

(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2021-527123

(P2021-527123A)

(43) 公表日 令和3年10月11日(2021.10.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07K 7/54 (2006.01)	C07K 7/54	4C084
A61K 38/12 (2006.01)	A61K 38/12	4H045
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	
A61P 7/00 (2006.01)	A61P 7/00	
A61P 11/00 (2006.01)	A61P 11/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 102 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2021-518038 (P2021-518038)
 (86) (22) 出願日 令和1年6月5日 (2019.6.5)
 (85) 翻訳文提出日 令和3年2月3日 (2021.2.3)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2019/035652
 (87) 国際公開番号 W02019/236747
 (87) 国際公開日 令和1年12月12日 (2019.12.12)
 (31) 優先権主張番号 62/680,904
 (32) 優先日 平成30年6月5日 (2018.6.5)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 520478574
 モジュレーション セラピューティクス、
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 ウェストバージニア 2
 6505, モーガンタウン, メディカル
 センター ドライブ 8
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 環状ペプチド化合物およびその使用方法

(57) 【要約】

本開示の実施形態は、環状ペプチド模倣化合物およびそれを作製する方法に一般的に関する。他の実施形態は、例えばがんを処置するために、本明細書に開示される環状ペプチド模倣物の薬学的に有効な量を投与することによって疾患を処置する方法に関する。本開示は、がんを含む様々な疾患の処置で使用するのに好適な環状 - ヘアピンペプチド模倣物を含む化合物、およびそれを作製し、使用方法に一般的に関する。本開示は、環状 - ヘアピンペプチド模倣物、必要に応じたリンカーおよび必要に応じて1つまたは複数のアミノ酸残基またはその誘導体を含む化合物に関する。

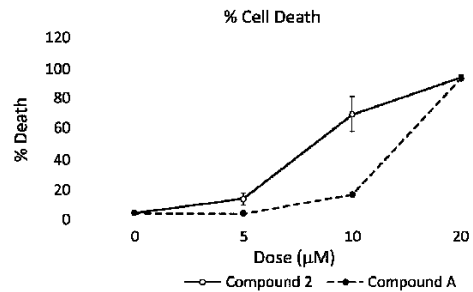


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :



の構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩、互変異性体もしくは立体異性体であって、式中、

X は環状 - ヘアピンペプチド模倣物であり；

L¹ は必要に応じたリンカーであり；

R¹ は H であり；

R² は、H、または 1 つもしくは複数のアミノ酸残基もしくはその置換された誘導体を含む部分である、化合物または薬学的に許容されるその塩、互変異性体もしくは立体異性体。

10

【請求項 2】

L¹ がヘテロアルキレンリンカーである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

L¹ が - S(O)_t - (CH₂)_n - であり、式中、

t は、0、1 または 2 であり；

n は 1、2、3、4、5 または 6 である、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の化合物

20

【請求項 4】

t が 2 である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

n が 3、4、5 または 6 である、請求項 3 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

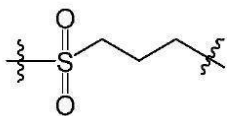
【請求項 6】

n が 3 である、請求項 3 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

L¹ が以下の構造：

【化 48】



30

を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R² が H である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R² が 1 つまたは複数のアミノ酸残基またはその置換された誘導体を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 10】

R² が 1 つまたは複数のシステイン残基またはその置換された誘導体を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

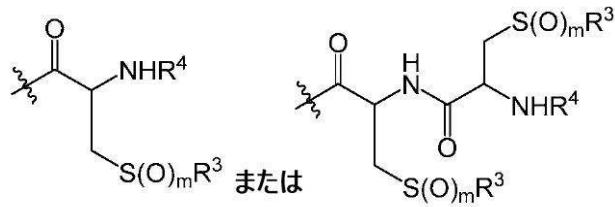
【請求項 11】

R² が 1 つまたは 2 つのシステイン残基またはその置換された誘導体を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R² が以下の構造：

【化 4 9】



の 1 つを有し、
式中、

R^3 は、各出現時、独立して H、保護基、アルキル、アミノアルキル、保護されたアミノアルキル、ヒドロキシアリル、保護されたヒドロキシアリルまたは $-L^2-Y$ であり；

R^4 は、H またはアミン保護基であり；

m は、各出現時、独立して、0、1 または 2 であり；

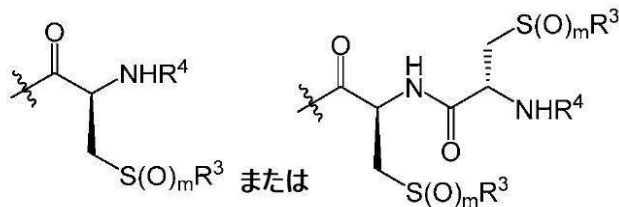
L^2 はリンカーであり；

Y は、各出現時、1 つまたは複数のサッカライド部分を独立して含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

R^2 が以下の構造：

【化 5 0】

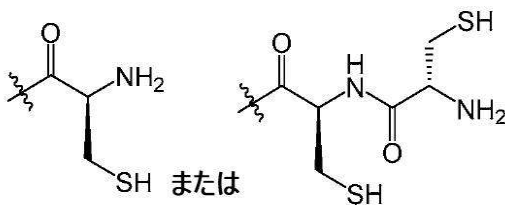


の 1 つを有する、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

R^2 が以下の構造：

【化 5 1】



の 1 つを有する、請求項 12 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

R^3 の少なくとも 1 つの出現が H である、請求項 12 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

R^3 の少なくとも 1 つの出現が保護基である、請求項 12 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

前記保護基がトリフェニルメチル保護基またはジメトキシトリフェニルメチル保護基である、請求項 12 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

10

20

30

40

50

R³の少なくとも1つの出現が保護されたアミノアルキルまたは保護されたヒドロキシアルキルである、請求項12～17のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項19】

前記保護されたアミノアルキルまたは前記保護されたヒドロキシアルキルが、アリルオキシカルボニル保護基、ベンジルオキシカルボニル保護基、ブチルオキシカルボニル保護基またはフルオレニルメチルオキシカルボニル保護基を含む、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

R³の少なくとも1つの出現が、C₁～C₁₈アルキル、C₁～C₁₈アミノアルキル、保護されたC₁～C₁₈アミノアルキル、保護されたC₁～C₁₈ヒドロキシアルキルまたはC₁～C₁₈ヒドロキシアルキルである、請求項12～19のいずれか一項に記載の化合物。

10

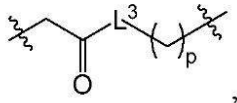
【請求項21】

R³の少なくとも1つの出現が - L² - Y である、請求項12～20のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項22】

L²が以下の構造：

【化52】



20

を有し、
式中、

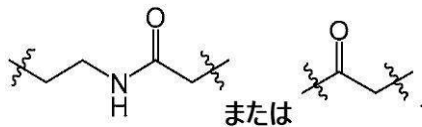
L³は、直接結合または - NH - であり；

pは、0、1または2である、請求項12～21のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項23】

L²が以下の構造：

【化53】



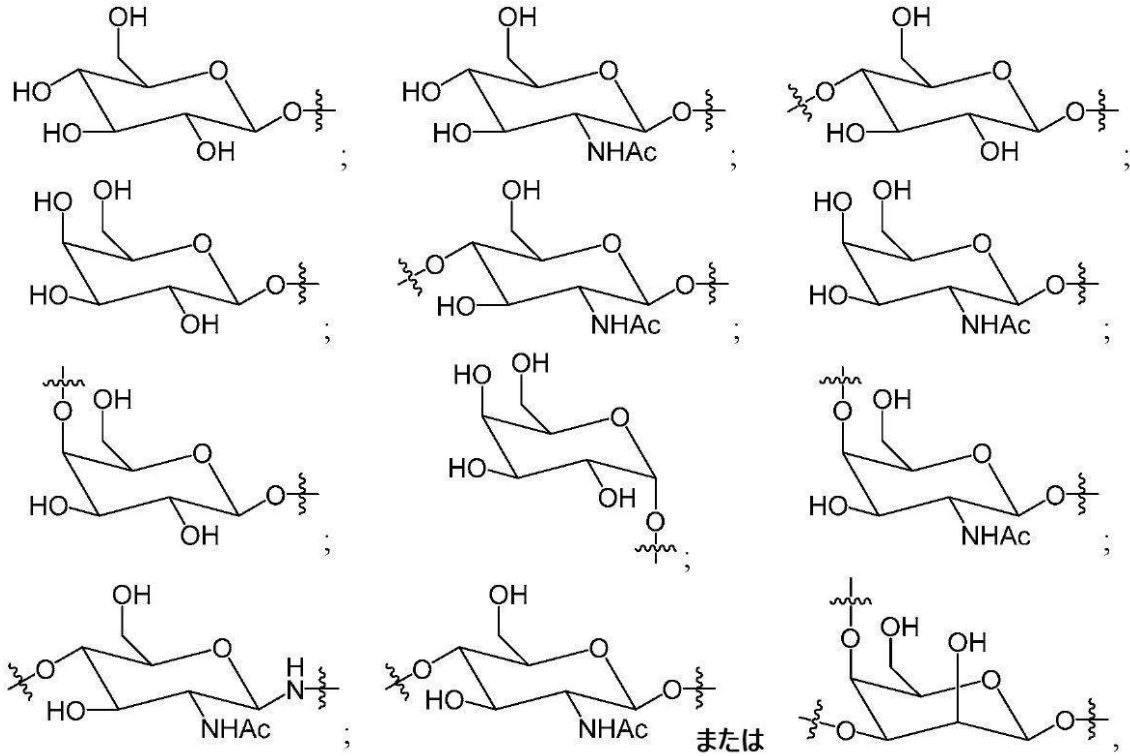
30

の1つを有する、請求項12～22のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項24】

Yが以下のサッカライド部分：

【化 5 4】



10

20

の 1 つを含み、
式中、

【化 5 5】

は、各出現時、L² への連結、H への結合、または 1 つもしくは複数の追加のサッカライド部分で必要に応じて置換されるサッカライド部分へのグリコシド連結を独立して示すが、但し、少なくとも 1 つの

30

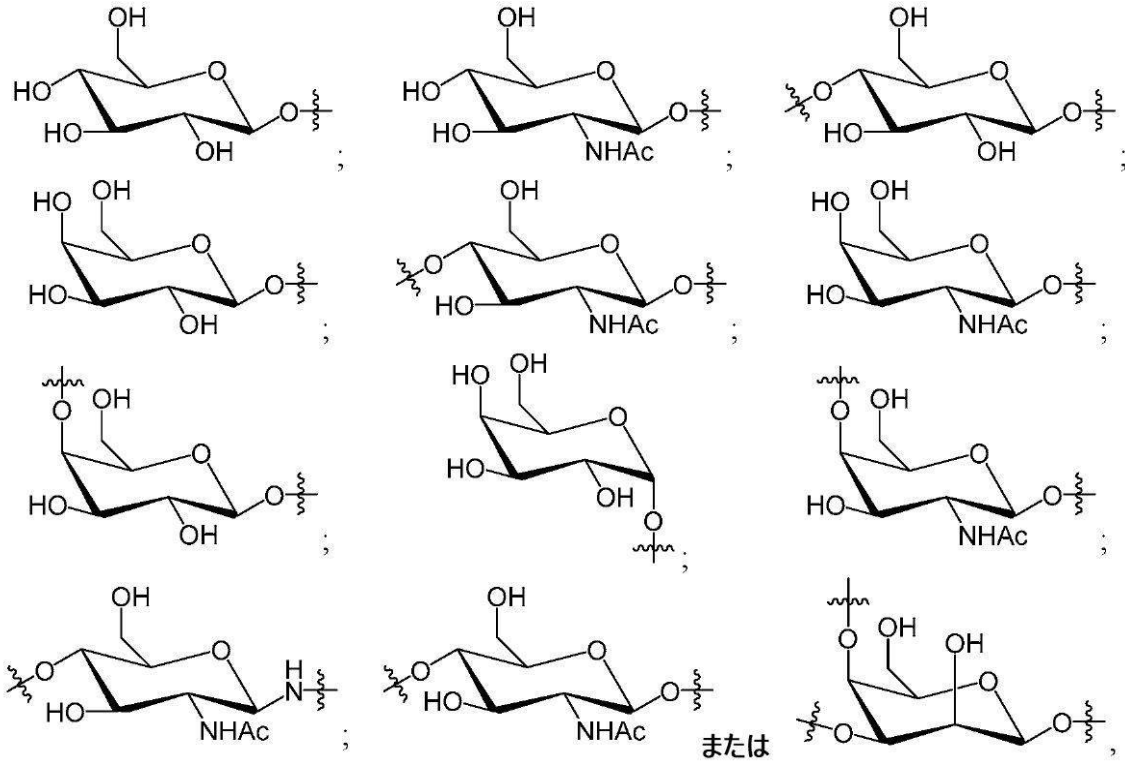
【化 5 6】

は、L² への連結である、請求項 1 2 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

Y が以下のサッカライド部分：

【化 5 7】



10

20

の 1 つを含み、
式中、

【化 5 8】



は、各出現時、 L^2 への連結、H への結合、または 1 つもしくは複数の追加のサッカライド部分で必要に応じて置換されるサッカライド部分へのグリコシド連結を独立して示すが、但し、少なくとも 1 つの

30

【化 5 9】



は、 L^2 への連結である、請求項 1 2 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

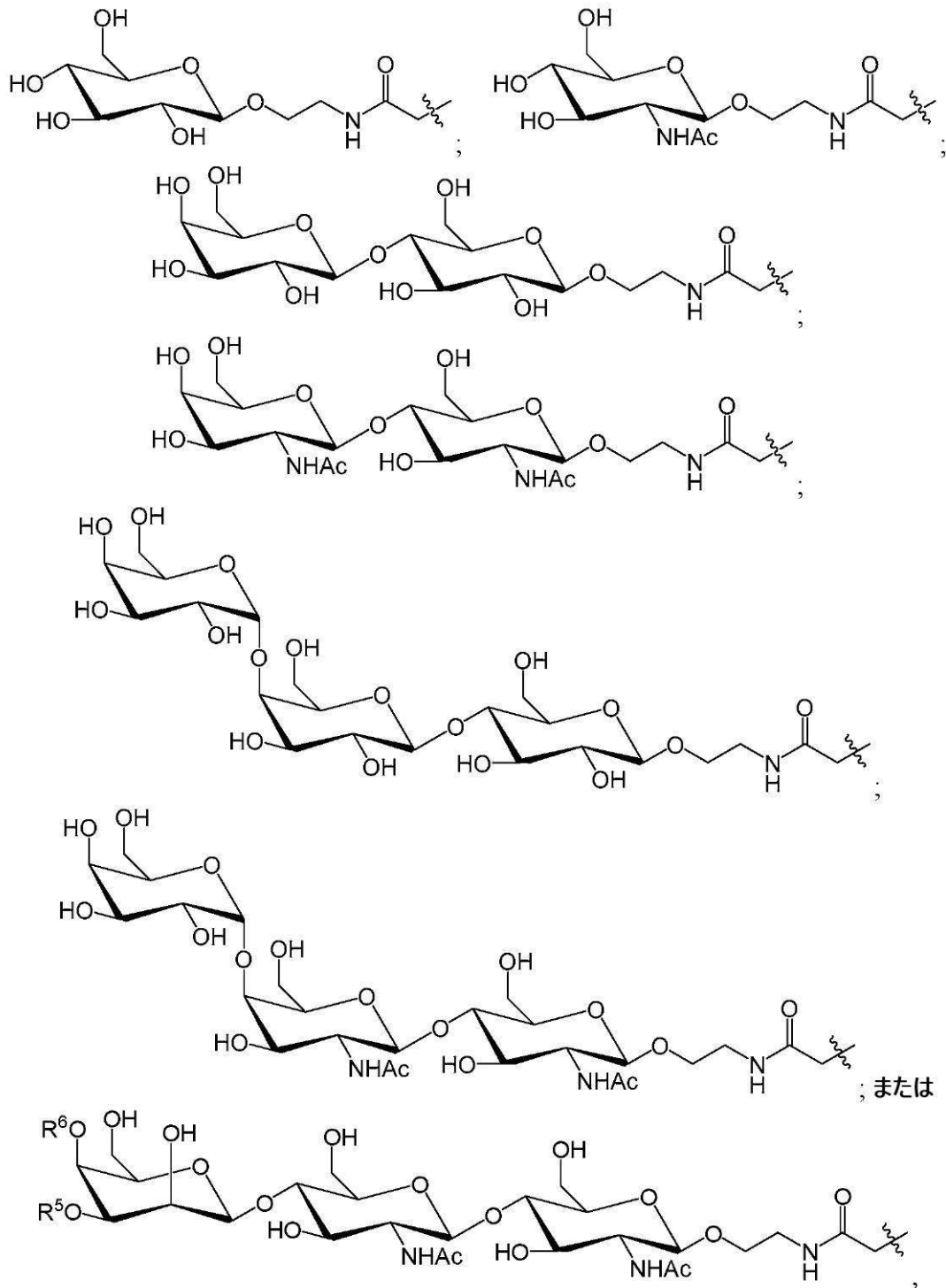
Y が 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つまたは 9 つのサッカライド部分を含む、請求項 1 2 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 7】

- L^2 - Y が以下の構造：

40

【化60】



の1つを有し、
式中、

各出現時、 R^5 および R^6 は、独立してHであるか、または1つもしくは複数の追加のサッカライド部分で必要に応じて置換されるサッカライド部分へのグリコシド連結である、請求項12～26のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項28】

R^4 がアミン保護基である、請求項12～27のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項29】

R^4 がブチルオキシカルボニル保護基またはフルオレニルメチルオキシカルボニル保護

10

20

30

40

50

基である、請求項 12 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 30】

R⁴ が H である、請求項 12 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 31】

m が 0 である、請求項 12 ~ 30 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 32】

前記環状 - ヘアピンペプチド模倣物が認識配列および非認識配列を含み、前記認識配列は第 1 のリンカーおよび第 2 のリンカーによって前記非認識配列に連結される、請求項 1 ~ 31 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 33】

前記非認識配列が、K L K L K (配列番号 27)、K L Q L K (配列番号 28)、Q L K L K (配列番号 29)、K L K L Q (配列番号 281)、K Q K L K (配列番号 30)、K L K Q K (配列番号 282)、K X K X K (配列番号 31)、または E L K L K (配列番号 32) から選択される 5 アミノ酸であり、

式中、X はサルコシンである、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 34】

前記認識配列が、M V V S W (配列番号 33)、M V V S A (配列番号 34)、M V V A W (配列番号 35)、M V A S W (配列番号 36)、M A V S W (配列番号 37)、A V V S W (配列番号 38)、N^{*} V V S W (配列番号 39)、N^{*} V V Y W (配列番号 40)、N^{*} V V A W (配列番号 41)、A V V A W (配列番号 42)、N^{*} A V A W (配列番号 43)、N^{*} V A A W (配列番号 44)、N^{*} V L A W (配列番号 45)、N^{*} V I A W (配列番号 46)、N^{*} V F A W (配列番号 47)、W S V V W (配列番号 48)、W A V A W (配列番号 50)、W A V A A (配列番号 51)、W A V A M (配列番号 52)、W A V A N^{*} (配列番号 53)、W A V V N^{*} (配列番号 54)、W A V S N^{*} (配列番号 55)、W A A A W (配列番号 56)、W A A A A (配列番号 57)、W A A A M (配列番号 58)、W A A A N^{*} (配列番号 59)、W A A V W (配列番号 60)、W A A V A (配列番号 61)、W A A V M (配列番号 62)、W A A V N^{*} (配列番号 63)、W A A S N^{*} (配列番号 64)、W V V A W (配列番号 65)、W V V A A (配列番号 66)、W V V A M (配列番号 67)、W V V A N^{*} (配列番号 68)、W V V V W (配列番号 69)、W V V V A (配列番号 70)、W V V V M (配列番号 71)、W V V V N^{*} (配列番号 72)、W V V S N^{*} (配列番号 73)、W V A A N^{*} (配列番号 74)、W V A V W (配列番号 75)、W V A V A (配列番号 76)、W V A V M (配列番号 77)、W V A V N^{*} (配列番号 78)、W V A S N^{*} (配列番号 79)、W S V A W (配列番号 80)、W S V A A (配列番号 81)、W S V A M (配列番号 82)、W S V A N^{*} (配列番号 83)、W S V V W (配列番号 48)、W S V V A (配列番号 84)、W S V V M (配列番号 85)、W S V V N^{*} (配列番号 86)、W S V S W (配列番号 87)、W S V S A (配列番号 88)、W S V S M (配列番号 89)、W S V S N^{*} (配列番号 90)、W S A A W (配列番号 91)、W S A A A (配列番号 92)、W S A A M (配列番号 93)、W S A A N^{*} (配列番号 94)、W S A V W (配列番号 95)、W S A V A (配列番号 96)、W S A V M (配列番号 97)、W S A V N^{*} (配列番号 98)、W S A S W (配列番号 99)、W S A S A (配列番号 100)、W S A S M (配列番号 101)、W S A S N^{*} (配列番号 102)、W Y V A W (配列番号 103)、W Y V A A (配列番号 104)、W Y V A M (配列番号 105)、W Y V A N^{*} (配列番号 106)、W Y V V W (配列番号 107)、W Y V V A (配列番号 108)、W Y V V M (配列番号 109)、W Y V V N^{*} (配列番号 110)、W Y V S W (配列番号 111)、W Y V S A (配列番号 112)、W Y V S M (配列番号 113)、W Y V S N^{*} (配列番号 114)、W Y A A W (配列番号 115)、W Y A A A (配列番号 116)、W Y A A M (配列番号 117)、W Y A A N^{*} (配列番号 118)、W Y A A W (配列番号 119)、W Y A V A (配列番号 120)、W Y A V M (配列番号 121)、W Y A V N^{*} (配列番号 122)、W Y A S W (配列番号 123)、W Y A S A (配列番号 124)、W Y A S M (

10

20

30

40

50

配列番号125)、WYASN*(配列番号126)、AAVAA(配列番号127)、
 AAVAM(配列番号128)、AAVAN*(配列番号129)、AAVVN*(配列
 番号130)、AAVAN*(配列番号131)、AAAAA(配列番号132)、AA
 AAM(配列番号133)、AAAAAN*(配列番号134)、AAAVW(配列番号1
 35)、AAAVA(配列番号136)、AAAVM(配列番号137)、AAAVN*
 (配列番号138)、AAASM(配列番号139)、AAASN*(配列番号140)
 、AVVAW(配列番号141)、AVVAA(配列番号142)、AVVAM(配列番
 号143)、AVVAN*(配列番号144)、AVVVA(配列番号145)、AVV
 VM(配列番号146)、AVVVN*(配列番号147)、AVVSN*(配列番号1
 48)、AVAAW(配列番号149)、AVAAAM(配列番号149)、AVAAAN*(
 配列番号150)、AVAVA(配列番号151)、AVAVM(配列番号152)、A
 VAVN*(配列番号153)、AVASN*(配列番号154)、ASVAW(配列番
 号155)、ASVAA(配列番号156)、ASVAM(配列番号157)、ASVA
 N*(配列番号158)、ASVVW(配列番号159)、ASVVA(配列番号160
)、ASVVM(配列番号161)、ASVVN*(配列番号162)、ASVSA(配
 列番号163)、ASVSM(配列番号164)、ASVSN*(配列番号165)、A
 SAAW(配列番号166)、ASAAA(配列番号167)、ASAAAM(配列番号1
 68)、ASAAAN*(配列番号169)、ASAVW(配列番号170)、ASAVA
 (配列番号171)、ASAVM(配列番号172)、ASAVN*(配列番号173)
 、ASASA(配列番号174)、ASASM(配列番号175)、ASASN*(配列
 番号176)、AYVAW(配列番号177)、AYVAA(配列番号178)、AYV
 AM(配列番号179)、AYVAN*(配列番号180)、AYVVW(配列番号18
 1)、AYVVA(配列番号182)、AYVVM(配列番号183)、AYVVN*(
 配列番号184)、AYVSW(配列番号185)、AYVSA(配列番号186)、A
 YVSM(配列番号187)、AYVSN*(配列番号188)、AYA AW(配列番号
 189)、AYAAA(配列番号190)、AYAAM(配列番号191)、AYAAN
 *(配列番号192)、YAVW(配列番号193)、YAVA(配列番号194)
 、YAVM(配列番号195)、YAVN*(配列番号196)、YASW(配列
 番号197)、YASA(配列番号198)、YASM(配列番号199)、YAS
 N*(配列番号200)、MAVAA(配列番号201)、MAVAM(配列番号20
 2)、MAVAN*(配列番号203)、MAVVN*(配列番号204)、MAVSN
 *(配列番号205)、MAAAA(配列番号206)、MAAAM(配列番号207)
 、MAAAN*(配列番号208)、MAAVW(配列番号209)、MAAVA(配列
 番号210)、MAAVM(配列番号211)、MAAVN*(配列番号212)、MA
 ASN*(配列番号213)、MVVAW(配列番号214)、MVVAA(配列番号2
 15)、MVVAM(配列番号216)、MVVAN*(配列番号217)、MVVVM
 (配列番号218)、MVVVN*(配列番号219)、MVSAN*(配列番号220
)、MVAAM(配列番号221)、MVAAN*(配列番号222)、MVAVM(配
 列番号223)、MVAVN*(配列番号224)、MVASN*(配列番号225)、
 MSVAW(配列番号226)、MSVAA(配列番号227)、MSVAM(配列番号
 228)、MSVAN*(配列番号229)、MSVVW(配列番号230)、MSVV
 A(配列番号231)、MSVVM(配列番号232)、MSVVN*(配列番号233
)、MSVSM(配列番号234)、MSVSN*(配列番号235)、MSAAW(配
 列番号236)、MSAAA(配列番号237)、MSAAM(配列番号238)、MS
 AAN*(配列番号239)、MSAVW(配列番号240)、MSAVA(配列番号2
 41)、MSAVM(配列番号242)、MSAVN*(配列番号243)、MSASM
 (配列番号244)、MSASN*(配列番号245)、MYVAW(配列番号246)
 、MYVAA(配列番号247)、MYVAM(配列番号248)、MYVAN*(配列
 番号249)、MYVVW(配列番号250)、MYVVA(配列番号251)、MYV
 VM(配列番号252)、MYVVN*(配列番号253)、MYVSW(配列番号25

10

20

30

40

50

4)、MYVSA(配列番号255)、MYVSM(配列番号256)、MYVSN*(配列番号257)、MYAAW(配列番号258)、MYAAA(配列番号259)、MYAAM(配列番号260)、MYAAN*(配列番号261)、MYAVW(配列番号262)、MYAVA(配列番号263)、MYAVM(配列番号264)、MYAVN*(配列番号265)、MYASW(配列番号266)、MYASA(配列番号267)、MYASM(配列番号268)、またはMYASN*(配列番号269)から選択される5アミノ酸であり、

式中、N*は、ノルロイシンである、請求項32~33のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項35】

前記認識配列が、MVVSW(配列番号33)、MVVSA(配列番号34)、MVVAW(配列番号35)、MVASW(配列番号36)、MAVSW(配列番号37)、AVVSW(配列番号38)、N*VVSW(配列番号39)、N*VVYW(配列番号40)、N*VVAW(配列番号41)、AVVAW(配列番号42)、N*AVAW(配列番号43)、N*VAAW(配列番号44)、N*VLAW(配列番号45)、N*VIAW(配列番号46)、N*VFAW(配列番号47)、またはWSVVW(配列番号48)から選択される5アミノ酸であり、

式中、N*は、ノルロイシンである、請求項32~34のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項36】

前記非認識配列がKLKLK(配列番号27)である、請求項32~35のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項37】

前記認識配列がN*VVAW(配列番号41)であり、式中、N*はノルロイシンである、請求項32~36のいずれか一項に記載の化合物。

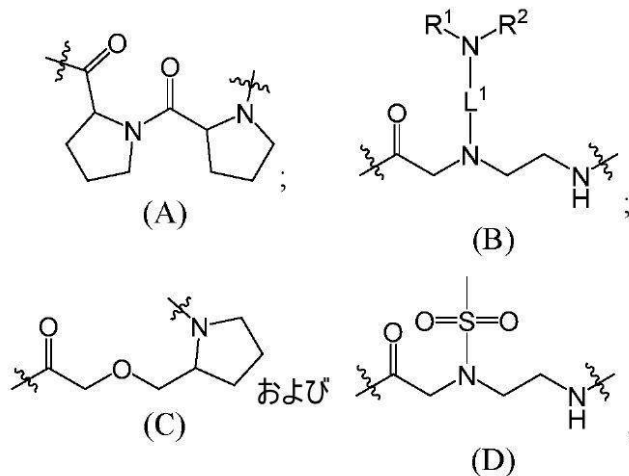
【請求項38】

前記非認識配列がKLKLK(配列番号27)であり、前記認識配列がN*VVAW(配列番号41)であり、式中、N*はノルロイシンである、請求項32~37のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項39】

前記第1のリンカーおよび前記第2のリンカーが構造(A)、(B)、(C)および(D)：

【化66】



から独立して選択され、
式中、

前記第1のリンカーおよび前記第2のリンカーの少なくとも1つが構造(B)である、

10

20

30

40

50

請求項 3 2 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物。

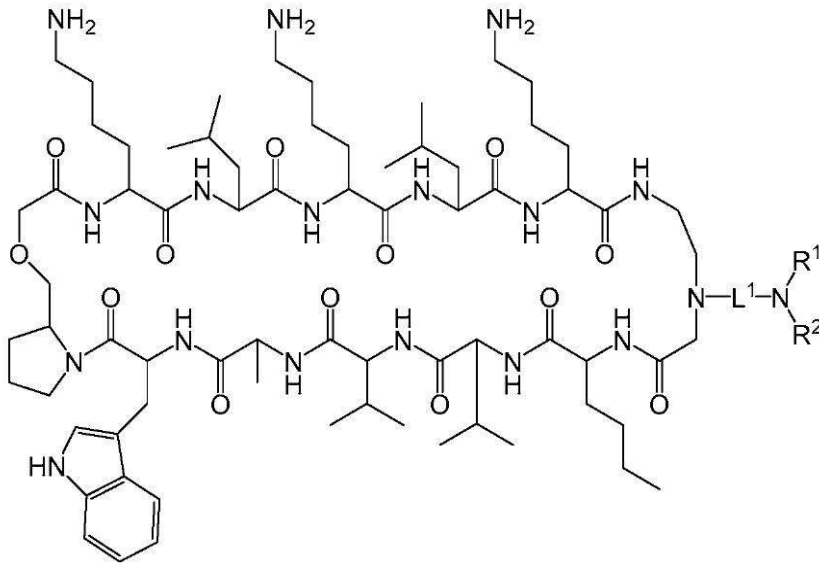
【請求項 4 0】

前記第 1 のリンカーが構造 (B) であり、前記第 2 のリンカーが構造 (C) である、請求項 3 9 に記載の化合物。

【請求項 4 1】

以下の構造 (I a) :

【化 6 7】



10

20

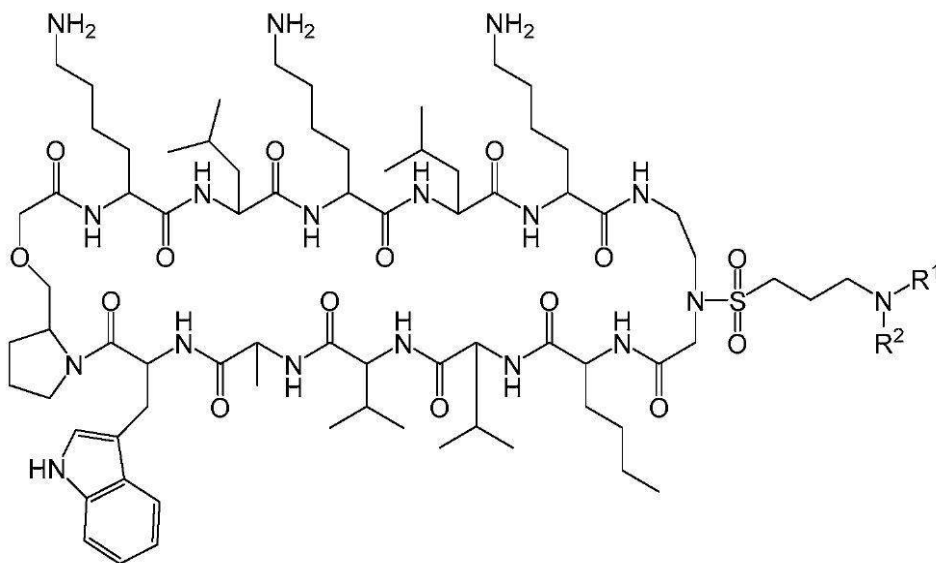
(Ia)

または薬学的に許容されるその塩、互変異性体もしくは立体異性体を有する、請求項 1 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 2】

以下の構造 (I b) :

【化 6 8】



30

40

(Ib)

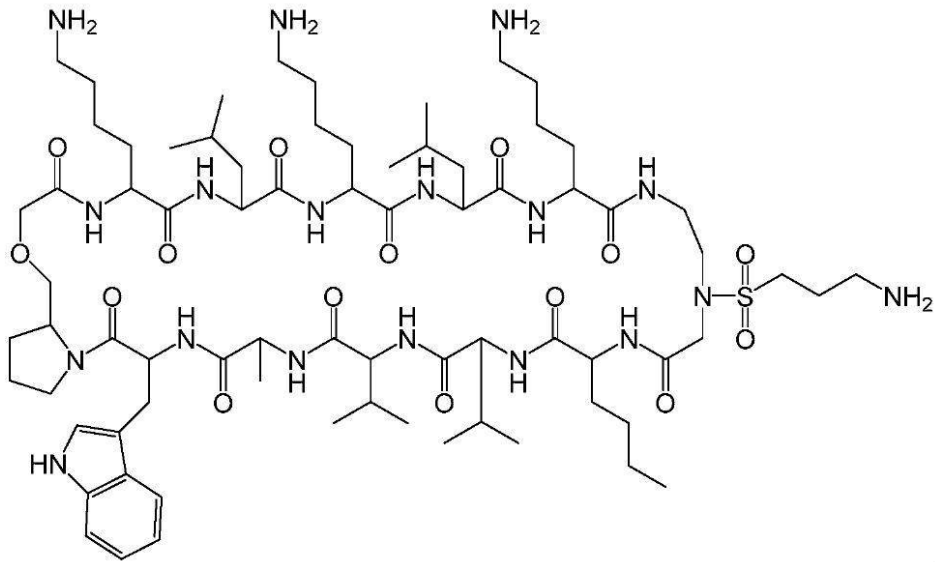
または薬学的に許容されるその塩、互変異性体もしくは立体異性体を有する、請求項 1 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 4 3】

以下の構造：

【化 6 9】



10

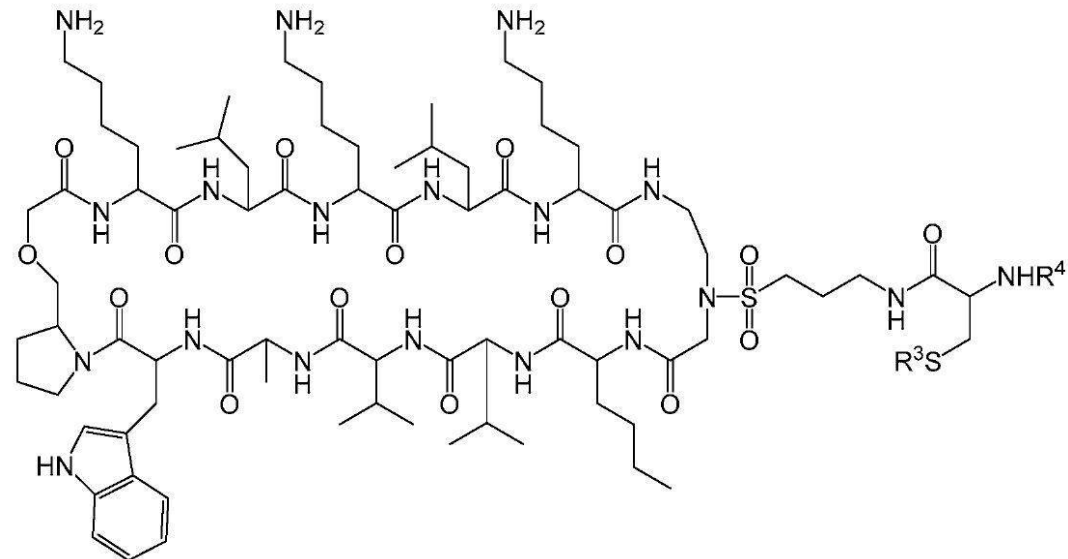
または薬学的に許容されるその塩、互変異性体もしくは立体異性体を有する、請求項 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 4 4】

以下の構造：

【化 7 0】



30

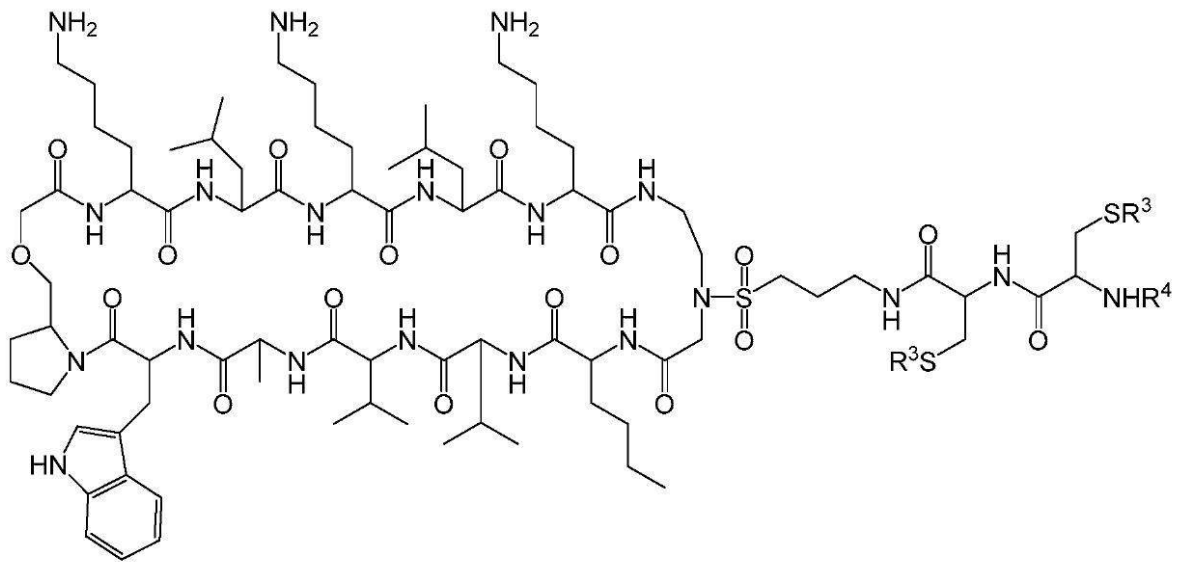
または薬学的に許容されるその塩、互変異性体もしくは立体異性体を有する、請求項 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 4 5】

以下の構造：

【化 7 1】



10

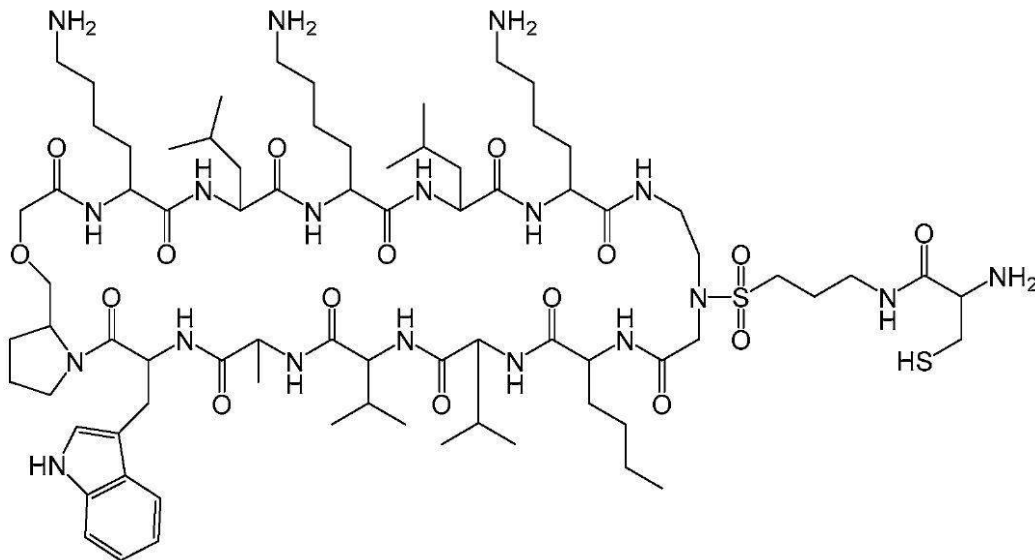
または薬学的に許容されるその塩、互変異性体もしくは立体異性体を有する、請求項 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 4 6】

以下の構造：

【化 7 2】



30

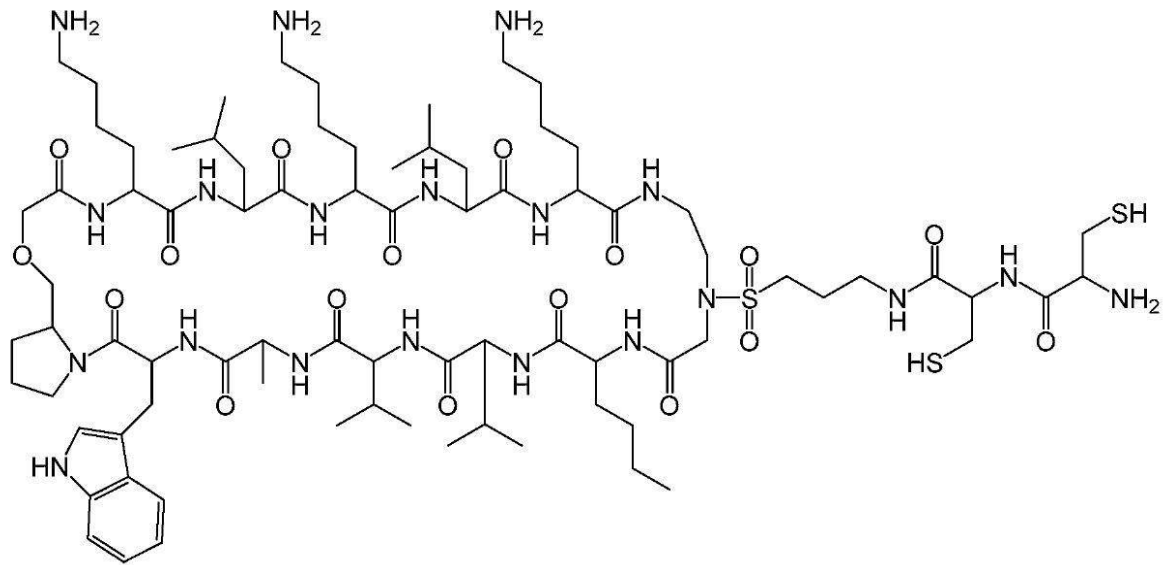
または薬学的に許容されるその塩、互変異性体もしくは立体異性体を有する、請求項 1 ~ 4 2 または 4 4 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 4 7】

以下の構造：

【化 7 3】



10

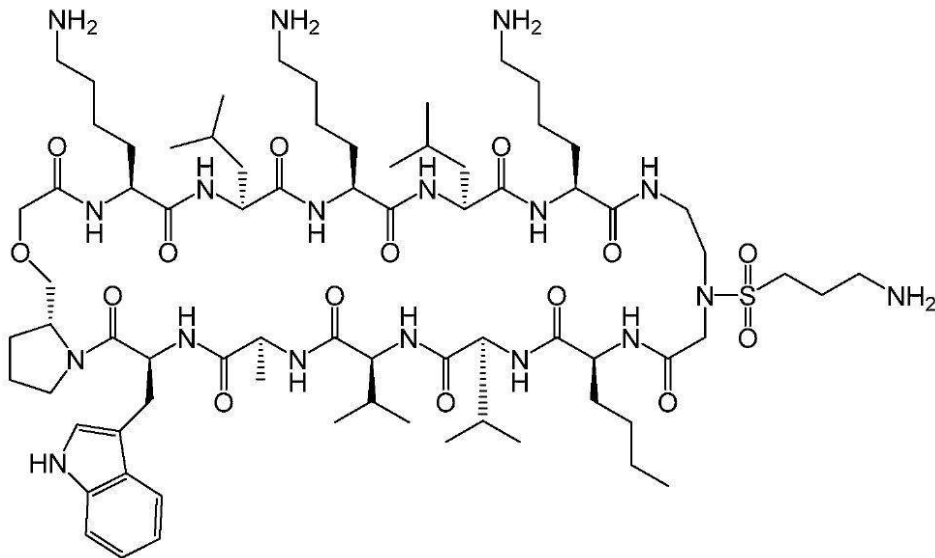
または薬学的に許容されるその塩、互変異性体もしくは立体異性体を有する、請求項 1 ~ 4 2 または 4 5 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 4 8】

以下の構造：

【化 7 4】



30

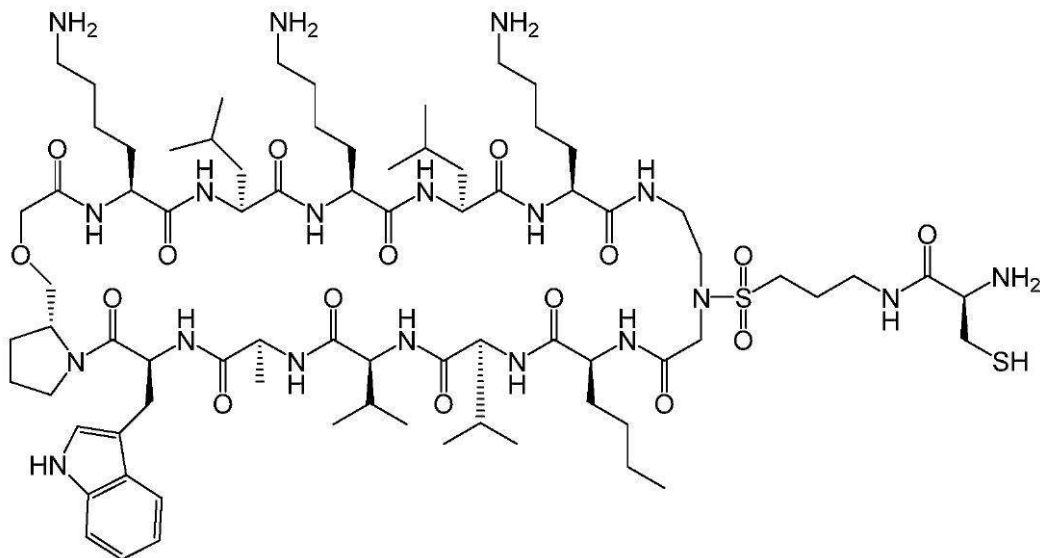
または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体を有する、請求項 1 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 4 9】

以下の構造：

【化 7 5】



10

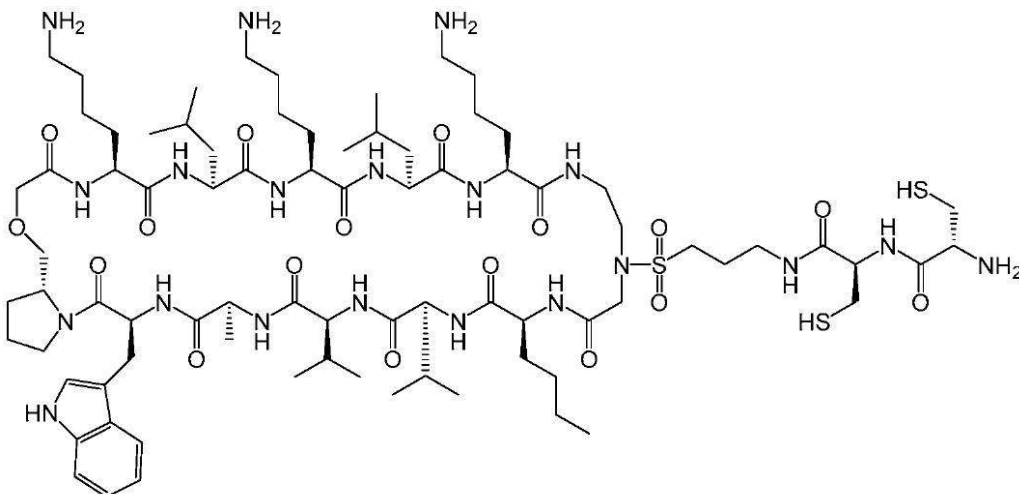
または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体を有する、請求項 1 ~ 4 2、4 4 または 4 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 0】

20

以下の構造：

【化 7 6】



30

または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体を有する、請求項 1 ~ 4 2、4 5 または 4 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 1】

40

表 2 の化合物から選択される化合物。

【請求項 5 2】

表 3 の化合物から選択される化合物。

【請求項 5 3】

請求項 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 5 4】

経口投与のために製剤化される、請求項 5 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 5】

注射のために製剤化される、請求項 5 3 に記載の医薬組成物。

50

【請求項 5 6】

がんの処置のための方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の請求項 5 3 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 5 7】

前記がんが多発性骨髄腫である、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記がんが肺がんである、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記肺がんが E G F R 媒介肺がんである、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記がんが前立腺がんである、請求項 5 6 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、がんを含む様々な疾患の処置で使用するのに好適な環状 - ヘアピンペプチド模倣物を含む化合物、およびそれを作製し、使用方法に一般的に関する。

【背景技術】

【0002】

多発性骨髄腫は形質細胞のがんであり、高齢者集団において主に発症する。腫瘍の進行は良く理解されており、それは骨髄における複数の骨髄腫細胞の存在によって診断することができ、形質細胞のクローン集団からの抗体分泌の量によってモニタリングすることができる。意味未確定の単クローン性高ガンマグロブリン血症 (M G U S) として知られる前悪性状態は、米国集団においてある特定の率で発症する：50歳で3%、70歳で5%および85歳まで7%；1年にM G U S患者の概ね1%は多発性骨髄腫に進行する (Kyle R. A., et. al, N. Engl. J. Med. 354, 1362-1369 (2006))。M G U S から多発性骨髄腫への進行の分子的原因は、未知である。高度に特異的で容易に検出可能なバイオマーカーにもかかわらず、多発性骨髄腫処置のために多くの難問がなお存在する。一部の処置は多発性骨髄腫細胞に対して多少奏効したが、効果的な処置を見出すことに多くの難問が障壁として存在する。

したがって、前記の疾患を処置するための有用性を有する改善された化合物、およびそれを使用し、調製するための方法の必要性が当技術分野にある。本開示の実施形態は、この改善および関連する改善を提供する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献1】 Kyle R. A. 5, N. Engl. J. Med. (2006) 354, 1362 ~ 1369

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

簡潔には、本開示の実施形態は、環状ペプチド模倣化合物を含む化合物、ならびにその調製および使用に関する。詳細には、本明細書に開示される環状 - ヘアピンペプチド模倣化合物を含む化合物の実施形態は、多発性骨髄腫、E G F Rによって促進される肺がんおよび前立腺がんなどのがんに対して、抗がん活性を示した。出願人は、リンカー、例えば3-アミノプロピルおよびある特定の多様な側鎖を有するこれらの化合物の一部の実施形態 (例えば、置換されたまたは置換されていないアミノ酸誘導体) が、所望の生物活性および生物学的利用能を有意に強化することができることを発見した。一部の実施形態では、出願人は、システイン側鎖の付着が生物学的効力および活性を有意に増加させることを予想外にも発見し、これは、生理的pHにおけるシステインN末端のプロトン化からの追加の陽電荷と一貫している。

10

20

30

40

50

【0005】

したがって、本開示の一実施形態は、式 (I) :



(I)

の構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩、互変異性体もしくは立体異性体を提供し、式中、

Xは環状 - ヘアピンペプチド模倣物であり；

L¹は必要に応じたリンカーであり；

R¹はHであり；

R²は、H、または1つもしくは複数のアミノ酸残基もしくはその置換された誘導体を含む部分である。

10

【0006】

別の実施形態は、本明細書に開示される実施形態による化合物および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0007】

さらに別の実施形態は、がんの処置のための方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の明細書に開示される医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。

【0008】

これらのおよび他の態様は、添付図および以下の詳細な記載を参照して明白になる。

【0009】

図では、同一の参照番号は、類似した要素または行為を特定する。図における要素のサイズおよび相対位置は、必ずしも比率通り描かれているとは限らない。例えば、様々な要素の形状および角度は比率通りに描かれておらず、これらの要素の一部は、図の可読性を改善するために拡大され、配置される。さらに、描かれる要素の特定の形状は、特定の要素の実際の形状に関していかなる情報も伝達するものでなく、単に、図における認識の容易さのために選択された。

20

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】図1は、化合物Aと比較して高い効力を有する化合物2を示す。

【発明を実施するための形態】

30

【0011】

本明細書に記載される詳細は例示であり、本開示の実施形態の例示的な議論だけを目的とする。本明細書で提供されるあらゆる例または例示的言語（例えば、「など」または「例えば」）の使用は、本開示を単により良好に示すことが目的であり、主張される本開示の範囲に限界を設けるものでない。明細書の中のいかなる言語も、請求されていない任意の要素が本開示の実施に必須であることを示すと解釈されるべきでない。さらに、本明細書に記載される全ての方法は、本明細書で特記されない限り、または文脈によって別途明らかに否定されない限り、任意の好適な順序で実行することができる。

【0012】

本開示において使用される定義は、例において明確におよび明白に改変されない限り、または、意味の適用が任意の構造を無意味もしくは事実上無意味にするとき、任意の将来の構造において支配するものであり、それを意図している。用語の構造がそれを無意味または事実上無意味にする場合、その定義はWebster's Dictionary, 3rd Editionまたは当業者に公知である辞書からとるべきである。

40

【0013】

代替物（例えば、「または」）の使用は、代替物の1つ、両方またはその任意の組合せを意味すると理解すべきである。上記の様々な実施形態は、さらなる実施形態を提供するために組み合わせることができる。本明細書に記載される本開示の代替の要素または実施形態の分類は、限定と解釈されるべきでない。群の各メンバーは、個々に、またはその群の他のメンバーもしくは本明細書に見出される他の要素との任意の組合せで呼ぶこと、お

50

よび請求することができる。

【0014】

本明細書に開示される各実施形態は、特定の明記される要素、工程、成分または構成成分を含むか、事実上それからなるか、またはそれからなることができる。本明細書で 사용되는ように、用語「含む (comprise)」または「含む (comprises)」は、「限定されずに含む」を意味し、不特定の要素、工程、成分または構成成分の大量の含有でさえ認める。本明細書で 사용되는ように、語句「からなる」は、明記されていないいかなる要素、工程、成分または構成成分も排除する。本明細書で 사용되는ように、語句「事実上なる」は、実施形態の範囲を、明記される要素、工程、成分または構成成分、ならびに請求される開示の基本的および新規特徴に実質的に影響しないものに限定する。

10

【0015】

本明細書で特記されない限り、または文脈によって明確に否定されない限り、本開示の記載との関連で（特に以下の特許請求の範囲との関連で）使用される用語「1つ (a)」、「1つ (an)」、「その (the)」および類似の冠詞または用語は、単数形および複数形の両方（すなわち、「1つまたは複数」）をカバーするとみなすべきである。本明細書に列挙される値の範囲は、その範囲の中の各別個の値を個々に指すための省略された方法の役割をするものである。本記載で、任意の濃度範囲、百分率範囲、比の範囲または整数範囲は、別途指示がない限り、列挙される範囲の中の任意の整数の値、および適切な場合には、その分数（例えば、整数の10分の1および100分の1）を含むと理解すべきである。さらに、任意の物理的特徴、例えばサイズまたは厚さに関して本明細書に列挙される任意の数値範囲は、別途指示がない限り、列挙される範囲の中の任意の整数を含むと理解すべきである。本明細書において別途指示がない限り、各個々の値は、それが本明細書に個々に列挙されるかのように、本明細書に組み込まれる。

20

【0016】

用語「約」は、明記される数値または範囲と一緒に使用されるときに当業者が合理的にそれに帰する意味を有し、すなわち、明記される値または範囲より若干多いかまたは若干少ないこと、明記される値の $\pm 20\%$ ；明記される値の $\pm 19\%$ ；明記される値の $\pm 18\%$ ；明記される値の $\pm 17\%$ ；明記される値の $\pm 16\%$ ；明記される値の $\pm 15\%$ ；明記される値の $\pm 14\%$ ；明記される値の $\pm 13\%$ ；明記される値の $\pm 12\%$ ；明記される値の $\pm 11\%$ ；明記される値の $\pm 10\%$ ；明記される値の $\pm 9\%$ ；明記される値の $\pm 8\%$ ；明記される値の $\pm 7\%$ ；明記される値の $\pm 6\%$ ；明記される値の $\pm 5\%$ ；明記される値の $\pm 4\%$ ；明記される値の $\pm 3\%$ ；明記される値の $\pm 2\%$ ；または明記される値の $\pm 1\%$ の範囲内を表す。

30

【0017】

「アミノ」は、 $-NH_2$ 基を指す。

【0018】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、 $-OH$ 基を指す。

【0019】

「アルキル」は、炭素および水素原子だけからなり、不飽和を含有せず、炭素原子数1~18 ($C_1 \sim C_{18}$ アルキル)、炭素原子数1~12 ($C_1 \sim C_{12}$ アルキル)、炭素原子数1~8 ($C_1 \sim C_8$ アルキル)または炭素原子数1~6 ($C_1 \sim C_6$ アルキル)であり、単結合によって分子の残りに付着している直鎖状または分枝状炭化水素鎖基、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、1-メチルエチル (イソプロピル)、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、1,1-ジメチルエチル (t-ブチル)、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシルなどを指す。明細書において別途具体的に明記されない限り、アルキル基は必要に応じて置換される。

40

【0020】

「アミノアルキル」は、少なくとも1つのアミノ置換基を含むアルキル基である。アミノ置換基は、一級、二級または三級炭素の上にあってもよい。明細書において別途具体的に明記されない限り、アミノアルキル基は必要に応じて置換される。

50

【0021】

「ヒドロキシアルキル」または「ヒドロキシルアルキル」は、少なくとも1つのヒドロキシ置換基を含む、上で規定されるアルキル基を指す。-OH置換基は、一級、二級または三級炭素の上にあってもよい。明細書において別途具体的に明記されない限り、ヒドロキシアルキル基は必要に応じて置換される。

【0022】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、分子の残りを遊離基に連結し、炭素および水素だけからなり、不飽和を含有せず、炭素原子数1~12である直鎖状または分枝状の二価炭化水素鎖、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、n-ブチレン、エチニレン、プロベニレン、n-ブテニレン、プロピニレン、n-ブチニレンなどを指す。アルキレン鎖は、単結合を通して分子の残りに、および単結合を通して遊離基に付着する。分子の残りにおよび遊離基へのアルキレン鎖の付着点は、鎖の中の1つの炭素または任意の2つの炭素を通してであってよい。明細書において別途具体的に明記されない限り、アルキレンは必要に応じて置換される。

10

【0023】

「ヘテロアルキレン」は、アルキレン鎖の中にまたはアルキレン鎖の末端に少なくとも1つのヘテロ原子（例えば、N、O、PまたはS）を含む、上で規定されるアルキレン基を指す。一部の実施形態では、ヘテロ原子はアルキレン鎖の中にある（すなわち、ヘテロアルキレンは少なくとも1つの炭素-[ヘテロ原子]_x-炭素結合を含み、式中、xは1、2または3である）。他の実施形態では、ヘテロ原子はアルキレンの末端にあり、したがって、アルキレンを分子の残りに連結する役目をする（例えば、M₁-H_a-A-M₂、ここでM₁およびM₂は分子の一部であり、H_aはヘテロ原子であり、Aはアルキレンである）。明細書において別途具体的に明記されない限り、ヘテロアルキレン基は必要に応じて置換される。

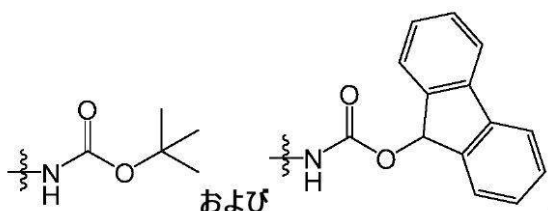
20

【0024】

「保護基」は、所望の合成工程の間に特定の官能基を保護するために使用される化学物質を指す。官能基は、例えば、ヒドロキシ、アミノおよびカルボン酸を含むことができる。ヒドロキシのための好適な保護基には、トリアルキルシリルまたはジアリールアルキルシリル（例えば、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリルまたはトリメチルシリル）、テトラヒドロピラニル、ベンジルなどが含まれる。アミノ（すなわち、「アミン保護基」）、アミジノおよびグアニジノのための好適な保護基には、アリルオキシカルボニル保護基、ベンジルオキシカルボニル保護基、ブチルオキシカルボニル保護基（例えば、t-ブトキシカルボニルまたはBoc）、またはフルオレニルメチルオキシカルボニル保護基（または、Fmoc）などが含まれる。例えば、Boc保護アミンまたはFmoc保護アミンは、以下の構造：

30

【化1】



40

をそれぞれ有するだろう。

【0025】

保護基は、当業者に公知であり、本明細書に記載される、標準の技術によって付加または除去することができる。保護基の使用は、Green, T.W. and P.G.M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3rd Ed., Wileyに詳述されている。当業者が理解するように、保護基は、Wang樹脂、Rink樹脂または2-クロロトリチル-クロリド樹脂などのポリマー樹脂であってもよい。一部の実施形態では、保護基

50

には、例えば、トリフェニルメチル保護基、ジメトキシトリフェニルメチル保護基、アリルオキシカルボニル保護基、ベンジルオキシカルボニル保護基、ブチルオキシカルボニル保護基またはフルオレニルメチルオキシカルボニル保護基が含まれる。

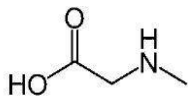
【0026】

「リンカー」は、少なくとも1つの原子、例えば炭素、酸素、窒素、硫黄、リンおよびその組合せの連続した鎖を指し、それは、分子の一部を同じ分子の別の一部、または異なる分子、部分もしくは固体支持体（例えば、微粒子）に接続する。リンカーは、共有結合または他の手段、例えばイオン結合もしくは水素結合相互作用を通して分子を接続することができる。

【0027】

「サルコシン」はN-メチルグリシンを指し、それは以下の構造：

【化2】

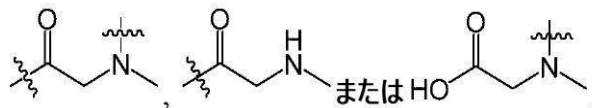


を有するアミノ酸である。

【0028】

サルコシンがアミノ酸配列に含まれる場合、それは以下の構造：

【化3】

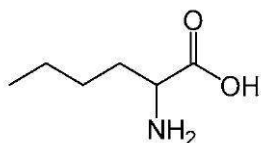


の1つを有することができる。

【0029】

「ノルロイシン」(N1eまたはN*と省略される)または2-アミノヘキサン酸はロイシンの異性体であるアミノ酸化合物であり、以下の構造：

【化4】

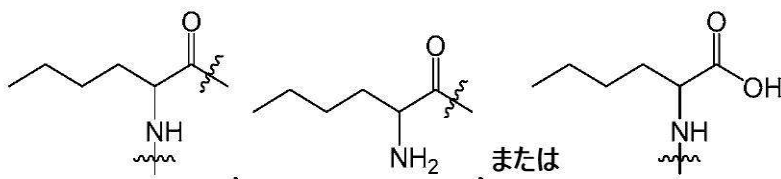


を有する。

【0030】

ノルロイシンがアミノ酸配列に含まれる場合、それは以下の構造：

【化5】



の1つを有することができる。

【0031】

「サッカライド」は、糖、デンプンおよびセルロース、単糖、二糖、オリゴ糖および多

10

20

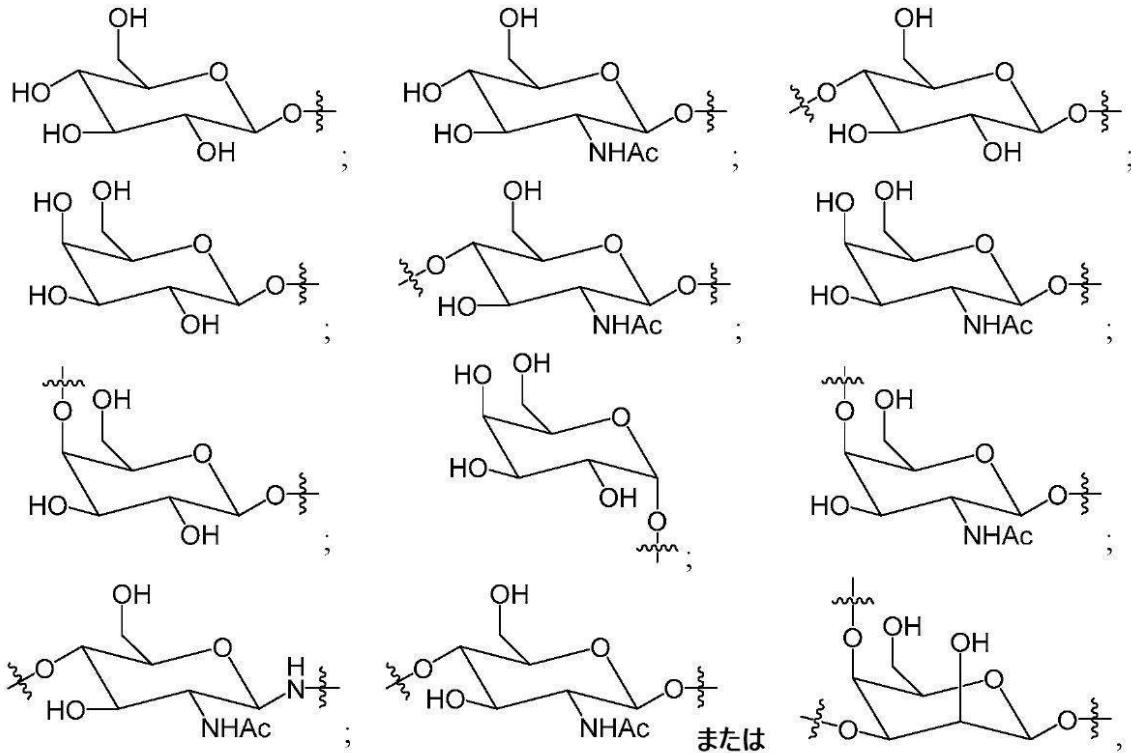
30

40

50

糖を含む、一群の化合物を指し、環状または短鎖の立体配座で存在することができ、一般的に分子式 $C_m (H_2O)_n$ を有することができ、式中、 m は n と異なることができる（デオキシリボースなどの一部の例外がある）。サッカライドは、例えば、以下の構造（および、その立体異性体）：

【化 6】



の 1 つを有する部分を含む。

【0032】

「グリコシド結合」または「グリコシド連結」は、サッカライド分子または部分をサッカライドであってもそうでなくてもよい別の基に連結する共有結合のタイプを指す。

30

【0033】

本開示の方法によって処置できる被験体は、ヒトまたは非ヒト動物であってよい。例えば、被験体は、ヒト、非ヒト霊長類、ブタ、イヌ、齧歯類、ネコ、ウシまたは他の哺乳動物であってよい。本明細書で使用されるように、用語「被験体」および「患者」は、互換的に使用される。同様に、化合物および組成物は、ヒト細胞または非ヒト動物細胞に *in vitro* または *in vivo* で投与することができる。一部の実施形態では、細胞は、哺乳動物細胞である。

【0034】

化合物の薬学的に有効な量は、処置する疾患のタイプならびに処置への被験体の耐性に依存する。

40

【0035】

本開示による疾患処置は、単独で、または 1 つもしくは複数の他の処置と組み合わせて投与することもできる。例えば、被験体におけるがんは、本開示の化合物または組成物を化学療法および/または放射線療法と組み合わせて（同時に、または連続して）投与することによって処置することができる。一部の疾患のために、被験体の処置は手術を含むことができる。化合物または組成物は、手術の前または後に投与することができる。

【0036】

本明細書で使用されるように、用語「処置する」または「処置」は、治療的処置と予防または防止的措置の両方を指し、ここで、その目的は、望ましくない生理的变化または障害、例えば腫瘍学的障害（例えば、がん）の発生または拡散を阻止するかまたは遅らせる

50

(緩和する)ことである。一部の実施形態では、被験体は、投与時にがんを有する。他の実施形態では、被験体は投与時にがんを有さず、その場合には、化合物または組成物ががんの発症を阻止するかまたは遅延させるために投与することができる。本開示のために、有益であるか所望の臨床結果には、検出可能であるか検出不能であるにせよ、症状の軽減、疾患の範囲の減少、疾患の安定した(すなわち、悪化しない)状態、疾患進行の遅延または減速、疾患状態の改善または緩和、および寛解(部分的または完全)が含まれるが、これらに限定されない。「処置」は、処置を受けない場合に予想される生存と比較して、生存を延長することを意味することもできる。処置を必要とする者には、状態または障害を既に有する者だけでなく、状態もしくは障害を起こしやすい者または状態もしくは障害を予防すべき者が含まれる。一部の実施形態では、処置方法は、被験体が処置すべきがんまたは別の疾患または障害を有すると同定することを含む。

10

【0037】

被験体または細胞に投与される化合物(例えば、式(I)の化合物)または組成物の量は、有効な量、例えば治療的有效量であってよい。本明細書で使用されるように、用語「(治療的)有効量」は、被験体で疾患または障害を処置するのに有効な薬剤(例えば、本開示の化合物または組成物)の量を指す。がんの場合、薬剤の治療的有效量は、がん細胞の数を直接的または間接的に(例えば、免疫応答を通して)低減すること;腫瘍サイズを低減すること;末梢器官へのがん細胞の浸潤を阻害すること(すなわち、ある程度遅らせること、好ましくは停止させること);腫瘍転移を阻害すること(すなわち、ある程度遅らせること、好ましくは停止させること);腫瘍増殖をある程度阻害すること;および/または、がんに伴う症状の1つまたは複数にある程度軽減することができる。薬剤が増殖を阻止することおよび/または既存のがん細胞を死滅させることができる限り、それは細胞増殖抑制性および/または細胞傷害性であることができる。がん療法については、効能は、例えば、疾患進行までの時間(TTP)を評価すること、および/または奏効率(RR)を決定することによって測定することができる。

20

【0038】

化合物(例えば、式(I)の化合物)は単離された化合物として投与することができるが、これらの化合物は、医薬組成物の一部として投与することもできる。本件の開示は、本開示の1つまたは複数の化合物を少なくとも1つの薬学的に許容される担体と共に含む組成物を提供する。化合物およびそれを含有する組成物は、被験体に対して意図する作用の部位(例えば、腫瘍または病変)に局所的にもしくはそれに隣接して、または全身的に(例えば、血管内に)投与することができる。化合物および医薬組成物は、経腸、非経口、静脈内、筋肉内、局所、皮下などの様々な投与経路に適合させることができる。当業者が決定することができるように、投与は連続的であっても、異なった間隔であってもよい。必要に応じて、化合物と別々にまたは同じ製剤の中で必要に応じて投与される好適な生体活性薬剤は、薬学的に許容される塩または溶媒和物として製剤化することができる。

30

【0039】

薬学的に許容される塩の例は、生理的に許容されるアニオンを形成する酸で形成される有機酸付加塩、例えば、トシレート、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、アルファ-ケトグルタル酸塩およびアルファ-グリセロリン酸塩である。塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、重炭酸塩および炭酸塩を含む、好適な無機塩を形成することもできる。

40

【0040】

薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知である標準手順を使用して、例えばアミンなどの十分に塩基性の化合物と、生理的に許容されるアニオンを提供する好適な酸とを反応させることによって得ることができる。カルボン酸のアルカリ金属(例えば、ナトリウム、カリウムまたはリチウム)またはアルカリ土類金属(例えば、カルシウム)塩を作製することもできる。

【0041】

「リンカー」は、炭素、酸素、窒素、硫黄、リンなどの少なくとも1つの原子およびそ

50

の組合せの連続した鎖を指し、それは、分子（例えば、環状 - ヘアピンペプチド模倣物）の一部を、異なる分子もしくは複数の分子、部分もしくは複数の部分、または固体支持体（例えば、アミノ酸残基またはその誘導体）に接続する。リンカーは、共有結合または他の手段、例えばイオン結合もしくは水素結合相互作用を通して異なる薬剤、部分または分子を接続することができる。リンカーは、分枝状になって1つの分子を複数の異なる分子に接続することができる。

【 0 0 4 2 】

「アミノ酸」または「アミノ酸残基」は、アミノ酸残基（ $-CO-CHR-NH-$ ）を指し、式中、Rは側鎖である。アミノ酸は、下の表に従って3文字または1文字表記で表される：

【表 4】

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

【 0 0 4 3 】

用語「天然に存在するアミノ酸」は、天然に見出されるタンパク質に存在するアミノ酸を指す。天然に存在するアミノ酸の例には、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、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンが含まれる。

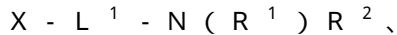
【0044】

本明細書で使用されるように、用語「抗がん剤」は、がん細胞の機能を阻害し、それらの形成を阻害し、および/または *in vitro* もしくは *in vivo* でそれらの破壊を引き起こす物質または処置を指す。例には、限定されずに、細胞傷害剤（例えば、5-フルオロウラシル、TAXOL）および抗シグナル伝達剤（例えば、PI3K阻害剤LY）が含まれる。

【0045】

A. 化合物

一実施形態では、本開示は、環状 - ヘアピンペプチド模倣物、必要に応じたリンカーおよび必要に応じて1つまたは複数のアミノ酸残基またはその誘導体を含む化合物に関する。したがって、一部の実施形態は、式(I)：



(I)

の構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩、互変異性体もしくは立体異性体を提供し、式中、

Xは環状 - ヘアピンペプチド模倣物であり；

L¹は必要に応じたリンカーであり；

R¹はHであり；

R²は、H、または1つもしくは複数のアミノ酸残基もしくはその置換された誘導体を含む部分である。

【0046】

一部の実施形態では、L¹は不在である。ある特定の実施形態では、L¹はヘテロアルキレンリンカーである。例えば、一部の実施形態では、ヘテロアルキレンリンカーは、2~6個の炭素、ならびにO、S、NおよびPから選択されるヘテロ原子を含む。一部の実施形態では、L¹は、必要に応じて置換される。

【0047】

一部のより具体的な実施形態では、L¹は - S(O)_t - (CH₂)_n - であり、式中、

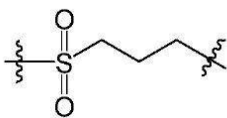
tは、0、1または2であり；

nは、1、2、3、4、5または6である。

【0048】

一部の実施形態では、tは、2である。一部の実施形態では、tは、1である。一部の実施形態では、tは、0である。ある特定の実施形態では、nは、3、4、5または6である。より具体的な実施形態では、nは3である。ある特定の具体的な実施形態では、L¹は、以下の構造：

【化7】



を有する。

【0049】

上述の一部の実施形態では、R²はHである。ある特定の関連した実施形態では、R²は、1つまたは複数のアミノ酸残基またはその置換された誘導体を含む。より具体的な実施形態では、R²は、1つまたは複数のシステイン残基またはその誘導体を含む。一部の実施形態では、R²は、1つまたは2つのシステイン残基またはその誘導体を含む。

【0050】

他の実施形態では、R²は、以下の構造：

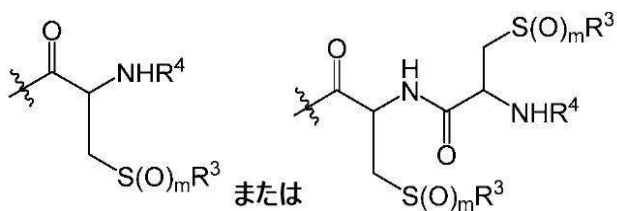
10

20

30

40

【化 8】



の 1 つを有し、
式中、

R^3 は、各出現時、独立して H、保護基、アルキル、アミノアルキル、保護されたアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、保護されたヒドロキシアルキルまたは $-L^2-Y$ であり；

R^4 は、H またはアミン保護基であり；

m は、各出現時、独立して、0、1 または 2 であり；

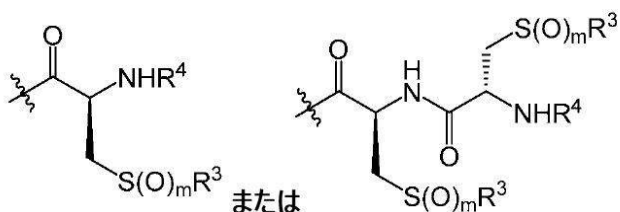
L^2 はリンカーであり；

Y は、各出現時、1 つまたは複数のサッカライド部分を独立して含む。

【0051】

一部の実施形態では、 R^2 は、以下の構造：

【化 9】

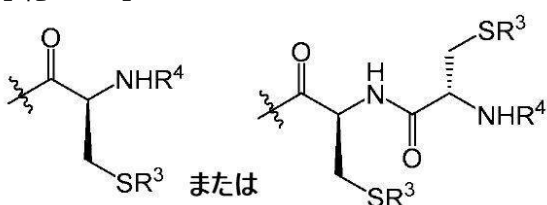


の 1 つを有する。

【0052】

一部の具体的な実施形態では、 R^2 は、以下の構造：

【化 10】

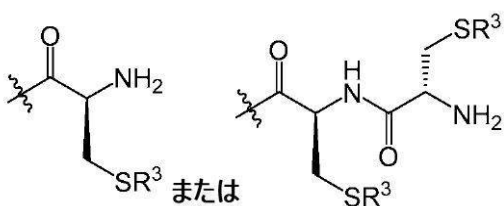


の 1 つを有する。

【0053】

ある特定の具体的な実施形態では、 R^2 は、以下の構造：

【化 11】



の 1 つを有する。

10

20

30

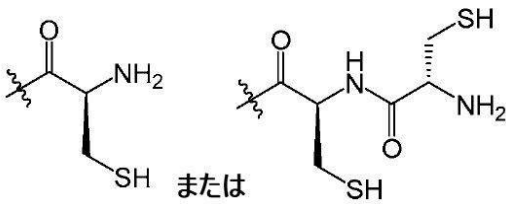
40

50

【0054】

ある特定の具体的な実施形態では、 R^2 は、以下の構造：

【化12】



10

の1つを有する。

【0055】

一部の実施形態では、 R^3 の少なくとも1つの出現は、Hである。一部の関連した実施形態では、各出現時、 R^3 はHである。

【0056】

他の実施形態では、 R^3 の少なくとも1つの出現は、保護基である。一部の実施形態では、各出現時、 R^3 は保護基である。例えば、一部の実施形態では、保護基は、トリフェニルメチル保護基またはジメトキシトリフェニルメチル保護基である。

【0057】

他の実施形態では、 R^3 の少なくとも1つの出現は、保護されたアミノアルキルまたは保護されたヒドロキシャルキルである。より具体的な実施形態では、各出現時、 R^3 は、保護されたアミノアルキルまたは保護されたヒドロキシャルキルである。例えば、一部の実施形態では、保護されたアミノアルキルまたは保護されたヒドロキシャルキルは、アリルオキシカルボニル保護基、ベンジルオキシカルボニル保護基、ブチルオキシカルボニル保護基またはフルオレニルメチルオキシカルボニル保護基を含む。

20

【0058】

上述の実施形態の一部では、 R^3 の少なくとも1つの出現は、 $C_1 \sim C_{18}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{18}$ アミノアルキル、保護された $C_1 \sim C_{18}$ アミノアルキル、保護された $C_1 \sim C_{18}$ ヒドロキシャルキルまたは $C_1 \sim C_{18}$ ヒドロキシャルキルである。より具体的な実施形態では、各出現時、 R^3 は、 $C_1 \sim C_{18}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{18}$ アミノアルキル、保護された $C_1 \sim C_{18}$ アミノアルキル、保護された $C_1 \sim C_{18}$ ヒドロキシャルキルまたは $C_1 \sim C_{18}$ ヒドロキシャルキルである。

30

【0059】

上述の実施形態の一部では、 R^3 の少なくとも1つの出現は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{12}$ アミノアルキル、保護された $C_1 \sim C_{12}$ アミノアルキル、保護された $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロキシャルキルまたは $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロキシャルキルである。より具体的な実施形態では、各出現時、 R^3 は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{12}$ アミノアルキル、保護された $C_1 \sim C_{12}$ アミノアルキル、保護された $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロキシャルキルまたは $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロキシャルキルである。

【0060】

上述の実施形態の一部では、 R^3 の少なくとも1つの出現は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、保護された $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、保護された $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシャルキルまたは $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシャルキルである。より具体的な実施形態では、各出現時、 R^3 は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、保護された $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、保護された $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシャルキルまたは $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシャルキルである。

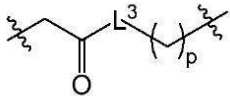
40

【0061】

一部の実施形態では、 R^3 の少なくとも1つの出現は、 $-L^2-Y$ である。より具体的な実施形態では、各出現時、 R^3 は $-L^2-Y$ である。ある特定の具体的な実施形態では、 L^2 は、以下の構造：

50

【化 1 3】



(式中、

L^3 は、直接結合または $-NH-$ であり；

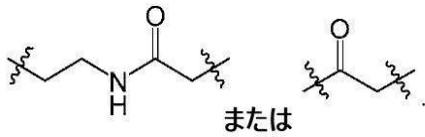
p は、0、1または2である)

を有する。

10

例えば、ある特定の実施形態では、 L^2 は、以下の構造：

【化 1 4】



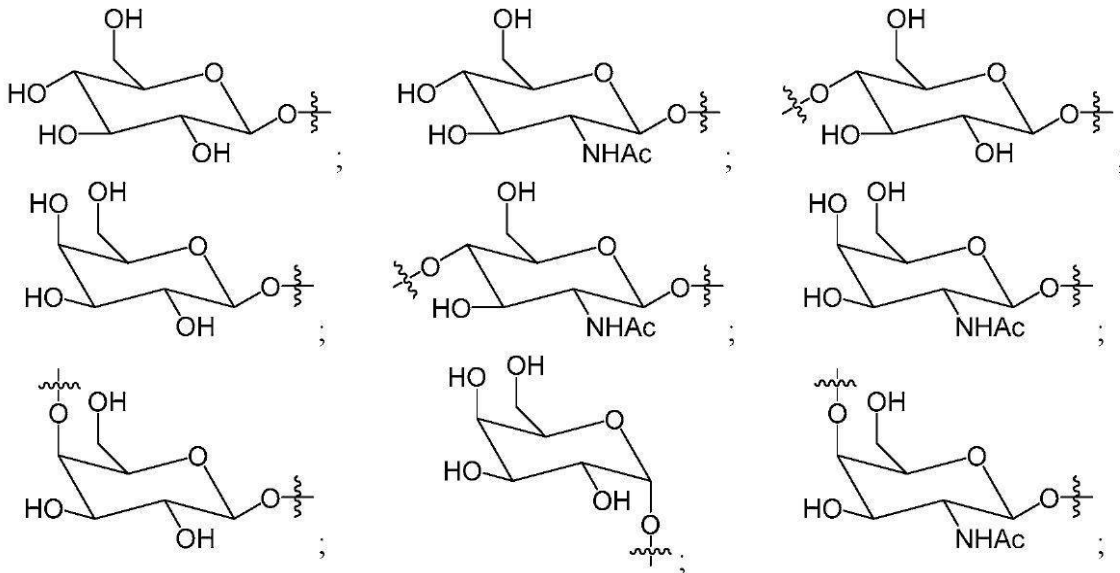
の1つを有する。

【0062】

ある特定の関連した実施形態では、 Y は、以下のサッカライド部分：

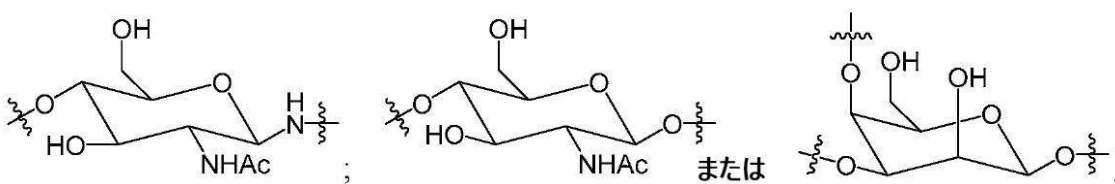
20

【化 1 5】



30

【化 1 6】



40

の1つを含み、

式中、

【化 1 7】

wavy

50

は、各出現時、L²への連結、Hへの結合、または1つもしくは複数の追加のサッカライド部分で必要に応じて置換されるサッカライド部分へのグリコシド連結を独立して示すが、但し、少なくとも1つの

【化18】

~~~~~

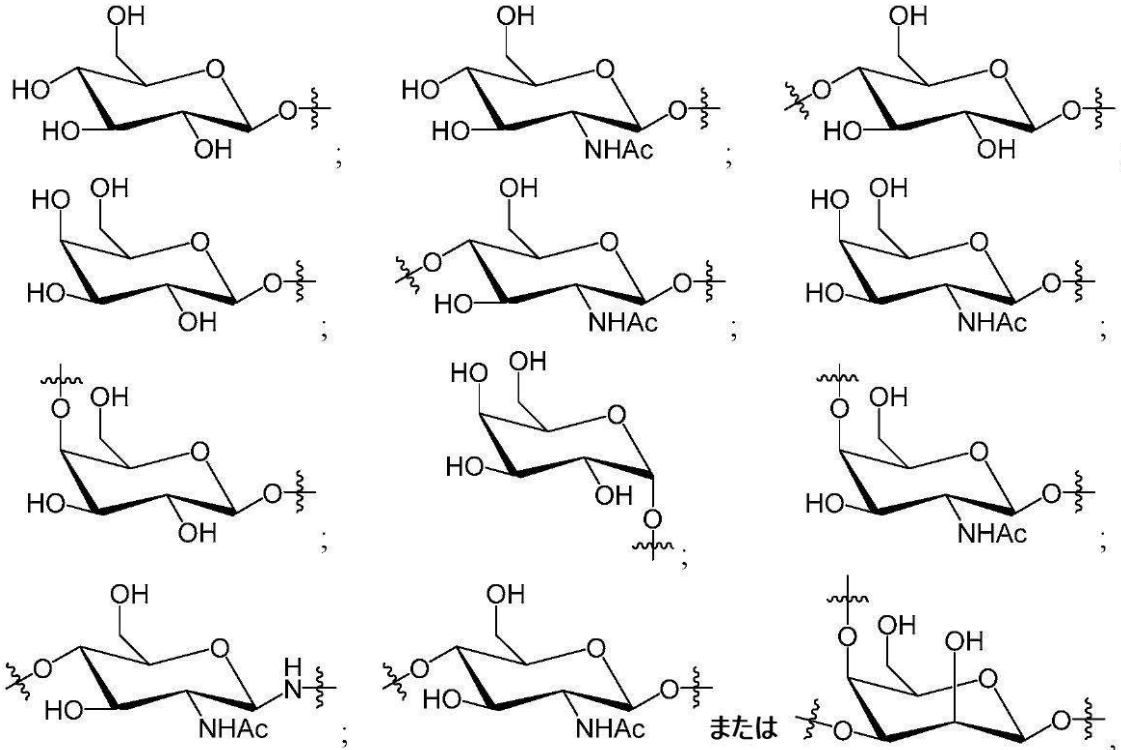
は、L<sup>2</sup>への連結である。

【0063】

より具体的な実施形態では、Yは、以下のサッカライド部分：

10

【化19】



20

30

の1つを含み、  
式中、

【化20】

~~~~~

は、各出現時、L²への連結、Hへの結合、または1つもしくは複数の追加のサッカライド部分で必要に応じて置換されるサッカライド部分へのグリコシド連結を独立して示すが、但し、少なくとも1つの

40

【化21】

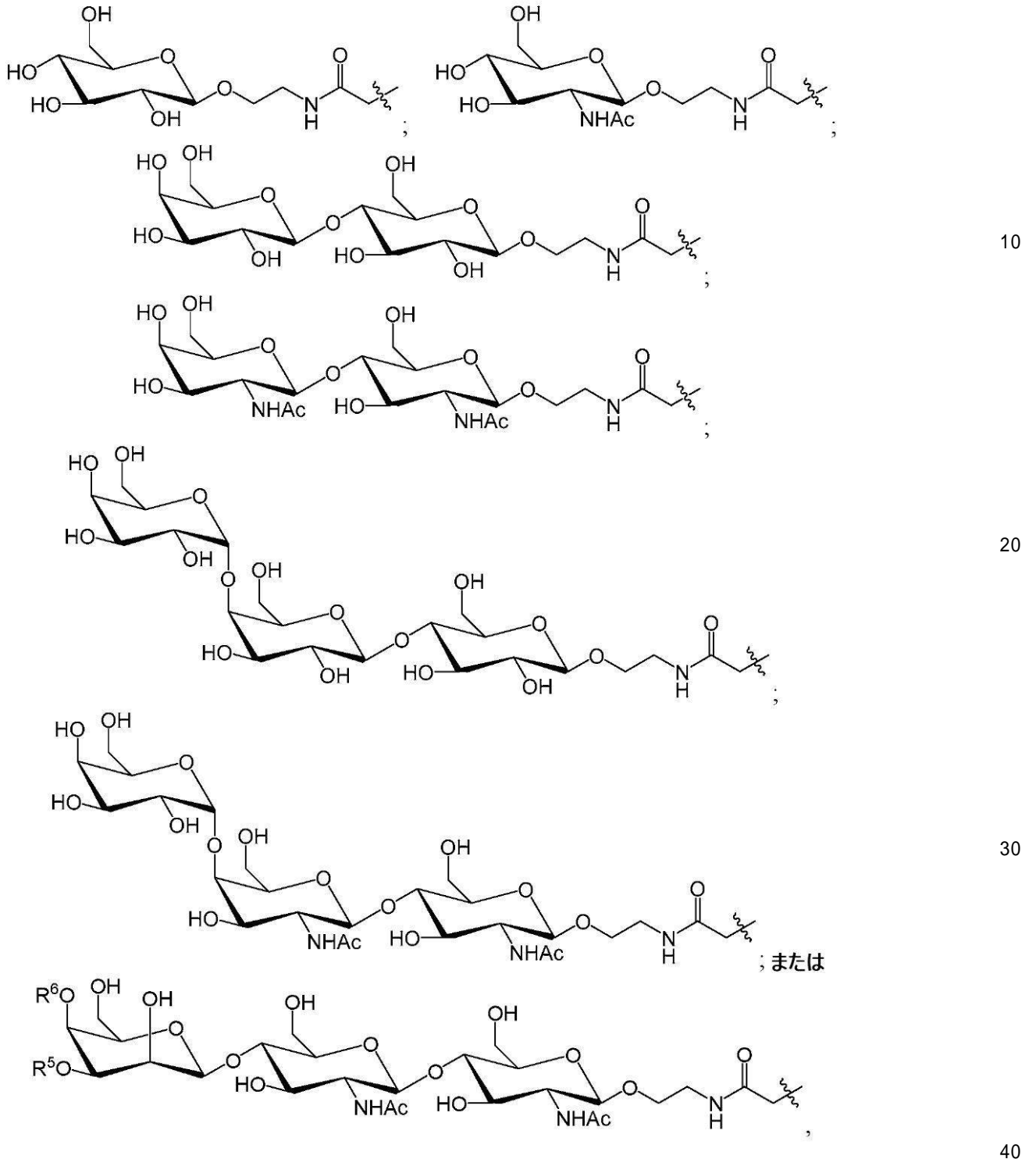
~~~~~

は、L<sup>2</sup>への連結である。例えば、一部の実施形態では、Yは、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つまたは9つのサッカライド部分を含む。

【0064】

上述のより具体的な実施形態では、-L<sup>2</sup>-Yは、以下の構造：

## 【化 2 2】



の1つを有し、  
式中、

各出現時、 $R^5$  および  $R^6$  は、独立してHであるか、または1つもしくは複数の追加のサッカライド部分で必要に応じて置換されるサッカライド部分へのグリコシド連結である。

## 【0065】

一部の実施形態では、 $R^4$  はアミン保護基である。例えば、一部の実施形態では、 $R^4$  は、ブチルオキシカルボニル保護基またはフルオレニルメチルオキシカルボニル保護基である。他の実施形態では、 $R^4$  はHである。

## 【 0 0 6 6 】

一部の実施形態では、mは0である。他の実施形態では、mは1である。さらに他の実施形態では、mは2である。

## 【 0 0 6 7 】

一部の実施形態では、環状 - ヘアピンペプチド模倣物は、認識配列および非認識配列を含み、認識配列は第1のリンカーおよび第2のリンカーによって非認識配列に連結される。一部のより具体的な実施形態では、非認識配列は、K L K L K (配列番号27)、K L Q L K (配列番号28)、Q L K L K (配列番号29)、K L K L Q (配列番号281)、K Q K L K (配列番号30)、K L K Q K (配列番号282)、K X K X K (配列番号31)、またはE L K L K (配列番号32)から選択される5アミノ酸であり、ここで、Xはサルコシンである。

10

## 【 0 0 6 8 】

ある特定の実施形態では、認識配列は、M V V S W (配列番号33)、M V V S A (配列番号34)、M V V A W (配列番号35)、M V A S W (配列番号36)、M A V S W (配列番号37)、A V V S W (配列番号38)、N<sup>\*</sup> V V S W (配列番号39)、N<sup>\*</sup> V V Y W (配列番号40)、N<sup>\*</sup> V V A W (配列番号41)、A V V A W (配列番号42)、N<sup>\*</sup> A V A W (配列番号43)、N<sup>\*</sup> V A A W (配列番号44)、N<sup>\*</sup> V L A W (配列番号45)、N<sup>\*</sup> V I A W (配列番号46)、N<sup>\*</sup> V F A W (配列番号47)、またはW S V V W (配列番号48)、W A V A W (配列番号50)、W A V A A (配列番号51)、W A V A M (配列番号52)、W A V A N<sup>\*</sup> (配列番号53)、W A V V N<sup>\*</sup> (配列番号54)、W A V S N<sup>\*</sup> (配列番号55)、W A A A W (配列番号56)、W A A A A (配列番号57)、W A A A M (配列番号58)、W A A A N<sup>\*</sup> (配列番号59)、W A A V W (配列番号60)、W A A V A (配列番号61)、W A A V M (配列番号62)、W A A V N<sup>\*</sup> (配列番号63)、W A A S N<sup>\*</sup> (配列番号64)、W V V A W (配列番号65)、W V V A A (配列番号66)、W V V A M (配列番号67)、W V V A N<sup>\*</sup> (配列番号68)、W V V V W (配列番号69)、W V V V A (配列番号70)、W V V V M (配列番号71)、W V V V N<sup>\*</sup> (配列番号72)、W V V S N<sup>\*</sup> (配列番号73)、W V A A N<sup>\*</sup> (配列番号74)、W V A V W (配列番号75)、W V A V A (配列番号76)、W V A V M (配列番号77)、W V A V N<sup>\*</sup> (配列番号78)、W V A S N<sup>\*</sup> (配列番号79)、W S V A W (配列番号80)、W S V A A (配列番号81)、W S V A M (配列番号82)、W S V A N<sup>\*</sup> (配列番号83)、W S V V W (配列番号48)、W S V V A (配列番号84)、W S V V M (配列番号85)、W S V V N<sup>\*</sup> (配列番号86)、W S V S W (配列番号87)、W S V S A (配列番号88)、W S V S M (配列番号89)、W S V S N<sup>\*</sup> (配列番号90)、W S A A W (配列番号91)、W S A A A (配列番号92)、W S A A M (配列番号93)、W S A A N<sup>\*</sup> (配列番号94)、W S A V W (配列番号95)、W S A V A (配列番号96)、W S A V M (配列番号97)、W S A V N<sup>\*</sup> (配列番号98)、W S A S W (配列番号99)、W S A S A (配列番号100)、W S A S M (配列番号101)、W S A S N<sup>\*</sup> (配列番号102)、W Y V A W (配列番号103)、W Y V A A (配列番号104)、W Y V A M (配列番号105)、W Y V A N<sup>\*</sup> (配列番号106)、W Y V V W (配列番号107)、W Y V V A (配列番号108)、W Y V V M (配列番号109)、W Y V V N<sup>\*</sup> (配列番号110)、W Y V S W (配列番号111)、W Y V S A (配列番号112)、W Y V S M (配列番号113)、W Y V S N<sup>\*</sup> (配列番号114)、W Y A A W (配列番号115)、W Y A A A (配列番号116)、W Y A A M (配列番号117)、W Y A A N<sup>\*</sup> (配列番号118)、W Y A A W (配列番号119)、W Y A V A (配列番号120)、W Y A V M (配列番号121)、W Y A V N<sup>\*</sup> (配列番号122)、W Y A S W (配列番号123)、W Y A S A (配列番号124)、W Y A S M (配列番号125)、W Y A S N<sup>\*</sup> (配列番号126)、A A V A A (配列番号127)、A A V A M (配列番号128)、A A V A N<sup>\*</sup> (配列番号129)、A A V V N<sup>\*</sup> (配列番号130)、A A V A N<sup>\*</sup> (配列番号131)、A A A A A (配列番号132)、A A A A M (配列番号133)、A A A A N<sup>\*</sup> (配列番号134)

20

30

40

50

)、A A A V W (配列番号 1 3 5)、A A A V A (配列番号 1 3 6)、A A A V M (配列番号 1 3 7)、A A A V N \* (配列番号 1 3 8)、A A A S M (配列番号 1 3 9)、A A A S N \* (配列番号 1 4 0)、A V V A W (配列番号 1 4 1)、A V V A A (配列番号 1 4 2)、A V V A M (配列番号 1 4 3)、A V V A N \* (配列番号 1 4 4)、A V V V A (配列番号 1 4 5)、A V V V M (配列番号 1 4 6)、A V V V N \* (配列番号 1 4 7)、A V V S N \* (配列番号 1 4 8)、A V A A W (配列番号 4 2)、A V A A M (配列番号 1 4 9)、A V A A N \* (配列番号 1 5 0)、A V A V A (配列番号 1 5 1)、A V A V M (配列番号 1 5 2)、A V A V N \* (配列番号 1 5 3)、A V A S N \* (配列番号 1 5 4)、A S V A W (配列番号 1 5 5)、A S V A A (配列番号 1 5 6)、A S V A M (配列番号 1 5 7)、A S V A N \* (配列番号 1 5 8)、A S V V W (配列番号 1 5 9)、A S V V A (配列番号 1 6 0)、A S V V M (配列番号 1 6 1)、A S V V N \* (配列番号 1 6 2)、A S V S A (配列番号 1 6 3)、A S V S M (配列番号 1 6 4)、A S V S N \* (配列番号 1 6 5)、A S A A W (配列番号 1 6 6)、A S A A A (配列番号 1 6 7)、A S A A M (配列番号 1 6 8)、A S A A N \* (配列番号 1 6 9)、A S A V W (配列番号 1 7 0)、A S A V A (配列番号 1 7 1)、A S A V M (配列番号 1 7 2)、A S A V N \* (配列番号 1 7 3)、A S A S A (配列番号 1 7 4)、A S A S M (配列番号 1 7 5)、A S A S N \* (配列番号 1 7 6)、A Y V A W (配列番号 1 7 7)、A Y V A A (配列番号 1 7 8)、A Y V A M (配列番号 1 7 9)、A Y V A N \* (配列番号 1 8 0)、A Y V V W (配列番号 1 8 1)、A Y V V A (配列番号 1 8 2)、A Y V V M (配列番号 1 8 3)、A Y V V N \* (配列番号 1 8 4)、A Y V S W (配列番号 1 8 5)、A Y V S A (配列番号 1 8 6)、A Y V S M (配列番号 1 8 7)、A Y V S N \* (配列番号 1 8 8)、A Y A A W (配列番号 1 8 9)、A Y A A A (配列番号 1 9 0)、A Y A A M (配列番号 1 9 1)、A Y A A N \* (配列番号 1 9 2)、A Y A V W (配列番号 1 9 3)、A Y A V A (配列番号 1 9 4)、A Y A V M (配列番号 1 9 5)、A Y A V N \* (配列番号 1 9 6)、A Y A S W (配列番号 1 9 7)、A Y A S A (配列番号 1 9 8)、A Y A S M (配列番号 1 9 9)、A Y A S N \* (配列番号 2 0 0)、M A V A A (配列番号 2 0 1)、M A V A M (配列番号 2 0 2)、M A V A N \* (配列番号 2 0 3)、M A V V N \* (配列番号 2 0 4)、M A V S N \* (配列番号 2 0 5)、M A A A A (配列番号 2 0 6)、M A A A M (配列番号 2 0 7)、M A A A N \* (配列番号 2 0 8)、M A A V W (配列番号 2 0 9)、M A A V A (配列番号 2 1 0)、M A A V M (配列番号 2 1 1)、M A A V N \* (配列番号 2 1 2)、M A A S N \* (配列番号 2 1 3)、M V V A W (配列番号 2 1 4)、M V V A A (配列番号 2 1 5)、M V V A M (配列番号 2 1 6)、M V V A N \* (配列番号 2 1 7)、M V V V M (配列番号 2 1 8)、M V V V N \* (配列番号 2 1 9)、M V V S N \* (配列番号 2 2 0)、M V A A M (配列番号 2 2 1)、M V A A N \* (配列番号 2 2 2)、M V A V M (配列番号 2 2 3)、M V A V N \* (配列番号 2 2 4)、M V A S N \* (配列番号 2 2 5)、M S V A W (配列番号 2 2 6)、M S V A A (配列番号 2 2 7)、M S V A M (配列番号 2 2 8)、M S V A N \* (配列番号 2 2 9)、M S V V W (配列番号 2 3 0)、M S V V A (配列番号 2 3 1)、M S V V M (配列番号 2 3 2)、M S V V N \* (配列番号 2 3 3)、M S V S M (配列番号 2 3 4)、M S V S N \* (配列番号 2 3 5)、M S A A W (配列番号 2 3 6)、M S A A A (配列番号 2 3 7)、M S A A M (配列番号 2 3 8)、M S A A N \* (配列番号 2 3 9)、M S A V W (配列番号 2 4 0)、M S A V A (配列番号 2 4 1)、M S A V M (配列番号 2 4 2)、M S A V N \* (配列番号 2 4 3)、M S A S M (配列番号 2 4 4)、M S A S N \* (配列番号 2 4 5)、M Y V A W (配列番号 2 4 6)、M Y V A A (配列番号 2 4 7)、M Y V A M (配列番号 2 4 8)、M Y V A N \* (配列番号 2 4 9)、M Y V V W (配列番号 2 5 0)、M Y V V A (配列番号 2 5 1)、M Y V V M (配列番号 2 5 2)、M Y V V N \* (配列番号 2 5 3)、M Y V S W (配列番号 2 5 4)、M Y V S A (配列番号 2 5 5)、M Y V S M (配列番号 2 5 6)、M Y V S N \* (配列番号 2 5 7)、M Y A A W (配列番号 2 5 8)、M Y A A A (配列番号 2 5 9)、M Y A A M (配列番号 2 6 0)、M Y A A N \* (配列番号 2 6 1)、M Y A V W (配列番号 2 6 2)、M Y A V A (配列番号 2 6 3)、M Y A V M (配

10

20

30

40

50

列番号264)、MYAVN\* (配列番号265)、MYASW (配列番号266)、MYASA (配列番号267)、MYASM (配列番号268)、またはMYASN\* (配列番号269)から選択される5アミノ酸であり、ここで、N\*はノルロイシンである。

【0069】

一部のより具体的な実施形態では、認識配列は、MVVSW (配列番号33)、MVVSA (配列番号34)、MVVAW (配列番号35)、MVASW (配列番号36)、MAVSW (配列番号37)、AVVSW (配列番号38)、N\*VVSW (配列番号39)、N\*VVYW (配列番号40)、N\*VVAW (配列番号41)、AVVAW (配列番号42)、N\*AVAW (配列番号43)、N\*VAAW (配列番号44)、N\*VLAW (配列番号45)、N\*VIAW (配列番号46)、N\*VFAW (配列番号47)、またはWSVVW (配列番号48)から選択される5アミノ酸であり、ここで、N\*はノルロイシンである。

10

【0070】

一部の実施形態では、非認識配列は、KLKLK (配列番号27)である。一部の具体的な実施形態では、認識配列は、N\*VVAW (配列番号41)であり、ここで、N\*はノルロイシンである。ある特定の実施形態では、非認識配列はKLKLK (配列番号27)であり、認識配列はN\*VVAW (配列番号41)であり、ここで、N\*はノルロイシンである。配列識別番号(すなわち、配列番号)は、下の表1に示す通りである。

【表1-1】

20

表1.配列識別番号

| 配列識別番号<br>(配列番号) | アミノ酸配列<br>(1文字表記による) <sup>†,‡</sup> |
|------------------|-------------------------------------|
| 配列番号27           | KLKLK                               |
| 配列番号28           | KLQLK                               |
| 配列番号29           | QLKLK                               |
| 配列番号30           | KQKLK                               |
| 配列番号31           | KXKXK                               |
| 配列番号32           | ELKLK                               |
| 配列番号33           | MVVS                                |
| 配列番号34           | MVVS                                |
| 配列番号35           | MVVA                                |
| 配列番号36           | MVVA                                |
| 配列番号37           | MAVS                                |
| 配列番号38           | AVVS                                |
| 配列番号39           | N*VV                                |
| 配列番号40           | N*VV                                |
| 配列番号41           | N*VV                                |

30

40

【表 1 - 2】

| 配列識別番号<br>( 配列番号 ) | アミノ酸配列<br>(1文字表記による)<br>) <sup>†,‡</sup> |
|--------------------|------------------------------------------|
| 配列番号 42            | AVVAW                                    |
| 配列番号 43            | N*AVAW                                   |
| 配列番号 44            | N*VAAW                                   |
| 配列番号 45            | N*VLAW                                   |
| 配列番号 46            | N*VIAW                                   |
| 配列番号 47            | N*VFAW                                   |
| 配列番号 48            | WSVWV                                    |
| 配列番号 50            | WAVAW                                    |
| 配列番号 51            | WAVAA                                    |
| 配列番号 52            | WAVAM                                    |
| 配列番号 53            | WAVAN*                                   |
| 配列番号 54            | WAVVN*                                   |
| 配列番号 55            | WAVSN*                                   |
| 配列番号 56            | WAAAW                                    |
| 配列番号 57            | WAAAA                                    |
| 配列番号 58            | WAAAM                                    |
| 配列番号 59            | WAAAN*                                   |
| 配列番号 60            | WAAVW                                    |
| 配列番号 61            | WAAVA                                    |
| 配列番号 62            | WAAVM                                    |
| 配列番号 63            | WAAVN*                                   |
| 配列番号 64            | WAAASN*                                  |
| 配列番号 65            | WVVAW                                    |
| 配列番号 66            | WVVAA                                    |
| 配列番号 67            | WVVAM                                    |
| 配列番号 68            | WVVAN*                                   |
| 配列番号 69            | WVVVW                                    |
| 配列番号 70            | WVVVA                                    |
| 配列番号 71            | WVVVM                                    |
| 配列番号 72            | WVVVN*                                   |
| 配列番号 73            | WVVSN*                                   |
| 配列番号 74            | WVAAN*                                   |
| 配列番号 75            | WVAVW                                    |
| 配列番号 76            | WVAVA                                    |
| 配列番号 77            | WVAVM                                    |
| 配列番号 78            | WVAVN*                                   |
| 配列番号 79            | WVASN*                                   |
| 配列番号 80            | WSVAW                                    |
| 配列番号 81            | WSVAA                                    |
| 配列番号 82            | WSVAM                                    |
| 配列番号 83            | WSVAN*                                   |
| 配列番号 84            | WSVVA                                    |
| 配列番号 85            | WSVVM                                    |

10

20

30

40

【表 1 - 3】

| 配列識別番号<br>( 配列番号 ) | アミノ酸配列<br>(1文字表記による)<br>) <sup>†,‡</sup> |
|--------------------|------------------------------------------|
| 配列番号86             | WSVVN*                                   |
| 配列番号87             | WSVSW                                    |
| 配列番号88             | WSVSA                                    |
| 配列番号89             | WSVSM                                    |
| 配列番号90             | WSVSN*                                   |
| 配列番号91             | WSAAW                                    |
| 配列番号92             | WSAAA                                    |
| 配列番号93             | WSAAM                                    |
| 配列番号94             | WSAAN*                                   |
| 配列番号95             | WSAVW                                    |
| 配列番号96             | WSAVA                                    |
| 配列番号97             | WSAVM                                    |
| 配列番号98             | WSAVN*                                   |
| 配列番号99             | WSASW                                    |
| 配列番号100            | WSASA                                    |
| 配列番号101            | WSASM                                    |
| 配列番号102            | WSASN*                                   |
| 配列番号103            | WYVAW                                    |
| 配列番号104            | WYVAA                                    |
| 配列番号105            | WYVAM                                    |
| 配列番号106            | WYVAN*                                   |
| 配列番号107            | WYVWV                                    |
| 配列番号108            | WYVVA                                    |
| 配列番号109            | WYVVM                                    |
| 配列番号110            | WYVVN*                                   |
| 配列番号111            | WYVSW                                    |
| 配列番号112            | WYVSA                                    |
| 配列番号113            | WYVSM                                    |
| 配列番号114            | WYVSN*                                   |
| 配列番号115            | WYAAW                                    |
| 配列番号116            | WYAAA                                    |
| 配列番号117            | WYAAM                                    |
| 配列番号118            | WYAAN*                                   |
| 配列番号119            | WYAAW                                    |
| 配列番号120            | WYAVA                                    |
| 配列番号121            | WYAVM                                    |
| 配列番号122            | WYAVN*                                   |
| 配列番号123            | WYASW                                    |
| 配列番号124            | WYASA                                    |
| 配列番号125            | WYASM                                    |
| 配列番号126            | WYASN*                                   |
| 配列番号127            | AAVAA                                    |
| 配列番号128            | AAVAM                                    |

10

20

30

40

【表 1 - 4】

| 配列識別番号<br>( 配列番号 ) | アミノ酸配列<br>(1文字表記による)<br>) <sup>†,‡</sup> |
|--------------------|------------------------------------------|
| 配列番号 129           | AAVAN*                                   |
| 配列番号 130           | AAVVN*                                   |
| 配列番号 131           | AAVAN*                                   |
| 配列番号 132           | AAAAA                                    |
| 配列番号 133           | AAAAM                                    |
| 配列番号 134           | AAAAN*                                   |
| 配列番号 135           | AAAVW                                    |
| 配列番号 136           | AAAVA                                    |
| 配列番号 137           | AAAVM                                    |
| 配列番号 138           | AAAVN*                                   |
| 配列番号 139           | AAASM                                    |
| 配列番号 140           | AAASN*                                   |
| 配列番号 141           | AVVAW                                    |
| 配列番号 142           | AVVAA                                    |
| 配列番号 143           | AVVAM                                    |
| 配列番号 144           | AVVAN*                                   |
| 配列番号 145           | AVVVA                                    |
| 配列番号 146           | AVVVM                                    |
| 配列番号 147           | AVVVN*                                   |
| 配列番号 148           | AVVSN*                                   |
| 配列番号 149           | AVAAM                                    |
| 配列番号 150           | AVAAN*                                   |
| 配列番号 151           | AVAVA                                    |
| 配列番号 152           | AVAVM                                    |
| 配列番号 153           | AVAVN*                                   |
| 配列番号 154           | AVASN*                                   |
| 配列番号 155           | ASVAW                                    |
| 配列番号 156           | ASVAA                                    |
| 配列番号 157           | ASVAM                                    |
| 配列番号 158           | ASVAN*                                   |
| 配列番号 159           | ASVWV                                    |
| 配列番号 160           | ASVVA                                    |
| 配列番号 161           | ASVVM                                    |
| 配列番号 162           | ASVVN*                                   |
| 配列番号 163           | ASVSA                                    |
| 配列番号 164           | ASVSM                                    |
| 配列番号 165           | ASVSN*                                   |
| 配列番号 166           | ASAAW                                    |
| 配列番号 167           | ASAAA                                    |
| 配列番号 168           | ASAAM                                    |
| 配列番号 169           | ASAAN*                                   |
| 配列番号 170           | ASAVW                                    |
| 配列番号 171           | ASAVA                                    |

10

20

30

40

【表 1 - 5】

| 配列識別番号<br>( 配列番号 ) | アミノ酸配列<br>(1文字表記による)<br>) <sup>†,‡</sup> |
|--------------------|------------------------------------------|
| 配列番号 172           | ASAVM                                    |
| 配列番号 173           | ASAVN*                                   |
| 配列番号 174           | ASASA                                    |
| 配列番号 175           | ASASM                                    |
| 配列番号 176           | ASASN*                                   |
| 配列番号 177           | AYVAW                                    |
| 配列番号 178           | AYVAA                                    |
| 配列番号 179           | AYVAM                                    |
| 配列番号 180           | AYVAN*                                   |
| 配列番号 181           | AYVWV                                    |
| 配列番号 182           | AYVVA                                    |
| 配列番号 183           | AYVVM                                    |
| 配列番号 184           | AYVVN*                                   |
| 配列番号 185           | AYVSW                                    |
| 配列番号 186           | AYVSA                                    |
| 配列番号 187           | AYVSM                                    |
| 配列番号 188           | AYVSN*                                   |
| 配列番号 189           | AYA AW                                   |
| 配列番号 190           | AYAAA                                    |
| 配列番号 191           | AYAAM                                    |
| 配列番号 192           | AYAAN*                                   |
| 配列番号 193           | AYAVW                                    |
| 配列番号 194           | AYAVA                                    |
| 配列番号 195           | AYAVM                                    |
| 配列番号 196           | AYAVN*                                   |
| 配列番号 197           | AYASW                                    |
| 配列番号 198           | AYASA                                    |
| 配列番号 199           | AYASM                                    |
| 配列番号 200           | AYASN*                                   |
| 配列番号 201           | MAVAA                                    |
| 配列番号 202           | MAVAM                                    |
| 配列番号 203           | MAVAN*                                   |
| 配列番号 204           | MAVVN*                                   |
| 配列番号 205           | MAVSN*                                   |
| 配列番号 206           | MAAAA                                    |
| 配列番号 207           | MAAAM                                    |
| 配列番号 208           | MAAAN*                                   |
| 配列番号 209           | MAAVW                                    |
| 配列番号 210           | MAAVA                                    |
| 配列番号 211           | MAAVM                                    |
| 配列番号 212           | MAAVN*                                   |
| 配列番号 213           | MAASN*                                   |
| 配列番号 214           | MVVAW                                    |

10

20

30

40

【表 1 - 6】

| 配列識別番号<br>( 配列番号 ) | アミノ酸配列<br>(1文字表記による)<br>) <sup>†,‡</sup> |
|--------------------|------------------------------------------|
| 配列番号 215           | MVVAA                                    |
| 配列番号 216           | MVVAM                                    |
| 配列番号 217           | MVVAN*                                   |
| 配列番号 218           | MVVVM                                    |
| 配列番号 219           | MVVVN*                                   |
| 配列番号 220           | MVVSN*                                   |
| 配列番号 221           | MVAAM                                    |
| 配列番号 222           | MVAAN*                                   |
| 配列番号 223           | MVAVM                                    |
| 配列番号 224           | MVAVN*                                   |
| 配列番号 225           | MVASN*                                   |
| 配列番号 226           | MSVAW                                    |
| 配列番号 227           | MSVAA                                    |
| 配列番号 228           | MSVAM                                    |
| 配列番号 229           | MSVAN*                                   |
| 配列番号 230           | MSVW                                     |
| 配列番号 231           | MSVVA                                    |
| 配列番号 232           | MSVVM                                    |
| 配列番号 233           | MSVVN*                                   |
| 配列番号 234           | MSVSM                                    |
| 配列番号 235           | MSVSN*                                   |
| 配列番号 236           | MSAAW                                    |
| 配列番号 237           | MSAAA                                    |
| 配列番号 238           | MSAAM                                    |
| 配列番号 239           | MSAAN*                                   |
| 配列番号 240           | MSAVW                                    |
| 配列番号 241           | MSAVA                                    |
| 配列番号 242           | MSAVM                                    |
| 配列番号 243           | MSAVN*                                   |
| 配列番号 244           | MSASM                                    |
| 配列番号 245           | MSASN*                                   |
| 配列番号 246           | MYVAW                                    |
| 配列番号 247           | MYVAA                                    |
| 配列番号 248           | MYVAM                                    |
| 配列番号 249           | MYVAN*                                   |
| 配列番号 250           | MYVW                                     |
| 配列番号 251           | MYVVA                                    |
| 配列番号 252           | MYVVM                                    |
| 配列番号 253           | MYVVN*                                   |
| 配列番号 254           | MYVSW                                    |
| 配列番号 255           | MYVSA                                    |
| 配列番号 256           | MYVSM                                    |
| 配列番号 257           | MYVSN*                                   |

10

20

30

40

【表 1 - 7】

| 配列識別番号<br>( 配列番号 ) | アミノ酸配列<br>(1文字表記による) <sup>†,‡</sup> |
|--------------------|-------------------------------------|
| 配列番号 258           | MYAAW                               |
| 配列番号 259           | MYAAA                               |
| 配列番号 260           | MYAAM                               |
| 配列番号 261           | MYAAN*                              |
| 配列番号 262           | MYAVW                               |
| 配列番号 263           | MYAVA                               |
| 配列番号 264           | MYAVM                               |
| 配列番号 265           | MYAVN*                              |
| 配列番号 266           | MYASW                               |
| 配列番号 267           | MYASA                               |
| 配列番号 268           | MYASM                               |
| 配列番号 269           | MYASN*                              |
| 配列番号 281           | KLKLQ                               |
| 配列番号 282           | KLKQK                               |

10

20

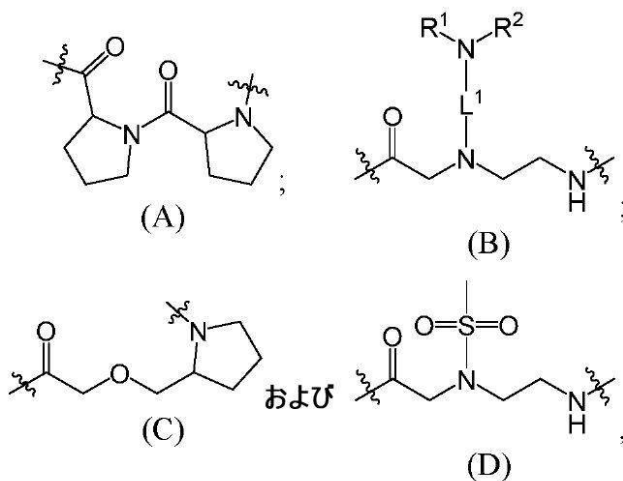
† Xは、サルコシンである

‡ N\*は、ノルロイシンである

## 【 0 0 7 1 】

上述の実施形態に関連したある特定の実施形態では、第1のリンカーおよび第2のリンカーは構造(A)、(B)、(C)および(D)：

## 【化 2 9】



30

40

から独立して選択され、  
式中、

第1および第2のリンカーの少なくとも1つは、構造(B)である。

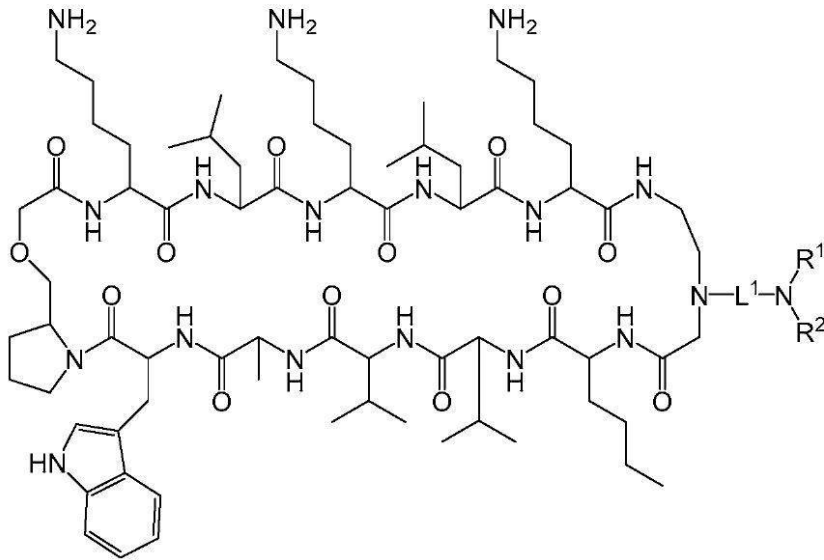
## 【 0 0 7 2 】

他の具体的な実施形態では、第1のリンカーは構造(B)であり、第2のリンカーは構造(C)である。一部の実施形態では、第1のリンカーは構造(B)であり、第2のリンカーは構造(D)である。

## 【 0 0 7 3 】

一部の実施形態では、化合物は、以下の構造(I a)：

## 【化30】



10

(Ia)

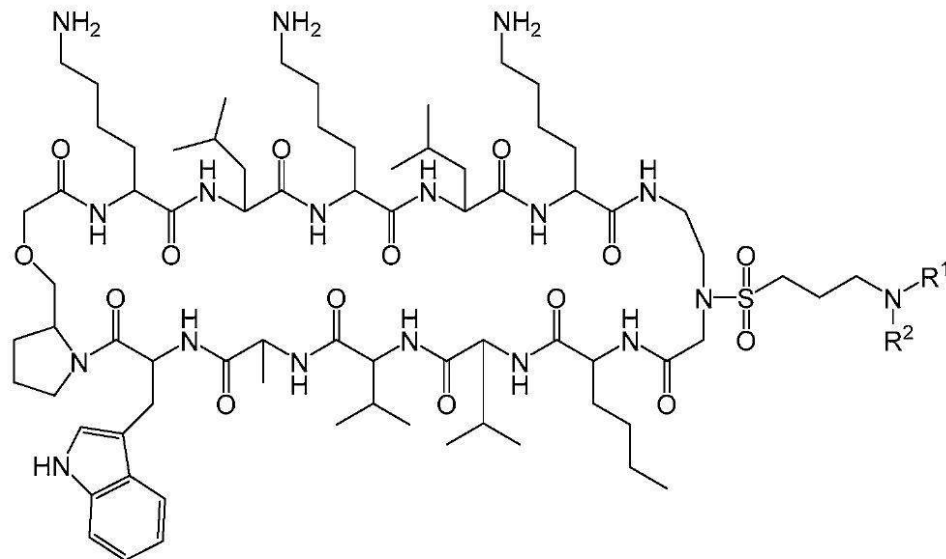
20

または薬学的に許容されるその塩、互変異性体もしくは立体異性体を有する。

## 【0074】

より具体的な実施形態では、化合物は、以下の構造 (Ib) :

## 【化31】



30

(Ib)

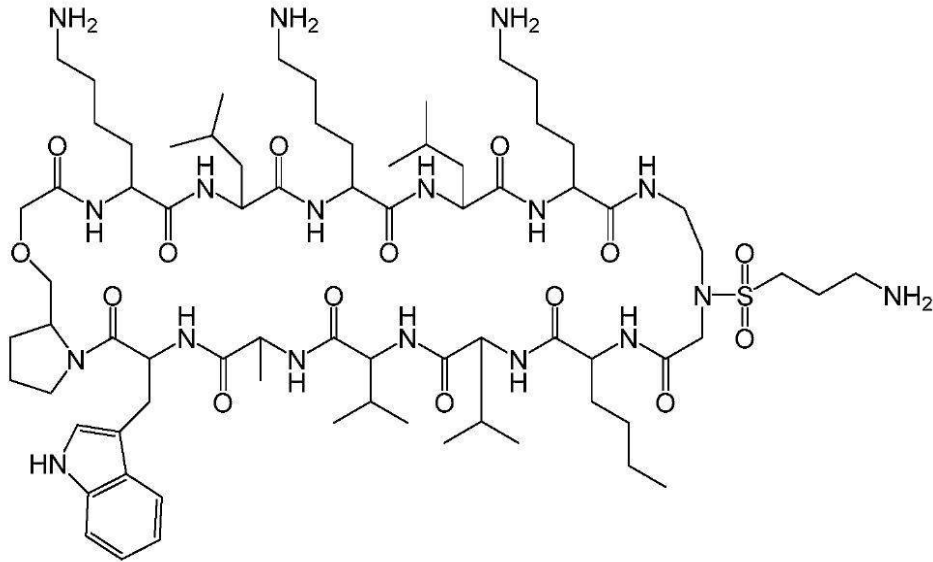
40

または薬学的に許容されるその塩、互変異性体もしくは立体異性体を有する。

## 【0075】

他のより具体的な実施形態では、化合物は、以下の構造 :

## 【化 3 2】



10

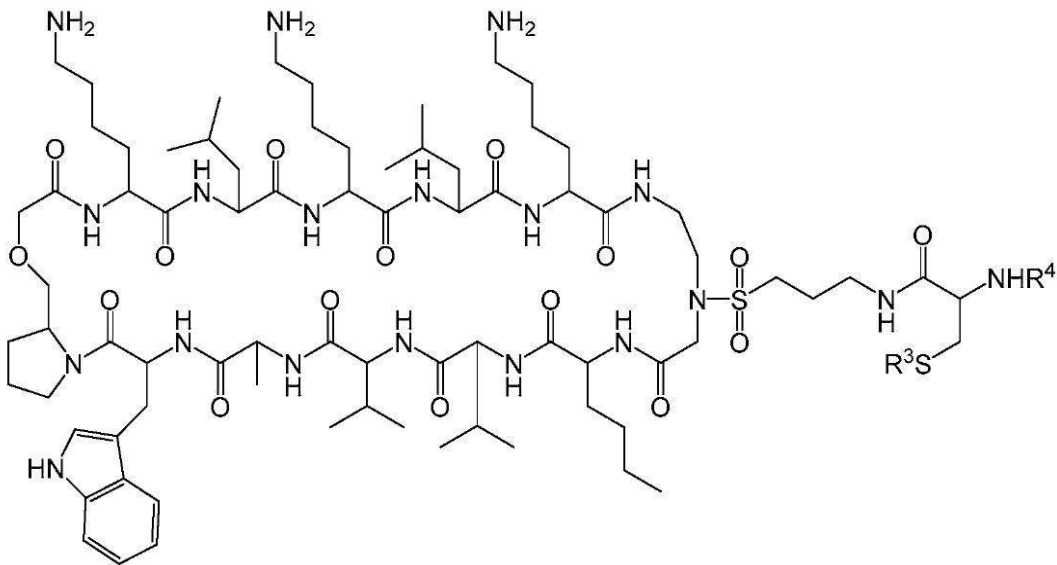
または薬学的に許容されるその塩、互変異性体もしくは立体異性体を有する。

20

## 【0076】

一部の実施形態では、化合物は、以下の構造：

## 【化 3 3】



30

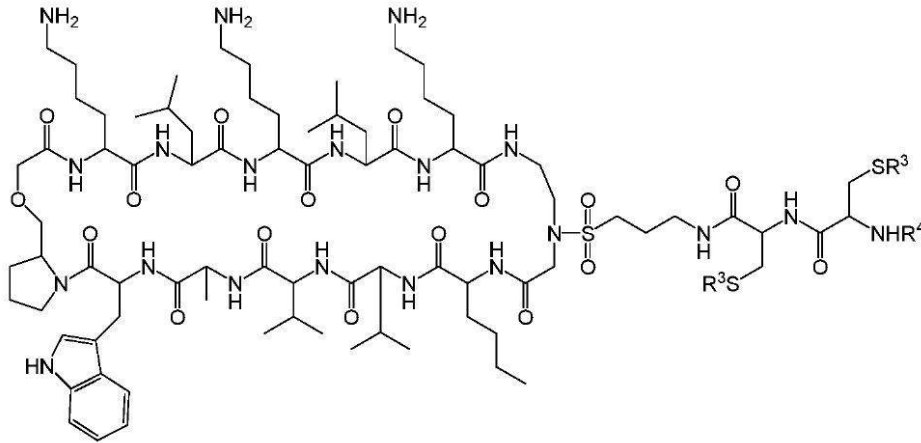
または薬学的に許容されるその塩、互変異性体もしくは立体異性体を有する。

40

## 【0077】

より具体的な実施形態では、化合物は、以下の構造：

## 【化34】



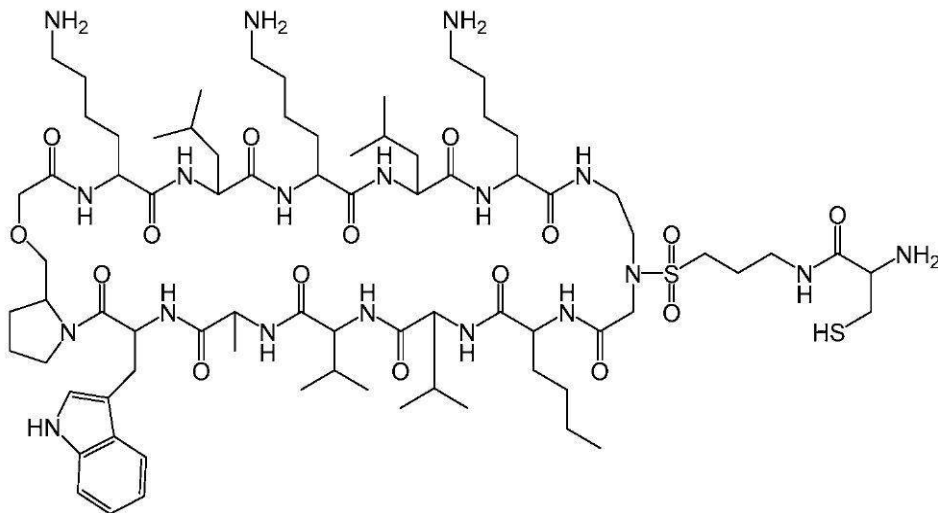
10

または薬学的に許容されるその塩、互変異性体もしくは立体異性体を有する。

## 【0078】

他の実施形態では、化合物は、以下の構造：

## 【化35】



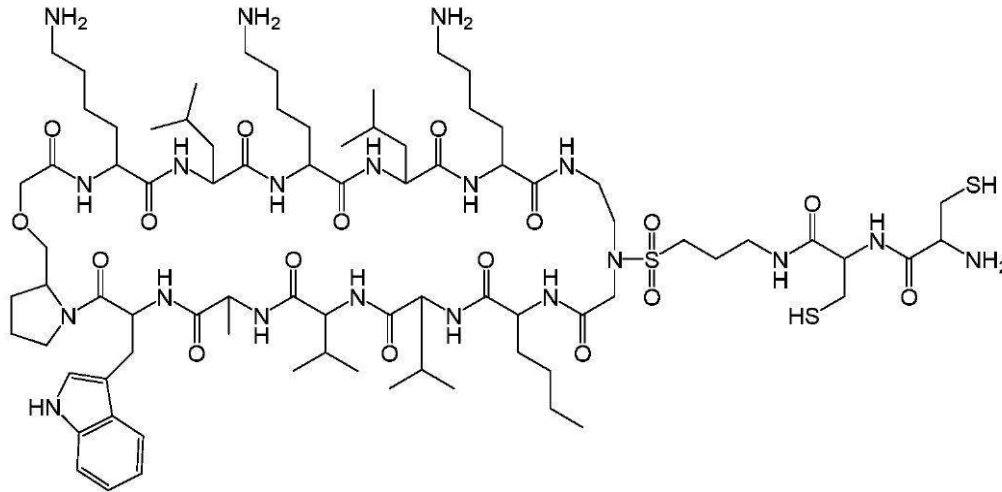
30

または薬学的に許容されるその塩、互変異性体もしくは立体異性体を有する。

## 【0079】

ある特定の実施形態では、化合物は、以下の構造：

## 【化 3 6】



10

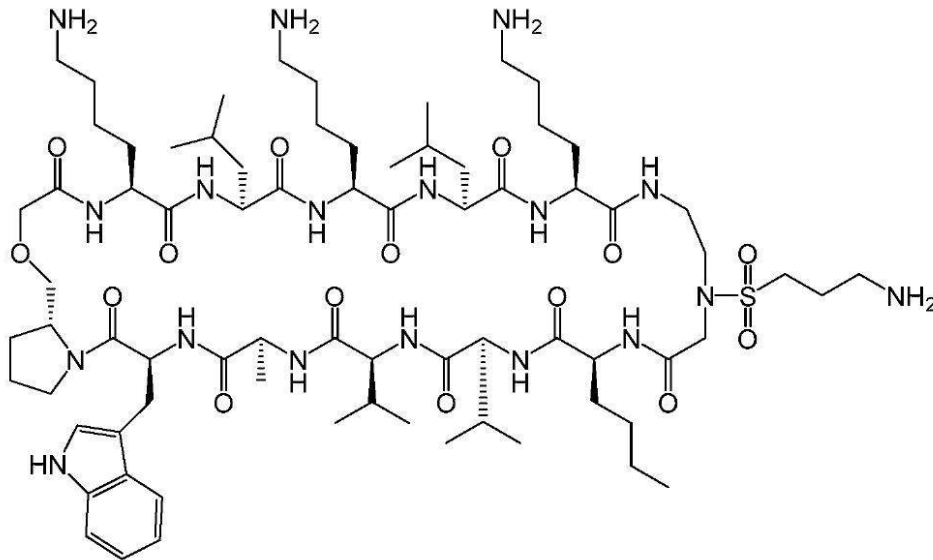
または薬学的に許容されるその塩、互変異性体もしくは立体異性体を有する。

## 【0080】

20

他のより具体的な実施形態では、化合物は、以下の構造（「化合物1」）：

## 【化 3 7】



30

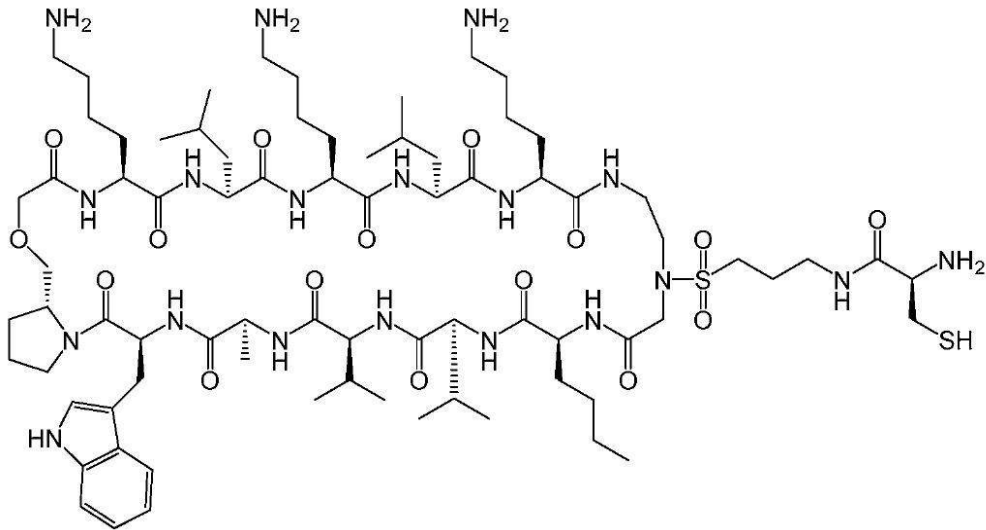
または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体を有する。

40

## 【0081】

一部の実施形態では、化合物は、以下の構造（「化合物2」）：

## 【化38】



10

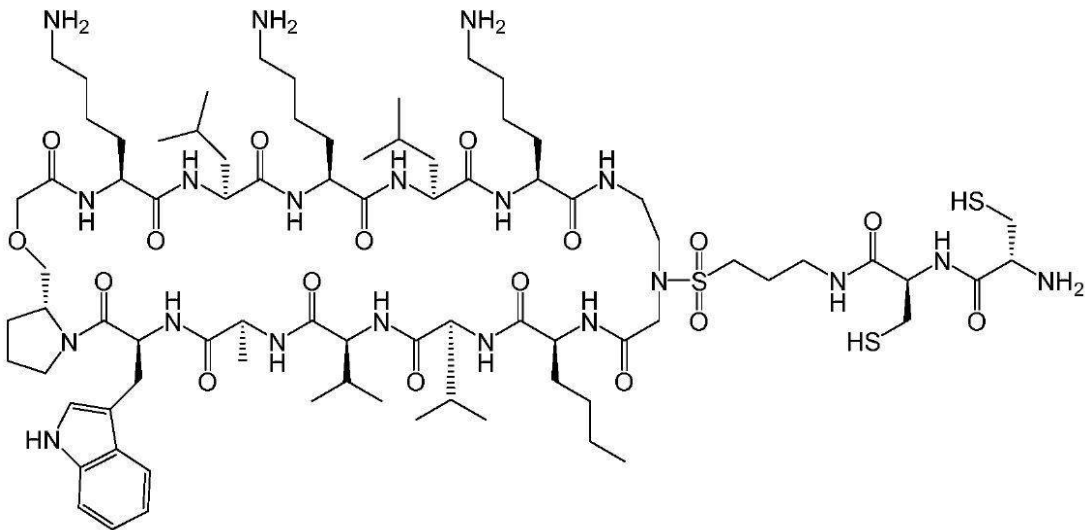
または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体を有する。

## 【0082】

20

ある特定の実施形態では、化合物は、以下の構造（「化合物3」）：

## 【化39】



30

または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体を有する。

40

## 【0083】

一部の実施形態では、化合物は、下の表2の化合物から選択される。

【表 2 - 1】

| 番号   | 構造* |
|------|-----|
| II-1 |     |

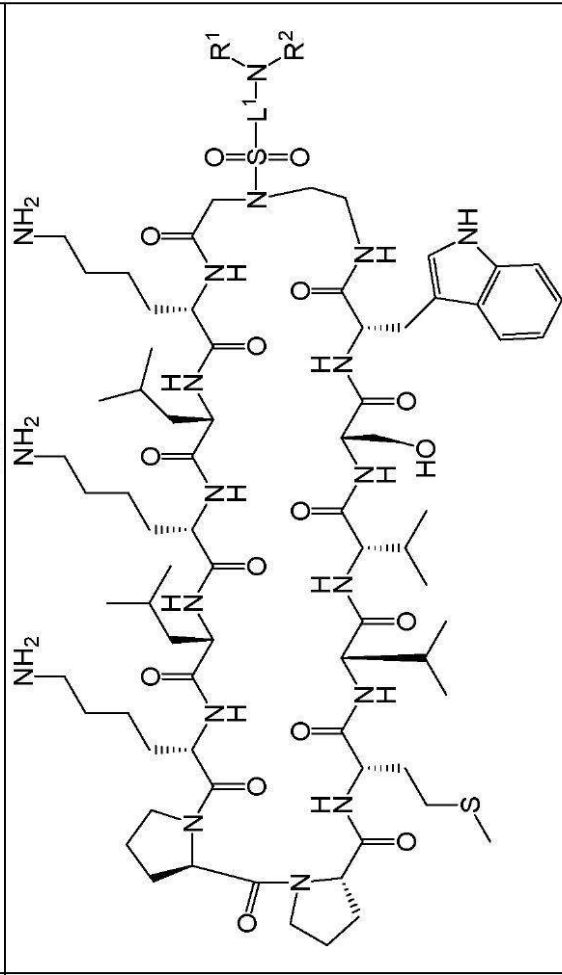
表 2.式(1)の構造の例示的な化合物

10

20

30

【表 2 - 2】

|    |                                                                                                                                                                     |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 番号 | <p data-bbox="164 629 204 696">構造*</p>  <p data-bbox="475 1205 507 1261">II-2</p> |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

10

20

30

【表 2 - 3】

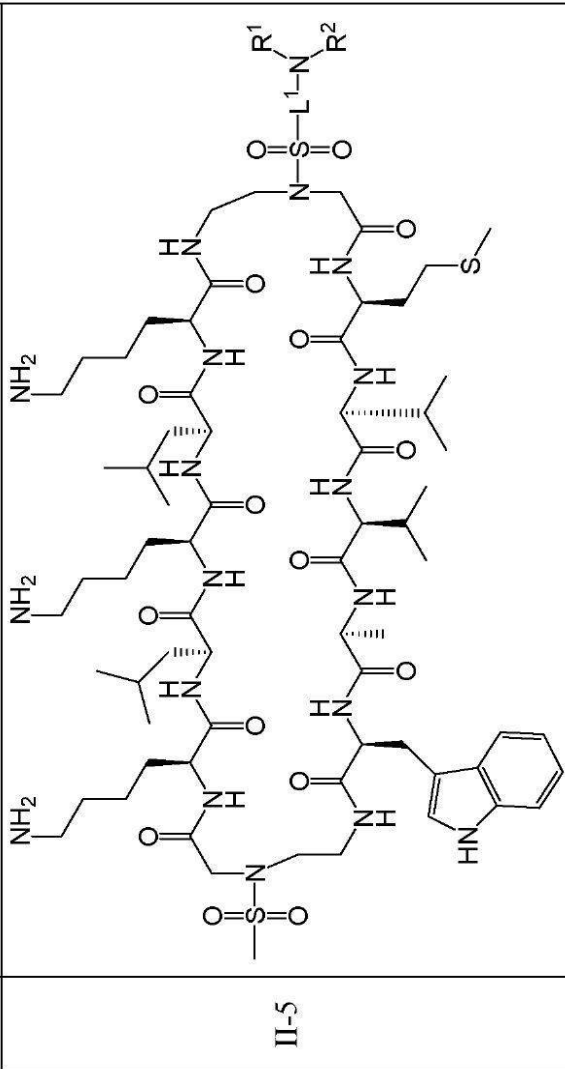
| 番号   | 構造* |
|------|-----|
| II-3 |     |
| II-4 |     |

10

20

30

【表 2 - 4】

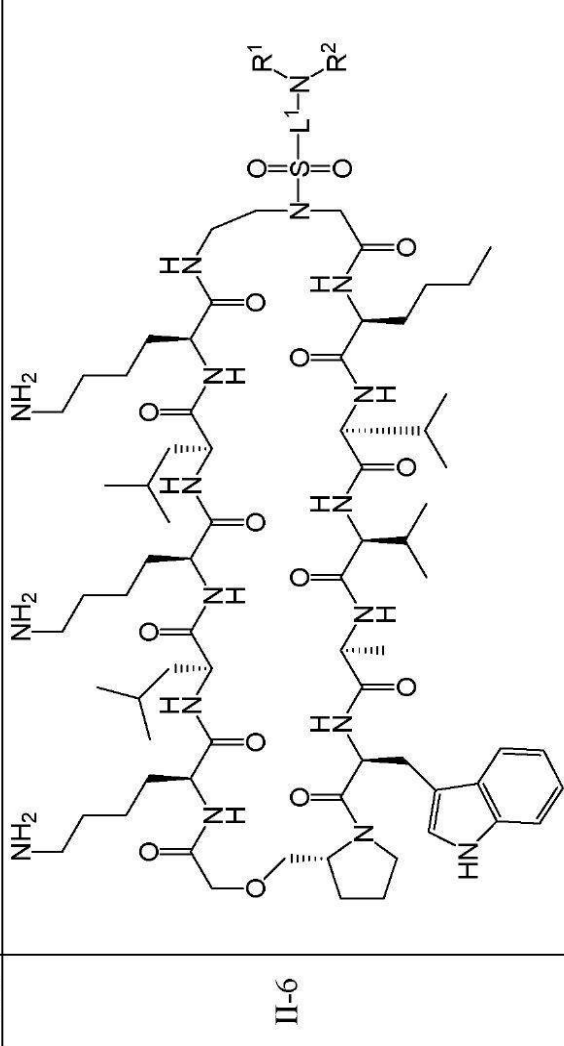
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 構造* |  <p>The chemical structure shows a cyclic peptide backbone with five amide bonds. The side chains are: 1) a 4-aminobutyl group, 2) a methyl group, 3) an isopropyl group, 4) an indol-3-ylmethyl group, and 5) a sulfonamide group (-NH-SO<sub>2</sub>-L<sup>1</sup>-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)).</p> |
| 番号  | II-5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

10

20

30

【表 2 - 5】

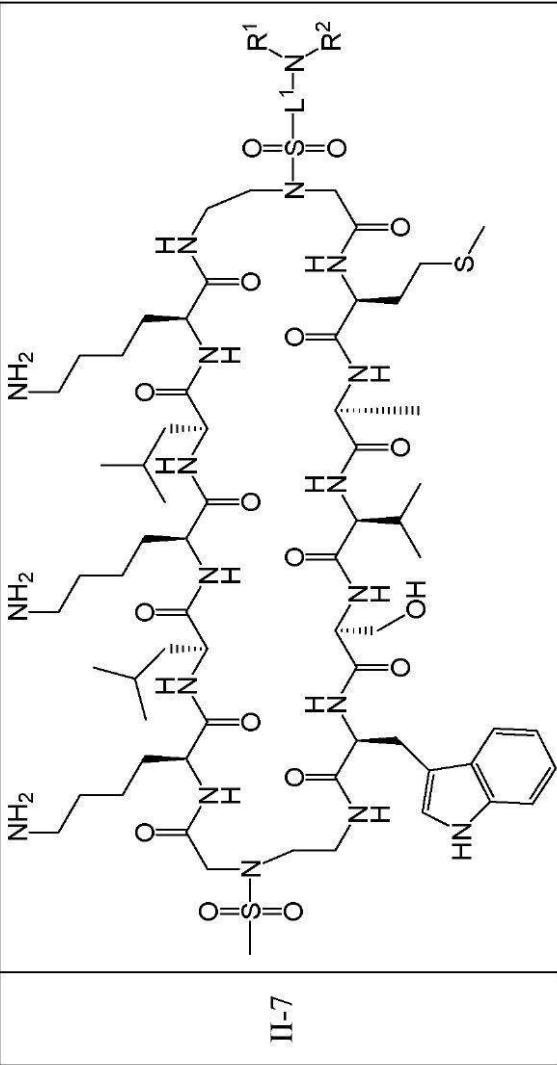
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 構造* |  <p>The chemical structure shows a cyclic peptide backbone with several side chains. From top to bottom, the side chains are: a sulfonamide group (-SO<sub>2</sub>-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)), a butyl group, an isopropyl group, another butyl group, another isopropyl group, a butyl group, a side chain containing a pyrrolidine ring and a benzimidazole group, and another isopropyl group. The backbone consists of amide bonds connecting the amino and carboxyl groups of the amino acids.</p> |
| 番号  | II-6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

10

20

30

【表 2 - 6】

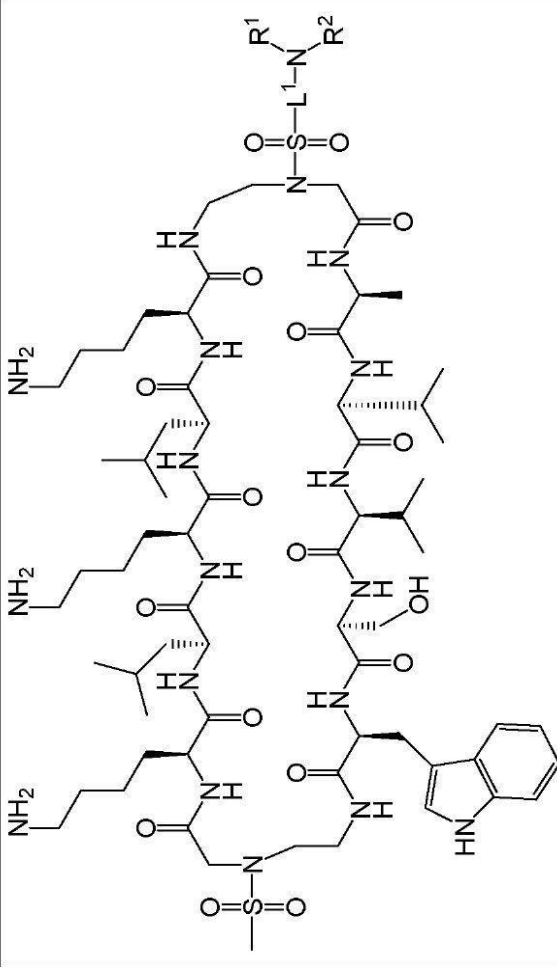
|    |                                                                                    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|
| 構造 |  |
| 番号 | II-7                                                                               |

10

20

30

【表 2 - 7】

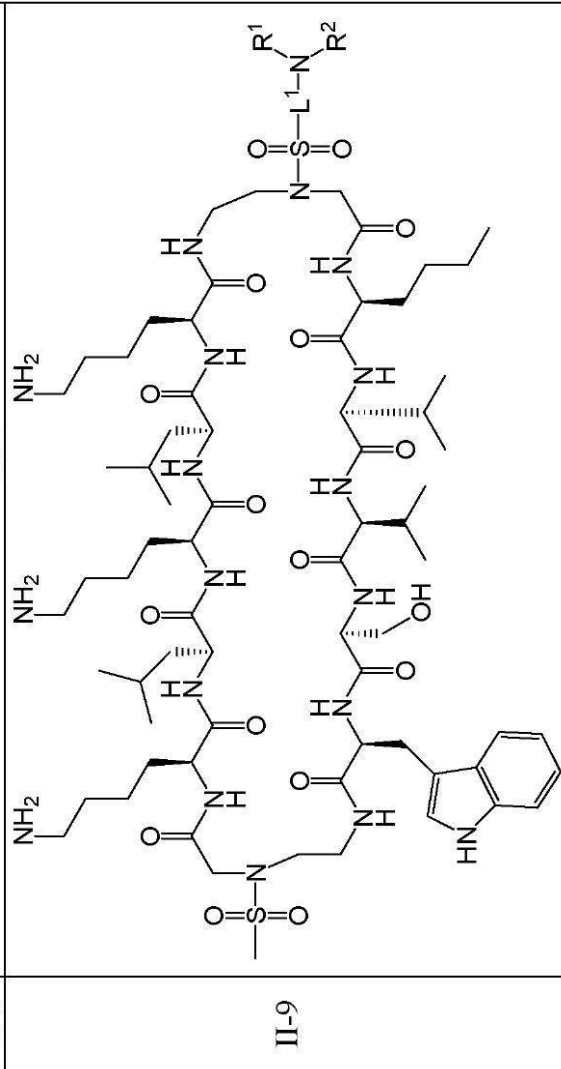
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 構造 |  <p>The chemical structure of compound II-8 is a cyclic peptide consisting of a 12-membered ring of amino acid residues. The residues are connected by amide bonds. The side chains include: a primary amine group (-NH<sub>2</sub>), a secondary amine group (-NH-), a hydroxyl group (-OH), an indole ring system, and a sulfonamide group (-SO<sub>2</sub>-NH-L-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)). The sulfonamide group is attached to the nitrogen atom of the peptide backbone. The structure is shown in a perspective view with wedged and dashed bonds to indicate stereochemistry.</p> |
| 番号 | II-8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

10

20

30

【表 2 - 8】

|     |                                                                                    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|
| 構造* |  |
| 番号  | II-9                                                                               |

10

20

30

【表 2 - 9】

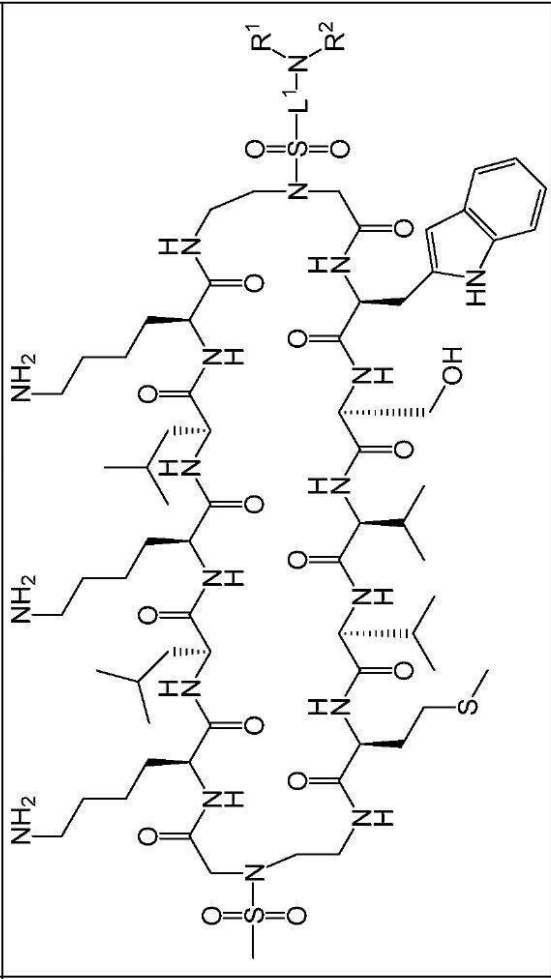
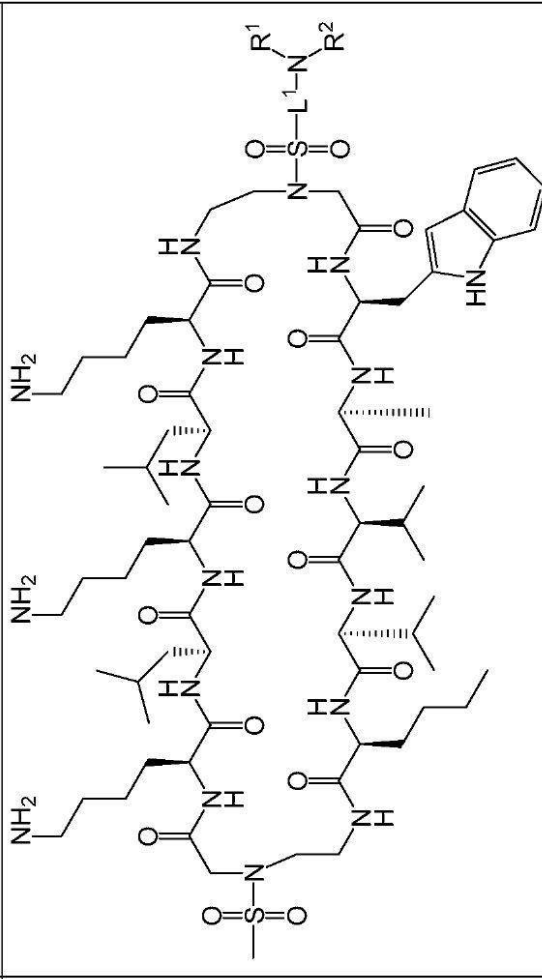
|                 |       |
|-----------------|-------|
| 構造 <sup>5</sup> |       |
| 番号              | II-10 |

10

20

30

【表 2 - 10】

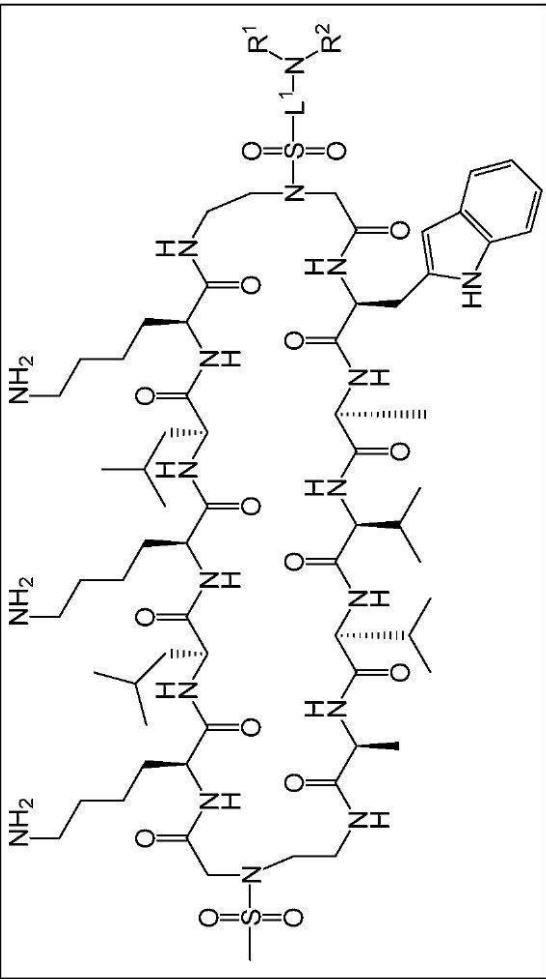
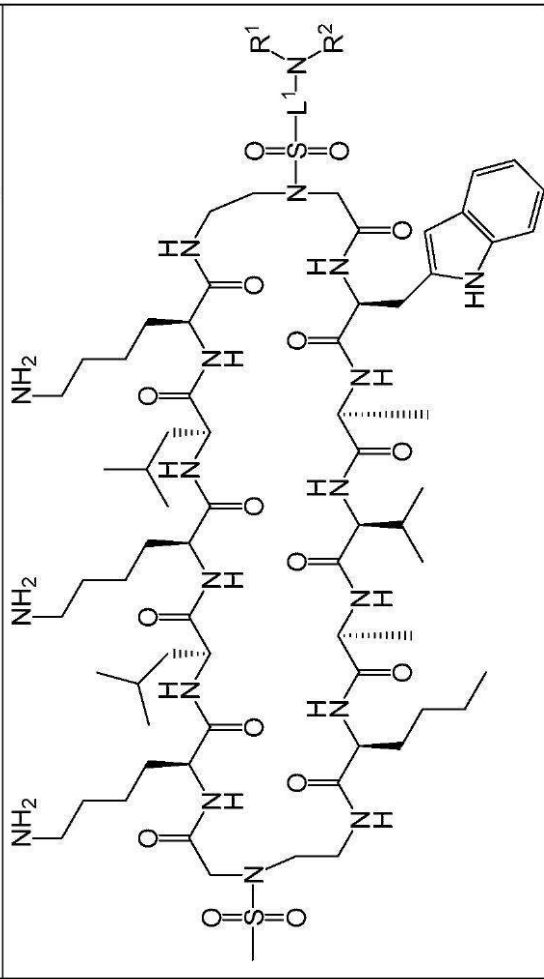
| 番号    | 構造 <sup>*</sup>                                                                    | 構造 <sup>*</sup>                                                                     |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| II-11 |  |  |

10

20

30

【表 2 - 1 1】

| 番号    | 構造                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| II-13 |   |
| II-14 |  |

10

20

30

【表 2 - 1 2】

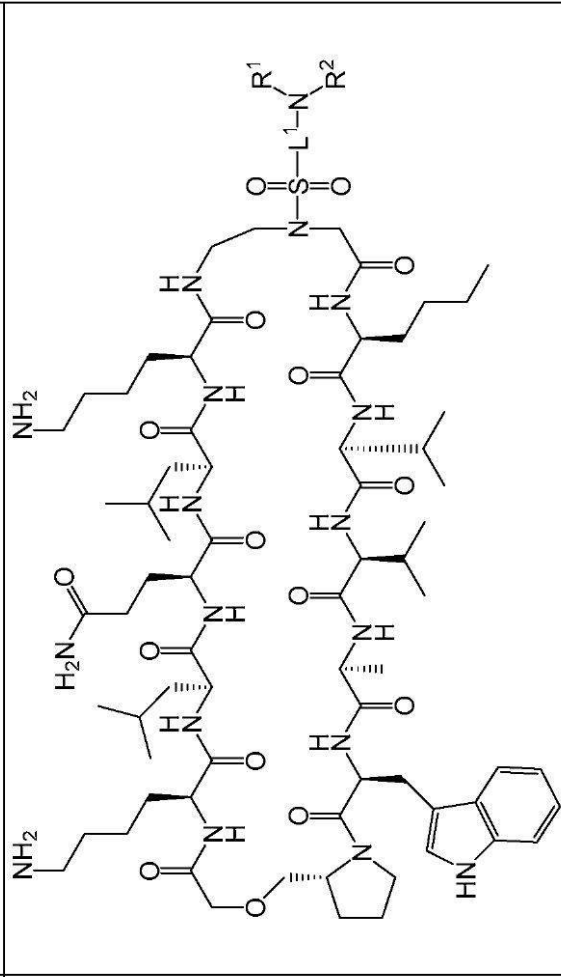
| 番号    | 構造 <sup>*</sup> |
|-------|-----------------|
| II-15 |                 |
| II-16 |                 |

10

20

30

【表 2 - 1 3】

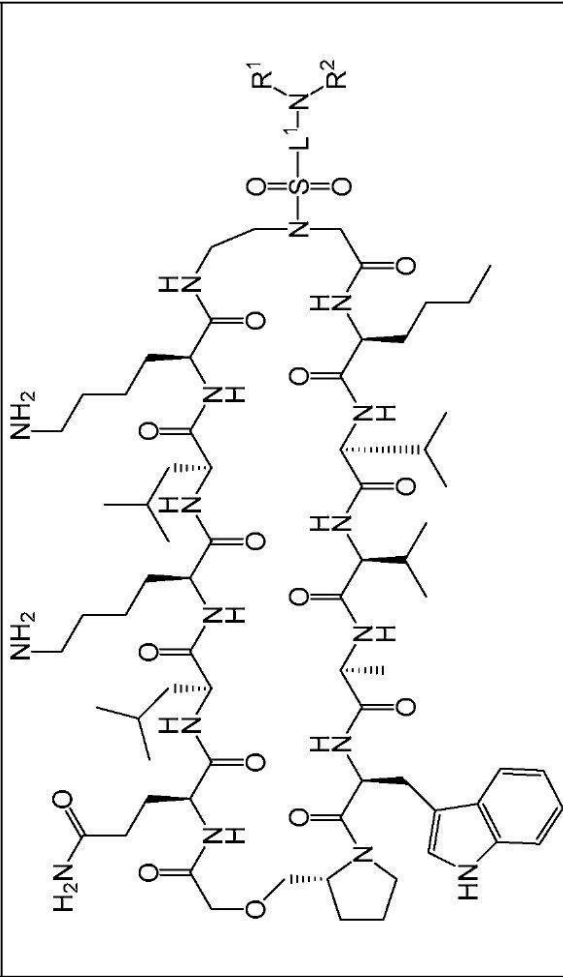
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 番号 |  <p>Chemical structure of compound II-17, a cyclic peptide. The structure shows a cyclic backbone with several side chains: a tryptophan residue (indole ring), a proline ring, a methyl group, an isopropyl group, a butyl group, and a sulfonamide group (SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>NR<sup>2</sup>). The amino acid sequence is indicated by the NH and C=O groups in the backbone.</p> |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

10

20

30

【表 2 - 1 4】

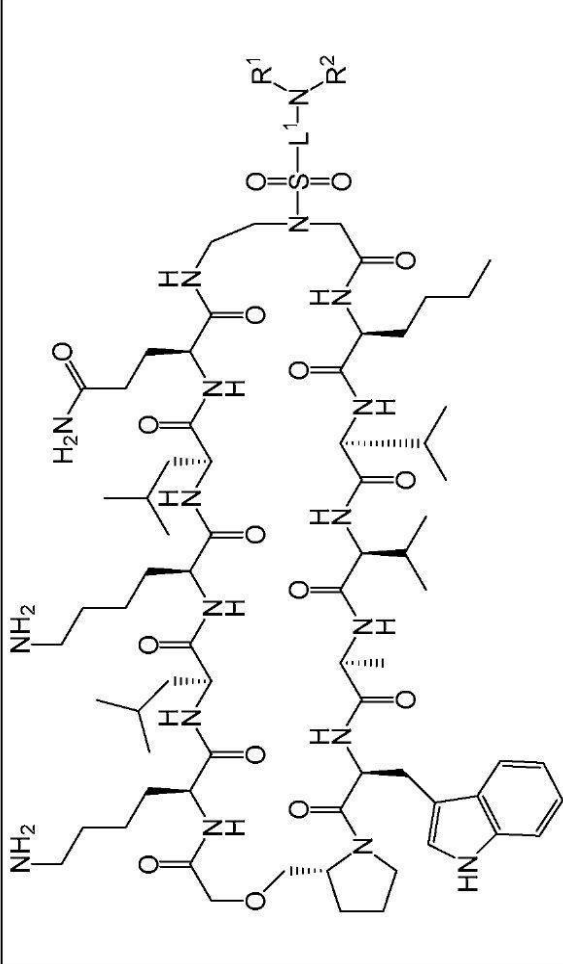
|    |                                                                                                                                                                      |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 番号 | <p data-bbox="159 622 199 689">構造*</p>  <p data-bbox="470 1198 502 1265">II-18</p> |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

10

20

30

【表 2 - 1 5】

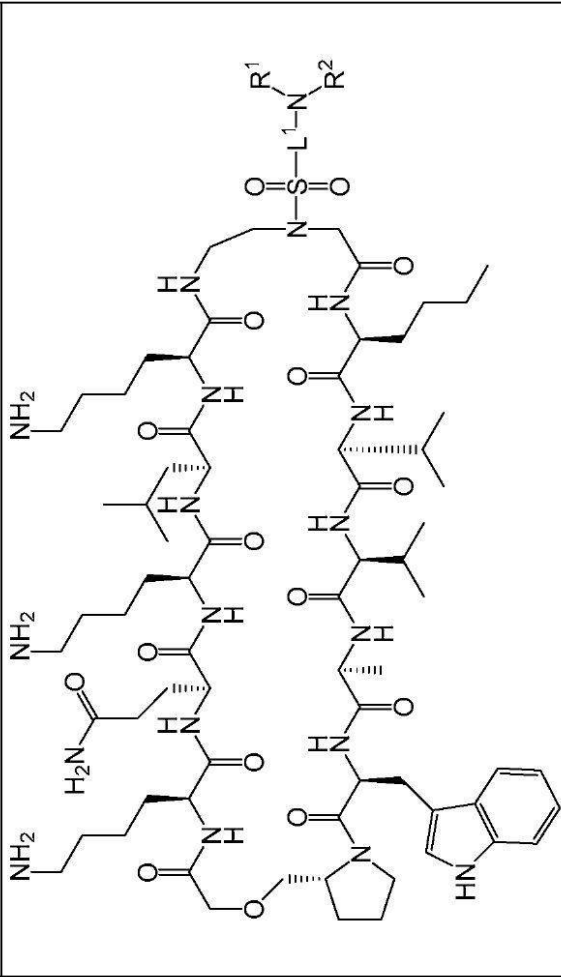
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 構造* |  <p>The image shows a cyclic peptide structure with a 12-membered ring. The backbone consists of amide bonds connecting the amino group of one residue to the carbonyl group of the next. The side chains are: 1) a 4-aminobutyl group, 2) a 2-amino-3-methylbutyl group, 3) a 2-amino-3-methylbutyl group, 4) a 2-amino-3-methylbutyl group, 5) a 2-amino-3-methylbutyl group, 6) a 2-amino-3-methylbutyl group, 7) a 2-amino-3-methylbutyl group, 8) a 2-amino-3-methylbutyl group, 9) a 2-amino-3-methylbutyl group, 10) a 2-amino-3-methylbutyl group, 11) a 2-amino-3-methylbutyl group, and 12) a 2-amino-3-methylbutyl group. A sulfonamide group is attached to the ring, with a nitrogen atom bonded to a sulfur atom, which is double-bonded to two oxygen atoms. The nitrogen atom is also bonded to two R groups, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup>.</p> |
| 番号  | II-19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

10

20

30

【表 2 - 1 6】

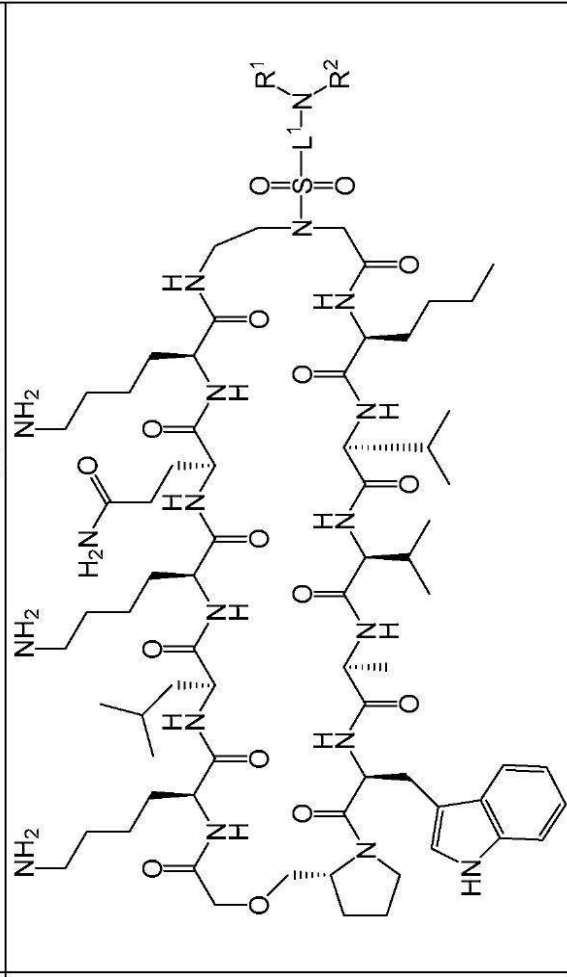
|    |                                                                                                                                                                      |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 番号 | <p data-bbox="159 622 199 689">構造*</p>  <p data-bbox="462 1198 502 1265">II-20</p> |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

10

20

30

【表 2 - 17】

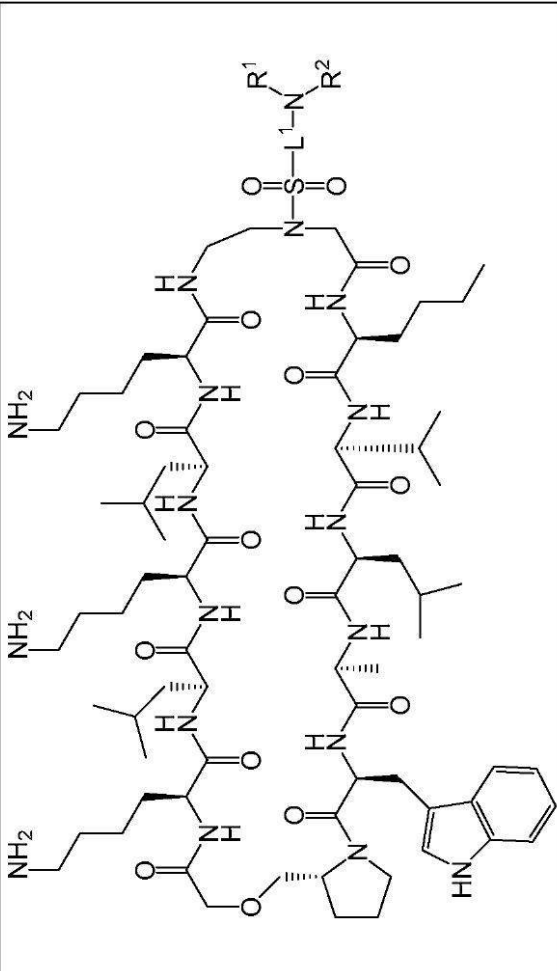
| 番号    | 構造                                                                                 |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|
| II-21 |  |

10

20

30

【表 2 - 1 8】

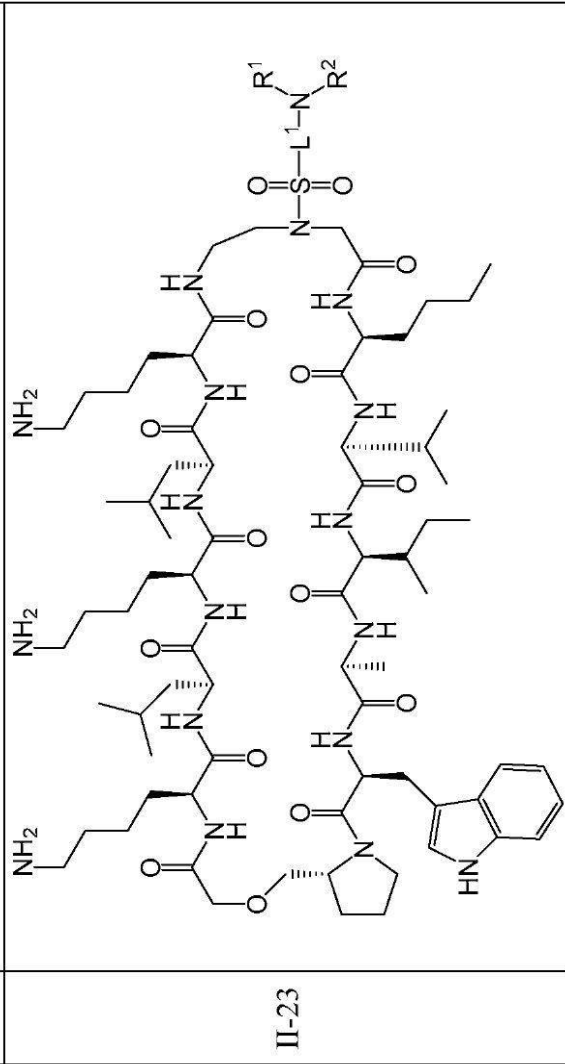
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 構造 |  <p>The chemical structure shows a cyclic peptide backbone with three amide bonds. The side chains include a primary amine (NH<sub>2</sub>), a tryptophan residue (indole ring), and a sulfonamide group (SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>NR<sup>2</sup>) attached to the nitrogen of the third amide bond. Stereochemistry is indicated with wedged and dashed bonds.</p> |
| 番号 | II-22                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

10

20

30

【表 2 - 1 9】

|                 |                                                                                    |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 構造 <sup>※</sup> |  |
| 番号              | II-23                                                                              |

10

20

【表 2 - 20】

|     |                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------|
| 番号  | <div style="text-align: center;"> <p>II-24</p> </div> |
| 構造* |                                                       |

\*表2のL<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、本明細書に開示される上述の実施形態のいずれかにおいて規定される通りである。

10

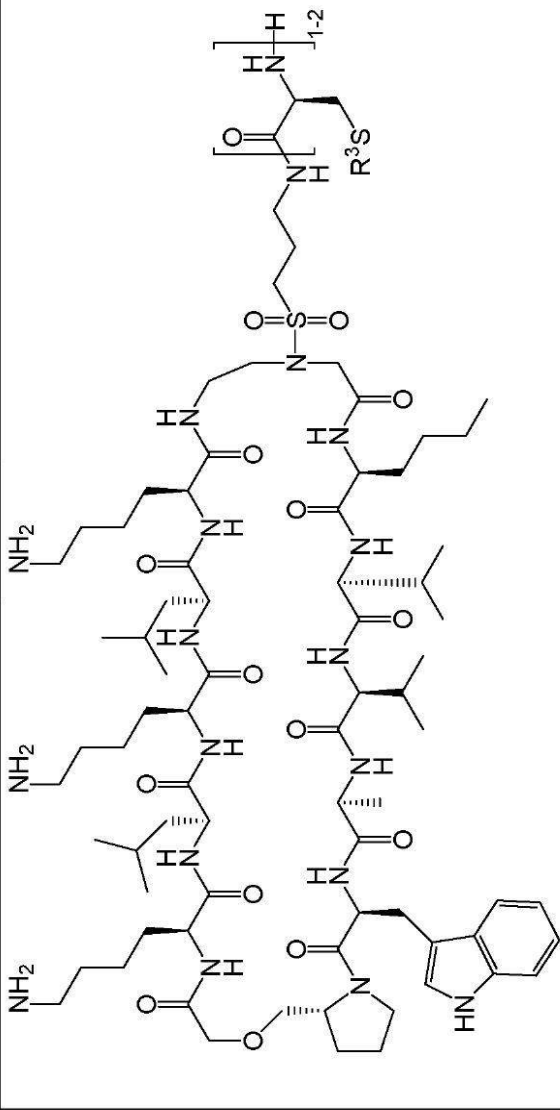
20

30

【0084】

一部の実施形態は、下の表3の化合物から選択される化合物を提供する。

【表 3 - 1】

| 番号    | 構造                                                                                 |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|
| III-1 |  |

10

20

30

【表 3 - 2】

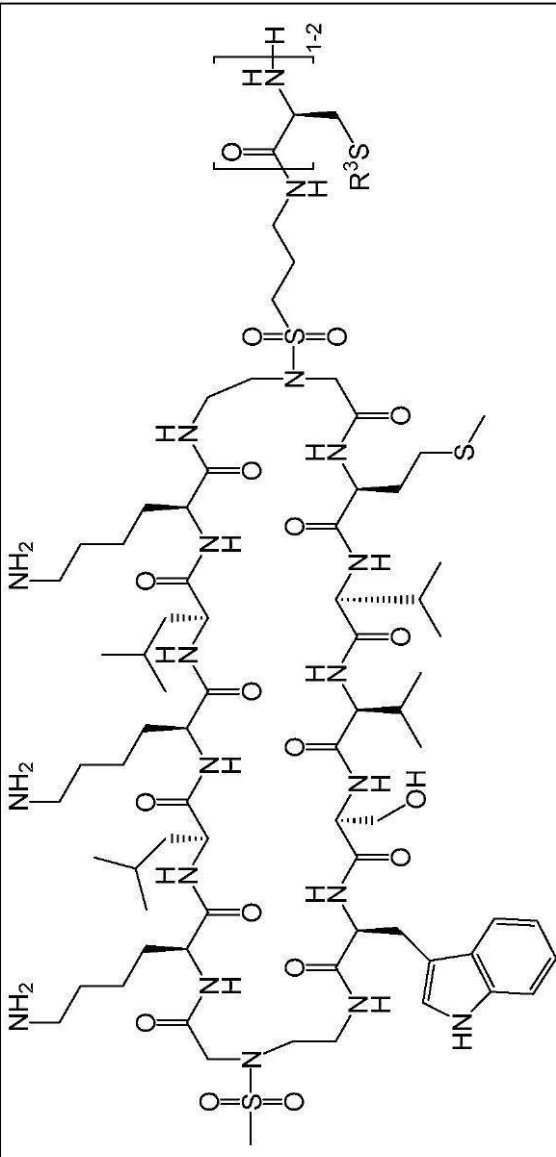
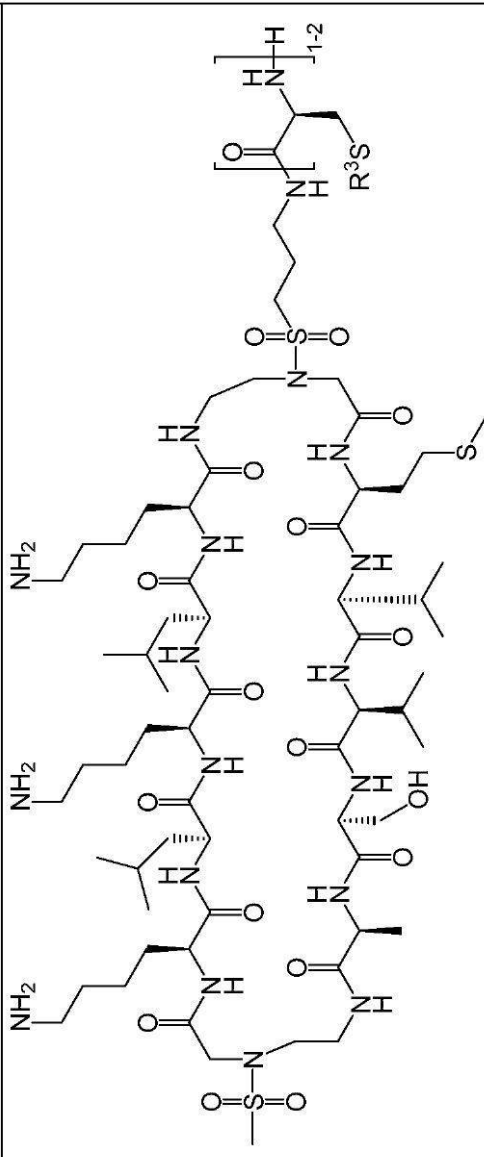
| 番号    | 構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| III-2 | <p>The chemical structure III-2 is a cyclic peptide consisting of a 12-membered ring of amino acid residues. The residues are connected by amide bonds. The side chains include: a 3-aminopropyl group, a 2-hydroxypropyl group, an isobutyl group, a 2-mercaptoethyl group, a 2-mercaptoethyl group, a 2-mercaptoethyl group, a 2-mercaptoethyl group, a 2-mercaptoethyl group, a 2-mercaptoethyl group, a 2-mercaptoethyl group, a 2-mercaptoethyl group, and a 2-mercaptoethyl group. The structure is labeled III-2.</p> |

10

20

30

【表 3 - 3】

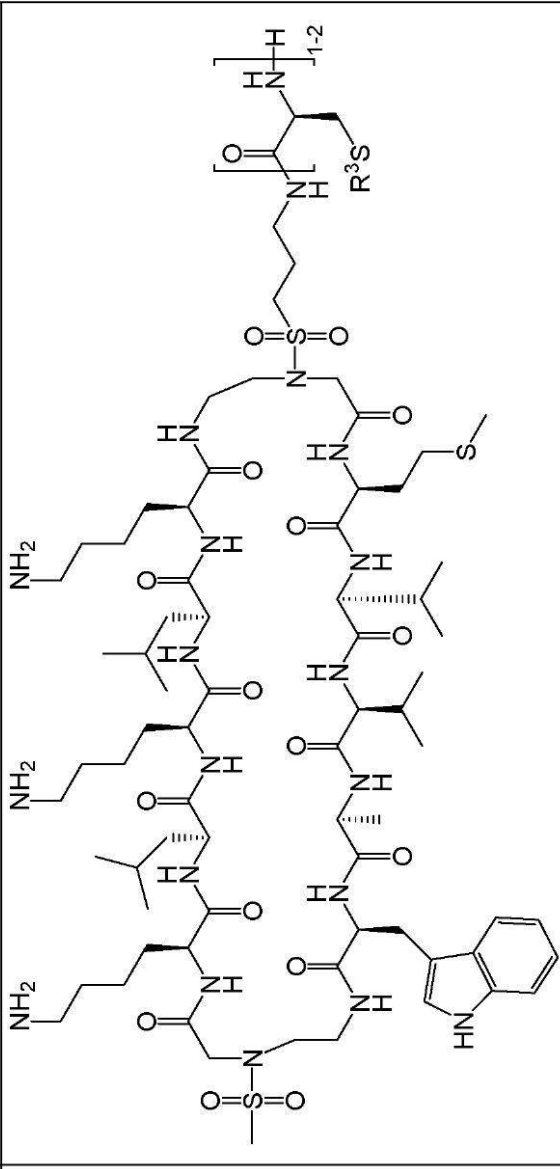
| 番号    | 構造                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| III-3 |   |
| III-4 |  |

10

20

30

【表 3 - 4】

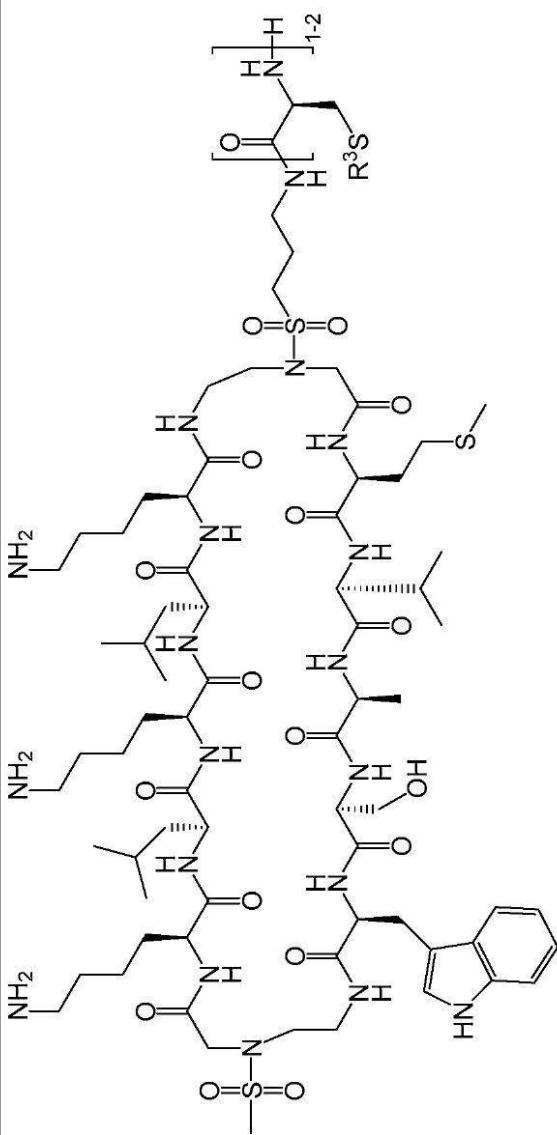
|    |                                                                                                                                                                     |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 番号 | <p data-bbox="161 734 199 801">構造</p>  <p data-bbox="464 1400 502 1467">III-5</p> |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

10

20

30

【表 3 - 5】

|    |                                                                                             |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 番号 | III-6<br> |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------|

10

20

30

【表 3 - 6】

|    |       |
|----|-------|
| 番号 | III-7 |
| 構造 |       |

10

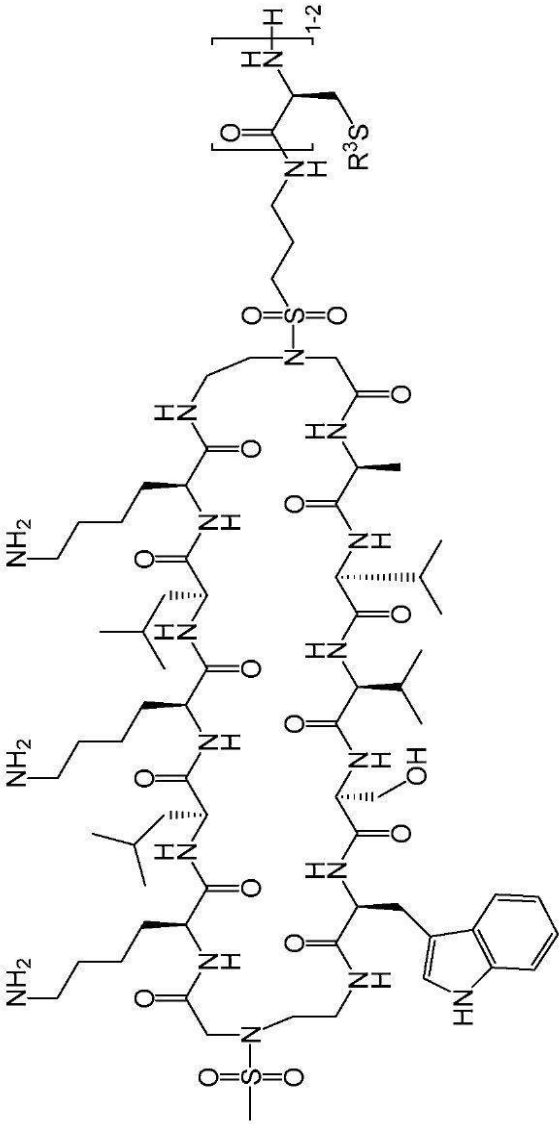
20

30

【表 3 - 7】

|    |       |
|----|-------|
| 番号 | III-8 |
|----|-------|

構造

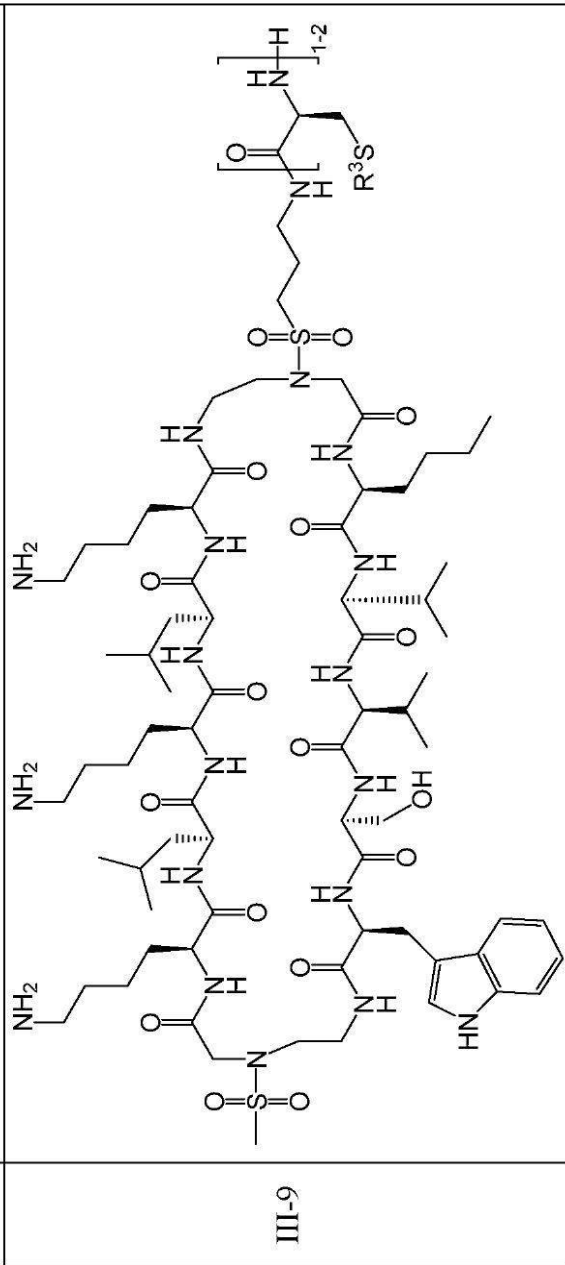


10

20

30

【表 3 - 8】

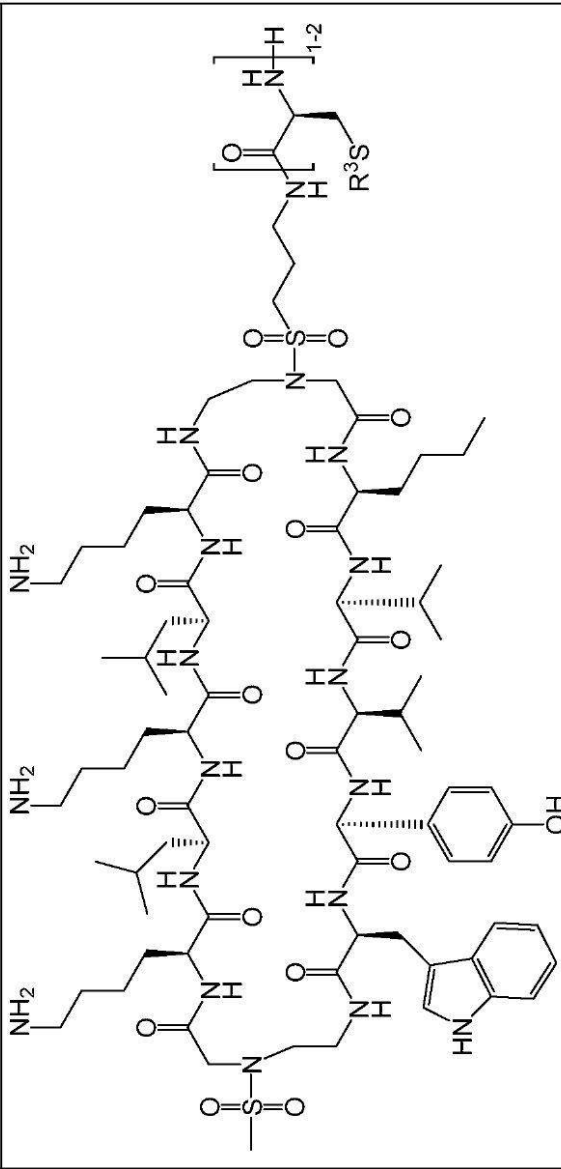
|    |                                                                                    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|
| 構造 |  |
| 番号 | III-9                                                                              |

10

20

30

【表 3 - 9】

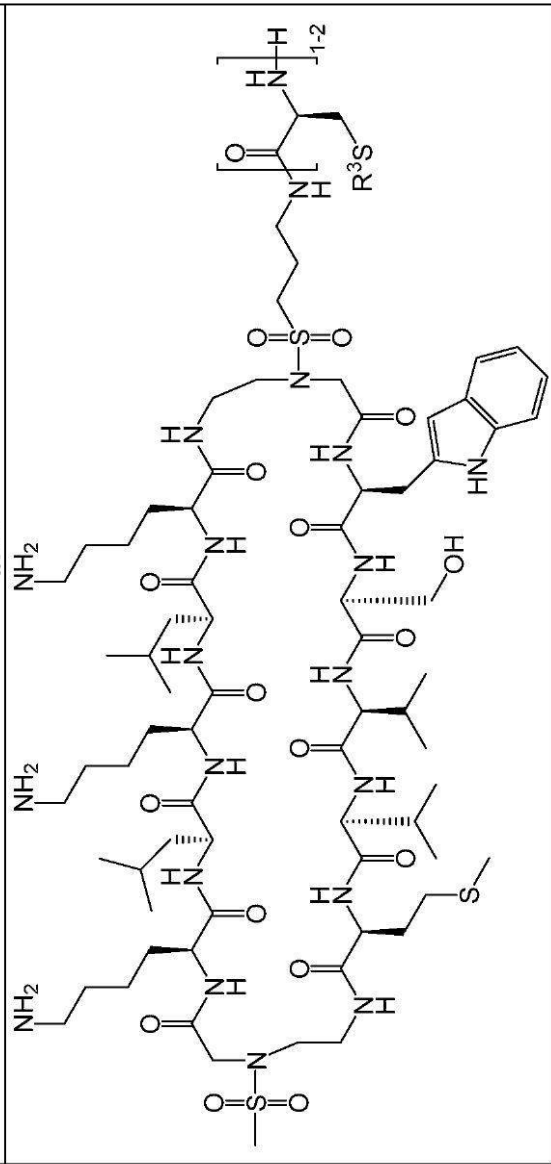
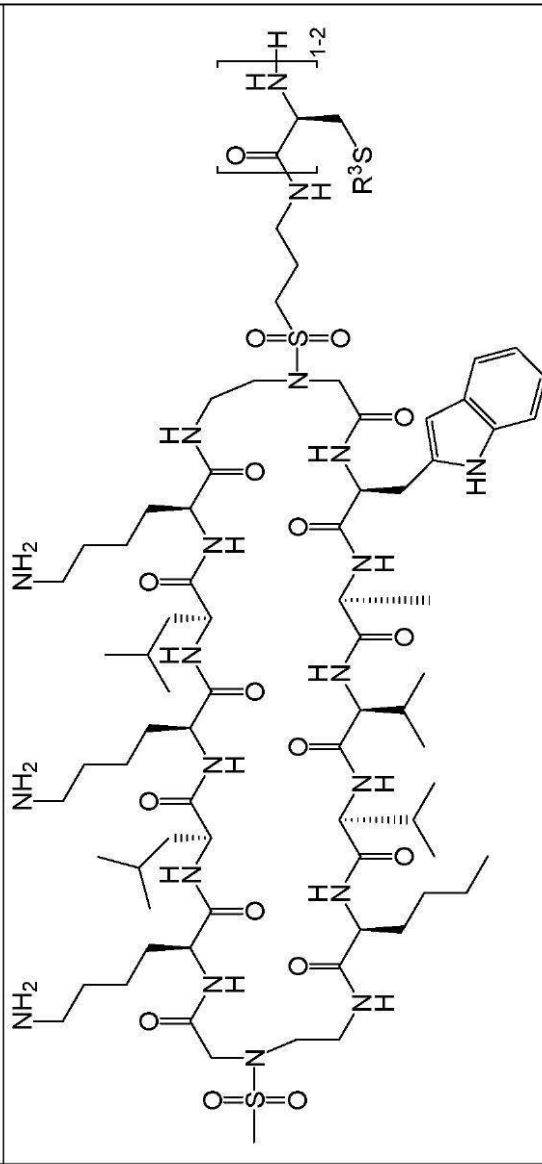
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 番号 | III-10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 構造 |  <p>The chemical structure III-10 is a complex polyamide chain. It features a main backbone of repeating amide units. The side chains are diverse, including: a long-chain primary amine group (-NH<sub>2</sub>); a hydroxyphenyl group (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OH); an indole ring system; a methyl group; an isopropyl group; a butyl group; a sulfonamide group (-SO<sub>2</sub>-NH-); and a cyclic amide ring with a methyl group. The structure is labeled III-10.</p> |

10

20

30

【表 3 - 10】

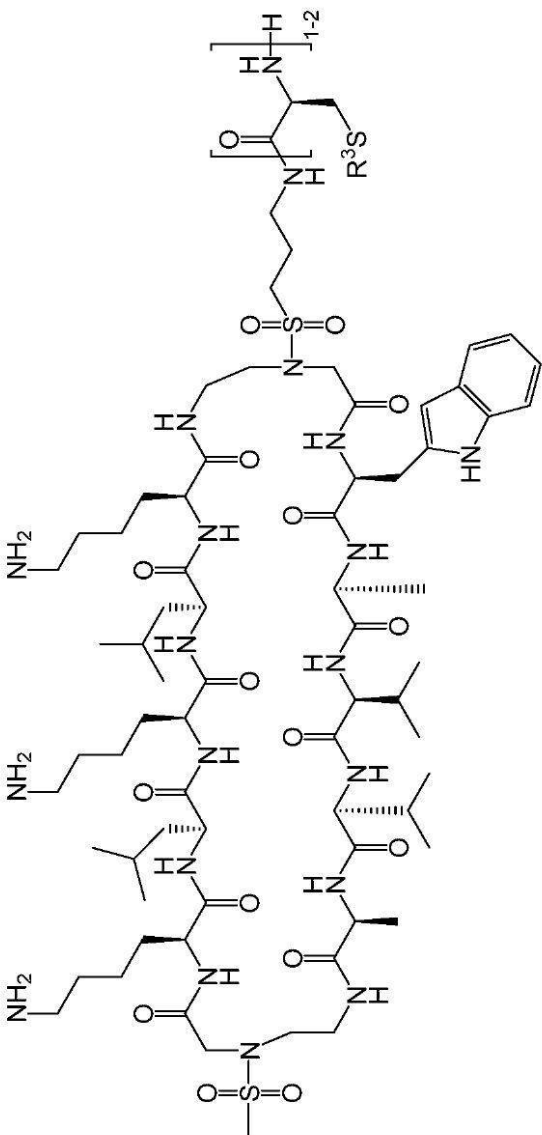
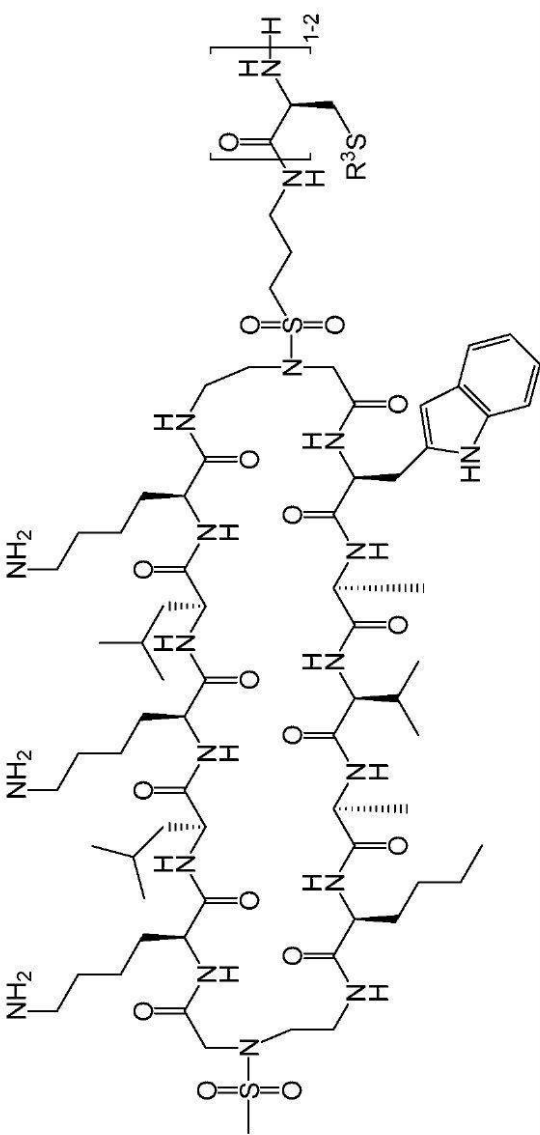
| 番号     | 構造                                                                                 | 構造                                                                                  |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| III-11 |  |  |

10

20

30

【表 3 - 1 1】

| 番号     | 構造                                                                                  |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| III-13 |   |
| III-14 |  |

10

20

30

【表 3 - 1 2】

| 番号     | 構造 |
|--------|----|
| III-15 |    |
| III-16 |    |

10

20

30

【表 3 - 1 3】

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 番号 | III-17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 構造 | <p>The chemical structure III-17 is a complex polypeptide chain. It features a backbone of amino acid residues linked by peptide bonds. The side chains are diverse, including:<ul style="list-style-type: none"><li>Amino acid residues with primary amino side chains (NH<sub>2</sub>).</li><li>Residues with hydroxyl side chains (OH).</li><li>Residues with sulfur-containing side chains, including a methionine-like residue (R<sup>3</sup>S).</li><li>Residues with branched aliphatic side chains.</li><li>A residue with a side chain containing a pyrrolidine ring.</li><li>A residue with a side chain containing an indole ring system.</li><li>A terminal residue with a side chain containing a sulfur atom and a hydrogen atom, labeled with a subscript of 1-2.</li></ul>The structure is drawn in a perspective view, showing the spatial arrangement of the atoms and bonds.</p> |

10

20

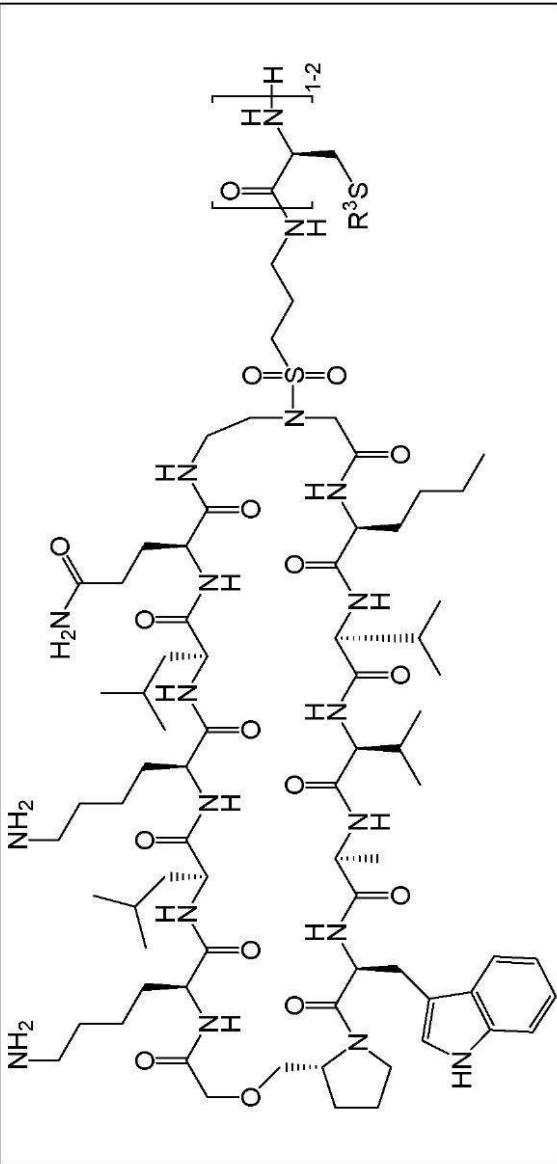
30



【表 3 - 1 5】

|    |        |
|----|--------|
| 番号 | III-19 |
|----|--------|

構造



The chemical structure III-19 is a complex polypeptide chain. It features a main backbone of amide bonds. The side chains include:

- Two primary amine groups (-NH<sub>2</sub>) attached to the backbone.
- Two secondary amine groups (-NH-) attached to the backbone.
- A hydroxyl group (-OH) attached to the backbone.
- Aromatic side chains, including a phenyl ring and an indole ring.
- A terminal sulfonamide group (-SO<sub>2</sub>NH-) attached to the backbone.
- A terminal amide group (-NH-) attached to the backbone.

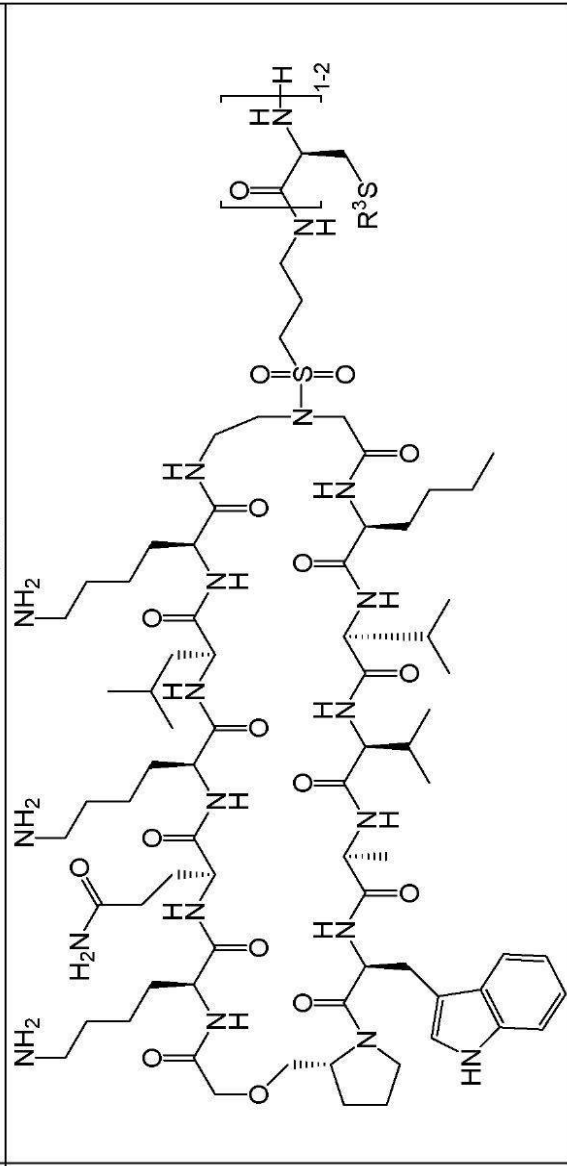
The structure is highly branched and contains several stereocenters indicated by wedged and dashed bonds.

10

20

30

【表 3 - 1 6】

| 番号     | 構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| III-20 |  <p>The chemical structure of III-20 is a complex polypeptide chain. It features a backbone of amide bonds connecting various amino acid residues. The side chains include: a primary amine group (-NH<sub>2</sub>), a hydroxyl group (-OH), a sulfur-containing group (-S-R<sup>3</sup>), a benzimidazole ring system, and a long-chain alkyl group. The structure is shown in a perspective view, with some bonds indicated as wedged or dashed to show stereochemistry. The chain is terminated at one end with a hydrogen atom and at the other with a hydrogen atom and a subscripted unit <math>_{1-2}</math>.</p> |

10

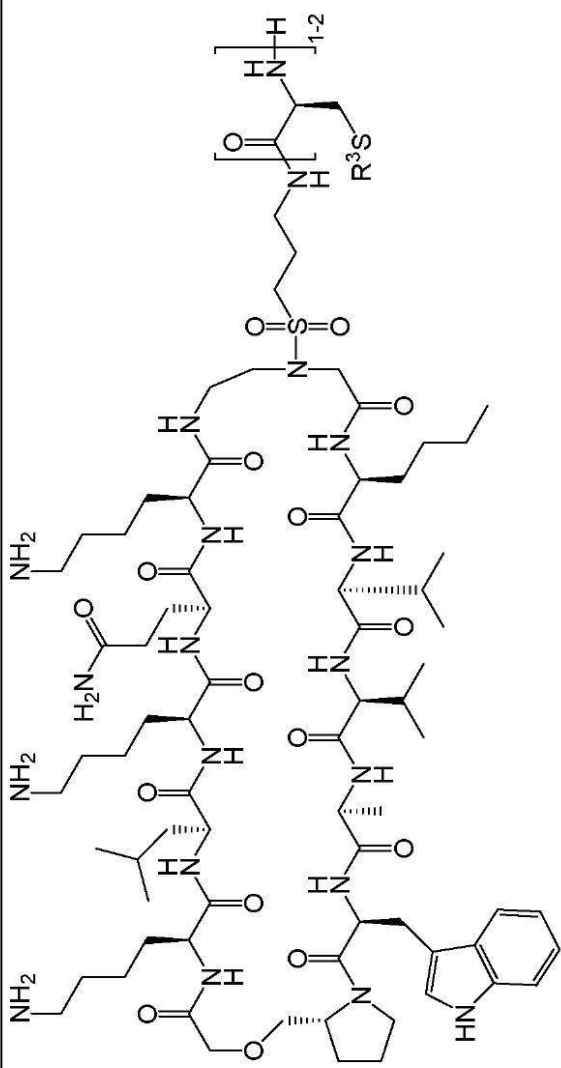
20

30

【表 3 - 17】

|    |        |
|----|--------|
| 番号 | III-21 |
|----|--------|

構造



The chemical structure III-21 is a polypeptide chain consisting of several amino acid residues. From left to right, the residues are: Lysine (with a primary amino group), Asparagine (with a primary amino group), Aspartic acid (with a hydroxyethyl side chain), Alanine (with an isopropyl side chain), and Tryptophan (with an indolyl side chain). The C-terminus of the chain is a sulfonamide group, represented as  $\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^3)-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ , where  $\text{R}^3$  is a variable group. The backbone is shown with standard peptide bond linkages, and the side chains are attached to the alpha-carbons. Stereochemistry is indicated with wedged and dashed bonds.

10

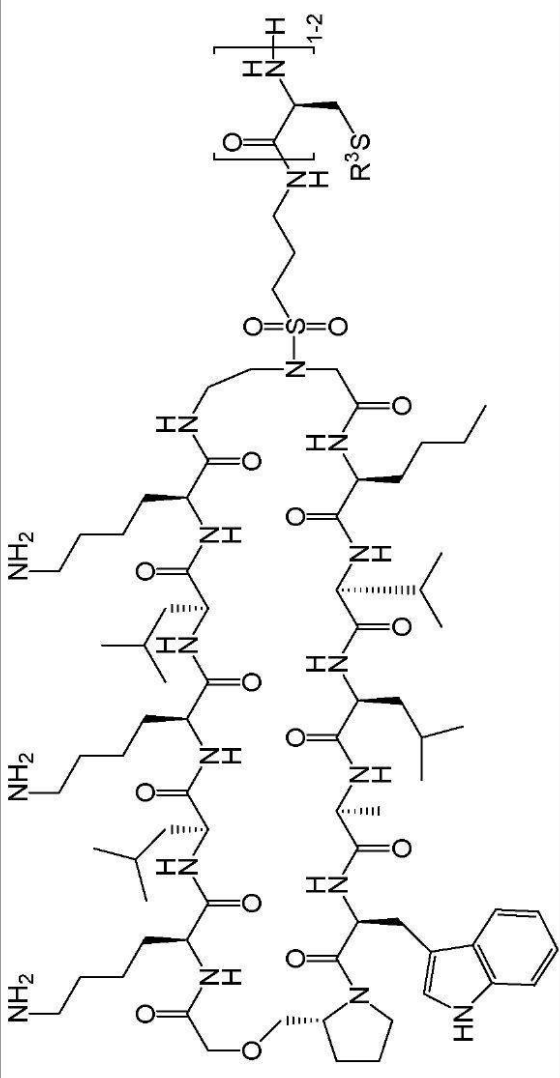
20

30

【表 3 - 1 8】

|    |        |
|----|--------|
| 番号 | III-22 |
|----|--------|

構造

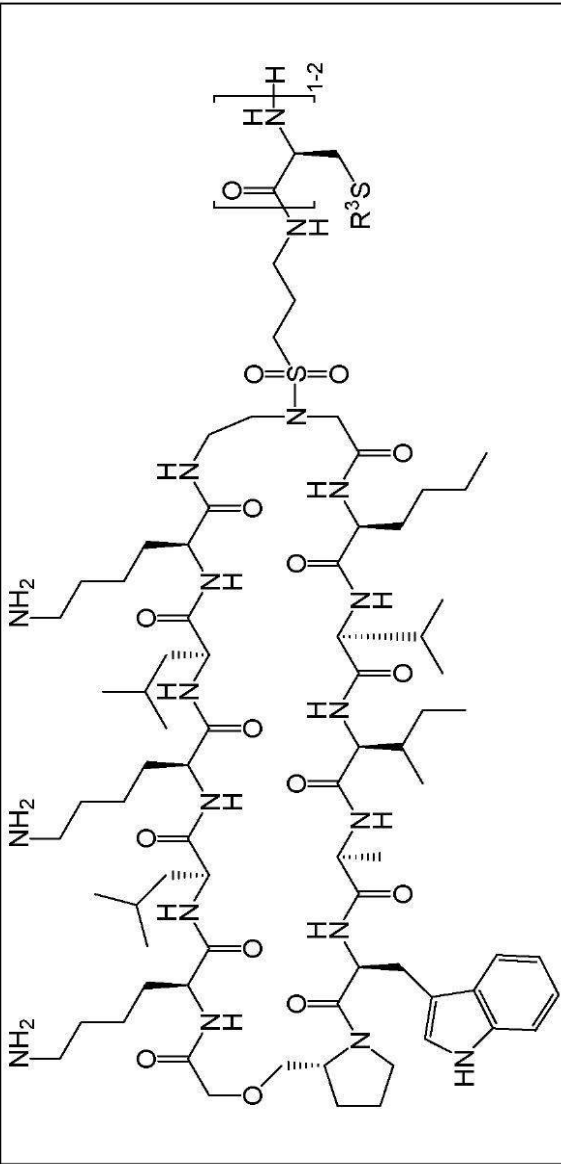


10

20

30

【表 3 - 1 9】

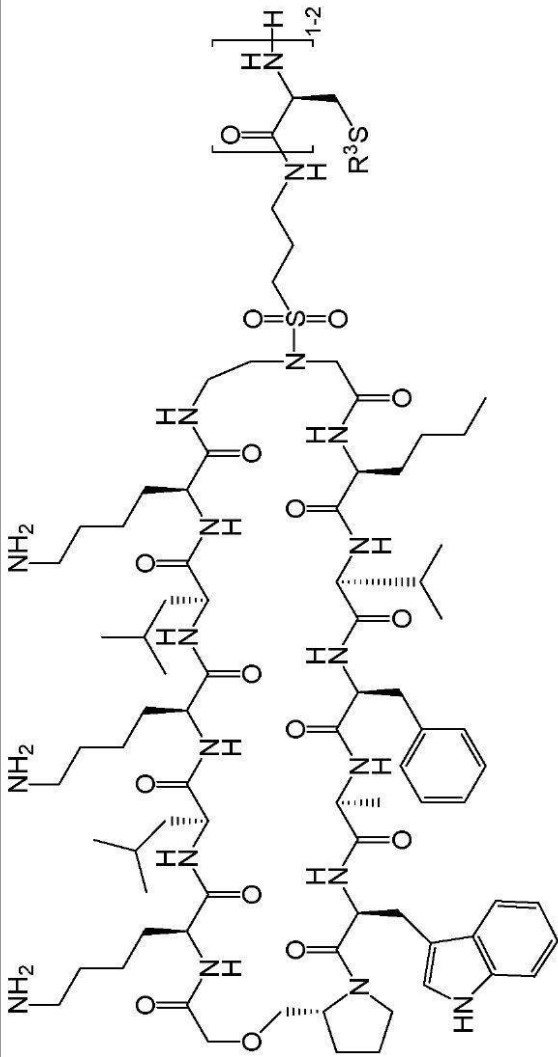
| 番号     | 構造                                                                                 |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------|
| III-23 |  |

10

20

30

【表 3 - 2 0】

|    |                                                                                                                                           |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 番号 | <div style="text-align: center;">  <p>III-24</p> </div> |
| 構造 |                                                                                                                                           |

\*表3におけるR3の各出現は、独立して、本明細書に開示される上述の実施形態のいずれかにおいて規定される通りである。

10

20

30

40

【 0 0 8 5】

表 3 の化合物のある特定の実施形態では、変数は 1 である。表 3 の化合物の他の実施形態では、変数は 2 である。

【 0 0 8 6】

B . 組成物

一実施形態では、上述による化合物および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む組成物が記載される。一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）の化合物）は、医薬組成物に製剤化される。具体的な実施形態では、医薬組成物は、医薬として使用することができる調製物への活性化合物の加工を促進する賦形剤および補助剤を含む、1つまたは複数の生理的に許容される担体を使用する従来の様式で製剤化さ

50

れる。適切な製剤化は、選択される投与経路に依存する。本明細書に記載される医薬組成物を製剤化するのに好適である、任意の薬学的に許容される技術、担体および賦形剤が使用される：Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; および、Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)。

【0087】

化合物（例えば、式（I）の化合物）および薬学的に許容される希釈剤（複数可）、賦形剤（複数可）または担体（複数可）を含む医薬組成物が、本明細書で提供される。ある特定の実施形態では、記載される化合物は、併用療法の場合のように、化合物が他の有効成分（例えば、抗がん剤）と混合される医薬組成物として投与される。下の併用療法セクションで、およびこの開示全体で示される有効成分の全ての組合せが、本明細書に含まれる。具体的な実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載される1つまたは複数の化合物を含む。

【0088】

「組成物」（本明細書で「医薬組成物」と互換的に使用される）は、他の化学構成成分、例えば担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤および/または賦形剤との化合物（例えば、式（I）の化合物）の混合物を指す。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、生物体への化合物の投与を容易にする。本明細書で提供される処置または使用の方法を実施する一部の実施形態では、化合物の治療的有効量は、医薬組成物の中で、処置すべき疾患、障害または医学的状態を有する哺乳動物に投与される。具体的な実施形態では、哺乳動物はヒトである。ある特定の実施形態では、治療的有効量は、疾患の重症度、被験体の年齢および相対的な健康、使用する化合物の効力、自己免疫性応答ならびに他の因子によって異なる。本明細書に記載される化合物は、単独で、または混合物の構成成分として1つまたは複数の治療剤と組み合わせて使用することができる。

【0089】

一実施形態では、組成物は、本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）の化合物）、およびヒトまたは家畜での使用のために許容されると米国食品医薬品局によって承認された、薬学的に許容される担体、賦形剤、流動促進剤（glidant）、甘味剤、希釈剤、保存剤、色素/着色剤、香味増強剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、安定剤、等張剤、溶媒または乳化剤を含む。

【0090】

一部の実施形態では、組成物は上記の通りであり、追加の生体活性剤、例えば抗がん剤を含む。「抗がん剤」は、化学療法剤、細胞傷害剤および非ペプチド小分子を指す。抗がん剤の例には、限定されずに、Gleevec（登録商標）（イマチニブメシレート）、Velcade（登録商標）（ボルテゾミブ）、Casodex（ピカルタミド）、Iressa（登録商標）（ゲフィチニブ）およびアドリアマイシンが含まれる。「抗がん剤」は、チオテパおよびシクロホスファミド（cyclophosphamide）（CYTOXAN（商標））などのアルキル化剤；プスルファン、インプロスルファンおよびピボスルファンなどのアルキルスルホネート；ベンゾドパ、カルボコン、メツレドパおよびウレドパなどのアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド（triethylenethiophosphoramidate）およびトリメチルオロメラミンを含むエチレンイミンおよびメチラメラミン；クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、酸化メクロレタミン塩酸塩、メルファラン、ノベンピチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなどのナイトロジェンマスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなどのニ

10

20

30

40

50

トロソ尿素；アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン、アザセリン、  
 プレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアマイシン、カラビシン、カルミノマイシン  
 、カルジノフィリン、Casodex（商標）、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダ  
 ウノルピシン、デトルピシン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、ドキシソルピ  
 シン、エピルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシン  
 、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマ  
 イシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレ  
 プトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシンなどの抗生物質；  
 メトトレキセートおよび5 - フルオロウラシル（5 - FU）などの代謝拮抗物質；デノブ  
 テリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサートなどの葉酸類似体；  
 フルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリン類似体；  
 ピリミジン類似体、例えば、アンシタピン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルモフ  
 ール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン、フロキシウ  
 リジン、アンドロゲン、例えばカルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオ  
 スタノール、メピチオスタン、テストラクトン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロ  
 スタンなどの抗副腎薬（anti - adrenal）；フロリン酸などの葉酸補充剤；ア  
 セグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレプリン酸；アムサクリン；ベスト  
 ラブシル；ピサントレン；エダトラキセート；デフォファミン；デメコルチン；ジアジク  
 オン；エルフォミチン；酢酸エリプチニウム；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ  
 尿素；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モビダモール；ニト  
 ラクリン；ペントスタチン；フェナメト；ピラルピシン；ポドフィリン酸；2 - エチルヒ  
 ドラジド；プロカルバジン；PSK - RTM；ラゾキサソ；シゾフィラン；スピロゲル  
 マニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2, 2', 2'' - トリクロロトリエチルアミ  
 ン；ウレタン；ピンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラ  
 クトール；ピボプロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ara - C」）；シクロホスフ  
 アミド；チオテパ；タキサン、例えば、パクリタキセル（TAXOL（商標）、Bris  
 to l - Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.  
 ）およびドセタキセル（TAXOTERE（商標）、Rhone - Poulenc Ro  
 r e r, Antony, France）；レチノイン酸；エスペラマイシン；カペシタピ  
 ン；ならびに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸または誘導体も指し、含む。「  
 抗がん剤」の意味には、腫瘍へのホルモン作用を調節または阻害する作用をする抗ホルモ  
 ン剤、例えば抗エストロゲン、例えばタモキシフェン（Nolvadex（商標））、ラ  
 ロキシフェン、アロマターゼ阻害4（5） - イミダゾール、4 - ヒドロキシタモキシフェ  
 ン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン、およびト  
 レミフェン（Fareston）；ならびに、抗アンドロゲン、例えばフルタミド、ニル  
 タミド、ピカルタミド、ロイプロリドおよびゴセレリン；クロラムブシル；ゲムシタピン  
 ；6 - チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキセート；シスプラチンおよびカルボ  
 プラチンなどの白金類似体；ピンブラスチン；白金；エトボシド（VP - 16）；イホス  
 ファミド；マイトマイシンC；ミトキサントロン；ピンクリスチン；ピノレルピン；ナベ  
 ルピン；ノバントロン；テニボシド；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバ  
 ンドロネート；カンプトセシン - 11（CPT - 11）；トポイソメラーゼ阻害剤RFS  
 2000；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）も含まれる。所望の場合、本開示の  
 組成物の化合物は、一般的に処方される抗がん剤、例えばHerceptin（登録商標  
 ）、Avastin（登録商標）、Erbix（登録商標）、Rituxan（登録  
 商標）、Taxol（登録商標）、Arimidex（登録商標）、Taxotere（  
 登録商標）、ABVD、AVICINE、アバゴボマブ、アクリジンカルボキサミド、ア  
 デカツムマブ、17 - N - アリルアミノ - 17 - デメトキシゲルダナマイシン、アルファ  
 ラジン、アルボシジブ、3 - アミノピリジン - 2 - カルボキサリデヒドチオセミカルバゾ  
 ン、アモナフィド、アントラセンジオン、抗CD22免疫毒素、抗新生物薬、抗腫瘍形成  
 性の薬草、アパジクオン、アチプリモド、アザチオプリン、ペロテカン、ペンダムスチン

10

20

30

40

50

、 B I B W 2992、ピリコダル、プロスタリシン、プリオスタチン、プチオニンスルホキシミン、C B V (化学療法)、カリクリン、細胞周期非特異的抗新生物剤、ジクロロ酢酸、ジスコデルモリド、エルサミトルシン、エノシタピン、エボチロン、エリプリン、エベロリムス、エキサテカン、エキシスリンド、フェルギノール、ホロデシン、ホスフェストロール、I C E 化学療法レジメン、I T - 101、イメキソン、イミキモド、インドロカルバゾール、イロフルベン、ラニキダル、ラロタキセル、レナリドマイド、ルカントン、ルトトテカン、マホスファミド、ミトゾロミド、ナホキシジン、ネダプラチン、オラパリブ、オルタタキセル、P A C - 1、ポーポー ( p a w p a w )、ピキサントロン、プロテアソーム阻害剤、レベッカマイシン、レジキモド、ルビテカン、S N - 38、サリノスポラミド A、サパシタピン、スタンフォード V、スワインソニン、タラボルフィン、タリキダル、テガフル - ウラシル、テモダル、テセタキセル、四硝酸トリプラチン、トリス ( 2 - クロロエチル ) アミン、トロキサシタピン、ウラムスチン、バジメザン、ピンフルニン、Z D 6 1 2 6 またはゾスキダルと併用することができる。

10

20

30

40

50

#### 【0091】

ある特定の実施形態では、1つまたは複数の化合物 ( 複数可 ) ( 例えば、式 ( I ) の化合物 ) は、水溶液に製剤化される。具体的な実施形態では、水溶液は、例にすぎないが、生理的に適合する緩衝液、例えばハックス溶液、リンゲル液または生理食塩緩衝液から選択される。他の実施形態では、1つまたは複数の化合物 ( 複数可 ) は、経粘膜投与のために製剤化される。具体的な実施形態では、経粘膜製剤は、透過すべき障壁に適切な浸透剤を含む。本明細書に記載される化合物が他の非経口注射のために製剤化される、さらに他の実施形態では、適切な製剤は、水性または非水性溶液を含む。具体的な実施形態では、そのような溶液は、生理的に適合する緩衝液および / または賦形剤を含む。

#### 【0092】

ある特定の実施形態では、組成物は、医薬として使用することができる調製物への活性化化合物の加工を促進する1つまたは複数の生理的に許容される担体を使用する、任意の従来の様式で製剤化される。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。好適である、任意の薬学的に許容される技術、担体および賦形剤が、必要に応じて使用される。本明細書に記載される化合物を含む医薬組成物は、従来の様式で、例えば、例にすぎないが、従来の混合、溶解、顆粒化、糖衣剤作製、すりつぶし ( l e v i g a t i n g )、乳化、カプセル化、捕捉または圧縮プロセスによって製造される。

#### 【0093】

さらに、有用な医薬組成物は、1つまたは複数の pH 調整剤または緩衝剤、例えば、酢酸、ホウ酸、クエン酸、乳酸、リン酸および塩酸などの酸 ; 水酸化ナトリウム、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウムおよびトリス - ヒドロキシメチルアミノメタンなどの塩基 ; ならびに、クエン酸 / デキストロース、重炭酸ナトリウムおよび塩化アンモニウムなどの緩衝液を必要に応じて含む。そのような酸、塩基および緩衝液は、組成物の pH を許容される範囲内に維持するのに要求される量で含まれる。

#### 【0094】

さらに、有用な組成物は、組成物の質量オスモル濃度を許容範囲に持つてくるために要求される量で、1つまたは複数の塩も必要に応じて含む。そのような塩には、ナトリウム、カリウムまたはアンモニウムカチオンおよび塩素、クエン酸、アスコルビン酸、ホウ酸、リン酸、重炭酸、硫酸、チオ硫酸または亜硫酸水素アニオンを有するものが含まれ ; 好適な塩には、塩化ナトリウム、塩化カリウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウムおよび硫酸アンモニウムが含まれる。

#### 【0095】

他の有用な医薬組成物は、微生物活動を阻害するために、1つまたは複数の保存剤を必要に応じて含む。好適な保存剤には、m e r f e n およびチオメルサルなどの水銀含有物質 ; 安定化二酸化塩素 ; ならびに、塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウムおよび塩化セチルピリジニウムなどの四級アンモニウム化合物が含まれる。

## 【0096】

さらに他の有用な組成物は、物理的安定性を強化するための、または他の目的のための、1つまたは複数の界面活性剤を含む。好適な非イオン性界面活性剤には、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリドおよび植物油、例えば、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油；ならびに、ポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびアルキルフェニルエーテル、例えば、オクトキシノール10、オクトキシノール40が含まれる。

## 【0097】

一部の実施形態では、医薬組成物で提供される1つまたは複数の化合物の濃度は、100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%または0.0001% w/w、w/vまたはv/v未満である。

10

## 【0098】

一部の実施形態では、医薬組成物の中の1つまたは複数の化合物の濃度は、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25%、19%、18.75%、18.50%、18.25%、18%、17.75%、17.50%、17.25%、17%、16.75%、16.50%、16.25%、16%、15.75%、15.50%、15.25%、15%、14.75%、14.50%、14.25%、14%、13.75%、13.50%、13.25%、13%、12.75%、12.50%、12.25%、12%、11.75%、11.50%、11.25%、11%、10.75%、10.50%、10.25%、10%、9.75%、9.50%、9.25%、9%、8.75%、8.50%、8.25%、8%、7.75%、7.50%、7.25%、7%、6.75%、6.50%、6.25%、6%、5.75%、5.50%、5.25%、5%、4.75%、4.50%、4.25%、4%、3.75%、3.50%、3.25%、3%、2.75%、2.50%、2.25%、2%、1.75%、1.50%、1.25%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%または0.0001% w/w、w/vまたはv/vより大きい。

20

30

## 【0099】

一部の実施形態では、医薬組成物の中の1つまたは複数の化合物の濃度は、概ね0.0001%~概ね50%、概ね0.0001%~概ね40%、概ね0.01%~概ね30%、概ね0.02%~概ね29%、概ね0.03%~概ね28%、概ね0.04%~概ね27%、概ね0.05%~概ね26%、概ね0.06%~概ね25%、概ね0.07%~概ね24%、概ね0.08%~概ね23%、概ね0.09%~概ね22%、概ね0.1%~概ね21%、概ね0.2%~概ね20%、概ね0.3%~概ね19%、概ね0.4%~概ね18%、概ね0.5%~概ね17%、概ね0.6%~概ね16%、概ね0.7%~概ね15%、概ね0.8%~概ね14%、概ね0.9%~概ね12%、概ね1%~概ね10%、w/w、w/vまたはv/vの範囲内である。

40

## 【0100】

一部の実施形態では、医薬組成物の中の1つまたは複数の化合物の濃度は、概ね0.001%~概ね10%、概ね0.01%~概ね5%、概ね0.02%~概ね4.5%、概ね

50

0.03%～概ね4%、概ね0.04%～概ね3.5%、概ね0.05%～概ね3%、概ね0.06%～概ね2.5%、概ね0.07%～概ね2%、概ね0.08%～概ね1.5%、概ね0.09%～概ね1%、概ね0.1%～概ね0.9% w/w、w/vまたはv/vの範囲内である。

【0101】

C. 処置方法

一実施形態では、疾患を処置する方法であって、それを必要とする被験体に、治療的有効量の本明細書に記載される化合物または組成物を投与することを含む方法を提供する。

【0102】

本開示の化合物、組成物および方法によって処置することができる疾患には、様々なタイプのがんが含まれる。本開示の実施形態によって処置することができる様々ながんは当業者に周知であり、そのようながんは本開示の範囲内にある。

【0103】

好適な投与経路には、限定されずに、経口、静脈内、直腸、エアゾール、非経口、眼、肺、経粘膜、経皮、膻、耳、経鼻および局所投与が含まれる。さらに、例にすぎないが、非経口送達には、筋肉内、皮下、静脈内、髄内注射、ならびに髄腔内、直接の心室内 (intraventricular)、腹腔内、リンパ管内および鼻腔内注射が含まれる。したがって、一部の実施形態では、医薬組成物は、経口投与のために製剤化される。他の実施形態では、医薬組成物は、注射 (例えば、静脈内、非経口) のために製剤化される。

【0104】

一部の実施形態では、化合物 (例えば、式 (I) の化合物) または組成物は、単回用量で投与される。一般的に、薬剤を速やかに導入するために、そのような投与は、注射、例えば静脈内注射による。しかし、他の経路が適宜使用される。化合物の単回用量は、急性状態の処置のために使用することもできる。

【0105】

一部の実施形態では、化合物または組成物は、複数回用量で投与される。一部の実施形態では、投薬は、1日につき約1回、2回、3回、4回、5回、6回であるか、または6回より多い。他の実施形態では、投薬は、おおよそ月1回、2週ごとに1回、週1回、または1日おきに1回である。別の実施形態では、化合物または組成物および別の生体活性剤は、1日につき約1回から1日につき約6回、一緒に投与される。別の実施形態では、化合物または組成物および生体活性剤の投与は、約7日未満の間続く。さらに別の実施形態では、投与は、約6、10、14、28日間、2カ月、6カ月または1年を超えて継続する。一部の 경우에는、連続投薬は必要な限り達成され、維持される。

【0106】

化合物 (例えば、式 (I) の化合物) および組成物の投与は、必要な限り続けることができる。一部の実施形態では、化合物または組成物は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、14日または28日を超えて投与される。一部の実施形態では、化合物または組成物は、28日、14日、7日、6日、5日、4日、3日、2日または1日未満の間投与される。一部の実施形態では、化合物または組成物は、例えば慢性作用の処置のために、継続して慢性投与される。

【0107】

一部の実施形態では、化合物 (例えば、式 (I) の化合物) または組成物は、投薬量で投与される。化合物または組成物の薬物動態における被験体間の変動性のために、最適な療法のために投与レジメンの個別化が必要であることが、当技術分野で公知である。化合物または組成物のための投薬は、本開示に照らしてルーチンの実験によって見出すことができる。

【0108】

一部の実施形態では、処置すべき疾患は、がんである。このように、この開示の範囲内の腫瘍学的障害には、限定されずに、肛門、胆管、膀胱、骨、骨髄、腸 (結腸および直腸を含む)、乳房、目、胆嚢、腎臓、口、喉頭、食道、胃、精巣、子宮頸部 (cervix)、頭

10

20

30

40

50

部、頸部、卵巣、肺、中皮腫、神経内分泌、陰茎、皮膚、脊髄、甲状腺、膣、外陰部、子宮、肝臓、筋肉、膵臓、前立腺、血液細胞（リンパ球および他の免疫系細胞を含む）および脳のがんが含まれる。

【0109】

本開示による処置が企図される具体的ながんには、多発性骨髄腫、肺がん（例えば、EGFRによって促進される肺がん）および前立腺がんが含まれる。したがって、一部の実施形態は、多発性骨髄腫の処置のための方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の本明細書に開示される医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。他の実施形態は、肺がん（例えば、EGFR媒介肺がん）の処置のための方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の本明細書に開示される医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。さらに他の実施形態は、前立腺がんの処置のための方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の本明細書に開示される医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。

10

【0110】

他の実施形態は、癌腫、カポジ（Kaposi's）肉腫、黒色腫、中皮腫、軟部組織肉腫、白血病（急性リンパ芽球性、急性骨髄性、慢性リンパ球性、慢性骨髄性他）、およびリンパ腫（ホジキンおよび非ホジキン）の処置を含む。

【0111】

本開示によって処置できるがんの他の具体例には、限定されずに、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、副腎皮質癌腫、AIDS関連のがん（例えば、リンパ腫）、肛門がん、星状細胞腫、基底細胞癌、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳腫瘍（例えば、脳幹神経膠腫、小脳星状細胞腫、脳星状細胞腫/悪性神経膠腫、上皮細胞腫、髄芽細胞腫、テント上未分化神経外胚葉性、視覚路および視床下部神経膠腫）、乳がん、気管支腺腫/カルチノイド、パーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍（例えば、胃腸の）、子宮頸がん、小児がん、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性疾患、結腸がん、結腸直腸がん、皮膚T細胞リンパ腫（例えば、菌状息肉腫およびセザリイ症候群）、子宮体がん、上皮細胞腫、食道がん、ユーイング腫瘍、胚細胞腫瘍（例えば、頭蓋外、性腺外、卵巣）、肝臓外胆管がん、目のがん（例えば、眼内黒色腫、網膜芽細胞腫）、胆嚢がん、胃部（胃）がん、胃腸カルチノイド腫瘍、妊娠性栄養膜腫瘍、神経膠腫、頭頸部がん、肝細胞（肝臓）がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、島細胞癌、カポジ肉腫、腎臓がん（例えば、腎細胞）、喉頭がん、白血病（例えば、毛様細胞）、唇および口腔がん、肝がん、肺がん、非ホジキンリンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、黒色腫、中皮腫、不顕性原発の転移性扁平上皮頸部がん（metastatic squamous neck cancer with occult primary）、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫/形質細胞新生物、骨髄異形成症候群、脊髄形成異常/骨髄増殖性疾患、鼻腔および副鼻腔がん、鼻咽頭がん、鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、非小細胞肺がん、口腔がん、口腔咽頭がん、卵巣がん（例えば、上皮、胚細胞（germ-cell）、低悪性潜在腫瘍）、膵臓がん（例えば、島細胞）、副鼻腔および鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、褐色細胞腫、松果体芽細胞腫、下垂体腫瘍、胸膜肺芽細胞腫、妊娠がん（例えば、乳房、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎臓がん、網膜芽細胞腫、横紋

20

30

40

【0112】

上記の方法のある特定の実施形態では、方法は、生体活性剤を化合物または組成物と同時にまたは連続して被験体に投与することをさらに含む。一部のより具体的な実施形態では、生体活性剤は、抗がん剤である。上述の実施形態の一部では、生体活性剤は、化合物

50

と同じ製剤の中で投与される。他の実施形態では、生体活性剤は、化合物と別個である製剤の中で投与される。

【0113】

一実施形態では、細胞または組織に化合物を送達する方法であって、本明細書に記載される化合物または組成物を細胞または組織に *in vitro* または *in vivo* で投与することを含む方法が提供される。これらの実施形態の一部では、細胞または組織は病的である、例えば、がんの細胞または組織である。

【0114】

D. 調製方法

一実施形態は、式 (I) の構造：



を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩、互変異性体もしくは立体異性体を調製する方法を提供し、式中、

X は環状 - ヘアピンペプチド模倣物であり；

L<sup>1</sup> は必要に応じたリンカーであり；

R<sup>1</sup> は H であり；

R<sup>2</sup> は、H、または1つもしくは複数のアミノ酸残基もしくはその置換された誘導体を含む部分である。例えば、化合物は、本明細書に記載される実施形態のいずれかによる式 (I) の構造を有する化合物であってよい。したがって、一部の実施形態では、本方法は以下を含む：

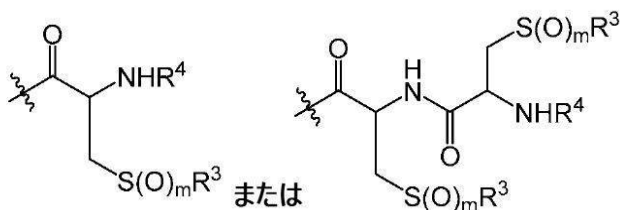
【0115】

一実施形態は、式 (I) の構造を有する化合物を調製する方法であって、リンカー L<sup>1</sup> を含むように環状 - ヘアピンペプチド模倣物を改変することを含む方法を提供する。一部のより具体的な実施形態では、リンカー L<sup>1</sup> は、1つまたは複数のアミノ酸残基またはその誘導体を含むように改変される。

【0116】

ある特定の具体的な実施形態では、リンカー L<sup>1</sup> は、以下の構造：

【化40】



(式中、

R<sup>3</sup> は、各出現時、独立して H、保護基、アルキル、アミノアルキル、保護されたアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、保護されたヒドロキシアルキルまたは - L<sup>2</sup> - Y であり；

R<sup>4</sup> は、H またはアミン保護基であり；

m は、各出現時、独立して、0、1 または 2 であり；

L<sup>2</sup> はリンカーであり；

Y は、各出現時、1つまたは複数のサッカライド部分を独立して含む)

の1つを含むように改変される。

【0117】

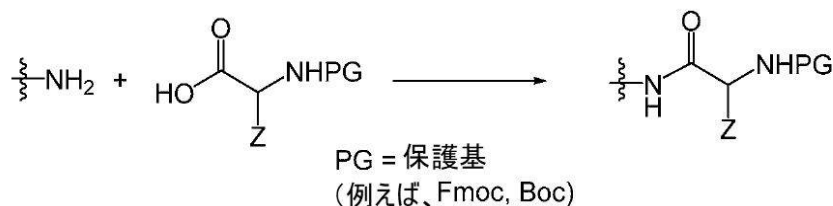
式 (I) の構造を有する化合物を調製する方法の実施形態は、以下のアミノ酸カップリング反応スキームによる、1つまたは複数のアミノ酸カップリング工程を含むことができ

る。

アミノ酸カップリング反応スキーム

【0118】

【化41】



10

上に示すように、

【化42】

~~~~~

は、追加のアミノ酸残基、固体支持体またはリンカー（例えば、 L^1 ）への付着を表すことができる。保護基は、全体の合成スキームに基づいて選択することができる（例えば、側鎖の保護基等を考慮する）。1つの特定の実施形態では、式（I）の構造を有する化合物を調製する方法は、上のアミノ酸カップリング反応スキームによるアミノ酸カップリング工程を含む。より具体的な実施形態では、保護基は、Fmoc保護基である。

20

【0119】

一部の実施形態では、アミノ酸側鎖（「Z」）は、システイン側鎖である。一部の実施形態では、アミノ酸側鎖は、アミノ酸側鎖の保護された形態である。一部の実施形態では、アミノ酸側鎖は、H、保護基、アルキル、アミノアルキル、保護されたアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、保護されたヒドロキシアルキルまたは $-L^2-Y$ を含み、式中、 L^2 およびYは、本明細書に記載される実施形態により規定される。

【0120】

下で提供される実施例および調製物は、本開示の化合物および組成物、ならびにそのような化合物を調製し、使用方法をさらに例示し、例証する。本開示の範囲は、以下の実施例および調製物の範囲によって限定されることは決してないことを理解すべきである。

30

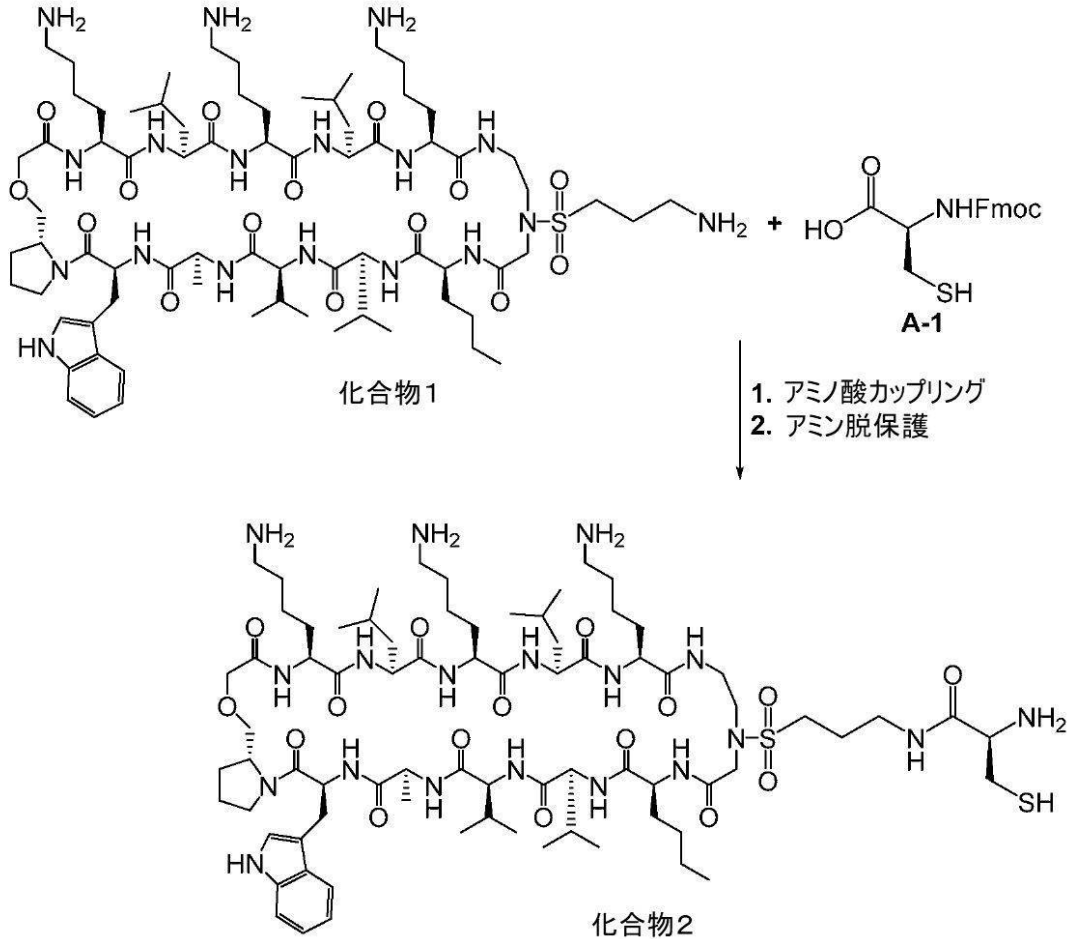
【実施例】

【0121】

（実施例1）

式（I）の例示的化合物の合成（化合物2）

【化 4 3】



10

20

化合物 1 は、標準のペプチド合成技術（例えば、固相合成）を使用して得られた。次に、標準のアミノ酸カップリング条件を使用して、化合物 1 を Fmoc 保護システインアミノ酸（「A - 1」）にカップリングした（例えば、DCC、DIC もしくは EDC などのカルボジイミドを使用して、あるいはアミニウム/ウロニウムおよびホスホニウム塩によって）。結果として生じた化合物は、適切な条件（例えば、DMF 中の 20 ~ 50 % ピペリジン）の下で脱保護されて所望の生成物を与え、それは、標準の技術（例えば、シリカゲルまたは HPLC 分取クロマトグラフィー）を使用して精製することができる。代わりに、所望により（例えば、化合物 3 を得るために）アミノ酸残基を加えるために、アミンの脱保護の後に追加のアミノ酸カップリング工程を使用することができる。

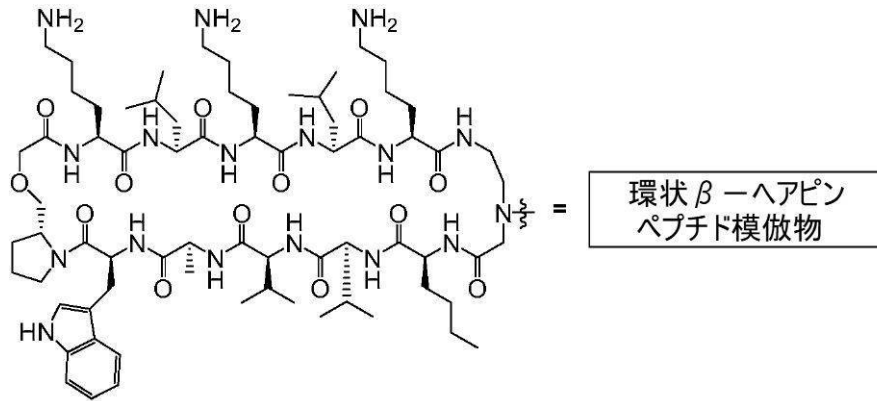
30

【 0 1 2 2】

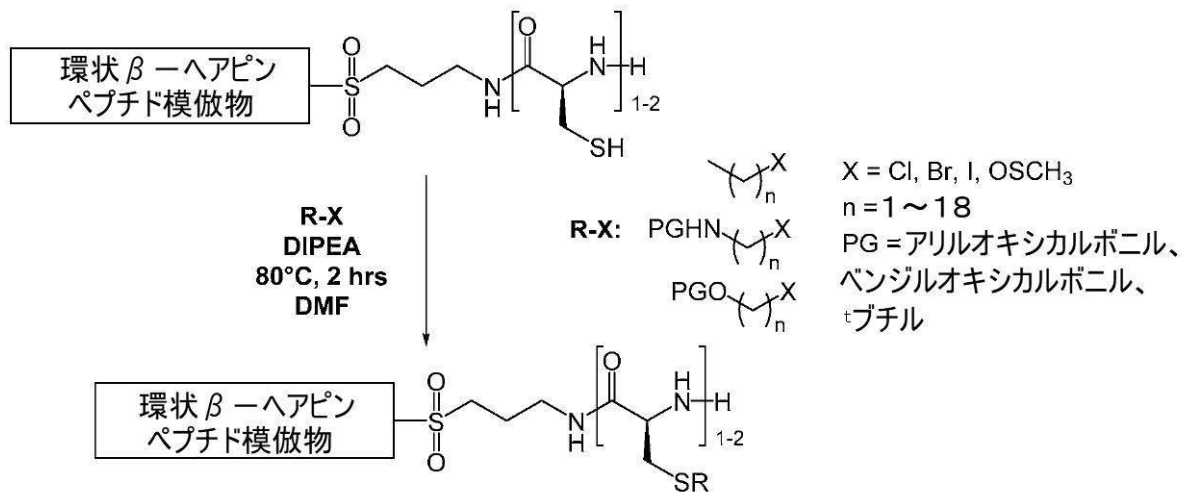
(実施例 2)

システイン誘導体のアルキル化

【化 4 4】



10



20

実施例 1 によって合成される環状β-ヘアピンペプチド模倣物を含む例示的化合物のシステイン誘導体（例えば、化合物 2 または化合物 3；1 当量）を、所望のアルキル化剤（「R-X」；1.05 当量）を有する DMF に溶解させた。ジイソプロピルエチルアミン（2.2 当量）を反応混合物に加え、混合物は 80 °C に加熱した。ヨード染色を使用して反応を薄層クロマトグラフィーによってモニタリングし、反応が完了したと判断された後（概ね 2 時間）、真空で溶媒を除去した。標準の技術（例えば、室温の濃縮 TFA）を使用して、保護基を除去した。次に逆相クロマトグラフィーによって所望の粗生成物を精製して、純粋化合物を与えた。さらに、システインチオール基のアルキル化を通して、下に示すサッカライドを選択的に加えることができる。あるいは、下の実施例 2 に示すように、環状β-ヘアピンペプチド模倣物にシステインが付着する前にサッカライドを加えることができる。

30

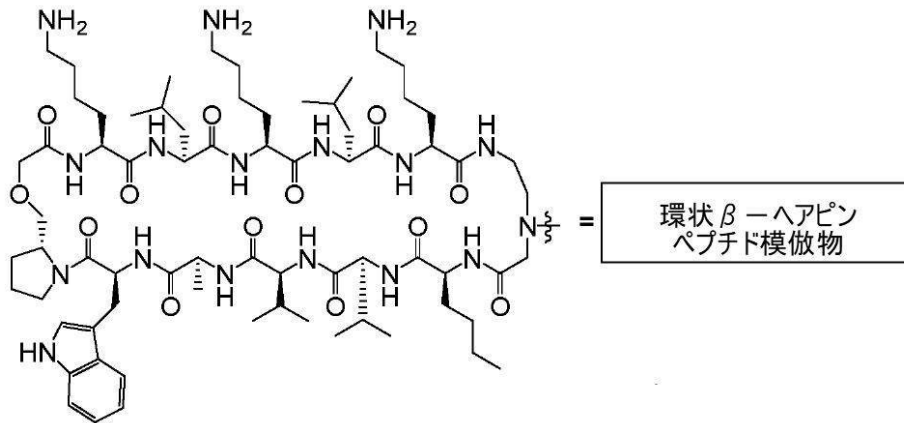
【0123】

(実施例 3)

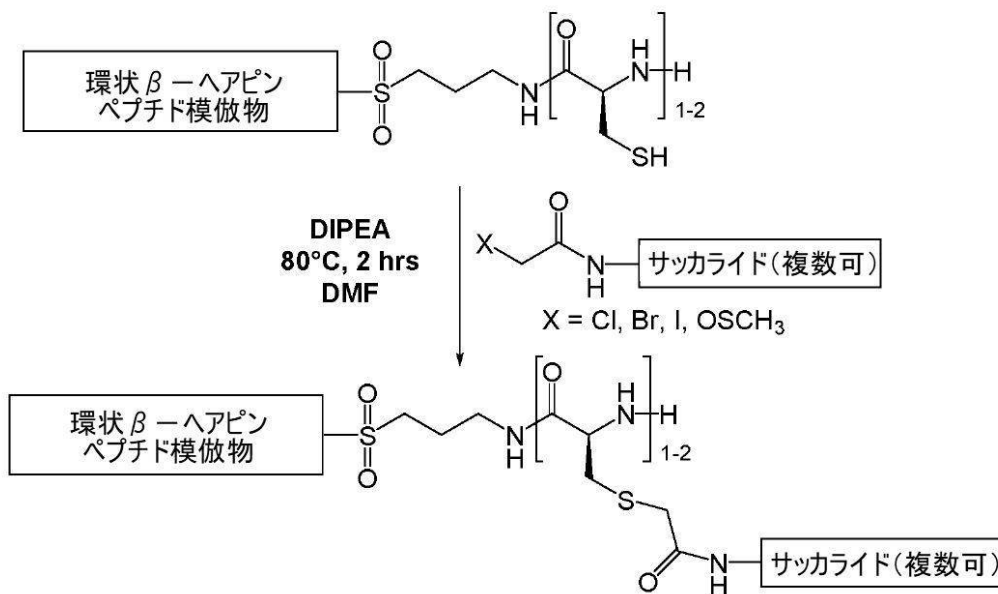
サッカライド誘導体の合成

40

【化 4 5】



10



20

30

実施例 1 により合成された環状β-ヘアピンペプチド模倣物を含む例示的化合物のシステイン誘導体（例えば、化合物 2 または化合物 3；1 当量）を、所望のサッカライド誘導体（1.05 当量）を有する DMF に溶解させた。ジイソプロピルエチルアミン（2.2 当量）を反応混合物に加え、混合物は 80 に加熱した。ヨード染色を使用して反応を薄層クロマトグラフィーによってモニタリングし、反応が完了したと判断された後（概ね 2 時間）、真空で溶媒を除去した。次に逆相クロマトグラフィーによって所望の粗生成物を精製して、純粋化合物を与えた。

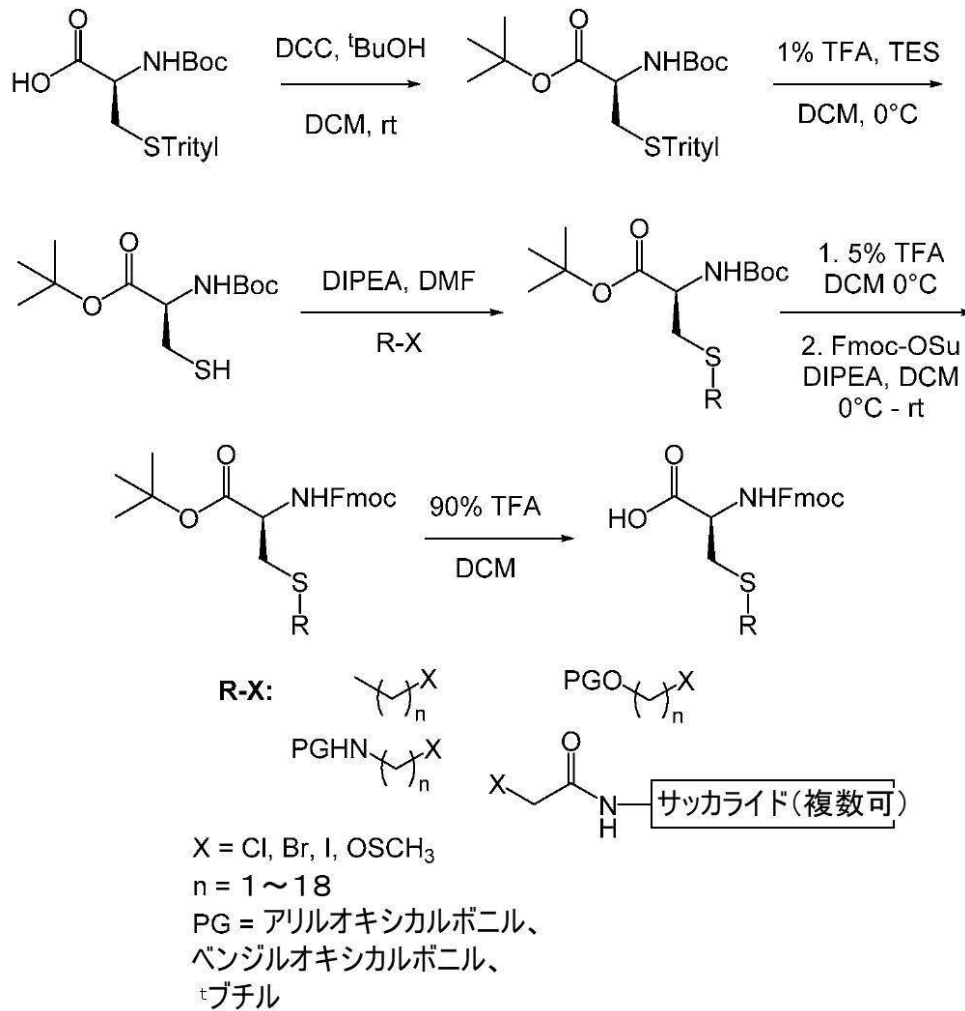
【 0 1 2 4】

(実施例 4)

システイン誘導体

40

【化 4 6】



10

20

30

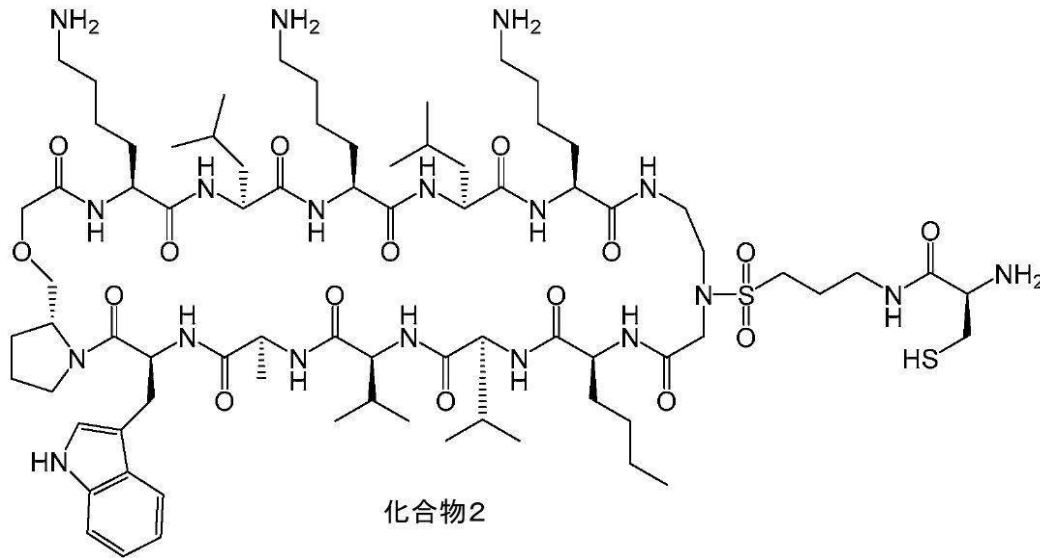
実施例 2 および 3 に記載される合成戦略に代わるものとして、化合物 1 の遊離アミンへの付着の前に、システインアミノ酸モノマー単位をサッカライド誘導体でアルキル化または誘導体化することができる。この戦略を使用して、システイン残基の硫黄に付着したアルキル化剤またはサッカライド誘導体は同じであっても異なってもよく、所望により生物活性、溶解度および生物学的利用能をモジュレートすることができる。

【 0 1 2 5】

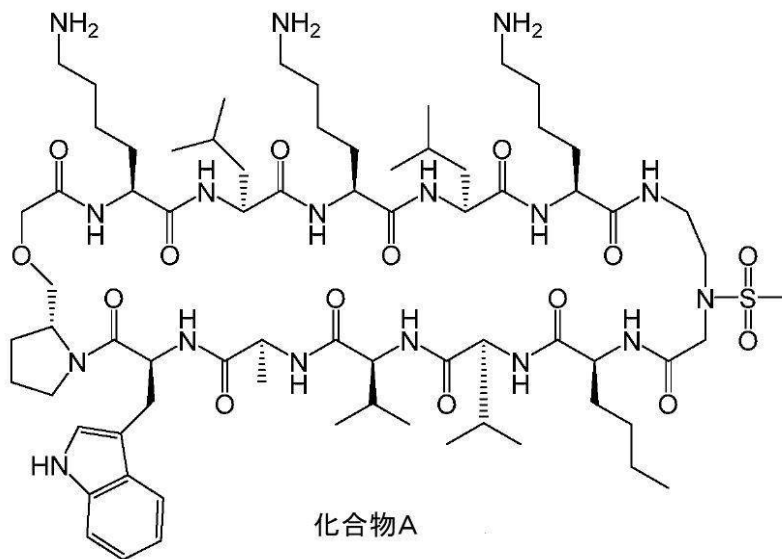
(実施例 5)

例示的化合物の効力

【化 4 7】



10



20

30

本明細書に開示される化合物（「化合物 2」）の例示的な実施形態は、別の公知の環状 - ヘアピンペプチド模倣化合物（「化合物 A」）と比較して増加した効力を示す。化合物 2 は化合物 A と一緒に試験し、細胞死は U 2 6 6 骨髄腫細胞系において測定した。死細胞の検出のために Dapi 染色を使用し、生細胞の染色のために Fluor - 4 を使用した。次に、Cytation 5 Biotek 画像化プレートリーダーを使用して、6 時間後に細胞を画像化した。化合物 2 は、化合物 A と比較してより多くの効力を示し、結果は、平均および標準偏差を示すエラーバーで報告される（図 1 を参照、n = 3）。

40

【 0 1 2 6】

実施例 4 に記載されるシステイン誘導体の調製は、これにより参照により完全に組み込まれる、Yuko Tsuda, Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 607-611 に記載されるプロトコールに従って、またはそれを適合させて実行することができる。さらに、本明細書に記載される、環状 - ヘアピンペプチド模倣物を含む化合物（例えば、化合物 1、化合物 2 および化合物 3）およびその誘導体を合成する方法は、例えば、ここに参照により完全に組み込まれる、米国特許第 8, 853, 149 号および米国特許出願公開第 2014/0322227 号に記載の通りに、当技術分野で公知である（すなわち、ペプチド合成）。

【 0 1 2 7】

上記の様々な実施形態は、さらなる実施形態を提供するために組み合わせることができ

50

る。2018年6月5日出願の米国特許仮出願第62/680,904号を含む、この明細書で言及するおよび/または出願データシートに掲載される米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許刊行物の全ては、参照により本明細書に完全に組み込まれる。実施形態の様子は、さらなる実施形態を提供するために、様々な特許、出願および刊行物の概念を用いるのに必要であるならば、変更されてもよい。上の詳細な記載を考慮して、これらのおよび他の変更を実施形態に加えることができる。一般に、以下の特許請求の範囲では、使用される用語は、明細書および請求項に開示される具体的な実施形態に特許請求の範囲を限定するものと解釈されるべきでなく、そのような特許請求の範囲が権利を有する同等物の全範囲と一緒に全ての可能な実施形態を含むものと解釈するべきである。したがって、特許請求の範囲は、本開示によって限定されない。

【 図 1 】

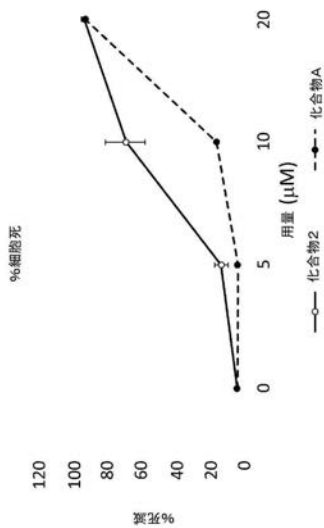


FIG. 1

【手続補正書】

【提出日】令和3年2月9日(2021.2.9)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2021527123000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US19/35652

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - A61K 38/12; C07K 7/64; G01N 33/68 (2019.01) CPC - A61K 38/12; C07K 7/64; G01N 33/68		
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) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2017/0174726 A1 (H. LEE MOFFITT CANCER CENTER AND RESEARCH INSTITUTE, INC., et al.) 22 June 2017; paragraphs [0026], [0027], [0028], [0082], [0130]; Figures 1A and 9	1
A	US 2016/0257712 A1 (H. LEE MOFFITT CANCER CENTER AND RESEARCH INSTITUTE, INC., et al.) 8 September 2016	1
A	(GEBHARD, AW et al.) MTI-101 (Cyclized HYD1) Binds a CD44 Containing Complex and Induces Necrotic Cell Death in Multiple Myeloma. Molecular Cancer Therapeutics. November 2013, Epub 18 September 2013, Vol. 12, No. 11; pages 2446-2458; DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0310	1
A	(EMMONS, MF et al.) MTI-101 treatment inducing activation of Stim1 and TRPC1 expression is a determinant of response in multiple myeloma. Scientific Reports. 2 June 2017, Vol. 7, No. 2685; pages 1-12; DOI: 10.1038/s41598-017-02713-0	1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "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 26 November 2019 (26.11.2019)		Date of mailing of the international search report 16 DEC 2019
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. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US19/35652

Box No. II	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:</p> <p>2. <input type="checkbox"/> 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:</p> <p>3. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 5-50, 53-60 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>	
Box No. III	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p>---Please see supplemental page---</p> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> 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.:</p> <p>4. <input checked="" type="checkbox"/> 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.:</p> <p>1; a compound of Formula (I), wherein X is a cyclic B-hairpin peptidomimetic, L1 is absent, and R2 is H (compound of Formula I)</p> <p>Remark on Protest</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</p> <p><input type="checkbox"/> 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.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/US19/35652

-Continued from Box No. III: Observations where unity of invention is lacking-

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 must be paid.

Groups I+, Claims 1-4, 51, 52, and a compound of Formula (I), wherein X is a cyclic B-hairpin peptidomimetic, L1 is absent, and R2 is H (compound of Formula I) are directed toward compounds of Formula (I).

The compounds will be searched to the extent they encompass a compound of Formula (I), wherein X is a cyclic B-hairpin peptidomimetic, L1 is absent, and R2 is H (first exemplary compound of Formula I). Applicant is invited to elect additional compound(s), with specified compound NO: for each, or with fully specified structure(s) thereof (i.e. no optional or variable residues, bonds, atoms or substituents), where available as an option within at least one searchable claim, to be searched. Additional compound(s) will be searched upon the payment of additional fees. It is believed that claim 1 (in-part) encompasses this first named invention and thus this claim will be searched without fee to the extent that it encompasses a compound of Formula (I), wherein X is a cyclic B-hairpin peptidomimetic, L1 is absent, and R2 is H (compound of Formula I). Applicants must specify the searchable claims that encompass any additionally elected compound(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass 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. An exemplary election would be a compound of Formula (I), wherein X is a cyclic B-hairpin peptidomimetic, L1 is a heteroalkylene linker, and R2 is H (compound of Formula I).

No technical features are shared between the B-hairpin peptidomimetics of Groups I+ and, accordingly, these groups lack unity a priori.

Groups I+ share the technical features including: a compound having a structure of Formula (I): X-L1-N(R1)R2 (I) or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer, or stereoisomer thereof, wherein: X is a cyclic B-hairpin peptidomimetic; L1 is an optional linker; R1 is H; and R2 is H or a moiety comprising one or more amino acid residues or substituted derivatives thereof.

However, these shared technical features are previously disclosed by US 2017/0174726 A1 to H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Inc. et al. (hereinafter 'Moffitt').

Moffitt discloses a compound having a structure of Formula (I): X-L1 or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer, or stereoisomer thereof (a compound having a structure of Formula II (Formula I): X-L1 or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer, or stereoisomer thereof; paragraphs [0006], [0020]), wherein: X is a cyclic B-hairpin peptidomimetic (wherein: X is a cyclic B-hairpin peptidomimetic; paragraphs [0002], [0006], [0020]); R' is an organic moiety (R' is an organic moiety; paragraph [0006]); and side chain organic moieties include species terminating with NH2 (side chain organic moieties include species terminating with NH2; Figure 9, paragraph [0045], Table 1).

Moffitt does not disclose a precise definition for 'an organic moiety', or wherein L1 is an optional linker; R1 is H; and R2 is H or a moiety comprising one or more amino acid residues or substituted derivatives thereof. However, it would have been obvious to a person of ordinary skill in the art at the time the invention was made to have modified the disclosure of Moffitt to have used any of the side chain moieties or modified side chain moieties disclosed by Moffitt, wherein each side chain terminates at one end in an NH2 group, to produce a molecule as in the structure of Formula I, wherein L1 is an optional linker; R1 is H; and R2 is H, in order to provide compounds having a linker with a terminal amine useful for the joining of more than one peptide molecule, or for the attachment of an additional moiety, such as a drug or other therapeutic compound.

Since none of the special technical features of the Groups I+ inventions is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the Moffitt reference, unity of invention is lacking.

フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 P 13/08 (2006.01) A 6 1 P 13/08

(81) 指定国・地域 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74) 代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72) 発明者 マクラフリン, マーク

アメリカ合衆国 フロリダ 33629, タンパ, ウェスト サン ルイス ストリート 3419

(72) 発明者 ヘーズルハースト, ロリ

アメリカ合衆国 ウェストバージニア 26505, モーガンタウン, メディカル センター
 ドライブ 8, モジュレーション セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

Fターム(参考) 4C084 AA02 BA17 BA18 BA25 MA52 MA66 NA14 ZA51 ZA59 ZA81
 ZB26

4H045 AA10 AA30 BA15 BA16 BA30 EA28 FA33