b b}、および R^{c c} は本願に
 おいて定義されている通りである。

30

40

【0037】

本明細書において用いられる場合、用語「チオール」または「チオ」は基 - SH をいう。
 用語「置換チオール」または「置換チオ」は、敷衍して、親分子に直接的に取り付けら
 れた硫黄原子が水素以外の基によって置換されたチオール基をいい、- SR^{a a}、- S =
 SR^{c c}、- SC (=S) SR^{a a}、- SC (=O) SR^{a a}、- SC (=O) OR^{a a}、
 および - SC (=O) R^{a a} から選択される基を含み、R^{a a} および R^{c c} は本願にお
 いて定義されている通りである。

【0038】

本明細書において用いられる場合、用語「アミノ」は基 - NH₂ をいう。用語「置換ア

50

ミノ」は、敷衍して、一置換アミノ、二置換アミノ、または三置換アミノをいう。ある態様において、「置換アミノ」は一置換アミノまたは二置換アミノ基である。

【0039】

本明細書において用いられる場合、用語「一置換アミノ」は、親分子に直接的に取り付けられた窒素原子が1個の水素および水素以外の1個の基によって置換されたアミノ基をいい、 $-NH(R^{bb})$ 、 $-NHC(=O)R^{aa}$ 、 $-NHCO_2R^{aa}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NHC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NHSCO_2R^{aa}$ 、 $-NHP(=O)(OR^{cc})_2$ 、および $-NHP(=O)(NR^{bb})_2$ から選択される基を含み、 R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} は本願において定義されている通りであり、基 $-NH(R^{bb})$ の R^{bb} は水素ではない。

10

【0040】

本明細書において用いられる場合、用語「二置換アミノ」は、親分子に直接的に取り付けられた窒素原子が水素以外の2個の基によって置換されたアミノ基をいい、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 、および $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$ から選択される基を含み、 R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} は本願において定義されている通りであり、ただし親分子に直接的に取り付けられた窒素原子は水素によって置換されない。

20

【0041】

本明細書において用いられる場合、用語「三置換アミノ」は、親分子に直接的に取り付けられた窒素原子が3個の基によって置換されたアミノ基をいい、 $-N(R^{bb})_3$ および $-N(R^{bb})_3^+X^-$ から選択される基を含み、 R^{bb} および X^- は本願において定義されている通りである。

【0042】

本明細書において用いられる場合、用語「オキソ」は基=Oを指し、用語「チオオキソ」は基=Sを指す。

【0043】

窒素原子は原子価が許す限り置換または非置換であり得、第1級、第2級、第3級、および第4級窒素原子を含み得る。例示的な窒素原子置換基は、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ペルハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} ヘテロアルキル、 C_{2-10} ヘテロアルケニル、 C_{2-10} ヘテロアルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、および5~14員ヘテロアリールを含むが、これに限定されず、または、N原子に取り付けられた2個の R^{cc} 基がつながって3~14員ヘテロシクリルもしくは5~14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5個の R^{dd} 基によって置換され、 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 、および R^{dd} は上で定義されている通りである。

30

40

【0044】

ある態様において、窒素原子上に存在する置換基は窒素保護基である(本願においては「アミノ保護基」ともまたいわれる)。窒素保護基は、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})$

50

$N(R^{c,c})_2$ 、 $-SO_2N(R^{c,c})_2$ 、 $-SO_2R^{c,c}$ 、 $-SO_2OR^{c,c}$ 、 $-SOR^{a,a}$ 、 $-C(=S)N(R^{c,c})_2$ 、 $-C(=O)SR^{c,c}$ 、 $-C(=S)SR^{c,c}$ 、 C_{1-10} アルキル (例えば、アラルキル、ヘテロアラルキル)、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} ヘテロアルキル、 C_{2-10} ヘテロアルケニル、 C_{2-10} ヘテロアルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3 ~ 14 員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、および 5 ~ 14 員ヘテロアリール基を含むが、これに限定されず、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール、およびヘテロアリールは独立して 0、1、2、3、4、または 5 個の $R^{d,d}$ 基によって置換され、 $R^{a,a}$ 、 R^b 、 $R^{c,c}$ 、および $R^{d,d}$ は本願において定義されている通りである。窒素保護基は当分野において周知であり、参照によって本明細書に組み込まれる Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999 に詳細に記載されているものを含む。

10

【0045】

例えば、アミド基などの窒素保護基 (例えば $-C(=O)R^{a,a}$) は、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3 - フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3 - ピリジルカルボキサミド、N - ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p - フェニルベンズアミド、o - ニトフェニルアセトアミド、o - ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、(' - ジチオベンジルオキシアシルアミノ) アセトアミド、3 - (p - ヒドロキシフェニル) プロパンアミド、3 - (o - ニトロフェニル) プロパンアミド、2 - メチル - 2 - (o - ニトロフェノキシ) プロパンアミド、2 - メチル - 2 - (o - フェニルアゾフェノキシ) プロパンアミド、4 - クロロブタンアミド、3 - メチル - 3 - ニトロブタンアミド、o - ニトロケイ皮酸アミド、N - アセチルメチオニン誘導体、o - ニトロベンズアミド、および o - (ベンゾイルオキシメチル) ベンズアミドを含むが、これに限定されない。

20

【0046】

カルバメート基などの窒素保護基 (例えば $-C(=O)OR^{a,a}$) は、メチルカルバメート、エチルカルバメート、9 - フルオレニルメチルカルバメート (Fmoc)、9 - (2 - スルホ) フルオレニルメチルカルバメート、9 - (2 , 7 - ジブromo) フルオロエニルメチルカルバメート、2 , 7 - ジ - t - ブチル - [9 - (10 , 10 - ジオキソ - 10 , 10 , 10 - テトラヒドロチオキサンチル)] メチルカルバメート (DBD - Tmoc)、4 - メトキシフェナシルカルバメート (Phenoc)、2 , 2 , 2 - トリクロロエチルカルバメート (Troc)、2 - トリメチルシリルエチルカルバメート (Teoc)、2 - フェニルエチルカルバメート (hZ)、1 - (1 - アダマンチル) - 1 - メチルエチルカルバメート (Adpoc)、1 , 1 - ジメチル - 2 - ハロエチルカルバメート、1 , 1 - ジメチル - 2 , 2 - ジブromoエチルカルバメート (DB - t - BOC)、1 , 1 - ジメチル - 2 , 2 , 2 - トリクロロエチルカルバメート (TCBOC)、1 - メチル - 1 - (4 - ビフェニル) エチルカルバメート (Bpoc)、1 - (3 , 5 - ジ - t - ブチルフェニル) - 1 - メチルエチルカルバメート (t - Bumeoc)、2 - (2 ' - および 4 ' - ピリジル) エチルカルバメート (Pyoc)、2 - (N , N - ジシクロヘキシルカルボキサミド) エチルカルバメート、t - ブチルカルバメート (BOC)、1 - アダマンチルカルバメート (Adoc)、ビニルカルバメート (Voc)、アリルカルバメート (Alloc)、1 - イソプロピルアリルカルバメート (Ipaoc)、シンナミルカルバメート (Coc)、4 - ニトロシンナミルカルバメート (Noc)、8 - キノリルカルバメート、N - ヒドロキシピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート (Cbz)、p - メトキシベンジルカルバメート (Moz)、p - ニトベンジルカルバメート、p - ブromoベンジルカルバメート、p - クロロベンジルカルバメート、2 , 4 - ジクロロベンジルカルバメート、4 - メチルスルフィニルベンジルカルバメート (MsZ)、9 - アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカル

30

40

50

バメート、2 - メチルチオエチルカルバメート、2 - メチルスルホニルエチルカルバメート、2 - (p - トルエンスルホニル)エチルカルバメート、[2 - (1, 3 - ジチアニル)] メチルカルバメート (D m o c)、4 - メチルチオフェニルカルバメート (M t p c)、2, 4 - ジメチルチオフェニルカルバメート (B m p c)、2 - ホスホニオエチルカルバメート (P e o c)、2 - トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート (P p o c)、1, 1 - ジメチル - 2 - シアノエチルカルバメート、m - クロロ - p - アシルオキシベンジルカルバメート、p - (ジヒドロキシボリル)ベンジルカルバメート、5 - ベンゾイソオキサゾリルメチルカルバメート、2 - (トリフルオロメチル) - 6 - クロモニルメチルカルバメート (T c r o c)、m - ニトロフェニルカルバメート、3, 5 - ジメトキシベンジルカルバメート、o - ニトロベンジルカルバメート、3, 4 - ジメトキシ - 6 - ニトロベンジルカルバメート、フェニル (o - ニトロフェニル)メチルカルバメート、t - アミルカルバメート、S - ベンジルチオカルバメート、p - シアノベンジルカルバメート、シクロブチルカルバメート、シクロヘキシルカルバメート、シクロペンチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、p - デシルオキシベンジルカルバメート、2, 2 - ジメトキシアシルビニルカルバメート、o - (N, N - ジメチルカルボキサミド)ベンジルカルバメート、1, 1 - ジメチル - 3 - (N, N - ジメチルカルボキサミド)プロピルカルバメート、1, 1 - ジメチルプロピニルカルバメート、ジ (2 - ピリジル)メチルカルバメート、2 - フラニルメチルカルバメート、2 - ヨードエチルカルバメート、イソボルニルカルバメート、イソブチルカルバメート、イソニコチニルカルバメート、p - (p' - メトキシフェニルアゾ)ベンジルカルバメート、1 - メチルシクロブチルカルバメート、1 - メチルシクロヘキシルカルバメート、1 - メチル - 1 - シクロプロピルメチルカルバメート、1 - メチル - 1 - (3, 5 - ジメトキシフェニル)エチルカルバメート、1 - メチル - 1 - (p - フェニルアゾフェニル)エチルカルバメート、1 - メチル - 1 - フェニルエチルカルバメート、1 - メチル - 1 - (4 - ピリジル)エチルカルバメート、フェニルカルバメート、p - (フェニルアゾ)ベンジルカルバメート、2, 4, 6 - トリ - t - ブチルフェニルカルバメート、4 - (トリメチルアンモニウム)ベンジルカルバメート、および 2, 4, 6 - トリメチルベンジルカルバメートを含むが、これに限定されない。

10

20

【0047】

スルホンアミド基などの窒素保護基 (例えば - S (=O)₂ R^a) は、p - トルエンスルホンアミド (T s)、ベンゼンスルホンアミド、2, 3, 6 - トリメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (M t r)、2, 4, 6 - トリメトキシベンゼンスルホンアミド (M t b)、2, 6 - ジメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (P m e)、2, 3, 5, 6 - テトラメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (M t e)、4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (M b s)、2, 4, 6 - トリメチルベンゼンスルホンアミド (M t s)、2, 6 - ジメトキシ - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド (i M d s)、2, 2, 5, 7, 8 - ペンタメチルクロマン - 6 - スルホンアミド (P m c)、メタンスルホンアミド (M s)、- トリメチルシリルエタンスルホンアミド (S E S)、9 - アントラセンスルホンアミド、4 - (4', 8' - ジメトキシナフチルメチル)ベンゼンスルホンアミド (D N M B S)、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、およびフェナシルスルホンアミドを含むが、これに限定されない。

30

40

【0048】

他の窒素保護基は、フェノチアジニル - (10) - アシル誘導体、N' - p - トルエンスルホニルアミノアシル誘導体、N' - フェニルアミノチオアシル誘導体、N - ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、N - アセチルメチオニン誘導体、4, 5 - ジフェニル - 3 - オキサゾリン - 2 - オン、N - フタルイミド、N - ジチアスクシンイミド (D t s)、N - 2, 3 - ジフェニルマレイミド、N - 2, 5 - ジメチルピロール、N - 1, 1, 4, 4 - テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加体 (S T A B A S E)、5 - 置換 1, 3 - ジメチル - 1, 3, 5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オン、5 - 置換 1, 3 - ジベンジル - 1, 3, 5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オン、1 - 置換 3, 5 - ジニトロ - 4

50

- ピリドン、N - メチルアミン、N - アリルアミン、N - [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチルアミン (SEM)、N - 3 - アセトキシプロピルアミン、N - (1 - イソプロピル - 4 - ニトロ - 2 - オキソ - 3 - ピロリン - 3 - イル) アミン、第4級アンモニウム塩、N - ベンジルアミン、N - ジ (4 - メトキシフェニル) メチルアミン、N - 5 - ジベンゾスベリルアミン、N - トリフェニルメチルアミン (Tr)、N - [(4 - メトキシフェニル) ジフェニルメチル] アミン (MMTr)、N - 9 - フェニルフルオレニルアミン (PhF)、N - 2, 7 - ジクロロ - 9 - フルオレニルメチレンアミン、N - フェロセニルメチルアミノ (Fcm)、N - 2 - ピコリルアミノ N' - オキシド、N - 1, 1 - ジメチルチオメチレンアミン、N - ベンジリデンアミン、N - p - メトキシベンジリデンアミン、N - ジフェニルメチレンアミン、N - [(2 - ピリジル) メシチル] メチレンアミン、N - (N', N' - ジメチルアミノメチレン) アミン、N, N' - イソプロピリデンジアミン、N - p - ニトロベンジリデンアミン、N - サリチリデンアミン、N - 5 - クロロサリチリデンアミン、N - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) フェニルメチレンアミン、N - シクロヘキシリデンアミン、N - (5, 5 - ジメチル - 3 - オキソ - 1 - シクロヘキセニル) アミン、N - ボラン誘導体、N - ジフェニルボロン酸誘導体、N - [フェニル (ペンタアシルクロムまたはタングステン) アシル] アミン、N - 銅キレート、N - 亜鉛キレート、N - ニトロアミン、N - ニトロソアミン、アミン N - オキシド、ジフェニルホスフィンアミド (Dpp)、ジメチルチオホスフィンアミド (Mpt)、ジフェニルチオホスフィンアミド (Ppt)、ジアルキルホスホロアミダート、ジベンジルホスホロアミダート、ジフェニルホスホロアミダート、ベンゼンスルフェンアミド、o - ニトロベンゼンスルフェンアミド (Nps)、2, 4 - ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、2 - ニトロ - 4 - メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、および 3 - ニトロピリジンスルフェンアミド (Npys) を含むが、これに限定されない。

10

20

30

40

50

【0049】

ある態様において、酸素原子上に存在する置換基は酸素保護基である (本願においては「ヒドロキシル保護基」ともまたいわれる)。酸素保護基は、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、および $-P(=O)(NR^{bb})_2$ を含むが、これに限定されず、 R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} は本願において定義されている通りである。酸素保護基は当分野において周知であり、参照によって本願に組み込まれる Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999 に詳細に記載されているものを含む。

【0050】

例示的な酸素保護基は、メチル、メトキシメチル (MOM)、メチルチオメチル (MTM)、t - ブチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル) メトキシメチル (SMOM)、ベンジルオキシメチル (BOM)、p - メトキシベンジルオキシメチル (PMBM)、(4 - メトキシフェノキシ) メチル (p - AOM)、グアイアコールメチル (GUM)、t - ブトキシメチル、4 - ペンテニルオキシメチル (POM)、シロキシメチル、2 - メトキシエトキシメチル (MEM)、2, 2, 2 - トリクロロエトキシメチル、ビス (2 - クロロエトキシ) メチル、2 - (トリメチルシリル) エトキシメチル (SEMOR)、テトラヒドロピラニル (THP)、3 - プロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1 - メトキシシクロヘキシル、4 - メトキシテトラヒドロピラニル (MTHP)、4 - メトキシテトラヒドロチオピラニル、4 - メトキシテトラヒドロチオピラニル S, S - ジオキシド、1 - [(2 - クロロ - 4 - メチル) フェニル] - 4 - メトキシピリジン - 4 - イル (CTMP)、1, 4 - ジオキサソ - 2 - イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ - 7,

8 , 8 - トリメチル - 4 , 7 - メタノベンゾフラン - 2 - イル、1 - エトキシエチル、1
 - (2 - クロロエトキシ) エチル、1 - メチル - 1 - メトキシエチル、1 - メチル - 1 -
 ベンジルオキシエチル、1 - メチル - 1 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロエチル、2 , 2
 , 2 - トリクロロエチル、2 - トリメチルシリルエチル、2 - (フェニルセレニル) エチ
 ル、t - ブチル、アリル、p - クロロフェニル、p - メトキシフェニル、2 , 4 - ジニト
 ロフェニル、ベンジル (B n)、p - メトキシベンジル、3 , 4 - ジメトキシベンジル、
 o - ニトロベンジル、p - ニトロベンジル、p - ハロベンジル、2 , 6 - ジクロロベンジ
 ル、p - シアノベンジル、p - フェニルベンジル、2 - ピコリル、4 - ピコリル、3 - メ
 チル - 2 - ピコリル N - オキシド、ジフェニルメチル、p , p ' - ジニトロベンズヒドリ
 ル、5 - ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、 - ナフチルジフェニルメチル、p -
 メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ (p - メトキシフェニル) フェニルメチル、トリ
 (p - メトキシフェニル) メチル、4 - (4 ' - プロモフェナシルオキシフェニル) ジフ
 エニルメチル、4 , 4 ' , 4 " - トリス (4 , 5 - ジクロロフタルイミドフェニル) メチ
 ル、4 , 4 ' , 4 " - トリス (レプリノイルオキシフェニル) メチル、4 , 4 ' , 4 " -
 トリス (ベンゾイルオキシフェニル) メチル、3 - (イミダゾール - 1 - イル) ビス (4
 ' , 4 " - ジメトキシフェニル) メチル、1 , 1 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1 '
 - ピレニルメチル、9 - アントリル、9 - (9 - フェニル) キサンテニル、9 - (9 - フェ
 ニル - 10 - オキシ) アントリル、1 , 3 - ベンゾジチオラン - 2 - イル、ベンゾイソ
 チアゾリル S , S - ジオキシド、トリメチルシリル (T M S)、トリエチルシリル (T E
 S)、トリイソプロピルシリル (T I P S)、ジメチルイソプロピルシリル (I P D M S)
 、ジエチルイソプロピルシリル (D E I P S)、ジメチルヘキシルシリル、t - ブチル
 ジメチルシリル (T B D M S)、t - ブチルジフェニルシリル (T B D P S)、トリベン
 ジルシリル、トリ - p - キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル
 (D P M S)、t - ブチルメトキシフェニルシリル (T B M P S)、ホルメート、ベンゾ
 イルホルメート、アセテート、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリクロロアセ
 テート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテ
 ート、フェノキシアセテート、p - クロロフェノキシアセテート、3 - フェニルプロピオネ
 ート、4 - オキソペンタノエート (レプリネート)、4 , 4 - (エチレンジチオ) ペンタ
 ノエート (レプリノイルジチオアセタール)、ピバロエート、アダマントエート、クロト
 ネット、4 - メトキシクロトネット、ベンゾエート、p - フェニルベンゾエート、2 , 4
 , 6 - トリメチルベンゾエート (メシトエート)、アルキルメチルカーボネート、9 - フ
 ルオレニルメチルカーボネート (F m o c)、アルキルエチルカーボネート、アルキル 2
 , 2 , 2 - トリクロロエチルカーボネート (T r o c)、2 - (トリメチルシリル) エチ
 ルカーボネート (T M S E C)、2 - (フェニルスルホニル) エチルカーボネート (P s
 e c)、2 - (トリフェニルホスホニオ) エチルカーボネート (P e o c)、アルキルイ
 ソブチルカーボネート、アルキルビニルカーボネート、アルキルアリルカーボネート、t
 - ブチルカーボネート、アルキル p - ニトロフェニルカーボネート、アルキルベンジルカ
 ーボネート、アルキル p - メトキシベンジルカーボネート、アルキル 3 , 4 - ジメトキシ
 ベンジルカーボネート、アルキル o - ニトロベンジルカーボネート、アルキル p - ニトロ
 ベンジルカーボネート、アルキル S - ベンジルチオカーボネート、4 - エトキシ - 1 - ナ
 フチルカーボネート、メチルジチオカーボネート、2 - ヨードベンゾエート、4 - アジド
 ブチレート、4 - ニトロ - 4 - メチルペンタノエート、o - (ジブromoメチル) ベンゾエ
 ート、2 - ホルミルベンゼンスルホネート、2 - (メチルチオメトキシ) エチル、4 - (
 メチルチオメトキシ) ブチレート、2 - (メチルチオメトキシメチル) ベンゾエート、2
 , 6 - ジクロロ - 4 - メチルフェノキシアセテート、2 , 6 - ジクロロ - 4 - (1 , 1 ,
 3 , 3 - テトラメチルブチル) フェノキシアセテート、2 , 4 - ビス (1 , 1 - ジメチル
 プロピル) フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、イソブチレート、モノ
 スクシノエート、(E) - 2 - メチル - 2 - ブテノエート、o - (メトキシアシル) ベン
 ゾエート、 - ナフトエート、ナイトレート、アルキル , , ' , ' - テトラメチ
 ルホスホロジアミデート、アルキル N - フェニルカルバメート、ボレート、ジメチルホス

10

20

30

40

50

フィノチオイル、アルキル 2, 4 - ジニトロフェニルスルフェネート、サルフェート、メタンスルホネート（メシレート）、ベンジルスルホネート、およびトシレート（Ts）を含むが、これに限定されない。

【0051】

ある態様において、硫黄原子上に存在する置換基は硫黄保護基である（「チオール保護基」ともまたいわれる）。硫黄保護基は、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、および $-P(=O)(NR^{bb})_2$ を含むが、これに限定されず、 R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} は本願において定義されている通りである。硫黄保護基は当分野において周知であり、参照によって本願に組み込まれる *Protection Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999 に詳細に記載されているものを含む。

10

【0052】

これらの、および他の例示的な置換基は、詳細な説明、例および請求の範囲においてより詳細に記載される。本発明は、上記の例示的な置換基の列記により限定されることを決して意図しない。

【0053】

本明細書において用いられる場合、用語「塩」は、任意の、および全ての塩を指す。

20

【0054】

本願において用いられる場合、用語「塩」または「医薬的に許容される塩」は、正当な医学的判断の範囲内において、ヒトおよびより下等な動物の組織と接触する使用にとって好適であり、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などがなく、適当な効果/リスク比に見合った塩をいう。医薬的に許容される塩は当分野において周知である。例えば Berge らは医薬的に許容される塩を詳細に *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66: 1-19 に記載している。本発明の化合物の医薬的に許容される塩は、好適な無機および有機酸および塩基に由来するものを含む。医薬的に許容される非毒性の酸付加塩の例はアミノ基の塩であり、無機酸、例えば塩化水素酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸によって、または有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸によって、あるいは、当分野において用いられる他の方法、例えばイオン交換を用いることによって、形成される。他の医薬的に許容される塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ニグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、蟻酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素塩、2 - ヒドロキシ - エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチニン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などを含む。適切な塩基に由来する医薬的に許容される塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、および $N^+(C_{1-4} \text{アルキル})_4$ 塩を含む。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩はナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを含む。さらなる医薬的に許容される塩は、適切な場合、非毒性のアンモニウム、第 4 級アンモニウム、ならびに、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩およびアリールスルホン酸塩などの対イオンを用いて形成されたアミンカチオンを含む。

30

40

50

【 0 0 5 5 】

本明細書において用いられる場合、用語「互変異生体」とは、水素と二重結合とが、その分子中の他の原子に対する位置を交換している化合物の特定の異性体を指す。一対の互変異生体が存在するためには、相互変換のための機構が存在しなければならない。互変異生体の例としては、ケト - エノール形態、イミン - エナミン形態、アミド - イミノアルコール形態、アミジン - アミニジン形態、ニトロソ - オキシム形態、チオケトン - エンチオール形態、N - ニトロソ - ヒドロキシアゾ形態、ニトロ - a c i - ニトロ形態、およびピリドン - ヒドロキシピリジン形態が挙げられる。

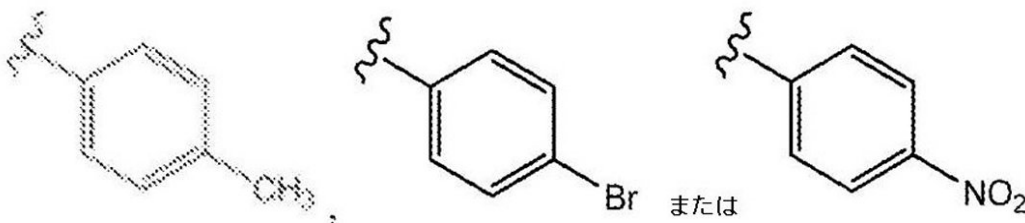
【 0 0 5 6 】

本明細書において用いられる場合、句「少なくとも 1 の場合」の使用は、1、2、3、4 またはそれより多くの場合を指すが、また、例えば 1 ~ 4、1 ~ 3、1 ~ 2、2 ~ 4、2 ~ 3、または 3 ~ 4 の場合などの境界を含む範囲を包含する。

【 0 0 5 7 】

本明細書において用いられる場合、用語「脱離基」は、合成有機化学の分野におけるその通常の意味を付与され、求核剤により置き換えられ得る原子または基を指す。好適な脱離基の例としては、限定されないが、ハロゲン化物（塩化物、臭化物またはヨウ化物など）、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、アルカンシルホニルオキシ、アレンスルホニルオキシ、アルキル - カルボニルオキシ（例えばアセトキシ）、アリールカルボニルオキシ、アリールオキシ、メトキシ、N, O - ジメチルヒドロキシルアミノ、ピキシル、ハロホルメート、 $-NO_2$ 、トリアルキルアンモニウム、およびアリールヨードニウム塩が挙げられる。いくつかの態様において、脱離基は、スルホン酸エステルである。いくつかの態様において、スルホン酸エステルは、式 $-OSO_2R'$ を含み、ここで、 R' は、任意にアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたヘテロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアリールアルキル、および任意に置換されたヘテロアリールアルキルからなる群より選択される。いくつかの態様において、 R' は、置換されているかもしくは未置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの態様において、 R' はメチルである。いくつかの態様において、 R' は $-CF_3$ である。いくつかの態様において、 R' は、置換されているかもしくは未置換アリールである。いくつかの態様において、 R' は、置換されているかもしくは未置換フェニルである。いくつかの態様において、 R' は：

【化 1】



である。

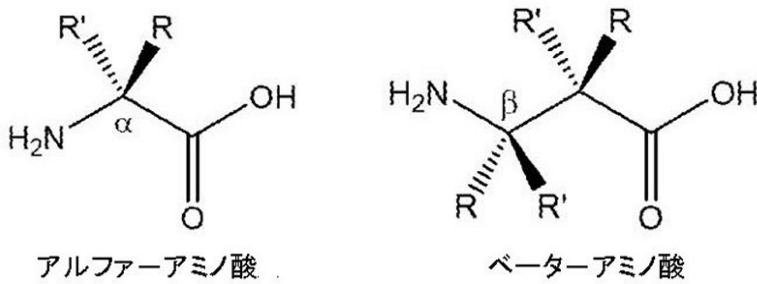
いくつかの場合において、脱離基は、トルエンシルホネート（トシレート、Ts）、メタンスルホネート（メシレート、Ms）、p - ブロモベンゼンスルホニル（プロシレート、Bs）、またはトリフルオロメタンスルホネート（トリフレート、Tf）である。いくつかの場合において、脱離基は、プロシレート（p - ブロモベンゼンスルホニル）である。いくつかの場合において、脱離基は、ノシレート（2 - ニトロベンゼンスルホニル）である。いくつかの態様において、脱離基は、スルホンネート含有基である。いくつかの態様において、脱離基は、トシレート基である。脱離基はまた、ホスフィンオキシド（例えば光延反応の間に形成される）またはエポキシドもしくは環状サルフェートなどの内部脱離基であってもよい。

【 0 0 5 8 】

用語「アミノ酸」とは、アミノ基およびカルボキシル基の両方を含む分子を指す。アミ

ノ酸は、アルファ - アミノ酸およびベータ - アミノ酸を含み、これらの構造は以下に表される。ある態様において、アミノ酸はアルファアミノ酸である。

【化 2】



10

【0059】

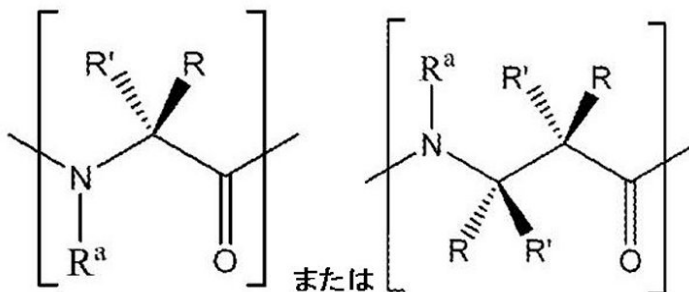
好適なアミノ酸としては、限定することなく、ペプチド中に見出される20の一般的な天然に存在するアルファ - アミノ酸（例えば、以下に表される表1において提供されるようなA、R、N、C、D、Q、E、G、H、I、L、K、M、F、P、S、T、W、Y、V）のD - およびL - 異性体などの天然のアルファ - アミノ酸、天然のベータ - アミノ酸（例えばベータ - アラニン）、および非天然のベータ - アミノ酸が挙げられる。

【0060】

本発明のペプチドの構築において用いられるアミノ酸は、有機合成により調製しても、または他の経路、例えば天然のソースの分解またはこれからの分離などにより得てもよい。本発明のある態様において、式 - [X_{AA}] - は、以下の式：

20

【化 3】



30

を有する天然および/または非天然アミノ酸に相当し、式中、RおよびR'は、以下および本明細書において定義される好適なアミノ酸側鎖に相当し、R^aは、以下および本明細書において定義される。

【表 1】

表 1.	好適なアミノ酸側鎖	
例示的な天然のアルファアミノ酸	R	R'
L-アラニン(A)	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
L-アルギニン(R)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$	$-\text{H}$
L-アスパラギン(N)	$-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{H}$
L-アスパラギン酸(D)	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	$-\text{H}$
L-システイン(C)	$-\text{CH}_2\text{SH}$	$-\text{H}$
L-グルタミン酸(E)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	$-\text{H}$
L-グルタミン(Q)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{H}$
グリシン(G)	$-\text{H}$	$-\text{H}$
L-ヒスチジン(H)	$-\text{CH}_2-2-(1\text{H-イミダゾール})$	$-\text{H}$
L-イソロイシン(I)	$-\text{sec-ブチル}$	$-\text{H}$
L-ロイシン(L)	$-\text{イソ-ブチル}$	$-\text{H}$
L-リジン(K)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	$-\text{H}$
L-メチオニン(M)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$	$-\text{H}$
L-フェニルアラニン(F)	$-\text{CH}_2\text{Ph}$	$-\text{H}$
L-プロリン(P)	$-\text{2-(ピロリジン)}$	$-\text{H}$
L-セリン(S)	$-\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{H}$
L-スレオニン(T)	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$	$-\text{H}$
L-トリプトファン(W)	$-\text{CH}_2-3-(1\text{H-インドール})$	$-\text{H}$
L-チロシン(Y)	$-\text{CH}_2-(\text{p-ヒドロキシフェニル})$	$-\text{H}$
L-バリン(V)	$-\text{イソプロピル}$	$-\text{H}$

10

20

【表 2 - 1】

表 2.	好適なアミノ酸側鎖	
例示的な非天然アルファアミノ酸	R	R'
D-アラニン	-H	-CH ₃
D-アルギニン	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHC(=NH)NH ₂
D-アスパラギン	-H	-CH ₂ C(=O)NH ₂
D-アスパラギン酸	-H	-CH ₂ CO ₂ H
D-システイン	-H	-CH ₂ SH
D-グルタミン酸	-H	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
D-グルタミン	-H	-CH ₂ CH ₂ C(=O)NH ₂
D-ヒスチジン	-H	-CH ₂ -2-(1H-イミダゾール)
D-イソロイシン	-H	-sec-ブチル
D-ロイシン	-H	-イソ-ブチル
D-リジン	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
D-メチオニン	-H	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃
D-フェニルアラニン	-H	-CH ₂ Ph
D-プロリン	-H	-2-(ピロリジン)
D-セリン	-H	-CH ₂ OH
D-スレオニン	-H	-CH ₂ CH(OH)(CH ₃)
D-トリプトファン	-H	-CH ₂ -3-(1H-インドール)
D-チロシン	-H	-CH ₂ -(p-ヒドロキシフェニル)
D-バリン	-H	-イソプロピル
ジビニル	-CH=CH ₂	-CH=CH ₂

10

20

【表 2 - 2】

表 2 (続き)		
例示的な非天然アルファアミノ酸	R および R' は以下に等しい:	
α -メチルアラニン(Aib)	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
α -メチルアルギニン	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$
α -メチルアスパラギン	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$
α -メチルアスパラギン酸	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$
α -メチルシステイン	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{SH}$
α -メチルグルタミン酸	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$
α -メチルグルタミン	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$
α -メチルヒスチジン	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-2-(1\text{H-イミダゾール})$
α -メチルイソロイシン	$-\text{CH}_3$	$-\text{sec-ブチル}$
α -メチルロイシン	$-\text{CH}_3$	$-\text{イソブチル}$
α -メチルリジン	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
α -メチルメチオニン	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$
α -メチルフェニルアラニン	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{Ph}$
α -メチルプロリン	$-\text{CH}_3$	$-\text{2-(ピロリジン)}$
α -メチルセリン	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{OH}$
α -メチルスレオニン	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$
α -メチルトリプトファン	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-3-(1\text{H-インドール})$
α -メチルチロシン	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-(p\text{-ヒドロキシフェニル})$
α -メチルバリン	$-\text{CH}_3$	$-\text{イソプロピル}$
ジビニル	$-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}=\text{CH}_2$
ノルロイシン	$-\text{H}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

10

20

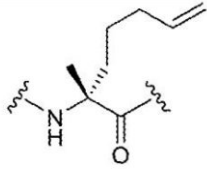
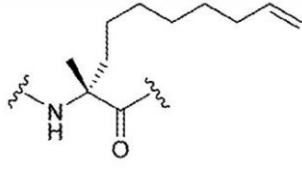
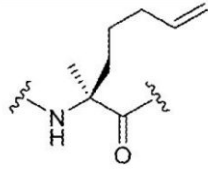
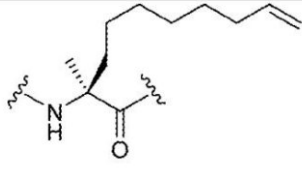
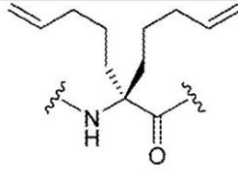
【表 3 - 1】

表 3.	好適なアミノ酸側鎖
例示的な非天然アルファアミノ酸	R および R' は、水素または $-\text{CH}_3$ 、および以下に等しい:
末端不飽和アルファアミノ酸およびビスアルファアミノ酸(例えば修飾システイン、修飾リジン、修飾トリプトファン、修飾セリン、修飾スレオニン、修飾プロリン、修飾ヒスチジン、修飾アラニンなど)。	$-(\text{CH}_2)_g-\text{S}-(\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2$, $-(\text{CH}_2)_g-\text{O}-(\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2$, $-(\text{CH}_2)_g-\text{NH}-(\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2$, $-(\text{CH}_2)_g-(\text{C}=\text{O})-\text{S}-(\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2$, $-(\text{CH}_2)_g-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2$, $-(\text{CH}_2)_g-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2$, $-(\text{C}_6\text{H}_5)-p-\text{O}-(\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-(\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2)(\text{CH}_3)$, $-\text{ヒスチジン}-\text{N}((\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2)$, $-\text{トリプトファン}-\text{N}((\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2)$ 、および $-(\text{CH}_2)_{g+1}(\text{CH}=\text{CH}_2)$, 式中: g の各々の場合は、独立して 0~10 である。

30

40

【表 3 - 2】

表 3(続き) 例示的な非天然アルファ-アミノ酸		
		
		

10

【0061】

多くの公知の非天然アミノ酸があり、それらのいずれかが本発明のペプチド中に含まれ得る。例えばS. Hunt, The Non-Protein Amino Acids: In Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids, edited by G. C. Barrett, Chapman and Hall, 1985参照。非天然アミノ酸のいくつかの例は、4 - ヒドロキシプロリン、デスモシン、- アミノ酪酸、- シアノアラニン、ノルバリン、4 - (E) - ブテニル - 4 (R) - メチル - N - メチル - L - スレオニン、N - メチル - L - ロイシン、1 - アミノ - シクロプロパンカルボン酸、1 - アミノ - 2 - フェニル - シクロプロパンカルボン酸、1 - アミノ - シクロブタンカルボン酸、4 - アミノ - シクロペンテンカルボン酸、3 - アミノ - シクロヘキサンカルボン酸、4 - ピペリジル酢酸、4 - アミノ - 1 - メチルピロール - 2 - カルボン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、2 - アミノヘプタン二酸、4 - (アミノメチル) 安息香酸、4 - アミノ安息香酸、オルト、メタ、およびパラ置換フェニルアラニン（例えば、- C(=O)C₆H₅、- CF₃、- CN、- ハロ、- NO₂、CH₃によって置換される）、二置換フェニルアラニン、置換チロシン（例えば、- C(=O)C₆H₅、- CF₃、- CN、- ハロ、- NO₂、CH₃によってさらに置換される）、ならびにスタチンである。加えて、本発明への使用に好適なアミノ酸は誘導体化され得、ヒドロキシル化、リン酸化、スルホン化、アシル化、およびグリコシル化されたアミノ酸残基などを含む。

20

30

【0062】

用語「アミノ酸側鎖」は、アミノ酸のアルファまたはベータ炭素に取り付けられた基を指す。「好適なアミノ酸側鎖」とは、上記で定義される、および表 1 ~ 3 において提供される好適なアミノ酸側鎖のいずれかを含むが、これに限定されない。

【0063】

例えば、好適なアミノ酸側鎖は、メチル（アラニンのアルファ - アミノ酸側鎖はメチルであるため）、4 - ヒドロキシフェニルメチル（チロシンのアルファ - アミノ酸側鎖は4 - ヒドロキシフェニルメチルであるため）、およびチオメチル（システインのアルファ - アミノ酸側鎖はチオメチルであるため）などを含む。「末端不飽和アミノ酸側鎖」は、末端不飽和部分、例えば置換または非置換二重結合（例えばオレフィン性）または三重結合（例えばアセチレン性）を保持するアミノ酸側鎖をいい、これはポリペプチド鎖中の他の末端不飽和部分との架橋反応に関与し得る。ある態様において「末端不飽和アミノ酸側鎖」は末端オレフィン性アミノ酸側鎖である。ある態様において「末端不飽和アミノ酸側鎖」は末端アセチレン性アミノ酸側鎖である。ある態様において、「末端不飽和アミノ酸側鎖」の末端部分はさらに置換はされない。末端不飽和アミノ酸側鎖は表 3 に記載されている側鎖を含むが、これに限定されない。

40

【0064】

「ペプチド」または「ポリペプチド」は、ペプチド（アミド）結合によって連結されて

50

一緒になったアミノ酸残基のポリマーを含む。用語（単数または複数）は、本願において用いられる場合、いずれかのサイズ、構造、または機能のタンパク質、ポリペプチド、およびペプチドをいう。典型的には、ペプチドまたはポリペプチドは少なくとも3アミノ酸長であろう。ペプチドまたはポリペプチドは、個々のタンパク質または一連のタンパク質を示し得る。本発明のタンパク質は好ましくは天然アミノ酸のみを含有するが、当分野において公知の非天然アミノ酸（すなわち、天然には存在しないがポリペプチド鎖中には組み込まれ得る化合物）および/またはアミノ酸アナログがその代わりに使用され得る。また、ペプチドまたはポリペプチド中のアミノ酸の1個以上は、例えば化学的実体（例えば炭水化物基、ヒドロキシル基、リン酸基、ファルネシル基、イソファルネシル基、脂肪酸基、複合体化、官能化、または他の修飾のためのリンカー）の付加によって修飾され得る。ペプチドまたはポリペプチドは単一分子でもまたあり得、またはタンパク質などの多分子複合体であり得る。ペプチドまたはポリペプチドは、天然に存在するタンパク質またはペプチドの単なる断片であり得る。ペプチドまたはポリペプチドは、天然に存在する、組み換え、もしくは合成、またはそのいずれかの組み合わせであり得る。本願において用いられる場合、「ジペプチド」は2個の共有結合的に連結されたアミノ酸をいう。

10

20

30

40

50

【0065】

「ペプチドステープリング（stapling）」とは、閉環メタセシス（RCM）反応を反応を用いてオレフィン部分を共有結合的に連結することにより（すなわち「一緒にステーブルされる」）、ポリペプチド鎖の側鎖を架橋すること指す。「ペプチドスティッチング（stitching）」は、多重にステーブルされた（「スティッチされた（stitched）」としても知られる）ポリペプチドを提供するために、単一のポリペプチド鎖中の複数の「ステーブル」を包含する（米国特許7,192,713および7,786,072、ならびに国際PCT公開WO2008/121767およびWO2011/008260を参照、これらの各々は、本明細書において参考として援用される）。

【0066】

本明細書において一般的に用いられる場合、RCM反応とは、RCM触媒によるポリペプチド中のアルケニルまたはアルキニルクロスリンカーの形成を指す。好適なRCM触媒は、タングステン（W）、モリブデン（Mo）、またはルテニウム（Ru）触媒である。ある態様において、RCM触媒はルテニウム触媒である。好適なオレフィンメタセシス触媒の例としては、限定されないが、Schrock触媒、第1世代Grubbs触媒、またはベンジリデン-ビス（トリシクロヘキシルホスフィン）ジクロロルテニウム、第2世代Grubbs触媒、またはベンジリデン[1,3-ビス（2,4,6-トリメチルフェニル）-2-イミダゾリジニリデン]ジクロロ-（トリシクロヘキシルホスフィン）ルテニウム、および第2世代Hoveyda-Grubbs触媒、または1,3-ビス-（2,4,6-トリメチルフェニル）-2-イミダゾリジニリデン）ジクロロ（o-イソプロポキシ-p-フェニルメチレン）ルテニウムが挙げられる。上記の合成方法により使用可能なRCM触媒は、Grubbs et al., Acc. Chem. Res. 1995, 28, 446-452; 米国特許第5,811,515号; Schrock et al., Organometallics (1982) 1:1645; Gallivan et al., Tetrahedron Letters (2005) 46:2577-2580; Furstner et al., J. Am. Chem. Soc. (1999) 121:9453およびChem. Eur. J. (2001) 7:5299; WO2008/121767およびWO2011/008260に記載され、これらの各々の全内容は、本明細書において参考として援用される。

【0067】

本明細書において一般的に用いられる場合、クリックケミストリー反応は、小さな単位を一緒に連結することにより、物質を迅速かつ確実に生成するための化学的アプローチである。例えば、Kolb, Finn and Sharpless, Angewandte Chemie International Edition (2001) 40: 2004-2021; Evans, Australian Journal of Chemistry (2007) 60: 384-395を参照; これらの全ては、本明細書において参考として援用される。例示的なカップリング反応（そのうちのいくつかは「クリックケミストリー」として分類することができる）としては、限定されないが、活性化された酸またはアシルハライドからのエステル、チオエステル、アミド（例えばペプチドカップリングなど）の形成; 求核置換反応（例えば

ハライドの求核置換または歪んだ (strained) 環系の開環など) ; アジド - アルキンHuis gon環化付加 ; チオール - イン付加 ; イミン形成 ; およびマイケル付加 (例えばマレイミド付加) が挙げられる。ある態様において、本発明において用いられるクリックケミストリー反応は、アジド - アルキンHuisgen 環化付加である (Rostovtsev et al., *Angewandte Chemie International Edition*, 41 (14): 2596-2599)。ある態様において、CuBr、CuIまたはCuOTfなどの反応性Cu(I)種を提供する試薬などの銅試薬、ならびにCu(CO₂CH₃)₂、CuSO₄およびCuCl₂などのCu(II)塩であって、アスコルビン酸またはアスコルビン酸ナトリウムなどの還元剤の添加によりin situで活性なCu(I)試薬に変換されることができものが、クリック反応中に存在してもよい。

10

【0068】

「有効量」とは、所望される生物学的応答、すなわち状態を処置することを惹起するために十分な量を指す。当業者により理解されるであろうとおり、提供されるポリペプチドの有効量は、所望される生物学的エンドポイント、ポリペプチドの薬物動態、処置されている状態、投与の経路、ならびに対象の年齢および健康などの要因に依存して変化し得る。有効量は、治療的および予防的処置を包含する。例えば、がんを処置することにおいて、本発明のポリペプチドの有効量は、腫瘍負荷を減少させるか、または腫瘍の増殖もしくは拡散を停止させることができる。

【0069】

本明細書において用いられる場合、用語「処置」、「処置する」および「処置すること」とは、本明細書において記載される「病理学的状態」(例えば、疾患、障害もしくは状態、またはその1以上の徴候もしくは症状)を逆転させるか、緩和するか、その発症を遅延させるか、またはその進行を阻害することを指す。いくつかの態様において、処置は、1以上の徴候または症状が発症したまたは観察された後で投与してもよい。他の態様において、処置は、疾患または状態の徴候または症状の不在下において投与してもよい。例えば、処置は、易罹患性の個体に、症状の発症の前に投与してもよい(例えば症状の病歴を考慮して、および/または遺伝的もしくは他の易罹患性要因を考慮して)。処置はまた、例えば再発を遅延させるかまたは予防するために、症状が消散した後も持続させてよい。

20

【0070】

本明細書において用いられる場合、「阻害」、「阻害すること」、「阻害する」および「阻害剤」などは、ポリペプチドが、細胞においてビヒクルと比較してSTATに関連する特定の生物学的プロセスの活性を低下、遅延、停止または防止する能力を指す。

30

【図面の簡単な説明】

【0071】

【図1】図1aは、JAK/STAT経路の模式図を示した図である(レイアウトは、D. Leroith, P. Nissley, *The Journal of clinical investigation* 2005, 115, 233-236から改作した)。図1bは、STAT3 ホモ二量体 - DNA複合体の結晶構造(DNA軸に沿った表示)およびドメイン構造を示した図である(S. Becker, B. Groner, C. W. Muller, *Nature* 1998, 394, 145-151)。

40

【0072】

【図2】図2は、例示的なルテニウムにより媒介されるGrubbs第1世代触媒を用いた閉環メタセシスが構造不定のペプチドフラグメントを安定化された α -ヘリックスへと強化することを示した図である。

【0073】

【図3】図3は、本発明において記載されるSTAT3のSH2ドメインから誘導される安定化された微小タンパク質による、JAK/STAT経路中でのSTAT3の二量体化の阻害を示した図である(レイアウトは、D. Leroith, P. Nissley, *The Journal of clinical investigation* 2005, 115, 233-236から改作した)。

【0074】

【図4】図4aは、DNAに結合したSTAT3の結晶構造(灰色、1モノマーのみを示す)を示

50

した図であり、切り取られた残基589-624は、 α -ヘアピン（青）で挟まれた β -ヘリックス（緑）を示す（PDBファイル1BG1、S. Becker, B. Groner, C. W. Muller, Nature 1998, 394, 145-151から改作した）。図4 bは、潜在的な合成安定化（赤）を備えた切り取られた残基589-624の模式図を示した図である。図4 cは、安定化された α -モチーフの合成のための切り取られたモチーフを示した図である。ホスホチロシン結合に關与する残基は太黒字で表され、保存される残基は影付きとする。

【0075】

【図5】図5は、 i , $i + 4$ および i , $i + 7$ ステープルを有する、STAT3 SH2の安定化された β -ヘリックスおよび α -ヘアピンペプチド（SABS）を示した図である。特徴的位置における安定化エレメントの形成のための修飾アミノ酸（緑の点および菱形）を示す。

10

【0076】

【図6】図6は、 i , $i + 4$ および i , $i + 7$ ステープルを有する、STAT3 SH2モチーフの β -ヘリックス部分の総炭化水素（all-hydrocarbon）ステープルドペプチドを示した図である。

【0077】

【図7】図7は、 i , $i + 4$ （左）および i , $i + 7$ （右）ステープルを有する、STAT3 SH2モチーフの β -ヘリックス部分の総炭化水素ステープルドペプチド（オレフィンのシス/トランス異性体（例えばSABSE1およびSABSE2）を含む）のCDスペクトルを、野生型STAT3 SH2ペプチド（黒）と比較して示した図である。CDスペクトルは、Milli Q水（pH 5.5、100 μ M）中で、20℃において記録した。ステープルドペプチドは、野生型STAT3 SH2と比較して β -ヘリックス的特徴を示す。

20

【0078】

【図8】図8は、3時間にわたり37℃で5 μ Mの蛍光性SABS-AおよびSABS-F2と共にインキュベートされたJurkat細胞の平均細胞蛍光度を、野生型STAT3 SH2ペプチドおよび陰性対照としてDMSOと比較して示した図である。

【0079】

【図9】図9は、所望されるSTAT3 SH2ドメインの α -モチーフ（1BG1から生成された）中の β -ヘリックス（緑）および α -ヘアピン（水色）表面が互いに相互作用していることを示した図である。STAT3 SH2ドメインの結晶構造において見出される β -ヘリックスと α -ヘアピンとの極性および疎水性相互作用に基づいて、 β -ヘリックスの鑄型効果が、 α -ヘアピンセグメントの折り畳みを支持し、それにより、所望される微小タンパク質の構造のさらなる安定化をもたらし得る。

30

【0080】

【図10】図10 aは、DNAに結合したSTAT3二量体中のSTAT3 SH2ドメインの野生型 α -ヘアピンセグメント（鎖BおよびC）の結晶構造を示した図である（1BG1）。図10 bは、2残基 α -ヘアピンターンを示した図であり、白点は水素結合を示す（J. Cooper, <http://www.cryst.bbk.ac.uk/PPS2/course/section9/sss/super2.html> 1996）。未修飾の α -ヘアピンセグメントは、 α -ターンを誘導する2残基（Lys615-Glu616）が、それらの間のカルボニル基により、示された配向において後ろ向きを指すII型のターンの立体構造を形成することを明らかにする（図10 a）。I型のターンとII型のターンとの間の主要な差異は、一般的に、2個のアミノ酸（図10 b中の残基1および2）の間のアミド結合のこの特定のカルボニル基の配向である（J. Cooper, www.cryst.bbk.ac.uk/PPS2/course/section9/sss/super2.html 1996）。 α -ヘアピン立体構造中のII型の α -ターンは、ヘテロキラルD-Pro-L-Pro（pP）ジペプチド鑄型の核形成効果を利用することにより、誘導することができる（Aravinda, U. S. Raghavender, R. Rai, V. Harini, N. Shamala, P. Balaram, Organic & Biomolecular Chemistry 2013, 11, 4220-4231; J. Spaeth, F. Stuart, L. Jiang, J. A. Robinson, Helvetica Chimica Acta 1998, 81, 1726-1738）。純粋な2残基の α -ターン中の水素結合を形成すると示唆されるSer614の隣接するカルボニル基は、構造の反対側における2級アミンに対する水素結合のための最適な幾何学および距離を示さないが、代わりにSer614のヒドロキシル基が、GI

40

50

y617のカルボニル基との相互作用により、安定化エレメントとして作用し得ると考えられる。この配置は、3残基 - ヘアピンターンへの傾向を示し、これは、さらに、配列内の D - P r o - L - P r o - D - A l a トリペプチドモチーフの挿入により安定化され得る (R. Rai, S. Raghothama, P. Balaram, Journal of the American Chemical Society 2006, 128, 2675-2681)。

【0081】

【図11】図11は、 i , $i + 4$ および i , $i + 7$ ステープルのための位置、ならびに - ターンを誘導するための D - P r o - L - P r o (p P) モチーフを有する、STAT3 SH2 (SABS) の安定化された - ヘリックスおよび - ヘアピンペプチドを示した図である。特徴的な位置における安定化エレメントの形成のための修飾アミノ酸 (緑および青の点および菱形) を示す。D - P r o - L - P r o モチーフ、および代替的には D - P r o - L - P r o - D - A l a 鑄型、ならびに修飾された基本単位 アジドアラニン (A z a) の組み込みを、配列中に導入した。最終的に、1 - アミノ - 3 - ブチン (A b y) は、固相からの切断の後でC末端にカップリングされ、このことが、Cu (I) により触媒される、 - ヘアピン安定化のための架橋を形成するための、1, 3 - 双極性アジドアルキン環化付加 (「クリック反応」) を可能にする。

10

【0082】

【図12】図12は、 i , $i + 4$ および i , $i + 7$ ステープルのための位置、ならびに - ターンを誘導するための D - P r o - L - P r o (p P) モチーフを有する、STAT3 SH2 (SABS) の安定化された - ヘリックスおよび - ヘアピンペプチドを示した図である。特徴的な位置における安定化エレメントの形成のための修飾アミノ酸 (緑および青の点および菱形) を示す。D - P r o - L - P r o モチーフ、および代替的には D - P r o - L - P r o - D - A l a 鑄型、ならびに修飾された基本単位 アジドアラニン (A z a) の組み込みを、配列中に導入した。最終的に、1 - アミノ - 3 - ブチン (A b y) は、固相からの切断の後でC末端にカップリングされ、Cu (I) により触媒される、 - ヘアピン安定化のための架橋を形成するための、1, 3 - 双極性アジドアルキン環化付加 (「クリック反応」) を可能にする。

20

【0083】

【図13】図13Aは、さらなる例示された安定化された配列を示した図である。図13Bは、例示されたペプチドの細胞透過活性を示した図である。具体的には、Jurkat細胞を、3時間にわたり37 で5 μ Mの蛍光性ステープルド配列と共にインキュベートし、野生型STAT3 SH2ペプチドおよび陰性対照としてDMSOと比較した。

30

【0084】

【図14】図14は、組み合わされたアルファヘリックスとベータヘアピンモチーフとのさらなる例示された安定化された配列を示した図である。

【0085】

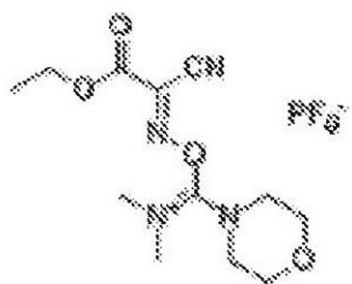
【図15】図15Aおよび図15Bは、STAT3 SH2のベータ - ヘアピンモチーフ (残基624-603から) の2種のバリエーションを示した図である。いずれのバリエーションも、LCMSにより確認した。太字のアミノ酸ペア「ES」は、シュードプロリンジペプチドES、すなわち F m o c - G l u (O t B u) - S e r (p s i (M e , M e) p r o) - O H を示す。太字のアミノ酸ペア「VT」は、シュードプロリンジペプチドVT、すなわち F m o c - V a l - T h r (p s i (M e , M e) p r o) - O H を示す。用語「pP」は、D - P r o - L - P r o ジペプチドの略語である。

40

【0086】

【図16】図16は、アルファ - ヘリックスおよびベータ - ヘアピンモチーフの両方を有する安定化された配列の調製を示した図である。合成されたペプチドは、LCMSにより確認される。合成は、COMU (4当量)、配列中の各アミノ酸 (4当量)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (8当量) を用いて、1時間、N - メチルピロリドン (NMP) 中に行った。COMUの構造は、以下のとおりである：

【化 4】



COMU

10

【 0 0 8 7 】

【図 1 7】図 1 7 は、RCM 反応またはクリックケミストリー反応により生成されるアルケニレンクロスリンカーまたはアルキニレンクロスリンカーのいずれかにより安定化されたアルファ - ヘリックスおよびベータ - ヘアピンの両方を有する、例示されるポリペプチドを示した図である。

【 0 0 8 8 】

【図 1 8】図 1 8 は、ポリペプチド中のクロスリンカーのアルキン部分の例示される RCM 後修飾を示した図である。図 1 8 A は、クロスリンカーのアルキン部分により任意に置換されたアジドのクリックケミストリー反応を示す。図 1 8 B は、クロスリンカーのアルキン部分の還元を示す。

20

【 0 0 8 9 】

【図 1 9】図 1 9 は、例示される式 (A A) の化合物を示した図である。

【 0 0 9 0 】

【図 2 0】図 2 0 は、例示される式 (A A) の化合物の合成を示した図である。合成戦略は、適切なヨードアルキンを導入することにより、異なるテザーの長さ（すなわち L_1 の長さ）を有する式 (A A) の化合物に適用可能である (J. Org. Chem., 2003, 68, 6153; Tet. Lett., 2001, 42, 5825; Angew. Chem. Int. Ed. 1981, 20, 798-799; J. Org. Chem., 1979, 44, 1438; and Tetrahedron, 1985, 41, 5803; Org. Lett. 2005, 7, 4297)。

30

【図 2 1】図 2 1 は、例示される式 (A A) の化合物の合成を示した図である。合成戦略は、適切なヨードアルキンを導入することにより、異なるテザーの長さ（すなわち L_1 の長さ）を有する式 (A A) の化合物に適用可能である (J. Org. Chem., 2003, 68, 6153; Tet. Lett., 2001, 42, 5825; Angew. Chem. Int. Ed. 1981, 20, 798-799; J. Org. Chem., 1979, 44, 1438; and Tetrahedron, 1985, 41, 5803; Org. Lett. 2005, 7, 4297)。

【 0 0 9 1 】

【図 2 2】図 2 2 は、式 (A A) の化合物を調製するための一般的な合成スキームを提示する図である。

【発明を実施するための形態】

40

【 0 0 9 2 】

本発明は、安定化されたアルファヘリックスを含むポリペプチド（例えば STAT ポリペプチド）を提供する。本発明はまた、1 つより多くの安定化された構造モチーフを有するポリペプチドを提供する。ある態様において、本発明は、安定化されたアルファヘリックス、およびさらなる安定化された非アルファヘリックスモチーフ（例えばベータシートまたはベータヘアピン）を含むポリペプチドを提供する。ある態様において、本発明は、安定化されたアルファヘリックス、および安定化されたベータ - ヘアピン（安定化された、
- モチーフ）を含むポリペプチドを提供する。

【 0 0 9 3 】

本発明の安定化されたポリペプチドは、潜在的な高い特異性、in vitro および in vivo

50

での高い効力、タンパク質分解安定性、一般に好都合な毒性プロファイル、ならびに効率的な細胞への進入および細胞内標的へのアクセスなどの利点を有する。

【0094】

ある態様において、提供されたポリペプチドは、標的に結合して、および/またはネイティブのまたは異常なタンパク質/タンパク質相互作用を妨害することができる。ある態様において、提供されたポリペプチドは、STATタンパク質のホモ二量体化を妨害することができる。

【0095】

ある態様において、ポリペプチドは、オンコプロテインまたはその誘導体である。ある態様において、オンコプロテインは、STATタンパク質またはその誘導体である。ある態様において、ポリペプチドは、STAT3タンパク質またはその誘導体である。ある態様において、提供される、安定化されたアルファヘリックスおよび安定化されたベータ-ヘアピンを含むSTAT3ポリペプチドは、細胞透過性の安定化された微小タンパク質であり、STAT3タンパク質のホスホチロシンの部位に結合して、STAT3の二量体化を阻害し、それにより、STAT3のシグナル伝達を阻害し、アポトーシスの誘導をもたらすものである。したがって、提供されたポリペプチドは、がん（例えば乳がん、肺がん、腎臓がん、前立腺がん、または卵巣がん）などの増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫性疾患、良性新生物などの処置に有用である。

【0096】

ある態様において、提供されたポリペプチドの安定化されたアルファヘリックスは、少なくとも2個の架橋されたアミノ酸を含む。ある態様において、提供されたポリペプチドの安定化されたアルファヘリックスは1個のクロスリンカーを有する。ある態様において、提供されたポリペプチドの安定化されたアルファヘリックスは、1個より多くのクロスリンカーを有する。ある態様において、アルファヘリックス中のクロスリンカーは、閉環メタセシス(RCM)反応またはクリックケミストリー反応により形成される。ある態様において、アルファヘリックスのクロスリンカーは、炭化水素クロスリンカーである。他の態様において、アルファヘリックスのクロスリンカーは、ヘテロ原子を含む。

【0097】

ある態様において、提供されたポリペプチドの安定化されたベータ-ヘアピンは、少なくとも2個の架橋されたアミノ酸を含む。ある態様において、提供されたポリペプチドの安定化されたベータ-ヘアピンは1個のクロスリンカーを有する。ある態様において、提供されたポリペプチドの安定化されたベータ-ヘアピンは、1個より多くのクロスリンカーを有する。ある態様において、ベータ-ヘアピン中のクロスリンカーは、RCM反応またはクリックケミストリー反応により形成される。ある態様において、クロスリンカーは、任意に置換されたアルケニレンである。ある態様において、クロスリンカーは、アルキニレンである。ある態様において、クロスリンカーは、任意に置換されたヘテロアリーレンである。ある態様において、クロスリンカーは、任意に置換された5員のヘテロアリーレンである。

【0098】

ある態様において、提供されたポリペプチドの安定化されたアルファヘリックスは、少なくとも1個のステーブルおよび/または少なくとも1個のスティッチを含む。ある態様において、提供されたポリペプチドの安定化されたアルファヘリックス中のステーブルおよび/またはスティッチは、RCM反応により形成される。

【0099】

本明細書において一般的に用いられる場合、提供されたポリペプチド中の2個の架橋されたアミノ酸の位置は、ポリペプチド中で*i*および*i*+3、*i*および*i*+4、*i*および*i*+6、*i*および*i*+7、*i*および*i*+20、*i*および*i*+21、または*i*および*i*+22として示される。位置表示「*i*+数値」中の数値は、2個の架橋されたアミノ酸の間がアミノ酸何個分離しているかを示す。ある態様において、安定化されたアルファヘリックス中の架橋されたアミノ酸は、*i*および*i*+3、*i*および*i*+4、*i*および*i*+6、*i*およ

10

20

30

40

50

び $i + 7$ 、または i および $i + 8$ 位にある。ある態様において、ステープリングは、 i 、 $i + 3$ 位、 i 、 $i + 4$ 位、および / または i 、 $i + 7$ 位において起こり得る。ある態様において、安定化されたアルファヘリックス中の架橋されたアミノ酸は、 i および $i + 4$ 、または i および $i + 7$ 位にある。ある態様において、安定化されたアルファヘリックス中の架橋されたアミノ酸は、 i および $i + 4$ 位にある。ある態様において、安定化されたアルファヘリックス中の架橋されたアミノ酸は、 i および $i + 7$ 位にある。ある態様において、スティッチングは、 i 、 $i + 4 + 4$ 位、 i 、 $i + 3 + 4$ 位、 i 、 $i + 3 + 7$ 位、または i 、 $i + 4 + 7$ 位において起こり得る。ある態様において、ベータ - ヘアピン中の架橋されたアミノ酸は、 i および $i + 20$ 、 i および $i + 21$ 、 i および $i + 22$ 位にある。

【0100】

ある態様において、提供されたポリペプチドは、1 個のクロスリンカーで安定化されたアルファヘリックス、および 1 個のクロスリンカーで安定化されたベータ - ヘアピンを含む。ある態様において、提供されたポリペプチドは、RCM 反応により形成された 1 個のステーブルクロスリンカーで安定化されたアルファヘリックス、およびクリックケミストリー反応により形成された 1 個のクロスリンカーで安定化されたベータ - ヘアピンを含む。ある態様において、提供されたポリペプチドは、STAT ペプチドであり、RCM 反応により形成された 1 個のステーブルクロスリンカーで安定化されたアルファヘリックス、およびクリックケミストリー反応により形成された 1 個のクロスリンカーで安定化されたベータ - ヘアピンを含む。ある態様において、提供されたポリペプチドは、STAT3 ペプチドであり、RCM 反応により形成される 1 個のステーブルクロスリンカーで安定化されたアルファヘリックス、およびクリックケミストリー反応により形成される 1 個のクロスリンカーで安定化されたベータ - ヘアピンを含む (例えば WO2010/033617)。ある態様において、提供されたポリペプチドは、STAT3 SH2 ペプチド (例えば I S K E R E R A I L S T K P P G T F L L R F S E S S K E G G V T F T W V) から誘導されるか、または誘導体は、RCM 反応により形成される 1 個のステーブルクロスリンカーで安定化されたアルファヘリックス、およびクリックケミストリー反応により形成される 1 個のクロスリンカーで安定化されたベータ - ヘアピンを含む。

【0101】

ある態様において、提供されたポリペプチドは、少なくとも 1 個のクロスリンカーにより安定化されたアルファヘリックスを含む、STAT ペプチドまたはその誘導体である。ある態様において、クロスリンカーは、RCM 反応により形成されるステーブルである。ある態様において、クロスリンカーは、RCM 反応により形成されるスティッチである。ある態様において、STAT ポリペプチドまたはその誘導体は、STAT3 ペプチドまたはその誘導体である。ある態様において、STAT ポリペプチドまたはその誘導体は、STAT3 SH2 ペプチド (例えば I S K E R E R A I L S T K P P G T F L L R F S E S S K E G G V T F T W V) またはその誘導体である。

【0102】

本明細書において一般的に用いられる場合、STAT ペプチドとは、STAT (シグナル伝達性転写因子) ファミリーのタンパク質の任意のメンバーまたはその変異体を指す。STAT ファミリータンパク質としては、限定されないが、STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5 (STAT5A および STAT5B)、ならびに STAT6 が挙げられる。ある態様において、STAT ペプチドは、変異体 STAT である。ある態様において、STAT ペプチドは、STAT ファミリータンパク質に実質的に類似のまたは相同の形態である。ある態様において、STAT ペプチドは、変異体 STAT に実質的に類似のまたは相同の形態である。ある態様において、STAT ペプチドは、STAT3 ペプチドまたはその相同形態もしくは変異体である。

【0103】

本明細書において一般的に用いられる場合、そのポリペプチド誘導体とは、野生型ポリペプチドから、直接的に、または 1 以上のアミノ酸の 1 以上の天然または非天然アミノ酸による改変または部分的置換により生成されるポリペプチドを指す。ある態様において、ポリペプチド誘導体は、STAT ポリペプチド誘導体である。ある態様において、ポリペプチ

10

20

30

40

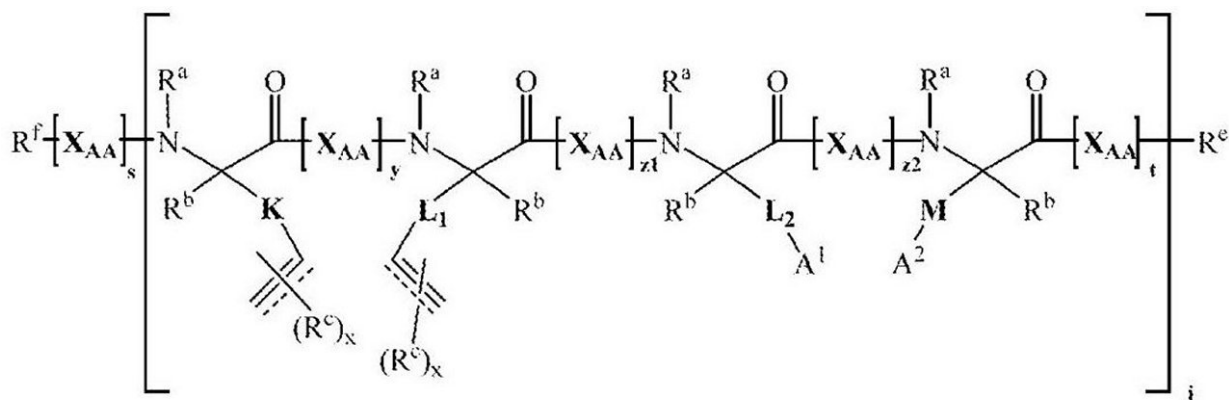
50

ド誘導体は、STAT3ポリペプチド誘導体である。ある態様において、ポリペプチド誘導体は、STAT3 SH2ポリペプチド誘導体である。ある態様において、STATポリペプチド誘導体は、1以上の天然アミノ酸および1以上の非天然アミノ酸での部分的置換により形成される。ある態様において、STAT3ポリペプチド誘導体は、1以上の天然アミノ酸および1以上の非天然アミノ酸での部分的置換により形成される。ある態様において、STAT3 SH2ポリペプチド誘導体は、1以上の天然アミノ酸および1以上の非天然アミノ酸での部分的置換により形成される。ある態様において、STAT3 SH2ポリペプチド誘導体は、K615およびE616のD - P r o - L - P r oでの置換により形成される。ある態様において、STAT3 SH2ポリペプチド誘導体は、S614およびK615のL - P r o - D - P r oでの部分的置換により形成される。ある態様において、STAT3 SH2ポリペプチド誘導体は、I S K E R E R A I L S T K P P G T F L L R F S E S S p P G G V T F T W V（ここでpはD - P r oを表す）であるか、またはこれから誘導される。ある態様において、STAT3 SH2ポリペプチド誘導体は、I S K E R E R A I L S T K P P G T F L L R F S E S P p E G G V T F T W V（ここで「p」はD - P r oを表す）であるか、またはこれから誘導される。

【0104】

本発明はさらに、式（I）：

【化5】



(I)

式中：

K、L₁、L₂およびMの各々の場合は、独立して、結合、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキニレン；置換もしくは未置換アリーレン；置換もしくは未置換ヘテロアリーレン；または置換もしくは未置換アシル（acylene）であり；

R^aの各々の場合は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；環式もしくは非環式の、置換もしくは未置換アシルであるか；または、R^aは、好適なアミノ保護基であり；

R^bの各々の場合は、独立して、好適なアミノ酸側鎖；水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；環式もしくは非環式の、置換もしくは未置換アシル；置換もしくは未置換ヒドロキシル；置換もしくは未置換チオール；置換もしくは未置換ア

ミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロであり；

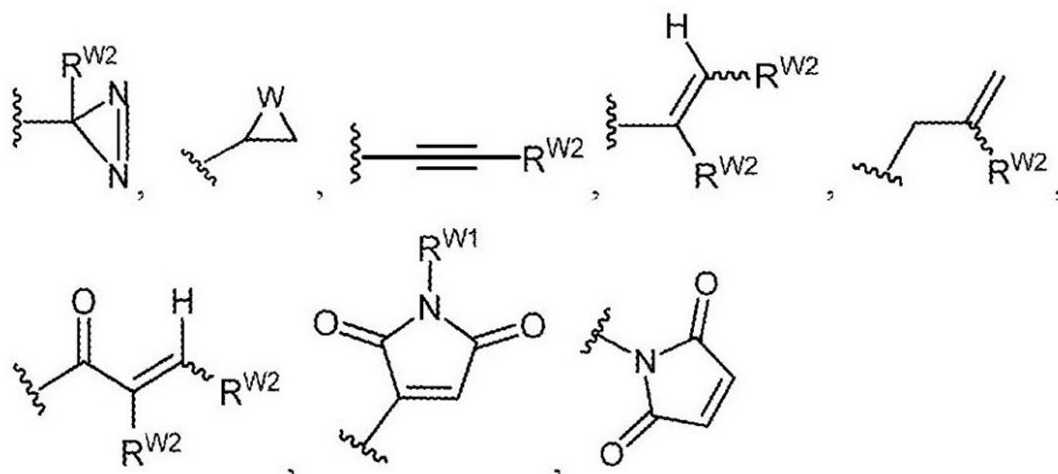
R^c の各々の場合は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；環式もしくは非環式の、置換もしくは未置換アシル；置換もしくは未置換ヒドロキシル；置換もしくは未置換チオール；置換もしくは未置換アミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロであり；

R^e の各々の場合は、独立して、 $-R^E$ 、 $-OR^E$ 、 $-N(R^E)_2$ 、または $-SR^E$ であり、ここで、 R^E の各々の場合は、独立して、水素、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；好適なヒドロキシル、アミノまたはチオール保護基であるか；または、2個の R^E 基は一緒に、置換されているかもしくは未置換の5～6員のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族の環を形成し；

R^f の各々の場合は、独立して、水素、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；好適なアミノ保護基；任意にリンカーにより連結されている標識（ここでリンカーは、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキニレン；置換もしくは未置換アリーレン；置換もしくは未置換ヘテロアリーレン；または置換もしくは未置換アシレンから選択される）であるか；または、 R^f および R^a は一緒に、置換されているかもしくは未置換の5～6員のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族の環を形成し；

A^1 および A^2 の各々は、独立して、脱離基（LG）、 $-SH$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-NH_2$ 、 $-N_3$ 、 $-O-NH_2$ 、 $-C(=O)R^{X1}$ 、

【化6】



からなる群より選択され；

R^{X1} は、水素、脱離基または $-OR^{X2}$ であり、ここで R^{X2} は、水素；任意に置換されたアルキル；任意に置換されたアルケニル；任意に置換されたアルキニル；任意に置換されたカルボシクリル；任意に置換されたヘテロシクリル；任意に置換されたアリール；任意に置換されたヘテロアリール；酸素保護基であり；

脱離基（LG）は、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-Cl$ 、 $-O(C=O)R^{LG}$ または $-O(SO)_2$

$R^{L\ G}$ であり、ここで $R^{L\ G}$ は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；

W は、O、S または $NR^{W\ 1}$ であり；

$R^{W\ 1}$ は、水素、任意に置換されたアルキル；任意に置換されたアルケニル；任意に置換されたアルキニル；任意に置換されたカルボシクリル；任意に置換されたヘテロシクリル；任意に置換されたアリール；任意に置換されたヘテロアリール；または窒素保護基であり；および

$R^{W\ 2}$ は、水素、任意に置換されたアルキル；任意に置換されたアルケニル；任意に置換されたアルキニル；任意に置換されたカルボシクリル；任意に置換されたヘテロシクリル；任意に置換されたアリール；任意に置換されたヘテロアリールであるか、または 2 個の $R^{W\ 2}$ 基は連結されて、任意に置換された環式部分を形成し；

$X_{A\ A}$ の各々の場合は、独立して、天然または非天然アミノ酸であり；

x の各々の場合は、独立して、0 ~ 3 の整数であり；

y は、2 ~ 8 の整数であり；

$z\ 1$ および $z\ 2$ は、独立して、2 ~ 30 の整数であり；

j は、独立して、1 ~ 10 の整数であり；

s および t の各々の場合は、独立して、0 ~ 100 の整数であり；ならびに

式中、

【化 7】

=====

は、二重結合または三重結合に相当する、
の安定化されたポリペプチド前駆体を提供する。

【0105】

いくつかの態様において、提供された式 (I) の安定化されたポリペプチド前駆体は、RCM および / またはクリックケミストリー反応を経て、本発明の安定化されたポリペプチドを形成する。

【0106】

いくつかの態様において、式 (I) から形成された安定化されたポリペプチドは、以下の式のうちの 1 つである；

10

20

30

$$\left[\text{R}^f - \left[\text{X}_{\text{AA}} \right]_s - \text{N} \begin{array}{l} \text{R}^a \\ \text{R}^b \end{array} \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{K} \end{array} \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{L}_1 \end{array} \left[\text{X}_{\text{AA}} \right]_y - \text{N} \begin{array}{l} \text{R}^a \\ \text{R}^b \end{array} \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{L}_2 - \text{A} - \text{M} \end{array} \left[\text{X}_{\text{AA}} \right]_{z1} - \text{N} \begin{array}{l} \text{R}^a \\ \text{R}^b \end{array} \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{L}_2 - \text{A} - \text{M} \end{array} \left[\text{X}_{\text{AA}} \right]_{z2} - \text{N} \begin{array}{l} \text{R}^a \\ \text{R}^b \end{array} \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{L}_2 - \text{A} - \text{M} \end{array} \left[\text{X}_{\text{AA}} \right]_t - \text{R}^c \right]_j$$
$$R^f - \left[X_{AA} \right]_s - N(R^a)(R^b) - C(=O) - [X_{AA}]_y - N(R^a)(R^b) - C(=O) - [X_{AA}]_{z1} - N(R^a)(R^b) - C(=O) - [X_{AA}]_{z2} - N(R^a)(R^b) - C(=O) - [X_{AA}]_t - R^e$$

$$\begin{array}{c} \text{K} \\ | \\ \text{---} \text{---} \text{---} \\ | \\ (R^{KL})_v \end{array}$$

$$\begin{array}{c} L_1 \\ | \\ A^1 \end{array}$$

$$\begin{array}{c} M \\ | \\ A^2 \end{array}$$

$$\left[\dots \right]_j$$
$$R^f - \left[X_{AA} \right]_s - \left[\begin{array}{c} R^a \\ | \\ N \\ | \\ R^b \end{array} \begin{array}{c} O \\ || \\ \text{---} \end{array} \begin{array}{c} [X_{AA}]_y \\ | \\ K \\ | \\ (R^c)_x \end{array} \begin{array}{c} R^a \\ | \\ N \\ | \\ R^b \end{array} \begin{array}{c} O \\ || \\ \text{---} \end{array} [X_{AA}]_{z1} \begin{array}{c} R^a \\ | \\ N \\ | \\ R^b \end{array} \begin{array}{c} O \\ || \\ \text{---} \end{array} \begin{array}{c} [X_{AA}]_{z2} \\ | \\ L_2 - A - M \\ | \\ R^b \end{array} \begin{array}{c} O \\ || \\ \text{---} \end{array} [X_{AA}]_t \begin{array}{c} R^a \\ | \\ N \\ | \\ R^b \end{array} \begin{array}{c} O \\ || \\ \text{---} \end{array} [X_{AA}]_t - R^e \right]_i$$

K、L₁、L₂ および M の各々の場合は、独立して、結合、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキニレン；置換もしくは未置換アリーレン；置換もしくは未置換ヘテロアリーレン；または置換もしくは未置換アシレンであり；

R^aの各々の場合は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；環式もしくは非環式の、置換もしくは未置換アシルであるか；または、R^aは、好適なアミノ保護基であり；

50

R^bの各々の場合は、独立して、好適なアミノ酸側鎖；水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；環式もしくは非環式の、置換もしくは未置換アシル；置換もしくは未置換ヒドロキシル；置換もしくは未置換チオール；置換もしくは未置換アミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロであり；

R^cの各々の場合は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；環式もしくは非環式の、置換もしくは未置換アシル；置換もしくは未置換ヒドロキシル；置換もしくは未置換チオール；置換もしくは未置換アミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロであり；

R^eの各々の場合は、独立して、-R^E、-OR^E、-N(R^E)₂、または-SR^Eであり、ここで、R^Eの各々の場合は、独立して、水素、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；好適なヒドロキシル、アミノもしくはチオール保護基であるか；または、2個のR^E基は一緒に、置換されているかもしくは未置換の5～6員のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族の環を形成し；

R^fの各々の場合は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；好適なアミノ保護基；任意にリンカーにより連結されている標識（ここでリンカーは、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキニレン；置換もしくは未置換アリレン；置換もしくは未置換ヘテロアリレン；または置換もしくは未置換アシレンから選択される）であるか；または、R^fおよびR^aは一緒に、置換されているかもしくは未置換の5～6員のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族の環を形成し；

R^{K^L}は、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；置換もしくは未置換ヒドロキシル；置換もしくは未置換チオール；置換されているかもしくは未置換のアミノ；アジド；シアノ；イソシアノ；ハロ；ニトロであるか；

または、2個の隣接したR^{K^L}基は連結されて、置換されているかもしくは未置換の5～8員のシクロ脂肪族環；置換されているかもしくは未置換の5～8員のシクロヘテロ脂肪族環；置換もしくは未置換アリール環；または置換もしくは未置換ヘテロアリール環を形成するか；2個の隣接したR^{K^L}基は連結されて、置換されているかもしくは未置換の5～8員のシクロ脂肪族環；置換されているかもしくは未置換の5～8員のシクロヘテロ脂肪族環；置換もしくは未置換アリール環；または置換もしくは未置換ヘテロアリール環を形成するか；または、2個の隣接したR^{L^M}基は連結されて、置換されているかもしくは未置換の5～8員のシクロ脂肪族環；置換されているかもしくは未置換の5～8員のシクロヘテロ脂肪族環；置換もしくは未置換アリール環；または置換もしくは未置換ヘテロアリール環を形成し；

Aは、-NH-、-NH-NH-、-NH-O-、-O-NH-、-S-、-O-、

10

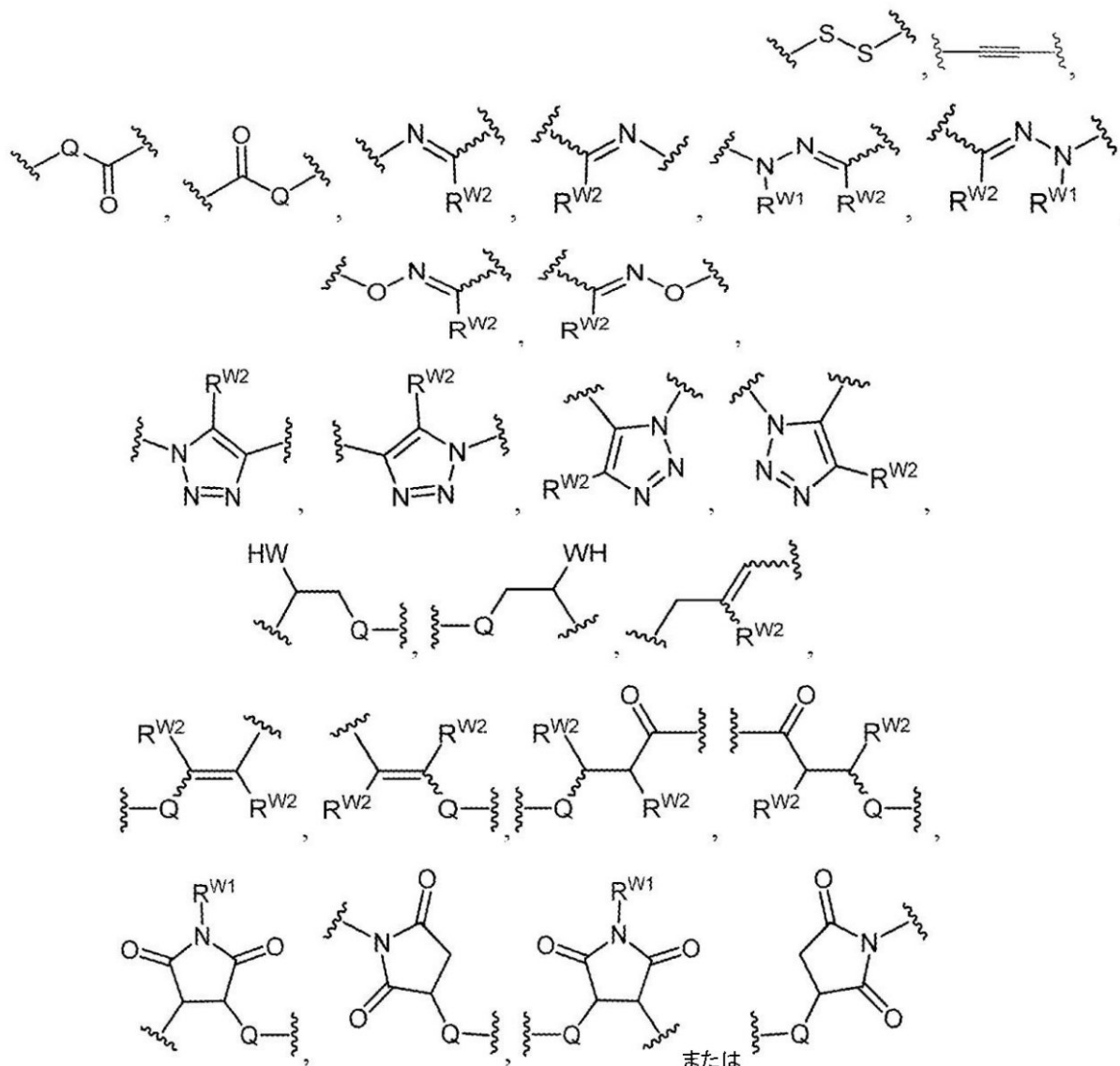
20

30

40

50

【化 9】



10

20

30

であり；

Qは、-NH-、-NH-NH-、-O-NH-、-NH-O-、-S-または-O-であり；

Wは、O、SまたはNR^{W1}であり；

R^{W1}は、水素、任意に置換されたアルキル；任意に置換されたアルケニル；任意に置換されたアルキニル；任意に置換されたカルボシクリル；任意に置換されたヘテロシクリル；任意に置換されたアリール；任意に置換されたヘテロアリール；または窒素保護基であり；および

R^{W2}は、水素、任意に置換されたアルキル；任意に置換されたアルケニル；任意に置換されたアルキニル；任意に置換されたカルボシクリル；任意に置換されたヘテロシクリル；任意に置換されたアリール；任意に置換されたヘテロアリールであるか、または2個のR^{W2}基は連結されて、任意に置換された環式部分を形成し；

X_{A A}の各々の場合は、独立して、天然または非天然アミノ酸であり；

xの各々の場合は、独立して、0～3の整数であり；

yの各々の場合は、独立して、2～8の整数であり；

z₁およびz₂の各々の場合は、独立して、2～30の整数であり；

jの各々の場合は、独立して、1～10の整数であり；

sおよびtの各々の場合は、独立して、0～100の整数であり；

vの各々の場合は、独立して、0～4の整数であり；ならびに

40

50

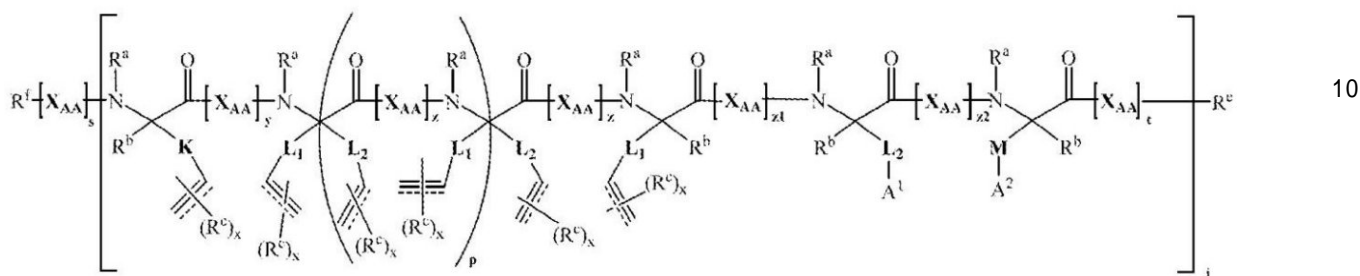
【化 1 0】

は、単結合、二重結合または三重結合に相当する。

【 0 1 0 7】

いくつかの態様において、本発明は、式 (I I) :

【化 1 1】



(II)

式中：

K、L₁、L₂ および M の各々の場合は、独立して、結合、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキニレン；置換もしくは未置換アリーレン；置換もしくは未置換ヘテロアリーレン；または置換もしくは未置換アシレンであり；

R^a の各々の場合は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；環式もしくは非環式の、置換もしくは未置換アシルであるか；または、R^a は、好適なアミノ保護基であり；

R^b の各々の場合は、独立して、好適なアミノ酸側鎖；水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；環式もしくは非環式の、置換もしくは未置換アシル；置換もしくは未置換ヒドロキシル；置換もしくは未置換チオール；置換もしくは未置換アミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロであり；

R^c の各々の場合は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；環式もしくは非環式の、置換もしくは未置換アシル；置換もしくは未置換ヒドロキシル；置換もしくは未置換チオール；置換もしくは未置換アミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロであり；

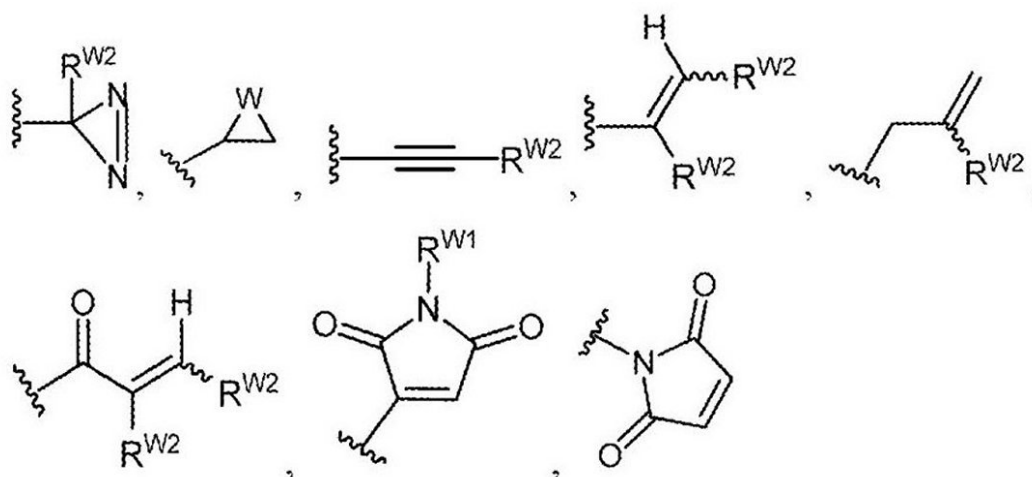
R^e の各々の場合は、独立して、- R^E、- OR^E、- N(R^E)₂、または - SR^E であり、ここで、R^E の各々の場合は、独立して、水素、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；好適なヒドロキシル、アミノまたはチオール保護基であるか；または、2 個の R^E 基は一緒に、置換されているか

もしくは未置換の 5 ~ 6 員のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族の環を形成し；

R^f の各々の場合は、独立して、水素、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；好適なアミノ保護基；任意にリンカーにより連結されている標識（ここでリンカーは、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキニレン；置換もしくは未置換アリーレン；置換もしくは未置換ヘテロアリーレン；または置換もしくは未置換アシレンから選択される）であるか；または、 R^f および R^a は一緒に、置換されているかもしくは未置換の 5 ~ 6 員のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族の環を形成し；

A^1 および A^2 の各々は、独立して、脱離基（LG）、 $-SH$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-NH_2$ 、 $-N_3$ 、 $-O-NH_2$ 、 $-C(=O)R^{X1}$ 、

【化 12】



からなる群より選択され；

R^{X1} は、水素、脱離基または $-OR^{X2}$ であり、ここで R^{X2} は、水素；任意に置換されたアルキル；任意に置換されたアルケニル；任意に置換されたアルキニル；任意に置換されたカルボシクリル；任意に置換されたヘテロシクリル；任意に置換されたアリール；任意に置換されたヘテロアリール；酸素保護基であり；

脱離基（LG）は、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-Cl$ 、 $-O(C=O)R^{LG}$ または $-O(SO)_2R^{LG}$ であり、ここで R^{LG} は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；

W は、O、S または NR^{W1} であり；

R^{W1} は、水素、任意に置換されたアルキル；任意に置換されたアルケニル；任意に置換されたアルキニル；任意に置換されたカルボシクリル；任意に置換されたヘテロシクリル；任意に置換されたアリール；任意に置換されたヘテロアリール；または窒素保護基であり；および

R^{W2} は、水素、任意に置換されたアルキル；任意に置換されたアルケニル；任意に置換されたアルキニル；任意に置換されたカルボシクリル；任意に置換されたヘテロシクリル；任意に置換されたアリール；任意に置換されたヘテロアリールであるか、または 2 個の R^{W2} 基は連結されて、任意に置換された環式部分を形成し；

X_{AA} の各々の場合は、独立して、天然または非天然アミノ酸であり；

x の各々の場合は、独立して、0 ~ 3 の整数であり；

y および z の各々の場合は、独立して、2 ~ 8 の整数であり；
z₁ および z₂ の各々の場合は、独立して、2 ~ 30 の整数であり；
j は、独立して、1 ~ 10 の整数であり；
p は、0 ~ 10 の整数であり；
s および t の各々の場合は、独立して、0 ~ 100 の整数であり；ならびに
式中、

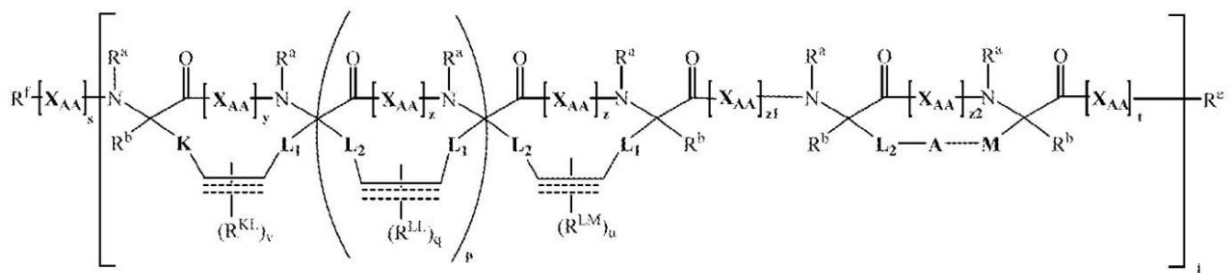
【化 1 3】

は、二重結合または三重結合に相当する、
の安定化されたポリペプチド前駆体を提供する。

【 0 1 0 8 】

いくつかの態様において、RCMおよび/またはクリックケミストリー反応により式(I I)の前駆体から形成された安定化されたポリペプチドは、式(I I I)：

【化 1 4】



(III)

式中：

K、L₁、L₂ および M の各々の場合は、独立して、結合、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキニレン；置換もしくは未置換アリーレン；置換もしくは未置換ヘテロアリーレン；または置換もしくは未置換アシレンであり；

R^aの各々の場合は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；環式もしくは非環式の、置換もしくは未置換アシルであるか；または、R^aは、好適なアミノ保護基であり；

R^bの各々の場合は、独立して、好適なアミノ酸側鎖；水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；環式もしくは非環式の、置換もしくは未置換アシル；置換もしくは未置換ヒドロキシル；置換もしくは未置換チオール；置換もしくは未置換アミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロであり；

R^e の各々の場合は、独立して、- R^E、- OR^E、- N(R^E)₂、または - SR^Eであり、ここで、R^E の各々の場合は、独立して、水素、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もし

くは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；好適なヒドロキシル、アミノもしくはチオール保護基であるか；または、2個の R^E 基は一緒に、置換されているかもしくは未置換の5～6員のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族の環を形成し；

R^F の各々の場合は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；好適なアミノ保護基；任意にリンカーにより連結されている標識（ここでリンカーは、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキニレン；置換もしくは未置換アリーレン；置換もしくは未置換ヘテロアリーレン；または置換もしくは未置換アシレンから選択される）であるか；または、 R^F および R^A は一緒に、置換されているかもしくは未置換の5～6員のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族の環を形成し；

R^{KL} 、 R^{LL} および R^{LM} の各々の場合は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；置換もしくは未置換ヒドロキシル；置換もしくは未置換チオール；置換もしくは未置換アミノ；アジド；シアノ；イソシアノ；ハロ；ニトロであるか；

または2個の隣接した R^{KL} 基は連結されて、置換されているかもしくは未置換の5～8員のシクロ脂肪族環；置換されているかもしくは未置換の5～8員のシクロヘテロ脂肪族環；置換もしくは未置換アリール環；または置換もしくは未置換ヘテロアリール環を形成するか；2個の隣接した R^{KL} 基は連結されて、置換されているかもしくは未置換の5～8員のシクロ脂肪族環；置換されているかもしくは未置換の5～8員のシクロヘテロ脂肪族環；置換もしくは未置換アリール環；または置換もしくは未置換ヘテロアリール環を形成するか；または、2個の隣接した R^{LM} 基は連結されて、置換されているかもしくは未置換の5～8員のシクロ脂肪族環；置換されているかもしくは未置換の5～8員のシクロヘテロ脂肪族環；置換もしくは未置換アリール環；または置換もしくは未置換ヘテロアリール環を形成し；

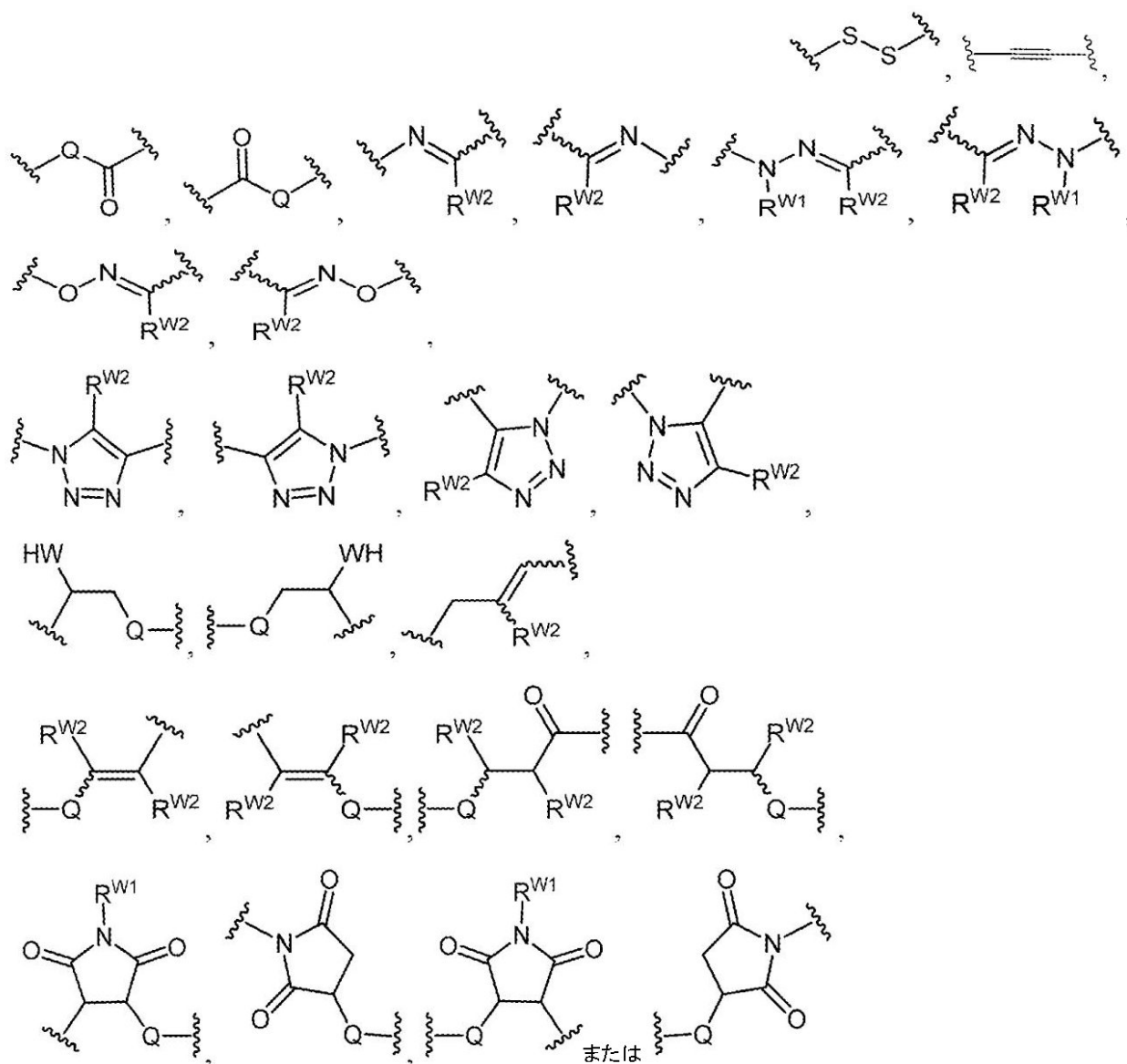
Aは、-NH-、-NH-NH-、-NH-O-、-O-NH-、-S-、-O-

10

20

30

【化 1 5】



10

20

30

40

50

であり、

Qは、-NH-、-NH-NH-、-O-NH-、-NH-O-、-S-または-O-であり；

Wは、O、Sまたは $\text{NR}^{\text{W}1}$ であり；

$\text{R}^{\text{W}1}$ は、水素、任意に置換されたアルキル；任意に置換されたアルケニル；任意に置換されたアルキニル；任意に置換されたカルボシクリル；任意に置換されたヘテロシクリル；任意に置換されたアリール；任意に置換されたヘテロアリール；または窒素保護基であり；および

$\text{R}^{\text{W}2}$ は、水素、任意に置換されたアルキル；任意に置換されたアルケニル；任意に置換されたアルキニル；任意に置換されたカルボシクリル；任意に置換されたヘテロシクリル；任意に置換されたアリール；任意に置換されたヘテロアリールであるか、または2個の $\text{R}^{\text{W}2}$ 基は連結されて、任意に置換された環式部分を形成し；

X_{AA} の各々の場合は、独立して、天然または非天然アミノ酸であり；

xの各々の場合は、独立して、0～3の整数であり；

yおよびzの各々の場合は、独立して、2～8の整数であり；

z1およびz2の各々の場合は、独立して、2～30の整数であり；

jの各々の場合は、独立して、1～10の整数であり；

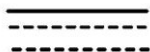
pの各々の場合は、独立して、0～10の整数であり；

s および t の各々の場合は、独立して、0 ~ 100 の整数であり；

u、v および q の各々の場合は、独立して、0 ~ 4 の整数であり；

ならびに、式中：

【化 16】



は、単結合、二重結合または三重結合に相当する、
のものである。

【0109】

本明細書において一般的に定義されるように、 R^{W2} は、水素、任意に置換されたアルキル；任意に置換されたアルケニル；任意に置換されたアルキニル；任意に置換されたカルボシクリル；任意に置換されたヘテロシクリル；任意に置換されたアリール；任意に置換されたヘテロアリールであるか、または2個の R^{W2} 基は連結されて、任意に置換された環式部分を形成する。ある態様において、 R^{W2} は水素である。ある態様において、 R^{W2} はハロゲンである。ある態様において、 R^{W2} はFである。ある態様において、 R^{W2} はClである。ある態様において、 R^{W2} はBrである。ある態様において、 R^{W2} はIである。ある態様において、 R^{W2} は任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 R^{W2} は任意に置換された C_{1-6} アルキルである。ある態様において、 R^{W2} は、未置換 C_{1-6} アルキル（例えばメチルまたはエチル）である。ある態様において、 R^{W2} は、置換された C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} ハロアルキル）である。

10

20

【0110】

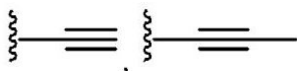
ある態様において、 A^1 および A^2 の各々は、独立して、

【化 17】



または $-N_3$ である。ある態様において、 A^1 および A^2 の各々は、独立して、

【化 18】



30

または $-N_3$ である。

【0111】

ある態様において、A は、

【化 19】

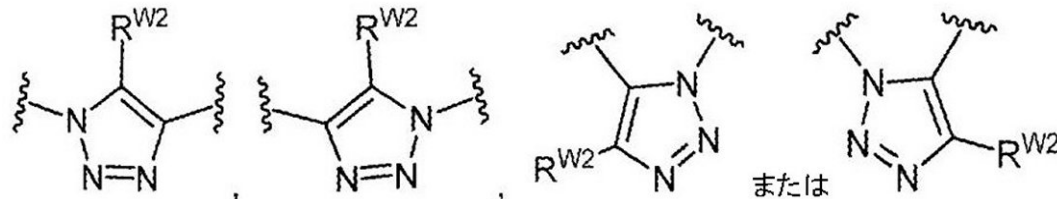


である。

【0112】

ある態様において、A は、

【化 20】



40

である。

【0113】

ある態様において、提供されるポリペプチドは、安定化されたSTATペプチドまたはその誘導体、または安定化されたSTATペプチドの前駆体またはその誘導体を含む。

50

【 0 1 1 4 】

ある態様において、提供されるポリペプチドは、STAT3ペプチドまたはその誘導体を含む。

【 0 1 1 5 】

ある態様において、提供されるポリペプチドは、STAT3 SH2ペプチド (I S K E R E R A I L S T K P P G T F L L R F S E S S K E G G V T F T W V) またはその誘導体を含む。

【 0 1 1 6 】

ある態様において、提供されるポリペプチドは、
I S K E R E R A I L S T K P P G T F L L R F S E S S p P G G V T F T W V、または 10
I S K E R E R A I L S T K P P G T F L L R F S E S P p E G G V T F T W V
から誘導されるSTAT3 SH2ペプチド誘導体
を含む。

【 0 1 1 7 】

ある態様において、

【 化 2 1 】

=====

は、二重結合に相当する。ある態様において、

【 化 2 2 】

=====

は、三重結合に相当する。

【 0 1 1 8 】

ある態様において、全ての

【 化 2 3 】

=====

は、単結合に相当し、u、vおよびqは、独立して、0、1、2、3または4である。

【 0 1 1 9 】

ある態様において、全ての

【 化 2 4 】

=====

は、二重結合に相当し、u、vおよびqは、独立して、0、1または2である。

【 0 1 2 0 】

ある態様において、K、L₁、L₂およびMの各々の場合は、独立して、結合、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換C₁₋₂₀アルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換C₁₋₂₀アルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換C₁₋₂₀アルキニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換C₁₋₂₀ヘテロアルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換C₁₋₂₀ヘテロアルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換C₁₋₂₀ヘテロアルキニレン；置換もしくは未置換C₁₋₂₀アリーレン；置換もしくは未置換C₁₋₂₀ヘテロアリーレン；または置換もしくは未置換C₁₋₂₀アシレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換C₁₋₁₅アルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換C₁₋₁₅アルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換C₁₋₁₅アルキニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換C₁₋₁₅ヘテロアルキレン； 40 50

環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換 C_{1-15} ヘテロアルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換 C_{1-15} ヘテロアルキニレン；置換もしくは未置換 C_{1-15} アリーレン；置換もしくは未置換 C_{1-15} ヘテロアリーレン；または置換もしくは未置換 C_{1-15} アシレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換 C_{1-10} アルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換 C_{1-10} アルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換 C_{1-10} アルキニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換 C_{1-10} ヘテロアルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換 C_{1-10} ヘテロアルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換 C_{1-10} ヘテロアルキニレン；置換もしくは未置換 C_{1-10} アリーレン；置換もしくは未置換 C_{1-10} ヘテロアリーレン；または置換もしくは未置換 C_{1-10} アシレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換 C_{1-8} アルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換 C_{1-8} アルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換 C_{1-8} アルキニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換 C_{1-8} ヘテロアルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換 C_{1-8} ヘテロアルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換 C_{1-8} ヘテロアルキニレン；置換もしくは未置換 C_{1-8} アリーレン；置換もしくは未置換 C_{1-8} ヘテロアリーレン；または置換もしくは未置換 C_{1-8} アシレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換 C_{1-5} アルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換 C_{1-5} アルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換 C_{1-5} アルキニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換 C_{1-5} ヘテロアルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換 C_{1-5} ヘテロアルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換 C_{1-5} ヘテロアルキニレン；置換もしくは未置換 C_{1-5} アリーレン；置換もしくは未置換 C_{1-5} ヘテロアリーレン；または置換もしくは未置換 C_{1-5} アシレンに相当する。

10

20

30

【0121】

ある態様において、Kは、非環式である。ある態様において、Kは、非分枝状である。ある態様において、Kは、置換されていない。ある態様において、Kは、結合である。ある態様において、Kは、結合ではない。

【0122】

ある態様において、Mは、非環式である。ある態様において、Mは、非分枝状である。ある態様において、Mは、置換されていない。ある態様において、Mは、結合である。ある態様において、Mは、結合ではない。

【0123】

ある態様において、 L_1 は、非環式である。ある態様において、 L_1 は、非分枝状である。ある態様において、 L_1 は、置換されていない。ある態様において、 L_1 は、結合である。ある態様において、 L_1 は、結合ではない。

40

【0124】

ある態様において、 L_2 は、非環式である。ある態様において、 L_2 は、非分枝状である。ある態様において、 L_2 は、置換されていない。ある態様において、 L_2 は、結合である。ある態様において、 L_2 は、結合ではない。

【0125】

ある態様において、 L_1 と L_2 とは同じである。ある態様において、 L_1 と L_2 とは異なる。ある態様において、 L_1 が結合である場合、 L_2 は結合ではなく、 L_2 が結合である場合、 L_1 は結合ではない。ある態様においては、上の式のいずれかのポリペプチドに

50

において L_1 および L_2 の両方が結合である場合が、特に除外される。

【0126】

ある態様において、 K と M とは同じである。ある態様において、 K と M とは異なる。

【0127】

ある態様において、 K と L_1 とは同じである。ある態様において、 K と L_1 とは異なる。
ある態様において、 K と L_2 とは同じである。ある態様において、 K と L_2 とは異なる。

【0128】

ある態様において、 M と L_1 とは同じである。ある態様において、 M と L_1 とは異なる。
ある態様において、 M と L_2 とは同じである。ある態様において、 M と L_2 とは異なる。

10

【0129】

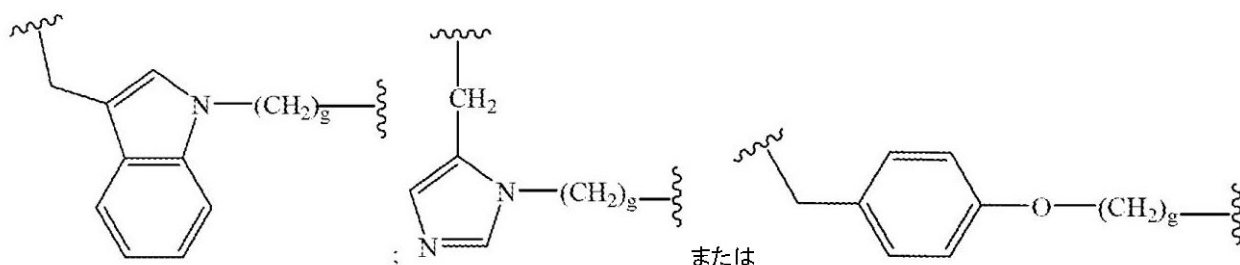
ある態様において、 K 、 L_1 、 L_2 および M の全てが同じである。ある態様において、 K 、 L_1 、 L_2 および M の全てが異なる。

【0130】

ある態様において、 K 、 L_1 、 L_2 および M の各々の場合は、独立して、式： $-(CH_2)_g + 1 -$ ； $-(CH_2)_g - S - (CH_2)_g -$ ； $-(CH_2)_g - (C=O) - S - (CH_2)_g -$ ； $-(CH_2)_g - O - (CH_2)_g -$ ； $-(CH_2)_g - (C=O) - O - (CH_2)_g -$ ； $-(CH_2)_g - NH - (CH_2)_g -$ ； $-(CH_2)_g - (C=O) - NH - (CH_2)_g -$ ； $-(CH_2)_g CH(CH_3) - O - (CH_2)_g -$ ；

20

【化25】



に相当し、

30

ここで、 g の各々の場合は、独立して、境界を含む $0 \sim 10$ である。

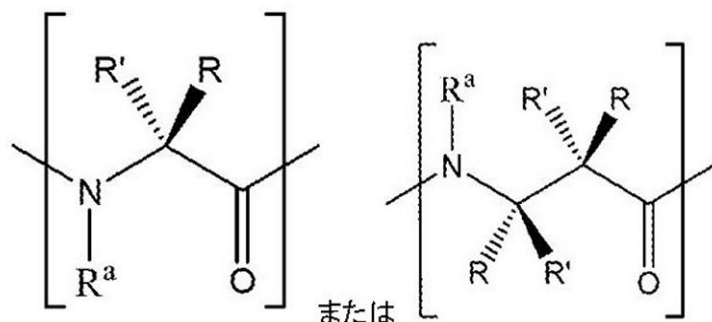
【0131】

ある態様において、 K 、 L_1 、 L_2 および M の各々の場合は、独立して、式 $-(CH_2)_g + 1 -$ に相当し、 g は 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 または 6 である。

【0132】

ある態様において、 $-[X_{AA}] -$ は、式：

【化26】



40

に相当し、

式中：

R および R' の各々の場合は、独立して、水素、または本明細書において定義される好適なアミノ酸側鎖であり、 R^a は、上記および本明細書において先に定義されるとおりであ

50

る。

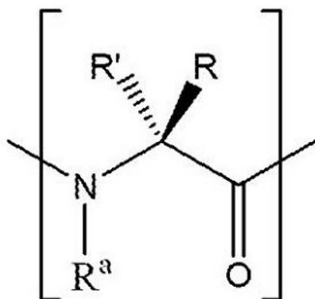
【 0 1 3 3 】

好適なアミノ酸側鎖としては、限定されないが、表 1 ~ 3 において提供され、本明細書において記載される、天然および非天然両方のアミノ酸側鎖が挙げられる。ある態様において、 X_{AA} の各々の場合は、アルファアミノ酸であり、式 () に相当する。ある態様において、 X_{AA} の各々の場合は、表 1 において提供される天然 L - アミノ酸である。ある態様において、 X_{AA} の各々の場合は、独立して、表 1 において提供される天然 L - アミノ酸であるか、表 2 において提供される非天然 D - アミノ酸である。

【 0 1 3 4 】

基 R^e は、ペプチド鎖の C 末端に相当し、変数 - R^e 、- OR^e 、- $N(R^e)_2$ または - SR^e に相当し、ここで R^e は、上記および本明細書において定義されるとおりである。例えば、- $[X_{AA}]$ - が式：

【 化 2 7 】

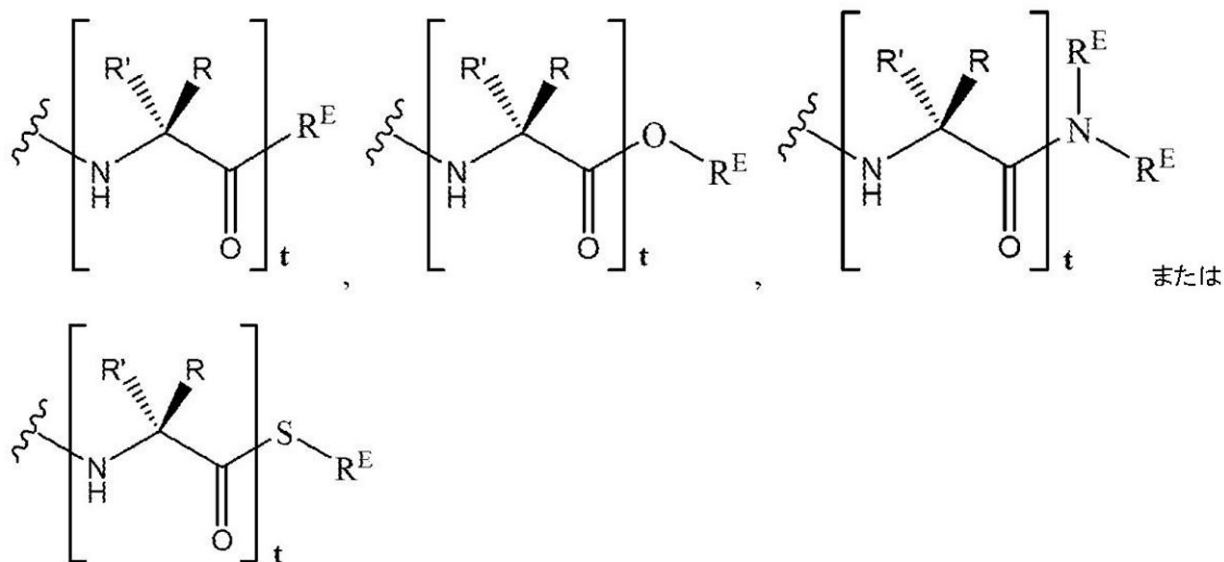


10

20

のアルファアミノ酸に相当する場合、その結果として、ある態様において、- $[X_{AA}]$ t - R^e は、式：

【 化 2 8 】



30

40

に相当し、

式中、 R^e の各々の場合は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；または好適なヒドロキシル、アミノもしくはチオール保護基であるか；あるいは 2 個の R^e 基は、一緒になって、任意に、置換されているかもしくは未置換の 5 ~ 6 員のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族の環を形成してもよい。

【 0 1 3 5 】

ある態様において、 R^e は - OR^e であり、 R^e は、水素、環式もしくは非環式の、分

50

枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；または好適なヒドロキシル保護基である。

【0136】

ある態様において、 R^E は、 $-SR^E$ または好適なチオール保護基である。 R^E は、水素、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；または好適なチオール保護基である。

10

【0137】

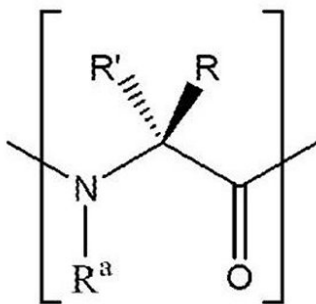
ある態様において、 R^E は $-N(R^E)_2$ であり、 R^E の各々の場合は、独立して、水素、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；好適なアミノ保護基であるか；または、2 個の R^E 基は一緒に、置換されているもしくは未置換の 5 ~ 6 員のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族の環を形成する。

【0138】

基 R^f は、ペプチド鎖の N 末端に相当する。例えば、 $-[X^{AA}] -$ が、式：

【化29】

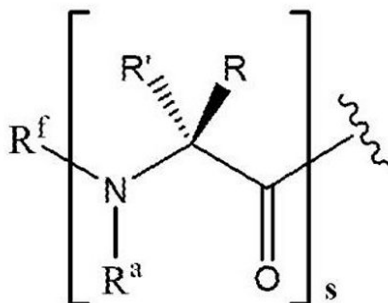
20



のアルファアミノ酸に相当する場合、その結果として、ある態様において、 $R^f - [X_A]_s -$ は、式：

30

【化30】



40

に相当し、

ここで、 R および R' は、上記および本明細書において定義されるとおりであり；ならびに

ここで、 R^f は、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；好適なアミノ保護基；任意にリンカーにより連結されている標識（ここでリンカーは、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換も

50

しくは未置換アルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキニレン；置換もしくは未置換アリーレン；置換もしくは未置換ヘテロアリーレン；または置換もしくは未置換アシレンから選択される）であるか；または、 R^f および R^a は一緒に、置換されているかしくは未置換の 5 ～ 6 員のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族の環を形成する。

【0139】

ある態様において、 R^f は水素である。ある態様において、 R^f は C_{1-6} アルキルである。ある態様において、 R^f は $-CH_3$ である。ある態様において、 R^f は好適なアミノ保護基である。ある態様において、 R^f は $-Boc$ である。ある態様において、 R^f は $-Fmoc$ である。ある態様において、 R^f はアシルである。ある態様において、 R^f は $-(C=O)CH_3$ である。

10

【0140】

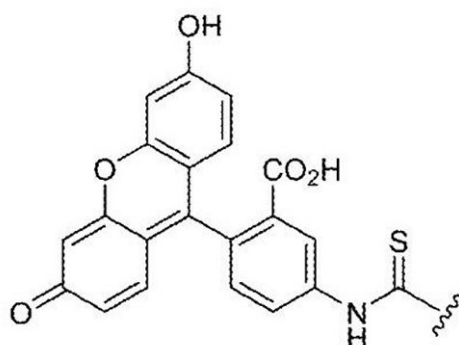
ある態様において、 R^f は、任意にリンカーにより連結されている標識であり、ここでリンカーは、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキニレン；置換もしくは未置換アリーレン；置換もしくは未置換ヘテロアリーレン；または置換もしくは未置換アシレンから選択される。

20

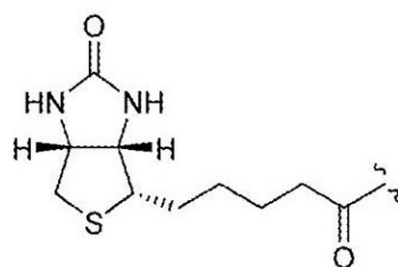
【0141】

例示的な標識としては、限定されないが、FITCおよびビオチン：

【化31】



FITC



ビオチン

30

が挙げられる。

40

【0142】

ある態様において、標識は、本発明のポリペプチドに直接的に（すなわち結合を通して）連結される。

【0143】

ある態様において、標識は、本発明のポリペプチドに間接的に（すなわちリンカーを通して）連結される。

【0144】

ある態様において、リンカーは、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキレンである。ある態様において、リンカーは、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルケニレンである。ある態様

50

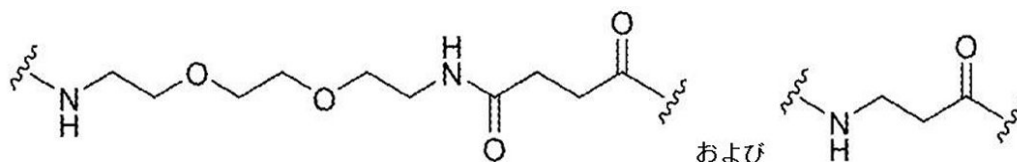
において、リンカーは、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキニレンである。ある態様において、リンカーは、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキレンである。ある態様において、リンカーは、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルケニレンである。ある態様において、リンカーは、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキニレンである。ある態様において、リンカーは、置換もしくは未置換アリーレンである。ある態様において、リンカーは、置換もしくは未置換ヘテロアリーレンである。ある態様において、リンカーは、置換もしくは未置換アシレンである。

【0145】

10

例えば、ある態様において、リンカーは、

【化32】



から選択される、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキレンである。

【0146】

20

ある態様において、 R^a は水素である。ある態様において、 R^a は C_{1-6} アルキルである。ある態様において、 R^a は $-CH_3$ である。ある態様において、 R^a はアシルである。ある態様において、 R^a は $-(C=O)CH_3$ である。

【0147】

ある態様において、 R^b の各々の場合は、独立して、水素、または環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族である。ある態様において、 R^b は、水素または $-CH_3$ である。ある態様において、 R^b は $-CH^3$ である。

【0148】

ある態様において、 R^c の各々の場合は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^c の各々の場合は、独立して、水素；または環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族である。ある態様において、 R^c の各々の場合は、独立して、水素、または環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキルである。ある態様において、 R^b は、水素または $-CH_3$ である。ある態様において、 R^c の各々の場合は、水素である。

30

【0149】

ある態様において、 R^{KL} 、 R^{LL} および R^{LM} の各々の場合は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；置換もしくは未置換ヒドロキシル；置換もしくは未置換チオール；置換もしくは未置換アミノ；アジド；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロである。

40

【0150】

ある態様において、 R^{KL} 、 R^{LL} および R^{LM} の各々の場合は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；置換もしくは未置換ヒドロキシル；置換もしくは未置換チオール；置換もしくは未置換ア

50

ミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロである。

【0151】

ある態様において、pは0である。ある態様において、pは1である。ある態様において、pは2である。ある態様において、pは3である。ある態様において、pは4である。ある態様において、pは5である。ある態様において、pは6である。ある態様において、pは7である。ある態様において、pは8である。ある態様において、pは9である。ある態様において、pは10である。

【0152】

ある態様において、yおよびzの各々の場合は、独立して、2、3、5または6である。

10

【0153】

ある態様において、yおよびzの両方が2である。ある態様において、yおよびzの両方が3である。ある態様において、yおよびzの両方が5である。ある態様において、yおよびzの両方が6である。

【0154】

ある態様において、yは2であり、zは3である。ある態様において、yは2であり、zは5である。ある態様において、yは2であり、zは6である。

【0155】

ある態様において、yは3であり、zは2である。ある態様において、yは3であり、zは5である。ある態様において、yは3であり、zは6である。

20

【0156】

ある態様において、yは5であり、zは2である。ある態様において、yは5であり、zは3である。ある態様において、yは5であり、zは6である。

【0157】

ある態様において、yは6であり、zは2である。ある態様において、yは6であり、zは3である。ある態様において、yは6であり、zは5である。

【0158】

例示的な式(AA)のアミノ酸としては、限定されないが、以下に表されるものが挙げられ、ここで、R^a、R^fおよびR^Eは、上記および本明細書において定義されるとおりである。ある態様において、R^aは水素であり、R^fは好適なアミノ保護基である。ある態様において、R^aは水素であり、R^fは-Bocまたは-Fmocである。ある態様において、R^aおよびR^fの両方が好適なアミノ保護基である。ある態様において、R^aおよびR^fの両方が水素である。ある態様において、R^Eは水素である。

30

【0159】

ある態様において、Kは、任意に置換されたアルキルであり、L₁は、任意に置換されたアルキレンである。ある態様において、Kは、未置換C₁₋₆アルキルであり、L₁は任意に置換されたC₁₋₁₀アルキレンである。ある態様において、Kは、未置換C₁₋₆アルキルであり、L₁は、未置換の直鎖状C₁₋₁₀アルキレンである。ある態様において、L₁は、未置換の直鎖状C₂₋₁₀アルキレンである。ある態様において、L₁は、未置換の直鎖状C₃₋₁₀アルキレンである。ある態様において、L₁は、未置換の直鎖状C₄₋₁₀アルキレンである。ある態様において、L₁は、未置換の直鎖状C₅₋₁₀アルキレンである。ある態様において、L₁は、未置換の直鎖状C₆₋₁₀アルキレンである。ある態様において、L₁は、未置換の直鎖状C₇₋₁₀アルキレンである。ある態様において、L₁は、未置換の直鎖状C₈₋₁₀アルキレンである。ある態様において、L₁は、未置換の直鎖状C₉₋₁₀アルキレンである。

40

【0160】

ある態様において、安定化されたポリペプチドのさらなる修飾として、合成的に修飾されたポリペプチドを提供するための、クリックケミストリー反応、還元、酸化、および、メタセシス反応から提供される二重結合または三重結合に対する求核または求電子付加が挙げられる。他の修飾として、ステーブルドポリペプチドのコンジュゲーション、または

50

ステーブルドポリペプチドを、ステーブルドポリペプチド骨格のどこでも、例えば、ステーブルドポリペプチドのN末端において、ステーブルドポリペプチドのC末端において、ステーブルドポリペプチドのアミノ酸側鎖において、または1以上の修飾もしくは未修飾のステーブルド部位において（すなわちステーブルに対して）、治療活性剤、標識もしくは診断剤で合成的に修飾することを挙げることができる。かかる修飾は、ペプチドまたは治療活性剤を細胞、組織または器官に送達することにおいて有用であり得る。かかる修飾は、ある態様において、特定の型の細胞または組織をターゲティングすることを可能にし得る。

【0161】

ある態様において、記載される安定化されたポリペプチドは、RCM後の修飾またはクリックケミストリー後の修飾を受ける。ある態様において、アルキニレンクロスリンカーは、閉環メタセシス（RCM）後の修飾、例えばクリックケミストリー反応（例えば任意に置換されたアジドを用いる）、還元、またはターゲティング部分の付加を受ける。

ある態様において、アルキニレンクロスリンカーは、閉環メタセシス（RCM）後の修飾、例えばクリックケミストリー反応（例えば任意に置換されたアジドを用いる）、還元、またはターゲティング部分の付加を受ける。

【0162】

ある態様において、アルキレン部分を有する安定化されたポリペプチドは、さらに、クリックケミストリー反応を受け、式 $R^{a,z} - N_3$ の任意に置換されたアジドと反応し、ここで、 $R^{a,z}$ は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 $R^{a,z}$ は、任意に置換された C_{1-8} アルキルである。ある態様において、 $R^{a,z}$ は、置換された C_{1-8} アルキルである。ある態様において、 $R^{a,z}$ は、未置換 C_{1-8} アルキルである。ある態様において、 $R^{a,z}$ は、未置換の直鎖状 C_{1-8} アルキルである。

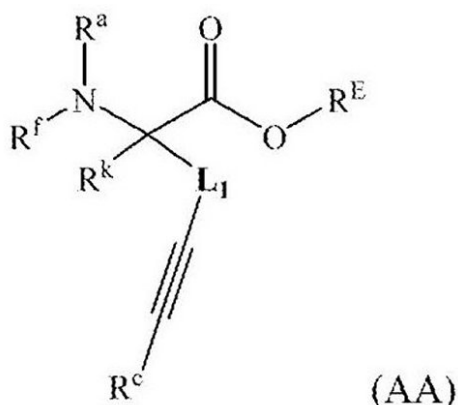
【0163】

ある態様において、ポリペプチド中のステーブルまたはスティッチの還元は、任意に置換されたアルキニレンクロスリンカーを提供するために、触媒（例えば $Pd_2(dba)_3$ などのPd触媒）下で行ってもよい。ある態様において、ポリペプチド中のスティッチの還元は、任意に置換されたアルケニレンクロスリンカーを提供するために、触媒（例えばLindlar）下で行ってもよい。ある態様において、任意に置換されたアルケニレンクロスリンカーは、シスである。ある態様において、任意に置換されたアルケニレンクロスリンカーは、トランスである。

【0164】

別の側面において、本明細書において提供されるのは、式（AA）：

【化33】



式中：

R^k は、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキル；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルケニル；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキニル；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキル

；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルケニル；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキニル；置換もしくは未置換アリール；または置換もしくは未置換ヘテロアリールであり；

L_1 は、独立して、結合、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルケニレン；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロアルキニレン；置換もしくは未置換アリーレン；置換もしくは未置換ヘテロアリーレン；または置換もしくは未置換アシレンであり；

R^a は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；環式もしくは非環式の、置換もしくは未置換アシルであるか；または、 R^a は、好適なアミノ保護基であり；

R^c は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；環式もしくは非環式の、置換もしくは未置換アシル；置換もしくは未置換ヒドロキシル；置換もしくは未置換チオール；置換もしくは未置換アミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロであり；

R^E は、独立して、水素、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；好適なヒドロキシル、アミノもしくはチオール保護基であるか；または、2個の R^E 基は一緒に、置換されているかもしくは未置換の5～6員のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族の環を形成し；ならびに

R^f は、独立して、水素；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換ヘテロ脂肪族；置換もしくは未置換アリール；置換もしくは未置換ヘテロアリール；置換もしくは未置換アシル；樹脂；好適なアミノ保護基であるか；または、 R^f および R^a は一緒に、置換されているかもしくは未置換の5～6員のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族の環を形成する、を有するアミノ酸である。

【0165】

ある態様において、 R^k は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 R^k は、未置換アルキル（例えばメチルまたはエチル）である。ある態様において、 R^k は、未置換 C_{1-10} アルキルである。ある態様において、 R^k は、置換された C_{1-10} アルキルである。

【0166】

ある態様において、 R^k は、任意に置換されたアルキルであり； L_1 は、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキレンであり； R^c は、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換脂肪族である。ある態様において、 R^k は、未置換アルキルであり； L_1 は、直鎖状の置換もしくは未置換アルキレンであり； R^c は、環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換もしくは未置換アルキルである。ある態様において、 R^k は、未置換アルキルであり； L_1 は、直鎖状の未置換アルキレンであり； R^c は、直鎖状の未置換アルキル（例えばメチルまたはエチル）である。ある態様において、 L_1 は、直鎖状の未置換 C_{1-10} アルキ

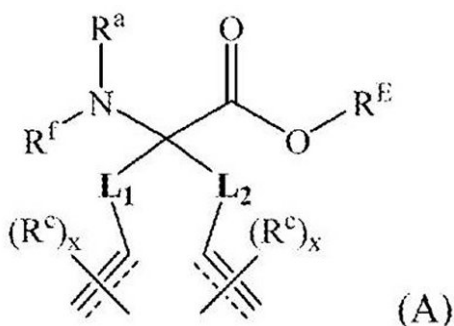
レンである。ある態様において、 L_1 は、直鎖状の未置換 C_{2-10} アルキレンである。ある態様において、 L_1 は、直鎖状の未置換 C_{3-10} アルキレンである。ある態様において、 L_1 は、直鎖状の未置換 C_{4-10} アルキレンである。ある態様において、 L_1 は、直鎖状の未置換 C_{5-10} アルキレンである。ある態様において、 L_1 は、直鎖状の未置換 C_{6-10} アルキレンである。ある態様において、 L_1 は、直鎖状の未置換 C_{7-10} アルキレンである。ある態様において、 L_1 は、直鎖状の未置換 C_{8-10} アルキレンである。ある態様において、 L_1 は、直鎖状の未置換 C_{9-10} アルキレンである。ある態様において、 L_1 は、直鎖状の未置換 C_{10} アルキレンである。

【0167】

別の側面において、本明細書において提供されるのは、安定化されたアルファヘリックスおよび安定化されたベータヘアピンを有するポリペプチドを作製する方法であり、前記方法は、以下のステップを含む：

(i) 式(A)：

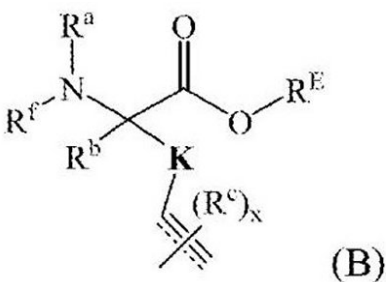
【化34】



のビス - アミノ酸を提供すること；

(ii) 式(B)：

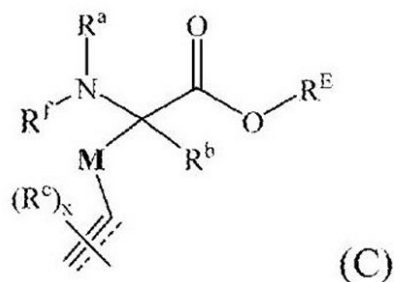
【化35】



のアミノ酸を提供すること；

(iii) 式(C)：

【化36】



のアミノ酸を提供すること；

(iv) 式(D)：

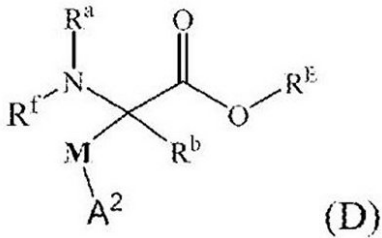
10

20

30

40

【化 3 7】

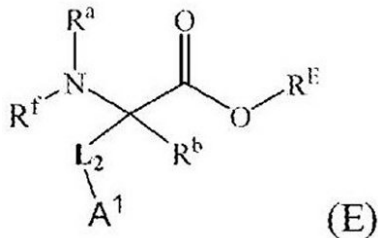


のアミノ酸を提供すること；

(v) 式 (E)：

10

【化 3 8】



のアミノ酸を提供すること；

(vi) 少なくとも 1 のさらなるアミノ酸を提供すること；

20

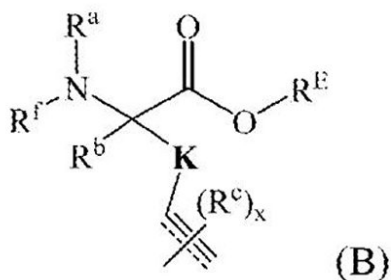
(vii) 前記の式 (A)、(B)、(C)、(D) および (E) のアミノ酸を、ステップ (vi) の少なくとも 1 のアミノ酸とカップリングして、前駆体ペプチドを提供すること。

【0168】

別の側面において、本明細書において提供されるのは、安定化されたアルファヘリックスおよび安定化されたベータヘアピンを有するポリペプチドを作製する方法であり、前記方法は、以下のステップを含む：

(i) 式 (B)：

【化 3 9】

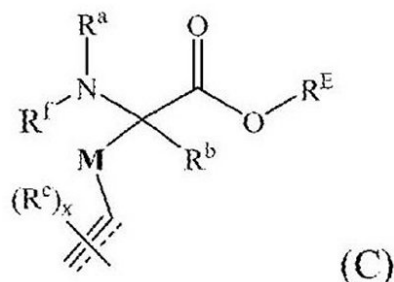


30

のアミノ酸を提供すること；

(ii) 式 (C)：

【化 4 0】



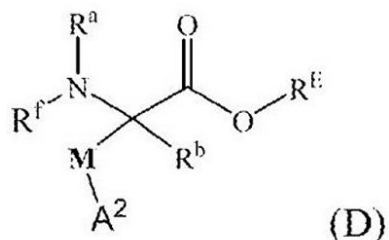
40

のアミノ酸を提供すること；

(iii) 式 (D)：

50

【化 4 1】

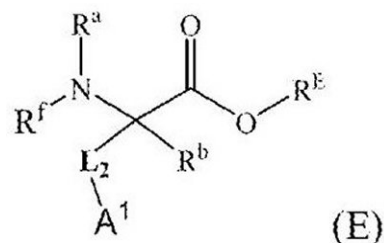


のアミノ酸を提供すること；

(i v) 式 (E) ；

10

【化 4 2】



のアミノ酸を提供すること；

(v) 少なくとも 1 のさらなるアミノ酸を提供すること；

20

(v i) 前記の式 (B)、(C)、(D) および (E) のアミノ酸を、ステップ (v) の少なくとも 1 のアミノ酸とカップリングして、前駆体ペプチドを提供すること。

【 0 1 6 9 】

ある態様において、本明細書において記載される方法は、さらに、前駆体ポリペプチドを触媒で処理するステップを含む。ある態様において、本明細書において記載される方法は、さらに、前駆体ポリペプチドをRCM触媒で処理するステップを含む。ある態様において、触媒は、ルテニウム触媒である。

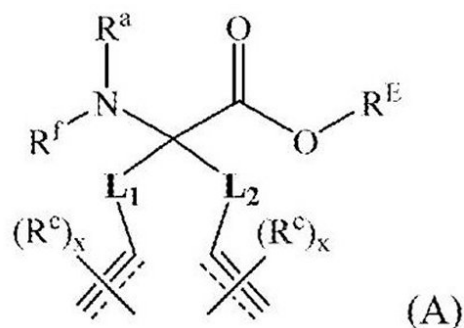
【 0 1 7 0 】

別の側面において、本明細書において提供されるのは、安定化されたアルファヘリックスおよび安定化されたベータヘアピンを有するポリペプチドを作製する方法であり、前記方法は、以下のステップを含む：

30

(i) 式 (A) ；

【化 4 3】

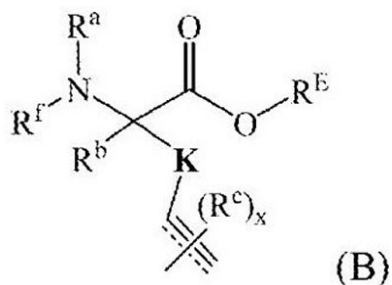


40

のビス - アミノ酸を提供すること；

(i i) 式 (B) ；

【化 4 4】

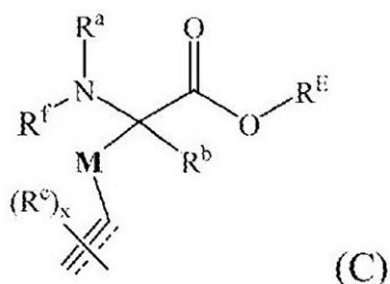


のアミノ酸を提供すること；

10

(i i i) 式 (C) ；

【化 4 5】



20

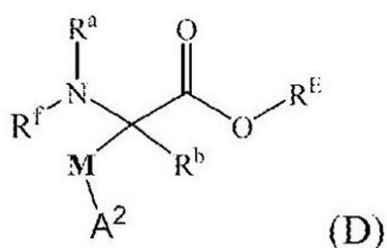
のアミノ酸を提供すること；

(i v) 少なくとも 1 のさらなるアミノ酸を提供すること；

(v) 前記の式 (A) 、 (B) および (C) のアミノ酸を、ステップ (i v) の少なくとも 1 のアミノ酸とカップリングして、アルファヘリックスを有する前駆体ペプチドを提供すること；

(v i) 式 (D) ；

【化 4 6】

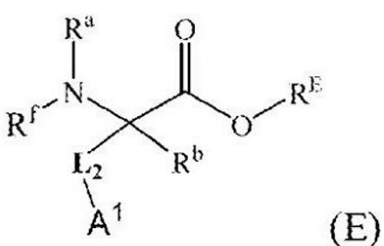


30

のアミノ酸を提供すること；

(v i i) 式 (E) ；

【化 4 7】



40

のアミノ酸を提供すること；

(v i i i) 少なくとも 1 のさらなるアミノ酸を提供すること；

(i x) 前記の式 (D) および (E) のアミノ酸を、ステップ (v i) の少なくとも 1 のアミノ酸とカップリングして、ベータヘアピンを有する前駆体ペプチドを提供すること；

(x) アルファヘリックスを有する前駆体ペプチドを、ベータヘアピンを有する前駆

50

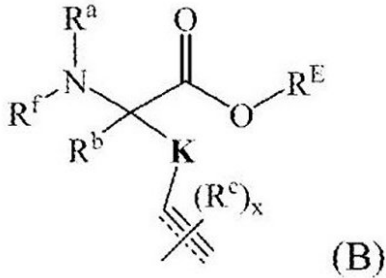
体ペプチドとカップリングして、アルファヘリックスおよびベータヘアピンを有する前駆体ペプチドを生成すること。

【0171】

別の側面において、本明細書において提供されるのは、安定化されたアルファヘリックスおよび安定化されたベータヘアピンを有するポリペプチドを作製する方法であり、前記方法は、以下のステップを含む：

(i) 式(B)：

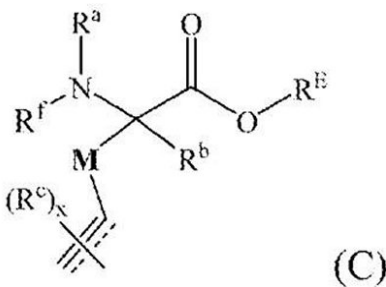
【化48】



のアミノ酸を提供すること；

(ii) 式(C)：

【化49】



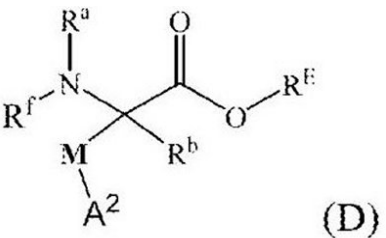
のアミノ酸を提供すること；

(iii) 少なくとも1のさらなるアミノ酸を提供すること；

(iv) 前記の式(B)および(C)のアミノ酸を、ステップ(iii)の少なくとも1のアミノ酸とカップリングして、アルファヘリックスを有する前駆体ペプチドを提供すること；

(v) 式(D)：

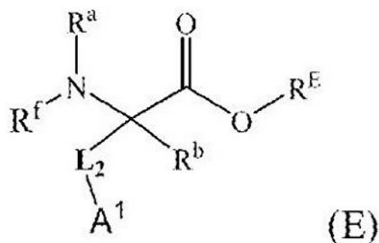
【化50】



のアミノ酸を提供すること；

(vi) 式(E)：

【化 5 1】



のアミノ酸を提供すること；

(vii) 少なくとも1のさらなるアミノ酸を提供すること；

10

(viii) 前記の式(D)および(E)のアミノ酸を、ステップ(vii)の少なくとも1のアミノ酸とカップリングして、ベータヘアピンを有する前駆体ペプチドを提供すること；

(ix) アルファヘリックスを有する前駆体ペプチドを、ベータヘアピンを有する前駆体ペプチドとカップリングして、アルファヘリックスおよびベータヘアピンを有する前駆体ペプチドを生成すること。

【0172】

ある態様において、方法はさらに、アルファヘリックスおよびベータヘアピンを有する前駆体ポリペプチドを、本明細書において記載されるRCM触媒で処理するステップを含む

。ある態様において、方法はさらに、前駆体ポリペプチドまたはアルファヘリックスおよびベータヘアピンを有する前駆体ペプチドを、クリックケミストリー試薬で処理するステップを含む。ある態様において、クリックケミストリー試薬は、銅試薬である。ある態様において、クリックケミストリー試薬による処理は、RCM触媒による処理の後である。ある態様において、クリックケミストリー試薬による処理は、RCM触媒による処理の前である。

20

【0173】

ある態様において、方法は、本発明のポリペプチドの液相合成を含む。液相合成は、上述のとおり、ポリペプチドの構築のための周知の技術である。例示的な液相合成は、以下のステップを含む：(1) N末端において好適なアミノ保護基で保護されたアミノ酸を提供すること；(2) C末端において好適なカルボン酸保護基で保護されたアミノ酸を提供すること；(3) N-保護されたアミノ酸をC-保護されたアミノ酸にカップリングすること；(4) カップリング反応の生成物を脱保護すること；および(5) 所望されるポリペプチドが得られるまでステップ(3)～(4)を繰り返すこと、ここで、上のステップのいずれかにおいてカップリングされたアミノ酸のうちの少なくとも2つは、各々、少なくとも1の末端不飽和アミノ酸側鎖を含み、少なくとも1の , -二置換アミノ酸は、2つの末端不飽和アミノ酸側鎖を含む。上記の合成の過程において多様なパラメーターが変化し得、それは、限定されないが、末端不飽和側鎖によるアミノ酸の配置、アミノ酸の立体化学、末端不飽和側鎖の長さおよび官能性、ならびに利用されるアミノ酸残基を含む。

30

【0174】

ある態様において、方法は、本発明のポリペプチドの固相合成を含む。固相合成は、上述のとおり、ポリペプチドの構築のための周知の技術である。例示的な固相合成は、以下のステップを含む：(1) 樹脂に結合したアミノ酸を提供すること；(2) 樹脂に結合したアミノ酸を脱保護すること；(3) アミノ酸を、脱保護された樹脂に結合したアミノ酸にカップリングすること；(4) 所望されるペプチドが得られるまでステップ(3)を繰り返すこと、ここで、上のステップのいずれかにおいてカップリングされたアミノ酸のうちの少なくとも2つは、各々、少なくとも1の末端不飽和アミノ酸側鎖を含み、少なくとも1の , -二置換アミノ酸は、2つの末端不飽和アミノ酸側鎖を含む。上記の合成の過程において多様なパラメーターが変化し得、それは、限定されないが、末端不飽和側鎖によるアミノ酸の配置、アミノ酸の立体化学、末端不飽和側鎖の長さおよび官能性、なら

40

50

びに利用されるアミノ酸残基を含む。

【0175】

所望されるポリペプチドが適切な技術を用いて合成された後、当該ポリペプチドを、ポリペプチドの「スティッチング」を促進するために特異的触媒と接触させる。例えば、樹脂に結合したポリペプチドは、「スティッチング」を促進するために触媒と接触させても、または、第1に樹脂から切除して、次いで「スティッチング」を促進するために触媒と接触させてもよい。

【0176】

異なるアミノ酸は、異なる二次構造を形成するための異なる傾向を有する。例えば、メチオニン(M)、アラニン(A)、ロイシン(L)、グルタミン酸(E)およびリジン(K)は全て、特に高いアルファ-ヘリックス形成傾向を有する。対照的に、プロリン(P)およびグリシン(G)は、アルファ-ヘリックス妨害物質である。したがって、ある態様において、ステップ(iv)の少なくとも1のアミノ酸とは、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから選択される群を指す。

【0177】

ある態様において、カップリングステップは、カップリング試薬の使用を含む。例示的なカップリング試薬としては、限定されないが、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)、プロモ-トリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBroP)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、3-(ジエトキシホスホリルオキシ)-1,2,3-ベンゾトリアジン-4(3H)-オン(DEPBT)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)、1-ヒドロキシ-7-ベンゾトリアゾール(HOBt)、2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)、2-(6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルアミニウムヘキサフルオロホスフェート(HCTU)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TATU)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)、N,N,N',N'-テトラメチル-O-(3,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン-3-イル)ウラニウムテトラフルオロボレート(TDBTU)、およびO-(N-スクシンイミジル)-1,1,3,3-テトラメチルウラニウムテトラフルオロボレート(TSTU)が挙げられる。

【0178】

ある態様において、カップリングステップはさらに、好適な塩基を含む。好適な塩基としては、限定されないが、炭酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、テトラブチルアンモニウム水酸化物、ベンジルトリメチルアンモニウム水酸化物、トリエチルベンジルアンモニウム水酸化物、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)、ピリジン(Py)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、N,N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)またはトリエチルアミン(NEt₃)が挙げられる。

【0179】

ある態様において、カップリングステップは、好適な溶媒において行われる。好適な溶媒は、組み合わされた反応パートナーおよび試薬と組み合わせて、それらの間の反応の進

行を促進する溶媒または溶媒混合物である。好適な溶媒は、反応成分の1以上を可溶化し得るか、あるいは、好適な溶媒は、反応成分の1以上の懸濁を促進し得る；一般的に、March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, M.B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001、およびComprehensive Organic Transformations, R.C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999を参照；これらの各々の全内容は、本明細書において参考として援用される。好適な溶媒としては、エーテル、ハロゲン化炭化水素、芳香族溶媒、極性非プロトン性溶媒、またはこれらの混合物が挙げられる。他の態様において、溶媒は、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン（THF）、ジクロロメタン（DCM）、ジクロロエタン（DCE）、アセトニトリル（ACN）、クロロホルム、トルエン、ベンゼン、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセタミド（DMA）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、N - メチルピロリジノン（NMP）、またはこれらの混合物である。

10

【0180】

他の態様において、カップリングステップは、約0 ～ 約100 などの好適な温度で行われる。

【0181】

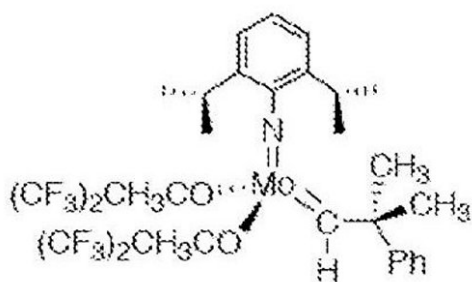
ある態様において、RCM触媒は、タングステン（W）、モリブデン（Mo）、またはルテニウム（Ru）触媒である。ある態様において、RCM触媒はルテニウム触媒である。上記の合成方法により使用可能な好適なRCM触媒としては、以下に表されるような、およびGrubbs et al., Acc. Chem. Res. 1995, 28, 446-452; U.S. Pat. No. 5,811,515; Schrock et al., Organometallics (1982) 1 1645; Gallivan et al., Tetrahedron Letters (2005) 46:2577-2580; Furstner et al., J. Am. Chem. Soc. (1999) 121:9453; and Chem. Eur. J. (2001) 7:5299において記載される触媒が挙げられ、これらの各々の全内容は、本明細書において参考として援用される。

20

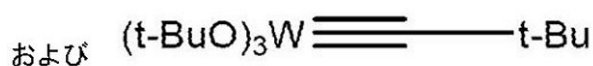
【0182】

ある態様において、RCM触媒はSchrock触媒である。ある態様において、Schrock触媒は以下のいずれかから選択される：

【化52】



Schrock触媒



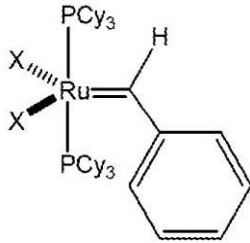
30

【0183】

ある態様において、RCM触媒はGrubbs触媒である。ある態様において、Grubbs触媒は、以下のいずれかから選択される：

40

【化 5 3】



X = Cl; Br; I

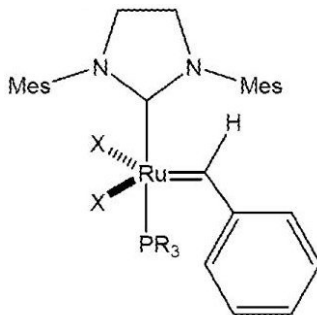
Cy = シクロヘキシル

ベンジリデンビス - (トリシクロヘキシルホスフィン) - ジクロロルテニウム (X = Cl)

ベンジリデンビス - (トリシクロヘキシルホスフィン) - ジブロモルテニウム (X = Br)

ベンジリデンビス - (トリシクロヘキシルホスフィン) - ジヨードルテニウム (X = I)

【化 5 4】



X = Cl; Br; I

R = シクロヘキシル (Cy); フェニル (Ph); ベンジル (Bn)

1, 3 - (ビス (メシチル) - 2 - イミダゾリジニリデン) ジクロロ - (フェニルメチレン) (トリシクロヘキシル - ホスフィン) ルテニウム (X = Cl; R = シクロヘキシル)

1, 3 - (ビス (メシチル) - 2 - イミダゾリジニリデン) ジブromo - (フェニルメチレン) (トリシクロヘキシル - ホスフィン) ルテニウム (X = Br; R = シクロヘキシル)

1, 3 - (ビス (メシチル) - 2 - イミダゾリジニリデン) ジヨード - (フェニルメチレン) (トリシクロヘキシル - ホスフィン) ルテニウム (X = I; R = シクロヘキシル)

1, 3 - (ビス (メシチル) - 2 - イミダゾリジニリデン) ジクロロ - (フェニルメチレン) (トリフェニルホスフィン) ルテニウム (X = Cl; R = フェニル)

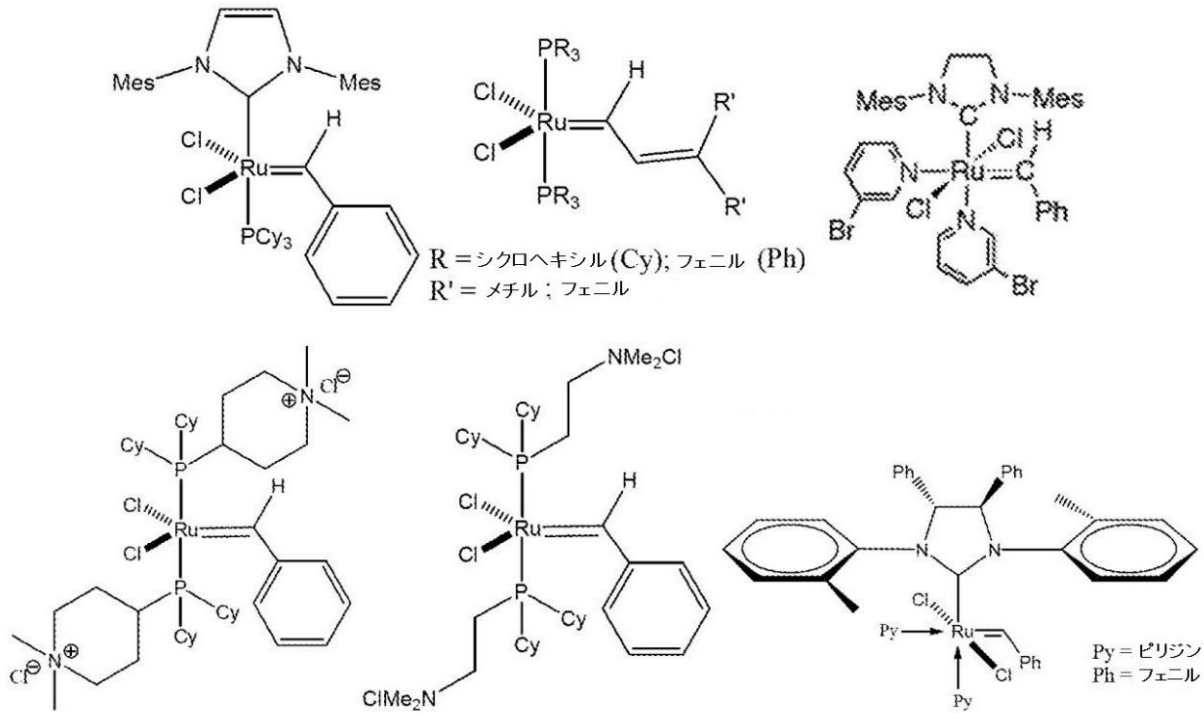
1, 3 - (ビス (メシチル) - 2 - イミダゾリジニリデン) ジクロロ - (フェニルメチレン) (トリベンジルホスフィン) ルテニウム (X = Cl; R = ベンジル);

10

20

30

【化 5 5】



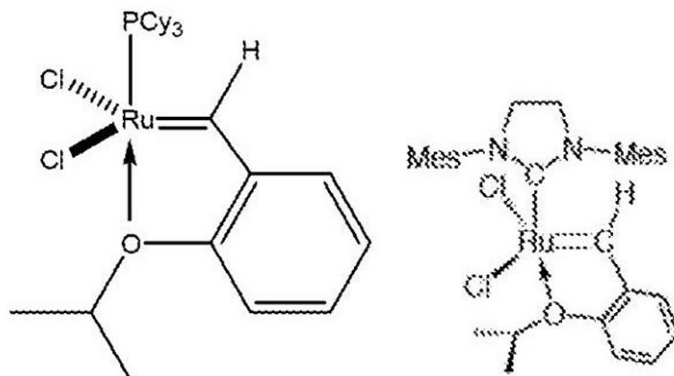
10

20

【 0 1 8 4 】

ある態様において、RCM触媒は、Grubbs-Hoveyda触媒である。ある態様において、Grubbs-Hoveyda触媒は、以下のいずれかから選択される：

【化 5 6】

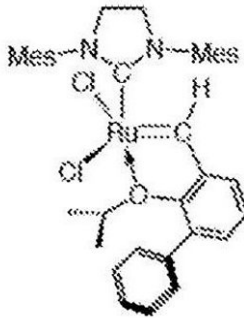


30

【 0 1 8 5 】

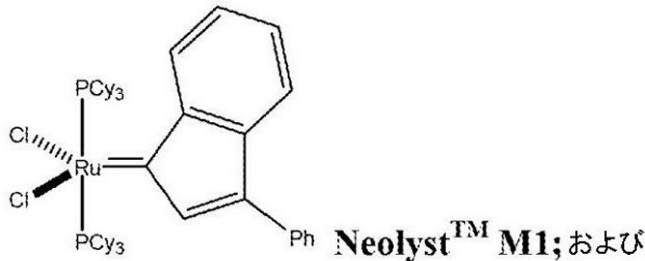
ある態様において、RCM触媒は、以下のいずれかから選択される：

【化 5 7】

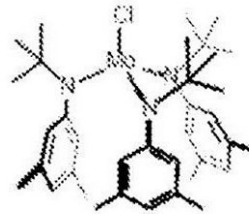


Blechart触媒;

10



Neolyst™ M1; および



Furstner触媒

【 0 1 8 6 】

ある態様において、RCM触媒は、タングステン触媒（例えばトリス（*t*-ブトキシ）タングステンネオペンチリジン）である。ある態様において、RCM触媒は、モリブデン触媒（例えばトリス（トリフェニルシリルオキシ）モリブデンニトリドピリジン錯体）である（J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 11045-11057; J. Am. Chem. Soc., 2009, 131, 9468）。

20

【 0 1 8 7 】

また、RCM触媒に加えて、炭素-炭素結合形成を促進することができる他の試薬もまた利用することができる。例えば、利用することができる他の反応としては、限定されないが、パラジウムカップリング反応、遷移金属触媒クロスカップリング反応、ピナコールカップリング（末端アルデヒド）、ヒドロジルコノ化（末端アルキン）、求核付加反応、およびNHK（Nozaki-Hiyama-Kishi（Furstner et al., J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 1234 9））カップリング反応が挙げられる。このようにして、適切な反応性部分をまず所望されるアミノ酸または非天然アミノ酸中に組み込み、次いで、ペプチドを、「スティッチング」およびその後の所望される二次構造の安定化をもたらす反応条件に供する。

30

【 0 1 8 8 】

本発明は、本明細書において記載されるポリペプチド、および任意に医薬的に許容されるキャリアを含む、医薬組成物を提供する。医薬組成物は、治療的使用のための組成物、ならびに化粧品組成物を含む。かかる組成物は、任意に、1以上のさらなる治療活性剤を含んでもよい。いくつかの態様によれば、本発明の医薬組成物を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与する方法が提供される。いくつかの態様において、本発明の組成物は、ヒトに投与される。

40

【 0 1 8 9 】

一側面において、本発明は、それを必要とする対象において障害を処置する方法を提供し、該方法は、提供されるポリペプチドまたはその医薬組成物の有効量を対象に投与することを含む。

【 0 1 9 0 】

別の側面において、本発明は、生物学的試料においてSTATシグナル伝達経路を調節する方法を提供し、該方法は、提供されるポリペプチドまたはその医薬組成物の有効量を、生物学的試料に、投与するか、これと接触させるか、またはこれに適用することを含む。

【 0 1 9 1 】

別の側面において、本発明は、生物学的試料中の細胞のアポトーシスを誘導する方法を

50

提供し、該方法は、提供されるポリペプチドまたはその医薬組成物の有効量を、生物学的試料に、投与するか、これと接触させるか、またはこれに適用することを含む。

【0192】

例示的な障害としては、限定されないが、増殖性障害、神経性障害、免疫学的障害、内分泌性障害、心臓血管障害、血液障害、炎症性障害、および早期のまたは望ましくない細胞死により特徴づけられる障害が挙げられる。

【0193】

本明細書において用いられる場合、増殖性障害としては、限定されないが、がん、造血性腫瘍性障害、増殖性乳房疾患、肺の増殖性障害、結腸の増殖性障害、肝臓の増殖性障害、および卵巣の増殖性障害が挙げられる。

10

【0194】

例示的ながんとしては、限定されないが、癌腫、肉腫、または転移性障害、乳がん、卵巣がん、結腸がん、肺がん、線維肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫 (endotheliosarcoma)、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫 (lymphangioendotheliosarcoma)、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、胃がん、食道がん、直腸がん、膵臓がん、卵巣がん、前立腺がん、子宮がん、頭部頸部がん、皮膚がん、脳がん、扁平上皮癌、皮脂腺癌、乳頭癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性肺癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎児性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸部がん、精巣がん、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫瘍、乏突起神経膠腫、髄膜腫、メラノーマ、神経芽腫、網膜芽細胞腫、白血病、リンパ腫、およびカポジ肉腫が挙げられる。

20

【0195】

例示的な造血性腫瘍性障害としては、限定されないが、例えば骨髓、リンパ系または赤血球系の細胞系列またはその前駆体細胞から生じる、造血系由来の過形成性/腫瘍性細胞に関係する障害が挙げられる。ある態様において、障害は、低分化急性白血病、例えば赤芽球性白血病および急性巨核芽球性白血病から生じる。さらなる例示的な骨髓障害としては、限定されないが、急性前骨髓球性白血病 (APML)、急性骨髓性白血病 (AML) および慢性骨髓性白血病 (CML) が挙げられる；リンパ系悪性腫瘍としては、限定されないが、B系ALLおよびT系ALLを含む急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、慢性リンパ球性白血病 (CLL)、前リンパ球性白血病 (PLL)、ヘアリー細胞白血病 (HLL) およびワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症 (WM) が挙げられる。悪性リンパ腫のさらなる形態としては、限定されないが、非ホジキンリンパ腫およびそのバリエーション、末梢性T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病/リンパ腫 (ATL)、皮膚T細胞リンパ腫 (CTCL)、大顆粒リンパ球性白血病 (LGF)、ホジキン病、ならびにリード・シュテルンベルグ病が挙げられる。

30

【0196】

例示的な増殖性乳房疾患としては、限定されないが、上皮過形成、硬化性腺症および小乳管乳頭腫 (small duct papillomas)；腫瘍、例えば、線維腺腫、葉状腫瘍などの間質腫瘍、および肉腫、ならびに、大乳管乳頭腫 (large duct papilloma) などの上皮腫瘍；乳房の癌腫、例えば、上皮内 (非侵襲性) 癌、例えば非浸潤性乳管癌 (バジェット病を含む) および非浸潤性小葉癌、ならびに侵襲性の (浸潤性の) 癌、例えば、限定されないが、侵襲性乳管癌、侵襲性小葉癌、髄様癌、膠様 (粘液) 癌、管状癌および侵襲性乳頭癌、ならびにその他の悪性腫瘍が挙げられる。男性の乳房における障害としては、限定されないが、女性化乳房症および癌腫が挙げられる。

40

【0197】

例示的な肺の増殖性障害としては、限定されないが、気管支原性癌、例えば、腫瘍随伴症候群、細気管支肺胞上皮癌、神経内分泌腫瘍、例えば気管支カルチノイド、その他の腫瘍および転移性腫瘍；胸膜の病態、例えば炎症性胸水貯留、非炎症性胸水貯留、気胸および胸膜腫瘍、例えば孤在性線維性腫瘍 (胸膜線維腫) および悪性中皮腫が挙げられる。

【0198】

50

例示的な結腸の増殖性障害としては、限定されないが、非腫瘍性ポリープ、腺腫、家族性症候群、結腸直腸の発癌、結腸直腸癌およびカルチノイド腫瘍が挙げられる。

例示的な肝臓の増殖性障害としては、限定されないが、結節性過形成、腺腫、ならびに肝臓の原発癌および転移性腫瘍を含む悪性腫瘍が挙げられる。

【0199】

例示的な卵巣の増殖性障害としては、限定されないが、卵巣腫瘍、例えば、体腔上皮の腫瘍、漿液性腫瘍、粘液性腫瘍、類内膜がん、明細胞腺癌、嚢胞腺線維腫、ブレンナー腫瘍、表層上皮腫瘍；生殖細胞腫瘍、例えば成熟（良性）奇形腫、単胚葉性奇形腫、未熟悪性奇形腫、未分化胚細胞腫、内胚葉洞腫瘍、絨毛癌；性索間質腫瘍、例えば顆粒膜-莢膜細胞腫瘍、莢膜線維腫、アンドロblastoma、hll細胞腫瘍、および性腺芽腫；ならびにクルケンベルグ腫瘍などの転移性腫瘍が挙げられる。

10

【0200】

関連したペプチドステープリングまたはペプチドスティッチングのさらなる記載は、WO 2011/008260、WO2010/011313、WO2008/121767、WO2012/040459、WO2012/174423、およびPCT/US2013/062004、U.S.S.N 61/478845、61/478862、61/705950、61/789157および61/708371において見出すことができ、これらの全ては、本明細書において参考として援用される。

【0201】

本願は、多様な発行された特許、公開された特許出願、定期刊行物の記事、および他の刊行物を引用し、これらの全ては、本明細書において参考として援用される。

20

【0202】

例

組み合わせられたモチーフの - ヘリックス部分の合成および安定化。

安定化された微小タンパク質の合成へ向けての第1のステップとして、モチーフの - ヘリックス部分の立体構造に対する総炭化水素架橋の安定化特性を検討した。したがって、 - ヘリックス部分の異なる位置における i , $i + 4$ ならびに i , $i + 7$ ステープルを備える、総炭化水素ステープルド STAT3 SH2ペプチド (SABS) のパネルを合成した (図6、Aヘリックス)。1個の i , $i + 7$ ステープルを含むペプチドは、総炭化水素架橋の二重結合に対してシス/トランス立体異性体を示し、評価のために分けられた (例えば SABS_{E1} および SABS_{E2} と命名された)。最適なステープル組成を同定するために、本発明者らは、異なる候補の立体構造特性および細胞透過特性をスキャンした。

30

【0203】

立体構造分析。

合成されたペプチドの立体構造を、円二色性 (CD) 分光分析を用いて検討した。スペクトルを、以降の細胞実験のための生理学的条件を反映する pH 7.4 のリン酸バッファ (PBS) 中で記録した。測定は、20 で、100 μ M の濃度の N - アセチル化され C - アミド化されたペプチドにより行なったが、これは、水性溶媒中での修飾ペプチドの良好な溶解性を示すものである。本発明者らのデータは、1つ (SABS_{F1}) を除く全てのペプチドが、野生型 STAT3 SH2ペプチドと比較して、 - ヘリックス構造の特徴 (208 および 222 nm に極小値) を提示することを示す (図7)。

40

【0204】

細胞透過性特性。

選択された蛍光標識されたステープルド - ヘリックスペプチドの最初の細胞透過アッセイは、フローサイトメトリーを介して、Jurkat細胞を用いて、5 μ M のペプチド濃度で、37 で3時間のインキュベーション時間にわたり行った。図8は、 i , $i + 4$ ステープルドペプチド SABS_A および i , $i + 7$ ステープルドペプチド SABS-F2 (シス/トランス異性体 SABS_{F2}) の細胞取り込みが、野生型 STAT3 SH2と比較して増大したことを示す。

【0205】

上記で生成された STAT3 SH2モチーフの安定化された - ヘリックスペプチド (SABS_A - SABS_G) の実験データは、未修飾野生型ペプチド STAT3 SH2と比較して、より高い立体構造

50

【 図 2 】

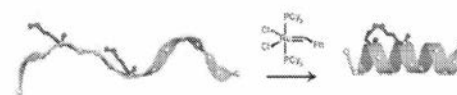


图 1

【 図 3 】

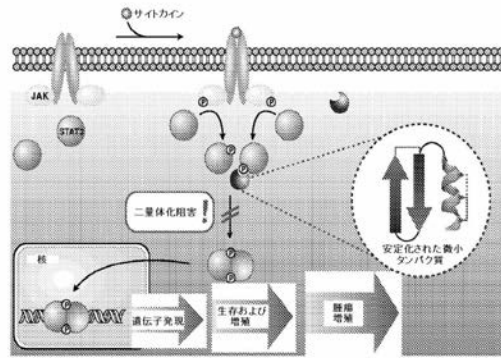


図 3

【 図 4 】

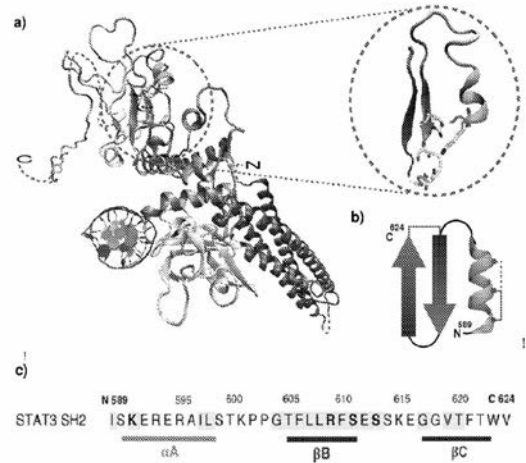


図 4

【 図 5 】

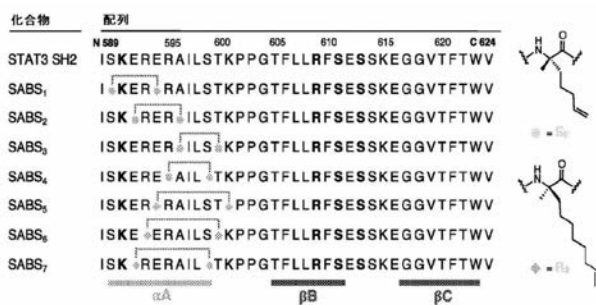


図 5

【 図 6 】

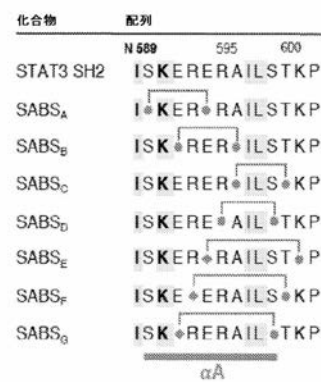


図 6

【 図 7 】

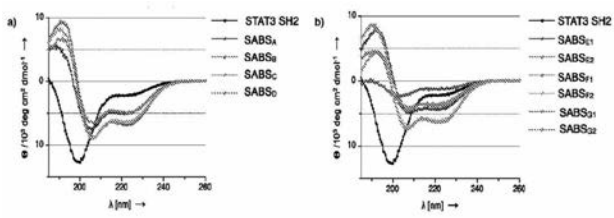


図 7

【 図 8 】

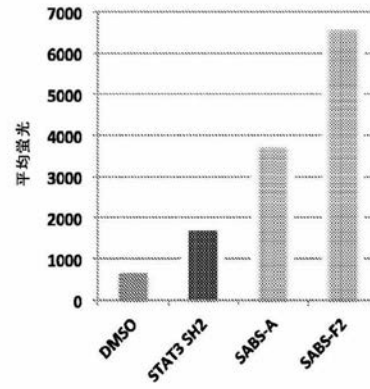


図 8

【 図 9 】

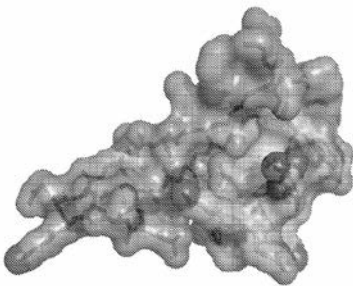


図 9

【 図 10 】

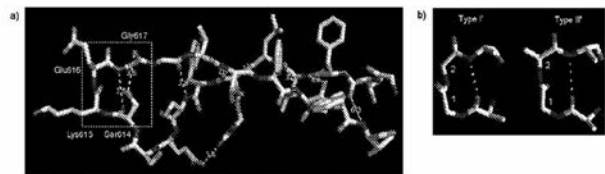


図 10

【図 1 1】

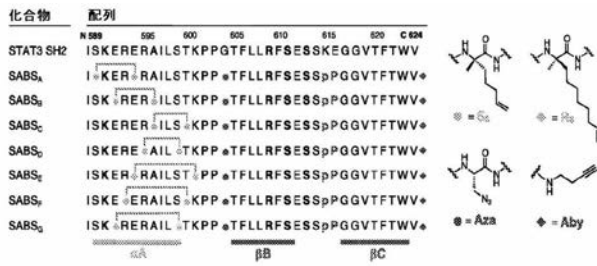


図 11

【図 1 2】

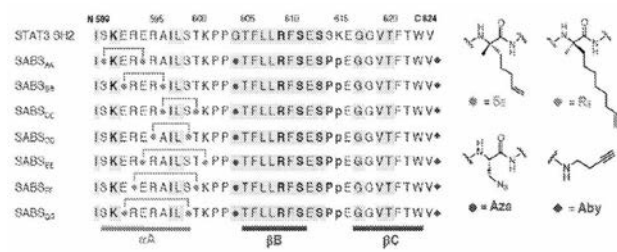


図 12

【図 1 3】

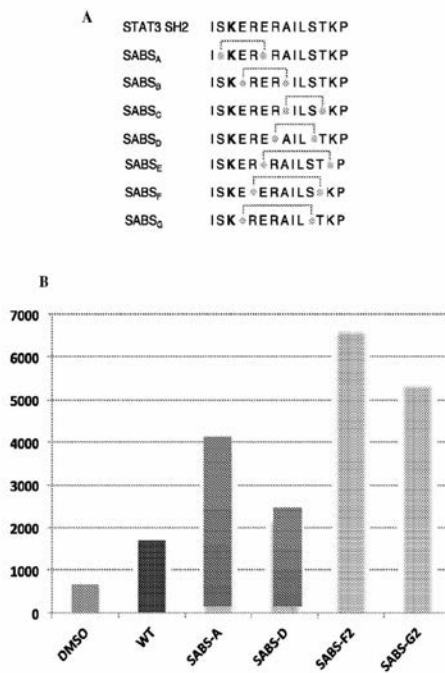


図 13

【図 1 4】

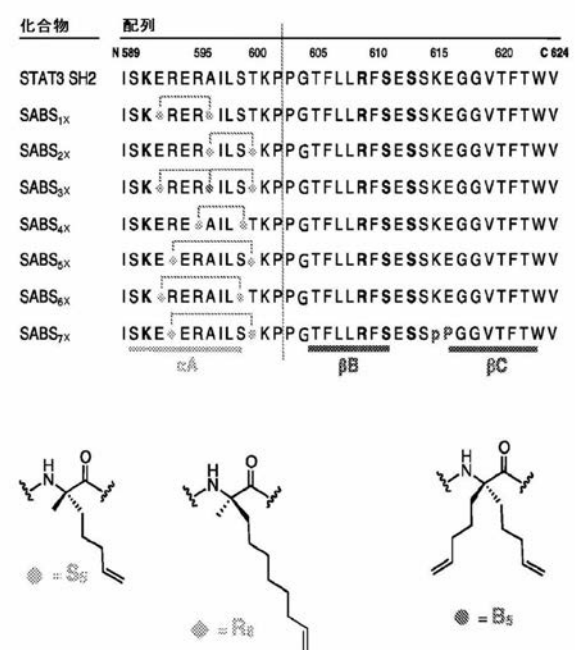


図 14

【 図 1 5 】

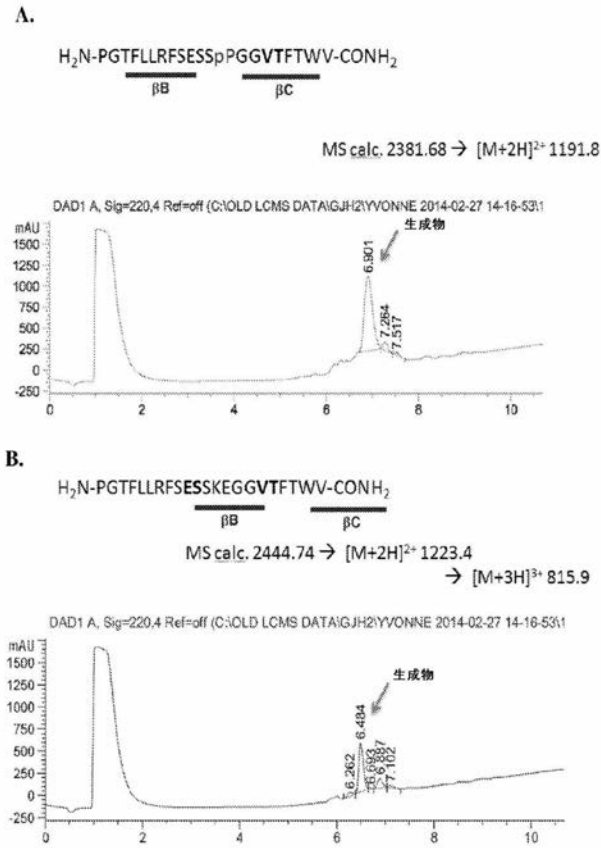


図 15

【 図 1 7 】

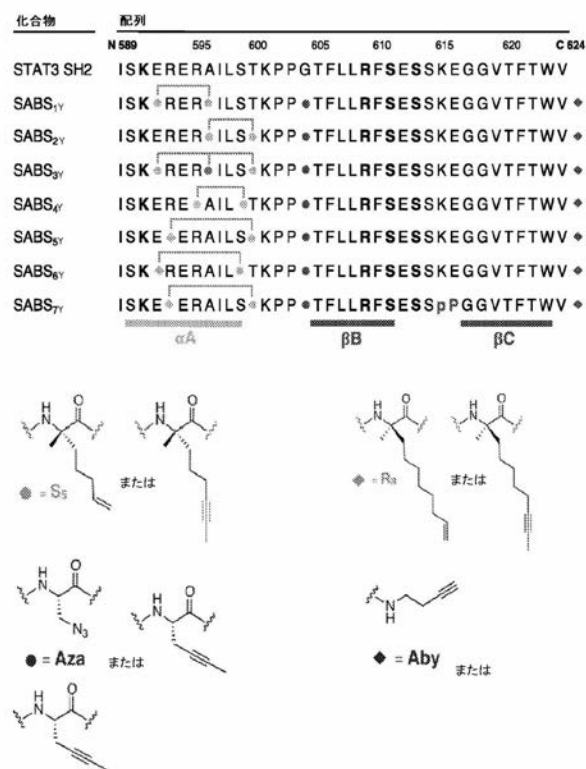


図 17

【 図 1 6 】

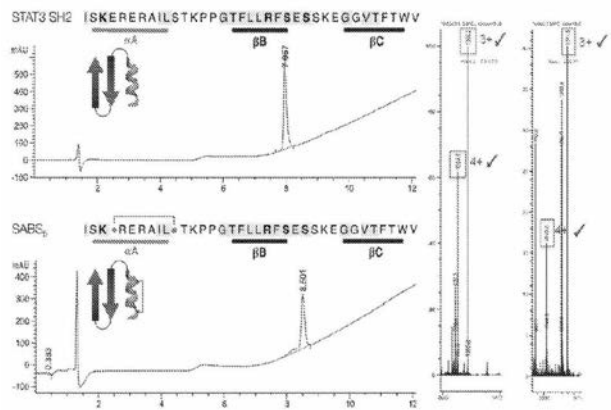


図 16

【 図 1 8 】

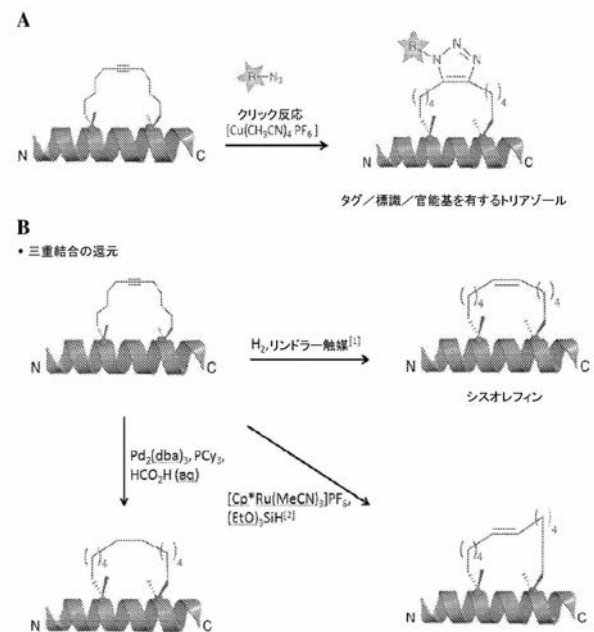


図 18

【図 19】

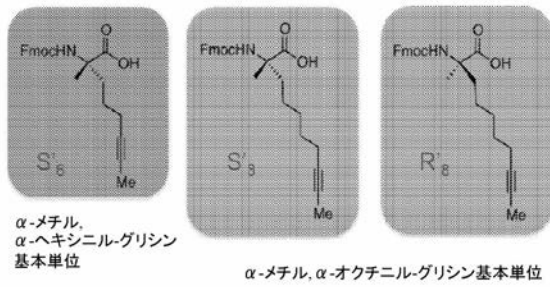


図 19

【図 20】

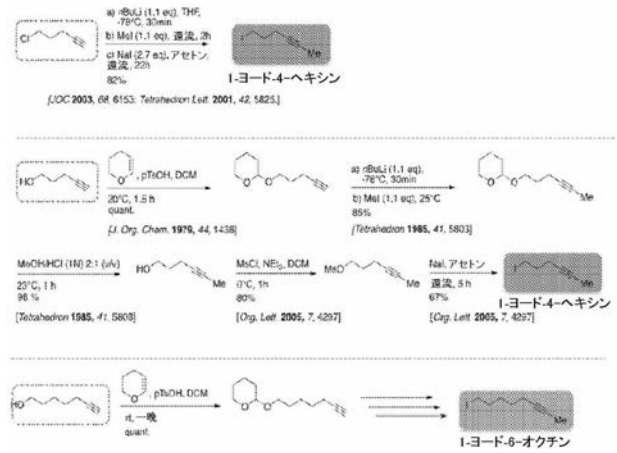


図 20

【図 21】

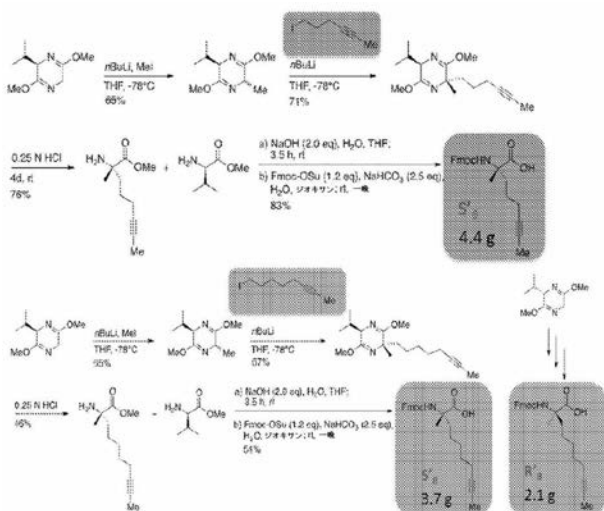


図 21

【図 22】

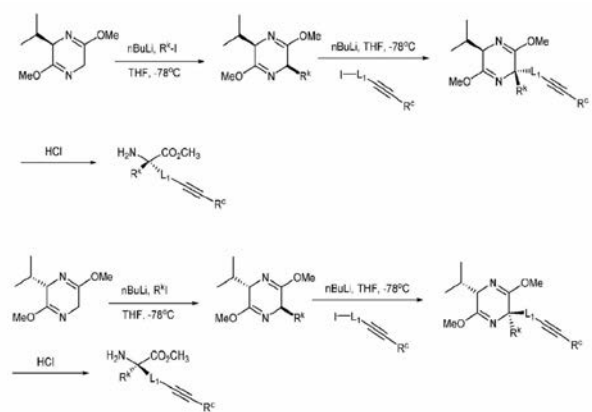


図 22

【配列表】

2017503749000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

14/058680 23.04.2015

International application No.

PCT/US2014/058680

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C07K14/435 (2015.01) CPC - C07K14/435 (2015.04) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - C07K 14/47, 14/435 (2015.01) CPC - A61K38/00, 38/1709, 47/48338; C07K 1/113, 14/001, 14/47, 14/435, 2319/00; C12N 2501/60 (2015.04) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched CPC - A61K38/00, 38/1709, 47/48338; C07K 1/113, 14/001, 14/47, 14/435, 2319/00; C12N 2501/60 (2015.04) (keyword delimited) USPC - 530/324, 345 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Google Patents, PubMed Search terms used: polypeptide helix hairpin STAT3 SH2		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2011/0144306 A1 (VERDINE et al) 16 June 2011 (16.06.2011) entire document	1, 2
Y		22-24
Y	US 2013/0177979 A1 (TURKSON) 11 July 2013 (11.07.2013) entire document	22-24
A	US 2012/0082638 A1 (WALENSKY et al) 05 April 2012 (05.04.2012) entire document	1, 2, 22-24
A	US 2006/0148715 A1 (TWEARDY) 06 July 2006 (06.07.2012) entire document	22-24
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 02 April 2015		Date of mailing of the international search report 23 APR 2015
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

14/058680 23.04.2015

International application No.

PCT/US2014/058680

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item I.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing filed or furnished:

a. (means)

☐

on paper

☒

in electronic form

b. (time)

☐

in the international application as filed

☐

together with the international application in electronic form

☒

subsequently to this Authority for the purposes of search

2. ☒ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

SEQ ID NOs:1-20 were searched.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2014/058680 23.04.2015

International application No.

PCT/US2014/058680

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-21, 26-28, 33-81, 65, 66, 71-74
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See Extra Sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1, 2, and 22-24 restricted to a polypeptide and a method of making the same, wherein the polypeptide comprises a stabilized alpha helix and a stabilized beta hairpin, wherein the polypeptide is selected to be STAT3 SH2 peptide of SEQ ID NO:1.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

14/056680 23-04-2015
International application No.

PCT/US2014/056680

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-3, 22-25, 29-32, 62-64, and 67-70 are drawn to a polypeptide comprising a stabilized alpha helix and at least one other stabilized structural motif that is not an alpha helix, and a method of making the same.

The first invention of Group I+ is restricted to a polypeptide and a method of making the same, wherein the polypeptide comprises a stabilized alpha helix and a stabilized beta hairpin, wherein the polypeptide is selected to be STAT3 SH2 peptide of SEQ ID NO:1. It is believed that claims 1, 2, and 22-24 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on STAT3 SH2 peptide consisting of SEQ ID NO:1.

Applicant is invited to elect additional polypeptides with specific SEQ ID NO and crosslinks to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. An exemplary election would be a polypeptide and a method of making the same, wherein the polypeptide comprises a stabilized alpha helix and a stabilized beta hairpin, wherein the polypeptide is selected to be SABS1 peptide, wherein SABS1 is understood to be SEQ ID NO:1 comprising amino acid substitutions S2S5 and E6S5, wherein amino acid S5 is the structure represented as S5 in Figure 5 of the instant application, further wherein the alpha helix comprises two cross-linked amino acids at position 2 and 6. Additional polypeptides with specific SEQ ID NO and crosslinks will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulas do not share a significant structural element, requiring the selection of alternatives for the polypeptide, where "the peptide is a STAT3 SH2 peptide or SABS1, SABS2, SABS3, SABS4, SABS5, SABS6, SABS7," "a polypeptide of Formula I (see structure of claim 29)," and "a polypeptide of one of the following formulae (see structures of claim 30)".

The Groups I+ share the technical features of a polypeptide, a method of making a polypeptide having a stabilized alpha helix and a stabilized beta hairpin, and a polypeptide having a stabilized alpha helix and a stabilized beta hairpin, wherein the alpha helix has two cross-linked amino acids, and a STAT peptide or a derivative thereof. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art. Specifically, US 2011/0144306 A1 to Verdina et al. discloses a polypeptide (the present invention provides technology for making large (e.g., greater than 50 amino acids), semi-synthetic, stapled or stitched proteins, Abstract), a method of making a polypeptide having a stabilized alpha helix (a method of preparing a stapled or stitched protein, Para. [0145]; One or both of the targeting domain and effector domain of the bifunctional peptide are stapled or stitched to stabilize the conformation of the peptide, Para. [0010]; Stapling provides a constraint on a secondary structure, such as an alpha-helical structure, Para. [0014]) and a stabilized beta hairpin (In certain embodiments, the stapled or stitched secondary structural motif is a beta-hairpin, Para. [0194]), wherein the alpha helix has two cross-linked amino acids ("stitched" peptide, as used herein, is a stapled peptide comprising more than one, that is multiple (two, three, four, five, six, etc.) cross-links (i.e., staples), Para. [0015]), and a STAT peptide or a derivative thereof (activator of transcription-6 (STAT-6), Para. [0004]; STAT-6, Para. [0222]).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical features.

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ナーゲル, イボンヌ, アリス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02143、サマービル、ブリーザント アベニュー 2
Fターム(参考) 4C084 AA02 AA06 AA07 BA01 BA08 BA19 BA31 CA59 NA03 NA14
ZB262
4H045 AA10 AA20 AA30 BA18 BA19 BA51 EA28 FA20 FA52