

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2022年5月5日(05.05.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/092295 A1

(51) 国際特許分類:
C07K 4/00 (2006.01) *A61K 38/02* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2021/040138

(22) 国際出願日: 2021年10月29日(29.10.2021)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2020-183344 2020年10月30日(30.10.2020) JP

(71) 出願人: X e n o - I n t e r f a c e
株式会社 (XENO-INTERFACE INC.) [JP/JP];
〒6068386 京都府京都市左京区川端通仁王門
下る二筋目東入新丸太町 7 5 番地 1 プレサ
ンス京都三条大橋東山苑 2 0 7 Kyoto (JP).
国立大学法人京都大学(KYOTO UNIVERSITY)
[JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田
本町 3 6 番地 1 Kyoto (JP).

(72) 発明者: 林 一 広 (HAYASHI, Kazuhiro);
〒6068386 京都府京都市左京区川端通仁王門
下る二筋目東入新丸太町 7 5 番地 1 プレサ
ンス京都三条大橋東山苑 2 0 7 X e n o - I
n t e r f a c e 株式会社内 Kyoto (JP). 松
田 道行(MATSUDA, Michiyuki); 〒6068501 京
都府京都市左京区吉田本町 3 6 番地 1 国
立大学法人京都大学内 Kyoto (JP).

(74) 代理人: 山本 秀策, 外(YAMAMOTO, Shusaku
et al.); 〒5300011 大阪府大阪市北区大深町 3 -
1 グランフロント大阪 タワーC Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): 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, IT, 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,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS,
MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: β -STRAND TYPE CROSSLINKED PEPTIDE

(54) 発明の名称: β ストランド型架橋ペプチド

(57) Abstract: The present disclosure provides a novel crosslinked peptide. The present disclosure provides a crosslinked peptide that contains a crosslinked portion and a peptide portion, wherein, when the carbon atom at which the crosslinked portion is bonded to the peptide is regarded as being at the α position, then the β position is tertiary or quaternary. The present disclosure provides a novel crosslinked peptide. In particular, the present disclosure provides a crosslinked peptide in which a peptide having no hydrogen bond for inducing or maintaining a secondary structure, for example, a peptide having a β -strand structure, is stably crosslinked.

(57) 要約: 本開示は、新規の架橋ペプチドを提供する。本開示は、架橋部分と、ペプチド部分とを含む架橋ペプチドであって、該架橋部分が該ペプチドに結合する炭素を α 位としたときの β 位が第三級または第四級である、架橋ペプチドを提供する。本開示は、新規の架橋ペプチドを提供する。特に、二次構造を誘起もしくは維持するための水素結合がないペプチド、例えば、 β ストランド構造を有するペプチドを安定的に架橋した架橋ペプチドを提供する。

WO 2022/092295 A1

明 細 書

発明の名称： β ストランド型架橋ペプチド

技術分野

[0001] 本開示は、ケミカルバイオロジー、より特定するとペプチド化学に関する。

背景技術

[0002] ペプチドの生物活性な構造は、 α ヘリックス、 β シート、 β ストランド、ターン、およびループなどに代表される二次構造が重要な特徴を担うものとされている。ペプチドの二次構造を安定化するために種々の技術が提唱されている。

発明の概要

課題を解決するための手段

[0003] 本開示は、新規の架橋ペプチドを提供する。特に、二次構造を誘起もしくは維持するための水素結合がないペプチド、例えば、 β ストランド構造を有するペプチドを安定的に架橋した架橋ペプチドを提供する。

[0004] 例えば、本開示は以下を含む。

(項目1) 架橋部分と、ペプチド部分とを含む架橋ペプチドであって、該架橋部分が該ペプチドに結合する炭素を α 位としたときの β 位が第三級または第四級である、架橋ペプチド。

(項目2) 前記ペプチドは、二次構造を誘起もしくは維持するための水素結合がない、項目1に記載の架橋ペプチド。

(項目3) 前記ペプチドは、 β ストランド構造を含む、上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド。

(項目3A) 前記 β ストランド構造は、単体または β ヘアピン、 β シート、 α ヘリックス、 3^{10} ヘリックス、 $\beta-\alpha-\beta$ 構造もしくは $\alpha-\beta-\beta$ 構造などの他の2次構造と β 構造の組み合わせでできるすべての構造とそれらの誘導体に含まれる、上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド。

(項目 4) 前記 β 位は、第四級である、上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド。

(項目 5) 前記 β 位は少なくとも 1 つの置換基がメチル基以上の大きさの官能基を含む、上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド。

(項目 6) 前記 β 位は 2 つの置換基が独立して選択されるメチル基以上の大きさの官能基を含む、上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド。

(項目 7) 前記 β 位に結合する官能基は

a) ファンデルワールス体積が $7.24 \text{ \AA}^3$ であるか、

b) ファンデルワールス半径が $1.2 \text{ \AA}$ であるか、

上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド。

(項目 8) 前記 β 位に結合する官能基が少なくとも一方が

a) ファンデルワールス体積が $21.6 \text{ \AA}^3$ 以上であるか、

b) ファンデルワールス半径が $2.00 \text{ \AA}$ 以上であるか、

c) A - v a l u e が $1.74 (\text{kcal/mol})$ 以上である、上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド。

(項目 9) 前記 β 位の置換基は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、アルケン、アルキン、置換されていてもよいヘテロアルキル、イミン、ニトリル、置換されていてもよい第二級アミン、置換されていてもよい第三級アミン、置換されていてもよい第四級アンモニウム、スルホン (SO_2)、スルホキシド、または炭素原子置換基であるか、あるいは、2 つの置換基は、結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく、ただし、2 つの置換基が共に水素であることはない、上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド。

(項目 10) 前記 β 位の置換基は、それぞれ独立して、置換アルキル、置換アルケン、置換アルキン、置換されていてもよいヘテロアルキル、イミン、ニトリル、置換されていてもよい第二級アミン、置換されていてもよい第三

級アミン、置換されていてもよい第四級アンモニウム、スルホン(SO₂)、スルホキッド、または炭素原子置換基であるか、あるいは、2つの置換基は、結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく、ただし、2つの置換基が共に水素であることはない、上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド。

(項目11) 前記β位の置換基は、それぞれ独立して、水素、メチル、メトキシ、メトキシメチル、メチルもしくはBocで置換された第二級アミン、(メチルで置換された)第三級アミン、メチルで置換された第四級アンモニウム、ハロゲンで置換されたメチルであるか、または、2つの置換基は、結合している炭素原子と一緒にあって、非置換飽和C₃₋₁₂非芳香族炭素環または置換されていてもよい飽和3~12員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、ただし、2つの置換基が共に水素であることはない、上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド。

(項目12) 前記β位の置換基は、それぞれ独立して、メトキシ、メトキシメチル、メチルもしくはBocで置換された第二級アミン、(メチルで置換された)第三級アミン、メチルで置換された第四級アンモニウム、ハロゲンで置換されたメチルであるか、または、2つの置換基は、結合している炭素原子と一緒にあって、非置換飽和C₃₋₁₂非芳香族炭素環または置換されていてもよい飽和3~12員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、ただし、2つの置換基が共に水素であることはない、上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド。

(項目13) 前記架橋ペプチドは、オレフィンメタセシス、アルキンメタセシス、クリックケミストリー、還元的アミノ化、マイケル付加、カルバメート形成からなる群より選択される架橋方法で形成される架橋を有する、上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド。

(項目14) 前記架橋ペプチドは、オレフィンメタセシス、アルキンメタセ

シス、還元的アミノ化、マイケル付加、カルバメート形成からなる群より選択される架橋方法で形成される架橋を有する、上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド。

(項目 1 5) 前記 α 位は、水素またはハロゲンである、上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド。

(項目 1 5 A) 上記または下記項目のいずれか一項または複数に記載の 1 または複数の特徴をさらに備える項目 1 ~ 1 5 のいずれかに記載の架橋ペプチド。

(項目 1 6) β ストランド構造を有する架橋ペプチドまたはその原料を提供する工程と、該架橋ペプチドまたはその原料において、該架橋ペプチドの該架橋部分が該ペプチドに結合する炭素を α 位としたときの β 位を第三級および／または第四級とする処理または置換基を導入する工程と、必要に応じて該原料をもちいて該架橋ペプチドを生成する工程とを含む、方法。

(項目 1 6 A) 上記または下記項目のいずれか一項または複数に記載の 1 または複数の特徴をさらに備える項目 1 6 に記載の方法。

(項目 1 7) β ストランド構造を含むペプチド部分を架橋するための化合物部分であって、該化合物部分は、アミノ酸構造をしており、該アミノ酸構造における β 位が 3 級または 4 級構造を取る、化合物部分。

(項目 1 7 A) 上記または下記項目のいずれか一項または複数に記載の 1 または複数の特徴をさらに備える項目 1 7 に記載の化合物部分。

(項目 1 8) β ストランド構造を含むペプチド部分を架橋するための化合物部分を含む架橋ペプチドであって、該化合物部分は、アミノ酸構造をしており、該アミノ酸構造における β 位が 3 級または 4 級構造を取る、架橋ペプチド。

(項目 1 8 A) 上記または下記項目のいずれか一項または複数に記載の 1 または複数の特徴をさらに備える項目 1 8 に記載の架橋ペプチド。

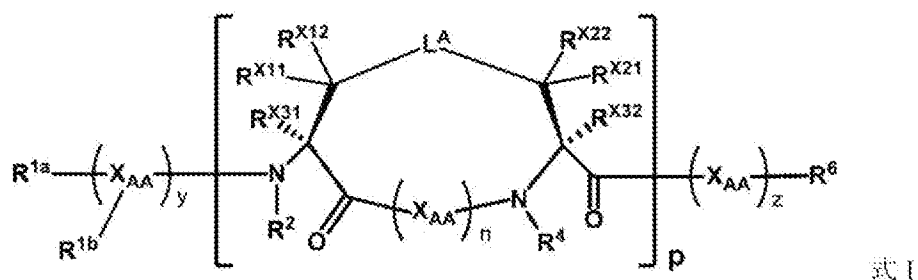
(項目 1 9) β ストランド構造を含むペプチド部分を架橋するための架橋ペ

プチド材料を含む組成物であって、該架橋ペプチド材料は、アミノ酸構造を含むか合成後にアミノ酸構造を形成する材料であり、該アミノ酸構造におけるβ位が3級または4級構造を取る、組成物。

(項目19A) 上記または下記項目のいずれか一項または複数に記載の1または複数の特徴をさらに備える項目19に記載の組成物。

(項目20) 式I:

[化1]



により表される化合物もしくはその塩またはその立体異性体であって、式中、 R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、またはヒドロキシルであり、または、 R^{1a} および R^{1b} が一緒になって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環または置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

R^2 および R^4 は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシルであり、または窒素保護基であり、

R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X21} 、および R^{X22} は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケン、置換されていてもよいアルキン、置換されていてもよいヘテロアルキル、イミン、ニトリ

ル、置換されていてもよい第二級アミン、置換されていてもよい第三級アミン、置換されていてもよい第四級アンモニウム、スルホン(SO₂)、スルホキシド、または炭素原子置換基であり、または、

R^{X11}およびR^{X12}は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく、

R^{X21}およびR^{X22}は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく、ただし、R^{X11}およびR^{X12}が共に水素であることはなく、また、R^{X21}およびR^{X22}が共に水素であることはなく、

R^{X31}およびR^{X32}は、各々独立して、水素またはハロゲンであり、

R⁶は、-R^B、-OR^B、-N(R^B)₂、または-SR^Bであり、ここで、R^Bは、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシル、ヒドロキシルであり、または、2つのR^B基と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

L^Aは、それぞれ独立して、-（置換されていてもよいC_{0-k}アルキレン）-〔置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、置換されていてもよいアルキニレン、置換されていてもよいシクロアルキレン、置換されていてもよいシクロアルケニレン、置換されていてもよいシクロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロアルキレン、置換されていてもよいヘテロアルケニレン、置換されていてもよいヘテロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキレン、置換されていてもよいヘテ

ロシクロアルケニレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキニレン、置換されていてもよいアリーレン、または置換されていてもよいヘテロアリーレン] - (置換されていてもよい C_{0-k} アルキレン) - であり、 k は、5以上の整数であり、

y および z は、それぞれ独立して、0～100（好ましくは0～10）の整数であり、

$(X_{AA})_y$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される y 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 y 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

$(X_{AA})_z$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される z 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 z 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

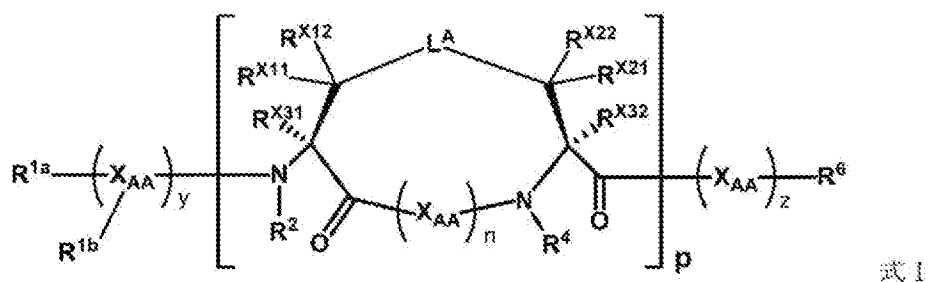
n は整数であり、（好ましくは n は1）であり、

p は、1～100（好ましくは1～10）の整数である、

化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

（項目21）式1：

[化2]



により表される化合物もしくはその塩またはその立体異性体であって、式中、 R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、またはヒドロキシルであり、または、 R^{1a} および R^{1b} が一緒になって、

置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環または置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

R^2 および R^4 は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシルであり、または窒素保護基であり、

R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X21} 、および R^{X22} は、それぞれ独立して、水素、メチル、メトキシ、メトキシメチル、メチルもしくはBocで置換された第二級アミン、(メチルで置換された)第三級アミン、メチルで置換された第四級アンモニウム、ハロゲンで置換されたメチルであり、または、

R^{X11} および R^{X12} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、非置換飽和 C_{3-10} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい飽和3~10員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、

R^{X21} および R^{X22} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、非置換飽和 C_{3-10} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい飽和3~10員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、ただし、 R^{X11} および R^{X12} が共に水素であることはなく、また、 R^{X21} および R^{X22} が共に水素であることはなく、

R^{X31} および R^{X32} は、各々独立して、水素またはハロゲンであり、

R^6 は、 $-R^B$ 、 $-OR^B$ 、 $-N(R^B)_2$ 、または $-SR^B$ であり、ここで、 R^B は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシル、ヒドロキシルであり、または、2つの R^B 基が一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環または置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

L^A は、それぞれ独立して、 $-$ (置換されていてもよい C_{0-k} アルキレン)

— [置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、置換されていてもよいアルキニレン、置換されていてもよいシクロアルキレン、置換されていてもよいシクロアルケニレン、置換されていてもよいシクロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロアルキレン、置換されていてもよいヘテロアルケニレン、置換されていてもよいヘテロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルケニレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキニレン、置換されていてもよいアリーレン、または置換されていてもよいヘテロアリーレン] — (置換されていてもよい C_{0-k} アルキレン) — であり、 k は、5以上の整数であり、

y および z は、それぞれ独立して、0～10の整数であり、

$(X_{AA})_y$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される y 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 y 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

$(X_{AA})_z$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される z 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 z 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

n は1であり、

p は、1～10の整数である、

化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目22) R^{x11} 、 R^{x12} 、 R^{x21} 、および R^{x22} は、それぞれ独立して、置換アルキル、置換アルケン、置換アルキン、置換されていてもよいヘテロアルキル、イミン、ニトリル、置換されていてもよい第二級アミン、置換されていてもよい第三級アミン、置換されていてもよい第四級アンモニウム、スルホン(SO_2)、スルホキシド、または炭素原子置換基であり、または、

R^{x11} および R^{x12} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリ

ールを形成してもよく、

R^{X21} および R^{X22} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく、ただし、 R^{X11} および R^{X12} が共に水素であることはなく、また、 R^{X21} および R^{X22} が共に水素であることはない、上記項目のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目 23) R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X21} 、および R^{X22} は、それぞれ独立して、メトキシ、メトキシメチル、メチルもしくは Boc で置換された第二級アミン、(メチルで置換された)第三級アミン、メチルで置換された第四級アンモニウム、ハロゲンで置換されたメチルであり、または、

R^{X11} および R^{X12} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、非置換飽和 C_{3-10} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい飽和 3～10 員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、

R^{X21} および R^{X22} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、非置換飽和 C_{3-10} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい飽和 3～10 員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、ただし、 R^{X11} および R^{X12} が共に水素であることはなく、また、 R^{X21} および R^{X22} が共に水素であることはない、上記項目のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目 24) 前記化合物は β ストランド構造を含む、上記項目のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目 25) R^{X11} 、 R^{X12} 、および L^A に結合している炭素が、第四級である、上記項目のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目 26) R^{X21} 、 R^{X22} 、および L^A に結合している炭素が、第四級であ

る、上記項目のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目27) R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X21} 、および R^{X22} は、それぞれ独立して、メチル、ハロゲンで置換されたメチル、 $-OMe$ 、メトキシメチル、 t -ブトキシ、飽和 C_{3-12} カルボシクリル、 $-N(Me)_2$ 、 $-CH_2-N(Me)_2$ 、 $-N(Me)-(Boc)$ 、 $-CH_2-N(Me)-(Boc)$ 、 $-N(t\text{-ブチル})_2$ 、 $-N^+(Me)_3$ 、 $-CH_2-N^+(Me)_3$ 、 $-S^+(Me)_2$ 、 $-S^+(t\text{-ブチル})_2$ 、 $-S^+(3, 5\text{-ジ-}t\text{-ブチルフェニル})_2$ 、 $-S^+(3, 5\text{-ジ-トリフルオロメチルフェニル})_2$ 、 $-S^+(2, 6\text{-ジメチル-4-}t\text{-ブチルフェニル})_2$ 、 $-Si(i\text{-ブチル})(t\text{-ブチル})_2$ 、 $-Si(t\text{-ブチル})_3$ 、 $-P^+(Me)_3$ 、 $-P^+(t\text{-ブチル})_3$ 、 $-P^+(3, 5\text{-ジ-}t\text{-ブチルフェニル})_3$ 、 $-P^+(3, 5\text{-ジ-トリフルオロメチルフェニル})_3$ 、もしくは $-P^+(2, 6\text{-ジメチル-4-}t\text{-ブチルフェニル})_3$ であり、または、 R^{X11} および R^{X12} 、もしくは R^{X21} 、および R^{X22} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、飽和 C_{3-12} カルボシクリル、1個の酸素原子を含有する飽和4～6員ヘテロシクリル、1個もしくは2個のメチル基もしくは Boc 基で置換されていてもよい1個の窒素原子を含有する飽和4～6員ヘテロシクリルを形成する、上記項目のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目28) R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X21} 、および R^{X22} は、それぞれ独立して、ハロゲンで置換されたメチル、 $-OMe$ 、メトキシメチル、 t -ブトキシ、飽和 C_{3-12} カルボシクリル、 $-N(Me)_2$ 、 $-CH_2-N(Me)_2$ 、 $-N(Me)-(Boc)$ 、 $-CH_2-N(Me)-(Boc)$ 、 $-N(t\text{-ブチル})_2$ 、 $-N^+(Me)_3$ 、 $-CH_2-N^+(Me)_3$ 、 $-S^+(Me)_2$ 、 $-S^+(t\text{-ブチル})_2$ 、 $-S^+(3, 5\text{-ジ-}t\text{-ブチルフェニル})_2$ 、 $-S^+(3, 5\text{-ジ-トリフルオロメチルフェニル})_2$ 、 $-S^+(2, 6\text{-ジメチル-4-}t\text{-ブチルフェニル})_2$ 、 $-Si(i\text{-ブチル})(t\text{-ブチル})_2$ 、 $-Si(t\text{-ブチル})_3$ 、 $-P^+(Me)_3$ 、 $-P^+(t\text{-ブチル})_3$ 、 $-P^+(3, 5\text{-$

ジ-tert-ブチルフェニル)₃、-P⁺(3, 5-ジトリフルオロメチルフェニル)₃、もしくは-P⁺(2, 6-ジメチル-4-tert-ブチルフェニル)₃であり、または、R^{X11}およびR^{X12}、もしくはR^{X21}、およびR^{X22}は、それらが結合している炭素原子と一緒に、飽和C₃₋₁₂カルボシクリル、1個の酸素原子を含有する飽和4～6員ヘテロシクリル、1個もしくは2個のメチル基もしくはBoc基で置換されていてもよい1個の窒素原子を含有する飽和4～6員ヘテロシクリルを形成する、上記項目のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目29) R^{X11}、R^{X12}、R^{X21}、およびR^{X22}は、それぞれ独立して、メチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルであり、または、R^{X11}およびR^{X12}は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、1-メチル置換アゼチジン、1-メチル置換ピロリジン、1-メチル置換ピペリジン、オキセタン、テトラヒドロフラン、またはテトラヒドロピランを形成してもよく、R^{X21}およびR^{X22}は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、1-メチル置換アゼチジン、1-メチル置換ピロリジン、1-メチル置換ピペリジン、オキセタン、テトラヒドロフラン、またはテトラヒドロピランを形成してもよい、上記項目のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目30) R^{X11}、R^{X12}、R^{X21}、およびR^{X22}は、それぞれ独立して、置換アルキルである、上記項目のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目31) R^{X11}、R^{X12}、R^{X21}、およびR^{X22}は、それぞれ独立して、ハロゲンで置換されたアルキルである、上記項目のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目32) R^{X11}、R^{X12}、R^{X21}、およびR^{X22}は、それぞれ独立して、フッ素置換されたアルキルである、上記項目のいずれか一項に記載の化合物

もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目 3 3) R^{x11} 、 R^{x12} 、 R^{x21} 、および R^{x22} は、トリフルオロメチルである、上記項目のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目 3 4) L^A が、それぞれ独立して、 $-$ (置換されていてもよい C_{0-k} アルキレン) $-$ [置換されていてもよいアルケニレン、置換されていてもよいアルキニレン、置換されていてもよいヘテロアリーレン、 $-N$ (アルキル) $-$ 、 $-N^+$ (H) (アルキル) $-$ または $-N^+$ (アルキル) (アルキル) $-$] $-$ (置換されていてもよい C_{0-k} アルキレン) $-$ である、上記項目のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目 3 5) L^A が、それぞれ独立して、 $-$ 置換されていてもよい C_{0-k} アルキレン $-$ 置換 C_{0-k} アルキレン $-$ 置換されていてもよい C_{0-k} アルキレン $-$ 、 $-$ 置換されていてもよい C_{0-k} アルキレン $-$ $HC=CH-$ 置換されていてもよい C_{0-k} アルキレン $-$ 、 $-$ 置換されていてもよい C_{0-k} アルキレン $-$ $C\equiv C-$ 置換されていてもよい C_{0-k} アルキレン $-$ 、 $-$ 置換されていてもよい C_{0-k} アルキレン $-$ (置換されていてもよい 5 員ヘテロアリーレン) $-$ 置換されていてもよい C_{0-k} アルキレン $-$ 、 $-$ 置換されていてもよい C_{0-k} アルキレン $-$ N (アルキル) $-$ 置換されていてもよい C_{0-k} アルキレン $-$ 、 $-$ 置換されていてもよい C_{0-k} アルキレン $-$ N^+ (H) (アルキル) $-$ 置換されていてもよい C_{0-k} アルキレン $-$ 、または、 $-$ 置換されていてもよい C_{0-k} アルキレン $-$ N^+ (アルキル) (アルキル) $-$ 置換されていてもよい C_{0-k} アルキレン $-$ であり、 k は各々独立して、5 以上の整数である、項目 2 3 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目 3 6) L^A が、それぞれ独立して、 $-$ 置換されていてもよい C_{0-5} アルキレン $-$ $HC=CH-$ 置換されていてもよい C_{0-5} アルキレン $-$ 、 $-$ 置換されていてもよい C_{0-5} アルキレン $-$ $C\equiv C-$ 置換されていてもよい C_{0-6} アルキレン $-$ 、 $-$ 置換されていてもよい C_{0-5} アルキ

レンー（非置換5員ヘテロアリーレン）－置換されていてもよい C_{0-5} アルキレンー、－置換されていてもよい C_{0-5} アルキレンーN（ C_{1-6} アルキル）－もしくは置換非置換 C_{0-5} アルキレンー、または－置換されていてもよい C_{0-5} アルキレンーN⁺（H）（ C_{1-6} アルキル）－もしくは置換非置換 C_{0-5} アルキレンー、または－置換されていてもよい C_{0-5} アルキレンーN⁺（ C_{1-6} アルキル）（ C_{1-6} アルキル）－もしくは置換非置換 C_{0-5} アルキレンーである、上記項目のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

（項目37）前記非置換5員ヘテロアリーレンが、トリアゾールジイルである、上記項目のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

（項目38）前記非置換5員ヘテロアリーレンが、1, 2, 3-トリアゾールー1, 4-ジイルまたは1, 2, 3-トリアゾールー1, 5-ジイルである、上記項目のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

（項目39） R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X22} 、 R^{X21} 、 R^{X31} 、 R^{X32} 、および L^A の少なくとも一つが、－P⁺（置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいヘテロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール）₃、－S⁺（置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいヘテロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール）₂、または－Sⁱ（置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいヘテロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール）₃を含む、上記項目のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

（項目40）前記－P⁺（置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール）₃、－S⁺（置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換され

ていてもよいヘテロアリール)₂および-S i (置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)₄の前記置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールは、アルキルオキシ、アリールオキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい-C(=O)NH₂、アルキルチオ、アリールチオ、置換されていてもよい-S(=O)₂-アルキル、および置換されていてもよい-S(=O)₂-アリールからなる群より選択される1個または2個以上の置換基で置換されている、上記項目のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目41) 前記-P⁺ (置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)₃、-S⁺ (置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)₂および-S i (置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)₄の前記置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールは、アルキルもしくはアリールで二置換されているアミノ基で置換されている、上記項目のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目41A)

以下の表：

[表A]

PI3K - 4-6 (Ac)		PI3K - 4-6 (FITC)	
Position	Amino Acid	Position	Amino Acid
0	R	0	R
1	H	1	H
2	β -DM4	2	β -DM4
3	K	3	K
4	β -DM6	4	β -DM6
5	F	5	F
6	I	6	I
7	W	7	W
8	Ac	8	β -Ala
		9	FITC

に示すアミノ酸位 0～8 またはアミノ酸位 0～9 のアミノ酸配列を有し、 β -DM4 および β -DM6 の二重結合部分が架橋されている（ここで、表中アミノ酸は 1 文字表記または 3 文字表記のいずれかであり、DM4、DM6、および FITC はそれぞれ Dimethyl 4、Dimethyl 6、および Fluorescein IsoThioCyanate の略称である）、上記項目のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

（項目 4 2）上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の組成物、上記項目のいずれか一項に記載の化合物部分、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物を含む、ペプチドおよびタンパク質の凝集体作成のためまたは凝集開始剤として使用するための組成物。

（項目 4 3 A）上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の組成物、上記項目のいずれか一項に記載の化合物部分、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物を含む、 β ストラン

ド構造で阻害することができる生体高分子に関する相互作用を阻害するための組成物。

(項目 4 3 B) 前記生体高分子間に関する相互作用が、タンパク質間相互作用 (Protein-Protein Interaction (PPI)) を含む、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 4 4) 上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の組成物、上記項目のいずれか一項に記載の化合物部分、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物を含む、細胞膜透過のための組成物。

(項目 4 5) 上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の組成物、上記項目のいずれか一項に記載の化合物部分、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物。

(項目 4 6) 上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の組成物、上記項目のいずれか一項に記載の化合物部分、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物を含む、ペプチド模倣物として使用するための組成物。

(項目 4 6 A) 上記または下記項目のいずれか一項または複数に記載の 1 または複数の特徴をさらに備える項目 4 2 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 4 7) [0305] 段落 ([化226] から [化305] まで) に記載される人工アミノ酸 X および本明細書に記載されるその他の人工アミノ酸から選択される、アミノ酸もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目 4 7 A) [0305] 段落 ([化226] から [化305] まで) に記載される人工アミノ酸 X から選択される、アミノ酸もしくはその立体異性

体、またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目 4 8) [0 3 0 5] 段落 ([化 2 2 6] から [化 3 0 5] まで) に記載される人工アミノ酸 X および本明細書に記載されるその他の人工アミノ酸からなる群より選択される構造を有するアミノ酸もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物を含む、架橋ペプチドを製造するための原料として使用するための組成物。

(項目 4 8 A) [0 3 0 5] 段落 ([化 2 2 6] から [化 3 0 5] まで) に記載される人工アミノ酸 X からなる群より選択される構造を有するアミノ酸もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物を含む、架橋ペプチドを製造するための原料として使用するための組成物。

(項目 4 9) 前記架橋ペプチドは、 β 位が第三級または第四級である、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 5 0) 前記架橋ペプチドは、上記項目のいずれか一項に記載される架橋ペプチド、化合物、もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物である、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 5 1) [0 3 0 5] 段落 ([化 2 2 6] から [化 3 0 5] まで) に記載される人工アミノ酸 X の化合物からなる群より選択される構造を有するアミノ酸。

(項目 5 2) [0 3 0 5] 段落 ([化 2 2 6] から [化 3 0 5] まで) に記載される人工アミノ酸 X からなる群より選択される構造を有するアミノ酸を含む、架橋ペプチドを製造するための原料として使用するための組成物。

(項目 5 3) 前記架橋ペプチドは、 β 位が第三級または第四級である、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 5 4) 前記架橋ペプチドは、上記項目のいずれか一項に記載される架橋ペプチド、化合物、もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物である、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 A 1) β ストランド構造を含むペプチド部分を架橋するための方法であって、該方法は、アミノ酸構造を含むか合成後にアミノ酸構造を形成する

材料であり、該アミノ酸構造における β 位が3級または4級構造を取る架橋ペプチド材料を用いて架橋ペプチドを生成する工程を含む方法。

(項目A2) ペプチドおよびタンパク質の凝集体作成を行うか、または凝集開始剤として使用する方法であって、上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の組成物、上記項目のいずれか一項に記載の化合物部分、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物を用いてペプチドおよびタンパク質の凝集体作成を行うか、または凝集開始剤として用いて凝集対を作製する工程を包含する、方法。

(項目A3A) β ストランド構造で阻害することができる生体高分子に関する相互作用を阻害するための方法であって、上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の組成物、上記項目のいずれか一項に記載の化合物部分、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物の有効量を用いて、 β ストランド構造で阻害される対象に接触させる工程を包含する、方法。

(項目A3B) 前記生体高分子に関する相互作用が、タンパク質間相互作用 (Protein-Protein Interaction (PPI)) を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目A4) 上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の組成物、上記項目のいずれか一項に記載の化合物部分、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物を含む、細胞膜透過のための組成物。

(項目A5) 上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の組成物、上記項目のいずれか一項に記載の化合物部分、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物の有効量を被験体に投

与する工程を包含する、被験体の疾患、障害または症状の治療または予防のための方法。

(項目 A 6) 上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の組成物、上記項目のいずれか一項に記載の化合物部分、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物をペプチド模倣物として使用する工程を包含する、ペプチド模倣物として使用する方法。

(項目 A 7) 上記または下記項目のいずれか一項または複数に記載の 1 または複数の特徴をさらに備える、項目 A 1 ～ A 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 B 1) アミノ酸構造を含むか合成後にアミノ酸構造を形成する材料であり、該アミノ酸構造における β 位が 3 級または 4 級構造を取る架橋ペプチド材料の、 β ストランド構造を含むペプチド部分を架橋するための医薬を製造するための使用。

(項目 B 2) 上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の組成物、上記項目のいずれか一項に記載の化合物部分、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物の、ペプチドおよびタンパク質の凝集体作成を行うか、または凝集開始剤として使用することによる医薬を製造するための使用。

(項目 B 3 A) 上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の組成物、上記項目のいずれか一項に記載の化合物部分、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物の、 β ストランド構造で阻害することができる生体高分子に関する相互作用を阻害することによる医薬の製造のための使用。

(項目 B 3 B) 前記生体高分子に関する相互作用が、タンパク質間相互作用 (Protein-Protein Interaction (PPI))

を含む、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 4) 上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の組成物、上記項目のいずれか一項に記載の化合物部分、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物の、細胞膜透過の医薬の製造における使用。

(項目 B 5) 上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の組成物、上記項目のいずれか一項に記載の化合物部分、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物の、被験体の疾患、障害または症状の治療または予防のための使用。

(項目 B 6) 上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の組成物、上記項目のいずれか一項に記載の化合物部分、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物の、ペプチド模倣物による医薬の製造における使用。

(項目 B 7) 上記または下記項目のいずれか一項または複数に記載の 1 または複数の特徴をさらに備える、項目 B 1 ～ B 6 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 C 1) β ストランド構造を含むペプチド部分を架橋するための、アミノ酸構造を含むか合成後にアミノ酸構造を形成する材料であり、該アミノ酸構造における β 位が 3 級または 4 級構造を取る架橋ペプチド材料。

(項目 C 2) ペプチドおよびタンパク質の凝集体作成を行うか、または凝集開始剤として使用するための、上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の組成物、上記項目のいずれか一項に記載の化合物部分、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目C3) β ストランド構造で阻害することができる生体高分子に関する相互作用を阻害するための、上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の組成物、上記項目のいずれか一項に記載の化合物部分、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目C3A) 前記生体高分子に関する相互作用が、タンパク質間相互作用 (Protein-Protein Interaction (PPI)) を含む、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目C4) 細胞膜透過のため、上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の組成物、上記項目のいずれか一項に記載の化合物部分、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目C5) 被験体の疾患、障害または症状の治療または予防のための、上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の組成物、上記項目のいずれか一項に記載の化合物部分、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目C6) ペプチド模倣物として使用するための、上記項目のいずれか一項に記載の架橋ペプチド、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の組成物、上記項目のいずれか一項に記載の化合物部分、上記項目のいずれか一項のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目C7) 上記または下記項目のいずれか一項または複数に記載の1または複数の特徴をさらに備える、項目C1～C6の架橋ペプチド、組成物、化合物部分、化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

[0005] 本開示において、上記1または複数の特徴は、明示された組み合わせに加

え、さらに組み合わせて提供されうることが意図される。本開示のなおさらなる実施形態および利点は、必要に応じて以下の詳細な説明を読んで理解すれば、当業者に認識される。

発明の効果

[0006] ポリペプチドの β ストランド構造の安定化することができ、 β ストランド構造が重要な生物学的機能（例えば、膜との相互作用や凝集体形成や凝集反応開始）において重要な役割を果たし得るペプチドを提供する。

図面の簡単な説明

[0007] [図1-1]図1-1は、本開示の架橋ペプチドのCDスペクトルの測定結果を示す。WTは野生型を示し、BPはBridge peptideの略で架橋ペプチドを示し、BP4-5は β -DM4（N末端側）と β -DM5（C末端側）による架橋ペプチドを、BP4-6 1stは β -DM4（N末端側）と β -DM6（C末端側）による架橋ペプチドでHPLCによる精製で最初に分取された異性体を、BP4-6 2ndは β -DM4（N末端側）と β -DM6（C末端側）による架橋ペプチドでHPLCによる精製で2番目に分取された異性体を、BP5-4は β -DM5（N末端側）と β -DM4（C末端側）による架橋ペプチドを、BP5-5は β -DM5（N末端側）と β -DM5（C末端側）による架橋ペプチドを示す。

[図1-2]図1-2は、本開示の架橋ペプチドのCDスペクトルの測定結果を示す。BPはBridge peptideの略で架橋ペプチドを示し、BP5-6 1stは β -DM5（N末端側）と β -DM6（C末端側）による架橋ペプチドでHPLCによる精製で最初に分取された異性体を、BP5-6 2ndは β -DM5（N末端側）と β -DM6（C末端側）による架橋ペプチドでHPLCによる精製で2番目に分取された異性体を、BP6-4は β -DM6（N末端側）と β -DM4（C末端側）による架橋ペプチドを、BP6-5は β -DM6（N末端側）と β -DM5（C末端側）による架橋ペプチドを、BP6-6は β -DM6（N末端側）と β -DM6（C末端側）による架橋ペプチドを示す。

[図2]図2は、本開示の架橋ペプチドのCDスペクトルの測定結果を示す。WTは野生型を示し、BP4-6 1stは β -DM4（N末端側）と β -DM6（C末端側）による架橋ペプチドでHPLCによる精製で最初に分取された異性体を、BP5-6 1stは β -DM5（N末端側）と β -DM6（C末端側）による架橋ペプチドでHPLCによる精製で最初に分取された異性体を、BP6-6は β -DM6（N末端側）と β -DM6（C末端側）による架橋ペプチドを示す。

[図3]図3は、本開示の架橋ペプチドの熱変性への安定性評価実験の結果を示す。

[図4] β DTFM4_1st_peakおよび β DTFM4_2nd_peakにおける実測VCDスペクトル（上）および理論VCDスペクトル（下）を示す。

[図5]図5は、BP4-6Z_Alaにおけるペプチド配列とラムチャンドランプロット解析の結果を示す。

[図6]図6は、BP4-6E_Alaにおけるペプチド配列とラムチャンドランプロット解析の結果を示す。

[図7]図7は、架橋部分にオレフィンを含む架橋ペプチドの1つの構造最適化計算の結果の3次元構造を示す。

発明を実施するための形態

[0008] 以下に、本開示をさらに詳細に説明する。

本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。従って、単数形の冠詞（例えば、英語の場合は「a」、「an」、「the」など）は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。したがって、他に定義されない限り、本明細書中で使用されるすべての専門用語および科学技術用語は、本開示の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書（定義を含めて）が優先する。

最初に本開示において使用される用語および一般的な技術を説明する。

(定義)

[0009] 具体的な官能基および化学用語の定義を下により詳細に記載する。化学元素は *Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Ed. 内表紙の元素周期表CAS版に従って同定され、具体的な官能基はそこに記載の通りに一般的に定義される。加えて、有機化学の一般的な法則、さらには具体的な官能部分および反応性は、*Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999、*Smith and March March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001、*Larock, Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989、および *Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されている。

[0010] 「基」なる用語は、別途指定されない限り、1価基を意味する。1価基でない例としては、アルキレン基（2価）などが挙げられる。また、下記の置換基等の説明において、「基」なる用語を省略する場合もある。

[0011] 本明細書において、「置換されていてもよい」もしくは「置換されている」で定義される場合における置換基の数は、特に限定がない場合、置換可能であれば特に制限はなく、1または複数である。また、特に指示した場合を除き、各々の置換基の説明はその置換基が他の置換基の一部分または置換基である場合にも該当する。「置換されていてもよい」は、「非置換または置換」と互換可能に使用される。

[0012] ある基が置換されていてもよい場合、該基は、1価置換基で置換されていてもよく、2価置換基で置換されていてもよい。1価置換基の例としては、アルキル、アルケニル、アルキニルなどの脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルなどのカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、チオシアノ、ニトロ、ハロゲン（F、Cl、Br、Iなど）、カルボキシ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、カルバモイル、一三置換Si（例えば、アルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される3個の置換基で置換されている）、ヒドロキシ保護基、アミノ保護基、炭素原子置換基、本明細書中に記載される1価基などが挙げられるが、これらに限定されない。2価置換基の例としては、オキソ（=O）、イミノ（=NH）、置換イミノ（=N-R^b）、=S、=NN（R^b）₂、=NNR^bCO（=O）R^a、=NNR^bCO（=O）OR^a、=NNR^bSO（=O）₂R^a、=NOR^c、本明細書中に記載される2価置換基（ここで、R^a、R^b、およびR^cは、本明細書中で定義されるとおりである）などが挙げられるが、これらに限定されない。

[0013] 本明細書に記載の化合物、アミノ酸、およびポリペプチドは1つまたは2つ以上の不斉中心を含み得、それゆえに種々の異性体形態、例えばエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーとして存在し得る。例えば、本明細書に記載の化合物、アミノ酸、およびポリペプチドは、個別のエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは幾何異性体の形態であり得、または立体異性体の混合物の形態であり得る（ラセミ混合物および1つまたは2つ以上の立体異性体が濃縮された混合物を含む）。異性体は当業者に公知の方法（キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）ならびにキラル塩の形成および結晶化を含む）によって混合物から単離され得る。または、好ましい異性体が不斉合成によって調製され得る。例えば、Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)、Wilén et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L.

Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962)、およびWilensky, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)参照。本開示は、加えて、他の異性体を実質的に含まない個別の異性体およびその代わりに種々の異性体の混合物としての、本明細書に記載の化合物、アミノ酸、およびポリペプチドを包含する。

[0014] 値の範囲が挙げられているときには、範囲内の各値および部分範囲を包含することが意図されている。例えば「C₁₋₆アルキル」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅、およびC₅₋₆アルキルを包含することが意図されている。

[0015] 本明細書において用いられる場合、接尾辞「エン」で終わる置換基名は、本明細書において定義されるモノラジカル基からの追加の水素原子の除去に由来する、ビラジカルを指す。それゆえに、例えば、本明細書において定義されるモノラジカルのアルキルは、追加の水素原子の除去によってビラジカルのアルキレンとなる。同様に、アルケニルはアルケニレンであり、アルキニルはアルキニレンであり、ヘテロアルキルはヘテロアルキレンであり、ヘテロアルケニルはヘテロアルケニレンであり、ヘテロアルキニルはヘテロアルキニレンであり、カルボシクリルはカルボシクリレンであり、ヘテロシクリルはヘテロシクリレンであり、アリールはアリーレンであり、ヘテロアリールはヘテロアリーレンである。

[0016] 本明細書中で使用される場合、用語「C_{0-k}アルキレン」は、0個からk個の炭素を有するアルキレンを意味する。C₀アルキレンは、単結合を意味する。kは、1以上、2以上、3以上、4以上、5以上、または6以上の整数である。ある実施形態において、kは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、もしくは20、またはそれより大きい整数である。

[0017] 用語「脂肪族」は、本明細書において用いられる場合、非芳香族かつ非環

式の、飽和および不飽和、直鎖（すなわち非分岐）および分岐炭化水素を含む。用語「脂肪族基」は、前記脂肪族炭化水素から1個の水素を除くことにより生じる基を指す。いくつかの実施形態において、脂肪族基は1つまたは2つ以上の置換基および／または官能基によって置換されていてもよい。当業者には当然のことながら、「脂肪族」は本明細書においてはアルキル、アルケニル、アルキニルを含むことが意図されている。

[0018] 用語「ヘテロ脂肪族」は、本明細書において用いられる場合、1つまたは2つ以上の酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素原子を、例えば炭素原子の代わりに含有する脂肪族部分を指す。ヘテロ脂肪族部分は分岐であっても、非分岐であってもよいが、非芳香族かつ非環式である。用語「ヘテロ脂肪族基」は、前記ヘテロ脂肪族から1個の水素を除くことにより生じる基を指す。ある実施形態において、ヘテロ脂肪族基は、独立して1つまたは2つ以上の置換基で置換されていてもよく、前記置換基は、脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアルキルチオ、ヘテロアリールチオ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-C(O)R_{xa}$ 、 $-CO_2(R_{xa})$ 、 $-CON(R_{xa})_2$ 、 $-OC(O)R_{xa}$ 、 $-OCO_2R_{xa}$ 、 $-OCON(R_{xa})_2$ 、 $-N(R_{xa})_2$ 、 $-S(O)_2R_{xa}$ 、 $-NR_{xa}(CO)R_{xa}$ を含むが、それらに限定されない。 R_{xa} のそれぞれは独立して脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルを含むが、それらに限定されない。上および本明細書に記載の脂肪族置換基、ヘテロ脂肪族置換基、アリールアルキル置換基、カルボシクリル置換基、ヘテロシクリル置換基、およびヘテロアリールアルキル置換基は、さらに置換されていてもよい。上および本明細書に記載のアリール置換基およびヘテロアリー

ル置換基は、置換されていてもよく、非置換であってもよい。一般的に適用可能な置換基の追加の例は、本明細書に記載の例において示される具体的な実施形態によって例示される。

[0019] 本明細書において用いられる場合、「アルキル」は、1～30個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐飽和炭化水素基のラジカルを指す（「C₁₋₃₀アルキル」）。いくつかの実施形態においてアルキル基は1～20個の炭素原子を有する（「C₁₋₂₀アルキル」）。いくつかの実施形態においてアルキル基は1～10個の炭素原子を有する（「C₁₋₁₀アルキル」）。いくつかの実施形態においてアルキル基は1～9つの炭素原子を有する（「C₁₋₉アルキル」）。いくつかの実施形態においてアルキル基は1～8つの炭素原子を有する（「C₁₋₈アルキル」）。いくつかの実施形態においてアルキル基は1～7つの炭素原子を有する（「C₁₋₇アルキル」）。いくつかの実施形態においてアルキル基は1～6つの炭素原子を有する（「C₁₋₆アルキル」）。いくつかの実施形態においてアルキル基は1～5つの炭素原子を有する（「C₁₋₅アルキル」）。いくつかの実施形態においてアルキル基は1～4つの炭素原子を有する（「C₁₋₄アルキル」）。いくつかの実施形態においてアルキル基は1～3つの炭素原子を有する（「C₁₋₃アルキル」）。いくつかの実施形態においてアルキル基は1～2つの炭素原子を有する（「C₁₋₂アルキル」）。いくつかの実施形態においてアルキル基は1つの炭素原子を有する（「C₁アルキル」）。いくつかの実施形態においてアルキル基は2～6つの炭素原子を有する（「C₂₋₆アルキル」）。C₁₋₆アルキル基の例は、メチル（C₁）、エチル、（C₂）、*n*-プロピル（C₃）、イソプロピル（C₃）、*n*-ブチル（C₄）、*tert*-ブチル（C₄）、*sec*-ブチル（C₄）、イソブチル（C₄）、*n*-ペンチル（C₅）、3-ペンタニル（C₅）、アミル（C₅）、ネオペンチル（C₅）、3-メチル-2-ブタニル（C₅）、第三級アミル（C₅）、および*n*-ヘキシル（C₆）を含む。アルキル基の追加の例は*n*-ヘプチル（C₇）、*n*-オクチル（C₈）および同様のものを含む。別様に指定されていない限り、アルキル基のそれぞれは独立して非置換であるか（「非置換ア

ルキル」)、または1つもしくは2つ以上の置換基によって置換される(「置換アルキル」)。ある実施形態においてアルキル基は非置換 C_{1-10} アルキル(例えば $-CH_3$)である。ある実施形態においてアルキル基は置換 C_{1-10} アルキルである。

[0020] 「ペルハロアルキル」は本明細書において定義される置換アルキル基であり、水素原子の全てが独立してハロゲン、例えば、フルオロ、ブロモ、クロロ、またはヨードによって置き換えられる。いくつかの実施形態においてアルキル部分は1~8つの炭素原子を有する(「 C_{1-8} ペルハロアルキル」)。いくつかの実施形態においてアルキル部分は1~6つの炭素原子を有する(「 C_{1-6} ペルハロアルキル」)。いくつかの実施形態においてアルキル部分は1~4つの炭素原子を有する(「 C_{1-4} ペルハロアルキル」)。いくつかの実施形態においてアルキル部分は1~3つの炭素原子を有する(「 C_{1-3} ペルハロアルキル」)。いくつかの実施形態においてアルキル部分は1~2つの炭素原子を有する(「 C_{1-2} ペルハロアルキル」)。いくつかの実施形態において水素原子の全てはフルオロによって置き換えられる。いくつかの実施形態において水素原子の全てはクロロによって置き換えられる。ペルハロアルキル基の例は $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CFCl_2$ 、 $-CF_2Cl$ 、および同様のものを含む。

[0021] 本明細書において用いられる場合、「ヘテロアルキル」は、1~30個の炭素原子を有し、主鎖中に含まれる酸素、窒素、および硫黄から独立して選択される1~10個のヘテロ原子をさらに含む、直鎖もしくは分岐飽和炭化水素基のラジカルを指す(「 C_{1-30} ヘテロアルキル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は1~20個の炭素原子および1~10個のヘテロ原子を有する(「 C_{1-20} ヘテロアルキル」)。いくつかの実施形態においてヘテロアルキル基は1~10個の炭素原子および1~10個のヘテロ原子を有する(「 C_{1-10} ヘテロアルキル」)。いくつかの実施形態においてヘテロアルキル基は1~9つの炭素原子および1~6つのヘテロ原子を有する(「 C_{1-9} ヘテロアルキル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアル

キル基は1～8つの炭素原子および1～5つのヘテロ原子を有する（「C₁₋₈ヘテロアルキル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルキル基は1～7つの炭素原子および1～4つのヘテロ原子を有する（「C₁₋₇ヘテロアルキル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルキル基は1～6つの炭素原子および1～3つのヘテロ原子を有する（「C₁₋₆ヘテロアルキル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルキル基は1～5つの炭素原子および1～2つのヘテロ原子を有する（「C₁₋₅ヘテロアルキル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルキル基は1～4つの炭素原子および1～2つのヘテロ原子を有する（「C₁₋₄ヘテロアルキル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルキル基は1～3つの炭素原子および1～2つのヘテロ原子を有する（「C₁₋₃ヘテロアルキル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルキル基は1～2つの炭素原子および1つのヘテロ原子を有する（「C₁₋₂ヘテロアルキル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルキル基は1つの炭素原子および1つのヘテロ原子を有する（「C₁ヘテロアルキル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルキル基は2～6つの炭素原子および1～3つのヘテロ原子を有する（「C₂₋₆ヘテロアルキル」）。別様に指定されていない限り、ヘテロアルキル基のそれぞれは独立して非置換であるか（「非置換ヘテロアルキル」）、または1つもしくは2つ以上の置換基によって置換される「置換ヘテロアルキル」。ある実施形態においてヘテロアルキル基は非置換C₁₋₁₀アルキルである。ある実施形態においてヘテロアルキル基は置換C₁₋₁₀ヘテロアルキルである。

[0022] 本明細書において用いられる場合、「アルケニル」は、2～30個の炭素原子、1つまたは2つ以上の炭素-炭素二重結合を有し、三重結合を有さない直鎖もしくは分岐炭化水素基のラジカルを指す（「C₂₋₃₀アルケニル」）。いくつかの実施形態においてアルケニル基は2～20個の炭素原子を有する（「C₂₋₂₀アルケニル」）。いくつかの実施形態においてアルケニル基は2～10個の炭素原子を有する（「C₂₋₁₀アルケニル」）。いくつかの実施形態においてアルケニル基は2～9つの炭素原子を有する（「C₂₋₉アルケニル」）。

ル」)。いくつかの実施形態においてアルケニル基は2～8つの炭素原子を有する(「C₂₋₈アルケニル」)。いくつかの実施形態においてアルケニル基は2～7つの炭素原子を有する(「C₂₋₇アルケニル」)。いくつかの実施形態においてアルケニル基は2～6つの炭素原子を有する(「C₂₋₆アルケニル」)。いくつかの実施形態においてアルケニル基は2～5つの炭素原子を有する(「C₂₋₅アルケニル」)。いくつかの実施形態においてアルケニル基は2～4つの炭素原子を有する(「C₂₋₄アルケニル」)。いくつかの実施形態においてアルケニル基は2～3つの炭素原子を有する(「C₂₋₃アルケニル」)。いくつかの実施形態においてアルケニル基は2つの炭素原子を有する(「C₂アルケニル」)。1つまたは2つ以上の炭素-炭素二重結合は、内部(例えば2-ブテニル中)または末端(例えば3-ブテニル中)であり得る。C₂₋₄アルケニル基の例は、エテニル(C₂)、1-プロペニル(C₃)、2-プロペニル(C₃)、1-ブテニル(C₄)、2-ブテニル(C₄)、3-ブテニル(C₄)、ブタジエニル(C₄)、および同様のものを含む。C₂₋₆アルケニル基の例は、前述のC₂₋₄アルケニル基、さらにはペンテニル(C₅)、ペンタジエニル(C₅)、ヘキセニル(C₆)、および同様のものを含む。アルケニルの追加の例は、ヘプテニル(C₇)、オクテニル(C₈)、オクタトリエニル(C₈)、および同様のものを含む。別様に指定されていない限り、アルケニル基のそれぞれは独立して非置換であるか(「非置換アルケニル」)、または1つもしくは2つ以上の置換基によって置換される(「置換アルケニル」)。ある実施形態においてアルケニル基は非置換C₂₋₁₀アルケニルである。ある実施形態においてアルケニル基は置換C₂₋₁₀アルケニルである。

[0023] 本明細書において用いられる場合、「ヘテロアルケニル」は、2～30個の炭素原子、1つまたは2つ以上の炭素-炭素二重結合を有し、三重結合を有さず、主鎖中に含まれる酸素、窒素、および硫黄から独立して選択される1～10個のヘテロ原子をさらに含む、直鎖もしくは分岐炭化水素基のラジカルを指す(「C₂₋₃₀ヘテロアルケニル」)。いくつかの実施形態においてヘテロアルケニル基は2～20個の炭素原子および1～10個のヘテロ原子

を有する（「 C_{2-20} ヘテロアルケニル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルケニル基は2～10個の炭素原子および1～10個のヘテロ原子を有する（「 C_{2-10} ヘテロアルケニル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は2～9つの炭素原子および1～6つのヘテロ原子を有する（「 C_{2-9} ヘテロアルケニル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルケニル基は2～8つの炭素原子および1～5つのヘテロ原子を有する（「 C_{2-8} ヘテロアルケニル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルケニル基は2～7つの炭素原子および1～4つのヘテロ原子を有する（「 C_{2-7} ヘテロアルケニル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルケニル基は2～6つの炭素原子および1～3つのヘテロ原子を有する（「 C_{2-6} ヘテロアルケニル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルケニル基は2～5つの炭素原子および1～2つのヘテロ原子を有する（「 C_{2-5} ヘテロアルケニル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルケニル基は2～4つの炭素原子および1～2つのヘテロ原子を有する（「 C_{2-4} ヘテロアルケニル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルケニル基は2～3つの炭素原子および1～2つのヘテロ原子を有する（「 C_{2-3} ヘテロアルケニル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルケニル基は2つの炭素原子および1つのヘテロ原子を有する（「 C_2 ヘテロアルケニル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルケニル基は2～6つの炭素原子および1～3つのヘテロ原子を有する（「 C_{2-6} ヘテロアルケニル」）。別様に指定されていない限り、ヘテロアルケニル基のそれぞれは独立して非置換であるか（「非置換ヘテロアルケニル」）、または1つもしくは2つ以上の置換基によって置換される（「置換ヘテロアルケニル」）。ある実施形態においてヘテロアルケニル基は非置換 C_{2-10} ヘテロアルケニルである。ある実施形態においてヘテロアルケニル基は置換 C_{2-10} ヘテロアルケニルである。

[0024] 本明細書において用いられる場合、「アルキニル」は、2～30個の炭素原子、1つまたは2つ以上の炭素－炭素三重結合、および必要に応じて1つまたは2つ以上の二重結合を有する直鎖もしくは分岐炭化水素基のラジカル

を指す（「 C_{2-30} アルキニル」）。いくつかの実施形態においてアルキニル基は2～20個の炭素原子を有する（「 C_{2-20} アルキニル」）。いくつかの実施形態においてアルキニル基は2～10個の炭素原子を有する（「 C_{2-10} アルキニル」）。いくつかの実施形態においてアルキニル基は2～9つの炭素原子を有する（「 C_{2-9} アルキニル」）。いくつかの実施形態においてアルキニル基は2～8つの炭素原子を有する（「 C_{2-8} アルキニル」）。いくつかの実施形態においてアルキニル基は2～7つの炭素原子を有する（「 C_{2-7} アルキニル」）。いくつかの実施形態においてアルキニル基は2～6つの炭素原子を有する（「 C_{2-6} アルキニル」）。いくつかの実施形態においてアルキニル基は2～5つの炭素原子を有する（「 C_{2-5} アルキニル」）。いくつかの実施形態においてアルキニル基は2～4つの炭素原子を有する（「 C_{2-4} アルキニル」）。いくつかの実施形態においてアルキニル基は2～3つの炭素原子を有する（「 C_{2-3} アルキニル」）。いくつかの実施形態においてアルキニル基は2つの炭素原子を有する（「 C_2 アルキニル」）。1つまたは2つ以上の炭素－炭素三重結合は内部（例えば2－ブチニル中）または末端（例えば3－ブチニル中）であり得る。 C_{2-4} アルキニル基の例は、限定なしにエチニル（ C_2 ）、1－プロピニル（ C_3 ）、2－プロピニル（ C_3 ）、1－ブチニル（ C_4 ）、2－ブチニル（ C_4 ）、および同様のものを含む。 C_{2-6} アルキニル基の例は、前述の C_{2-4} アルキニル基、さらにはペンチニル（ C_5 ）、ヘキシニル（ C_6 ）、および同様のものを含む。アルキニルの追加の例は、ヘプチニル（ C_7 ）、オクチニル（ C_8 ）、および同様のものを含む。別様に指定されていない限り、アルキニル基のそれぞれは独立して非置換であるか（「非置換アルキニル」）、または1つまたは2つ以上の置換基によって置換される（「置換アルキニル」）。ある実施形態においてアルキニル基は非置換 C_{2-10} アルキニルである。ある実施形態においてアルキニル基は置換 C_{2-10} アルキニルである。

[0025] 本明細書において用いられる場合、「ヘテロアルキニル」は、2～30個の炭素原子、1つまたは2つ以上の炭素－炭素三重結合、必要に応じて1つ

または2つ以上の二重結合を有し、主鎖中に含まれる酸素、窒素、および硫黄から独立して選択される1～10個のヘテロ原子をさらに含む、直鎖もしくは分岐炭化水素基のラジカルを指す（「C₂₋₃₀ヘテロアルキニル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルキニル基は2～20個の炭素原子および1～10個のヘテロ原子を有する（「C₂₋₂₀ヘテロアルキニル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルキニル基は2～10個の炭素原子および1～10個のヘテロ原子を有する（「C₂₋₁₀ヘテロアルキニル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルキニル基は2～9つの炭素原子および1～6つのヘテロ原子を有する（「C₂₋₉ヘテロアルキニル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルキニル基は2～8つの炭素原子および1～5つのヘテロ原子を有する（「C₂₋₈ヘテロアルキニル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルキニル基は2～7つの炭素原子および1～4つのヘテロ原子を有する（「C₂₋₇ヘテロアルキニル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルキニル基は2～6つの炭素原子および1～3つのヘテロ原子を有する（「C₂₋₆ヘテロアルキニル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルキニル基は2～5つの炭素原子および1～2つのヘテロ原子を有する（「C₂₋₅ヘテロアルキニル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルキニル基は2～4つの炭素原子および1～2つのヘテロ原子を有する（「C₂₋₄ヘテロアルキニル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルキニル基は2～3つの炭素原子および1～2つのヘテロ原子を有する（「C₂₋₃ヘテロアルキニル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルキニル基は2つの炭素原子および1つのヘテロ原子を有する（「C₂ヘテロアルキニル」）。いくつかの実施形態においてヘテロアルキニル基は2～6つの炭素原子および1～3つのヘテロ原子を有する（「C₂₋₆ヘテロアルキニル」）。別様に指定されていない限り、ヘテロアルキニル基のそれぞれは独立して非置換であるか（「非置換ヘテロアルキニル」）、または1つもしくは2つ以上の置換基によって置換される（「置換ヘテロアルキニル」）。ある実施形態においてヘテロアルキニル基は非置換C₂₋₁₀ヘテロアルキニルである。ある実施形態においてヘ

テロアルキニル基は置換 C_{2-10} ヘテロアルキニルである。

[0026] 本明細書において用いられる場合、「カルボシクリル (carbocyclyl)」または「炭素環式」は、3個以上の環炭素原子および0個のヘテロ原子を非芳香族環系中に有する、非芳香族の環式炭化水素基のラジカルを指す。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3～10個の環炭素原子を有する（「 C_{3-10} カルボシクリル」）。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は3～8個の環炭素原子を有する（「 C_{3-8} カルボシクリル」）。いくつかの実施形態においてカルボシクリル基は3～6個の環炭素原子を有する（「 C_{3-6} カルボシクリル」）。いくつかの実施形態においてカルボシクリル基は3～6個の環炭素原子を有する（「 C_{3-6} カルボシクリル」）。いくつかの実施形態においてカルボシクリル基は5～10個の環炭素原子を有する（「 C_{5-10} カルボシクリル」）。例示的な C_{3-6} カルボシクリル基は、限定なしにシクロプロピル（ C_3 ）、シクロプロペニル（ C_3 ）、シクロブチル（ C_4 ）、シクロブテニル（ C_4 ）、シクロペンチル（ C_5 ）、シクロペンテニル（ C_5 ）、シクロヘキシル（ C_6 ）、シクロヘキセニル（ C_6 ）、シクロヘキサジエニル（ C_6 ）、および同様のものを含む。例示的な C_{3-8} カルボシクリル基は、限定なしに前述の C_{3-6} カルボシクリル基、さらにはシクロヘプチル（ C_7 ）、シクロヘプテニル（ C_7 ）、シクロヘプタジエニル（ C_7 ）、シクロヘプタトリエニル（ C_7 ）、シクロオクチル（ C_8 ）、シクロオクテニル（ C_8 ）、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル（ C_7 ）、ビスクロ[2.2.2]オクタニル（ C_8 ）、および同様のものを含む。例示的な C_{3-10} カルボシクリル基は、限定なしに前述の C_{3-8} カルボシクリル基、さらにはシクロノニル（ C_9 ）、シクロノネニル（ C_9 ）、シクロデシル（ C_{10} ）、シクロデセニル（ C_{10} ）、オクタヒドロ-1H-インデニル（ C_9 ）、デカヒドロナフタレニル（ C_{10} ）、スピロ[4.5]デカニル（ C_{10} ）、および同様のものを含む。前述の例が例示する通り、ある実施形態において、カルボシクリル基は単環式（「単環式カルボシクリル」）または多環式（例えば、縮合、架橋、またはスピロ環系を含有する。例えば二環式系（「二環式カルボシクリル」）また

は三環式系（「三環式カルボシクリル」））であり、飽和であり得るか、あるいは1つまたは2つ以上の炭素－炭素二重または三重結合を含有し得る。

「カルボシクリル」は、上で定義されたカルボシクリル環が1つまたは2つ以上のアリールまたはヘテロアリール基と縮合しており、結合点がカルボシクリル環上にある環系もまた含む。かかる場合に、炭素数は、炭素環式環系中の炭素数を継続して指定する。別様に指定されていない限り、カルボシクリル基のそれぞれは独立して非置換であるか（「非置換カルボシクリル」）、または1つもしくは2つ以上の置換基によって置換される（「置換カルボシクリル」）。ある実施形態においてカルボシクリル基は非置換 C_{3-10} カルボシクリルである。ある実施形態においてカルボシクリル基は置換 C_{3-10} カルボシクリルである。

[0027] いくつかの実施形態において、「カルボシクリル」は、3～10個の環炭素原子を有する単環式飽和カルボシクリル基である（「 C_{3-10} シクロアルキル」）。いくつかの実施形態においてシクロアルキル基は3～8つの環炭素原子を有する（「 C_{3-8} シクロアルキル」）。いくつかの実施形態においてシクロアルキル基は3～6つの環炭素原子を有する（「 C_{3-6} シクロアルキル」）。いくつかの実施形態においてシクロアルキル基は5～6つの環炭素原子を有する（「 C_{5-6} シクロアルキル」）。いくつかの実施形態においてシクロアルキル基は5～10個の環炭素原子を有する（「 C_{5-10} シクロアルキル」）。 C_{5-6} シクロアルキル基の例はシクロペンチル（ C_5 ）およびシクロヘキシル（ C_6 ）を含む。 C_{3-6} シクロアルキル基の例は、前述の C_{5-6} シクロアルキル基、さらにはシクロプロピル（ C_3 ）およびシクロブチル（ C_4 ）を含む。 C_{3-8} シクロアルキル基の例は、前述の C_{3-6} シクロアルキル基、さらにはシクロヘプチル（ C_7 ）およびシクロオクチル（ C_8 ）を含む。別様に指定されていない限り、シクロアルキル基のそれぞれは独立して非置換であるか（「非置換シクロアルキル」）、または1つもしくは2つ以上の置換基によって置換される（「置換シクロアルキル」）。ある実施形態においてシクロアルキル基は非置換 C_{3-10} シクロアルキルである。ある実施形態においてシ

クロアルキル基は置換 C_{3-10} シクロアルキルである。

[0028] 本明細書において用いられる場合、「非芳香族炭素環」は、3個以上の環炭素原子および0個のヘテロ原子を環系中に有する非芳香族環を指し、カルボシクリルとして例示されている炭素環ラジカルの環状構造を包含する。いくつかの実施形態において、二つの置換基（例えば、 R^{x11} および R^{x12} 、または R^{x21} および R^{x22} の組合せ）が、それらが結合している炭素原子と一緒に becoming 非芳香族炭素環を形成する場合、その環状構造の例としては、シクロプロパン、シクロプロペン、シクロブタン、シクロブテン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプテン、シクロヘプタジエン、シクロヘプタトリエン、シクロオクタン、シクロオクテン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビスクロ[2. 2. 2]オクタン、シクロノナン、シクロノネン、シクロデカン、シクロデセン、オクタヒドロ-1H-インデン、デカヒドロナフタレン、スピロ[4. 5]デカンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

[0029] 本明細書において用いられる場合、「ヘテロシクリル (heterocyclyl)」または「ヘテロ環式 (heterocyclic)」は、環炭素原子および1~4つの環ヘテロ原子を有する3~14員非芳香族環系のラジカルを指し、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される（「3~14員ヘテロシクリル」）。1つまたは2つ以上の窒素原子を含有するヘテロシクリル基において、結合点は原子価が許す限り炭素または窒素原子であり得る。ヘテロシクリル基は単環式（「単環式ヘテロシクリル」）または多環式（例えば、縮合、架橋、またはスピロ環系、例えば二環式系（「二環式ヘテロシクリル」）または三環式系（「三環式ヘテロシクリル」））であり得、飽和であり得るか、あるいは1つまたは2つ以上の炭素-炭素二重または三重結合を含有し得る。ヘテロシクリル多環式環系は、1つまたは2つ以上のヘテロ原子を1つまたは両方の環内に含み得る。「ヘテロシクリル」は、上で定義されたヘテロシクリル環が1つまたは2つ以上のカルボシクリル基と縮合して

おり、結合点がカルボシクリルまたはヘテロシクリル環上にある環系、あるいは上で定義されたヘテロシクリル環が1つまたは2つ以上のアリールまたはヘテロアリール基と縮合しており、結合点がヘテロシクリル環上にある環系もまた含む。かかる場合に、環員数は、ヘテロシクリル環系中の環員数を継続して指定する。別様に指定されていない限り、ヘテロシクリルのそれぞれは独立して非置換であるか（「非置換ヘテロシクリル」）、または1つもしくは2つ以上の置換基によって置換される（「置換ヘテロシクリル」）。ある実施形態においてヘテロシクリル基は非置換3～14員ヘテロシクリルである。ある実施形態においてヘテロシクリル基は置換3～14員ヘテロシクリルである。

[0030] いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は環炭素原子および1～4つの環ヘテロ原子を有する5～10員非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～10員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は環炭素原子および1～4つの環ヘテロ原子を有する5～8員非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～8員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は環炭素原子および1～4つの環ヘテロ原子を有する5～6員非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～6員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態において、5～6員ヘテロシクリルは窒素、酸素、および硫黄から選択される1～3つの環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、5～6員ヘテロシクリルは窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2つの環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、5～6員ヘテロシクリルは窒素、酸素、および硫黄から選択される1つの環ヘテロ原子を有する。

[0031] 1つのヘテロ原子を含有する例示的な3員ヘテロシクリル基は、限定なしにアジリジニル、オキシラニル、およびチイラニルを含む。1つのヘテロ原子を含有する例示的な4員ヘテロシクリル基は、限定なしにアゼチジニル、

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

3-c] ピラニル、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジニル、2, 3-ジヒドロフロ [2, 3-b] ピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ- [2, 3-b] ピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ [3, 2-c] ピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-b] ピリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル、および同様のものを含む。

[0032] 一実施形態において、 R^{x11} および R^{x12} 、もしくは R^{x21} および R^{x22} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、2個のメチル基で置換された1個の窒素原子を含有する飽和4～6員ヘテロシクリルを形成する場合、該窒素原子は第四級である。

[0033] 本明細書において用いられる場合、「非芳香族ヘテロ環」は、環炭素原子および1～4つの環ヘテロ原子を有する非芳香族環を指し、ヘテロシクリルとして例示されているヘテロ環ラジカルの環状構造を包含する。いくつかの実施形態において、二つの置換基（例えば、 R^{x11} および R^{x12} 、または R^{x21} および R^{x22} の組合せ）が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって非芳香族ヘテロ環を形成する場合、その環状構造の例としては、アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、テトラヒドロフラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオフェン、ピロリジン、ジヒドロ-1H-ピロール、1H-ピロール-2, 5-ジオン、ジオキサラン、オキサチオラン、ジチオラン、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピペリジン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピリジン、チアン、ピペラジン、モルホリン、ジチアン、ジオキサン、トリアジン、アゼパン、オキセパン、チエパン、アゾカン、オキセカン、チオカンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

[0034] 本明細書において用いられる場合、「アリール」は、芳香族環系中に提供された6～14個の環炭素原子および0個のヘテロ原子を有する単環式または多環式（例えば二環式または三環式） $4n+2$ 芳香族環系（例えば、環式配列によって共有された6、10、または14個の π 電子を有する）のラジ

カルを指す（「 C_{6-14} アリール」）。いくつかの実施形態においてアリール基は6つの環炭素原子を有する（「 C_6 アリール」、例えばフェニル）。いくつかの実施形態においてアリール基は10個の環炭素原子を有する（「 C_{10} アリール」、例えば1-ナフチルおよび2-ナフチルなどのナフチル）。いくつかの実施形態において、アリール基は14個の環炭素原子を有する（「 C_{14} アリール」、例えばアントラセニル）。「アリール」は、上で定義されたアリール環が1つまたは2つ以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合しており、ラジカルまたは結合点がアリール環上にある環系もまた含む。かかる場合に、炭素原子数はアリール環系中の炭素原子数を継続して指定する。別様に指定されていない限り、アリール基のそれぞれは独立して非置換であるか（「非置換アリール」）、または1つもしくは2つ以上の置換基によって置換される（「置換アリール」）。ある実施形態においてアリール基は非置換 C_{6-14} アリール基である。ある実施形態においてアリール基は置換 C_{6-14} アリール基である。

[0035] 「アラルキル」は「アルキル」の下位集合であり、本明細書において定義されるアリール基によって置換された本明細書において定義されるアルキル基を指し、結合点はアルキル部分上にある。

[0036] 本明細書において用いられる場合、「ヘテロアリール」は、芳香族環系中に提供された環炭素原子および1～4つの環ヘテロ原子を有する、5～14員単環式または多環式（例えば二環式または三環式） $4n+2$ 芳香族環系（例えば、環式配列によって共有された6、10、または14個の π 電子を有する）のラジカルを指し、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～14員ヘテロアリール」）。1つまたは2つ以上の窒素原子を含有するヘテロアリール基において、結合点は原子価が許す限り炭素または窒素原子であり得る。ヘテロアリール多環式環系は1つまたは2つ以上のヘテロ原子を1つまたは両方の環内に含み得る。「ヘテロアリール」は、上で定義されたヘテロアリール環が1つまたは2つ以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合しており、結合点がヘテロアリール環上

にある環系を含む。かかる場合に、環員数はヘテロアリール環系中の環員数を継続して指定する。「ヘテロアリール」は、上で定義されたヘテロアリール環が1つまたは2つ以上のアリール基と縮合しており、結合点のアリールまたはヘテロアリール環上にある環系もまた含む。かかる場合に、環員数は縮合多環式（アリール／ヘテロアリール）環系中の環員数を指定する。1つの環がヘテロ原子を含有しない多環式ヘテロアリール基（例えばインドリル、キノリニル、カルバゾリルおよび同様のもの）は、結合点はいずれの環、すなわちヘテロ原子を有する環（例えば2-インドリル）またはヘテロ原子を含有しない環（例えば5-インドリル）上でもあり得る。

[0037] いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は芳香族環系中に提供された環炭素原子および1～4つの環ヘテロ原子を有する5～10員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～10員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は芳香族環系中に提供された環炭素原子および1～4つの環ヘテロ原子を有する5～8員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～8員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は芳香族環系中に提供された環炭素原子および1～4つの環ヘテロ原子を有する5～6員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～6員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態において、5～6員ヘテロアリールは窒素、酸素、および硫黄から選択される1～3つの環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、5～6員ヘテロアリールは窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2つの環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、5～6員ヘテロアリールは窒素、酸素、および硫黄から選択される1つの環ヘテロ原子を有する。別様に指定されていない限り、ヘテロアリール基のそれぞれは独立して非置換であるか（「非置換ヘテロアリール」）、または1つもしくは2つ以上の置換基によって置換される（「置換ヘテロアリール」）。ある実施形態においてヘテロアリール基は非置換5

～14員ヘテロアリールである。ある実施形態においてヘテロアリール基は置換5～14員ヘテロアリールである。

[0038] 1つのヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基は、限定なしにピロリル、フラニル、およびチオフェニルを含む。2つのヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基は、限定なしにイミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、およびイソチアゾリルを含む。3つのヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基は、限定なしにトリアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルを含む。4つのヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基は限定なしにテトラゾリルを含む。1つのヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロアリール基は限定なしにピリジニルを含む。2つのヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロアリール基は、限定なしにピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルを含む。3または4つのヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロアリール基は、限定なしにそれぞれトリアジニルおよびテトラジニルを含む。1つのヘテロ原子を含有する例示的な7員ヘテロアリール基は、限定なしにアゼピニル、オキセピニル、およびチエピニルを含む。例示的な5, 6-二環式ヘテロアリール基は、限定なしにインドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリジニル、およびプリニルを含む。例示的な6, 6-二環式ヘテロアリール基は、限定なしにナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、およびキナゾリニルを含む。例示的な三環式ヘテロアリール基は、限定なしにフェナントリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、およびフェナジニルを含む。

[0039] 「ヘテロアラルキル」は「アルキル」の下位集合であり、本明細書におい

て定義されるヘテロアリール基によって置換された本明細書において定義されるアルキル基を指し、結合点はアルキル部分上にある。

[0040] 本明細書において用いられる場合、用語「部分不飽和」は、少なくとも1つの二重または三重結合を含む基を指す。用語「部分不飽和」は、複数の不飽和部位を有する環を包含することは意図されているが、本明細書において定義される芳香族基（例えばアリールまたはヘテロアリール部分）を含むことは意図されていない。

[0041] 本明細書において用いられる場合、用語「飽和」は、二重または三重結合を含有しない、すなわち全て単結合を含有する基を指す。

[0042] 本明細書において定義されるアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリール基は、置換されていてもよく、非置換であってもよい（例えば、「置換」もしくは「非置換」アルキル、「置換」もしくは「非置換」アルケニル、「置換」もしくは「非置換」アルキニル、「置換」もしくは「非置換」カルボシクリル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロシクリル、「置換」もしくは「非置換」アリール、または「置換」もしくは「非置換」ヘテロアリール基）。一般的に、用語「置換」は、用語「必要に応じて」が先行しているか否かにかかわらず、基（例えば炭素または窒素原子）の上に存在する少なくとも1つの水素が、許容される置換基、例えば置換によって安定な化合物（例えば、転位、環化、脱離、または他の反応による変換を自発的に受けることがない化合物）をもたらす置換基によって置き換えられるということを意味する。別様に指示されない限り、「置換」された基は基の1つまたは2つ以上の置換可能な位置に置換基を有し、いずれかの所与の構造中の1つより多い位置が置換されるときには、置換基は各位置において同じかまたは異なる。用語「置換」は、有機化合物の全ての許容される置換基、安定な化合物の形成をもたらす本明細書に記載の置換基のいずれか、による置換を含むと考えられる。本開示は、安定な化合物に到達するためにいずれかおよび全てのかかる組み合わせを考える。本開示の目的のためには、ヘテロ原子、例えば窒素は、ヘテロ

原子の原子価を満たして安定な部分の形成をもたらす水素置換基および／または本明細書に記載のいずれかの好適な置換基を有し得る。

[0043] 例示的な炭素原子置換基は、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SSR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ペルハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-14} カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、および5～14員ヘテロアリールを含むが、それらに限定されない。各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5つの R^{dd} 基によって置換さ

れる。

あるいは炭素原子上の2つのジェミナル水素が、基 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NN$ ($R^{bb})_2$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}S(=O)2R^{aa}$ 、 $=NR^{bb}$ 、または $=NOR^{cc}$ によって置き換えられる。 R^{aa} のそれぞれは独立して C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ペルハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、および5～14員ヘテロアリールから選択されるか、あるいは2つの R^{aa} 基が連結されて3～14員ヘテロシクリルまたは5～14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5つの R^{dd} 基によって置換される。

R^{bb} のそれぞれは独立して水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{cc})_2)$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ペルハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、および5～14員ヘテロアリールから選択されるか、あるいは2つの R^{bb} 基が連結されて3～14員ヘテロシクリルまたは5～14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5つの R^{dd} 基によって置換される。

R^{cc} のそれぞれは独立して水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ペルハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、および5～14員ヘテロアリール

から選択されるか、あるいは、2つの R^{cc} 基が連結されて3～14員ヘテロシクリルまたは5～14員ヘテロアリール環を形成する。各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5つの R^{dd} 基によって置換される。

R^{dd} のそれぞれは独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{ee}$ 、 $-ON(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{ee})R^{ff}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{ee}$ 、 $-SSR^{ee}$ 、 $-C(=O)R^{ee}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{ee}$ 、 $-OC(=O)R^{ee}$ 、 $-OCO_2R^{ee}$ 、 $-C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2N(R^{ff})_2$ 、 $-SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2OR^{ee}$ 、 $-OSO_2R^{ee}$ 、 $-S(=O)R^{ee}$ 、 $-Si(R^{ee})_3$ 、 $-OSi(R^{ee})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=O)SR^{ee}$ 、 $-C(=S)SR^{ee}$ 、 $-SC(=S)SR^{ee}$ 、 $-P(=O)_2R^{ee}$ 、 $-P(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{ee})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ペルハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールから選択される。各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して0、1、2、3、4、または5つの R^{gg} 基によって置換される。あるいは2つのジェミナル R^{dd} 置換基が連結されて $=O$ または $=S$ を形成する。

R^{ee} のそれぞれは独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ペルハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および3～10員ヘテロアリールから選択さ

C_{1-6} アルキル) $_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OC}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{SOC}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{Si}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{S}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{ペルハロアルキル}$ 、 $\text{C}_{2-6}\text{アルケニル}$ 、 $\text{C}_{2-6}\text{アルキニル}$ 、 $\text{C}_{3-10}\text{カルボシクリル}$ 、 $\text{C}_{6-10}\text{アリール}$ 、 $3\sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリールである。あるいは2つのジェミナル R^9 置換基が連結されて $=\text{O}$ または $=\text{S}$ を形成し得る。 X^- は対イオンである。

[0044] 本明細書において用いられる場合、用語「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」は-OH基を指す。用語「置換ヒドロキシル」または「置換ヒドロキシ」は、さらに、親分子に直接的に結合された酸素原子が水素より他の基によって置換されたヒドロキシル基を指し、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3$ 、 $-OP(=O)_2R^{aa}$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、および $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ から選択される基を含む。 R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} は本明細書において定義される通りである。

[0045] 本明細書において用いられる場合、用語「チオール」または「チオ」は—SH基を指す。用語「置換チオール」または「置換チオ」は、さらに、親分子に直接的に結合された硫黄原子が水素より他の基によって置換されたチオール基を指し、 $-SR^{aa}$ 、 $-S=SR^{cc}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC($

=O) SR^{aa} 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、および $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ から選択される基を含む。 R^{aa} および R^{cc} は本明細書において定義される通りである。

[0046] 本明細書において用いられる場合、用語「アミノ」は $-\text{NH}_2$ 基を指す。用語「置換アミノ」は、さらに、本明細書において定義される一置換アミノ、二置換アミノ、または三置換アミノを指す。

[0047] 本明細書において用いられる場合、用語「一置換アミノ」は、親分子に直接的に結合された窒素原子が1つの水素および水素より他の1つの基によって置換されたアミノ基を指し、 $-\text{NH}(\text{R}^{\text{bb}})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NHP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、および $-\text{NHP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ から選択される基を含む。 R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} は本明細書において定義される通りであり、 $-\text{NH}(\text{R}^{\text{bb}})$ 基の R^{bb} は水素でない。

[0048] 本明細書において用いられる場合、用語「二置換アミノ」は、親分子に直接的に結合された窒素原子が水素より他の2つの基によって置換されたアミノ基を指し、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、および $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ から選択される基を含む。 R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} は本明細書において定義される通りであり、ただし親分子に直接的に結合された窒素原子は水素によって置換されない。

[0049] 本明細書において用いられる場合、用語「三置換アミノ」または「第四級アミノ塩」または「第四級塩」は、窒素がカチオン性となるように4つの基に共有結合的に結合された窒素原子を指し、カチオン性窒素原子はさらにアニオン性対イオン（例えば式 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$ および $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2^+-\text{X}^-$ の基など）と錯化し、 R^{bb} および X^- は本明細書において定義される通りである。

[0050] 本明細書において用いられる場合、「対イオン」または「アニオン性対イオン」は、電子的中性を維持するためにカチオン性第四級アミノ基と結びついた負荷電基である。例示的な対イオンは、ハロゲン化物イオン（例えば F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- ）、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 HSO_4^- 、スルホン酸イオン（例えば、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、10-カンファースルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1-スルホン酸-5-スルホン酸、エタン-1-スルホン酸-2-スルホン酸、および同様のもの）、およびカルボン酸イオン（例えば、酢酸、エタン酸、プロパン酸、安息香酸、グリセリン酸、乳酸、酒石酸、グリコール酸、および同様のもの）を含む。

[0051] 本明細書において用いられる場合、用語「スルホニル」は $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、および $-SO_2OR^{aa}$ から選択される基を指し、 R^{aa} および R^{bb} は本明細書において定義される通りである。

[0052] 本明細書において用いられる場合、用語「スルフィニル」は $-S(=O)R^{aa}$ 基を指し、 R^{aa} は本明細書において定義される通りである。

[0053] 本明細書において用いられる場合、用語「アシル」は、親分子に直接的に結合された炭素が sp^2 混成しており、酸素、窒素、または硫黄原子によって置換された基、例えば、ケトン（ $-C(=O)R^{aa}$ ）、カルボン酸（ $-CO_2H$ ）、アルデヒド（ $-CHO$ ）、エステル（ $-CO_2R^{aa}$ ）、チオエステル（ $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$ ）、アミド（ $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ ）チオアミド（ $-C(=S)N(R^{bb})_2$ ）、およびイミン（ $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ ）、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ ）から選択される基を指し、 R^{aa} および R^{bb} は本明細書において定義される通りである。

[0054] 本明細書において用いられる場合、用語「アジド」は式 $-N_3$ の基を指す。

[0055] 本明細書において用いられる場合、用語「シアノ」は式 $-CN$ の基を指す。

。

- [0056] 本明細書において用いられる場合、用語「イソシアノ」は式 —NC の基を指す。
- [0057] 本明細書において用いられる場合、用語「ニトロ」は式 —NO_2 の基を指す。
- [0058] 本明細書において用いられる場合、用語「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素（フルオロ、 —F ）、塩素（クロロ、 —Cl ）、臭素（ブロモ、 —Br ）、またはヨウ素（ヨード、 —I ）を指す。
- [0059] 本明細書において用いられる場合、用語「オキシ」は式 =O の基を指す。
- [0060] 本明細書において用いられる場合、用語「チオオキシ」は式 =S の基を指す。
- [0061] 本明細書において用いられる場合、用語「イミノ」は式 $\text{=N(R}^b\text{)}$ の基を指す。
- [0062] 本明細書において用いられる場合、用語「シリル」は $\text{—Si(R}^{aa}\text{)}_3$ 基を指し、 R^{aa} は本明細書において定義される通りである。
- [0063] 窒素原子は原子価が許す限り置換されていても、非置換であってもよく、第一級、第二級、第三級、および第四級窒素原子を含む。例示的な窒素原子置換基は、水素、 —OH 、 —OR^{aa} 、 $\text{—N(R}^{cc}\text{)}_2$ 、 —CN 、 —C(=O)R^{aa} 、 $\text{—C(=O)N(R}^{cc}\text{)}_2$ 、 $\text{—CO}_2\text{R}^{aa}$ 、 $\text{—SO}_2\text{R}^{aa}$ 、 $\text{—C(=NR}^{bb}\text{)R}^{aa}$ 、 $\text{—C(=NR}^{cc}\text{)OR}^{aa}$ 、 $\text{—C(=NR}^{cc}\text{)N(R}^{cc}\text{)}_2$ 、 $\text{—SO}_2\text{N(R}^{cc}\text{)}_2$ 、 $\text{—SO}_2\text{R}^{cc}$ 、 $\text{—SO}_2\text{OR}^{cc}$ 、 —SOR^{aa} 、 $\text{—C(=S)N(R}^{cc}\text{)}_2$ 、 —C(=O)SR^{cc} 、 —C(=S)SR^{cc} 、 $\text{—P(=O)}_2\text{R}^{aa}$ 、 $\text{—P(=O)(R}^{aa}\text{)}_2$ 、 $\text{—P(=O)}_2\text{N(R}^{cc}\text{)}_2$ 、 $\text{—P(=O)(NR}^{cc}\text{)}_2$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ペルハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、および5～14員ヘテロアリールを含むが、それらに限定されない。あるいは窒素原子に結合された2つの R^{cc} 基が連結されて3～14員ヘテロシクリルまたは5～14員ヘテロアリール環を形成する。各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ア

リール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5つの R^{dd} 基によって置換される。 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 、および R^{dd} は上で定義された通りである。

[0064] ある実施形態において、窒素原子上に存在する置換基はアミノ保護基（本明細書においては「窒素保護基」ともまた言われる）である。アミノ保護基は、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 C_{1-10} アルキル（例えば、アラルキル、ヘテロアラルキル）、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、および5～14員ヘテロアリール基を含むが、それらに限定されない。各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5つの R^{dd} 基によって置換される。 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 、および R^{dd} は本明細書において定義される通りである。アミノ保護基は当分野において周知であり、参照によって本明細書に組み込まれるProtecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されているものを含む。

[0065] 例えば、アミノ保護基、例えばアミド基（例えば $-C(=O)R^{aa}$ ）は、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3-フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3-ピリジルカルボキサミド、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p-フェニルベンズアミド、o-ニトロフェニルアセトアミド、o-ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、(N'-ジチオベンジルオキシシルアミノ)アセトアミド、3-(p-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド、3-(o-ニトロフェ

ニル) プロパンアミド、2-メチル-2-(*o*-ニトロフェノキシ) プロパンアミド、2-メチル-2-(*o*-フェニルアゾフェノキシ) プロパンアミド、4-クロロブタンアミド、3-メチル-3-ニトロブタンアミド、*o*-ニトロケイ皮酸アミド、*N*-アセチルメチオニン誘導体、*o*-ニトロベンズアミド、および*o*-(ベンゾイルオキシメチル) ベンズアミドを含むが、それらに限定されない。

[0066] アミノ保護基、例えばカルバメート基 (例えば $-C(=O)OR^{aa}$) は、メチルカルバメート、エチルカルバメート、9-フルオレニルメチルカルバメート (Fmoc)、9-(2-スルホ) フルオレニルメチルカルバメート、9-(2, 7-ジブromo) フルオロエニルメチルカルバメート、2, 7-ジ-*t*-ブチル-[9-(10, 10-ジオキソ-10, 10, 10, 10-テトラヒドロチオキサンチル)] メチルカルバメート (DBD-Tmoc)、4-メトキシフェナシルカルバメート (Phenoc)、2, 2, 2-トリクロロエチルカルバメート (Troc)、2-トリメチルシリルエチルカルバメート (Teoc)、2-フェニルエチルカルバメート (hZ)、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルカルバメート (Adpoc)、1, 1-ジメチル-2-ハロエチルカルバメート、1, 1-ジメチル-2, 2-ジブromoエチルカルバメート (DB-t-BOC)、1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリクロロエチルカルバメート (TCBOC)、1-メチル-1-(4-ビフェニリル) エチルカルバメート (Bpoc)、1-(3, 5-ジ-*t*-ブチルフェニル)-1-メチルエチルカルバメート (t-Bumeoc)、2-(2'-および4'-ピリジル) エチルカルバメート (Pyoc)、2-(*N,N*-ジシクロヘキシルカルボキサミド) エチルカルバメート、*t*-ブチルカルバメート (BOC)、1-アダマンチルカルバメート (Adoc)、ビニルカルバメート (Voc)、アリルカルバメート (Alloc)、1-イソプロピルアリルカルバメート (Ipaoc)、シンナミルカルバメート (Coc)、4-ニトロシンナミルカルバメート (Noc)、8-キノリルカルバメート、*N*-ヒドロキシピペリジニルカルバメート

、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート (C b z)、p-メトキシベンジルカルバメート (M o z)、p-ニトベンジルカルバメート、p-ブromoベンジルカルバメート、p-クロロベンジルカルバメート、2, 4-ジクロロベンジルカルバメート、4-メチルスルフィニルベンジルカルバメート (M s z)、9-アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、2-メチルチオエチルカルバメート、2-メチルスルホニルエチルカルバメート、2-(p-トルエンスルホニル)エチルカルバメート、[2-(1, 3-ジチアニル)]メチルカルバメート (D m o c)、4-メチルチオフエニルカルバメート (M t p c)、2, 4-ジメチルチオフエニルカルバメート (B m p c)、2-ホスホニオエチルカルバメート (P e o c)、2-トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート (P p o c)、1, 1-ジメチル-2-シアノエチルカルバメート、m-クロロ-p-アシルオキシベンジルカルバメート、p-(ジヒドロキシボリル)ベンジルカルバメート、5-ベンゾイソオキサゾリルメチルカルバメート、2-(トリフルオロメチル)-6-クロモニルメチルカルバメート (T c r o c)、m-ニトロフェニルカルバメート、3, 5-ジメトキシベンジルカルバメート、o-ニトロベンジルカルバメート、3, 4-ジメトキシ-6-ニトロベンジルカルバメート、フェニル(o-ニトロフェニル)メチルカルバメート、t-アミルカルバメート、S-ベンジルチオカルバメート、p-シアノベンジルカルバメート、シクロブチルカルバメート、シクロヘキシルカルバメート、シクロペンチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、p-デシルオキシベンジルカルバメート、2, 2-ジメトキシアシルビニルカルバメート、o-(N, N-ジメチルカルボキサミド)ベンジルカルバメート、1, 1-ジメチル-3-(N, N-ジメチルカルボキサミド)プロピルカルバメート、1, 1-ジメチルプロピニルカルバメート、ジ(2-ピリジル)メチルカルバメート、2-フラニルメチルカルバメート、2-ヨードエチルカルバメート、イソボルニルカルバメート、イソブチルカルバメート、イソニコチニルカルバメート、p-(p'-メトキシフェニルアゾ)ベ

ンジルカルバメート、1-メチルシクロブチルカルバメート、1-メチルシクロヘキシルカルバメート、1-メチル-1-シクロプロピルメチルカルバメート、1-メチル-1-(3,5-ジメトキシフェニル)エチルカルバメート、1-メチル-1-(p-フェニルアゾフェニル)エチルカルバメート、1-メチル-1-フェニルエチルカルバメート、1-メチル-1-(4-ピリジル)エチルカルバメート、フェニルカルバメート、p-(フェニルアゾ)ベンジルカルバメート、2,4,6-トリ-tert-ブチルフェニルカルバメート、4-(トリメチルアンモニウム)ベンジルカルバメート、および2,4,6-トリメチルベンジルカルバメートを含むが、それらに限定されない。

[0067] アミノ保護基、例えばスルホンアミド基（例えば-S(=O)₂R^{aa}）は、p-トルエンスルホンアミド(Ts)、ベンゼンスルホンアミド、2,3,6-トリメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mtr)、2,4,6-トリメトキシベンゼンスルホンアミド(Mtb)、2,6-ジメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Pme)、2,3,5,6-テトラメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mte)、4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mbs)、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホンアミド(Mts)、2,6-ジメトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミド(iMds)、2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホンアミド(Pmc)、メタンスルホンアミド(Ms)、β-トリメチルシリルエタンスルホンアミド(SES)、9-アントラセンスルホンアミド、4-(4',8'-ジメトキシナフチルメチル)ベンゼンスルホンアミド(DNMBs)、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、およびフェナシルスルホンアミドを含むが、それらに限定されない。

[0068] 他のアミノ保護基は、フェノチアジニル-(10)-アシル誘導体、N'-p-トルエンスルホニルアミノアシル誘導体、N'-フェニルアミノチオアシル誘導体、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、N-アセチルメチ

オニン誘導体、4, 5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、N-フタルイミド、N-ジチアスクシンイミド (D t s)、N-2, 3-ジフェニルマレイミド、N-2, 5-ジメチルピロール、N-1, 1, 4, 4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物 (S T A B A S E)、5-置換1, 3-ジメチル-1, 3, 5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、5-置換1, 3-ジベンジル-1, 3, 5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換3, 5-ジニトロ-4-ピリドン、N-メチルアミン、N-アリルアミン、N-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルアミン (S E M)、N-3-アセトキシプロピルアミン、N-(1-イソプロピル-4-ニトロ-2-オキソ-3-ピロリン-3-イル)アミン、第四級アンモニウム塩、N-ベンジルアミン、N-ジ(4-メトキシフェニル)メチルアミン、N-5-ジベンゾスベリルアミン、N-トリフェニルメチルアミン (T r)、N-[(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル]アミン (M M T r)、N-9-フェニルフルオレニルアミン (P h F)、N-2, 7-ジクロロ-9-フルオレニルメチレンアミン、N-フェロセニルメチルアミノ (F c m)、N-2-ピコリルアミノN'-オキシド、N-1, 1-ジメチルチオメチレンアミン、N-ベンジリデンアミン、N-p-メトキシベンジリデンアミン、N-ジフェニルメチレンアミン、N-[(2-ピリジル)メチル]メチレンアミン、N-(N', N'-ジメチルアミノメチレン)アミン、N, N'-イソプロピリデンジアミン、N-p-ニトロベンジリデンアミン、N-サリチリデンアミン、N-5-クロロサリチリデンアミン、N-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンアミン、N-シクロヘキシリデンアミン、N-(5, 5-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル)アミン、N-ボラン誘導体、N-ジフェニルボロン酸誘導体、N-[フェニル(ペンタアシルクロムまたはタングステン)アシル]アミン、N-銅キレート、N-亜鉛キレート、N-ニトロアミン、N-ニトロソアミン、アミンN-オキシド、ジフェニルホスフィンアミド (D p p)、ジメチルチオホスフィンアミド (M p t)、ジフェニルチオホスフィンアミド (

P p t)、ジアルキルホスホロアミダート、ジベンジルホスホロアミダート、ジフェニルホスホロアミダート、ベンゼンスルフェンアミド、*o*-ニトロベンゼンスルフェンアミド(N p s)、2, 4-ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、2-ニトロ-4-メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、および3-ニトロピリジンスルフェンアミド(N p y s)を含むが、それらに限定されない。

[0069] ある実施形態において、酸素原子上に存在する置換基はヒドロキシル保護基(本明細書においては「酸素保護基」ともまた言われる)である。ヒドロキシル保護基は、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、および $-P(=O)(NR^{bb})_2$ を含むが、それらに限定されない。 R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} は本明細書において定義される通りである。ヒドロキシル保護基は当分野において周知であり、参照によって本明細書に組み込まれるProtecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されているものを含む。

[0070] 例示的な酸素保護基は、メチル、メトキシメチル(MOM)、メチルチオメチル(MTM)、*t*-ブチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル(SMOM)、ベンジルオキシメチル(BOM)、*p*-メトキシベンジルオキシメチル(PMBM)、(4-メトキシフェノキシ)メチル(*p*-AOM)、グアイアコールメチル(GUM)、*t*-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル(POM)、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル(MEM)、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(

SEMOR)、テトラヒドロピラニル (THP)、3-ブromotetrahydro
ピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-
メトキシテトラヒドロピラニル (MTHP)、4-メトキシテトラヒドロチ
オピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニルS, S-ジオキシド、
1-[(2-クロロ-4-メチル) フェニル] -4-メトキシピペリジーン-
4-イル (CTMP)、1, 4-ジオキサノン-2-イル、テトラヒドロフラ
ニル、テトラヒドロチオフラニル、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-
オクタヒドロ-7, 8, 8-トリメチル-4, 7-メタノベンゾフラン-2
-イル、1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ) エチル、1-メ
チル-1-メトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-
メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリクロ
ロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-(フェニルセレニル) エチル
、t-ブチル、アリル、p-クロロフェニル、p-メトキシフェニル、2,
4-ジニトロフェニル、ベンジル (Bn)、p-メトキシベンジル、3, 4
-ジメトキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、p-ハ
ロベンジル、2, 6-ジクロロベンジル、p-シアノベンジル、p-フェニ
ルベンジル、2-ピコリル、4-ピコリル、3-メチル-2-ピコリルN-
オキシド、ジフェニルメチル、p, p'-ジニトロベンズヒドリル、5-ジ
ベンゾスベリル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル、p
-メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ(p-メトキシフェニル) フェニ
ルメチル、トリ(p-メトキシフェニル) メチル、4-(4'-bromofe
ナシルオキシフェニル) ジフェニルメチル、4, 4', 4"-トリス(4,
5-ジクロロフタルイミドフェニル) メチル、4, 4', 4"-トリス(レ
ブリノイルオキシフェニル) メチル、4, 4', 4"-トリス(ベンゾイル
オキシフェニル) メチル、3-(イミダゾール-1-イル) ビス(4', 4
"-ジメトキシフェニル) メチル、1, 1-ビス(4-メトキシフェニル)
-1'-ピレニルメチル、9-アントリル、9-(9-フェニル) キサンテ
ニル、9-(9-フェニル-10-オキソ) アントリル、1, 3-ベンゾジ

チオラン-2-イル、ベンゾイソチアゾリルS、S-ジオキシド、トリメチルシリル(TMS)、トリエチルシリル(TEs)、トリイソプロピルシリル(TIPS)、ジメチルイソプロピルシリル(IPDMS)、ジエチルイソプロピルシリル(DEIPS)、ジメチルtヘキシルシリル、t-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、t-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)、トリベンジルシリル、トリ-p-キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル(DPMS)、t-ブチルメトキシフェニルシリル(TBMPS)、蟻酸、蟻酸ベンゾイル、酢酸、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、メトキシ酢酸、トリフェニルメトキシ酢酸、フェノキシ酢酸、p-クロロフェノキシ酢酸、3-フェニルプロピオン酸、4-オキソペンタノアート(レブリナート)、4,4-(エチレンジチオ)ペンタノアート(レブリノイルジチオアセタール)、ピバレート、アダマンテート、クロトン酸、4-メトキシクロトン酸、安息香酸、p-フェニル安息香酸、2,4,6-トリメチル安息香酸(メシト酸)、メチルカーボネート、9-フルオレニルメチルカーボネート(Fmoc)、エチルカーボネート、2,2,2-トリクロロエチルカーボネート(Troc)、2-(トリメチルシリル)エチルカーボネート(TMSEC)、2-(フェニルスルホニル)エチルカーボネート(Psec)、2-(トリフェニルホスホニオ)エチルカーボネート(Peoc)、イソブチルカーボネート、ビニルカーボネート、アリルカーボネート、t-ブチルカーボネート(BOC)、p-ニトロフェニルカーボネート、ベンジルカーボネート、p-メトキシベンジルカーボネート、3,4-ジメトキシベンジルカーボネート、o-ニトロベンジルカーボネート、p-ニトロベンジルカーボネート、S-ベンジルチオカーボネート、4-エトキシー-1-ナフチルカーボネート、メチルジチオカーボネート、2-ヨード安息香酸、4-アジドブチレート、4-ニトロ-4-メチルペンタノアート、o-(ジブロモメチル)安息香酸、2-ホルミルベンゼンスルホン酸、2-(メチルチオメトキシ)エチル、4-(メチルチオメトキシ)酪酸、2-(メチルチオメトキシメチル)安息香酸、

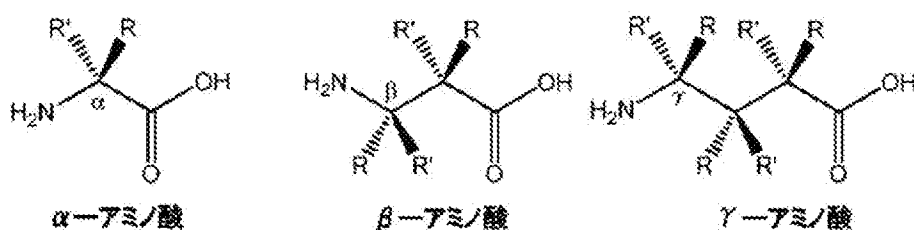
2, 6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ酢酸、2, 6-ジクロロ-4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェノキシ酢酸、2, 4-ビス(1, 1-ジメチルプロピル)フェノキシ酢酸、クロロジフェニル酢酸、イソ酪酸、モノスクシナート、(E)-2-メチル-2-ブテン酸、o-(メトキシアシル)安息香酸、 α -ナフトエ酸、硝酸、アルキルN, N, N', N'-テトラメチルホスホロジアミダート、アルキルN-フェニルカルバメート、ホウ酸、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル2, 4-ジニトロフェニルスルフェン酸、硫酸、メタンスルホン酸(メシレート)、ベンジルスルホン酸、およびトシル酸(Ts)を含むが、それらに限定されない。

[0071] 「チオール保護基」は当分野において周知であり、参照によって本明細書に組み込まれるProtecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されているものを含む。保護されたチオール基の例は、チオエステル、スルホン酸アリルチオエーテル、チオエーテル、シリルチオエーテル、アルキルチオエーテル、アリールアルキルチオエーテル、およびアルキルオキシアルキルチオエーテルをさらに含むが、それらに限定されない。エステル基の例は、炭酸エステル、蟻酸エステル、酢酸エステル、プロピオネート、吉草酸エステル、クロトン酸エステル、および安息香酸エステルを含む。エステル基の具体的な例は、蟻酸エステル、蟻酸ベンゾイル、クロロ酢酸エステル、トリフルオロ酢酸エステル、メトキシ酢酸エステル、トリフェニルメトキシ酢酸エステル、p-クロロフェノキシ酢酸エステル、3-フェニルプロピオン酸エステル、4-オキソペンタノアート、4, 4-(エチレンジチオ)ペンタノアート、ピバレート(トリメチル酢酸エステル)、クロトン酸エステル、4-メトキシクロトン酸エステル、安息香酸エステル、p-ベニル安息香酸エステル、2, 4, 6-トリメチル安息香酸エステルを含む。炭酸エステルの例は、9-フルオレニルメチル、エチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、2-(フェニルスルホニル)エチル、ビニル、アリル、およびp-ニトロベンジルカーボネ

ートを含む。シリル基の例は、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリルエーテル、および他のトリアルキルシリルエーテルを含む。アルキル基の例は、メチル、ベンジル、*p*-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、トリチル、*t*-ブチル、およびアリルエーテル、またはその誘導体を含む。アリアルアルキル基の例は、ベンジル、*p*-メトキシベンジル (MPM)、3,4-ジメトキシベンジル、*O*-ニトロベンジル、*p*-ニトロベンジル、*p*-ハロベンジル、2,6-ジクロロベンジル、*p*-シアノベンジル、2-および4-ピコリルエーテルを含む。

[0072] 用語「アミノ酸」は、アミノ基およびカルボキシル基を両方含有する分子を指す。アミノ酸は非限定的な例として α -アミノ酸、 β -アミノ酸、 γ -アミノ酸、 δ -アミノ酸など（アミノ基の位置によって、種々の呼び名があり、本開示はそのすべてが対象であり得る）を含み、D-アミノ酸およびL-アミノ酸のいずれをも含み、代表的な例として、 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、 γ -アミノ酸の構造を例示すると下記のとおりである。

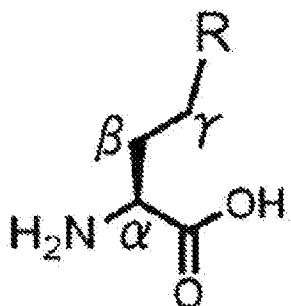
[化163]



ある実施形態においてアミノ酸は α -アミノ酸である。ある実施形態においてアミノ酸はL-D-アミノ酸である。ある実施形態においてアミノ酸は天然アミノ酸である。ある実施形態においてアミノ酸は非天然アミノ酸である。ある実施形態においてアミノ酸は人工アミノ酸である。人工アミノ酸は非天然アミノ酸の一種であり、天然アミノ酸との関係では同義としても用いられ得る。

本明細書において、アミノ酸の側鎖の炭素原子の位置については、例えば

[化164]



のように、カルボキシル基およびアミノ基が結合する炭素原子（または炭素鎖）と側鎖の基とが結合している炭素原子が、 α 位と称され、そこから側鎖の末端方向へ向けて順に、 β 位、 γ 位、 δ 位（これ以降も当該分野の技術常識に基づいて命名される）と称される。本明細書中では、それらが側鎖 α 位、側鎖 β 位、側鎖 γ 位、側鎖 δ 位等と称される場合もある。例示的なアミノ酸は、限定なしに、天然 α -アミノ酸、例えばペプチド中に見いだされる20個の普通の天然に起こる α -アミノ酸のDおよびL異性体、非天然 α -アミノ酸、人工 α -アミノ酸、天然 β -アミノ酸（例えば β -アラニン）、非天然 β -アミノ酸、ならびに人工 β -アミノ酸を含む。本開示のペプチドの構築に用いられるアミノ酸は有機合成によって調製され得るか、または他の経路、例えば天然供給源の分解またはそれからの単離などによって得られる。アミノ酸は市販であり得るか、または合成され得る。

[0073] 「ペプチド」または「ポリペプチド」は、ペプチド（アミド）結合によって一緒になって連結されたアミノ酸残基のポリマーを含む。この用語（単数または複数）は、本明細書において用いられる場合、いずれかのサイズ、構造、または機能のタンパク質、ポリペプチド、およびペプチドを指す。この用語（単数または複数）は、本明細書において用いられる場合、架橋、および非架橋ポリペプチドを含む。典型的には、ペプチドまたはポリペプチドは少なくとも3アミノ酸の長さである。ペプチドまたはポリペプチドは、個別のタンパク質または一連のタンパク質を指し得る。本開示のタンパク質は好ましくは天然アミノ酸のみを含有するが、当分野において公知の非天然アミノ酸（すなわち、天然には起こらないがポリペプチド鎖中には組み込まれ得る

化合物) および／またはアミノ酸アナログがその代わりに用いられ得る。ペプチドまたはポリペプチド中のアミノ酸の1つまたは2つ以上は、例えば化学的実体、例えば炭水化物基、ヒドロキシル基、リン酸基、ファルネシル基、イソファルネシル基、脂肪酸基、複合体化、官能化、または他の改変のためのリンカーの付加によって改変され得る。ペプチドまたはポリペプチドは、単一の分子でもまたあり得るか、または複数分子複合体、例えばタンパク質であり得る。ペプチドまたはポリペプチドは、天然に起こるタンパク質またはペプチドのただの断片であり得る。ペプチドまたはポリペプチドは、天然に起こる、組み換え、もしくは合成、またはそのいずれかの組み合わせであり得る。本明細書において、ペプチドまたはポリペプチドは、ペプチドまたはポリペプチド中のアミノ酸の側鎖によって架橋され得る。架橋ペプチドまたは架橋ポリペプチドは、ペプチドまたはポリペプチド中のアミノ酸の側鎖同士がメタセシス反応、クリックケミストリーおよび還元的アミノ化などによって架橋されたペプチドまたはポリペプチドを指す。

[0074] 本明細書において使用される場合、用語「架橋ペプチド」は、ペプチド内で少なくとも一部に架橋部分を有するペプチドをいう。架橋は当該分野で任意の架橋反応で実現することができ、そのような架橋反応は、オレフィンメタセシス、アルキンメタセシス、還元的アミノ化、クリックケミストリー、マイケル付加、カルバメート形成など当該分野で公知の任意の手法を用いることで実現され、それらは本明細書において例示されている。一つの実施形態では、ペプチドの架橋は、オレフィンメタセシス反応を用いてオレフィン部分同士を共有結合的に連結することによって、ポリペプチド鎖の側鎖を架橋することを指す。ペプチドの架橋は、ポリペプチドの β ストランド以外の構造を不安定化する。本開示は、 β ストランド中の2つのアミノ酸の α 炭素同士を繋ぐ架橋を有する、架橋ポリペプチドを提供する。本開示は、架橋ポリペプチドの医薬組成物、本開示の架橋ペプチドを調製する方法、さらには本開示の架橋ペプチドを用いる方法をさらに提供する。本開示は、ポリペプチドの構造を安定化するための手段として、クリックケミストリーおよび

還元的アミノ化もまた提供する。

[0075] 本明細書において使用される場合、用語「架橋部分」は、架橋ペプチドにおいて使用される場合、架橋ペプチドにおけるペプチドの少なくとも異なる位置にあるアミノ酸を結合する任意の化学的実体部分をい、「架橋」ともいわれ、1つの α -アミノ酸、 β -アミノ酸または他のアミノ酸を第2の α -アミノ酸、 β -アミノ酸または他のアミノ酸に結合している架橋全体を包含するが、各アミノ酸の α 炭素およびそれらが一部をなすポリペプチド鎖は除外する。架橋部分は、当該分野で任意の架橋手法によって生じる構造、または所望の構造（例えば、 β ストランド構造など）を破壊しない限り当該構造から修飾または誘導され得る任意の構造を取り得る。架橋後の修飾反応としては、当該分野で公知の任意の手法を採用することができ、架橋後の修飾反応としてはとしては、例えば、三重結合から二重結合への還元反応（EもしくはZ選択的還元も含む）；二重結合から一重結合への還元反応(Schafmeister CE e t al., "An All-Hydrocarbon Cross-Linking System for Enhancing the Helicity and Metabolic Stability of Peptides" J. Am. C hem. Soc. 2000, 122, 5891-5892;)などを挙げることができ、1. Pd/C, H₂、2. 2,4,6-triisopropyl benzenesulphonyl hydrazideとpiperidineを用いた反応が例示される。オレフィン還元の例としては、以下の反応：

(材料および量)

Resin 30 μ mol

2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl hydrazide 90 mg (300 μ mol)

Piperidine 59 μ l (600 μ mol)

NMP 430 μ l

2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl hydrazideを0.7 Mにする。

(手順)

2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl hydrazide、Piperidine、NMPを混ぜ、Resinに加える。

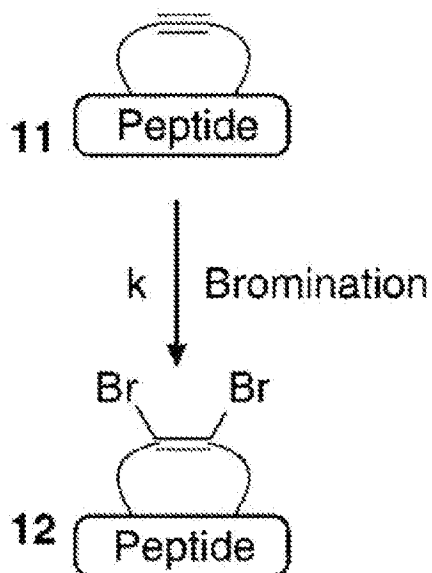
47°Cで2時間加熱。これを4回繰り返す。

が例示される。

このほか、架橋後の修飾反応としては以下の反応も可能である。

A) 三重結合のジブロモ化(以下) (Orthogonal ring-closing alkyne and olefin metathesis for the synthesis of small GTPase-targeting bicyclic peptides)

[化165]



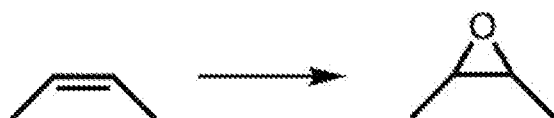
2-2) 二重結合のジヒドロキシル化

[化166]



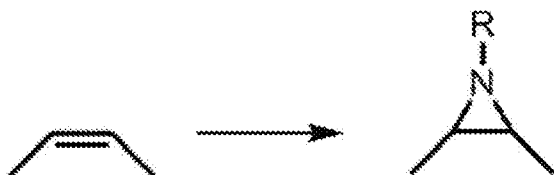
2-3) 二重結合のエポキシ化

[化167]



2-4) アジリジン化

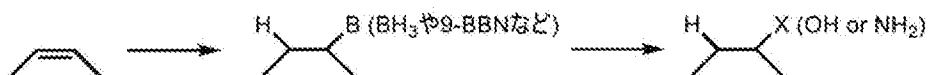
[化168]



ここで、 $R = PRO$ 、 PRO は保護基等である。

ヒドロホウ素化 $\rightarrow$ OH もしくは NH_2 の付加（三重結合も含みうる）

[化169]



以上は例示であり他の誘導体化手法も本開示において利用され得る。

[0076] 本明細書において用いられる場合、用語「塩」または「医薬的に許容される塩」は、正しい医学的判断の範囲内において、ヒトおよびより下等な動物の組織と接触する使用にとって好適であって、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、および同様のものがなく、適当な効果／リスク比に見合った塩を指す。医薬的に許容される塩は当分野において周知である。例えばBerge et al. は医薬的に許容される塩を詳細にJ. Pharmaceutical Sciences (1977)

66: 1-19に記載している。本開示の化合物、アミノ酸、およびポリペプチドの医薬的に許容される塩は、好適な無機および有機酸および塩基に由来するものを含む。医薬的に許容される非毒性の酸付加塩の例はアミノ基の塩であり、無機酸、例えば塩化水素酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸によって、または有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸によって、あるいは、当分野において用いられる他の方法、例えばイオン交換を用いることによって、形成される。他の医薬的に許容される塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、しょうのう酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ニグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、蟻酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセ

ロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチニン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩、および同様のものを含む。適切な塩基に由来する塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、および $N^+(C_{1-4}\text{アルキル})_4$ 塩を含む。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩はナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、および同様のものを含む。さらなる医薬的に許容される塩は、適切なときには、第四級アンモニウム塩、例えば本明細書において定義される三置換アミノ基を含む。

[0077] 上記および他の例示的な官能基は、発明を実施するための形態、実施例、および特許請求の範囲においてより詳細に記載される。本開示は、置換基の上の例示的なリストによっていかにも限定されることは意図されていない。

[0078] 本明細書において使用される場合、句「架橋部分がペプチドに結合する炭素を α 位としたときの β 位」は、架橋ペプチドにおける架橋部分が主鎖のポリペプチドに結合する炭素原子を、当該分野で使用されるアミノ酸の定義に従い、 α 位($C\alpha$)とした場合の β 位($C\beta$)を指す。

[0079] 本明細書において使用される場合、句「二次構造を誘起もしくは維持するための水素結合がない」は、ポリペプチド又はペプチドの部分について、二次結合を誘起または維持するための水素結合がなく、分子内水素結合が生じないことをいう。 β ヘアピン構造などでは二次構造を誘起もしくは維持するための水素結合があるのに対して、 β ストランド構造では、このような水素結合がないことが知られている。

[0080] 本明細書において使用される場合、用語「 β ストランド構造」は、当該分

野で通常使用されるのと同じ意味で用いられ、タンパク質の二次構造を指し、通常タンパク質、ポリペプチドまたはペプチド構造中では通常5 – 10残基の長さで存在しているものであり、ほぼ伸びきったコンフォメーションをとっている。そのため主鎖のアミド基は、近傍の残基と水素結合を形成することができない構造をいう。

[0081] 本明細書において使用される場合、用語「第三級」は、ある原子が一つの水素、および水素以外の三つの原子と結合している状態を意味する。代表的には、炭素原子が、一つの水素と水素以外の三つの原子、例えば、一つの水素原子と三つの炭素原子とそれぞれ単結合している場合、その中心炭素原子は、第三級である。

[0082] 本明細書において使用される場合、用語「第四級」は、ある原子が水素以外の四つの原子と結合している状態を意味する。代表的には、炭素原子が、水素以外の四つの原子、例えば、四つの炭素原子とそれぞれ単結合している場合、その中心炭素原子は、第四級である。窒素原子の場合、代表的には、アルキル又はアリールなどで四置換されたアンモニウムカチオンが、第四級である。

[0083] 本明細書において使用される場合、用語「ファンデルワールス半径」は、原子の大きさを表現するための尺度のひとつである。ファンデルワールス力によって単体の結晶をつくる元素について、隣接する原子同士の距離を2で割ることで算出される。原子同士の距離は、X線回折等を利用して計測する。本明細書において使用される場合、用語「ファンデルワールス体積」は、タンパク質を構成する原子が占める体積をいい、ファンデルワールス半径に基づいて算出された体積をいう。いずれの数値も、当該分野で公知の手法で算出することができる。

[0084] 本明細書において使用される場合、用語「A Value (A値)」とは、分子内の原子の最も安定した向きの決意に使用される数値だけでなく、立体的かさの一般的な表現であり、1955年にWinsteinとHolnessにより報告された一置換シクロヘキサンにおけるeq-置換シクロヘキサンとax-置換シクロヘキサン

間の平衡のギブス自由エネルギーの変化量（差）をいう。A値もまた、当該分野で公知の手法で算出することができる。

[0085] 本明細書において使用される場合、用語「メチル基以上の大きさの官能基」は、メチル基以上の任意の官能基を言い、ファンデルワールス半径、ファンデルワールス体積および／または A Value による比較で判定することができる。

（好ましい実施形態の説明）

以下に本開示の好ましい実施形態を説明する。以下に提供される実施形態は、本開示のよりよい理解のために提供されるものであり、本開示の範囲は以下の記載に限定されるべきでないことが理解される。従って、当業者は、本明細書中の記載を参酌して、本開示の範囲内で適宜改変を行うことができることは明らかである。また、本開示の以下の実施形態は単独でも使用されあるいはそれらを組み合わせて使用することができることが理解される。

[0086] 本開示は、1つまたは2つ以上の β ストランド構造を含有する化合物または架橋ペプチドを提供する。本開示では、化合物または架橋ペプチドの少なくとも1つは架橋部分がペプチドに結合する炭素をアミノ酸の命名法に基づいて α 位とした場合の β 位が第三級または第四級の置換基を含む。架橋ペプチド中の β 位における第三級または第四級の置換基の存在は、ポリペプチドの β ストランド以外のコンフォメーションを不安定化させると同時に β ストランド構造を誘起させることで架橋することを助ける。本開示は、本開示の架橋ポリペプチドを含む医薬組成物、ならびに本開示の架橋ペプチドを調製するおよび用いる方法もまた提供する。本開示の技術によって達成される β ストランド型架橋ペプチドは β ストランドを誘起する技術である。本開示は β ストランド単体だけでなく、 β ヘアピン、 β シート、 $\beta-\alpha-\beta$ 構造などに含まれる β ストランドにも応用することができ、架橋1つにつき1つの β ストランドを誘起させることができる。別の実施形態において、 β 位が第二級の置換基を含むものが好ましい場合もあり得る。

[0087] 本明細書に記載の本開示の架橋ポリペプチドは、本開示で対象とする二次

構造モチーフが有利であるあらゆる場合に、例えば治療剤、生物学的プローブ、または薬物送達剤として有用であり得る。本開示の架橋ポリペプチドは、タンパク質-タンパク質、タンパク質-リガンド、タンパク質-遺伝子、タンパク質-mRNA相互作用、細胞-細胞、またはタンパク質-受容体の結合相互作用などの生体高分子間の相互作用などの生体高分子に関する相互作用のモジュレータとして機能し得る。ここで「生体高分子に関する相互作用」とは、2つ以上の実体（entity）の間の任意の相互作用であって、その実体の少なくとも1つに生体高分子（例えば、ペプチド、脂質、多糖類、タンパク質、核酸、糖、それらの誘導体、それらを組み合わせた分子、それらの複合体、それらの複合体を含む実体（例えば細胞等）等任意のものを含む）が含まれるものをいう。ある実施形態において、それらの架橋ポリペプチドは対象の障害（例えば、増殖性障害、神経系障害、免疫系障害、内分泌系障害、心血管系障害、血液系障害、炎症性障害、および尚早なまたは望まれない細胞死によって特徴づけられる障害からなる群から選択される障害）の治療に有用である。本開示は、研究ツールとしての、例えば細胞または生化学研究における本開示の架橋ポリペプチドの使用もまた考える。

[0088] 本明細書に記載の本開示の架橋ポリペプチドは、 β ストランド構造が安定化されて含まれることから、以下 α ヘリックスではできないこと、または α ヘリックスでは困難なものを実現することができ、従来の架橋ペプチドまたは他のペプチドでは実現できなかったか実質的に困難であったことを実現可能とするものである。

1つの実施形態では、本明細書に記載の本開示の架橋ペプチドは、ペプチドやタンパク質の凝集体作製を実現することができる。理論に束縛されることを望まないが、一例として、アルツハイマーに関与している β アミロイドや筋萎縮性側索硬化症(ALS)に関与しているTDP-43やプリオンなどの、 β ストランドの凝集に関与するタンパク質などを凝集させることができ、凝集することによる生物学的な効果を達成または強化することができる。

1つの実施形態では、本明細書に記載の本開示の架橋ペプチドは、凝集開

始剤として使用することができる。一例として、プリオンやTDP-43は α ヘリックスから β ストランドに構造が変わることで、凝集することが知られている。そのため、この構造変化を誘起する凝集開始剤として、本開示の β ストランド架橋ペプチドを利用することが企図され得る。このようにして、タンパク質分野の研究や病態研究、ひいては、疾患の治療または診断、あるいは予防において利用することができる。

1つの実施形態では、本明細書に記載の本開示の架橋ペプチドは、凝集体の大きさを制御するために使用することができる。一例として、 β アミロイドやTDP-43では大きな凝集体よりも小さい凝集体の方が実は毒性があるとされているが、凝集体の大きさの制御は現在技術的に困難とされている。他方、本開示の架橋ペプチドを用いることで、例えば、 β ストランド架橋ペプチドを野生型の β アミロイドペプチドと混ぜておくことで、凝集体の大きさの制御を可能とし得る。そのため様々な架橋部位により、それぞれ異なる大きさの凝集体を調製する目的で、 β ストランド架橋ペプチドを利用することが想定される。こちらもタンパク質分野の研究や病態研究、ひいては、疾患の治療または診断、あるいは予防において利用することができる。

別の実施形態では、本明細書に記載の本開示の架橋ペプチドは、 α ヘリックスではなく β ストランドでなければ阻害できない、細胞内に存在するものなどの、生体に関連する生体高分子に関する相互作用、例えばタンパク質間相互作用 (Protein-Protein Interaction (PPI))などの生体高分子間相互作用などを阻害するために用いることができる。このようなPPIなどの生体高分子に関する相互作用は種々の生体現象や疾患に関与しており、この阻害により、生体の調節や疾患の治療または予防に用いることができる。

例えば、 β ストランドが関与するPPIは、全PPI (13~65万個と見積もられている)の20%以上を占めるという研究結果が発表されており、これまでに実現できなかった、 β ストランドによる阻害を基にした研究開発や、医薬品の提供を行うことができる。

(ポリペプチド)

[0089] 代表的な局面において、本開示は、架橋部分と、ペプチド部分とを含む架橋ペプチドであって、該架橋部分が該ペプチドに結合する炭素を α 位としたときの β 位が第三級または第四級である、架橋ペプチドを提供する。従前の架橋ペプチドは、 β 位は嵩高さがなく（置換基のない）ものを用いている。 β 位は嵩高さを小さくすることで、 α ヘリックスなどの二次構造を固定することがなされていたが、本開示では、驚くべきことに、嵩高さを導入することで、安定化しない二次構造を安定化させることができることが分かった。

架橋ペプチドの分野では、二次構造の保持が重要であるが、コンフォメーションの固定以外の戦略がこれまでなかったために、コンフォメーションの固定では実現不可能な β ストランドやランダムコイルやループなどは、そのコンフォメーションを再現するアイデアが存在していなかったが、本開示により、安定化する方法を見出した。すなわち、 β ストランドは分子内水素結合がないため、コンフォメーションの固定では実現不可能な二次構造である。そのため、コンフォメーションの固定以外のアイデアが必要であったが、本開示では、架橋ペプチドの分野では従来行っていないコンフォメーションの排除を行うことで、実現した。

理論に束縛されることを望まないが、本開示の架橋ペプチドは、直線上の分子のため、標的との結合に対して原子数の効率が低い。 α ヘリックスや β シートに比べ、理論上少ない原子数、つまり小さい分子量で標的と強く結合可能であるといえる。さらに理論に束縛されることを望まないが、本開示の架橋ペプチドは、主鎖のアミド基が水素結合していないため、主鎖のアミド基も標的との結合に利用できる。 α ヘリックス等に比べ、理論上、標的と強く結合可能であるといえる。したがって、生物活性などで有利な効果を有し得る。

理論に束縛されることを望まないが、本開示の架橋ペプチドは、直線上の分子のため、1つの面で利用可能な原子が多く、標的との結合に対して原子数の効率が低い。そして主鎖のアミド基が水素結合していないため、これらのアミド基も標的との結合に利用できる。つまり α ヘリックスや β シートに

比べ、理論上少ない原子数、つまり小さい分子量で標的と強く結合可能であるといえる。したがって、生物活性などで有利な効果を有し得る。

理論に束縛されることを望まないが、本開示より前の状況では、 α 位に置換基が導入された人工アミノ酸の一般的な合成法が確立されており、そして創薬研究などへの応用が活発になされており、例えば架橋ペプチドの種類だけでも、創薬研究には適さないものも含め5~10種類報告されており、今後も増える状況である。しかし、 α ヘリックスの架橋技術はそのまま β ストランド構造には応用できず、むしろ、うまくいかないと考えられていた。その理由としては、アミノ酸もしくはアミノ酸誘導体の α 位をラセミ化させることなく β 位に置換基を導入することは一般的に困難であると考えられていたからである。本開示の前は、 β 位が第三級または第四級である人工アミノ酸はこれまで一般的な合成法がなく、それらを用いた研究は困難と考えられていた。

理論に束縛されることを望まないが、本開示の架橋ペプチドの創製において、様々な置換基を β 位に導入でき、かつ炭素数が1つずつ異なる人工アミノ酸の段階的な合成法を確立することに成功した。本開示が提供する人工アミノ酸のオレフィン部位は、例えばクリックケミストリーに適した末端アジドやアルキンへと構造変換可能であり、そしてアルキンメタセシスに適したアルキンへの構造変換も可能である。

理論に束縛されることを望まないが、本開示の架橋ペプチドが有する β ストランド構造は α ヘリックス等とは異なり、2次構造を誘起もしくは維持する分子内水素結合がない。そのため、従来の架橋ペプチドの戦略であるコンフォメーションの固定では達成困難で、従来架橋ペプチドの前例がなかった。

(2次構造を誘起もしくは維持する分子内水素結合に基づく分類：1) 2次構造に関与する分子内水素結合があるもの： α -ヘリックス、 β -シート、 3^1_0 -ヘリックス、 π -ヘリックス、 α -ターン、 β -ターン、 γ -ターンなどのターン；2) 2次構造に関与する分子内水素結合がないもの： β -ストランド、ランダムコイル、ループ)。

本開示では、コンフォメーションの固定とは逆の発想である、 α ヘリックスやランダムコイルなどのコンフォメーションの排除を行うことに着目し、本開示で提供する合成法および架橋ペプチドを提供するに至った。

理論に束縛されることを望まないが、本開示では、 β 位を第三級または第四級にすることにより、従来では予測することができなかった格別な効果を奏することができる。そのようなものとして、例えば、 β 位を第三級または第四級にすることにより、予想外にも大きな β ストランド誘起能が付与されることを見出した。このことは実施例で例示されるように、CDによるコンフォメーション解析により（例えば、BP 4-6 1stのペプチド）で大きな β ストランド誘起能が観察された。このように、 β 位がメチル基でこのように大きな β ストランド誘起能を観測することは予想し得たものではなかった。例えば、実施例で例示される β DM4と β DM6の組み合わせが良いという結果もまた、当初全く予想していなかったことである。

従って、上述したように、理論に束縛されることを望まないが、本開示の架橋ペプチドは、ペプチドおよびタンパク質の凝集体を作成する用途を提供する。本開示の架橋ペプチドは、医薬として用いられ得る。

理論に束縛されることを望まないが、本開示の架橋ペプチドは、プリオンおよびTDP-43の構造変化を誘起する、凝集開始剤として用いられ得る。プリオンおよびTDP-43は、 α ヘリックスから β ストランドに構造が変わること、凝集することが、当該分野で公知である。そのため、本開示の架橋ペプチドは、プリオンおよびTDP-43の構造変化を誘起する凝集開始剤として用いられ得る。

理論に束縛されることを望まないが、一例として、本開示の架橋ペプチドは、 β アミロイドおよびTDP-43の凝集体の大きさを制御するために用いられ得る。 β アミロイドおよびTDP-43は、大きな凝集体よりも小さい凝集体の方が、毒性を有し得る。しかしながら、凝集体の大きさの制御は、現在技術的に困難である。例えば、 β ストランド架橋ペプチドを野生型の β アミロイドペプチドと混ぜておくことで、凝集体の大きさの制御が可能に

なることが予期される。そのため様々な架橋部位により、それぞれ異なる大きさの凝集体を調製する目的で、本開示の β ストランド架橋ペプチドが用いられ得る。

したがって、一つの実施形態では、本開示におけるペプチドは、二次構造を誘起もしくは維持するための水素結合がないペプチド部分を含む。別の実施形態では、本開示におけるペプチドは、 β ストランド構造を含む。

好ましい実施形態では、 β 位は、第四級である。第四級であることにより、嵩高さが確保でき、分子の β ストランド以外のコンフォメーションを不安定化することで、 β ストランドが安定化させることができる。

1つの実施形態では、 β 位は少なくとも1つの置換基がメチル基以上の大きさの官能基を含む。このような官能基を有することで、ポリペプチドの β ストランド以外のコンフォメーションを不安定化させると同時に β ストランド構造を誘起させることで架橋することを助ける。さらに好ましくは、 β 位は2つの置換基が独立して選択されるメチル基以上の大きさの官能基を含む。より効率よく β ストランド以外のコンフォメーションの不安定化を実現することができるからである。

別の実施形態では、本開示における架橋ペプチドにおいて、 β 位に結合する官能基はa) ファンデルワールス体積が $7.24 \text{ \AA}^3$ 以上であるか、b) ファンデルワールス半径が $1.2 \text{ \AA}$ 以上である。より好ましくは、 β 位に結合する官能基が少なくとも一方がa) ファンデルワールス体積が $21.6 \text{ \AA}^3$ 以上であるか、b) ファンデルワールス半径が $2.00 \text{ \AA}$ 以上であるか、またはc) A-valueが 1.74 (kcal/mol) 以上である。

別の実施形態では、前記 β 位の置換基は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、アルケン、アルキン、置換されていてもよいヘテロアルキル、イミン、ニトリル、置換されていてもよい第二級アミン、置換されていてもよい第三級アミン、置換されていてもよい第四級アンモニウム、スルホン(SO_2)、スルホキシド、または炭素原子置換基であるか、あるいは、2つの置換基は、結合している炭素原子と一緒にあって、置換されてい

てもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく、ただし、2つの置換基が共に水素であることはない。

あるいは、別の実施形態では、前記 β 位の置換基は、それぞれ独立して、置換アルキル、置換アルケン、置換アルキン、置換されていてもよいヘテロアルキル、イミン、ニトリル、置換されていてもよい第二級アミン、置換されていてもよい第三級アミン、置換されていてもよい第四級アンモニウム、スルホン(SO_2)、スルホキシド、または炭素原子置換基であるか、あるいは、2つの置換基は、結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく、ただし、2つの置換基が共に水素であることはない。

好ましい実施形態では、それぞれ独立して、水素、メチル、メトキシ、メトキシメチル、メチルもしくはB o cで置換された第二級アミン、(メチルで置換された)第三級アミン、メチルで置換された第四級アンモニウム、ハロゲンで置換されたメチルであるか、または、2つの置換基は、結合している炭素原子と一緒にあって、非置換飽和 C_{3-12} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい飽和3~12員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、ただし、2つの置換基が共に水素であることはない。

好ましい実施形態では、それぞれ独立して、メトキシ、メトキシメチル、メチルもしくはB o cで置換された第二級アミン、(メチルで置換された)第三級アミン、メチルで置換された第四級アンモニウム、ハロゲンで置換されたメチルであるか、または、2つの置換基は、結合している炭素原子と一緒にあって、非置換飽和 C_{3-12} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい飽和3~12員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、ただし、2つの置換基が共に水素であることはない。

一つの実施形態では、前記架橋ペプチドは、オレフィンメタセシス、アルキンメタセシス、クリックケミストリー、還元的アミノ化、マイケル付加、

またはカルバメート形成からなる群より選択される架橋方法で形成される架橋を有する。一つの実施形態では、前記架橋ペプチドは、オレフィンメタセシス、アルキンメタセシス、還元的アミノ化、マイケル付加、またはカルバメート形成からなる群より選択される架橋方法で形成される架橋を有する。

本開示の β 位の置換基は、非芳香族炭素環、非芳香族ヘテロ環などは、嵩高さがあれば上限はないが、通常、3～10員環であり得、好ましくは、3～8員環であり得る。さらに好ましくは、3～7員環であり得、さらに好ましくは、3～6員環であり得る。

本開示の架橋ペプチドは、オレフィンメタセシスによって形成されたものが好ましくあり得る。理論に束縛されることを望まないが、当該架橋ペプチドは、架橋の細胞膜透過能が高いことが好ましく、また架橋ペプチドを経口投与させる場合、受動拡散が通常戦略として選択されることから、有用であり得る。また、オレフィンメタセシスを用いる場合は、反応がクリックケミストリーよりもきれいに進行するため、精製なしでスクリーニングが可能であるという利点があり得る。

一つの実施形態では、架橋ペプチドにおいて、 α 位は、水素またはハロゲン（例えば、フッ素）である。

別の局面において、本開示の架橋ペプチドの新規用途を提供する。本開示の架橋ペプチドは、医薬として用いられ得る。

別の局面において、本開示の架橋ペプチドは、ペプチドおよびタンパク質の凝集体を作成する用途を提供する。本開示の架橋ペプチドは、医薬として用いられ得る。

一つの実施形態ではにおいて、本開示の架橋ペプチドは、プリオンおよびTDP-43の構造変化を誘起する、凝集開始剤として用いられ得る。プリオンおよびTDP-43は、 α ヘリックスから β ストランドに構造が変わることで、凝集することが、当該分野で公知である。そのため、本開示の架橋ペプチドは、プリオンおよびTDP-43の構造変化を誘起する凝集開始剤として用いられ得る。

別の実施形態において、本開示の架橋ペプチドは、 β アミロイドおよびTDP-43の凝集体の大きさを制御するために用いられ得る。 β アミロイドおよびTDP-43は、大きな凝集体よりも小さい凝集体の方が、毒性を有し得る。しかしながら、凝集体の大きさの制御は、現在技術的に困難である。例えば、 β ストランド架橋ペプチドを野生型の β アミロイドペプチドと混ぜておくことで、凝集体の大きさの制御が可能になることが予想される。そのため様々な架橋部位により、それぞれ異なる大きさの凝集体を調製する目的で、本開示の β ストランド架橋ペプチドが用いられ得る。

別の局面において、本開示は、本開示の架橋ペプチドを含む、細胞膜透過のための組成物を提供する。

別の局面において、本開示は、 β ストランド構造を有するか架橋ペプチドまたはその原料を提供する工程と、該架橋ペプチドまたはその原料において、該架橋ペプチドの該架橋部分が該ペプチドに結合する炭素を α 位としたときの β 位を第三級および／または第四級とする処理または置換基を導入する工程と、必要に応じて該原料をもちいて該架橋ペプチドを生成する工程とを含む、方法を提供する。

別の局面において、本開示は、 β ストランド構造を含むペプチド部分を架橋するための化合物部分であって、該化合物部分は、アミノ酸構造をしており、該アミノ酸構造における β 位が第三級または第四級構造を取る、化合物部分、ならびにこのような化合物部分を提供する化合物またはその組み合わせを提供する。このような化合物部分は、本開示の架橋ペプチドに含まれる部分であり得、このような化合物部分を提供する化合物またはその組み合わせは、本開示の架橋ペプチドの原料またはその組み合わせを含みうる。

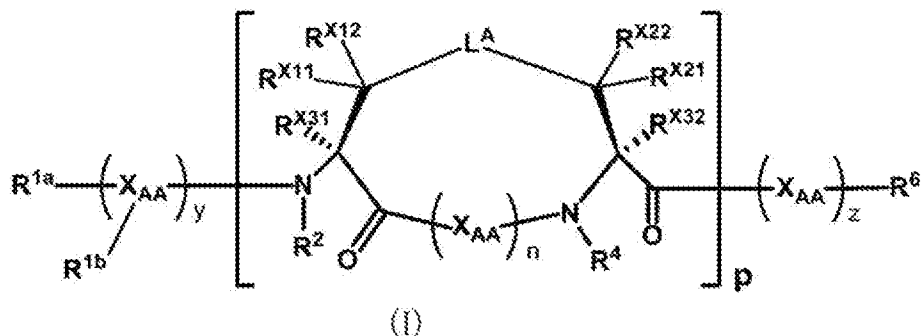
別の局面において、本開示は、 β ストランド構造を含むペプチド部分を架橋するための化合物部分を含む架橋ペプチドであって、該化合物部分は、アミノ酸構造をしており、該アミノ酸構造における β 位が第三級または第四級構造を取る、架橋ペプチドを提供する。このような化合物部分は、本開示の架橋ペプチドに含まれる部分であり得、このような化合物部分を提供する化

合物またはその組み合わせは、本開示の架橋ペプチドの原料またはその組み合わせを含みうる。

さらに別の局面において、本開示は、 β ストランド構造を含むペプチド部分を架橋するための架橋ペプチド材料を含む組成物であって、該架橋ペプチド材料は、アミノ酸構造を含むか合成後にアミノ酸構造を形成する材料であり、該アミノ酸構造における β 位が第三級または第四級構造を取る、組成物を提供する。このような化合物部分は、本開示の架橋ペプチドに含まれる部分であり得、このような化合物部分を提供する化合物またはその組み合わせは、本開示の架橋ペプチドの原料またはその組み合わせを含みうる。

[0090] 本開示は、少なくとも1つの架橋中に下記式で示される特徴を有する架橋ポリペプチドを提供する。1つの態様において、本開示は式(1)のポリペプチド、

[化170]



またはその医薬的に許容される塩またはその立体異性体であって、式中、 R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、またはヒドロキシルであり、または、 R^{1a} および R^{1b} が一緒になって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環または置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

R^2 および R^4 は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族

基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシルであり、または窒素保護基であり、

R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X21} 、および R^{X22} は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケン、置換されていてもよいアルキン、置換されていてもよいヘテロアルキル、イミン、ニトリル、置換されていてもよい第二級アミン、置換されていてもよい第三級アミン、置換されていてもよい第四級アンモニウム、スルホン(SO_2)、スルホキシド、または炭素原子置換基であり、または、

R^{X11} および R^{X12} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく、

R^{X21} および R^{X22} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく、

ただし、 R^{X11} および R^{X12} が共に水素であることはなく、また、 R^{X21} および R^{X22} が共に水素であることはなく、

R^{X31} および R^{X32} は、各々独立して、水素またはハロゲンであり、

R^6 は、 $-R^B$ 、 $-OR^B$ 、 $-N(R^B)_2$ 、または $-SR^B$ であり、ここで、 R^B は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシル、ヒドロキシルであり、または、2つの R^B 基が一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されてい

てもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、
 L^A は、それぞれ独立して、 $-$ （置換されていてもよい C_{0-k} アルキレン）
 $-$ 〔置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、
置換されていてもよいアルキニレン、置換されていてもよいシクロアルキレン、
置換されていてもよいシクロアルケニレン、置換されていてもよいシクロアルキニレン、
置換されていてもよいヘテロアルキレン、置換されていてもよいヘテロアルケニレン、
置換されていてもよいヘテロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキレン、
置換されていてもよいヘテロシクロアルケニレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキニレン、
置換されていてもよいアリーレン、または置換されていてもよいヘテロアリーレン〕 $-$ （置換されていてもよい C_{0-k} アルキレン） $-$ であり、 k は、5以上の整数であり、

y および z は、それぞれ独立して、 $0 \sim 100$ （好ましくは $0 \sim 10$ ）の整数であり、

$(X_{AA})_y$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される y 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、
 y 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

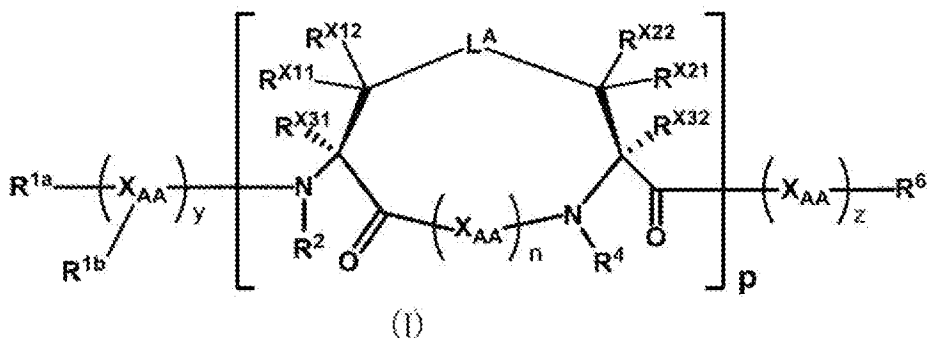
$(X_{AA})_z$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される z 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、
 z 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

n は整数であり、（好ましくは n は1）であり、

p は、 $1 \sim 100$ （好ましくは $1 \sim 10$ ）の整数である。

[0091] 本開示は、少なくとも1つの架橋中に下記式で示される特徴を有する架橋ポリペプチドを提供する。1つの態様において、本開示は式（1）のポリペプチド、

[化171]



またはその医薬的に許容される塩またはその立体異性体であって、式中、 R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、またはヒドロキシルであり、または、 R^{1a} および R^{1b} が一緒になって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環または置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

R^2 および R^4 は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシルであり、または窒素保護基であり、

R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X21} 、および R^{X22} は、それぞれ独立して、水素、メチル、メトキシ、メトキシメチル、メチルもしくはBocで置換された第二級アミン、(メチルで置換された)第三級アミン、メチルで置換された第四級アンモニウム、ハロゲンで置換されたメチルであり、または、

R^{X11} および R^{X12} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、非置換飽和 C_{3-10} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい飽和3～10員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、

R^{X21} および R^{X22} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、非

置換飽和 C_{3-10} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい飽和3～10員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、ただし、 R^{X11} および R^{X12} が共に水素であることはなく、また、 R^{X21} および R^{X22} が共に水素であることはなく、

R^{X31} および R^{X32} は、各々独立して、水素またはハロゲンであり、

R^6 は、 $-R^B$ 、 $-OR^B$ 、 $-N(R^B)_2$ 、または $-SR^B$ であり、ここで、 R^B は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシル、ヒドロキシルであり、または、2つの R^B 基が一緒になって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環または置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

L^A は、それぞれ独立して、 $-$ （置換されていてもよい C_{0-k} アルキレン） $-$ 〔置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、置換されていてもよいアルキニレン、置換されていてもよいシクロアルキレン、置換されていてもよいシクロアルケニレン、置換されていてもよいシクロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロアルキレン、置換されていてもよいヘテロアルケニレン、置換されていてもよいヘテロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルケニレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキニレン、置換されていてもよいアリーレン、または置換されていてもよいヘテロアリーレン〕 $-$ （置換されていてもよい C_{0-k} アルキレン） $-$ であり、 k は、5以上の整数であり、

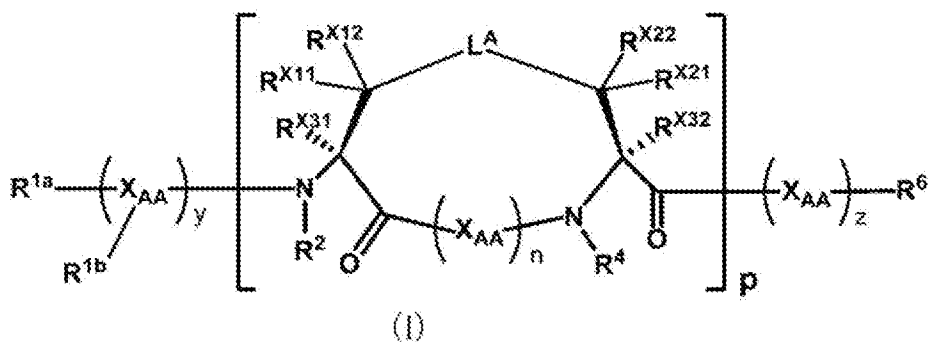
y および z は、それぞれ独立して、0～10の整数であり、

$(X_{AA})_y$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される y 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 y 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

$(X_{AA})_z$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体

からなる群より選択される z 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、
 z 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、
 n は 1 であり、
 p は、1 ~ 10 の整数である。

[0092] 1つの実施形態において、本開示は式 (I) のポリペプチド、
 [化172]



またはその医薬的に許容される塩またはその立体異性体であって、式中、
 R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、またはヒドロキシルであり、または、 R^{1a} および R^{1b} が一緒になって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環または置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

R^2 および R^4 は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシルであり、または窒素保護基であり、

R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X21} 、および R^{X22} は、それぞれ独立して、水素、メチル、メトキシ、メトキシメチル、メチルもしくは Boc で置換された二級アミン、メチルもしくは Boc で置換された三級アミン、メチルで置換された

四級アンモニウム、もしくはハロゲンで置換されたメチル、好ましくは、水素、メチル、もしくはハロゲンで置換されたメチルであり、または、

R^{X11} および R^{X12} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、非置換飽和 C_{3-10} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい飽和3～10員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、

R^{X21} および R^{X22} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、非置換飽和 C_{3-10} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい飽和3～10員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、

ただし、 R^{X11} および R^{X12} が共に水素であることはなく、また、 R^{X21} および R^{X22} が共に水素であることはなく、

R^{X31} および R^{X32} は、各々独立して、水素またはハロゲンであり、

R^6 は、 $-R^B$ 、 $-OR^B$ 、 $-N(R^B)_2$ 、または $-SR^B$ であり、ここで、 R^B は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシル、ヒドロキシルであり、または、2つの R^B 基が一緒になって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環または置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

L^A は、それぞれ独立して、 $-$ （置換されていてもよい C_{0-k} アルキレン）
 $-$ 〔置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、置換されていてもよいアルキニレン、置換されていてもよいシクロアルキレン、置換されていてもよいシクロアルケニレン、置換されていてもよいシクロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロアルキレン、置換されていてもよいヘテロアルケニレン、置換されていてもよいヘテロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルケニレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキニレン、置換されていてもよいアリーレン、または置換されていてもよいヘテロアリ

ーレン]ー（置換されていてもよい C_{0-k} アルキレン）ーであり、 k は、6以上（あるいは5以上）の整数であり、

y および z は、それぞれ独立して、0～100（好ましくは0～100）の整数であり、

$(X_{AA})_y$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される y 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 y 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

$(X_{AA})_z$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される z 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 z 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

n は整数であり、好ましくは n は1であり、

p は、1～10の整数である。

1つの実施形態では L は、クリックケミストリーで形成される置換基が除かれていてもよい。

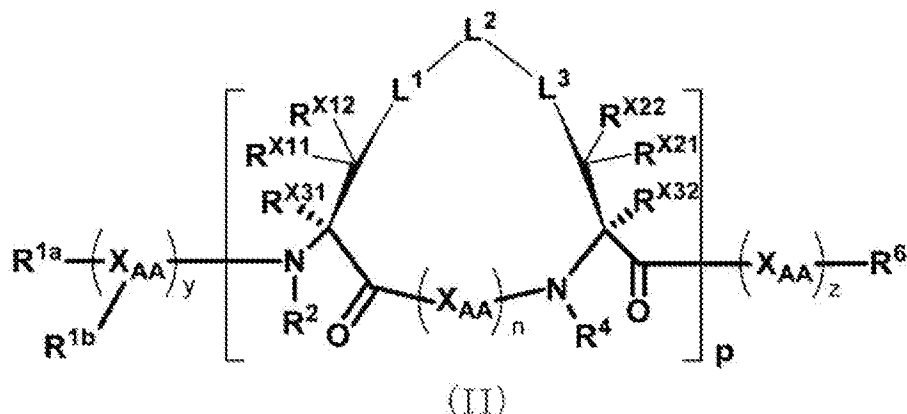
1つの実施形態では、 R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X21} 、および R^{X22} は、それぞれ独立して、 C_2 以上のアルキルまたはハロゲンで置換されたアルキルであり、または、

R^{X11} および R^{X12} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、非置換飽和 C_{3-10} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい飽和3～10員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、

R^{X21} および R^{X22} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、非置換飽和 C_{3-10} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい飽和3～10員非芳香族ヘテロ環を形成してもよい。

[0093] 本開示は、以下の構造のように示される特徴を有する少なくとも1つの架橋を有する架橋ポリペプチドを提供する。1つの側面において、本開示は式(11)のポリペプチド、

[化173]



またはその医薬的に許容される塩またはその立体異性体であって、式中、 R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、またはヒドロキシルであり、または、 R^{1a} および R^{1b} が一緒になって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環または置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

R^2 および R^4 は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシルであり、または窒素保護基であり、

R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X21} 、および R^{X22} は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケン、置換されていてもよいアルキン、置換されていてもよいヘテロアルキル、イミン、ニトリル、置換されていてもよい第二級アミン、置換されていてもよい第三級アミン、置換されていてもよい第四級アンモニウム、スルホン(SO_2)、スルホキシド、または炭素原子置換基であり、または、

R^{X11} および R^{X12} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、置

換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく、

R^{X21} および R^{X22} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく、ただし、 R^{X11} および R^{X12} が共に水素であることはなく、また、 R^{X21} および R^{X22} が共に水素であることはなく、

R^{X31} および R^{X32} は、各々独立して、水素またはハロゲンであり、

R^6 は、 $-R^B$ 、 $-OR^B$ 、 $-N(R^B)_2$ 、または $-SR^B$ であり、ここで、 R^B は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシル、ヒドロキシルであり、または、2つの R^B 基が一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

L^1 および L^3 は、それぞれ独立して、置換されていてもよい C_{0-k} アルキレンであり、 k は、6以上の整数であり、 L^2 は、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、置換されていてもよいアルキニレン、置換されていてもよいシクロアルキレン、置換されていてもよいシクロアルケニレン、置換されていてもよいシクロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロアルキレン、置換されていてもよいヘテロアルケニレン、置換されていてもよいヘテロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルケニレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキニレン、置換されていてもよいアリーレン、または置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、

y および z は、それぞれ独立して、0～100（好ましくは0～10）の

整数であり、

$(X_{AA})_y$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される y 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 y 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

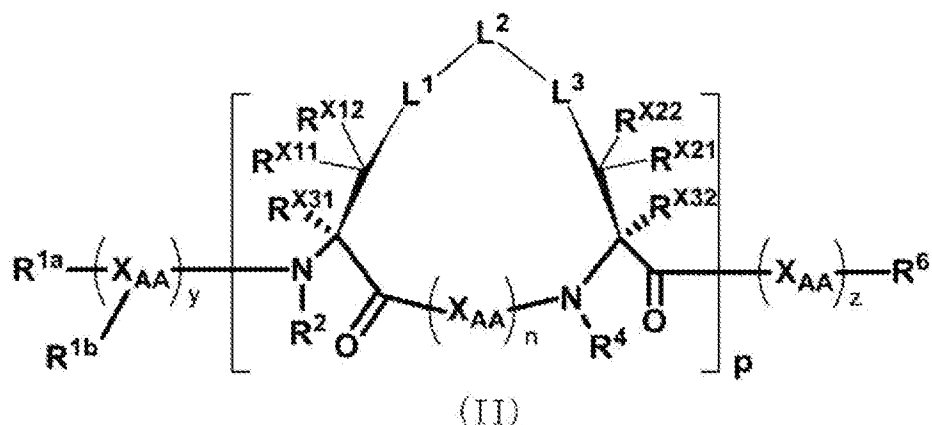
$(X_{AA})_z$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される z 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 z 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

n は整数であり、（好ましくは n は1）であり、

p は、1～100（好ましくは1～10）の整数である。

[0094] あるいは、本開示は式（II）のポリペプチド、

[化174]



またはその医薬的に許容される塩またはその立体異性体であって、式中、 R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、またはヒドロキシルであり、または、 R^{1a} および R^{1b} が一緒になって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環または置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

R^2 および R^4 は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシ

クリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシルであり、または窒素保護基であり、

R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X21} 、および R^{X22} は、それぞれ独立して、置換アルキル、置換されていてもよいアルケン、置換されていてもよいアルキン、置換されていてもよいヘテロアルキル、イミン、ニトリル、置換されていてもよい第二級アミン、置換されていてもよい第三級アミン、置換されていてもよい第四級アンモニウム、スルホン(SO_2)、

スルホキシド、または炭素原子置換基であり、または、

R^{X11} および R^{X12} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく、

R^{X21} および R^{X22} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく、ただし、 R^{X11} および R^{X12} が共に水素であることはなく、また、 R^{X21} および R^{X22} が共に水素であることはなく、

R^{X31} および R^{X32} は、各々独立して、水素またはハロゲンであり、

R^6 は、 $-R^B$ 、 $-OR^B$ 、 $-N(R^B)_2$ 、または $-SR^B$ であり、ここで、 R^B は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシル、ヒドロキシルであり、または、2つの R^B 基が一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

L^1 および L^3 は、それぞれ独立して、置換されていてもよい C_{0-k} アルキレ

ンであり、 k は、6以上の整数であり、 L^2 は、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、置換されていてもよいアルキニレン、置換されていてもよいシクロアルキレン、置換されていてもよいシクロアルケニレン、置換されていてもよいシクロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロアルキレン、置換されていてもよいヘテロアルケニレン、置換されていてもよいヘテロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルケニレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキニレン、置換されていてもよいアリーレン、または置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、

y および z は、それぞれ独立して、0～100（好ましくは0～10）の整数であり、

$(X_{AA})_y$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される y 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 y 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

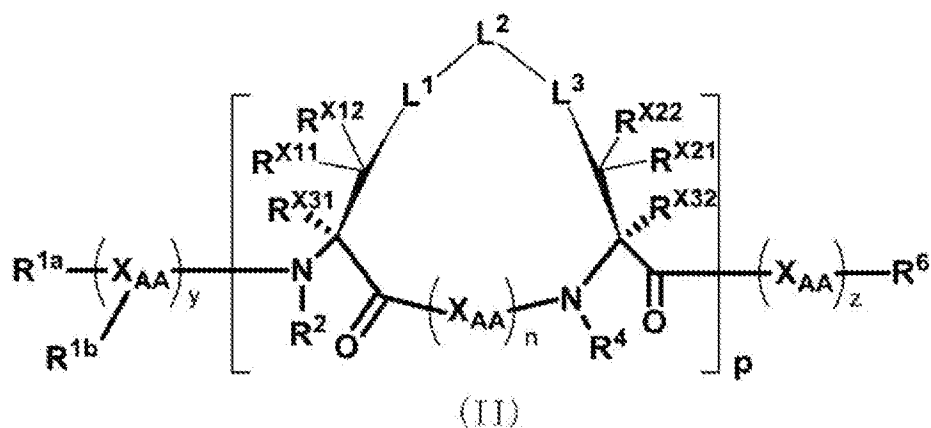
$(X_{AA})_z$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される z 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 z 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

n は整数であり、（好ましくは n は1）であり、

p は、1～100（好ましくは1～10）の整数である。

[0095] あるいは、本開示は式（II）のポリペプチド、

[化174-2]



またはその医薬的に許容される塩またはその立体異性体であって、式中、 R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、またはヒドロキシルであり、または、 R^{1a} および R^{1b} が一緒になって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環または置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

R^2 および R^4 は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシルであり、または窒素保護基であり、

R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X21} 、および R^{X22} は、それぞれ独立して、水素、メチル、メトキシ、メトキシメチル、メチルもしくはBocで置換された第二級アミン、(メチルで置換された)第三級アミン、メチルで置換された第四級アンモニウム、ハロゲンで置換されたメチルであり、または、

R^{X11} および R^{X12} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、非置換飽和 C_{3-10} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい飽和3～10員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、

R^{X21} および R^{X22} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、非置換飽和 C_{3-10} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい飽和3～10員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、ただし、 R^{X11} および R^{X12} が共に水素であることはなく、また、 R^{X21} および R^{X22} が共に水素であることはなく、

R^{X31} および R^{X32} は、各々独立して、水素またはハロゲンであり、

R^6 は、 $-R^B$ 、 $-OR^B$ 、 $-N(R^B)_2$ 、または $-SR^B$ であり、ここで、 R^B は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換され

ていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシル、ヒドロキシルであり、または、2つの R^B 基が一緒になって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環または置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

L^1 および L^3 は、それぞれ独立して、置換されていてもよい C_{0-k} アルキレンであり、 k は、6以上の整数であり、 L^2 は、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、置換されていてもよいアルキニレン、置換されていてもよいシクロアルキレン、置換されていてもよいシクロアルケニレン、置換されていてもよいシクロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロアルキレン、置換されていてもよいヘテロアルケニレン、置換されていてもよいヘテロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルケニレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキニレン、置換されていてもよいアリーレン、または置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、

y および z は、それぞれ独立して、0～10の整数であり、

$(X_{AA})_y$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される y 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 y 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

$(X_{AA})_z$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される z 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 z 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

n は1であり、

p は、1～10の整数である。

[0096] あるいは、本開示は式(11)のポリペプチド、

R^{X21} および R^{X22} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、非置換飽和 C_{3-10} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい飽和3～10員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、ただし、 R^{X11} および R^{X12} が共に水素であることはなく、また、 R^{X21} および R^{X22} が共に水素であることはなく、

R^{X31} および R^{X32} は、各々独立して、水素またはハロゲンであり、

R^6 は、 $-R^B$ 、 $-OR^B$ 、 $-N(R^B)_2$ 、または $-SR^B$ であり、ここで、 R^B は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシル、ヒドロキシルであり、または、2つの R^B 基が一緒になって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環または置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

L^1 および L^3 は、それぞれ独立して、置換されていてもよい C_{0-k} アルキレンであり、 k は、6以上の整数であり、 L^2 は、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、置換されていてもよいアルキニレン、置換されていてもよいシクロアルキレン、置換されていてもよいシクロアルケニレン、置換されていてもよいシクロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロアルキレン、置換されていてもよいヘテロアルケニレン、置換されていてもよいヘテロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルケニレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキニレン、置換されていてもよいアリーレン、または置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、

y および z は、それぞれ独立して、0～10の整数であり、

$(X_{AA})_y$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される y 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 y 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

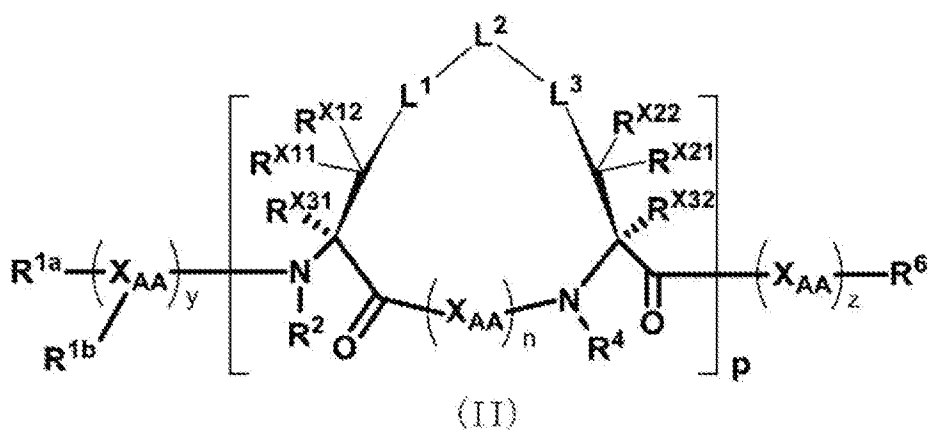
$(X_{AA})_z$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体

からなる群より選択される z 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、
 z 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、
 n は 1 であり、

p は、1～10の整数である。

本開示は、以下の構造のように示される特徴を有する少なくとも 1 つの架橋を有する架橋ポリペプチドを提供する。1 つの側面において、本開示は式 (I I) のポリペプチド、

[化174-4]



またはその医薬的に許容される塩またはその立体異性体であって、式中、
 R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシル、ヒドロキシルであり、または、 R^{1a} および R^{1b} が一緒になって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環または置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し

R^2 および R^4 は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシルであり、または窒素保護基であり、

R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X21} 、および R^{X22} は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、アルケン、アルキン、置換されていてもよいヘテロアルキル、イミン、ニトリル、置換されていてもよい二級アミン、三級アミン、四級アンモニウム、スルホン(SO_2)、もしくはスルホキシドであり、または、

R^{X11} および R^{X12} は、結合している炭素原子と一緒にあって、結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく、

R^{X21} および R^{X22} は、結合している炭素原子と一緒にあって、結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく、ただし、 R^{X11} および R^{X12} が共に水素であることはなく、 R^{X21} および R^{X22} が共に水素であることはなく、

R^{X31} および R^{X32} は、各々独立して、水素またはハロゲンであり、

R^6 は、 $-R^B$ 、 $-OR^B$ 、 $-N(R^B)_2$ 、または $-SR^B$ であり、ここで、 R^B は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシル、ヒドロキシルであり、または、2つの R^B 基と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環または置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

L^1 および L^3 は、それぞれ独立して、置換されていてもよい C_{0-k} アルキレンであり、 k は、6以上の整数であり、 L^2 は、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、置換されていてもよいアルキニレン、置換されていてもよいシクロアルキレン、置換されていてもよいシク

ロアルケニレン、置換されていてもよいシクロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロアルキレン、置換されていてもよいヘテロアルケニレン、置換されていてもよいヘテロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルケニレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキニレン、置換されていてもよいアリーレン、または置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、

y および z は、それぞれ独立して、0～100の整数であり、

(X_{AA})_y は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される y 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、y 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

(X_{AA})_z は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される z 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、z 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

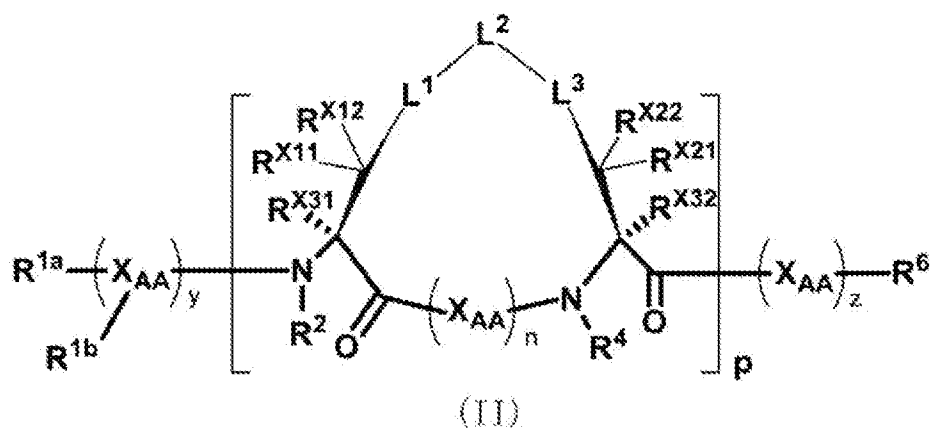
n は 1 であり、

p は、1～10の整数である。

式 (I I) の各変数は、式 (I) の任意の変数の組み合わせであり得、L₁ は L_A の中央の置換基の任意の変数であり得る。

[0097] 一つの実施形態において、本開示は、以下の式：

[化174-5]



で表されるポリペプチドまたはその医薬的に許容される塩またはその立体異性体であって、式中、R^{1a}およびR^{1b}は、それぞれ独立して、水素、置換さ

れていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、またはヒドロキシルであり、または、 R^{1a} および R^{1b} が一緒になって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環または置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

R^2 および R^4 は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシルであり、または窒素保護基であり、

R^{x11} 、 R^{x12} 、 R^{x21} 、および R^{x22} は、それぞれ独立して、水素、メチル、メトキシ、メトキシメチル、メチルもしくはBocで置換された第二級アミン、(メチルで置換された)第三級アミン、メチルで置換された第四級アンモニウム、ハロゲンで置換されたメチルであり、または、

R^{x11} および R^{x12} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、非置換飽和 C_{3-10} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい飽和3~10員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、

R^{x21} および R^{x22} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、非置換飽和 C_{3-10} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい飽和3~10員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、

ただし、 R^{x11} および R^{x12} が共に水素であることはなく、また、 R^{x21} および R^{x22} が共に水素であることはなく、

R^{x31} および R^{x32} は、各々独立して、水素またはハロゲンであり、

R^6 は、 $-R^B$ 、 $-OR^B$ 、 $-N(R^B)_2$ 、または $-SR^B$ であり、ここで、 R^B は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換さ

れていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシル、ヒドロキシルであり、または、2つの R^B 基が一緒になって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環または置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

L^1 および L^3 は、それぞれ独立して、置換されていてもよい C_{0-k} アルキレンであり、 k は、6以上の整数であり、 L^2 は、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、置換されていてもよいアルキニレン、置換されていてもよいシクロアルキレン、置換されていてもよいシクロアルケニレン、置換されていてもよいシクロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロアルキレン、置換されていてもよいヘテロアルケニレン、置換されていてもよいヘテロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルケニレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキニレン、置換されていてもよいアリーレン、または置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、

y および z は、それぞれ独立して、0～10の整数であり、

$(X_{AA})_y$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される y 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 y 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

$(X_{AA})_z$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される z 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 z 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

n は1であり、

p は、1～10の整数である。

[0098] 1つの実施形態では、 L^2 は、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、置換されていてもよいアルキニレン、置換されていてもよいシクロアルキレン、置換されていてもよいシクロアルケニレン、置換されていてもよいシクロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロアルキレン、置換されていてもよいヘテロアルケニレン、置換されていても

換された四級アンモニウム、ハロゲンで置換されたメチルであり、好ましくは、水素、メチル、ハロゲンで置換されたメチルであり、または、

R^{X11} および R^{X12} は、結合している炭素原子と一緒にあって、非置換飽和 C_{3-10} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい飽和3～10員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、好ましくは、非置換 C_{3-6} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい4～6員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、

R^{X21} および R^{X22} は、結合している炭素原子と一緒にあって、非置換飽和 C_{3-10} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい飽和3～10員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、好ましくは、非置換 C_{3-6} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい4～6員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、ただし、 R^{X11} および R^{X12} が共に水素であることはなく、 R^{X21} および R^{X22} が共に水素であることはなく、

R^{X31} および R^{X32} は、各々独立して、水素またはハロゲンであり、

R^6 は、 $-R^B$ 、 $-OR^B$ 、 $-N(R^B)_2$ 、または $-SR^B$ であり、ここで、 R^B は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシル、ヒドロキシルであり、または、2つの R^B 基が一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環または置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

L^1 および L^3 は、それぞれ独立して、置換されていてもよい C_{0-k} アルキレンであり、 k は、6以上の整数であり、 L^2 は、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、置換されていてもよいアルキニレン、置換されていてもよいシクロアルキレン、置換されていてもよいシクロアルケニレン、置換されていてもよいシクロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロアルキレン、置換されていてもよいヘテロアルケニレン、置換されていてもよいヘテロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロシク

ロアルキレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルケニレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキニレン、置換されていてもよいアリーレン、または置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、

y および z は、それぞれ独立して、 $0 \sim 100$ の整数であり、

$(X_{AA})_y$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される y 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 y 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

$(X_{AA})_z$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される z 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 z 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

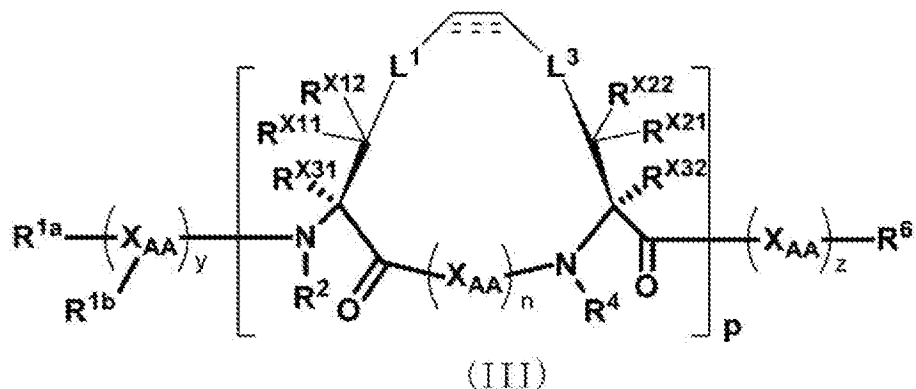
n は 1 であり、

p は、 $1 \sim 10$ の整数である。

1つの実施形態では、 L^2 は、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、置換されていてもよいアルキニレン、置換されていてもよいシクロアルキレン、置換されていてもよいシクロアルケニレン、置換されていてもよいシクロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロアルキレン、置換されていてもよいヘテロアルケニレン、置換されていてもよいヘテロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルケニレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキニレン、置換されていてもよいアリーレンである。

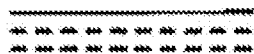
[0099] 本開示は、少なくとも1つの架橋中に二重結合または三重結合を有する架橋ポリペプチドを提供する。1つの側面において、本開示は式 (III) のポリペプチド、

[化175]



またはその医薬的に許容される塩を提供し、

[化176]



のそれぞれの場合には独立して単結合、二重結合、または三重結合を表し、 R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、またはヒドロキシルであり、または、 R^{1a} および R^{1b} が一緒になって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環または置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

R^2 および R^4 は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシルであり、または窒素保護基であり、

R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X21} 、および R^{X22} は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケン、置換されていてもよいアルキン、置換されていてもよいヘテロアルキル、イミン、ニトリル、置換されていてもよい第二級アミン、置換されていてもよい第三級アミ

ン、置換されていてもよい第四級アンモニウム、スルホン(SO₂)、スルホキシド、または炭素原子置換基であり、または、

R^{X11}およびR^{X12}は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく、

R^{X21}およびR^{X22}は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく、ただし、R^{X11}およびR^{X12}が共に水素であることはなく、また、R^{X21}およびR^{X22}が共に水素であることはなく、

R^{X31}およびR^{X32}は、各々独立して、水素またはハロゲンであり、

R⁶は、-R^B、-OR^B、-N(R^B)₂、または-SR^Bであり、ここで、R^Bは、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシル、ヒドロキシルであり、または、2つのR^B基が一緒になって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

L¹は独立して結合、置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキレン、-COR^{L1}、-C(=O)R^{L1}、-C(=O)OR^{L1}、-C(=NR^{L1A})R^{L1}または-C(=NOH)R^{L1}であり、R^{L1}、およびR^{L1A}は、それぞれ独立して置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキレンであり、

L³は独立して結合、置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキレン、-COR^{L1}、-C(=O)R^{L1}、-C(=O)OR^{L1}、-C(=NR^{L1A})R^{L1}または-C(=NOH)R^{L1}であり、

R^{L1}、R^{L1A}およびR^{L2}のそれぞれは独立して、置換されていてもよいC₁₋

1

o アルキレンであり、

y および z は、それぞれ独立して、0～100（好ましくは0～10）の整数であり、

$(X_{AA})_y$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される y 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、y 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

$(X_{AA})_z$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される z 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、z 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

n は整数であり、（好ましくは n は 1）であり、

p は、1～100（好ましくは1～10）の整数である。

あるいは、y および z は、それぞれ独立して、0～100（好ましくは0～10）の整数であり、

$(X_{AA})_y$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される y 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、y 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

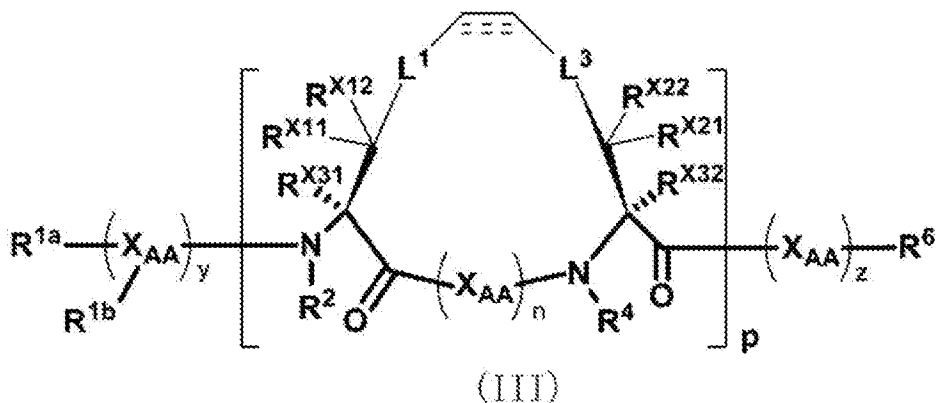
$(X_{AA})_z$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される z 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、z 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

n は整数であり、（好ましくは n は 1）であり、

p は、1～100（好ましくは1～10）の整数である。

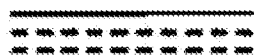
あるいは、本開示は、少なくとも1つの架橋中に二重結合または三重結合を有する架橋ポリペプチドを提供する。1つの側面において、本開示は式 (I II) のポリペプチド、

[化177]



またはその医薬的に許容される塩を提供し、

[化178]



のそれぞれの場合は独立して単結合、二重結合、または三重結合を表し、 R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、またはヒドロキシルであり、または、 R^{1a} および R^{1b} が一緒になって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環または置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

R^2 および R^4 は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシルであり、または窒素保護基であり、

R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X21} 、および R^{X22} は、それぞれ独立して、置換アルキル、置換されていてもよいアルケン、置換されていてもよいアルキン、置換されていてもよいヘテロアルキル、イミン、ニトリル、置換されていてもよい

い第二級アミン、置換されていてもよい第三級アミン、置換されていてもよい第四級アンモニウム、スルホン(SO₂)、スルホキシド、または炭素原子置換基であり、または、

R^{X11} および R^{X12} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく、

R^{X21} および R^{X22} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく、

ただし、 R^{X11} および R^{X12} が共に水素であることはなく、また、 R^{X21} および R^{X22} が共に水素であることはなく、

R^{X31} および R^{X32} は、各々独立して、水素またはハロゲンであり、

R^6 は、 $-R^B$ 、 $-OR^B$ 、 $-N(R^B)_2$ 、または $-SR^B$ であり、ここで、 R^B は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシル、ヒドロキシルであり、または、2つの R^B 基が一緒になって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

L^1 は独立して結合、置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキレン、 $-COR^{L1}$ 、 $-C(=O)R^{L1}$ 、 $-C(=O)OR^{L1}$ 、 $-C(=NR^{L1A})R^{L1}$ または $-C(=NOH)R^{L1}$ であり、 R^{L1} 、および R^{L1A} は、それぞれ独立して置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキレンであり、

L^3 は独立して結合、置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキレン、 $-COR^{L1}$ 、 $-C(=O)R^{L1}$ 、 $-C(=O)OR^{L1}$ 、 $-C(=NR^{L1A})R^{L1}$

$^1-$ または $-C(=NOH)R^{L1}-$ であり、

R^{L1} 、 R^{L1A} および R^{L2} のそれぞれは独立して、置換されていてもよい C_{1-}

^{1}

$_0$ アルキレンであり、

y および z は、それぞれ独立して、 $0 \sim 100$ （好ましくは $0 \sim 10$ ）の整数であり、

$(X_{AA})_y$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される y 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 y 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

$(X_{AA})_z$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される z 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 z 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

n は整数であり、（好ましくは n は 1 ）であり、

p は、 $1 \sim 100$ （好ましくは $1 \sim 10$ ）の整数である。

あるいは、 y および z は、それぞれ独立して、 $0 \sim 100$ （好ましくは $0 \sim 10$ ）の整数であり、

$(X_{AA})_y$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される y 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 y 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

$(X_{AA})_z$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される z 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 z 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

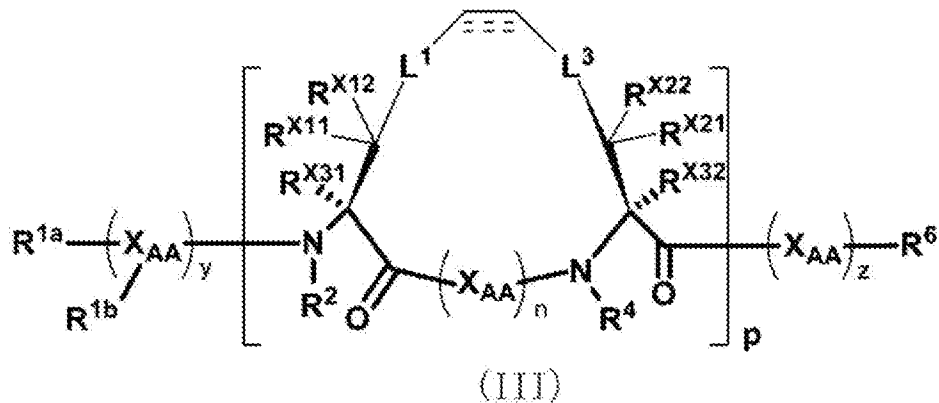
n は整数であり、（好ましくは n は 1 ）であり、

p は、 $1 \sim 100$ （好ましくは $1 \sim 10$ ）の整数である。

z

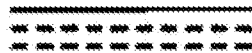
あるいは、本開示は、少なくとも1つの架橋中に二重結合または三重結合を有する架橋ポリペプチドを提供する。1つの側面において、本開示は式(I II)のポリペプチド、

[化178-2]



またはその医薬的に許容される塩を提供し、

[化178-3]



のそれぞれの場合は独立して単結合、二重結合、または三重結合を表し、

R^2 および R^4 のそれぞれは独立して水素、アシル、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、またはアミノ保護基であり、

R^{X31} および R^{X32} のそれぞれは独立して水素またはハロゲンであり、

R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X21} 、および R^{X22} は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、アルケン、アルキン、置換されていてもよいヘテロアルキル、イミン、ニトリル、置換されていてもよい二級アミン、三級アミン、四級アンモニウム、スルホン(SO_2)、もしくはスルホキシドで置換されたメチルであり、

R^{X11} および R^{X12} は、結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールもしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく、

R^{X21} および R^{X22} は、結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールもしくは置換されていてもよいヘテロアリールを

形成してもよく、ただし、 R^{X11} および R^{X12} が共に水素であることはなく、 R^{X21} および R^{X22} が共に水素であることはなく、

L^1 は独立して結合、置換されていてもよい C_{1-10} アルキレン、 $-COR^{L1}-$ 、 $-C(=O)R^{L1}-$ 、 $-C(=O)OR^{L1}-$ 、 $-C(=NR^{L1A})R^{L1}-$ または $-C(=NOH)R^{L1}-$ であり、 R^{L1} 、および R^{L1A} は、それぞれ独立して置換されていてもよい C_{1-10} アルキレンであり、

L^3 は独立して結合、置換されていてもよい C_{1-10} アルキレン、 $-COR^{L1}-$ 、 $-C(=O)R^{L1}-$ 、 $-C(=O)OR^{L1}-$ 、 $-C(=NR^{L1A})R^{L1}-$ または $-C(=NOH)R^{L1}-$ であり、

R^{L1} 、 R^{L1A} および R^{L2} のそれぞれは独立して、置換されていてもよい C_{1-10} アルキレンであり、

R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、 $-R^B$ 、 $-OR^B$ 、 $-N(R^B)_2$ 、または $-SR^B$ であり、ここで、 R^B は、それぞれ独立して水素、分岐もしくは非分岐の脂肪族基、分岐もしくは非分岐のヘテロ脂肪族基、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アシル、または樹脂であるか、ヒドロキシル、アミノ、もしくはチオール保護基であり、

R^6 は、 $-R^B$ 、 $-OR^B$ 、 $-N(R^B)_2$ 、または $-SR^B$ であり、ここで、 R^B は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシル、ヒドロキシルであり、または、2つの R^B 基が一緒になって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環または置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

y および z は、それぞれ独立して、0～100の整数であり、

$(X_{AA})_y$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される y 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、

y 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

(X_{AA})_zは、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される z 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、

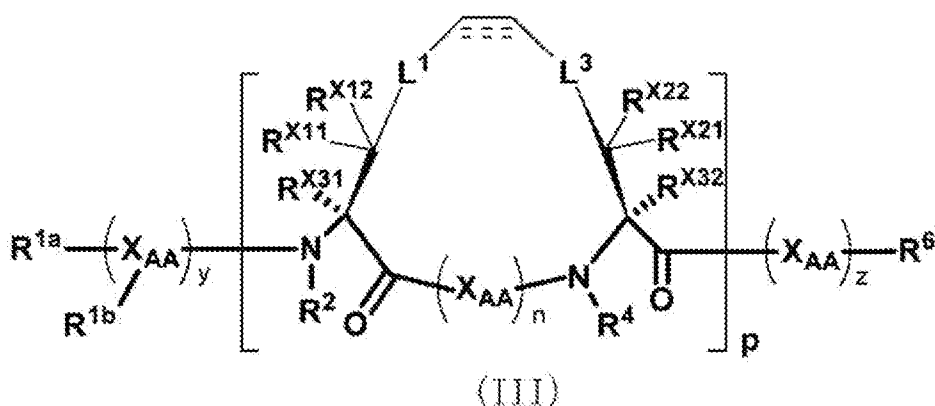
z 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

n は 1 であり、

p は、1 ~ 10 の整数である。

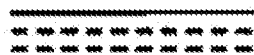
一つの実施形態では、本開示は式 (III) のポリペプチド、

[化178-4]



またはその医薬的に許容される塩を提供し、

[化178-5]



のそれぞれの場合には独立して単結合、二重結合、または三重結合を表し、

R²およびR⁴のそれぞれは独立して水素、アシル、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、またはアミノ保護基であり、

R^{x31}およびR^{x32}のそれぞれは独立して水素またはハロゲンであり、

R^{x11}、R^{x12}、R^{x21}、およびR^{x22}は、それぞれ独立して、水素、メチル、メトキシ、メトキシメチル、置換されていてもよい（メチルまたはBocなどで）二級アミン、メチルもしくはBocで置換された三級アミン、メチルまたはBocで置換された四級アンモニウム、もしくはハロゲンで置換されたメチルであり、

R^{X11} および R^{X12} は、結合している炭素原子と一緒にあって、非置換飽和 C_{3-10} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい飽和 3～10 員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、好ましくは、非置換 C_{3-6} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい 4～6 員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、

R^{X21} および R^{X22} は、結合している炭素原子と一緒にあって、非置換飽和 C_{3-10} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい飽和 3～10 員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、非置換 C_{3-6} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい 4～6 員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、ただし、 R^{X11} および R^{X12} が共に水素であることはなく、 R^{X21} および R^{X22} が共に水素であることはなく、

L^1 は独立して結合、置換されていてもよい C_{1-10} アルキレン、または $-C(=O)OR^{L1}-$ であり、

L^3 は独立して結合、置換されていてもよい C_{1-10} アルキレン、または $-C(=O)OR^{L2}-$ であり、

R^{L1} および R^{L2} のそれぞれは独立して、置換されていてもよい C_{1-10} アルキレンであり、

R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、 $-R^B$ 、 $-OR^B$ 、 $-N(R^B)_2$ 、または $-SR^B$ であり、ここで、 R^B は、それぞれ独立して水素、分岐もしくは非分岐の脂肪族基、分岐もしくは非分岐のヘテロ脂肪族基、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アシル、または樹脂であるか、ヒドロキシル、アミノ、もしくはチオール保護基であり、

R^6 は、 $-R^B$ 、 $-OR^B$ 、 $-N(R^B)_2$ 、または $-SR^B$ であり、ここで、 R^B は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシル、ヒドロキシルであり、または、2つの R^B 基と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環または置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し

、

y および z は、それぞれ独立して、 $0 \sim 100$ の整数であり、

$(X_{AA})_y$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される y 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 y 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

$(X_{AA})_z$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される z 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 z 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

n は 1 であり、

p は、 $1 \sim 10$ の整数である。

[0100] 上で一般的に記載された通り、 L^1 は独立して結合、置換されていてもよい C_{1-10} アルキレン、 $-COR^{L1}-$ 、 $-C(=O)R^{L1}-$ 、 $-C(=O)OR^{L1}-$ 、 $-C(=NR^{L1A})R^{L1}-$ 、 $-C(=NOH)R^{L1}-$ 、 $-C(=O)NRR^{L1}-$ 、

または $-C(=O)SR^{L1}-$

あり、 R^{L1} 、および R^{L1A} は、それぞれ独立して置換されていてもよい C_{1-10} アルキレンである。いくつかの実施形態において L^1 は置換されていてもよい C_{1-10} アルキレンである。いくつかの実施形態において L^1 は置換 C_{1-10} アルキレンである。いくつかの実施形態において L^1 は $-(CH_2)_g-$ であり、 g は 0 または $1 \sim 10$ の整数である。いくつかの実施形態において g は 0 であり、 L^1 は結合である。いくつかの実施形態において g は 1 である。いくつかの実施形態において g は 2 である。いくつかの実施形態において g は 3 である。いくつかの実施形態において g は 4 である。いくつかの実施形態において g は 5 である。いくつかの実施形態において g は 6 である。いくつかの実施形態において g は 7 である。いくつかの実施形態において g は 8 である。いくつかの実施形態において g は 9 である。いくつかの実施形態において g は 10 である。ある実施形態において R^{L1} は置換 C_{1-10} アルキレンである。ある実施形態において R^{L1} は $-(CH_2)_{g1}-$ であり、 $g1$ は $1 \sim 10$ の整

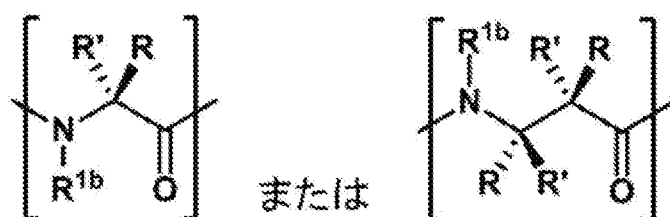
数である。いくつかの実施形態において g_1 は 1 である。いくつかの実施形態において g_1 は 2 である。いくつかの実施形態において g_1 は 3 である。いくつかの実施形態において g_1 は 4 である。いくつかの実施形態において g_1 は 5 である。いくつかの実施形態において g_1 は 6 である。いくつかの実施形態において g_1 は 7 である。いくつかの実施形態において g_1 は 8 である。いくつかの実施形態において g_1 は 9 である。いくつかの実施形態において g_1 は 10 である。

[0101] 上で一般的に記載された通り、 L^3 は独立して結合、置換されていてもよい C_{1-10} アルキレン、または $-C(=O)OR^{L^3}-$ であり、 R^{L^3} は置換されていてもよい C_{1-10} アルキレンである。いくつかの実施形態において L^3 は置換されていてもよい C_{1-10} アルキレンである。いくつかの実施形態において L^3 は置換 C_{1-10} アルキレンである。いくつかの実施形態において L^3 は $-(CH_2)_h-$ であり、 h は 0 または 1~10 の整数である。いくつかの実施形態において h は 0 であり、 L^3 は結合である。いくつかの実施形態において h は 1 である。いくつかの実施形態において h は 2 である。いくつかの実施形態において h は 3 である。いくつかの実施形態において h は 4 である。いくつかの実施形態において h は 5 である。いくつかの実施形態において h は 6 である。いくつかの実施形態において h は 7 である。いくつかの実施形態において h は 8 である。いくつかの実施形態において h は 9 である。いくつかの実施形態において h は 10 である。ある実施形態において RL_2 は置換 C_{1-10} アルキレンである。ある実施形態において R^{L^3} は $-(CH_2)_{h_1}-$ であり、 h_1 は 1~10 の整数である。いくつかの実施形態において h_1 は 1 である。いくつかの実施形態において h_1 は 2 である。いくつかの実施形態において h_1 は 3 である。いくつかの実施形態において h_1 は 4 である。いくつかの実施形態において h_1 は 5 である。いくつかの実施形態において h_1 は 6 である。いくつかの実施形態において h_1 は 7 である。いくつかの実施形態において h_1 は 8 である。いくつかの実施形態において h_1 は 9 である。いくつかの実施形態において h_1 は 10 である。

[0102] ある実施形態においてpは1である。ある実施形態においてpは2である。ある実施形態においてpは3である。ある実施形態においてpは4である。ある実施形態においてpは5である。ある実施形態においてpは6である。ある実施形態においてpは7である。ある実施形態においてpは8である。ある実施形態においてpは9である。ある実施形態においてpは10である。

[0103] ある実施形態において、 $-\text{[X}^{\text{AA}}\text{]}-$ は式

[化179]



に対応し、RおよびR'のそれぞれは独立して水素または本明細書において定義される好適なアミノ酸側鎖であり、R^{1a}およびR^{1b}は本明細書において定義される通りである。好適なアミノ酸側鎖は、表1～表3において提供されるおよび本明細書に記載の天然および非天然アミノ酸側鎖を両方含むが、それらに限定されない。ある実施形態においてX^{AA}のそれぞれはα-アミノ酸である。ある実施形態において、X^{AA}のそれぞれは表1において提供される天然L-アミノ酸である。ある実施形態において、X^{AA}のそれぞれは独立して表1において提供される天然L-アミノ酸、または表2において提供される非天然D-アミノ酸である。γアミノ酸の例示としては、Fisher B F, J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 10766-10769などを参照することができる。もちろん、δアミノ酸、やその他命名法によって定義される任意のアミノ酸が本開示の対象である。

[0104] ある実施形態においてX^{AA}のそれぞれは天然アミノ酸である。ある実施形態においてX^{AA}のそれぞれはα-アミノ酸である。ある実施形態においてX^Aのそれぞれは表1において提供される天然L-アミノ酸である。ある実施形態においてX^{AA}のそれぞれは独立して表1において提供される天然L-アミノ酸、または表2、3、および/もしくは4において提供される非天然アミ

ノ酸である。

[表1]

表1.

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

[表2]

表2.

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

[表3]

表3.

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

[表4]

表4.

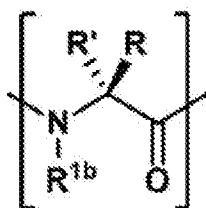
例示的な非天然 α -アミノ酸	R および R' は、水素または $-\text{CH}_3$ 、および以下に等しい。
末端不飽和 α -アミノ酸およびビス α -アミノ酸(例えば、改変システイン、改変リシン、改変トリプトファン、改変セリン、改変トレオニン、改変プロリン、改変ヒスチジン、改変アラニン、および同様のもの)。	$-(\text{CH}_2)_g-\text{S}-(\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_g-\text{O}-(\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_g-\text{NH}-(\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_g-\text{C}(=\text{O})-\text{S}-(\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_g-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_g-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-(\text{C}_6\text{H}_5)-p-\text{O}-(\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-(\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2)(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{ヒスチジン}-\text{N}((\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2)$ 、 $-\text{トリプトファン}-\text{N}((\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2)$ 、および $-(\text{CH}_2)_g(\text{CH}=\text{CH}_2)$ 、 g のそれぞれは独立して 0~10 である。

[0105] それらのいずれかが本開示のペプチド中に含まれ得る多くの公知の非天然

アミノ酸が存在している。例えば、S. Hunt, The Non-Protein Amino Acids: In Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids, edited by G. C. Barrett, Chapman and Hall, 1985参照。非天然アミノ酸のいくつかの追加の例は、4-ヒドロキシプロリン、デスモシン、 γ -アミノ酪酸、 β -シアノアラニン、ノルバリン、4-(E)-ブテニル-4(R)-メチル-N-メチル-L-トレオニン、N-メチル-L-ロイシン、1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸、1-アミノ-2-フェニル-シクロプロパンカルボン酸、1-アミノ-シクロブタンカルボン酸、4-アミノ-シクロペンテンカルボン酸、3-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸、4-ピペリジル酢酸、4-アミノ-1-メチルピロール-2-カルボン酸、2,4-ジアミノ酪酸、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、2-アミノヘプタン二酸、4-(アミノメチル)安息香酸、4-アミノ安息香酸、オルト、メタ、およびパラ置換フェニルアラニン（例えば、 $-C(=O)C_6H_5$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH_3$ によって置換される）、二置換フェニルアラニン、置換チロシン（例えば、 $-C(=O)C_6H_5$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH_3$ によってさらに置換される）、ならびにスタチン (statine) である。さらに、本開示における使用のためのアミノ酸は誘導体化されて、ヒドロキシル化、リン酸化、スルホン化、アシル化、アルキル化、ファルネシル化、ゲラニル化、および／またはグリコシル化されたアミノ酸残基を含み得る。

[0106] 基 R^{1a} および R^{1b} はポリペプチドのN末端に対応する。例えば— $[X^{AA}]$ —が式

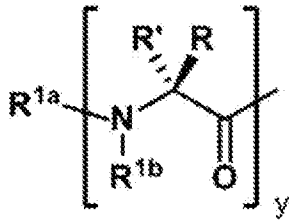
[化180]



の α -アミノ酸に対応する場合、結果として、ある実施形態において、 R^{1a} —

$(X^{AA})_y$ —は式

[化181]



に対応し、 y 、 R 、および R' は本明細書において定義される通りであり、

R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、 $-R^B$ 、 $-OR^B$ 、 $-N(R^B)_2$ 、または $-SR^B$ であり、ここで、 R^B は、それぞれ独立して水素、分岐もしくは非分岐の脂肪族基、分岐もしくは非分岐のヘテロ脂肪族基、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アシル、樹脂であるか、またはヒドロキシル、アミノ、もしくはチオール保護基であり、

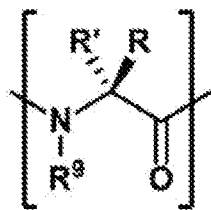
[0107] ある実施形態において R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、水素である。ある実施形態において R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキルである。ある実施形態において R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して $-CH_3$ である。ある実施形態において R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、アミノ保護基である。ある実施形態において R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、 $-Boc$ である。ある実施形態において R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、 $-Fmoc$ である。ある実施形態において R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、アシルである。ある実施形態において R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、 $-(C=O)CH_3$ である。ある実施形態において R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、標識である。ある実施形態において R^1 は樹脂、固体担持体である。 R^{1a} および R^{1b} は、上記の任意の組み合わせであってよい。

[0108] ある実施形態において、 R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、必要に応じてリンカーによって連結された標識であり、リンカーは、置換されていてもよい環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐アルキレン、置換されてい

てもよい環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐アルケニレン、置換されていてもよい環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐アルキニレン、置換されていてもよい環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐ヘテロアルキレン、置換されていてもよい環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐ヘテロアルケニレン、置換されていてもよい環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐ヘテロアルキニレン、置換されていてもよいアリーレン、置換されていてもよいヘテロアリーレン、または置換されていてもよいアシレンである。

[0109] 上で一般的に記載された通り、基 R^6 はペプチド鎖の C 末端に対応し、変数 $-R^B$ 、 $-OR^B$ 、 $-N(R^B)_2$ 、または $-SR^B$ に対応し、 R^B は本明細書において定義される通りである。例えば $-[X^{AA}] -$ が式

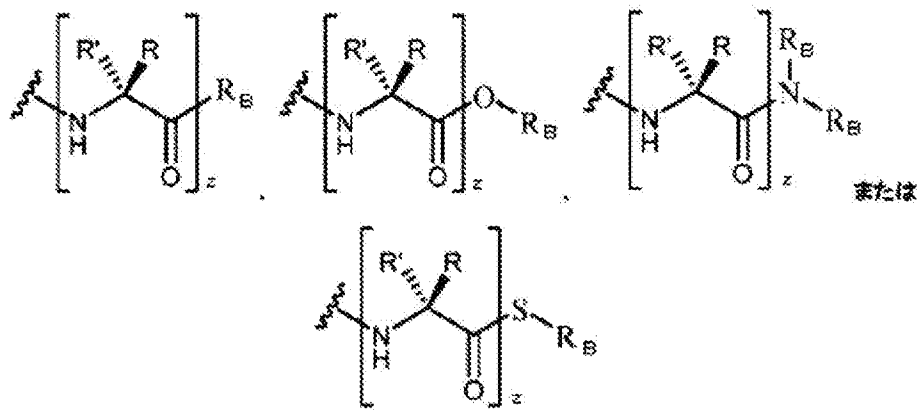
[化182]



(ここで、 R^9 は R^2 と同義である。)

の α -アミノ酸に対応する場合、結果として、ある実施形態において $-[X^{AA}]_z - R^6$ は式

[化183]



に対応し、 R^B は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシク

リル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリー
ル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいア
シル、ヒドロキシルであり、または、2つの R^B 基が一緒になって、置換され
ていてもよい非芳香族ヘテロ環または置換されていてもよいヘテロアリー
ル環を形成し得る。

[0110] ある実施形態において R^6 は $-OR^B$ であり、 R^B は、それぞれ独立して、水
素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基
、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシク
リル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリー
ル、または置換されていてもよいアシル、ヒドロキシルである。

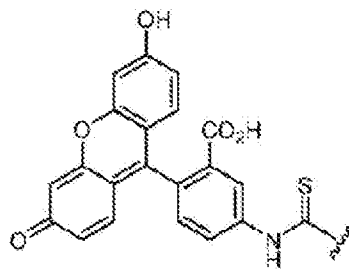
[0111] ある実施形態において R_B は $-SR^B$ であり、 R^B は、それぞれ独立して、水
素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基
、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシク
リル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリー
ル、または置換されていてもよいアシル、ヒドロキシルである。

[0112] ある実施形態において R_B は $-N(R^B)_2$ であり、 R^B は、それぞれ独立し
て、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂
肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテ
ロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロ
アリール、または置換されていてもよいアシル、ヒドロキシルであり、また
は、2つの R^B 基が一緒になって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環ま
たは置換されていてもよいヘテロアリール環を形成する。

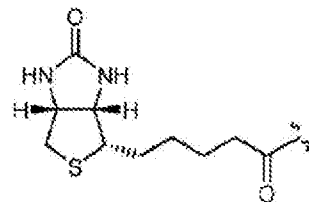
[0113] 本明細書において用いられる場合、「標識」は、標識が結合された本開示
の架橋ペプチドの検出を可能にする部分に組み込まれた少なくとも1つの元
素、同位体、または官能基を有する部分を指す。標識は、ポリペプチドに直
接的に（すなわち結合によって）結合された部分または連結基によってポリ
ペプチドに結合された部分を包含する。当然のことながら、標識は、検出さ
れようとする本開示の架橋ペプチドの生物学的活性または特徴と干渉しない

いずれかの位置で、ポリペプチドに結合され得る。一般的に、標識は5つの種類のいずれか1つ（または2つ以上）に属し得る。a) 同位体部分（これは放射性または重同位体であり得、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^3P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{67}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ （ $\text{Tc}-99\text{m}$ ）、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{169}Yb 、および ^{186}Re を含むが、それらに限定されない）を含有する標識、b) 免疫部分（これは抗体または抗原であり得、酵素（例えば西洋ワサビペルオキシダーゼなど）に結合され得る）を含有する標識、c) 有色、発光、燐光、または蛍光部分である標識（例えば蛍光標識FITCなど）、d) 1つまたは2つ以上の光親和性部分を有する標識、ならびにe) 1つまたは2つ以上の公知の結合パートナーを有するリガンド部分を有する標識（例えばビオチン-ストレプトアビジン、FK506-FKBP）。上記の標識のそれらの型のいずれかは、本明細書において定義される「診断剤」とも言われ得る。例示的な標識はFITC、5-カルボキシフルオレセイン（FAM）、およびビオチンを含むが、それらに限定されない。

[化184]



FITC



ビオチン

[0114] ある実施形態において、標識は本開示の架橋ペプチドに直接的に（すなわち結合によって）結合される。ある実施形態において、標識は本開示の架橋ペプチドに間接的に（すなわちリンカーによって）結合される。ある実施形態において、リンカーは、置換されていてもよい環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐アルキレンである。ある実施形態において、リンカーは、置換されていてもよい環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐アルケニレンである。ある実施形態において、リンカーは、置換されていてもよい環式も

しくは非環式の分岐もしくは非分岐アルキニレンである。ある実施形態において、リンカーは、置換されていてもよい環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐ヘテロアルキレンである。ある実施形態において、リンカーは、置換されていてもよい環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐ヘテロアルケニレンである。ある実施形態において、リンカーは、置換されていてもよい環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐ヘテロアルキニレンである。ある実施形態において、リンカーは置換されていてもよいアリーレンである。ある実施形態において、リンカーは置換されていてもよいヘテロアリーレンである。ある実施形態において、リンカーは置換されていてもよいアシレンである。ある実施形態において、リンクされているのは β -アラニン (β -Ala) リンカーである。ある実施形態において、リンクされているのはPEGリンカーである。ある実施形態において、PEGリンカーはFmoc-NH-(PEG)-COOHまたはFmoc-NH-(PEG)₂-COOHである。

[0115] 本明細書において用いられる場合、「診断剤」はイメージング剤を指す。

例示的なイメージング剤は、ポジトロン断層法 (PET)、コンピュータ断層撮影 (CAT)、単一光子放射断層撮影法、 $\times$ 線、蛍光透視、および核磁気共鳴イメージング (MRI) に用いられるもの、ならびに造影剤を含むが、それらに限定されない。

[0116] ある実施形態において、例えば生物学的標的の同定において、標識は、放射性同位体、好ましくは検出可能な粒子 (例えば β 粒子) を放出する同位体を含む。ある実施形態において、標識は、生物学的系における分子間相互作用の直接的な解明のための1つまたは2つ以上の光親和性部分を含む。種々の公知の光反応基が用いられ得、主にジアゾ化合物、アジ化物、またはジアジリンからニトレンまたはカルベンへの光変換に頼る (その全内容が参照によって本明細書に組み込まれる Bayley, H., Photogenerated Reagents in Biochemistry and Molecular Biology (1983), Elsevier, Amsterdam参照)。本開示のある実施形態において、用いられる光親和性標識は1つまたは2つ以上のハロゲン部分によって置換された o -、 m -、および p -

アジドベンゾイルであり、4-アジド-2, 3, 5, 6-テトラフルオロ安息香酸を含むが、それに限定されない。ある実施形態において標識は1つまたは2つ以上の蛍光部分を含む。ある実施形態において標識は蛍光標識FITCである。ある実施形態において、標識は、1つまたは2つ以上の公知の結合パートナーを有するリガンド部分を含む。ある実施形態において標識はリガンド部分ビオチンを含む。

[0117] 本明細書において用いられる場合、「固体担持体」は、ポリペプチドが結合される固体の不溶性表面を含むが、それに限定されない。固体担持体はガラス板、ガラスビーズ、樹脂、および同様のものを含むが、それらに限定されない。

[0118] 本明細書において用いられる場合、「樹脂」は、固相合成に有用であり、それにポリペプチドが結合される物質を指す。固相合成は周知の合成技術である。一般的に、Atherton, E., Sheppard, R.C. Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press, Oxford, England, 1989およびStewart J.M., Young, J. D. Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd edition, Pierce Chemical Company, Rockford, 1984参照。それらのそれぞれの全内容はここで参照によって本明細書に組み込まれる。本開示によって用いられ得る例示的な樹脂は、アルケニル樹脂、アミン官能化樹脂、ベンズヒドリルアミン(BHA)樹脂、Br官能化樹脂、クロロメチル樹脂、CHO官能化樹脂、Cl官能化樹脂、CO₂H官能化樹脂、Hypo-Gel樹脂、I官能化樹脂、MBHA樹脂、OH官能化樹脂、オキシム樹脂、PEG樹脂、Boc-Bzlペプチド合成樹脂、Fmoc-tBuペプチド合成樹脂、チオール官能化樹脂、およびWang樹脂を含むが、それらに限定されない。

[0119] 例示的なアルケニル樹脂はREM樹脂、ビニルスルホンポリマー結合樹脂、およびビニルポリスチレン樹脂を含むが、それらに限定されない。

[0120] 例示的なアミン官能化樹脂は、アミジン樹脂、N-(4-ベンジルオキシベンジル)ヒドロキシルアミン(ポリマー結合)、(アミノメチル)ポリス

チレン、ポリマー結合 (R) - (+) - α -メチルベンジルアミン、2-クロロトリチルKnorr樹脂、2-N-Fmoc-アミノ-ジベンゾシクロヘプタ-1, 4-ジエン (ポリマー結合樹脂)、4-[4-(1-Fmoc-アミノエチル)-2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ]ブチルアミドメチルポリスチレン樹脂、4-ベンジルオキシベンジルアミン (ポリマー結合)、4-カルボキシベンゼンスルホンアミド (ポリマー結合)、ビス (tert-ブトキシカルボニル) チオイソ尿素 (ポリマー結合)、ジメチルアミノメチルポリスチレン、Fmoc-3-アミノ-3-(2-ニトロフェニル)プロピオン酸 (ポリマー結合)、N-メチルアミノメチル化ポリスチレン、PAL樹脂、Sieberアミド樹脂、tert-ブチルN-(2-メルカプトエチル)カルバメート (ポリマー結合)、およびトリフェニルクロロメタン-4-カルボキサミドポリマー結合樹脂を含むが、それらに限定されない。

[0121] 例示的なベンズヒドリルアミン (BHA) 樹脂は、2-クロロベンズヒドリルクロリド (ポリマー結合)、HMPB-ベンズヒドリルアミン (ポリマー結合)、4-m (ポリマー結合)、ベンズヒドリルクロリド (ポリマー結合)、およびベンズヒドリルアミンポリマー結合樹脂を含むが、それらに限定されない。

[0122] 例示的なPEG樹脂はエチレングリコールポリマー結合樹脂を含むが、それに限定されない。

[0123] 本明細書において用いられる場合、「架橋」は、「架橋部分」と同義であり、1つの α -アミノ酸、 β -アミノ酸、 γ -アミノ酸または他のアミノ酸を第2の α -アミノ酸、 β -アミノ酸、 γ -アミノ酸または他のアミノ酸に結合している架橋全体を包含するが、各アミノ酸の α 炭素およびそれらが一部をなすポリペプチド鎖は除外する。

[0124] ある実施形態において、架橋中の2つのアミノ酸は (i, i+2) によって関係づけられ、本開示の架橋ペプチド中に提供された架橋の α 炭素から α 炭素まで (両端除く)、一例として、15個以下 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15の) の連続し

て結合された原子を含む。あるいは、15より多くの炭素が入っていてもよい。

[0125] 上で一般的に定義された通り、yおよびzのそれぞれは独立して0または1～100の整数である。

[0126] ある実施形態においてyは0または1～100の整数である。ある実施形態においてyは0である。ある実施形態においてyは1～100の整数である。ある実施形態においてyは75～100の整数である。ある実施形態においてyは50～100の整数である。ある実施形態においてyは25～100の整数である。ある実施形態においてyは15～100の整数である。ある実施形態においてyは10～100の整数である。ある実施形態においてyは5～100の整数である。ある実施形態においてyは10～75の整数である。ある実施形態においてyは25～50の整数である。ある実施形態においてyは1～10の整数である。ある実施形態においてyは3～6の整数である。

[0127] ある実施形態においてzは0または1～100の整数である。ある実施形態においてzは0である。ある実施形態においてzは1～100の整数である。ある実施形態においてzは75～100の整数である。ある実施形態においてzは50～100の整数である。ある実施形態においてzは25～100の整数である。ある実施形態においてzは15～100の整数である。ある実施形態においてzは10～100の整数である。ある実施形態においてzは5～100の整数である。ある実施形態においてzは10～75の整数である。ある実施形態においてzは25～50の整数である。ある実施形態においてzは1～10の整数である。ある実施形態においてzは1～5の整数である。

[0128] 上で一般的に定義された通り、pは1～10の整数である。ある実施形態においてpは1～9の整数である。ある実施形態においてpは1～8の整数である。ある実施形態においてpは1～7の整数である。ある実施形態においてpは1～6の整数である。ある実施形態においてpは1～5の整数である。ある実施形態においてpは1～4の整数である。ある実施形態においてpは1～3の整数である。ある実施形態においてpは1～2の整数である。ある実施形態

において p は10である。ある実施形態において p は9である。ある実施形態において p は8である。ある実施形態において p は7である。ある実施形態において p は6である。ある実施形態において p は5である。ある実施形態において p は4である。ある実施形態において p は3である。ある実施形態において p は2である。ある実施形態において p は1である。

[0129] ある実施形態において n は任意の整数（例えば、1以上または2以上等）であり、好ましくは n は1である。ある実施形態において、ポリペプチドは1つの第三級アミンを有する架橋を有する。ある実施形態において、ポリペプチドは2つの第三級アミンを有する架橋を有する。ある実施形態において、ポリペプチドは1つのカルバメートを有する架橋を有する。ある実施形態において、ポリペプチドは2つのカルバメートを有する架橋を有する。ある実施形態において、ポリペプチドは、EおよびZ配置を有する両方の架橋を含む。ある実施形態において、架橋は、E配置を有する二重結合を有する。ある実施形態において、架橋は、Z配置を有する二重結合を有する。

[0130] 上で一般的に定義された通り、 y は1～10の整数である。ある実施形態において y は10である。ある実施形態において y は9である。ある実施形態において y は8である。ある実施形態において y は7である。ある実施形態において y は6である。ある実施形態において y は5である。ある実施形態において y は4である。ある実施形態において y は3である。ある実施形態において y は2である。ある実施形態において y は1である。

[0131] 上で一般的に定義された通り、 z は1～10の整数である。ある実施形態において z は10である。ある実施形態において z は9である。ある実施形態において z は8である。ある実施形態において z は7である。ある実施形態において z は6である。ある実施形態において z は5である。ある実施形態において z は4である。ある実施形態において z は3である。ある実施形態において z は2である。ある実施形態において z は1である。

[0132] ある実施形態において y は1であり、 z は1である。

[0133] ポリペプチドおよびタンパク質の例示的な二次構造モチーフは、主鎖のA

ミド基同士で分子内水素結合を形成しない二次構造であり得、 β -ストランド、を含むが、それらに限定されない。ある実施形態において、本開示の架橋ペプチドの主な二次構造モチーフは β -ストランドである。

[0134] ある実施形態において、上の式 (I) ~ (III) またはその下位集合のポリペプチドは β -ストランドポリペプチドである。ある実施形態において、上の式 (I) ~ (III) またはその下位集合のポリペプチドは実質的に β -ストランドのポリペプチドである。 β -ストランドは(α -ヘリックスや β -シートのように)主鎖のアミド基同士で分子内水素結合を形成していない。ポリペプチド鎖中に提供されたアミノ酸の少なくとも1箇所に β -ストランド構造をとらせるポリペプチドを指す。 β -ストランド構造は、複数（例えば、2個以上、3個以上、4個以上、5個以上、10個以上、20個以上、50個以上、100個以上）あってもよい。ポリペプチドの β -ストランド二次構造の確認は、周知の分析技術、例えばx線結晶解析、電子結晶解析、繊維回折、蛍光異方性、円偏光二色性(CD)、および核磁気共鳴分光法によって確認され得る。

[0135] ある実施形態において、本開示の架橋ペプチドはペプチド鎖の部分のアミノ酸配列が、公知の β -ストランドポリペプチドと相同である。ある実施形態において、本開示の架橋ペプチドはペプチド鎖の部分のアミノ酸配列が、公知の β -ストランドポリペプチドと少なくとも80%、85%、90%、または95%相同である。

[0136] ある実施形態において、架橋は、本明細書中に示されている例示的なアミノ酸（例えば、実施例において記載されるような β -DM3、 β -DM4、 β -DM5および、 β -DM6）から選択される2つのアミノ酸を用いて調製される。ある実施形態において、用いられるアミノ酸は本明細書中に示されている例示的なアミノ酸の1つのアナログである。

（本開示の化合物の製造法）

本開示の化合物の製造方法について以下に述べるが、本開示の化合物の製造法はこれらに限定されるものではない。

- [0137] 本開示の化合物は、これらに限定されないが、例えば、下記に記した製造法によって製造することができる。これらの製造法は、有機合成化学を習熟している者の知識に基づき、適宜改良することができる。下記製造法において、原料として用いられる化合物は、反応に支障をきたさない限り、それらの塩を用いてもよい。
- [0138] 本開示の製造法において、具体的に保護基の使用を明示していなくても、反応点以外のいずれかの官能基が反応条件で変化する場合、または反応後の処理を実施するのに不適当な場合には、反応点以外を必要に応じて保護し、反応終了後または一連の反応を行った後に脱保護することにより目的化合物を得ることができる。これらの過程で用いられる保護基としては、文献 (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, “Protective Group in Organic Synthesis”, 3rd Ed., John Wiley and Sons, Inc., New York (1999)) 等に記載されている通常の保護基を用いることができる。また、保護基の導入および除去は、有機合成化学で常用される方法（例えば、上記文献に記載の方法等）またはそれらに準じた方法により行うことができる。
- [0139] 下記製造法における出発原料および中間体は、市販品として購入可能であるか、または公知文献に記載された方法もしくは公知化合物から公知の方法に準じて合成することにより入手可能である。また、これらの出発原料および中間体は、反応に支障をきたさない限り、それらの塩を用いてもよい。
- [0140] 本開示の製造法における中間体および目的化合物は、それらの官能基を適宜変換することによって、本開示に含まれる別の化合物へ変換することもできる。その際の官能基の変換は、有機合成化学で常用される方法（例えば、R. C. Larock, “Comprehensive Organic Transformations”, 2nd Ed., John Wiley and Sons, Inc., New York (1999)に記載されている方法等）またはそれらに準じた方法により行うことができる。
- [0141] 下記製造法における不活性溶媒とは、反応で用いられる原料、試薬、塩基、酸、触媒、配位子等（以下、「反応で用いられる原料等」と称することもある）と反応しない溶媒を意味する。また、各工程で使用する溶媒が、反応

で用いられる原料等と反応する場合であっても、目的の反応が進行して目的化合物が得られる限り、不活性溶媒として使用することができる。

[0142] 合成スキーム

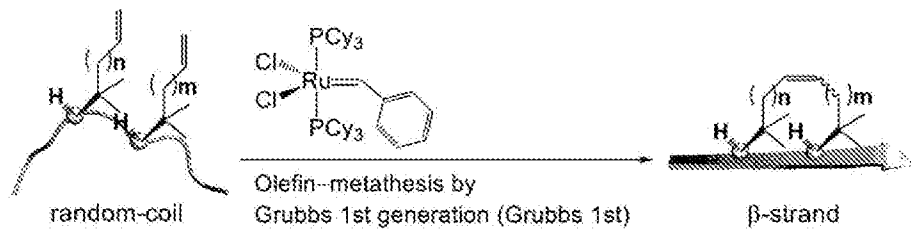
[0143] 本開示は、式 (I) のポリペプチドおよびその塩を調製する方法にもまた関する。

本開示は、本開示の架橋ペプチドの合成の中間体もまた提供する。

一例として、合成スキームの例は、以下に模式的に示されるオレフィンメタセシス反応を含む。

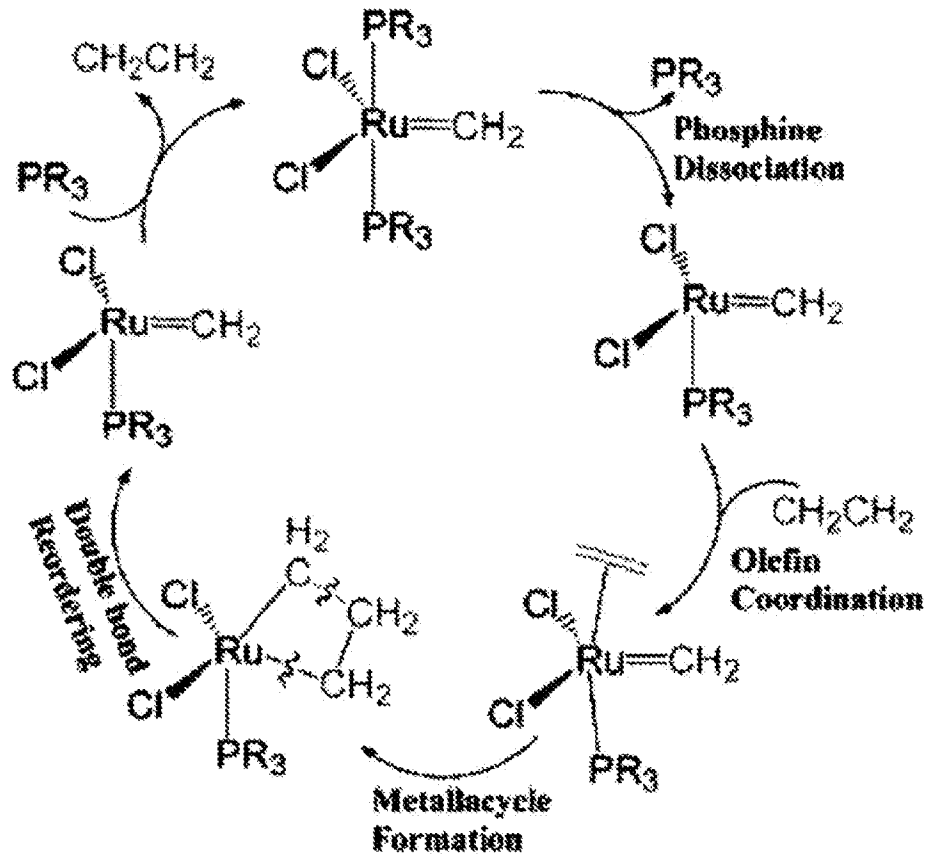
[化185]

Ring-closing olefin metathesis reaction



このように、オレフィンメタセシス反応は、二種類のオレフィン間で結合の組換えが起こる触媒反応である。以下のような機構でカルベン錯体により分子内の二つのオレフィンが反応し、環状アルケンと共に揮発性アルケンを与える。

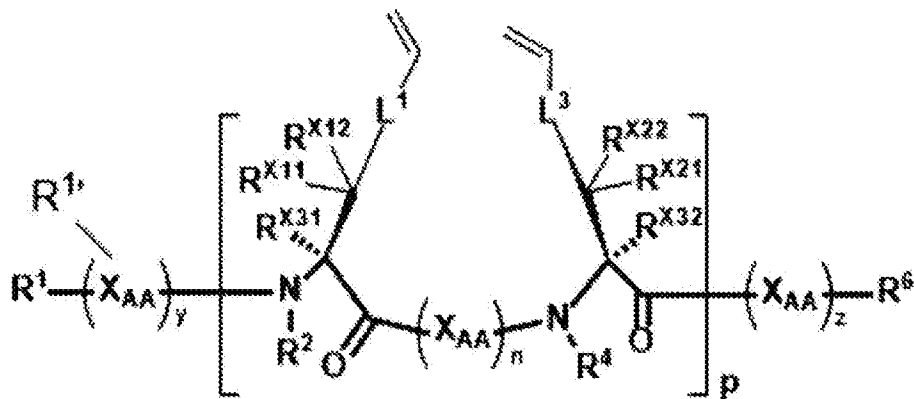
[化186]

Mechanism

合成は、以下に示す式 (i) から (v) の非架橋ポリペプチド前駆体またはその塩を調製することを典型的には含む。

式 (i)

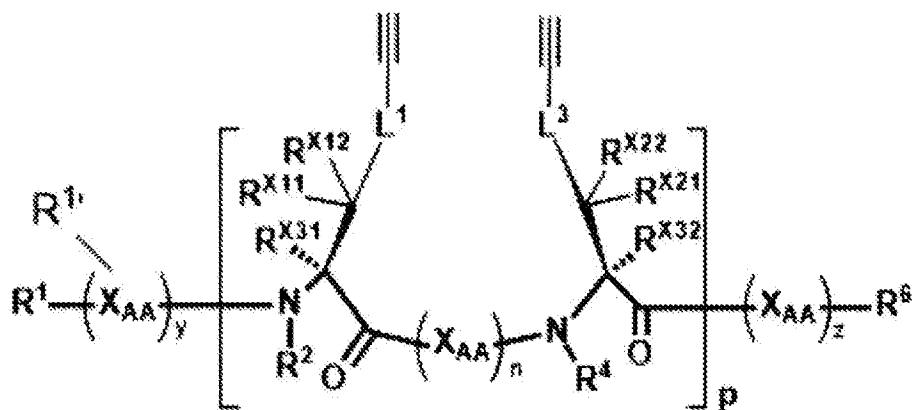
[化187]



R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^{X31} 、 R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X32} 、 R^{X21} 、 R^{X22} 、 L^1 、 L^3 、 p 、 n 、 y 、 z 、および X^{AA} は式(III)において定義された通りである。次に、非架橋ポリペプチド前駆体はオレフィンメタセシス触媒によって処理されて、式(II)の本開示の架橋ポリペプチドを提供する。

式(i i)

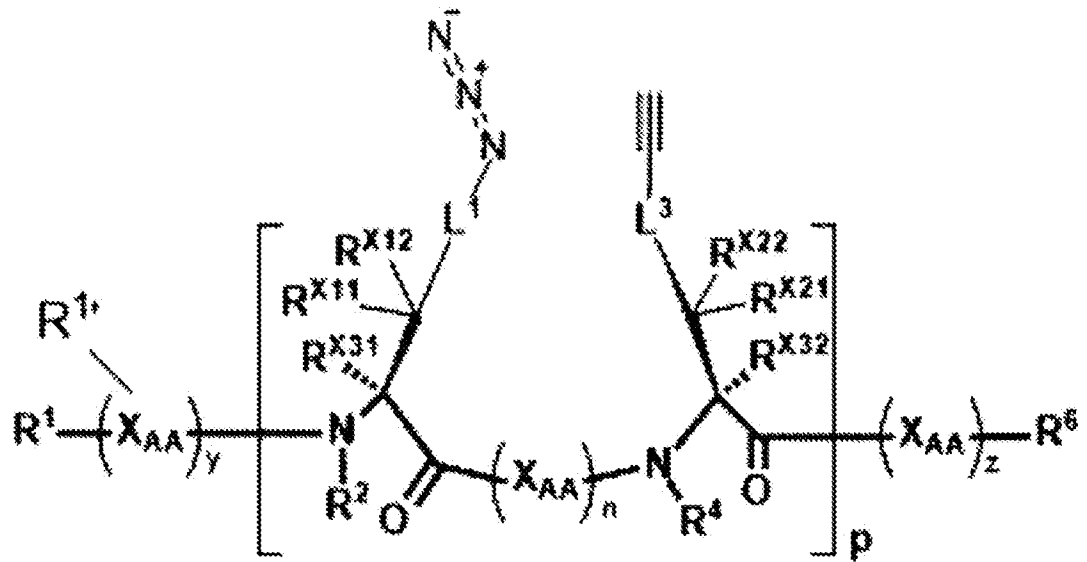
[化188]



R^1 、 R^6 、 R^2 、 R^4 、 R^{X31} 、 R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X32} 、 R^{X21} 、 R^{X22} 、 L^1 、 L^3 、 p 、 n 、 y 、 z 、および X^{AA} は式(III)において定義された通りである。次に、非架橋ポリペプチド前駆体はアルキンメタセシス触媒によって処理されて、式(II)の本開示の架橋ポリペプチドを提供する。(例えば、<https://www.chem-station.com/odos/2009/07/-alkyne-metathesis.html> を参照)

式(i i i)

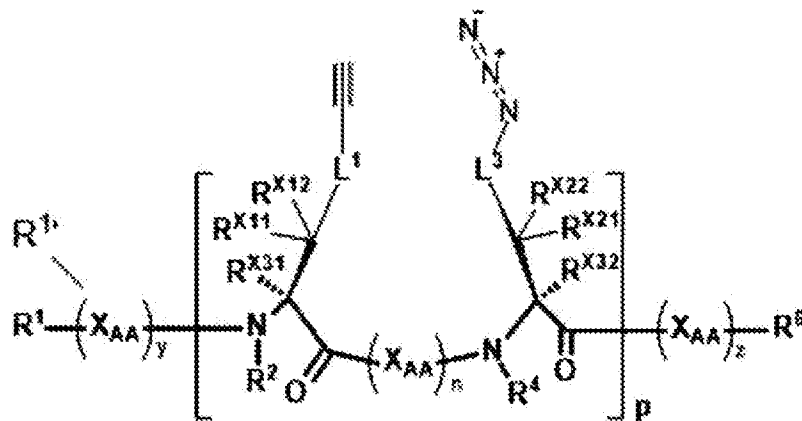
[化189]



および

式 (i v)

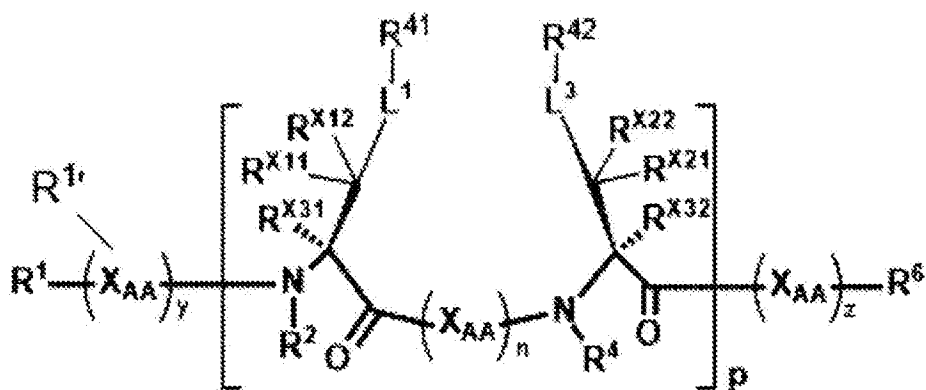
[化190]



R^1 、 R^6 、 R^2 、 R^4 、 R^{X31} 、 R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X32} 、 R^{X21} 、 R^{X22} 、 L^1 、 L^3 、 p 、 n 、 y 、 z 、および X^{AA} は式 (III) において定義された通りである。次に、非架橋ポリペプチド前駆体はクリックケミストリー触媒によって処理されて、式 (II) の本開示の架橋ポリペプチドを提供する。このように、クリックケミストリーはアルキンとアジド化合物との反応による [3+2] 型の付加環化反応である。例えば、当該分野で公知の $Cu(I)$ と $Ru(II)$ のクリックケミストリーなどは本開示において使用され得る。

式 (v)

[化191]



R^1 、 R^6 、 R^2 、 R^4 、 R^{X31} 、 R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X32} 、 R^{X21} 、 R^{X22} 、 L^1 、 L^3 、 p 、 n 、 y 、 z 、および X^{AA} は式 (III) において定義された通りである。
 R^4

^{1} と R^{42} は、還元的アミノ化が起こる官能基の組合せであり、当業者は、そのような組み合わせを容易に理解する。例えば、 R^{41} は、ケトン基またはアルデヒド基を含む基であり、 R^{42} は、アミン基を含む基である。

次に、非架橋ポリペプチド前駆体は還元的アミノ化触媒によって処理されて、式 (II) の本開示の架橋ポリペプチドを提供する（例えば、以下<https://ja.wikipedia.org/wiki/%E9%82%84%E5%85%83%E7%9A%84%E3%82%A2%E3%83%9F%E3%83%8E%E5%8C%96> が参照され得る）。

このように還元的アミノ化では、アルデヒドあるいはケトンを実アミンへと変換する化学反応の総称である。反応は以下の2段階に分けられる。初めに、カルボニル基とアミンが反応し、イミン（2級アミンを用いた場合はイミニウムカチオン）が生成される。続いて、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤によってアミンが得られる。還元剤にはギ酸、水素化ホウ素試薬、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(NaBH_3CN)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)を含むが、それらに限定されない。

[0144] 本開示の非架橋ポリペプチドの合成は、アミノ酸およびアミノ酸アナログの所望の配列および数の選択を第1に含む。当業者には当然のことながら、

選択されるアミノ酸構造（天然または非天然）の数、立体化学、および型は、調製されるべきポリペプチドのサイズ、具体的なアミノ酸が所望の構造モチーフ（例えば β ストランド）を生ずる能力、およびミミックすることが望ましいいずれかの具体的なペプチド配列に依存する。

[0145] ひとたびアミノ酸が選択されたら、本開示の非架橋ポリペプチドの合成は標準的な脱保護およびカップリング反応を用いて達成され得る。ペプチド結合の形成およびポリペプチド合成は当業者に周知の技術であり、固相および溶液相方法を両方包含する。一般的に、Bodanszky and Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin, 1984、Atherton and Sheppard, *Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach*, IRL Press at Oxford University Press Oxford, England, 1989、およびStewart and Young, *Solid Phase Peptide Synthesis*, 2nd edition, Pierce Chemical Company, Rockford, 1984参照。それらのそれぞれの全内容は参照によって本明細書に組み込まれる。溶液相および固相技術の両方において、保護基の選択肢、さらには用いられる具体的なカップリング技術が考慮されなくてはならない。溶液相および固相反応のためのペプチド合成技術の詳細な議論については、参照によってその全内容が本明細書に組み込まれるHecht, *Bioorganic chemistry: Peptides and Proteins*, Oxford University Press, New York: 1998参照。

[0146] ある実施形態において、方法は、国際出願第PCT/US2010/001952号（これもまた参照によって本明細書に組み込まれる）に記載の戦略に従って、別のポリペプチドまたはタンパク質にライゲーションすることによって本開示の架橋ペプチドを結びつけることを含む。

[0147] ある実施形態において、ポリペプチドの合成方法は、式（i）の非架橋ポリペプチド前駆体の溶液相合成を含む。上述の溶液相合成はポリペプチドの構築のための周知の技術である。例示的な溶液相合成は、（1）アミノ保護基によってN末端を保護されたアミノ酸を提供するステップ、（2）酸素保護基によってC末端を保護されたアミノ酸を提供するステップ、（3）N保

護されたアミノ酸をC保護されたアミノ酸にカップリングするステップ、（４）カップリング反応の生成物をN末端またはC末端で脱保護するステップ、ならびに（５）所望のポリペプチドが得られるまでステップ（３）～（４）を繰返すステップを含み、上のステップのいずれかでカップリングされたアミノ酸の少なくとも２つは、人工アミノ酸を含み、前記人工アミノ酸は、末端不飽和アミノ酸側鎖、末端アジド基含有アミノ酸側鎖、および（還元的アミノ化ケトン基またはアルデヒド基およびその他本明細書に記載される任意の架橋方法に用いられる官能基）からなる群より選択される少なくとも１つを含み、末端不飽和アミノ酸側鎖、末端アルキン含有アミノ酸側鎖、および（還元的アミノ化＝アミン基およびその他本明細書に記載される任意の架橋方法に用いられる官能基）からなる群より選択される少なくとも１つを含む。上の合成の過程で、種々のパラメータ（人工アミノ酸のアミノ酸配置、アミノ酸の立体化学、人工アミノ酸側鎖の長さおよび官能性、ならびに用いられるアミノ酸残基を含むが、それらに限定されない）が変えられ得る。

[0148] ある実施形態において、方法は、式（i）または（i i）の非架橋ポリペプチド前駆体の固相合成を含む。上述の固相合成はポリペプチドの構築のための周知の技術である。例示的な固相合成は（１）樹脂結合アミノ酸を提供するステップ、（２）樹脂結合アミノ酸を脱保護するステップ、（３）脱保護された樹脂結合アミノ酸にアミノ酸をカップリングするステップ、（４）所望のペプチドが得られるまでステップ（３）を繰返すステップを含み、上のステップのいずれかにおいてカップリングされたアミノ酸の少なくとも２つは、上のステップのいずれかでカップリングされたアミノ酸の少なくとも２つは、人工アミノ酸を含み、前記人工アミノ酸は、末端不飽和アミノ酸側鎖、末端アジド基含有アミノ酸側鎖、および（還元的アミノ化ケトン基またはアルデヒド基およびおよびその他本明細書に記載される任意の架橋方法に用いられる官能基）からなる群より選択される少なくとも１つを含み、末端不飽和アミノ酸側鎖、末端アルキン含有アミノ酸側鎖、および（還元的アミノ化＝アミン基およびその他本明細書に記載される任意の架橋方法に用いら

れる官能基) からなる群より選択される少なくとも1つを含む。上の合成の過程で、種々のパラメータ (人工アミノ酸のアミノ酸配置、アミノ酸の立体化学、人工アミノ酸側鎖の長さおよび官能性、ならびに用いられるアミノ酸残基を含むが、それらに限定されない) が変えられ得る。

[0149] 所望のポリペプチドが合成された後、式 (i) から (V) のポリペプチドは具体的な触媒と接触させられて、架橋を促進し、式 (I) から (III) のポリペプチドを提供する。例えば、樹脂結合ポリペプチドが触媒と接触させられて架橋を促進し得るか、第1に樹脂から切断され、次に触媒と接触させられて架橋を促進し得る。そこで末端不飽和アミノ酸側鎖、末端アジド基含有アミノ酸側鎖、または (還元的アミノ化ケトン基またはアルデヒド基およびその他本明細書に記載される任意の架橋方法に用いられる官能基) を含むアミノ酸が、近位の末端不飽和アミノ酸側鎖、末端アルキン含有アミノ酸側鎖、または (還元的アミノ化=アミン基およびその他本明細書に記載される任意の架橋方法に用いられる官能基) を提供するためにポリペプチド鎖中に組み込まれる。それらの前記側鎖は、ポリペプチドのいずれかの所与の立体配座において、互いに同じ平面内またはポリペプチド鎖の同じ側にあり得る。触媒による処理によって、それらの近位の側鎖は架橋によって互いと反応して、立体配座的に安定化されたポリペプチドを提供する。ある実施形態において、近位の側鎖は、もたらされた架橋が本開示の架橋ポリペプチドの生物学的/治療活性と干渉しないように配列される。

[0150] 本開示の架橋ペプチドの架橋後に、方法は追加の合成改変 (単数または複数) をさらに含み得る。いずれかの化学的または生物学的改変が、架橋ポリペプチドに対してなされ得る。

[0151] 上記製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法 (例えば、中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等) に付することにより単離精製することができる。また、各中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

[0152] 光学活性な出発原料や中間体を用いること、または中間体や最終品のラセミ体を光学分割することにより、本開示の化合物の光学活性体を製造することができる。光学分割の方法としては、これらに限定されないが、例えば、光学活性カラムを用いた分離方法、分別結晶化法等の分離方法が挙げられる。本開示の化合物のジアステレオマーは、これらに限定されないが、例えば、カラムクロマトグラフィーや分別結晶化法等の分離方法によって、製造することができる。

[0153] 本開示で提供される架橋ペプチドまたは化合物の薬学的に許容される塩は、これらに限定されないが、例えば、水、メタノール、エタノール、2-プロパノール、酢酸エチル、アセトン等の溶媒中で、本開示で提供される架橋ペプチドまたは化合物と、薬学的に許容される酸または塩基とを混合することで製造することができる。

[0154] ある実施形態において、架橋ペプチドの追加の改変は、メタセシス反応から提供される二重結合に対する還元、酸化、および求核または求電子付加を含み、合成的に改変されたポリペプチドを提供する。他の改変は、架橋ポリペプチド骨格のどこか、例えば架橋ポリペプチドのN末端、架橋ポリペプチドのC末端、架橋ポリペプチドのアミノ酸側鎖、または1つまたは2つ以上の改変されたもしくは未改変の架橋部位などにおいて、治療活性剤、標識、または診断剤による架橋ポリペプチドの複合体化または架橋ポリペプチドを合成的に改変することを含み得る。かかる改変は、ペプチドまたは治療活性剤の細胞、組織、または臓器への送達に有用であり得る。かかる改変は、ある実施形態において、細胞または組織の具体的な型への標的化を可能にし得る。

[0155] ある実施形態において、カップリングステップはカップリング試薬の使用を含む。例示的なカップリング試薬は、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）-ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩（BOP）、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩（PyBOP）、ブromo-トリス-ピロリジノホスホニ

ウムヘキサフルオロリン酸塩 (PyBroP)、1-エチル-3-(3-ジメチル-1-アミノプロピル)カルボジイミド (EDC)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、3-(ジエトキシホスホリルオキシ)-1, 2, 3-ベンゾトリアジン-4 (3H)-オン (DEPBT)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt)、1-ヒドロキシ-7-ベンゾトリアゾール (HOBt)、2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (HATU)、2-(6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルアミニウムヘキサフルオロホスフェート (HCTU)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (HBTU)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TATU)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU)、N, N, N', N'-テトラメチル-O-(3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン-3-イル)ウラニウムテトラフルオロボレート (TDBTU)、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ-モルフォリノ-カルベニウムヘキサフルオロリン酸塩 (COMU)、およびO-(N-スクシンイミジル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウラニウムテトラフルオロボレート (TSTU))を含むが、それらに限定されない。

- [0156] ある実施形態において、カップリングステップは塩基を含む。例示的な塩基は、炭酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化テトラブチルアンモニウム、水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム、水酸化トリエチルベンジルアンモニウム、1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (DBU)、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA)、テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA)、ピリジン (Py)、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO)、N, N-ジメチルアミノピリジン (

DMAP)、またはトリエチルアミン (NEt_3) を含むが、それらに限定されない。

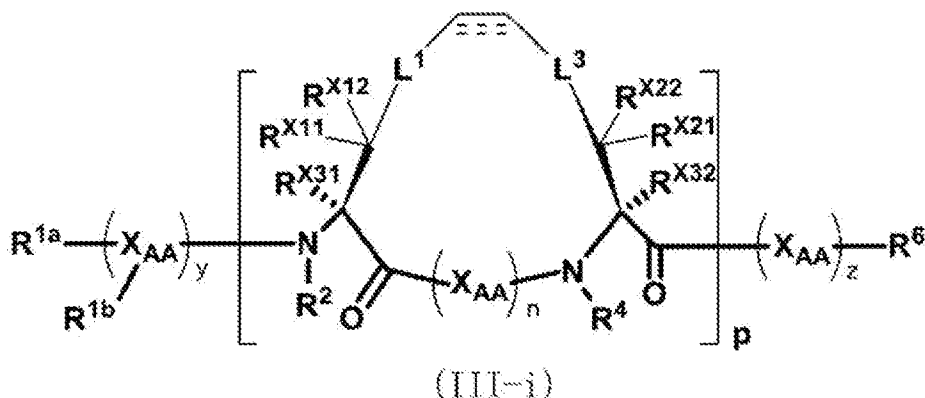
[0157] ある実施形態において、カップリングステップは媒体中で行われる。媒体は溶媒または溶媒混合物であり、組み合わせられた反応パートナーおよび試薬との組み合わせで、それらの間の反応の進行を容易にする。溶媒は反応成分の1つもしくは2つ以上を可溶化し得るか、またはその代わりに、溶媒は反応成分の1つまたは2つ以上の懸濁を容易にし得る。一般的にMarch's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, M.B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001およびComprehensive Organic Transformations, R.C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999参照。それらのそれぞれの全内容は参照によって本明細書に組み込まれる。溶媒は、エーテル、ハロゲン化炭化水素、芳香族溶媒、非プロトン性極性溶媒、またはそれらの混合物を含む。他の実施形態において、溶媒はジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン (THF)、ジクロロメタン (DCM)、ジクロロエタン (DCE)、アセトニトリル (ACN)、クロロホルム、トルエン、ベンゼン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMA)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N-メチルピロリジノン (NMP)、またはそれらの混合物である。

[0158] ある実施形態において、カップリングステップは約0℃～約100℃の温度で行われる。

[0159] ある実施形態において、カップリングステップはカップリング試薬、塩基、および媒体を含み、約0℃～約100℃の温度で行われる。

[0160] ある実施形態において、方法は、
式 (i) または (ii) のポリペプチドをオレフィンメタセシス触媒またはアルキンメタセシス触媒によって処理して、式 (III-i) のポリペプチド、

[化192]



またはその塩を提供するステップをさらに含む。

[0161] ある実施形態において、オレフィンメタセシス触媒はタングステン (W)、モリブデン (Mo)、またはルテニウム (Ru) 触媒である。ある実施形態においてオレフィンメタセシス触媒はルテニウム触媒である。好適なオレフィンメタセシス触媒の例は、シュロック触媒、第1世代グラブス触媒またはベンジリデン-ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)ジクロロルテニウム、第2世代グラブス触媒またはベンジリデン[1, 3-ビス(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン]ジクロロ(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム、および第2世代ホベイダー-グラブス触媒または1, 3-ビス-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン)ジクロロ(o-イソプロポキシp-フェニルメチレン)ルテニウムを含むが、それらに限定されない。上の合成方法によって用いることが可能なオレフィンメタセシス触媒は、Grubbs et al., Acc. Chem. Res. 1995, 28, 446-452、U.S. Pat. No. 5,811,515、Schrock et al., Organometallics (1982) 1 1645、Gallivan et al., Tetrahedron Letters (2005) 46:2577-2580、Furstner et al., J. Am. Chem. Soc. (1999) 121:9453、およびChem. Eur. J. (2001) 7:5299に記載されている。それらのそれぞれの全内容は参照によって本明細書に組み込まれる。

別の実施形態では、本開示では、第3世代のグラブス触媒、やカチオン性の触媒も。Aldrichのグラブス触媒にあるものも用いることができる(例えば、

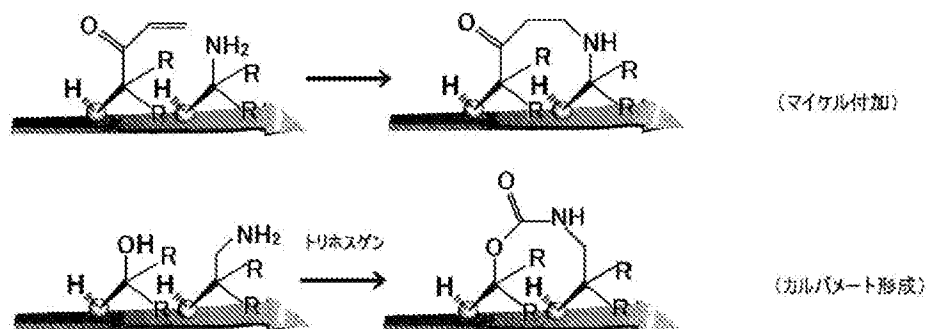
<https://www.sigmaaldrich.com/japan/chemistry/chemical-synthesis/technology-spotlights/metathesis.html>を参照のこと)。

- [0162] ある実施形態において、アルキンメタセシス触媒はタングステン (W)、モリブデン (Mo) 触媒などである。ある実施形態においてアルキンメタセシス触媒はモリブデン (Mo) 触媒である。好適なアルキンメタセシス触媒の例は、を含むが、それらに限定されない。上の合成方法によって用いることが可能なアルキンメタセシス触媒は、Cromm, P. M. et al. Orthogonal ring-closing alkyne and olefinmetathesis for the synthesis of small GTPase-targeting bicyclic peptides. Nat. Commun.7:11300 doi: 10.1038/ncomms11300 (2016).、Heppekausen J et al., Chem. Eur. J. 2012, 18, 10281 - 10299などに例示され、記載されており、これらはいずれも使用され得る。それらのそれぞれの全内容は参照によって本明細書に組み込まれる。
- [0163] ある実施形態において、クリックケミストリー触媒は銅(I) (Cu(I))、またはルテニウム(II) (Ru(II)) 触媒である。好適なクリックケミストリー触媒の例は、 $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ または $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$ を含むが、それらに限定されない。
- [0164] ある実施形態において、還元的アミノ化触媒は、 NaBH_3CN 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、ニッケル (Ni) 触媒、銅 (II) (Cu (II)) 触媒、パラジウム (Pd) 触媒、白金 (Pt) 触媒またはルテニウム (Ru) 触媒、Rh (ロジウム) 触媒、鉄 (Fe) 触媒、コバルト (Co) 触媒、マンガン (Mn) 触媒またはイリジウム (Ir) 触媒である。好適な還元的アミノ化触媒の例は、 NaBH_3CN 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、Raney Ni、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、Pd/C、Pt/Cまたは $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 、Rhを含むが、それらに限定されない。これらは、それらのそれぞれの全内容は参照によって本明細書に組み込まれる。
- [0165] メタセシス触媒、クリックケミストリー触媒、または還元的アミノ化触媒は、それが重合を促進することを可能にするいずれかの好適な形態で提供され得る。例えば、触媒は、好適な担体物質、例えば溶媒または恐らくは固体

などと組み合わせられて錠剤を形成し得る。当然のことながら、いずれのかのかかる担体物質は硬化系の他の成分と適合するべきである。

[0166] オレフィンメタセシス触媒、アルキンメタセシス触媒、クリックケミストリー触媒および還元的アミノ化触媒に加えて、炭素－炭素結合または炭素－ヘテロ原子結合の形成を促進することが可能な他の試薬もまた用いられ得る。例えば、用いられ得る他の反応は、パラジウムカップリング反応、遷移金属によって触媒されるクロスカップリング反応、ピナコールカップリング（末端アルデヒド）、ヒドロジルコネーション（末端アルキン）、求核付加反応、およびNHK（野崎・檜山・岸（Furstner et al., J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 12349））カップリング反応、マイケル付加、またはカルバメート形成を含むが、それらに限定されない。炭素－炭素結合または炭素－ヘテロ原子結合の形成の例が以下に示されている。それゆえに、適切な反応性部分が所望のアミノ酸中に第1に組み込まれ、次にペプチドは1つまたは2つ以上の架橋の形成を実現する反応障害に供される。

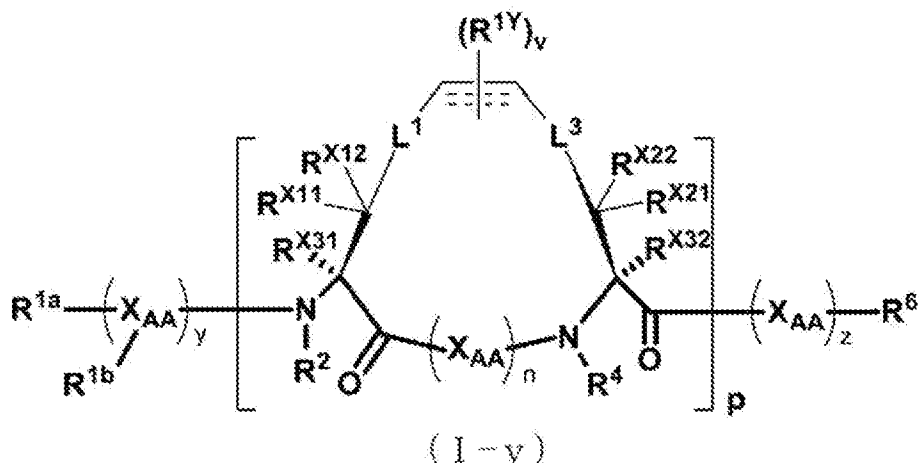
[化193]



[0167] ある実施形態において、架橋ステップは、1つの架橋生成物を好ましい生成物として生ずる。本明細書において用いられる場合、「好ましい生成物」は、異性体の混合物中に主な成分として存在する1つの構造異性体を指す。ある実施形態において、「好ましい生成物」は、異性体の混合物の少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、または99%の成分として存在する1つの構造異性体を指す。

[0168] ある実施形態において、方法は、(vii)式(1-x)のポリペプチドの二重結合を改変して式(1-y)のポリペプチド、

[化194]



またはその塩を提供するステップをさらに含み、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^{X31} 、 R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X32} 、 R^{X21} 、 R^{X22} 、 L^1 、 L^3 、 p 、 n 、 y 、 z 、および X^{AA} は上で定義された通りであり、 R^{1Y} のそれぞれは独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、アルコキシ、 $-N(R^2)_2$ 、置換されていてもよい脂肪族基であり、 v は0、1、または2である。

[0169] 当業者には当然のことながら、かかる変換を促進するために様々な反応、障害、および反応剤が用いられ得、したがって様々な反応、障害、および反応剤が考えられる。一般的に、March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, M.B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001、Advance Organic Chemistry, Part B, Reactions and Synthesis, Carey and Sundberg, 3rd Edition, Plenum Press, New York, 1993、およびComprehensive Organic Transformations, R.C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999参照。それらのそれぞれの全体はここで参照によって本明細書に組み込まれる。例示的な反応剤は、二重結合と反応性のいずれかの剤であり得る。ある実施形態において、反応剤は、例えば水素化、オスミル化、ヒドロキシル化（モノまたはジ）、アミノ化、ハロゲン化、環化付加（例えば、シ

クロプロパン化、アジリジン化、エポキシ化)、オキシ水銀化、および／またはヒドロホウ素化反応によって、二重結合と反応して官能化架橋構造を提供することが可能である。当業者には当然のことながら、それらの上記の変換は、具体的な安定化された構造および所望の生物学的相互作用と適合する官能基を導入するであろう。特に好ましい実施形態において、ほんの一例では、安定化された構造の親水性がヒドロキシル部分の導入によって増大させられ得る。当業者には当然のことながら、それらの合成改変は、具体的な安定化された構造および所望の生物学的相互作用と適合する官能性を導入するように選択されるであろう。

[0170] ある実施形態において、架橋方法は図Xに挙げられたいずれか1つであり得る。

[0171] 別の側面において、ある実施形態において、上の方法は、式(1)の本開示の架橋ペプチドを活性化して、次に治療活性剤との複合体化を行い、治療活性剤と複合体化された式(1)のポリペプチドを提供することをさらに含む。

[0172] さらに、別の側面において、ある実施形態において、上の方法は、式(1)のポリペプチドを標識によって処理して、標識と複合体化された式(1)のポリペプチドを提供することをさらに含む。

[0173] 別の側面において、ある実施形態において、上の方法は、式(1)のポリペプチドを診断剤によって処理して、診断剤と複合体化された式(1)のポリペプチドを提供することをさらに含む。

[0174] 本明細書において用いられる場合、2つの実体が互いに「複合体化」されるときには、それらは直接的または間接的な共有結合的または非共有結合的な相互作用によって連結される。ある実施形態において結びつきは共有結合的である。他の実施形態において結びつきは非共有結合的である。非共有結合的な相互作用は、水素結合、ファンデルワールス相互作用、疎水性相互作用、磁性相互作用、および静電的相互作用を含む。間接的な共有結合的な相互作用は、2つの実体が必要に応じてリンカー基によって共有結合的に繋が

れるときである。

[0175] 剤（例えば、標識、診断剤、治療活性剤）の本開示の架橋ペプチドとの複合体化は、種々の異なる方法によって達成され得る。剤は、架橋部位でポリペプチドと、またはポリペプチド鎖のN末端またはC末端と、直接的または間接的に共有結合的に複合体化され得る。その代わりに、剤は、架橋部位でポリペプチドと、またはポリペプチド鎖のN末端またはC末端と、直接的または間接的に非共有結合的に複合体化され得る。間接的な共有結合的な複合体化は、1つまたは2つ以上の共有結合的な結合による。間接的な非共有結合的な複合体化は、1つまたは2つ以上の非共有結合的な結合による。複合体化は、非共有結合的および共有結合的な力／結合の組み合わせにもまたより得る。剤は、共有結合的または非共有結合的な連結基によってもまた複合体化され得る。

[0176] いずれかの結合が、治療活性剤、標識、および／または診断剤の本開示の架橋ペプチドとの複合体化に用いられ得る。かかる結合は、アミド結合、エステル結合、ジスルフィド結合、炭素－炭素結合、カルバメート、カーボネート、尿素、ヒドラジド、および同様のものを含む。いくつかの実施形態において、結合は、生理的障害下において切断可能である（例えば、酵素的に切断可能、高いまたは低いpH、熱、光、超音波、x線によって切断可能）。しかしながら、いくつかの実施形態において結合は切断可能でない。

[0177] また当業者には当然のことながら、上記の合成方法は本開示の架橋ペプチドのコンビナトリアル合成にもまた適用され得る。コンビナトリアル合成技術は溶液中で適用され得るが、コンビナトリアル技術は固相上でスプリット・アンド・プール技術を用いて実施されることがより典型的である。コンビナトリアル合成の過程で、種々のパラメータ（末端不飽和側鎖を有するアミノ酸の配置、アミノ酸の立体化学、末端不飽和側鎖の長さおよび官能性、ならびに用いられるアミノ酸残基を含むが、それらに限定されない）が変えられ得る。

使用および治療の方法

- [0178] 本開示は、その必要がある対象の障害を治療する方法を提供し、これは対象に式（I）～（III）のポリペプチドまたはその塩の有効量を投与することを含む。
- [0179] 本開示は、その必要がある対象の障害を治療する方法を提供し、これは式（I）～（III）のポリペプチドまたはその塩の有効量をとるように対象に指示することを含む。
- [0180] 本開示は、障害を治療する際の使用のための式（I）～（III）のポリペプチドまたはその塩もまた提供する。
- [0181] 本明細書において用いられる場合、「疾患」または「障害」は交換可能に用いられる。
- [0182] 投与が考えられる「対象」は、ヒト（すなわち、いずれかの年齢群の男性または女性、例えば、小児科の対象（例えば、幼児、児童、思春期）または成人の対象（例えば、若年成人、中年成人、または高齢成人））および／または他の非ヒト動物、例えば哺乳動物（例えば霊長類（例えばカニクイザル、アカゲザル）、商業的に関係する哺乳動物、例えば牛、ブタ、馬、羊、ヤギ、猫、および／または犬）および鳥類（例えば、商業的に関係する鳥類、例えば鶏、鴨類、ガチョウ、および／または七面鳥）、爬虫類、両生類、および魚類を含むが、それらに限定されない。ある実施形態において、非ヒト動物は哺乳動物である。非ヒト動物は発生のいずれかの時期にある雄または雌であり得る。非ヒト動物はトランスジェニック動物であり得る。
- [0183] 本明細書において用いられる場合、別様に指定されていない限り、用語「治療する」、「治療すること」、および「治療」は、対象が障害に罹患している間に起こり、障害の深刻さを減少させるかまたは障害の進行を遅延もしくは減速させる行為（「治療の治療」）を考え、対象が障害に罹患し始める前に起こり、障害を阻害するかまたは障害の深刻さを減少させる行為（「予防の治療」）もまた考える。
- [0184] 一般的に、化合物の「有効量」は所望の生物学的応答を惹起し、すなわち障害を治療するのに十分な量を指す。当業者には当然のことながら、本開示

の化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、治療されようとする障害、投与の様式、ならびに年齢、健康、および対象などの因子に依存して変わり得る。有効量は治療および予防の治療を包含する。

[0185] 本明細書において用いられる場合、別様に指定されていない限り、化合物の「治療有効量」は、障害の治療に際して治療効果を提供するか、または障害と結びついた1つまたは2つ以上の症状を遅延させるもしくは最小化するのに十分な量を指す。化合物の治療有効量は、単独でまたは他の療法との組み合わせで、障害の治療に際して治療効果を提供する治療剤の量を意味する。用語「治療有効量」は、全般的な療法を改善する、障害の症状もしくは原因を減少させるもしくは防ぐ、または別の治療剤の治療有効性を増強する量を包含し得る。

[0186] 本明細書において用いられる場合、別様に指定されていない限り、化合物の「予防有効量」は、障害または障害と結びついた1つもしくは2つ以上の症状を予防、あるいはその再発を予防するのに十分な量である。化合物の予防有効量は、単独でまたは他の剤との組み合わせで、障害の予防に際して予防効果を提供する治療剤の量を意味する。用語「予防有効量」は、全般的な予防を改善するまたは別の予防剤の予防有効性を増強する量を包含し得る。

[0187] 例示的な障害は、増殖性障害、神経系障害、免疫系障害、内分泌系障害、心血管系障害、血液系障害、炎症性障害、および尚早なまたは望まれない細胞死によって特徴づけられる障害を含むが、それらに限定されない。

[0188] 本明細書において用いられる場合、増殖性障害は、癌、造血系の腫瘍性障害、増殖性乳部疾患、肺の増殖性障害、結腸の増殖性障害、肝臓の増殖性障害、および卵巣の増殖性障害を含むが、それらに限定されない。

[0189] 例示的な癌は、癌腫、肉腫もしくは転移性障害、乳癌、卵巣癌、結腸癌、肺癌、線維肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、胃癌、食道癌、直腸癌、脾癌、卵巣癌、前

立腺癌、子宮癌、頭部および頸部の癌、皮膚癌、脳の癌、扁平上皮癌、脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、ヘパトーマ、胆管癌、絨毛癌、セミノーマ、胚性腫瘍、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、精巣癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、グリオーマ、星細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫瘍、乏突起細胞腫、髄膜腫、メラノーマ、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、白血病、リンパ腫、およびカポジ肉腫を含むが、それらに限定されない。

[0190] 例示的な造血系の腫瘍性障害は、造血系の起源の、例えば骨髄、リンパ球、もしくは赤血球系から生ずる過形成性／腫瘍性細胞、またはその前駆体細胞を含む障害を含むが、それらに限定されない。ある実施形態において、障害は、不十分に分化した急性白血病、例えば、赤芽球性白血病および急性巨核芽球性白血病から生ずる。追加の例示的な骨髄障害は、急性前骨髄性白血病（APML）、急性骨髄性白血病（AML）、および慢性骨髄性白血病（CML）を含むが、それらに限定されない。リンパ系の悪性腫瘍は、B系ALLおよびT系ALLを含む急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、前リンパ球性白血病（PLL）、有毛細胞性白血病（HLL）、およびワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症（WM）を含むが、これらに限定されない。悪性リンパ腫の追加の形態は、非ホジキンリンパ腫およびその亜型、末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病／リンパ腫（ATL）、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）、大顆粒リンパ球性白血病（LGF）、ホジキン病、ならびにリード・シュテルンベルク病を含むが、それらに限定されない。

[0191] 例示的な増殖性乳部疾患は、上皮過形成、硬化性腺症、および小導管乳頭腫、腫瘍（例えば、間質腫瘍（例えば、乳腺線維腺腫、葉状腫瘍、および肉腫）および上皮性腫瘍（例えば大導管乳頭腫））、乳部の癌腫（非浸潤性乳管癌（パジェット病を含む）および非浸潤性小葉癌を含むインサイチュ（非浸潤性）癌腫、ならびに浸潤性（浸潤する）癌腫（浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、髄様癌、粘液（ムチン性）癌、管状癌、および浸潤性乳頭状癌を含む

が、それらに限定されない)を含む)、ならびにその他の悪性新生物を含むが、それらに限定されない。男性乳部の障害は女性化乳房症および癌腫を含むが、それらに限定されない。

[0192] 肺の例示的な増殖性障害は、気管支原性癌(傍腫瘍性症候群、細気管支肺胞上皮癌、神経内分泌腫瘍、例えば気管支カルチノイド、その他の腫瘍、および転移性腫瘍を含む)、胸膜の病変(炎症性胸水、非炎症性胸水、気胸、および胸膜腫瘍(孤在性線維性腫瘍(胸膜線維腫)および悪性中皮腫を含む))を含むが、それらに限定されない。

[0193] 結腸の例示的な増殖性障害は、非腫瘍性ポリープ、アデノーマ、家族性症候群、大腸癌、結腸直腸癌、およびカルチノイド腫瘍を含むが、それらに限定されない。

[0194] 肝臓の例示的な増殖性障害は、結節性過形成、アデノーマ、および悪性腫瘍(肝臓の原発性癌および転移性腫瘍を含む)を含むが、それらに限定されない。

[0195] 卵巣の例示的な増殖性障害は、卵巣腫瘍、例えば、体腔上皮の腫瘍、漿液性腫瘍、粘液性腫瘍、類内膜瘍、明細胞腺癌、嚢胞腺線維腫、ブレンナー腫瘍、表層上皮性腫瘍、胚細胞腫瘍、例えば、成熟(良性)奇形腫、単胚葉性奇形腫、未成熟悪性奇形腫、未分化胚細胞腫、内胚葉洞腫瘍、絨毛癌、性索間質性腫瘍、例えば、顆粒膜・莢膜細胞腫、莢膜細胞腫線維腫、アンドロblastoma、ヒル(hill)細胞腫、および性腺芽腫、ならびに転移性腫瘍、例えばクルーケンベルグ腫瘍を含むが、それらに限定されない。

[0196] 本明細書に記載の架橋ペプチドは、過活性な細胞死または生理的傷害を原因とする細胞死によって特徴づけられる障害を治療、予防、または診断するためにもまた用いられ得る。尚早なもしくは望まれない細胞死、またはその代わりに望まれないもしくは過剰な細胞増殖によって特徴づけられる障害のいくつかの例は、低細胞性/低形成、無細胞性/無形成、または高細胞性/過形成障害を含むが、それらに限定されない。かかる障害は、ファンコーニ貧血、再生不良性貧血、サラセミア、先天性好中球減少症、骨髓異形成を含

むが、それらに限定されない。アポトーシスを減少させるように作用する本開示の架橋ペプチドは、望ましくないレベルの細胞死と結びついた障害を治療するために用いられ得る。それゆえに、本開示の抗アポトーシスペプチドは、ウィルス感染と結びついた細胞死をもたらすものなどの障害、例えばヒト免疫不全ウィルス（H I V）による感染と結びついた感染を治療するために用いられ得る。

[0197] 様々な神経系疾患はニューロンの具体的なセットの漸次的な減少によって特徴づけられ、抗アポトーシスペプチドはそれらの障害の治療に用いられ得る。かかる障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、網膜色素変性、脊髄性筋萎縮症、および小脳変性症の種々の形態を含む。それらの障害における細胞減少は炎症性応答を誘導せず、アポトーシスが細胞死の機構であるように見える。加えて、いくつかの血液系疾患は血球の減少した生成と結びついている。それらの障害は、慢性疾患を結びついた貧血、再生不良性貧血、慢性好中球減少症、および骨髓異形成症候群を含む。血球生成の障害、例えば骨髓異形成症候群および再生不良性貧血の一部の形態は、骨髓内における増大したアポトーシス細胞死と結びついている。それらの障害は、アポトーシスを促進する遺伝子の活性化、間質細胞もしくは造血系の生存因子の後天的な不全、または毒素および免疫応答のメディエータの直接的な効果からもたらされ得る。細胞死と結びついた2つの普通の障害は心筋梗塞および卒中である。両方の障害において、虚血の中心領域（これは、血流の急性の減少の事象において生成する）内の細胞は壊死の結果として急速に死ぬように見える。しかしながら中心の虚血領域の外では、細胞はより延長された時間をかけて死に、形態的にはアポトーシスによって死ぬように見える。本開示の抗アポトーシスペプチドは、望ましくない細胞死と結びついた全てのかかる障害を治療するために用いられ得る。

[0198] 本明細書に記載の架橋ペプチドによって治療され得る神経系障害のいくつかの例は、アルツハイマー病、ダウン症、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血、反応性アミロイドーシス、蕁麻疹および難聴を伴う家族性アミロイド

腎症、マッケル・ウェルズ症候群、特発性骨髄腫、マクログロブリン血症型骨髄腫、家族性アミロイドポリニューロパチー、家族性アミロイド心筋症、限局性心アミロイド、全身性老人性アミロイドーシス、成人発症型糖尿病、インスリノーマ、限局性心房アミロイド、甲状腺の髄様癌、家族性アミロイドーシス、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血、家族性アミロイドポリニューロパチー、スクレイピー、クロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、牛海綿状脳症、プリオン媒介型疾患、ハンチントン病、ピック病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、パーキンソン病、およびレビー小体病を含むが、それらに限定されない。

[0199] 本明細書に記載の架橋ペプチドによって治療され得る内分泌系障害のいくつかの例は、糖尿病、甲状腺機能低下症、下垂体機能低下症、副甲状腺機能低下症、性腺機能低下症、生殖障害を含むが、それらに限定されない。

[0200] 本明細書に記載の架橋ペプチドによって治療され得る免疫系障害のいくつかの例は、臓器移植片拒絶、関節炎、狼瘡、炎症性腸疾患（IBD）、クローン病、喘息、多発性硬化症、糖尿病、移植片対宿主病、自己免疫疾患、乾癬、関節リウマチを含むが、それらに限定されない。

[0201] 本明細書に記載の架橋ペプチドによって治療または予防され得る心血管系障害の例は、アテローム性動脈硬化、心筋梗塞、卒中、血栓症、動脈瘤、心不全、虚血性心疾患、狭心症、急性心臓死、高血圧性心疾患、非冠血管疾患（例えば細動脈硬化症、小血管疾患、腎症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、高脂血症、黄色腫症、喘息、高血圧、肺気腫、および慢性肺疾患）、あるいは、インターベンション処置に伴う心血管系の状態（「手術合併血管外傷」）、例えば、血管形成術、シャント、ステント、合成もしくは天然の移植片、留置カテーテル、弁、または他のインプラントデバイスの配置後の再狭窄を含むが、これらに限定されない。

[0202] 加えて、本開示の架橋ペプチドは材料科学の分野において有用であり得る。例えば脂質および他のポリマー分子などの分子がペプチドに結合されて、それゆえにバイオ材料を生じ得る。

- [0203] 上述の使用に加えて、本開示の架橋ペプチドは生物無機化学または触媒反応の研究のために、重要な生物学的環境をミミックすることが可能な遷移金属に対する配位子として、または具体的な遷移金属触媒と協調して作用して所望の化学反応を実現することによって用いられ得る。
- [0204] 本開示は、細胞内の生物学的経路を改変する方法をさらに提供し、これは細胞を本開示の架橋ペプチドまたはその塩によって処理することを含む。かかる方法はインビトロまたはインビボの方法を含む。本開示の架橋ペプチドは研究ツールとして例えば細胞試験にとって有用であり得る。
- [0205] 本開示は、本開示の架橋ペプチドまたはその塩、および医薬的に許容される添加剤を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は治療の使用のための組成物、さらには美容組成物を含む。かかる組成物は1つまたは2つ以上の追加の治療活性剤を必要に応じて含み得る。いくつかの実施形態に従って、本開示の組成物を含む医薬組成物をその必要がある対象に投与する方法が提供される。いくつかの実施形態において、本開示の組成物はヒトに投与される。本開示の目的のためには、「活性成分」は一般的に本明細書に記載の架橋ペプチドまたは化合物などを指す。
- [0206] 本明細書において提供される医薬組成物の記載はヒトへの投与のための医薬組成物に主に関するが、当業者には当然のことながら、かかる組成物は、一般的に全ての種類の動物への投与に好適である。種々の動物への投与のための医薬組成物の改変は十分に理解されており、通常の獣医薬理学者はせいぜい単なる通常の実験によってかかる改変を設計および／または実施し得る。
- [0207] 本明細書に記載の医薬組成物は、薬理学の分野において公知のまたは今後開発されるいずれかの方法によって調製され得る。一般的に、かかる調製方法は、活性成分を添加剤および／または1つもしくは2つ以上の他の補助成分と結びつけて、次に、必要であるおよび／または望ましい場合には、生成物を所望の単一または複数用量単位に成形および／または容器詰めするステップを含む。

[0208] 本開示の医薬組成物は、バルクで、単一の単位用量として、および／または複数の単一の単位用量として、調製、容器詰め、および／または販売され得る。本明細書において用いられる場合、「単位用量」は、活性成分の所定量を含む医薬組成物の個別的な量である。活性成分の量は、一般的に、対象に投与されるであろう活性成分の投与量および／またはかかる投与量の便利な画分（例えばかかる投与量の $1/2$ または $1/3$ ）に等しい。

[0209] 本開示の医薬組成物中の活性成分、医薬的に許容される添加剤、および／またはいずれかの追加の成分の相対的な量は、治療される対象の素性、サイズ、および／または障害に依存して、さらに組成物が投与される経路に依存して変わるであろう。例えば、組成物は $0.1\% \sim 100\% (w/w)$ の活性成分を含み得る。

[0210] 本明細書において用いられる場合、医薬的に許容される添加剤は、いずれかおよび全ての溶媒、分散媒、希釈剤、または他の液体基剤、分散または懸濁助剤、界面活性剤、等張化剤、増粘または乳化剤、保存料、固体結合剤、滑剤、および同様のものを、所望の具体的な剤形に適するように含む。Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro, (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006)は、医薬組成物を製剤するのに用いられる種々の添加剤およびその調製のための公知技術を開示している。いずれかの従来の担体媒体がある物質またはその誘導体と不適合である（例えば、いずれかの望ましくない生物学的効果を生じること、または別様に、医薬組成物のいずれかの他の成分（単数または複数）と有害に相互作用することによる）限りを除いて、その使用は本開示の範囲内だと考えられる。

[0211] いくつかの実施形態において、医薬的に許容される添加剤は少なくとも 95% 、 96% 、 97% 、 98% 、 99% 、または 100% 純粋である。いくつかの実施形態において、添加剤は、ヒトへの使用および獣医学的使用を認可されている。いくつかの実施形態において添加剤は米国食品医薬品局によって認可されている。いくつかの実施形態において添加剤は医薬グレードで

ある。いくつかの実施形態において、添加剤は米国薬局方（USP）、欧州薬局方（EP）、英国薬局方、および／または国際薬局方の基準を満たす。

[0212] 医薬組成物の製造に用いられる医薬的に許容される添加剤は、不活性な希釈剤、分散および／もしくは造粒剤、界面活性剤および／もしくは乳化剤、崩壊剤、結合剤、保存料、緩衝剤、滑剤、ならびに／または油を含むが、それらに限定されない。かかる添加剤は本開示の製剤中に必要に応じて含まれ得る。ココアバターおよび座薬用ワックス、着色料、コーティング剤、甘味料、香料、ならびに芳香剤などの添加剤は製剤者の判断に従って組成物中に存在し得る。

[0213] 例示的な希釈剤は、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム、ラクトース、ショ糖、セルロース、微結晶セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥澱粉、コーンスターチ、粉糖、およびその組み合わせを含むが、それらに限定されない。

[0214] 例示的な造粒および／または分散剤は、馬鈴薯澱粉、コーンスターチ、タピオカ澱粉、澱粉グリコール酸ナトリウム、粘土、アルギン酸、グアーガム、シトラスパルプ、寒天、ベントナイト、セルロースおよび木材生成物、天然海綿、カチオン交換樹脂、炭酸カルシウム、ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、架橋ポリビニルピロリドン（クロスボビドン）、カルボキシメチル澱粉ナトリウム（澱粉グリコール酸ナトリウム）、カルボキシメチルセルロース、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（クロスカルメロース）、メチルセルロース、糊化澱粉（スターチ1500）、微結晶澱粉、水不溶性澱粉、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム（ビーガム）、ラウリル硫酸ナトリウム、第四級アンモニウム化合物、およびその組み合わせを含むが、それらに限定されない。

[0215] 例示的な界面活性剤および／または乳化剤は、天然乳化剤（例えばアカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、コレステロ

ール、キサンタン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、ウールファット、コレステロール、ワックス、およびレシチン)、コロイド状粘土(例えばベントナイト[ケイ酸アルミニウム]およびビーガム[ケイ酸アルミニウムマグネシウム])、長鎖アミノ酸誘導体、高分子量アルコール(例えばステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、モノステアリン酸トリアセチン、ジステアリン酸エチレングリコール、モノステアリン酸グリセリル、およびモノステアリン酸プロピレングリコール、ポリビニルアルコール)、カルボマー(例えばカルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸ポリマー、およびカルボキシビニルポリマー)、カラギーナン、セルロース誘導体(例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース)、ソルビタン脂肪酸エステル(例えばポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート[Tween-20]、ポリオキシエチレンソルビタン[Tween-60]、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート[Tween-80]、ソルビタンモノパルミテート[Span-40]、ソルビタンモノステアレート[Span-60]、ソルビタントリステアレート[Span-65]、グリセリルモノオレエート、ソルビタンモノオレエート[Span-80])、ポリオキシエチレンエステル(例えばモノステアリン酸ポリオキシエチレン[Myrj-45]、ポリオキシエチレン水添ヒマシ油、ポリエトキシシラ化ヒマシ油、ステアリン酸ポリオキシメチレン、およびソルトール)、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル(例えばクレモフォア)、ポリオキシエチレンエーテル、(例えばポリオキシエチレンラウリルエーテル[Brij-30])、ポリビニルピロリドン、モノラウリン酸ジエチレングリコール、オレイン酸トリエタノールアミン、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリン酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、プルロニック(登録商標)F68、ポロキサマー188、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベ

ンザルコニウム、ドクサートナトリウム、および／またはその組み合わせを含むが、それらに限定されない。

[0216] 例示的な結合剤は、澱粉（例えばコーンスターチおよび澱粉糊）、ゼラチン、糖（例えばショ糖、グルコース、ブドウ糖、デキストリン、モラセス、ラクトース、ラクチトール、マンニトール）、天然および合成ガム（例えばアカシア、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュモスエキス、ガティガム、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶セルロース、酢酸セルロース、ポリビニルピロリドン、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（ビーガム）、およびカラマツアラボガラクタン）、アルギン酸、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、無機カルシウム塩、ケイ酸、ポリメタクリレート、ワックス、水、アルコール、およびその組み合わせを含むが、それらに限定されない。

[0217] 例示的な保存料は、抗酸化剤、キレート剤、抗微生物保存料、抗真菌保存料、アルコール保存料、酸性保存料、および他の保存料を含み得る。例示的な抗酸化剤は、 α トコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、ピロ亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、および亜硫酸ナトリウムを含むが、それらに限定されない。例示的なキレート剤は、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、クエン酸一水和物、エデト酸二ナトリウム、エデト酸二カリウム、エデト酸、フマル酸、リンゴ酸、リン酸、エデト酸ナトリウム、酒石酸、およびエデト酸三ナトリウムを含む。例示的な抗微生物保存料は、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、プロノポール、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコー

ル、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコール、およびチメロサルを含むが、それらに限定されない。例示的な抗真菌保存料は、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、およびソルビン酸を含むが、それらに限定されない。例示的なアルコール保存料は、エタノール、ポリエチレングリコール、フェノール、フェノール化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシ安息香酸、およびフェニルエチルアルコールを含むが、それらに限定されない。例示的な酸性保存料は、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、 β -カロテン、クエン酸、酢酸、デヒドロ酢酸、アスコルビン酸、ソルビン酸、およびフィチン酸を含むが、それらに限定されない。他の保存料は、トコフェロール、酢酸トコフェロール、セトリミド、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム（SLES）、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、ピロ亜硫酸カリウム、Glydant Plus、Phenonip、メチルパラベン、Germall 115、Germaben II、Neolone、Kathon、およびEuxylを含むが、それらに限定されない。ある実施形態において保存料は抗酸化剤である。他の実施形態において保存料はキレート剤である。

[0218] 例示的な緩衝剤は、クエン酸緩衝溶液、酢酸緩衝溶液、リン酸緩衝溶液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオン酸カルシウム、グルコヘプトン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、D-グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、プロパン酸、レブリン酸カルシウム、ペンタン酸、二塩基性リン酸カルシウム、リン酸、三塩基性リン酸カルシウム、水酸化リン酸カルシウム、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、二塩基性リン酸カリウム、一塩基性リン酸カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナト

リウム、二塩基性リン酸ナトリウム、一塩基性リン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、発熱物質不含水、等張食塩水、リングル液、エチルアルコール、およびその組み合わせを含むが、それらに限定されない。

[0219] 例示的な滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、ベヘン酸グリセリル、水添植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびその組み合わせを含むが、それらに限定されない。

[0220] 例示的な油は、アーモンド、アンズ核、アボカド、ババス、ベルガモット、クロスグリ種子、ルリジサ、ケード、カモミール、キャノーラ、キャラウェイ、カルナウバ、ヒマシ、シナモン、ココアバター、ココナッツ、タラ肝、コーヒー、トウモロコシ、綿実、エミュー、ユーカリ、月見草、魚、亜麻仁、ゲラニオール、ヒョウタン、葡萄種子、ヘーゼルナッツ、ヒソップ、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ、ククイナッツ、ラバンジン、ラベンダー、レモン、アオモジ、マカデミアナッツ、ゼニアオイ、マンゴー種子、メドウフォーム種子、ミンク、ナツメグ、オリーブ、オレンジ、オレンジラフィー、ヤシ、パーム核、ピーチ核、ピーナッツ、ケシ種子、カボチャ種子、セイヨウアブラナ、米ぬか、ローズマリー、ベニバナ、ビャクダン、サザンカ、キダチハッカ、シーバックソーン、ゴマ、シアバター、シリコーン、大豆、ヒマワリ、ティーツリー、アザミ、椿、ベチバー、クルミ、および小麦胚芽油を含むが、それらに限定されない。例示的な油は、ステアリン酸ブチル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、シクロメチコン、セバシン酸ジエチル、ジメチコン360、ミリスチン酸イソプロピル、ミネラルオイル、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコーンオイル、およびその組み合わせを含むが、それらに限定されない。

[0221] 経口および非経口投与のための液体剤形は、医薬的に許容されるエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁物、シロップ剤、およびエリキシ

ル剤を含むが、それらに限定されない。活性成分に加えて、液体剤形は、当分野において普通に用いられる不活性な希釈剤、例えば水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に綿実、落花生、トウモロコシ、胚芽、オリーブ、ヒマシ、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにその混合物などを含み得る。不活性な希釈剤以外に、経口組成物は、アジュバント、例えば湿潤剤、乳化および懸濁剤、甘味料、香料、ならびに芳香剤を含み得る。非経口投与のためのある実施形態において、本開示の複合体は、可溶化剤、例えばクレモフォール、アルコール、油、変性油、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマー、およびその組み合わせと混合される。

[0222] 注射用調製物、例えば無菌の注射用の水性または油性懸濁物が、分散または湿潤剤および懸濁剤を用いて公知技術に従って製剤され得る。無菌の注射用調製物は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌の注射用溶液、懸濁物、またはエマルジョン、例えば1, 3-ブタンジオール中の溶液であり得る。用いられ得る許容される基剤および溶媒には、水、リンゲル液（USP）、および等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、無菌の不揮発性油が溶媒または懸濁媒として従来用いられている。この目的にはいずれかの無刺激性の不揮発性油が用いられ得、合成モノまたはジグリセリドを含む。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が注射剤の調製に用いられる。

[0223] 注射用製剤は、例えば細菌リテーナフィルタによる濾過によって、または無菌化剤を無菌固体組成物の形態（これは、使用前に無菌水または他の無菌の注射用媒体中に溶解または分散され得る）で組み込むことによって、無菌化され得る。

[0224] 薬物の効果を延ばすためには、多くの場合に、皮下または筋肉内注射からの薬物の吸収を減速させることが望ましい。これは、不十分な水可溶性を有

する結晶または非結晶物質の液体懸濁物の使用によって達成され得る。次に薬物の吸収速度はその溶解速度に依存し、これは翻って結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。その代わりに、非経口投与された薬物形態の遅延された吸収は、薬物を油基剤中に溶解または懸濁することによって達成され得る。

[0225] 直腸または腔内投与のための組成物は典型的には座薬であり、本開示の複合体を非刺激性の添加剤または担体（例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、もしくは座薬用ワックス）と混合することによって調製され得る。これらは、常温において固体であるが体温においては液体であり、したがって直腸または腔内において融けて活性成分を放出する。

[0226] 経口投与のための固体剤形は、カプセル剤、錠剤、丸薬、粉末、および顆粒剤を含む。かかる固体剤形において、活性成分は少なくとも1つの不活性な医薬的に許容される添加剤または担体と混合される。それらは例えばクエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム、ならびに／あるいは（a）充填剤または増量剤、例えば澱粉、ラクトース、ショ糖、グルコース、マンニトール、およびケイ酸、（b）結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、ショ糖、およびアカシアなど、（c）保湿剤、例えばグリセロール、（d）崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、馬鈴薯もしくはタピオカ澱粉、アルギン酸、あるケイ酸塩、および炭酸ナトリウム、（e）溶解遅延剤、例えばパラフィン、（f）吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物、（g）湿潤剤、例えばセチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなど、（h）吸着剤、例えばカオリンおよびベントナイト粘土、ならびに（i）滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびその混合物である。カプセル剤、錠剤、および丸薬の場合には、剤形は緩衝剤を含み得る。

[0227] 類似の型の固体組成物が、ソフトおよびハードの充填ゼラチンカプセル剤の充填剤として用いられ得、添加剤、例えばラクトースまたは乳糖、さらに

は高分子量ポリエチレングリコールおよび同様のものを用いる。錠剤、糖衣剤、カプセル剤、丸薬、および顆粒剤の固体剤形は、コーティングおよびシェル、例えば腸溶コーティングおよび医薬製剤分野において周知の他のコーティングによって調製され得る。それらは必要に応じて乳白剤を含み得、活性成分（単数または複数）を、専らまたは優先的に腸管のある部位において、必要に応じて遅延型様式で放出する組成物であり得る。用いられ得る包埋組成物の例は、ポリマー物質およびワックスを含む。類似の型の固体組成物が、ソフトおよびハードの充填ゼラチンカプセル剤の充填剤として用いられ得、添加剤、例えばラクトースまたは乳糖、さらには高分子量ポリエチレングリコールおよび同様のものを用いる。

[0228] 活性成分は、上記の1つまたは2つ以上の添加剤を有するマイクロカプセル化形態であり得る。錠剤、糖衣剤、カプセル剤、丸薬、および顆粒剤の固体剤形は、コーティングおよびシェル、例えば腸溶コーティング、放出制御コーティング、および医薬製剤分野において公知の他のコーティングによって調製され得る。かかる固体剤形において、活性成分は、少なくとも1つの不活性な希釈剤、例えばショ糖、ラクトース、または澱粉と混合され得る。かかる剤形は、正常な慣業として、不活性な希釈剤よりも他の追加の物質、例えば錠剤化滑剤および他の錠剤化助剤、かかるステアリン酸マグネシウムおよび微結晶セルロースを含み得る。カプセル剤、錠剤、および丸薬の場合には、剤形は緩衝剤を含み得る。それらは必要に応じて乳白剤を含み得、活性成分（単数または複数）を、専らまたは優先的に腸管のある部位において、必要に応じて遅延型様式で放出する組成物であり得る。用いられ得る包埋組成物の例は、ポリマー物質およびワックスを含む。

[0229] 本開示の複合体の外用および／または経皮投与のための剤形は、軟膏、ペースト剤、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤、および／またはパッチを含み得る。一般的に、活性成分は、無菌の障害において、医薬的に許容される担体および／またはいずれかの必要とされる保存料および／または緩衝剤と、要求され得るよう混合され得る。加えて、本

開示は経皮パッチの使用も考え、これは多くの場合に、体への活性成分の制御された送達を提供するという追加の利点を有する。かかる剤形は、例えば活性成分を適切な媒体中に溶解および／または調合することによって調製され得る。その代わりにまたは加えて、速度は、速度制御膜を提供することによってならびに／または活性成分をポリマーマトリックスおよび／もしくはゲル中に分散することによって制御され得る。

[0230] 本明細書に記載の皮内医薬組成物を送達する際の使用のための好適なデバイスは、短針デバイス、例えば米国特許4,886,499、5,190,521、5,328,483、5,527,288、4,270,537、5,015,235、5,141,496、および5,417,662に記載のものを含む。皮内組成物は、皮膚中への針の有効貫入長を限定するデバイス、例えばPCT公開W099/34850に記載のものおよびその機能上の均等物によって投与され得る。噴射注射デバイスが、例えば米国特許5,480,381、5,599,302、5,334,144、5,993,412、5,649,912、5,569,189、5,704,911、5,383,851、5,893,397、5,466,220、5,339,163、5,312,335、5,503,627、5,064,413、5,520,639、4,596,556、4,790,824、4,941,880、4,940,460、ならびにPCT公開W097/37705およびW097/13537に記載されている。その代わりにまたは加えて、従来のシリンジが皮内投与の古典的なマントゥー法に用いられ得る。

[0231] 外用投与のための製剤は、液体および／または半液体調製物、例えばリニメント剤、ローション、水中油および／または油中水エマルション、例えばクリーム、軟膏、および／またはペースト剤、および／または溶液および／または懸濁物を含むが、それらに限定されない。外用投与可能な製剤は、例えば約1%～約10% (w/w) の活性成分を含み得るが、活性成分の濃度は溶媒中への活性成分の可溶性限度まで高くあり得る。外用投与のための製剤は、本明細書に記載の追加の成分の1つまたは2つ以上をさらに含む得る。

[0232] 本開示の医薬組成物は、口腔からの経肺投与のための製剤として調製、容器詰め、および／または販売され得る。かかる製剤は、活性成分を含んで約0.5～約7ナノメートルまたは約1～約6ナノメートルの範囲の直径を有

する乾燥粒子を含み得る。かかる組成物は、便利には、乾燥粉末レザーバ（これには噴射剤流が導かれて粉末を分散し得る）を含むデバイスを用いるおよび／または自己噴射性溶媒／粉末ディスペンサー容器（例えば、密閉容器中の低沸点噴射剤中に溶解および／または懸濁された活性成分を含むデバイス）を用いる投与のための乾燥粉末の形態である。かかる粉末は、重量による粒子の少なくとも98%が0.5ナノメートルよりも大きい直径を有し、個数による粒子の少なくとも95%が7ナノメートルよりも小さい直径を有する粒子を含む。その代わりに、重量による粒子の少なくとも95%が1ナノメートルよりも大きい直径を有し、個数による粒子の少なくとも90%が6ナノメートルよりも小さい直径を有する。乾燥粉末組成物は固体微粉末希釈剤、例えば糖を含み得、便利には単位剤形で提供される。

[0233] 低沸点噴射剤は、一般的に、大気圧において華氏65度未満の沸点を有する液体噴射剤を含む。一般的に、噴射剤は組成物の50～99.9%（w/w）を構成し得、活性成分は組成物の0.1～20%（w/w）を構成し得る。噴射剤は、追加の成分、例えば液体非イオン性および／または固体アニオン性界面活性剤および／または固体希釈剤（これは、活性成分を含む粒子と同じオーダーの粒径を有し得る）をさらに含み得る。

[0234] 経肺送達のために製剤された本開示の医薬組成物は、溶液および／または懸濁物の液滴の形態の活性成分を提供し得る。かかる製剤は、活性成分を含む水性のおよび／または希アルコール性の必要に応じて無菌の溶液および／または懸濁物として調製、容器詰め、および／または販売され得、便利にはいずれかのネブライゼーションおよび／または霧化デバイスを用いて投与され得る。かかる製剤は1つまたは2つ以上の追加の成分をさらに含み得、それらは香料、例えばサッカリンナトリウム、揮発油、緩衝剤、界面活性剤、および／または保存料、例えばメチルヒドロキシ安息香酸を含むが、それらに限定されない。この投与経路によって提供される液滴は、約0.1～約200ナノメートルの範囲の平均直径を有し得る。

[0235] 経肺送達に有用だとして本明細書に記載の製剤は、本開示の医薬組成物の

鼻腔内送達に有用である。鼻腔内投与のための別の製剤は粗粒粉末であり、活性成分を含み、約0.2～500マイクロメートルの平均粒子を有する。かかる製剤は、かぎタバコが吸われるやり方で、すなわち鼻孔の近くに保持された粉末の容器からの鼻腔による急速な吸入によって投与される。

[0236] 鼻腔投与のための製剤は、例えば約0.1% (w/w) ほど少し～100% (w/w) ほど多くの活性成分を含み得、本明細書に記載の追加の成分の1つまたは2つ以上を含み得る。本開示の医薬組成物は、口腔内投与のための製剤として調製、容器詰め、および／または販売され得る。かかる製剤は、例えば従来の方法を用いて作られた錠剤および／またはロゼンジの形態であり得、例えば0.1～20% (w/w) の活性成分であり得、残部は、経口的に溶解可能および／または分解可能な組成物ならびに必要なに応じて本明細書に記載の追加の成分の1つまたは2つ以上を含む。その代わりに、口腔内投与のための製剤は、活性成分を含む粉末ならびに／またはエアロゾル化および／もしくは霧化溶液および／または懸濁物を含み得る。かかる粉末化、エアロゾル化および／またはエアロゾル化製剤は、分散されたときに約0.1～約200ナノメートルの範囲の平均粒径および／または液滴サイズを有し得、本明細書に記載の追加の成分の1つまたは2つ以上をさらに含み得る。

[0237] 本開示の医薬組成物は、経眼投与のための製剤として調製、容器詰め、および／または販売され得る。かかる製剤は、例えば点眼薬の形態であり得、例えば水性または油性液体担体中の活性成分の0.1／1.0% (w/w) 溶液および／または懸濁物を含む。かかる点薬は、緩衝剤、塩、および／または本明細書に記載の追加の成分の1つもしくは2つ以上の他のものをさらに含み得る。有用な他の経眼投与可能な製剤は、活性成分を微結晶形態でおよび／またはリポソーム調製物中に含むものを含む。点耳薬および／または点眼薬は本開示の範囲内であると考えられる。

[0238] 医薬剤の製剤および／または製造における一般的な考慮事項は、例えばRemington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippin

cott Williams & Wilkins, 2005に見いだされ得る。

[0239] 本明細書において提供される本開示の架橋ペプチドは、典型的には、投与の容易さおよび投与量の統一性のために投与量単位形態で製剤される。しかしながら、当然のことながら、本開示の組成物の合計の1日使用量は、担当医によって正しい医学的判断の範囲内において判断されるであろう。いずれかの具体的な対象のための具体的な治療有効用量レベルは種々の因子に依存するであろう。それらは、治療される疾患、障害、または障害、および障害の深刻さ、用いられる具体的な活性成分の活性、対象の年齢、体重、一般的な健康、性別、および食事、用いられる具体的な活性成分の投与時間、投与経路、および排泄速度、治療の長さ、用いられる具体的な活性成分と組み合わせでまたは同時に用いられる薬物、ならびに医学分野において周知の同様の因子を含む。

[0240] 式(Ⅰ)～(Ⅲ)のポリペプチド、その塩、またはその医薬組成物はいずれかの経路によって投与され得る。いくつかの実施形態において、式(Ⅰ)のポリペプチド、その塩、またはその医薬組成物は種々の経路(経口、静脈内、筋肉内、動脈内、骨髄内、脊髄内、皮下、心室内、経皮、皮内、直腸、膣内、腹腔内、外用(例えば、粉末、軟膏、クリーム、および／もしくは点薬による)、粘膜、鼻腔、バツカル、経腸、舌下、気管内点滴、気管支内点滴、および／もしくは吸入による、ならびに／または経口スプレー、鼻腔スプレー、および／またはエアロゾルとして、を含む)によって投与される。具体的に考えられる経路は、全身静脈内注射、輸血および／またはリンパ輸注による局所投与、および／または患部への直接的な投与である。一般的に、最も適切な投与経路は種々の因子に依存するであろう。それらは剤の性質(例えば、胃腸管の環境におけるその安定性)および／または対象の障害(例えば、対象が経口投与を忍容することが可能であるかどうか)を含む。現在のところ、経口および／または鼻腔スプレーおよび／またはエアロゾル経路が、治療剤を直接的に肺および／または呼吸器系に送達するためには最も普通に用いられている。しかしながら、本開示は薬物送達の科学の起こりう

る進歩を考慮に入れ、いずれかの適切な経路による本開示の医薬組成物の送達を包含する。

[0241] ある実施形態において、式(1)のポリペプチド、その塩、またはその医薬組成物は、約0.001mg/kg～約100mg/kg、約0.01mg/kg～約50mg/kg、約0.1mg/kg～約40mg/kg、約0.5mg/kg～約30mg/kg、約0.01mg/kg～約10mg/kg、約0.1mg/kg～約10mg/kg、または約1mg/kg～約25mg/kg対象の体重/日を1日1または2回以上送達して、所望の治療効果を得るのに十分な投与量レベルで投与され得る。所望の投与量は、1日3回、1日2回、1日1回、2日毎、3日毎、毎週、2週毎、3週毎、または4週毎に送達され得る。ある実施形態において、所望の投与量は、複数の投与(例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、または15以上の投与)を用いて送達され得る。

[0242] 当然のことながら、本明細書に記載の用量範囲は、提供される医薬組成物の成人への投与のための案内を提供している。例えば児童または思春期に投与される量は、医療従事者または当業者によって決定され得、成人に投与されるものよりも低いかまたはそれと同じであり得る。有効量を達成するために要求される本開示の架橋ペプチドの正確な量は、例えば対象の種、年齢、および一般的な障害、副作用または障害の深刻さ、具体的な化合物(単数または複数)の素性、投与の様式、および同様のものに依存して対象毎に変わる。

[0243] いくつかの実施形態において、本開示は、本開示の架橋ペプチドを含む「治療カクテル」を包含する。いくつかの実施形態において、本開示の架橋ペプチドは複数の標的に結合し得る単一の種を含む。いくつかの実施形態において、異なる本開示の架橋ペプチドは異なる標的化部分種を含み、異なる標的化部分種の全てが同じ標的に結合し得る。いくつかの実施形態において、異なる本開示の架橋ペプチドは異なる標的化部分種を含み、異なる標的化部分種の全てが異なる標的に結合し得る。いくつかの実施形態において、かか

る異なる標的は同じ細胞型と結びついており得る。いくつかの実施形態において、かかる異なる標的は異なる細胞型と結びついており得る。

[0244] 当然のことながら、本開示の架橋ペプチドおよび本開示の医薬組成物は併用療法に用いられ得る。併用レジメンに用いるための療法（治療薬または処置）の具体的な組み合わせは、所望の治療薬および／または処置ならびに達成されるべき所望の治療効果の適合性を考慮に入れるであろう。当然のことながら、用いられる療法は同じ目的（例えば、腫瘍を検出するために有用な本開示の複合体は、腫瘍を検出するために有用な別の剤と同時に投与され得る）の所望の効果を達成し得、またはそれらは異なる効果（例えばいずれかの副作用の制御）を達成し得る。

[0245] 本開示の医薬組成物は、単独でまたは1つもしくは2つ以上の治療活性剤との組み合わせで投与され得る。「との組み合わせで」によって、剤が必ず同時に投与および／または一緒になっての送達のために製剤されなければならないということは意図されないが、送達のそれらの方法は本開示の範囲内である。組成物は、1つまたは2つ以上の他の所望の治療薬または医学的処置と同時に、その前、またはそれに続いて投与され得る。一般的に、各剤はその剤について決定された用量でおよび／またはタイムスケジュールで投与され得る。加えて、本開示は、それらのバイオアベイラビリティを改善し得る、それらの代謝を減少させ得るおよび／または改変し得る、それらの排泄を阻害し得る、および／またはそれらの体内分布を改変し得る剤との組み合わせでの本開示の医薬組成物の送達を包含する。さらに当然のことながら、この組み合わせで用いられる治療活性剤および本開示の架橋ペプチドは単一の組成物として一緒になって投与または異なる組成物として別々に投与され得る。

[0246] 併用レジメンに用いられる具体的な組み合わせは、治療活性剤および／または処置と本開示の架橋ペプチドおよび／または達成されるべき所望の治療効果との適合性を考慮に入れることになるであろう。当然のことながら、用いられる組み合わせは同じ障害について所望の効果を達成し得（例えば、本

開示の架橋ペプチドは、同じ障害を治療するために用いられる別の治療活性剤と同時に投与され得る）、および／またはそれらは異なる効果（例えば、いずれかの副作用の制御）を達成し得る。

[0247] 本明細書において用いられる場合、「治療活性剤」は、障害の治療、予防、遅延、減少、または寛解のための医薬として用いられるいずれかの物質を指し、予防および治療の治療を含む療法にとって有用な物質を指す。治療活性剤は、例えば式（I）の化合物の効果を増強することまたは副作用を減少させることによって、別の化合物の効果または有効性を増大させる化合物もまた含む。

[0248] ある実施形態において、治療活性剤は、抗癌剤、抗生物質、抗ウィルス剤、抗HIV剤、抗寄生虫剤、抗原虫剤、麻酔薬、抗凝固薬、酵素の阻害剤、ステロイド剤、ステロイド性もしくは非ステロイド性抗炎症薬、抗ヒスタミン薬、免疫抑制剤、抗腫瘍剤、抗原、ワクチン、抗体、充血除去剤、鎮静剤、オピオイド、鎮痛剤、解熱剤、避妊薬、ホルモン、プロスタグランジン、プロゲステロン作用薬、抗緑内障薬、眼薬、抗コリン薬、鎮痛剤、抗うつ剤、抗精神病薬、神経毒、睡眠薬、精神安定剤、抗痙攣薬、筋弛緩薬、抗パーキンソン薬、抗れん縮薬、筋収縮剤、チャネル遮断剤、縮瞳薬、抗分泌薬、抗血栓薬、抗凝結薬、抗コリン薬、 β -アドレナリン遮断薬、利尿剤、心血管系作用薬、血管作動薬、血管拡張薬、抗高血圧薬、血管新生剤、細胞-細胞外マトリックス相互作用のモジュレータ（例えば細胞増殖阻害剤および抗接着分子）、またはDNA、RNA、タンパク質-タンパク質相互作用、タンパク質-受容体相互作用の阻害剤／挿入剤である。

[0249] いくつかの実施形態において、本開示の医薬組成物は、癌を治療する、軽減する、寛解させる、緩和する、癌の発症を遅延させる、癌の進行を阻害する、癌の深刻さを減少させる、および／または癌の1つまたは2つ以上の症状または特徴の発生を減少させるのに有用ないずれかの治療活性剤または処置（例えば、外科手術、放射線療法）との組み合わせで投与され得る。

[0250] キット

本開示は、本開示の架橋ペプチドの1つまたは2つ以上を含む種々のキットもまた提供する。例えば、本開示は、本開示の架橋ペプチドおよび使用のための指示書きを含むキットを提供する。キットは複数の異なるポリペプチドを含み得る。キットはいくつかの追加の成分または試薬のいずれかをいずれかの組み合わせで含み得る。種々の組み合わせの全ては明確には示されないが、各組み合わせは本開示の範囲に含まれる。

[0251] 本開示のある実施形態に従って、キットは、例えば (i) 送達されるべき1つまたは2つ以上の本開示の架橋ペプチドおよび必要に応じて1つまたは2つ以上の具体的な治療活性剤、(ii) その必要がある対象への投与のための指示書きを含み得る。

[0252] キットは典型的には指示書きを含み、これは例えばプロトコルを含み得るおよび／または本開示の架橋ペプチドの生成、その必要がある対象への本開示の架橋ペプチドの投与、新規の本開示の架橋ペプチドの設計のための障害を記載し得る。キットは、一般的に1つまたは2つ以上のベッセルまたは容器を含んでおり、個別の成分および試薬のいくつかまたは全てが別々に収容されるようになっており得る。キットは、個別の容器を相対的に密にまとめて市販用に納めるための手段、例えば、プラスチック箱もまた含み得る。その中には、指示書き、梱包材、例えばスタイロフォーム（登録商標）などが納められており得る。識別子、例えばバーコード、高周波数識別 (ID) タグなどが、キット中もしくは表面、またはキットに含まれるベッセルもしくは容器の1つまたは2つ以上に存在し得る。識別子は、例えば、品質管理、在庫管理、トラッキング、ワークステーション間の移動の目的のために、キットを固有に同定するために用いられ得る。

[0253] 本明細書に記載の発明をより完全に理解するために次の例を示す。当然のことながら、それらの例は説明の目的のために過ぎず、本開示を限定するものとして解釈されるべきものではない。

[0254] 本明細書において「または」は、文章中に列挙されている事項の「少なくとも1つ以上」を採用できるときに使用される。「もしくは」も同様である

。本明細書において「2つの値の範囲内」と明記した場合、その範囲には2つの値自体も含む。

[0255] 本明細書において引用された、科学文献、特許、特許出願等の参考文献は、その全体が、各々具体的に記載されたのと同じ程度に本明細書において参考として援用される。

[0256] 以上、本開示を、理解の容易のために好ましい実施形態を示して説明してきた。以下に、実施例に基づいて本開示を説明するが、上述の説明および以下の実施例は、例示の目的のみに提供され、本開示を限定する目的で提供したのではない。従って、本開示の範囲は、本明細書に具体的に記載された実施形態にも実施例にも限定されず、特許請求の範囲によってのみ限定される。

実施例

[0257] 以下に実施例を示す。実施例において使用され得る試薬、薬剤などは、Aldrich、和光純薬などの試薬販売メーカーから入手され得る任意のものを使用することができることが理解される。

[0258] 実施例において、記載の簡略化のために、上記で示した略語および下記に示す略語を使用することがある。

s : 一重線

d : 二重線

t : 三重線

m : 多重線

dd : 二重線の二重線

J : カップリング定数 (coupling constant)

Hz : ヘルツ (Hertz)

δ : 化学シフト

min : 分

RT : 保持時間

CDCl_3 : 重クロロホルム

Me : メチル

Et : エチル

Pr : プロピル

i-Pr : イソプロピル

i-Bu : イソブチル

s-Buおよびsec-Bu : 第二級ブチル

t-BuおよびtBuおよびtert-Bu : 第三級ブチル

i-Pnt : イソペンチル

Hxy : n-ヘキシル

Ac : アセチル

Bz : ベンゾイル

Bnzl : ベンジル

BocおよびtBOCおよび^tBOC : tert-ブトキシカルボニル

Alloc : アリルオキシカルボニル

Fmoc : 9-フルオレニルメチルオキシカルボニル

DTFM : ジトリフルオロメチル (DiTriFluoroMethyl)

[0259] (実施例 1 : 人工アミノ酸の合成)

本実施例では、人工アミノ酸の合成例を示す。

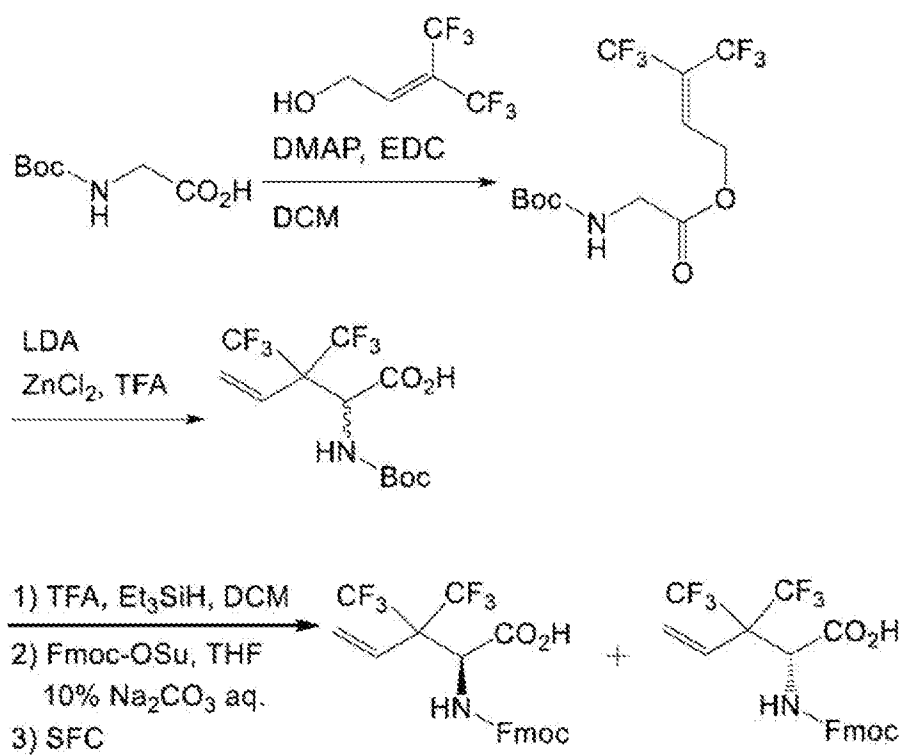
[0260] [β -ジ (トリフルオロメチル) 置換化合物の合成]

ここでは、 β -ジ (トリフルオロメチル) 置換化合物の合成を以下に例示する。ここでは、架橋の長さが 3-6 のものを以下に記載する。

以下に、合成スキームを示す。

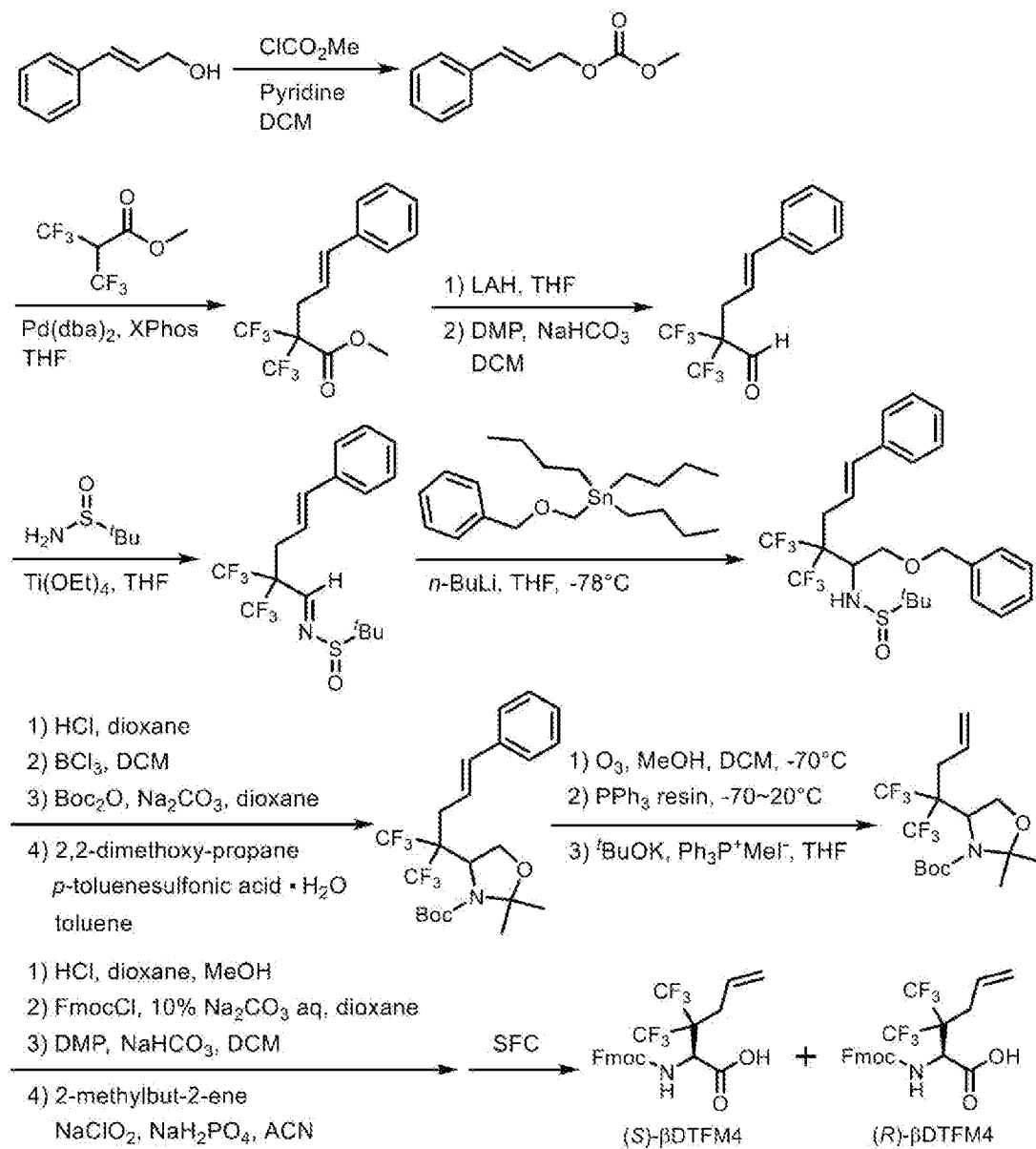
(S)- β DTFM 3 と (R)- β DTFM 3 の合成

[化195]



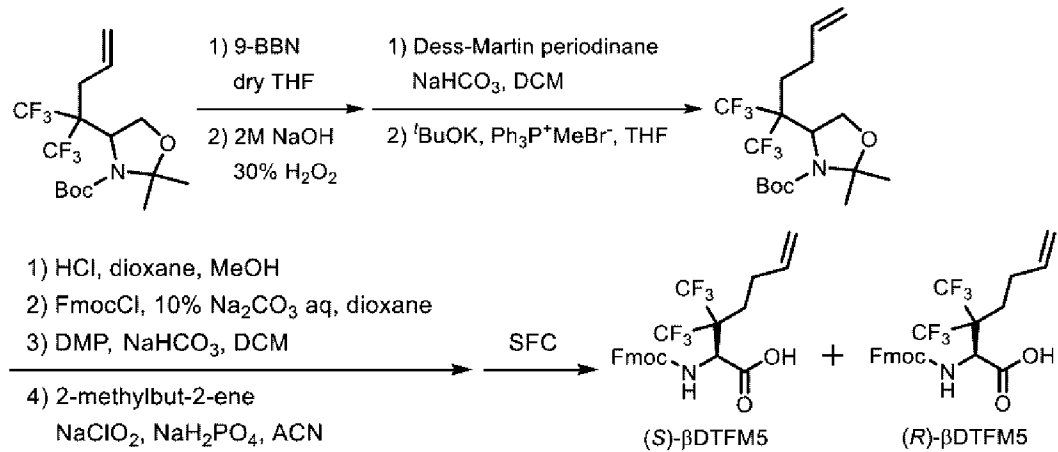
(S)-β DTFM4と(R)-β DTFM4の合成

[化196]



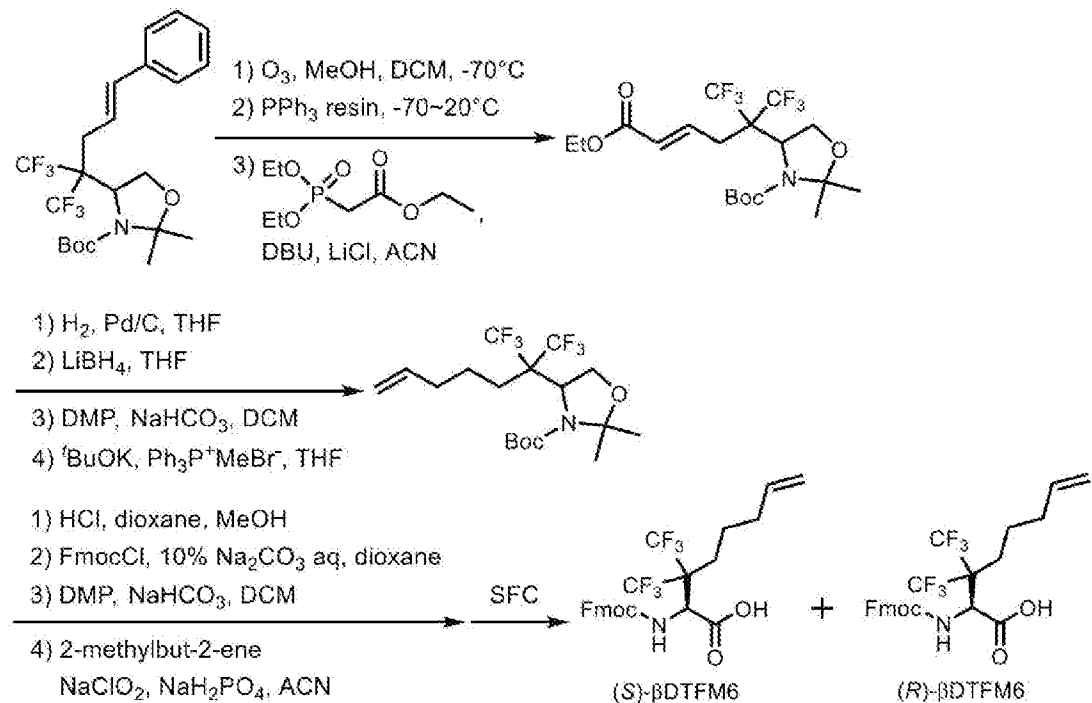
(S)- β DTFM 5 と (R)- β DTFM 5 の合成

[化196-2]



(S)-βDTFM6 と (R)-βDTFM6 の合成

[化197]

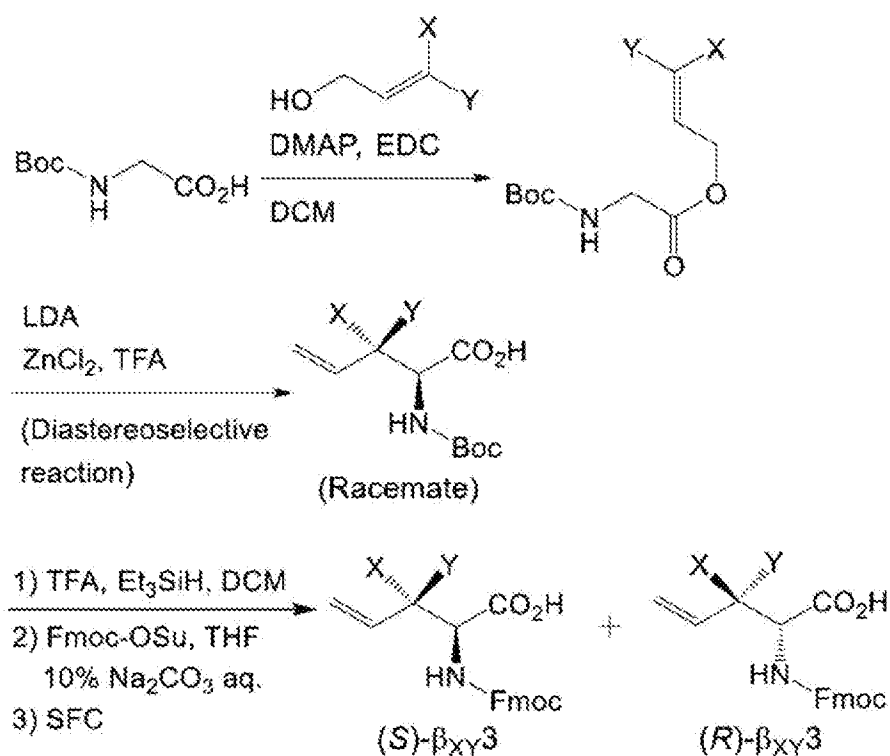


(結果)

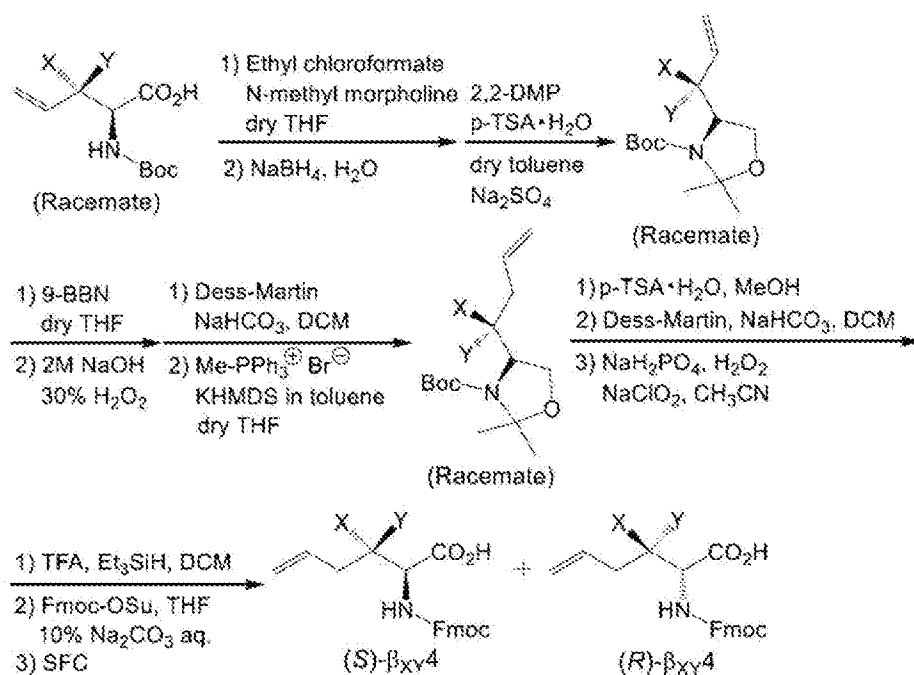
上記スキームを実施することにより人工アミノ酸を製造することができる。

[0261] 人工アミノ酸の合成例の別の例のスキームを以下に記載する。

[化198]



[化199]



(結果)

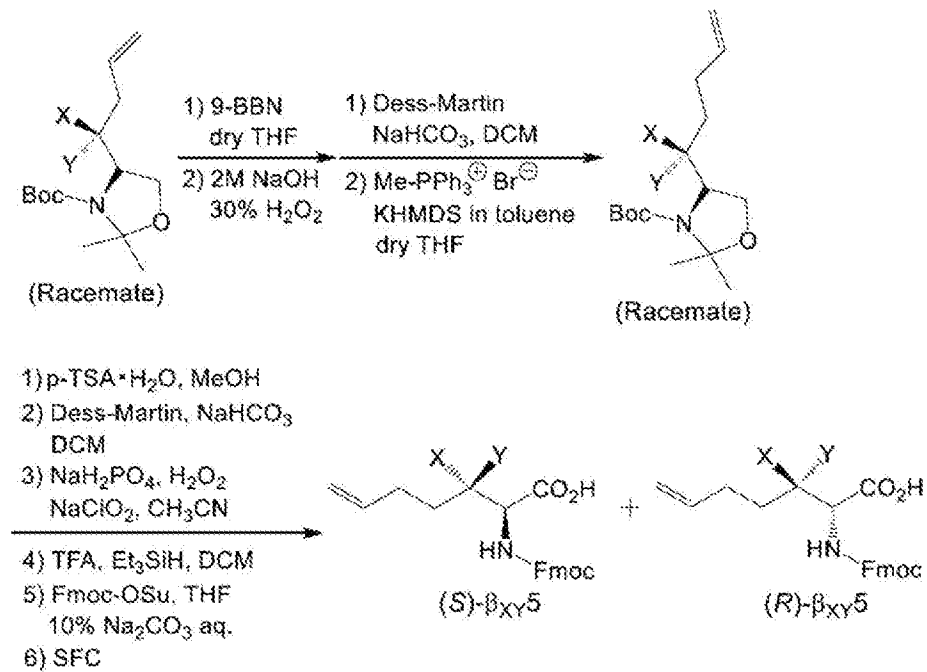
上記スキームを実施することにより人工アミノ酸を製造することができる

。ここで、X、Yは、本開示の架橋ペプチドの β 位に含まれる任意の置換基であり得る。

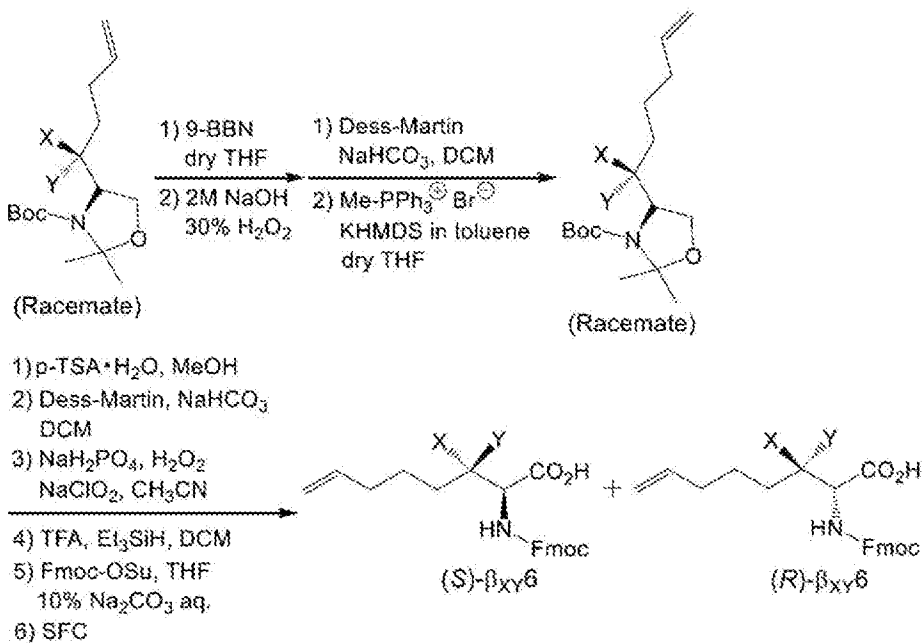
(別の例)

本開示ではまた、以下のスキームによって人工アミノ酸を合成することができる。

[化200]



[化201]



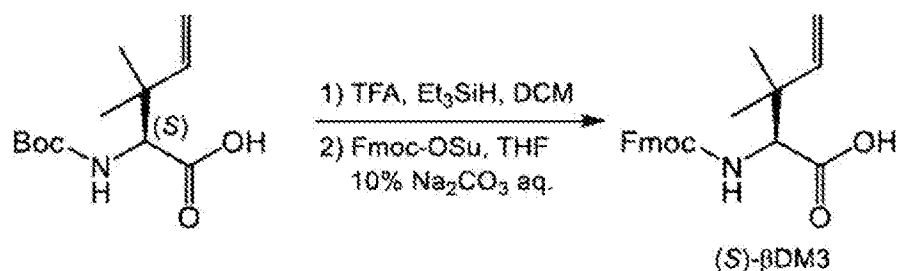
(結果)

上記スキームを実施することにより人工アミノ酸を製造することができる。ここで、X、Yは、本開示の架橋ペプチドのβ位に含まれる任意の置換基であり得る。

[0262] (S)-βDM3、(S)-βDM4、(S)-βDM5、(S)-βDM6の合成経路を以下に示す。

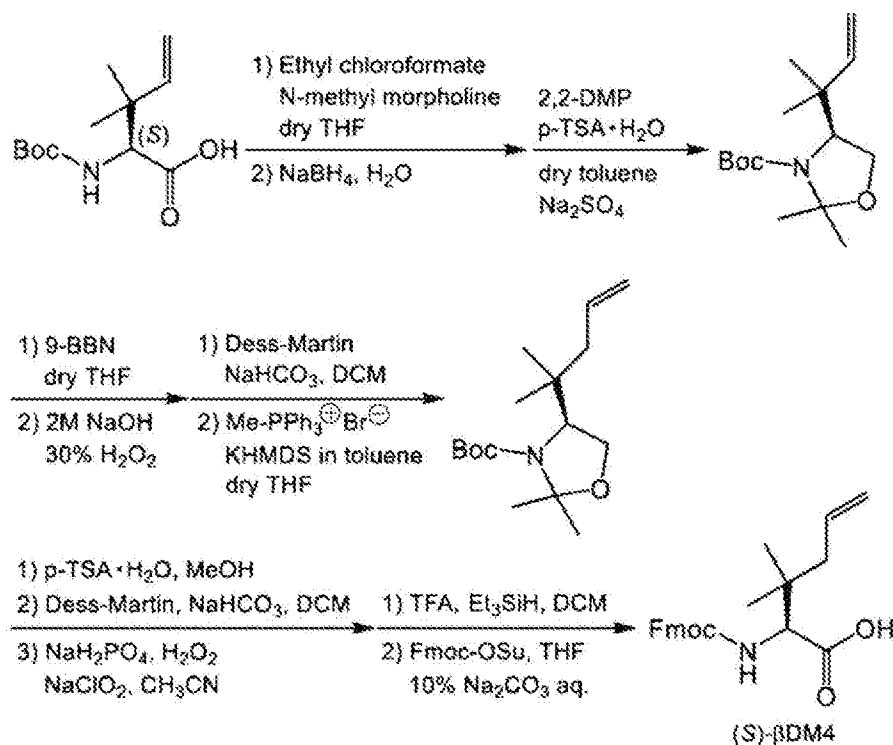
[化202]

The synthetic route for (S)-βDM3

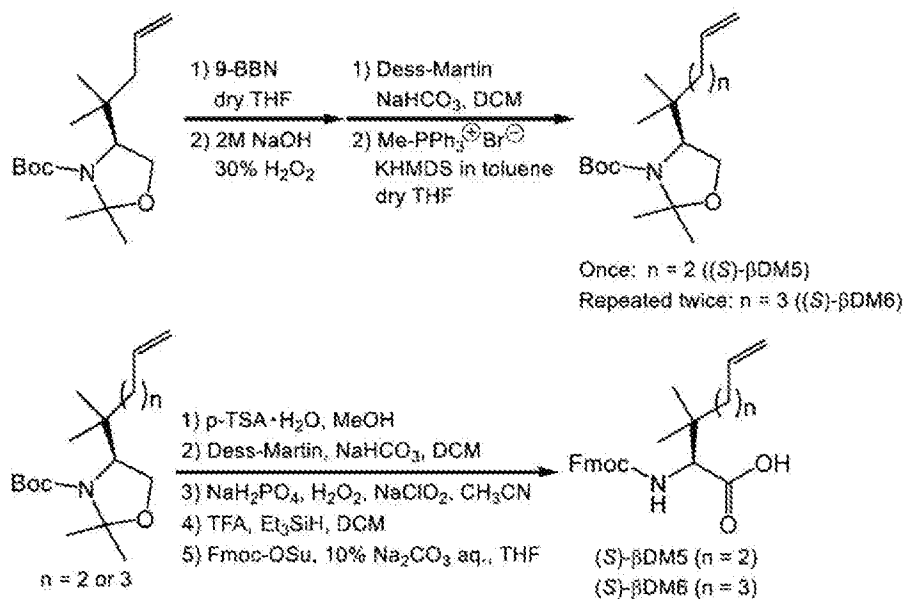


[化203]

The synthetic route for (S)-βDM4



[化204]

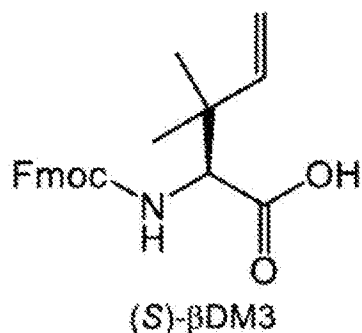
The synthesis of (S)- β DM5 and (S)- β DM6 by one-carbon extension

(結果)

上記スキームを実施することにより人工アミノ酸を製造することができる。

[0263] (実施例2: (S)- β DM3の合成)

[化205]



出発物質である(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジメチルペンタ-4-エン酸は、報告されている文献 (Paul A. Bartlett et al., J. Org. Chem., 1982, 47, 3933-3941)に従い、合成した。

核磁気共鳴スペクトル (NMR)は、JEOL製ECX-400 (400 MHz)を用いて測定した。¹H-NMRはテトラメチルシラン (0.00 ppm)を内部標準とした。

[化206]



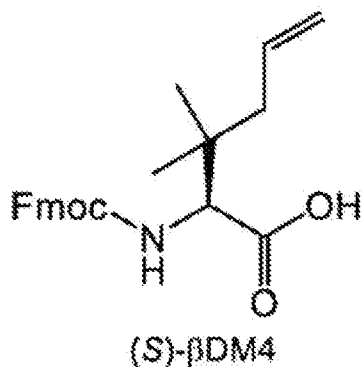
(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジメチルペンタ-4-エン酸 (217 mg, 0.892 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (8 mL) とトリエチルシラン (0.64 mL) を 0℃ で順次加え、室温で3時間攪拌させた。ジクロロメタンとトリフルオロ酢酸を留去した後、トルエンを加え残存しているジクロロメタンとトリフルオロ酢酸を留去し、得られた粗生成物を用いてすぐに次の反応を行った。

粗生成物を10%炭酸ナトリウム水溶液 (7 mL) に溶解させ、テトラヒドロフラン (7 mL) とN-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルオキシ)スクシンイミド (306 mg, 0.91 mmol) を 0℃ で順次加え、室温で12時間攪拌させた。テトラヒドロフランを留去し、水層を 0℃ に冷却し3%塩酸で pH 3 に調節した。クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) に付すと、生成物 (248 mg, 2工程で収率76%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.76 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.86 (dd, $J = 17.4, 11.0$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.50–4.31 (m, 2H), 4.30–4.18 (m, 2H), 3.54 (br s, 1H), 1.17 (s, 2.5H), 1.14 (s, 2.5H), 1.05 (s, 1H).

[0264] (実施例3：(S)-βDM4の合成)

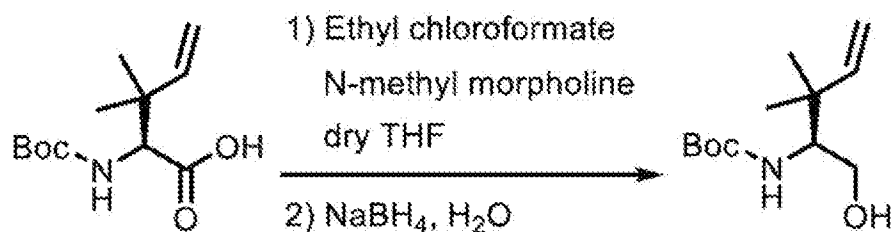
[化207]



工程3-1から3-2：tert-ブチル (S)-2,2-ジメチル-4-(2-メチルブタ-3-エン-2-イル)オキサゾリジン-3-カルボキシレート

(工程3-1)

[化208]



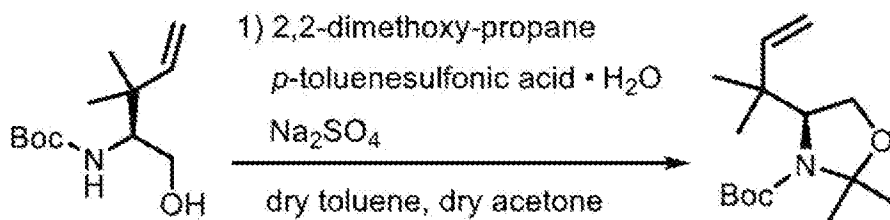
(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジメチルペンタ-4-エン酸 (2.2 g, 9.0 mmol)を無水テトラヒドロフラン (92 mL)に溶解させ、N-メチルモルホリン(1.2 mL, 10.9 mmol)とクロロギ酸エチル(1.02 mL, 10.7 mmol)を-10℃で順次加え、-10℃で30分間攪拌させた。水 (26 mL)に溶解させたNaBH₄ (1.02 g, 27.0 mmol)と水 (384 mL) を-10℃で順次加え、1時間攪拌させた。3%塩酸で中和させた後、テトラヒドロフランを留去した。クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)に付すと、生成物 (1.9 g, 収率92%)が得られた。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.84 (dd, J = 17.4, 11.0 Hz, 1H),

5.09 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 17.4, 0.92$ Hz, 1H), 4.66 (br s, 1H), 3.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.59–3.44 (m, 2H), 2.24 (br s, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H).

(工程 3 – 2)

[化209]



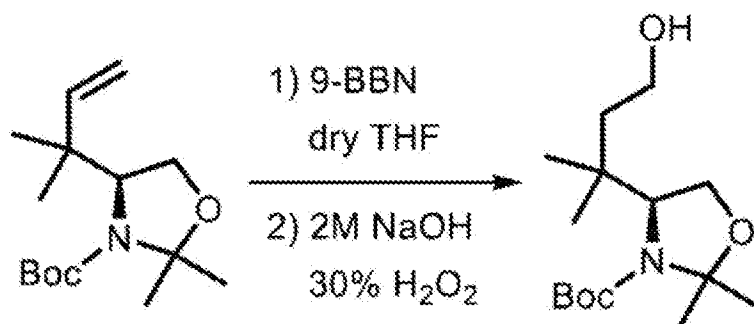
トルエン (130 mL)とアセトン (59 mL)と2,2-ジメトキシプロパン(164 mL, 1.34 mol)を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。tert-ブチル(S)-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルペンタ-4-エン-2-イル)カルバメート (3.9 g, 16.9 mmol)をトルエン (130 mL)とアセトン (59 mL)と2,2-ジメトキシプロパン(164 mL, 1.34 mol)に溶解させ、p-トルエンスルホン酸一水和物(6.4 g, 33.6 mmol)と無水硫酸ナトリウム (150 g)を加え、80℃でアルゴン雰囲気下で5時間加熱した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、トルエンとアセトンと2,2-ジメトキシプロパンを留去した。クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 1)に付すと、生成物 (3.2 g, 収率73%)が得られた。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.86 (dd, $J = 17.4, 10.6$ Hz, 1H), 4.987 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.985 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.00–3.72 (m, 3H), 1.60 (br s, 3H), 1.48 (s, 12H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).

[0265] 工程 3 – 3 から 3 – 5 : tert-ブチル (S)-2,2-ジメチル-4-(2-メチルペンタ-4-エン-2-イル)オキサゾリジン-3-カルボキシレートの合成

(工程 3-3)

[化210]

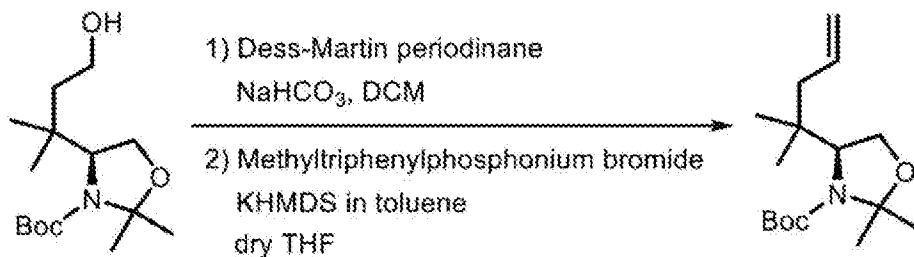


tert-ブチル (S)-2,2-ジメチル-4-(2-メチルブタ-3-エン-2-イル)オキサゾリジン-3-カルボキシレート(3.8 g, 14.0 mmol)を無水テトラヒドロフラン (117 mL)に溶解させ、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン(9-BBN)のテトラヒドロフラン溶液 (0.5 M, 84 mL)を0℃でアルゴン雰囲気下で加えた後、3時間室温で攪拌させた。反応混合物に2M水酸化ナトリウム水溶液 (72 mL)と30%過酸化水素水 (24 mL)を0℃で加え、30分間室温で攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)に付すと、生成物 (3.9 g, 収率96%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.15-4.01 (m, 1H), 3.99-3.83 (m, 2H), 3.82-3.67 (m, 2H), 2.67 (br s, 1H), 1.72-1.55 (m, 2H), 1.61 (br s, 3H), 1.49 (s, 12H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).

(工程 3-4 および 3-5)

[化211]



tert-ブチル (S)-4-(4-ヒドロキシ-2-メチルブタン-2-イル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート(3.6 g, 12.5 mmol)をジクロロメタン (111 mL)に溶解させ、Dess-Martinペルヨージナン(9.0 g, 21.1 mmol)と炭酸水素ナトリウム (15.7 g, 187 mmol)を0℃で加え、3時間攪拌させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を0℃で加え、10分間室温で攪拌した。クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルを用いたショートカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1)に付し、アルデヒド誘導体を含む得られた粗生成物をすぐに次の反応に使用した。

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(9.9 g, 27.7 mmol)と無水テトラヒドロフラン (150 mL)の混合物にカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(KHMDS)のトルエン溶液 (0.5 M, 50 mL)を0℃で加え、1時間攪拌した。無水テトラヒドロフラン (16 mL)に溶解させたアルデヒド誘導体を含む粗生成物に調製したイリド溶液 (173 mL)を-78℃で加え、2時間室温で攪拌した。飽和塩化アンモニウムで反応を停止し、テトラヒドロフランを留去した。クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 40 : 1)に付すと、生成物 (2.7 g, 2工程で収率76%)が得られた。

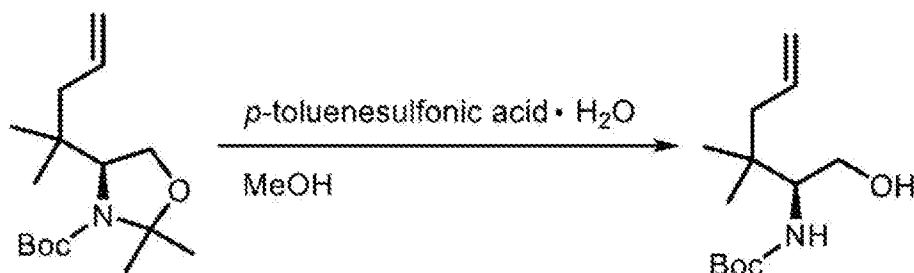
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.93–5.74 (m, 1H), 5.04 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 17.2, 0.92 Hz, 1H), 4.00–3.70

(m, 3H), 2.09-1.94 (m, 2H), 1.62 (br s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

[0266] 工程 3-6 から 3-10 : (S)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3,3-ジメチルヘキサ-5-エン酸の合成

(工程 3-6)

[化212]

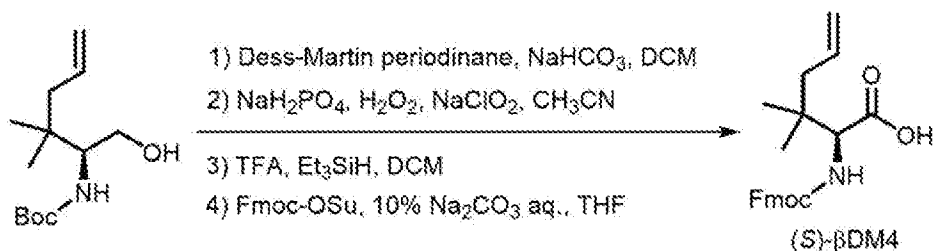


tert-ブチル (S)-2,2-ジメチル-4-(2-メチルペンタ-4-エン-2-イル)オキサゾリジン-3-カルボキシレート(283 mg, 1.0 mmol)をメタノール (10 mL)に溶解させ、p-トルエンスルホン酸一水和物(20 mg, 0.105 mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、メタノールを留去した。クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルを用いたショートカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1)に付し、生成物 (211 mg, 収率87%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.90-5.77 (m, 1H), 5.09 (dd, $J = 10.6, 1.84$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 16.9, 1.84$ Hz, 1H), 4.73-4.57 (m, 1H), 3.92-3.76 (m, 1H), 3.64-3.44 (m, 2H), 2.13-1.95 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 0.924 (s, 3H), 0.919 (s, 3H).

(工程 3-7 ~ 3-10)

[化213]



tert-butyl (S)-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルヘキサ-5-エン-2-イル)カルバメート (211 mg, 0.87 mmol) をジクロロメタン (7.7 mL) に溶解させ、Dess-Martin ペルヨージナン (624 mg, 1.46 mmol) と炭酸水素ナトリウム (1.09 g, 13 mmol) を 0℃ で加え、3 時間攪拌させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を 0℃ で加え、10 分間室温で攪拌した。クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルを用いたショートカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 :

1) に付し、アルデヒド誘導体を含む得られた粗生成物をすぐに次の反応に使用した。

粗生成物をアセトニトリル (16 mL) に溶解させ、リン酸二水素ナトリウム (215 mg, 1.79 mmol) と 30% 過酸化水素水 (6.8 mL) と亜塩素酸ナトリウム (125 mg, 1.38 mmol) を 0℃ で順次加え、室温で 35 分攪拌させた。亜硫酸ナトリウム (125 mg, 0.99 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌させた。アセトニトリルを留去して得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えエーテルで 2 度洗浄し、水層を 0℃ に冷却し 3% 塩酸で pH 2 に調節した。クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルを用いたショートカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) に付し、カルボン酸誘導体を含む得られた粗生成物をすぐに次の反応に使用した。

粗生成物をジクロロメタン (18 mL) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (15.6 mL) とトリエチルシラン (1.0 mL) を 0℃ で順次加え、室温で 3 時間攪

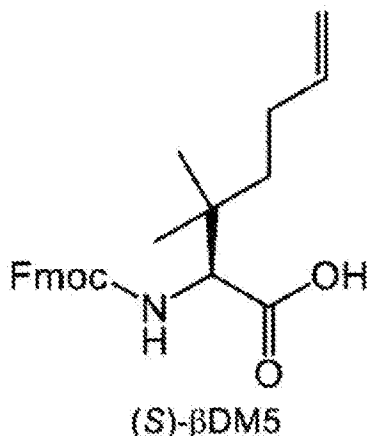
拌させた。ジクロロメタンとトリフルオロ酢酸を留去した後、トルエンを加え残存しているジクロロメタンとトリフルオロ酢酸を留去し、得られた粗生成物を用いてすぐに次の反応を行った。

粗生成物を10%炭酸ナトリウム水溶液 (5.2 mL)に溶解させ、テトラヒドロフラン (5.2 mL)とN-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルオキシ)スクシンイミド(243 mg, 0.72 mmol) を0℃で順次加え、室温で12時間攪拌させた。テトラヒドロフランを留去し、水層を0℃に冷却し3%塩酸でpH 3に調節した。クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)に付すと、生成物 (239 mg, 4工程で収率73%)が得られた。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 5.92-5.77 (m, 1H), 5.34 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.55-4.34 (m, 2H), 4.29 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.01 (s, 2.5H), 0.99 (s, 2.5H), 0.92 (s, 0.5H), 0.88 (s, 0.5H).

[0267] (実施例4 : (S) - βDM5の合成)

[化214]

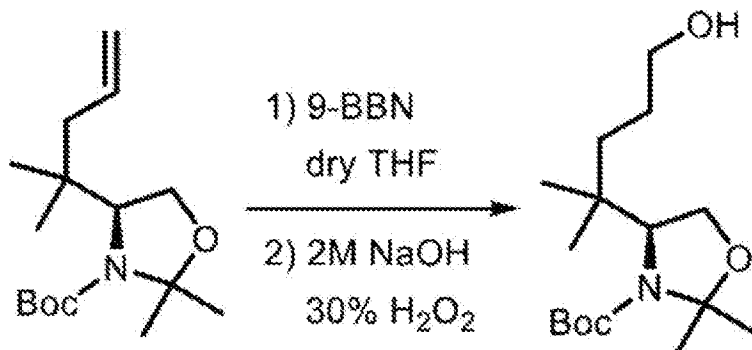


工程4-1から4-3 : tert-ブチル (S)-2,2-ジメチル-4-(2-メチルヘキ

サ-5-エン-2-イル)オキサゾリジン-3-カルボキシレート

(工程4-1)

[化215]

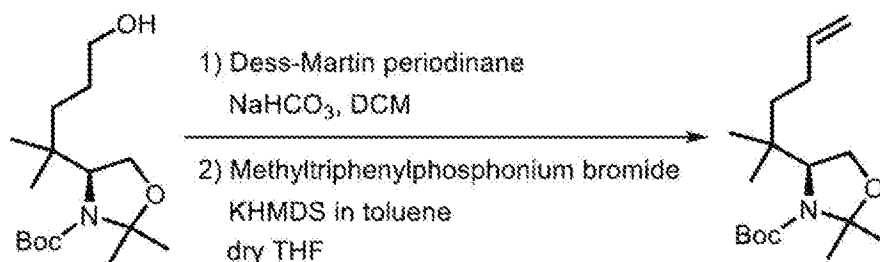


tert-butyl (S)-2,2-ジメチル-4-(2-メチルペンタ-4-エン-2-イル)オキサゾリジン-3-カルボキシレート(2.4 g, 8.43 mmol)を無水テトラヒドロフラン (71 mL)に溶解させ、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン(9-BBN)のテトラヒドロフラン溶液 (0.5 M, 51 mL)を0℃でアルゴン雰囲気下で加えた後、3時間室温で攪拌させた。反応混合物に2M水酸化ナトリウム水溶液 (44 mL)と30%過酸化水素水 (14.5 mL)を0℃で加え、30分間室温で攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)に付すと、生成物 (2.5 g, 収率98%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.97–3.83 (m, 3H), 3.74–3.62 (m, 1H), 3.61–3.49 (m, 1H), 1.89 (br s, 1H), 1.72–1.42 (m, 4H), 1.60 (br s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).

(工程4-2から4-3)

[化216]



tert-ブチル (S)-4-(5-ヒドロキシ-2-メチルペンタン-2-イル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート(1.3 g, 4.2 mmol)をジクロロメタン (37 mL)に溶解させ、Dess-Martinペルヨージナン(3.0 g, 7.0 mmol)と炭酸水素ナトリウム (5.2 g, 62 mmol)を0℃で加え、3時間攪拌させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を0℃で加え、10分間室温で攪拌した。クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルを用いたショートカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1)に付し、アルデヒド誘導体を含む得られた粗生成物をすぐに次の反応に使用した。

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(3.3 g, 9.2 mmol)と無水テトラヒドロフラン (50 mL)の混合物にカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(KHMDS)のトルエン溶液 (0.5 M, 17 mL)を0℃で加え、1時間攪拌した。無水テトラヒドロフラン (6 mL)に溶解させたアルデヒド誘導体を含む粗生成物に調製したイリド溶液 (57 mL)を-78℃で加え、2時間室温で攪拌した。飽和塩化アンモニウムで反応を停止し、テトラヒドロフランを留去した。クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 40 : 1)に付すと、生成物 (0.9 g, 2工程で収率73%)が得られた。

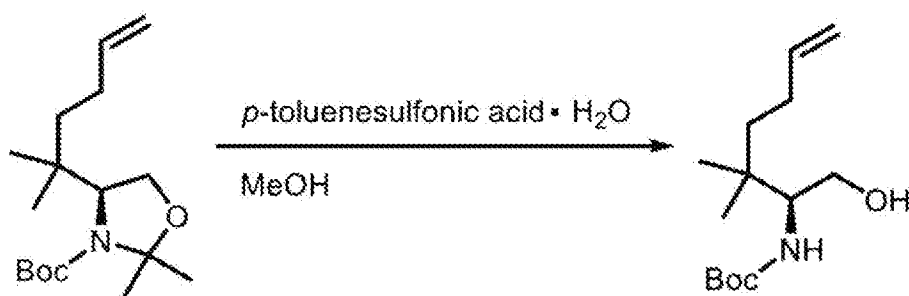
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.88-5.75 (m, 1H), 4.99 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.00-3.70 (m, 3H),

2.15-1.94 (m, 2H), 1.61 (br s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.40-1.25 (m, 2H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).

[0268] 工程4-4から4-8 : (S)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3,3-ジメチルヘプタ-6-エン酸

(工程4-4)

[化217]

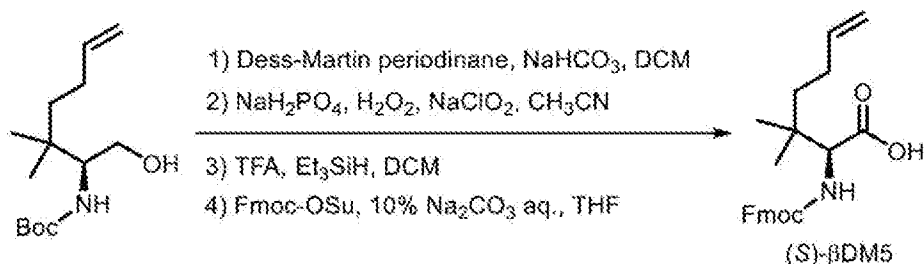


tert-ブチル(S)-2,2-ジメチル-4-(2-メチルヘキサ-5-エン-2-イル)オキサゾリジン-3-カルボキシレート(288 mg, 0.97 mmol)をメタノール (10 mL)に溶解させ、p-トルエンスルホン酸一水和物(20 mg, 0.105 mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、メタノールを留去した。クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルを用いたショートカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1)に付し、生成物 (238 mg, 収率96%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.86-5.73 (m, 1H), 5.01 (dd, $J = 17.4, 1.84$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.89-3.79 (m, 1H), 3.65-3.45 (m, 2H), 2.15-1.96 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.43-1.23 (m, 2H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

(工程4-5から4-8)

[化218]



tert-ブチル(S)-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルヘプタ-6-エン-2-イル)カルバメート(238 mg, 0.93 mmol)をジクロロメタン (8.2 mL)に溶解させ、Dess-Martinペルヨージナン(666 mg, 1.56 mmol)と炭酸水素ナトリウム(1.16 g, 13.8 mmol)を0℃で加え、3時間攪拌させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を0℃で加え、10分間室温で攪拌した。クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルを用いたショートカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1)に付し、アルデヒド誘導体を含む得られた粗生成物をすぐに次の反応に使用した。

粗生成物をアセトニトリル (17 mL)に溶解させ、リン酸二水素ナトリウム (229 mg, 1.91 mmol)と30%過酸化水素水 (7.3 mL)と亜塩素酸ナトリウム (133 mg, 1.47 mmol)を0℃で順次加え、室温で35分攪拌させた。亜硫酸ナトリウム (133 mg, 1.05 mmol)を加え、室温で1時間攪拌させた。アセトニトリルを留去して得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えエーテルで2度洗浄し、水層を0℃ に冷却し3%塩酸でpH 2に調節した。クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルを用いたショートカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2: 1)に付し、カルボン酸誘導体を含む得られた粗生成物をすぐに次の反応に使用した。

粗生成物をジクロロメタン (24 mL)に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (21

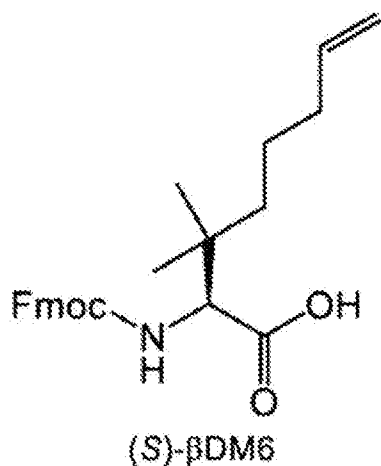
.0 mL)とトリエチルシラン (1.32 mL) を0℃で順次加え、室温で3時間攪拌させた。ジクロロメタンとトリフルオロ酢酸を留去した後、トルエンを加え残存しているジクロロメタンとトリフルオロ酢酸を留去し、得られた粗生成物を用いてすぐに次の反応を行った。

粗生成物を10%炭酸ナトリウム水溶液 (6.9 mL)に溶解させ、テトラヒドロフラン (6.9 mL)とN-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルオキシ)スクシンイミド(321 mg, 0.95 mmol) を0℃で順次加え、室温で12時間攪拌させた。テトラヒドロフランを留去し、水層を0℃ に冷却し3%塩酸でpH 3に調節した。クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)に付すと、生成物 (256 mg, 4ステップで収率70%)が得られた。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 5.87-5.67 (m, 1H), 5.31 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 10.1, 1.84 Hz, 1H), 4.50-4.33 (m, 2H), 4.31 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.17-2.03 (m, 2H), 1.43 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 1.014 (s, 2.5H), 1.006 (s, 2.5H), 0.90 (s, 0.5H), 0.84 (s, 0.5H).

[0269] (実施例5 : (S) - β DM 6の合成)

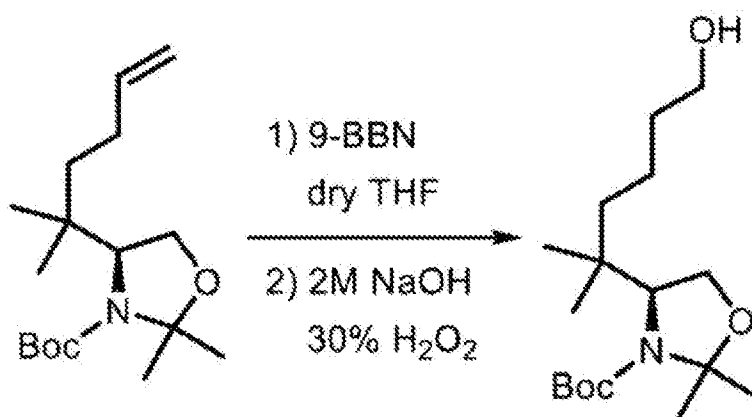
[化219]



工程 5 - 1 から 5 - 3 : tert-ブチル(S)-2,2-ジメチル-4-(2-メチルヘプタ-6-エン-2-イル)オキサゾリジン-3-カルボキシレート合成

(工程 5 - 1)

[化220]



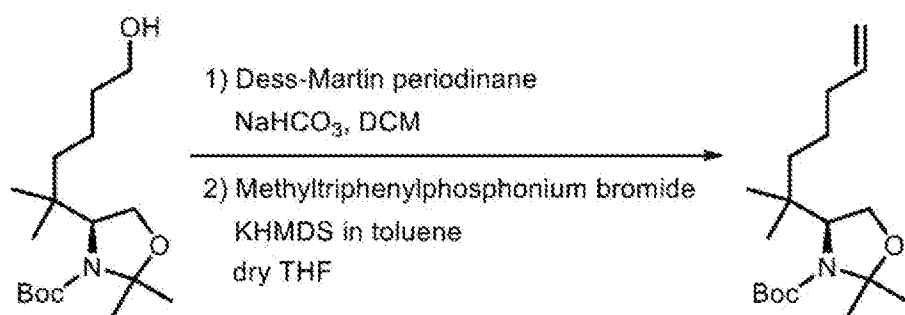
tert-ブチル(S)-2,2-ジメチル-4-(2-メチルヘキサ-5-エン-2-イル)オキサゾリジン-3-カルボキシレート (547 mg, 1.84 mmol) を無水テトラヒドロフラン (16 mL) に溶解させ、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン(9-BBN)のテトラヒドロフラン溶液 (0.5 M, 11 mL) を 0℃ でアルゴン雰囲気下で加えた後、3時間室温で攪拌させた。反応混合物に2M水酸化ナトリウム水溶液 (9.6 mL) と30%過酸化水素水 (3.2 mL) を0℃で加え、30分間室温で攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥

し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）に付すと、生成物（569 mg，収率98%）が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.97–3.81 (m, 3H), 3.78–3.56 (m, 2H), 1.95–1.78 (m, 1H), 1.72–1.44 (m, 4H), 1.60 (br s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.36–1.21 (m, 2H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

（工程5－2から5－3）

[化221]



tert-ブチル(S)-4-(6-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-2-イル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート(360 mg, 1.1 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解させ、Dess-Martinペルヨージナン(1.24 g, 2.9 mmol)と炭酸水素ナトリウム(2.2 g, 26 mmol)を0℃で加え、3時間攪拌させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を0℃で加え、10分間室温で攪拌した。クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルを用いたショートカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1）に付し、アルデヒド誘導体を含む得られた粗生成物をすぐに次の反応に使用した。

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(0.91 g, 2.54 mmol)と無水テトラヒドロフラン(14 mL)の混合物にカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(KHMDS)のトルエン溶液(0.5 M, 4.6 mL)を0℃で加え、1時間攪拌

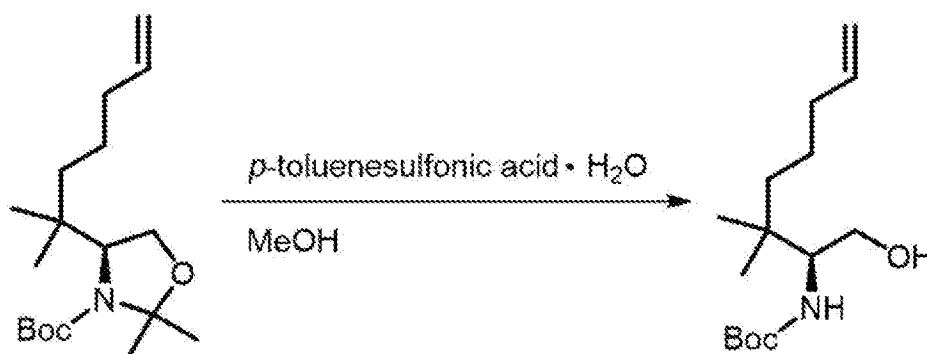
した。無水テトラヒドロフラン (1.7 mL) に溶解させたアルデヒド誘導体を含む粗生成物に調製したイリド溶液 (15.7 mL) を -78°C で加え、2時間室温で攪拌した。飽和塩化アンモニウムで反応を停止し、テトラヒドロフランを留去した。クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 40 : 1) に付すと、生成物 (230 mg, 2ステップで収率65%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.87–5.74 (m, 1H), 4.99 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.96–3.70 (m, 3H), 2.08–1.96 (m, 2H), 1.60 (br s, 3H), 1.484 (s, 3H), 1.475 (s, 9H), 1.42–1.18 (m, 4H), 0.87 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

[0270] 工程5-4から5-8: (S)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3,3-ジメチルオクタ-7-エン酸の合成

(工程5-4)

[化222]



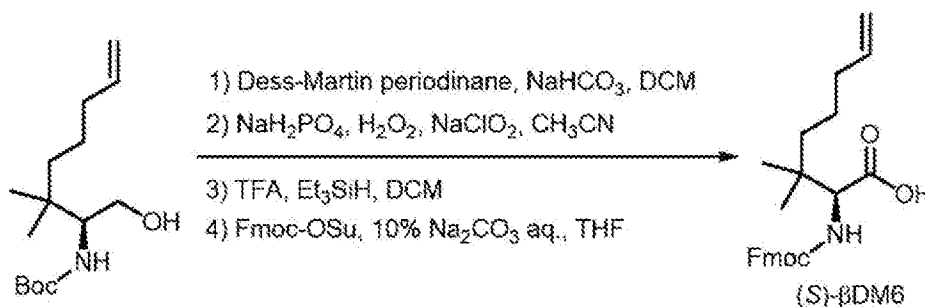
tert-ブチル(S)-2,2-ジメチル-4-(2-メチルヘキサ-5-エン-2-イル)オキサゾリジン-3-カルボキシレート (230 mg, 0.74 mmol) をメタノール (8 mL) に溶解させ、p-トルエンスルホン酸一水和物 (16 mg, 0.084 mmol) を加え、室温で2.5時間攪拌させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、メタノールを留去した。クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルを用いたショートカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル

= 20 : 1)に付し、生成物 (195 mg, 収率97%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.85–5.72 (m, 1H), 5.40–4.90 (m, 2H), 4.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.89–3.77 (m, 1H), 3.64–3.41 (m, 2H), 2.15 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.06–1.97 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.44–1.15 (m, 4H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 3H).

(工程5-5から5-8)

[化223]



tert-ブチル(S)-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルオクタ-7-エン-2-イル)カルバメート(195 mg, 0.72 mmol)をジクロロメタン (6.5 mL)に溶解させ、Dess-Martinペルヨージナン(800 mg, 1.87 mmol)と炭酸水素ナトリウム(1.43 g, 17.0 mmol)を0℃で加え、3時間攪拌させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を0℃で加え、10分間室温で攪拌した。クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルを用いたショートカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1)に付し、アルデヒド誘導体を含む得られた粗生成物をすぐに次の反応に使用した。

粗生成物をアセトニトリル (14 mL)に溶解させ、リン酸二水素ナトリウム (183 mg, 1.53 mmol)と30%過酸化水素水 (5.84 mL)と亜塩素酸ナトリウム (106 mg, 1.17 mmol)を0℃で順次加え、室温で35分攪拌させた。亜硫酸ナトリウム (106 mg, 0.84 mmol)を加え、室温で1時間攪拌させた。アセトニトリルを留去して得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えエーテルで2度洗浄し、水層を0℃ に冷却し3%塩酸でpH 2に調節した。

。クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルを用いたショートカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）に付し、カルボン酸誘導体を含む得られた粗生成物をすぐに次の反応に使用した。

粗生成物をジクロロメタン（19 mL）に溶解させ、トリフルオロ酢酸（16.5 mL）とトリエチルシラン（1.0 mL）を0℃で順次加え、室温で3時間攪拌させた。ジクロロメタンとトリフルオロ酢酸を留去した後、トルエンを加え残存しているジクロロメタンとトリフルオロ酢酸を留去し、得られた粗生成物を用いてすぐに次の反応を行った。

粗生成物を10%炭酸ナトリウム水溶液（5.5 mL）に溶解させ、テトラヒドロフラン（5.5 mL）とN-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルオキシ)スクシンイミド(257 mg, 0.76 mmol)を0℃で順次加え、室温で12時間攪拌させた。テトラヒドロフランを留去し、水層を0℃に冷却し3%塩酸でpH 3に調節した。クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）に付すと、生成物（212 mg, 4ステップで収率70%）が得られた。

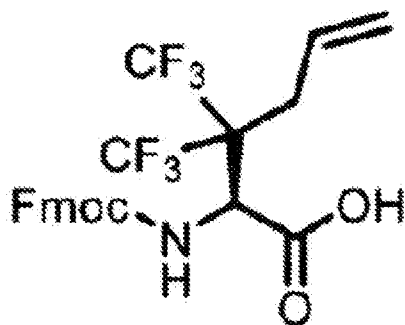
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.65-7.51 (m, 2H), 7.40 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 5.86-5.71 (m, 1H), 5.33 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 17.4, 1.84 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.51-4.34 (m, 2H), 4.30 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.54-1.18 (m, 4H), 1.00 (s, 2.4H), 0.99 (s, 2.4H), 0.91 (s, 0.6H), 0.86 (s, 0.6H).

[0271] （実施例6：（S）-βDTFM4、（R）-βDTFM4、（S）-βDTFM6および（R）-βDTFM6の合成）

以下、核磁気共鳴スペクトル（NMR）は、Bruker Advance Neo（400 MHz for ^1H NMR, 100 MHz for ^{13}C NMR, 376 MHz for ^{19}F NMR）を用いて測定した。 ^1H -NMRはテトラメチルシラン（0.00 ppm）を内部標準とした。

（実施例6-1：（S）- β DTFM4と（R）- β DTFM4の合成）

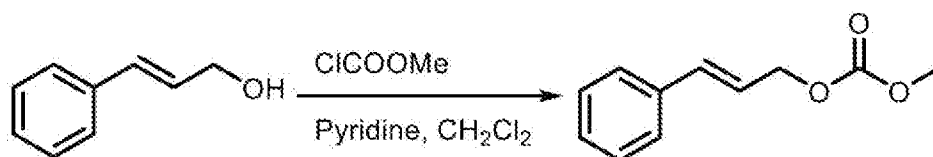
[化224]



工程6-1Aから工程6-1B：メチル（E）-5-フェニル-2,2-ビス（トリフルオロメチル）ペンター-4-エノートの合成

[0272]（工程6-1A）

[化224-2]



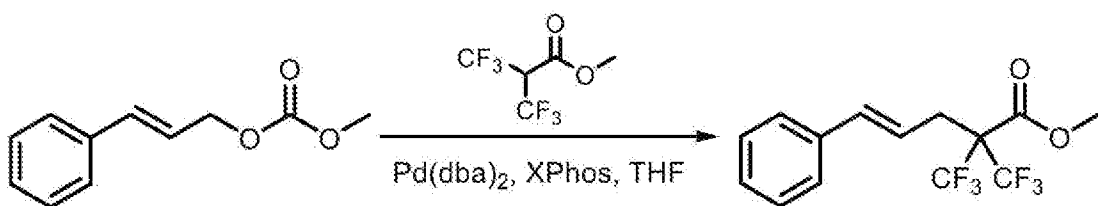
シンナミルアルコール（30 g, 223.6 mmol）とピリジン（120.00 g, 1.52 mol）をジクロロメタン（300 mL）に溶解させ、0℃でクロロギ酸メチル（51.2 g, 542.2 mmol）をゆっくり加え、室温（15℃）にした後15時間加熱還流した。0℃で6%塩酸（200 mL）を加え、ジクロロメタンで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝100：0→90：10、流速：100 mL/min）に付すと、生成物（38 g, 収率

88%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 7.45–7.38 (m, 2H), 7.37–7.31 (m, 2H), 7.30–7.25 (m, 1H), 6.70 (d, $J=16.1\text{ Hz}$, 1H), 6.31 (td, $J=6.5, 15.9\text{ Hz}$, 1H), 4.81 (dd, $J=1.3, 6.5\text{ Hz}$, 2H), 3.82 (s, 3H).

[0273] (工程6–1B)

[化224-3]



2-ジシクロロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (XPhos) (6.25 g, 13.1 mmol) と $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (2.51 g, 4.4 mmol) をテトラヒドロフラン (200 mL) に溶解させ、窒素雰囲気下で30分間攪拌させた。テトラヒドロフラン (50 mL) に溶解させた [(E)-シンナンミル] メチルカーボネート (21 g, 109.3 mmol) をゆっくり加え10分間攪拌させた後に、テトラヒドロフラン (50 mL) に溶解させた 3, 3, 3-トリフルオロ-2-(トリフルオロメチル) プロパン酸メチル (23.0 g, 109.3 mmol) をゆっくり加え窒素雰囲気下で12時間室温で攪拌させた。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 100 : 0 → 90 : 10、流速: 100 mL/min) に付すと、生成物 (30.6 g, 収率86%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 7.37–7.30 (m, 4H), 7.28–7.26 (m, 1H), 6.60 (d, $J=15.8\text{ Hz}$, 1H), 6.11–6.03 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.10 (d, $J=7.5\text{ Hz}$,

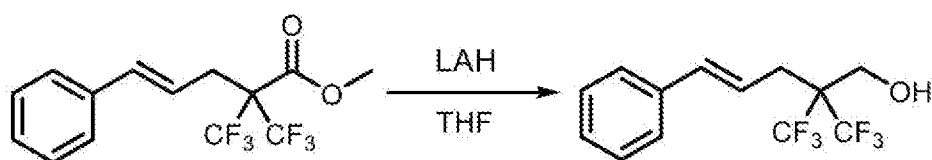
2 H) .

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3) : δ -66.03 (s, 6 F) .

[0274] 工程6-1Cから工程6-1E : 2-メチル-N-((1E, 4E)-5-フェニル-2, 2-ビス(トリフルオロメチル)ペンター4-エン-1-イリデン)プロパン-2-スルフィンアミドの合成

[0275] (工程6-1C)

[化224-4]



水素化リチウムアルミニウム (LAH) (3.56 g, 93.8 mmol) のテトラヒドロフラン (300 mL) 懸濁液に、テトラヒドロフラン (300 mL) に溶解させたメチル (E)-5-フェニル-2, 2-ビス(トリフルオロメチル)ペンター4-エノアート (30.6 g, 93.8 mmol) を窒素雰囲気下でゆっくり加え、0℃で30分間攪拌させ、室温でさらに30分間攪拌させた。水 (4 mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (4 mL)、水 (12 mL) で反応を停止させ、水 (100 mL) と酢酸エチル (100 mL) で希釈し、ロッシェル塩 (30 g) を加え、3時間激しく攪拌させた。酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 100 : 0 → 90 : 10、流速 : 100 mL/min) に付すと、生成物 (25.2 g, 収率90%) が得られた。

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.27-6.19 (m, 1H), 5.70 (t, J = 5.6 Hz, 1

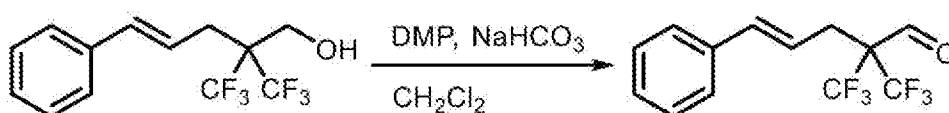
H), 3.90 (br d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.79 (br d, $J = 7.6$ Hz, 2H).

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -66.73 (br s, 6F).

MS (ESI): 281.3 ($\text{M}-\text{OH}^+$).

[0276] (工程6-1D)

[化224-5]



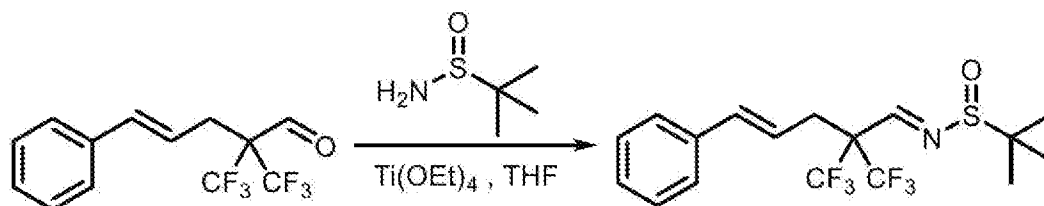
(E)-5-フェニル-2,2-ビス(トリフルオロメチル)ペンター4-エン-1-オール (25.2 g, 84.5 mmol) をジクロロメタン (200 mL) に溶解させ、デス-マーチンペルヨージナン (53.8 g, 126.8 mmol) と炭酸水素ナトリウム (32.5 g, 387.1 mmol) を加え、1.5時間攪拌させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL) と亜硫酸水素ナトリウム (26 g) を加え、ジクロロメタンで抽出し、炭酸ナトリウム水溶液 (26 g / 100 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた生成物 (23.0 g, 収率91.9%) をすぐに次の反応に使用した。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.72 (s, 1H), 7.39-7.24 (m, 5H), 6.58 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.09-6.01 (m, 1H), 3.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H)

^{19}F -NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -64.71 (s, 6F).

[0277] (工程6-1E)

[化224-6]



(E)-5-フェニル-2,2-ビス(トリフルオロメチル)ペンター4-エナル(10.0g, 33.8mmol)と2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(7.0g, 57.4mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)に溶解させ、 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (12.3g, 54.0mmol, 11.2mL)を加え、60℃で8時間攪拌させた。水(50mL)、ロッシェル塩(18g)で反応を停止させ、酢酸エチル(150mL)で希釈し、2時間激しく攪拌させた。酢酸エチルで抽出し溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=100：0→0：100、流速：80mL/min)に付すと、生成物(12g, 収率89%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 8.08 (s, 1H), 7.32 (d, $J=4.5\text{ Hz}$, 4H), 7.29–7.23 (m, 1H), 6.58 (d, $J=15.6\text{ Hz}$, 1H), 6.14–6.06 (m, 1H), 3.23–3.02 (m, 2H), 1.24 (s, 9H) .

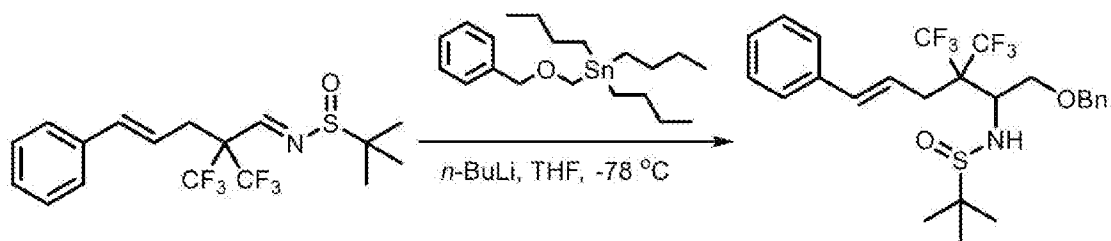
$^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, CDCl_3) : δ -66.56 (td, $J=8.7, 27.7\text{ Hz}$, 6F) .

MS (ESI) : 399.9 ($\text{M}+\text{H}^+$) .

[0278] 工程6-1Fから工程6-1J : tert-ブチル(E)-2,2-ジメチル-4-(1,1,1-トリフルオロ-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ペンター4-エン-2-イル)オキサゾリジン-3-カルボキシレート
の合成

[0279] (工程6-1F)

[化224-7]



ベンジルオキシメチル（トリブチル）スタンナン（2.0 g, 4.9 mmol）をテトラヒドロフラン（20 mL）に溶解させ、*n*-ブチルリチウム（2.5 M, 1.95 mL）を−78℃で窒素雰囲気下でゆっくり加え、10分間攪拌させた。テトラヒドロフラン（5 mL）に溶解させた2-メチル-N-（（1E, 4E）-5-フェニル-2,2-ビス（トリフルオロメチル）ペンタ-4-エン-1-イリデン）プロパン-2-スルフィンアミド（1.5 g, 3.76 mmol）をゆっくり加え、−78℃で80分間攪拌させた。飽和塩化アンモニウム水溶液（10 mL）で反応を停止させた後、酢酸エチルで抽出し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝100：0→0：100、流速：50 mL/min）に付すと、生成物（0.46 g, 収率23.4%）が得られた。

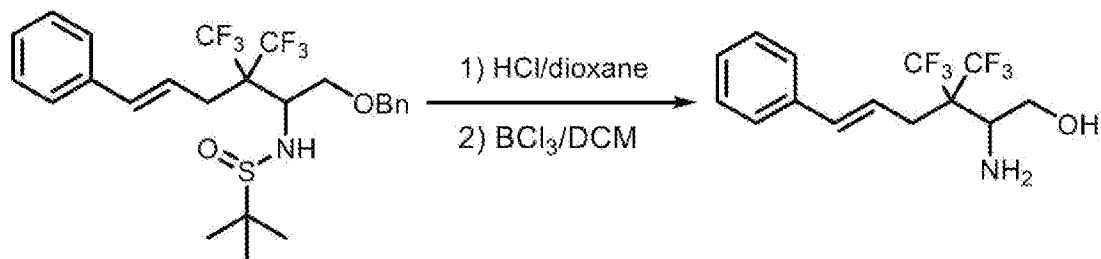
$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ）： δ 7.34–7.21（m, 10 H）, 6.72（d, $J=15.3$ Hz, 1 H）, 6.18–6.14（m, 1 H）, 4.50–4.36（m, 2 H）, 3.97–3.90（m, 1 H）, 3.80–3.68（m, 2 H）, 3.58–3.50（m, 1 H）, 3.13（dd, $J=7.9, 14.7$ Hz, 1 H）, 2.80（dd, $J=6.8, 15.1$ Hz, 1 H）, 1.14（s, 9 H）.

$^{19}\text{F-NMR}$ （376 MHz, CDCl_3 ）： δ −63.62（q, $J=10.4$ Hz, 3 F）, −64.00（q, $J=9.2$ Hz, 3 F）.

MS（ESI）：522.2（ $\text{M}+\text{H}^+$ ）.

[0280]（工程6-1 GおよびH）

[化224-8]



(E)-N-(1-(ベンジルオキシ)-6-フェニル-3,3-ビス(トリフルオロメチル)ヘキサ-5-エン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(4.1 g, 7.9 mmol)をメタノール(15 mL)に溶解させ、4 M HCl/ジオキサン(18 mL)を室温に加え2時間攪拌させた。溶媒を留去して得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(40 mL)を加え酢酸エチルで抽出した後に、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた粗生成物をすぐに次の反応に使用した。

得られた粗生成物をジクロロメタン(40 mL)溶解させ、BCl₃(1 M, 17.7 mL)を-70℃に加え30分間攪拌させ、室温で1.5時間攪拌させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30 mL)で反応を停止させ、ジクロロメタンで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=100：0→0：80、流速：50 mL/min)に付すと、生成物(2.04 g, 収率73%)が得られた。

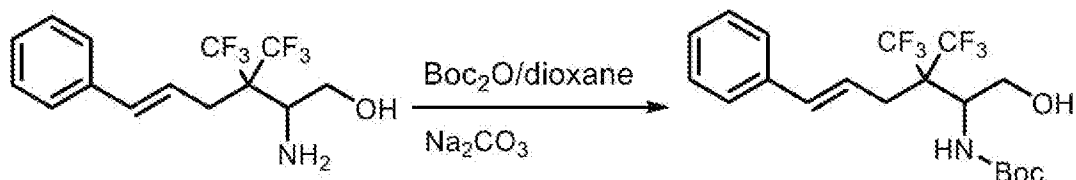
¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.18(m, 5H), 6.51(d, J=15.6 Hz, 1H), 6.10-6.02(m, 1H), 3.80(dd, J=3.1, 10.7 Hz, 1H), 3.41(br t, J=10.4 Hz, 1H), 3.25(br d, J=9.5 Hz, 1H), 2.84(dd, J=7.2, 14.9 Hz, 1H), 2.66(br dd, J=8.0, 15.1 Hz, 1H).

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3) : δ -63.75 – -63.93 (m, 3 F), -64.94 (q, J = 9.2 Hz, 3 F).

MS (ESI) : 327.9 ($\text{M} + \text{H}^+$).

[0281] (工程6-1 I)

[化224-9]



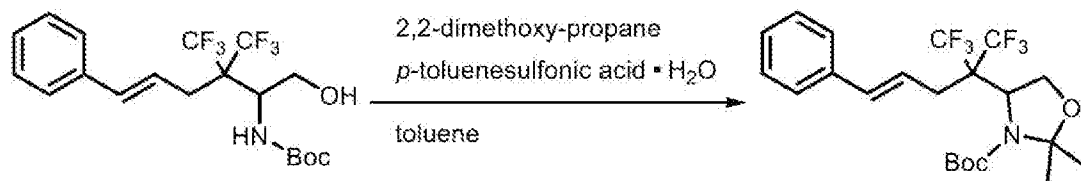
(E)-2-アミノ-6-フェニル-3,3-ビス(トリフルオロメチル)ヘキサ-5-エン-1-オール (1.2 g, 3.7 mmol) をジオキサン (20 mL) と水 (20 mL) に溶解させ、0℃で炭酸ナトリウム (800 mg, 7.6 mmol) と Boc_2O (1.60 g, 7.3 mmol) を加え、36時間攪拌させた。酢酸エチルで抽出し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 100 : 0 → 0 : 70、流速 : 25 mL/min) に付すと、生成物 (1.2 g, 収率 76.6%) が得られた。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.33–7.29 (m, 2 H), 7.28–7.22 (m, 2 H), 7.21–7.19 (m, 1 H), 6.50 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 6.27–6.05 (m, 1 H), 4.79 (br d, J = 11.0 Hz, 1 H), 4.47–4.30 (m, 1 H), 4.01–3.91 (m, 1 H), 3.71–3.57 (m, 1 H), 2.91–2.69 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H).

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3) : δ -64.70 (q, J = 8.1 Hz, 3 F), -65.10 (q, J = 10.4 Hz, 3 F).

[0282] (工程6-1 J)

[化224-10]



tert-ブチル (E) - (1-ヒドロキシ-6-フェニル-3,3-ビス(トリフルオロメチル)ヘキサ-5-エン-2-イル)カルバメート (850 mg, 1.99 mmol) をトルエン (8 mL) に溶解させ、2,2-ジメトキシプロパン (3.61 g, 34.7 mmol, 4.25 mL) と p-トルエンスルホン酸 · H₂O (85.0 mg, 446.9 μmol) を順次加え、84℃で12時間攪拌させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) で反応を停止させ、クロロホルムで抽出し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 100 : 0 → 0 : 50、流速 : 45 mL/min) に付すと、生成物 (1.04 g, 収率83%) が得られた。

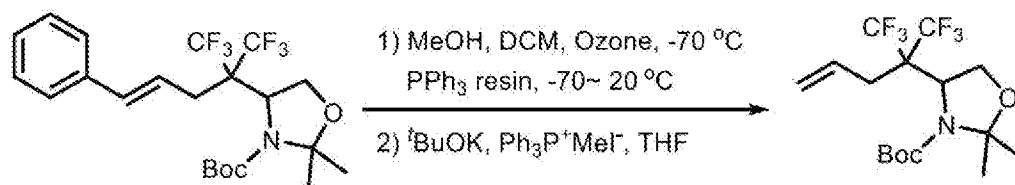
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.33–7.21 (m, 4H), 7.18–7.13 (m, 1H), 6.45 (br d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.33–6.15 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.32 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 6.5, 10.8 Hz, 1H), 2.90 (br t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.58 (br s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃) : δ 63.52 (br d, J = 10.4 Hz, 3F), -66.23 (br d, J = 10.4 Hz, 3F).

[0283] 工程6-1Kから工程6-1P: 2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3,3-ビス(トリフルオロメチル)ヘキサ-5-エン酸 (βDTFM4) の合成

[0284] (工程6-1KおよびL)

[化224-11]



tert-ブチル (E)-2,2-ジメチル-4-(1,1,1-トリフルオロ-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ペンタ-4-エン-2-イル)オキサゾリジン-3-カルボキシレート (0.5 g, 1.1 mmol) をメタノール (10 mL) とジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、-70 °C で溶液が青色になるまでオゾンを加えた。過剰なオゾン酸素で除いた後に PPh_3 レジン (3 mmol/g, 570 mg) を加え、-70 °C で 20 分間攪拌し室温に昇温させた。 PPh_3 レジンをろ過で取り除いた後、溶媒を留去して得られた粗生成物をすぐに次の反応に使用した。

メチルトリフェニルホスホニウムヨード (1.8 g, 4.5 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に窒素雰囲気下で溶解させ、 tBuOK (1 M in THF, 5.1 mL) を 0 °C で加え、室温で 30 分間攪拌させた。テトラヒドロフラン (5 mL) に溶解させた粗生成物を加え、12 時間攪拌させた。飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) で反応を停止させ、ジクロロメタンで抽出後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 100 : 0 → 0 : 70、流速 : 45 mL/min) に付すと、生成物 (0.51 g, 収率 64%) が得られた。

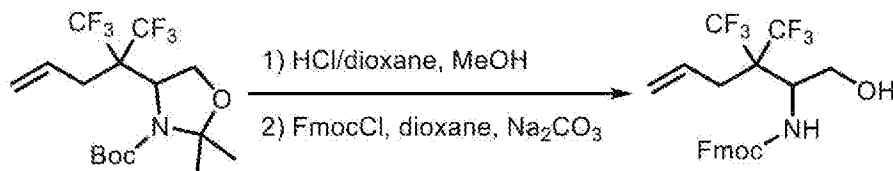
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 5.88 (m, 1H), 5.19–5.03 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 4.28 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J=6.6, 10.6$ Hz, 1H), 2.73 (br t, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 9H) .

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) : δ -63.63 (br d, J

= 8.5 Hz, 3 F), -66.08 (br d, J = 8.5 Hz, 3 F)

[0285] (工程6-1MおよびN)

[化224-12]



tert-ブチル 2, 2-ジメチル-4-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-(トリフルオロメチル)ペンタ-4-エン-2-イル)オキサゾリジン-3-カルボキシレート (0.40 g, 1.02 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解させ、4 M HCl / ジオキサン (16 mL) を室温で加え 3 時間攪拌させた。溶媒を留去して得られた粗生成物をすぐに次の反応に使用した。

得られた粗生成物に 10% 炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を 0°C で加えた後に、ジオキサン (10 mL) に溶解させた塩化フルオレニルメチルオキシカルボニル (FmocCl) (521.7 mg, 2.0 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌させた。酢酸エチル (20 mL) と水 (20 mL) を加え、酢酸エチルで抽出後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 100 : 0 → 0 : 70、流速：25 mL/min) に付すと、生成物 (0.36 g, 収率 75%) が得られた。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.53–7.45 (m, 2 H), 7.36–7.29 (m, 2 H), 7.27–7.19 (m, 2 H), 6.03–5.60 (m, 1 H), 5.25–5.13 (m, 2 H), 5.07–4.97 (m, 1 H), 4.45 (br dd, J = 6.8, 10.7 Hz, 1 H), 4.39–4.24 (m, 2 H), 4.13 (br t, J = 6.7 Hz, 1 H), 3.8

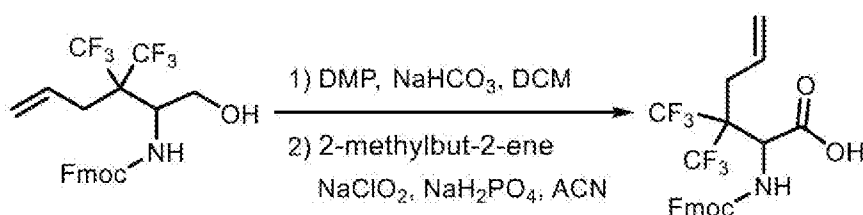
9 (b r d d, $J = 3.4, 11.7$ Hz, 1H), 3.65–3.50 (m, 1H), 2.69–2.49 (m, 2H), 2.05–1.85 (b r s, 1H).

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3): δ –64.64 (q, $J = 8.5$ Hz, 3F), –65.33 (q, $J = 8.5$ Hz, 3F).

MS (ESI): 496.2 ($\text{M} + \text{Na}^+$), 474.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

[0286] (工程6–10およびP)

[化224-13]



(9H-フルオレン-9-イル)メチル(1-ヒドロキシ-3,3-ビス(トリフルオロメチル)ヘキサ-5-エン-2-イル)カルバメート(360 mg, 760.4 μmol)をジクロロメタン(20 mL)に溶解させ、デス-マーチンペルヨージナン(806.3 mg, 1.90 mmol)と炭酸水素ナトリウム(575.0 mg, 6.8 mmol)を加え、4時間攪拌させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(20 mL)を0℃で加え、室温で10分間攪拌させた。ジクロロメタンで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた粗生成物をすぐに次の反応に使用した。

粗生成物をアセトニトリル(20 mL)に溶解させ、2-メチルブタ-2-エン(2.6 g, 37.1 mmol, 3.9 mL)を加えた。水(10 mL)に溶解させたリン酸二水素ナトリウム(890.8 mg, 7.4 mmol)と亜塩素酸ナトリウム(201.5 mg, 2.2 mmol)を0℃でゆっくり加え、室温で1時間攪拌させた。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(5 mL)を加え、6%塩酸でpH 3以下に調節した。酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去し

て得られた残渣を分取用高速液体クロマトグラフィー（HPLC）（カラム：Welch Xtimate C18 150*25mm*5um；移動相：[水（TFA）-MeCN]；B%：48%-78%，10min）に付し、粗生成物（350mg）を得た。粗生成物を超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）（カラム：DAICEL CHIRALPAK IC（250mm*30mm，10μm）；移動相：[0.1% NH₃. H₂O IPA]；B%：15%-15%，4.8min）に付し、βDTFM4_1st_peak（80mg，収率44%）とβDTFM4_2nd_peak（92mg，収率50%）を得た。

βDTFM4（ラセミ体）：¹H-NMR（400MHz，CDCl₃）：δ 7.79（d，J=7.6Hz，2H），7.59（br dd，J=2.3，6.9Hz，2H），7.43（t，J=7.4Hz，2H），7.36-7.31（m，2H），5.98-5.82（m，1H），5.63（br d，J=10.8Hz，1H），5.49（br d，J=16.8Hz，1H），5.42（br d，J=9.5Hz，1H），5.12（br d，J=11.0Hz，1H），4.55-4.45（m，1H），4.42-4.35（m，1H），4.32-4.23（m，1H），3.09-2.97（m，1H），2.82（br dd，J=5.8，14.8Hz，1H）。

¹⁹F-NMR（376MHz，CDCl₃）：δ -64.05（q，J=8.5Hz，3F），-67.13（q，J=8.5Hz，3F）。

MS（ESI）：510.1（M+Na⁺）。

[0287] βDTFM4_1st_peakとβDTFM4_2nd_peak：

¹H-NMR（400MHz，CD₃OD）：δ 7.80（d，J=7.5Hz，2H），7.65（br d，J=7.1Hz，2H），7.39（t，J=7.4Hz，2H），7.30（t，J=7.4Hz，2H），6.00-5.87（m，1H），5.42（br d，J=16.8Hz，1H），5.31（br d，J=10.1Hz，1H），4.94（br s

, 1 H), 4.40 (dd, $J=7.5, 10.4$ Hz, 1 H), 4.32 (dd, $J=7.0, 10.5$ Hz, 1 H), 4.25 (t, $J=7.3$ Hz, 1 H), 3.17 (dd, $J=7.9, 14.5$ Hz, 1 H), 2.79 (br dd, $J=6.8, 14.4$ Hz, 1 H). (水のピークと被ったため、1つ分のプロトンの帰属の記載なし。)

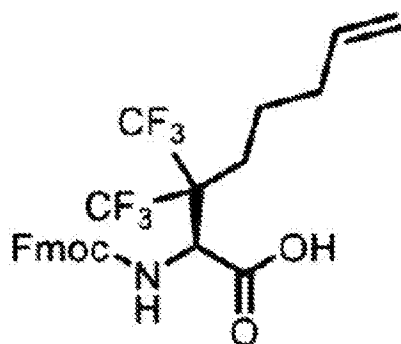
^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 169.28, 156.59, 143.70 (s, 2 C), 141.15 (s, 2 C), 129.30, 127.42 (s, 2 C), 126.80 (s, 2 C), 124.85 (s, 2 C), 121.14, 128.36–120.28 (m, 2 C), 119.53 (s, 2 C), 67.14, 57.47–56.24 (m, 1 C), 52.27, 46.86, 31.76.

^{19}F -NMR (376 MHz, CD_3OD): δ -65.27 (q, $J=9.4$ Hz, 3 F), -67.99 (q, $J=9.4$ Hz, 3 F).

MS (ESI): 510.1 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0288] (実施例6-2: (S)- β DTFM6と(R)- β DTFM6の合成)

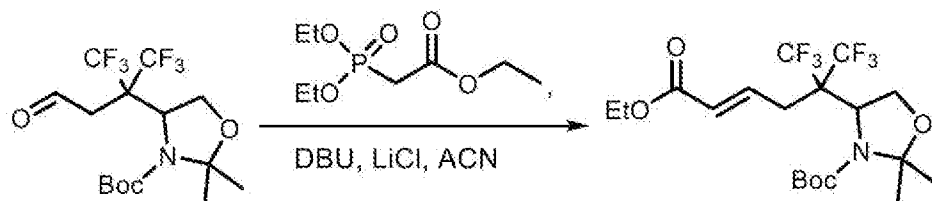
[化225]



工程6-2Aから工程6-2B: tert-ブチル2,2-ジメチル-4-((1,1,1-トリフルオロ-2-((トリフルオロメチル)ヘプター6-エン-2-イル)オキサゾリジン-3-カルボキシレート)の合成

[0289] (工程6-2A)

[化225-2]

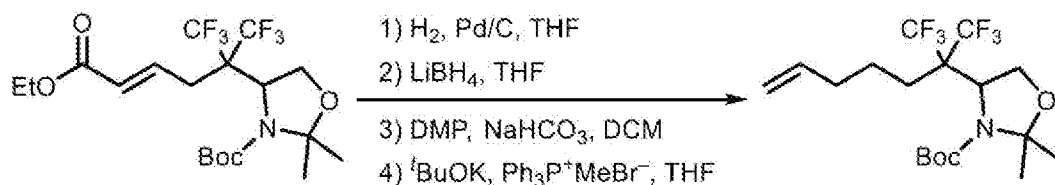


tert-ブチル 2, 2-ジメチル-4- (1, 1, 1-トリフルオロ-4-オキソ-2- (トリフルオロメチル) ブタン-2-イル) オキサゾリジン-3-カルボキシレート (100 mg, 254.3 μmol) をアセトニトリル (3 mL) に溶解させ、2- (ジエトキシホスフィニル) 酢酸エチル (68.4 mg, 305.1 μmol , 60.5 μL)、DBU (54.2 mg, 355.9 μmol , 53.7 μL)、LiCl (15.1 mg, 355.9 μmol) を加え、3時間攪拌させた。アセトニトリルを留去し、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=100：0→0：30) に付すと、生成物 (100 mg, 収率85%) が得られた。

MS (ESI) : 486.1 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

[0290] (工程6-2B, C, DおよびE)

[化225-3]



tert-ブチル (E)-4- (6-エトキシ-1, 1, 1-トリフルオロメチル-6-オキソ-2- (トリフルオロメチルメチル) ヘキサ-4-エン-2-イル) -2, 2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート (116 mg, 250.3 μmol) をメタノール (8 mL) に溶解させ、Pd/C (23.0 mg, 21.6 μmol , 10% wet) を加え、水素雰

囲気下（15 psi）で室温で3時間反応を行った後に、フリットによりろ過し、得られた粗生成物（110 mg）をすぐに次の反応に使用した。

粗生成物（110 mg）をテトラヒドロフラン（3 mL）に溶解させ、LiBH₄（10.3 mg, 472.7 μmol）を加え、室温で14時間攪拌させた。0℃で3%塩酸（1 mL）により反応を停止させ、ジクロロメタンで抽出後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去し、得られた粗生成物（99 mg）をすぐに次の反応に使用した。

粗生成物（99 mg）をジクロロメタン（6 mL）に溶解させ、デス-マーチンペルヨージナン（247.9 mg, 584.6 μmol）と炭酸水素ナトリウム（180 mg, 2.1 mmol）を加え、30分間攪拌させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（3 mL）で反応を停止させ、ジクロロメタンで抽出した。溶媒を留去して得られた粗生成物（95 mg）をすぐに次の反応に使用した。

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド（199.8 mg, 559.2 μmol）をテトラヒドロフラン（5 mL）に窒素雰囲気下で溶解させ、^tBuOK（1 M in THF, 699 μL）を0℃で加え、室温で30分間攪拌させた。テトラヒドロフラン（5 mL）に溶解させた粗生成物（95 mg）を加え、2時間攪拌させた。飽和塩化アンモニウム水溶液（5 mL）で反応を停止させ、ジクロロメタンで抽出後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝100：0→0：70）に付すと、生成物（70 mg, 収率67%, 4工程）が得られた。

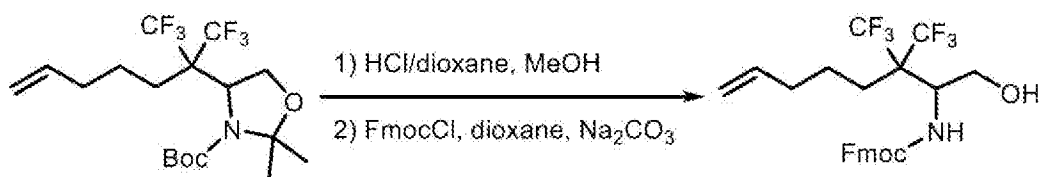
¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 5.89–5.70（m, 1H）, 5.11–4.95（m, 2H）, 4.72（br s, 1H）, 4.34（br d, J=10.4 Hz, 1H）, 4.01（dd, J=6.8, 10.5 Hz, 1H）, 2.05（q, J=6.8 Hz, 2H）, 2.02–1.86（m, 2H）, 1.85–1.70（m, 1H）, 1.61（m, 4H）, 1.51（br s, 3H）, 1.48（s, 9H）.

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3) : δ -63.94 (b r d, J = 8.5 Hz, 3 F), -65.81 (b r d, J = 11.3 Hz, 3 F) .

[0291] 工程6-2Fから工程6-2I : 2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3,3-ビス(トリフルオロメチル)オクター-7-エン酸 (β DTFM6)

[0292] (工程6-2FおよびG)

[化225-4]



tert-ブチル 2,2-ジメチル-4-(1,1,1-トリフルオロ-2-(トリフルオロメチル)ヘプター-6-エン-2-イル)オキサゾリジン-3-カルボキシレート (65 mg, 155 μmol) をメタノール (1 mL) に溶解させ、4 M HCl / ジオキサン (2 mL) を室温で加え3時間攪拌させた。溶媒を留去して得られた粗生成物 (48 mg) をすぐに次の反応に使用した。

粗生成物 (48 mg) に10%炭酸ナトリウム水溶液 (3 mL) を0℃で加えた後に、ジオキサン (3 mL) に溶解させた塩化フルオレニルメチルオキシカルボニル (FmocCl) (60 mg, 0.23 mmol) を加え、室温で3時間攪拌させた。ジクロロメタンで抽出後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 100 : 0 $\rightarrow$ 0 : 80) に付すと、生成物 (35 mg, 収率45%, 2工程) が得られた。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.65-7.55 (m, 2 H), 7.44-7.40 (m, 2 H), 7.36-7.31 (m, 2 H), 5.74 (m, 1 H), 5.08

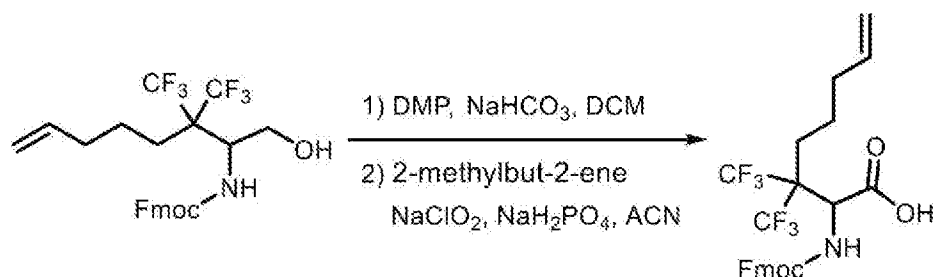
−4.97 (m, 3H), 4.57–4.42 (m, 3H), 4.27–4.23 (m, 1H), 4.13–4.04 (m, 1H), 3.96 (br dd, $J=2.8, 11.6$ Hz, 1H), 3.72–3.63 (m, 1H), 2.12–2.06 (m, 2H), 1.92–1.82 (m, 2H), 1.75–1.62 (m, 2H).

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3): δ −64.80 (q, $J=10.4$ Hz, 1F), −65.09 (q, $J=11.3$ Hz, 1F).

MS (ESI): 502.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0293] (工程6−2HおよびI)

[化225-5]



(9H-フルオレン-9-イル)メチル(1-ヒドロキシ-3,3-ビス(トリフルオロメチル)オクター7-エン-2-イル)カルバメート(35 mg, $69.8 \mu\text{mol}$)をジクロロメタン(4 mL)に溶解させ、デス-マーチンペルヨージナン(45 mg, 0.11 mmol)と炭酸水素ナトリウム(40 mg, 0.48 mmol)を加え、4時間攪拌させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を 0°C で加え、室温で10分間攪拌させた。ジクロロメタンで抽出し、溶媒を留去して得られた粗生成物(38 mg)をすぐに次の反応に使用した。

粗生成物(38 mg)をアセトニトリル(6 mL)に溶解させ、2-メチルブター2-エン(0.28 g, 4.0 mmol , 0.42 mL)を加えた。水(3 mL)に溶解させたリン酸二水素ナトリウム(96.1 mg, 0.8 mmol)と亜塩素酸ナトリウム(22 mg, 0.24 mmol)を 0°C でゆっくり加え、室温で1時間攪拌させた。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(5

mL)を加え、6%塩酸でpH3以下に調節した。ジクロロメタンで抽出し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝100：0→0：20）に付すと、生成物（35mg，収率97%，2工程）が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : δ 7.80 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 7.66 (br d, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 7.39 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 7.30 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 5.86–5.75 (m, 1H), 5.07–4.97 (m, 3H), 4.44–3.39 (m, 1H), 4.36–4.32 (m, 1H), 4.32–4.22 (m, 1H), 2.29–1.98 (m, 4H), 1.84–1.72 (m, 1H), 1.65–1.53 (m, 1H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, CD_3OD) : δ –65.82 (m, 3F), –67.74 (m, 3F).

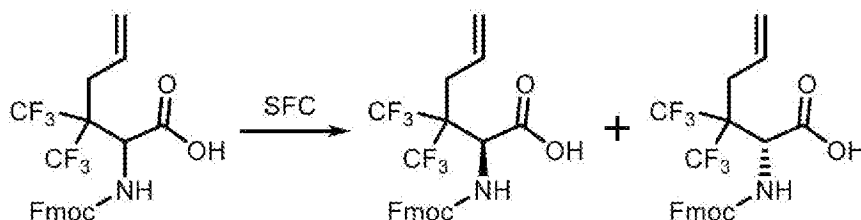
MS (ESI) : 538.1 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 516.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0294] (実施例6-3： β DTFM4と β DTFM6の光学異性体の分離と絶対立体配置の決定)

超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) による光学異性体の分離は、SHIMADZU LC-30ADを用いて行った。

[0295] (β DTFM4のSFCによる光学異性体の分離)

[化225-6]

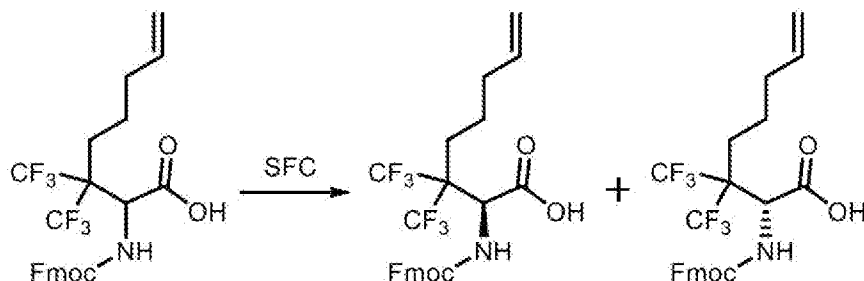


ラセミ体の β DTFM4を含む粗生成物（350mg）を超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) (カラム：DAICEL CHIRALPAK IC (250mm*30mm, 10 μ m) ; 移動相：[0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ IPA] ; B%：15%–15%, 4.8min) により2つのエナン

チオマーを分離し、 β DTFM4_1st_peak (保持時間: 1.21分、80mg) と β DTFM4_2nd_peak (保持時間: 1.33分、92mg) を得た。

[0296] (β DTFM6のSFCによる光学異性体の分離)

[化225-7]



ラセミ体の β DTFM6 (35mg) を超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) (カラム: DAICEL CHIRALPAK IC (250mm * 30mm, 10 μ m); 移動相: [0.1%NH₃, H₂O IPA]; B%: 30%–30%, Injection time: 6.0 min, Total time: 102 min) により2つのエナンチオマーを分離し、 β DTFM6_1st_peak (保持時間: 1.16分) と β DTFM6_2nd_peak (保持時間: 1.37分) を得た。さらに分取用高速液体クロマトグラフィー (HPLC) (カラム: Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μ m; 移動相: [水 (TFA) – MeCN]; B%: 57%–87%, 10min) に付し、 β DTFM6_1st_peak (8mg) と β DTFM6_2nd_peak (7mg) を得た。

β DTFM6_1st_peakと β DTFM6_2nd_peakのスペクトルデータ:

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.80 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.66 (br d, J=6.8Hz, 2H), 7.39 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.30 (t, J=7.6Hz, 2H), 5.86–5.75 (m, 1H), 5.07–4.97 (m, 3H), 4.44–3.39 (m, 1H), 4.36–4.32 (m, 1H), 4.32–4.22 (m, 1H), 2.29–1.98 (m, 4H), 1.84–1.72 (m, 1H), 1.65–1.53 (m, 1H).

^{19}F -NMR (376 MHz, CD_3OD) : δ -65.82 (m, 3F),
-67.74 (m, 3F).

MS (ESI) : 538.1 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

[0297] (β DTFM4と β DTFM6のVCDによる絶対立体配置の決定)

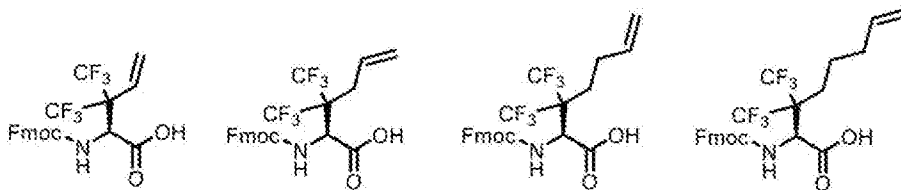
振動円二色性 (VCD) の実測スペクトルは、ジメチルスルホキシド (DMSO) (200 μl) に溶解させたサンプル (10 mg) を用いて Biotools ChiralIR-2X spectrometer (BaF₂ セル、Resolution: 4 cm^{-1} 、Frequency range: 3000~800 cm^{-1} 、PEM calibrated at 1400 cm^{-1}) により測定した。

理論VCDスペクトルは Gaussian 16 を用いて計算した。GMMX 計算 (Force field: MMFF94) によりコンフォメーションを発生させ、構造最適化と理論VCDスペクトルの計算は密度汎関数法 (DFT) である B3LYP/6-311G (d, p) により、DMSO 中で行った。 β DTFM4_1st_peak と β DTFM4_2nd_peak についての結果を図 4 に示す。

[0298] 以下、 β DTFM4_1st_peak と β DTFM4_2nd_peak について記載するが、 β DTFM6 についても同様の方法で絶対立体配置を決定した。実測VCDスペクトルと理論VCDスペクトルの比較により、 β DTFM4_1st_peak は S 体、 β DTFM4_2nd_peak は R 体と決定した。

[0299] さらに、本実施例では、以下の架橋の長さが 3-6 の CF_3 のものを同様に合成することができる。

[化225-8]

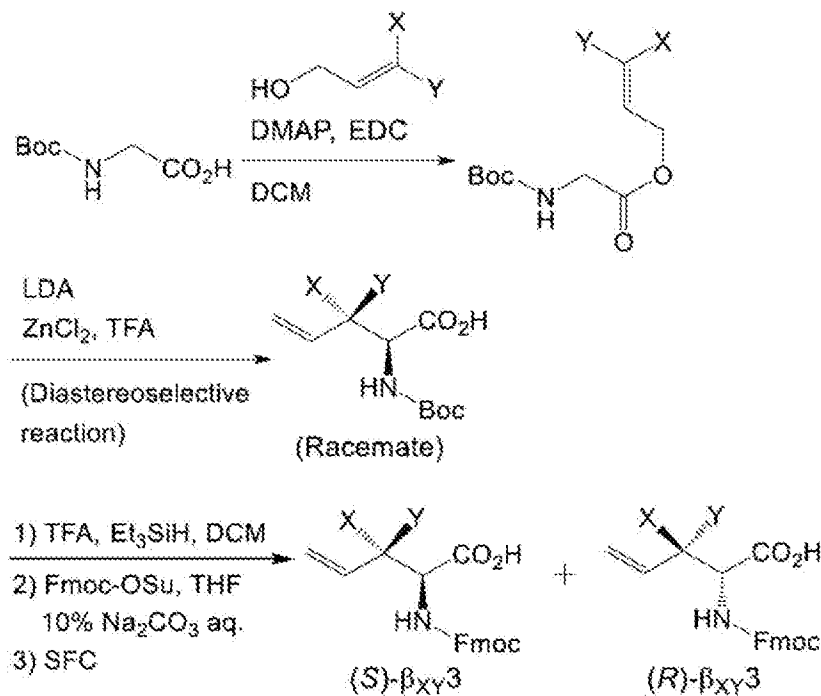


[0300] (実施例 7)

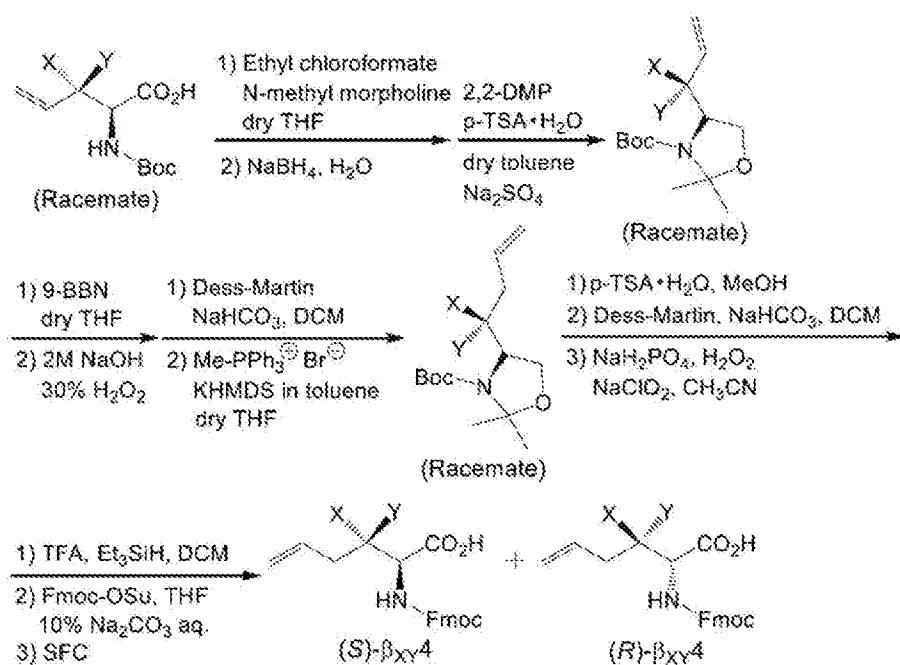
下記のアミノ酸を、上記実施例または本明細書の他の個所に記載された文献に記載の方法により合成する。

[0301] 人工アミノ酸（本明細書において、その全体を人工アミノ酸Xという）の別の合成例のスキームを以下に記載する。

[化225-9]



[化225-10]



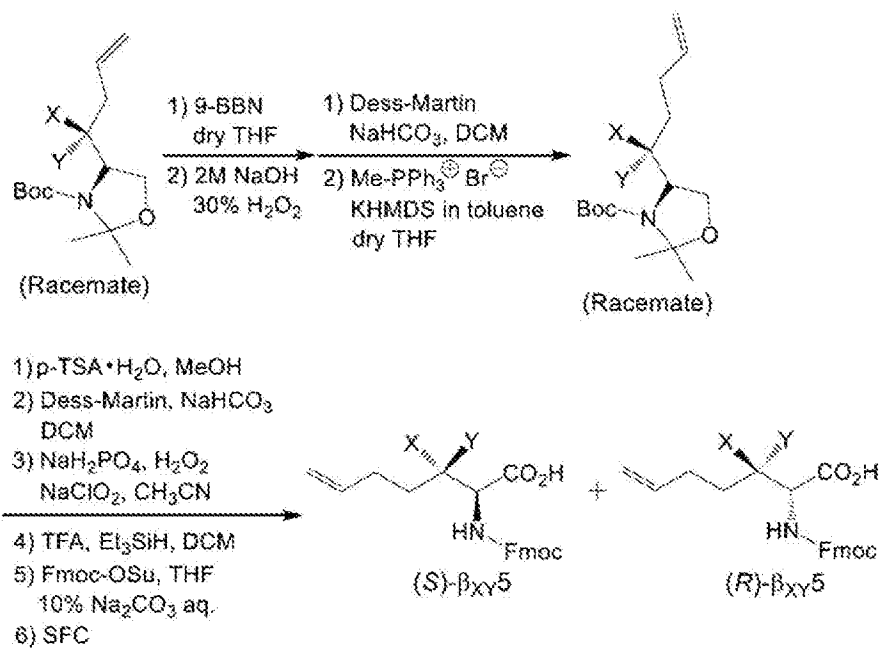
[0302] (結果)

上記スキームを実施することにより人工アミノ酸を製造することができる。ここで、X、Yは、本開示の架橋ペプチドのβ位に含まれる任意の置換基であり得る。

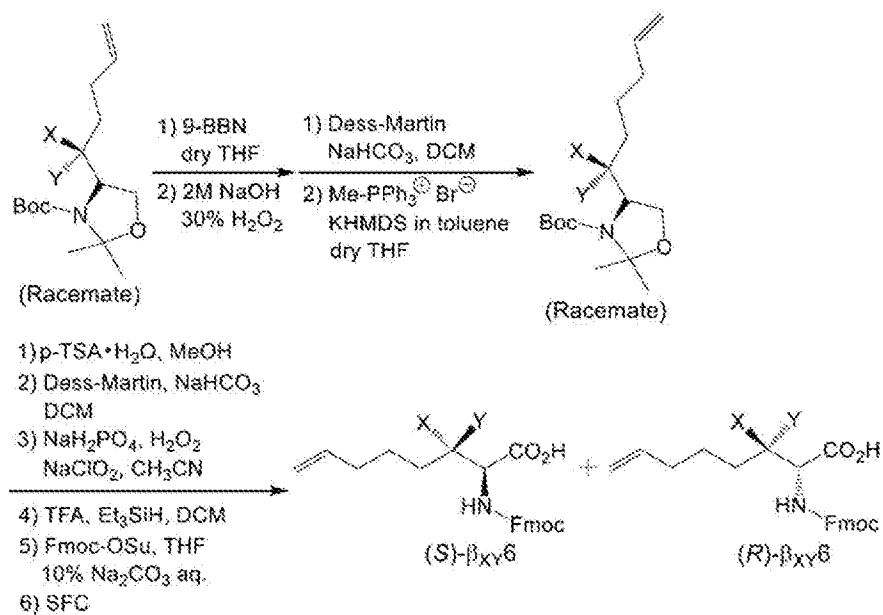
[0303] (別の例)

本開示ではまた、以下のスキームによって人工アミノ酸を合成することができる。

[化225-11]



[化225-12]

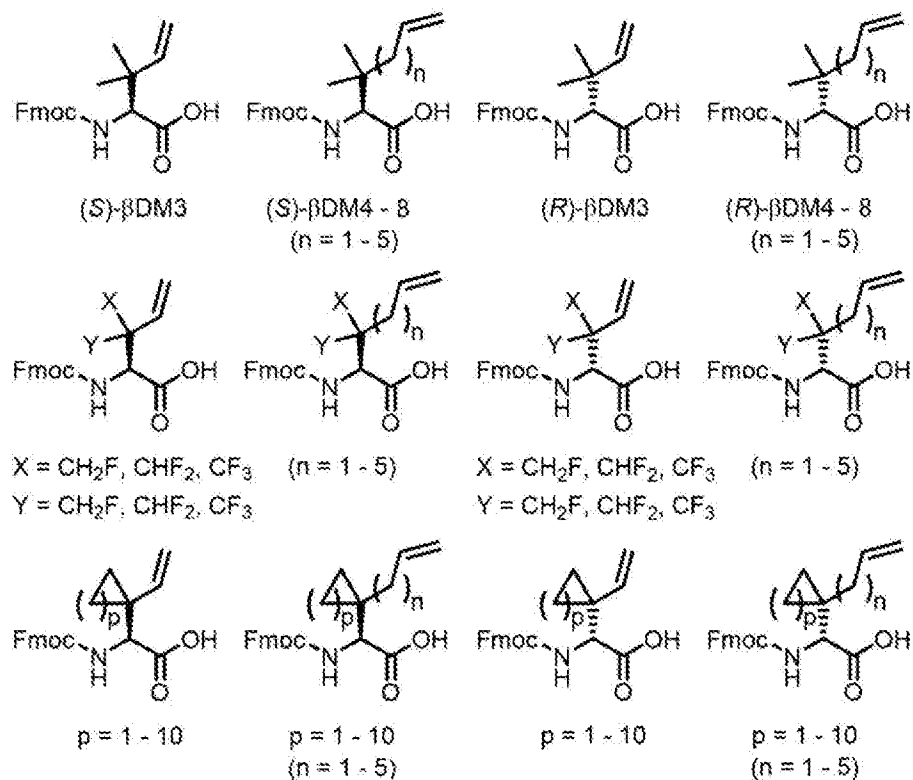


[0304] (結果)

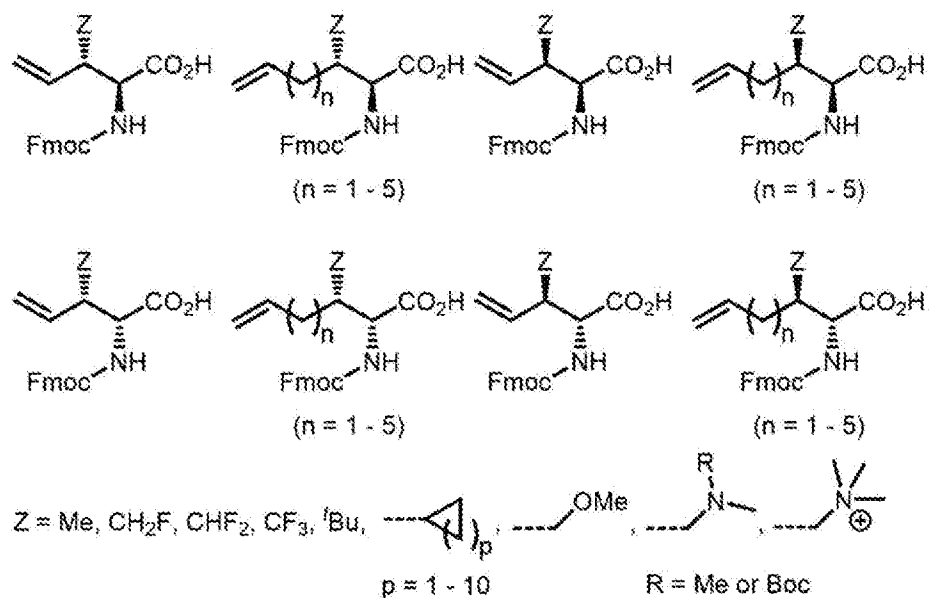
上記スキームを実施することにより人工アミノ酸を製造することができる。ここで、X、Yは、本開示の架橋ペプチドのβ位に含まれる任意の置換基であり得る。

[0305] 以下に人工アミノ酸Xを示す。

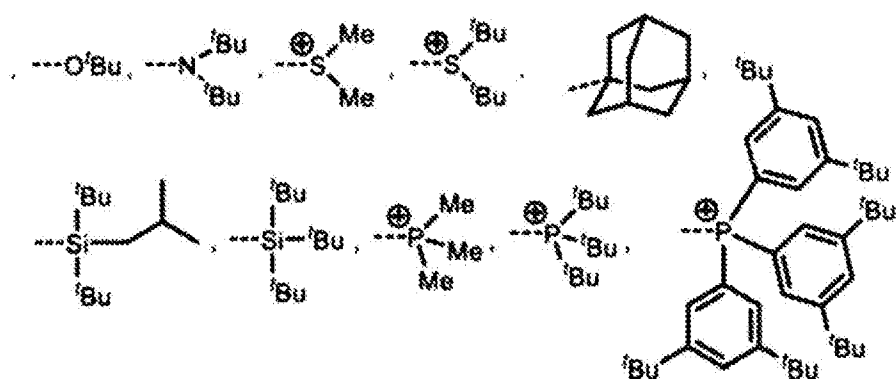
[化226]



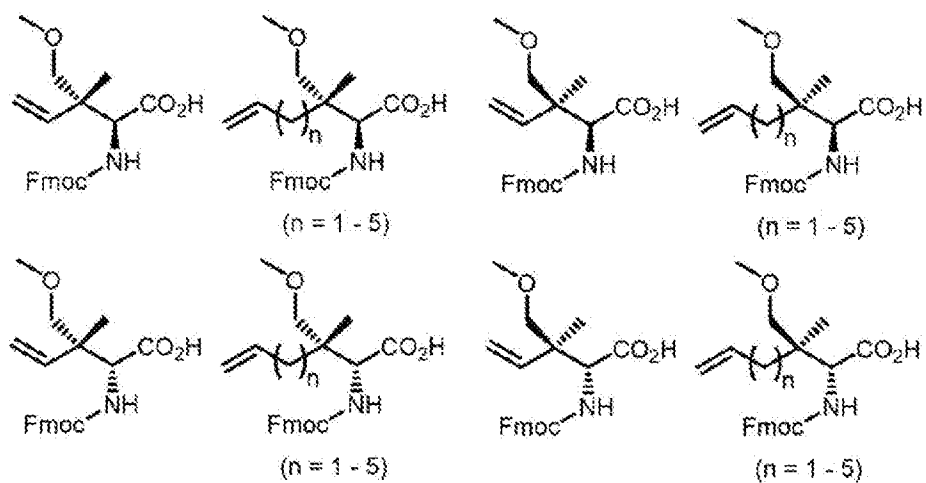
[化227]



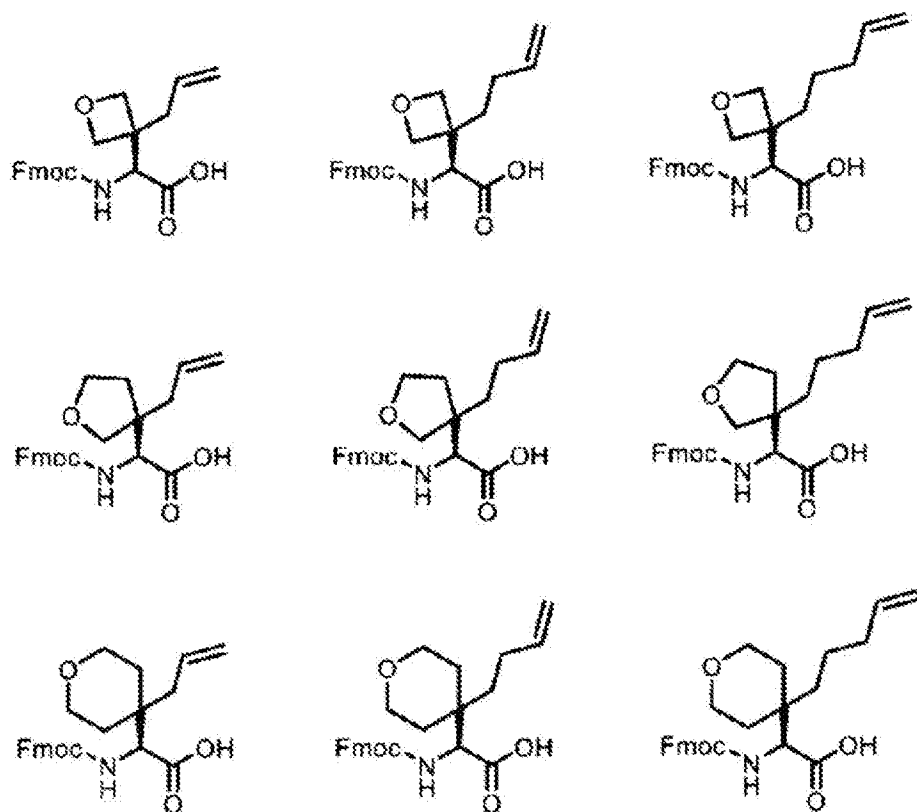
[化228]



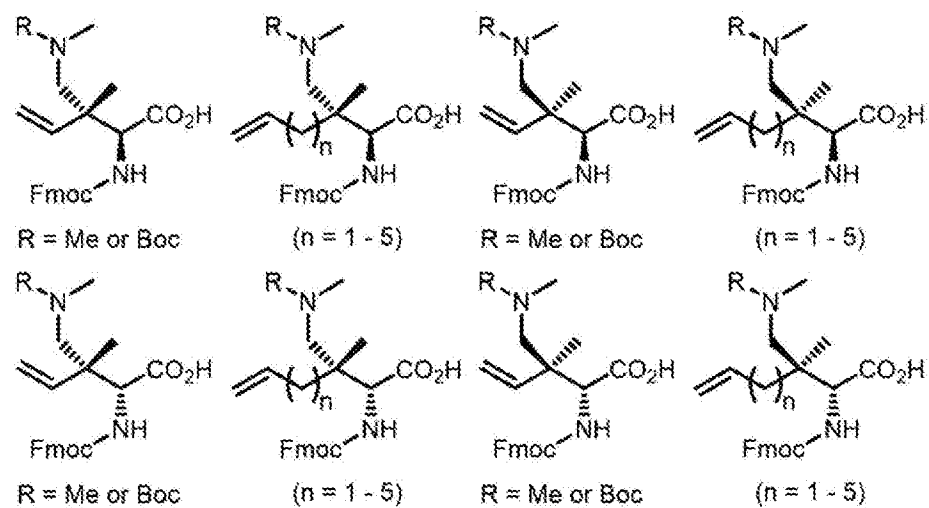
[化229]



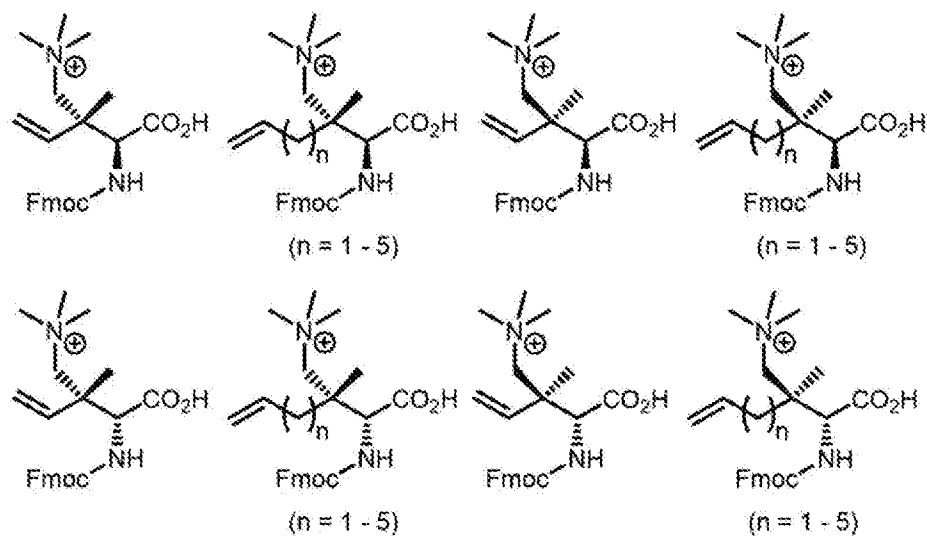
[化230]



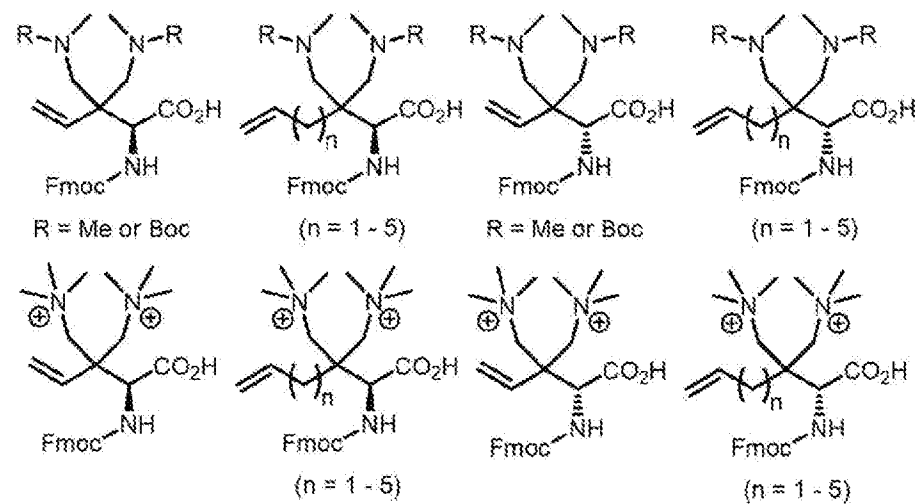
[化231]



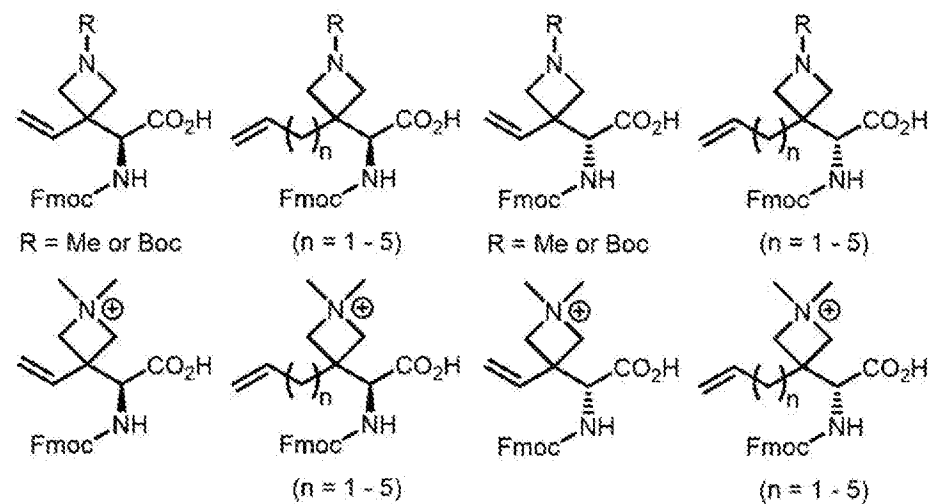
[化232]



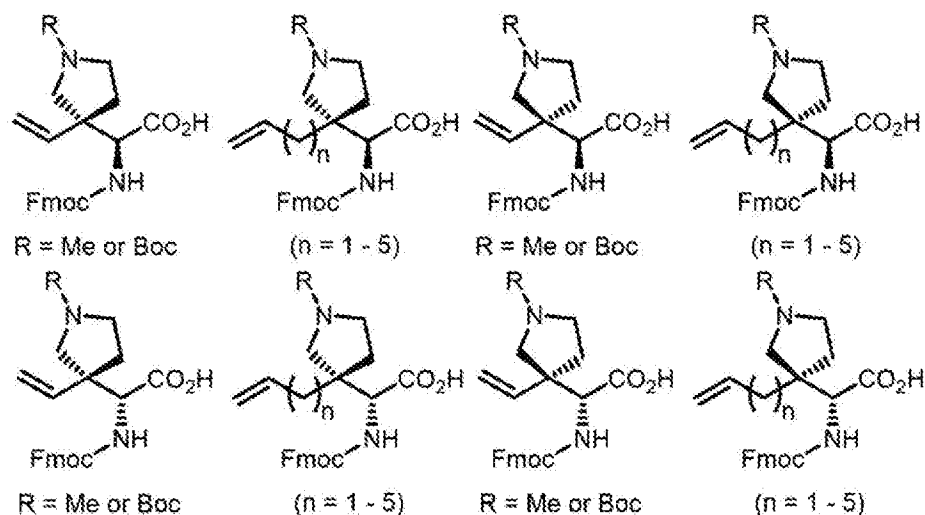
[化233]



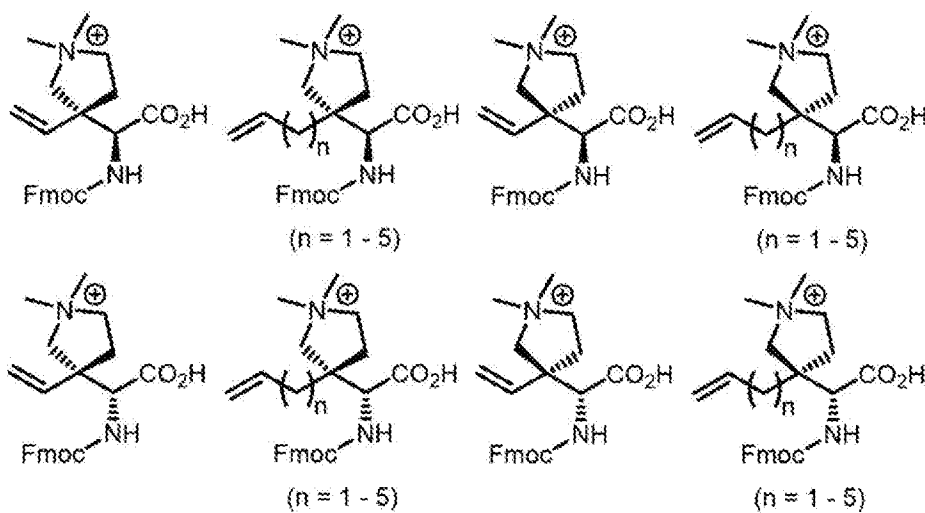
[化234]



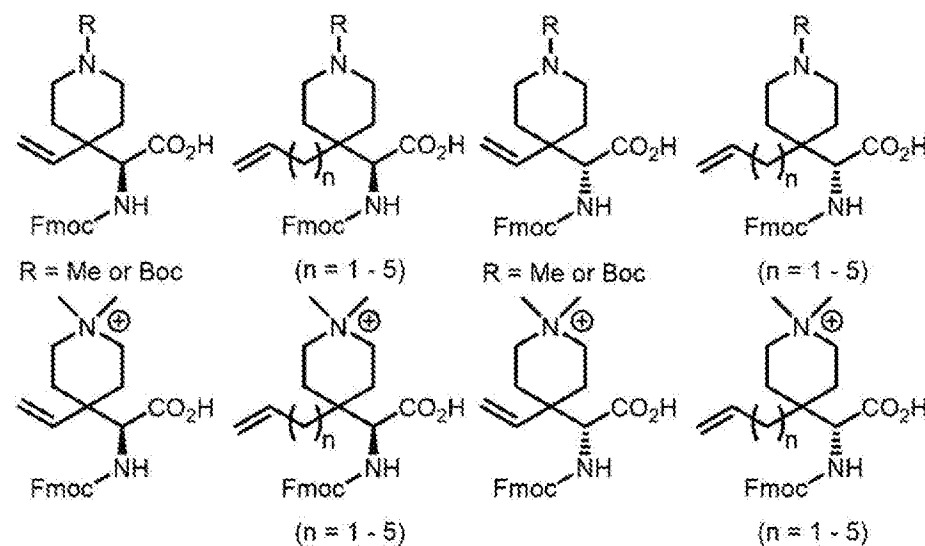
[化235]



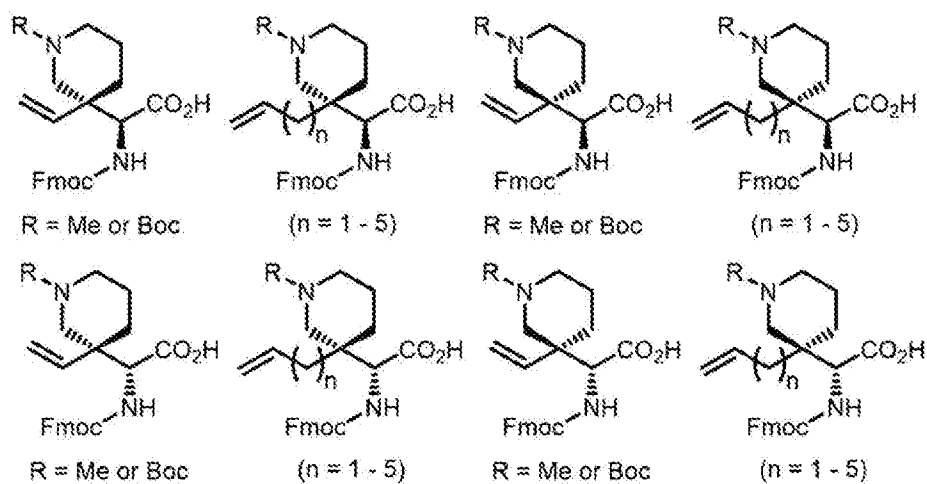
[化236]



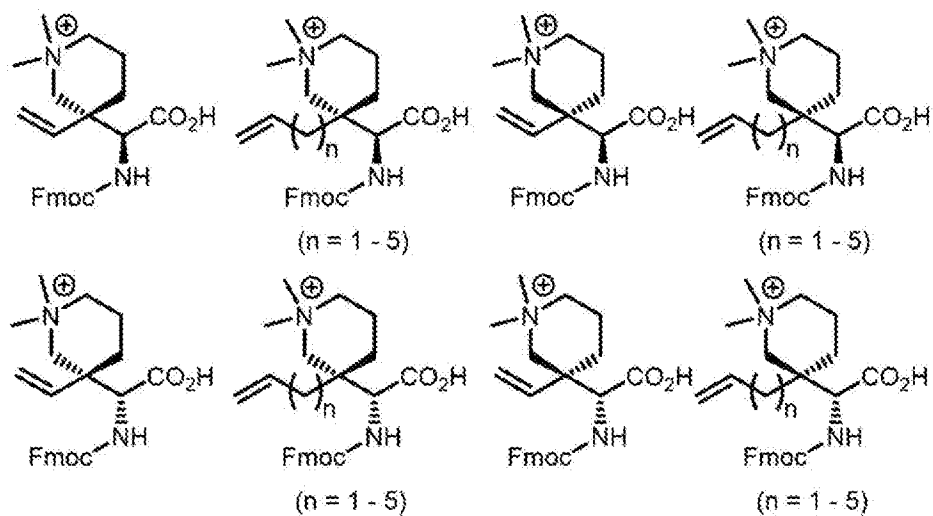
[化237]



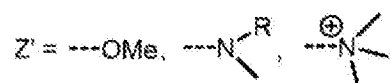
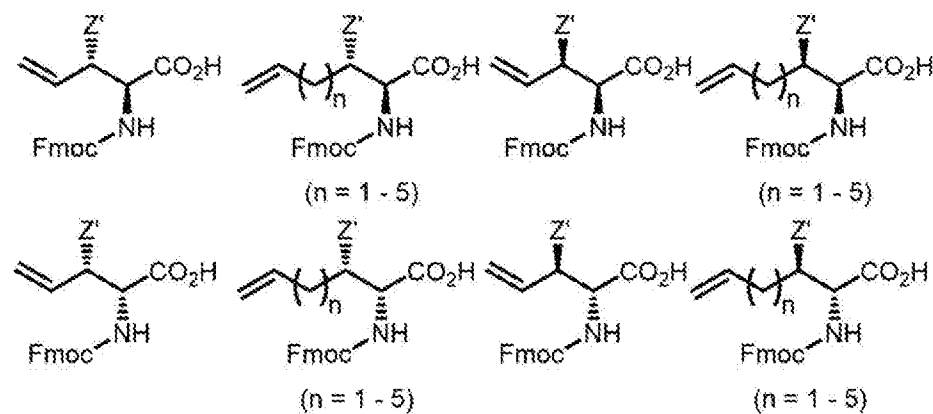
[化238]



[化239]

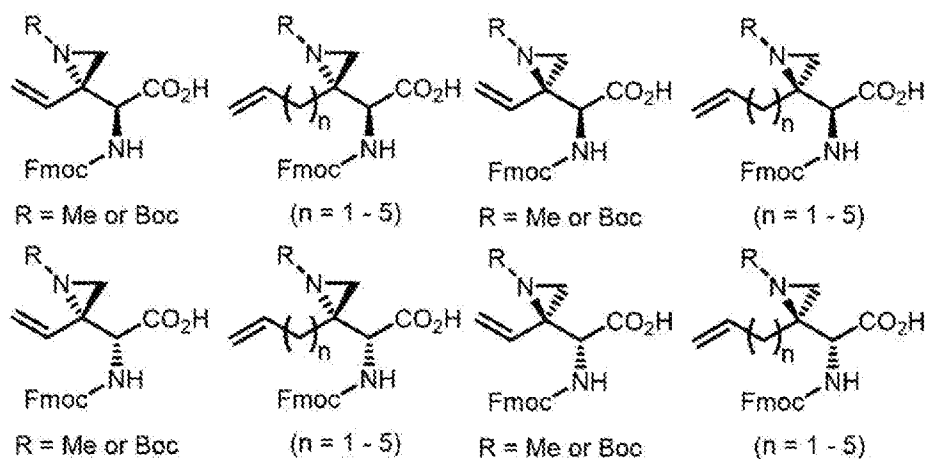


[化240]

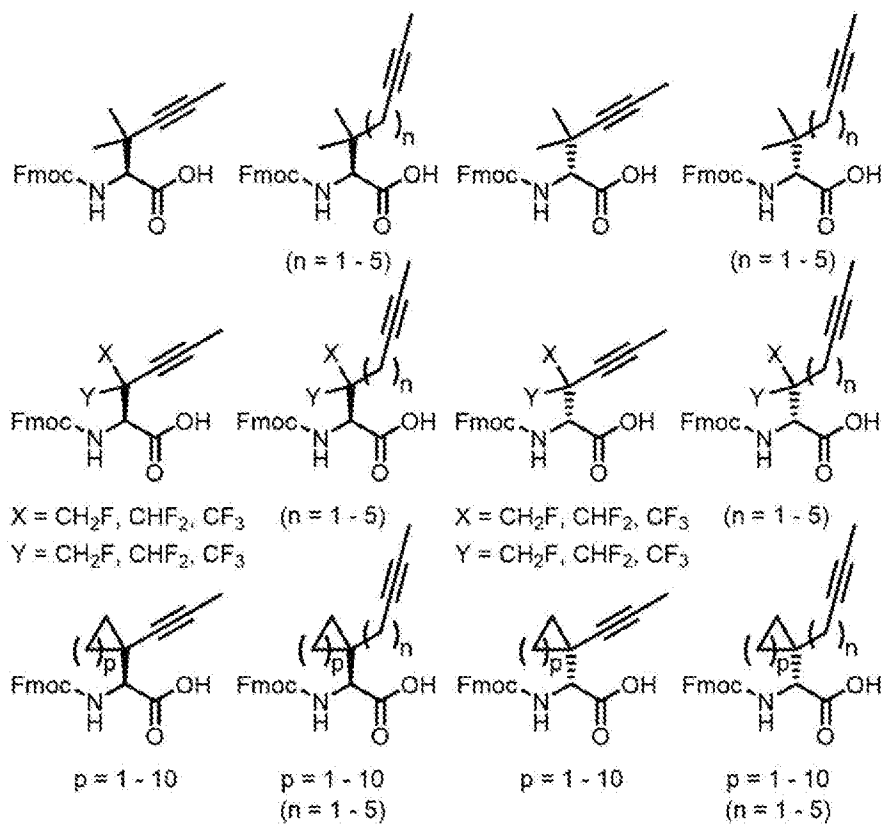


$R = \text{Me or Boc}$

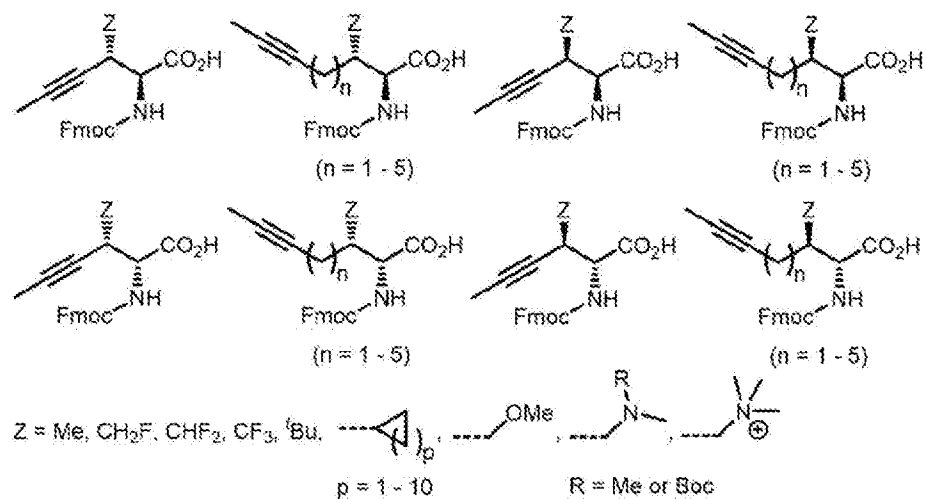
[化241]



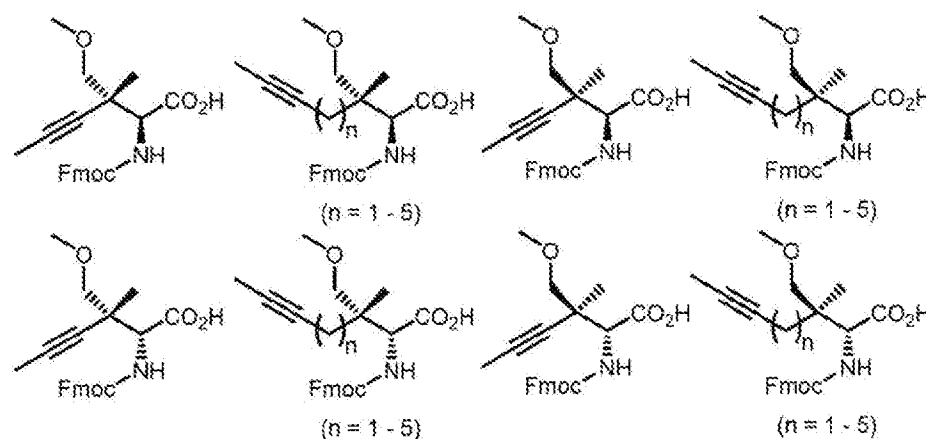
[化242]



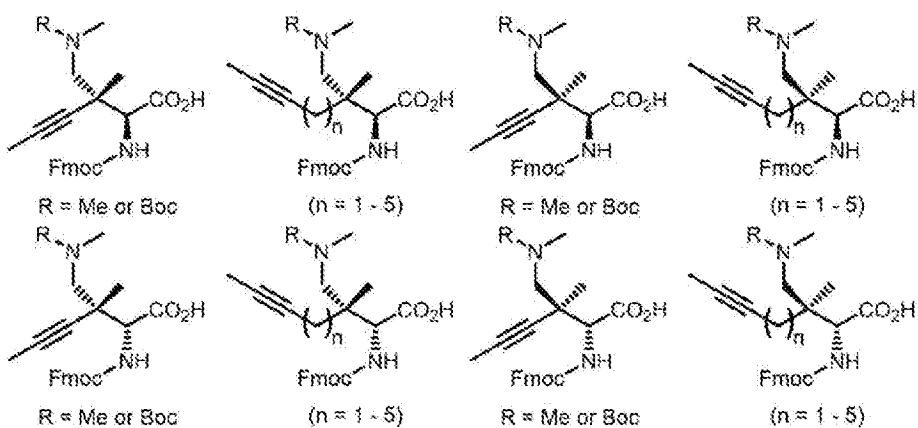
[化243]



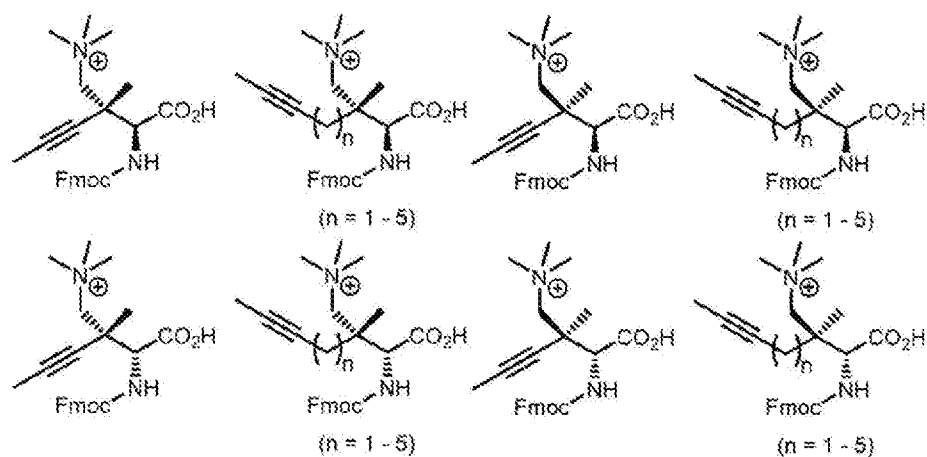
[化244]



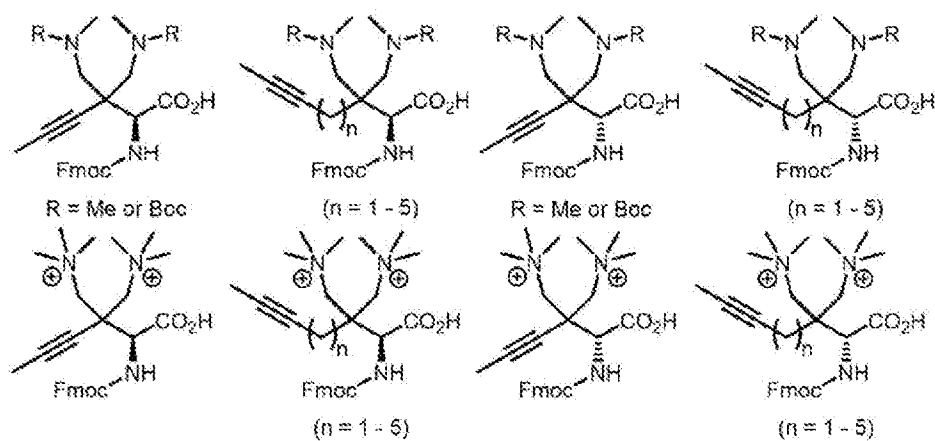
[化245]



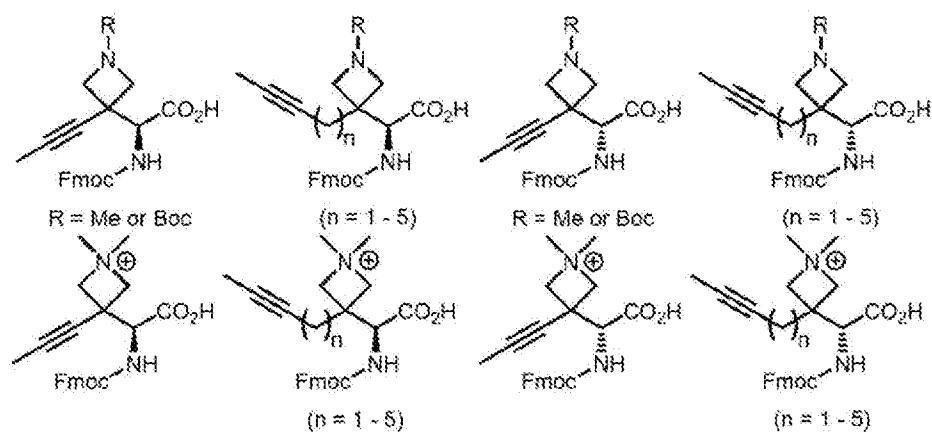
[化246]



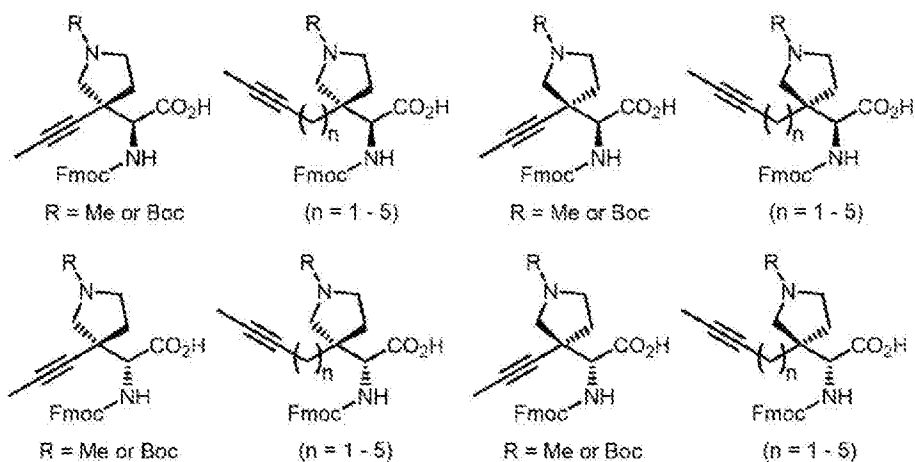
[化247]



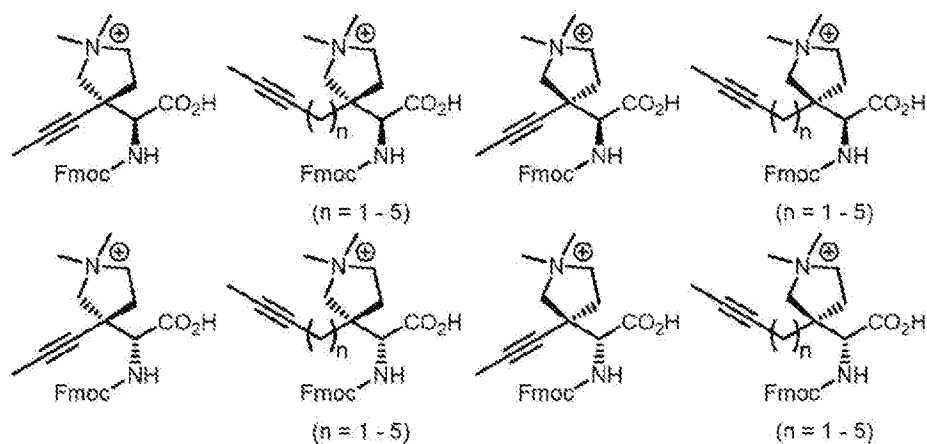
[化248]



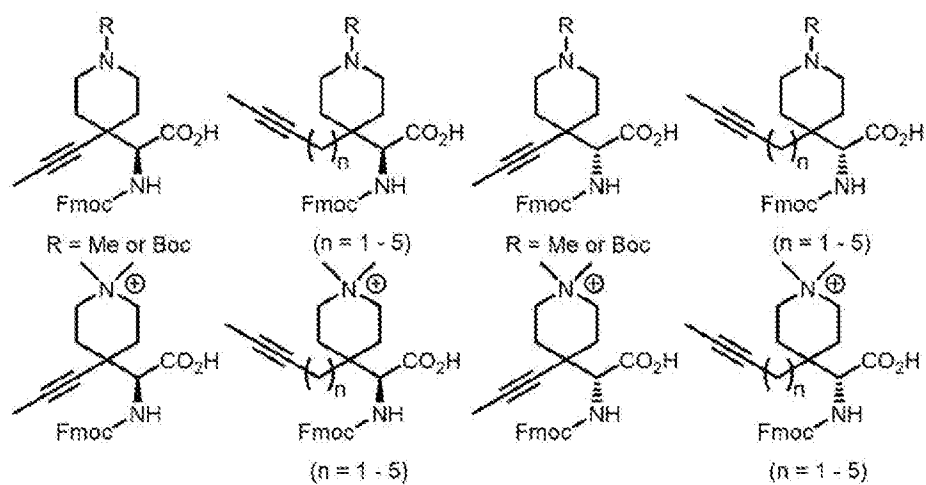
[化249]



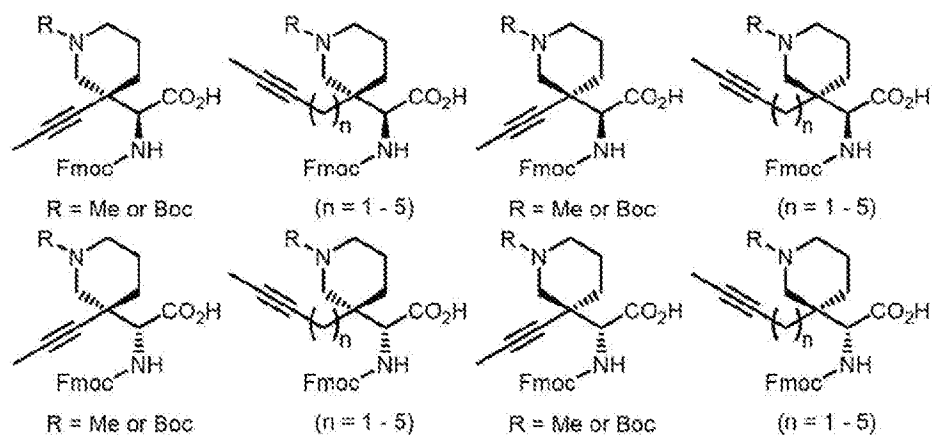
[化250]



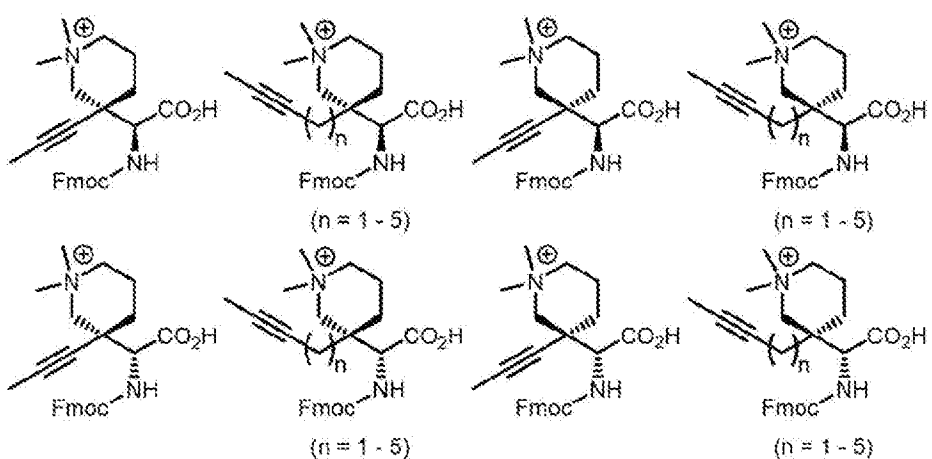
[化251]



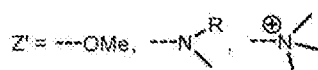
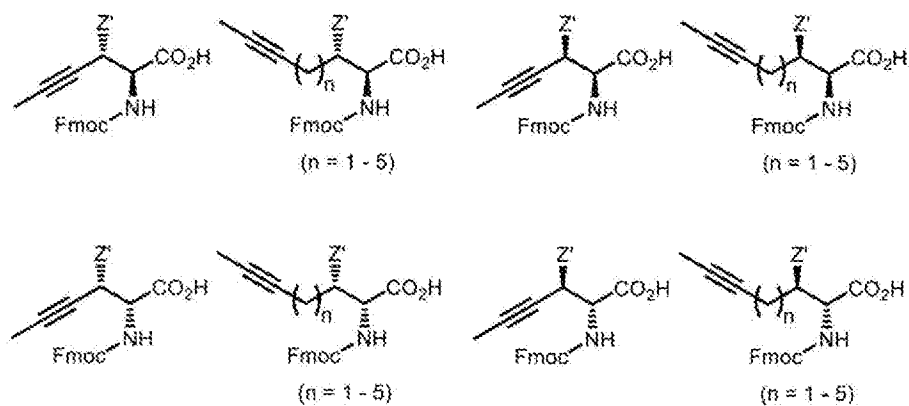
[化252]



[化253]

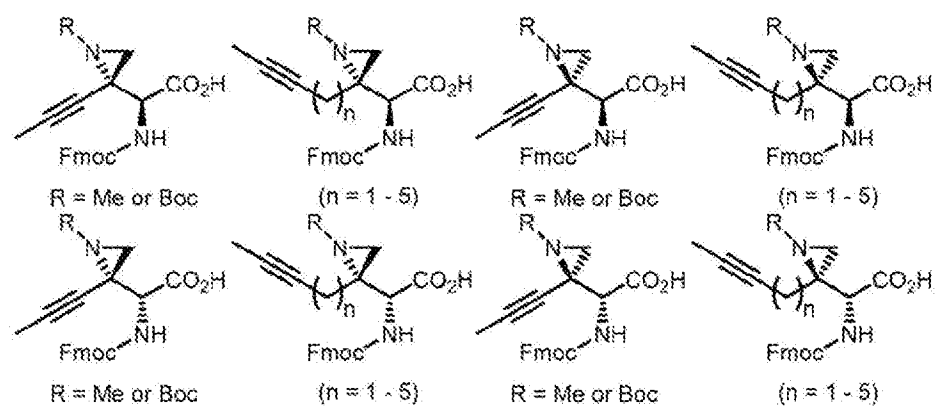


[化254]

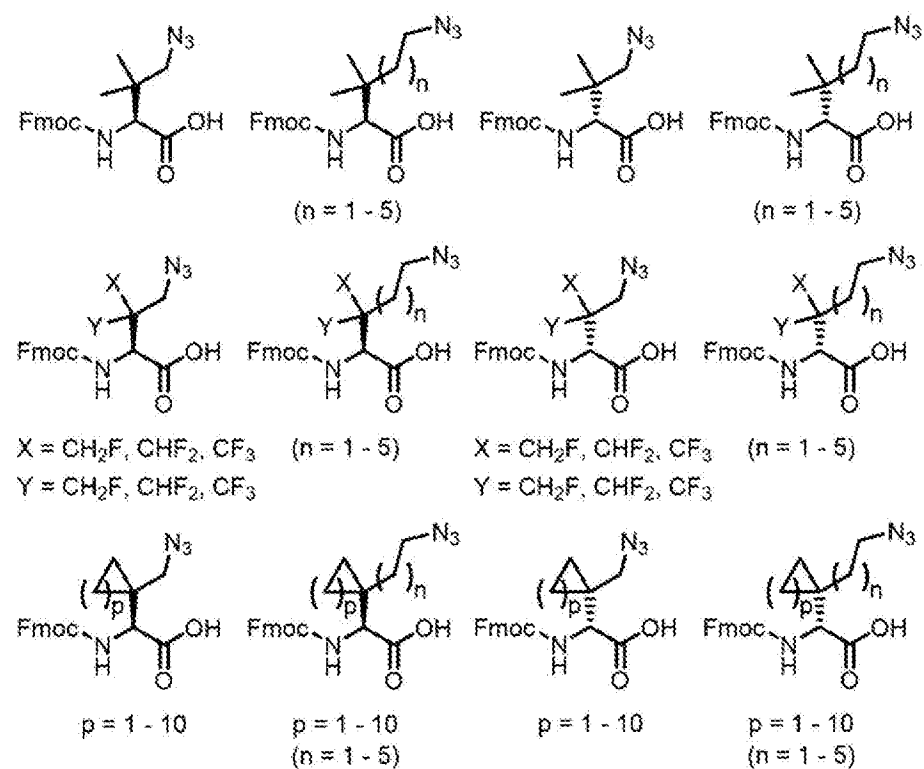


$R = \text{Me or Boc}$

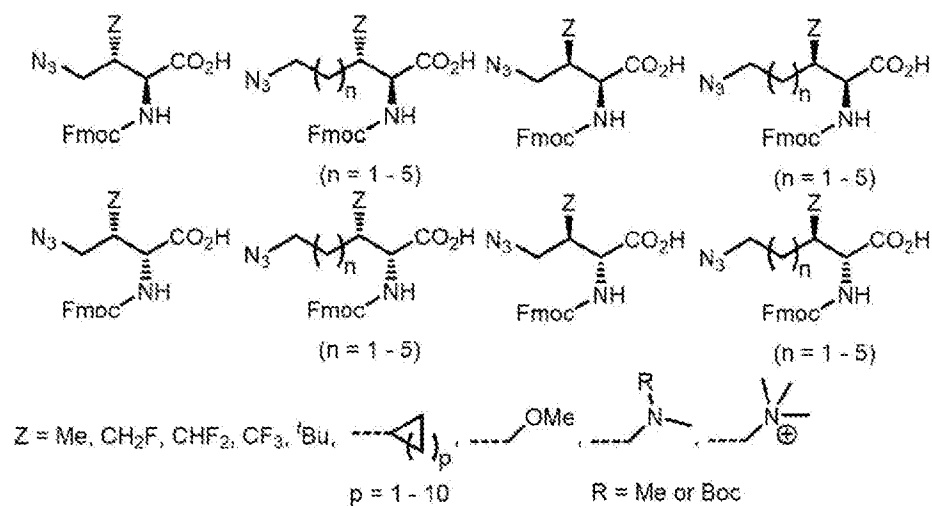
[化255]



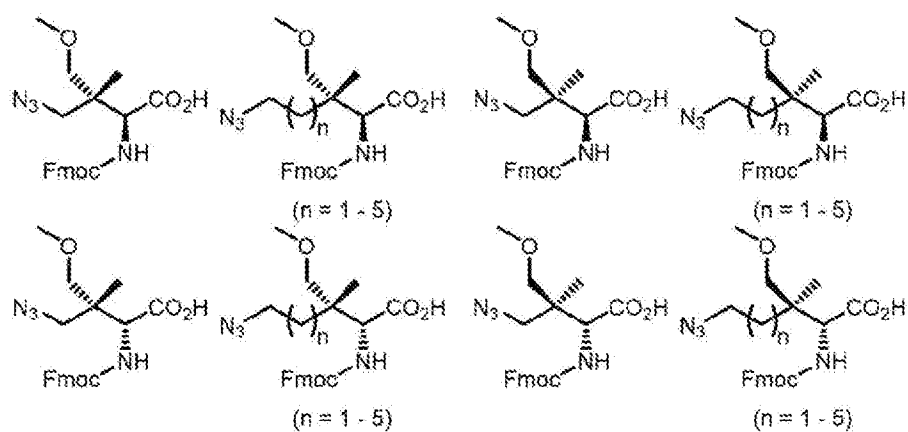
[化256]



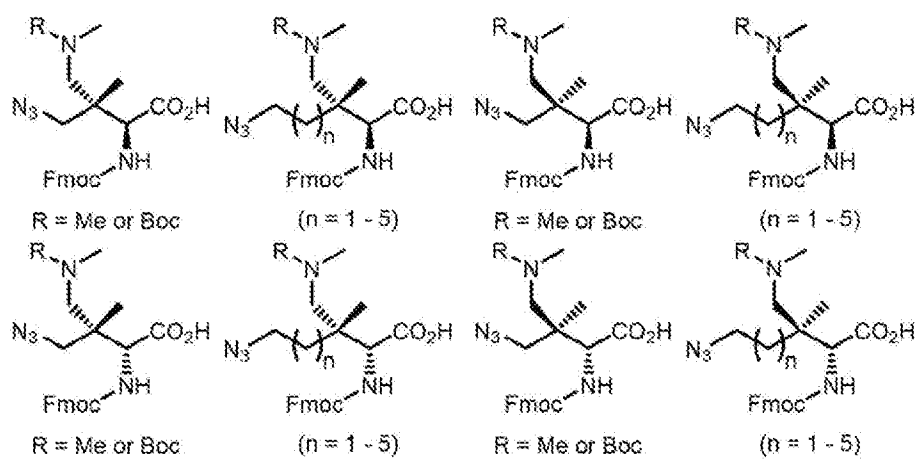
[化257]



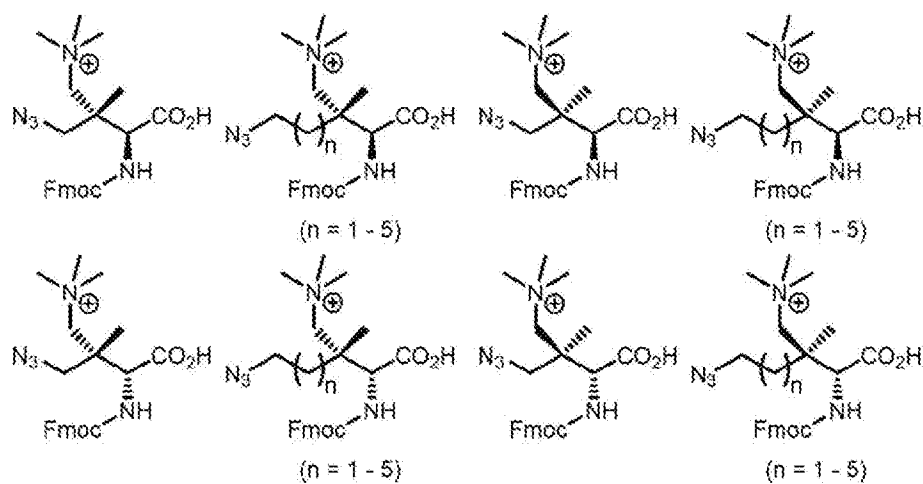
[化258]



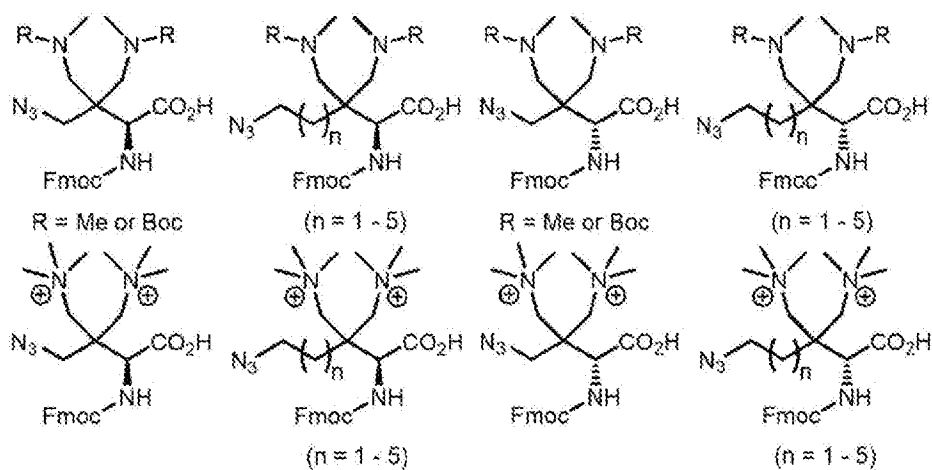
[化259]



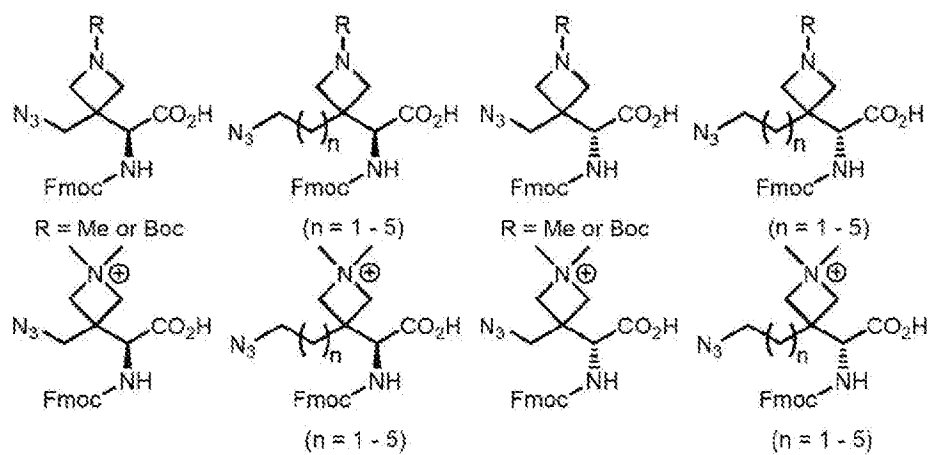
[化260]



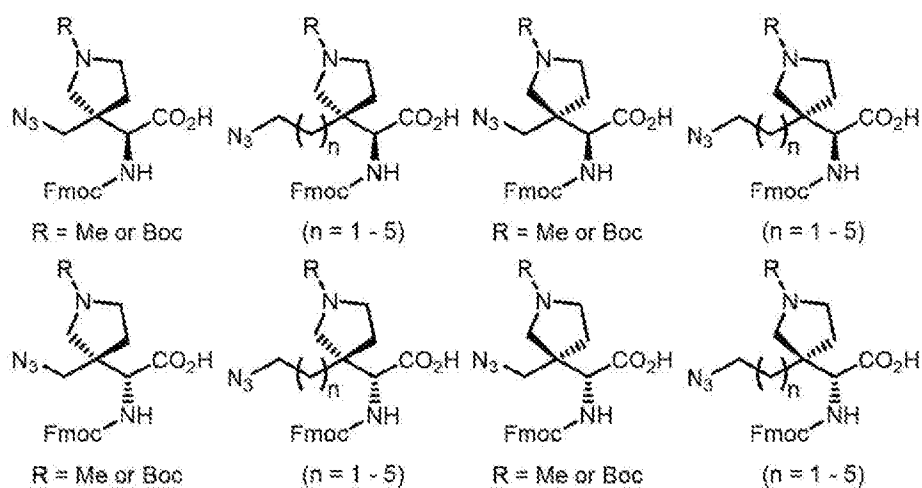
[化261]



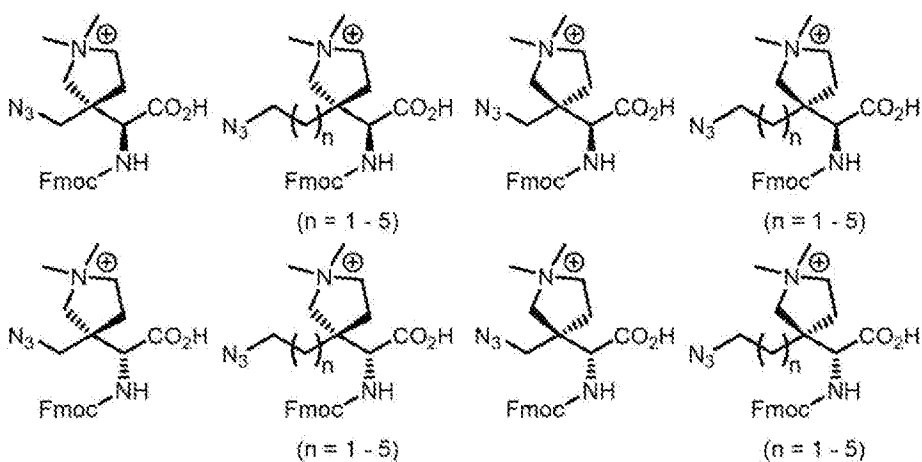
[化262]



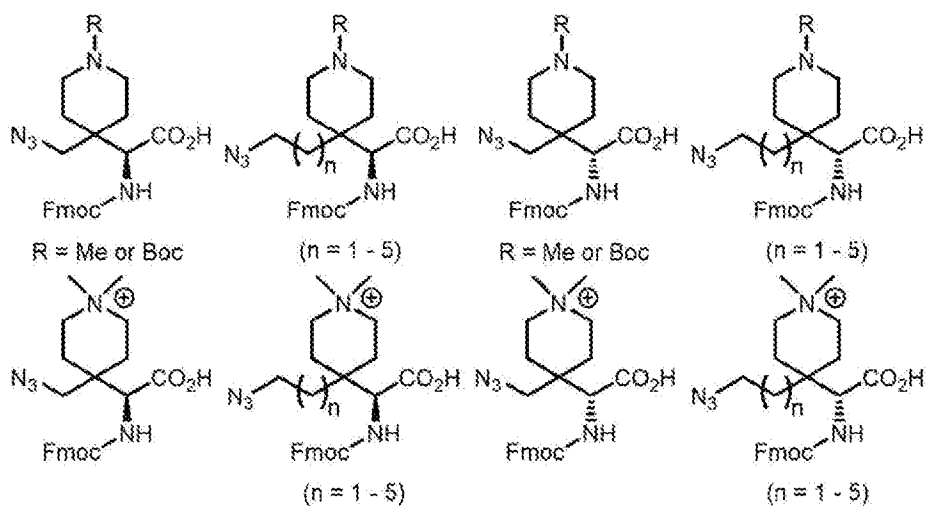
[化263]



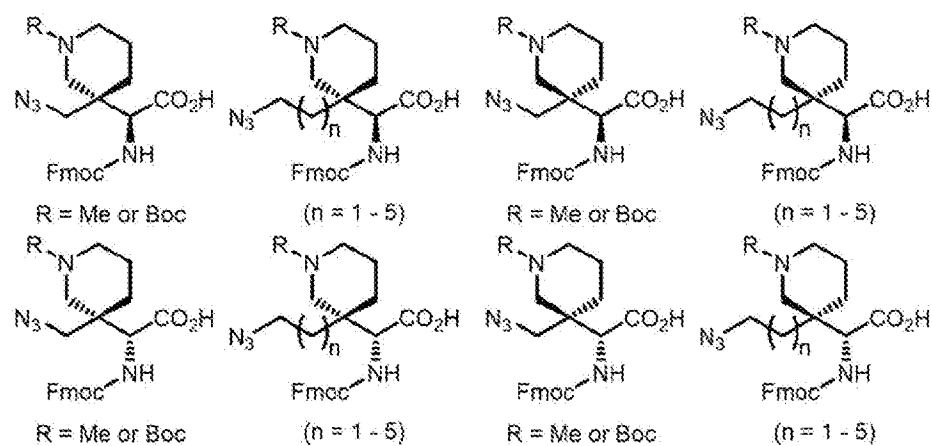
[化264]



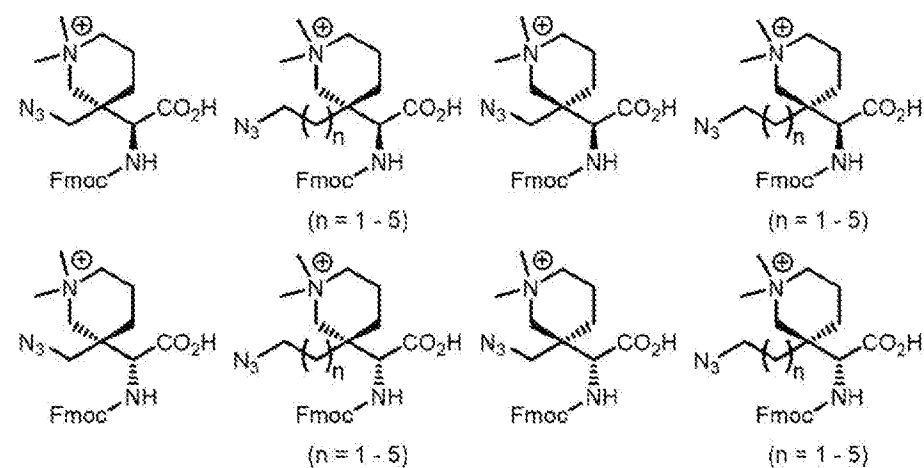
[化265]



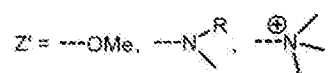
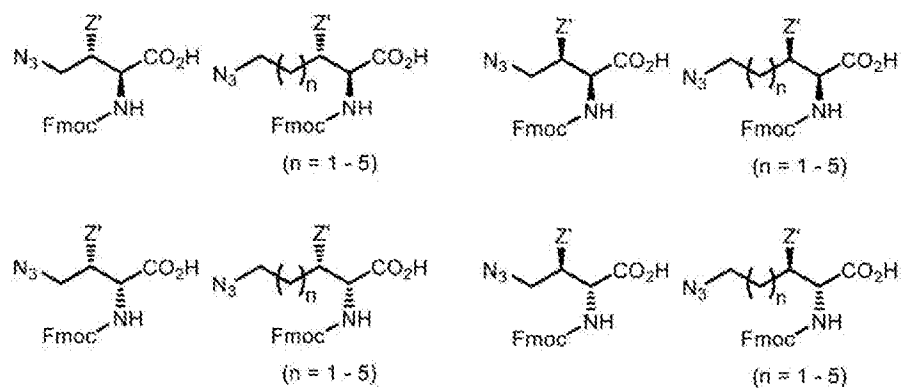
[化266]



[化267]

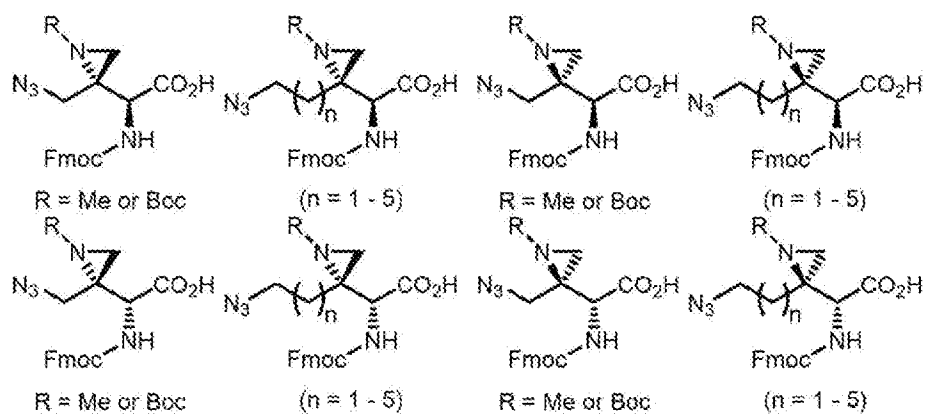


[化268]

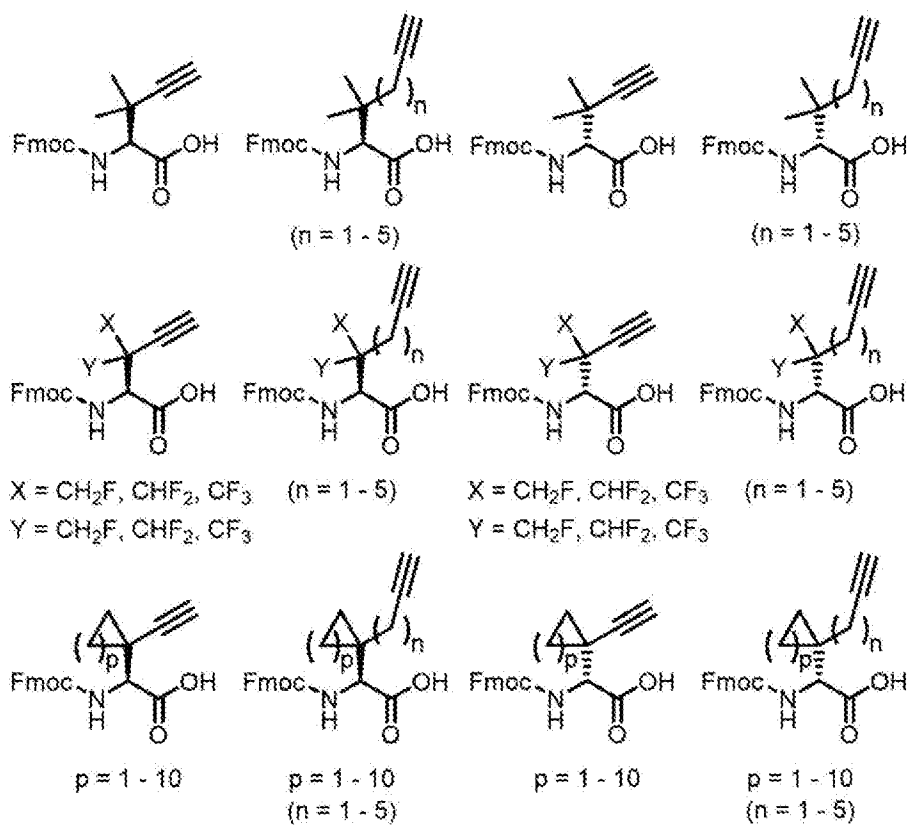


$R = \text{Me or Boc}$

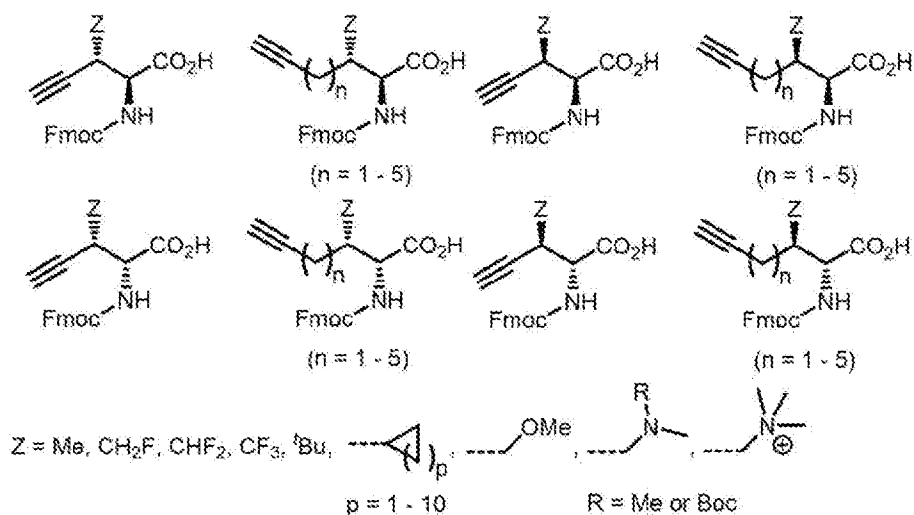
[化269]



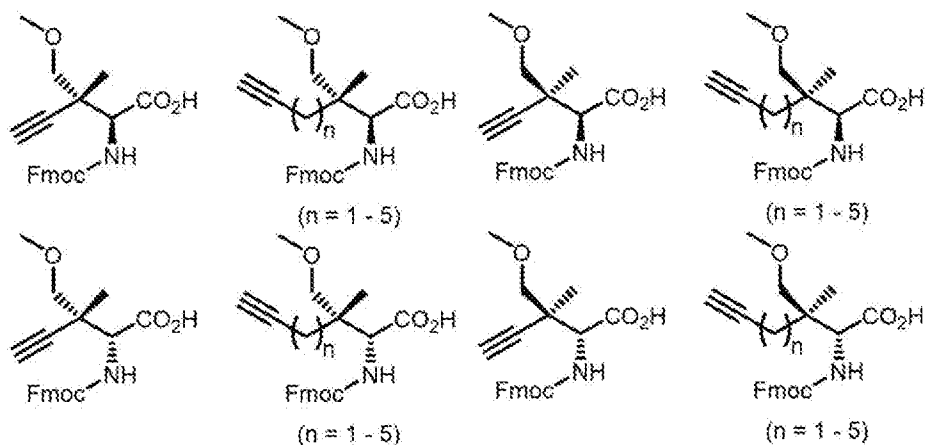
[化270]



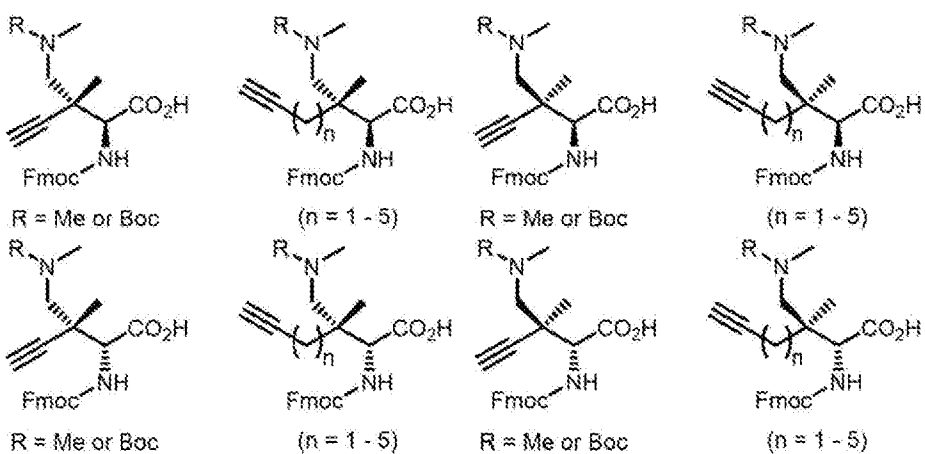
[化271]



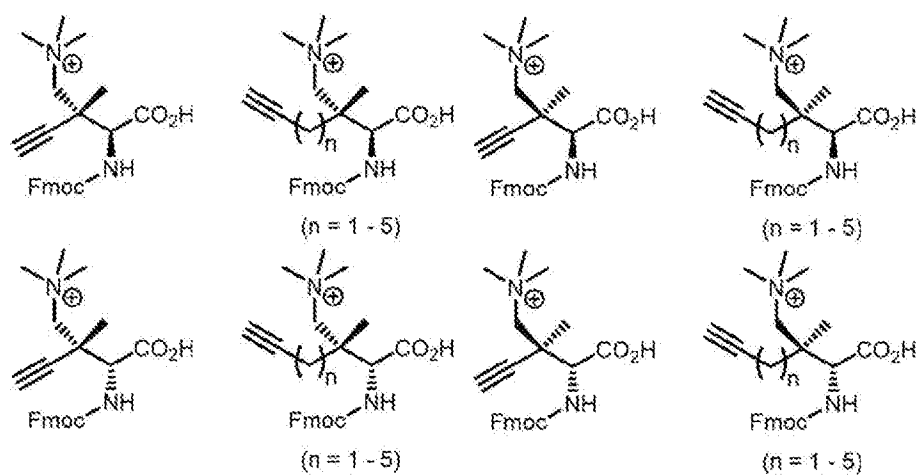
[化272]



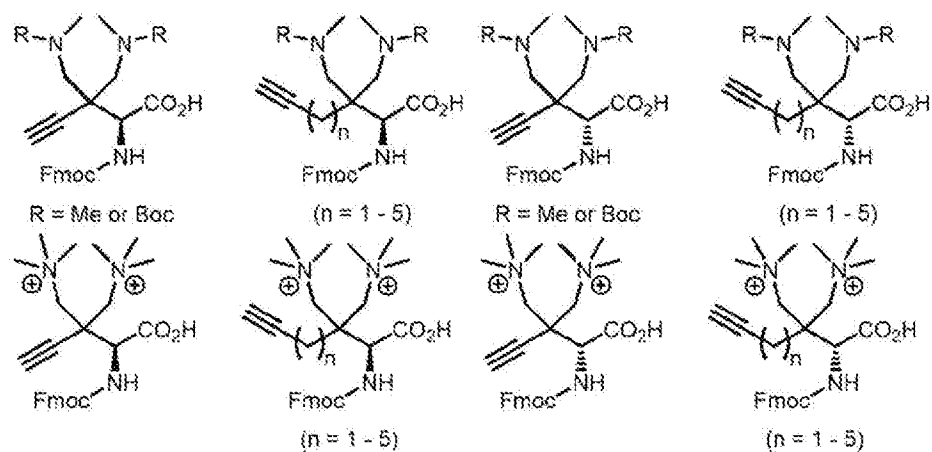
[化273]



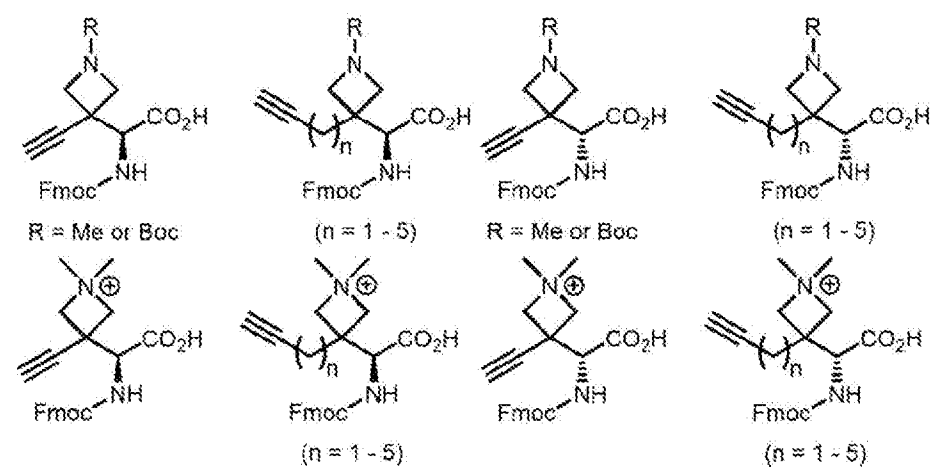
[化274]



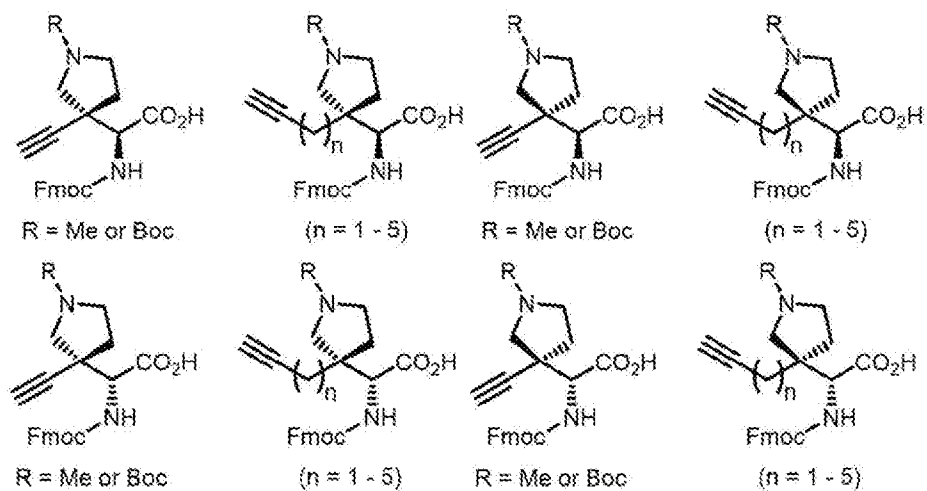
[化275]



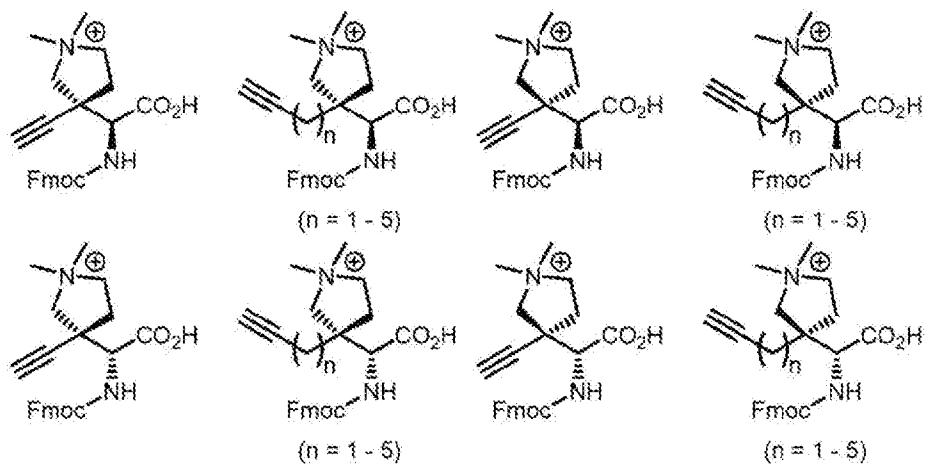
[化276]



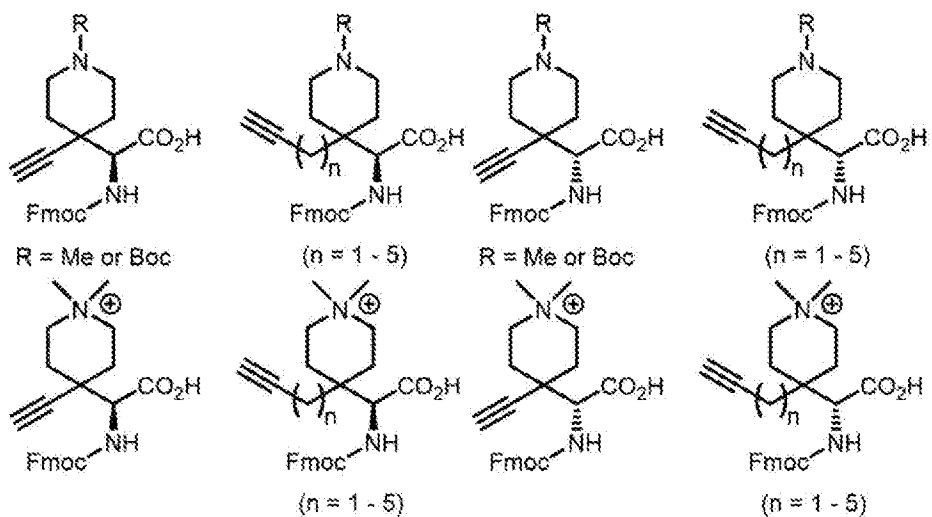
[化277]



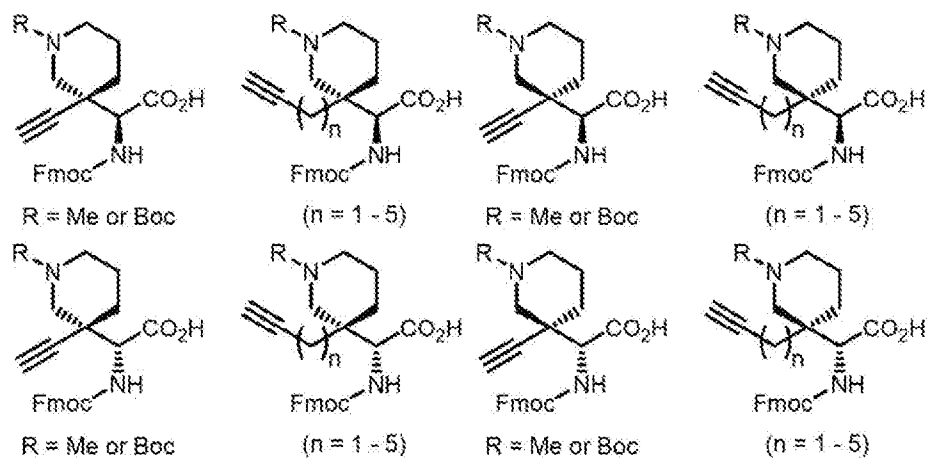
[化278]



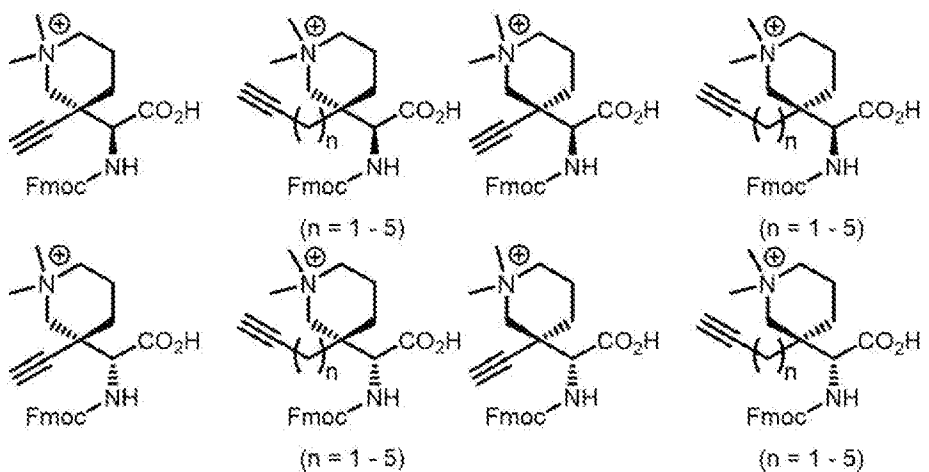
[化279]



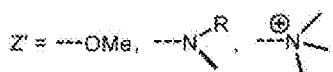
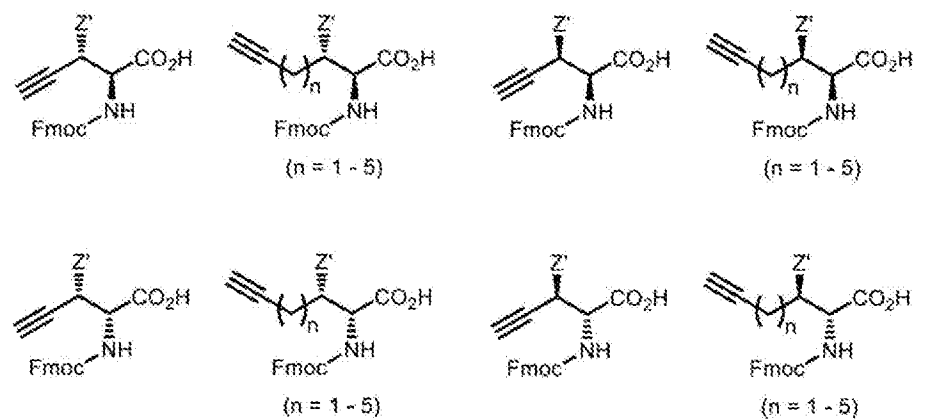
[化280]



[化281]

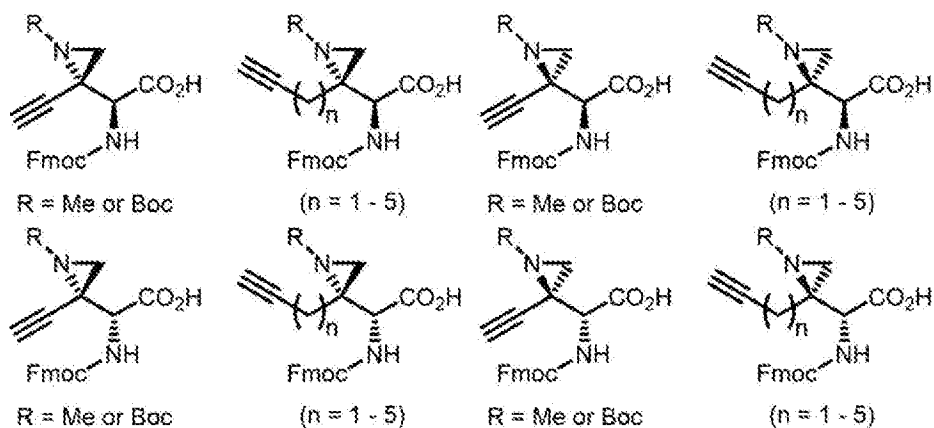


[化282]

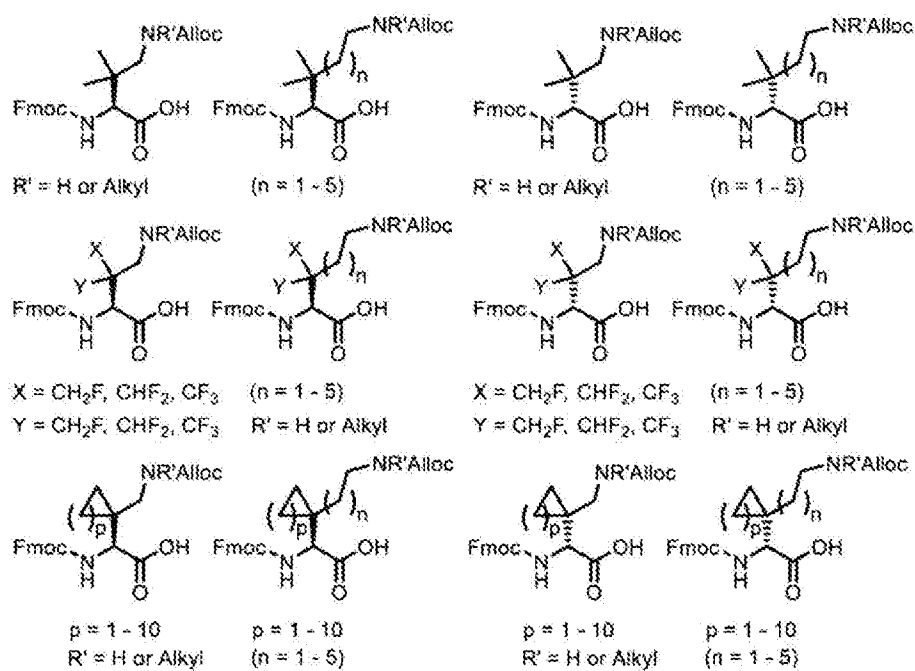


R = Me or Boc

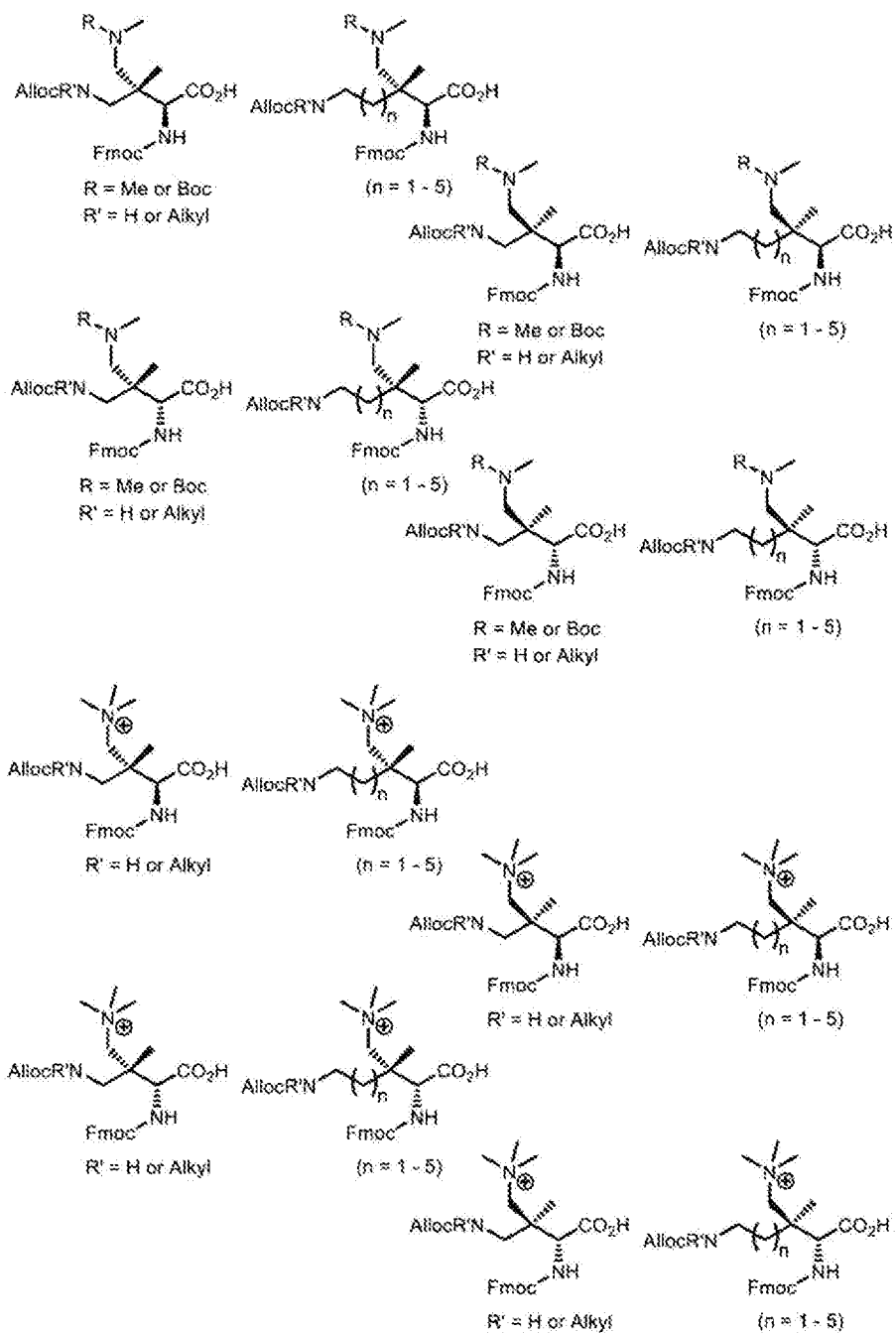
[化283]



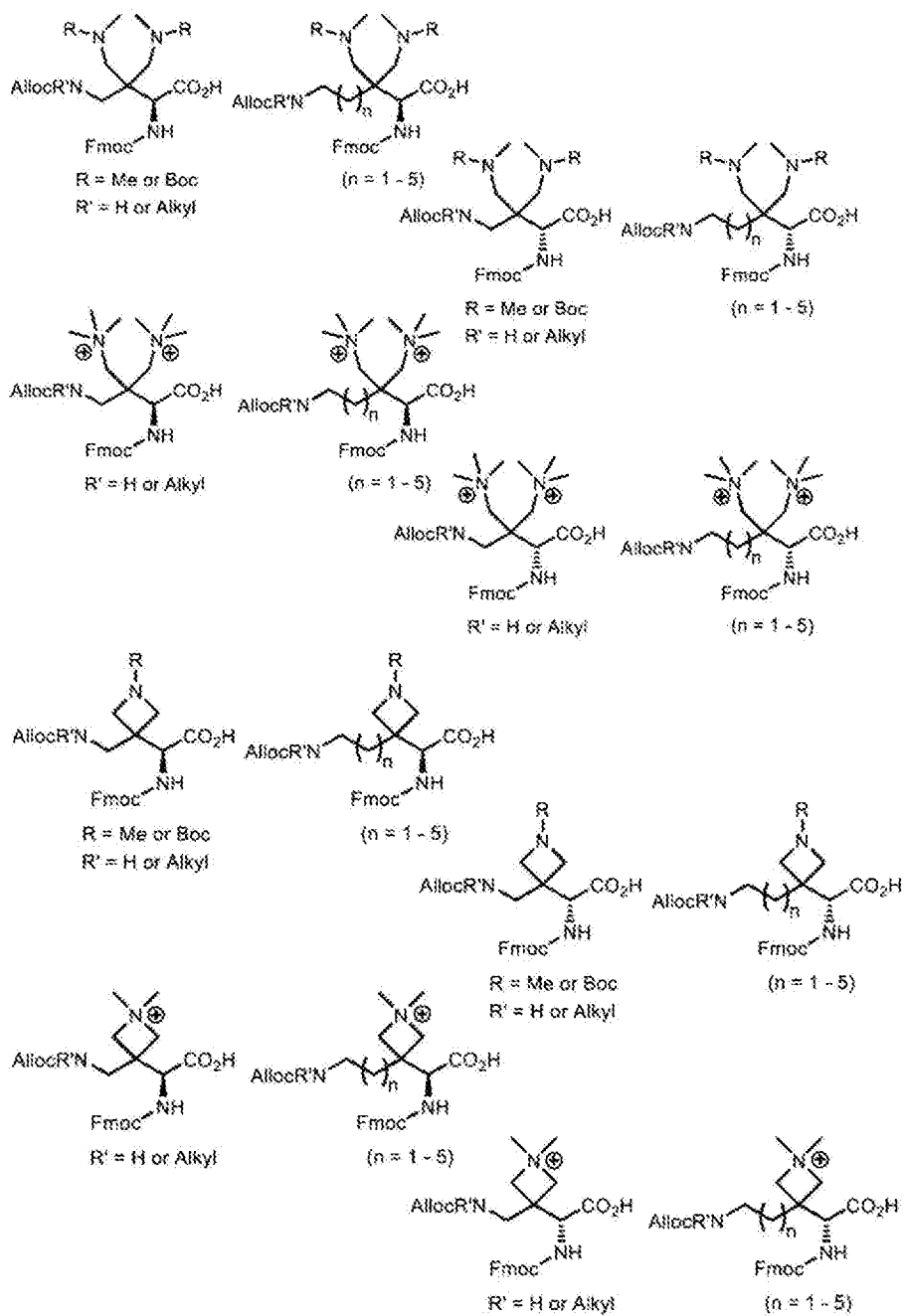
[化284]



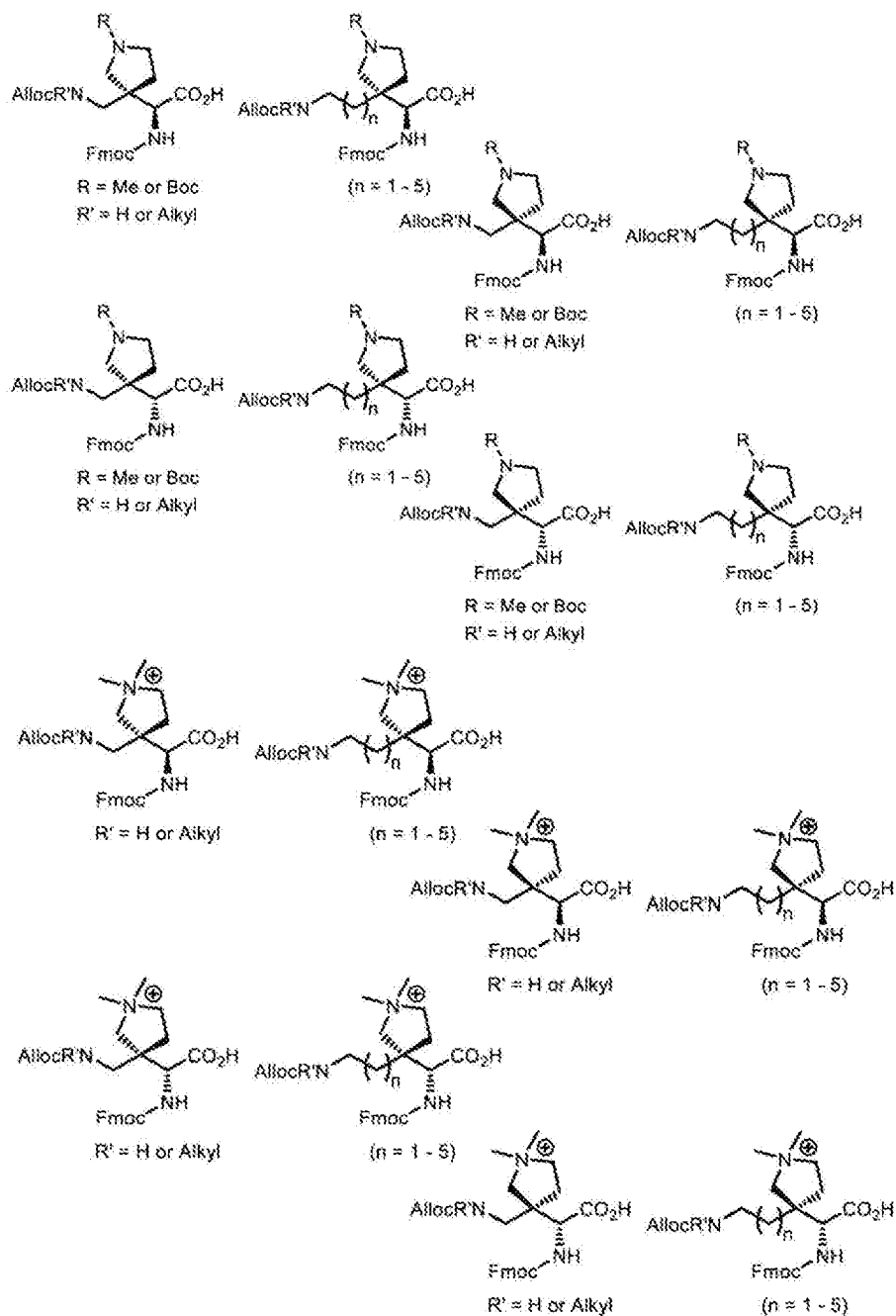
[化286]



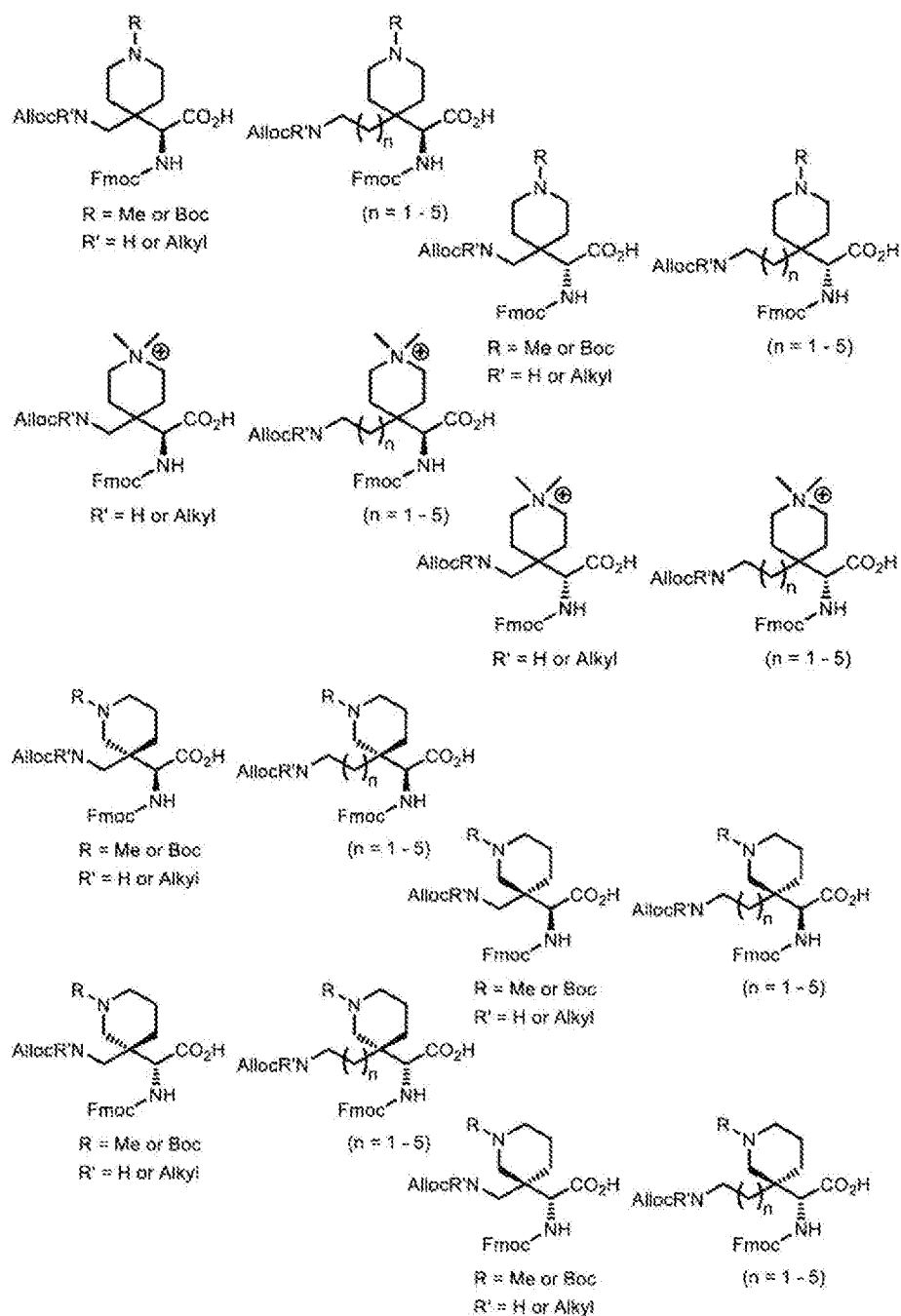
[化287]



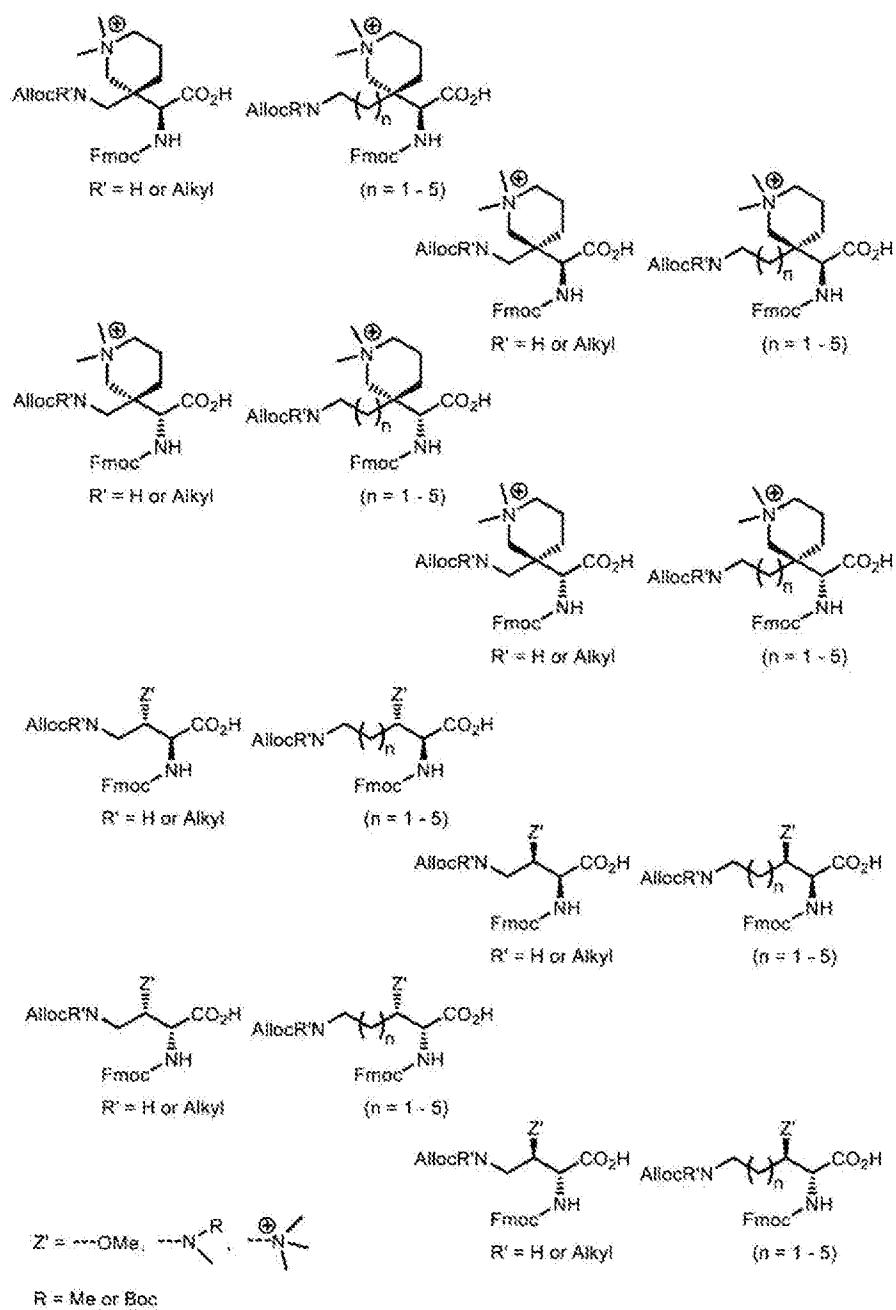
[化288]



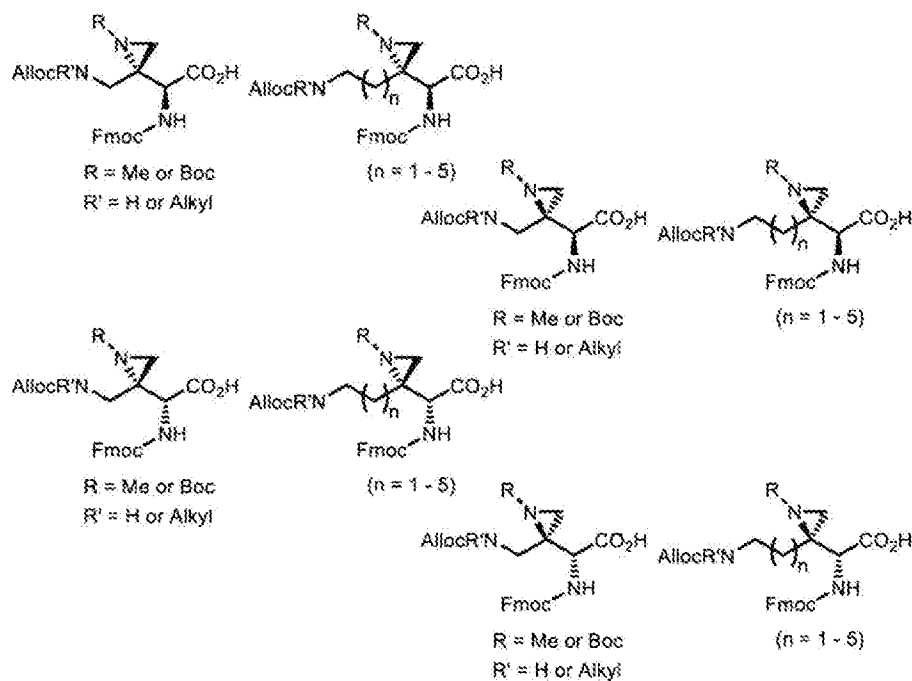
[化289]



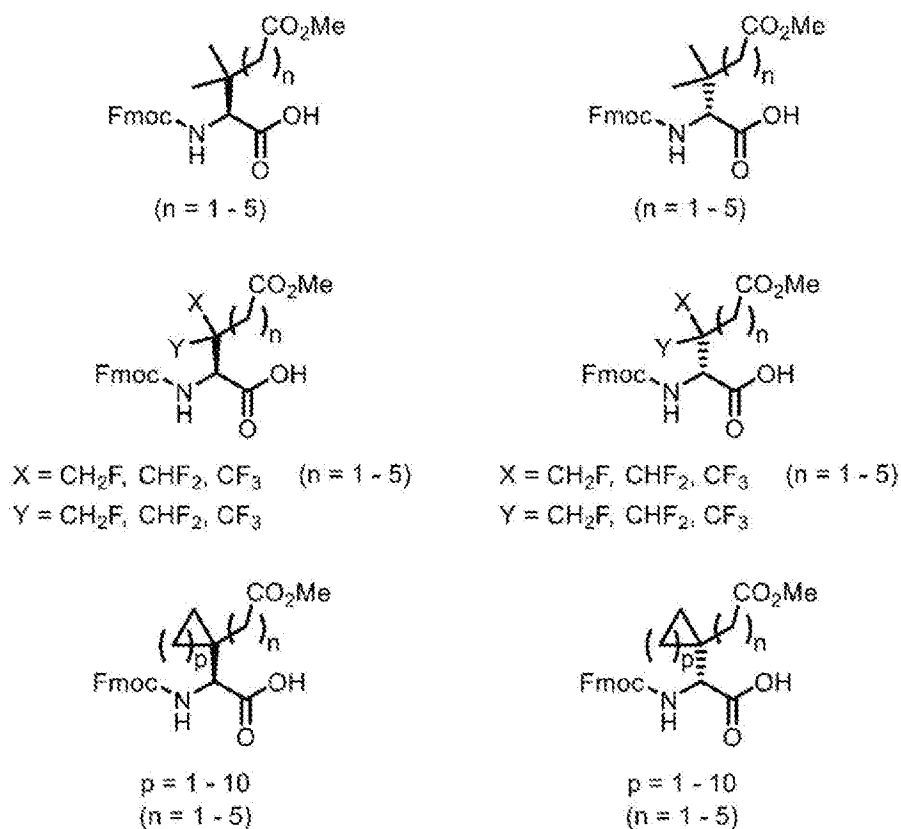
[化290]



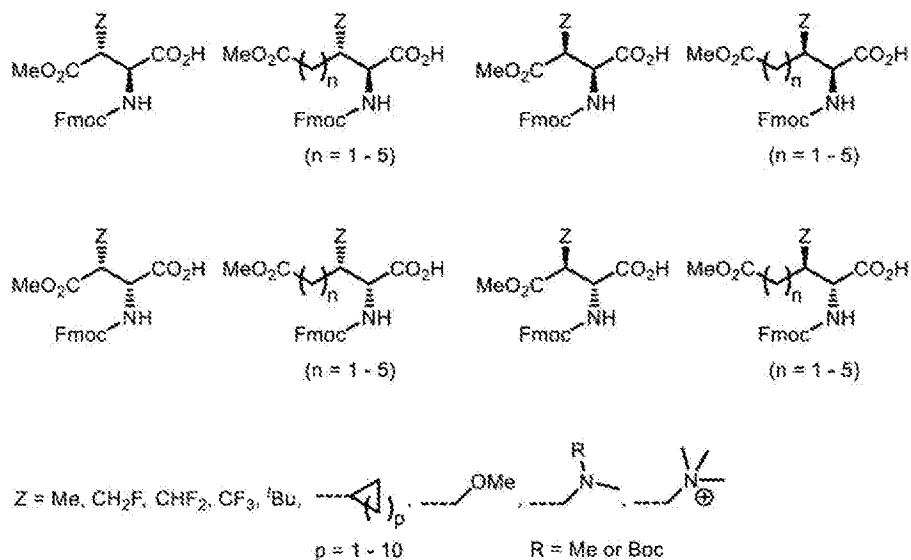
[化291]



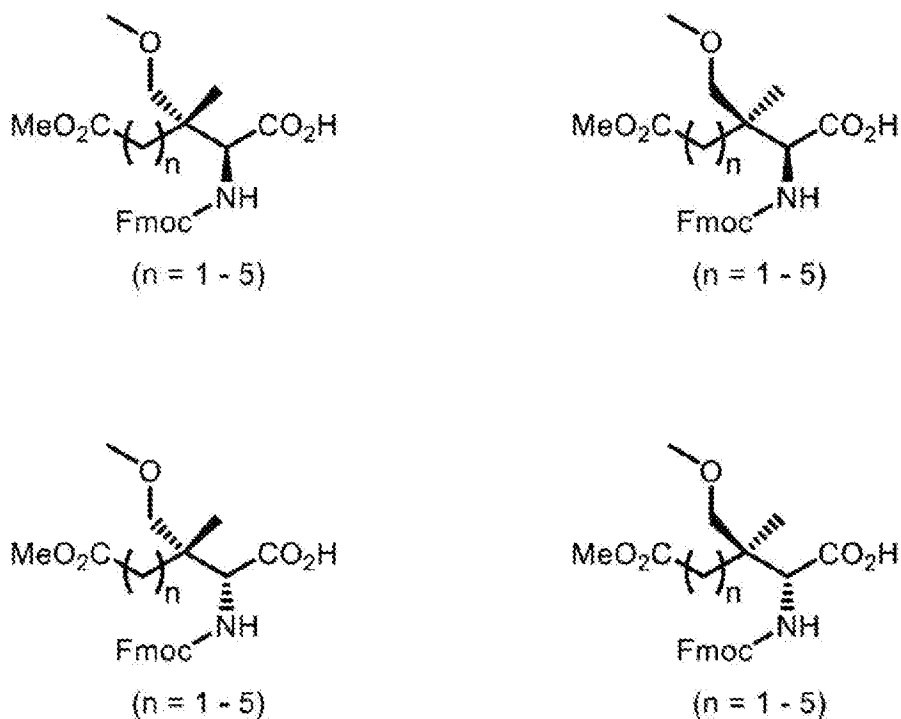
[化292]



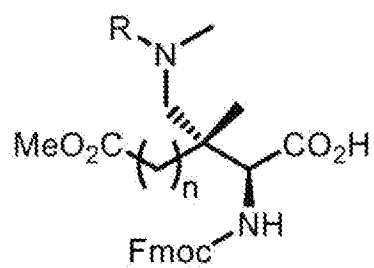
[化293]



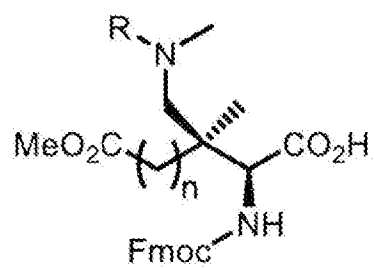
[化294]



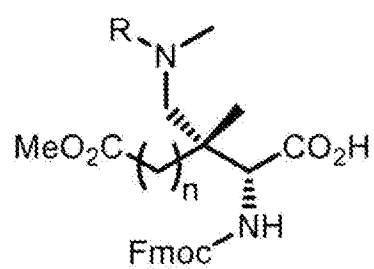
[化295]



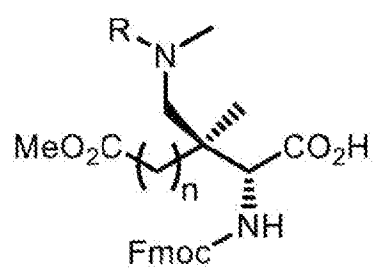
$\text{R} = \text{Me or Boc}$
 $(n = 1 - 5)$



$\text{R} = \text{Me or Boc}$
 $(n = 1 - 5)$

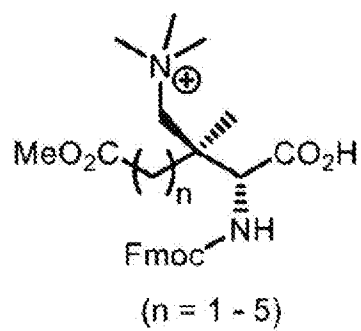
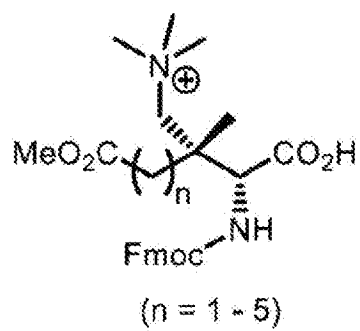
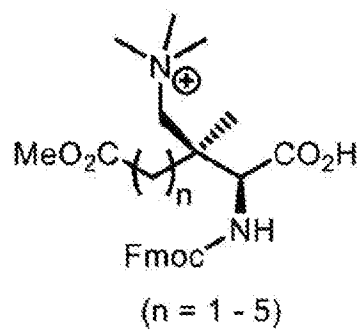
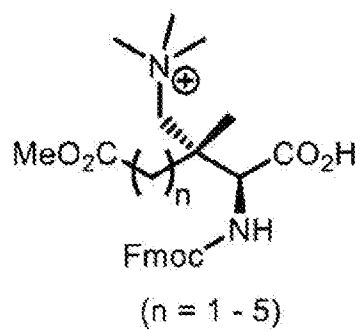


$\text{R} = \text{Me or Boc}$
 $(n = 1 - 5)$

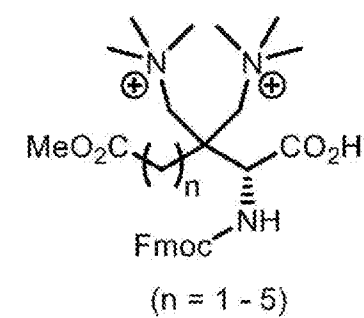
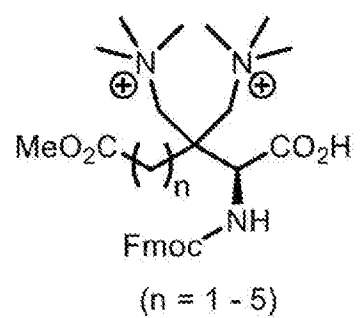
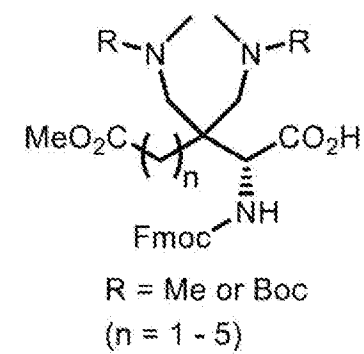
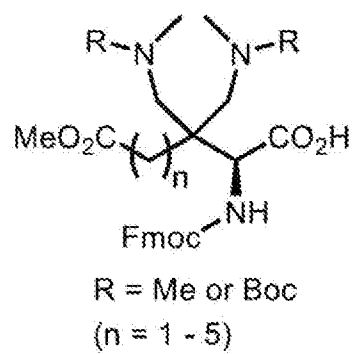


$\text{R} = \text{Me or Boc}$
 $(n = 1 - 5)$

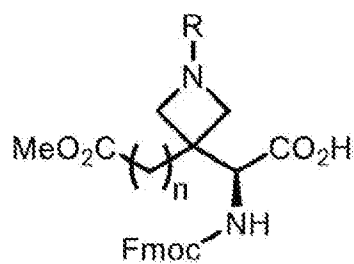
[化296]



[化297]

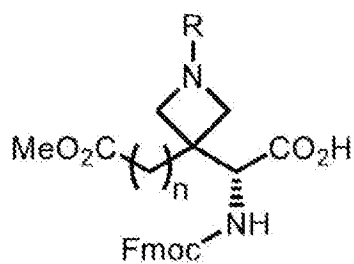


[化298]



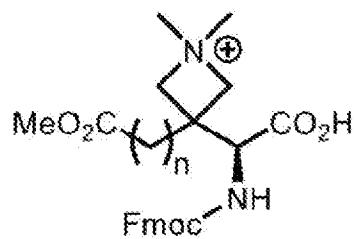
R = Me or Boc

(n = 1 - 5)

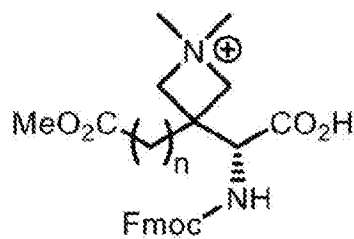


R = Me or Boc

(n = 1 - 5)

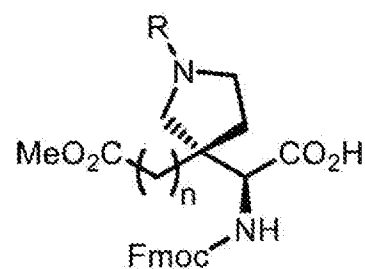


(n = 1 - 5)



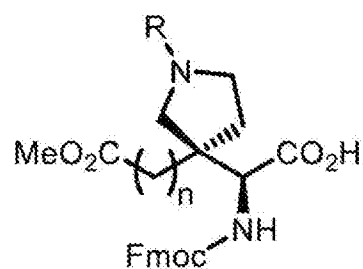
(n = 1 - 5)

[化299]



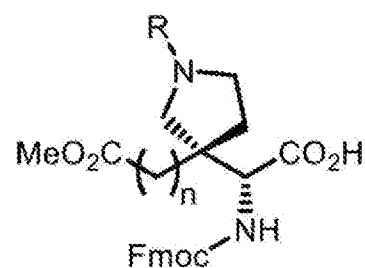
R = Me or Boc

(n = 1 - 5)



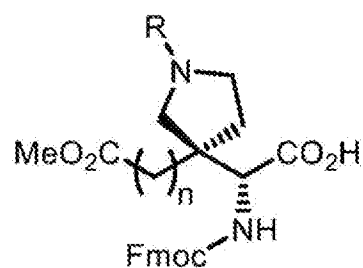
R = Me or Boc

(n = 1 - 5)



R = Me or Boc

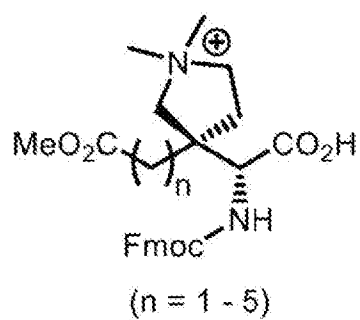
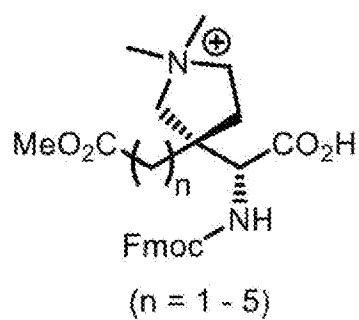
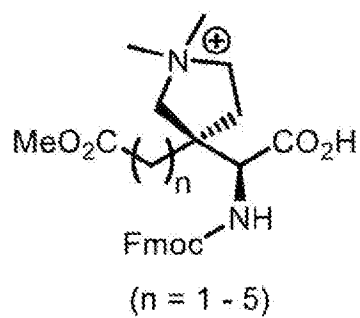
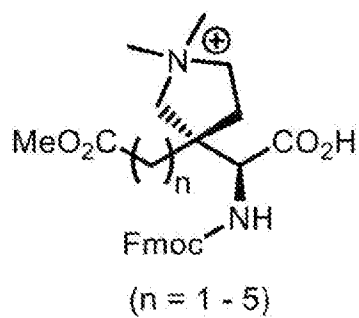
(n = 1 - 5)



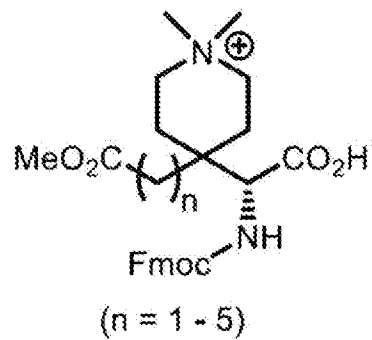
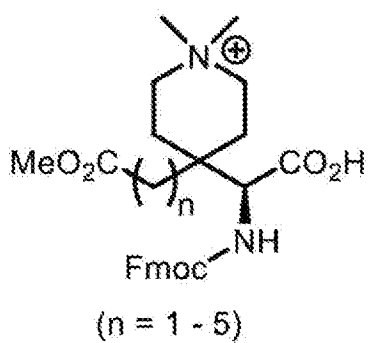
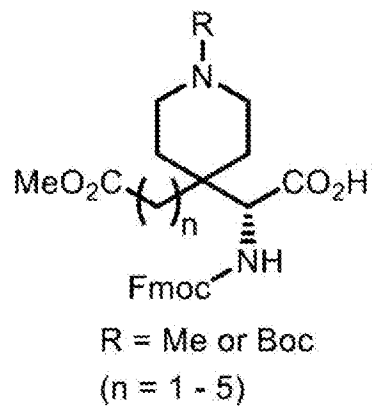
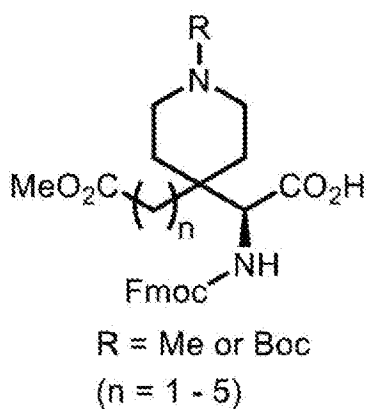
R = Me or Boc

(n = 1 - 5)

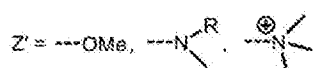
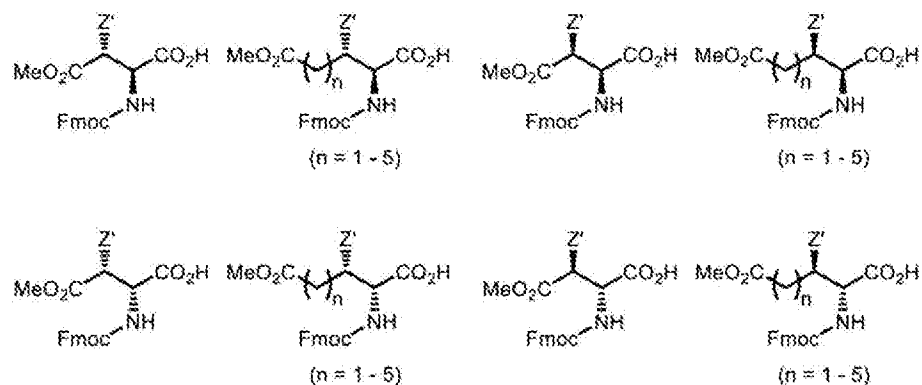
[化300]



[化301]

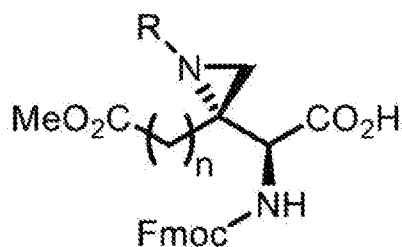


[化304]

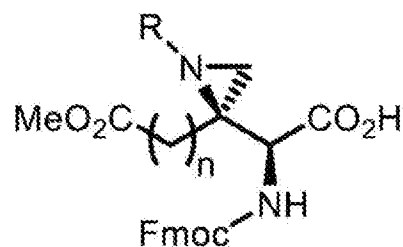


R = Me or Boc

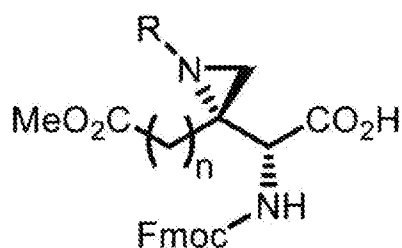
[化305]



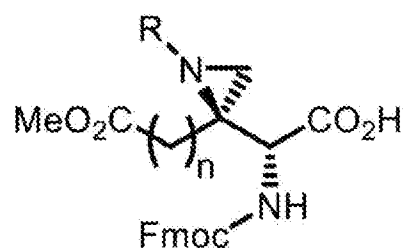
R = Me or Boc
(n = 1 - 5)



R = Me or Boc
(n = 1 - 5)



R = Me or Boc
(n = 1 - 5)



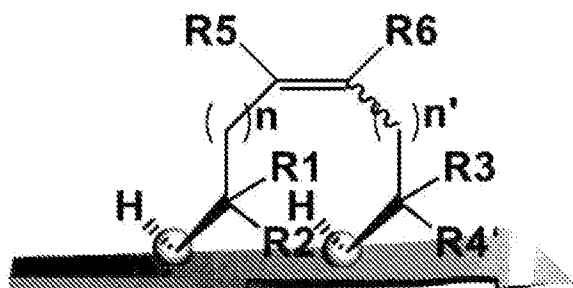
R = Me or Boc
(n = 1 - 5)

[0306] (実施例8) 架橋の構築例

本実施例では、架橋反応例を示す。

(1) オレフィンメタセシス

[化306]



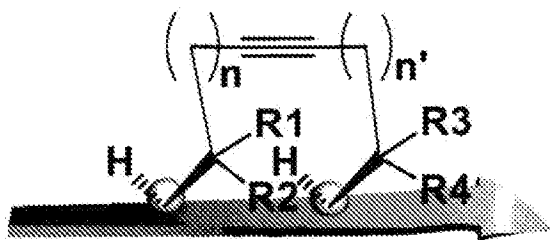
Olefin geometry: E or Z isomer

1,2-ジクロロメタン(DCE)(0.6 mL)に溶解させたビス(トリシクロヘキシルホスフィン)ベンジリデンルテニウム(IV)ジクロリド(Grubbs触媒、第1世代)(8 mg, 9.7 μ mol)を樹脂に加え、窒素雰囲気下で2時間反応させた後、ジクロロメタンで3度洗浄した。この操作を出発原料がすべてなくなるまで繰り返し行った。 β -DM4と β -DM5の組み合わせ以上の架橋の長さで、架橋形成反応が首尾よく進行した。式中R1~R4は、任意の β 位に含まれる任意の置換基を示し、nおよびn'は任意の整数である。R5およびR6はオレフィンメタセシスにおいて使用される任意の置換基を示し、この実験の具体例ではR1~R4はメチルであり、R5およびR6は水素であり、nおよびn'はそれぞれ独立して3~6を示す。

本実施例では、R1~R4が CF_3 のものも実施する。その製造法は上記と同様である。

(2) アルキンメタセシス

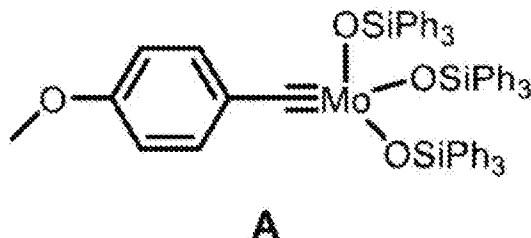
[化307]



樹脂を無水エーテルと無水トルエンで3回洗浄し、無水トルエン (0.5 mL)

に溶解させたMo触媒A (1 mg, 0.96 μmol)を加え、40℃で1.5時間反応させた後、トルエンとジクロロメタンで3階ずつ洗浄した。

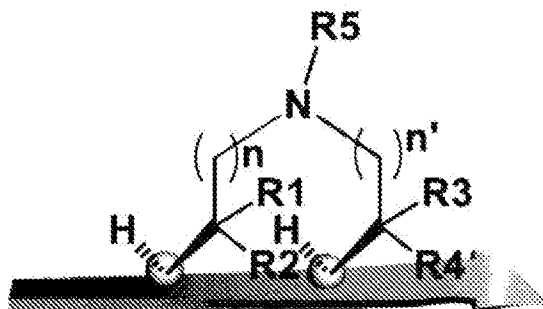
[化307-2]



式中R 1～R 4は、任意の β 位に含まれる任意の置換基を示し、nおよびn'は任意の整数である。この実験の具体例ではR 1～R 4はメチルであり、nおよびn'はそれぞれ独立して3～6を示す。

(3) 還元的アミノ化

[化308]



樹脂にジメチルホルムアミド (0.45 mL)、 NaBH_3CN (3.8 mg, 0.06 mmol)を加え、6時間室温で反応させ、メタノール、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄した。式中R 1～R 4は、任意の β 位に含まれる任意の置換基を示し、R5は還元的アミノ化において使用される任意の基であり、nおよびn'は任意の整数である。この実験の具体例ではR 1～R 4はメチルであり、R 5は水素であり、nおよびn'はそれぞれ独立して3～6を示す。

(4) クリックケミストリ

本実施例では、末端アルキンとアジドのクリックケミストリ反応を示す。

[化309]



式中 $R_1 \sim R_4$ は、任意の β 位に含まれる任意の置換基を示し、 n および n' は任意の整数である。この実験の具体例では $R_1 \sim R_4$ はメチルであり、 n および n' はそれぞれ独立して3～6を示す。

Cu(I)触媒による反応

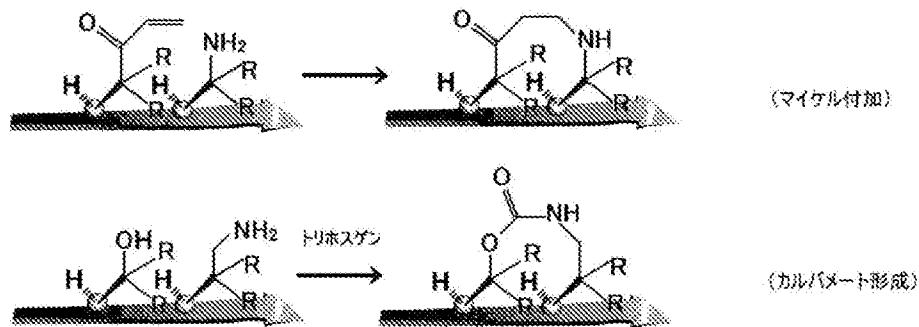
樹脂に無水ジメチルスルホキシド (0.6 mL) に溶解させた臭化銅 (I) (1.43 mg, 0.011 mmol)、水 (0.1 mL) に溶解させたアスコルビン酸ナトリウム (1.98 mg, 0.011 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.017 mL)、2,6-lutidine (0.012 mL, 0.1 mmol) を加え、窒素雰囲気下で16時間反応させ、ジメチルスルホキシド、水、メタノール、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄する。

Ru(II)触媒による反応

樹脂にジメチルホルムアミド (0.5 mL) と $Cp^*RuCl(COD)$ (2.3 mg, 6 μ mol) を加え、60℃で5時間反応させた後、メタノール、0.5% ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウム ジメチルホルムアミド溶液、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄する。

本実施例では、以下のマイケル付加、カルバメート触媒での反応で架橋することもでき、本実施例はこの製造例を提供する。

[化310]



[0307] (実施例9) ペプチドの合成例

以下にペプチドの合成例を示す。

(1) β ストランド架橋ペプチド

[0308] 架橋ペプチドの調製

固相ペプチド合成：ペプチドは、Fmoc化学を用いて、例えば、次の樹脂の1つを用いて調製する。

2-クロロトリチルクロリド樹脂、Methyl Indole AM樹脂、(3-ホルミルインドリル)アセトアミドメチル ポリスチレン、Rink-PEG-PS樹脂(PEG:ポリエチレングリコール、PS:ポリスチレン)、Rink Amide MBHA、Rink Amide MBHA Low Loading、PAL-NovaSyn TG、NovaPEG Rink Amide樹脂、またはNovaPEG Rink Amide Low Loading樹脂。

[0309] 乾燥樹脂を典型的にはジクロロメタン中で、次にN-メチル-2-ピロリドン(NMP)中で使用前に膨潤させる。Fmoc保護基を、NMP中の25% (v/v) ピペリジンを用いて除く(4×5min)。天然アミノ酸は、典型的には60分間4当量のFmoc保護したアミノ酸、カップリング試薬としての4当量の(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ-モルフォリノ-カルベニウムヘキサフルオロリン酸塩(COMU)、および塩基としての8当量のN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)を用いてカップリングする。非天然アミノ酸(例えば本明細書に記載されるもの)は、典型的には120分間3当量のFmoc保護されたアミノ酸、カップリング試薬としての3当量の(1-シアノ-2-エトキシ-

2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ-モルホリノ-カルベニウムヘキサフルオロリン酸塩 (COMU)、および塩基としての6当量のN,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIP EA) を用いてカップリングする。NMPを用いて、樹脂 (5×1 min) を各カップリングおよび脱保護ステップ間に洗浄する。側鎖保護基を除き、次の手順を用いて同時にペプチドを樹脂から切断する。乾燥樹脂をトリフルオロ酢酸:トリイソプロピルシラン:水 (95:2.5:2.5) の溶液によって3時間処理する。インキュベーションの完了後に、溶液の体積をN₂ (ガス) の流れ下における蒸発によって減少させ、もたらされた残さを冷ジエチルエーテルによって処理する。沈殿したペプチドを遠心分離によってペレット化し、上清をデカンテーションし、ペレットを風乾する。粗製ペプチドは典型的にはアセトニトリル:水の1:2溶液中に溶解し、次に逆相HPLCによって0.1% (v/v) トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリルおよび0.1% (v/v) トリフルオロ酢酸を含有する水を移動相の成分として用いて精製する。HPLC画分の純度をLC/MSによって評価し、きれいな画分を集め、speedvacによって濃縮する。ペプチドを次に乾燥状態まで凍結乾燥する。この手順によって、βストランド架橋ペプチドを得る。

[0310] 架橋ペプチドの調製

Rink Amide MBHA樹脂(100 - 200 mesh)を用いて標準的なFmoc固相合成により、すべてのペプチドを合成した。天然アミノ酸の縮合反応は1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシド ヘキサフルオロホスフェート(HATU)により、非天然アミノ酸の縮合反応は1-[(1-(シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノ)]ウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(COMU)により行った。以下、縮合反応条件を記載する。

天然アミノ酸の縮合条件

樹脂 (30 mmol)

天然アミノ酸 (4等量)

HATU (34 mg)

N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA) (42 mL)

N-メチル-2-ピロリドン(NMP) (0.48 mL)

反応時間: 2時間

非天然アミノ酸の縮合条件

樹脂 (30 mmol)

非天然アミノ酸 (2等量)

COMU (19 mg)

N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA) (21 mL)

N-メチル-2-ピロリドン(NMP) (0.24 mL)

反応時間: 6時間

[0311] 以下の表の組成および配列を有する架橋ペプチドを上記の手順で調製した。

[表B]

PI3K - 4-6 (Ac)		PI3K - 4-6 (FITC)	
Position	Amino Acid	Position	Amino Acid
0	R	0	R
1	H	1	H
2	β -DM4	2	β -DM4
3	K	3	K
4	β -DM6	4	β -DM6
5	F	5	F
6	I	6	I
7	W	7	W
8	Ac	8	β -Ala
		9	FITC

[0312] ペプチドの精製と質量解析

日立ハイテクサイエンス製高速液体クロマトグラフ Chromasterにより、アセトニトリル : 0.1%トリフルオロ酢酸含有水 = 30 : 70からアセトニトリル : 0.1%トリフルオロ酢酸含有水 = 54 : 46への28分間リニアグラジエント (1.0 mL / min, 280 nm)で分取・精製を行った。 β -DM4と

β -DM6、 β -DM5と β -DM6の組み合わせでは、オレフィンメタセシス反応で生じた2つの異性体をC18カラムにより分離できた（以下、Bridge PeptideをBPと表記し、BP 4-6 1st、BP 4-6 2nd、BP 5-6 1st、BP 5-6 2ndと記載）。

質量解析はブルカー・ダルトニクス社製 超高分解能ESI-UHR-TOF/MSシステム impact HDにより行った。

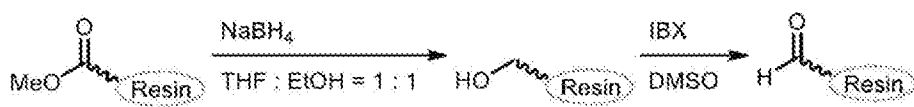
[表5]

ペプチド配列	[M + H] ⁺ found	[M + 2H] ²⁺ found	[M + H] ⁺ calculated	[M + 2H] ²⁺ calculated
Ac-WIF[K]HR-NH ₂ (WT)	1153.6923	577.4456	1153.6999	577.3538
Ac-WIF β -DM4 K β -DM5 HR-NH ₂ (BP 4-6)	1191.7085	596.4425	1191.7154	596.3616
Ac-WIF β -DM4 K β -DM6 HR-NH ₂ (BP 4-6 1st)	1205.7299	603.4104	1205.7310	603.3694
Ac-WIF β -DM4 K β -DM5 HR-NH ₂ (BP 4-6 2nd)	1205.7236	603.4118	1205.7310	603.3694
Ac-WIF β -DM5 K β -DM4 HR-NH ₂ (BP 5-6)	1191.7101	596.4416	1191.7154	596.3616
Ac-WIF β -DM5 K β -DM5 HR-NH ₂ (BP 5-6)	1205.7274	603.4289	1205.7310	603.3694
Ac-WIF β -DM5 K β -DM6 HR-NH ₂ (BP 5-6 1st)	1219.7433	610.4206	1219.7467	610.3773
Ac-WIF β -DM5 K β -DM5 HR-NH ₂ (BP 5-6 2nd)	1219.7445	610.4195	1219.7467	610.3773
Ac-WIF β -DM6 K β -DM4 HR-NH ₂ (BP 6-6)	1205.7301	603.4196	1205.7310	603.3694
Ac-WIF β -DM6 K β -DM5 HR-NH ₂ (BP 6-6)	1219.7430	610.4250	1219.7467	610.3773
Ac-WIF β -DM6 K β -DM6 HR-NH ₂ (BP 6-6)	1233.7621	617.4311	1233.7623	617.3851

[0313] （実施例10）固相ペプチド合成におけるメチルエステルからアルデヒドへの転換

本実施例では、固相ペプチド合成におけるメチルエステルからアルデヒドへの転換を以下のスキームに基づいて行う。

[化311]



Resin (30 μ mol)に1:1 EtOH:THF (1.5 mL)を加え、NaBH₄ (5.7 mg, 0.15 mmol)を加え、室温で24時間反応させ、メタノールとテトラヒドロフランで洗浄した。ジメチルスルホキシド (1.5 mL)と2-iodoxybenzoic acid (34 mg, 0.12 mmol)を順次加え、18時間室温で反応させ、ジメチルスルホキシドとジクロロメタンで洗浄した。

[0314] （実施例11） β シート構造をとることの検出／確認

本実施例では、本開示の架橋ペプチドが β ストランド構造をとることの検出／確認を行った。

本実施例では、本開示の架橋ペプチドがCDによって β ストランド構造を取ることを確認した。また、本開示の架橋ペプチドが β ストランド構造を取ることは、NMRおよび分子動力学計算でも示することができる。

円偏光二色性 (CD)による解析

JASCO J-820分光旋光計により、以下の測定条件でペプチド (濃度: 40 - 100 μ M)の円偏光二色性 (CD)による解析を行った。

β ストランド含有量 (β strand content)を実験で得られたCDスペクトルから計算する。

コンフォメーション解析

測定条件

Wavelength: 190 - 260 nm

Temperature: 20 $^{\circ}$ C

50 mMリン酸ナトリウム緩衝液, pH7.4

図1-1および図1-2は、本開示の架橋ペプチドのCDスペクトルの測定結果を示す。

β -ストランドへの架橋の長さの影響

測定条件

波長: 190 - 260 nm

温度: 20 $^{\circ}$ C

50 mMリン酸ナトリウム緩衝液, pH7.4

図2は、本開示の架橋ペプチドのCDスペクトルの測定結果を示す。

[0315] (実施例11) アッセイ

本実施例では、熱変性への安定性試験を行った。

上記実施例で合成した架橋ペプチド (BP4-6 1st) を以下の条件で熱変性に対する安定性試験を行った。

熱変性への安定性評価実験

測定条件

波長: 217 nm

温度: 0 - 90 °C

50 mMリン酸ナトリウム緩衝液, pH7.4

図3は、本開示の架橋ペプチドの熱変性への安定性評価実験の結果を示す。

[0316] (実施例12) NMR解析

ペプチドを H_2O : D_2O = 9 : 1に溶解させ、水抑制 (water suppression)条件下で ^1H -NMR、COSY、HSQC、TOCSY、NOESY測定を行う。

[0317] (実施例13) タンパク質分解酵素に対する安定性

ペプチドをトリプシン消化緩衝液 (0.1 M 炭酸水素アンモニウム, pH 8.0)に溶解させる。アガロースに固定化されたトリプシンを遠心分離機を用いてトリプシン消化緩衝液で3回洗浄した後、トリプシン消化緩衝液を加え、この混合物をトリプシン消化緩衝液に溶解させたペプチドに加える。

[0318] 遠心分離機を用いて反応の経時変化を追い、HPLCもしくはLC/MSにより出発原料と分解物を定量的に解析することで分解酵素に対する安定性を評価する。

[0319] (実施例14) 細胞膜透過能のアッセイHeLa細胞を10% fetal bovine serumとpenicillin/streptomycinを含むDMEMで増殖させ、トリプシン処理後に遠心分離機を利用して培地で2度洗浄し、マルチウェルプレートに播種して一晩インキュベーションした。HeLa細胞にFITCでラベルしたペプチドを加え、37°Cでインキュベーションした。培地で2度そしてPBSで2度洗浄し、トリプシン処理を37°Cで行った。HeLa細胞を回収し遠心分離機を利用して培地で2度そしてPBSで2度洗浄し、propidium iodideを含むPBSを加えた。細胞膜透過能をFACSにより定量的に解析した。

(ペプチドの配列と質量分析による同定)

[化312]

ペプチド配列	[M + H] ⁺ found	[M + 2H] ²⁺ found	[M + H] ⁺ calculated	[M + 2H] ²⁺ calculated
FITC-WIF I K I HR-NH ₂ (WT)	1572.7790	786.4248	1571.7568	786.3823
FITC-WIF (S)-βDM4 K (S)-βDM6 I I R-NH ₂ (BP 4-6 1st)	1624.8021	812.4327	1623.7879	812.3979
FITC-WIF (S)-βDM4 K (S)-βDM6 I I R-NH ₂ (BP 4-6 2nd)	1624.6085	812.4223	1623.7879	812.3979



WT



BP 4-6

(FACSによる細胞膜透過能の評価)

[化313]

(a) 細胞膜透過能の比較

Peptide (μM)	Mean: FITC-A
WT (0.1 μM)	3192
BP 4-6 1st (0.1 μM)	5910
BP 4-6 2nd (0.1 μM)	4454

(b) 細胞膜透過能の濃度依存性の評価

Peptide (μM)	Mean: FITC-A
BP 4-6 1st (0.1 μM)	5910
BP 4-6 1st (1 μM)	19846

[0320] (エンドサイトーシスの検証)

(a) 4°C インキュベーション

HeLa細胞を10% fetal bovine serumとpenicillin/streptomycinを含むDME Mで増殖させ、トリプシン処理後に遠心分離機を利用して培地で2度洗浄し、マルチウェルプレートに播種して一晩インキュベーションする。HeLa細胞を30分間4°Cでインキュベーションし、FITCでラベルしたペプチドを加え、4°Cでインキュベーションする。培地で2度そしてPBSで2度洗浄し、トリプシン処理を37°Cで行う。HeLa細胞を回収し遠心分離機を利用して培地で2度そしてPBSで2度洗浄し、propidium iodideを含むPBSを加える。細胞膜透過能をFACSにより定量的に解析する。

[0321] (b) 10 mM アジ化ナトリウムと50 mM 2-deoxy-D-glucoseによるATP産生阻害

HeLa細胞を10% fetal bovine serumとpenicillin/streptomycinを含むDMEMで増殖させ、トリプシン処理後に遠心分離機を利用して培地で2度洗浄し、マルチウェルプレートに播種して一晩インキュベーションする。HeLa細胞に10 mM アジ化ナトリウムと50 mM 2-deoxy-D-glucoseを加えて60分

間インキュベーションし、FITCでラベルしたペプチドを加え、37℃でインキュベーションする。培地で2度そしてPBSで2度洗浄し、トリプシン処理を37℃で行う。HeLa細胞を回収し遠心分離機を利用して培地で2度そしてPBSで2度洗浄し、propidium iodideを含むPBSを加える。細胞膜透過能をFACSにより定量的に解析する。

[0322] (実施例15) 分子動力学計算

Gromacsに実装されたレプリカ交換分子動力学 (REMD)シミュレーションを実施し、架橋ペプチドのコンフォメーションをサンプリングした。コンフォメーション分布から自由エネルギー地形を求め、 β ストランド形成の自由エネルギーと β ストランドの出現割合を定量的に解析する。

(ペプチド配列とラマチャンドラプロット解析)

(a) BP 4-6 Z__A | a (BP 4-6__A | aにおいて架橋部分の二重結合がZ体の架橋ペプチド)における結果を図5に示す。

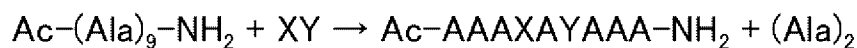
(b) BP 4-6 E__A | a (BP 4-6__A | aにおいて架橋部分の二重結合がE体の架橋ペプチド)における結果を図6に示す。

[0323] (実施例16) 量子化学計算による β ストランド安定化能の評価

β ストランド構造における量子化学計算をGaussian16により行った。構造最適化と振動解析計算は密度汎関数法 (DFT) であるM06-2X/6-31G (d, p) により、一点エネルギー計算はM06-2X/6-311G (2d, p) により行った。すべての計算はPCM (Polarizable Continuum Model) 法を用いた水媒体中で行い、PCMはIEFPCM (Integral Equation Formalism variant PCM) を用いた。

人工アミノ酸と架橋による β ストランド構造の安定化効果は、以下の仮定上の反応のエネルギーを計算することにより評価した。 β ストランド構造束縛条件下と束縛なしの条件下において、アラニンの場合とのエネルギー差を求めることで安定化効果を評価した。

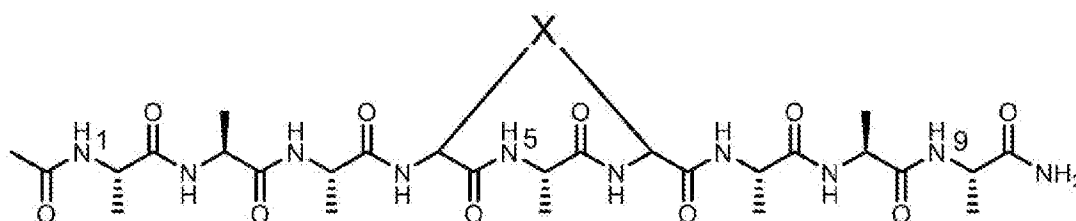
[化314]



(a) 架橋のオレフィン部位の異性体による β ストランド構造へのひずみの評価

β ストランド構造のひずみは、N1-N5-N9の角度により評価した。

[化315]



X	$\angle \text{N1-N5-N9} (^{\circ})$	ΔE (kcal/mol)	X	$\angle \text{N1-N5-N9} (^{\circ})$	ΔE (kcal/mol)
	179.8	-		176.8	2.24
	160.5	14.29		178.0	-0.27
	165.0	-2.68		153.4	0.15
	164.6	2.74		150.2	6.15
	170.0	-8.78		171.7	-0.40

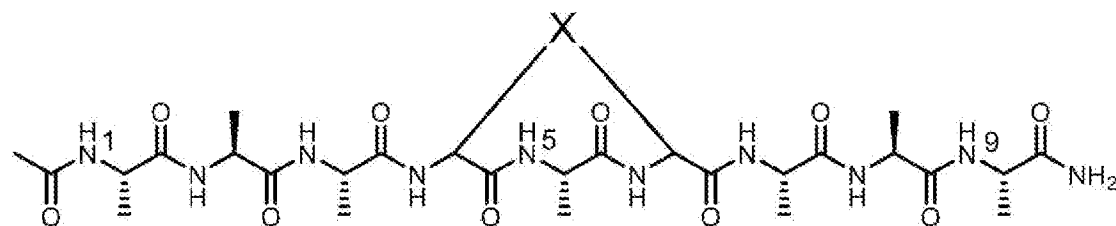
*はペプチド鎖への結合点を示す。

オレフィンで架橋された架橋ペプチドの1つの構造最適化計算の結果の3次元構造を図7に示す。

(b) 人工アミノ酸の立体異性体の評価

β ストランド構造のひずみは、N1-N5-N9の角度により評価した。

[化316]



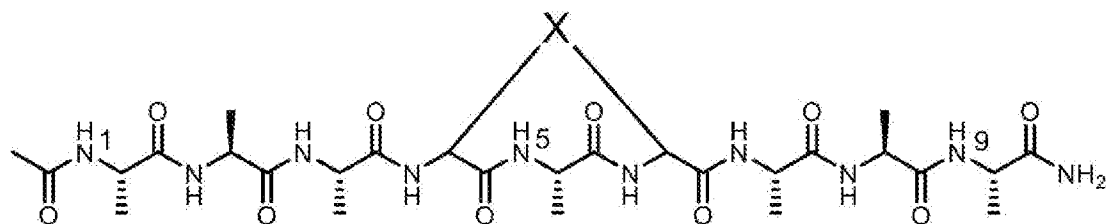
X	$\angle \text{N1-N5-N9} (^{\circ})$	$\Delta E \text{ (kcal/mol)}$	X	$\angle \text{N1-N5-N9} (^{\circ})$	$\Delta E \text{ (kcal/mol)}$
	165.9	-2.88		168.3	-4.46
	141.6	-5.19		131.9	-7.18

*はペプチド鎖への結合点を示す。

(c) オレフィン以外の架橋ペプチドの評価

β ストランド構造のひずみは、N1-N5-N9の角度により評価した。

[化317]



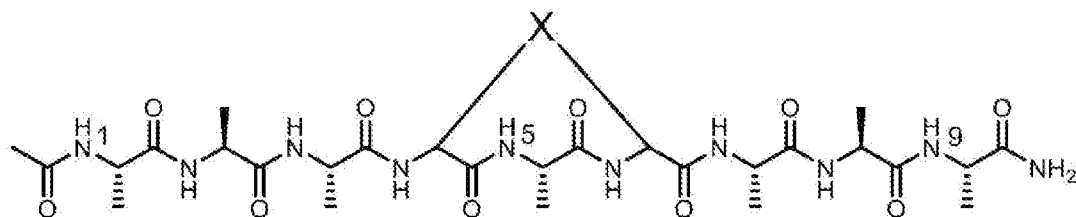
X	∠N1-N5-N9 (°)	ΔE (kcal/mo)	X	∠N1-N5-N9 (°)	ΔE (kcal/mo)
	165.0	-2.68		160.8	14.29
	155.7	0.98		162.7	-1.17
	160.5	-3.04		159.6	-0.22
	159.0	0.09		161.3	1.39
	161.6	-0.76		161.7	-1.00
	167.1	-2.11		167.8	-2.23

*はペプチド鎖への結合点を示す。

(d) β位の置換基効果の評価

βストランド構造のひずみは、N1-N5-N9の角度により評価した。

[化318]



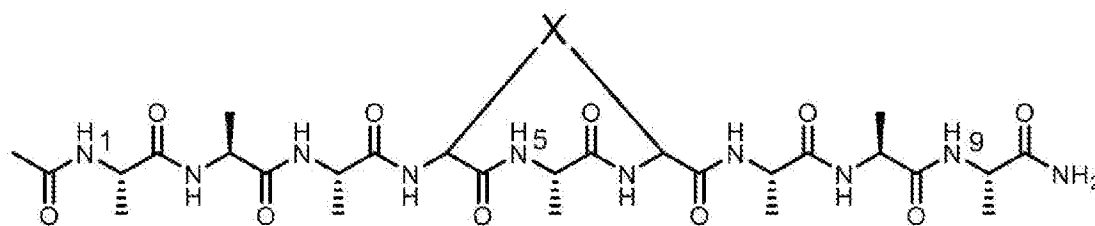
X	$\angle N1-N5-N9$ (°)	ΔE (kcal/mol)	X	$\angle N1-N5-N9$ (°)	ΔE (kcal/mol)
	179.8	-		170.8	2.24
	180.5	14.29		183.8	-5.13
	182.1	0.25		182.5	-2.31
	180.1	-2.77		165.7	-5.34
	185.5	-2.88		184.6	2.74
	187.3	-0.40		182.9	0.64
	183.1	-4.08		188.9	-5.56
	184.8	-3.88		182.6	-0.56
	162.2	-0.58		164.9	-2.00
	182.8	-6.19		182.7	-0.74
	185.7	-0.17		183.3	0.63
	185.4	0.89		184.7	0.79

*はペプチド鎖への結合点を示す。

(e) 束縛なしの条件下における β 位の置換基効果の評価

β ストランド構造のひずみは、N1-N5-N9の角度により評価した。

[化318-2]



X	$\angle \text{N1-N5-N9} (^{\circ})$	$\Delta E \text{ (kcal/mol)}$	X	$\angle \text{N1-N5-N9} (^{\circ})$	$\Delta E \text{ (kcal/mol)}$
	160.4	-8.13		170.0	-8.78
	171.7	-9.40		164.1	-9.69

*はペプチド鎖への結合点を示す。

[0324] (実施例 17) 量子化学計算による β 位の様々な2次構造への評価

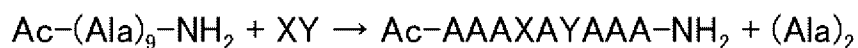
α ヘリックス構造は架橋の長さが足りないため、 β ストランド、 3^{10} ヘリックス、ポリプロリンIIヘリックス構造において、架橋部位による安定化効果の評価をGaussian16により行った。構造最適化と振動解析計算は密度汎関数法

(DFT)であるM06-2X/6-31G(d,p)により、一点エネルギー計算はM06-2X/6-311G(2d,p)により行った。すべての計算はPCM (Polarizable Continuum Model)法を用いた水媒体中で行い、PCMはIEFPCM (Integral Equation Formalism variant PCM)を用いた。

人工アミノ酸と架橋による2次構造の安定化効果は、以下の仮定上の反応のエネルギーを計算することにより評価した。 β ストランド構造束縛条件下と束縛なしの条件下において、アラニンの場合とのエネルギー差を求めることで安定化効果の評価した。

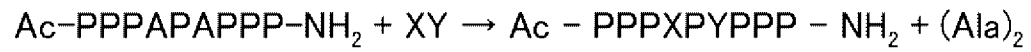
1) α ヘリックス構造、 β ストランド構造、 3^{10} ヘリックス構造

[化319]

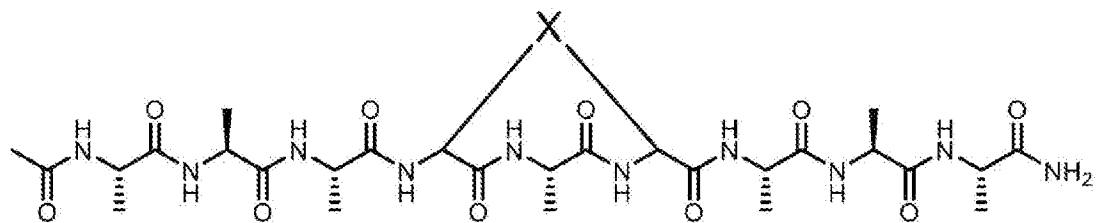


2) ポリプロリンIIヘリックス構造

[化319-2]

(α ヘリックス構造)

[化319-3]

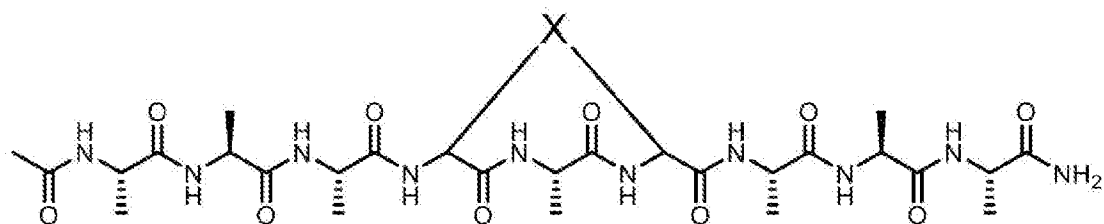


X	ΔE (kcal/mol)	X	ΔE (kcal/mol)
(2箇所とも同じ置換基)	形成不可能		形成不可能
	形成不可能		形成不可能

*はペプチド鎖への結合点を示す。

(β ストランド構造)

[化319-4]

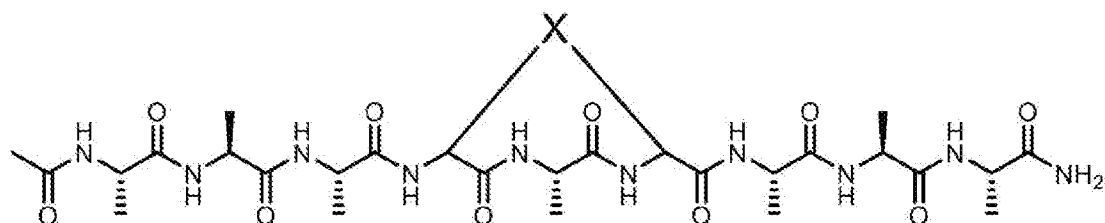


X	ΔE (kcal/mol)	X	ΔE (kcal/mol)
(2箇所とも同じ置換基)	2.74		-2.68
			-5.34

*はペプチド鎖への結合点を示す。

(3¹⁰ヘリックス構造)

[化319-5]

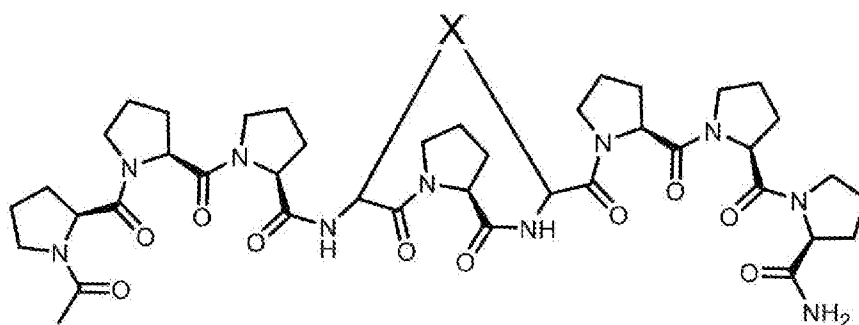


X	ΔE (kcal/mol)	X	ΔE (kcal/mol)
(2箇所とも同じ置換基)	7.79		2.23
			0.42

*はペプチド鎖への結合点を示す。

(ポリプロリンIIヘリックス構造)

[化319-6]



X	ΔE (kcal/mol)	X	ΔE (kcal/mol)
(2箇所とも同じ置換基)	6.88		2.32
			3.41

*はペプチド鎖への結合点を示す。

[0325] (注記)

以上のように、本開示の好ましい実施形態を用いて本開示を例示してきたが、本開示は、特許請求の範囲によってのみその範囲が解釈されるべきであることが理解される。本明細書において引用した特許、特許出願および他の文献は、その内容自体が具体的に本明細書に記載されているのと同様にその内容が本明細書に対する参考として援用されるべきであることが理解される。本出願は、日本国で2020年10月30日に出願された特願2020-183344号に対して優先権主張を伴うものであり、その内容は全てが参考として援用される。

産業上の利用可能性

[0326] 本開示は、医薬や他のバイオ機能物の分野において有用である。

請求の範囲

- [請求項1] 架橋部分と、ペプチド部分とを含む架橋ペプチドであって、該架橋部分が該ペプチドに結合する炭素を α 位としたときの β 位が第三級または第四級である、架橋ペプチド。
- [請求項2] 前記ペプチドは、二次構造を誘起もしくは維持するための水素結合がない、請求項1に記載の架橋ペプチド。
- [請求項3] 前記ペプチドは、 β ストランド構造を含む、請求項1または2に記載の架橋ペプチド。
- [請求項4] 前記 β 位は、第四級である、請求項1～3のいずれか一項に記載の架橋ペプチド。
- [請求項5] 前記 β 位は少なくとも1つの置換基がメチル基以上の大きさの官能基を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の架橋ペプチド。
- [請求項6] 前記 β 位は2つの置換基が独立して選択されるメチル基以上の大きさの官能基を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の架橋ペプチド。
- [請求項7] 前記 β 位に結合する官能基は
a) ファンデルワールス体積が $7.24 \text{ \AA}^3$ であるか、
b) ファンデルワールス半径が $1.2 \text{ \AA}$ であるか、
請求項1～6のいずれか一項に記載の架橋ペプチド。
- [請求項8] 前記 β 位に結合する官能基が少なくとも一方が
a) ファンデルワールス体積が $21.6 \text{ \AA}^3$ 以上であるか、
b) ファンデルワールス半径が $2.00 \text{ \AA}$ 以上であるか、
c) $A - v a l u e$ が $1.74(\text{kcal/mol})$ 以上である、
請求項1～7のいずれか一項に記載の架橋ペプチド。
- [請求項9] 前記 β 位の置換基は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、アルケン、アルキン、置換されていてもよいヘテロアルキル、イミン、ニトリル、置換されていてもよい第二級アミン、置換されていてもよい第三級アミン、置換されていてもよい第四級アンモ

ニウム、スルホン(SO₂)、スルホキシド、または炭素原子置換基であるか、あるいは、2つの置換基は、結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく、ただし、2つの置換基が共に水素であることはない、請求項1～8のいずれか一項に記載の架橋ペプチド。

[請求項10] 前記β位の置換基は、それぞれ独立して、置換アルキル、置換アルケン、置換アルキン、置換されていてもよいヘテロアルキル、イミン、ニトリル、置換されていてもよい第二級アミン、置換されていてもよい第三級アミン、置換されていてもよい第四級アンモニウム、スルホン(SO₂)、スルホキシド、または炭素原子置換基であるか、あるいは、2つの置換基は、結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく、ただし、2つの置換基が共に水素であることはない、請求項1～9のいずれか一項に記載の架橋ペプチド。

[請求項11] 前記β位の置換基は、それぞれ独立して、水素、メチル、メトキシ、メトキシメチル、メチルもしくはB o cで置換された第二級アミン、(メチルで置換された)第三級アミン、メチルで置換された第四級アンモニウム、ハロゲンで置換されたメチルであるか、または、2つの置換基は、結合している炭素原子と一緒にあって、非置換飽和C₃₋₁₂非芳香族炭素環または置換されていてもよい飽和3～12員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、ただし、2つの置換基が共に水素であることはない、請求項1～10のいずれか一項に記載の架橋ペプチド。

[請求項12] 前記β位の置換基は、それぞれ独立して、メトキシ、メトキシメチル、メチルもしくはB o cで置換された第二級アミン、(メチルで置換された)第三級アミン、メチルで置換された第四級アンモニウム、ハ

ロゲンで置換されたメチルであるか、または、2つの置換基は、結合している炭素原子と一緒にあって、非置換飽和 C_{3-12} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい飽和3～12員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、ただし、2つの置換基が共に水素であることはない、請求項1～11のいずれか一項に記載の架橋ペプチド。

[請求項13] 前記架橋ペプチドは、オレフィンメタセシス、アルキンメタセシス、クリックケミストリー、還元的アミノ化、マイケル付加、カルバメート形成からなる群より選択される架橋方法で形成される架橋を有する、請求項1～12のいずれか一項に記載の架橋ペプチド。

[請求項14] 前記架橋ペプチドは、オレフィンメタセシス、アルキンメタセシス、還元的アミノ化、マイケル付加、カルバメート形成からなる群より選択される架橋方法で形成される架橋を有する、請求項1～13のいずれか一項に記載の架橋ペプチド。

[請求項15] 前記 α 位は、水素またはハロゲンである、請求項1～14のいずれか一項に記載の架橋ペプチド

[請求項16] β ストランド構造を有する架橋ペプチドまたはその原料を提供する工程と、
該架橋ペプチドまたはその原料において、該架橋ペプチドの該架橋部分が該ペプチドに結合する炭素を α 位としたときの β 位を第三級および／または第四級とする処理または置換基を導入する工程と、必要に応じて該原料をもちいて該架橋ペプチドを生成する工程とを含む、方法。

[請求項17] β ストランド構造を含むペプチド部分を架橋するための化合物部分であって、該化合物部分は、アミノ酸構造をしており、該アミノ酸構造における β 位が3級または4級構造を取る、化合物部分。

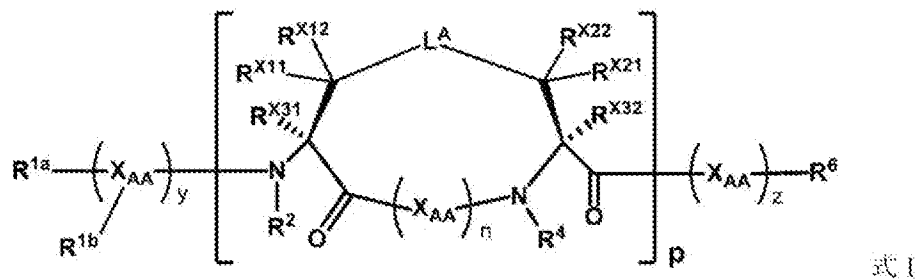
[請求項18] β ストランド構造を含むペプチド部分を架橋するための化合物部分を含む架橋ペプチドであって、該化合物部分は、アミノ酸構造をしており、該アミノ酸構造における β 位が3級または4級構造を取る、架橋

ペプチド。

[請求項19] β ストランド構造を含むペプチド部分を架橋するための架橋ペプチド材料を含む組成物であって、該架橋ペプチド材料は、アミノ酸構造を含むか合成後にアミノ酸構造を形成する材料であり、該アミノ酸構造における β 位が3級または4級構造を取る、組成物。

[請求項20] 式 I :

[化320]



により表される化合物もしくはその塩またはその立体異性体であって、式中、 R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、またはヒドロキシルであり、または、 R^{1a} および R^{1b} が一緒になって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環または置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

R^2 および R^4 は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシルであり、または窒素保護基であり、

R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X21} 、および R^{X22} は、それぞれ独立して、水素

、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケン、置換されていてもよいアルキン、置換されていてもよいヘテロアルキル、イミン、ニトリル、置換されていてもよい第二級アミン、置換されていてもよい第三級アミン、置換されていてもよい第四級アンモニウム、スルホン(SO₂)、スルホキシド、または炭素原子置換基であり、または、

R^{X11} および R^{X12} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく、

R^{X21} および R^{X22} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく、ただし、 R^{X11} および R^{X12} が共に水素であることはなく、また、 R^{X21} および R^{X22} が共に水素であることはなく、

R^{X31} および R^{X32} は、各々独立して、水素またはハロゲンであり、

R^6 は、 $-R^B$ 、 $-OR^B$ 、 $-N(R^B)_2$ 、または $-SR^B$ であり、ここで、 R^B は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアシル、ヒドロキシルであり、または、2つの R^B 基が一緒になって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

L^A は、それぞれ独立して、 $-$ （置換されていてもよいC_{0-k}アル

キレン) – [置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、置換されていてもよいアルキニレン、置換されていてもよいシクロアルキレン、置換されていてもよいシクロアルケニレン、置換されていてもよいシクロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロアルキレン、置換されていてもよいヘテロアルケニレン、置換されていてもよいヘテロアルキニレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルケニレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキニレン、置換されていてもよいアリーレン、または置換されていてもよいヘテロアリーレン] – (置換されていてもよい C_{0-k} アルキレン) – であり、 k は、5以上の整数であり、

y および z は、それぞれ独立して、0～100（好ましくは0～10）の整数であり、

$(X_{AA})_y$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される y 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 y 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

$(X_{AA})_z$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される z 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 z 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

n は整数であり、（好ましくは n は1）であり、

p は、1～100（好ましくは1～10）の整数である、化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

[請求項21] 式I：

い飽和 3 ～ 10 員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、

R^{x21} および R^{x22} は、それらが結合している炭素原子と一緒に
なって、非置換飽和 C_{3-10} 非芳香族炭素環または置換されていてもよ
い飽和 3 ～ 10 員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、ただし、 R^{x11}
および R^{x12} が共に水素であることはなく、また、 R^{x21} および R^{x22}
が共に水素であることはなく、

R^{x31} および R^{x32} は、各々独立して、水素またはハロゲンであり、

R^6 は、 $-R^B$ 、 $-OR^B$ 、 $-N(R^B)_2$ 、または $-SR^B$ であり、
ここで、 R^B は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい脂
肪族基、置換されていてもよいヘテロ脂肪族基、置換されていてもよ
いカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換され
ていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、また
は置換されていてもよいアシル、ヒドロキシルであり、または、2 つ
の R^B 基が一緒になって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環ま
たは置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

L^A は、それぞれ独立して、 $-$ （置換されていてもよい C_{0-k} アル
キレン） $-$ [置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよ
いアルケニレン、置換されていてもよいアルキニレン、置換されてい
てもよいシクロアルキレン、置換されていてもよいシクロアルケニレ
ン、置換されていてもよいシクロアルキニレン、置換されていてもよ
いヘテロアルキレン、置換されていてもよいヘテロアルケニレン、置
換されていてもよいヘテロアルキニレン、置換されていてもよいヘテ
ロシクロアルキレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルケニレ
ン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキニレン、置換されてい
てもよいアリーレン、または置換されていてもよいヘテロアリーレン
] $-$ （置換されていてもよい C_{0-k} アルキレン） $-$ であり、 k は、5
以上の整数であり、

y および z は、それぞれ独立して、 $0 \sim 10$ の整数であり、

$(X_{AA})_y$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される y 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 y 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

$(X_{AA})_z$ は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される z 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、 z 個のアミノ酸はそれぞれ互いに同じであっても、異なってもよく、

n は 1 であり、

p は、 $1 \sim 10$ の整数である、化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

[請求項22]

R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X21} 、および R^{X22} は、それぞれ独立して、置換アルキル、置換アルケン、置換アルキン、置換されていてもよいヘテロアルキル、イミン、ニトリル、置換されていてもよい第二級アミン、置換されていてもよい第三級アミン、置換されていてもよい第四級アンモニウム、スルホン(SO_2)、スルホキシド、または炭素原子置換基であり、または、

R^{X11} および R^{X12} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく、

R^{X21} および R^{X22} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族炭素環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく、ただし、 R^{X11} および R^{X12} が共に水素であることはなく、また、 R^{X21} および R^{X22} が共に水素であることはない、請求項20または21のいずれか一項に記

載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

[請求項23] R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X21} 、および R^{X22} は、それぞれ独立して、メトキシ、メトキシメチル、メチルもしくはBocで置換された第二級アミン、(メチルで置換された)第三級アミン、メチルで置換された第四級アンモニウム、ハロゲンで置換されたメチルであり、または、

R^{X11} および R^{X12} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、非置換飽和 C_{3-10} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい飽和3～10員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、

R^{X21} および R^{X22} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、非置換飽和 C_{3-10} 非芳香族炭素環または置換されていてもよい飽和3～10員非芳香族ヘテロ環を形成してもよく、ただし、 R^{X11} および R^{X12} が共に水素であることはなく、また、 R^{X21} および R^{X22} が共に水素であることはない、請求項20～22のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

[請求項24] 前記化合物は β ストランド構造を含む、請求項20～23のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

[請求項25] R^{X11} 、 R^{X12} 、および L^A に結合している炭素が、第四級である、請求項20～24のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

[請求項26] R^{X21} 、 R^{X22} 、および L^A に結合している炭素が、第四級である、請求項20～25のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

[請求項27] R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X21} 、および R^{X22} は、それぞれ独立して、メチル、ハロゲンで置換されたメチル、 $-OMe$ 、メトキシメチル、 t -ブトキシ、飽和 C_{3-12} カルボシクリル、 $-N(Me)_2$ 、 $-CH_2-N$ (

Me)₂、-N(Me)-(Boc)、-CH₂-N(Me)-(Boc)、-N(t-ブチル)₂、-N⁺(Me)₃、-CH₂-N⁺(Me)₃、-S⁺(Me)₂、-S⁺(t-ブチル)₂、-S⁺(3, 5-ジ-*t*-ブチルフェニル)₂、-S⁺(3, 5-ジ-トリフルオロメチルフェニル)₂、-S⁺(2, 6-ジメチル-4-*t*-ブチルフェニル)₂、-Si(i-ブチル)(t-ブチル)₂、-Si(t-ブチル)₃、-P⁺(Me)₃、-P⁺(t-ブチル)₃、-P⁺(3, 5-ジ-*t*-ブチルフェニル)₃、-P⁺(3, 5-ジ-トリフルオロメチルフェニル)₃、もしくは-P⁺(2, 6-ジメチル-4-*t*-ブチルフェニル)₃であり、または、

R^{X11}およびR^{X12}、もしくはR^{X21}、およびR^{X22}は、それらが結合している炭素原子と一緒に、飽和C₃₋₁₂カルボシクリル、1個の酸素原子を含有する飽和4～6員ヘテロシクリル、1個もしくは2個のメチル基もしくはBoc基で置換されていてもよい1個の窒素原子を含有する飽和4～6員ヘテロシクリルを形成する、請求項20～26のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

[請求項28]

R^{X11}、R^{X12}、R^{X21}、およびR^{X22}は、それぞれ独立して、ハロゲンで置換されたメチル、-OMe、メトキシメチル、*t*-ブトキシ、飽和C₃₋₁₂カルボシクリル、-N(Me)₂、-CH₂-N(Me)₂、-N(Me)-(Boc)、-CH₂-N(Me)-(Boc)、-N(t-ブチル)₂、-N⁺(Me)₃、-CH₂-N⁺(Me)₃、-S⁺(Me)₂、-S⁺(t-ブチル)₂、-S⁺(3, 5-ジ-*t*-ブチルフェニル)₂、-S⁺(3, 5-ジ-トリフルオロメチルフェニル)₂、-S⁺(2, 6-ジメチル-4-*t*-ブチルフェニル)₂、-Si(i-ブチル)(t-ブチル)₂、-Si(t-ブチル)₃、-P⁺(Me)₃、-P⁺(t-ブチル)₃、-P⁺(3, 5-ジ-*t*-ブチルフェニル)₃、-P⁺(3, 5-ジ-トリフルオロメチルフェニル)₃、

ル)₃、もしくは $-P^+$ (2, 6-ジメチル-4-*t*-ブチルフェニル)₃であり、または、

R^{X11} および R^{X12} 、もしくは R^{X21} 、および R^{X22} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、飽和C₃₋₁₂カルボシクリル、1個の酸素原子を含有する飽和4～6員ヘテロシクリル、1個もしくは2個のメチル基もしくはBoc基で置換されていてもよい1個の窒素原子を含有する飽和4～6員ヘテロシクリルを形成する、請求項20～27のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

[請求項29] R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X21} 、および R^{X22} は、それぞれ独立して、メチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルであり、または、 R^{X11} および R^{X12} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、1-メチル置換アゼチジン、1-メチル置換ピロリジン、1-メチル置換ピペリジン、オキセタン、テトラヒドロフラン、またはテトラヒドロピランを形成してもよく、 R^{X21} および R^{X22} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、1-メチル置換アゼチジン、1-メチル置換ピロリジン、1-メチル置換ピペリジン、オキセタン、テトラヒドロフラン、またはテトラヒドロピランを形成してもよい、請求項20～28のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

[請求項30] R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X21} 、および R^{X22} は、それぞれ独立して、置換アルキルである、請求項20～29のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

[請求項31] R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X21} 、および R^{X22} は、それぞれ独立して、ハロゲンで置換されたアルキルである、請求項20～30のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

物。

[請求項32] R^{x11} 、 R^{x12} 、 R^{x21} 、および R^{x22} は、それぞれ独立して、フッ素置換されたアルキルである、請求項20～31のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

[請求項33] R^{x11} 、 R^{x12} 、 R^{x21} 、および R^{x22} は、トリフルオロメチルである、請求項20～32のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

[請求項34] L^A が、それぞれ独立して、 $-(\text{置換されていてもよい}C_{0-k}\text{アルキレン})-$ 〔置換されていてもよいアルケニレン、置換されていてもよいアルキニレン、置換されていてもよいヘテロアリーレン、 $-N$ （アルキル） $-$ 、 $-N^+(H)$ （アルキル） $-$ または $-N^+$ （アルキル）（アルキル） $-$ 〕 $-(\text{置換されていてもよい}C_{0-k}\text{アルキレン})-$ である、請求項20～33のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

[請求項35] L^A が、それぞれ独立して、 $-(\text{置換されていてもよい}C_{0-k}\text{アルキレン}-\text{置換}C_{0-k}\text{アルキレン}-\text{置換されていてもよい}C_{0-k}\text{アルキレン}-、-\text{置換されていてもよい}C_{0-k}\text{アルキレン}-HC=CH-\text{置換されていてもよい}C_{0-k}\text{アルキレン}-、-\text{置換されていてもよい}C_{0-k}\text{アルキレン}-C\equiv C-\text{置換されていてもよい}C_{0-k}\text{アルキレン}-、-\text{置換されていてもよい}C_{0-k}\text{アルキレン}-(\text{置換されていてもよい5員ヘテロアリーレン})-\text{置換されていてもよい}C_{0-k}\text{アルキレン}-、-\text{置換されていてもよい}C_{0-k}\text{アルキレン}-N(\text{アルキル})-\text{置換されていてもよい}C_{0-k}\text{アルキレン}-、-\text{置換されていてもよい}C_{0-k}\text{アルキレン}-N^+(H)(\text{アルキル})-\text{置換されていてもよい}C_{0-k}\text{アルキレン}-、または、-\text{置換されていてもよい}C_{0-k}\text{アルキレン}-N^+(\text{アルキル})(\text{アルキル})-\text{置換されていてもよい}C_{0-k}\text{アルキレン}-であり、kは各々独立して、5以上の整数である、請求項20～34のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、また$

はその塩もしくは溶媒和物。

[請求項36] L^A が、それぞれ独立して、一置換されていてもよい C_{0-5} アルキレンー $H-C=C-H$ 一置換されていてもよい C_{0-5} アルキレンー、一置換されていてもよい C_{0-5} アルキレンー $C\equiv C$ 一置換されていてもよい C_{0-6} アルキレンー、一置換されていてもよい C_{0-5} アルキレンー（非置換5員ヘテロアリーレン）一置換されていてもよい C_{0-5} アルキレンー、一置換されていてもよい C_{0-5} アルキレンー N (C_{1-6} アルキル) 一もしくは置換非置換 C_{0-5} アルキレンー、または一置換されていてもよい C_{0-5} アルキレンー $N^+(H)$ (C_{1-6} アルキル) 一もしくは置換非置換 C_{0-5} アルキレンー、または一置換されていてもよい C_{0-5} アルキレンー $N^+(C_{1-6}$ アルキル) (C_{1-6} アルキル) 一もしくは置換非置換 C_{0-5} アルキレンーである、請求項20～35のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

[請求項37] 前記非置換5員ヘテロアリーレンが、トリアゾールジイルである、請求項36に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

[請求項38] 前記非置換5員ヘテロアリーレンが、1, 2, 3-トリアゾール-1, 4-ジイルまたは1, 2, 3-トリアゾール-1, 5-ジイルである、請求項36または37に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

[請求項39] R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^{X11} 、 R^{X12} 、 R^{X22} 、 R^{X21} 、 R^{X31} 、 R^{X32} 、および L^A の少なくとも一つが、 $-P^+$ （置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいヘテロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール）₃、 $-S^+$ （置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいヘテロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール）₂、または $-Si$ （置換されていてもよいア

ルキル、置換されていてもよいヘテロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)₃を含む、請求項20～38のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

[請求項40]

前記 $-P^+$ （置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)₃、 $-S^+$ （置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)₂および $-Si$ （置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)₄の前記置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールは、アルキルオキシ、アリールオキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $-C(=O)NH_2$ 、アルキルチオ、アリールチオ、置換されていてもよい $-S(=O)_2$ -アルキル、および置換されていてもよい $-S(=O)_2$ -アリールからなる群より選択される1個または2個以上の置換基で置換されている、請求項39に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

[請求項41]

前記 $-P^+$ （置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)₃、 $-S^+$ （置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)₂および $-Si$ （置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)₄の前記置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールは、アルキルもしくはアリールで二置換されているアミノ基で置換されている、請求項39または40に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。

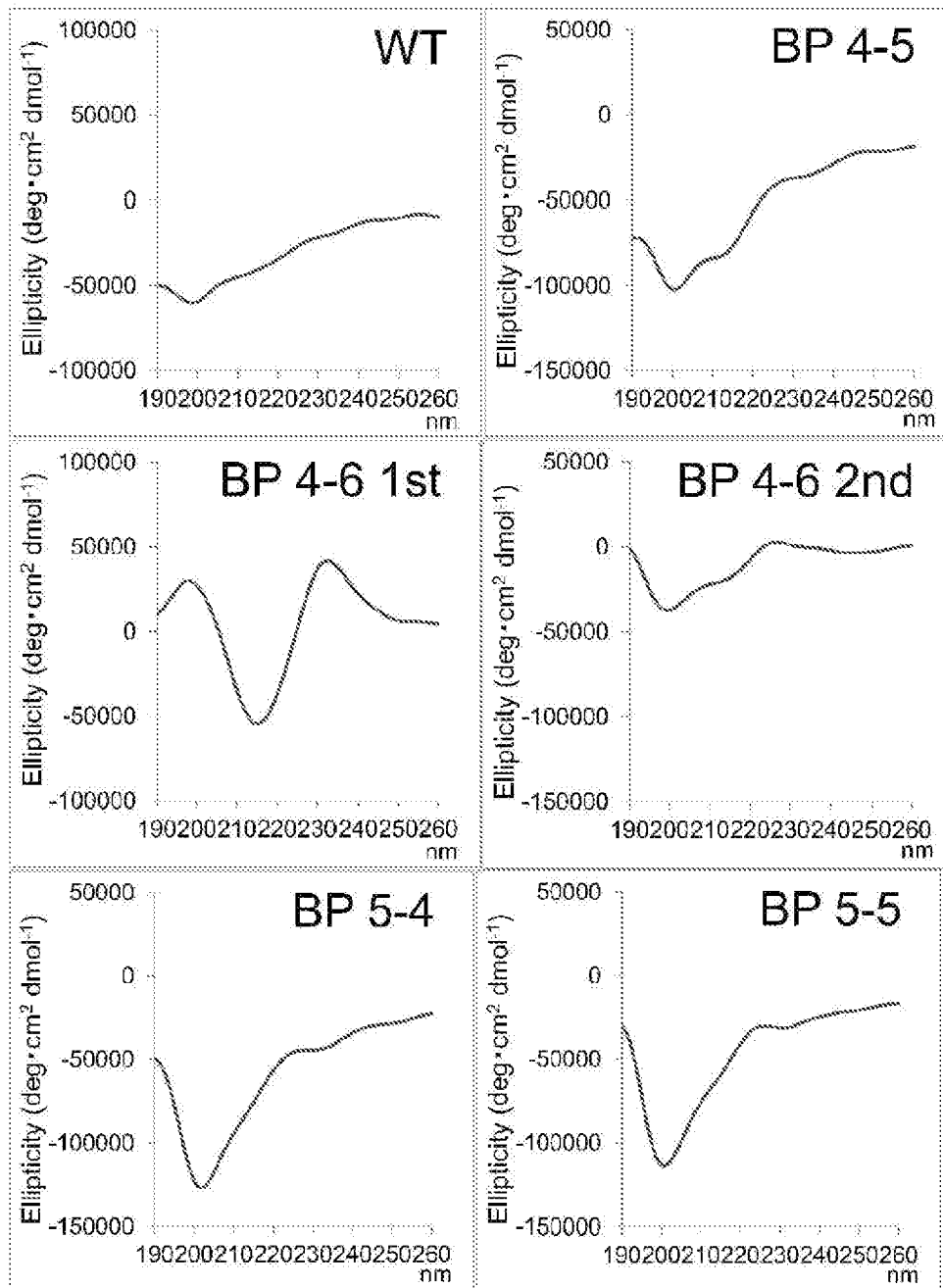
- [請求項42] 請求項1～15または18のいずれか一項に記載の架橋ペプチド、請求項17に記載の化合物部分、請求項19に記載の組成物、請求項20～41のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物を含む、ペプチドおよびタンパク質の凝集体作成のためまたは凝集開始剤として使用するための組成物。
- [請求項43] 請求項1～15または18のいずれか一項に記載の架橋ペプチド、請求項17に記載の化合物部分、請求項19に記載の組成物、請求項20～41のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物を含む、 β ストランド構造で阻害することができる生体高分子に関する相互作用を阻害するための組成物。
- [請求項44] 請求項1～15または18のいずれか一項に記載の架橋ペプチド、請求項17に記載の化合物部分、請求項19に記載の組成物、請求項20～41のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物を含む、細胞膜透過のための組成物。
- [請求項45] 請求項1～15または18のいずれか一項に記載の架橋ペプチド、請求項17に記載の化合物部分、請求項19に記載の組成物、請求項20～41のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物。
- [請求項46] 請求項1～15または18のいずれか一項に記載の架橋ペプチド、請求項17に記載の化合物部分、請求項19に記載の組成物、請求項20～41のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物を含む、ペプチド模倣物として使用するための組成物。
- [請求項47] [0305] 段落（[化226] から [化305] まで）に記載される人工アミノ酸Xから選択される、アミノ酸もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物。
- [請求項48] [0305] 段落（[化226] から [化305] まで）に記載される人工アミノ酸Xからなる群より選択される構造を有するアミノ酸も

しくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物を含む、架橋ペプチドを製造するための原料として使用するための組成物。

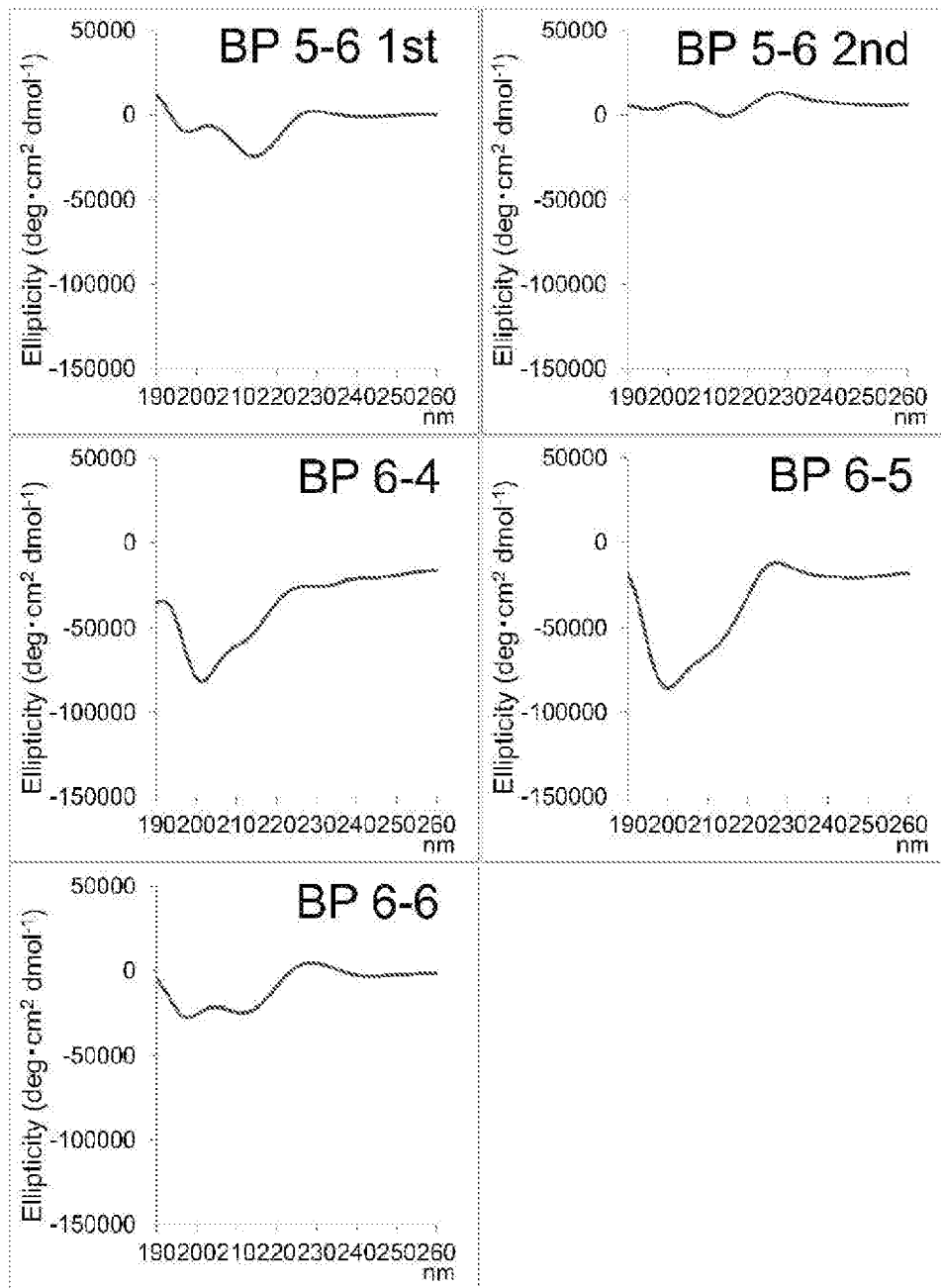
[請求項49] 前記架橋ペプチドは、 β 位が第三級または第四級である、請求項48に記載の組成物。

[請求項50] 前記架橋ペプチドは、請求項1～44のいずれかに記載される架橋ペプチド、化合物、もしくはその立体異性体、またはその塩もしくは溶媒和物である、請求項48に記載の組成物。

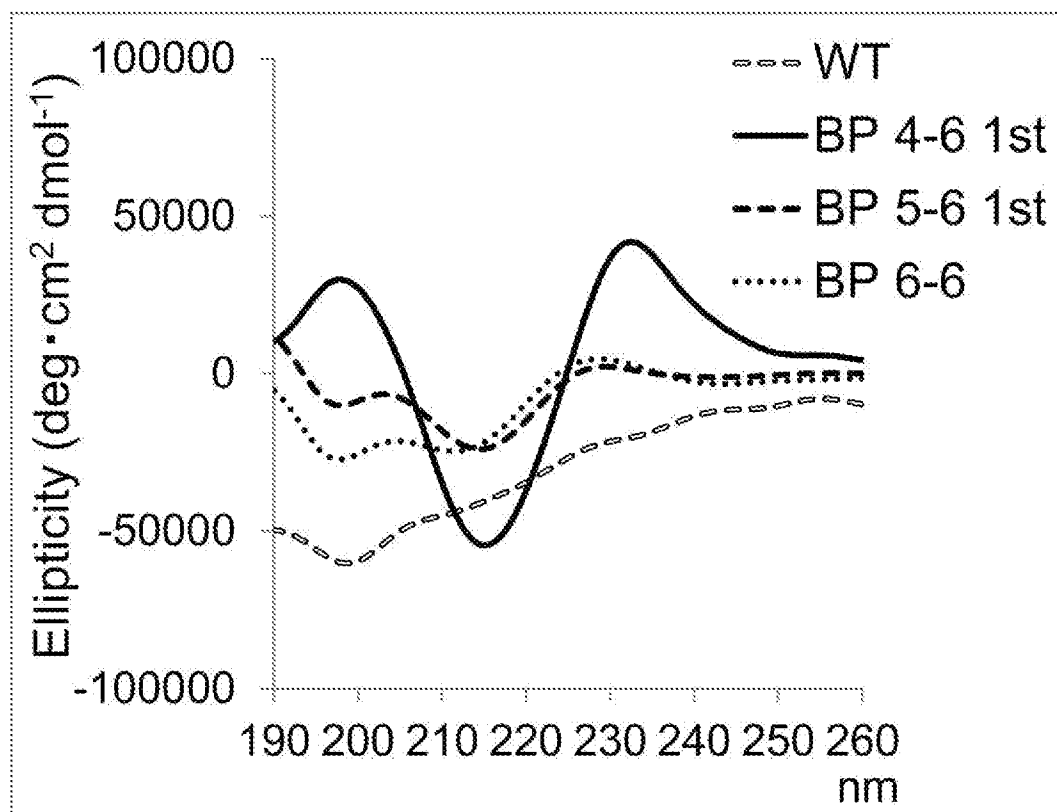
[図1-1]



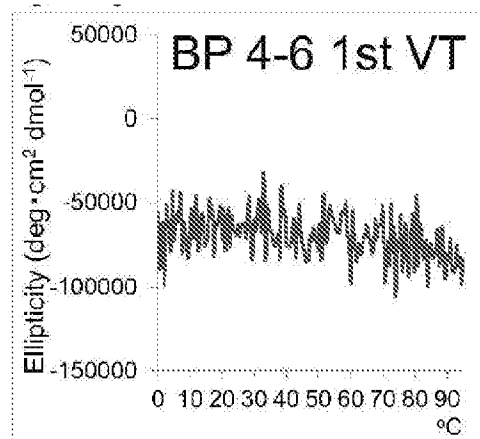
[図1-2]



[図2]

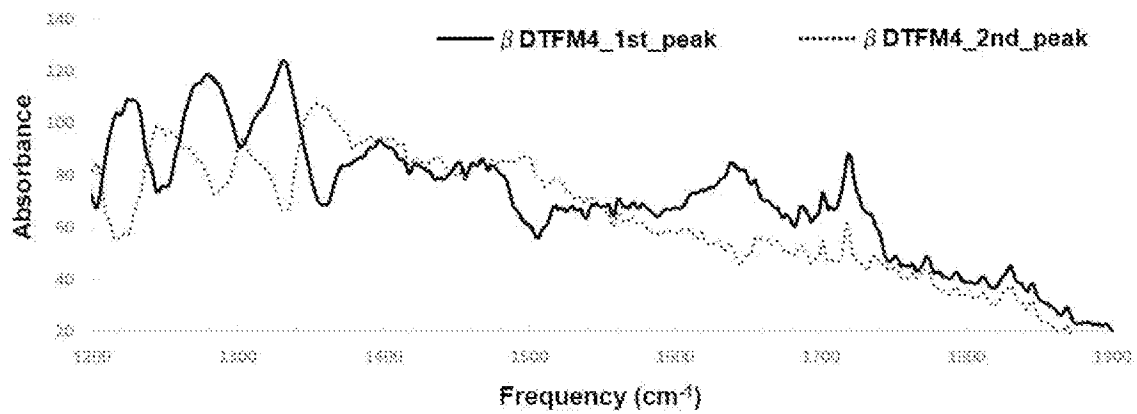


[図3]

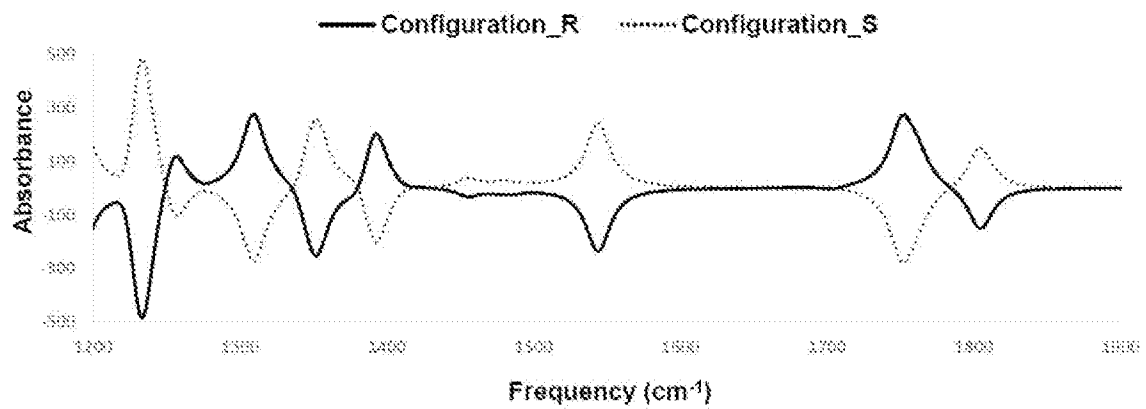


[図4]

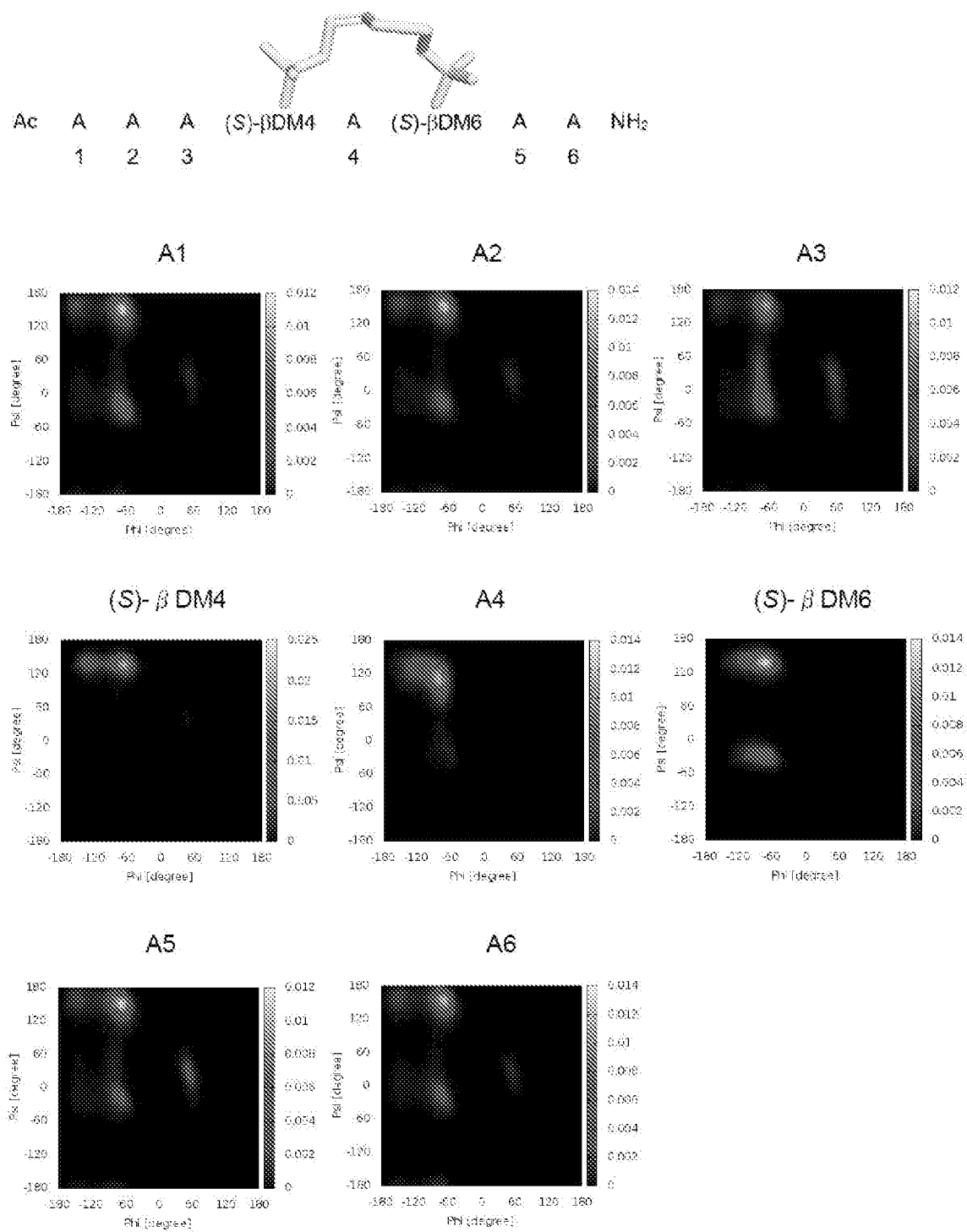
実測VCDスペクトル



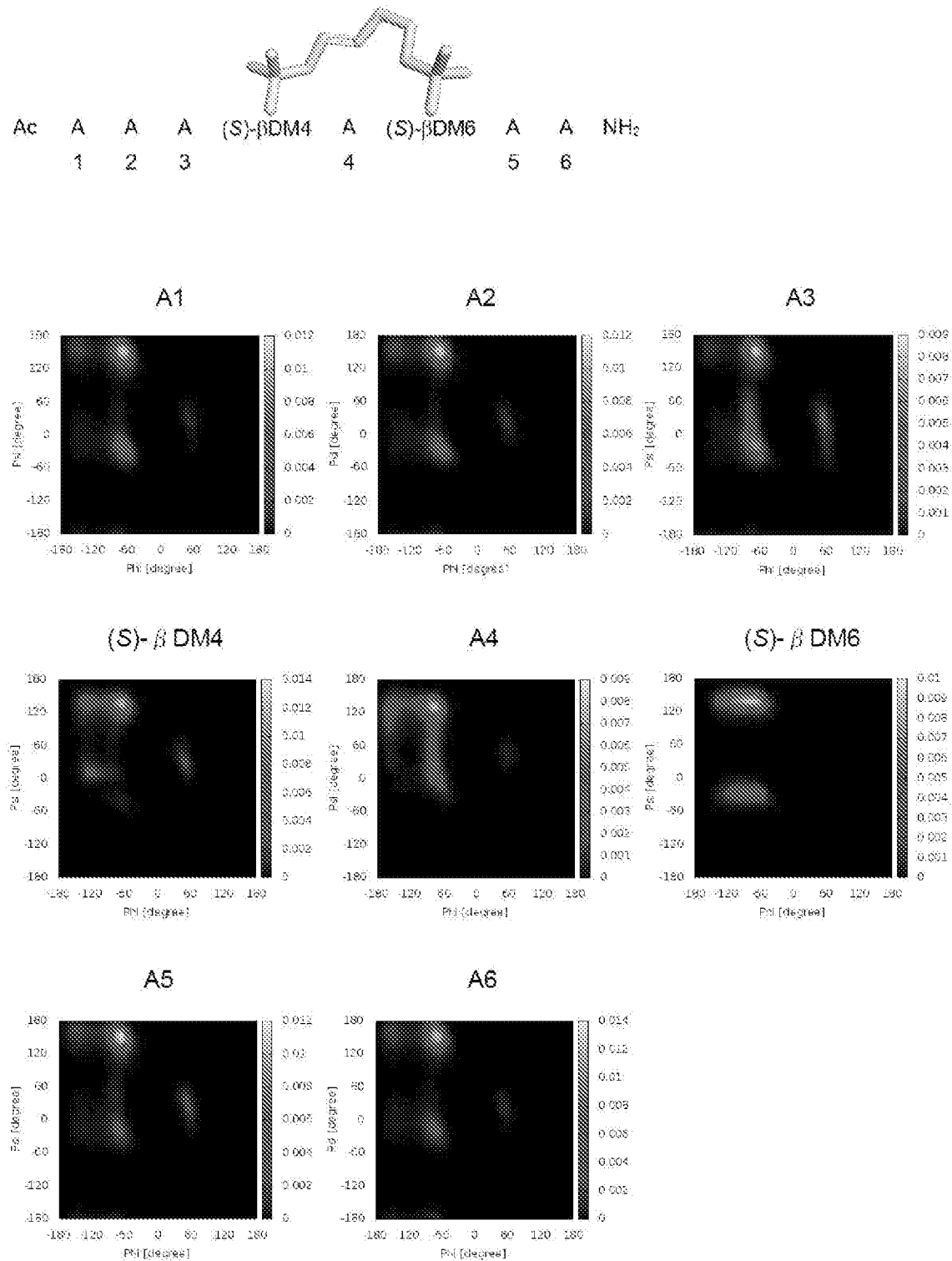
理論VCDスペクトル



[図5]



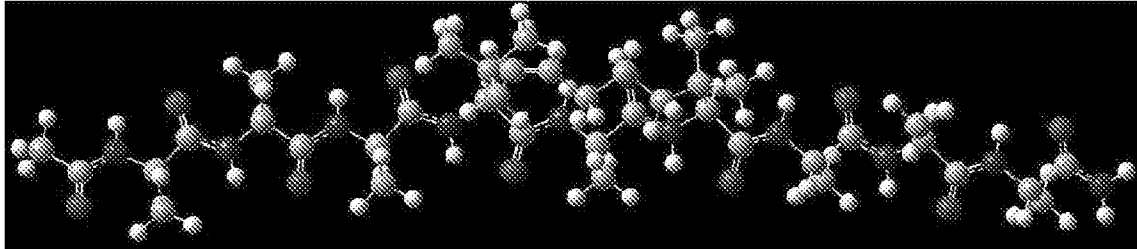
[図6]



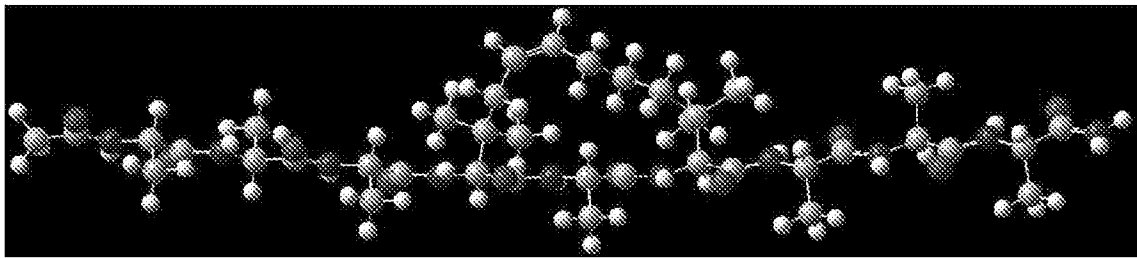
[図7]



(Top view)



(Side view)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/040138

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**C07K 4/00**(2006.01)i; **A61K 38/02**(2006.01)i

FI: C07K4/00; A61K38/02

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)

C07K4/00; A61K38/02

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2021
 Registered utility model specifications of Japan 1996-2021
 Published registered utility model applications of Japan 1994-2021

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2017-503749 A (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE) 02 February 2017 (2017-02-02) claims, paragraph [0095]	1-50
X	JP 2016-523241 A (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE) 08 August 2016 (2016-08-08) claims, paragraphs [0216], [0217], [0278]	1-50
A	TANAKA, F. et al. Design and synthesis of beta-strand-fixed peptides inhibiting aggregation of amyloid beta-protein. Bioorg. Med. Chem. Published online 28 July 2020, vol. 28, no. 115676 entire text	1-50
A	LOUGHLIN, W. A. et al. Update 1 of: beta-strand mimetics. Chem. Rev. 2010, vol. 110, pp. PR32-PR69 entire text	1-50

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier 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

09 December 2021

Date of mailing of the international search report

21 December 2021

Name and mailing address of the ISA/JP

Japan Patent Office (ISA/JP)
 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
 Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2021/040138

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
JP	2017-503749	A	02 February 2017	WO	2015/051030	A2	
				claims, paragraph [0025]			
				US	2016/0244494	A1	
				EP	3052520	A2	
				CN	106103472	A	
JP	2016-523241	A	08 August 2016	WO	2014/201370	A1	
				claims, paragraphs [0225], [0278]			
				US	2016/0215036	A1	
				EP	3008081	A1	
				KR	10-2016-0019547	A	
				CN	105492460	A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C07K 4/00(2006.01)i; A61K 38/02(2006.01)i FI: C07K4/00; A61K38/02		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） C07K4/00; A61K38/02		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2021年 日本国実用新案登録公報 1996-2021年 日本国登録実用新案公報 1994-2021年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2017-503749 A (プレジデント アンド フェローズ オブ ハーバード カレッジ) 02.02.2017 (2017-02-02) 特許請求の範囲、[0095]	1-50
X	JP 2016-523241 A (プレジデント アンド フェローズ オブ ハーバード カレッジ) 08.08.2016 (2016-08-08) 特許請求の範囲、[0216]、[0217]、[0278]	1-50
A	TANAKA, F., et al., Design and synthesis of beta-strand-fixed peptides inhibiting aggregation of amyloid beta-protein, Bioorg. Med. Chem., Published online 28 July 2020, Vol. 28, No. 115676 全文	1-50
A	LOUGHLIN, W. A., et al., Update 1 of: beta-strand mimetics, Chem. Rev., 2010, Vol. 110, pp. PR32-PR69 全文	1-50
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 09.12.2021		国際調査報告の発送日 21.12.2021
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 川合 理恵 4B 4046 電話番号 03-3581-1101 内線 3488

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2021/040138

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2017-503749	A	02.02.2017	WO	2015/051030	A2	
				特許請求の範囲、[0 0 2 5]			
				US	2016/0244494	A1	
				EP	3052520	A2	
				CN	106103472	A	
JP	2016-523241	A	08.08.2016	WO	2014/201370	A1	
				特許請求の範囲、[0 2 2 5], [0 2 7 8]			
				US	2016/0215036	A1	
				EP	3008081	A1	
				KR	10-2016-0019547	A	
				CN	105492460	A	