

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-523241

(P2016-523241A)

(43) 公表日 平成28年8月8日(2016.8.8)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07K 9/00 (2006.01)	C07K 9/00	Z NA	4B064
C12N 15/09 (2006.01)	C12N 15/00	A	4C076
C12P 21/02 (2006.01)	C12P 21/02	C	4C084
C07K 14/62 (2006.01)	C07K 14/62		4H006
C07K 14/00 (2006.01)	C07K 14/00		4H045
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 162 頁)		最終頁に続く
(21) 出願番号	特願2016-519683 (P2016-519683)	(71) 出願人	507044516 プレジデント アンド フェローズ オブ ハーバード カレッジ アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02 138, ケンブリッジ, クインシー ストリート 17
(86) (22) 出願日	平成26年6月13日 (2014.6.13)	(74) 代理人	100102842 弁理士 葛和 清司
(85) 翻訳文提出日	平成28年2月15日 (2016.2.15)	(72) 発明者	ヴァーダイン, グレゴリー, エル. アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2210、ボストン、アトランティック アベニュー 500、ユニット 14エヌ
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/042329		
(87) 國際公開番号	W02014/201370		
(87) 國際公開日	平成26年12月18日 (2014.12.18)		
(31) 優先権主張番号	61/835, 242		
(32) 優先日	平成25年6月14日 (2013.6.14)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 安定化されたポリペプチドインスリン受容体調節剤

(57) 【要約】

ヘリックス性セグメントを含む安定化された CT ポリペプチドが本願において提供され、ポリペプチドは式(I-1)または式(I-2)

R^f - [X_{AA}]_s - X_{A1} - X_{A2} - X_{A3} - X_{A4} - X_{A5} - X_{A6} - X_{A7} - X_{A8} - X_{A9} - X_{A10} - X_{A11} - X_{A12} - X_{A13} - X_{A14} - [X_{AA}]_t - R^e (I-1)

R^f - [X_{AA}]_s - X_{C1} - X_{C2} - X_{C3} - X_{C4} - X_{C5} - X_{C6} - X_{C7} - X_{C8} - X_{C9} - X_{C10} - X_{C11} - X_{C12} - X_{C13} - X_{C14} - X_{C15} - X_{C16} - X_{C17} - X_{C18} - X_{C19} - X_{C20} - [X_{AA}]_t - R^e (I-2)

である。

CT ポリペプチドはインスリン受容体に結合し、CT ポリペプチドは少なくとも 1 つのステープル (すなわち 2 つの架橋されたアミノ酸) および / または少なくとも 1 つのステッチ (すなわち 3 つの架橋されたアミノ酸) を含む。さらに、ステープルドまたはステッチド CT ポリペプチドを含むインスリンアナログ、その医薬

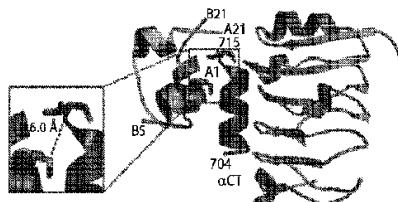


Fig. 5A

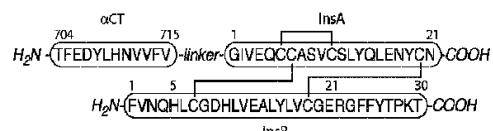


Fig. 5B

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヘリックス性セグメントを含むポリペプチドであって、
ポリペプチドはインスリン受容体に結合し、
ポリペプチドは式(Ⅰ-1)



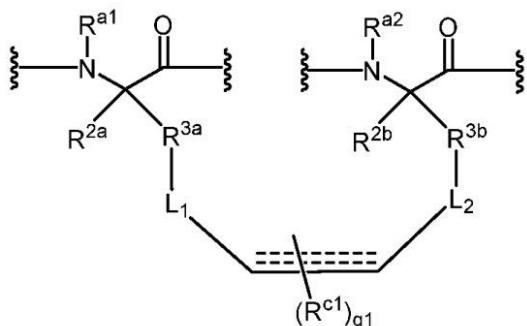
(Ⅰ-1)

またはその医薬的に許容される塩であり、

10

ポリペプチドは、式(i)

【化1】



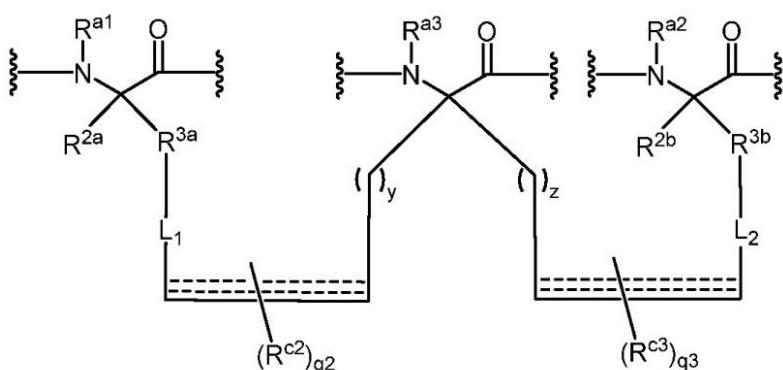
(i)

20

の2つの架橋されたアミノ酸の少なくとも1つ、

または式(ii)

【化2】



(ii)

30

の3つの架橋されたアミノ酸の少なくとも1つを含み、

式中、

40

【化3】

のそれぞれは、独立して、単結合、二重結合、または三重結合を表し、

R^{a1}、R^{a2}、およびR^{a3}のそれぞれは、独立して、水素、アシル、任意に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^{2a}およびR^{2b}のそれぞれは、独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいヘテロアルキル、任意に置換されていてもよいカルボシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

50

R^{3a} および R^{3b} のそれぞれは、独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、非置換ヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいカルボシクリレン、もしくは任意に置換されていてもよいヘテロシクリレンであるか、または任意に R^{2a} および R^{3a} がつながって環を形成するか、または任意に R^{2b} および R^{3b} がつながって環を形成し、

L_1 は、独立して、結合、任意に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_2 は、独立して、結合、任意に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、任意に置換されていてもよい C_{1-10} 10
アルキレンであり、

R^{c1} 、 R^{c2} 、および R^{c3} のそれぞれは、独立して、水素、任意に置換されていてもよい脂肪族、任意に置換されていてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されていてもよいヒドロキシリル、任意に置換されていてもよいチオール、任意に置換されていてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロであり、

q_1 、 q_2 、および q_3 のそれぞれは、独立して、0、1、または2であり、

y および z のそれぞれは、独立して、1～10の整数であり、

各 $[X_{AA}]$ は、独立して、天然または非天然アミノ酸であり、

s は、0または1～50の整数であり、

t は、0または1～50の整数であり、

R^f は、水素、置換および非置換脂肪族、置換および非置換ヘテロ脂肪族、置換および非置換アリール、置換および非置換ヘテロアリール、アシル、樹脂、アミノ保護基、および任意にリンカーによってつながっていてもよい標識からなる群から選択されるN末端基であり、リンカーは、置換および非置換アルキレン、置換および非置換アルケニレン、置換および非置換アルキニレン、置換および非置換ヘテロアルキレン、置換および非置換ヘテロアルケニレン、置換および非置換ヘテロアルキニレン、置換および非置換アリーレン、置換および非置換ヘテロアリーレン、ならびにアシレンの1つまたは2つ以上の組み合せからなる基であり、

R^e は、水素、置換および非置換脂肪族、置換および非置換ヘテロ脂肪族、置換および非置換アリール、置換および非置換ヘテロアリール、 $-OR^E$ 、 $-N(R^E)_2$ 、ならびに $-SR^E$ からなる群から選択されるC末端基であり、式中、 R^E のそれぞれは、独立して、水素、任意に置換されていてもよい脂肪族、任意に置換されていてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、アシル、樹脂、保護基であるか、または2つの R^E 基が一緒になって任意に置換されていてもよいヘテロ環式もしくは任意に置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

X_{A1} は、不在であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であり、

X_{A2} は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

X_{A3} はアミノ酸Fであり、

X_{A4} はアミノ酸Eであり、

X_{A5} は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

X_{A6} は天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

X_{A7} はアミノ酸Lであり、

10

20

30

40

50

X_{A_8} はアミノ酸 H であり、

X_{A_9} はアミノ酸 N であり、

$X_{A_{10}}$ は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒になって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または 2 つの他のアミノ酸と一緒になって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

$X_{A_{11}}$ はアミノ酸 V または A であり、

$X_{A_{12}}$ はアミノ酸 F または A であり、

$X_{A_{13}}$ は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒になって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または 2 つの他のアミノ酸と一緒になって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

$X_{A_{14}}$ は、不在であるか、または別のアミノ酸と一緒になって式(i)の架橋を形成するアミノ酸である、

前記ポリペプチド。

【請求項 2】

ヘリックス性セグメントを含む前駆体ポリペプチドであって、

ポリペプチドはインスリン受容体に結合し、

ポリペプチドは式(I I - 1)

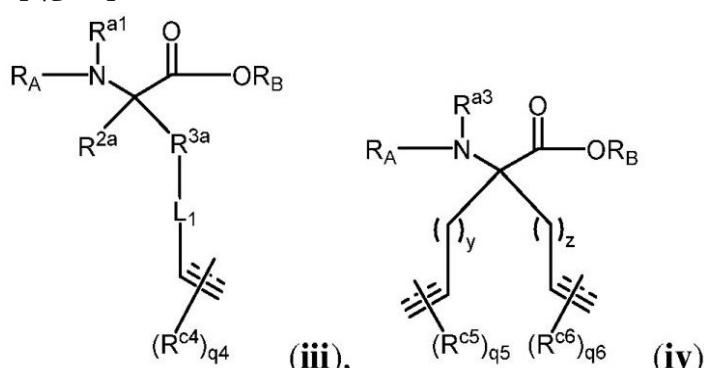
$R^f - [X_{A_A}]_s - X_{B_1} - X_{B_2} - X_{B_3} - X_{B_4} - X_{B_5} - X_{B_6} - X_{B_7} - X_{B_8} - X_{B_9} - X_{B_{10}} - X_{B_{11}} - X_{B_{12}} - X_{B_{13}} - X_{B_{14}} - [X_{A_A}]_t - R_e$

(I I - 1)

またはその医薬的に許容される塩であり、

ポリペプチドは、式(i i i)の少なくとも 2 つのアミノ酸と任意に式(i v)の少なくとも 1 つのアミノ酸とを含み、

【化 4】



式中、

【化 5】

=====

のそれぞれは、独立して、単結合、二重結合、または三重結合を表し、

R^{a_1} および R^{a_3} のそれぞれは、独立して、水素、アシル、任意に置換されていてよい C_{1-6} アルキル、またはアミノ保護基であり、

R^{2a} は、独立して、任意に置換されていてよいアルキル、任意に置換されていてよいアルケニル、任意に置換されていてよいアルキニル、任意に置換されていてよいヘテロアルキル、任意に置換されていてよいカルボシクリル、または任意に置換されていてよいヘテロシクリルであり、

R^{3a} は、独立して、任意に置換されていてよいアルキレン、非置換ヘテロアルキレン、任意に置換されていてよいカルボシクリレン、もしくは任意に置換されていてよいヘテロシクリレンであるか、または任意に R^{2a} および R^{3a} がつながって環を形成し、

10

20

30

40

50

L_1 は、独立して、結合、任意に置換されていてもよい C_{1-10} アルキレン、または $-C(=O)OR^{L_1}$ であり、

R^{L_1} は、独立して、任意に置換されていてもよい C_{1-10} アルキレンであり、

R^{C_4} 、 R^{C_5} 、および R^{C_6} のそれぞれは、独立して、水素、任意に置換されていてもよい脂肪族、任意に置換されていてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されていてもよいヒドロキシリ、任意に置換されていてもよいチオール、任意に置換されていてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロであり、

q_4 、 q_5 、および q_6 のそれぞれは、独立して、0、1、または2であり、

R_A は、独立して、 $-R_C$ 、 $-OR_C$ 、 $-N(R_C)_2$ 、または $-SR_C$ であり、式中、 R_C のそれぞれは、独立して、水素、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐の脂肪族、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アシル、樹脂、ヒドロキシリ、アミノ、またはチオール保護基であるか、あるいは2つの R_C 基が一緒になって5～6員ヘテロ環式またはヘテロ芳香族環を形成し、

R_B は、独立して、水素、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐の脂肪族、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アシル、樹脂、アミノ保護基、任意にリンカーによってつながっていてもよい標識であり、リンカーは、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のアルキレン、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のアルケニレン、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のアルキニレン、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のヘテロアルキレン、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のヘテロアルケニレン、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のヘテロアルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、またはアシレンから選択されるか、あるいは R_A および R_B が一緒になって5～6員ヘテロ環式またはヘテロ芳香族環を形成し、

y および z のそれぞれは、独立して、1～10の整数であり、

X_{B_1} は、不在であるか、または式(iii)もしくは(iv)のアミノ酸であり、

X_{B_2} は、天然もしくは非天然アミノ酸、または式(iii)、(iv)、もしくは(v)のアミノ酸であり、

X_{B_3} はアミノ酸Fであり、

X_{B_4} はアミノ酸Eであり、

X_{B_5} は、天然もしくは非天然アミノ酸、または式(iii)、(iv)、もしくは(v)のアミノ酸であり、

X_{B_6} は、天然もしくは非天然アミノ酸、または式(iii)、(iv)、もしくは(v)のアミノ酸であり、

X_{B_7} はアミノ酸Lであり、

X_{B_8} はアミノ酸Hであり、

X_{B_9} はアミノ酸Nであり、

$X_{B_{10}}$ は、天然もしくは非天然アミノ酸、または式(iii)、(iv)、もしくは(v)のアミノ酸であり、

$X_{B_{11}}$ は、アミノ酸VまたはAであり、

$X_{B_{12}}$ は、アミノ酸FまたはAであり、

$X_{B_{13}}$ は、天然もしくは非天然アミノ酸、または式(iii)、(iv)、もしくは(v)のアミノ酸であり、

$X_{B_{14}}$ は、不在であるか、または式(iii)もしくは(iv)のアミノ酸であり、

ただし、ポリペプチドは、式(iii)のアミノ酸の少なくとも2つを含む、

前記前駆体ポリペプチド。

【請求項3】

ヘリックス性セグメントを含むポリペプチドであって、

ポリペプチドはインスリン受容体に結合し、

ポリペプチドは式(I-2)

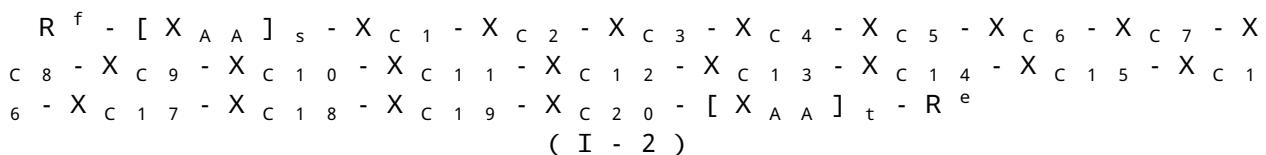
10

20

30

40

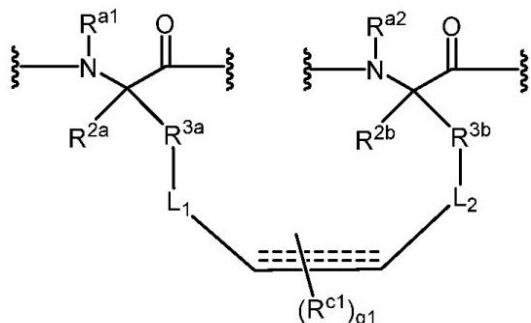
50



またはその医薬的に許容される塩であり、

ポリペプチドは、式(i)

【化6】

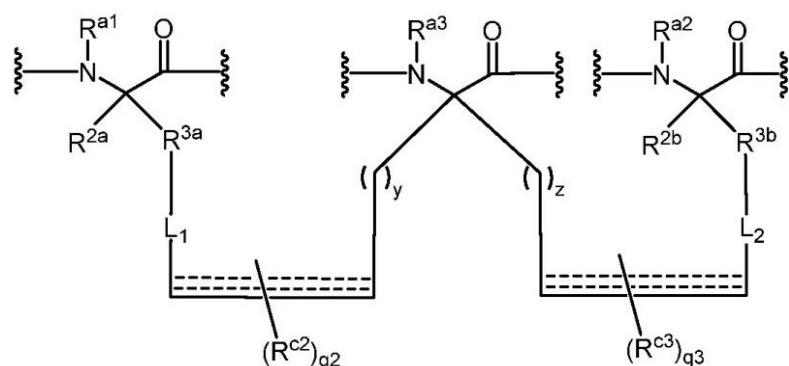


(i)

の2つの架橋されたアミノ酸の少なくとも1つ、

または式(ii)

【化7】



(ii)

の3つの架橋されたアミノ酸の少なくとも1つを含み、

式中、

【化8】

=====

のそれぞれは、独立して、単結合、二重結合、または三重結合を表し、

R^{a1} 、 R^{a2} 、および R^{a3} のそれぞれは、独立して、水素、アシル、任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキル、またはアミノ保護基であり、

R^{2a} および R^{2b} のそれぞれは、独立して、任意に置換されてもよいアルキル、任意に置換されてもよいアルケニル、任意に置換されてもよいアルキニル、任意に置換されてもよいヘテロアルキル、任意に置換されてもよいカルボシクリル、任意に置換されてもよいヘテロシクリルであり、

R^{3a} および R^{3b} のそれぞれは、独立して、任意に置換されてもよいアルキレン、非置換ヘテロアルキレン、任意に置換されてもよいカルボシクリレン、もしくは任意に置換されてもよいヘテロシクリレンであるか、または任意に R^{2a} および R^{3a} がつながって環を形成するか、または任意に R^{2b} および R^{3b} がつながって環を形成し、

10

20

30

40

50

L_1 は、独立して、結合、任意に置換されていてもよい C_{1-10} アルキレン、または
- $C(=O)OR^{L_1}$ - であり、

L_2 は、独立して、結合、任意に置換されていてもよい C_{1-10} アルキレン、または
- $C(=O)OR^{L_2}$ - であり、

R^{L_1} および R^{L_2} のそれぞれは、独立して、任意に置換されていてもよい C_{1-10} アルキレンであり、

R^c_1 、 R^c_2 、および R^c_3 のそれぞれは、独立して、水素、任意に置換されていてもよい脂肪族、任意に置換されていてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されていてもよいヒドロキシル、任意に置換されていてもよいチオール、任意に置換されていてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロであり、

q_1 、 q_2 、および q_3 のそれぞれは、独立して、0、1、または2であり、

y および z のそれぞれは、独立して、1~10の整数であり、

各 $[X_{AA}]$ は、独立して、天然または非天然アミノ酸であり、

s は、0または1~50の整数であり、

t は、0または1~50の整数であり、

R^f は、水素、置換および非置換脂肪族、置換および非置換ヘテロ脂肪族、置換および非置換アリール、置換および非置換ヘテロアリール、アシル、樹脂、アミノ保護基、ならびに任意にリンカーによってつながっていてもよい標識からなる群から選択されるN末端基であり、リンカーは、置換および非置換アルキレン、置換および非置換アルケニレン、置換および非置換アルキニレン、置換および非置換ヘテロアルキレン、置換および非置換ヘテロアルケニレン、置換および非置換ヘテロアルキニレン、置換および非置換アリーレン、置換および非置換ヘテロアリーレン、およびアシレンの1つまたは2つ以上の組み合せからなる基であり、

R^e は、水素、置換および非置換脂肪族、置換および非置換ヘテロ脂肪族、置換および非置換アリール、置換および非置換ヘテロアリール、- OR^E 、- $N(R^E)_2$ 、ならびに- SR^E からなる群から選択されるC末端基であり、式中、 R^E のそれぞれは、独立して、水素、任意に置換されていてもよい脂肪族、任意に置換されていてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、アシル、樹脂、保護基であるか、または2つの R^E 基が一緒になって任意に置換されていてもよいヘテロ環式もしくは任意に置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

X_{C_1} は、不在であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であり、

X_{C_2} は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

X_{C_3} は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

X_{C_4} は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

X_{C_5} はアミノ酸Rであり、

X_{C_6} は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

X_{C_7} はアミノ酸Tであり、

X_{C_8} はアミノ酸Fであり、

X_{C_9} はアミノ酸Eであり、

$X_{C_{10}}$ は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになっ

10

20

30

40

50

て式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にあって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

$X_{c_{11}}$ は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒になつて式 (i) の架橋を形成するアミノ酸であるか、または 2 つの他のアミノ酸と一緒になつて式 (ii) の架橋を形成するアミノ酸であり、

$X_{c-1,2}$ はアミノ酸 L であり、

$X_{c-1,3}$ はアミノ酸 H であり、

$X_{c-1,4}$ はアミノ酸 N であり、

X_{c15} は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒になつて式 (i) の架橋を形成するアミノ酸であるか、または 2 つの他のアミノ酸と一緒になつて式 (ii) の架橋を形成するアミノ酸であり、

$X_{c-1,6}$ はアミノ酸 V または A であり、

X₅ はアミノ酸 F であり、

$X_{c_1, 8}$ はアミノ酸 V であり、

X_{C-1} は、不在であるか、またはアミノ酸 W であり、

X_{C_2O} は、不在であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸である。

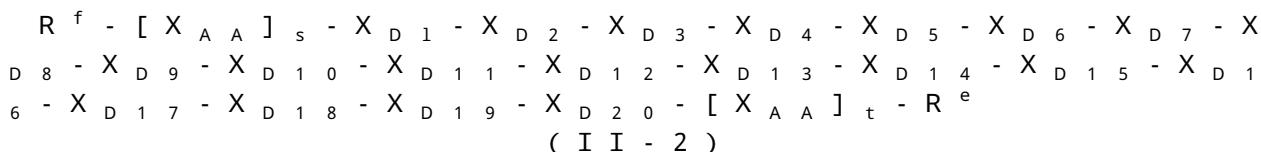
前記ポリペプチド。

【請求項4】

ヘリックス性セグメントを含む前駆体ポリペプチドであって、

ポリペプチドはインスリン受容体に結合し、

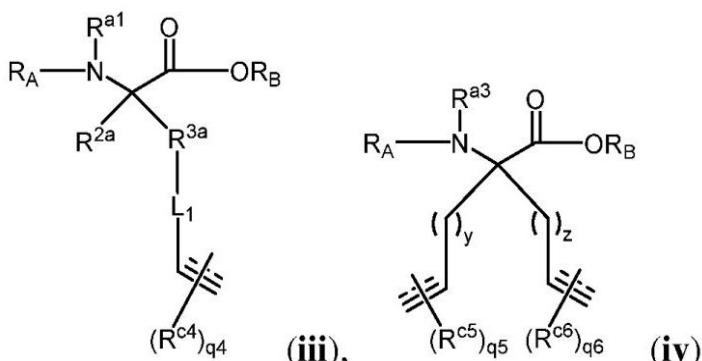
ポリペプチドは式（II-2）



またはその医薬的に許容される塩であり、

ポリペプチドは、式 (i i i) の少なくとも 2 つのアミノ酸と任意に式 (i v) の少なくとも 1 つのアミノ酸とを含み、

【化 9】



武中

【化 1 0】

のそれぞれは 独立して 単結合 二重結合 または三重結合を表し

R^{a-1} および R^{a-3} のそれぞれは、独立して、水素、アシル、任意に置換されていてもよい。—アルキル、またはアミノ保護基であり。

R^2 は、独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいヘテロアルキル、任意に置換されていてもよいカルボシクリル、または任意に置換されて

いてもよいヘテロシクリルであり、

R^{3-a} は、独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、非置換ヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいカルボシクリレン、もしくは任意に置換されていてもよいヘテロシクリレンであるか、または任意に R^{2-a} および R^{3-a} がつながって環を形成し、

L_1 は、独立して、結合、任意に置換されていてもよい C_{1-10} アルキレン、または $-C(=O)OR^{L-1}$ であり、

R^{L-1} は、独立して、任意に置換されていてもよい C_{1-10} アルキレンであり、

R^{c-4} 、 R^{c-5} 、および R^{c-6} のそれぞれは、独立して、水素、任意に置換されていてもよい脂肪族、任意に置換されていてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されていてもよいヒドロキシリル、任意に置換されていてもよいチオール、任意に置換されていてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロであり、

$q-4$ 、 $q-5$ 、および $q-6$ のそれぞれは、独立して、0、1、または2であり、

R_A は、独立して、 $-R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)_2$ 、または $-SR_c$ であり、式中、 R_c のそれぞれは、独立して、水素、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐の脂肪族、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アシル、樹脂、ヒドロキシリル、アミノ、またはチオール保護基であるか、あるいは2つの R_c 基が一緒になって5~6員ヘテロ環式またはヘテロ芳香族環を形成し、

R_B は、独立して、水素、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐の脂肪族、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アシル、樹脂、アミノ保護基、任意にリンカーによってつながっていてもよい標識であり、リンカーは、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のアルキレン、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のアルケニレン、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のアルキニレン、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のヘテロアルキレン、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のヘテロアルケニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、またはアシレンから選択されるか、あるいは R_A および R_B が一緒になって5~6員ヘテロ環式またはヘテロ芳香族環を形成し、

y および z のそれぞれは、独立して、1~10の整数であり、

X_{D-1} は、不在であるか、または式(i i i)もしくは(i v)のアミノ酸であり、

X_{D-2} は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または式(i i i)、(i v)、もしくは(v)のアミノ酸であり、

X_{D-3} は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または式(i i i)、(i v)、もしくは(v)のアミノ酸であり、

X_{D-4} は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または式(i i i)、(i v)、もしくは(v)のアミノ酸であり、

X_{D-5} はアミノ酸Rであり、

X_{D-6} は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または式(i i i)、(i v)、もしくは(v)のアミノ酸であり、

X_{D-7} はアミノ酸Tであり、

X_{D-8} はアミノ酸Fであり、

X_{D-9} はアミノ酸Eであり、

X_{D-10} は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または式(i i i)、(i v)、もしくは(v)のアミノ酸であり、

X_{D-11} は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または式(i i i)、(i v)、もしくは(v)のアミノ酸であり、

X_{D-12} はアミノ酸Lであり、

X_{D-13} はアミノ酸Hであり、

X_{D-14} はアミノ酸Nであり、

10

20

30

40

50

X_{D15} は、天然もしくは非天然アミノ酸、または式 (i i i)、(i v)、もしくは (v) のアミノ酸であり、

X_{B-1-6} はアミノ酸 V または A であり、

X_{B-17} はアミノ酸 F であり、

$X_{D-1,8}$ はアミノ酸 V であり、

$X_{D,19}$ は、不在であるか、またはアミノ酸 W であり、

X_{D_2} は、不在であるか、または式(i i i)もしくは(i v)のアミノ酸であり、
ただし、ポリペプチドは、式(i i i)のアミノ酸の少なくとも 2 つを含む、
前記前駆体ポリペプチド。

【請求項5】

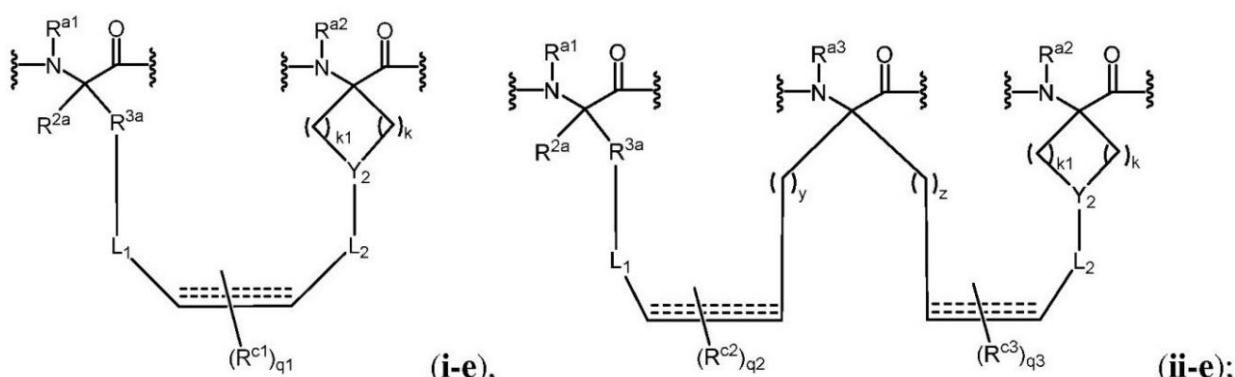
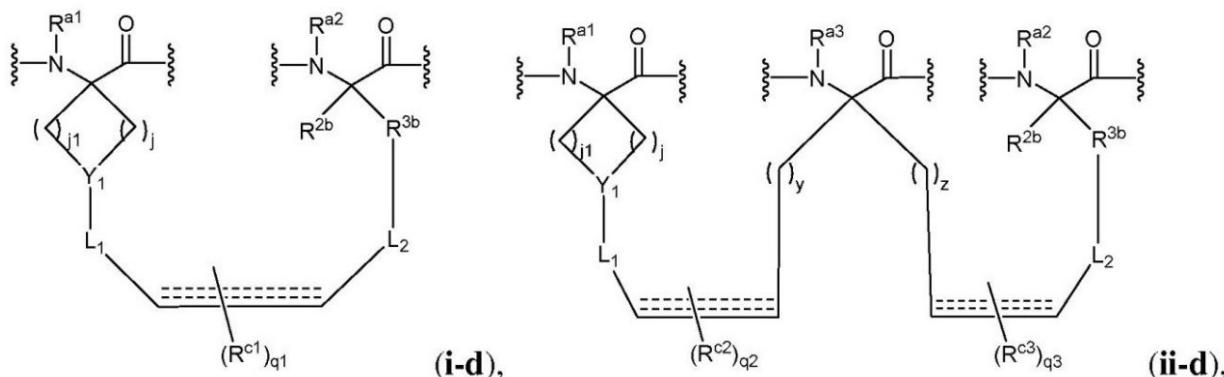
10

式 (i v) の少なくとも 1 つとその周縁の式 (i i i) の 2 つのアミノ酸とをさらに含む、請求項 2 または 4 に記載のポリペプチド。

【請求項6】

架橋されたアミノ酸のそれぞれが、独立して、式 (i - d) 、 (i i - d) 、 (i - e) 、または (i i - e) であり、

【化 1 1】



式中、

γ_1 および γ_2 のそれぞれは、原子価が許す限り、独立して、結合、-CR⁵R⁶-、または-NR¹-であり、

R^1 は、水素、アシル、任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキル、またはアミノ保護基であり、

R⁵ および R⁶ のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、-NO₂、-OH、-CN、またはC₁-₆アルキルであり、

j、k、j₁、およびk₁のそれぞれは、独立して、0または1～10の整数である。

請求項 1 または 3 に記載のポリペプチド。

【請求項 7】

R^3 は式 (G-1) であり、

【化12】



(G-1)

式中、

10

 Y_1 は、結合、 $-CR^5R^6-$ 、または $-NR^1-$ であり、 R^5 および R^6 のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、または C_{1-6} アルキルであり、 R^1 は、水素、アシル、任意に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、 j は、0 または 1 ~ 10 の整数である、

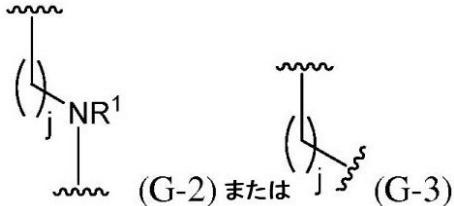
請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 8】

 R^{3a} が、式 (G-2) または式 (G-3)

20

【化13】



(G-2) または (G-3)

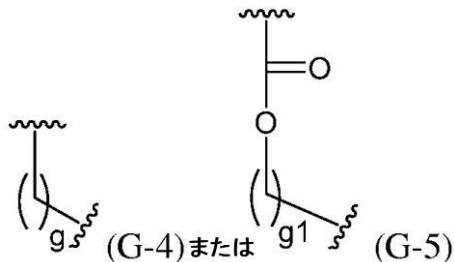
である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 9】

 L_1 が式 (G-4) または式 (G-5)

30

【化14】



(G-4) または (G-5)

であり、

式中、 g および g_1 のそれぞれは、独立して、0 または 1 ~ 10 の整数である、
請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

40

【請求項 10】

 R^{3b} が式 (G-6)

【化15】



(G-6)

であり、

式中、

Y_2 は、結合、 $-CR^5R^6-$ 、または $-NR^1-$ であり、

R^5 および R^6 のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、または C_{1-6} アルキルであり、

R^1 は、水素、アシル、任意に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、

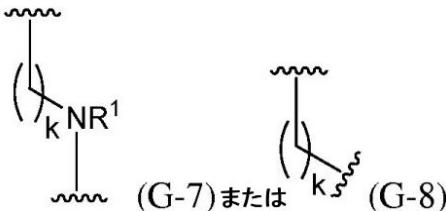
k は、0 または 1 ~ 10 の整数である、

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 11】

R^{3b} が式 (G-7) または式 (G-8)

【化16】

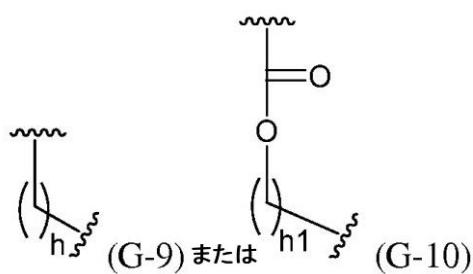


である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 12】

L_2 が式 (G-9) または式 (G-10)

【化17】



であり、

式中、 h および h_1 のそれぞれが、独立して、0 または 1 ~ 10 の整数である、

請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 13】

【化18】

=====

が単結合である、

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 14】

10

20

30

40

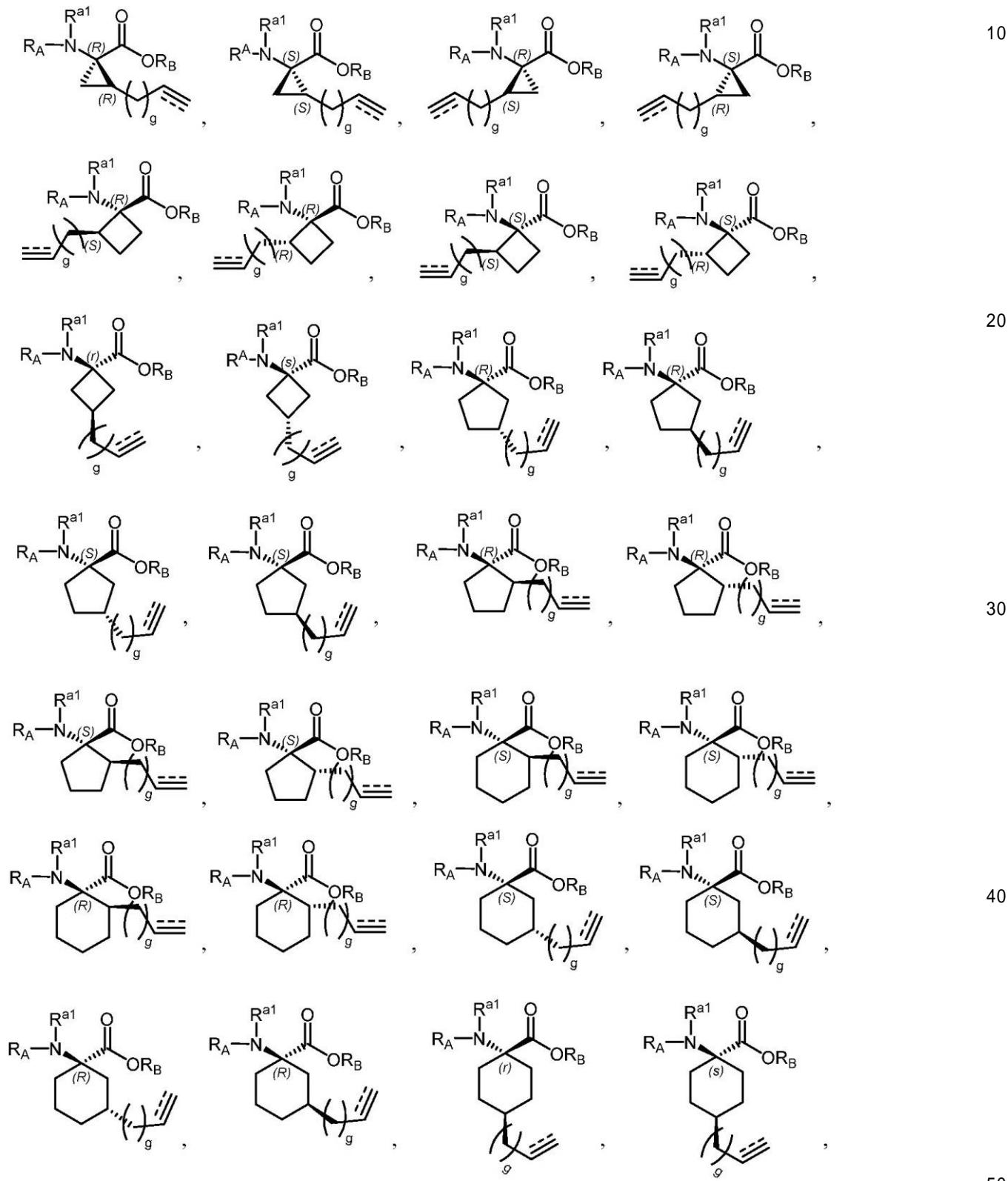
【化19】

が二重結合である、
請求項1～13のいずれか一項に記載のポリペプチド。

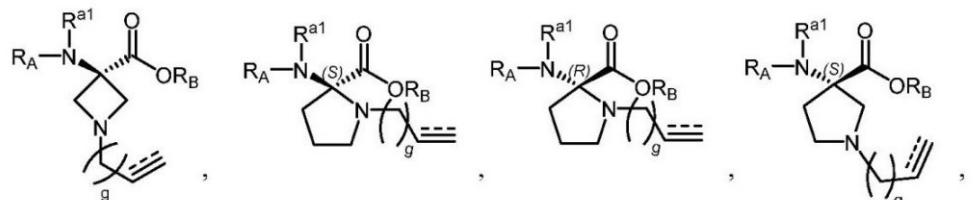
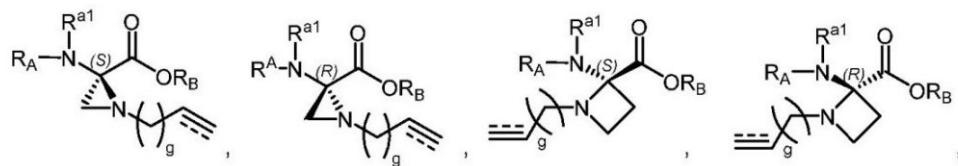
【請求項15】

式(i i i)の各アミノ酸が、独立して、

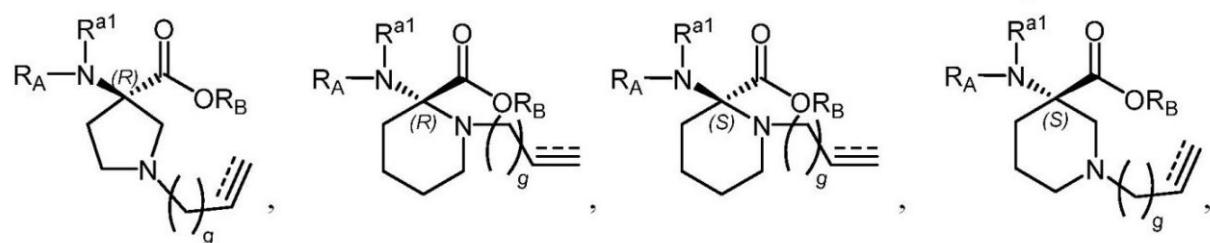
【化20】



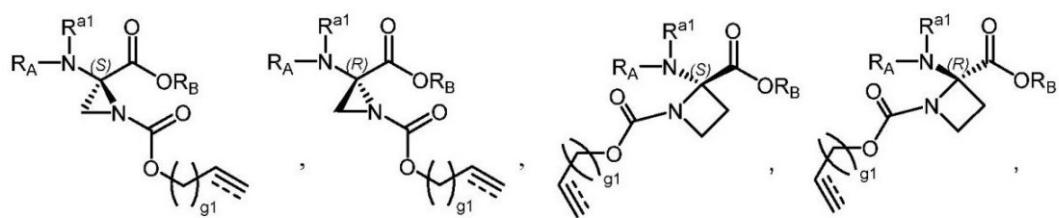
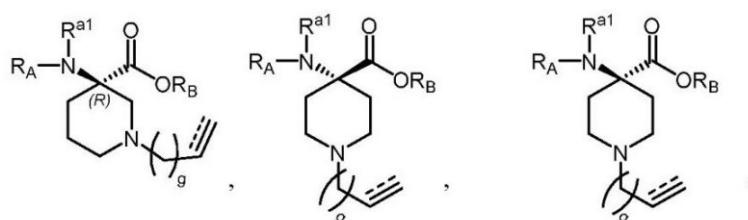
【化 2 1】



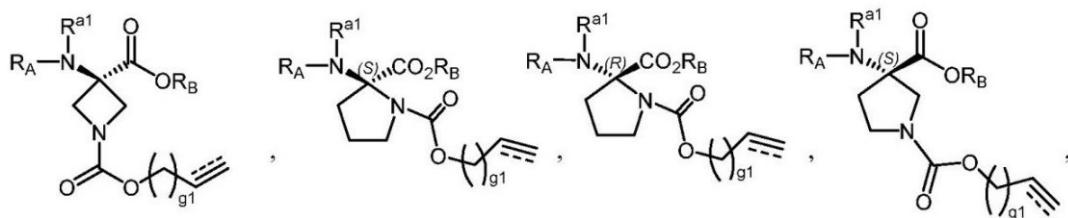
10



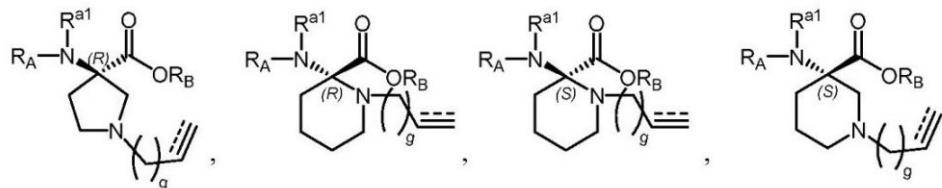
20



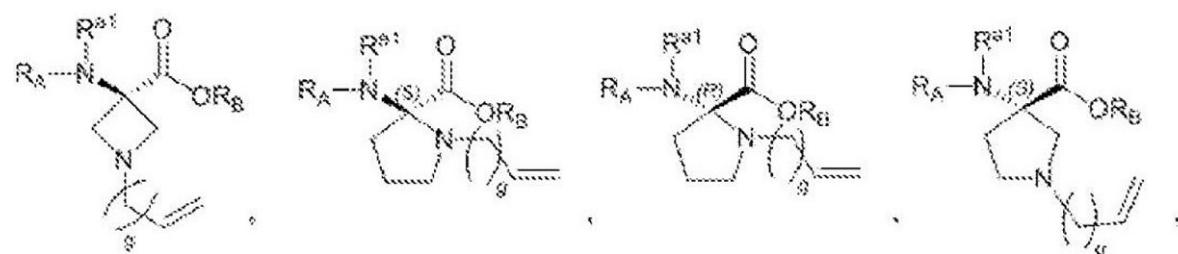
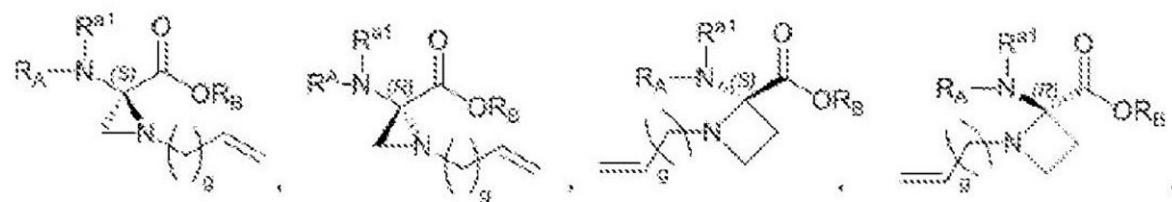
30



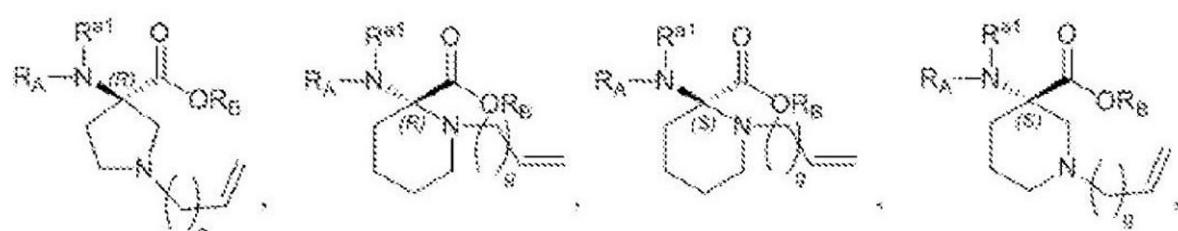
40



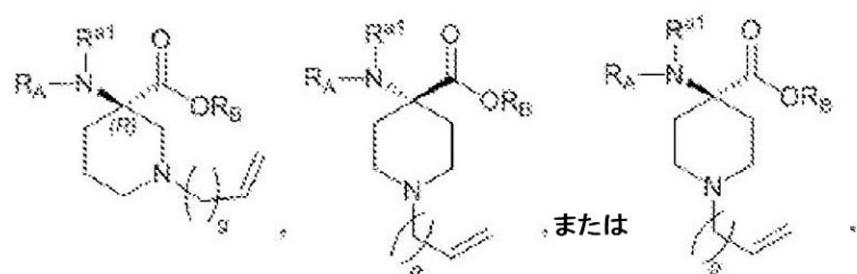
【化 2 2】



10



20



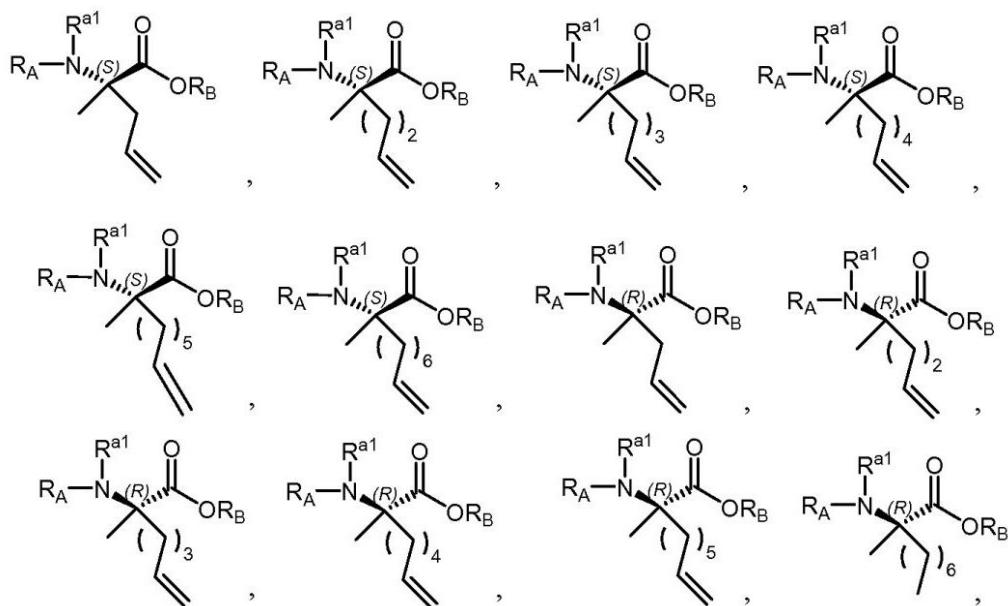
30

およびその塩からなる群から選択され、式中、 g が 0 または 1 ~ 10 の整数である、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 16】

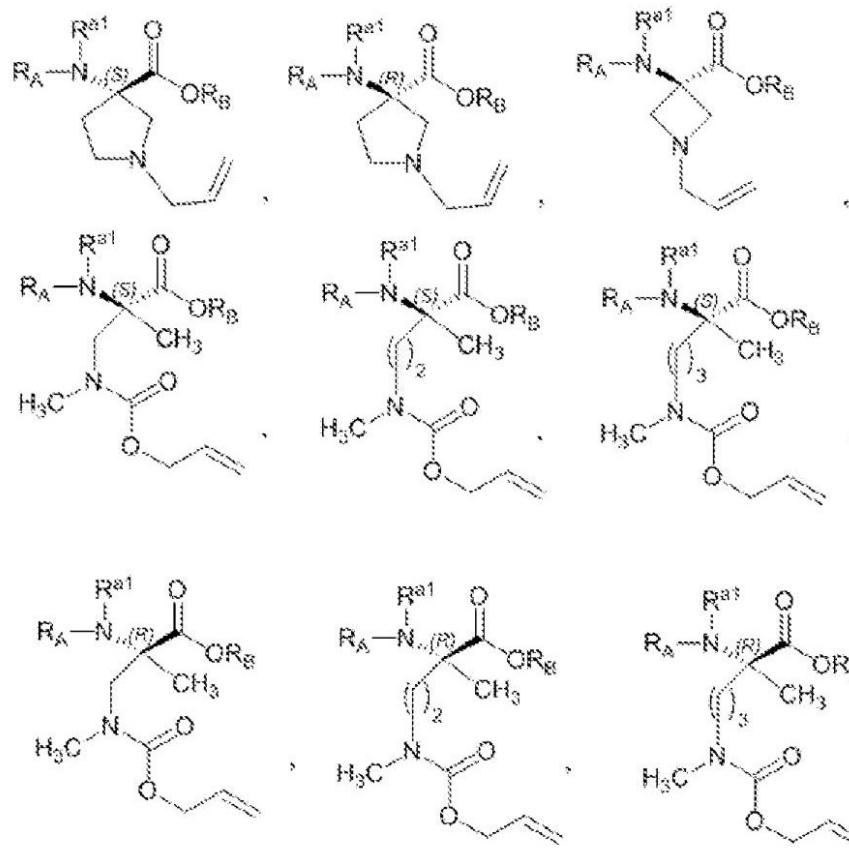
式 (i i i) の各アミノ酸が、独立して、以下の式

【化 2 3】



10

【化 2 4】



20

30

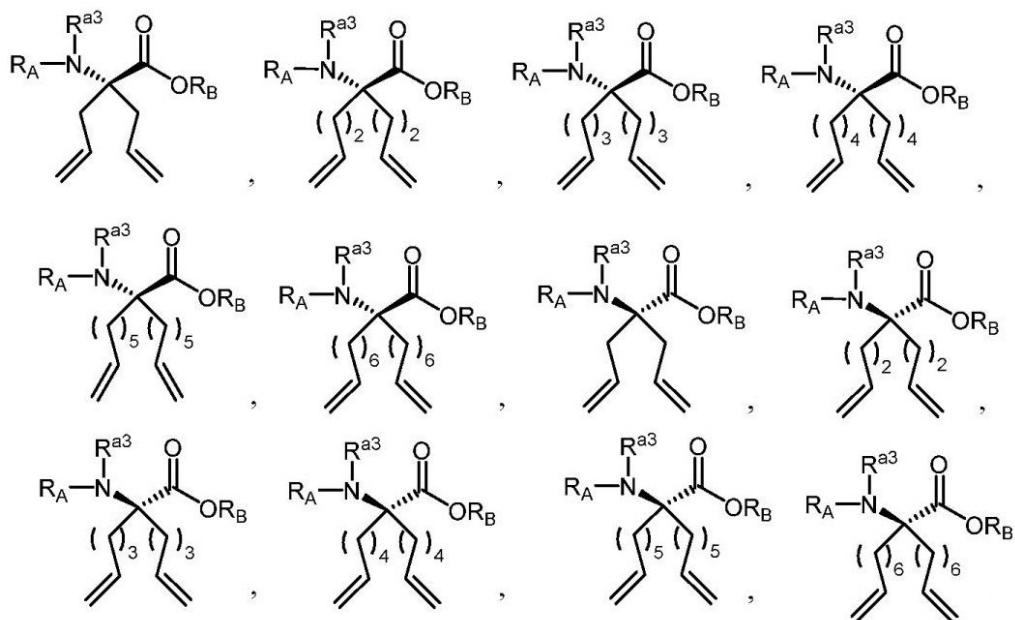
40

の 1 つである、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 17】

式 (i v) の各アミノ酸が、独立して、以下の式

【化 2 5】



の1つである、請求項1～16のいずれか一項に記載のポリペプチド。

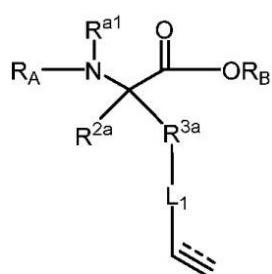
【請求項 18】

R^{a-1}、R^{a-2}、およびR^{a-3}がFmocである、請求項1～17のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 19】

(a) 式 (i i i)

【化 2 6】

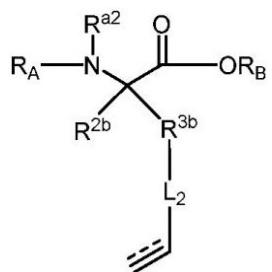


(iii)

のアミノ酸、またはその塩を提供するステップ、

(b) 式 (v)

【化 2 7】



(v)

のアミノ酸、またはその塩を提供するステップ、および

(c) 式 (i i i) および (v) のアミノ酸と CT ポリペプチドの少なくとも 1 つの

セグメントとをカップリングするステップ

10

30

30

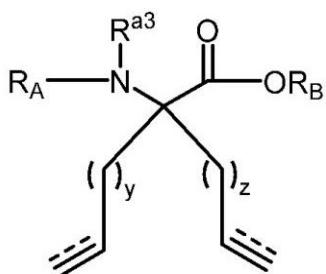
40

50

【請求項 20】

(d) 式 (iv-a)

【化 28】



(iv-a)

のビスアミノ酸を提供するステップ、

(e) 式 (iii)、(v)、および(iv-a)のアミノ酸と任意に CT ポリペプチドの少なくとも 1 つのセグメントとをカップリングするステップをさらに含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

触媒によって請求項 2 または 4 に記載のポリペプチドを処理することを含む、請求項 1 または 3 に記載のポリペプチドを調製する方法。

【請求項 22】

触媒がルテニウム触媒である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

パラジウム触媒による処理をさらに含む、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

- アミノ酸のそれぞれが、独立して、T、F、E、D、Y、L、H、N、V、V、F、およびVから選択される、請求項 19 または 20 に記載の方法。

【請求項 25】

- アミノ酸のそれぞれが、独立して、S、S、F、R、K、T、F、E、D、Y、L、H、N、V、V、A、A、F、V、およびWから選択される、請求項 19 または 20 に記載の方法。

【請求項 26】

- アミノ酸のそれぞれが、独立して、T、F、E、D、Y、L、H、N、A、A、F、およびVから選択される、請求項 19 または 20 に記載の方法。

【請求項 27】

- アミノ酸のそれぞれが、独立して、S、S、F、R、K、T、F、E、D、Y、L、H、N、V、V、F、およびWから選択される、請求項 19 または 20 に記載の方法。

【請求項 28】

- アミノ酸のそれぞれが、独立して、S、S、F、R、K、T、F、E、D、Y、L、H、N、V、V、F、およびVから選択される、請求項 19 または 20 に記載の方法。

【請求項 29】

- アミノ酸のそれぞれが、独立して、T、F、E、D、Y、L、H、N、V、V、F、V、およびWから選択される、請求項 19 または 20 に記載の方法。

【請求項 30】

- アミノ酸のそれぞれが、独立して、T、F、E、D、Y、L、H、N、A、A、F、およびVから選択される、請求項 19 または 20 に記載の方法。

【請求項 31】

- アミノ酸のそれぞれが、独立して、S、S、F、R、K、T、F、E、D、Y、L、H、N、V、V、F、V、およびWから選択される、請求項 19 または 20 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 3 2】

- (i) 請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド、
 (i i) インスリン A 鎖ポリペプチド、および
 (i i) インスリン B 鎖ポリペプチド

を含むインスリンアナログであって、

ポリペプチドは、リンカーを介してインスリン A 鎖ポリペプチドに連結され、リンカーは、任意に置換されていてもよいアルキレン - C (= O) - 、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン - C (= O) - 、任意に置換されていてもよいアルケニレン - C (= O) - 、任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレン - C (= O) - 、任意に置換されていてもよいアルキニレン - C (= O) - 、任意に置換されていてもよいヘテロアルキニレン - C (= O) - 、任意に置換されていてもよいシクロアルキレン - C (= O) - 、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキレン - C (= O) - 、任意に置換されていてもよいアリーレン - C (= O) - 、任意に置換されていてもよいヘテロアリーレン - C (= O) - 、任意に置換されていてもよいアラルキレン - C (= O) - 、または任意に置換されていてもよいヘテロアラルキレン - C (= O) - である。
 前記インスリンアナログ。

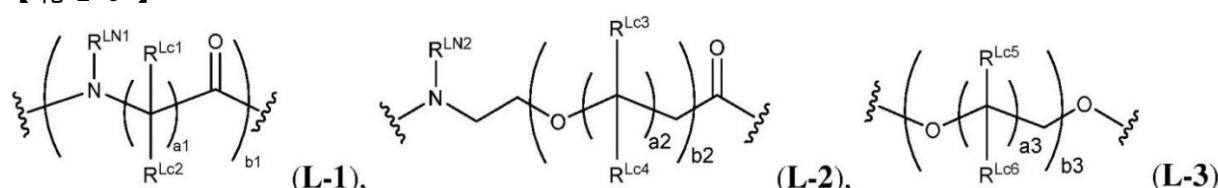
10

【請求項 3 3】

リンカーが、式 (L - 1) ~ 式 (L - 3)

【化 2 9】

20



の 1 つであり、

式中、

$\text{R}^{\text{L N}1}$ または $\text{R}^{\text{L N}2}$ のそれぞれは、独立して、水素、任意に置換されていてもよい $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、または窒素保護基であり、

$\text{R}^{\text{L c}1}$ 、 $\text{R}^{\text{L c}2}$ 、 $\text{R}^{\text{L c}3}$ 、 $\text{R}^{\text{L c}4}$ 、 $\text{R}^{\text{L c}5}$ 、および $\text{R}^{\text{L c}6}$ のそれぞれが、独立して、水素、任意に置換されていてもよい脂肪族、任意に置換されていてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されていてもよいヒドロキシル、任意に置換されていてもよいチオール、任意に置換されていてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロであり、

a 1、a 2、a 3、b 1、b 2、および b 3 のそれぞれが、独立して、1 ~ 10 の整数である、

請求項 3 2 に記載のインスリンアナログ。

【請求項 3 4】

a 1 が 1 であり、b 1 が 3、4、5、または 6 である、請求項 3 2 に記載のインスリンアナログ。

30

【請求項 3 5】

a 1 が 5 であり、b 1 が 2 または 3 である、請求項 3 2 に記載のインスリンアナログ。

【請求項 3 6】

$\text{R}^{\text{L N}1}$ 、 $\text{R}^{\text{L c}1}$ 、および $\text{R}^{\text{L c}2}$ が水素である、請求項 3 2 に記載のインスリンアナログ。

【請求項 3 7】

a 2 が 1 であり、b 2 が 3、4、5、または 6 である、請求項 3 2 に記載のインスリンアナログ。

【請求項 3 8】

40

50

$R^L N^2$ 、 $R^L C^3$ 、および $R^L C^4$ が水素である、請求項32に記載のインスリンアナログ。

【請求項39】

a3が1であり、b3が1、2、3、または4である、請求項32に記載のインスリンアナログ。

【請求項40】

$R^L C^5$ および $R^L C^6$ が水素である、請求項32に記載のインスリンアナログ。

【請求項41】

リンカーが、ポリペプチドのC末端アミノ酸およびインスリンA鎖ポリペプチドのN末端アミノ酸に取り付けられている、請求項32に記載のインスリンアナログ。 10

【請求項42】

インスリンB鎖ポリペプチドが、少なくとも1つのジスルフィド架橋を介してインスリンA鎖ポリペプチドに共有結合的に繋がれている、請求項32に記載のインスリンアナログ。

【請求項43】

インスリンB鎖ポリペプチドが、2つのジスルフィド架橋を介してインスリンA鎖ポリペプチドに共有結合的に繋がれている、請求項32に記載のインスリンアナログ。

【請求項44】

インスリンA鎖ポリペプチドおよびB鎖ポリペプチドが、ヒトインスリンである、請求項32に記載のインスリンアナログ。 20

【請求項45】

インスリンA鎖ポリペプチドおよびB鎖ポリペプチドが、ネイティブなヒトインスリンである、請求項32に記載のインスリンアナログ。

【請求項46】

インスリンA鎖ポリペプチドが、GIVEQCCASVCSSLYQLENYCNのアミノ酸配列を含む、請求項32に記載のインスリンアナログ。

【請求項47】

インスリンA鎖ポリペプチドが、GIVEQCCTSICSLYQLENYCNのアミノ酸配列を含む、請求項32に記載のインスリンアナログ。

【請求項48】

インスリンB鎖ポリペプチドが、FVNQHLCGDHLVEA LYLVCGERGF FYTPKTのアミノ酸配列を含む、請求項32に記載のインスリンアナログ。 30

【請求項49】

インスリンB鎖ポリペプチドが、FVNQHLCGSHLV EA LYLVCGERGF FYTKPTのアミノ酸配列を含む、請求項32に記載のインスリンアナログ。

【請求項50】

(a) ポリペプチド-リンカー付加体を与えるために、リンカーと請求項1に記載のポリペプチドのC末端アミノ酸をカップリングするステップ、

(b) ポリペプチド-リンカー-A鎖付加体を与えるために、インスリンA鎖ポリペプチドのN末端アミノ酸とステップ(a)からのポリペプチド-リンカー付加体をカップリングするステップ、および 40

(c) インスリンB鎖ポリペプチドのN末端アミノ酸とポリペプチド-リンカー-A鎖付加体をカップリングするステップ

を含む、請求項32～49のいずれか一項に記載のインスリンアナログを調製する方法。

【請求項51】

(a) ポリペプチド-リンカー付加体を与えるために、リンカーと請求項1に記載のポリペプチドのC末端アミノ酸をカップリングするステップ、

(b) A鎖-B鎖付加体を与えるために、少なくとも1つのジスルフィド架橋を介してインスリンB鎖とインスリンA鎖をカップリングするステップ、

(c) ステップ(b)のA鎖-B鎖付加体のN末端アミノ酸とステップ(a)からのポ

10

20

30

40

50

リペプチド・リンカー付加体をカップリングするステップ

を含む、請求項 3 2 ~ 4 9 のいずれか一項に記載のインスリンアナログを調製する方法。

【請求項 5 2】

請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載のポリペプチドまたはその医薬的に許容される塩と医薬的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 5 3】

請求項 3 2 ~ 4 9 のいずれか一項に記載のインスリンアナログまたはその医薬的に許容される塩と医薬的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 5 4】

請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載のポリペプチドまたはその医薬的に許容される塩の有効量を、その必要がある対象に投与することを含む、糖尿病状態またはその合併症を処置する方法。 10

【請求項 5 5】

請求項 3 2 ~ 4 9 のいずれか一項に記載のインスリンアナログまたはその医薬的に許容される塩の有効量を、その必要がある対象に投与することを含む、糖尿病状態またはその合併症を処置する方法。

【請求項 5 6】

糖尿病状態が糖尿病または前糖尿病である、請求項 5 4 または 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

糖尿病状態が、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、先天性糖尿病、囊胞性線維症関連糖尿病、ステロイド糖尿病、または単一遺伝子性糖尿病である、請求項 5 4 または 5 5 に記載の方法。 20

【請求項 5 8】

糖尿病状態の合併症が、心血管疾患、虚血性心疾患、卒中、末梢血管疾患、血管の損傷、糖尿病網膜症、糖尿病性腎症、慢性腎臓病、糖尿病性ニューロパチー、および糖尿病性足潰瘍である、請求項 5 4 または 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 9】

請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載のポリペプチドまたはその医薬的に許容される塩の生理学的有効量を対象に投与することを含む、対象中のインスリン受容体の活性を調節する方法。 30

【請求項 6 0】

請求項 3 2 ~ 4 9 のいずれか一項に記載のインスリンアナログまたはその医薬的に許容される塩の生理学的有効量を対象に投与することを含む、対象中のインスリン受容体の活性を調節する方法。

【請求項 6 1】

請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載のポリペプチドまたはその医薬的に許容される塩の有効量を、その必要がある対象に投与することを含む、対象の血中グルコースレベルを低下させる方法。

【請求項 6 2】

請求項 3 2 ~ 4 9 のいずれか一項に記載のインスリンアナログまたはその医薬的に許容される塩の有効量を、その必要がある対象に投与することを含む、対象の血中グルコースレベルを低下させる方法。 40

【請求項 6 3】

請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載のポリペプチドまたはその医薬的に許容される塩の有効量とインスリン受容体を接触させることを含む、インスリン受容体を活性化する方法。

【請求項 6 4】

請求項 3 2 ~ 4 9 のいずれか一項に記載のインスリンアナログまたはその医薬的に許容される塩の有効量とインスリン受容体を接触させることを含む、インスリン受容体を活性化する方法。 50

【請求項 6 5】

インスリン受容体がインピボで接触させられる、請求項 6 3 または 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 6】

インスリン受容体がインピトロで接触させられる、請求項 6 3 または 6 4 に記載の方法。
。

【請求項 6 7】

2つの架橋されたアミノ酸が、CTベース配列中に埋め込まれ、少なくとも2アミノ酸によって離間されている、CTベース配列と2つの架橋されたアミノ酸の少なくとも1つとを含む、安定化されたインスリン CTポリペプチド。

【請求項 6 8】

CTベース配列が、野生 CT配列由来である、請求項 6 7 に記載の安定化されたインスリン CTポリペプチド。

【請求項 6 9】

CTベース配列が、T F E D Y L H N V V F V または A c - T F E D Y L H N V V F V W である、請求項 6 7 に記載の安定化されたインスリン CTポリペプチド。

【請求項 7 0】

CTベース配列が、T F E D Y L H N A A F V または A c - T F E D Y L H N A A F V である、請求項 6 7 に記載の安定化されたインスリン CTポリペプチド。

【請求項 7 1】

CTベース配列が、S S F R K T F E D Y L H N V V F V W または S S F R K T F E D Y L H N A A F V W である、請求項 6 7 に記載の安定化されたインスリン CTポリペプチド。

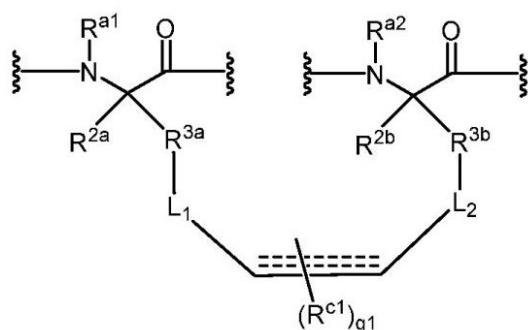
【請求項 7 2】

CTベース配列が、S S F R K T F E D Y L H N V V F V または S S F R K T F E D Y L H N A A F V である、請求項 6 7 に記載の安定化されたインスリン CTポリペプチド。

【請求項 7 3】

2つの架橋されたアミノ酸のそれぞれが、独立して式(i)

【化30】



(i)

である、請求項 6 7 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の安定化されたインスリン CTポリペプチドであって、

式中、

【化31】

=====

のそれぞれは、独立して、単結合、二重結合、または三重結合を表し、

R^a₁ および R^a₂ のそれぞれは、独立して、水素、アシル、任意に置換されていてもよい C₁ ~ C₆ アルキル、またはアミノ保護基であり、

R²_a および R²_b のそれぞれは、独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、

10

20

30

40

50

任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいヘテロアルキル、任意に置換されていてもよいカルボシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

R^{3a} および R^{3b} のそれぞれは、独立して、任意に置換されていてもよいアルケン、非置換ヘテロアルケン、任意に置換されていてもよいカルボシケン、もしくは任意に置換されていてもよいヘテロシケンであるか、または任意に R^{2a} および R^{3a} がつながって環を形成するか、または任意に R^{2b} および R^{3b} がつながって環を形成し、

L_1 は、独立して、結合、任意に置換されていてもよい C_{1-10} アルケン、または $-C(=O)OR^{L1}$ であり、

L_2 は、独立して、結合、任意に置換されていてもよい C_{1-10} アルケン、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、任意に置換されていてもよい C_{1-10} アルケンであり、

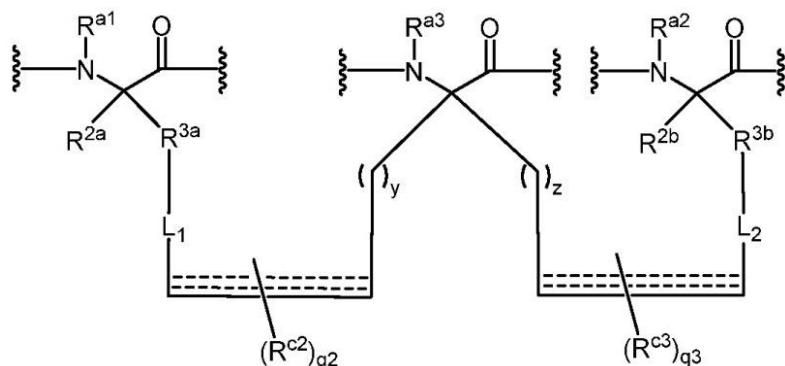
R^{c1} は、水素、任意に置換されていてもよい脂肪族、任意に置換されていてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されていてもよいヒドロキシル、任意に置換されていてもよいチオール、任意に置換されていてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロであり、

q_1 は、独立して、0、1、または2である、
前記インスリン CT ポリペプチド。

【請求項 7 4】

式(iii)

【化 3 2】



(iii)

の3つの架橋されたアミノ酸の少なくとも1つを含む、請求項67～73のいずれか一項に記載の安定化されたインスリン CT ポリペプチドであって、

式中、

【化 3 3】

のそれぞれは、独立して、単結合、二重結合、または三重結合を表し、

R^{a1} 、 R^{a2} 、および R^{a3} のそれぞれは、独立して、水素、アシル、任意に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^{2a} および R^{2b} のそれぞれは、独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいヘテロアルキル、任意に置換されていてもよいカルボシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

R^{3a} および R^{3b} のそれぞれは、独立して、任意に置換されていてもよいアルケン

10

20

30

40

50

、非置換ヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいカルボシクリレン、もしくは任意に置換されていてもよいヘテロシクリレンであるか、または任意に R^{2a} および R^{3a} がつながって環を形成するか、または任意に R^{2b} および R^{3b} がつながって環を形成し、

L_1 は、独立して、結合、任意に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_2 は、独立して、結合、任意に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、任意に置換されていてもよい C_{1-10} アルキレンであり、

R^{c2} および R^{c3} のそれぞれは、独立して、水素、任意に置換されていてもよい脂肪族、任意に置換されていてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されていてもよいヒドロキシル、任意に置換されていてもよいチオール、任意に置換されていてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロであり、

q_2 および q_3 のそれぞれは、独立して、0、1、または2であり、

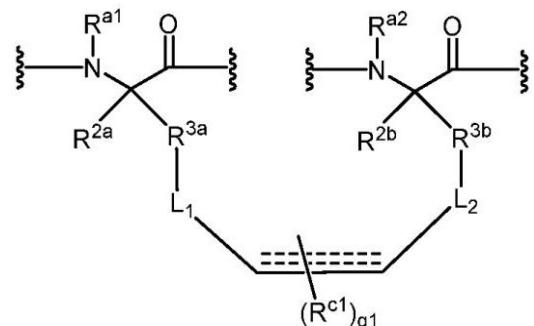
y および z のそれぞれは、独立して、1~10の整数である、

前記インスリン CT ポリペプチド。

【請求項 75】

式(i)

【化34】

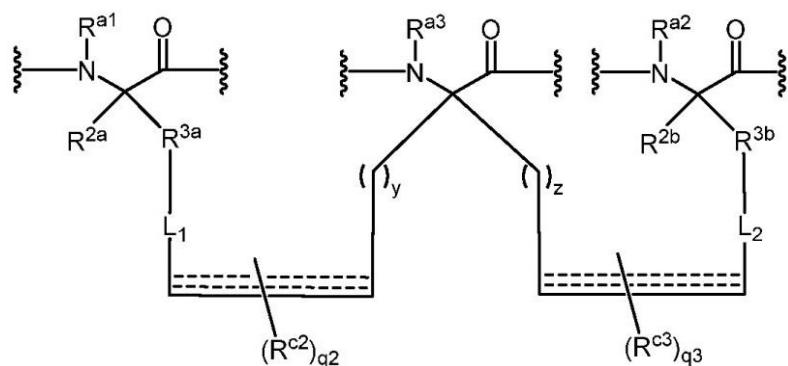


(i)

の2つの架橋されたアミノ酸の少なくとも1つと、

式(i i)

【化35】



(ii)

の3つの架橋されたアミノ酸の少なくとも1つとを含む、請求項67~73のいずれか一項に記載の安定化されたインスリン CT ポリペプチドであって、

式中、

10

20

30

40

50

【化36】

のそれぞれは、独立して、単結合、二重結合、または三重結合を表し、

R^{a1} 、 R^{a2} 、および R^{a3} のそれぞれは、独立して、水素、アシル、任意に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^{2a} および R^{2b} のそれぞれは、独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいヘテロアルキル、任意に置換されていてもよいカルボシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

R^{3a} および R^{3b} のそれぞれは、独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、非置換ヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいカルボシクリレン、もしくは任意に置換されていてもよいヘテロシクリレンであるか、または任意に R^{2a} および R^{3a} がつながって環を形成するか、または任意に R^{2b} および R^{3b} がつながって環を形成し、

L_1 は、独立して、結合、任意に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_2 は、独立して、結合、任意に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、任意に置換されていてもよい C_{1-10} アルキレンであり、

R^c1 、 R^c2 、および R^c3 のそれぞれは、独立して、水素、任意に置換されていてもよい脂肪族、任意に置換されていてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されていてもよいヒドロキシリル、任意に置換されていてもよいチオール、任意に置換されていてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロであり、

$q1$ 、 $q2$ 、および $q3$ のそれぞれは、独立して、0、1、または2であり、

y および z のそれぞれは、独立して、1~10の整数であり、

各 $[X_{AA}]$ は、独立して、天然または非天然アミノ酸であり、

s は、0または1~50の整数であり、

t は、0または1~50の整数であり、

R^f は、水素、置換および非置換脂肪族、置換および非置換ヘテロ脂肪族、置換および非置換アリール、置換および非置換ヘテロアリール、アシル、樹脂、アミノ保護基、ならびに任意にリンカーによってつながっていてもよい標識からなる群から選択されるN末端基であり、リンカーは、置換および非置換アルキレン、置換および非置換アルケニレン、置換および非置換アルキニレン、置換および非置換ヘテロアルキレン、置換および非置換ヘテロアルケニレン、置換および非置換ヘテロアルキニレン、置換および非置換アリーレン、置換および非置換ヘテロアリーレン、ならびにアシレンの1つまたは2つ以上の組み合わせからなる基であり、

R^e は、水素、置換および非置換脂肪族、置換および非置換ヘテロ脂肪族、置換および非置換アリール、置換および非置換ヘテロアリール、 $-OR^E$ 、 $-N(R^E)_2$ 、ならびに $-SR^E$ からなる群から選択されるC末端基であり、式中、 R^E のそれぞれは、独立して、水素、任意に置換されていてもよい脂肪族、任意に置換されていてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、アシル、樹脂、保護基であるか、または2つの R^E 基が一緒になって任意に置換されていてもよいヘテロ環式もしくは任意に置換されていてもよいヘテロアリール環を形成する、

前記インスリン CTポリペプチド。

【請求項76】

それぞれの2つの架橋されたアミノ酸が、2、3、または6アミノ酸によって離間され

10

20

30

40

50

ている、請求項 6 7 ~ 7 5 のいずれか一項に記載の安定化されたインスリン CT ポリペプチド。

【請求項 7 7】

それぞれの 3 つの架橋されたアミノ酸が、独立して、2 および 3 、 2 および 6 、 3 および 3 、 3 および 6 、または 6 および 6 アミノ酸によって離間されている、請求項 7 4 または 7 6 に記載の安定化されたインスリン CT ポリペプチド。

【請求項 7 8】

それぞれの 2 つの架橋されたアミノ酸が、独立して、2 、 3 、または 6 アミノ酸によって離間されており、それぞれの 3 つの架橋されたアミノ酸が、独立して、2 および 3 、 2 および 6 、 3 および 3 、 3 および 6 、または 6 および 6 アミノ酸によって離間されている、請求項 7 5 に記載の安定化されたインスリン CT ポリペプチド。

10

【請求項 7 9】

ポリペプチドが IR に結合する、請求項 1 ~ 1 8 および 6 7 ~ 7 9 のいずれか一項に記載の安定化されたインスリン CT ポリペプチド。

【請求項 8 0】

ポリペプチドがインスリンに結合する、請求項 1 ~ 1 8 および 6 7 ~ 7 9 のいずれか一項に記載の安定化されたインスリン CT ポリペプチド。

【請求項 8 1】

ポリペプチドが、 IR およびインスリンに結合する、請求項 1 ~ 1 8 および 6 7 ~ 7 9 のいずれか一項に記載の安定化されたインスリン CT ポリペプチド。

20

【請求項 8 2】

ポリペプチドが、 IR およびインスリンに同時に結合する、請求項 1 ~ 1 8 および 6 7 ~ 7 9 のいずれか一項に記載の安定化されたインスリン CT ポリペプチド。

【請求項 8 3】

ポリペプチドが、 IR およびインスリンに順々に結合する、請求項 1 ~ 1 8 および 6 7 ~ 7 9 のいずれか一項に記載の安定化されたインスリン CT ポリペプチド。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1】

関連出願

30

本願は、参考によって本願に組み込まれる 2 0 1 3 年 6 月 1 4 日出願の米国仮特許出願第 U S S N 6 1 / 8 3 5 2 4 2 号の米国特許法第 1 1 9 条 (e) の下における優先権を請求する。

【 0 0 0 2】

本発明はインスリン受容体調節剤およびその使用に関する。

【 0 0 0 3】

政府の援助

本発明は、国立衛生研究所 (N I H) によって授与された助成金番号 5 R 0 1 C A 1 0 0 7 4 2 - 1 0 の下で米国政府の援助によってなされた。米国政府は本発明にある権利を有する。

40

【背景技術】

【 0 0 0 4】

インスリン受容体 (IR) へのインスリンの結合は、グルコースホメオスタシスに必須の役割を果たすシグナル伝達カスケードを開始する。この代謝経路の遮断は糖尿病をもたらし得る。これは 2 0 1 1 年には米国人口の 8 . 4 % を苦しめた疾患である。糖尿病と戦うための鍵となるステップは、リガンド依存的な IR シグナル伝達を理解することと IR を調節する新たな薬剤を開発することである。驚くべきことに、数十年にまたがる鋭意の努力にもかかわらず、インスリンの結合による IR 活性化の分子機序は未解明のままである。

【 0 0 0 5】

50

I R は受容体チロシンキナーゼスーパーファミリーのメンバーであり、ジスルフィド結合によって共有結合的に連結された 2 つの および 2 つの サブユニット ($\alpha_2 \beta_2$) からなる糖蛋白質である。例えば Siddle et al., Biochem Soc Trans (2001) 29: 513-525 参照。I R の細胞外ドメイン (エクトドメインともまた呼ばれる) は 2 つの サブユニットと 2 つの サブユニットの N 末端セグメントとを含み、膜貫通ドメインおよび細胞質チロシンキナーゼ (T K) ドメインは サブユニットの C 末端セグメントを含む。インスリン結合決定因子は全体的にエクトドメイン内にあり、これは 鎖のロイシンリッチリピートドメイン L 1 および L 2 、介在するシステインリッチ (C R) ドメイン、ならびに 3 つのフィブロネクチン I I I 型ドメイン (正確には F n 0 、 F n 1 、および F n 2) からなる。

10

【 0 0 0 6 】

インスリンそのものは X 線結晶解析によって構造上解明された最初のペプチドホルモンであり (例えば Blundell et al., Nature (1971) 231: 506-511 参照) 、過去 50 年に渡る鋭意の構造研究の対象であったが、インスリンによる I R 活性化の分子機序は未解明のままである。Mentingらは L 1 ドメインおよび a C T ペプチドに結合したインスリンの構造を解明した。Nature, 2013, 493: 241-248 参照。I R へのインスリン結合は並外れて高親和性の結合 (p M の範囲) および負の協同性によって特徴づけられる。例えば De Meyts et al., Biochem Biophys Res Commun (1973) 55: 154-161、De Meyts et al., Diabetologia (1994) 37 Suppl 2: S135-148 参照。I R 上には 2 つのインスリン結合部位 (部位 1 および 2) があり、I R の 1 つの单量体上の各部位 1 は第 2 の单量体上の部位 2' に近く、部位 1 へのインスリンの結合は部位 2' へのその続いての結合を誘導し、これは I R エクトドメインの立体配座変化を引き起こし、2 つの細胞間 T K ドメイン間の距離の減少に至り、それによって自己リン酸化を容易にするということを証拠は示唆している。いくつかの証拠は、I R 上の部位 1 が L 1 ドメインの中心的な シートと C T と呼称される C 末端 サブユニットペプチドセグメント (a a 7 0 4 - a a 7 1 9) とによって形成されるとということを示している一方で、部位 2 は F n 0 と F n 1 との間のループ領域にあると信じられている。なぜなら、これは I R エクトドメインの二量体構造中の他方の单量体の部位 1 に面しているからである。例えば Huang et al., J Mol Biol (2004) 341: 529-551、Mynarcik et al., J Biol Chem (1997) 272: 18650-18651、Kurose et al., J Biol Chem (1994) 269: 29190-29197、Mynarcik et al., J Biol Chem (1996) 271: 2439-2442 参照。

20

【 0 0 0 7 】

部位 1 に結合するペプチドがアゴニストまたはアンタゴニストのいずれかである一方で、部位 2 に結合するペプチドはアンタゴニストである。二量体化による部位 1 および部位 2 ペプチドのさらなる最適化は強力なアゴニストまたはアンタゴニスト (p M の I R 結合親和性) のいずれかを連結のモードに依存して同定している。例えば Schaffer et al., Proc Natl Acad Sci USA (2003) 100: 4435-4439、Schaffer et al., Biochem Biophys Res Commun (2008) 376: 380-383、Jensen et al., Biochem J (2008) 412: 435-445 参照。興味深いことに、これらのペプチドはインスリンとの配列類似性を示さないが、部位 1 ペプチドと C T との間の似通った関係が提案されており、部位 1 ペプチドが ヘリックス性であるということを指示している。例えば Smith et al., Proc Natl Acad Sci USA (2010) 107: 6771-6776、Menting et al., Biochemistry (2009) 48: 5492-5500 参照。これらのペプチドはインスリンミメティックの魅力的な候補であるが、治療上の使用の可能性はそれらの内在的な構造不安定性が原因で限定されている。それゆえに、治療上のさらには科学上の目的のための I R に結合する安定化されたペプチドの必要が依然としてある。

40

【 発明の概要 】

【 0 0 0 8 】

ペプチドステーピングおよびステッチはヘリックス安定化を増大させることが公知の合成戦略であり、隣接するまたは続いての ヘリックスのターン同士が大環状架橋によって架橋される。例えば Kim et al., Nat. Protoc. (2011) 6:761-771 参照。この組み込ま

50

れたステープルは合成ペプチドの生物活性のヘリックス性立体配座を強化して、増大した標的親和性、堅牢な細胞貫入、および／または延びたインビボ半減期をそれに付与し得る。

【0009】

本発明は、ステーピングおよびステッヂのこの知見から、インスリン受容体（IR）、具体的にはIRのエクトドメインを標的化する安定化された（ステープルドまたはステッヂ）ヘリックス性ペプチドを組み立てようとする。本発明は、IRへのインスリン結合に重要な役割を果たす鎖のC末端（CT）に基づく安定化されたペプチドを提供する。安定化されたCTポリペプチドはインスリン増感薬として作用し得、IRの部位1における高親和性相互作用を有する能力のある「活性」構造へのインスリンの長く仮定されて来た立体配座のシフトを容易にする。安定化された（stabilized）CTポリペプチドはインスリン増感薬としてIRまたはインスリンに結合し得る。安定化された（stabilized）CTポリペプチドはインスリン増感薬としてIRおよびインスリンに同時にまたは順々に結合し得る。化学的リンクを介してインスリンと安定化されたCTポリペプチドをライゲーションすることは、IRアゴニスト活性を有するキメラのインスリンアナログを提供する。

【0010】

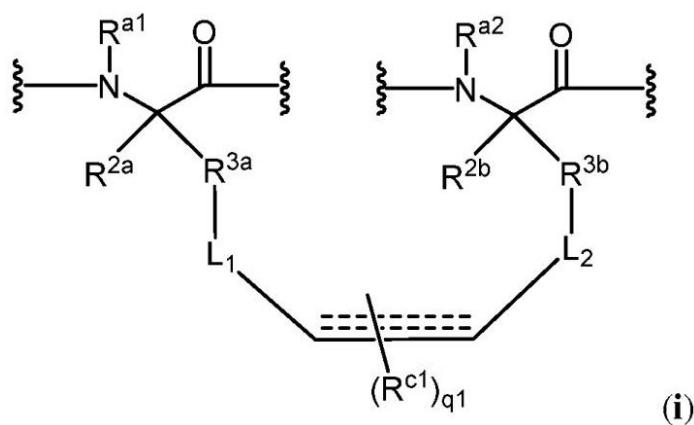
1つの側面において、本発明はヘリックス性セグメントを含む安定化された（ステープルドまたはステッヂ）CTポリペプチドを提供し、CTポリペプチドはインスリン受容体に結合する。いくつかの態様において、CTポリペプチドは式（I-1）、

$R^f - [X_{AA}]_s - X_{A1} - X_{A2} - X_{A3} - X_{A4} - X_{A5} - X_{A6} - X_{A7} - X_{A8} - X_{A9} - X_{A10} - X_{A11} - X_{A12} - X_{A13} - X_{A14} - [X_{AA}]_t - R_e$

(I-1)

またはその医薬的に許容される塩である。いくつかの態様において、提供される安定化されたCTポリペプチドは、式（i）の2つの架橋されたアミノ酸の少なくとも1つ、

【化1】



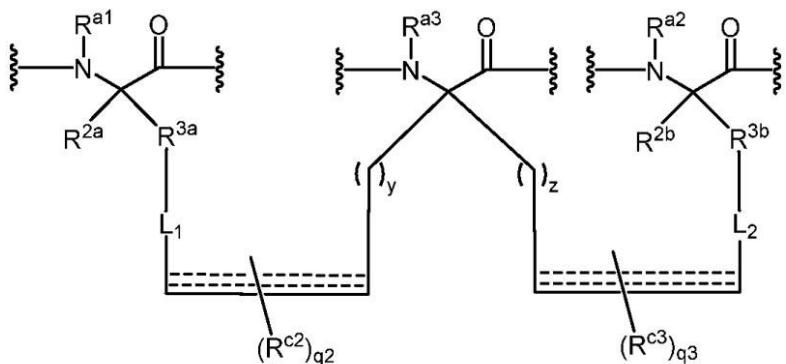
または式（ii）の3つの架橋されたアミノ酸の少なくとも1つを含み、

10

20

30

【化2】



10

(ii)

式中、 R^f 、 X_{AA} 、 s 、 X_{A1} 、 X_{A2} 、 X_{A3} 、 X_{A4} 、 X_{A5} 、 X_{A6} 、 X_{A7} 、 X_{A8} 、 X_{A9} 、 X_{A10} 、 X_{A11} 、 X_{A12} 、 X_{A13} 、 X_{A14} 、 t 、 R^e 、 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 q_1 、 q_2 、 q_3 、 L_1 、 L_2 、 y 、および z は本願において定義されている通りである。

【0011】

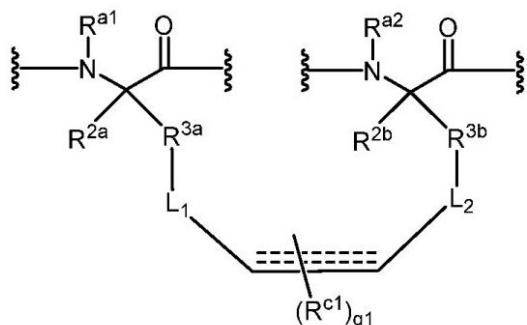
他の態様において、CTポリペプチドは式(I-2)、

$R^f - [X_{AA}]_s - X_{C1} - X_{C2} - X_{C3} - X_{C4} - X_{C5} - X_{C6} - X_{C7} - X_{C8} - X_{C9} - X_{C10} - X_{C11} - X_{C12} - X_{C13} - X_{C14} - X_{C15} - X_{C16} - X_{C17} - X_{C18} - X_{C19} - X_{C20} - [X_{AA}]_t - R^e$
(I-2)

20

またはその医薬的に許容される塩であり、ポリペプチドは、式(i)の2つの架橋されたアミノ酸の少なくとも1つ、

【化3】

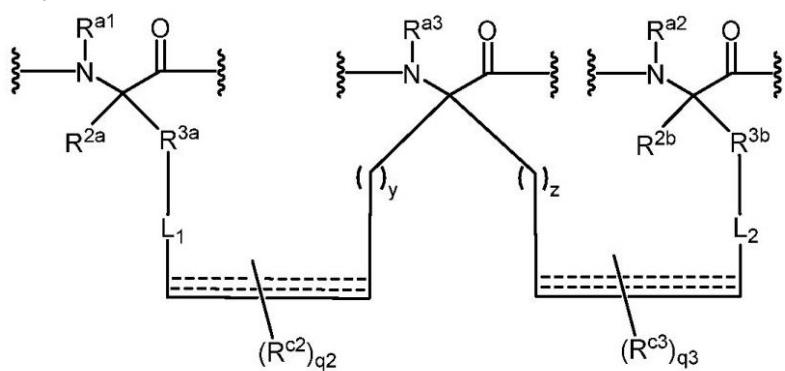


30

(i)

または式(iii)の3つの架橋されたアミノ酸の少なくとも1つを含み、

【化4】



10

(ii)

式中、 R^f 、 X_{AA} 、 S 、 X_{C1} 、 X_{C2} 、 X_{C3} 、 X_{C4} 、 X_{C5} 、 X_{C6} 、 X_{C7} 、 X_{C8} 、 X_{C9} 、 X_{C10} 、 X_{C11} 、 X_{C12} 、 X_{C13} 、 X_{C14} 、 X_{C15} 、 X_{C16} 、 X_{C17} 、 X_{C18} 、 X_{C19} 、 X_{C20} 、 t 、 R^e 、 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^c1 、 R^c2 、 R^c3 、 $q1$ 、 $q2$ 、 $q3$ 、 L_1 、 L_2 、 y 、および z は本願において定義されている通りである。

【0012】

いくつかの態様において、式(i)の2つの架橋されたアミノ酸または式(ii)の3つの架橋されたアミノ酸はCTポリペプチドのヘリックス性セグメントのアミノ酸である。いくつかの態様において、ヘリックス性セグメントはインスリン受容体に結合するか、またはインスリン受容体へのCTポリペプチドの結合に寄与する。

20

【0013】

いくつかの態様において、式(I-1)または式(I-2)の安定化されたポリペプチドは、ステープルドの式(i)の少なくとも1つを i , $i+3$ 位置、 i , $i+4$ 位置、 i , $i+6$ 位置、もしくは i , $i+7$ 位置に、またはステッチドの式(ii)の少なくとも1つを i , $i+4+4$ 位置、 i , $i+3+4$ 位置、 i , $i+3+7$ 位置、もしくは i , $i+4+7$ 位置に含む。

【0014】

いくつかの態様において、式(I-1)または式(I-2)の安定化されたポリペプチドの1つまたは2つ以上のアミノ酸は別の天然または非天然アミノ酸に変異している。式(I-1)のいくつかの態様において、 X_{A1} ~ X_{A14} の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、または7つ以上は別の天然または非天然アミノ酸に変異している。式(I-2)のいくつかの態様において、 X_{C1} ~ X_{C20} の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、または9つ以上は別の天然または非天然アミノ酸に変異している。いくつかの態様においては、式(I-1)または式(I-2)の安定化されたCTポリペプチドが提供され、(1)インスリン増感薬活性を付与する改変を含む。これは、(a)IRに接触するペプチドの面上の残基の置換、(b)NもしくはC末端のいずれかにおける残基の欠失、(c)Nおよび/もしくはC末端のいずれかにおける残基の挿入、(d)逆の配列およびキラリティーのペプチドを含むレトロ-インベルソ(retro-inverso)配列改変(Jameson et al, Nature, 368: 744-746, 1994; Brady et al, Nature, 368: 692-693, 1994) (D-エナンチオマーを逆向きの合成と組み合わせることの最終的な結果は、各アミド結合中のカルボニルおよびアミノ基の位置が交換される一方で、各炭素における側鎖基の位置は保存されるということである。例えば、ペプチドモデルが配列ABCを有するL-アミノ酸から形成されているペプチドである場合には、D-アミノ酸から形成されたレトロ-インベルソペプチドアナログは配列CBAを有するであろう)、または(e)(a)~(d)のいずれか1つの組み合わせを含むが、これに限定されない。式(I-1)または式(I-2)のいくつかの態様において、CT系ポリペプチドは合計1つ、2つまで、3つまで、4つまで、5つまで、6つまで、7つまで、8つまで、9つまで、

30

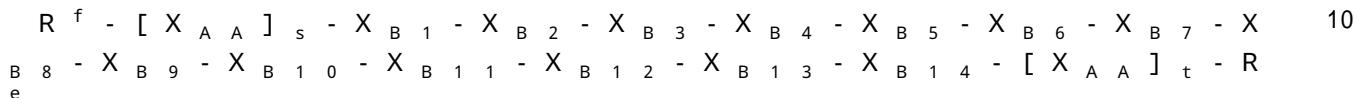
40

50

または 10 個まで、または 11 個まで、または 12 個までのアミノ酸の改変（例えば保存的なまたは非保存的な置換）をネイティブな CT 配列に対して含み得る。式（I-1）のいくつかの態様において、CT 配列は結合ポケットからの残基 704 - 715 を有する（図 4）。式（I-1）のいくつかの態様において、CT 配列は結合ポケットからの改変された残基 704 - 715 を有する。

【0015】

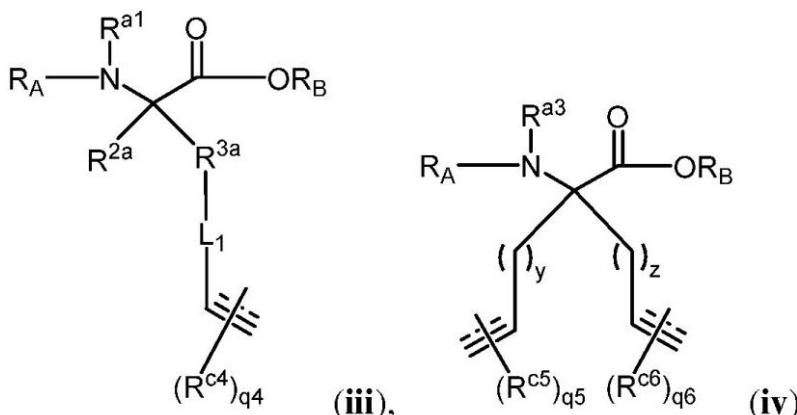
別の側面においては、ヘリックス性セグメントを含む前駆体ポリペプチドが提供され、前駆体ポリペプチドはインスリン受容体に結合し、前駆体ポリペプチドは式（II-1）、



(II-1)

またはその医薬的に許容される塩であり、前駆体ポリペプチドは式（i i i）の 2 つのアミノ酸の少なくとも 1 つと任意に式（i v）のアミノ酸の少なくとも 1 つとを含み、

【化 5】



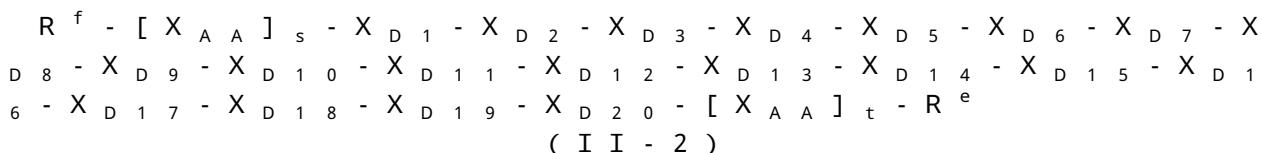
ただし、前駆体ポリペプチドは式（i i i）のアミノ酸の少なくとも 2 つを含み、式中、

【化 6】

、 R^f 、 X_{AA} 、 s 、 X_{B1} 、 X_{B2} 、 X_{B3} 、 X_{B4} 、 X_{B5} 、 X_{B6} 、 X_{B7} 、 X_{B8} 、 X_{B9} 、 X_{B10} 、 X_{B11} 、 X_{B12} 、 X_{B13} 、 X_{B14} 、 t 、 R^e 、 R^{a1} 、 R^{a3} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{c4} 、 R^{c5} 、 R^{c6} 、 $q4$ 、 $q5$ 、 $q6$ 、 R_A 、 および R_B は本願において定義されている通りである。

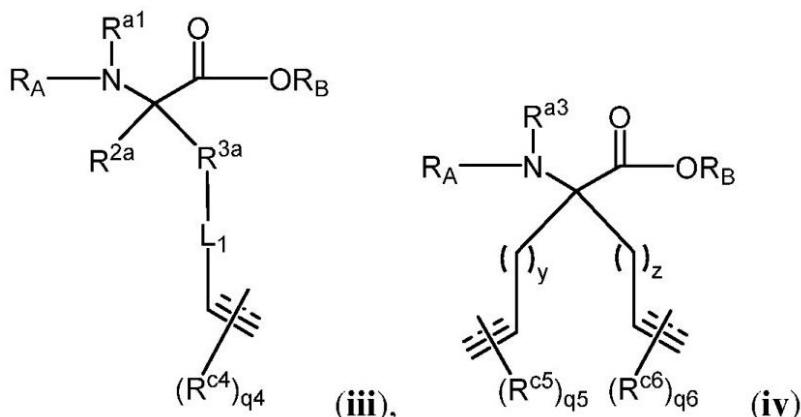
【0016】

別の側面においては、ヘリックス性セグメントを含む前駆体ポリペプチドが提供され、前駆体ポリペプチドはインスリン受容体に結合し、前駆体ポリペプチドは式（II-2）、



またはその医薬的に許容される塩であり、前駆体ポリペプチドは式（i i i）の少なくとも 2 つのアミノ酸と任意に式（i v）の少なくとも 1 つのアミノ酸とを含み、

【化7】



ただし、前駆体ポリペプチドは式(iii)のアミノ酸の少なくとも2つを含み、

【化8】

、 R^f 、 X_{AA} 、 S 、 X_{D1} 、 X_{D2} 、 X_{D3} 、 X_{D4} 、 X_{D5} 、 X_{D6} 、 X_{D7} 、 X_{D8} 、 X_{D9} 、 X_{D10} 、 X_{D11} 、 X_{D12} 、 X_{D13} 、 X_{D14} 、 X_{D15} 、 X_{D16} 、 X_{D17} 、 X_{D18} 、 X_{D19} 、 X_{D20} 、t、 R^e 、 R^{a1} 、 R^{a3} 、 R^{2a} 、 R^3
 a 、 R^{c4} 、 R^{c5} 、 R^{c6} 、 $q4$ 、 $q5$ 、 $q6$ 、 R_A 、および R_B は本願において定義
 されている通りである。

20

【0017】

いくつかの態様において、式(iii)および任意に式(iv)のアミノ酸はポリペプチドのヘリックス性セグメントのアミノ酸である。いくつかの態様において、ヘリックス性セグメントは、ステーピングまたはステッチ前にインスリン受容体に結合するか、またはインスリン受容体へのポリペプチドの結合に寄与する。いくつかの態様において、ヘリックス性セグメントは、ステーピングまたはステッチ後にインスリン受容体に結合するか、またはインスリン受容体へのポリペプチドの結合に寄与する。いくつかの態様において、ヘリックス性セグメントは、ステーピングまたはステッチ前および後にインスリン受容体に結合するか、またはインスリン受容体へのポリペプチドの結合に寄与する。

30

【0018】

いくつかの態様において、式(I I - 1)または式(I I - 2)の前駆体ポリペプチドは、2つの(i, i + 3)アミノ酸、3つの(i, i + 4)アミノ酸、または6つの(i, i + 7)アミノ酸によって離間された式(iii)のアミノ酸の独立した少なくとも2つを含む。いくつかの態様において、式(I I - 1)または式(I I - 2)のポリペプチドは、式(iv)のアミノ酸の少なくとも1つとその周縁の式(iii)のアミノ酸の独立した少なくとも2つとを含む。いくつかの態様において、式(I I - 1)または式(I I - 2)のポリペプチドは、式(iv)のアミノ酸の1つとその周縁の式(iii)のアミノ酸の独立した2つとを含む。いくつかの態様において、式(iv)のアミノ酸のそれぞれとその周縁の式(iii)のアミノ酸の独立した2つとはそれぞれ3(i, i + 4 + 4)アミノ酸によって離間、2および3アミノ酸(i, i + 3 + 4)によって離間、2および6アミノ酸(i, i + 3 + 7)によって離間、または3および6(i, i + 4 + 7)アミノ酸によって離間されている。

40

【0019】

いくつかの態様において、式(I I - 1)または式(I I - 2)の前駆体ポリペプチドの1つまたは2つ以上のアミノ酸は別の天然または非天然アミノ酸に変異している。式(I I - 1)のいくつかの態様において、 X_{B1} ~ X_{B14} の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、または7つ以上は別の天然または非天然アミノ酸に変異している。式(I I - 2)のいくつかの態様において、 X_{D1} ~ X_{D20} の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、または9つ以上は別の天然または非天然アミノ酸に変異している。いく

50

つかの態様においては、式(II-1)または式(II-2)の前駆体ポリペプチドが提供され、(1)インスリン増感薬活性を付与する改変を含む。これは、(a)IRに接触するペプチドの面上の残基の置換、(b)NもしくはC末端のいずれかにおける残基の欠失、(c)Nおよび/もしくはC末端のいずれかにおける残基の挿入、(d)逆の配列およびキラリティーのペプチドを含むレトロ-インベルソ配列改変(Jameson et al., Nature, 368: 744-746, 1994、Brady et al., Nature, 368: 692-693, 1994)(D-エナンチオマーを逆向きの合成と組み合わせることの最終的な結果は、各アミド結合中のカルボニルおよびアミノ基の位置が交換される一方で、各炭素における側鎖基の位置は保存されるということである。例えば、ペプチドモデルが配列ABCを有するL-アミノ酸から形成されているペプチドである場合には、D-アミノ酸から形成されたレトロ-インベルソペプチドアナログは配列CBAを有するであろう)、または(e)(a)~(d)のいずれか1つの組み合わせを含むが、これに限定されない。例示的な態様において、CT系ポリペプチドは合計1つ、2つまで、3つまで、4つまで、5つまで、6つまで、7つまで、8つまで、9つまで、または10個まで、または11個まで、12個まで、13個まで、14個まで、15個まで、16個まで、17個まで、または18個までのアミノ酸改変(例えば保存的なまたは非保存的な置換)をネイティブなCT配列に対して含み得る。式(II-1)のいくつかの態様において、CT配列は結合ポケットからの残基704-715を有する(図4)。式(II-1)のいくつかの態様において、CT配列は結合ポケットからの改変された残基704-715を有する。

10

20

30

40

50

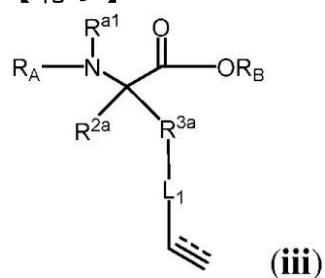
【0020】

ある例示的な態様において、前駆体ポリペプチドは合計1つ、2つまで、3つまで、4つまで、5つまで、6つまで、7つまで、8つまで、9つまで、10個まで、または11個まで、12個まで、13個まで、14個まで、15個まで、16個まで、17個まで、または18個までのアミノ酸改変(例えば保存的なまたは非保存的な置換)をネイティブなCT配列に対して含み得る。いくつかの態様においてCT配列はTFEDYLNHNVVFVWまたはAc-TFEDYLNHNVVFVWである。いくつかの態様においてCT配列はTFEDYLNAAFVまたはAc-TFEDYLNAAFVである。いくつかの態様においてCT配列はSSFRKTFEDYLNHNVVFVWまたはAc-SSFRKTFEDYLNHNVVFVWである。いくつかの態様においてCT配列はSSFRKTFEDYLNAAFVWまたはAc-SSFRKTFEDYLNAAFVWである。いくつかの態様においてCT配列はSSFRKTFEDYLNHNVVFVまたはAc-SSFRKTFEDYLNHNVVFVである。いくつかの態様においてCT配列はSSFRKTFEDYLNAAFVまたはAc-SSFRKTFEDYLNAAFVである。

【0021】

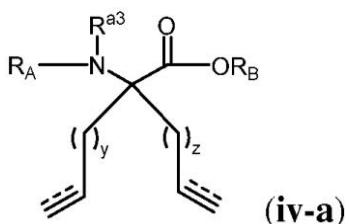
別の側面においては、式(II-1)または式(II-2)の前駆体ポリペプチドを調製する方法が提供され、式(iii)の少なくとも2つのアミノ酸とCTポリペプチドの少なくとも1つのセグメントとをカップリングすることを含む。

【化9】



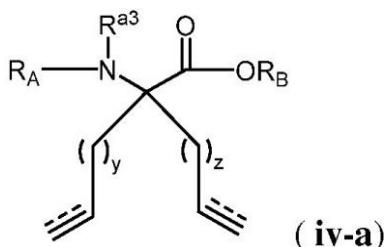
いくつかの態様においては、式(II-1)または式(II-2)の前駆体ポリペプチドを調製する方法が提供され、式(iii)の少なくとも2つのアミノ酸と、CTポリペプチドの少なくとも1つのセグメントと、式(v)の少なくとも1つのアミノ酸とをカップリングすることを含み、

【化10】



式(iv-a)の周縁に式(iii)のアミノ酸の独立した2つがある。いくつかの態様においては、式(I-I-1)または式(I-I-2)の前駆体ポリペプチドを調製する方法が提供され、CTポリペプチドの少なくとも1つのセグメントと式(iv-a)の少なくとも1つのアミノ酸とをカップリングすることを含み、

【化11】



式(iv-a)の周縁に式(iii)のアミノ酸の独立した2つがある。

【0022】

別の側面において、本発明は、

(i) 式(I-1)、式(I-2)、式(I-I-1)、または式(I-I-2)のポリペプチドと、

(ii) インスリンA鎖ポリペプチドと、

(iii) インスリンB鎖ポリペプチドと、

を含むインスリンアナログを提供し、

式(I-1)、式(I-2)、式(I-I-1)、または式(I-I-2)のポリペプチドはリンカーを介してインスリンA鎖ポリペプチドに連結される。いくつかの態様において、提供されるインスリンアナログはIRアゴニストである。

【0023】

いくつかの態様において、インスリンA鎖ポリペプチドおよび/またはインスリンB鎖ポリペプチドを有するインスリンアナログは脊椎動物起源である。いくつかの態様において、インスリンアナログは哺乳動物インスリンアナログ、例えばヒト、マウス、げっ歯類、ウシ、ウマ、またはイヌインスリンアナログである。

【0024】

いくつかの態様において、インスリンアナログ中のリンカーは任意に置換されていてもよいアルキレン-C(=O)-、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン-C(=O)-、任意に置換されていてもよいアルケニレン-C(=O)-、任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレン-C(=O)-、任意に置換されていてもよいヘテロアルキニレン-C(=O)-、任意に置換されていてもよいシクロアルキレン-C(=O)-、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキレン-C(=O)-、任意に置換されていてもよいアリーレン-C(=O)-、任意に置換されていてもよいヘテロアリーレン-C(=O)-、任意に置換されていてもよいアラルキレン-C(=O)-、または任意に置換されていてもよいヘテロアラルキレン-C(=O)-である。いくつかの態様においてリンカーは式(L-1)、(L-2)、または(L-3)である。

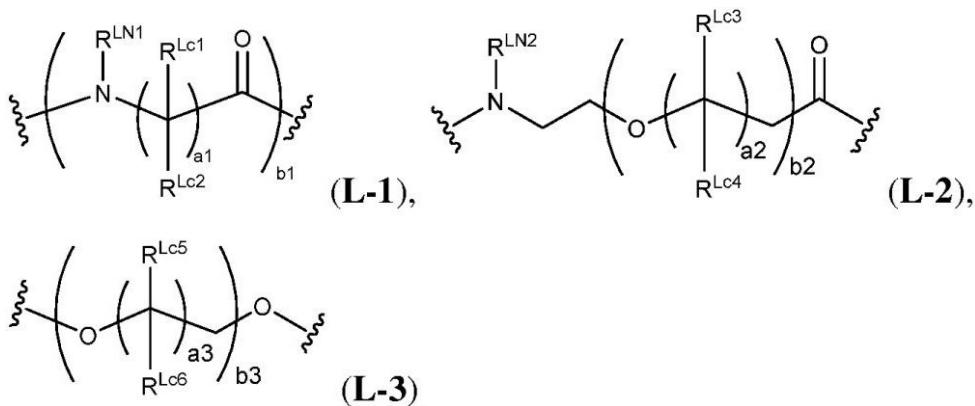
10

20

30

40

【化12】



【0025】

いくつかの態様において、リンカーは、式(I-1)、式(I-2)、式(II-1)、または式(II-2)のポリペプチドのC末端アミノ酸とインスリンA鎖ポリペプチドのN末端アミノ酸とに取り付けられる。いくつかの態様において、インスリンB鎖ポリペプチドは少なくとも1つのジスルフィド架橋を介してインスリンA鎖ポリペプチドと共有結合的に結びつけられる。いくつかの態様において、インスリンB鎖ポリペプチドは2つのジスルフィド架橋を介してインスリンA鎖ポリペプチドと共有結合的に結びつけられる。いくつかの態様においてインスリンA鎖ポリペプチドおよびB鎖ポリペプチドはヒトインスリンである。いくつかの態様においてインスリンA鎖ポリペプチドおよびB鎖ポリペプチドはネイティブなヒトイントインスリンである。いくつかの態様において、インスリンA鎖ポリペプチドはアミノ酸配列GIVSEQCCASVCSDLYQLENYNCNを含む。いくつかの態様において、インスリンA鎖ポリペプチドはGIVSEQCCCTSICSLYQLENYNCNのアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、インスリンB鎖ポリペプチドはアミノ酸配列FVNQHLCGDHLVEALYLVCGERGFYTPKTを含む。いくつかの態様において、インスリンB鎖ポリペプチドはアミノ酸配列FVNQHLCGSHLV EALYLVCGERGFYTKPTを含む。

20

【0026】

別の側面においては、CTベース配列と2つの架橋されたアミノ酸の少なくとも1つとを含む安定化されたインスリンCTポリペプチドが提供され、2つの架橋されたアミノ酸はCTベース配列中に埋め込まれ、少なくとも2つのアミノ酸によって離間されている。いくつかの態様において、2つの架橋されたアミノ酸は本願に記載されている式(i)である。いくつかの態様において、安定化されたインスリンCTポリペプチドは、本願に記載されている式(ii)の3つの架橋されたアミノ酸の少なくとも1つをさらに含む。いくつかの態様において、安定化されたインスリンCTポリペプチドは、本願に記載されている式(i)の2つの架橋されたアミノ酸の少なくとも1つと式(ii)の3つの架橋されたアミノ酸の少なくとも1つとを含む。

30

【0027】

別の側面においては、本願に記載されているインスリンアナログを調製する方法が提供される。いくつかの態様において、逐次合成手法は式(I-1)、式(I-2)、式(II-1)、または式(II-2)の安定化されたポリペプチドを化学的リンカーによってインスリンA鎖のN末端にカップリングすることを含み、その次にこれはインスリンB鎖に取り付けられる。いくつかの態様において、収束的合成手法は式(I-1)、式(I-2)、式(II-1)、または式(II-2)の安定化されたポリペプチドを化学的リンカーとカップリングし、その次にインスリンB鎖が既に取り付けられたインスリンA鎖とのライゲーションを行うことを含む。

40

【0028】

別の側面において、本願に記載されている安定化された(ステーブルドまたはステッチド)ポリペプチドまたはその医薬的に許容される塩と任意に医薬的に許容される賦形剤と

50

を含む医薬組成物が提供される。別の側面において、本願に記載されているインスリンアナログまたはその医薬的に許容される塩と任意に医薬的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。本願において提供される医薬組成物は糖尿病または前糖尿病の処置に有用であり得る。

【0029】

さらに別の側面においては、糖尿病状態またはその合併症を処置または予防する方法が提供され、本願に記載されている安定化された（ステープルドまたはステッチド）ポリペプチドもしくはインスリンアナログまたはその医薬的に許容される塩の有効量をその必要がある対象に投与することを含む。いくつかの態様において糖尿病状態は糖尿病または前糖尿病である。いくつかの態様において糖尿病は1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、先天性糖尿病、囊胞性線維症関連糖尿病、ステロイド糖尿病、または単一遺伝子性糖尿病である。いくつかの態様において、処置または予防されるべき糖尿病状態の合併症は心血管疾患、虚血性心疾患、卒中、末梢血管疾患、血管の損傷、糖尿病網膜症、糖尿病性腎症、慢性腎臓病、糖尿病性ニューロパシー、または糖尿病性足潰瘍である。

10

【0030】

さらに別の側面においては、対象中のインスリン受容体の活性を調節する方法が提供され、本願に記載されている安定化された（ステープルドまたはステッチド）ポリペプチドもしくはインスリンアナログまたはその医薬的に許容される塩の有効量を対象に投与することを含む。

20

【0031】

さらに別の側面においては、細胞のインスリン受容体の活性を調節する方法が提供され、本願に記載されている安定化された（ステープルドまたはステッチド）ポリペプチドもしくはインスリンアナログまたはその医薬的に許容される塩の有効量を対象に投与することを含む。

【0032】

さらに別の側面においては、対象の血中グルコースレベルを低下させる方法が提供され、本願に記載されている安定化された（ステープルドまたはステッチド）ポリペプチドもしくはインスリンアナログまたはその医薬的に許容される塩の有効量を対象に投与することを含む。

30

【0033】

さらに別の側面においては、インスリン受容体を活性化する方法が提供され、本願に記載されている安定化された（ステープルドまたはステッチド）ポリペプチドもしくはインスリンアナログまたはその医薬的に許容される塩の有効量とインスリン受容体を接触させることを含む。いくつかの態様においてインスリン受容体はインビボで接触させられる。いくつかの態様においてインスリン受容体はインビトロで接触させられる。

【0034】

別の側面において、本発明は、式（I-1）もしくは式（I-2）の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、もしくはプロドラッグ、あるいはその医薬組成物を含むキットを提供する。本発明のキットは、式（I-1）もしくは式（I-2）の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、もしくはプロドラッグ、あるいはその医薬組成物の単一用量あるいは複数用量を含み得る。提供されるキットは糖尿病または前糖尿病などの代謝疾患の処置にとって有用であり得る。いくつかの態様において、本願に記載されているキットは、式（I-1）もしくは式（I-2）の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、もしくはプロドラッグ、あるいはその医薬組成物を投与するための取扱説明書をさらに含む。キットは、対象またはヘルスケア専門家のために使用または処方情報を記載する容器詰め情報をもまた含み得る。かかる情報は米国食品医薬品局（FDA）などの規制当局によって要求され得る。キットは、化合物または組成物の投与のためのデバイス、例えば非経口

40

50

投与のためのシリンジをもまた任意に含み得る。

【図面の簡単な説明】

【0035】

【図1】インスリン受容体（IR）₂二量体とIR活性化に関わるドメインとを描写している。（A）左：インスリン受容体（IR）₂二量体の模式図。右：IR₂二量体のエクトドメイン（PDB：3LOH）およびチロシンキナーゼドメイン（PDB：1IRK）両方の高解像度の構造のコンポジット。（B）IR鎖のリガンドなしのIRのL1ドメインに結合したCT残基693-710（紫色）の構造（PDB：3LOH）。（C）IRのL1ドメインおよびCT残基704-715（紫色）との複合体のインスリンの構造（PDB：3W14）。

10

【0036】

【図2】ステープルドポリペプチドの第1世代の像を描写している。3つの例示の炭化水素ステープルドポリペプチド。オレフィンメタセシスは全炭化水素架橋を作り出し、これは「ステープル」と呼称され、ペプチド全体に渡るヘリックス性の性格のテンプレートとなる。各ステープルの種類の生成のために利用される-メチル-アルケニルグリシンアミノ酸は命名法X_Yを用いて指示され、Xは炭素における立体化学であり（カーン・インゴルド・プレローグ表記）、Yはアルケニル側鎖の炭素の長さである。

【0037】

【図3】ステープルドポリペプチドの第2世代の像を描写している。例示のアミノステープルドポリペプチド。（A）（R）-A11oc-ピロリジンが例示のポリペプチド配列中のi位置に、S₈がi+7位置に組み込まれた。閉環メタセシス（RCM）の後にA11ocステープルド中間体が得られた。この中間体はPdによって媒介されるCO₂逆挿入に供され、i,i+7アミノステープルドペプチドを与えた。（B）円偏光二色性（CD）分光法は、例示のペプチド中の第1世代全炭化水素ステープルおよび第2世代アミノステープルド版によるヘリックス誘導の同等のレベルを示した。ヘリックス性ペプチドは208nmおよび222nmにおいて2つの最小値を有するCDスペクトルを表す。

20

【0038】

【図4】インスリンおよびCTセグメントの構造を描写している。（A）IRのL1ドメインおよびCT残基704-715との複合体のインスリン（A鎖およびB鎖）の構造。（B）上：L1ドメインまたはインスリンのいずれかへの結合に関する残基の分析と併せて、CTペプチドの残基704-715の配列が示されている。下：例示のアミノステープルドCTペプチドのパネル。L1またはインスリンとあまり相互作用を有さない残基は非天然架橋アミノ酸との置き換えのための候補である。これらの非天然架橋アミノ酸は星印によって指定されている。2つの場合には、アミノステーピング残基の組み込みのための追加の位置を作り出すためにいずれかの末端においてCTセグメントは1アミノ酸延ばされた。

30

【0039】

【図5】図5Aは、インスリン、CT、およびインスリン受容体のL1ドメインの間で形成された複合体の構造を描写している。差し込み図：インスリンA鎖のN末端とCTのC末端との間の距離はおよそ6である（PDB：3W14）。図5Bはインスリン/CTキメラとしてのインスリンアナログの模式像である。インスリンA鎖およびCTは化学的リンクを介して融合している。

40

【0040】

【図6】本願に記載されているインスリンアナログを調製するためにインスリンA鎖とCTとを繋ぐための例示的な化学的リンクを描写している。

【0041】

【図7】本願に記載されているインスリンアナログを調製するための例示的な逐次手法を描写している。化学的リンクによって繋がれたインスリンA鎖および安定化されたCTポリペプチドが、インスリンA鎖システイン上にトリチル保護基を用いて固相ポリペプチド合成（SPPS）によって合成される。インスリンB鎖の調製は類似の手法に従う。

50

樹脂からの切断および脱保護の後に、2つの断片は適切なフォールディング緩衝液中で組み合わされて、インスリン中に見いだされる3つのネイティブなジスルフィド結合を有する構築物を得る。

【0042】

【図8】本願に記載されているインスリンアナログを調製するための例示的な収束的手法を描写している。化学的リンクアンドブリッジ法によって、C末端チオエステルを保持する安定化されたCTポリペプチドがSPPSによって合成される。A鎖およびB鎖両方を有するインスリンが合成され、フォールディングされる。もたらされるインスリンはA鎖のN末端に追加のシステインを保持する。ネイティブケミカルライゲーション(NCL)が次に用いられて、ステープルドまたはステッチドインスリン/CTキメラとして本発明のインスリンアナログを生成する。10

【0043】

【図9】本願に記載されているインスリンアナログを合成するための鎖の組み合わせ実験のための例示のペプチドを描写している。

【0044】

【図10】インスリンアナログの例示の合成を描写している。CT-リンクアンドブリッジ法はpH9緩衝液、100mMのTRIS、8M尿素(等電点(pI):4.0)中では可溶性であり、H₂O、AcCN、MeOH、DMSO、ジチオトレイトール(DTT)、トリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン(TCEP)、または2-メルカプトエタノール(BME)中では可溶性でない。可溶性を改善するための、インスリンまたは受容体結合にとって必要不可欠でないCTポリペプチドの位置への二重変異の導入。20

【0045】

【図11】ベクターpD444-NHを用いてE.coli(BL21)中でCT-リンクアンドブリッジ法によるインスリンアナログの生合成の例を描写している。3つのベクター構築物、インスリン(リスプロバリアント。C鎖を有する)の元ベクター、インスリンアナログ((GGGS)₂-リンクアンドブリッジ法によるC鎖を有する)のベクター、インスリンアナログ((GGGS)₂-リンクアンドブリッジ法によるC鎖を有する)のベクターが使用されている。(元または末端欠失C鎖を有する)異なる全長の構築物がE.coli中で発現される。もたらされる封入体は精製され、プレプロインスリン構築物は統一してリリフォールディングされる。HisタグおよびC鎖の酵素的切断はインスリンアナログを提供する。このプロセスは米国特許出願公開第US2012/0058513号によって提供されている方法から調整されている。これは亜硫酸分解ステップを回避し、それゆえに還元されたポリペプチドのリリフォールディングを導いてフォールディング収率を増大させる。30

【0046】

【図12-13】プレプロインスリン構築物の例示的な生合成を描写している。インスリンアナログを合成するための鎖の組み合わせ実験のためのペプチドは、本願に記載されている通りである。

【0047】

【図14】架橋されたインスリンアナログの例示的な生合成を描写している。40

【0048】

【図15】インスリンアナログの合成に用いられる例示的な非天然アミノ酸を描写している。

【0049】

【図16-21】図23の表4からの例示のインスリンCTポリペプチドの円偏光二色性分光法を描写している。ポリペプチドは10mMリン酸ナトリウム(pH7.0)緩衝液、PBS、またはMilliQのH₂Oのいずれかに溶解されている。生データは平均残基構造率(最初の2つのプロット)またはモル構造率(プロットの残り)の濃度非依存的な単位に変換されている。ヘリックスは典型的にはおよそ208nmおよび222nmにおける2つの最小値とおよそ192nmにおける最大値とを示す。PBS中において50

は、200 nm未満では緩衝液の干渉がデータを遮断する。スペクトルはJASCO J-710分光偏光計を用いて得られた(例2参照)。

【0050】

【図22】CHO - IR細胞における例示のインスリン CTポリペプチドの用量反応(dose-response)リン酸化アッセイを描写している。図22Aはs-CT5の用量反応アッセイを示している。図22Bはs-CT16の用量反応アッセイを示している。

【0051】

【図23】表4の例示のインスリン CTポリペプチドを描写している。

【0052】

【図24-29】例示の炭化水素ステープルド、アミノステープルド、およびAlloctステープルドインスリン CTポリペプチドを描写している。RNは図15に示されているRGNである。RENは図15に示されているRENである。SNは図15に示されているSENである。

【0053】

【図30】CT-P EG2-A鎖の例示のインスリンアナログの例示の質量スペクトルを描写している。

【0054】

【図31-32】図23に示されている表4からの例示のインスリン CTポリペプチドの円偏光二色性分光法を描写している。

【0055】

【図33】IR リン酸化に及ぼす例示のインスリン CTポリペプチドの効果を描写している(例3参照)。

【0056】

【図34】IR リン酸化に及ぼす例示のインスリン CTポリペプチド s-CT5、s-CT14、およびs-CT16の効果を描写している。

【0057】

【図35-36】Aktリン酸化に及ぼす例示のインスリン CTポリペプチドの効果を描写している。

【0058】

【図37】IR リン酸化に及ぼす例示のインスリン CTポリペプチドの効果のインスリン依存性を描写している。

【0059】

【図38】本願に記載されているインスリンアナログの生合成を描写している。

【0060】

【図39】インスリンアナログの生合成における封入体の精製を描写している。

【0061】

【図40】インスリンアナログの例示の生合成中のリフォールディング条件の小スケール試験を描写している。希釈された封入体が10 mMグリシン、1 mMのEDTA、2 mMシスチン、および1 g/LのPEG1500中にpH11.2で溶解された。希釈比は1:100である。フォールディング反応は異なる条件(r:t対4 および振とう対静置)で6 h実行された。次に、3 mMの終濃度に達するようにZn²⁺が追加された。沈殿を与えるようにpH値が6.2に調整された。続いての遠心を行い、ペレットはpH8~11の50 mMのTris/6 M尿素中に溶解された。リフォールディングはr:tまたは4:振とうまたは静置で起こるように見える。配列1、2、および3:参照としての図39からの希釈された封入体。A:振とう、B:静置。

【0062】

【図41】インスリン前駆体のスケールアップされたリフォールディングを描写している。(1 L培養物あたり合計20 mLのうちの)5 mLの希釈された封入体が用いられた。リフォールディング条件:一晩4で静置。図41A:リフォールディングはSeq1および2については4一晩静置で起こるように見える。Seq3はリフォールディング後

10

20

30

40

50

にシフトを示さない。しかしながら、これは全ての3つの構築物のうち最小でもまたあり、著しいシフトを有さないかもしれない。図41B：ゲルは、Seq 1がpH 1.1において経時にアンフォールディングを始める一方で、Seq 2（CTを含む）はより安定に留まるということを示唆している。Seq 3（末端欠失C鎖）は以前には上首尾にフォールディングしていないかもしれない。配列1、2、および3：参照としての図39からの希釈された封入体。P：ペレット、S：上清。

【0063】

【図42】インスリンアナログの例示の合成におけるリフォールディング後の急速希釈または透析を描写している。

【0064】

定義

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

【0065】

本願に記載されている化合物は1つまたは2つ以上の不斉中心を含み得、したがって様々な立体異性体形態、例えばエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーとして存在し得る。例えば、本願に記載されている化合物は個々のエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは幾何異性体の形態であり得、または立体異性体の混合物の形態であり得る（ラセミ混合物および1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)、Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977)、Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962)、およびWilen, 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。本発明は、加えて、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体としての化合物およびその代わりに様々な異性体の混合物としての化合物を包含する。

【0066】

式中、

【化13】

は不在であるかまたは単結合であり、

【化14】

または

【化15】

は单または二重結合である。

【0067】

別様に書かれていらない限り、本願において描写される構造は、1つまたは2つ以上の同位体濃縮された原子の存在のみが異なる化合物を含むこともまた意味されている。例えば、重水素もしくは三重水素による水素の置き換え、¹⁸Fによる¹⁹Fの置き換え、また

10

20

30

40

50

は^{1~3}Cもしくは^{1~4}Cが濃縮された炭素による炭素の置き換え以外は本発明の構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。かかる化合物は例えば生物学的アッセイの分析ツールまたはプローブとして有用である。

【0068】

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「C_{1~6}アルキル」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C_{1~6}、C_{1~5}、C_{1~4}、C_{1~3}、C_{1~2}、C_{2~6}、C_{2~5}、C_{2~4}、C_{2~3}、C_{3~6}、C_{3~5}、C_{3~4}、C_{4~6}、C_{4~5}、およびC_{5~6}アルキルを包含することが意図されている。

【0069】

用語「脂肪族」はアルキル、アルケニル、アルキニル、および炭素環式基を言う。同様に、用語「ヘテロ脂肪族」はヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、およびヘテロ環式基を言う。

【0070】

用語「アルキル」は、1~10個の炭素原子を有する直鎖または分岐の飽和炭化水素基のラジカルを言う（「C_{1~10}アルキル」）。いくつかの態様においてアルキル基は1~9つの炭素原子を有する（「C_{1~9}アルキル」）。いくつかの態様においてアルキル基は1~8つの炭素原子を有する（「C_{1~8}アルキル」）。いくつかの態様においてアルキル基は1~7つの炭素原子を有する（「C_{1~7}アルキル」）。いくつかの態様においてアルキル基は1~6つの炭素原子を有する（「C_{1~6}アルキル」）。いくつかの態様においてアルキル基は1~5つの炭素原子を有する（「C_{1~5}アルキル」）。いくつかの態様においてアルキル基は1~4つの炭素原子を有する（「C_{1~4}アルキル」）。いくつかの態様においてアルキル基は1~3つの炭素原子を有する（「C_{1~3}アルキル」）。いくつかの態様においてアルキル基は1~2つの炭素原子を有する（「C_{1~2}アルキル」）。いくつかの態様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」）。いくつかの態様においてアルキル基は2~6つの炭素原子を有する（「C_{2~6}アルキル」）。C_{1~6}アルキル基の例は、メチル（C₁）、エチル（C₂）、n-プロピル（C₃）、イソプロピル（C₃）、n-ブチル（C₄）、tert-ブチル（C₄）、sec-ブチル（C₄）、イソブチル（C₄）、n-ペンチル（C₅）、3-ペンタニル（C₅）、アミル（C₅）、ネオペンチル（C₅）、3-メチル-2-ブタニル（C₅）、第3級アミル（C₅）、およびn-ヘキシリル（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」）。いくつかの態様においてアルキル基は非置換C_{1~10}アルキル（例えば-C_{1~10}H_{2n+1}）である。ある態様においてアルキル基は置換C_{1~10}アルキルである。

【0071】

用語「ハロアルキル」は置換アルキル基であり、水素原子の1つまたは2つ以上が独立してハロゲン（例えばフルオロ、ブロモ、クロロ、またはヨード）によって置き換えられている。「ペルハロアルキル」はハロアルキルの下位集合であり、水素原子の全てがハロゲン（例えばフルオロ、ブロモ、クロロ、またはヨード）によって置き換えられたアルキル基を言う。いくつかの態様においてハロアルキル部分は1~8つの炭素原子を有する（「C_{1~8}ハロアルキル」）。いくつかの態様においてハロアルキル部分は1~6つの炭素原子を有する（「C_{1~6}ハロアルキル」）。いくつかの態様においてハロアルキル部分は1~4つの炭素原子を有する（「C_{1~4}ハロアルキル」）。いくつかの態様においてハロアルキル部分は1~3つの炭素原子を有する（「C_{1~3}ハロアルキル」）。いくつかの態様においてハロアルキル部分は1~2つの炭素原子を有する（「C_{1~2}ハロアルキル」）。いくつかの態様においてハロアルキル部分はフルオロによって置き換えられて、ペルフルオロアルキル基を提供する。いくつかの態様において、ハロアルキル水素原子の全てはクロロによって置き換えられて、「ペルクロロアルキル」基を提供

10

20

30

40

50

する。ハロアルキル基の例は - C F₃、 - C F₂ C F₃、 - C F₂ C F₂ C F₃、 - C C₁₃、 - C F C₁₂、 - C F₂ C₁、および同様のものを含む。

【0072】

用語「ヘテロアルキル」は、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子（例えば、1、2、3、または4つのヘテロ原子）を主鎖中に（すなわち、主鎖の隣接する炭素原子間に挿入されて）および／または主鎖の1つもしくは2つ以上の末端位置に置かれてさらに含む、アルキル基を言う。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～10個の炭素原子および1つまたは2つ以上のヘテロ原子を主鎖中に有する飽和基を言う（「ヘテロC₁～₁₀アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～9つの炭素原子および1つまたは2つ以上のヘテロ原子を主鎖中に有する飽和基である（「ヘテロC₁～₉アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～8つの炭素原子および1つまたは2つ以上のヘテロ原子を主鎖中に有する飽和基である（「ヘテロC₁～₈アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～7つの炭素原子および1つまたは2つ以上のヘテロ原子を主鎖中に有する飽和基である（「ヘテロC₁～₇アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～6つの炭素原子および1つまたは2つ以上のヘテロ原子を主鎖中に有する飽和基である（「ヘテロC₁～₆アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～5つの炭素原子および1つまたは2つのヘテロ原子を主鎖中に有する飽和基である（「ヘテロC₁～₅アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～4つの炭素原子および1つまたは2つのヘテロ原子を主鎖中に有する飽和基である（「ヘテロC₁～₄アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～3つの炭素原子および1つのヘテロ原子を主鎖中に有する飽和基である（「ヘテロC₁～₃アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～2つの炭素原子および1つのヘテロ原子を主鎖中に有する飽和基である（「ヘテロC₁～₂アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1つの炭素原子および1つのヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC₁アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、2～6つの炭素原子および1つまたは2つのヘテロ原子を主鎖中に有する飽和基である（「ヘテロC₂～₆アルキル」）。別様に定められていない限り、ヘテロアルキル基の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ている（「置換ヘテロアルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は非置換ヘテロC₁～₁₀アルキルである。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は置換ヘテロC₁～₁₀アルキルである。

【0073】

用語「アルケニル」は、2～10個の炭素原子および1つまたは2つ以上の炭素・炭素二重結合（例えば、1、2、3、または4つの二重結合）を有する直鎖または分岐炭化水素基のラジカルを言う。いくつかの態様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」）。いくつかの態様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」）。いくつかの態様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」）。いくつかの態様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」）。いくつかの態様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」）。いくつかの態様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」）。いくつかの態様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」）。いくつかの態様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-ブテニル内）または末端（例えば1-ブテニル内）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）、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

10

20

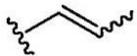
30

40

50

加の例は、ヘプテニル(C_7)、オクテニル(C_8)、オクタトリエニル(C_8)、および同様のものを含む。別様に定められていない限り、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ている(「置換アルケニル」)。いくつかの態様において、アルケニル基は非置換 C_{2-10} アルケニルである。いくつかの態様において、アルケニル基は置換 C_{2-10} アルケニルである。アルケニル基中で、立体化学が定められていない $C=C$ 二重結合(例えば $-CH=CHCH_3$ または

【化16】



10

)は(E)または(Z)二重結合であり得る。

【0074】

用語「ヘテロアルケニル」は、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子(例えば、1、2、3、または4つのヘテロ原子)を主鎖中に(すなわち、主鎖の隣接する炭素原子間に挿入されて)および/または主鎖の1つもしくは2つ以上の末端位置に置かれてさらに含む、アルケニル基を言う。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2~10個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、および1つまたは2つ以上のヘテロ原子を主鎖中に有する基を言う(「ヘテロ C_{2-10} アルケニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2~9つの炭素原子、少なくとも1つの二重結合、および1つまたは2つ以上のヘテロ原子を主鎖中に有する(「ヘテロ C_{2-9} アルケニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2~8つの炭素原子、少なくとも1つの二重結合、および1つまたは2つ以上のヘテロ原子を主鎖中に有する(「ヘテロ C_{2-8} アルケニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2~7つの炭素原子、少なくとも1つの二重結合、および1つまたは2つ以上のヘテロ原子を主鎖中に有する(「ヘテロ C_{2-7} アルケニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2~6つの炭素原子、少なくとも1つの二重結合、および1つまたは2つ以上のヘテロ原子を主鎖中に有する(「ヘテロ C_{2-6} アルケニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2~5つの炭素原子、少なくとも1つの二重結合、および1つまたは2つのヘテロ原子を主鎖中に有する(「ヘテロ C_{2-5} アルケニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2~4つの炭素原子、少なくとも1つの二重結合、および1つまたは2つのヘテロ原子を主鎖中に有する(「ヘテロ C_{2-4} アルケニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2~3つの炭素原子、少なくとも1つの二重結合、および1つのヘテロ原子を主鎖中に有する(「ヘテロ C_{2-3} アルケニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2~6つの炭素原子、少なくとも1つの二重結合、および1つまたは2つのヘテロ原子を主鎖中に有する(「ヘテロ C_{2-6} アルケニル」)。別様に定められていない限り、ヘテロアルケニル基の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ている(「置換ヘテロアルケニル」)。いくつかの態様においてヘテロアルケニル基は非置換ヘテロ C_{2-10} アルケニルである。いくつかの態様においてヘテロアルケニル基は置換ヘテロ C_{2-10} アルケニルである。

【0075】

用語「アルキニル」は、2~10個の炭素原子および1つまたは2つ以上の炭素-炭素三重結合(例えば、1、2、3、または4つの三重結合)を有する直鎖または分岐炭化水素基のラジカルを言う(「 C_{2-10} アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は2~9つの炭素原子を有する(「 C_{2-9} アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は2~8つの炭素原子を有する(「 C_{2-8} アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は2~7つの炭素原子を有する(「 C_{2-7} アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は2~6つの炭素原子を有する(「 C_{2-6} アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は2~5つの炭素原子を有する(「 C_{2-5} アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は2~4つの炭

20

30

40

50

素原子を有する（「C₂₋₄アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は2~3つの炭素原子を有する（「C₂₋₃アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は2つの炭素原子を有する（「C₂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-ブチニル内）または末端（例えば1-ブチニル内）であり得る。C₂₋₄アルキニル基の例は、限定なしに、エチニル(C₂)、1-プロピニル(C₃)、2-プロピニル(C₃)、1-ブチニル(C₄)、2-ブチニル(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アルキニル基、さらにはペンチニル(C₅)、ヘキシニル(C₆)、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(C₇)、オクチニル(C₈)、および同様のものを含む。別様に定められていない限り、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つもしくは2つ以上の置換基によって置換されている（「置換アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は非置換C₂₋₁₀アルキニルである。いくつかの態様において、アルキニル基は置換C₂₋₁₀アルキニルである。

10

20

30

40

50

【0076】

用語「ヘテロアルキニル」は、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子（例えば、1、2、3、または4つのヘテロ原子）を主鎖中に（すなわち、主鎖の隣接する炭素原子間に挿入されて）および/または主鎖の1つもしくは2つ以上の末端位置に置かれてさらに含む、アルキニル基を言う。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2~10個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1つまたは2つ以上のヘテロ原子を主鎖中に有する基を言う（「ヘテロC₂₋₁₀アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2~9つの炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1つまたは2つ以上のヘテロ原子を主鎖中に有する（「ヘテロC₂₋₉アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2~8つの炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1つまたは2つ以上のヘテロ原子を主鎖中に有する（「ヘテロC₂₋₈アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2~7つの炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1つまたは2つ以上のヘテロ原子を主鎖中に有する（「ヘテロC₂₋₇アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2~6つの炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1つまたは2つ以上のヘテロ原子を主鎖中に有する（「ヘテロC₂₋₆アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は2~5つの炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1つまたは2つのヘテロ原子を主鎖中に有する（「ヘテロC₂₋₅アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2~4つの炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1つまたは2つのヘテロ原子を主鎖中に有する（「ヘテロC₂₋₄アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2~3つの炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1つのヘテロ原子を主鎖中に有する（「ヘテロC₂₋₃アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2~6つの炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1つまたは2つのヘテロ原子を主鎖中に有する（「ヘテロC₂₋₆アルキニル」）。別様に定められていない限り、ヘテロアルキニル基の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ている（「置換ヘテロアルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は非置換ヘテロC₂₋₁₀アルキニルである。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は置換ヘテロC₂₋₁₀アルキニルである。

【0077】

用語「カルボシクリル(carbocyclicl)」または「炭素環式」は、3~14個の環内炭素原子（「C₃₋₁₄カルボシクリル」）および0個のヘテロ原子を非芳香族環系中に有する非芳香族環式炭化水素基のラジカルを言う。いくつかの態様においてカルボシクリル基は3~10個の環内炭素原子を有する（「C₃₋₁₀カルボシクリル」）。いくつかの態様においてカルボシクリル基は3~8つの環内炭素原子を有する（「C₃₋₈カルボシクリル」）。いくつかの態様においてカルボシクリル基は3~7つの環内炭素原子を有す

る（「C₃ - 7 カルボシクリル」）。いくつかの態様においてカルボシクリル基は3~6つの環内炭素原子を有する（「C₃ - 6 カルボシクリル」）。いくつかの態様においてカルボシクリル基は4~6つの環内炭素原子を有する（「C₄ - 6 カルボシクリル」）。いくつかの態様においてカルボシクリル基は5~6つの環内炭素原子を有する（「C₅ - 6 カルボシクリル」）。いくつかの態様においてカルボシクリル基は5~10個の環内炭素原子を有する（「C₅ - 10 カルボシクリル」）。例示的なC₃ - 6 カルボシクリル基は、限定なしに、シクロプロピル（C₃）、シクロプロペニル（C₃）、シクロブチル（C₄）、シクロブテニル（C₄）、シクロペンチル（C₅）、シクロペンテニル（C₅）、シクロヘキシリ（C₆）、シクロヘキセニル（C₆）、シクロヘキサジエニル（C₆）、および同様のものを含む。例示的なC₃ - 8 カルボシクリル基は、限定なしに、前述のC₃ - 6 カルボシクリル基、さらにはシクロヘプチル（C₇）、シクロヘプテニル（C₇）、シクロヘプタジエニル（C₇）、シクロヘプタトリエニル（C₇）、シクロオクチル（C₈）、シクロオクテニル（C₈）、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル（C₇）、ビシクロ[2.2.2]オクタニル（C₈）、および同様のものを含む。例示的なC₃ - 10 カルボシクリル基は、限定なしに、前述のC₃ - 8 カルボシクリル基、さらにはシクロノニル（C₉）、シクロノネニル（C₉）、シクロデシル（C₁₀）、シクロデセニル（C₁₀）、オクタヒドロ-1H-インデニル（C₉）、デカヒドロナフタレンニル（C₁₀）、スピロ[4.5]デカニル（C₁₀）、および同様のものを含む。先述の例が例示している通り、いくつかの態様において、カルボシクリル基は単環式（「単環式カルボシクリル」）または多環式（例えば、縮合、架橋、もしくはスピロ環系、例えば二環式系（「二環式カルボシクリル」）もしくは三環式系（「三環式カルボシクリル」）を含有する）であり、飽和であり得るか、または1つもしくは2つ以上の炭素-炭素二重もしくは三重結合を含有し得る。「カルボシクリル」は、上で定義されているカルボシクリル環が1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、取り付けの点がカルボシクリル環上にある環系をもまた含む。かかる場合には、炭素数は、炭素環式環系中の炭素数を継続して指定する。別様に定められていない限り、カルボシクリル基の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ている（「置換カルボシクリル」）。いくつかの態様においてカルボシクリル基は非置換C₃ - 14 カルボシクリルである。いくつかの態様においてカルボシクリル基は置換C₃ - 14 カルボシクリルである。

【0078】

いくつかの態様において、「カルボシクリル」は、3~14個の環内炭素原子を有する単環式飽和カルボシクリル基である（「C₃ - 14 シクロアルキル」）。いくつかの態様においてシクロアルキル基は3~10個の環内炭素原子を有する（「C₃ - 10 シクロアルキル」）。いくつかの態様においてシクロアルキル基は3~8つの環内炭素原子を有する（「C₃ - 8 シクロアルキル」）。いくつかの態様においてシクロアルキル基は3~6つの環内炭素原子を有する（「C₃ - 6 シクロアルキル」）。いくつかの態様においてシクロアルキル基は4~6つの環内炭素原子を有する（「C₄ - 6 シクロアルキル」）。いくつかの態様においてシクロアルキル基は5~6つの環内炭素原子を有する（「C₅ - 6 シクロアルキル」）。いくつかの態様においてシクロアルキル基は5~10個の環内炭素原子を有する（「C₅ - 10 シクロアルキル」）。C₅ - 6 シクロアルキル基の例は、シクロペンチル（C₅）およびシクロヘキシリ（C₅）を含む。C₃ - 6 シクロアルキル基の例は、前述のC₅ - 6 シクロアルキル基、さらにはシクロプロピル（C₃）およびシクロブチル（C₄）を含む。C₃ - 8 シクロアルキル基の例は、前述のC₃ - 6 シクロアルキル基、さらにはシクロヘプチル（C₇）およびシクロオクチル（C₈）を含む。別様に定められていない限り、シクロアルキル基の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ている（「置換シクロアルキル」）。いくつかの態様においてシクロアルキル基は非置換C₃ - 14 シクロアルキルである。いくつかの態様においてシクロアルキル基は置換C₃ - 14 シクロアルキルである。

10

20

30

40

50

【0079】

用語「ヘテロシクリル(heterocyclyl)」または「ヘテロ環式」は、環内炭素原子および1～4つの環内ヘテロ原子を有する3～14員非芳香族環系のラジカルを言い、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される(「3～14員ヘテロシクリル」)。1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、取り付けの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」))のいずれかであり得、飽和であり得るか、または1つもしくは2つ以上の炭素-炭素二重もしくは三重結合を含有し得る。ヘテロシクリル多環式環系は、1つまたは2つ以上のヘテロ原子を1つまたは両方の環中に含み得る。「ヘテロシクリル」は、上で定義されているヘテロシクリル環が1つもしくは2つ以上のカルボシクリル基と縮合しており、取り付けの点がカルボシクリルもしくはヘテロシクリル環上にある環系、または上で定義されているヘテロシクリル環が1つもしくは2つ以上のアリールもしくはヘテロアリール基と縮合しており、取り付けの点がヘテロシクリル環上にある環系をもまた含む。かかる場合には、環員数は、ヘテロシクリル環系中の環員数を継続して指定する。別様に定められていない限り、ヘテロシクリルの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ている(「置換ヘテロシクリル」)。いくつかの態様においてヘテロシクリル基は非置換3～14員ヘテロシクリルである。いくつかの態様においてヘテロシクリル基は置換3～14員ヘテロシクリルである。

10

20

30

【0080】

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

40

【0081】

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、限定なしにアジルジニル(azirdinyl)、オキシラニル、およびチイラニル(thiiranyl)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、ジオキソラニル、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、ジオキサンニルを含む。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

50

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、ナフトアルイミジル、クロマニル、クロメニル、1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼビニル、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。

10

【0082】

用語「アリール」は、芳香族環系中に提供された6~14個の環内炭素原子および0個のヘテロ原子を有する、単環式または多環式（例えば、二環式または三環式） $4n+2$ 芳香族環系（例えば、環式アレイ中に共有された6、10、または14個の電子を有する）のラジカルを言う（「C₆₋₁₄アリール」）。いくつかの態様において、アリール基は6つの環内炭素原子を有する（「C₆アリール」、例えばフェニル）。いくつかの態様において、アリール基は10個の環内炭素原子を有する（「C₁₀アリール」、例えばナフチル、例えば1-ナフチルおよび2-ナフチル）。いくつかの態様において、アリール基は14個の環内炭素原子を有する（「C₁₄アリール」、例えばアントラシル（anthracyl））。「アリール」は、上で定義されているアリール環が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、ラジカルまたは取り付けの点がアリール環上にある環系をもまた含む。かかる場合には、炭素原子数は、アリール環系中の炭素原子数を継続して指定する。別様に定められていない限り、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ている（「置換アリール」）。いくつかの態様においてアリール基は非置換C₆₋₁₄アリールである。いくつかの態様においてアリール基は置換C₆₋₁₄アリールである。

20

30

【0083】

「アラルキル」は「アルキル」の下位集合であり、アリール基によって置換されたアルキル基を言い、取り付けの点はアルキル部分上にある。

【0084】

用語「ヘテロアリール」は、芳香族環系中に提供された環内炭素原子および1~4つの環内ヘテロ原子を有する、5~14員单環式または多環式（例えば、二環式、三環式） $4n+2$ 芳香族環系（例えば、環式アレイ中に共有された6、10、または14個の電子を有する）のラジカルを言い、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5~14員ヘテロアリール」）。1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、取り付けの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つまたは両方の環中に含み得る。「ヘテロアリール」は、上で定義されているヘテロアリール環が1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、取り付けの点がヘテロアリール環上にある環系を含む。かかる場合には、環員数は、ヘテロアリール環系中の環員数を継続して指定する。「ヘテロアリール」は、上で定義されているヘテロアリ

40

50

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、取り付けの点がアリールまたはヘテロアリール環上にある環系をもまた含む。かかる場合には、環員数は、縮合多環式（アリール／ヘテロアリール）環系中の環員数を指定する。1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、取り付けの点はいずれの環、すなわちヘテロ原子を保持する環（例えば2-インドリル）またはヘテロ原子を含有しない環（例えば5-インドリル）上でもあり得る。

【0085】

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

【0086】

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、アゼビニル、オキセビニル、およびチエビニルを含む。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、ベンゾトリニアゾリル、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、およびブリニルを含む。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。

【0087】

10

20

30

40

50

「ヘテロアラルキル」は「アルキル」の下位集合であり、ヘテロアリール基によって置換されたアルキル基を言い、取り付けの点はアルキル部分上にある。

【0088】

用語「不飽和結合」は二重または三重結合を言う。

【0089】

用語「不飽和」または「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部分を言う。

【0090】

用語「飽和」は、二重または三重結合を含まない部分、すなわち単結合のみを含む部分を言う。

10

【0091】

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

【0092】

はっきりと別様に定められていない限り、基は任意に置換されていてもよい。いくつかの態様において、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリール基は任意に置換されていてもよい。「任意に置換されていてもよい」は、置換または非置換であり得る基を言う（例えば、「置換」もしくは「非置換」アルキル、「置換」もしくは「非置換」アルケニル、「置換」もしくは「非置換」アルキニル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロアルキル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロアルケニル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロアルキニル、「置換」もしくは「非置換」カルボシクリル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロシクリル、「置換」もしくは「非置換」アリール、または「置換」もしくは「非置換」ヘテロアリール基）。一般的に、用語「置換」は、基の上に存在する少なくとも1つの水素が許容できる置換基（例えば置換によって安定な化合物、例えば転位、環化、脱離、または他の反応などの変換反応を自発的に起こさない化合物をもたらす置換基）によって置き換えられるということを意味する。別様に指示されていない限り、「置換」基は、基の1つまたは2つ以上の置換可能な位置に置換基を有する。いずれかの所与の構造中の1つよりも多くの位置が置換されるときには、置換基は各位置において同じかまたは異なるかのいずれかである。用語「置換」は、有機化合物の全ての許容できる置換基による置換を含むと考えられ、安定な化合物の形成をもたらす本願に記載されている置換基のいずれかを含む。本発明は、安定な化合物にいた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。本発明の目的のためには、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基および/またはヘテロ原子の原子価を満足させて安定な部分の形成をもたらす本願に記載されているいずれかの好適な置換基を有し得る。本発明は、本願に記載されている例示的な置換基によって何らかに限定されることは意図されていない。

20

30

40

【0093】

例示的な炭素原子置換基は、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-S
O₃H、-OH、-OR^{a a}、-ON(R^{b b})₂、-N(R^{b b})₂、-N(R^{b b})
³X⁻、-N(OR^{c c})R^{b b}、-SH、-SR^{a a}、-SSR^{c c}、-C(=O)
R^{a a}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{c c})₂、-CO₂R^{a a}、-OC(=O)
R^{a a}、-OCO₂R^{a a}、-C(=O)N(R^{b b})₂、-OC(=O)N(R^{b b})
、-NR^{b b}C(=O)R^{a a}、-NR^{b b}CO₂R^{a a}、-NR^{b b}C(=O)N(R^{b b})₂、
-C(=NR^{b b})R^{a a}、-C(=NR^{b b})OR^{a a}、-OC(=NR
b b)R^{a a}、-OC(=NR^{b b})OR^{a a}、-C(=NR^{b b})N(R^{b b})₂、-

50

O C (= N R ^b ^b) N (R ^b ^b) ₂、 - N R ^b ^b C (= N R ^b ^b) N (R ^b ^b) ₂、 - C (= O) N R ^b ^b S O ₂ R ^a ^a、 - N R ^b ^b S O ₂ R ^a ^a、 - S O ₂ N (R ^b ^b) ₂、 - S O ₂ R ^a ^a、 - S O ₂ O R ^a ^a、 - O S O ₂ R ^a ^a、 - S (= O) R ^a ^a、 - O S (= O) R ^a ^a、 - Si (R ^a ^a) ₃、 - O Si (R ^a ^a) ₃ - C (= S) N (R ^b ^b) ₂、 - C (= O) S R ^a ^a、 - C (= S) S R ^a ^a、 - S C (= S) S R ^a ^a、 - S C (= O) S R ^a ^a、 - O C (= O) S R ^a ^a、 - S C (= O) O R ^a ^a、 - S C (= O) R ^a ^a、 - P (= O) ₂ R ^a ^a、 - O P (= O) ₂ R ^a ^a、 - P (= O) (R ^a ^a) ₂、 - O P (= O) (R ^a ^a) ₂、 - O P (= O) ₂ N (R ^b ^b) ₂、 - P (= O) (N R ^b ^b) ₂、 - N R ^b ^b P (= O) (O R ^c ^c) ₂、 - N R ^b ^b P (= O) (N R ^b ^b) ₂、 - P (R ^c ^c) ₂、 - P (R ^c ^c) ₃、 - O P (R ^c ^c) ₂、 - O P (R ^c ^c) ₃、 - B (R ^a ^a) ₂、 - B (O R ^c ^c) ₂、 - B R ^a ^a (O R ^c ^c)、 C ₁ - ₁ ₀ アルキル、 C ₁ - ₁ ₀ ペルハロアルキル、 C ₂ - ₁ ₀ アルケニル、 C ₂ - ₁ ₀ アルキニル、 ヘテロ C ₁ - ₁ ₀ アルキル、 ヘテロ C ₂ - ₁ ₀ アルケニル、 ヘテロ C ₂ - ₁ ₀ アルキニル、 C ₃ - ₁ ₀ カルボシクリル、 3 ~ 14 員ヘテロシクリル、 C ₆ - ₁ ₄ アリール、 および 5 ~ 14 員ヘテロアリールを含むが、これに限定されず、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して 0、1、2、3、4、もしくは 5 つの R ^d ^d 基によって置換されるか、

あるいは、炭素原子上の 2 つのジェミナル水素が、基 = O、= S、= N N (R ^b ^b) ₂、= N N R ^b ^b C (= O) R ^a ^a、= N N R ^b ^b C (= O) O R ^a ^a、= N N R ^b ^b S (= O) ₂ R ^a ^a、= N R ^b ^b、もしくは= N O R ^c ^c によって置き換えられ、

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

R ^b ^b のそれぞれは独立して水素、- O H、- O R ^a ^a、- N (R ^c ^c) ₂、- C N、- C (= O) R ^a ^a、- C (= O) N (R ^c ^c) ₂、- C O ₂ R ^a ^a、- S O ₂ R ^a ^a、- C (= N R ^c ^c) O R ^a ^a、- C (= N R ^c ^c) N (R ^c ^c) ₂、- S O ₂ N (R ^c ^c) ₂、- S O ₂ R ^c ^c、- S O ₂ O R ^c ^c、- S O R ^a ^a、- C (= S) N (R ^c ^c) ₂、- C (= O) S R ^c ^c、- C (= S) S R ^c ^c、- P (= O) ₂ R ^a ^a、- P (= O) (R ^a ^a) ₂、- P (= O) ₂ N (R ^c ^c) ₂、- P (= O) (N R ^c ^c) ₂、C ₁ - ₁ ₀ アルキル、C ₁ - ₁ ₀ ペルハロアルキル、C ₂ - ₁ ₀ アルケニル、C ₂ - ₁ ₀ アルキニル、ヘテロ C ₁ - ₁ ₀ アルキル、ヘテロ C ₂ - ₁ ₀ アルケニル、ヘテロ C ₂ - ₁ ₀ アルキニル、C ₃ - ₁ ₀ カルボシクリル、3 ~ 14 員ヘテロシクリル、C ₆ - ₁ ₄ アリール、および 5 ~ 14 員ヘテロアリールから選択されるか、または、2 つの R ^b ^b 基がつながって 3 ~ 14 員ヘテロシクリルもしくは 5 ~ 14 員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して 0、1、2、3、4、もしくは 5 つの R ^d ^d 基によって置換され、

R ^c ^c のそれぞれは、独立して、水素、C ₁ - ₁ ₀ アルキル、C ₁ - ₁ ₀ ペルハロアルキル、C ₂ - ₁ ₀ アルケニル、C ₂ - ₁ ₀ アルキニル、ヘテロ C ₁ - ₁ ₀ アルキル、ヘテロ C ₂ - ₁ ₀ アルケニル、ヘテロ C ₂ - ₁ ₀ アルキニル、C ₃ - ₁ ₀ カルボシクリル、3 ~ 14 員ヘテロシクリル、C ₆ - ₁ ₄ アリール、および 5 ~ 14 員ヘテロアリールから選択されるか、または、2 つの R ^c ^c 基がつながって 3 ~ 14 員ヘテロシクリルもしくは 5

10

20

30

40

50

~14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して0、1、2、3、4、もしくは5つのR^{d d}基によって置換され、

R^{d d}のそれぞれは、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-ORE^{e e}、-ON(R^{f f})₂、-N(R^{f f})₂、-N(R^{f f})₃⁺X⁻、-N(ORE^{e e})R^{f f}、-SH、-SR^{e e}、-SSR^{e e}、-C(=O)R^{e e}、-CO₂H、-CO₂R^{e e}、-OC(=O)R^{e e}、-OCO₂R^{e e}、-C(=O)N(R^{f f})₂、-OC(=O)N(R^{f f})₂、-NR^{f f}C(=O)R^{e e}、-NR^{f f}CO₂R^{e e}、-NR^{f f}C(=O)N(R^{f f})₂、-C(=NR^{f f})ORE^{e e}、-OC(=NR^{f f})R^{e e}、-OC(=NR^{f f})ORE^{e e}、-C(=NR^{f f})N(R^{f f})₂、-OC(=NR^{f f})N(R^{f f})₂、-NR^{f f}C(=NR^{f f})N(R^{f f})₂、-NR^{f f}SO₂R^{e e}、-SO₂N(R^{f f})₂、-SO₂R^{e e}、-SO₂OR^{e e}、-OSO₂R^{e e}、-S(=O)R^{e e}、-Si(R^{e e})₃、-OSi(R^{e e})₃、-C(=S)N(R^{f f})₂、-C(=O)SR^{e e}、-C(=S)SR^{e e}、-SC(=S)SR^{e e}、-P(=O)₂R^{e e}、-P(=O)(R^{e e})₂、-OP(=O)(R^{e e})₂、-OP(=O)(ORE^{e e})₂、C_{1 - 6}アルキル、C_{1 - 6}ペルハロアルキル、C_{2 - 6}アルケニル、C_{2 - 6}アルキニル、ヘテロC_{1 - 6}アルキル、ヘテロC_{2 - 6}アルケニル、ヘテロ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れ、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、もしくは5つのR^{g g}基によって置換されるか、または、2つのジェミナルR^{d d}置換基がつながって=Oもしくは=Sを形成し得、

R^{e e}の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、ヘテロC_{1 - 6}アルキル、ヘテロC_{2 - 6}アルケニル、ヘテロ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れ、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、もしくは5つのR^{g g}基によって置換され、

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

R^{g g}のそれぞれは、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC_{1 - 6}アルキル、-ON(C_{1 - 6}アルキル)₂、-N(C_{1 - 6}アルキル)₂、-N(C_{1 - 6}アルキル)₃⁺X⁻、-NH(C_{1 - 6}アルキル)₂⁺X⁻、-NH₂(C_{1 - 6}アルキル)₃⁺X⁻、-N(O₂C_{1 - 6}アルキル)(C_{1 - 6}アルキル)、-N(OH)(C_{1 - 6}アルキル)、-NH(OH)、-SH、-SC_{1 - 6}アルキル、-SS(C_{1 - 6}アルキル)、-C(=O)(C_{1 - 6}アルキル)、-CO₂H、-CO₂(C_{1 - 6}アルキル)、-OC(=O)(C_{1 - 6}アルキル)、-OCO₂(C_{1 - 6}アルキル)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C_{1 - 6}アルキル)₂、-OC(=O)NH(C_{1 - 6}アルキル)、-NHC(=O)(C_{1 - 6}アルキル)、-N(C_{1 - 6}アルキル)C(=O)(C_{1 - 6}アルキル)、-NH

C O₂ (C₁ -₆ アルキル)、-NHC(=O)N(C₁ -₆ アルキル)₂、-NHC(=O)NH(C₁ -₆ アルキル)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C₁ -₆ アルキル)、-OC(=NH)(C₁ -₆ アルキル)、-OC(=NH)OC₁ -₆ アルキル、-C(=NH)N(C₁ -₆ アルキル)₂、-C(=NH)NH(C₁ -₆ アルキル)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C₁ -₆ アルキル)₂、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁ -₆ アルキル)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NH₂O₂(C₁ -₆ アルキル)、-SO₂N(C₁ -₆ アルキル)₂、-SO₂NH(C₁ -₆ アルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁ -₆ アルキル、-SO₂OC₁ -₆ アルキル、-OSO₂C₁ -₆ アルキル、-SOC₁ -₆ アルキル、-Si(C₁ -₆ アルキル)₃、-OSi(C₁ -₆ アルキル)₃、-C(=S)N(C₁ -₆ アルキル)₂、C(=S)NH(C₁ -₆ アルキル)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C₁ -₆ アルキル)、-C(=S)SC₁ -₆ アルキル、-SC(=S)SC₁ -₆ アルキル、-P(=O)(C₁ -₆ アルキル)₂、-OP(=O)(C₁ -₆ アルキル)₂、-OP(=O)(OC₁ -₆ アルキル)₂、C₁ -₆ アルキル、C₁ -₆ ペルハロアルキル、C₂ -₆ アルケニル、C₂ -₆ アルキニル、ヘテロC₁ -₆ アルキル、ヘテロC₂ -₆ アルケニル、ヘテロC₂ -₆ アルキニル、C₃ -₁₀ カルボシクリル、C₆ -₁₀ アリール、3 ~ 10員ヘテロシクリル、5 ~ 10員ヘテロアリールであるか、または、2つのジェミナルR^g置換基がつながって=Oもしくは=Sを形成し得、X⁻は対イオンである。

【0094】

10

20

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)、または要素(ヨード、-I)を言う。

【0095】

30

用語「ヒドロキシリル」または「ヒドロキシ」は基-OHを言う。用語「置換ヒドロキシリル」または「置換ヒドロキシリル」は、敷衍して、親分子に直接的に取り付けら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リル基を言い、-OR^a^a、-ON(R^b^b)₂、-OC(=O)SR^a^a、-OC(=O)R^a^a、-OCO₂R^a^a、-OC(=O)N(R^b^b)₂、-OC(=NR^b^b)R^a^a、-OC(=NR^b^b)OR^a^a、-OC(=NR^b^b)N(R^b^b)₂、-OS(=O)R^a^a、-OSO₂R^a^a、-OSi(R^a^a)₃、-OP(R^c^c)₂、-OP(R^c^c)₃、-OP(=O)₂R^a^a、-OP(=O)(R^a^a)₂、-OP(=O)(OR^c^c)₂、-OP(=O)₂N(R^b^b)₂、および-OP(=O)(NR^b^b)₂から選択される基を含み、R^a^a、R^b^b、およびR^c^cは本願において定義されている通りである。

【0096】

40

用語「チオール」または「チオ」は基-SHを言う。用語「置換チオール」または「置換チオ」は、敷衍して、親分子に直接的に取り付けられた硫黄原子が水素より他の基によって置換されたチオール基を言い、-SR^a^a、-S=SR^c^c、-SC(=S)SR^a^a、-SC(=O)SR^a^a、-SC(=O)OR^a^a、および-SC(=O)R^a^aから選択される基を含み、R^a^aおよびR^c^cは本願において定義されている通りである。

【0097】

40

用語「アミノ」は基-NH₂を言う。用語「置換アミノ」は、敷衍して、一置換アミノ、二置換アミノ、または三置換アミノを言う。いくつかの態様において、「置換アミノ」は一置換アミノまたは二置換アミノ基である。

【0098】

50

用語「一置換アミノ」は、親分子に直接的に取り付けられた窒素原子が1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言い、-NH(R^b^b)、-NH(C=O)R^a^a、-NHC(O₂)R^a^a、-NHC(=O)N(R^b^b)₂、-NHC(=NR^b^b)N(R^b^b)₂、-NHSO₂R^a^a、-NHP(=O)(OR^c^c)₂、および-NHP(=O)(NR^b^b)₂から選択される基を含み、R^a^a、R^b^b、およ

び R^c は本願において定義されている通りであり、基 - NH (R^{b b}) の R^{b b} は水素ではない。

【0099】

用語「二置換アミノ」は、親分子に直接的に取り付けられた窒素原子が水素より他の2つの基によって置換されたアミノ基を言い、 - N (R^{b b})₂、 - NR^{b b}C (= O) R^{a a}、 - NR^{b b}CO₂R^{a a}、 - NR^{b b}C (= O)N (R^{b b})₂、 - NR^{b b}C (= NR^{b b})N (R^{b b})₂、 - NR^{b b}SO₂R^{a a}、 - NR^{b b}P (= O) (OR^c)₂、および - NR^{b b}P (= O) (NR^{b b})₂ から選択される基を含み、 R^{a a}、 R^{b b}、および R^c は本願において定義されている通りであり、ただし親分子に直接的に取り付けられた窒素原子は水素によって置換されない。

10

【0100】

用語「三置換アミノ」は、親分子に直接的に取り付けられた窒素原子が3つの基によって置換されたアミノ基を言い、 - N (R^{b b})₃ および - N (R^{b b})₃⁺X⁻ から選択される基を含み、 R^{b b} および X⁻ は本願において定義されている通りである。

【0101】

用語「スルホニル」は、 - SO₂N (R^{b b})₂、 - SO₂R^{a a}、および - SO₂O R^{a a} から選択される基を言い、 R^{a a} および R^{b b} は本願において定義されている通りである。

20

【0102】

用語「スルフィニル」は基 - S (= O) R^{a a} を言い、 R^{a a} は本願において定義されている通りである。

【0103】

用語「カルボニル」は、親分子に直接的に取り付けられた炭素が s p² 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^{a a})、カルボン酸 (- CO₂H)、アルデヒド (- CHO)、エステル (- CO₂R^{a a})、 - C (= O) SR^{a a}、 - C (= S) SR^{a a})、アミド (- C (= O) N (R^{b b})₂、 - C (= O) NR^{b b}SO₂R^{a a}、 - C (= S) N (R^{b b})₂)、およびイミン (- C (= N R^{b b}) R^{a a}、 - C (= N R^{b b}) OR^{a a})、 - C (= N R^{b b}) N (R^{b b})₂) から選択される基を言い、 R^{a a} および R^{b b} は本願において定義されている通りである。

30

【0104】

本願において用いられる場合、用語「アシル」は、親分子に直接的に取り付けられた炭素が s p² 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^{a a})、カルボン酸 (- CO₂H)、アルデヒド (- CHO)、エステル (- CO₂R^{a a})、チオエステル (- C (= O) SR^{a a}、 - C (= S) SR^{a a})、アミド (- C (= O) N (R^{b b})₂、 - C (= O) NR^{b b}SO₂R^{a a})、チオアミド (- C (= S) N (R^{b b})₂)、およびイミン (- C (= N R^{b b}) R^{a a}、 - C (= N R^{b b}) OR^{a a})、 - C (= N R^{b b}) N (R^{b b})₂) から選択される基を言い、 R^{a a} および R^{b b} は本願において定義されている通りである。

40

【0105】

本願において用いられる場合、用語「アジド」は式 - N₃ の基を言う。

【0106】

本願において用いられる場合、用語「シアノ」は式 - CN の基を言う。

【0107】

本願において用いられる場合、用語「イソシアノ」は式 - NC の基を言う。

【0108】

本願において用いられる場合、用語「ニトロ」は式 - NO₂ の基を言う。

【0109】

本願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、

50

- I) を言う。

【 0 1 1 0 】

本願において用いられる場合、用語「オキソ」は式 = O の基を言う。

【 0 1 1 1 】

窒素原子は原子価が許す限り置換または非置換であり得、第1級、第2級、第3級、および第4級窒素原子を含み得る。例示的な窒素原子置換基は、水素、 - OH、 - OR^{a a}、 - N(R^{c c})₂、 - CN、 - C(=O)R^{a a}、 - C(=O)N(R^{c c})₂、 - CO₂R^{a a}、 - SO₂R^{a a}、 - C(=NR^{b b})R^{a a}、 - C(=NR^{c c})OR^{a a}、 - C(=NR^{c c})N(R^{c c})₂、 - SO₂N(R^{c c})₂、 - SO₂R^{c c}、 - SO₂OR^{c c}、 - SOR^{a a}、 - C(=S)N(R^{c c})₂、 - C(=O)SR^{c c}、 - C(=S)SR^{c c}、 - P(=O)₂R^{a a}、 - P(=O)(R^{a a})₂、 - P(=O)N(R^{c c})₂、 - P(=O)(NR^{c c})₂、 C_{1 - 10}アルキル、C_{1 - 10}ペルハロアルキル、C_{2 - 10}アルケニル、C_{2 - 10}アルキニル、ヘテロC_{1 - 10}アルキル、ヘテロC_{2 - 10}アルケニル、ヘテロ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、これに限定されず、または、N原子に取り付けられた2つのR^{c c}基がつながって3 ~ 14員ヘテロシクリルもしくは5 ~ 14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5つのR^{d d}基によって置換され、R^{a a}、R^{b b}、R^{c c}、およびR^{d d}は上で定義されている通りである。
10
20

【 0 1 1 2 】

いくつかの態様において、窒素原子上に存在する置換基は窒素保護基である（本願においては「アミノ保護基」ともまた言われる）。窒素保護基は、 - OH、 - OR^{a a}、 - N(R^{c c})₂、 - C(=O)R^{a a}、 - C(=O)N(R^{c c})₂、 - CO₂R^{a a}、 - SO₂R^{a a}、 - C(=NR^{c c})R^{a a}、 - C(=NR^{c c})OR^{a a}、 - C(=NR^{c c})N(R^{c c})₂、 - SO₂N(R^{c c})₂、 - SO₂R^{c c}、 - SO₂OR^{c c}、 - SOR^{a a}、 - C(=S)N(R^{c c})₂、 - C(=O)SR^{c c}、 - C(=S)SR^{c c}、 C_{1 - 10}アルキル（例えば、アラルキル、ヘテロアラルキル）、C_{2 - 10}アルケニル、C_{2 - 10}アルキニル、ヘテロC_{1 - 10}アルキル、ヘテロC_{2 - 10}アルケニル、ヘテロ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、これに限定されず、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5つのR^{d d}基によって置換され、R^{a a}、R^{b b}、R^{c c}、およびR^{d d}は本願において定義されている通りである。窒素保護基は当分野において周知であり、参照によって本明細書に組み込まれるProtecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されているものを含む。
30

【 0 1 1 3 】

例えば、アミド基などの窒素保護基（例えば - C(=O)R^{a a}）は、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3 - フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3 - ピリジルカルボキサミド、N - ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p - フェニルベンズアミド、o - ニトフェニルアセトアミド、o - ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、(- ジチオベンジルオキシアシルアミノ)アセトアミド、3 - (p - ヒドロキシフェニル)プロパンアミド、3 - (o - ニトロフェニル)プロパンアミド、2 - メチル - 2 - (o - ニトロフェノキシ)プロパンアミド、2 - メチル - 2 - (o - フェニルアゾフェノキシ)プロパンアミド、4 - クロロブタンアミド、3 - メチル - 3 - ニトロブタンアミド、o - ニトロケイ皮酸アミド、N - アセチルメチオニン誘導体、o
40
50

- ニトロベンズアミド、および o - (ベンゾイルオキシメチル) ベンズアミドを含むが、これに限定されない。

【0114】

カルバメート基などの窒素保護基（例えば - C (= O) O R^{a a}）は、メチルカルバメート、エチルカルバマンテ（ethyl carbamate）、9 - フルオレニルメチルカルバメート（F m o c）、9 - (2 - スルホ) フルオレニルメチルカルバメート、9 - (2 , 7 - ジプロモ) フルオロエニルメチルカルバメート、2 , 7 - ジ - t - プチル - [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（D B D - T m o c）、4 - メトキシフェナシルカルバメート（P h e n o c）、2 , 2 , 2 - トリクロロエチルカルバメート（T r o c）、2 - トリメチルシリルエチルカルバメート（T e o c）、2 - フェニルエチルカルバメート（h Z）、1 - (1 - アダマンチル) - 1 - メチルエチルカルバメート（A d p o c）、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 , 2 - トリクロロエチルカルバメート（D B - t - B O C）、1 , 1 - ジメチル - 1 - (4 - ビフェニリル) エチルカルバメート（B p o c）、1 - (3 , 5 - ジ - t - プチルフェニル) - 1 - メチルエチルカルバメート（t - B u m e o c）、2 - (2 ' - および 4 ' - ピリジル) エチルカルバメート（P y o c）、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 - プチルカルバメート（B O C または B o c）、1 - アダマンチルカルバメート（A d o c）、ビニルカルバメート（V o c）、アリルカルバメート（A l l o c）、1 - イソプロピルアリルカルバメート（I p a o c）、シンナミルカルバメート（C o c）、4 - ニトロシンナミルカルバメート（N o c）、8 - キノリルカルバメート、N - ヒドロキシ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 - ブロモ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 - メチルチオフェニルカルバメート（M t p c）、2 , 4 - ジメチルチオフェニルカルバメート（B m p c）、2 - ホスホニオエチルカルバメート（P e o c）、2 - トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート（P p o c）、1 , 1 - ジメチル - 2 - シアノエチルカルバメート、m - クロロ - p - アシルオキシベンジルカルバメート、p - (ジヒドロキシボリル) ベンジルカルバメート、5 - ベンゾイソオキサザ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、シクロベ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、イソボリニル（isoborynl）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

10

20

30

40

50

、1 - メチル - 1 - (4 - ピリジル) エチルカルバメート、フェニルカルバメート、p - (フェニルアゾ) ベンジルカルバメート、2 , 4 , 6 - トリ - t - ブチルフェニルカルバメート、4 - (トリメチルアンモニウム) ベンジルカルバメート、および2 , 4 , 6 - トリメチルベンジルカルバメートを含むが、これに限定されない。

【 0115 】

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

10

【 0116 】

他の窒素保護基は、フェノチアジニル - (10) - アシリル誘導体、N' - p - トルエンスルホニルアミノアシリル誘導体、N' - フェニルアミノチオアシリル誘導体、N - ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、N - アセチルメチオニン誘導体、4 , 5 - ジフェニル - 3 - オキサゾリン - 2 - オン、N - フタルイミド、N - ジチアスクシンイミド (D t s) 、N - 2 , 3 - ジフェニルマレイミド、N - 2 , 5 - ジメチルピロール、N - 1 , 1 , 4 , 4 - テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加体 (S T A B A S E) 、5 - 置換 1 , 3 - ジメチル - 1 , 3 , 5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オン、5 - 置換 1 , 3 - ジベンジル - 1 , 3 , 5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オン、1 - 置換 3 , 5 - ジニトロ - 4 - 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 - ピローリン (pyroolin) - 3 - イル) アミン、第4級アンモニウム塩、N - ベンジルアミン、N - ジ (4 - メトキシフェニル) メチルアミン、N - 5 - ジベンゾスペリル (dibenzosuberyl) 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) メシチル] メチレンアミン、N - (N' , N' - ジメチルアミノメチレン) アミン、N , N' - イソプロピリデンジアミン、N - p - ニトロベンジリデンアミン、N - サリチリデンアミン、N - 5 - クロロサリチリデンアミン、N - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) フェニルメチレンアミン、N - シクロヘキシリデンアミン、N - (5 , 5 - ジメチル - 3 - オキソ - 1 - シクロヘキセニル) アミン、N - ボラン誘導体、N - ジフェニルボロン酸誘導体、N - [フェニル (ペンタアシリルクロムまたはタングステン) アシリル] 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、これに限定されない。

20

30

40

50

【0117】

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

【0118】

例示的な酸素保護基は、メチル、メトキシルメチル（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）¹⁰、（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-ブロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシリル、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S²⁰、S-ジオキシド、1-[（2-クロロ-4-メチル）フェニル]-4-メトキシビペリジン-4-イル（CTMP）、1,4-ジオキサン-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-ジベンゾスペリル（dibenzosuberyl）、トリフェニルメチル、-ナフチルジフェニルメチル、p-メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ(p-メトキシフェニル)フェニルメチル、トリ(p-メトキシフェニル)メチル、4-(4'-ブロモフェ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³⁰、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ヘキシリルシリル、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）⁴⁰

、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)、ピバロエート(pivaloate)、アダマントエート(adamantoate)、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または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-1-ナフトチル(naphthyl)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、モノスクシノアート(monosuccinate)、(E)-2-メチル-2-ブテン酸、o-(メトキシアシル)安息香酸、-ナフト工酸、硝酸、アルキル-, -, -, -テトラメチルホスホジアミダート、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エン酸、硫酸、メタンスルホン酸(メシレート)、ベンジルスルホン酸、およびトシリ酸(Ts)を含むが、これに限定されない。

【0119】

いくつかの態様において、硫黄原子上に存在する置換基は硫黄保護基である(「チオール保護基」ともまた言われる)。硫黄保護基は、-R^{a a}、-N(R^{b b})₂、-C(=O)SR^{a a}、-C(=O)R^{a a}、-CO₂R^{a a}、-C(=O)N(R^{b b})₂、-C(=NR^{b b})R^{a a}、-C(=NR^{b b})OR^{a a}、-C(=NR^{b b})N(R^{b b})₂、-S(=O)R^{a a}、-SO₂R^{a a}、-Si(R^{a a})₃、-P(R^{c c})₂、-P(R^{c c})₃、-P(=O)₂R^{a a}、-P(=O)(R^{a a})₂、-P(=O)(OR^{c c})₂、-P(=O)₂N(R^{b b})₂、および-P(=O)(NR^{b b})₂を含むが、これに限定されず、R^{a a}、R^{b b}、およびR^{c c}は本願において定義されている通りである。硫黄保護基は当分野において周知であり、参照によって本願に組み込まれるProtection Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されているものを含む。

【0120】

用語「アミノ酸」は、アミノ基およびカルボキシル基(例えばカルボン酸)を両方含有する分子を言う。アミノ酸は-L-アミノ酸および-D-アミノ酸を含み、それらの構造は下で描写されている。いくつかの態様においてアミノ酸は-L-アミノ酸である。いくつかの態様においてアミノ酸は-D-アミノ酸である。いくつかの態様においてアミノ酸は非天然アミノ酸である。いくつかの態様においてアミノ酸は天然アミノ酸である。いくつかの態様においてアミノ酸は非天然アミノ酸である。用語「非天然アミノ酸」は、天然には存在しないがペプチド鎖中には組み込まれ得るアミノ酸を言う。

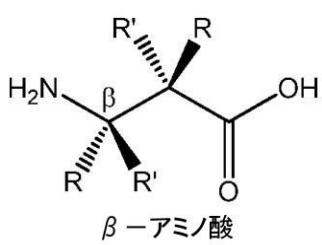
10

20

30

40

【化17】



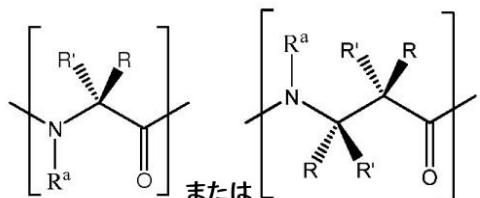
【0121】

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 10 20 個の通例の天然に存在する α -アミノ酸（例えば、下で描写されている表1において提供されているA、R、N、C、D、Q、E、G、H、I、L、K、M、F、P、S、T、W、Y、V）、非天然 α -アミノ酸（下の表2および3において描写されている）、天然 β -アミノ酸（例えば β -アラニン）、および非天然（unnatural） α -アミノ酸を含む。

【0122】

本発明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、あるいは例えば蛋白質もしくはペプチドの分解または天然供給源からの単離などの他の経路によって得られる。本発明のいくつかの態様において、式 - [X_{AA}] - のそれぞれ式 20

【化18】



の天然または非天然アミノ酸にあたり、式中、 R および R' はアミノ酸側鎖（下および本願において定義されている）にあたり、 R^a は水素、置換もしくは非置換脂肪族、置換もしくは非置換ヘテロ脂肪族、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、アシル、またはアミノ保護基である。 30

【表1】

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

10

20

【表2】

表2 例示的な非天然 α -アミノ酸	アミノ酸側鎖	
	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

30

40

【表3】

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

10

20

【表4】

表3	アミノ酸側鎖
例示的な非天然α-アミノ酸 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、または改変アラニン)。	RおよびR'は、水素または-CH ₃ 、および以下に等しい。 -(CH ₂) _g -S-(CH ₂) _g CH=CH ₂ 、 -(CH ₂) _g -O-(CH ₂) _g CH=CH ₂ 、 -(CH ₂) _g -NH-(CH ₂) _g CH=CH ₂ 、 -(CH ₂) _g -(C=O)-S-(CH ₂) _g CH=CH ₂ 、 -(CH ₂) _g -(C=O)-O-(CH ₂) _g CH=CH ₂ 、 -(CH ₂) _g -(C=O)-NH-(CH ₂) _g CH=CH ₂ 、 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -NH-(CH ₂) _g CH=CH ₂ 、 (C ₆ H ₅)-p-O-(CH ₂) _g CH=CH ₂ 、 -CH(CH ₃)-O-(CH ₂) _g CH=CH ₂ 、 -CH ₂ CH(-O-CH=CH ₂)(CH ₃)、 -ヒスチジン-N((CH ₂) _g CH=CH ₂)、 -トリプトファン-N((CH ₂) _g CH=CH ₂)、および -(CH ₂) _{g+1} (CH=CH ₂)、 式中、gのそれぞれは独立して0~10である。

30

【0123】

多くの公知の非天然アミノ酸があり、それらのいずれかが本発明のペプチド中に含まれ得る。例えばS. Hunt, The Non-Protein Amino Acids: In Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids, edited by G. C. Barrett, Chapman and Hall, 1985参照。非天然アミノ酸のいくつかの限定しない例は、4-ヒドロキシプロリン、デスマシン、-アミノ酪酸、-シアノアラニン、ノルバリン、4-(E)-ブテニル-4(R)-メチル-N-メチル-L-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-シクロペンタカルボン酸、3-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸、4-ペリジル酢酸、4-アミノ-1-メチルピロール-2-カルボン酸、2,4-ジアミノ酪酸、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、2-アミノヘプタン二酸、4-(アミノメチル)安息香酸、4-アミノ安息香酸、オルト、メタ、およびパラ置換フェニルアラニン(例えば、-C(=O)C₆H₅、-CF₃、-CN、-ハロ、-NO₂、CH₃によって置換される)、二置換フェニルアラニン、置換チロシン(例えば、-C(=O)C₆H₅、-CF₃、-CN、-ハロ、-NO₂、CH₃)

40

50

³によってさらに置換される）、ならびにスタチンを含むが、これに限定されない。加えて、本発明への使用に好適なアミノ酸は誘導体化され得、ヒドロキシル化、リン酸化、スルホン化、アシル化、脂質化、ファルネシリ化、およびグリコシリ化されたアミノ酸残基などを含む。

【0124】

用語「アミノ酸側鎖」は、アミノ酸の または 炭素に取り付けられた基を言い、本願において定義されるアミノ酸側鎖および表1～3において提供されているアミノ酸側鎖のいずれかを含むが、これに限定されない。例示的なアミノ酸側鎖はメチル（アラニンの -アミノ酸側鎖はメチルであるため）、4 - ヒドロキシフェニルメチル（チロシンの -アミノ酸側鎖は4 - ヒドロキシフェニルメチルであるため）、およびチオメチル（システインの -アミノ酸側鎖はチオメチルであるため）などを含むが、これに限定されない。
10

【0125】

「末端不飽和アミノ酸側鎖」は、末端不飽和部分、例えば置換または非置換二重結合（例えばオレフィン性またはアルケニル）または三重結合（例えばアセチレン性またはアルキニル）を保持するアミノ酸側鎖を言い、これはポリペプチド鎖中の別の末端不飽和部分との架橋反応に関与し得る。いくつかの態様において「末端不飽和アミノ酸側鎖」は末端オレフィン性アミノ酸側鎖である。いくつかの態様において「末端不飽和アミノ酸側鎖」は末端アセチレン性アミノ酸側鎖である。いくつかの態様において、「末端不飽和アミノ酸側鎖」の末端部分はさらに置換はされない。末端不飽和アミノ酸側鎖は表3に描写されている側鎖を含むが、これに限定されない。
20

【0126】

「ペプチド」または「ポリペプチド」は、ペプチド（アミド）結合によって連結されて一緒に成了ったアミノ酸残基のポリマーを含む。用語（単数または複数）は、本願において用いられる場合、いずれかのサイズ、構造、または機能の蛋白質、ポリペプチド、およびペプチドを言う。典型的には、ペプチドまたはポリペプチドは少なくとも3アミノ酸の長さ、例えば少なくとも3～100または101以上のアミノ酸の長さであろう。ペプチドまたはポリペプチドは、個々の蛋白質または一連の蛋白質を言い得る。蛋白質は好ましくは天然アミノ酸のみを含有するが、当分野において公知の非天然アミノ酸（すなわち、天然には存在しないがポリペプチド鎖中には組み込まれ得る化合物）および／またはアミノ酸アナログはその代わりに使用され得る。また、ポリペプチドまたは蛋白質中のアミノ酸の1つまたは2つ以上が、例えば化学的実体（例えば炭水化物基、ヒドロキシル基、脂質基、リン酸基、ファルネシリ基、イソファルネシリ基、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。ポリペプチドは单一分子でもまたあり得、または蛋白質などの多分子複合体であり得る。ポリペプチドまたは蛋白質は、天然に存在する蛋白質またはペプチドの单なる断片であり得る。ポリペプチドまたは蛋白質は、天然に存在する、組み換え、もしくは合成、またはそのいずれかの組み合わせであり得る。本願において用いられる場合、「ジペプチド」は2つの共有結合的に連結されたアミノ酸を言う。
30

【0127】

用語「相同」は、アミノ酸配列のレベルで高度に関連しているポリペプチドおよび蛋白質を言う用語である。互いと相同であるポリペプチドおよび蛋白質同士はホモログと呼称される。相同は2つの配列間の配列類似性の程度を言い得る。2つのポリペプチドまたは蛋白質配列は、ポリペプチドまたは蛋白質の少なくとも20アミノ酸のわずかな一続きが少なくとも約50～60%同一、好ましくは約70%同一である場合に、相同であると考えられる。相同性のパーセンテージは、2つの配列間で可能な最大の相同性、すなわち、マッチした（相同な）位置の最大数を有するように2つの配列がアラインメントされたときのパーセントの相同性を反映する。公知の方法、例えばComputational Molecular Biology, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, New York, 1988、Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, New York, 1993、Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heijne, G., Academic Press, 1987、
40

Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994、およびSequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991に記載されているものによって、相同性は直ちに計算され得る。配列間の相同性を決定するために通例に使用される方法は、Carillo, H., and Lipman, D., SIAM J Applied Math., 48: 1073 (1988)に開示されているものを含むが、これに限定されない。相同性を決定するための技術は公的に利用可能なコンピュータプログラムにまとめられている。2つの配列間の相同性を決定するための例示的なコンピュータソフトウェアは、G C G プログラムパッケージ (Devereux, J., et al., Nucleic Acids Research, 12(1), 387 (1984))、B L A S T P、B L A S T N、およびF A S T A (Atschul, S. F. et al., J Molec. Biol., 215, 403 (1990))を含むが、これに限定されない。
10

【0128】

本願において用いられる場合、用語「塩」または「医薬的に許容される塩」は、正当な医学的判断の範囲内において、ヒトおよびより下等な動物の組織と接触する使用にとって好適であって、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、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言う。医薬的に許容される塩は当分野において周知である。例えばBergeらは医薬的に許容される塩を詳細にJ. Pharmaceutical Sciences (1977) 66: 1-19に記載している。本発明の化合物の医薬的に許容される塩は、好適な無機および有機酸および塩基に由来するものを含む。医薬的に許容される非毒性の酸付加塩の例はアミノ基の塩であり、無機酸、例えば塩化水素酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸によって、または有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸によって、あるいは、当分野において用いられる他の方法、例えばイオン交換を用いることによって、形成される。他の医薬的に許容される塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、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 - 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、ベクチニン酸塩、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、チオシアノ酸塩、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⁺(C₁₋₄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4級アミノ塩、例えば本願において定義されるカチオン性三置換アミノ基を含む。
20
30

【0129】

本願において用いられる場合、2つの実体が互いと「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。いくつかの態様において結びつきは共有結合的である。他の態様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が、これに限定されない。間接的な共有結合的な相互作用は、2つの実体が任意にリンカーを介して共有結合的に繋がれるときである。
40

【0130】

本願において用いられる場合、「標識」は、標識が取り付けられた本発明のポリペプチドの検出を可能にする、部分中に組み込まれた少なくとも1つの元素、同位体、または官
50

能基を有する部分を言う。標識は直接的に（すなわち結合によって）取り付けられ得るか、またはリンカー（例えば、例えれば置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換アルケニレン、置換もしくは非置換アルキニレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルケニレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキニレン、置換もしくは非置換アリーレン、置換もしくは非置換ヘテロアリーレン、アシレン（acylene）、またはリンカーを作り得るそのいずれかの組み合わせなど）によって取り付けられ得る。当然のことながら、検出されようとする本発明のポリペプチドの生物活性または特質に干渉しないいずれかの位置において、本発明のポリペプチドに標識が取り付けられ得る。

【0131】

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、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³¹P、³²P、³⁵S、⁶⁷Ga、^{99m}Tc（Tc-99m）、¹¹¹In、¹²³I、¹²⁵I、¹⁶⁹Yb、および¹⁸⁶Reを含むが、これに限定されない）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（例えれば西洋ワサビペルオキシダーゼなど）に結合されており得る）を含有する標識、c) 有色、発光、熒光、または蛍光部分である標識（例えれば蛍光標識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（例えればビオチン-ストレプトアビシン、FK506-FKBPsなど）。上に記載されている標識のそれらの種類のいずれかは、本明細書において定義される「診断剤」とも言われ得る。

10

20

30

30

【0132】

いくつかの態様において、例えれ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（例えれば粒子）を放出する同位体を含む。いくつかの態様において、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使用され得、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（その全体の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）。本発明のいくつかの態様において、使用さ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、これに限定されない。

40

【0133】

いくつかの態様において標識は1つまたは2つ以上の蛍光部分を含む。いくつかの態様において標識は蛍光標識FITCである。いくつかの態様において標識は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。いくつかの態様において標識はリガンド部分ビオチンを含む。

40

【0134】

本願において用いられる場合、「診断剤」はイメージング剤を言う。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、X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、制吐薬、ならびに造影剤を含むが、それらに限定されない。例示的な診断剤は蛍光部分、発光部分、磁性部分、ガドリニウムキレート（例えれば、DTPA、DTPA-BMA、DOTA、およびHP-DOTAを有するガドリニウムキレート）、鉄キレート、マグネシウムキレート、マンガンキレート、銅キレート、クロムキレート、CATおよびX線イメージングにとって有用なヨウ素系材料、ならびに放射性核種を含むが、これに限定されない。好適な放射性核種は¹²³I、¹²⁵I、¹³⁰I、¹³¹I、¹³³I、¹³⁵I、⁴⁷Sc、⁷²As、⁷²Se、⁹⁰Y、⁸⁸Y、⁹⁷Ru、¹⁰⁰Pd、¹⁰¹mRh、¹¹⁹Sb、¹²⁸Ba、¹⁹⁷Hg、²¹¹At、²¹²Bi、²¹²Pb、¹⁰⁹Pd、¹¹¹In、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、⁶⁷Cu、⁷⁵Br、⁷⁷Br、^{99m}Tc、¹⁴C、¹³N

50

、¹₅O、³₂P、³₃P、および¹₈Fを含むが、これに限定されない。蛍光および発光部分は、通例に「色素」、「標識」、または「指示薬」と言われる種々の異なる有機または無機小分子を含むが、これに限定されない。例は、フルオレセイン、ローダミン、アクリジン色素、Allexa色素、シアニン色素などを含むが、これに限定されない。蛍光および発光部分は種々の天然に存在する蛋白質およびその誘導体、例えば遺伝子組み換えバリエントを含み得る。例えば、蛍光蛋白質は緑色蛍光蛋白質(GFP)、強化型GFP、赤色、青色、黄色、シアン、およびサファイア蛍光蛋白質、サンゴ由来蛍光蛋白質などを含む。発光蛋白質は、ルシフェラーゼ、エクオリン、およびその誘導体を含む。数多くの蛍光および発光色素および蛋白質が当分野において公知である(例えば米国特許公開2004/0067503、Valeur, B., 「Molecular Fluorescence: Principles and Applications」 John Wiley and Sons, 2002、およびHandbook of Fluorescent Probes and Research Products, Molecular Probes, 9th edition, 2002参照)。

10

【0135】

本願において用いられる場合、「少なくとも1つ」は、少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、または5つ以上を言う。

【0136】

用語「組成物」および「製剤」は交換可能に用いられる。

【0137】

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(例えば靈長類(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、例えばウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、および/またはイヌ)および鳥類(例えば、商業的に関係する鳥類、例えばニワトリ、カモ、ガチョウ、および/またはシチメンチョウ)を含むが、これに限定されない。いくつかの態様において動物は哺乳動物である。動物は成長のいずれかのステージにある雄または雌であり得る。動物はトランスジェニック動物または遺伝子組み換え動物であり得る。いくつかの態様において、対象は非ヒト動物である。いくつかの態様において、動物は魚類または爬虫類である。「患者」は疾患の処置の必要があるヒト対象を言う。対象は植物でもまたあり得る。いくつかの態様において植物は陸生植物である。いくつかの態様において植物は非維管束陸生植物である。いくつかの態様において植物は維管束陸生植物である。いくつかの態様において植物は種子植物である。いくつかの態様において植物は栽培植物である。いくつかの態様において植物は双子葉植物である。いくつかの態様において植物は単子葉植物である。いくつかの態様において植物は顯花植物である。いくつかの態様において植物は禾穀類植物、例えばメイズ、コーン、小麦、米、オートムギ、大麦、ライ麦、またはミレットである。いくつかの態様において植物はマメ科植物、例えば豆植物、例えば大豆である。いくつかの態様において植物は高木または低木である。

20

【0138】

用語「投与する」、「投与すること」、または「投与」は、本願に記載されている化合物またはその組成物を対象にインプラントすること、吸収させること、摂取すること、注射すること、吸入すること、または別様に導入することを言う。

30

【0139】

用語「処置」、「処置する」、および「処置すること」は、本願に記載されている疾患を逆転させること、軽減すること、その発症を遅延させること、またはその進行を阻害することを言う。いくつかの態様において、処置は、疾患の1つまたは2つ以上の兆候または症状が発症したかまたは観察された後に投与され得る。他の態様において、処置は疾患の兆候または症状の非存在下で投与され得る。例えば、処置は、症状の発症に先立って(例えば、症状の既往に照らしておよび/または病原体への曝露に照らして)感受性の対象に投与され得る。例えば再発を遅延させるかまたは予防するために、症状が消散した後にもまた処置は継続され得る。

40

50

【 0 1 4 0 】

用語「状態」、「疾患」、および「障害」は交換可能に用いられる。

【 0 1 4 1 】

本願に記載されている化合物の「有効量」は、所望の生物学的反応を惹起し、すなわち状態を処置するのに十分な量を言う。当業者には当然のことながら、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、処置されようとする状態、投与のモード、ならびに対象の年齢および健康などの因子に依存して、本願に記載されている化合物の有効量は変わり得る。有効量は治療および予防処置を包含する。

【 0 1 4 2 】

本願に記載されている化合物の「治療有効量」は、状態の処置の点で治療効果を提供するかまたは状態と結びついた1つもしくは2つ以上の症状を遅延させるかもしくは最小化するのに十分な量である。化合物の治療有効量は、単独でまたは他の療法と組み合わせて、状態の処置の点で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、総合的な治療法を改善する、状態の症状、兆候、もしくは原因を減少させるかもしくは回避する、および/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。

10

【 0 1 4 3 】

本願に記載されている化合物の「予防有効量」は、状態または状態と結びついた1つもしくは2つ以上の症状を予防するか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組み合わせて、状態の予防の点で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、総合的な予防法を改善するか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。

20

【 0 1 4 4 】

「剤」はいずれかの治療剤を言い、本願に記載されているステープルドまたはステッチドポリペプチドを含む。

【 0 1 4 5 】

術語「保存的なアミノ酸置換」は当分野において周知であり、類似の特質（例えば類似の電荷または疎水性、類似の嵩高さ）を有するものによる特定のアミノ酸の置換に関する。例は、グルタミン酸に対するアスパラギン酸、またはロイシンに対するイソロイシンを含む。例示的な保存的なアミノ酸置換の一覧が下の表に与えられている。保存的な置換変異体またはバリアントは1) 親配列に対して保存的なアミノ酸置換のみを有し、2) 親配列に対して少なくとも90%の配列同一性、好ましくは少なくとも95%の同一性、96%の同一性、97%の同一性、98%の同一性、または99%を有するであろう。

30

【表5】

表AA. 保存的なアミノ酸置換		
アミノ酸について	コード	以下と置換
アラニン	A	D-ala、Gly、Aib、 β -Ala、Acp、L-Cys、D-Cys
アルギニン	R	D-Arg、Lys、D-Lys、homo-Arg、D-homo-Arg、Met、Ile、D-Met 、D-Ile、Orn、D-Orn
アスパラギン	N	D-Asn、Asp、D-Asp、Glu、D-Glu、Gln、D-Gln
アスパラギン酸	D	D-Asp、D-Asn、Asn、Glu、D-Glu、Gln、D-Gln
システイン	C	D-Cys、S-Me-Cys、Met、D-Met、Thr、D-Thr
グルタミン	Q	D-Gln、Asn、D-Asn、Glu、D-Glu、Asp、D-Asp
グルタミン酸	E	D-Glu、D-Asp、Asp、Asn、D-Asn、Gln、D-Gln
グリシン	G	Ala、D-Ala、Pro、D-Pro、Aib、 β -Ala、Acp
イソロイシン	I	D-Ile、Val、D-Val、AdaA、AdaG、Leu、D-Leu、Met、D-Met
ロイシン	L	D-Leu、Val、D-Val、AdaA、AdaG、Leu、D-Leu、Met、D-Met
リシン	K	D-Lys、Arg、D-Arg、homo-Arg、D-homo-Arg、Met、D-Met、Ile 、D-Ile、Orn、D-Orn
メチオニン	M	D-Met、S-Me-Cys、Ile、D-Ile、Leu、D-Leu、Val、D-Val
フェニルアラニン	F	D-Phe、Tyr、D-Thr、L-Dopa、His、D-His、Trp、D-Trp、Trans-3 、4または5-フェニルプロリン、AdaA、AdaG、cis-3、4または5-フェニルプロリン、Bpa、D-Bpa
プロリン	P	D-Pro、L-I-チアゾリジン(thioazolidine)-4-カルボン酸、D-または-L -1-オキサゾリジン-4-カルボン酸(Kauer、米国特許第4,511,390号)
セリン	S	D-Ser、Thr、D-Thr、allo-Thr、Met、D-Met、Met(O)、D-Met(O)、 L-Cys、D-Cys
トレオニン	T	D-Thr、Ser、D-Ser、allo-Thr、Met、D-Met、Met(O)、D-Met(O)、 Val、D-Val
チロシン	Y	D-Tyr、Phe、D-Phe、L-Dopa、His、D-His
バリン	V	D-Val、Leu、D-Leu、Ile、D-Ile、Met、D-Met、AdaA、AdaG

10

20

30

【0146】

非保存的な変異は、上の表に記された保存的な置換よりも他のいずれかの他のアミノ酸置換である。

【0147】

本願において用いられる場合、ペプチドを「架橋する」ことは、ペプチドを共有結合的に架橋することまたはペプチドを非共有結合的に架橋することのいずれかを言う。いくつかの態様においてペプチドは共有結合的に結びつけられる。共有結合的な相互作用は、天然または非天然アミノ酸側鎖などのリンカー基を介して2つのペプチドが共有結合的に繋がれるときである。他の態様においてペプチドは非共有結合的に結びつけられる。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。ペプチドは、ペプチドを別のペプチドと架橋する能力のある天然または非天然アミノ酸をもまた含み得る。

40

【0148】

「ステープルド」または「ステッチド」蛋白質は、ペプチドステープリングまたはステッチを起こした蛋白質を意味する。「ペプチドステープリング」はペプチド内の(ペプチド内)または異なるペプチド間の(ペプチド間)架橋のための1つの方法である。ペプチドステープリングは、架橋を形成するために閉環メタセシス(RCM)反応を用いて1つのペプチドまたは異なるペプチド中に存在する2つのオレフィン含有側鎖同士が共有結合

50

的につながれる（「ステーブルド」）合成方法論を記載する（*J. Org. Chem.* (2001) vol. 66, issue 16の表紙絵（ヘリックス性ペプチドのメタセシスに基づく架橋を記載している）、Blackwell et al., *Angew Chem. Int. Ed.* (1994) 37:3281、およびU.S. 1,927,113参照）。「ペプチドステッヂ」は単一のポリペプチド鎖中に複数の「ステーブリング」イベントが関与し、多重ステーブルド（「ステッヂド」としてもまた公知の）ポリペプチドを提供する（例えばWalensky et al., *Science* (2004) 305: 1466-1470、米国特許第8,592,377号、米国特許第7,192,713号、米国特許出願公開第2006/0008848号、米国特許出願公開第2012/0270800号、国際公開第WO2008/121767号、および国際公開第WO2011/008260号参照）。全炭化水素架橋を用いるペプチドのステーブリングは、そのネイティブな立体配座および/または二次構造を特に生理学的に関係する障害下において維持することを助けることが示されている（Schafmeister et al., *J. Am. Chem. Soc.* (2000) 122:5891-5892、Walensky et al., *Science* (2004) 305: 1466-1470参照）。いくつかの態様において、本願に記載されている融合蛋白質中に見いだされる非天然アミノ酸は、閉環メタセシス（RCM）反応などの架橋反応を用いてオレフィン部分を用いて共有結合的につながる（すなわち「ステーブリングされて一緒になる」）能力のある側鎖を含む。

10

【0149】

本願において用いられる場合、「少なくとも1つのセグメント」は少なくとも2つのアミノ酸を有するペプチド配列のいずれかの部分を言う。

20

【発明を実施するための形態】

【0150】

インスリンは、インスリン受容体（IR）のエクトドメインに結合して、細胞内チロシンキナーゼ（TK）ドメインの自己リン酸化とインスリン受容体基質（IRS）蛋白質の続いてのリン酸化とに至る立体配座変化を誘導することによって生物学的反応を惹起する（Taguchi, A. & White, M. F. *Insulin-like signaling, nutrient homeostasis, and life span. Annual review of physiology* 70, 191-212 (2008)、Taniguchi, C. M., Emanuelli, B. & Kahn, C. R. *Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. Nature reviews. Molecular cell biology* 7, 85-96 (2006)）。インスリンシグナル伝達経路の活性化によって、蛋白質-蛋白質相互作用およびリン酸化イベントのカスケードがグルコース取り込みおよびグリコーゲン合成をもたらす。1型および2型糖尿病は糖尿病の2つの主要な慢性形態であり、それぞれインスリンシグナル伝達経路の不足によって特徴づけられる。

30

【0151】

IR鎖のC末端（CT）はセグメントIRへのインスリン結合を媒介することに重要な役割を果たす。インスリンが結合したIRの結晶構造は、12個のCT残基（704～715）がヘリックスを形成し、これがインスリンとインスリン受容体のL1ドメインとの間の相互作用を媒介するということを示している（Menting, J. G. et al., *How insulin engages its primary binding site on the insulin receptor. Nature* 493, 241-245 (2013)、McKern, N. M. et al., *Structure of the insulin receptor ectodomain reveals a folded-over conformation. Nature* 443, 218-221 (2006)）。本発明は構造上安定化されたCTポリペプチドをインスリン増感薬として提供し、これはネイティブなCTセグメントよりも高い親和性でIRおよびインスリン両方に協同的に結合することによってインスリンの効力を増強する。さらに、本発明は、化学的リンクを介してインスリンに融合した安定化されたCTポリペプチドを有するインスリンアナログを提供する。提供されるインスリンアナログは、インスリンがIRへの結合時に観察される活性立体配座をとり、IRアゴニスト活性を見せるように誘導する。

40

【0152】

上で一般的に記載された通り、本発明は、ステーブルドまたはステッヂドヘリックス性インスリン受容体（IR）結合セグメントを含むポリペプチドとその「非ステーブルド」または「非ステッヂド」前駆体ポリペプチドとを提供する。さらに、本願に記載されて

50

いる式(I - 1)または式(I - 2)のステープルドまたはステッチドポリペプチドと、インスリンA鎖ポリペプチドと、インスリンB鎖ポリペプチドとを含むインスリンアナログが提供される。さらに、ステープルドまたはステッチドポリペプチドを作る方法、インスリンアナログを作る方法、その医薬組成物、その使用、ステープルドまたはステッチドペプチドおよびインスリンアナログを用いる方法、ならびに糖尿病または前糖尿病を処置および/または予防する方法が提供される。いくつかの態様において、式(I - 1)または式(I - 2)の安定化されたポリペプチドはインスリン受容体(IR)のエクトドメインに結合する。ある態様において、式(I - 1)または式(I - 2)の安定化されたポリペプチドはIRの部位1に結合する。いくつかの態様において、式(I - 1)または式(I - 2)の安定化されたポリペプチドはIRの部位1のL1ドメインに結合する。いくつかの態様において、式(I - 1)または式(I - 2)の安定化されたポリペプチドはインスリン増感薬として作用し、IRに結合する。いくつかの態様において、式(I - 1)または式(I - 2)の安定化されたポリペプチドはインスリン増感薬として作用し、IRおよびインスリンに結合する。いくつかの態様において、式(I - 1)または式(I - 2)の安定化されたポリペプチドはインスリン増感薬として作用し、IRおよびインスリン同時に結合する。いくつかの態様において、式(I - 1)または式(I - 2)の安定化されたポリペプチドはインスリン増感薬として作用し、IRおよびインスリンに順々に結合する。

10

【0153】

安定化されたポリペプチドのステープルおよび/またはステッチは、理想的にはIRへのポリペプチドの結合に干渉しないように位置づけられる。いくつかの態様において、ステープルおよび/またはステッチは安定化されたポリペプチドのヘリックス性を増大させて、結合を増強する。

20

【0154】

「ステーブリング」は、本願において用いられる場合、ポリペプチド鎖中の2つの末端不飽和アミノ酸側鎖が閉環メタセシス(RCM)触媒の存在下で互いに反応して、2つのアミノ酸間にC-C二重結合架橋(「ステープル」)を生ずるプロセスである。例えばBernal et al., J. Am. Chem. Soc. (2007) 129: 2456-2457参照。いくつかの態様においてRCM触媒はルテニウム(ruthenium)触媒である。好適なRCM触媒は例えばGrubbs et al., Acc. Chem. Res. 1995, 28, 446-452、米国特許第5,811,515号、Schrock et al., Organometallics (1982) 1:1645、Gallivan et al., Tetrahedron Letters (2005) 46:2577-2580、Furstner et al., J. Am. Chem. Soc. (1999) 121:9453、およびChem. Eur. J. (2001) 7:5299に記載されている。ステーブリングはヘリックス性構造などの二次構造上の制約を課す。架橋の長さおよび幾何学的構造は、所望の二次構造内容物の収率を改善するために最適化され得る。提供される制約は、例えば二次構造がアンフォールディングすることを予防および/または二次構造の形状を補強し得、したがって二次構造をより安定にする。ステープルドペプチドは増大したインビボの半減期を有し得、経口的なバイオアベイラビリティを有し得る。

30

【0155】

ステープルドポリペプチドは、1つよりも多くのステープル、すなわち2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10個、または11個以上のステープルを含有し得る。いくつかの態様において、ステープルドポリペプチドは1つよりも多くのステープルを含み、ポリペプチドは「ステッチド」ポリペプチドともまた言われ得る。ステッチドポリペプチドは、2つの末端不飽和アミノ酸側鎖を含む少なくとも1つの中心的なアミノ酸と、中心的なアミノ酸の周縁の(いずれの側にも位置する)少なくとも2つのアミノ酸(このそれぞれは少なくとも1つの末端不飽和アミノ酸側鎖を含む)とを含むポリペプチドから生ずる。「ステッチ」は、中心的なおよび周縁のアミノ酸が閉環メタセシス触媒の存在下で互いに反応して、2つのC-C二重結合した架橋(すなわち1つのステープルは1つの周縁のアミノ酸を中心的なアミノ酸に連結し、他方のステープルは他方の周縁アミノ酸を中心的なアミノ酸に連結して、すなわち「ステッチ」を提供する)を生ずるときに起

40

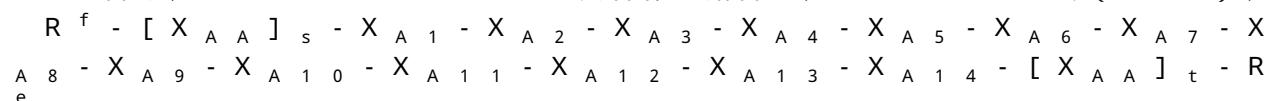
50

こる。ステーピングおよびステッチの概念は当分野において一般公知である。例えば米国特許第8,592,377、8,324,428、7,192,713、7,723,469、7,786,072号、米国特許出願公開第2014-0011979、2014-00005118、2012-0270800、2011-0257251、2011-0144306、2010-0184645、2010-0168388、2010-0081611、2009-0176964、2009-0149630、および2006-0008848号、PCT出願公開第WO2014/052647、WO2014/055564、WO2012/174423、WO2012/040459、WO2012/174409、WO2011/008260、WO2010/011313、WO2008/121767、WO2008/095063、WO2008/061192、およびWO2005/044839号参照。これらはポリペプチドのステーピングおよびステッチを描写しており、参考によって本願に組み込まれる。

10

【0156】

一般的に、本願において考えられる安定化されたポリペプチドはヘリックス性セグメントを含み、ポリペプチドはインスリン受容体に結合し、ポリペプチドは式(I-1)、

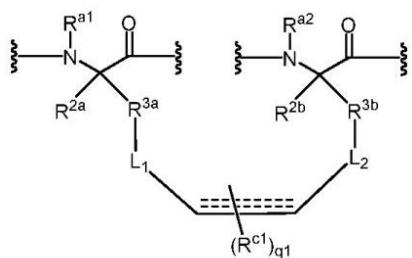


またはその医薬的に許容される塩であり、

20

ポリペプチドは、式(i)の2つの架橋されたアミノ酸の少なくとも1つ、

【化19】

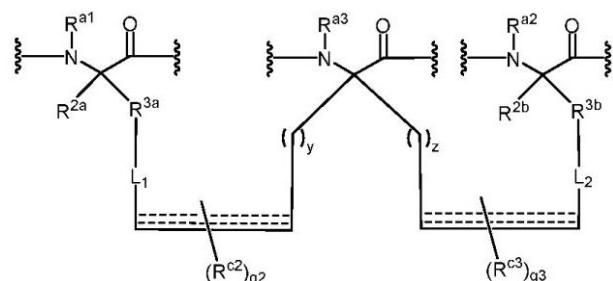


(i)

30

または式(ii)の3つの架橋されたアミノ酸の少なくとも1つを含む。

【化20】



(ii)

40

【0157】

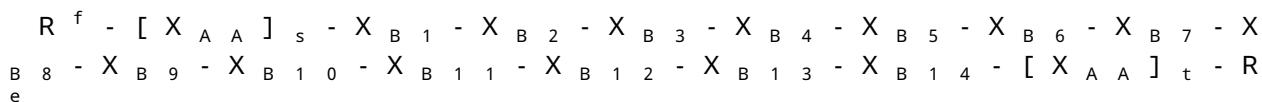
本願に記載されている安定化された(ステープルドまたはステッチド)ポリペプチドは、閉環メタセシス(RCM)触媒によって本願に記載されている前駆体ポリペプチドから調製され得る。いくつかの態様において、本願に記載されている安定化された(ステープルドまたはステッチド)ポリペプチドは閉環メタセシス(RCM)触媒によって本願に記載されている前駆体ポリペプチドから調製され、その次にステープルの追加の合成改変(単数または複数)、例えば-C(=O)O-逆挿入、もたらされるオレフィンの還元、ま

50

たは標的化部分の付加が行われ得る。

【0158】

一般的に、本願において考えられる安定化されたポリペプチドを調製するための前駆体ポリペプチドはヘリックス性セグメントを含み、前駆体ポリペプチドはインスリン受容体に結合し、前駆体ポリペプチドは式(II-1)、



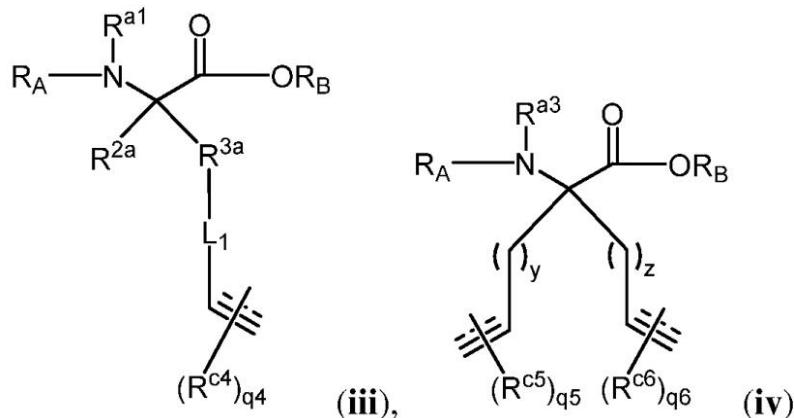
(II-1)

またはその医薬的に許容される塩であり、

10

前駆体ポリペプチドは式(iii)の少なくとも2つのアミノ酸と任意に式(iv)の少なくとも1つのアミノ酸とを含む。

【化21】



【0159】

いくつかの態様において、式(iii)および任意に式(iv)のアミノ酸はヘリックス性セグメントのアミノ酸である。

【0160】

いくつかの態様において、式(i)の2つの架橋されたアミノ酸または式(ii)の3つの架橋されたアミノ酸はヘリックス性セグメントのアミノ酸である。ステーブリングまたはステッチによるヘリックス性二次構造の安定化は、ステーブリングもしくはステッチにとって好適なアミノ酸を有さないポリペプチドまたは前駆体ポリペプチドと比較して、例えば増大したヘリックス性、酵素的分解に対する低減された感受性、および/または増大した熱安定性をもたらす。

30

【0161】

いくつかの態様において、式(I-1)、式(II-1)、式(I-2)、または式(II-2)のポリペプチド(polypeptdie)は野生インスリンCT配列に由来する。いくつかの態様において、式(I-1)、式(II-1)、式(I-2)、または式(II-2)のポリペプチドは野生インスリンCT配列に由来し、合計1つ、2つまで、3つまで、4つまで、5つまで、6つまで、7つまで、8つまで、9つまで、または10個まで、または11個まで、12個まで、13個まで、または14個までのアミノ酸変換をナイティブなCT配列に対して含む(例えば保存的なまたは非保存的な置換)。いくつかの態様においてCT配列はSSFRKTFEDYLVHNVVFWまたはAc-SSFRKTFEDYLVHNVVFWである。いくつかの態様においてCT配列はSSFRKTFEDYLVHNVVFWまたはAc-SSFRKTFEDYLVHNVVFWである。いくつかの態様においてCT配列はSSFRKTFEDYLVHNAAFWまたはAc-SSFRKTFEDYLVHNAAFWである。いくつかの態様においてCT配列はTFEDYLVHNVVFWまたはAc-TFEDYLVHNVVFWである。いくつかの態様においてCT配列はTFEDYLVHN

40

50

A A F V または A c - T F E D Y L H N A A F V である。

【 0 1 6 2 】

一般的に、I R を標的化するポリペプチド領域は ヘリックス性または実質的に ヘリックス性であり、ステープルまたはステッチはこの ヘリックス性領域を安定化する。いくつかの態様において、I R を標的化するポリペプチドは、およそ 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または 30 アミノ酸の長さである配列を含む。他の態様において、ポリペプチドはおよそ 5~10、5~20、5~30、5~40、5~50、10~20、10~16、10~18、12~18、114~18、15~17、15~20、または 16~20 アミノ酸の長さである。いくつかの態様において、I R を標的化する本願において提供されるポリペプチドは、インスリンの ヘリックス性セグメントに由来する配列を含む。いくつかの態様において、I R を標的化する本願において提供されるポリペプチドは、鎖の C 末端の ヘリックス性セグメント (C T) セグメントに由来する配列を含む。ある態様において、本願において提供されるポリペプチドは I R およびインスリン両方に結合する。本発明は、C T セグメントのステープルド版が I R へのインスリン結合を媒介する能力を有するという発見に一部基づく。いくつかの態様において、媒介は I R の部位 1 へのインスリン結合に関連する。いくつかの態様において、提供されるポリペプチドはインスリン増感薬として働き、ネイティブな C T セグメントよりも高い親和性で I R およびインスリン両方に協同的に結合することによってインスリンの効力を増強する。いくつかの態様において、提供されるポリペプチドは I R 活性を作動させる剤として働く。
10

【 0 1 6 3 】

本願において用いられる場合、言い回し「実質的に ヘリックス性」は、平均して約 (- 90°, - 15°) ~ 約 (- 35°, - 70°) の範囲の骨格 (,) 二面角をとるポリペプチドを言う。その代わりには、言い回し「実質的に ヘリックス性」は、1つの残基の 二面角および次の残基の 二面角が合計で平均して約 - 80° ~ 約 - 125° になるような二面角をとるポリペプチドを言う。いくつかの態様において、ポリペプチドは、1つの残基の 二面角および次の残基の 二面角が合計で平均して約 - 100° ~ 約 - 110° になるような二面角をとる。いくつかの態様において、ポリペプチドは、1つの残基の 二面角および次の残基の 二面角が合計で平均して約 - 105° になるような二面角をとる。なおその上に、言い回し「実質的に ヘリックス性」は、ポリペプチド鎖中に提供されたアミノ酸の少なくとも 50%、少なくとも 60%、少なくとも 70%、少なくとも 80%、少なくとも 90%、または少なくとも 95% を、ヘリックス性立体配座でまたは本願において定められている二面角で有するポリペプチドをもまた言い得る。ポリペプチドの ヘリックス性二次構造の確認は、公知の分析技術、例えば X 線結晶解析、電子結晶解析、纖維回折、蛍光異方性、円偏光二色性 (C D) 、および核磁気共鳴 (N M R) 分光法によって確かめられ得る。
20

【 0 1 6 4 】

一般的に、ステープルは 1 つまたは 2 つのヘリックス性ターンの長さ (すなわち約 3 つ、約 4 つ、または約 7 つのアミノ酸) に渡って延び、i および i + 3、i および i + 4、または i および i + 7 に位置するアミノ酸が架橋のために用いられ得る。いくつかの態様において、ステーピングは i, i + 3 位置、i, i + 4 位置、および / または i, i + 7 位置において起こり得る。いくつかの態様において、ステッチは i, i + 4 + 4 位置、i, i + 3 + 4 位置、i, i + 3 + 7 位置、または i, i + 4 + 7 位置において起こり得る。これらのステーピングおよびステッチモチーフの例が図 2 に描写されている。いくつかの態様において、各ステープル (すなわち、単一のステープルまたはステッチの一部) の長さは、独立して 6 ~ 20 原子の長さ、すなわち 6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または 20 原子の長さである (炭素から 炭素まで測定され、各非天然アミノ酸の各 炭素を含む) 。いくつかの態様において、各ステープル (すなわち、単一のステープルまたはステッチの一部) の長さは、独立し
30

て6~14原子の長さ、すなわち6、7、8、9、10、11、12、13、または14の長さである(炭素から炭素まで測定され、各非天然アミノ酸の各炭素を含む)。

【0165】

ポリペプチドおよび前駆体

本発明は、具体的にはIRのCTセグメントの安定化された形態と、その非ステッチドおよび非ステープルド前駆体ポリペプチドとを考える。例示的なCTセグメントのアミノ酸配列が図4において提供されている。

【0166】

本願に一般的に記載されている通り、ヘリックス性セグメントを含む前駆体「非ステープルド」および「非ステッチド」ポリペプチドが提供され、ポリペプチドはインスリン受容体に結合する。いくつかの態様において、前駆体ポリペプチドは式(I I - 1)、

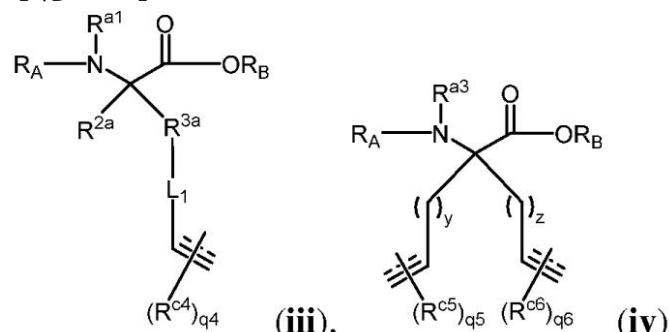


(I I - 1)

またはその医薬的に許容される塩であり、

ポリペプチドは式(i i i)の少なくとも2つのアミノ酸と任意に式(iv)の少なくとも1つのアミノ酸とを含み、

【化22】



式中、

【化23】

のそれぞれは独立して単結合、二重結合、または三重結合を表し、

$R^{a\ 1}$ および $R^{a\ 3}$ のそれぞれは独立して水素、アシル、任意に置換されていてよい $C_{1\ ..\ 6}$ アルキル、またはアミノ保護基であり、

$R^{2\ a}$ は独立して任意に置換されていてよいアルキル、任意に置換されていてよいアルケニル、任意に置換されていてよいアルキニル、任意に置換されていてよいヘテロアルキル、任意に置換されていてよいカルボシクリル、または任意に置換されていてよいヘテロシクリルであり、

$R^{3\ a}$ は独立して任意に置換されていてよいアルキレン、非置換ヘテロアルキレン、任意に置換されていてよいカルボシクリレン、もしくは任意に置換されていてよいヘテロシクリレンであるか、または任意に $R^{2\ a}$ および $R^{3\ a}$ がつながって環を形成し、

L_1 は独立して結合、任意に置換されていてよい $C_{1\ ..\ 10}$ アルキレン、または $-C(=O)OR^{L\ 1}$ であり、

$R^{L\ 1}$ は、独立して、任意に置換されていてよい $C_{1\ ..\ 10}$ アルキレンであり、

$R^{c\ 4}$ 、 $R^{c\ 5}$ 、 $R^{c\ 6}$ 、および $R^{c\ 7}$ のそれぞれは、独立して、水素、任意に置換されていてよい脂肪族、任意に置換されていてよいヘテロ脂肪族、任意に置換されていてよいアリール、任意に置換されていてよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されていてよいヒドロキシリル、任意に置換されていてよいチオール、任意に置換されていてよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロであり、

10

20

30

40

50

q 4、q 5、およびq 6のそれぞれは、独立して、0、1、または2であり、R_Aは独立して-R_C、-OR_C、-N(R_C)₂、または-SR_Cであり、式中、R_Cのそれぞれは独立して水素、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐の脂肪族、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アシリル、樹脂、ヒドロキシル、アミノ、またはチオール保護基であるか、あるいは2つのR_C基が一緒になって5~6員ヘテロ環式またはヘテロ芳香族環を形成し、

R_Bは独立して水素、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐の脂肪族、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アシリル、樹脂、アミノ保護基、任意にリンカーによってつながっていてもよい標識であり、リンカーは環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のアルキレン、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のアルケニレン、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のアルキニレン、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のヘテロアルキレン、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のヘテロアルケニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、またはアシレンから選択されるか、あるいはR_AおよびR_Bが一緒になって5~6員ヘテロ環式またはヘテロ芳香族環を形成し、

yおよびzのそれぞれは独立して1~10の整数であり、
X_{B1}は不在であるかまたは式(i i i)もしくは(i v)のアミノ酸であり、
X_{B2}は天然もしくは非天然アミノ酸または式(i i i)、(i v)、もしくは(v)のアミノ酸であり、

X_{B3}はアミノ酸Fであり、
X_{B4}はアミノ酸Eであり、
X_{B5}は天然もしくは非天然アミノ酸または式(i i i)、(i v)、もしくは(v)のアミノ酸であり、
X_{B6}は天然もしくは非天然アミノ酸または式(i i i)、(i v)、もしくは(v)のアミノ酸であり、

X_{B7}はアミノ酸Lであり、
X_{B8}はアミノ酸Hであり、
X_{B9}はアミノ酸Nであり、
X_{B10}は天然もしくは非天然アミノ酸または式(i i i)、(i v)、もしくは(v)のアミノ酸であり、

X_{B11}はアミノ酸VまたはAであり、
X_{B12}はアミノ酸FまたはAであり、
X_{B13}は天然もしくは非天然アミノ酸または式(i i i)、(i v)、もしくは(v)のアミノ酸であり、

X_{B14}は不在であるか、または式(i i i)もしくは(i v)のアミノ酸であり、ただし、ポリペプチドは式(i i i)のアミノ酸の少なくとも2つを含む。

【0167】

いくつかの態様において、前駆体ポリペプチドはヘリックス性セグメントを含み、前駆体ポリペプチドはインスリン受容体に結合し、前駆体ポリペプチドは式(I I - 2)、

$$\begin{aligned} & R^f - [X_{AA}]_s - X_{D1} - X_{D2} - X_{D3} - X_{D4} - X_{D5} - X_{D6} - X_{D7} - X \\ & D8 - X_{D9} - X_{D10} - X_{D11} - X_{D12} - X_{D13} - X_{D14} - X_{D15} - X_{D1} \\ & 6 - X_{D17} - X_{D18} - X_{D19} - X_{D20} - [X_{AA}]_t - R^e \\ & \quad (I I - 2) \end{aligned}$$

またはその医薬的に許容される塩であり、ポリペプチドは式(i i i)の少なくとも2つのアミノ酸と任意に式(i v)の少なくとも1つのアミノ酸とを含み、

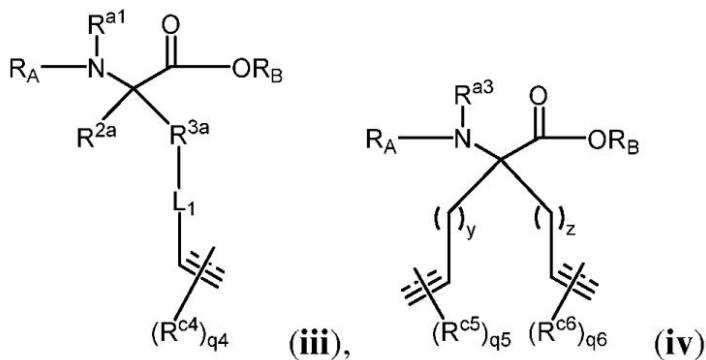
10

20

30

40

【化24】



式中、

【化25】

のそれぞれは独立して単結合、二重結合、または三重結合を表し、

R^{a1} および R^{a3} のそれぞれは独立して水素、アシル、任意に置換されていてもよい
C₁ ~ C₆ アルキル、またはアミノ保護基であり、

R^{2a} は独立して任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよい
アルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいヘテ
ロアルキル、任意に置換されていてもよいカルボシクリル、または任意に置換されていて
もよいヘテロシクリルであり、

R^{3a} は独立して任意に置換されていてもよいアルキレン、非置換ヘテロアルキレン、
任意に置換されていてもよいカルボシクリレン、もしくは任意に置換されていてもよいヘ
テロシクリレンであるか、または任意に R^{2a} および R^{3a} がつながって環を形成し、

L_1 は独立して結合、任意に置換されていてもよい C₁ ~ C₁₀ アルキレン、または -C
(=O)OR^{L1}- であり、

R^L_1 は独立して任意に置換されていてもよい C₁ ~ C₁₀ アルキレンであり、

R^{c4} 、 R^{c5} 、および R^{c6} のそれぞれは独立して水素、任意に置換されていてもよい
脂肪族、任意に置換されていてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されていてもよいアリ
ール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されていてもよ
いヒドロキシリル、任意に置換されていてもよいチオール、任意に置換されていてもよいア
ミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロであり、

$q4$ 、 $q5$ 、および $q6$ のそれぞれは独立して 0、1、または 2 であり、

R_A は独立して - R_C 、-OR_C、-N(R_C)₂、もしくは -SR_C であり、 R_C の
それぞれは独立して水素、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐の脂肪族、環式もしく
は非環式の分岐もしくは非分岐のヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アシル、
樹脂、ヒドロキシリル、アミノ、もしくはチオール保護基であるか、または 2 つの R_C 基が
一緒にになって 5 ~ 6 員ヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族環を形成し、

R_B は独立して水素、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐の脂肪族、環式もしく
は非環式の分岐もしくは非分岐のヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アシル、樹
脂、アミノ保護基、任意にリンカーによってつながっていてもよい標識であり、リンカ
ーは環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のアルキレン、環式もしくは非環式の分岐も
しくは非分岐のアルケニレン、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のアルキニレン
、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のヘテロアルキレン、環式もしくは非環式の分
岐もしくは非分岐のヘテロアルケニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、またはアシレンから選
択されるか、あるいは R_A および R_B が一緒にになって 5 ~ 6 員ヘテロ環式またはヘテロ芳香族環を形
成し、

y および z のそれぞれは独立して 1 ~ 10 の整数であり、

10

20

30

40

50

X_{D_1} は不在であるかまたは式 (i i i) もしくは (i v) のアミノ酸であり、
 X_{D_2} は天然もしくは非天然アミノ酸、または式 (i i i) 、 (i v) 、もしくは (v) のアミノ酸であり、

X_{D_3} は天然もしくは非天然アミノ酸、または式 (i i i) 、 (i v) 、もしくは (v) のアミノ酸であり、

X_{D_4} は天然もしくは非天然アミノ酸、または式 (i i i) 、 (i v) 、もしくは (v) のアミノ酸であり、

X_{D_5} はアミノ酸 R であり、

X_{D_6} は天然もしくは非天然アミノ酸、または式 (i i i) 、 (i v) 、もしくは (v) のアミノ酸であり、

X_{D_7} はアミノ酸 T であり、

X_{D_8} はアミノ酸 F であり、

X_{D_9} はアミノ酸 E であり、

$X_{D_{10}}$ は天然もしくは非天然アミノ酸、または式 (i i i) 、 (i v) 、もしくは (v) のアミノ酸であり、

$X_{D_{11}}$ は天然もしくは非天然アミノ酸、または式 (i i i) 、 (i v) 、もしくは (v) のアミノ酸であり、

$X_{D_{12}}$ はアミノ酸 L であり、

$X_{D_{13}}$ はアミノ酸 H であり、

$X_{D_{14}}$ はアミノ酸 N であり、

$X_{D_{15}}$ は天然もしくは非天然アミノ酸、または式 (i i i) 、 (i v) 、もしくは (v) のアミノ酸であり、

$X_{D_{16}}$ はアミノ酸 V または A であり、

$X_{D_{17}}$ はアミノ酸 F であり、

$X_{D_{18}}$ はアミノ酸 V であり、

$X_{D_{19}}$ は不在であるかまたはアミノ酸 W であり、

$X_{D_{20}}$ は不在であるかまたは式 (i i i) もしくは (i v) のアミノ酸であり、

ただし、ポリペプチドは式 (i i i) のアミノ酸の少なくとも 2 つを含む。

【 0 1 6 8 】

いくつかの態様において、式 (II - 1) または式 (II - 2) の前駆体ポリペプチドは、2 (i , i + 3) アミノ酸、3 (i , i + 4) アミノ酸、もしくは6 (i , i + 7) アミノ酸によって離間された式 (i i i) のアミノ酸の独立した 2 つ、ならびに / またはそれぞれ 3 (i , i + 4 + 4) アミノ酸によって離間、2 および 3 アミノ酸 (i , i + 3 + 4) によって離間、2 および 6 アミノ酸 (i , i + 3 + 7) によって離間、もしくは 3 および 6 (i , i + 4 + 7) アミノ酸によって離間された式 (i v) の 1 つおよびその周縁の式 (i i i) の 2 つのアミノ酸を含む。

【 0 1 6 9 】

式 (II - 1) 中に用いられる場合、 X_{B_2} は天然もしくは非天然アミノ酸または式 (i i i) 、 (i v) 、もしくは (v) のアミノ酸である。いくつかの態様において X_{B_2} は天然または非天然アミノ酸である。いくつかの態様において X_{B_2} はアミノ酸 T である。いくつかの態様において X_{B_2} はアミノ酸 S である。いくつかの態様において X_{B_2} は式 (i i i) 、 (i v) 、または (v) のアミノ酸である。

【 0 1 7 0 】

式 (II - 1) 中に用いられる場合、 X_{B_5} は天然もしくは非天然アミノ酸または式 (i i i) 、 (i v) 、もしくは (v) のアミノ酸である。いくつかの態様において X_{B_5} は天然または非天然アミノ酸である。いくつかの態様において X_{B_5} はアミノ酸 D である。いくつかの態様において X_{B_5} はアミノ酸 E である。いくつかの態様において X_{B_5} は式 (i i i) 、 (i v) 、または (v) のアミノ酸である。

【 0 1 7 1 】

式 (II - 1) 中に用いられる場合、 X_{B_6} は天然もしくは非天然アミノ酸または式

10

20

30

40

50

(i i i)、(i v)、もしくは(v)のアミノ酸である。いくつかの態様において X_{B_6} は天然または非天然アミノ酸である。いくつかの態様において X_{B_6} はアミノ酸 Y である。いくつかの態様において X_{B_6} はアミノ酸 F である。いくつかの態様において X_{B_6} はアミノ酸 W である。いくつかの態様において X_{B_6} は式(i i i)、(i v)、または(v)のアミノ酸である。

【0172】

式(II - 1)中に用いられる場合、 $X_{B_{10}}$ は天然もしくは非天然アミノ酸または式(i i i)、(i v)、もしくは(v)のアミノ酸である。いくつかの態様において $X_{B_{10}}$ は天然または非天然アミノ酸である。いくつかの態様において $X_{B_{10}}$ はアミノ酸 V である。いくつかの態様において $X_{B_{10}}$ はアミノ酸 A である。いくつかの態様において $X_{B_{10}}$ はアミノ酸 I である。いくつかの態様において $X_{B_{10}}$ はアミノ酸 L である。いくつかの態様において $X_{B_{10}}$ は式(i i i)、(i v)、または(v)のアミノ酸である。

10

【0173】

式(II - 1)中に用いられる場合、 $X_{B_{13}}$ は天然もしくは非天然アミノ酸、または式(i i i)、(i v)、もしくは(v)のアミノ酸である。いくつかの態様において $X_{B_{13}}$ は天然または非天然アミノ酸である。いくつかの態様において $X_{B_{13}}$ はアミノ酸 V である。いくつかの態様において $X_{B_{13}}$ はアミノ酸 A である。いくつかの態様において $X_{B_{13}}$ はアミノ酸 I である。いくつかの態様において $X_{B_{13}}$ はアミノ酸 L である。いくつかの態様において $X_{B_{13}}$ は式(i i i)、(i v)、または(v)のアミノ酸である。

20

【0174】

いくつかの態様において、式(II - 1)の前駆体ポリペプチドは X_{B_2} を T として、および/または X_{B_5} を D として、および/または X_{B_6} を Y として、および/または $X_{B_{10}}$ を V もしくは A として、および/または $X_{B_{13}}$ を V として有し、ただし、ポリペプチドは式(i i i)のアミノ酸の少なくとも 2 つを含む。

30

【0175】

閉環メタセシスによる式(II - 1)の前駆体ポリペプチドのステープリングとステープルのもたらされる二重結合を任意に合成的に改変することとは、式(I - 1)のステープルドまたはステッチドポリペプチド、

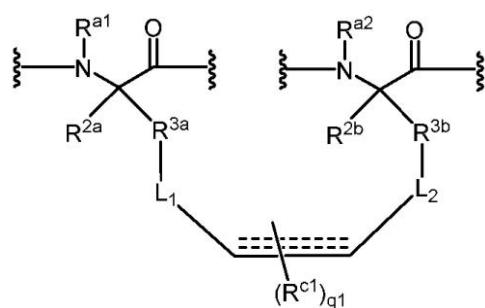


(I - 1)

40

またはその医薬的に許容される塩を提供し、ポリペプチドは式(i)の 2 つの架橋されたアミノ酸の少なくとも 1 つ、

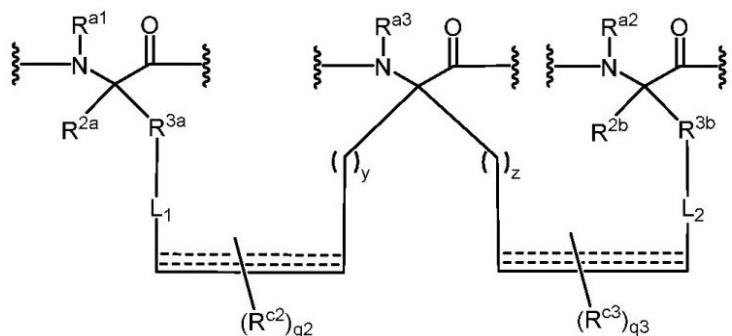
【化26】



(i)

または式(i i)の 3 つの架橋されたアミノ酸の少なくとも 1 つを含み、

【化27】



10

(ii)

式中、

【化28】

20

のそれぞれは独立して単結合、二重結合、または三重結合を表し、

R^{a1} 、 R^{a2} 、および R^{a3} のそれぞれは独立して水素、アシル、任意に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^{2a} および R^{2b} のそれぞれは独立して任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいヘテロアルキル、任意に置換されていてもよいカルボシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

R^{3a} および R^{3b} のそれぞれは独立して任意に置換されていてもよいアルキレン、非置換ヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいカルボシクリレン、もしくは任意に置換されていてもよいヘテロシクリレンであるか、または任意に R^{2a} および R^{3a} がつながって環を形成するか、または任意に R^{2b} および R^{3b} がつながって環を形成し、

L_1 は独立して結合、任意に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_2 は独立して結合、任意に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任意に置換されていてもよい C_{1-10} アルキレンであり、

R^{c1} 、 R^{c2} 、および R^{c3} のそれぞれは独立して水素、任意に置換されていてもよい脂肪族、任意に置換されていてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されていてもよいヒドロキシリル、任意に置換されていてもよいチオール、任意に置換されていてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロであり、

$q1$ 、 $q2$ 、および $q3$ のそれぞれは独立して0、1、または2であり、

y および z のそれぞれは独立して1~10の整数であり、

40

各 $[X_{AA}]$ は独立して天然または非天然アミノ酸であり、

s は0または1~50の整数であり、

t は0または1~50の整数であり、

R^f は水素、置換および非置換脂肪族、置換および非置換ヘテロ脂肪族、置換および非置換アリール、置換および非置換ヘテロアリール、アシル、樹脂、アミノ保護基、ならびに任意にリンカーによってつながっていてもよい標識からなる群から選択されるN末端基であり、リンカーは置換および非置換アルキレン、置換および非置換アルケニレン、置換および非置換アルキニレン、置換および非置換ヘテロアルキレン、置換および非置換ヘテロアルケニレン、置換および非置換ヘテロアルキニレン、置換および非置換アリーレン、置換および非置換ヘテロアリーレン、ならびにアシレンの1つまたは2つ以上の組み合わ

50

せからなる基であり、

R^e は水素、置換および非置換脂肪族、置換および非置換ヘテロ脂肪族、置換および非置換アリール、置換および非置換ヘテロアリール、 $-OR^E$ 、 $-N(R^E)_2$ 、および $-SR^E$ からなる群から選択される C 末端基であり、式中、 R^E のそれぞれは独立して水素、任意に置換されていてもよい脂肪族、任意に置換されていてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、アシル、樹脂、保護基であるか、または 2 つの R^E 基が一緒にになって任意に置換されていてもよいヘテロ環式もしくは任意に置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

X_{A_1} は不在であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であり、

X_{A_2} は天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または 2 つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

X_{A_3} はアミノ酸 F であり、

X_{A_4} はアミノ酸 E であり、

X_{A_5} は天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または 2 つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

X_{A_6} は天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または 2 つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

X_{A_7} はアミノ酸 L であり、

X_{A_8} はアミノ酸 H であり、

X_{A_9} はアミノ酸 N であり、

$X_{A_{10}}$ は天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または 2 つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

$X_{A_{11}}$ はアミノ酸 V または A であり、

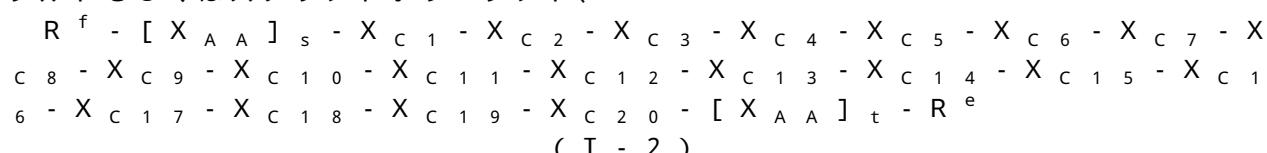
$X_{A_{12}}$ はアミノ酸 F または A であり、

$X_{A_{13}}$ は天然もしくは非天然アミノ酸であるか、別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または 2 つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

$X_{A_{14}}$ は不在であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸である。

【0176】

閉環メタセシスによる式(II-2)の前駆体ポリペプチドのステープリングとステップルのもたらされる二重結合を任意に合成的に改変することとは、式(I-2)のステップルドもしくはステッチドポリペプチド、



またはその医薬的に許容される塩を提供し、

ポリペプチドは、式(i)の 2 つの架橋されたアミノ酸の少なくとも 1 つ、

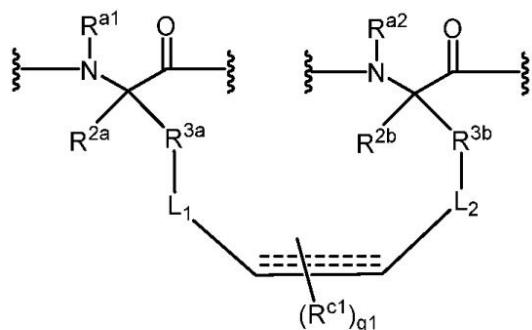
10

20

30

40

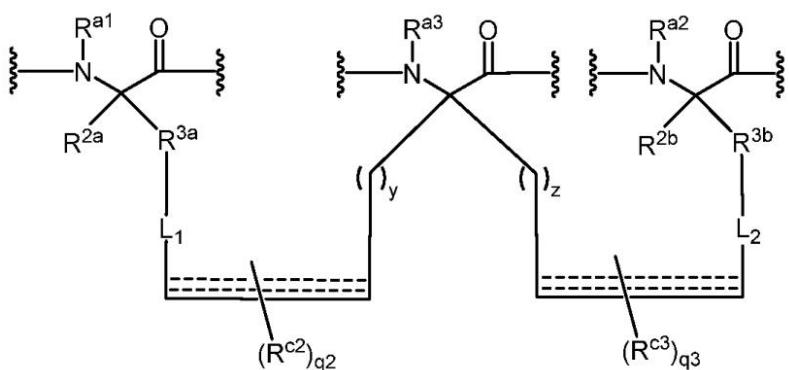
【化29】



(i)

または式(i)の3つの架橋されたアミノ酸の少なくとも1つを含み、

【化30】



(ii)

式中、

【化31】

のそれぞれは独立して単結合、二重結合、または三重結合を表し、

R^{a1}、R^{a2}、およびR^{a3}のそれぞれは独立して水素、アシル、任意に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^{2a}およびR^{2b}のそれぞれは独立して任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいヘテロアルキル、任意に置換されていてもよいカルボシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

R^{3a}およびR^{3b}のそれぞれは独立して任意に置換されていてもよいアルキレン、非置換ヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいカルボシクリレン、もしくは任意に置換されていてもよいヘテロシクリレンであるか、または任意にR^{2a}およびR^{3a}がつながって環を形成するか、または任意にR^{2b}およびR^{3b}がつながって環を形成し、

L₁は独立して結合、任意に置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキレン、または-C(=O)OR^{L1}-であり、L₂は独立して結合、任意に置換されていてもよいC₁₋₁₀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任意に置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキレンであり、R^{c1}、R^{c2}、およびR^{c3}のそれぞれは独立して水素、任意に置換されていてもよい脂肪族、任意に置換されていてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されていてもよ

10

20

30

40

50

いヒドロキシル、任意に置換されていてもよいチオール、任意に置換されていてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロであり、

q_1 、 q_2 、および q_3 のそれぞれは独立して0、1、または2であり、

y および z のそれぞれは独立して1～10の整数であり、

各 $[X_{AA}]$ は独立して天然または非天然アミノ酸であり、

s は0または1～50の整数であり、

t は0または1～50の整数であり、

R^f は水素、置換および非置換脂肪族、置換および非置換ヘテロ脂肪族、置換および非置換アリール、置換および非置換ヘテロアリール、アシル、樹脂、アミノ保護基、ならびに任意にリンカーによってつながっていてもよい標識からなる群から選択されるN末端基であり、リンカーは、置換および非置換アルキレン、置換および非置換アルケニレン、置換および非置換アルキニレン、置換および非置換ヘテロアルキレン、置換および非置換ヘテロアルケニレン、置換および非置換ヘテロアルキニレン、置換および非置換アリーレン、置換および非置換ヘテロアリーレン、ならびにアシレンの1つまたは2つ以上の組み合わせからなる基であり、

R^e は水素、置換および非置換脂肪族、置換および非置換ヘテロ脂肪族、置換および非置換アリール、置換および非置換ヘテロアリール、-OR^E、-N(R^E)₂、ならびに-SR^Eからなる群から選択されるC末端基であり、式中、R^Eのそれぞれは独立して水素、任意に置換されていてもよい脂肪族、任意に置換されていてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、アシル、樹脂、保護基であるか、または2つのR^E基が一緒になって任意に置換されていてもよいヘテロ環式もしくは任意に置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

X_{c1} は不在であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であり、

X_{c2} は天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

X_{c3} は天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

X_{c4} は天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

X_{c5} はアミノ酸Rであり、

X_{c6} は天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

X_{c7} はアミノ酸Tであり、

X_{c8} はアミノ酸Fであり、

X_{c9} はアミノ酸Eであり、

X_{c10} は天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

X_{c11} は天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

X_{c12} はアミノ酸Lであり、

X_{c13} はアミノ酸Hであり、

X_{c14} はアミノ酸Nであり、

X_{c15} は天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって

10

20

30

40

50

式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

X_{C16} はアミノ酸Vであり、

X_{C17} はアミノ酸Fであり、

X_{C18} はアミノ酸Vであり、

X_{C19} は不在であるかまたはアミノ酸Wであり、

X_{C20} は不在であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸である。

【0177】

式(I-1)または式(I-2)のいくつかの態様において、ポリペプチドは、式(i)の少なくとも1つのステープルを $i, i+3$ 位置、 $i, i+4$ 位置、もしくは $i, i+7$ 位置に、および/または式(ii)の少なくとも1つのステッチを $i, i+4+4$ 位置、 $i, i+3+4$ 位置、 $i, i+3+7$ 位置、もしくは $i, i+4+7$ 位置に含む。
10

【0178】

本願において一般的に理解される通り、式(I-1)のアミノ酸領域 [$X_{A1} - X_{A2} - X_{A3} - X_{A4} - X_{A5} - X_{A6} - X_{A7} - X_{A8} - X_{A9} - X_{A10} - X_{A11} - X_{A12} - X_{A13} - X_{A14}$] および式(I-1)のアミノ酸領域 [$X_{B1} - X_{B2} - X_{B3} - X_{B4} - X_{B5} - X_{B6} - X_{B7} - X_{B8} - X_{B9} - X_{B10} - X_{B11} - X_{B12} - X_{B13} - X_{B14}$] はヘリックス性二次構造をとり、ステーピングまたはステッチはこの構造をさらに安定化する。
20

【0179】

式(I-1)中に用いられる場合、 X_{A2} は天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸である。いくつかの態様において X_{A2} は天然または非天然アミノ酸である。いくつかの態様において X_{A2} はアミノ酸Tである。いくつかの態様において X_{A2} はアミノ酸Sである。いくつかの態様において、 X_{A2} は、別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸である。
30

【0180】

式(I-1)中に用いられる場合、 X_{A5} は天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸である。いくつかの態様において X_{A5} は天然または非天然アミノ酸である。いくつかの態様において X_{A5} はアミノ酸Dである。いくつかの態様において X_{A5} はアミノ酸Eである。いくつかの態様において、 X_{A5} は、別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸である。
40

【0181】

式(I-1)中に用いられる場合、 X_{A6} は天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸である。いくつかの態様において X_{A6} は天然または非天然アミノ酸である。いくつかの態様において X_{A6} はアミノ酸Yである。いくつかの態様において X_{A6} はアミノ酸Fである。いくつかの態様において X_{A6} はアミノ酸Wである。いくつかの態様において、 X_{A6} は、別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸である。
40

【0182】

式(I-1)中に用いられる場合、 X_{A10} は天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または
50

2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(i i)の架橋を形成するアミノ酸である。いくつかの態様において X_{A10} は天然または非天然アミノ酸である。いくつかの態様において X_{A10} はアミノ酸Vである。いくつかの態様において X_{A10} はアミノ酸Aである。いくつかの態様において X_{A10} はアミノ酸Iである。いくつかの態様において X_{A10} はアミノ酸Lである。ある態様において、 X_{A10} は、別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(i i)の架橋を形成するアミノ酸である。

【0183】

式(I-1)中に用いられる場合、 X_{A13} は天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(i i)の架橋を形成するアミノ酸である。いくつかの態様において X_{A13} は天然または非天然アミノ酸である。いくつかの態様において X_{A13} はアミノ酸Vである。いくつかの態様において X_{A13} はアミノ酸Aである。いくつかの態様において X_{A13} はアミノ酸Iである。いくつかの態様において X_{A13} はアミノ酸Lである。ある態様において、 X_{A13} は、別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(i i)の架橋を形成するアミノ酸である。

10

【0184】

本願において一般的に理解される通り、式(I-2)のアミノ酸領域 [$X_{C1} - X_{C2} - X_{C3} - X_{C4} - X_{C5} - X_{C6} - X_{C7} - X_{C8} - X_{C9} - X_{C10} - X_{C11} - X_{C12} - X_{C13} - X_{C14} - X_{C15} - X_{C16} - X_{C17} - X_{C18} - X_{C19} - X_{C20}$] および式(I I - 2)のアミノ酸領域 [$X_{D1} - X_{D2} - X_{D3} - X_{D4} - X_{D5} - X_{D6} - X_{D7} - X_{D8} - X_{D9} - X_{D10} - X_{D11} - X_{D12} - X_{D13} - X_{D14} - X_{D15} - X_{D16} - X_{D17} - X_{D18} - X_{D19} - X_{D20}$] はヘリックス性二次構造をとり、ステーブリングまたはステッチはこの構造をさらに安定化する。

20

【0185】

式(I-2)中に用いられる場合、 X_{C2} は天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(i i)の架橋を形成するアミノ酸である。いくつかの態様において X_{C2} は天然または非天然アミノ酸である。いくつかの態様において X_{C2} はアミノ酸Sである。いくつかの態様において X_{C2} はアミノ酸Tである。いくつかの態様において、 X_{C2} は、別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(i i)の架橋を形成するアミノ酸である。

30

【0186】

式(I-2)中に用いられる場合、 X_{C3} は天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(i i)の架橋を形成するアミノ酸である。いくつかの態様において X_{C3} は天然または非天然アミノ酸である。いくつかの態様において X_{C3} はアミノ酸Sである。いくつかの態様において X_{C3} はアミノ酸Tである。いくつかの態様において、 X_{C3} は、別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(i i)の架橋を形成するアミノ酸である。

40

【0187】

式(I-2)中に用いられる場合、 X_{C4} は天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(i i)の架橋を形成するアミノ酸である。いくつかの態様において X_{C4} は天然または非天然アミノ酸である。いくつかの態様において X_{C4} はアミノ酸Fである。いくつかの態様において X_{C4} はアミノ酸Yである。いくつかの態様において X_{C4} はアミノ酸Wである。いくつかの態様において、 X_{C4} は、別のアミ

50

ノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸である。

【0188】

式(I-2)中に用いられる場合、 X_{c_6} は天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸である。いくつかの態様において X_{c_6} は天然または非天然アミノ酸である。いくつかの態様において X_{c_6} はアミノ酸Kである。いくつかの態様において X_{c_6} はアミノ酸Rである。いくつかの態様において X_{c_6} はアミノ酸Hである。いくつかの態様において、 X_{c_6} は、別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸である。

10

【0189】

式(I-2)中に用いられる場合、 $X_{c_{10}}$ は天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸である。いくつかの態様において $X_{c_{10}}$ は天然または非天然アミノ酸である。いくつかの態様において $X_{c_{10}}$ はアミノ酸Dである。いくつかの態様において $X_{c_{10}}$ はアミノ酸Eである。いくつかの態様において、 $X_{c_{10}}$ は、別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸である。

20

【0190】

式(I-2)中に用いられる場合、 $X_{c_{11}}$ は天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸である。いくつかの態様において $X_{c_{11}}$ は天然または非天然アミノ酸である。いくつかの態様において $X_{c_{11}}$ はアミノ酸Yである。いくつかの態様において $X_{c_{11}}$ はアミノ酸Fである。いくつかの態様において $X_{c_{11}}$ はアミノ酸Wである。いくつかの態様において、 $X_{c_{11}}$ は、別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸である。

30

【0191】

式(I-2)中に用いられる場合、 $X_{c_{15}}$ は天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸である。いくつかの態様において $X_{c_{15}}$ は天然または非天然アミノ酸である。いくつかの態様において $X_{c_{15}}$ はアミノ酸Vである。いくつかの態様において $X_{c_{15}}$ はアミノ酸Aである。いくつかの態様において $X_{c_{15}}$ はアミノ酸Iである。いくつかの態様において $X_{c_{15}}$ はアミノ酸Lである。いくつかの態様において、 $X_{c_{15}}$ は、別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸である。

【0192】

別の側面においては、CTベース配列と2つの架橋されたアミノ酸の少なくとも1つとを含む安定化されたインスリンCTポリペプチドが本願において提供され、2つの架橋されたアミノ酸はCTベース配列中に埋め込まれ、少なくとも2つのアミノ酸によって離間されている。

40

【0193】

いくつかの態様においてCTベース配列は野生CT配列である。いくつかの態様においてCTベース配列は野生CT配列に由来する。いくつかの態様においてCTベース配列は野生CT配列のセグメントである。いくつかの態様においてCTベース配列はT F E D Y L H N V V F Vである。いくつかの態様においてCTベース配列は変異体CT配列である。いくつかの態様においてCTベース配列はT F E D Y L H N A A

50

F Vである。いくつかの態様において CTベース配列は合成 CT配列である。いくつかの態様において CTベース配列は S S F R K T F E D Y L H N V V F V W または A c - S S F R K T F E D Y L H N V V F V W である。いくつかの態様において CTベース配列は S S F R K T F E D Y L H N V V F V または A c - S S F R K T F E D Y L H N V F V である。いくつかの態様において CTベース配列は S S F R K T F E D Y L H N A A F V W または A c - S S F R K T F E D Y L H N A A F V W である。いくつかの態様において CTベース配列は S S F R K T F E D Y L H N A A F V または A c - S S F R K T F E D Y L H N A A F V である。いくつかの態様において CTベース配列は A c - T F E D Y L H N V V F V である。いくつかの態様において CTベース配列は A c - T F E D Y L H N V V F V W である。

10

【0194】

安定化されたインスリン CTポリペプチドのいくつかの態様において、2つの架橋されたアミノ酸のそれぞれは独立して式(i)であり、式(i)は本願において定義される通りである。いくつかの態様において、安定化されたインスリン CTポリペプチドは、式(ii)の3つの架橋されたアミノ酸の少なくとも1つをさらに含み、式(ii)は本願において定義される通りである。いくつかの態様において、安定化されたインスリン CTポリペプチドは、式(i)の2つの架橋されたアミノ酸の少なくとも1つと式(ii)の3つの架橋されたアミノ酸の少なくとも1つとを含み、式(i)および式(ii)は本願において定義される通りである。いくつかの態様において、安定化されたインスリン CTポリペプチドは、式(i)の2つの架橋されたアミノ酸の1つと式(ii)の3つの架橋されたアミノ酸の1つとを含み、式(i)および式(ii)は本願において定義される通りである。

20

【0195】

いくつかの態様において、それぞれの2つの架橋されたアミノ酸は、独立して2つ、3つ、または6つのアミノ酸によって離間される。いくつかの態様において、それぞれの2つの架橋されたアミノ酸は、独立して CTベース配列の2つ、3つ、または6つのアミノ酸によって離間される。いくつかの態様において、それぞれの2つの架橋されたアミノ酸は、独立して CTベース配列の2アミノ酸(i, i+3)によって離間される。いくつかの態様において、それぞれの2つの架橋されたアミノ酸は、独立して CTベース配列の3アミノ酸(i, i+4)によって離間される。いくつかの態様において、それぞれの2つの架橋されたアミノ酸は、独立して CTベース配列の6アミノ酸(i, i+7)によって離間される。

30

【0196】

いくつかの態様において、それぞれの3つの架橋されたアミノ酸は、独立して2および3、2および6、3および3、3および6、または6および6アミノ酸によって離間される。いくつかの態様において、それぞれの3つの架橋されたアミノ酸は、独立して CTベース配列の2および3、2および6、3および3、3および6、または6および6アミノ酸によって離間される。いくつかの態様において、それぞれの3つの架橋されたアミノ酸は、独立して2および3(i, i+3, i+7)アミノ酸によって離間される。いくつかの態様において、それぞれの3つの架橋されたアミノ酸は、独立して CTベース配列の2および6(i, i+3, i+10)アミノ酸によって離間される。いくつかの態様において、それぞれの3つの架橋されたアミノ酸は、独立して CTベース配列の3および3(i, i+4, i+8)アミノ酸によって離間される。いくつかの態様において、それぞれの3つの架橋されたアミノ酸は、独立して CTベース配列の6および6(i, i+7, i+14)アミノ酸によって離間される。いくつかの態様において、それぞれの3つの架橋されたアミノ酸は、独立して CTベース配列の6および6(i, i+4, i+11)アミノ酸によって離間される。いくつかの態様において、それぞれの3つの架橋されたアミノ酸は、独立して CTベース配列の6および6(i, i+7, i+11)アミノ酸によって離間される。

40

【0197】

50

いくつかの態様において、それぞれの2つの架橋されたアミノ酸は、独立して2、3、または6アミノ酸によって離間され、それぞれの3つの架橋されたアミノ酸は、独立して2および3、2および6、3および3、3および6、または6および6アミノ酸によって離間される。

【0198】

類似の化学的特性を有する別のアミノ酸へのアミノ酸の置換が本発明によって考えられる。例えば、メチオニン(M)、アラニン(A)、ロイシン(L)、グルタミン酸(E)、およびリシン(K)は、とりわけ高いヘリックス形成傾向を有する。対照的に、プロリン(P)およびグリシン(G)はヘリックス遮断因子であるが、プロリン(P)はヘリックス形成のイニシエーターであることもまた見いだされている。アルギニン(R)、ヒスチジン(H)、およびリシン(L)はアミノ官能化側鎖を含有し、それらは塩基性であり、正に荷電し得る。アスパラギン酸(D)およびグルタミン酸(E)はカルボン酸(-CO₂H)官能化側鎖を含有し、それらは酸性であり、生理学的なpHにおいて負に荷電し得る。セリン(S)およびトレオニン(T)はそれぞれヒドロキシル(-OH)官能化側鎖を含有する。アスパラギン(N)およびグルタミン(G)はそれぞれアミド(-CONH₂)官能化側鎖を含有する。アラニン(A)、バリン(V)、イソロイシン(I)、ロイシン(L)、メチオニン(M)、フェニルアラニン(F)、およびトリプトファン(W)は疎水性として分類される。フェニルアラニン(F)、チロシン(Y)、トリプトファン(W)、およびヒスチジン(H)は芳香族側鎖を含む。

【0199】

本発明は、1つまたは2つ以上のアミノ酸の1つまたは2つ以上の異なるアミノ酸への置換による、上および本願に記載されているアミノ酸配列への1つまたは2つ以上の点変異を考える。いくつかの態様において、ポリペプチドは1つ、2つ、3つ、4つ、または5つの点変異を含む。いくつかの態様において、それらの点変異は前述のパラグラフに記載された保存的な変化(例えばセリンからトレオニンへの変異)であり得る。いくつかの態様において、ポリペプチドは1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つ以上の追加のアミノ酸を含む。いくつかの態様において、ポリペプチドは1つ、2つ、3つ、4つ、または5つのアミノ酸が配列から除かれる。いくつかの態様において、もたらされるアミノ酸配列は、本願に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%相同または同一である。例えば図5に描写されているアミノ酸の配列参照。いくつかの態様において、ポリペプチドは、例えばa)追加のR、Q、もしくはW残基を導入すること、および/またはb)1つもしくは2つ以上の追加のR、Q、もしくはW残基をポリペプチドのNおよび/もしくはC末端に付加することによって、細胞透過性を増大させるようにさらに改変され得る。

【0200】

式(i)または(ii)の架橋されたアミノ酸および式(iii)または(iv)の前駆体ポリペプチドを合成する方法は、米国仮出願第61/708,371(2012年1月1日出願)61/779,917(2013年3月13日出願)、61/705,950(2012年9月26日出願)、61/789,157号(2013年3月15日出願)、および国際出願第PCT/US2008/058575号(2008年3月28日出願)に記載されている通りである。これらの全ては参考によって本願に組み込まれる。これらのステープリングおよび/またはステッチテクノロジーの追加の記載は、米国特許第7,192,713、7,723,469、7,786,072号、米国特許出願公開第2010-0184645、2010-0168388、2010-0081611、2009-0176964、2009-0149630、および2006-0008848号、PCT出願公開第WO2010/011313、WO2008/121767、WO2008/095063、WO2008/061192、およびWO2005/044839号、さらにはPCT出願第PCT/US2014/025544号に見いだされる。これらの全ては参考によって本願に組み込まれる。

10

20

30

40

50

【0201】

基 R^f および R^e

式 (I - 1)、(I - 2)、(II - 1)、および(II - 2)について上で一般的に定義されている通り、 R^f は水素、置換および非置換脂肪族、置換および非置換ヘテロ脂肪族、置換および非置換アリール、置換および非置換ヘテロアリール、アシル、樹脂、アミノ保護基、ならびに任意にリンカーによってつながっていてもよい標識からなる群から選択されるN末端基であり、リンカーは置換および非置換アルキレン、置換および非置換アルケニレン、置換および非置換アルキニレン、置換および非置換ヘテロアルキレン、置換および非置換ヘテロアルケニレン、置換および非置換ヘテロアルキニレン、置換および非置換アリーレン、置換および非置換ヘテロアリーレン、ならびにアシレンの1つまたは2つ以上の組み合わせからなる基である。

10

【0202】

いくつかの態様において R^f は水素であり、-NH₂末端基を提供する。いくつかの態様において R^f は置換もしくは非置換脂肪族（例えば -CH₃、-CH₂CH₃）である。ある態様において R^f は置換もしくは非置換ヘテロ脂肪族である。いくつかの態様において R^f は置換もしくは非置換アリールである。いくつかの態様において R^f は置換もしくは非置換ヘテロアリールである。いくつかの態様において R^f はアシル（例えばアセチル（-COCH₃））である。ある態様において R^f は樹脂である。いくつかの態様において R^f はアミノ保護基（例えば -Boc、-Fmoc）である。

20

【0203】

いくつかの態様において、 R^f は任意にリンカーによってつながっていてもよい標識を含み、リンカーは置換および非置換アルキレン、置換および非置換アルケニレン、置換および非置換アルキニレン、置換および非置換ヘテロアルキレン、置換および非置換ヘテロアルケニレン、置換および非置換ヘテロアルキニレン、置換および非置換アリーレン、置換および非置換ヘテロアリーレン、ならびにアシレンの1つまたは2つ以上の組み合わせからなる基である。例示的な標識は FITC およびビオチンを含むが、これに限定されない。

20

【0204】

いくつかの態様において、 R^f はポリペプチドに直接的に（すなわち結合によって）つながった標識である。いくつかの態様において、 R^f はリンカーを介してポリペプチドに間接的につながった標識であり、リンカーは、置換および非置換アルキレン、置換および非置換アルケニレン、置換および非置換アルキニレン、置換および非置換ヘテロアルキレン、置換および非置換ヘテロアルケニレン、置換および非置換ヘテロアルキニレン、置換および非置換アリーレン、置換および非置換ヘテロアリーレン、アシレン、ならびにその組み合わせからなる群から選択される。

30

【0205】

いくつかの態様において、ポリペプチドに標識をつなぐリンカーは置換もしくは非置換アルキレンである。いくつかの態様においてリンカーは置換もしくは非置換アルケニレンである。いくつかの態様においてリンカーは置換もしくは非置換アルキニレンである。いくつかの態様においてリンカーは置換もしくは非置換ヘテロアルキレンである。いくつかの態様においてリンカーは置換もしくは非置換ヘテロアルケニレンである。いくつかの態様においてリンカーは置換もしくは非置換ヘテロアルキニレンである。いくつかの態様においてリンカーは置換もしくは非置換アリーレンである。いくつかの態様においてリンカーはアシレンである。

40

【0206】

式 (I - 1)、(I - 2)、(II)、または(II - 2)について上で一般的に定義されている通り、 R^e は水素、置換および非置換脂肪族、置換および非置換ヘテロ脂肪族、置換および非置換アリール、置換および非置換ヘテロアリール、-OR^E、-N(R^E)₂、ならびに -SR^E からなる群から選択されるC末端基であり、R^E のそれぞれは独

50

立して水素、置換もしくは非置換脂肪族、置換もしくは非置換ヘテロ脂肪族、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、アシル、樹脂、保護基であるか、あるいは2つのR^E基が一緒になって置換もしくは非置換ヘテロ環式または置換もしくは非置換ヘテロアリール環を形成する。

【0207】

いくつかの態様においてR^eは水素であり、例えばアルデヒド(-CHO)をC末端基として提供する。いくつかの態様において、R^eは、C末端基としてケトンを提供するために置換もしくは非置換脂肪族、置換もしくは非置換ヘテロ脂肪族、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0208】

いくつかの態様においてR^eは-OR^Eであり、R^Eは水素、置換もしくは非置換脂肪族、置換もしくは非置換ヘテロ脂肪族、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、アシル、樹脂、またはヒドロキシリ保護基であり、例えばカルボン酸またはエステルC末端基を提供する。いくつかの態様においてR^eは-OHであり、例えばカルボン酸(-CO₂H)をC末端基として提供する。いくつかの態様においてR^eは-OCH₃である。

【0209】

いくつかの態様においてR^eは-SR^Eであり、R^Eは水素、置換もしくは非置換脂肪族、置換もしくは非置換ヘテロ脂肪族、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、アシル、樹脂、または好適なチオール保護基であり、例えばチオ酸またはチオエステルC末端基を提供する。

【0210】

いくつかの態様においてR^eは-N(R^E)₂であり、R^Eのそれぞれは独立して水素、置換もしくは非置換脂肪族、置換もしくは非置換ヘテロ脂肪族、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、アシル、樹脂、アミノ保護基であるか、または2つのR^E基が一緒になって置換もしくは非置換5~6員ヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族環を形成し、例えばアミドをC末端基として提供する。いくつかの態様においてR^eは-NH₂である。

【0211】

いくつかの態様において、R^fはアシルであり、R^eは水素である。

【0212】

基R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、L₁、およびL₂

上で一般的に定義されている通り、R^{2a}は独立して置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルである。いくつかの態様においてR^{2a}は置換または非置換C_{1~10}アルキルである。いくつかの態様においてR^{2a}は置換メチルである。いくつかの態様においてR^{2a}は非置換メチルである。いくつかの態様においてR^{2a}は置換エチルである。ある態様において、R^{2a}は非置換エチルである。いくつかの態様においてR^{2a}は置換n-プロピルである。いくつかの態様においてR^{2a}は非置換n-プロピルである。いくつかの態様においてR^{2a}は置換イソプロピルである。いくつかの態様においてR^{2a}は非置換イソプロピルである。いくつかの態様においてR^{2a}は置換または非置換ヘテロアルキルである。いくつかの態様においてR^{2a}は少なくとも1つの窒素を有する置換または非置換ヘテロアルキルである。いくつかの態様において、R^{2a}は少なくとも1つの窒素を含有する非置換ヘテロアルキルである。いくつかの態様において、R^{2a}は少なくとも1つの窒素を含有する置換ヘテロアルキルである。

【0213】

上で一般的に定義されている通り、R^{3a}は独立して置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換カルボシクリレン、または置換もしくは非置換ヘテロシクリレンであるか、あるいは任意にR^{2a}、R^{3a}、ならびに

10

20

30

40

50

$R^{2\alpha}$ および $R^{3\alpha}$ が取り付けられた炭素がつながって環を形成する。いくつかの態様において $R^{3\alpha}$ は置換もしくは非置換アルキレンである。いくつかの態様において $R^{3\alpha}$ は置換 C_{1-10} アルキレンである。いくつかの態様において $R^{3\alpha}$ は置換 C_{1-10} アルキレンである。いくつかの態様において $R^{3\alpha}$ は置換もしくは非置換ヘテロアルキレンである。いくつかの態様において $R^{3\alpha}$ は置換ヘテロアルキレンである。いくつかの態様において $R^{3\alpha}$ は少なくとも 1 つの窒素を含有する置換もしくは非置換ヘテロアルキレンである。いくつかの態様において $R^{3\alpha}$ は - $(CH_2)_j-Y_1-$ であり、式中、 j は独立して 0 ~ 10 の整数であり、 Y_1 は独立して結合、 - CR^5R^6- 、または - NR^1- であり、式中、 R^5 および R^6 のそれぞれは独立して水素、ハロゲン、または C_{1-6} アルキルであり、 R^1 は水素、アシル、任意に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る。いくつかの態様において $R^{3\alpha}$ は - $(CH_2)_j-$ である。いくつかの態様において $R^{3\alpha}$ は - $(CH_2)_j-NH-$ である。いくつかの態様において $R^{3\alpha}$ は - $(CH_2)_{j+1}-$ である。いくつかの態様において j は 0 である。いくつかの態様において j は 1 である。いくつかの態様において j は 2 である。いくつかの態様において j は 3 である。いくつかの態様において j は 4 である。いくつかの態様において j は 5 である。いくつかの態様において j は 6 である。いくつかの態様において j は 7 である。いくつかの態様において j は 8 である。いくつかの態様において j は 9 である。いくつかの態様において j は 10 である。

10

20

30

40

50

【0214】

上で一般的に定義されている通り、 R^1 のそれぞれは独立して水素、アシル、任意に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る。いくつかの態様において R^1 は水素である。いくつかの態様において R^1 はアシル、任意に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る。いくつかの態様において R^1 はアシルまたは任意に置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。いくつかの態様において R^1 は置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルである。いくつかの態様において R^1 は非置換 C_{1-6} アルキルである。いくつかの態様において R^1 はメチル、エチル、またはプロピルである。いくつかの態様において R^1 はアシルである。いくつかの態様において R^1 はアセチル (-C(=O)CH₃) である。いくつかの態様において R^1 はアミノ保護基である。いくつかの態様において R^1 は TBS、TBP S、Bn、BOC、Cbz、Fmoc、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、または Ts である。

【0215】

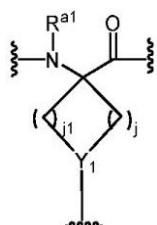
いくつかの態様において、 $R^{2\alpha}$ および $R^{3\alpha}$ の少なくとも 1 つはそれらが取り付けられた炭素原子と一緒にになってつながって環を形成する。この場合に、いくつかの態様において、それらが取り付けられた炭素原子と一緒にになった $R^{2\alpha}$ および $R^{3\alpha}$ によって形成される環は、置換または非置換 C_{3-6} カルボシクリルまたはヘテロシクリルである。ある態様において、それらが取り付けられた炭素原子と一緒にになった $R^{2\alpha}$ および $R^{3\alpha}$ によって形成される環は、置換もしくは非置換 C_{3-6} カルボシクリルである。いくつかの態様において、それらが取り付けられた炭素原子と一緒にになった $R^{2\alpha}$ および $R^{3\alpha}$ によって形成される環は、置換もしくは非置換 C_{3-6} ヘテロシクリルである。いくつかの態様において、それらが取り付けられた炭素原子と一緒にになった $R^{2\alpha}$ および $R^{3\alpha}$ によって形成される環は、少なくとも 1 つの O、N、または S 原子を含有する置換もしくは非置換 C_{3-6} ヘテロシクリルである。いくつかの態様において、それらが取り付けられた炭素原子と一緒にになった $R^{2\alpha}$ および $R^{3\alpha}$ によって形成される環は、少なくとも 1 つの窒素原子を含有する置換もしくは非置換 C_{3-6} ヘテロシクリルである。いくつかの態様において、それらが取り付けられた炭素原子と一緒にになった $R^{2\alpha}$ および $R^{3\alpha}$ によって形成される環は、1 つの窒素原子を含有する置換もしくは非置換 C_{3-6} ヘテロシクリルである。いくつかの態様において、それらが取り付けられた炭素原子と一緒にになった $R^{2\alpha}$

および R^{3-a} によって形成される環は、1つの窒素 (nitrogen) 原子を含有する非置換C₃₋₆ヘテロシクリルである。

【0216】

いくつかの態様において、 R^{2-a} 、 R^{3-a} 、ならびに R^{2-a} および R^{3-a} が取り付けられた炭素はつながって環を形成する。いくつかの態様において、 R^{2-a} 、 R^{3-a} 、ならびに R^{2-a} および R^{3-a} が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

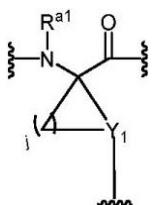
【化32】



10

であり、式中、 Y_1 は独立して $-CR^5-$ または $-N-$ であり、 j および j_1 のそれぞれは独立して 0、1、2、3、4、5、または 6 である。いくつかの態様において j_1 は 0 であり、 R^{2-a} 、 R^{3-a} 、ならびに R^{2-a} および R^{3-a} が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

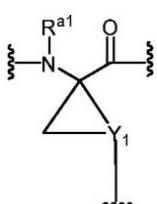
【化33】



20

である。いくつかの態様において j は 0 であり、 Y_1 はアミノ酸の 炭素に直接的に連結される。いくつかの態様において、 R^{2-a} 、 R^{3-a} 、ならびに R^{2-a} および R^{3-a} が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

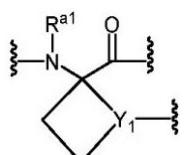
【化34】



30

である。ある態様において、 R^{2-a} 、 R^{3-a} 、ならびに R^{2-a} および R^{3-a} が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

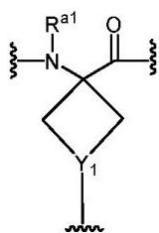
【化35】



40

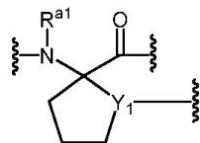
である。いくつかの態様において、 R^{2-a} 、 R^{3-a} 、ならびに R^{2-a} および R^{3-a} が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

【化36】



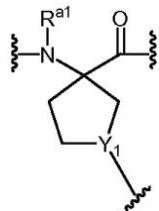
である。ある態様において、R^{2 a}、R^{3 a}、ならびにR^{2 a}およびR^{3 a}が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

【化37】



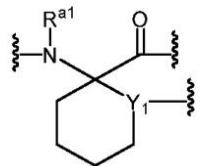
である。いくつかの態様において、R^{2 a}、R^{3 a}、ならびにR^{2 a}およびR^{3 a}が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

【化38】



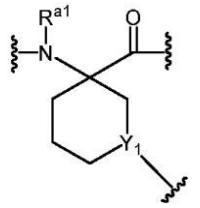
である。ある態様において、R^{2 a}、R^{3 a}、ならびにR^{2 a}およびR^{3 a}が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

【化39】



である。いくつかの態様において、R^{2 a}、R^{3 a}、ならびにR^{2 a}およびR^{3 a}が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

【化40】



である。いくつかの態様において、R^{2 a}、R^{3 a}、ならびにR^{2 a}およびR^{3 a}が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

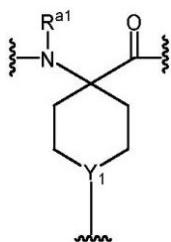
10

20

30

40

【化41】

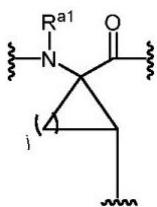


である。

【0217】

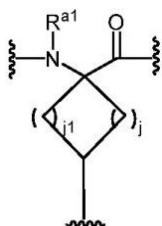
いくつかの態様において、R^{2 a}、R^{3 a}、ならびにR^{2 a}およびR^{3 a}が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

【化42】



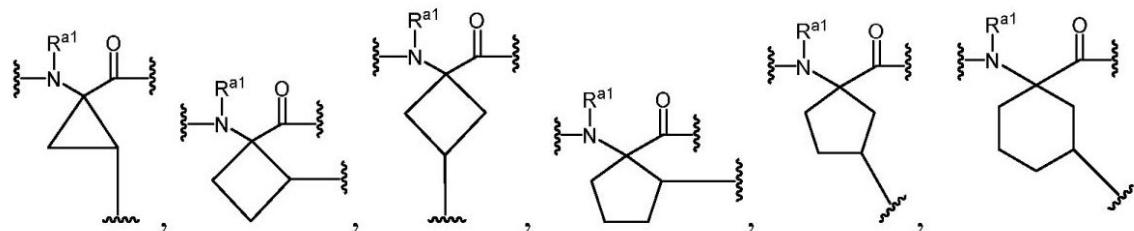
である。いくつかの態様において、R^{2 a}、R^{3 a}、ならびにR^{2 a}およびR^{3 a}が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

【化43】



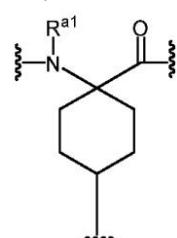
である。いくつかの態様において、R^{2 a}、R^{3 a}、ならびにR^{2 a}およびR^{3 a}が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

【化44】



もしくは、

【化45】



、またはその立体異性体である。

【0218】

いくつかの態様において、R^{2 a}、R^{3 a}、ならびにR^{2 a}およびR^{3 a}が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

10

20

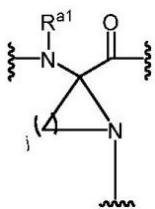
30

40

50

れた炭素によって形成される環は、式

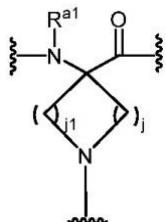
【化46】



である。いくつかの態様において、R^{2 a}、R^{3 a}、ならびにR^{2 a}およびR^{3 a}が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

10

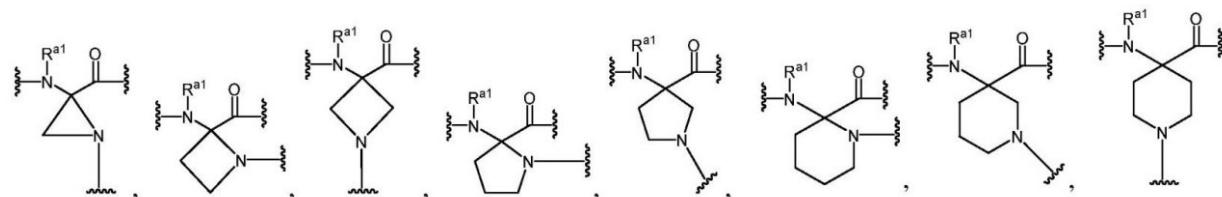
【化47】



である。いくつかの態様において、R^{2 a}、R^{3 a}、ならびにR^{2 a}およびR^{3 a}が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

20

【化48】



、またはその立体異性体である。

【0219】

本願において用いられる場合、jおよびj₁のそれぞれは独立して1～10の整数である。いくつかの態様においてjは1である。いくつかの態様においてjは2である。いくつかの態様においてjは3である。いくつかの態様においてjは4である。いくつかの態様においてjは5である。いくつかの態様においてjは6である。いくつかの態様においてjは7である。いくつかの態様においてjは8である。いくつかの態様においてjは9である。いくつかの態様においてjは10である。いくつかの態様においてj₁は1である。いくつかの態様においてj₁は2である。いくつかの態様においてj₁は3である。いくつかの態様においてj₁は4である。いくつかの態様においてj₁は5である。いくつかの態様においてj₁は6である。いくつかの態様においてj₁は7である。いくつかの態様においてj₁は8である。いくつかの態様においてj₁は9である。いくつかの態様においてj₁は10である。

30

【0220】

いくつかの態様においては、R^{2 a}、R^{3 a}、ならびにR^{2 a}およびR^{3 a}が取り付けられた炭素はつながって環を形成しない。この場合に、R^{3 a}は独立して置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換アルケニレン、置換もしくは非置換アルキニレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、または置換もしくは非置換ヘテロシクリレンである。いくつかの態様においてR^{3 a}は独立して置換もしくは非置換C_{1～10}アルキレンである。いくつかの態様においてR^{3 a}は置換C_{1～10}アルキレンである。いくつかの態様においてR^{3 a}は独立して-(CH₂)_j-であり、式中、jは0～10の整数である。

40

【0221】

いくつかの態様において、R^{2 a}、R^{3 a}、ならびにR^{2 a}およびR^{3 a}が取り付けら

50

れた炭素はつながって環を形成しない。この場合に、 R^{2a} は独立して置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロシクリルである。いくつかの態様において R^{2a} は独立して置換もしくは非置換 C_{1-10} アルキルである。いくつかの態様において R^{2a} は独立して置換メチルである。いくつかの態様において R^{2a} は独立して置換エチルである。いくつかの態様において R^{2a} は独立して非置換エチルである。いくつかの態様において R^{2a} は独立して置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキルである。

【0222】

上で一般的に記載されている通り、 R^{3b} は独立して置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換カルボシクリレン、または置換もしくは非置換ヘテロシクリレンであるか、あるいは任意に R^{2b} 、 R^{3b} 、ならびに R^{2b} および R^{3b} が取り付けられた炭素がつながって環を形成する。いくつかの態様において R^{3b} は置換もしくは非置換 C_{1-10} アルキレンである。いくつかの態様において R^{3b} は置換 C_{1-10} アルキレンである。いくつかの態様において R^{3b} は非置換 C_{1-10} アルキレンである。いくつかの態様において R^{3b} は置換もしくは非置換ヘテロアルキレンである。いくつかの態様において R^{3b} は非置換ヘテロアルキレンである。いくつかの態様において R^{3b} は置換ヘテロアルキレンである。いくつかの態様において R^{3b} は非置換ヘテロアルキレンである。いくつかの態様において、 R^{3b} は少なくとも 1 つの窒素を有する置換もしくは非置換ヘテロアルキレンである。いくつかの態様において R^{3b} は $-(CH_2)_k-Y_2-$ であり、式中、 k は独立して 0 ~ 10 の整数であり、 Y_2 は独立して結合、 $-CR^5R^6-$ 、または $-NR^1-$ であり、式中、 R^1 、 R^5 、および R^6 は本願において定義されている通りである。いくつかの態様において R^{3b} は $-(CH_2)_k-NR^1-$ である。いくつかの態様において R^{3b} は $-(CH_2)_k-NH-$ である。いくつかの態様において R^{3b} は $-(CH_2)_k+1$ である。いくつかの態様において k は 0 である。いくつかの態様において k は 1 である。いくつかの態様において k は 2 である。いくつかの態様において k は 3 である。いくつかの態様において k は 4 である。いくつかの態様において k は 5 である。いくつかの態様において k は 6 である。いくつかの態様において k は 7 である。いくつかの態様において k は 8 である。いくつかの態様において k は 9 である。いくつかの態様において k は 10 である。

【0223】

上で一般的に記載されている通り、 R^{2b} は独立して置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロシクリルである。いくつかの態様において R^{2b} は置換もしくは非置換 C_{1-10} アルキルである。いくつかの態様において R^{2b} は置換もしくは非置換ヘテロアルキルである。いくつかの態様において、 R^{2b} は少なくとも 1 つの窒素原子を有する置換もしくは非置換ヘテロアルキルである。いくつかの態様において、 R^{2b} は少なくとも 1 つの窒素原子を有する非置換ヘテロアルキルである。いくつかの態様において、 R^{2b} は少なくとも 1 つの窒素原子を有する置換ヘテロアルキルである。

【0224】

いくつかの態様において、少なくとも 1 つの場合に、 R^{2b} 、 R^{3b} 、ならびに R^{2b} および R^{3b} が取り付けられた炭素はつながって環を形成する。この場合に、いくつかの態様において、それらが取り付けられた炭素原子と一緒にになった R^{2b} および R^{3b} によって形成される環は、置換または非置換 C_{3-6} カルボシクリルまたはヘテロシクリルである。いくつかの態様において、それらが取り付けられた炭素原子と一緒にになった R^{2b} および R^{3b} によって形成される環は、置換もしくは非置換 C_{3-6} カルボシクリルである。いくつかの態様において、それらが取り付けられた炭素原子と一緒にになった R^{2b} および R^{3b} によって形成される環は、置換もしくは非置換 C_{3-6} ヘテロシクリルである。いくつかの態様において、それらが取り付けられた炭素原子と一緒にになった R^{2b} およ

10

20

30

40

50

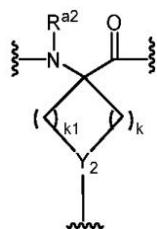
び R^{3b} によって形成される環は、少なくとも 1 つの O、N、または S 原子を有する置換または非置換 C_{3-6} ヘテロシクリルである。いくつかの態様において、それらが取り付けられた炭素原子と一緒にになった R^{2b} および R^{3b} によって形成される環は、少なくとも 1 つの N を有する置換もしくは非置換 C_{3-6} ヘテロシクリルである。いくつかの態様において、それらが取り付けられた炭素原子と一緒にになった R^{2b} および R^{3b} によって形成される環は、1 つの N を有する置換もしくは非置換 C_{3-6} ヘテロシクリルである。いくつかの態様において、それらが取り付けられた炭素原子と一緒にになった R^{2b} および R^{3b} によって形成される環は、1 つの N を有する非置換 C_{3-6} ヘテロシクリルである。

【0225】

10

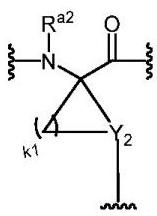
いくつかの態様において、 R^{2b} 、 R^{3b} 、ならびに R^{2b} および R^{3b} が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

【化49】



であり、式中、 Y_2 は独立して $-CR^5$ - または $-N-$ であり、 k は独立して 0 または 1 ~ 10 の整数であり、 k_1 は独立して 1 ~ 10 の整数である。いくつかの態様において、 k_1 は 0 であり、 R^{2b} 、 R^{3b} 、ならびに R^{2b} および R^{3b} が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

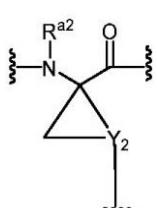
【化50】



である。いくつかの態様において、 R^{2b} 、 R^{3b} 、ならびに R^{2b} および R^{3b} が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

【化51】

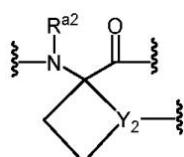
30



である。いくつかの態様において、 R^{2b} 、 R^{3b} 、ならびに R^{2b} および R^{3b} が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

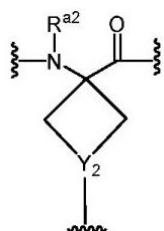
【化52】

40



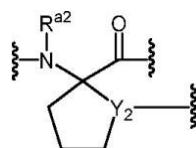
である。いくつかの態様において、 R^{2b} 、 R^{3b} 、ならびに R^{2b} および R^{3b} が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

【化53】



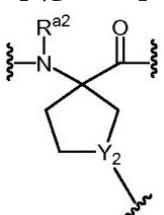
である。いくつかの態様において、R^{2 b}、R^{3 b}、ならびにR^{2 b}およびR^{3 b}が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

【化54】



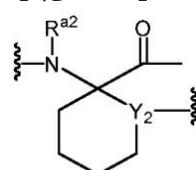
である。いくつかの態様において、R^{2 b}、R^{3 b}、ならびにR^{2 b}およびR^{3 b}が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

【化55】



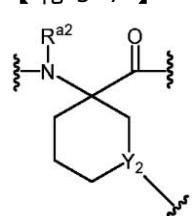
である。いくつかの態様において、R^{2 b}、R^{3 b}、ならびにR^{2 b}およびR^{3 b}が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

【化56】



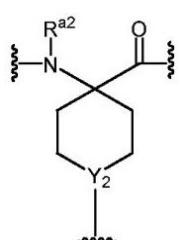
である。いくつかの態様において、R^{2 b}、R^{3 b}、ならびにR^{2 b}およびR^{3 b}が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

【化57】



である。いくつかの態様において、R^{2 b}、R^{3 b}、ならびにR^{2 b}およびR^{3 b}が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

【化58】



10

20

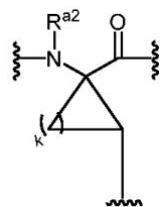
30

40

50

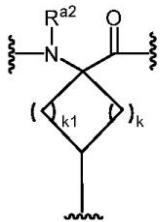
である。いくつかの態様において、 $R^{2\ b}$ 、 $R^{3\ b}$ 、ならびに $R^{2\ b}$ および $R^{3\ b}$ が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

【化 5 9】



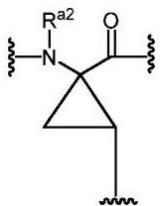
である。いくつかの態様において、 $R^{2\ b}$ 、 $R^{3\ b}$ 、ならびに $R^{2\ b}$ および $R^{3\ b}$ が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

【化 6 0】



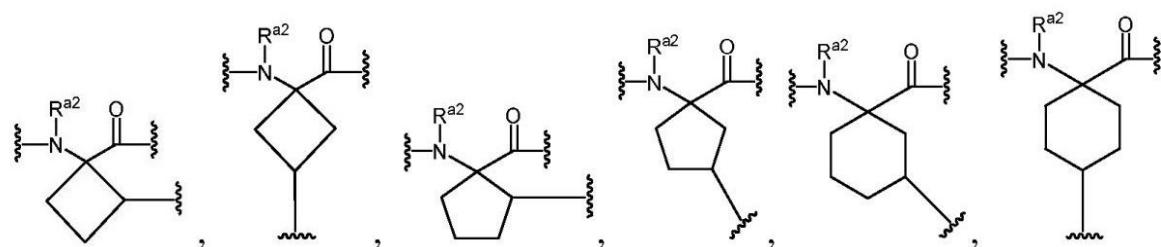
である。いくつかの態様において、 $R^{2\ b}$ 、 $R^{3\ b}$ 、ならびに $R^{2\ b}$ および $R^{3\ b}$ が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

【化 6 1】



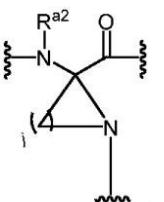
である。いくつかの態様において、 $R^{2\ b}$ 、 $R^{3\ b}$ 、ならびに $R^{2\ b}$ および $R^{3\ b}$ が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

【化 6 2】



、またはその立体異性体である。いくつかの態様において、 $R^{2\ b}$ 、 $R^{3\ b}$ 、ならびに $R^{2\ b}$ および $R^{3\ b}$ が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

【化 6 3】



である。いくつかの態様において、 $R^{2\ b}$ 、 $R^{3\ b}$ 、ならびに $R^{2\ b}$ および $R^{3\ b}$ が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

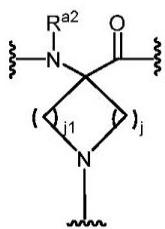
10

20

30

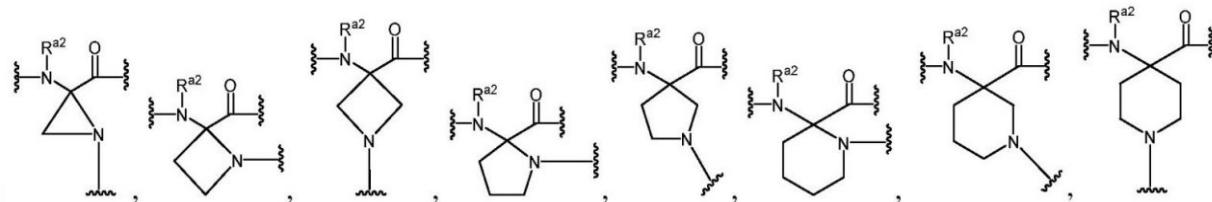
40

【化64】



である。いくつかの態様において、 $R^{2\ b}$ 、 $R^{3\ b}$ 、ならびに $R^{2\ b}$ および $R^{3\ b}$ が取り付けられた炭素によって形成される環は、式

【化65】



、またはその立体異性体である。その。

【0226】

本願において用いられる場合、 k は0～10の整数であり、 k_1 は独立して1～10の整数である。いくつかの態様において k は0である。いくつかの態様において k は1である。いくつかの態様において k は2である。いくつかの態様において k は3である。いくつかの態様において k は4である。いくつかの態様において k は5である。いくつかの態様において k は6である。いくつかの態様において k は7である。いくつかの態様において k は8である。いくつかの態様において k は9である。いくつかの態様において k は10である。いくつかの態様において k_1 は1である。いくつかの態様において k_1 は2である。いくつかの態様において k_1 は3である。いくつかの態様において k_1 は4である。いくつかの態様において k_1 は5である。いくつかの態様において k_1 は6である。いくつかの態様において k_1 は7である。いくつかの態様において k_1 は8である。いくつかの態様において k_1 は9である。いくつかの態様において k_1 は10である。

【0227】

いくつかの態様において、 $R^{2\ b}$ 、 $R^{3\ b}$ 、ならびに $R^{2\ b}$ および $R^{3\ b}$ が取り付けられた炭素はつながって環を形成しない。この場合に、 $R^{3\ b}$ は独立して置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換アルケニレン、置換もしくは非置換アルキニレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、または置換もしくは非置換ヘテロシクリレンである。いくつかの態様において $R^{3\ b}$ は独立して置換もしくは非置換 $C_{1\sim10}$ アルキレンである。いくつかの態様において $R^{3\ b}$ は置換 $C_{1\sim10}$ アルキレンである。いくつかの態様において $R^{3\ b}$ は独立して $-(CH_2)_k-$ であり、式中、 k は上で定義されている通りである。

【0228】

いくつかの態様において、 $R^{2\ b}$ 、 $R^{3\ b}$ 、ならびに $R^{2\ b}$ および $R^{3\ b}$ が取り付けられた炭素はつながって環を形成しない。この場合に、いくつかの態様において、 $R^{2\ b}$ は独立して置換もしくは非置換 $C_{1\sim10}$ アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロシクリルである。いくつかの態様において $R^{2\ b}$ は独立して置換もしくは非置換 $C_{1\sim10}$ アルキルである。いくつかの態様において $R^{2\ b}$ は独立して置換メチルである。いくつかの態様において $R^{2\ b}$ は独立して非置換メチルである。いくつかの態様において $R^{2\ b}$ は独立して置換エチルである。いくつかの態様において $R^{2\ b}$ は独立して非置換エチルである。いくつかの態様において $R^{2\ b}$ は独立して置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルキルである。

【0229】

いくつかの態様において、少なくとも1つの場合に、 R^{2a} 、 R^{3a} 、ならびに R^{2a} および R^{3a} が取り付けられた炭素はつながって環を形成せず、 R^{2b} 、 R^{3b} 、ならびに R^{2b} および R^{3b} が取り付けられた炭素はつながって環を形成しない。いくつかの態様において、 R^{2a} 、 R^{3a} 、ならびに R^{2a} および R^{3a} が取り付けられた炭素はつながって環を形成せず、 R^{2b} 、 R^{3b} 、ならびに R^{2b} および R^{3b} が取り付けられた炭素はつながって環を形成する。いくつかの態様において、 R^{2a} 、 R^{3a} 、ならびに R^{2a} および R^{3a} が取り付けられた炭素はつながって環を形成し、 R^{2b} 、 R^{3b} 、ならびに R^{2b} および R^{3b} が取り付けられた炭素はつながって環を形成しない。いくつかの態様において、少なくとも1つの場合に、 R^{2a} 、 R^{3a} 、ならびに R^{2a} および R^{3a} が取り付けられた炭素はつながって環を形成し、 R^{2b} 、 R^{3b} 、ならびに R^{2b} および R^{3b} が取り付けられた炭素はつながって環を形成する。

10

【0230】

いくつかの態様において R^{3a} および R^{3b} のそれぞれは同じである。いくつかの態様において R^{3a} および R^{3b} のそれぞれは異なる。

【0231】

上で一般的に記載されている通り、 L_1 は独立して結合、置換もしくは非置換 C_{1-1} ₀アルキレン、または $-C(=O)OR^{L1}$ であり、式中、 R^{L1} は任意に置換されていてもよい C_{1-1} ₀アルキレンである。いくつかの態様において L_1 は置換もしくは非置換 C_{1-1} ₀アルキレンである。いくつかの態様において L_1 は置換 C_{1-1} ₀アルキレンである。いくつかの態様において L_1 は $-CH_2)_g$ であり、式中、 g は0または1~10の整数である。いくつかの態様において g は0であり、 L_1 は結合である。いくつかの態様において g は1である。いくつかの態様において g は2である。いくつかの態様において g は3である。いくつかの態様において g は4である。いくつかの態様において g は5である。いくつかの態様において g は6である。いくつかの態様において g は7である。いくつかの態様において g は8である。いくつかの態様において g は9である。いくつかの態様において g は10である。いくつかの態様において R^{L1} は置換 C_{1-1} ₀アルキレンである。いくつかの態様において R^{L1} は $-C(=O)O(CH_2)_g$ であり、式中、 g は1~10の整数である。いくつかの態様において g は1である。いくつかの態様において g は2である。いくつかの態様において g は3である。いくつかの態様において g は4である。いくつかの態様において g は5である。いくつかの態様において g は6である。いくつかの態様において g は7である。いくつかの態様において g は8である。いくつかの態様において g は9である。いくつかの態様において g は10である。

20

【0232】

上で一般的に記載されている通り、 L_2 は独立して結合、置換もしくは非置換 C_{1-1} ₀アルキレン、または $-C(=O)OR^{L2}$ であり、式中、 R^{L2} は任意に置換されていてもよい C_{1-1} ₀アルキレンである。いくつかの態様において L_2 は置換もしくは非置換 C_{1-1} ₀アルキレンである。いくつかの態様において L_2 は置換 C_{1-1} ₀アルキレンである。いくつかの態様において L_2 は $-CH_2)_h$ であり、式中、 h は0または1~10の整数である。いくつかの態様において h は0であり、 L_2 は結合である。いくつかの態様において h は1である。いくつかの態様において h は2である。いくつかの態様において h は3である。いくつかの態様において h は4である。いくつかの態様において h は5である。いくつかの態様において h は6である。いくつかの態様において h は7である。いくつかの態様において h は8である。いくつかの態様において h は9である。いくつかの態様において h は10である。いくつかの態様において R^{L2} は置換 C_{1-1} ₀アルキレンである。いくつかの態様において R^{L2} は $-C(=O)O(CH_2)_h$ であり、式中、 h は1~10の整数である。いくつかの態様において h は1である。いくつかの態様において h は2である。いくつかの態様において h は3である。いくつかの態様において h は4である。いくつかの態様において h は5である。

30

40

50

かの態様において R^a_1 は 6 である。いくつかの態様において R^a_1 は 7 である。いくつかの態様において R^a_1 は 8 である。いくつかの態様において R^a_1 は 9 である。いくつかの態様において R^a_1 は 10 である。

【0233】

いくつかの態様において L_1 および L_2 のそれぞれは同じである。いくつかの態様において L_1 および L_2 のそれぞれは異なる。

基 R^a

【0234】

上で一般的に定義されている通り、 R^a_1 、 R^a_2 、および R^a_3 のそれぞれは独立して水素、アシル、任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキル、またはアミノ保護基である。

【0235】

いくつかの態様において R^a_1 は水素である。いくつかの態様において R^a_1 はアシル、任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキル、またはアミノ保護基である。いくつかの態様において R^a_1 はアシルまたは任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキルである。

【0236】

いくつかの態様において R^a_1 は置換もしくは非置換アルキルである。いくつかの態様において R^a_1 は置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルである。いくつかの態様において R^a_1 は非置換 C_{1-6} アルキルである。いくつかの態様において R^a_1 はメチル、エチル、またはプロピルである。

【0237】

いくつかの態様において R^a_1 はアシルである。いくつかの態様において R^a_1 はアセチル (-C(=O)CH₃) である。

【0238】

いくつかの態様において、 R^a_1 はアミノ保護基である。いくつかの態様において R^a_1 は TBS、TBP S、Bn、BOC、Cbz、Fmoc、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、または Ts である。

【0239】

いくつかの態様において R^a_2 は水素である。いくつかの態様において R^a_2 はアシル、任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキル、またはアミノ保護基である。いくつかの態様において R^a_2 はアシルまたは任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキルである。

【0240】

いくつかの態様において R^a_2 は置換もしくは非置換アルキルである。いくつかの態様において R^a_2 は置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルである。いくつかの態様において R^a_2 は非置換 C_{1-6} アルキルである。いくつかの態様において R^a_2 はメチル、エチル、またはプロピルである。

【0241】

いくつかの態様において R^a_2 はアシルである。いくつかの態様において R^a_2 はアセチル (-C(=O)CH₃) である。

【0242】

いくつかの態様において R^a_2 はアミノ保護基である。いくつかの態様において、 R^a_2 は TBS、TBP S、Bn、BOC、Cbz、Fmoc、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、または Ts である。

【0243】

いくつかの態様において R^a_3 は水素である。いくつかの態様において R^a_3 はアシル、任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキル、またはアミノ保護基である。いくつかの態様において R^a_3 はアシルまたは任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキルである。

10

20

30

40

50

【0244】

いくつかの態様において R^a_3 は置換もしくは非置換アルキルである。いくつかの態様において R^a_3 は置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルである。いくつかの態様において R^a_3 は非置換 C_{1-6} アルキルである。いくつかの態様において R^a_3 はメチル、エチル、またはプロピルである。

【0245】

いくつかの態様において R^a_3 はアシルである。いくつかの態様において R^a_3 はアセチル ($-C(=O)CH_3$) である。

【0246】

いくつかの態様において R^a_3 はアミノ保護基である。いくつかの態様において、 R^a_3 10 は TBS、TBP S、Bn、BOC、Cbz、Fmoc、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、または Ts である。

【0247】

いくつかの態様において、 R^a_1 および R^a_2 のそれぞれは独立して水素、 C_{1-6} アルキル（例えばメチル）、またはアシルである。いくつかの態様において R^a_1 および R^a_2 のそれぞれは水素である。

【0248】

いくつかの態様において R^a_1 、 R^a_2 、および R^a_3 のそれぞれは独立して水素、任意に置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例えばメチル）、またはアシルである。いくつかの態様において R^a_1 、 R^a_2 、および R^a_3 のそれぞれは独立して水素、メチル、またはアセチルである。いくつかの態様において R^a_1 、 R^a_2 、および R^a_3 のそれぞれは独立して水素またはメチルである。いくつかの態様において R^a_1 、 R^a_2 、および R^a_3 のそれぞれは水素である。いくつかの態様において R^a_1 、 R^a_2 、および R^a_3 のそれぞれはメチルである。

基

【化66】

、 R^c 、および q

【0249】

上で一般的に定義されている通り、

【化67】

のそれぞれは独立して単結合、二重結合、または三重結合を表す。いくつかの態様において、

【化68】

の少なくとも 1 つは単結合である。いくつかの態様において、

【化69】

のそれぞれは単結合を表す。いくつかの態様において、

【化70】

の少なくとも 1 つは二重結合である。いくつかの態様において、

10

20

30

40

【化71】

のそれぞれは二重結合を表す。

【0250】

上で一般的に定義されている通り、 R^c_1 、 R^c_2 、 R^c_3 、 R^c_4 、 R^c_5 、および R^c_6 のそれぞれは独立して水素、任意に置換されていてもよい脂肪族、任意に置換されていてもよいヘテロ脂肪族、置換もしくは非置換アリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されていてもよいヒドロキシリ、任意に置換されていてもよいチオール、任意に置換されていてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロ、またはニトロである。
10

【0251】

上で一般的に定義されている通り、 q^1 、 q^2 、 q^3 、 q^4 、 q^5 、および q^6 のそれぞれは独立して0、1、または2である。

【0252】

いくつかの態様において q^1 、 q^2 、および q^3 のそれぞれは0であり、したがって R^c_1 、 R^c_2 、および R^c_3 のそれぞれは不在であり、非置換架橋を提供する。いくつかの態様において q^1 、 q^2 、および q^3 の少なくとも1つは1であり、したがって R^c_1 、 R^c_2 、および R^c_3 の少なくとも1つは非水素置換基である。
20

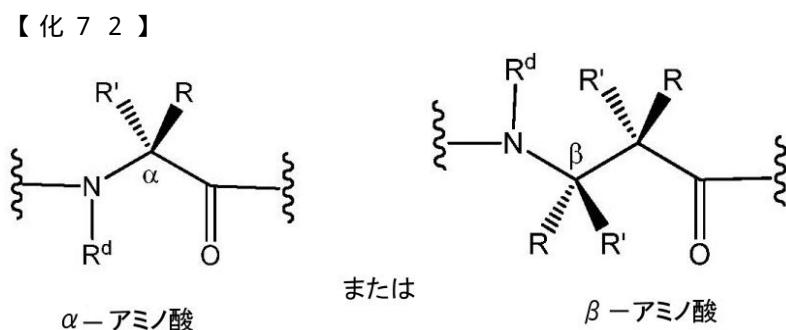
【0253】

いくつかの態様において、 q^4 、 q^5 、および q^6 のそれぞれは0であり、したがって R^c_4 、 R^c_5 、および R^c_6 のそれぞれは不在であり、非置換末端不飽和部分を提供する。いくつかの態様において q^4 、 q^5 、および q^6 の少なくとも1つは1であり、したがって R^c_4 、 R^c_5 、および R^c_6 の少なくとも1つは非水素置換基である。

[X_{AA}]、s、およびt

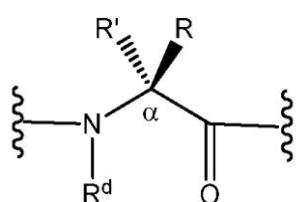
【0254】

式(I-1)、(I-2)、(II-1)、および(II-2)について上で一般的に定義されている通り、X_{AA}のそれぞれは独立して天然アミノ酸または非天然アミノ酸、すなわち式
30



であり、式中、RおよびR'のそれぞれは独立して水素、置換および非置換脂肪族、置換および非置換ヘテロ脂肪族、置換および非置換アリール、置換および非置換ヘテロアリールからなる群から選択され、R^aは水素、置換もしくは非置換脂肪族、置換もしくは非置換ヘテロ脂肪族、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、アシル、またはアミノ保護基である。いくつかの態様において、X_{AA}のそれぞれは式
40

【化73】



の - アミノ酸である。

【0255】

いくつかの態様において R^a はアミノ保護基である。いくつかの態様において R^a は水素である。いくつかの態様において R^a は $-CH_3$ である。いくつかの態様において R^a はアセチルである。

【0256】

いくつかの態様において、 R および R' は表 1 または 2 に挙げられている基である。例えば、いくつかの態様において、 X_{AA} のそれぞれは独立して天然アミノ酸（例えば表 1 に挙げられている天然 - アミノ酸または天然 - アミノ酸、例えば - アラニンから選択される）または非天然アミノ酸（例えば表 2 に挙げられている非天然 - アミノ酸から選択される）である。いくつかの態様において、 X_{AA} のそれぞれは独立して天然 - アミノ酸または天然 - アミノ酸である。いくつかの態様において、 X_{AA} のそれぞれは、独立して表 1 に挙げられている天然 - アミノ酸である。いくつかの態様において、 X_{AA} のそれぞれは、 S 、 W 、 L 、 N 、 V 、 K 、 E 、 F 、 R 、 D 、 T 、 P 、 A 、 Y 、 H 、および Q からなる群から独立して選択される天然 - アミノ酸である。いくつかの態様において、 X_{AA} の少なくとも 1 つは W である。いくつかの態様において、 X_{AA} の少なくとも 1 つは非天然アミノ酸、例えば表 2 に挙げられている非天然 - アミノ酸である。

【0257】

式 (I-1)、(I-2)、(II-1)、および (II-2) について上で一般的に定義されている通り、 s および t は、それぞれ N 末端および C 末端のアミノ酸 X_{AA} の数を定義している。いくつかの態様において、 s は 0 または 1 ~ 50、1 ~ 40、1 ~ 30、1 ~ 20、1 ~ 10、もしくは 1 ~ 5（例えば 1、2、3、4、または 5）の整数である。いくつかの態様において s は 0、1、2、3、または 4 である。いくつかの態様において t は 0 または 1 ~ 50、1 ~ 40、1 ~ 30、1 ~ 20、1 ~ 10、もしくは 1 ~ 5（例えば 1、2、3、4、または 5）の整数である。いくつかの態様において t は 0、1、2、3、または 4 である。

【0258】

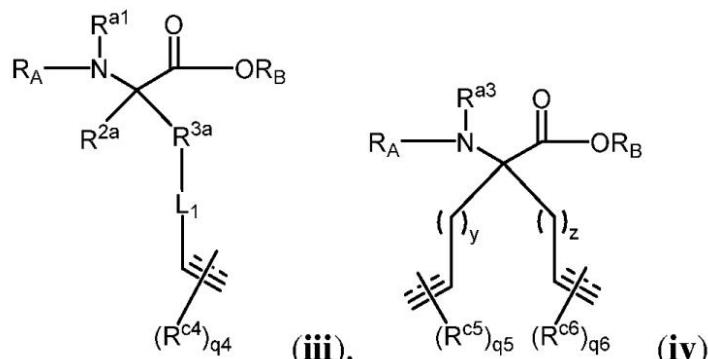
いくつかの態様において s は 0 または 1 ~ 40 の整数であり、 t は 0 または 1 ~ 40 の整数である。いくつかの態様において s は 0 または 1 ~ 30 の整数であり、 t は 0 または 1 ~ 30 の整数である。いくつかの態様において s は 0 または 1 ~ 20 の整数であり、 t は 0 または 1 ~ 20 の整数である。いくつかの態様において s は 0 または 1 ~ 10 の整数であり、 t は 0 または 1 ~ 10 の整数である。いくつかの態様において s および t は両方とも 0 である。

式 (i)、(ii)、(iii)、および (iv)

【0259】

上で一般的に定義されている通り、式 (II-1) または (II-2) の前駆体ポリペプチドは、式 (iii) の少なくとも 2 つのアミノ酸部分と任意に式 (iv) の 1 つのアミノ酸とをポリペプチド配列の一部として含み、

【化74】



これは、RCM触媒による前駆体ポリペプチドの処理によって、式 (i) のステープルを

10

20

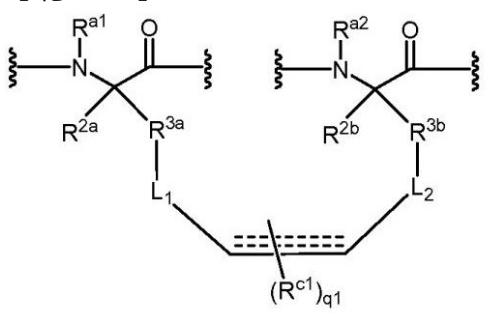
30

40

50

含む式 (I - 1) もしくは (II - 2) のポリペプチド、

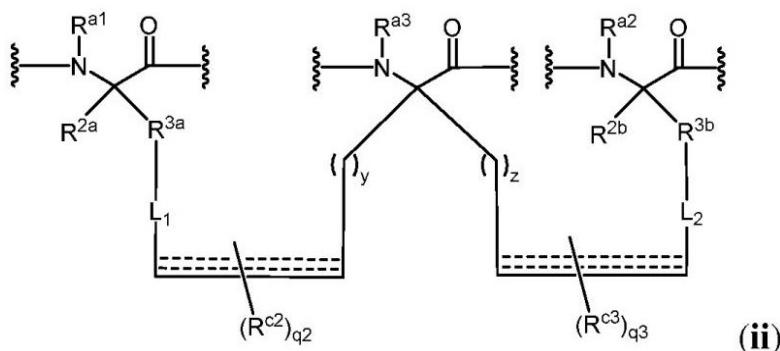
【化75】



10

および / または式 (i i) の複数のステープル (「ステッチ」) を含むポリペプチドを提供する。

【化76】

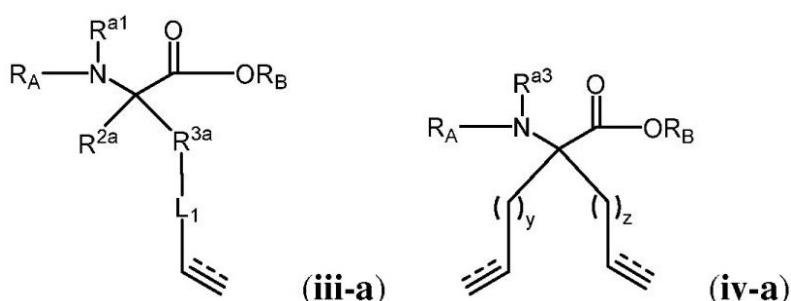


20

【0260】

式 (i i i) および (i v) のいくつかの態様において、q₄、q₅、および q₆は0であり、式 (i i i - a) および (i v - a) のアミノ酸が提供される。

【化77】

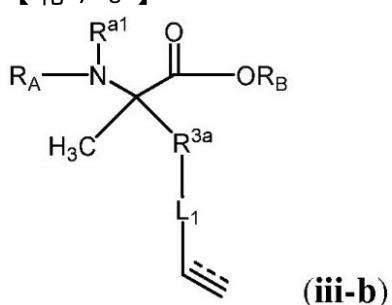


30

【0261】

式 (i i i - a) のいくつかの態様において、R^{2a}はメチルであり、式 (i i i - b) のアミノ酸が提供される。

【化78】

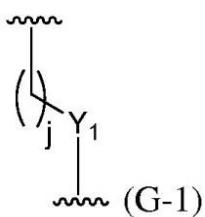


40

【0262】

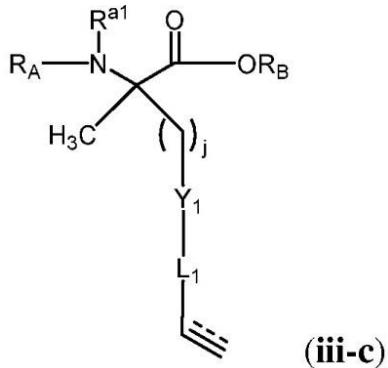
式 (i i i - b) のいくつかの態様において、R^{3a}は式 (G - 1) であり、

【化79】



式 (i i i - c) のアミノ酸が提供され、

【化80】



式中、 j 、 Y_1 、 L_1 、 R_A 、 R_B 、および R^{a1} は本願において定義されている通りである。いくつかの態様において Y_1 および L_1 は両方とも結合である。いくつかの態様において Y_1 は $-CR^5R^6-$ であり、 L_1 は結合である。いくつかの態様において Y_1 は $-NR^1-$ であり、 L_1 は結合である。いくつかの態様において Y_1 は $-CR^5R^6-$ であり、 L_1 は任意に置換されていてもよい C_{1-10} アルキレンである。いくつかの態様において Y_1 は $-NR^1-$ であり、 L_1 は任意に置換されていてもよい C_{1-10} アルキレンである。いくつかの態様において Y_1 は $-CR^5R^6-$ であり、 L_1 は $-(CH_2)_g-$ であり、式中、 g は0または1~10の整数である。いくつかの態様において Y_1 は $-NR^1-$ であり、 L_1 は $-(CH_2)_g-$ であり、式中、 g は0または1~10の整数である。いくつかの態様において Y_1 は $-CR^5R^6-$ であり、 L_1 は $-C(=O)O(CH_2)_{g-1}-$ であり、式中、 g は0または1~10の整数である。

【0263】

式 (i v - a) のいくつかの態様において、 y および z のそれぞれは1である。いくつかの態様において y および z のそれぞれは2である。いくつかの態様において y および z のそれぞれは3である。いくつかの態様において y および z のそれぞれは4である。いくつかの態様において y および z のそれぞれは5である。いくつかの態様において y および z のそれぞれは6である。いくつかの態様において y および z のそれぞれは7である。いくつかの態様において y および z のそれぞれは8である。いくつかの態様において y および z のそれぞれは9である。いくつかの態様において y および z のそれぞれは10である。

【0264】

いくつかの態様において、式 (i i i) のアミノ酸は、

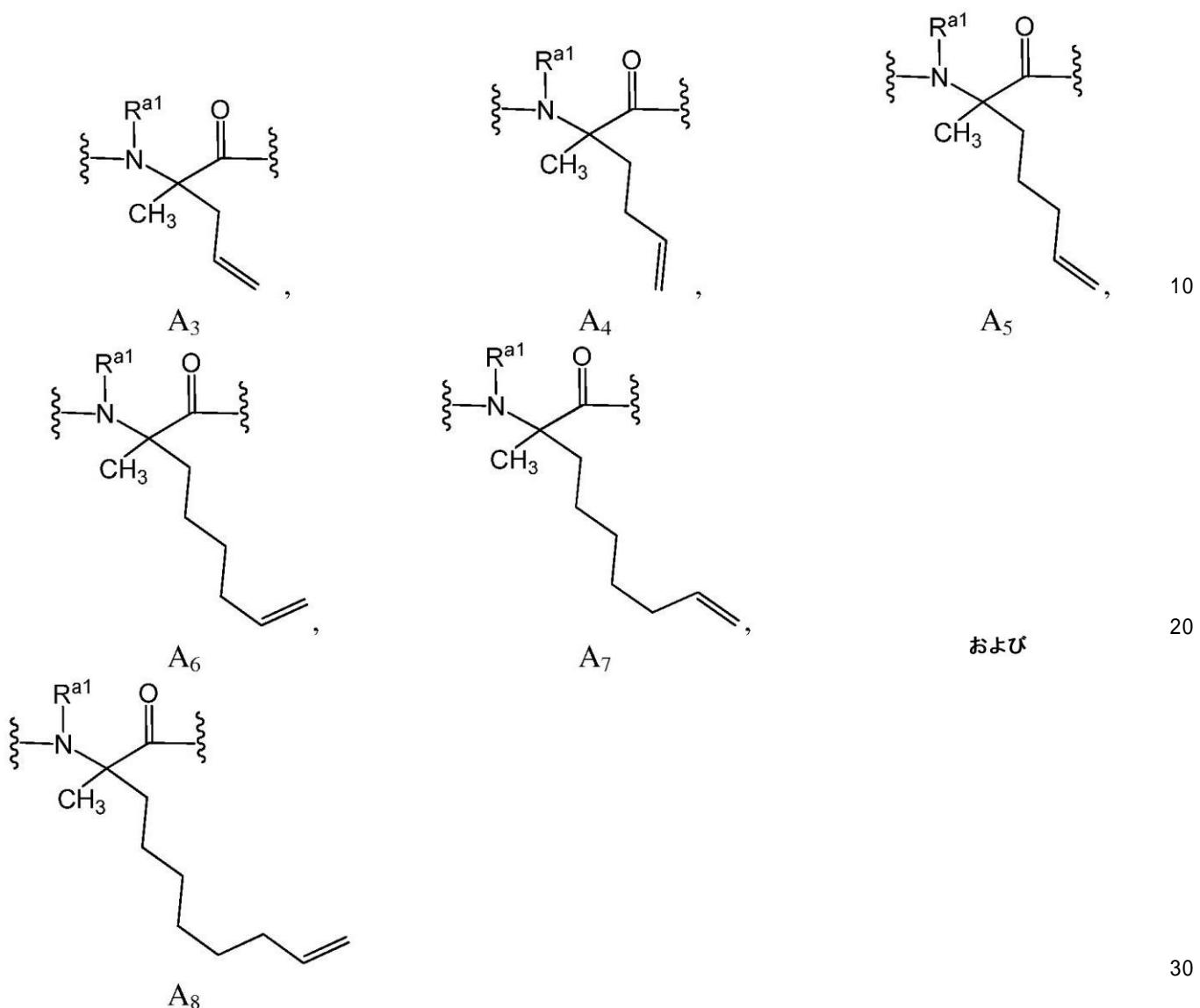
10

20

30

40

【化 8 1】



からなる群から選択される。

【0265】

いくつかの態様において、式(i i i)のアミノ酸の少なくとも1つはA₅である。いくつかの態様において式(i i i)のアミノ酸の少なくとも1つはA₈である。

【0266】

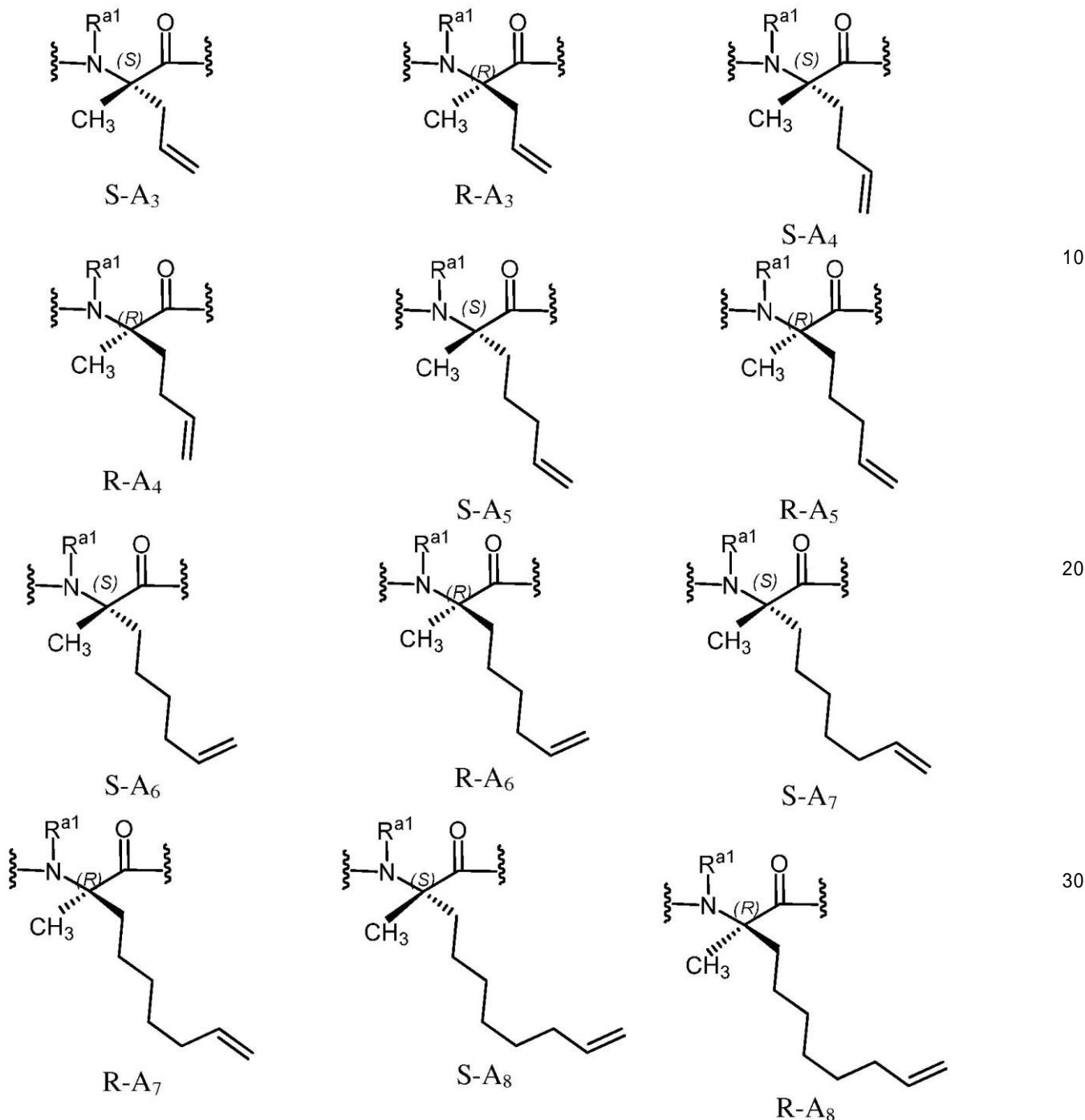
いくつかの態様において、式(i i i)のアミノ酸の炭素は(S)立体配置である。
いくつかの態様において、式(i i i)のアミノ酸の炭素は(R)立体配置である。

【0267】

いくつかの態様において式(i i i)のアミノ酸は以下の式の1つである。

40

【化 8 2】



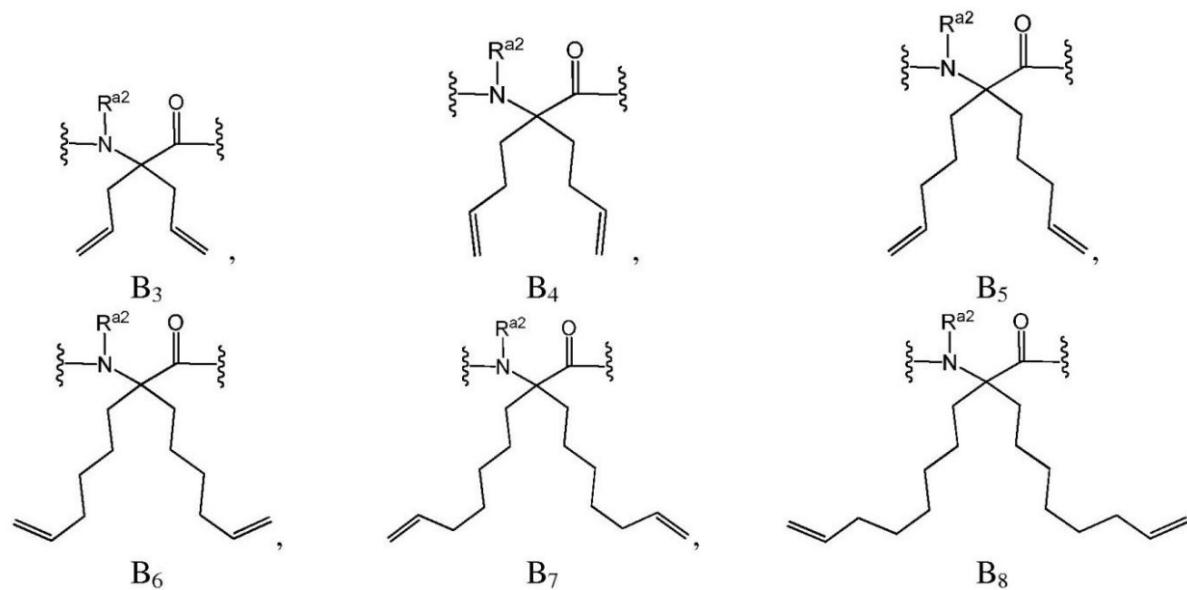
【0268】

いくつかの態様において、式(i i i)のアミノ酸の少なくとも1つはS-A₅(本願においてはS₅ともまた言われる)である。いくつかの態様において、式(i i i)のアミノ酸の少なくとも1つはS-A₈(本願においてはS₈ともまた言われる)である。いくつかの態様において、式(i i i)のアミノ酸の少なくとも1つはR-A₅(本願においてはR₅ともまた言われる)である。いくつかの態様において、式(i i i)のアミノ酸の少なくとも1つはR-A₈(本願においてはR₈ともまた言われる)である。

【0269】

式(i v)の例示的なアミノ酸は、

【化 8 3】



を含むが、これに限定されない。

【0 2 7 0】

いくつかの態様において、式(i v)のアミノ酸のそれぞれはB₅である。

【0 2 7 1】

いくつかの態様において、式(i i i)のアミノ酸の少なくとも1つはA₅であり、式(i v)のアミノ酸のそれぞれはB₅である。いくつかの態様において、式(i i i)のアミノ酸の少なくとも1つはS₅であり、式(i v)のアミノ酸のそれぞれはB₅である。いくつかの態様において、式(i i i)のアミノ酸の少なくとも1つはR₅であり、式(i v)のアミノ酸のそれぞれはB₅である。

【0 2 7 2】

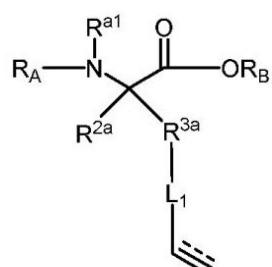
いくつかの態様において、式(i i i)のアミノ酸の少なくとも1つはA₈であり、式(i v)のアミノ酸のそれぞれはB₅である。いくつかの態様において、式(i i i)のアミノ酸の少なくとも1つはS₈であり、式(i v)のアミノ酸のそれぞれはB₅である。いくつかの態様において、式(i i i)のアミノ酸の少なくとも1つはR₈であり、式(i v)のアミノ酸のそれぞれはB₅である。

【0 2 7 3】

ステープルドまたはステッチドポリペプチドは式(i i i)または(i v)のポリペプチドから調製され得、

(a) 式(i i i)のアミノ酸、

【化 8 4】



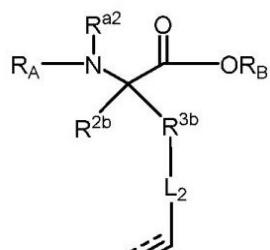
(iii)

またはその塩を提供するステップと、

(b) 式(v)のアミノ酸、

40

【化85】



(V)

10

またはその塩を提供するステップと、

(c)式(iii)および(v)のアミノ酸と CTポリペプチドの少なくとも1つのセグメントとをカップリングするステップと、

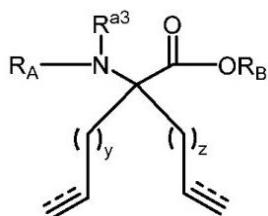
を含む。

【0274】

いくつかの態様において、方法は、

(d)式(iv-a)のビスアミノ酸を提供するステップと、

【化86】



(iv-a)

20

(e)式(iii)、(v)、および(iv-a)のアミノ酸と CTポリペプチドの少なくとも1つのセグメントとをカップリングするステップと、

をさらに含む。

【0275】

30

いくつかの態様において、(c)または(e)のカップリングステップは閉環メタセシスである。いくつかの態様においてROMは触媒の存在下で行われる。いくつかの態様においてROM触媒はルテニウム触媒である。

【0276】

本願において用いられる場合、CTポリペプチドのセグメントは単一のアミノ酸であるか、または少なくとも1つのアミノ酸を含むアミノ酸配列であり得る。いくつかの態様において、CTポリペプチドのセグメントはTFED、LHNVVF、FED、LHNVVVF、TFED、LHN、VVF、TFF、YLHNVVFV、TFEDYLN、VVF、TFEDYLNAAFF、SSFRKTFED、VFFW、S、FRKTFE、YLHNVVFVW、SS、RKTFED、LHNVVFW、SFR、TFEDYLHNVVFV、W、SSFRKTFED、FRKTFE、YLHNVVFV、およびLHNVVFWからなる群から選択される。いくつかの態様において、CTポリペプチドのセグメントの1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、または7つ以上は別の天然または非天然アミノ酸に変異している。いくつかの態様において、CTポリペプチドのセグメントの改変は、(a)IRと接触するペプチドの面上の残基の置換、(b)NもしくはC末端のいずれかにおける残基の欠失、(c)Nおよび/もしくはC末端のいずれかにおける残基の挿入、(d)逆の配列およびキラリティーのペプチドを含むレトロ-インベルソ配列改変 (Jameson et al., Nature, 368: 744-746, 1994; Brady et al., Nature, 368: 692-693, 1994) (D-エナンチオマーを逆向きの合成と組み合わせることの最終的な結果は、各アミド結合中のカルボニルおよびアミノ基の位置が交換される一方で、各炭素

40

50

における側鎖基の位置は保存されるということである。例えば、ペプチドモデルが配列 A B C を有する L - アミノ酸から形成されているペプチドである場合には、D - アミノ酸から形成されたレトロ - インベルソペプチドアナログは配列 C B A を有するであろう）、または（e）（a）～（d）のいずれか 1 つの組み合わせを含むが、これに限定されない。例示的な態様において、CT 系ポリペプチドは合計 1 つ、2 つまで、3 つまで、4 つまで、5 つまで、6 つまで、7 つまで、8 つまで、9 つまで、または 10 個まで、または 11 個まで、または 12 個までのアミノ酸改変をネイティブな CT 配列に対して含み得る（例えば保存的なまたは非保存的な置換）。例示的な態様において、CT 系ポリペプチドは合計 1 つ、2 つまで、3 つまで、4 つまで、5 つまで、6 つまで、7 つまで、8 つまで、9 つまで、または 10 個まで、または 11 個まで、12 個まで、13 個まで、14 個まで、15 個まで、16 個まで、17 個まで、18 個まで、19 個まで、または 20 個までのアミノ酸改変をネイティブな CT 配列に対して含み得る（例えば保存的なまたは非保存的な置換）。いくつかの態様において CT セグメントは結合ポケットの CT 配列の残基 704 ~ 715 である。いくつかの態様において、CT セグメントは結合ポケットの CT 配列の改変された残基 704 ~ 715 である。

10

【0277】

本願において用いられる場合、保存的な置換は、疎水性アミノ酸を疎水性アミノ酸によって、嵩高いアミノ酸によって嵩高いアミノ酸を、親水性アミノ酸によって親水性アミノ酸を置換することを含むが、これに限定されない。非保存的な置換は、活性のために要求されない箇所に天然に存在しないアミノ酸を挿入することを含む。

20

【0278】

種々の生化学的および構造的な手法が、本発明のポリペプチド中のオレフィン部分を有する非天然アミノ酸による置換のための所望の部位を選択するために使用され得る。ポリペプチド鎖のいずれかの位置が非天然 (non-naturally) アミノ酸を組み込むための選択にとって好適であり、選択はいずれかの特定の所望の目的のためにまたは特定の所望の目的のためになく、合理的設計に基づき得るかまたはランダムな選択により得るということは、当業者には直ちに明白である。所望の部位の選択は、いずれかの所望の特性もしくは活性を有する CT アナログ（アゴニスト、スーパー・アゴニスト、インバース・アゴニスト、アンタゴニスト、受容体結合調節剤、受容体活性調節剤、二量体または多量体形成を含むが、これに限定されない）、ネイティブな分子と比較して活性または特性に変化を有さない CT アナログを生成するため、または可溶性、凝集、もしくは安定性などのポリペプチドのいずれかの物理的もしくは化学的特性を操作するためであり得る。例えば、本発明のポリペプチドの生物活性のために要求されるポリペプチドの箇所は、当分野において公知の点変異分析、アラニンスキャニング、飽和変異導入および生物活性のスクリーニング、またはホモログスキャニング法を用いて同定され得る。生物活性にとって極めて重要な残基、医薬的な安定性に関する残基、抗体エピトープ、または受容体もしくはヘパリン結合残基が変異し得る。参照によって本願に組み込まれる米国特許第 5,580,723、5,834,250、6,013,478、6,428,954、および 6,451,561 号は、標的物質に対するポリペプチドの活性に影響する活性ドメインを同定することによる、ポリペプチドの構造および機能の体系的分析のための方法を記載している。アラニンまたはホモログスキャニング変異導入によって生物活性に極めて重要であるとして同定されたものよりも他の残基は、天然にコードされないアミノ酸による置換のための良好な候補であり得るが、これはポリペプチドに求められている所望の活性に依存する。その代わりには、生物活性にとって極めて重要であるとして同定された部位もまた非天然アミノ酸による置換のための良好な候補であり得るが、これはポリペプチドに関して求められている所望の活性に再び依存する。別の選択肢は、単純に非天然アミノ酸によるポリペプチド鎖の各位置の順次置換をなし、ポリペプチドの活性に及ぼす効果を観察することであろう。いずれかのポリペプチド中への非天然アミノ酸による置換のための位置を選択するためのいずれかの手段、技術、または方法が本発明への使用にとって好適であるということは、当業者には直ちに明白である。

30

40

50

【0279】

式(I - 1)、(I - 2)、(II - 1)、または(II - 2)のポリペプチドは、コンビナトリアル合成法と所望の活性(例えばインスリン受容体結合)についてのスクリーニングとによって調製され得る。例えば、標的蛋白質(例えばインスリンまたはインスリン受容体)と蛍光色素とを有するビーズが本発明のポリペプチドと混合される。このポリペプチドと相互作用するビーズが次に単離され、構造/配列決定のために同定される。

【0280】

式(I - 1)、(I - 2)、(II - 1)、または(II - 2)のポリペプチドは、標的蛋白質(例えばインスリン受容体)への結合について(例えばファージディスプレイを用いて)スクリーニングされ得る。ファージディスプレイは、治療上の重要性がある標的に高い特異性および親和性で結合する薬物候補を急速に同定することが当業者に周知である(Bratkovic et al., Appl. Biochem. Biotechnol., 2005, 127(2): 125-131, Bratkovic T et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2005, 332(3): 897-903, Bratkovic T et al., J. Lipid Res., 2005, 46(7): 1512-1516)。

10

【0281】

いくつかの態様において、 X_{A1} および X_{A14} は式(I - 1)のポリペプチド中に不在である。いくつかの態様において、 X_{A1} 、 X_{A2} 、 X_{A13} 、および X_{A14} は式(I - 1)のポリペプチド中に不在である。いくつかの態様において、 X_{A1} 、 X_{A2} 、 X_{A3} 、 X_{A4} 、 X_{A5} 、 X_{A10} 、 X_{A11} 、 X_{A12} 、 X_{A13} 、および X_{A14} は式(I - 1)のポリペプチド中に不在である。

20

【0282】

いくつかの態様において、 X_{B1} および X_{B14} は式(II)のポリペプチド中に不在である。いくつかの態様において、 X_{B1} 、 X_{B2} 、 X_{B13} 、および X_{B14} は式(II)のポリペプチド中に不在である。いくつかの態様において、 X_{B1} 、 X_{B2} 、 X_{B3} 、 X_{B4} 、 X_{B5} 、 X_{B10} 、 X_{B11} 、 X_{B12} 、 X_{B13} 、および X_{B14} は式(II - 1)のポリペプチド中に不在である。

20

【0283】

式(I - 1)のいくつかの態様において、 X_{A2} 、 X_{A5} 、 X_{A6} 、 X_{A10} 、または X_{A13} はいずれかの天然または非天然アミノ酸である。式(I - 1)のいくつかの態様において、 X_{A2} 、 X_{A5} 、 X_{A6} 、 X_{A10} 、または X_{A13} はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。式(I - 1)のいくつかの態様において、 X_{A2} はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。式(I - 1)のいくつかの態様において、 X_{A5} はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。式(I - 1)のいくつかの態様において、 X_{A5} は D である。式(I - 1)のいくつかの態様において、 X_{A6} はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。式(I - 1)のいくつかの態様において、 X_{A6} は Y である。式(I - 1)のいくつかの態様において、 X_{A10} はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。式(I - 1)のいくつかの態様において、 X_{A10} は V である。式(I - 1)のいくつかの態様において、 X_{A13} はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。いくつかの態様において X_{A11} は V である。

30

【0284】

式(II - 1)のいくつかの態様において、 X_{B2} 、 X_{B5} 、 X_{B6} 、 X_{B10} 、または X_{B13} はいずれかの天然または非天然アミノ酸である。式(II - 1)のいくつかの態様において、 X_{B2} 、 X_{B5} 、 X_{B6} 、 X_{B10} 、または X_{B13} はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。式(II - 1)のいくつかの態様において、 X_{B2} はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。式(II - 1)のいくつかの態様において X_{B2} は T である。式(II - 1)のいくつかの態様において、 X_{B5} はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。式(II - 1)のいくつかの態様において X_{B5} は D である。式(II - 1)のいくつかの態様において、 X_{B6} はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。式(II - 1)のいくつかの態様において X_{B6} は Y である。式(II - 1)のいくつかの態様において X_{B10} は V である。

40

50

の態様において、 X_{B10} はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。式(I I - 1)のいくつかの態様において X_{B10} はVである。式(I I - 1)のいくつかの態様において、 X_{B13} はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。いくつかの態様において X_{B13} はVである。

【0285】

いくつかの態様において、 X_{C1} および X_{C20} は式(I - 2)のポリペプチド中に不在である。いくつかの態様において、 X_{C1} 、 X_{C19} 、および X_{C20} は式(I - 2)のポリペプチド中に不在である。いくつかの態様において、 X_{C1} 、 X_{C2} 、 X_{C19} 、および X_{C20} は式(I - 2)のポリペプチド中に不在である。いくつかの態様において、 X_{C1} 、 X_{C11} 、 X_{C15} 、および X_{C20} は式(I - 2)のポリペプチド中に不在である。いくつかの態様において、 X_{C1} 、 X_{C3} 、 X_{C10} 、および X_{C20} は式(I - 2)のポリペプチド中に不在である。いくつかの態様において、 X_{C1} 、 X_{C4} 、 X_{C11} 、および X_{C20} は式(I - 2)のポリペプチド中に不在である。いくつかの態様において、 X_{C1} 、 X_{C2} 、 X_{C6} 、および X_{C20} は式(I - 2)のポリペプチド中に不在である。

10

【0286】

いくつかの態様において、 X_{D1} および X_{D20} は式(I I - 2)のポリペプチド中に不在である。いくつかの態様において、 X_{D1} 、 X_{D19} 、および X_{D20} は式(I I - 2)のポリペプチド中に不在である。いくつかの態様において、 X_{D1} 、 X_{D2} 、 X_{D19} 、および X_{D20} は式(I I - 2)のポリペプチド中に不在である。いくつかの態様において、 X_{D1} 、 X_{D11} 、 X_{D15} 、および X_{D20} は式(I I - 2)のポリペプチド中に不在である。いくつかの態様において、 X_{D1} 、 X_{D3} 、 X_{D10} 、および X_{D20} は式(I I - 2)のポリペプチド中に不在である。いくつかの態様において、 X_{D1} 、 X_{D4} 、 X_{D11} 、および X_{D20} は式(I I - 2)のポリペプチド中に不在である。いくつかの態様において、 X_{D1} 、 X_{D2} 、 X_{D6} 、および X_{D20} は式(I I - 2)のポリペプチド中に不在である。

20

【0287】

式(I - 2)のいくつかの態様において、 X_{C2} 、 X_{C3} 、 X_{C4} 、 X_{C6} 、 X_{C10} 、 X_{C11} 、または X_{C15} はいずれかの天然または非天然アミノ酸である。式(I - 2)のいくつかの態様において、 X_{C2} 、 X_{C3} 、 X_{C4} 、 X_{C6} 、 X_{C10} 、 X_{C11} 、または X_{C15} はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。式(I - 2)のいくつかの態様において、 X_{C2} はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。式(I - 2)のいくつかの態様において、 X_{C2} はSである。式(I - 2)のいくつかの態様において、 X_{C3} はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。式(I - 2)のいくつかの態様において、 X_{C3} はSである。式(I - 2)のいくつかの態様において、 X_{C4} はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。式(I - 2)のいくつかの態様において、 X_{C4} はFである。式(I - 2)のいくつかの態様において X_{C6} はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。式(I - 2)のいくつかの態様において X_{C6} はKである。式(I - 2)のいくつかの態様において、 X_{C10} はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。式(I - 2)のいくつかの態様において X_{C10} はDである。式(I - 2)のいくつかの態様において、 X_{C11} はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。式(I - 2)のいくつかの態様において X_{C11} はYである。式(I - 2)のいくつかの態様において、 X_{C15} はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。式(I - 2)のいくつかの態様において X_{C15} はVまたはAである。

30

【0288】

式(I I - 2)のいくつかの態様において、 X_{D2} 、 X_{D3} 、 X_{D4} 、 X_{D6} 、 X_{D10} 、 X_{D11} 、または X_{D15} はいずれかの天然または非天然アミノ酸である。式(I I - 2)のいくつかの態様において、 X_{D2} 、 X_{D3} 、 X_{D4} 、 X_{D6} 、 X_{D10} 、 X_{D11} 、または X_{D15} はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。式(I I - 2)のいくつかの態様において、 X_{D2} はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。式(I I - 2)

40

50

)のいくつかの態様において X_{D_2} はSである。式(II-2)のいくつかの態様において X_{D_2} はTである。式(II-2)のいくつかの態様において、 X_{D_3} はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。式(II-2)のいくつかの態様において X_{D_3} はSである。式(II-2)のいくつかの態様において X_{D_3} はTである。式(II-2)のいくつかの態様において、 X_{D_4} はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。式(II-2)のいくつかの態様において X_{D_4} はFである。式(II-2)のいくつかの態様において X_{D_4} はYである。式(II-2)のいくつかの態様において X_{D_4} はWである。式(II-2)のいくつかの態様において、 X_{D_6} はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。式(II-2)のいくつかの態様において X_{D_6} はKである。式(II-2)のいくつかの態様において X_{D_6} はRである。式(II-2)のいくつかの態様において X_{D_6} はHである。式(II-2)のいくつかの態様において、 $X_{D_{10}}$ はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。式(II-2)のいくつかの態様において $X_{D_{10}}$ はDである。式(II-2)のいくつかの態様において、 $X_{D_{10}}$ はEである。式(II-2)のいくつかの態様において $X_{D_{11}}$ はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。式(II-2)のいくつかの態様において $X_{D_{11}}$ はYである。式(II-2)のいくつかの態様において $X_{D_{11}}$ はWである。式(II-2)のいくつかの態様において、 $X_{D_{15}}$ はいずれかの天然に存在するアミノ酸である。式(II-2)のいくつかの態様において $X_{D_{15}}$ はVである。式(II-2)のいくつかの態様において $X_{D_{15}}$ はAである。式(II-2)のいくつかの態様において $X_{D_{15}}$ はIである。式(II-2)のいくつかの態様において $X_{D_{15}}$ はLである。
10

【0289】

いくつかの態様において、本発明のポリペプチドのステープリング後に、方法は、架橋されたペプチドの不飽和ステープルまたはステッチの追加の合成改変をさらに含む。ステープルドまたはステッチドポリペプチドに対するいずれかの化学的または生物学的改変がなされ得る。いくつかの態様において、改変はポリペプチドのAllo部分に対して行われる。いくつかの態様において、改変はステープルドペプチドのAllo部分からCO₂を逆挿入する。いくつかの態様において、CO₂逆挿入はパラジウム触媒の存在下で行われる。いくつかの態様において、CO₂逆挿入はPd(PPh₃)₄の存在下で行われる。いくつかの態様において、改変はステープルまたはステッチのアミド基のアルキル化(alkylation)を含む。
20

【0290】

いくつかの態様において、ステープルドまたはステッチドペプチドの追加の改変は、メタセシス反応から提供された二重結合の還元、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、ステープルドポリペプチドの複合体化、またはステープルドポリペプチドを治療活性剤、標識、もしくは診断剤によって、ステープルドポリペプチドの骨組みのどこかにおいて(例えばステープルドポリペプチドのN末端、ステープルドポリペプチドのC末端、ステープルドポリペプチドのアミノ酸側鎖、または1つもしくは2つ以上の改変されたもしくは未改変のステープルド部位(すなわちステープル)などにおいて)合成的に改変することを含み得る。かかる改変は、細胞、組織、または臓器へのペプチドまたは治療活性剤の送達に有用であり得る。かかる改変は、いくつかの態様において、細胞または組織の特定の種類を標的化することを可能にし得る。
30

【0291】

ポリペプチドのステープルまたはステッチは追加の合成改変(单数または複数)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なされ得る。いくつかの態様においてステープルまたはステッチはAllo基を有する。いくつかの態様において、改変はポリペプチドのAllo部分に対して行われる。いくつかの態様において、改変はステープルドペプチドのAllo部分からCO₂を逆挿入する。いくつかの態様において、CO₂逆挿入はパラジウム触媒の存在下で行われる。いくつかの態様において、CO₂逆
40

挿入は Pd (PPh₃)₄ の存在下で行われる。いくつかの態様において、かかる改変は、架橋のメタセシス反応から提供された二重結合の還元、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ステープルドまたはステッチドポリペプチドを提供する。当業者には当然のことながら、かかる変換反応を促進するためには非常に多様な条件が使用され得、それゆえに非常に多様な条件が見込まれる。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、Advanced 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。これらのそれぞれの全体はここで参照によって本願に組み込まれる。他の態様において、ポリペプチドのステープル（単数または複数）はさらに改変はされない。

10

【0292】

いくつかの態様において、ステープルまたはステッチは二重結合を有する。いくつかの態様において、改変はステープルドまたはステッチドポリペプチドの二重結合に対して行われる。例示的な条件は、二重結合に対して反応性のいずれかの試薬であり得る。いくつかの態様において試薬は例えば水素化、オスミル化 (osmylation)、ヒドロキシリ化 (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 (hydroboronation) 反応などによって二重結合と反応して、官能化单結合を提供することが可能である。当業者にはごく当然のことながら、これらの上に記載されている変換反応は、特定の安定化された構造と所望の生物学的相互作用と適合性の官能性を導入するであろう。かかる官能性は水素、置換もしくは非置換脂肪族、置換もしくは非置換ヘテロ脂肪族、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、アシル、置換もしくは非置換ヒドロキシリ、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換チオール、ハロ、シアノ、ニトロ、アジド、イミノ、オキソ、およびチオオキソを含むが、これに限定されない。

20

【0293】

他の改変は、ポリペプチドの骨組みのどこかの（例えば、ポリペプチドの N 末端、ポリペプチドの C 末端、ポリペプチドのアミノ酸側鎖、または 1 つもしくは 2 つ以上の改変されたもしくは未改変のステープルド部位などの）、生物活性剤、標識、標的化部分、診断剤とのステープルドもしくはステッチドポリペプチドまたは合成的に改変されたステープルドもしくはステッチドポリペプチドの複合体化をさらに含み得る。かかる改変は、細胞、組織、または臓器へのペプチドまたは生物活性剤の送達に有用であり得る。かかる改変は、細胞または組織の特定の種類への安定化されたポリペプチドの標的化を可能にし得る。ステープルドポリペプチドとの剤（例えば、標識、診断剤、生物活性剤、標的化部分）の複合体化は、種々の異なるやり方で達成され得る。剤は、ポリペプチドとステーピングの部位において、またはポリペプチド (polypeptide) の N 末端もしくは C 末端と、直接的に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、ポリペプチドとステーピングの部位において、またはポリペプチド (polypeptide) の N 末端もしくは C 末端またはポリペプチドのいずれかの他の部位と、直接的に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相互作用による。複合体化は非共有結合的および共有結合的な相互作用の組み合わせをもまた介し得る。剤はリンカーを介してもまたポリペプチドと複合体化され得る。本発明のポリペプチドとの生物活性剤および / または診断剤の複合体化には共有結合的な結合のいずれかの数が用いられ得る。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、カルバメート結合、カーボネート結合、尿素結合、ヒドラジド結合、および同様のものを含む。いくつかの態様において、結合は生理学的条件下で切断可能である（例えば、酵素的に切断可能、高または低 pH、熱、光、超音波、X 線などによって切断可能）。しかしながら、いくつかの態様において結合は切断可能でない。

30

40

50

【 0 2 9 4 】

なおその上に、ステープルドまたはステッチドポリペプチドはライゲーションされ得、例えば直接的にまたは間接的にのいずれかによって蛋白質（例えば組み換え蛋白質）と共有結合的に複合体化され得、二機能性ポリペプチドを提供する。例えば PCT/US2009/004260 参照。例えば、ヘリックスなどのポリペプチドの 1 つのドメインが、IR に結合する標的化部分として作用する。標的化ドメインは、IR のごく近くに連れて来られるかまたは別の生体分子を IR のごく近くに動員するペプチドまたは蛋白質と複合体化される。

【 0 2 9 5 】

いくつかの態様において追加の改変はPEG化である。ステープルドまたはステッチドポリペプチドのPEG化は、当分野において公知のPEG化反応のいずれかを用いて行われ得る。かかる反応は例えば以下の参照に記載されている。Francis et al., (1992), Focus on Growth Factors 3: 4-10、欧州特許第0154316および0401384号、ならびに米国特許第4,179,337号。例えば、PEG化は、本願に記載されている反応性ポリエチレングリコール分子（または同類の反応性水可溶性ポリマー）を用いるアシル化反応またはアルキル化反応によって行われ得る。アシル化反応のためには、選択されたポリマーは単一の反応性エステル基を有するべきである。還元的アルキル化のためには、選択されたポリマーは単一の反応性アルデヒド基を有するべきである。反応性アルデヒドは、例えばポリエチレングリコールプロピオンアルデヒド（これは水安定性である）またはそのモノC₁-C₁₀アルコキシもしくはアリールオキシ誘導体である（例えば米国特許第5,252,714号参照）。

〔 0 2 9 6 〕

いくつかの態様において、ステップ(c)または(e)に用いられる - アミノ酸は天然または非天然アミノ酸である。いくつかの態様において、ステップ(c)または(e)に用いられる - アミノ酸は独立してG、A、V、L、I、M、F、W、P、S、T、C、Y、N、Q、D、E、K、R、およびHからなる群から選択される。いくつかの態様において、ステップ(c)または(e)に用いられる - アミノ酸は独立してT、F、E、D、Y、L、H、N、V、V、F、およびVから選択される。

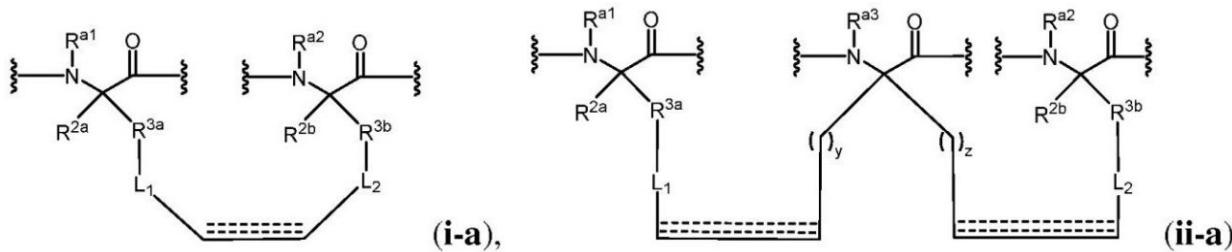
【 0 2 9 7 】

ステープルドまたはステッチドペプチドを調製する一般的な方法および追加改変は、米国特許第7,192,713、7,723,469、7,786,072号、米国特許出願公開第2010-0184645、2010-0168388、2010-0081611、2009-0176964、2009-0149630、および2006-0008848号、PCT出願公開第WO2010/011313、WO2008/121767、WO2008/095063、WO2008/061192、およびWO2005/044839号、さらにはPCT出願第PCT/US2014/025544号に記載されており、これらの全ては参照によって本願に組み込まれる。

【 0 2 9 8 】

式 (i) および (i i) のいくつかの態様において、 q 1 、 q 2 、および q 3 は 0 であり、式 (i - a) および (i i - a) のアミノ酸が提供される。

【化 8 7】

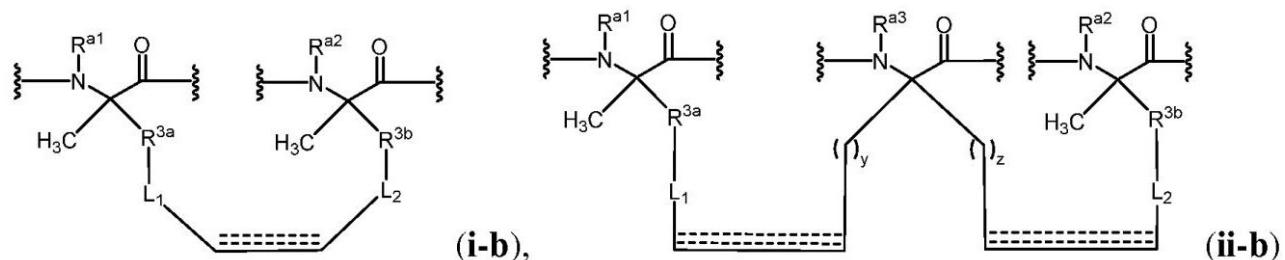


【 0 2 9 9 】

式 $(i - a)$ または $(i i - a)$ のいくつかの態様において、 R^{2-a} および R^{2-b} はメ

チルであり、式 (i - b) または (i i - b) のアミノ酸が提供される。

【化 8 8】

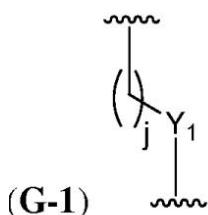


【0 3 0 0】

10

式 (i - b) のいくつかの態様において R^{3a} は式 (G - 1) であり、

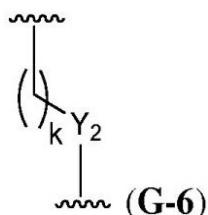
【化 8 9】



R^{3b} は式 (G - 6) である。

20

【化 9 0】



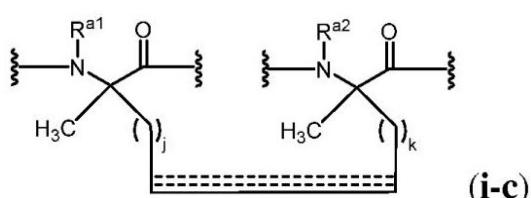
式 (i - b) のいくつかの態様において、R^{3a} は式 (G - 1) であり、R^{3b} は式 (G - 6) であり、Y₁、L₁、Y₂、および L₂ は結合であり、

【化 9 1】

30

は二重結合にあたり、式 (i - c) のステープルが提供され、

【化 9 2】



40

式中、j および k は本願において定義されている通りである。いくつかの態様において、j および k は両方とも 1 である。いくつかの態様において j および k は両方とも 2 である。いくつかの態様において j および k は両方とも 3 である。いくつかの態様において j および k は両方とも 4 である。いくつかの態様において j および k は両方とも 5 である。いくつかの態様において j および k は両方とも 6 である。いくつかの態様において j および k は両方とも 7 である。いくつかの態様において j および k は両方とも 8 である。いくつかの態様において j および k は両方とも 9 である。いくつかの態様において j および k は両方とも 10 である。j および k が両方とも 3 であるときには、アミノ酸はステープルド A₅ - A₅ と言われる。j および k が両方とも 6 であるときには、アミノ酸はステープルド A₈ - A₈ と言われる。j が 3 であり k が 6 であるときには、アミノ酸はステープル

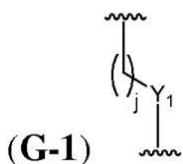
50

ド $A_5 - A_8$ と言われる。 j が 6 であり k が 3 であるときには、アミノ酸はステープルド $A_8 - A_5$ と言われる。

【0301】

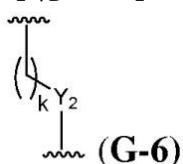
式 (i i - b) のいくつかの態様において、 R^{3^a} は式 (G - 1) であり、

【化93】



R^{3^b} は式 (G - 6)

【化94】

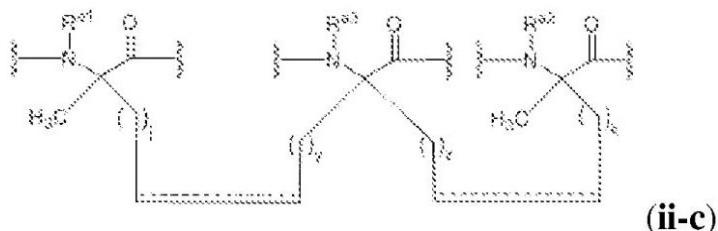


である。式 (i i - b) のいくつかの態様において、 R^{3^a} は式 (G - 1) であり、 R^{3^b} は式 (G - 6) であり、 Y_1 、 L_1 、 Y_2 、および L_2 は結合であり、

【化95】

は単または二重結合にあたり、式 (i v - c) のステッチが提供され、

【化96】



式中、 j 、 k 、 y 、および z のそれぞれは独立して 1 ~ 10 の整数である。いくつかの態様において j 、 k 、 y 、および z のそれぞれは 1 である。いくつかの態様において j 、 k 、 y 、および z のそれぞれは 2 である。いくつかの態様において j 、 k 、 y 、および z のそれぞれは 3 である。いくつかの態様において j 、 k 、 y 、および z のそれぞれは 4 である。いくつかの態様において j 、 k 、 y 、および z のそれぞれは 5 である。いくつかの態様において j 、 k 、 y 、および z のそれぞれは 6 である。 j 、 k 、 y 、および z のそれが 3 であるときには、アミノ酸はステープルド $A_5 - B_5 - A_5$ と言われる。 j 、 k 、 y 、および z のそれが 6 であるときには、アミノ酸はステープルド $A_8 - B_8 - A_8$ と言われる。 j 、 y 、および z のそれが 3 であり k が 6 であるときには、アミノ酸はステープルド $A_5 - B_5 - A_8$ と言われる。 j 、 y 、および z のそれが 6 であり k が 3 であるときには、アミノ酸はステープルド $A_8 - B_8 - A_5$ と言われる。

【0302】

いくつかの態様において、式 (i) または (i i) の架橋されたアミノ酸は式 (i - d)、(i i - d)、(i - e)、または (i i - e) である。

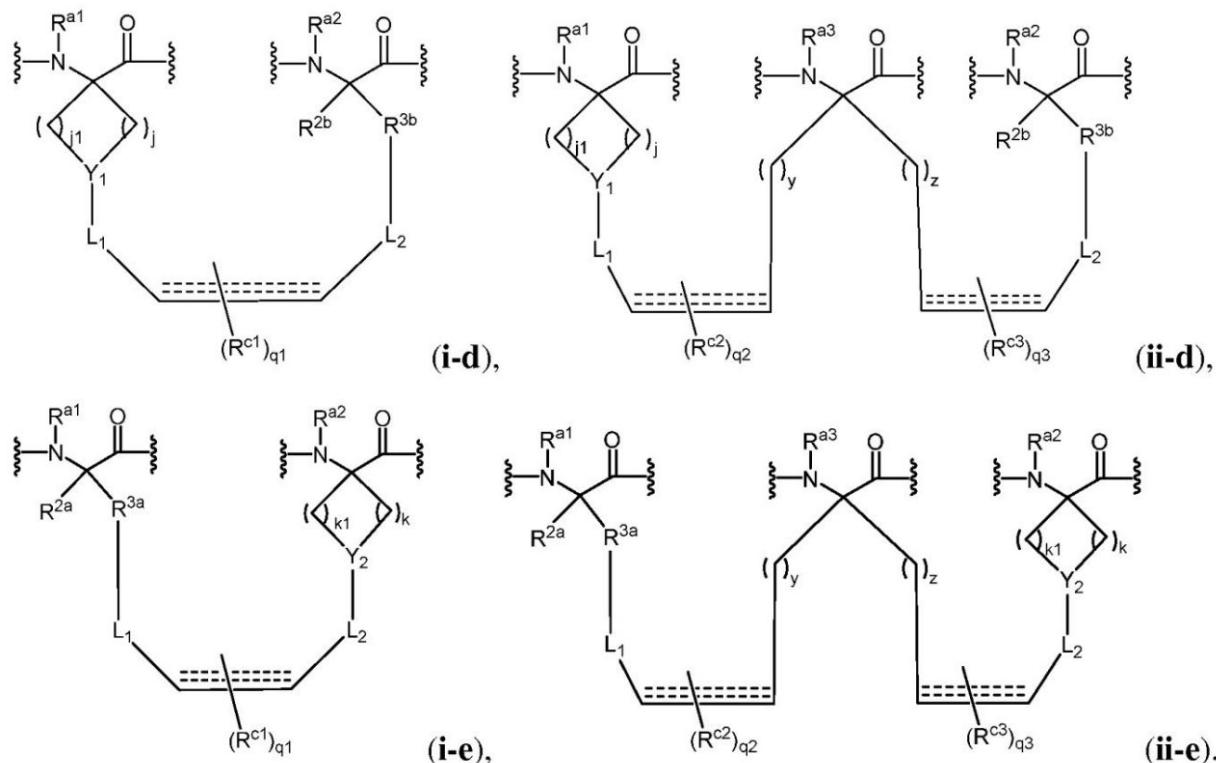
10

20

30

40

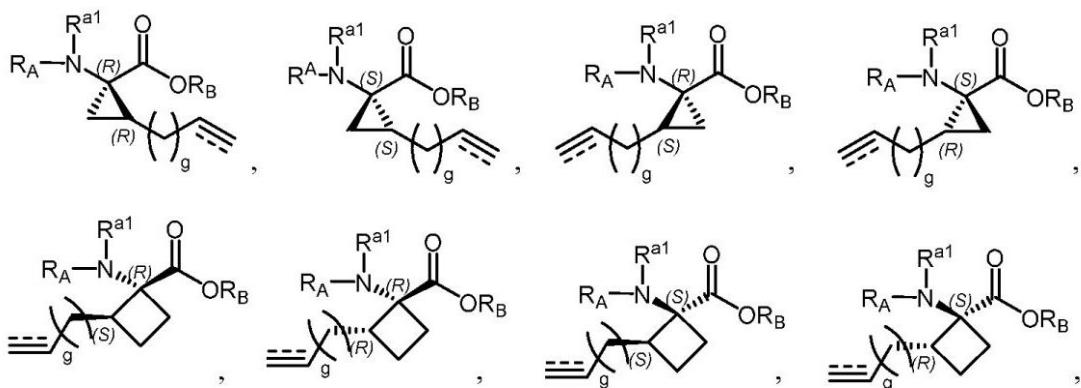
【化97】



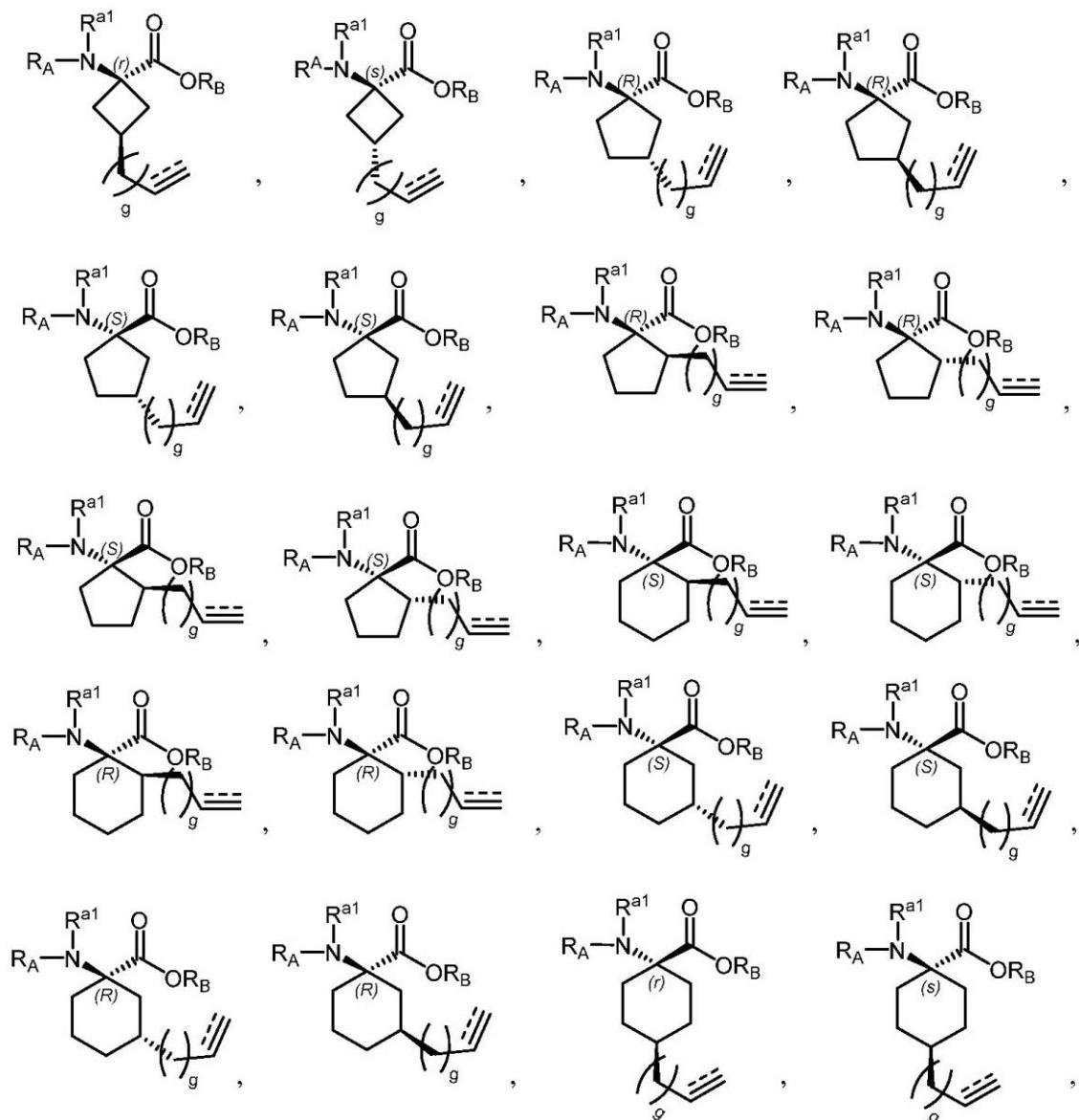
【0303】

いくつかの態様において、式(iii)のアミノ酸は以下の式、

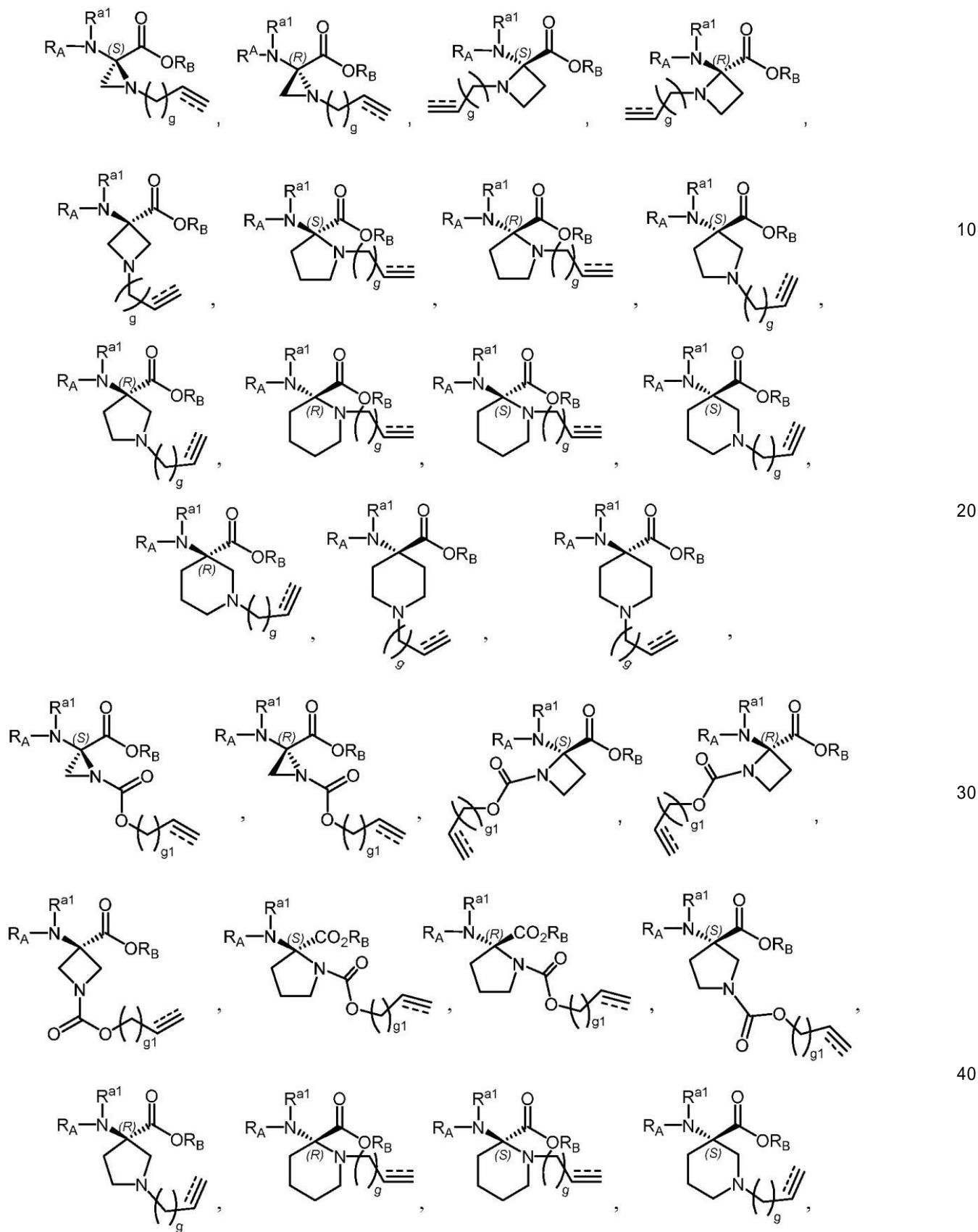
【化98】



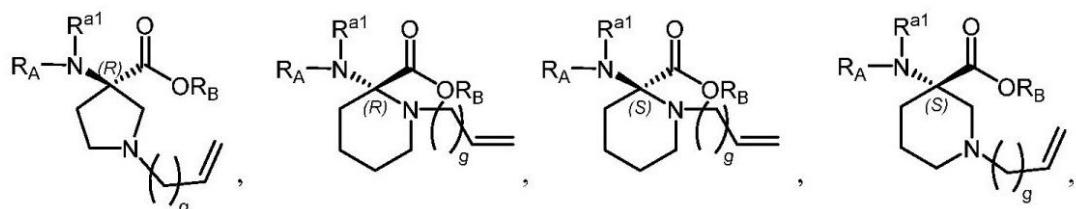
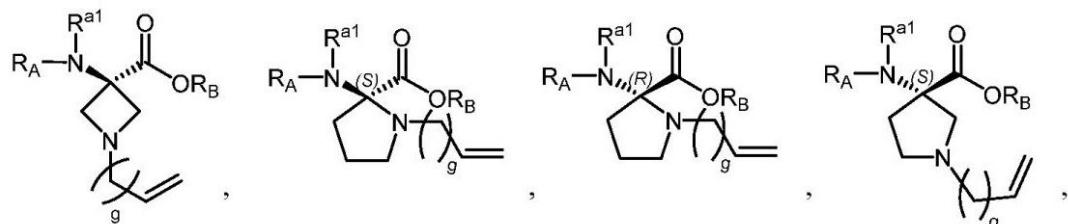
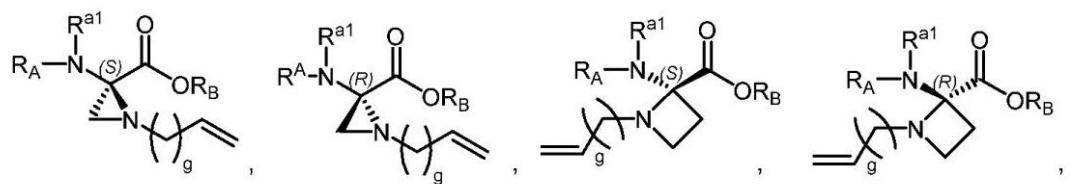
【化99】



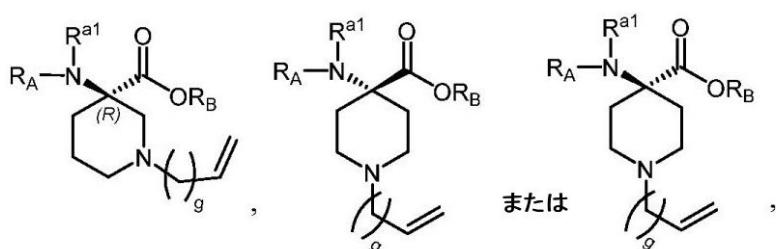
【化 1 0 0】



【化101】



10



20

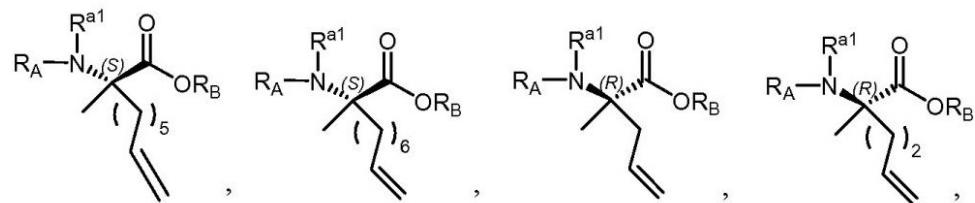
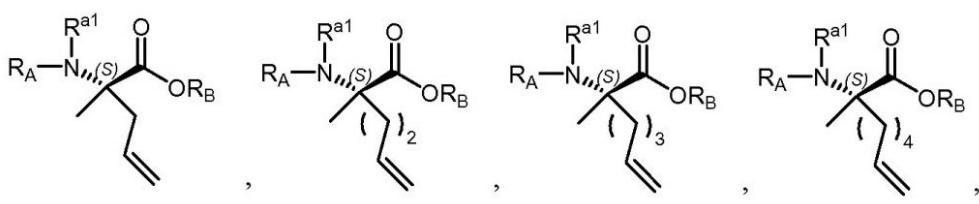
およびその塩の1つである。

【0304】

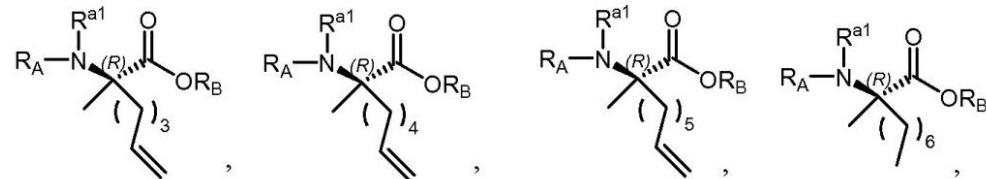
いくつかの態様において式(iii)のアミノ酸は以下の式の1つである。

30

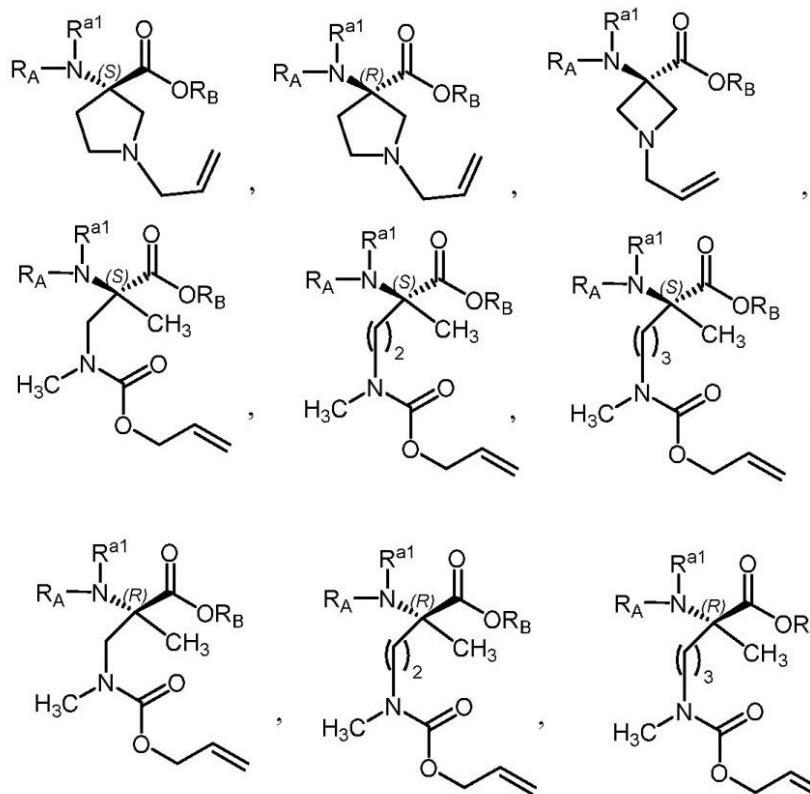
【化102】



40



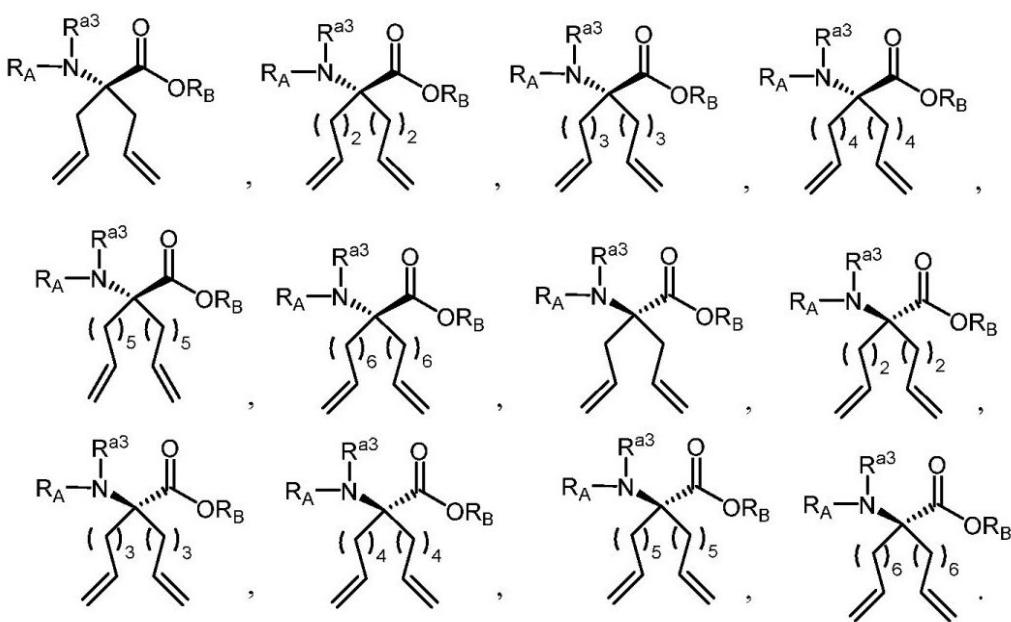
【化103】



【0305】

いくつかの態様において式(i v)のアミノ酸は以下の式の1つである。

【化104】

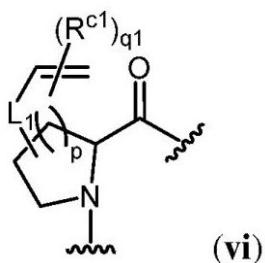


Proロック

【0306】

いくつかの態様において、本願に記載されている前駆体ポリペプチドは、式(i i i)のアミノ酸の代わりにまたはそれに加えて式(v i)のアミノ酸を含み、

【化105】



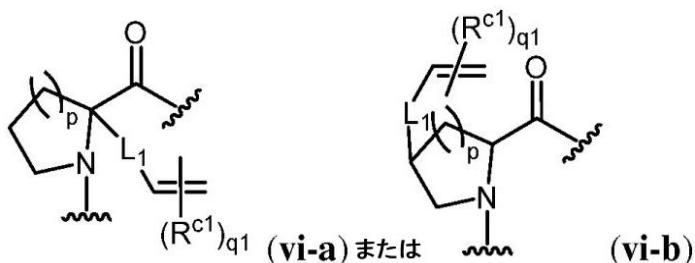
式中、 p は1または2であり、 L_1 、 R^{c1} 、および q_1 は本願において定義されている通りである。

10

【0307】

あるさらなる態様において、式(vi)のアミノ酸は式(vi-a)または(vi-b)である。

【化106】

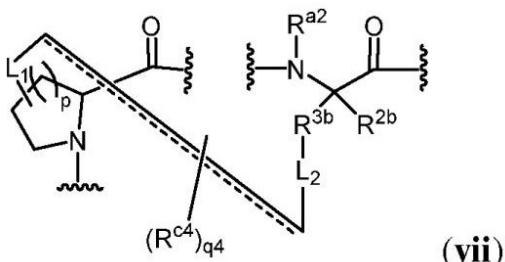


20

【0308】

いくつかの態様において、式(vi)および(iii)のアミノ酸を含む前駆体ポリペプチドは、閉環メタセシス触媒との接触によって式(vi)のステープルドポリペプチドを生じ、

【化107】



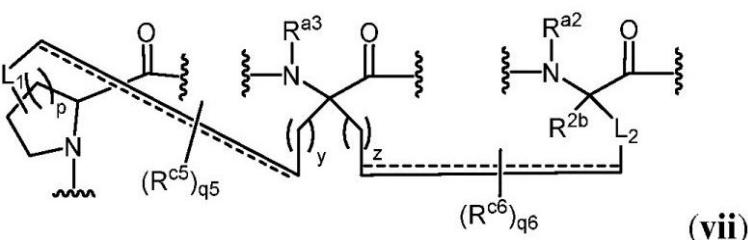
30

式中、 p は1または2であり、 L_1 、 L_2 、 R^{3b} 、 R^{2b} 、 R^{a2} 、 R^{c4} 、 p 、および q_4 は本願において定義されている通りである。

【0309】

いくつかの態様において、式(vi)、(iii)、および(iv)のアミノ酸を含む前駆体ポリペプチドは、閉環メタセシス触媒との接触によって式(viii)のステップドポリペプチドを生じ、

【化108】



40

式中、 p は1または2であり、 L_1 、 L_2 、 R^{2b} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{c5} 、 R^{c6} 、

50

q⁵、q⁶、R^{c5}、およびR^{c6}は本願において定義されている通りである。

【0310】

いくつかの態様において、「proロック」モチーフはポリペプチドのN末端に位置する。

インスリンアナログ

【0311】

本開示は、インスリンおよびインスリン増感薬 C T ポリペプチドのモチーフを組み合わせているインスリンアナログをもまた提供する。本願において提供されるインスリンアナログは高い結合親和性をIRに対して示し、それによってIRの活性立体配座を延ばす。提供されるインスリンアナログは、

10

- (i) 本願に記載されているポリペプチドと、
- (ii) インスリンA鎖ポリペプチドと、
- (iii) インスリンB鎖ポリペプチドと、

を含み、

ポリペプチドはリンカーを介してインスリンA鎖ポリペプチドに連結され、

リンカーは任意に置換されていてもよいアルキレン-C(=O)-、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン-C(=O)-、任意に置換されていてもよいアルケニレン-C(=O)-、任意に置換されていてもよいアルキニレン-C(=O)-、任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレン-C(=O)-、任意に置換されていてもよいヘテロアルキニレン-C(=O)-、任意に置換されていてもよいシクロアルキレン-C(=O)-、任意に置換されていてもよいアリーレン-C(=O)-、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキレン-C(=O)-、任意に置換されていてもよいアラルキレン-C(=O)-、または任意に置換されていてもよいヘテロアラルキレン-C(=O)-である。

20

【0312】

提供されるインスリンアナログは、当分野において公知の融合したA鎖およびB鎖を含有するインスリンアナログまたはいずれかの脊椎動物インスリンのアナログであり得る。いくつかの態様において、インスリンアナログは哺乳動物インスリンアナログ、例えばヒト、マウス、げっ歯類、ウシ、馬、またはイヌインスリンアナログである。他の態様において、インスリンアナログはヒツジ、クジラ、ラット、ゾウ、モルモット、またはチンチラインスリンのアナログである。

30

【0313】

いくつかの態様において、提供されるインスリンアナログは野生型ヒトイインスリンのものに類似のまたはそれ未満の等電点を有し、それによって中性pH条件における蛋白質の可溶性を保存する。

【0314】

提供されるインスリンアナログは、既存のインスリンアナログ、改変インスリン、または様々な医薬製剤（例えばヒトイインスリンに加えて、レギュラーインスリン、N P H インスリン、レンティインスリン、またはウルトラレンティインスリン）中に存在するいくつもの変化のいずれかをもまた利用し得るということがさらに見込まれる。提供されるインスリンアナログは、臨床的に用いられてはいないが実験的には依然として有用であるヒトイインスリンのアナログ（例えばDKP-インスリン。これは置換Asp^{B10}、Lys^{B28}、およびPro^{B29}またはAsp^{B9}置換を含有する）中に存在する置換をもまた含有し得る。しかしながら、本発明はヒトイインスリンおよびそのアナログに限定されない。限定しない例として、ブタ、ウシ、馬、およびイヌインスリンなどの動物インスリンにもまたこれらの置換がなされ得るということもまた見込まれる。なおその上に、ヒトおよび動物インスリン間の類似性とヒトイインスリン患者における動物インスリンの歴史とに鑑みて、インスリンの配列の他の小さい改変、とりわけ「保存的な」置換と考えられる置換が導入され得るということもまた見込まれる。いくつかの態様においてインスリンA鎖ポリペプチドおよびB鎖ポリペプチドはヒトイインスリンである。いくつかの態様においてインスリン

40

50

A鎖ポリペプチドおよびB鎖ポリペプチドはネイティブなヒトインスリンである。いくつかの態様においてインスリンA鎖ポリペプチドはG I V E Q C C A S V C S L Y Q L E N Y C Nのアミノ酸配列を含む。いくつかの態様においてインスリンA鎖ポリペプチドはアミノ酸配列G I V E Q C C T S I C S L Y Q L E N Y C Nを含む。いくつかの態様においてインスリンB鎖ポリペプチドはアミノ酸配列F V N Q H L C G D H L V E A L Y L V C G E R G F F Y T P K Tを含む。いくつかの態様においてインスリンB鎖ポリペプチドはアミノ酸配列F V N Q H L C G D H L V E A L Y L V C G E R G F F Y T K P Tを含む。

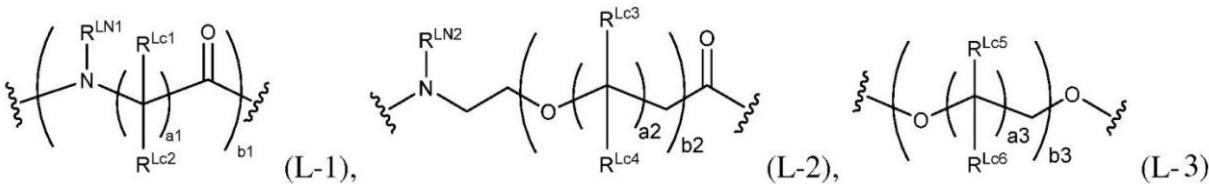
【0315】

いくつかの態様において、提供されるインスリンアナログは、少なくとも1つのジスルフィド架橋を介してインスリンA鎖ポリペプチドに共有結合的に繋がれたインスリンB鎖ポリペプチドを有する。いくつかの態様において、提供されるインスリンアナログは、2つのジスルフィド架橋を介してインスリンA鎖ポリペプチドに共有結合的に繋がれたインスリンB鎖ポリペプチドを有する。

【0316】

リンカーは、ステープルドまたはステッチドペプチドおよびインスリンA鎖を取り付けるために鎖の各末端に連結官能基を含有する直線状の親水性ポリマー鎖である。いくつかの態様において、リンカーはポリペプチドのC末端アミノ酸およびインスリンA鎖ポリペプチドのN末端アミノ酸に取り付けられる。いくつかの態様において、インスリンアナログ中のリンカーは任意に置換されてもよいアルキレン-C(=O)-、任意に置換されてもよいヘテロアルキレン-C(=O)-、任意に置換されてもよいアルケニレン-C(=O)-、任意に置換されてもよいヘテロアルケニレン-C(=O)-、任意に置換されてもよいアルキニレン-C(=O)-、任意に置換されてもよいヘテロアルキニレン-C(=O)-、任意に置換されてもよいシクロアルキレン-C(=O)-、任意に置換されてもよいアリーレン-C(=O)-、任意に置換されてもよいヘテロアリーレン-C(=O)-、任意に置換されてもよいアラルキレン-C(=O)-、または任意に置換されてもよいヘテロアラルキレン-C(=O)-である。いくつかの態様において、リンカーはポリグリシン、ポリエチレングリコール、ポリブロピレングリコール、ポリメタクリルアミド、ポリヒドロキシエチルアクリレート、ポリヒドロキシプロピルメタクリレート、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸、またはポリオキシアルケンである。いくつかの態様においてリンカーはポリグリシン(polyglcycine)またはポリエチレングリコールである。いくつかの態様において、リンカーは式(L-1)～式(L-3)の1つであり、

【化109】



式中、

R^{LN1} または R^{LN2} のそれぞれは独立して水素、任意に置換されてもよい C_1 ~ C_6 アルキル、または窒素保護基であり、

R^{Lc1} 、 R^{Lc2} 、 R^{Lc3} 、 R^{Lc4} 、 R^{Lc5} 、および R^{Lc6} のそれぞれは独立して水素、任意に置換されてもよい脂肪族、任意に置換されてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されてもよいアリール、任意に置換されてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されてもよいヒドロキシル、任意に置換されてもよいチオール、任意に置換されてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロであり、

a1、a2、a3、b1、b2、および b3 のそれぞれは独立して 1 ~ 10 の整数であ

10

20

30

40

40

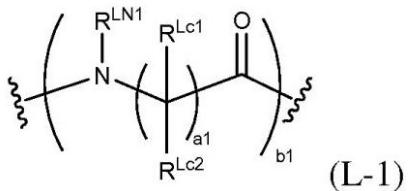
50

る。

【0317】

いくつかの態様においてリンカーは式

【化110】



10

であり、式中、 R^{LN1} は水素、任意に置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、または窒素保護基であり、 R^{LC1} および R^{LC2} のそれぞれは独立して水素、任意に置換されていてもよい脂肪族、任意に置換されていてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されていてもよいヒドロキシル、任意に置換されていてもよいチオール、任意に置換されていてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロであり、 a_1 および b_1 のそれぞれは独立して 1 ~ 10 の整数である。

【0318】

いくつかの態様において R^{LN1} は水素である。いくつかの態様において、 R^{LN1} は任意に置換されていてもよい C_{1-6} アルキルまたは窒素保護基である。いくつかの態様において、 R^{LN1} はメチル、エチル、またはプロピルである。いくつかの態様において R^{LN1} は窒素保護基であり、窒素保護基は TBS、TBPB、Bn、BOC、Cbz、Fmoc、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、または Ts である。

20

【0319】

いくつかの態様において、 R^{LC1} は独立して水素、任意に置換されていてもよい脂肪族、任意に置換されていてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されていてもよいヒドロキシル、任意に置換されていてもよいチオール、任意に置換されていてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロである。いくつかの態様において R^{LC1} は水素である。いくつかの態様において、 R^{LC1} は任意に置換されていてもよい脂肪族、任意に置換されていてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されていてもよいヒドロキシル、任意に置換されていてもよいチオール、任意に置換されていてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロである。いくつかの態様において R^{LC1} は任意に置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。いくつかの態様において R^{LC1} はメチル、エチル、またはプロピルである。

30

【0320】

いくつかの態様において、 R^{LC2} は独立して水素、任意に置換されていてもよい脂肪族、任意に置換されていてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されていてもよいヒドロキシル、任意に置換されていてもよいチオール、任意に置換されていてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロである。いくつかの態様において R^{LC2} は水素である。いくつかの態様において、 R^{LC2} は任意に置換されていてもよい脂肪族、任意に置換されていてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されていてもよいヒドロキシル、任意に置換されていてもよいチオール、任意に置換されていてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロである。いくつかの態様において R^{LC2} は任意に置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。いくつかの態様において R^{LC2} はメチル、エチル、またはプロピルである。

40

【0321】

50

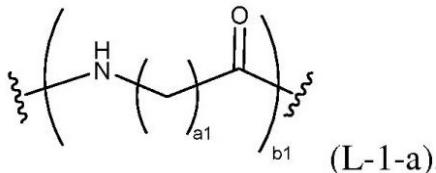
いくつかの態様において a_1 は 1 である。いくつかの態様において a_1 は 2 である。いくつかの態様において a_1 は 3 である。いくつかの態様において a_1 は 4 である。いくつかの態様において a_1 は 5 である。いくつかの態様において a_1 は 6 である。いくつかの態様において a_1 は 7 である。いくつかの態様において a_1 は 8 である。いくつかの態様において a_1 は 9 である。いくつかの態様において a_1 は 10 である。いくつかの態様において b_1 は 1 である。いくつかの態様において b_1 は 2 である。いくつかの態様において b_1 は 3 である。いくつかの態様において b_1 は 4 である。いくつかの態様において b_1 は 5 である。いくつかの態様において b_1 は 6 である。いくつかの態様において b_1 は 7 である。いくつかの態様において b_1 は 8 である。いくつかの態様において b_1 は 9 である。いくつかの態様において b_1 は 10 である。

10

【 0 3 2 2 】

いくつかの態様において、リンカーは式

【化 1 1 1】



20

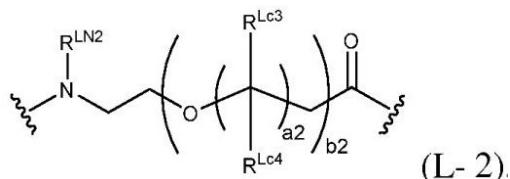
30

40

【 0 3 2 3 】

いくつかの態様において、リンカーは式

【化112】



であり、式中、R^{L N 2}は水素、任意に置換されてもよいC₁~₆アルキル、または窒素保護基であり、R^{L c 3}およびR^{L c 4}のそれぞれは独立して水素、任意に置換されてもよい脂肪族、任意に置換されてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されてもよいアリール、任意に置換されてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されてもよいヒドロキシル、任意に置換されてもよいチオール、任意に置換されてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロであり、a₂およびb₂のそれぞれは独立して1~10の整数である。

10

【0324】

いくつかの態様においてR^{L N 2}は水素である。いくつかの態様においてR^{L N 2}は任意に置換されてもよいC₁~₆アルキルまたは窒素保護基である。いくつかの態様においてR^{L N 2}はメチル、エチル、またはプロピルである。いくつかの態様においてR^{L N 2}は窒素保護基であり、窒素保護基はTBS、TBP S、Bn、BOC、Cbz、Fmoc、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、またはTsである。

20

【0325】

いくつかの態様においてR^{L c 3}は独立して水素、任意に置換されてもよい脂肪族、任意に置換されてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されてもよいアリール、任意に置換されてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されてもよいヒドロキシル、任意に置換されてもよいチオール、任意に置換されてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロである。いくつかの態様においてR^{L c 3}は水素である。いくつかの態様においてR^{L c 3}は任意に置換されてもよい脂肪族、任意に置換されてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されてもよいアリール、任意に置換されてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されてもよいヒドロキシル、任意に置換されてもよいチオール、任意に置換されてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロである。いくつかの態様においてR^{L c 3}は任意に置換されてもよいC₁~₆アルキルである。いくつかの態様においてR^{L c 3}はメチル、エチル、またはプロピルである。

30

【0326】

いくつかの態様においてR^{L c 4}は独立して水素、任意に置換されてもよい脂肪族、任意に置換されてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されてもよいアリール、任意に置換されてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されてもよいヒドロキシル、任意に置換されてもよいチオール、任意に置換されてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロである。いくつかの態様においてR^{L c 4}は水素である。いくつかの態様においてR^{L c 4}は任意に置換されてもよい脂肪族、任意に置換されてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されてもよいアリール、任意に置換されてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されてもよいヒドロキシル、任意に置換されてもよいチオール、任意に置換されてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロである。いくつかの態様においてR^{L c 4}は任意に置換されてもよいC₁~₆アルキルである。いくつかの態様においてR^{L c 4}はメチル、エチル、またはプロピルである。

40

【0327】

いくつかの態様においてa₂は1である。いくつかの態様においてa₂は2である。いくつかの態様においてa₂は3である。いくつかの態様においてa₂は4である。いくつかの態様においてa₂は5である。いくつかの態様においてa₂は6である。いくつかの態様においてa₂は7である。いくつかの態様においてa₂は8である。いくつかの態様

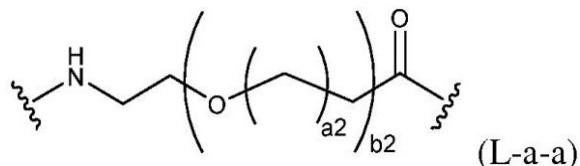
50

において a_2 は 9 である。いくつかの態様において a_2 は 10 である。いくつかの態様において b_2 は 1 である。いくつかの態様において b_2 は 2 である。いくつかの態様において b_2 は 3 である。いくつかの態様において b_2 は 4 である。いくつかの態様において b_2 は 5 である。いくつかの態様において b_2 は 6 である。いくつかの態様において b_2 は 7 である。いくつかの態様において b_2 は 8 である。いくつかの態様において b_2 は 9 である。いくつかの態様において b_2 は 10 である。

【 0 3 2 8 】

いくつかの態様において、リンカーは、

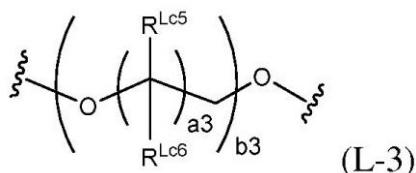
【化 1 1 3】



〔 0 3 2 9 〕

いくつかの態様において、リンカーは、

【化114】



であり、式中、 R^{Lc5} および R^{Lc6} のそれぞれは独立して水素、任意に置換されてもよい脂肪族、任意に置換されてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されてもよいアリール、任意に置換されてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されてもよいヒドロキシル、任意に置換されてもよいチオール、任意に置換されてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロであり、 a_3 および b_3 のそれぞれは独立して 1 ~ 10 の整数である。

10

【0330】

いくつかの態様において、 R^{Lc5} は独立して水素、任意に置換されてもよい脂肪族、任意に置換されてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されてもよいアリール、任意に置換されてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されてもよいヒドロキシル、任意に置換されてもよいチオール、任意に置換されてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロである。いくつかの態様において R^{Lc5} は水素である。いくつかの態様において、 R^{Lc5} は任意に置換されてもよい脂肪族、任意に置換されてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されてもよいアリール、任意に置換されてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されてもよいヒドロキシル、任意に置換されてもよいチオール、任意に置換されてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロである。いくつかの態様において R^{Lc5} は任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキルである。いくつかの態様において R^{Lc5} はメチル、エチル、またはプロピルである。

20

【0331】

いくつかの態様において、 R^{Lc6} は独立して水素、任意に置換されてもよい脂肪族、任意に置換されてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されてもよいアリール、任意に置換されてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されてもよいヒドロキシル、任意に置換されてもよいチオール、任意に置換されてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロである。いくつかの態様において R^{Lc6} は水素である。いくつかの態様において、 R^{Lc6} は任意に置換されてもよい脂肪族、任意に置換されてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されてもよいアリール、任意に置換されてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されてもよいヒドロキシル、任意に置換されてもよいチオール、任意に置換されてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロである。いくつかの態様において R^{Lc6} は任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキルである。いくつかの態様において R^{Lc6} はメチル、エチル、またはプロピルである。

30

【0332】

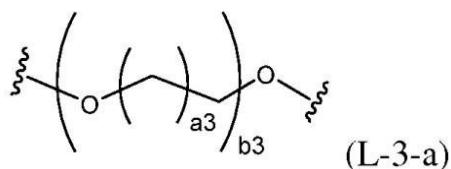
いくつかの態様において a_3 は 1 である。いくつかの態様において a_3 は 2 である。いくつかの態様において a_3 は 3 である。いくつかの態様において a_3 は 4 である。いくつかの態様において a_3 は 5 である。いくつかの態様において a_3 は 6 である。いくつかの態様において a_3 は 7 である。いくつかの態様において a_3 は 8 である。いくつかの態様において a_3 は 9 である。いくつかの態様において a_3 は 10 である。いくつかの態様において b_3 は 1 である。いくつかの態様において b_3 は 2 である。いくつかの態様において b_3 は 3 である。いくつかの態様において b_3 は 4 である。いくつかの態様において b_3 は 5 である。いくつかの態様において b_3 は 6 である。いくつかの態様において b_3 は 7 である。いくつかの態様において b_3 は 8 である。いくつかの態様において b_3 は 9 である。いくつかの態様において b_3 は 10 である。

40

【0333】

50

いくつかの態様において、リンカーは、
【化115】



であり、式中、 a_3 および b_3 のそれぞれは独立して1～10の整数である。いくつかの態様において a_3 は1であり、 b_3 は1である。いくつかの態様において a_3 は1であり、 b_3 は2である。いくつかの態様において a_3 は1であり、 b_3 は3である。いくつかの態様において a_3 は1であり、 b_3 は4である。いくつかの態様において a_3 は1であり、 b_3 は5である。いくつかの態様において a_3 は1であり、 b_3 は6である。いくつかの態様において a_3 は1であり、 b_3 は7である。態様において、 a_3 は1であり、 b_3 は8である。いくつかの態様において a_3 は2であり、 b_3 は1である。いくつかの態様において a_3 は2であり、 b_3 は2である。いくつかの態様において a_3 は2であり、 b_3 は3である。いくつかの態様において a_3 は2であり、 b_3 は4である。いくつかの態様において a_3 は2であり、 b_3 は5である。いくつかの態様において a_3 は2であり、 b_3 は6である。いくつかの態様において a_3 は2であり、 b_3 は7である。いくつかの態様において a_3 は2であり、 b_3 は8である。いくつかの態様において a_3 は3であり、 b_3 は1である。いくつかの態様において a_3 は3であり、 b_3 は2である。いくつかの態様において a_3 は3であり、 b_3 は3である。いくつかの態様において a_3 は3であり、 b_3 は4である。いくつかの態様において a_3 は3であり、 b_3 は5である。いくつかの態様において a_3 は3であり、 b_3 は6である。いくつかの態様において a_3 は3であり、 b_3 は7である。いくつかの態様において a_3 は3であり、 b_3 は8である。いくつかの態様において a_3 は4であり、 b_3 は1である。いくつかの態様において a_3 は4であり、 b_3 は2である。いくつかの態様において a_3 は4であり、 b_3 は3である。いくつかの態様において a_3 は4であり、 b_3 は4である。いくつかの態様において a_3 は4であり、 b_3 は5である。いくつかの態様において a_3 は4であり、 b_3 は6である。いくつかの態様において a_3 は4であり、 b_3 は7である。いくつかの態様において a_3 は4であり、 b_3 は8である。いくつかの態様において a_3 は5であり、 b_3 は1である。いくつかの態様において a_3 は5であり、 b_3 は2である。いくつかの態様において a_3 は5であり、 b_3 は3である。いくつかの態様において a_3 は5であり、 b_3 は4である。いくつかの態様において a_3 は5であり、 b_3 は5である。いくつかの態様において a_3 は5であり、 b_3 は6である。いくつかの態様において a_3 は5であり、 b_3 は7である。いくつかの態様において a_3 は5であり、 b_3 は8である。いくつかの態様において a_3 は1であり、 b_3 は1、2、または3である。

【0334】

提供されるインスリンアナログは逐次手法または収束的手法のいずれかによって化学合成によってなされ得る。一般的な逐次合成手法として、本願に記載されているインスリンアナログを調製する方法は、

(a) ポリペプチド-リンカー付加体を与えるためにリンカーと本願に記載されているポリペプチドのC末端アミノ酸をカップリングするステップと、

(b) ポリペプチド-リンカー-A鎖付加体を与えるためにインスリンA鎖ポリペプチドのN末端アミノ酸とステップ(a)からのポリペプチド-リンカー付加体をカップリングするステップと、

(c) インスリンB鎖ポリペプチドのN末端アミノ酸とポリペプチド-リンカー-A鎖付加体をカップリングするステップと、
を含む。

【0335】

例示の逐次合成手法が図7に示されている。SPPS技術を用いてポリペプチド-リン

10

20

30

40

50

カ-付加体を与えるために、式(Ⅰ)のステープルドまたはステッチド(stiched)ポリペプチド(すなわち安定化されたCTポリペプチド)のC末端アミノ酸がリンカ-とカップリングされる。次に、標準的なSPPS技術を用いてポリペプチド-リンカ-付加体にインスリンA鎖が融合する。固体支持体からポリペプチド-リンカ-A鎖付加体を切断した後に、ポリペプチド-リンカ-A鎖付加体はフォールディング条件下でインスリンB鎖と共にインキュベーションされて、ネイティブなインスリン中に見いだされる3つのジスルフィド架橋を保持するキメラのインスリン/CT構築物に到達する。この逐次手法は、種々の化学的リンカ-を保持するインスリンアナログ(analogue)のパネルへの単純な経路を提供する。

【0336】

10

別の例示的な逐次手法はシリルクロリド-スルホキシド法である(Akaji, K., Fujino, K., Tatsumi, T. & Kiso, Y. Total synthesis of human insulin by regioselective d isulfide formation using the silyl chloride-sulfoxide method. J Am Chem Soc 115, 11384-11392 (1993))。この戦略においては、3つの異なるオルトゴナルチオール保護基(トリチル、アセトアミドメチル、およびtert-ブチル)を有するシステインの複数対がSPPSによってインスリンAおよびB鎖中に導入される。樹脂からのペプチドの切断後に、保護基が連続的に除かれて、部位特異的なジスルフィド結合形成のために一度に一対のチオール基を開放する。

【0337】

20

その代わりには、提供されるインスリンアナログは収束的手法によって合成され得る。一般的な収束的合成手法として、本願に記載されているインスリンアナログを調製する方法は、

- (a) ポリペプチド-リンカ-付加体を与えるためにリンカ-と請求項1のポリペプチドのC末端アミノ酸をカップリングするステップ、
- (b) A鎖-B鎖付加体を与えるために少なくとも1つのジスルフィド架橋を介してインスリンB鎖とインスリンA鎖をカップリングするステップ、
- (c) ステップ(b)のA鎖-B鎖付加体のN末端アミノ酸とステップ(a)からのポリペプチド-リンカ-付加体をカップリングするステップ、
を含む。

【0338】

30

例示の収束的合成手法が図8に示されている。逐次(sequential)合成手法を用いて、A鎖のN末端に追加のシステインを保持するA鎖-B鎖付加体が合成され、フォールディングされる。ネイティブケミカルライゲーション(NCL)が次に用いられ、ステープルドまたはステッチドポリペプチドをA鎖-B鎖付加体のN末端アミノ酸とカップリングしてインスリンアナログを提供する。

医薬組成物

【0339】

40

本開示は、本願に記載されている安定化された(ステッチドまたはステープルド)ポリペプチドと任意に医薬的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。本開示は、本願に記載されているインスリンアナログと任意に医薬的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物をもまた提供する。本開示の目的のためには、言い回し「活性成分」は、一般的に本願に記載されている安定化されたポリペプチドを言う。

【0340】

本願において提供される医薬組成物の記載は、ヒトへの投与にとって好適である医薬組成物に主として関するが、当業者には当然のことながら、かかる組成物は一般的にいろいろな動物への投与にとって好適である。組成物を様々な動物への投与にとって好適にするためのヒトへの投与にとって好適な医薬組成物の改変は周知であり、通常の獣医薬理学者はせいぜいごく通常の実験によってかかる改変を設計および/または実施しえる。

【0341】

50

本願に記載されている医薬組成物の製剤は、薬理学の分野において公知であるかまたは

今後開発されるいざ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、活性成分を担体および／または1つもしくは2つ以上の他の補助的な成分と結びつけるステップと、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こととを含む。

【0342】

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。本願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、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と一般的には等しい。

10

【0343】

本開示の医薬組成物中における活性成分、医薬的に許容される賦形剤、および／またはいざれかの追加の成分の相対量は、処置される対象の素性、サイズ、および／または状態に依存して、さらに組成物が投与されるべき経路に依存して変わるであろう。例えば、組成物は0.1%～100%（w/w）の活性成分を含み得る。

【0344】

医薬組成物は医薬的に許容される賦形剤を含み得、これは、本願において用いられる場合には、いざ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、所望の特定の剤形に適するように含む。Remingtonの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様々な担体およびその調製のための公知技術を開示している。いざ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性である（例えば、いざれかの望ましくない生物学的効果を生成すること、または別様に、医薬組成物のいざれかの他の成分（単数または複数）と有害な様式で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であると考えられる。

20

【0345】

いくつかの態様において、医薬的に許容される賦形剤は少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、または100%純粋である。いくつかの態様において、賦形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。いくつかの態様において、賦形剤は米国食品医薬品局によって認可されている。いくつかの態様において賦形剤は医薬グレードである。いくつかの態様において、賦形剤は米国薬局方（U.S.P.）、欧州薬局方（E.P.）、英国薬局方、および／または国際薬局方の基準を満たす。

30

【0346】

医薬組成物の製造に用いられる医薬的に許容される賦形剤は、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、これに限定されない。かかる賦形剤は本発明の製剤中に任意に含まれ得る。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賦形剤は製剤者の判断にしたがって組成物中に存在し得る。

40

【0347】

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、スクロース、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、コーンスターク、粉糖など、およびその組み合わせを含むが、これに限定されない。

【0348】

例示的な造粒および／または分散剤は、馬鈴薯澱粉、コーンスターク、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、グーガム、シトラスパルプ、寒天、

50

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（クロスポビドン）、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4級アンモニウム化合物など、およびその組み合わせを含むが、これに限定されない。

【0349】

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、コンドラックス（chondrus）、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〔Myrij-45〕、ポリオキシエチレン水添ヒマシ油、ポリエキシル化ヒマシ油、ステアリン酸ポリオキシメチレン、およびソルトール）、スクロース脂肪酸エステル、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、ブルロニック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など、および／またはその組み合わせを含むが、これに限定されない。

【0350】

例示的な結合剤は、澱粉（例えばコーンスター^チおよび澱粉ペースト）、ゼラチン、糖（例えばスクロース、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、パンワール（panwar）ガム、ガティガム、イサポル（isapol）殼粘液、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、アルコールなど、およびその組み合わせを含むが、これに限定されない。

【0351】

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

10

20

30

40

50

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、トコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アカルビル(acorbyl)、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、これに限定されない。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、およびチメロサールを含むが、これに限定されない。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、これに限定されない。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、これに限定されない。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、-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、これに限定されない。他の保存料は、トコフェロール、酢酸トコフェロール、デテロオキシム(deteroxime)メシレート、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ド(toluened)(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、これに限定されない。いくつかの態様において保存料は抗酸化剤である。他の態様において保存料はキレート剤である。

【0352】

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、エチルアルコールなど、およびその組み合わせを含むが、これに限定されない。

【0353】

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(behanate)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など、およびその組み合わせを含むが、これに限定されない。

【0354】

例示的な油は、アーモンド、アンズ核、アボカド、ババスト、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

10

20

30

40

50

、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、ヒヨウタン、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、これに限定されない。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、これに限定されない。

10

【0355】

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、およびエリキシル剤を含むが、これに限定されない。活性成分に加えて、液体剤形は、当分野において通例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vant、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いくつかの態様において、本開示のポリペプチドは、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。

20

【0356】

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、好適な分散または湿潤剤および懸濁剤を用いて公知技術にしたがって製剤され得る。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、またはエマルション、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液であり得る。使用され得る許容される基剤および溶媒には、水、リングル液（U S P）、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使用されている。この目的にはいずれかの無刺激性の不揮発性油が使用され得、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物中に用いられる。

30

【0357】

注射用製剤は、例えば細菌リテ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、使用に先立って滅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。

40

【0358】

薬物の効果を長引かせるためには、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、不良な水可溶性を有する結晶または非結晶材料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した吸収は、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。

【0359】

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賦形

50

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) 充填剤または增量剤、例えば澱粉、ラクトース、スクロース、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、スクロース、およびアカシア、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) 吸收促進剤、例えば第4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、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。

10

【0360】

類似の種類の固体組成物が、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使用され得、賦形剤、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。それらは任意に乳白剤を含み得、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分において、任意に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、ポリマー性物質およびワックスを含む。類似の種類の固体組成物が、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使用され得、賦形剤、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（polyethylene）グリコールおよび同様のものを用いる。

20

【0361】

活性成分は、上に記されている1つまたは2つ以上の賦形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、徐放コーティング、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。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、例えばスクロース、ラクトース、または澱粉と混合され得る。かかる剤形は、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。それらは任意に乳白剤を含み得、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分において、任意に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、ポリマー性物質およびワックスを含む。

30

【0362】

本開示のポリペプチドの外用および / または経皮投与のための剤形は、軟膏、ペースト、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、要求される場合に、活性成分は無菌条件下で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 / または緩衝液と混合される。加えて、本開示は経皮パッチの使用を考え、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、例えば適当な媒体中に活性成分を溶解および / 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・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。

40

【0363】

本明細書に記載される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、例えば米国特許第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号に記載されているものを含む。皮内組成物は、皮

50

膚中への針の有効挿入長を限定するデバイス、例えばPCT公開WO99/34850に記載されているものおよびその機能上の均等物によって投与され得る。液体噴射注射器によっておよび/または角質層を貫いて真皮に達する噴射を生成する針によって、真皮に液体ワクチンを送達する噴射注射デバイスが好適である。噴射注射デバイスは例えば米国特許第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号、ならびにPCT公開WO97/37705およびWO97/13537に記載されている。圧縮気体を用いて粉末形態のワクチンを加速させ、皮膚の外層を通して真皮に至らせるバリスティックな粉末/粒子送達デバイスが好適である。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ラー法に用いられ得る。

10

【0364】

外用投与にとって好適な製剤は、液体および/または半液体調製物、例えばリニメント、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、および/または溶液および/または懸濁物を含むが、これに限定されない。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ほどまで高くあり得る。外用投与のための製剤は、本願に記載されている追加の成分の1つまたは2つ以上をさらに含み得る。

20

【0365】

医薬品の製剤および/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., Lippincott Williams & Wilkins, 2005に見いだされ得る。

使用および処置の方法

【0366】

本発明のポリペプチドおよびインスリンアナログは典型的にはIR調節活性を有する。いくつかの態様において、提供されるポリペプチドはインスリン増感薬として作用し、すなわちインスリンに対するIRの感受性を増強する。一般的に、インスリン増感薬としての外来性CTペプチドは、多くの場合に不良な結合親和性をしめし、蛋白質加水分解と腎臓濾過による急速なクリアランスとが原因で短いインビボ半減期を見せ、細胞内標的の場合には細胞膜に貫入する能力がない (Jenssen, H. & Aspmo, S. I. Serum stability of peptides. Methods Mol Biol 494, 177-186 (2008))。本願に記載されているポリペプチドはそれらのネイティブな生物活性の立体配座で安定化されたCTポリペプチドであり、IRとの高親和性相互作用の能力のある「活性」構造へのインスリンの仮定されて来た立体配座のシフトを容易にする。いくつかの態様において、安定化されたポリペプチドはより長いインビボの半減期(half-live)および/または改善された細胞貫入能力をしめす。

30

【0367】

いくつかの態様において、本発明の安定化されたCTポリペプチドはIRに対するインスリンの親和性を改善し、約 $1 \cdot 0 \times 10^{-15}$ ～約 $1 \cdot 0 \times 10^{-5}$ MのEC₅₀値である。いくつかの態様において、本発明の安定化されたCTポリペプチドはIRに対するインスリンの親和性を改善し、約 $1 \cdot 0 \times 10^{-13}$ ～約 $1 \cdot 0 \times 10^{-7}$ MのIC₅₀値である。いくつかの態様において、本発明の安定化されたCTポリペプチドはIRに対するインスリンの親和性を改善し、約 $1 \cdot 0 \times 10^{-12}$ ～約 $1 \cdot 0 \times 10^{-8}$ MのIC₅₀値である。いくつかの態様において、本発明の安定化されたCTポリペプチドはIRに対するインスリンの親和性を改善し、約 $1 \cdot 0 \times 10^{-11}$ ～約 $1 \cdot 0 \times 10^{-9}$ MのIC₅₀値である。いくつかの態様において、本発明の安定化されたCTポリペプチドはIRに対するインスリンの親和性を改善し、約 $1 \cdot 0 \times 10^{-11}$ ～約 $1 \cdot 0 \times 10^{-10}$ MのIC₅₀値である。

40

50

$\times 10^{-8}$ M の $I C_{50}$ 値である。いくつかの態様において、本発明の安定化された CT ポリペプチドは IR に対するインスリンの親和性を改善し、約 1.0×10^{-11} ~ 約 1.0×10^{-10} M の $I C_{50}$ 値である。

【0368】

いくつかの態様において、本発明のインスリンアナログは部分的または完全な IR アゴニストまたはアゴニスト活性を見せる。すなわち、本発明のインスリンアナログは IR に結合し、IR を活性化し、IR によって媒介される活性を作動させる。いくつかの態様において、本発明のインスリンアナログは IR に対する改善された親和性とより効率的なフォールディングとをしめす。いくつかの態様において、インスリンアナログは IR シグナル伝達経路を活性化することによって IR 活性を調節する。

10

【0369】

いくつかの態様において、本発明のインスリンアナログは約 1.0×10^{-15} ~ 約 1.0×10^{-5} M の $E C_{50}$ 値の IR に対する結合親和性を見せる。いくつかの態様において、本発明のインスリンアナログは約 1.0×10^{-13} ~ 約 1.0×10^{-7} M の $I C_{50}$ 値の IR に対する結合親和性を見せる。いくつかの態様において、本発明のインスリンアナログは約 1.0×10^{-12} ~ 約 1.0×10^{-8} M の $I C_{50}$ 値の IR に対する結合親和性を見せる。いくつかの態様において、本発明のインスリンアナログは約 1.0×10^{-11} ~ 約 1.0×10^{-9} M の $I C_{50}$ 値の IR に対する結合親和性を見せる。いくつかの態様において、本発明のインスリンアナログは約 1.0×10^{-11} ~ 約 1.0×10^{-8} M の $I C_{50}$ 値の IR に対する結合親和性を見せる。いくつかの態様において、本発明のインスリンアナログは約 1.0×10^{-11} ~ 約 1.0×10^{-10} M の $I C_{50}$ 値の IR に対する結合親和性を見せる。

20

【0370】

本願に一般的に記載されている通り、1つの側面においては糖尿病状態またはその合併症を処置する方法が提供され、本願に記載されている安定化された（ステーブルドまたはステッチド）ポリペプチドおよび／またはインスリンアナログの有効量をその必要がある対象に投与することを含む。

【0371】

本願において用いられる場合、「糖尿病状態」は糖尿病および前糖尿病を言う。糖尿病は、個人が高血糖を有する一群の代謝疾患を言い、これは体が十分なインスリンを生成しないからかまたは生成されるインスリンに細胞が反応しないからかのいずれかである。この高血糖は、多尿（頻繁な排尿）、多飲（増大した渴き）、および過食（増大した空腹）という古典的症状を生成する。数種類の糖尿病がある。1型糖尿病は体のインスリンを生成する不全からもたらされ、今のところ個人がインスリンを注射またはインスリンポンプを装着することを要求する。2型糖尿病はインスリン抵抗性（細胞がインスリンを適当に用いることが不全である状態。場合によっては絶対的なインスリン不足と組み合わさっている）からもたらされる。妊娠糖尿病は、糖尿病の既往の診断がない妊婦が高い血中グルコースレベルを発症するときに起こる。糖尿病の他の形態は、先天性糖尿病（これはインスリン分泌の遺伝子欠損が原因である）、囊胞性線維症関連糖尿病、グルココルチコイドの高用量によって誘導されるステロイド糖尿病、および単一遺伝子性糖尿病の数形態、例えば若年者の若年発症成人型糖尿病（例えば MODY 1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10）を含む。前糖尿病は、個人の血中グルコースレベルが普通よりも高いが、糖尿病の診断にとって十分に高くはないときに起こる状態を指示する。

30

【0372】

糖尿病の全ての形態は長期合併症のリスクを増大させる。これらは典型的には何年も後に発症するが、その時よりも前に別様に診断を受けていない者においては第 1 の症状であり得る。主要な長期合併症は血管の損傷に関係する。糖尿病は、心血管疾患および大血管症、例えば虚血性心疾患（狭心症、心筋梗塞）、卒中、および末梢血管疾患のリスクを倍加させる。糖尿病は細小血管合併症、例えば小血管の損傷をもまた引き起こす。糖尿病網膜症は、眼の網膜中の血管形成を冒し、眼症状、視力低下、および可能性として失明に至

40

50

り得る。糖尿病性腎症は、腎臓に及ぼす糖尿病の影響であり、腎臓組織の瘢痕性変化、尿中の蛋白質の小量または次第に大量の喪失、およびついには慢性腎臓病に至り得、透析を要求する。糖尿病性ニューロパチーは神経系に及ぼす糖尿病の影響であり、最も通例には足の痺れ、蟻走感、および痛みを引き起こし、変わってしまった感覚が原因の皮膚損傷のリスクをもまた増大させる。脚部の血管疾患と一緒に、ニューロパチーは糖尿病関連の足の問題、例えば糖尿病性足潰瘍（これは処置することが困難であり得、切断術を時には要求する）のリスクに寄与する。

【0373】

本願に一般的に記載されている通り、1つの側面においては、対象中のインスリン受容体の活性を調節する方法が提供され、ポリペプチドまたはその医薬的に許容される塩の生理的有効量を対象に投与することを含む。別の側面においては、対象中のインスリン受容体の活性を調節する方法が提供され、本願に記載されているインスリンアナログまたはその医薬的に許容される塩の生理的有効量を対象に投与することを含む。いくつかの態様において、IRによって媒介される活性または反応を誘導、促進、増強、および／または別様に調節するのに十分な量および条件で、反応性のIRは結合される。

10

【0374】

本願に一般的に記載されている通り、1つの側面においては、対象の血中グルコースレベルを低下させる方法が提供され、本願に記載されているポリペプチドまたはその医薬的に許容される塩の有効量をその必要がある対象に投与することを含む。別の側面においては、対象の血中グルコースレベルを低下させる方法が提供され、本願に記載されているインスリンアナログまたはその医薬的に許容される塩の有効量をその必要がある対象に投与することを含む。別の側面において、本発明は、血中グルコースレベルの減少に用いられる医薬の製造へのポリペプチドまたはインスリンアナログの使用を提供する。いくつかの態様において、提供されるポリペプチドおよび／またはインスリンアナログは、ヒトインスリン受容体保持細胞におけるヒトインスリンの血中グルコース低下能力の少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、またはより多く（例えば約70～100%）だけ血中グルコースレベルを低下させる能力（例えば脂肪細胞の脂肪合成アッセイの結果によって反映される）を有し得る。

20

【0375】

本願に一般的に記載されている通り、1つの側面においてはインスリン受容体を活性化する方法が提供され、本願に記載されているポリペプチドまたはその医薬的に許容される塩の有効量とインスリン受容体を接触させることを含む。別の側面においては、インスリン受容体を活性化する方法が提供され、本願に記載されているインスリンアナログまたはその医薬的に許容される塩の有効量とインスリン受容体を接触させることを含む。いくつかの態様においてインスリン受容体はインビボで接触させられる。いくつかの態様においてインスリン受容体はインビトロで接触させられる。

30

【0376】

安定化されたポリペプチドまたはインスリンアナログは、糖尿病状態または合併症の処置にとって有効ないずれかの量およびいずれかの投与経路を用いて投与され得る。要求される厳密な量は、対象の生物種、年齢、および一般的な状態、感染の重篤度、特定の組成物、その投与のモード、その活性のモード、および同様のものに依存して対象毎に変わり得るであろう。

40

【0377】

安定化されたポリペプチドまたはインスリンアナログは、投与の容易さおよび投与量の均一性のために典型的には単位剤形で製剤される。しかしながら、当然のことながら、医薬組成物の合計の一日量は担当医によって正当な医学的判断の範囲内において判断されるであろう。いずれかの特定の対象のための具体的な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、治療されようとする障害および障害の重篤度、使用される具体的な活性成分の活性、使用される具体的な組成物、対象の年齢、体重、一般的な健康、性別

50

、および食事、使用される具体的な活性成分の投与の時、投与経路、および排泄の速度、処置の期間、使用される具体的な活性成分と組み合わせてまたは同時発生的に用いられる薬物、ならびに医学分野において周知の同様の因子を含む。

【0378】

安定化されたポリペプチドまたはインスリンアナログはいずれかの経路によって投与され得る。いくつかの態様において、安定化されたポリペプチドは種々の経路によって投与され得、それらは、経口、静脈内、筋肉内、動脈内、骨髓内、脊髓内、皮下、心室内、経皮、皮内、直腸内、腔内、腹腔内、外用（粉末、軟膏、クリーム、および／もしくは点薬によるような）、粘膜、経鼻、バッカル（bucal）、経腸、舌下、気管内点滴、気管支内点滴、および／もしくは吸入、ならびに／または経口スプレー、鼻腔スプレー、および／またはエアロゾルを含む。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、安定化されたポリペプチドの性質（例えば、胃腸管の環境中でのその安定性）、および／または対象の状態（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。本開示は、いずれかの適切な経路による本願に記載されている医薬組成物の送達を包含し、薬物送達の科学の起こり得る進歩も考慮に入れる。

10

【0379】

いくつかの態様において、安定化されたポリペプチドまたはインスリンアナログは、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回または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。いくつかの態様において、所望の投与量は複数回の投与（例えば2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、または15回以上の投与）を用いて送達され得る。

20

【0380】

いくつかの態様においては、方法は、唯一の治療剤として安定化されたポリペプチドを投与することを含むが、いくつかの態様においては、方法は、インスリンおよび／または別の抗糖尿病剤などの別の治療剤と組み合わせて安定化されたポリペプチドを投与することを含む。特定の組み合わせは、治療薬および／または治療の適合性ならびに達成されるべき所望の治療効果を考慮に入れることになろう。「組み合わせて」によって、剤同士が同じ時に投与および／または送達のために一緒に製剤されなければならないと結論づけることは意図されていないが、送達のそれらの方法は本開示の範囲内である。剤は、1つまたは2つ以上の他の所望の治療薬または医学的治療と同時的か、それに先立ってか、またはそれに続いて投与され得る。一般的に、各剤はその剤のために決定されている用量および／またはタイムスケジュールで投与されるであろう。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／もしくは変更し得る、それらの排泄を阻害し得る、ならびに／または体内におけるそれらの分布を変更し得る剤と組み合わせての安定化されたポリペプチドの送達を包含する。さらに当然のことながら、この組み合わせに利用される剤同士は、単一の医薬組成物中で一緒に投与または異なる医薬組成物中で別々に投与され得る。一般的には、組み合わせて利用される剤は、それらが個々に利用されるレベルを超えないレベルで利用されるということが予想される。いくつかの態様において、組み合わせて利用されるレベルは個々に利用されるものよりも低いであろう。

30

【0381】

インスリンは通常は皮下で、注射によってまたはインスリンポンプによってのいずれかで与えられる。急性期ケアの場面においては、インスリンは静脈内に与えられ得る。一般的には3種類のインスリンがあり、それらが体内で代謝される速度によって特徴づけられる。それらは速効型インスリン、中間型インスリン、および持効型インスリンである。速

40

50

効型インスリンの例はレギュラーアイソスクリーン (Humulin R、Novolin R)、インスリニスプロ (Humalog)、インスリニアスパルト (Novolog)、インスリングルリジン (Apidra)、および速効型インスリンアセトアセチル (Semilente。やや遅く作用する) を含む。中間型インスリンの例はイソフェンインスリン、中性プロタミンHagedorn (NPH) (Humulin N、Novolin N)、およびインスリンアセトアセチル (Lente) を含む。持効型インスリンの例は持続型インスリンのアセトアセチル (Ultralente)、インスリングラルギン (Lantus)、およびインスリンデテミル (Levemir) を含む。

【0382】

他の抗糖尿病剤は典型的には経口的に与えられ、スルホニル尿素（例えばトルブタミド、アセトヘキサミド、トラザミド、クロルプロパミド、グリブリド、グリメピリド、グリビジド、グルコピラミド (glucopyramide)、グリキドン）、ビグアニド（例えばメトホルミン、フェンホルミン、ブホルミン）、メグリチニド（例えばレバグリニド、ナテグリニド）、-グルコシダーゼ阻害剤（例えばアカルボース、ミグリトール、ボグリボース）、およびチアゾリジンジオン（例えばロシグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン）を含むが、これに限定されない。10

【0383】

さらに、研究ツールとしての、すなわちIRの活性化機序をプローブ調査するための安定化されたポリペプチドの使用が考えられる。

キット

【0384】

本開示は、本願において開示されるポリペプチドおよび／またはインスリニアナログの1つまたは2つ以上を含む種々のキットを提供する。例えば、本開示は、本願に記載されているステッヂドもしくはステープルドポリペプチドおよび／またはインスリニアナログと使用のための取扱説明書と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、いくつも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。様々な組み合わせの全てが明示的に示されてはいないが、各組み合わせは本開示の範囲に含まれる。20

【0385】

本開示のいくつかの態様にしたがって、キットは、例えば(i)送達されるべき1つもしくは2つ以上のポリペプチドおよび1つもしくは2つ以上の特定の生物活性剤、ならびに／または(ii)送達されるべき1つもしくは2つ以上のインスリニアナログおよび1つもしくは2つ以上の特定の生物活性剤、(iii)ポリペプチドおよび／もしくはインスリニアナログをその必要がある対象に投与するための取扱説明書を含み得る。30

【0386】

キットは典型的には取扱説明書を含み、これは例えばポリペプチドおよび／またはインスリニアナログの生成、その必要がある対象へのポリペプチドおよび／またはインスリニアナログの投与、ポリペプチドおよび／またはインスリニアナログの設計などのためのプロトコールを含み得るおよび／または条件を記載し得る。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、個々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得るようになるであろう。キットは、個々の容器を相対的に近い空間にまとめて市販のため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、取扱説明書、梱包材、例えばスタイルフォーム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つもしくは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などの目的のために、キットを固有に同定するために用いられ得る。40

【実施例】

【0387】

本明細書に記載されている本発明をより完全に理解するために以下の例を示す。当然のことながら、これらの例は例示の目的のために過ぎず、本発明を限定するものとして解釈

10

20

30

40

50

されるべきものではない。

【0388】

例1. C Tペプチドおよび/またはインスリンアナログの合成

固相ペプチド合成：全てのペプチドは以下の樹脂の1つの上で F m o c 化学を用いて調製した。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。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 (N M P) 中で使用前に膨潤させた。F m o c 保護基を、N M P 中の 25% (v / v) ピペリジンを用いて除いた (4 × 5 min)。天然アミノ酸は、典型的には4当量の F m o c 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 (C O M U) 、および塩基としての8当量の , - ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A) を用いて 60 分間カップリングした。非天然アミノ酸 (例えば、S₅、Pyr_R およびその他) は、典型的には3当量の F m o c 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 - モルフォリノ - カルベニウムヘキサフルオロリン酸塩 (C O M U) 、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 (D I P E A) を用いて 120 分間カップリングした。N M P を用いて、樹脂を各カップリングおよび脱保護ステップ間に洗浄した (5 × 1 min)。

10

【0389】

N末端アセチル化：円偏光二色性分光法 (C D) に用いたペプチドを調製した。自由な N 末端またはアセチル化 N 末端のいずれかを有した。固相上で N 末端をアセチル化するためには、N 末端 F m o c を脱保護し、樹脂を続いて N M P によって洗浄する。アセチル化は、典型的には N M P 中の 20 当量の無水酢酸および 40 当量の D I P E A の溶液によって 1 ~ 2 時間樹脂結合ペプチドを処理することによって行う。反応の完了後に、樹脂を典型的には N M P (5 × 1 min) 、 D C M (3 × 1 min) によって洗浄し、メタノールによって乾燥する。

20

【0390】

閉環メタセシス：全ての場合に、閉環メタセシスは、固相上で N 末端アセチルキャップまたは N 末端 F m o c のいずれかを含有するペプチドを用い、以下の一般的な手順を用いて実施した。樹脂を乾燥 1 , 2 - ジクロロエタン (D C E) 中で少なくとも 20 分間膨潤させた。樹脂結合ペプチドを、典型的には、次に (樹脂の初期量に対して) 25 モル % の第1世代グラブスマタセシス触媒 (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、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 (I V) ジクロリド) (D C E 中におよそ 8 ~ 10 mg / mL の濃度に溶解した) によって 2 時間処理した。ほとんどの場合に、炭化水素ステーブルドまたは A l l o c ステーブルド生成物への完全な変換を達成するためには、触媒による 2 回または 3 回の処理が必要であった。各処理間に、過剰な触媒を D C E による洗浄 (3 × 1 min) によって除いた。触媒による最終処理後に、樹脂は典型的には複数回 D C E によって洗浄し、複数回 D C M によって洗浄し、メタノールによって乾燥した。

30

【0391】

パラジウムによって触媒される C O₂ 逆挿入：閉環メタセシスによって上の手順を用いて調製した A l l o c ステーブルドペプチドを含有する樹脂を、乾燥ジクロロメタン (D C M) 中で少なくとも 20 分間膨潤させた。樹脂を次におよそ 5 ~ 10 mM の終濃度まで乾燥 D C M 中に溶解した 20 ~ 40 モル % (ステーブル中に存在するカルバメートのモルに対し、樹脂の初期量に対して計算した) の P d (P P h₃)₄ によって 15 ~ 30 分間処理した。典型的には、A l l o c ステーブルド出発物質の完全な反応を保証するために 2 回の処理を実施した。各処理間に、樹脂を乾燥 D C M によって洗浄した (3 × 1 min) 。

40

【0392】

50

ペプチド切断 / 脱保護および精製：側鎖保護基を除き、以下の手順を用いて同時に樹脂からペプチドを切断した。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時間処理した。インキュベーションの完了後に、溶液の体積をN₂ (g) の流れ下での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した。沈殿したペプチドを遠心によってペレット化し、上清を傾瀉し、ペレットを風乾した。粗製ペプチドは典型的にはアセトニトリル : 水の1 : 1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した。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によって濃縮した。ペプチドを次に乾燥状態まで凍結乾燥した。

10

【0393】

例2. 例示のインスリン CTペプチドの生物物理学的キャラクタリゼーション

以下のスペクトルの全ては、10 mMリン酸ナトリウムpH7.0緩衝液、PBS、またはM111iQのH₂Oのいずれかに溶解したネイティブなCTペプチドおよび全てのステープルドまたはステッチドCTペプチドを用いて得られた(図16~21)。生データは平均残基構円率(最初の2つのプロット)またはモル構円率(プロットの残り)の濃度非依存的な単位に変換した。ヘリックスは典型的にはおよそ208 nmおよび222 nmにおける2つの最小値とおよそ192 nmにおける最大値とを示す。PBS中においては、200 nm未満では緩衝液の干渉がデータを遮断する。スペクトルはJASCO J-710 分光偏光計を用いて得られた。

20

【0394】

例3. インスリン受容体(IR)リン酸化アッセイ

インスリン増感薬ペプチドによるCHO-IR細胞の処理のための一般的な手順

CHO-IR細胞を24ウェルプレートに播種し、10% FBSのハムF-12培地中で>80%コンフルエンスまで育てた。次に、ペプチド処理に先立って2時間FBSなしのハムF-12培地中で細胞を飢餓させた。対照サンプルについては、FBSなしの新鮮なハムF-12(負の対照)または1nMインスリンの同じ培地(正の対照)中で細胞をインキュベーションした。初期ペプチドスクリーニングのためには、10μの濃度でペプチドを補った1nMインスリン含有培地中で実験ウェルをインキュベーションした。用量反応アッセイのためには、1nMインスリンおよび色々な濃度のペプチド(10nM、100nM、1μ、10μ、100μ)による共処理を実施した。全ての処理は37で30分間実施した。

30

【0395】

インスリンの非存在下でインスリン増感薬ペプチドの活性を試験するアッセイのためには、インスリンの非存在下で10μペプチドによる処理を用いた。

【0396】

IR自己リン酸化ELISAアッセイのための一般的な手順

リン酸化IRのELISAアッセイのためには、清澄化したライセートを標準的なBCA法によって先ず定量し、次に均一な濃度に調整した。全てのサンプルは次に総蛋白質の0.2mg/mlの濃度でIRマウスマAbコーティングマイクロウェルに追加した。マイクロウェルをテープでしっかりと密封し、4で一晩インキュベーションした。

40

【0397】

翌日にウェルをドレンし、1×洗浄緩衝液によって4回洗浄した。100μlの検出抗体(リン酸化IRのTyrr1150/1151ウサギmAb)を各ウェルに追加し、サンプルを37で1hインキュベーションした。1×洗浄緩衝液による4回の洗浄後、100μlのHRP複合体化抗ウサギIgGを各ウェルに追加し、サンプルを37で30分間インキュベーションした。洗浄手順を繰り返し、100μlのTMB基質を追加した。37での10分間のインキュベーション後に、100μlの停止溶液を追加した。停止溶液を追加して30分以内にヒューレット・パッカードSpectraMax M5プレートリーダーによって450 nmの吸光度を読み取った。

50

Aktリン酸化アッセイ

【0398】

インスリン増感薬ペプチドによるCHO - IR細胞の処理のための一般的な手順：

CHO - IR細胞を24ウェルプレートに播種し、10%FBSのハムF - 12培地中で>80%コンフルエンスまで育てた。次に、ペプチド処理に先立って2時間FBSなしのハムF - 12培地中で細胞を飢餓させた。対照サンプルについては、FBSなしの新鮮なハムF - 12（負の対照）または3nMインスリンの同じ培地（正の対照）中で細胞をインキュベーションした。初期ペプチドスクリーニングのためには、10μMの濃度でペプチドを補った3nMインスリン含有培地中で実験ウェルをインキュベーションした。用量反応アッセイのためには、3nMインスリンおよび色々な濃度のペプチド（10nM、100nM、1μM、10μM、100μM）による共処理を実施した。全ての処理は37℃で30分間実施した。

【0399】

Aktリン酸化ELISAアッセイのための一般的な手順：

リン酸化AktのELISAアッセイのためには、清澄化したライセートを先ず標準的なBCA法によって定量し、次に均一な濃度に調整した。Cell Signaling Technologies PathScan（登録商標）Phospho-Akt1(Ser473) Chemiluminescent Sandwich ELISAキット#7134を次に製造者の取扱説明書にしたがってELISAアッセイに用いた。

【0400】

例4. インスリンアナログの生物学的評価

上に記載されたインビトロアッセイを用いて、インスリンシグナル伝達経路の活性化を誘導する能力について全てのインスリンアナログを評価する。インスリンアナログによってこれらのアッセイを実施する際のただ1つの大きな違いは、処理がインスリンとの共処理として実施されるということである。具体的には、未刺激の細胞をインスリンアナログによって処理し、対照サンプルはインスリンによって類似に処理する。インスリンアナログがインスリン受容体のアゴニストとして作用する場合には、処理はインスリンによる処理によって観察されるものよりも低いインスリン受容体活性化のEC₅₀を生成する。

他の態様

【0401】

特許請求の範囲において、「a」、「an」、および「the」などの冠詞は、逆に指示されていないかまたは文脈から別様に明らかでない限り、1つまたは1つよりも多くを意味し得る。「または」を群の1つまたは2つ以上のメンバー間に含む請求項または記載は、群のメンバーの1つ、1つよりも多く、または全てが所与の生成物またはプロセスにおいて存在する、使用される、または別様に関係する場合には、逆に指示されていないかまたは文脈から別様に明らかでない限り満たされていると考えられる。本発明は、所与の生成物またはプロセスにおいて群の厳密に1つのメンバーが存在する、使用される、または別様に関係する態様を含む。本発明は、所与の生成物またはプロセスにおいて群のメンバーの1つよりも多くまたは全てが存在する、使用される、または別様に関係する態様を含む。

【0402】

なおその上に、本発明は、挙げられる請求項の1つまたは2つ以上からの1つまたは2つ以上の限定、要素、節、および説明の用語が別の請求項中に導入されている、全ての変形、組み合わせ、および入れ替えを包含する。例えば、別の請求項に依存するいずれかの請求項は、同じ元の請求項に依存するいずれかの他の請求項中に見いだされる1つまたは2つ以上の限定を含むように改変され得る。例えばマーカッシュ群形式において、要素が一覧として提示されている場合には、要素の各下位群もまた開示されており、いずれかの要素（単数または複数）は群から除かれ得る。当然のことながら、一般的に、本発明または本発明の側面が特定の要素および/または特徴を含むと言う場合には、本発明のいくつかの態様または本発明のいくつかの側面は、かかる要素および/もしくは特徴からなるか、または本質的になる。簡単の目的のために、それらの態様は本願において一々具体的には示さなかった。また、用語「を含む」および「を含有する」は開放的であることが意図

10

20

30

40

50

されており、追加の要素またはステップの包含を許す。範囲が与えられている場合には、エンドポイントが含まれる。さらに、別様に指示されていないかまたは文脈および当業者の理解から別様に明らかでない限り、範囲として表現されている値は、文脈が明らかに別様に述べない限り、本発明の異なる態様において、書かれた範囲内のいずれかの具体的な値または部分範囲を、範囲の下限の単位の 1 / 10 までとり得る。

【0403】

本願は、種々の登録済み特許、公開済み特許願、雑誌記事、および他の公開を参照しているが、それらの全ては参考によって本願に組み込まれる。組み込まれた参考のいずれかと本明細書との間に矛盾がある場合には、本明細書が制御するものとする。加えて、従来技術に属する本発明のいずれかの特定の態様は、請求項のいずれか 1 つまたは 2 つ以上から明示的に除外され得る。かかる態様は当業者に公知であると見なされるので、その除外が本明細書において明示的に示されていない場合であっても除外され得る。本発明のいずれかの特定の態様は、従来技術の存在に関連するか否かにかかわらず、いずれかの請求項からいずれかの理由で除外され得る。

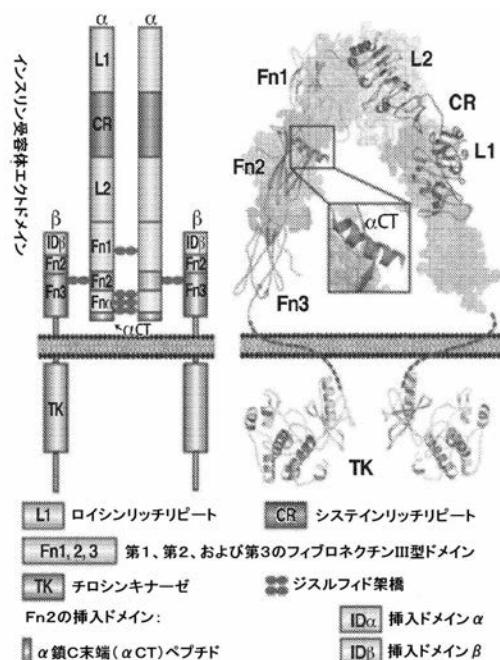
10

【0404】

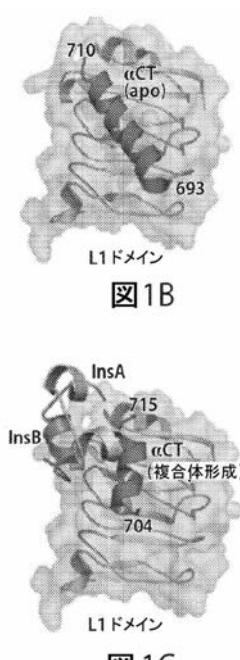
当業者は、本願に記載されている具体的な態様の多くの均等物を認識するか、またはごく型通りの実験を用いて確かめることが可能であろう。本願に記載されている本発明の態様の範囲は、上の明細書に限定されることは意図されておらず、正しくは添付された特許請求の範囲において示される通りとする。当業者には当然のことながら、本明細書に対する種々の変化および改変が、以下の特許請求の範囲において定義される本発明の趣旨または範囲から逸脱することなしになされ得る。

20

【図 1A】



【図 1B C】



【図2】

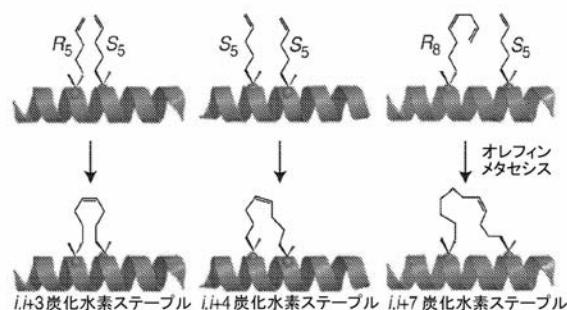


図2

【図3A】

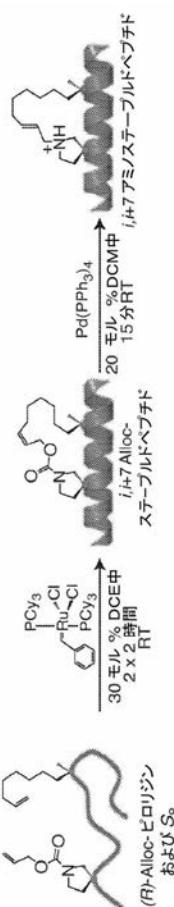


図3A

【図3B】

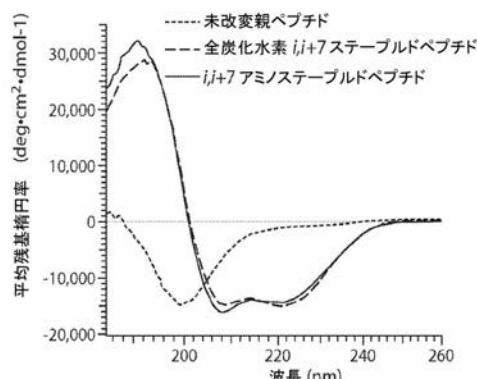


図3B

【図4】

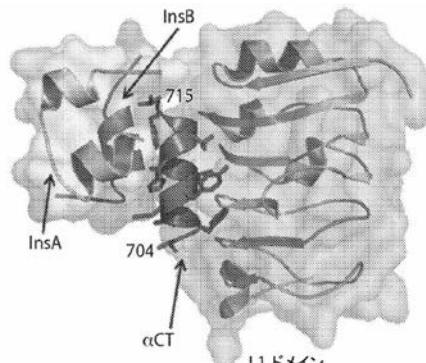


図4A

αCT 残基 #	704	705	706	707	708	709	710	711	712	713	714	715	ペプチドの種類
T	F	E	D	Y	L	H	N	V	V	F	V	*	WT
T	F	E	D	*	L	H	N	V	V	F	*	V	<i>i,i+7</i>
*	F	E	D	*	L	H	N	V	V	F	V	V	<i>i,i+4</i>
T	F	E	D	*	L	H	N	*	V	F	V	V	<i>i,i+4</i>
*	T	F	E	*	Y	L	H	N	V	V	F	V	<i>i,i+4</i>
T	F	E	D	Y	L	H	N	*	V	F	V	*	<i>i,i+4</i>

星印は架橋の組み込みの位置を示す

図4B

【図5】

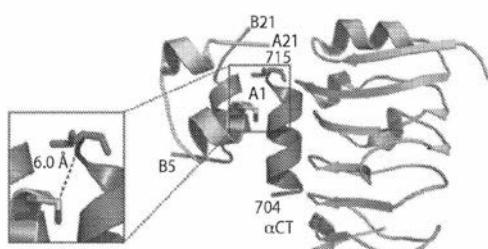


図5A

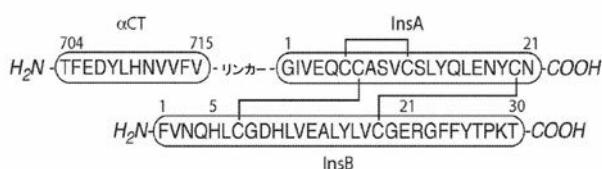


図5B

【図6】

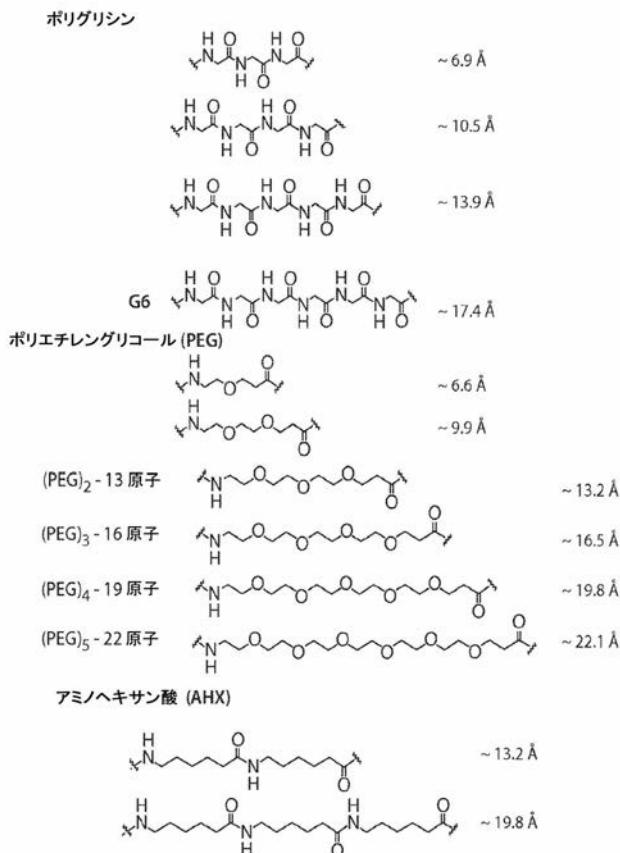


図6

【図7】

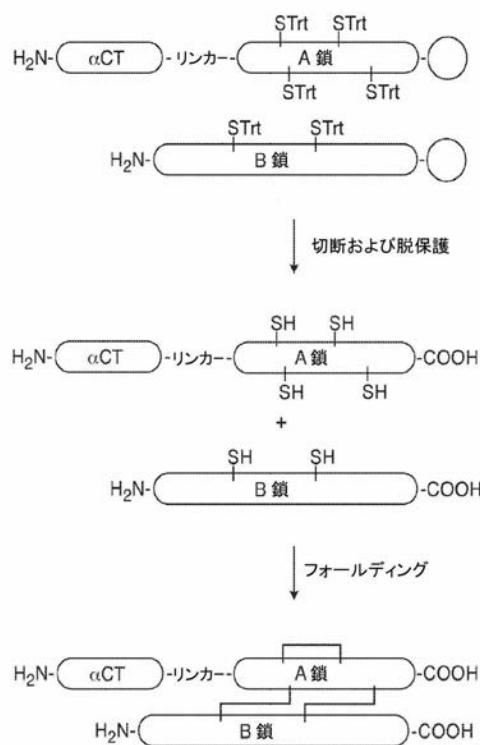


図7

【図8】

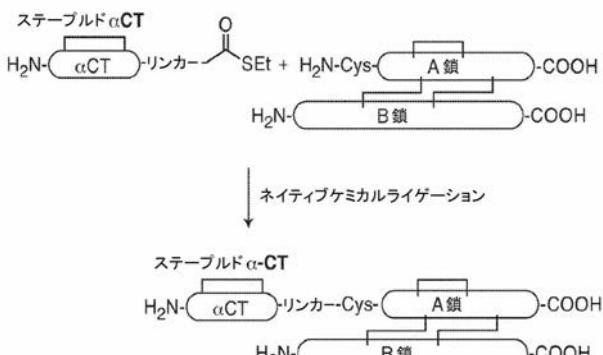


図8

【図9】

 α CT-リンクーA-鎖:

YN071-1	NH ₂ -TFEDYLHNVVVFV-PEG ₂ -GIVEQCCTSICSLYQLENYCN-CO ₂ H
YN078-1	NH ₂ -TFEDYLHNVVVFV-PEG ₅ -GIVEQCCTSICSLYQLENYCN-CO ₂ H
YN078-2	NH ₂ -TFEDYLHNVVVFV-G ₆ -GIVEQCCTSICSLYQLENYCN-CO ₂ H
SSFRKTFEDYLHNVVVFV-(PEG) ₂ -GIVEQCCTSICSLYQLENYCN SSFRKTFEDYLHNVVVFV-(PEG) ₅ -GIVEQCCTSICSLYQLENYCN SSFRKTFEDYLHNVVVFV-G ₆ -GIVEQCCTSICSLYQLENYCN	

B-鎖:

YN071-2	NH ₂ -FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT-CO ₂ H
---------	---

図9

【図10】

精製	✓	可溶性でない (✓)	✓	✓
合成	✓	✓	✓	✓

可溶性を潜在的に改善する
5残基の延長を有する

YN071-1 NH ₂ -TFEDYLHNVVVFV-PEG ₂ -GIVEQCCTSICSLYQLENYCN-CO ₂ H
YN078-1 NH ₂ -TFEDYLHNVVVFV-PEG ₅ -GIVEQCCTSICSLYQLENYCN-CO ₂ H
YN078-2 NH ₂ -TFEDYLHNVVVFV-G ₆ -GIVEQCCTSICSLYQLENYCN-CO ₂ H

インスリンペプチド: α CT-リンクーA-鎖

YN094-1 NH ₂ -TFEDYLHNAAVFV-PEG ₂ -GIVEQCCTSICSLYQLENYCN-CO ₂ H
YN094-2 NH ₂ -TFEDYLHNAAVFV-PEG ₅ -GIVEQCCTSICSLYQLENYCN-CO ₂ H

インスリンペプチド: B-鎖

YN071-2 FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT
--

図10

【図11】

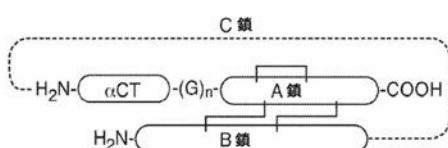


図11

【図12】

配列1(インスリンプロバリアント、A、BおよびC鎖)

MKHHHHHHMSSGLVPRGSHMRFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFY
TKPTRREAEDLQVGQVELGGGGPAGSLQPLALEGSLSQKRGIVEQCCTS
CSLYQLENYCN

→ 11.8 kDa, 107 AA, 推定 pl 7.11

配列2(インスリンプロバリアント、 α CT-リンクーA、BおよびC鎖)

MKHHHHHHMSSGLVPRGSHMRFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFY
TKPTRREAEDLQVGQVELGGGGPAGSLQPLALEGSLSQKRTFEDYLHNVV
FVGGSGGSGSGIVEQCCTSICSLYQLENYCN

→ 13.9 kDa, 127 AA, 推定 pl 6.53

図12

【図13】

配列3(インスリンプロバリアント、 α CT-リンクーA、BおよびトランケートされたC鎖)

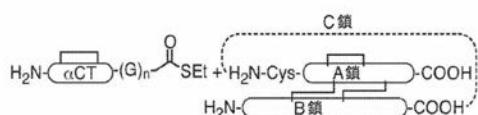
MKHHHHHHMSSGLVPRGSHMRFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFY
TKPTKRTFEDYLHNVVFGVGSGGGSGIVEQCCTSICSLYQLENYCN

→ 10.5 kDa, 94 AA, 推定 pl 7.72

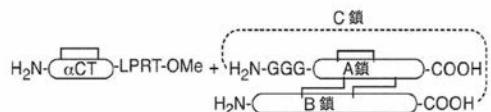
図13

〔 四 1 4 〕

- E. coliにおけるインスリンの発現およびステープルド α CTのNCL:

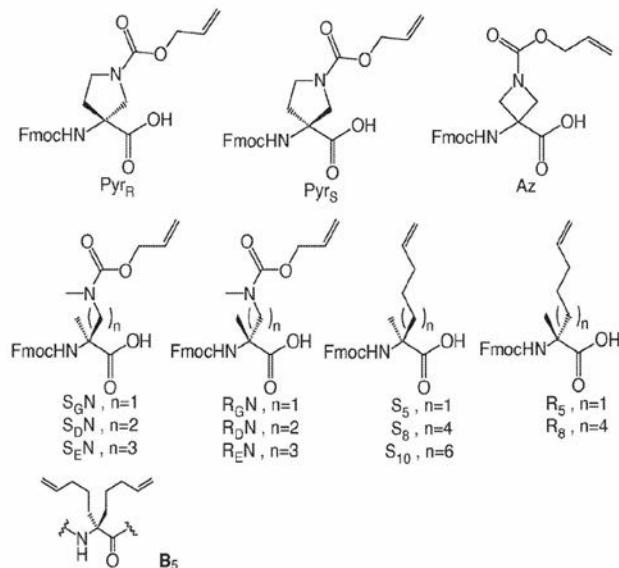


・または、*E. coli*におけるインスリンの発現およびステープルド α CTの酵素的ライゲーション:



14

【 図 15 】



15

(16)

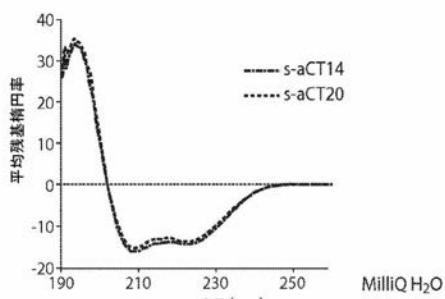
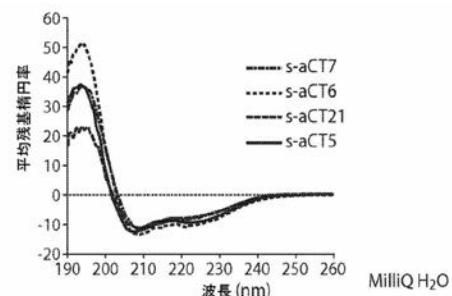
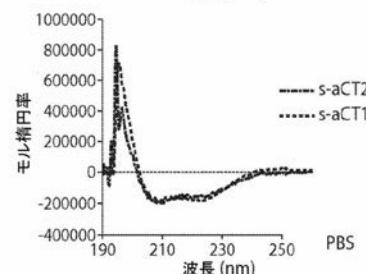
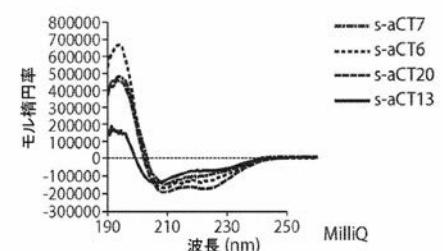
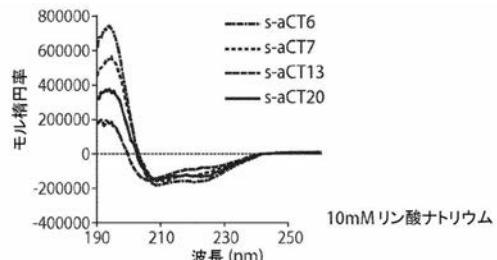


图 16

【 17 】



17

【図18】

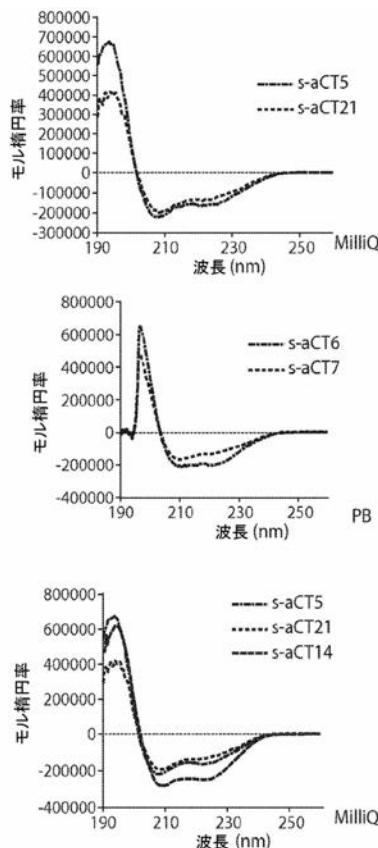


図18

【図19】

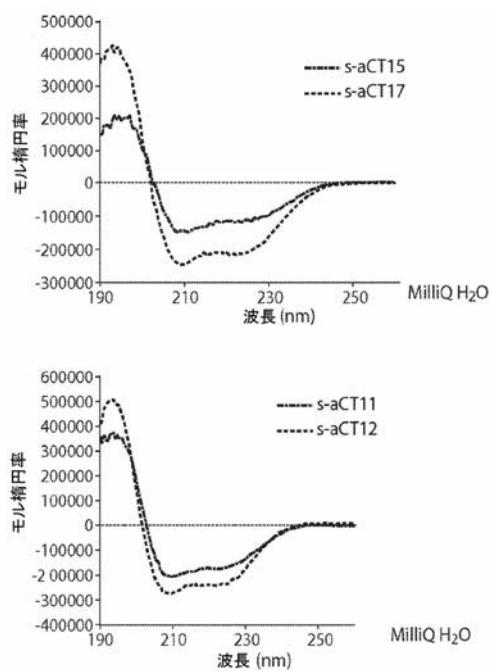


図19

【図20】

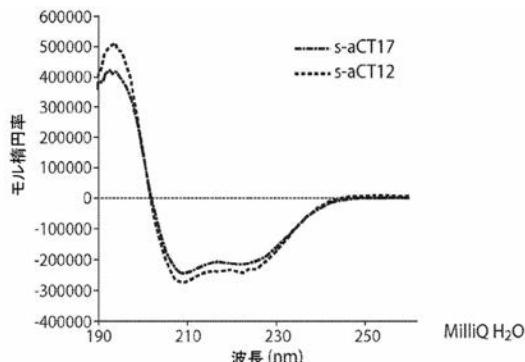


図20

【図21】

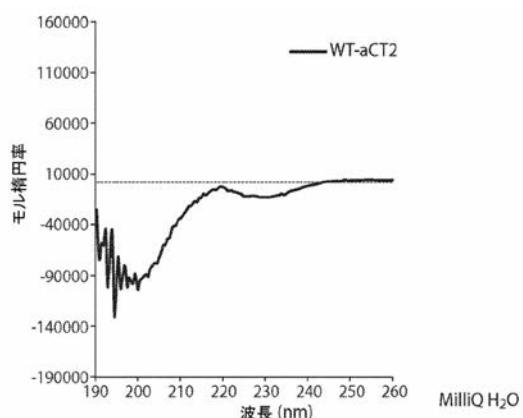


図21

【図 2 2】

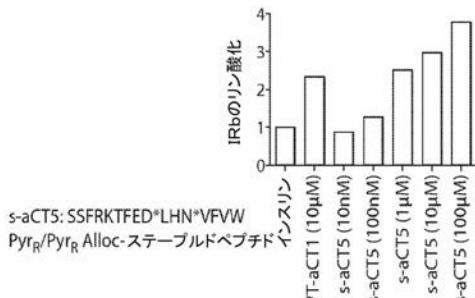


図 22A

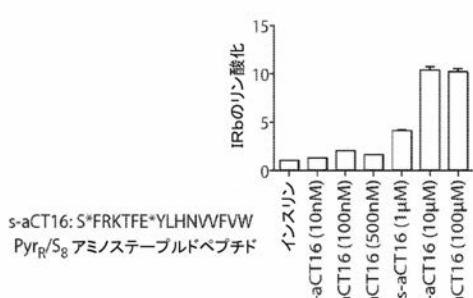


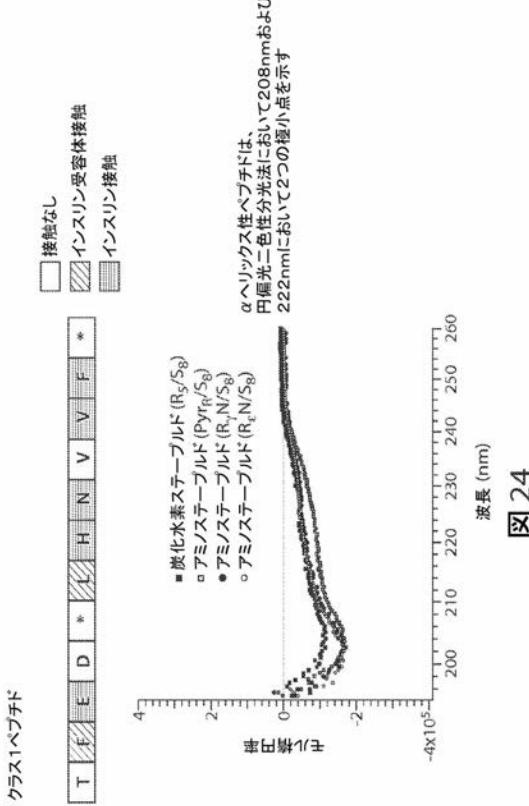
図 22B

【図 2 3】

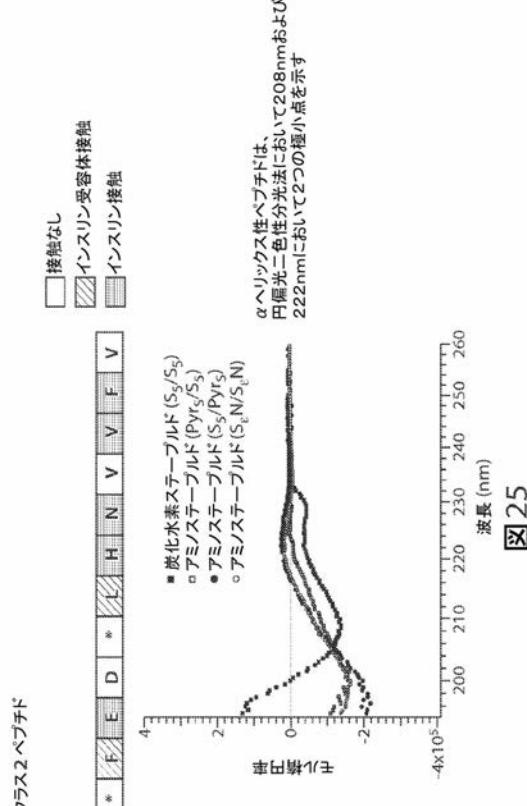
ペプチド	アミノ酸配列	ペプチドの種類
WT-aCT1	Ac-TFED(LHN)VFVW	未変更
s-aCT1	Ac-TFED(Pyr _R)LHNVFVW(S ₈)W	アミノステーブルド i+7
s-aCT2	Ac-TFED(R _L)LHNVFVW(S ₈)W	アミノステーブルド i+7
s-aCT3	Ac-TFED(R _L)LHNVFVW(S ₈)W	炭化水素ステーブルド i+7
s-aCT4	Ac-TFED(R _L)LHNVFVW(S ₈)W	アミノステーブルド i+7
s-aCT5	SSFRKTFED(Pyr _R)LHN(Pyr _R)VFVW	Alloc-ステーブルド i+4
s-aCT6	TFED(Pyr _R)LHN(Pyr _R)VFVW	Alloc-ステーブルド i+4
s-aCT7	TFED(Az)LHN(Pys)VFVW	Alloc-ステーブルド i+4
s-aCT8	TFED(Az)LHN(S ₈)VFVW	アミノステーブルド i+4
s-aCT9	TFED(S ₈)LHN(S ₈)VFVW	アミノステーブルド i+4
s-aCT10	TFED(S ₈)LHN(S ₈)VFVW	アミノステーブルド i+4
s-aCT11	S(Pyr _R)FRKTFE(S ₈)LHNVFVW	Alloc-ステーブルド i+7
s-aCT12	SS(Pyr _R)RKTFE(S ₈)LHNVFVW	Alloc-ステーブルド i+7
s-aCT13	TFED(S ₈)LHN(S ₈)VFVW	アミノステーブルド i+4
s-aCT14	SSFRKTFED(S ₈)LHN(S ₈)VFVW	炭化水素ステーブルド i+4
WT-aCT2	TFEDYLHNAAVF	未変更
s-aCT15	S(R _L)FRKTFE(S ₈)YLHNVFVW	炭化水素ステーブルド i+7
s-aCT16	S(Pyr _R)FRKTFE(S ₈)YLHNVFVW	アミノステーブルド i+7
s-aCT17	SS(R _L)RKTFE(S ₈)YLHNVFVW	炭化水素ステーブルド i+7
s-aCT18	(S ₈)FED(Pyr _R)YLHNVFVW	アミノステーブルド i+4
s-aCT19	TFED(S ₈)LHN(Pys)VFVW	アミノステーブルド i+4
s-aCT20	TFED(S ₈)LHN(S ₈)VFVW	炭化水素ステーブルド i+4
s-aCT21	SSFRKTFED(Az)LHN(Pyr _R)VFVW	Alloc-ステーブルド i+4
s-aCT22	(S ₈)SFR(S ₈)TFEDYLHNVFVW	炭化水素ステーブルド i+4
s-aCT23	(Pyr _R)SFR(Pyr _R)TFEDYLHNVFVW	Alloc-ステーブルド i+4
WT-aCT3	SSFRKTFEDYLHNVFVW	未変更
s-aCT24	TFED(S ₈)N(LHN)S(N)VVFVW	アミノステーブルド i+4
s-aCT25	TFED(S ₈)LHN(S ₈)VFVW	アミノステーブルド i+4
s-aCT26	(S ₈)FED(S ₈)YLHNVFVW	炭化水素ステーブルド i+4
s-aCT27	(Pyr _R)FED(S ₈)LHNVFVW	アミノステーブルド i+4
s-aCT28	(S ₈ N)FED(S ₈)LHNVFVW	アミノステーブルド i+4
WT-aCT4	SSFRKTFEDYLHNVFVW	未変更
WT-aCT5	SSFRKTFEDYLHNAAFV	未変更
s-aCT29	S(R _L)FRKTFE(S ₈)YLHNVFVW	炭化水素ステーブルド i+7
s-aCT30	S(Pyr _R)FRKTFE(S ₈)YLHNVFVW	Alloc-ステーブルド i+7
s-aCT31	S(Pyr _R)FRKTFE(S ₈)YLHNAAFV	Alloc-ステーブルド i+7
s-aCT32	S(R _G N)FRKTFE(S ₈)YLHNVFVW	Alloc-ステーブルド i+7
s-aCT33	S(Pyr _R)FRKTFE(S ₈)YLHNVFVW	アミノステーブルド i+7
s-aCT34	S(Pyr _R)FRKTFE(S ₈)YLHNAAFV	アミノステーブルド i+7
s-aCT35	S(R _G N)FRKTFE(S ₈)YLHNVFVW	アミノステーブルド i+7

図 23

【図 2 4】



【図 2 5】



【図 26】

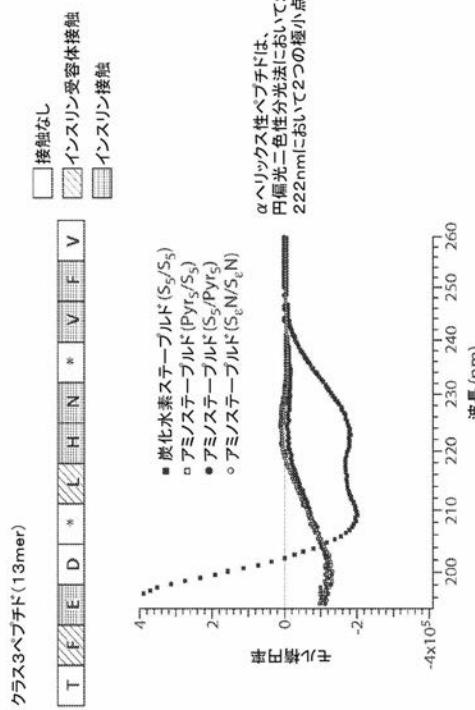


図 26

【図 27】

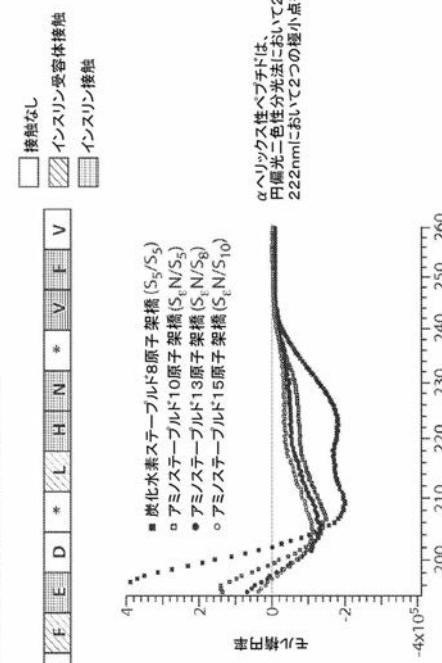


図 27

【図 28】

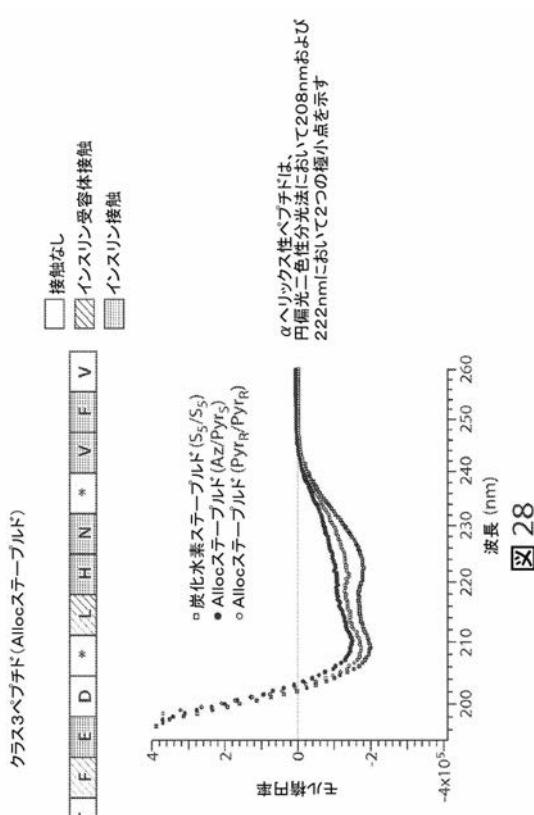


図 28

【図 29】

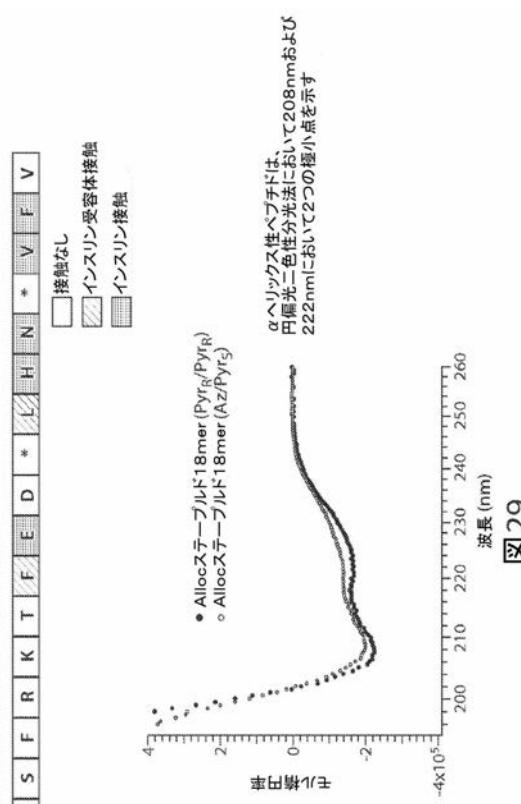


図 29

【図30】

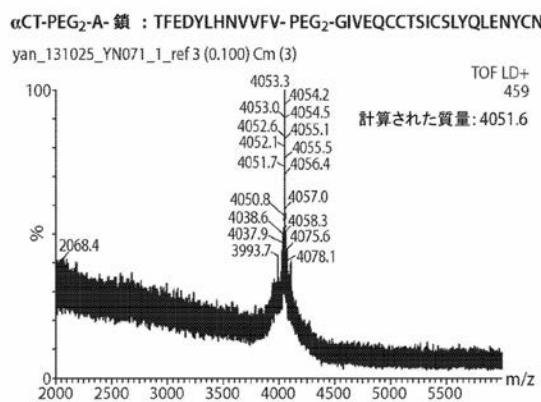


図30

【図31】

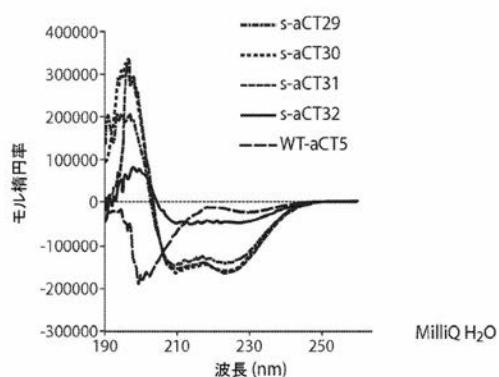


図31

【図32】

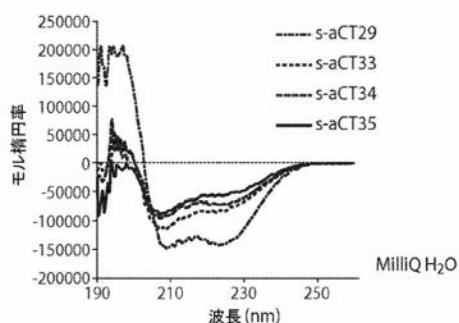


図32

【図33】

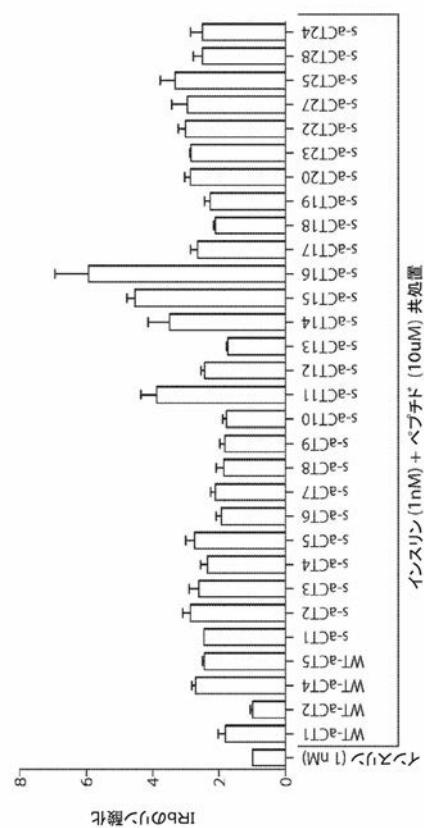


図33

【図34】

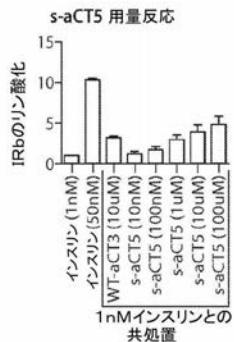


図34A

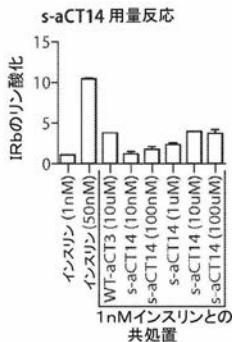


図34B

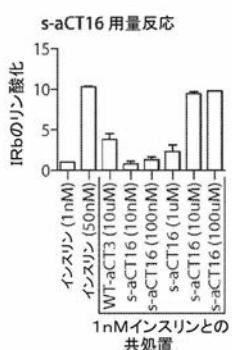


図34C

【図35】

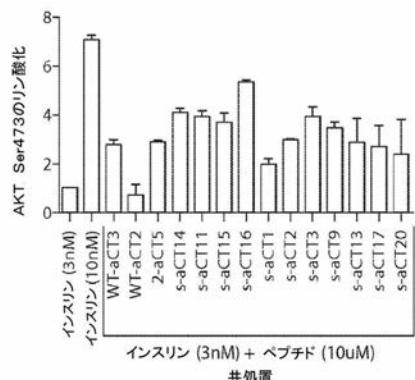


図35

【図36】

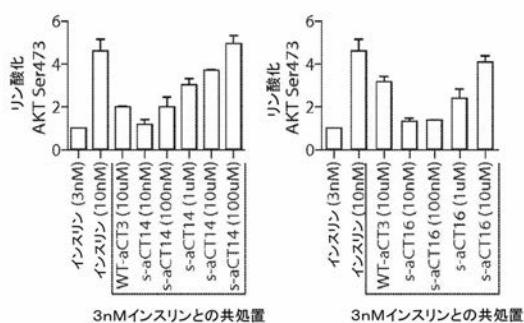


図36

【図37】

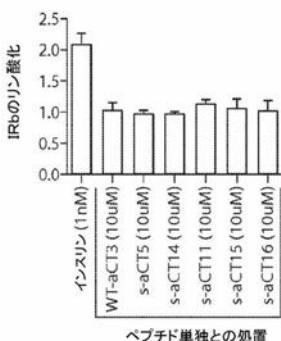


図37

【図38】

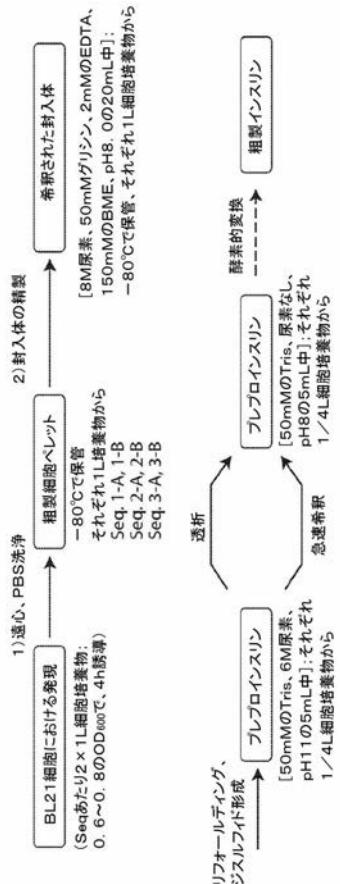
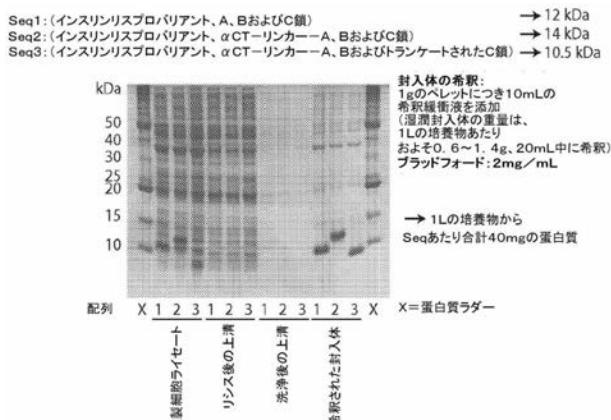


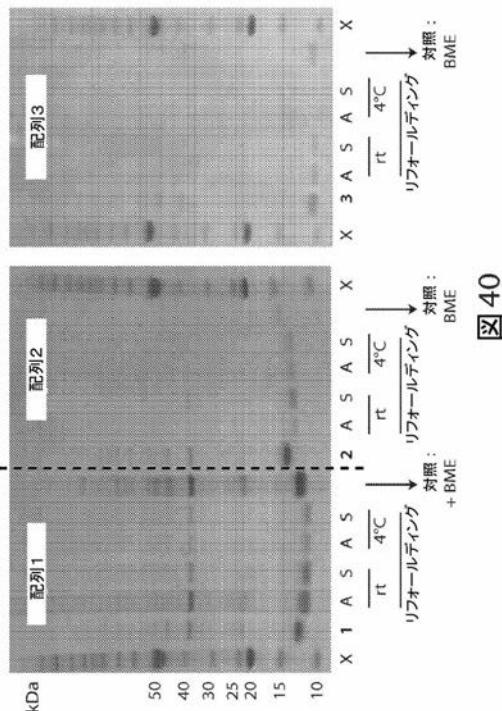
図38

(四 39)



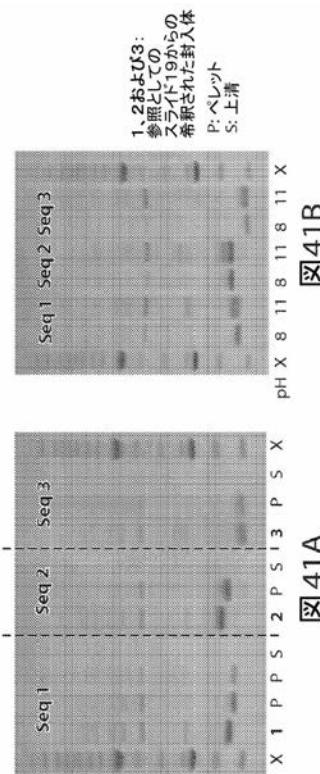
义 39

〔 四〇 〕



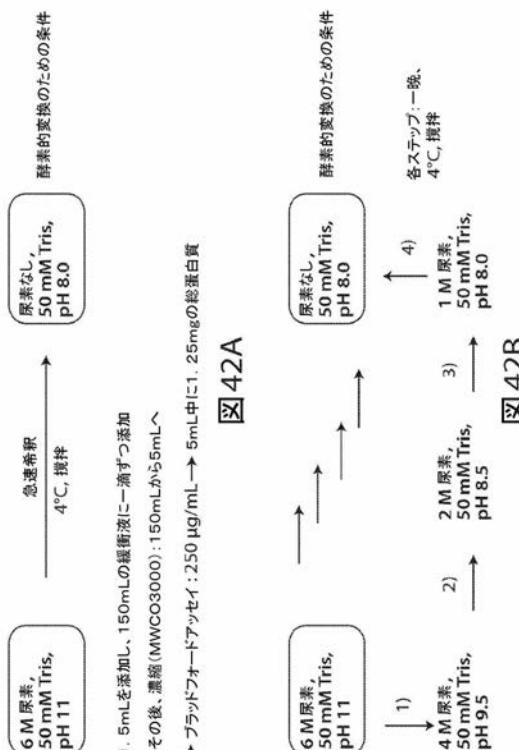
40

〔 図 4 1 〕



41A

(四 2)



【配列表】

2016523241000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2014/042329									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K14/62 C07K7/64 C07K14/72 ADD.											
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) C07K											
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched											
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, Sequence Search, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE, BIOSIS											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">WO 2010/121288 A1 (INST MEDICAL W & E HALL [AU]; LAWRENCE MICHAEL COLIN [AU]; SMITH BRIAN) 28 October 2010 (2010-10-28) page 39, last paragraph - page 40, paragraph 1 abstract; figure 6; example 2 -----</td> <td style="padding: 2px;">1-83</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">JOHN G. MENTING ET AL: "How insulin engages its primary binding site on the insulin receptor", NATURE, vol. 493, no. 7431, 9 January 2013 (2013-01-09), pages 241-245, XP055151809, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature11781 cited in the application the whole document -/-</td> <td style="padding: 2px;">1-83</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	WO 2010/121288 A1 (INST MEDICAL W & E HALL [AU]; LAWRENCE MICHAEL COLIN [AU]; SMITH BRIAN) 28 October 2010 (2010-10-28) page 39, last paragraph - page 40, paragraph 1 abstract; figure 6; example 2 -----	1-83	Y	JOHN G. MENTING ET AL: "How insulin engages its primary binding site on the insulin receptor", NATURE, vol. 493, no. 7431, 9 January 2013 (2013-01-09), pages 241-245, XP055151809, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature11781 cited in the application the whole document -/-	1-83
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
Y	WO 2010/121288 A1 (INST MEDICAL W & E HALL [AU]; LAWRENCE MICHAEL COLIN [AU]; SMITH BRIAN) 28 October 2010 (2010-10-28) page 39, last paragraph - page 40, paragraph 1 abstract; figure 6; example 2 -----	1-83									
Y	JOHN G. MENTING ET AL: "How insulin engages its primary binding site on the insulin receptor", NATURE, vol. 493, no. 7431, 9 January 2013 (2013-01-09), pages 241-245, XP055151809, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature11781 cited in the application the whole document -/-	1-83									
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.									
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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											
Date of the actual completion of the international search 10 November 2014		Date of mailing of the international search report 24/11/2014									
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Wiame, Ilse									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2014/042329

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	-& JOHN G. MENTING ET AL: "How insulin engages its primary binding site on the insulin receptor - Supplementary Information", NATURE, vol. 493, no. 7431, 9 January 2013 (2013-01-09), pages 241-245, XP055151811, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature11781 the whole document ----- A Gregory L. Verdine ET AL: "Stapled Peptides for Intracellular Drug Targets" In: "Protein Engineering for Therapeutics, Part B", 1 January 2012 (2012-01-01), Elsevier, XP055042537, ISSN: 0076-6879 ISBN: 978-0-12-396962-0 vol. 503, pages 3-33, DOI: 10.1016/B978-0-12-396962-0.00001-X, the whole document ----- X,P WO 2014/047673 A1 (INST MEDICAL W & E HALL [AU]) 3 April 2014 (2014-04-03) abstract paragraph [0256] ----- X,P WO 2014/055564 A1 (HARVARD COLLEGE [US]) 10 April 2014 (2014-04-10) the whole document -----	1-83 1-83 1-83
1		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2014/042329

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2010121288	A1 28-10-2010	AU 2010239125	A1 03-11-2011	
		CN 102460175	A 16-05-2012	
		EP 2422201	A1 29-02-2012	
		US 2012122771	A1 17-05-2012	
		US 2014154817	A1 05-06-2014	
		WO 2010121288	A1 28-10-2010	
WO 2014047673	A1 03-04-2014	NONE		
WO 2014055564	A1 10-04-2014	NONE		

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 38/00	(2006.01)	A 6 1 K 37/02
A 6 1 K 38/28	(2006.01)	A 6 1 K 37/26
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 K 47/48	(2006.01)	A 6 1 K 47/48
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 9/14	(2006.01)	A 6 1 P 9/14
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/02
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K 47/42	(2006.01)	A 6 1 K 47/42
A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34
C 0 7 B 53/00	(2006.01)	C 0 7 B 53/00 C
C 0 7 B 57/00	(2006.01)	C 0 7 B 57/00 3 7 0

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

(72)発明者 ヒリンスキ , ジェラード

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02143、サマービル、コンコード アベニュー 10
6エー

(72)発明者 リヤン , レベッカ , ユエ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02138、ケンブリッジ、エベレット ストリート 1
9、#43

(72)発明者 ナーゲル , イボンヌ , アリス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02143、サマービル、プリーザント アベニュー 2

(72)発明者 ジョウ , ミンユン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02148、モールデン、ウェイバリー ストリート 6
9

F ターム(参考) 4B064 AG16 CC24 DA01 DA03

4C076 CC01 CC10 CC11 CC17 CC19 CC21 CC29 CC41 EE23 EE26

EE41 EE59

4C084 AA02 AA06 AA07 BA02 BA08 BA09 BA11 BA23 BA26 BA37

BA41 BA42 BA44 CA59 DB34 NA14 ZA201 ZA361 ZA811 ZA891

ZC351 ZC411

4H006 AA02 AC53

4H045 AA10 AA30 BA10 BA16 BA17 BA40 DA37 EA20 EA27 FA10

FA74

【要約の続き】

組成物、使用の方法、例えば糖尿病状態またはその合併症を処置する方法が提供される。