(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2010-522769
(P2010-522769A)
(43)公表日　平成22年7月8日(2010.7.8)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07K 2/00	(2006.01)	C07K	2/00	ZNA	4C084
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00		4H045
A61P 31/04	(2006.01)	A61P	31/04		
A61P 31/12	(2006.01)	A61P	31/12		
A61P 31/18	(2006.01)	A61P	31/18		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 155 頁）　最終頁に続く

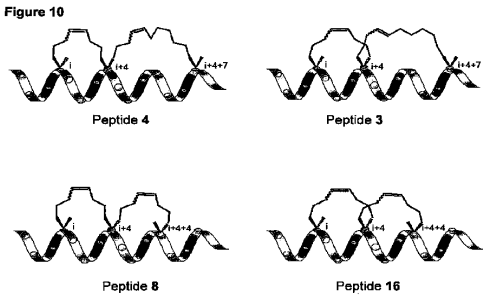
(21)出願番号　特願2010-501238 (P2010-501238)
(86)(22)出願日　平成20年3月28日 (2008.3.28)
(85)翻訳文提出日　平成21年11月16日 (2009.11.16)
(86)国際出願番号　PCT/US2008/058575
(87)国際公開番号　WO2008/121767
(87)国際公開日　平成20年10月9日 (2008.10.9)
(31)優先権主張番号　60/908,566
(32)優先日　平成19年3月28日 (2007.3.28)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　502072134
プレジデント　アンド　フェロウズ　オブ　ハーバード　カレッジ
Ｐｒｅｓｉｄｅｎｔ　ａｎｄ　Ｆｅｌｌｏｗｓ　ｏｆ　Ｈａｒｖａｒｄ　Ｃｏｌｌｅｇｅ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０２１３８，ケンブリッジ，１７　クィンシー　ストリート
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100062409
弁理士　安村　高明
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

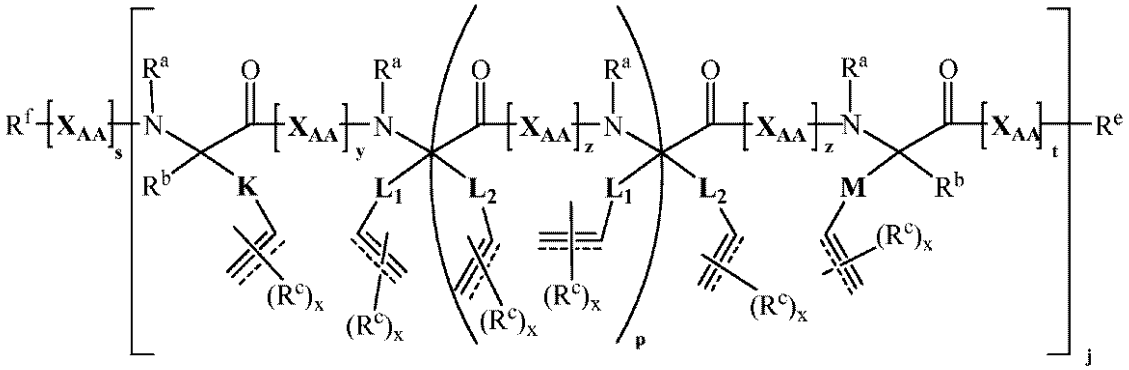
最終頁に続く

(54)【発明の名称】ステッチングされたポリペプチド

(57)【要約】
本発明は、本発明のステッチングされたポリペプチド、その医薬組成物、および本発明のステッチングされたポリペプチドの製造方法および使用方法を提供する。特定の実施形態では、本発明は、αらせん構造を有するステッチングされた新規ポリペプチドに関する。特定の実施形態では、本発明のαらせんポリペプチドは、被験体の体内（例えば、胃腸管内、血流内）のような生理条件下でαらせん構造を維持する。本発明のαらせんポリペプチドは、本明細書に記載の式（Ｉ）～（ＶＩＩ）を有する。



【特許請求の範囲】
【請求項１】
式：
【化８４】



を有する、実質的にαらせんのポリペプチドであって、式中、
Ｋ、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$およびＭは、それぞれの場合、独立して、結合であるか、または環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキニレン；置換もしくは非置換のアリーレン；置換もしくは非置換のヘテロアリーレン；または置換もしくは非置換のアシレンであり；
Ｒ^{a}は、それぞれの場合、独立して、水素であるか；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；環状もしくは非環状、置換もしくは非置換のアシルであるか；またはＲ^{a}は、適切なアミノ保護基であり；
Ｒ^{b}は、それぞれの場合、独立して、適切なアミノ酸側鎖；水素；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；環状もしくは非環状、置換もしくは非置換のアシル；置換もしくは非置換のヒドロキシル；置換もしくは非置換のチオール；置換もしくは非置換のアミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロであり；
Ｒ^{c}は、それぞれの場合、独立して、水素；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；環状もしくは非環状、置換もしくは非置換のアシル；置換もしくは非置換のヒドロキシル；置換もしくは非置換のチオール；置換もしくは非置換のアミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロであり；
Ｒ^{e}は、それぞれの場合、独立して、－Ｒ^E、－ＯＲ^E、－Ｎ（Ｒ^E）$_2$または－ＳＲ^{E}であり、Ｒ^{E}は、それぞれの場合、独立して、水素であるか、または環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；置換もしくは非置換のアシル；樹脂；適切なヒドロキシル保護基、アミノ保護基またはチオール保護基であるか；または２個のＲ^{E}基で、置換もしくは非置換の５員環～６員環の複素環またはヘテロ芳香族環を形成し；
Ｒ^{f}は、それぞれの場合、独立して、水素であるか、環状もしくは非環状、分枝もしく

は非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；置換もしくは非置換のアシル；樹脂；適切なアミノ保護基；場合によりリンカーで接続されている標識であり、該リンカーは、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキニレン；置換もしくは非置換のアリーレン；置換もしくは非置換のヘテロアリーレン；または置換もしくは非置換のアシレンから選択されるか；またはR^fとR^aとで、置換もしくは非置換の５員環～６員環の複素環またはヘテロ芳香族環を形成し；

X_{AA}は、それぞれの場合、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸であり；

ｘは、それぞれの場合、独立して、０～３の整数であり；

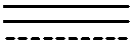
ｙおよびｚは、それぞれの場合、独立して、２～６の整数であり；

ｊは、独立して、１～１０の整数であり；

ｐは、０～１０の整数であり；

ｓおよびｔは、それぞれの場合、独立して、０～１００の整数であり；

【化８５】



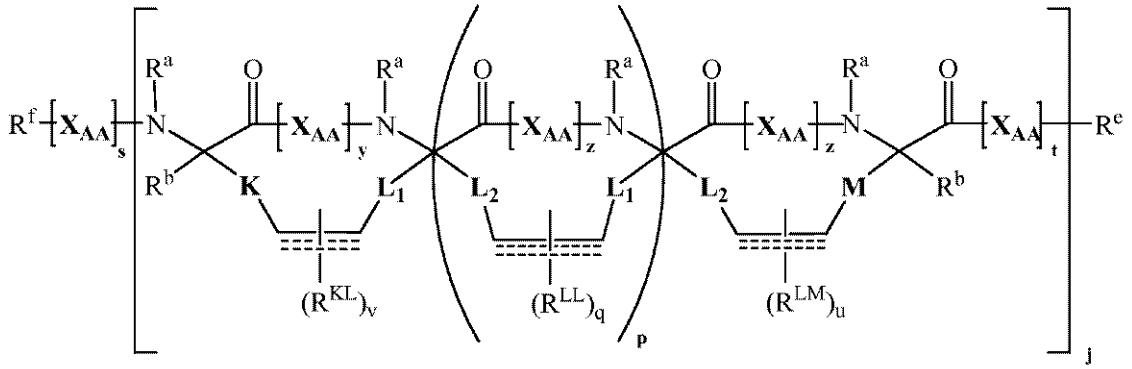
は、二重結合または三重結合に対応する、

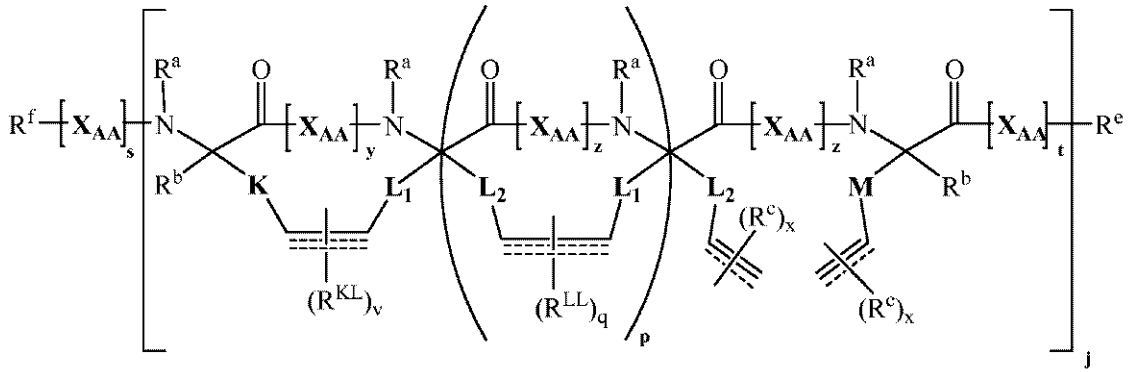
ポリペプチド。

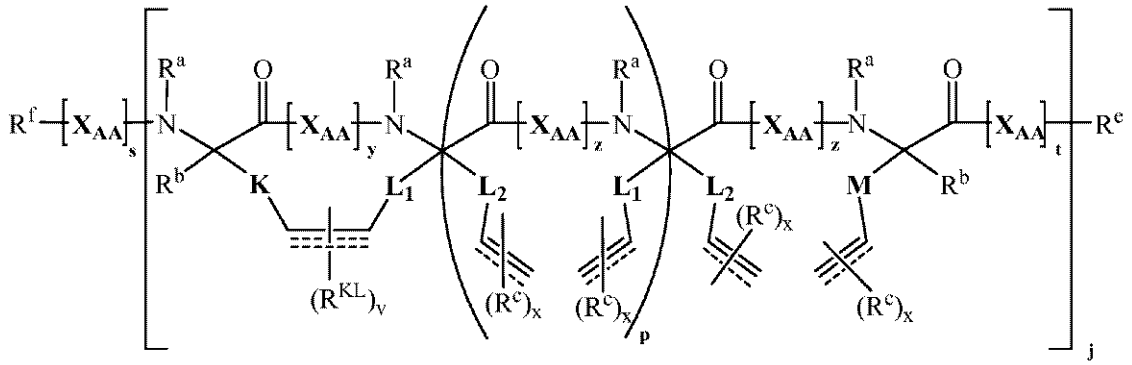
【請求項２】

式：

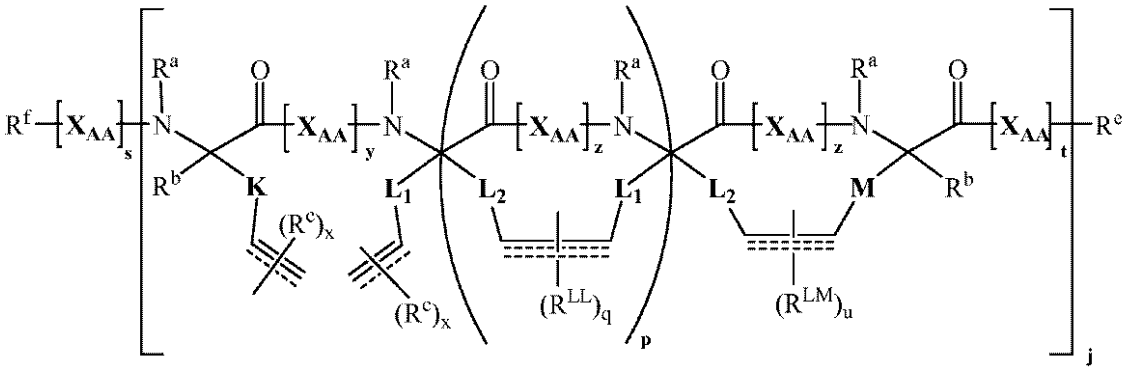
【化８６】

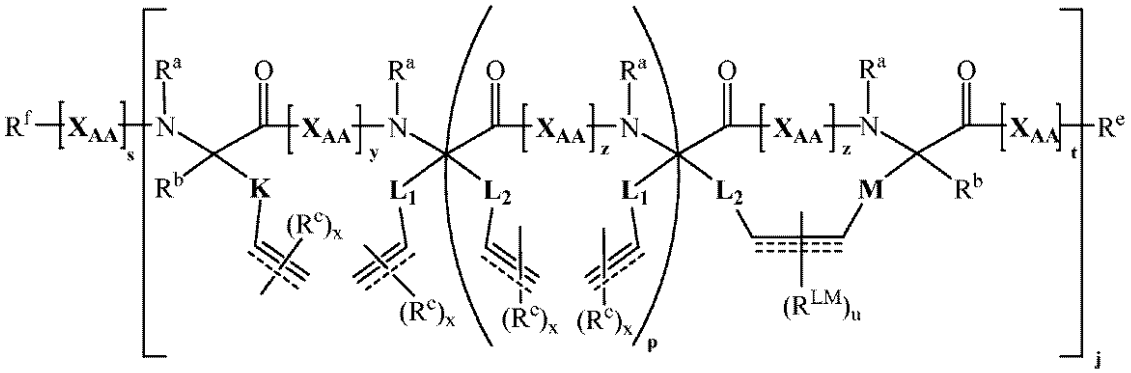




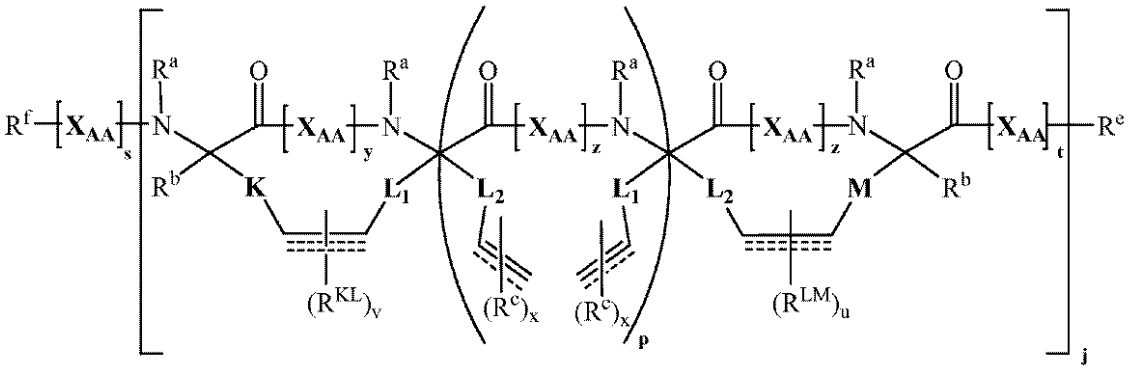


【化８７】





または



を有する、実質的にαらせんのポリペプチドであって、式中、

Ｋ、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$およびＭは、それぞれの場合、独立して、結合であるか、または環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキニレン；置換もしくは非置換のアリーレン；置換もしくは非置換のヘテロアリーレン；または置換もしくは非置換のアシレンであり；

Ｒ^{a}は、それぞれの場合、独立して、水素であるか；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；環状もしくは非環状、置換もしくは非置換のアシルであるか；またはＲ^{a}は、適切なアミノ保護基であり；

R^bは、それぞれの場合、独立して、適切なアミノ酸側鎖；水素；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；環状もしくは非環状、置換もしくは非置換のアシル；置換もしくは非置換のヒドロキシル；置換もしくは非置換のチオール；置換もしくは非置換のアミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロであり；

R^eは、それぞれの場合、独立して、－R^E、－OR^E、－$N(R^E)_2$または－SR^Eであり、R^Eは、それぞれの場合、独立して、水素であるか、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；置換もしくは非置換のアシル；樹脂；適切なヒドロキシル保護基、アミノ保護基またはチオール保護基であるか；または２個のR^E基で、置換もしくは非置換の５員環～６員環の複素環またはヘテロ芳香族環を形成し；

R^fは、それぞれの場合、独立して、水素；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；置換もしくは非置換のアシル；樹脂；適切なアミノ保護基；場合によりリンカーで接続されている標識であり、該リンカーは、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキニレン；置換もしくは非置換のアリーレン；置換もしくは非置換のヘテロアリーレン；または置換もしくは非置換のアシレンから選択され；またはR^fとR^aとで、置換もしくは非置換の５員環～６員環の複素環またはヘテロ芳香族環を形成し；

R^{KL}、R^{LL}およびR^{LM}は、それぞれの場合、独立して、水素であるか；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；置換もしくは非置換のアシル；置換もしくは非置換のヒドロキシル；置換もしくは非置換のチオール；置換もしくは非置換のアミノ；アジド；シアノ；イソシアノ；ハロ；ニトロであるか；

または２個の隣接するR^{KL}基が結合して、置換もしくは非置換の５員環～８員環の脂環式環；置換もしくは非置換の５員環～８員環のヘテロ脂環式環；置換もしくは非置換のアリール環；または置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成するか；２個の隣接するR^{KL}基が結合して、置換もしくは非置換の５～８員環の脂環式環；置換もしくは非置換の５～８員環のヘテロ脂環式環；置換もしくは非置換のアリール環；または置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成するか；または２個の隣接するR^{LM}基が結合して、置換もしくは非置換の５～８員環の脂環式環；置換もしくは非置換の５～８員環のヘテロ脂環式環；置換もしくは非置換のアリール環；または置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成し；

X_{AA}は、それぞれの場合、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸であり；

ｘは、それぞれの場合、独立して、０～３の整数であり；

ｙおよびｚは、それぞれの場合、独立して、２～６の整数であり；

ｊは、独立して、１～１０の整数であり；

ｐは、０～１０の整数であり；

ｓおよびｔは、それぞれの場合、独立して、０～１００の整数であり；

ｕ、ｖおよびｑは、それぞれの場合、独立して、０～４の整数であり；

【化８８】

は、二重結合または三重結合に対応し；

【化８９】

は、単結合、二重結合または三重結合に対応する、
ポリペプチド。

【請求項３】

すべての

【化９０】

が、二重結合に対応する、請求項１または２に記載のポリペプチド。

【請求項４】

すべての

【化９１】

が、単結合または二重結合に対応する、請求項２に記載のポリペプチド。

【請求項５】

Ｋ、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$およびＭは、独立して、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のＣ$_{1\sim20}$アルキレンに対応する、請求項１または２に記載のポリペプチド。

【請求項６】

Ｋ、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$およびＭは、独立して、式－（ＣＨ$_2$）$_{g+1}$－に対応し、ｇは０～１０である、請求項５に記載のポリペプチド。

【請求項７】

Ｌ$_1$が結合の場合、Ｌ$_2$は結合ではなく、またはＬ$_2$が結合の場合、Ｌ$_1$は結合ではない、請求項１または２に記載のポリペプチド。

【請求項８】

Ｒ^{a}が水素である、請求項１または２に記載のポリペプチド。

【請求項９】

Ｒ^{b}が水素である、請求項１または２に記載のポリペプチド。

【請求項１０】

Ｒ^{f}が、場合によりリンカーで接続されている標識である、請求項１または２に記載のポリペプチド。

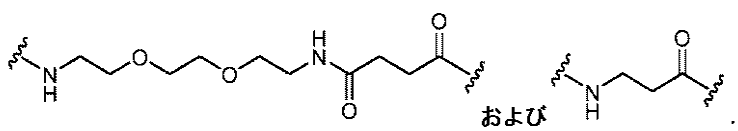
【請求項１１】

Ｒ^{f}が、ヘテロアルキレンリンカーで接続されている標識である、請求項１０に記載のポリペプチド。

【請求項１２】

前記ヘテロアルキレンリンカーが、

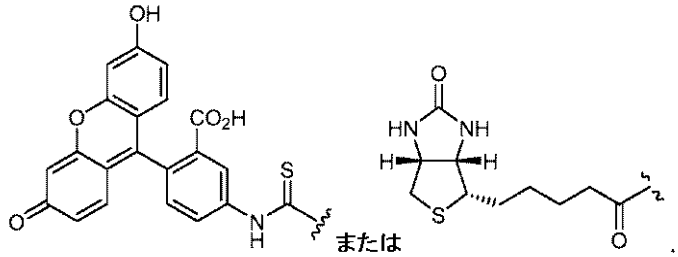
【化９２】



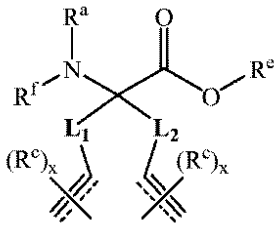
から選択される、請求項１１に記載のポリペプチド。

【請求項１３】

前記標識が
【化９３】

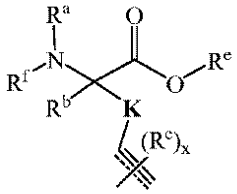


から選択される、請求項１１に記載のポリペプチド。
【請求項１４】
前記ポリペプチドが、配列番号１～１２２のポリペプチドから選択される、請求項２に記載のポリペプチド。
【請求項１５】
（ｉ）式（Ａ）：
【化９４】



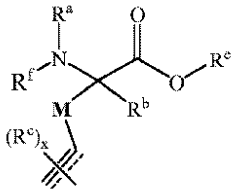
;

のビス－アミノ酸を提供する工程と、
（ｉｉ）式（Ｂ）：
【化９５】



;

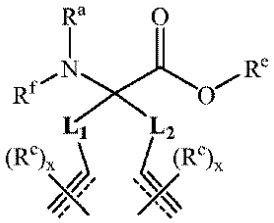
のアミノ酸を提供する工程と、
（ｉｉｉ）式（Ｃ）：
【化９６】



;

のアミノ酸を提供する工程と、
（ｉｖ）少なくとも１つのさらなるアミノ酸を提供する工程と；
（ｖ）式（Ａ）、（Ｂ）および（Ｃ）のアミノ酸と、工程（ｉｖ）の少なくとも１つのアミノ酸とをカップリングさせ、式（Ｉ）のポリペプチドを得る工程とを含む、実質的にαらせんのポリペプチドを製造する方法。
【請求項１６】
（ｖｉ）工程（ｖ）のポリペプチドを触媒で処理する工程をさらに含む、請求項３に記載の実質的にαらせんのポリペプチドを製造する方法。

【請求項１７】
前記触媒がルテニウム触媒である、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
式：
【化９７】



を有するビス－アミノ酸であって、式中、
L_1は、それぞれの場合、独立して、結合であるか、または環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキニレン；置換もしくは非置換のアリーレン；置換もしくは非置換のヘテロアリーレン；または置換もしくは非置換のアシレンであり；
L_2は、それぞれの場合、独立して、結合であるか、または環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキニレン；置換もしくは非置換のアリーレン；置換もしくは非置換のヘテロアリーレン；または置換もしくは非置換のアシレンであり；
R^aは、それぞれの場合、独立して、水素であるか；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；環状もしくは非環状、置換もしくは非置換のアシルであるか；またはR^aは、適切なアミノ保護基であり；
R^cは、それぞれの場合、独立して、水素であるか；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；環状もしくは非環状、置換もしくは非置換のアシル；置換もしくは非置換のヒドロキシル；置換もしくは非置換のチオール；置換もしくは非置換のアミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロであり；
R^eは、それぞれの場合、独立して、－R^E、－OR^E、－$N(R^E)_2$または－SR^Eであり、R^Eは、それぞれの場合、独立して、水素であるか、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；置換もしくは非置換のアシル；樹脂；適切なヒドロキシル保護基、アミノ保護基またはチオール保護基であるか；または２個のR^E基で、置換もしくは非置換の５員環～６員環の複素環またはヘテロ芳香族環を形成し；
R^fは、それぞれの場合、独立して、水素であるか；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換

のヘテロアリール；置換もしくは非置換のアシル；樹脂；適切なアミノ保護基であるか；またはR^{f}とR^{a}とで、置換もしくは非置換の５員環～６員環の複素環またはヘテロ芳香族環を形成し；

ｘは、それぞれの場合、独立して、０～３の整数であり；

【化９８】

は、二重結合または三重結合に対応する、

ビス－アミノ酸。

【請求項１９】

請求項２に記載の実質的にαらせんのポリペプチドを含む医薬組成物。

【請求項２０】

治療的に有効量の請求項２に記載の実質的にαらせんのポリペプチドを、処置の必要な被験体に投与する工程を含む、被験体の疾患、障害または状態を治療する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

（優先権情報）

この出願は、米国特許法§１１９（ｅ）の下、２００７年3月２８日に出願された米国仮特許出願第６０／９０８，５６６号（この全体の内容は、参考として本明細書に援用される）への優先権を主張する。

【背景技術】

【０００２】

ペプチドおよびポリペプチドが、ホルモン、酵素阻害剤、基質、神経伝達物質および神経媒介物質として作用するという重要な生物学的役割により、医薬化学において、ペプチドまたはペプチド模倣物が治療薬剤として広く使用されている。生体活性のあるペプチドの立体配座は、αらせん構造、βシート構造、ターン構造および／またはループ構造のような構造的要素が組み合わさっており、この構造によって、受容体または酵素を生体で選択的に認識し、細胞と細胞の連絡に影響を与え、および／または、例えば、代謝、免疫防御および再生といった細胞の重要な機能を制御するため、重要である（Ｂａｂｉｎｅら、Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．（１９９７）９７：１３５９）。αらせん構造は、ペプチドの構造的要素のうち、最もよくある構造である。しかし、αらせんペプチドは、ほどけ、ランダムコイルを形成する傾向があり、ほとんどの場合で、生体活性がほぼ失われるか、または不活性になり、タンパク質分解をきわめて受けやすい状態になってしまう。

【０００３】

多くの研究グループは、治療薬としてもっと強固なペプチドを設計し、合成する方法を開発してきた。例えば、ある方法は、ペプチドの固有の立体配座および二次構造を維持しつつ、ペプチド鎖にもっと強固な官能基を組み込むことであった（例えば、非特許文献１；非特許文献２；非特許文献３；非特許文献４；およびその引用文献を参照）。別の方法は、ペプチドを共有結合による架橋で安定化させることであった（例えば、非特許文献５；非特許文献６；非特許文献７；非特許文献８）。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００４】

【非特許文献１】Ｇａｎｔｅ、Ｊ．Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．（１９９４）３３：１６９９－１７２０

【非特許文献２】Ｒ．Ｍ．Ｊ．Ｌｉｓｋａｍｐ、Ｒｅｃｌ．Ｔｒａｖ．Ｃｈｉｍ．Ｐａｙｓ－Ｂａｓ（１９９４）１１３、１

【非特許文献３】Ｇｉａｎｎｉｓ，Ｔ．Ｋｏｌｔｅｒ、Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．（１９９３）３２、１２４４

【非特許文献４】Ｐ．Ｄ．Ｂａｉｌｅｙ、Ｐｅｐｔｉｄｅ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、Ｗｉｌｅｙ、Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ、（１９９０）ｐ．１８２
【非特許文献５】Ｐｈｅｌａｎら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．（１９９７）１１９：４５５
【非特許文献６】Ｌｅｕｃら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ（２００３）１００：１１２７３
【非特許文献７】Ｂｒａｃｋｅｎら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．（１９９４）１１６：６４３２
【非特許文献８】Ｙａｎら、Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（２００４）１４：１４０３

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００５】
しかし、報告された方法論の大部分は、極性基および／または不安定な架橋基の使用を含むものである。
【課題を解決するための手段】
【０００６】
（発明の概要）
「ペプチドステープリング（ｐｅｐｔｉｄｅ　ｓｔａｐｌｉｎｇ）」は、ポリペプチド鎖に存在するオレフィンを含有する２個の側鎖を、閉環メタセシス（ＲＣＭ）反応によって共有結合させ（例えば、「一緒にステープリングし」）、架橋した環を合成するという合成方法から作られた新語である（例えば、αらせんペプチドのメタセシスによる架橋について記載した、ｔｈｅ　ｃｏｖｅｒ　ａｒｔ　ｆｏｒ　Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．（２００１）ｖｏｌ．６６、ｉｓｓｕｅ　１６；Ｂｌａｃｋｗｅｌｌら、Ａｎｇｅｗ　Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．（１９９４）３７：３２８１に記載される技術を参照）。しかし、用語「ペプチドステープリング」は、本明細書で使用する場合、ポリペプチド鎖に存在する、二重結合を含有する２個の側鎖、三重結合を含有する２個の側鎖、または三重結合を含有する１個の側鎖および１個の二重結合を含有する１個の側鎖を、任意の反応条件および／または触媒を用いて結合反応を促進し、１個の「ステープリングされた」ポリペプチドを得ることを含む。さらに、用語「ペプチドステッチング（ｐｅｐｔｉｄｅ　ｓｔｉｔｃｈｉｎｇ）」は、本明細書で使用する場合、１個のポリペプチド鎖で複数回の「ステープリング」およびタンデム「ステープリング」が起こり、「ステッチングされた」（複数回ステープリングされた）ポリペプチドを得ることを指す。
【０００７】
あらゆる炭化水素架橋を用いたペプチドのステープリングは、特に、生理的に関連する条件下で、天然立体配座および／または二次構造を維持するのに役立つことが示されている（例えば、Ｓｃｈａｆｍｉｅｓｔｅｒら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．（２０００）１２２：５８９１－５８９２；Ｗａｌｅｎｓｋｙら、Ｓｃｉｅｎｃｅ（２００４）３０５：１４６６－１４７０を参照）。例えば、αらせんの二次構造をとりやすいポリペプチドを、あらゆる炭化水素架橋を用いてステープリングすると、このポリペプチドが、元々のαらせん立体配座をとるように仕向けることができる。このように強制的に二次構造をとらせることで、例えば、ペプチドが蛋白質分解を受けにくくなったり、ペプチドの疎水性が上がったり、ペプチドが標的細胞膜に浸透しやすくなったり（例えば、飲作用のようなエネルギー依存性移動機構による）、および／または架橋していない（例えば、「ステッチングされていない」か、または「ステープリングされていない」）対応するペプチドと比べて、ペプチドの生体活性を高めたりできる場合がある。このような強制的な構造の制約は、アポトーシスを誘発するＢＩＤ－ＢＨ３αらせんにも適用され、ステッチングされていないポリペプチドと比べ、動物モデルで白血病の悪性腫瘍の広がりを大きく抑制する。Ｗａｌｅｎｓｋｙら、Ｓｃｉｅｎｃｅ（２００４）３０５：１４６６－１４７０；米国特許出願第２００５／０２５０６８９０号および米国特許出願第２００６／０００８８４

８号を参照（これらはそれぞれ、本明細書に参考として組み込まれる）。

【０００８】

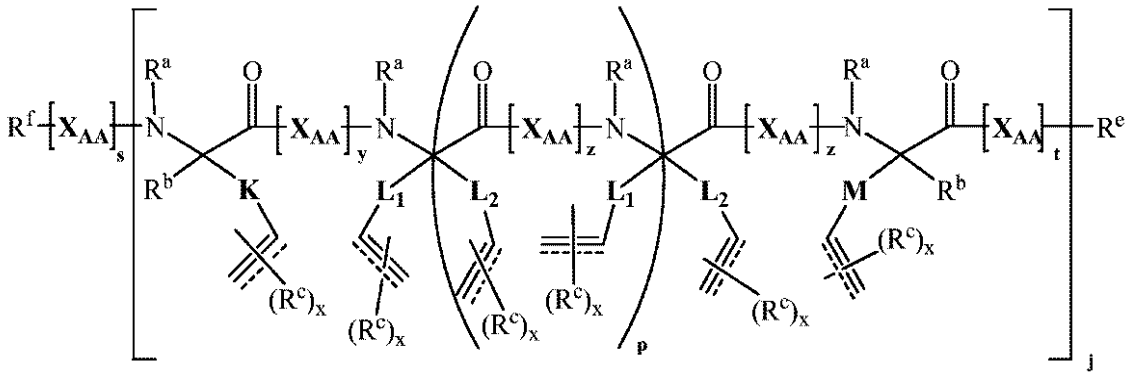
新規のステッチングされたポリペプチドおよび「ステッチングされていない」前駆体は、本発明の重要な部分である。本発明は、新規のステッチングされたポリペプチドおよび「ステッチングされていない」ポリペプチド、およびこれらの調製方法および使用方法を提供する。さらに、本発明は、本発明のステッチングされたポリペプチドと、医薬的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物を提供する（経口投与用医薬組成物を含む）。特定の実施形態では、本発明は、αらせん構造を有するステッチングされた新規ポリペプチドに関する。特定の実施形態では、本発明のαらせんポリペプチドは、被験体の体内（例えば、胃腸管内、血流内）のような生理条件下でαらせん構造を維持する。

【０００９】

したがって、特定の実施形態では、本発明は、「ステッチングされていない」、以下の式を有する、実質的にαらせんのポリペプチドを提供する。

【００１０】

【化１】



(I)

〔式中、Ｋ、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$およびＭは、独立して、結合であるか、または環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキニレン；置換もしくは非置換のアリーレン；置換もしくは非置換のヘテロアリーレン；または置換もしくは非置換のアシレンであり；

Ｒ^{a}は、それぞれの場合、独立して、水素であるか；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；環状もしくは非環状、置換もしくは非置換のアシルであるか；またはＲ^{a}は、適切なアミノ保護基であり；

Ｒ^{b}は、それぞれの場合、独立して、適切なアミノ酸側鎖；水素；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；環状もしくは非環状、置換もしくは非置換のアシル；置換もしくは非置換のヒドロキシル；置換もしくは非置換のチオール；置換もしくは非置換のアミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロであり；

Ｒ^{c}は、それぞれの場合、独立して、水素；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロ

アリール；環状もしくは非環状、置換もしくは非置換のアシル；置換もしくは非置換のヒドロキシル；置換もしくは非置換のチオール；置換もしくは非置換のアミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロであり；

R^eは、それぞれの場合、独立して、－R^E、－OR^E、－$N(R^E)_2$または－SR^Eであり、R^Eは、それぞれの場合、独立して、水素、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；置換もしくは非置換のアシル；樹脂；適切なヒドロキシル保護基、アミノ保護基またはチオール保護基であるか；または２個のR^E基で、置換もしくは非置換の５員環～６員環の複素環またはヘテロ芳香族環を形成し；

R^fは、それぞれの場合、独立して、水素であるか、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；置換もしくは非置換のアシル；樹脂；適切なアミノ保護基；場合によりリンカーで接続されている標識であり、このリンカーは、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキニレン；置換もしくは非置換のアリーレン；置換もしくは非置換のヘテロアリーレン；または置換もしくは非置換のアシレンから選択されるか；またはR^fとR^aとで、置換もしくは非置換の５員環～６員環の複素環またはヘテロ芳香族環を形成し；

X_{AA}は、それぞれの場合、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸であり；

ｘは、それぞれの場合、独立して、０～３の整数であり；

ｙおよびｚは、それぞれの場合、独立して、２～６の整数であり；

ｊは、独立して、１～１０の整数であり；

ｐは、０～１０の整数であり；

ｓおよびｔは、それぞれの場合、独立して、０～１００の整数であり；

【００１１】

【化２】

は、二重結合または三重結合に対応する。〕

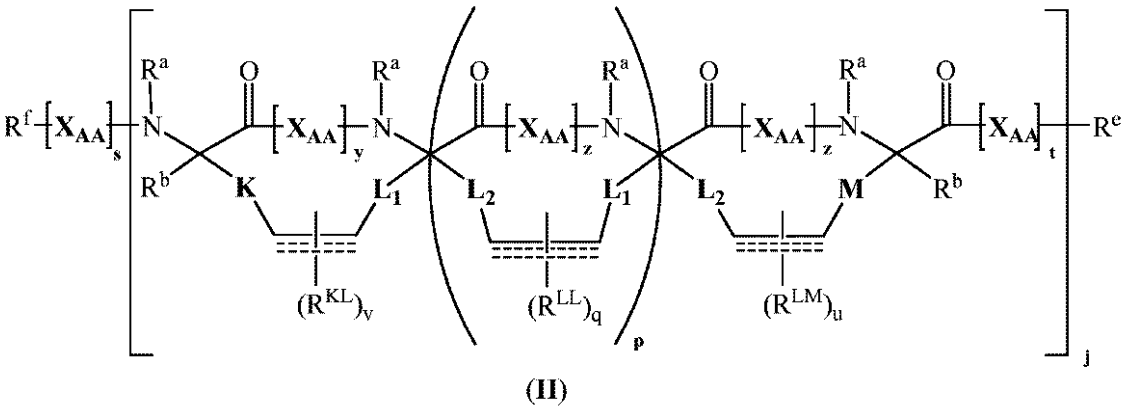
上述のペプチドのアミノ酸配列は、既知の生体活性を有するペプチドと実質的に同じ、または相同であってもよい。

【００１２】

特定の実施形態では、本発明は、「ステッチングされた」、以下の式を有する、実質的にαらせんのポリペプチドを提供する。

【００１３】

【化３】



(II)

〔式中、

Ｋ、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｍ、Ｒ^a、Ｒ^b、Ｒ^e、Ｒ^f、ｓ、ｔ、ｙ、ｚ、ｊ、ｐおよびＸ$_{AA}$は、本明細書に定義されるとおりであり；

Ｒ^{KL}、Ｒ^{LL}およびＲ^{LM}は、それぞれの場合、独立して、水素であるか；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；置換もしくは非置換のアシル；置換もしくは非置換のヒドロキシル；置換もしくは非置換のチオール；置換もしくは非置換のアミノ；アジド；シアノ；イソシアノ；ハロ；ニトロであるか；

または２個の隣接するＲ^{KL}基が結合して、置換もしくは非置換の５員環～８員環の脂環式環；置換もしくは非置換の５員環～８員環のヘテロ脂環式環；置換もしくは非置換のアリール環；または置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成するか；２個の隣接するＲ^{KL}基が結合して、置換もしくは非置換の５～８員環の脂環式環；置換もしくは非置換の５～８員環のヘテロ脂環式環；置換もしくは非置換のアリール環；または置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成するか；または２個の隣接するＲ^{LM}基が結合して、置換もしくは非置換の５～８員環の脂環式環；置換もしくは非置換の５～８員環のヘテロ脂環式環；置換もしくは非置換のアリール環；または置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成し；

ｕ、ｖおよびｑは、独立して、０～４の整数であり；

【００１４】

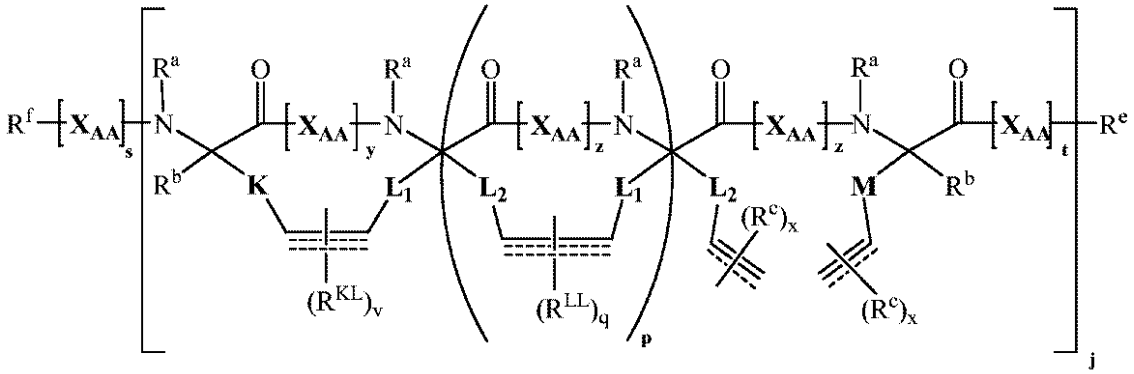
【化４】

は、単結合、二重結合または三重結合に対応する。〕

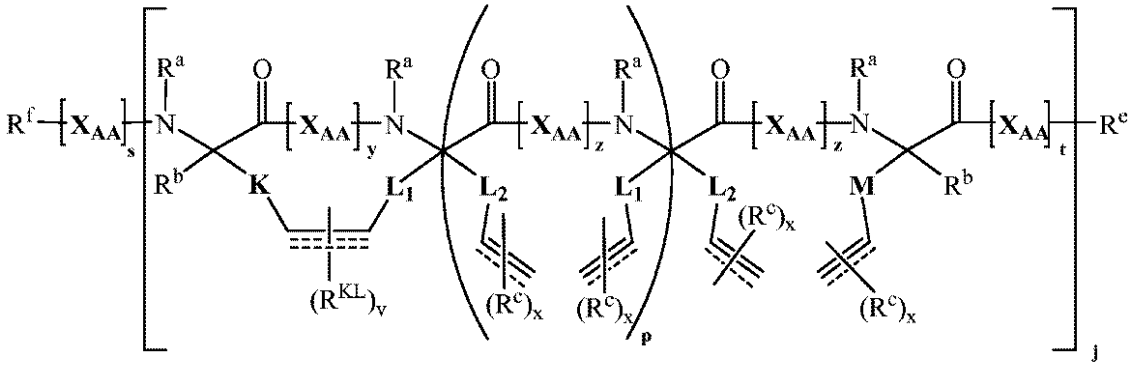
特定の実施形態では、本発明は、以下の式を有する、実質的にαらせんのポリペプチドも提供する。

【００１５】

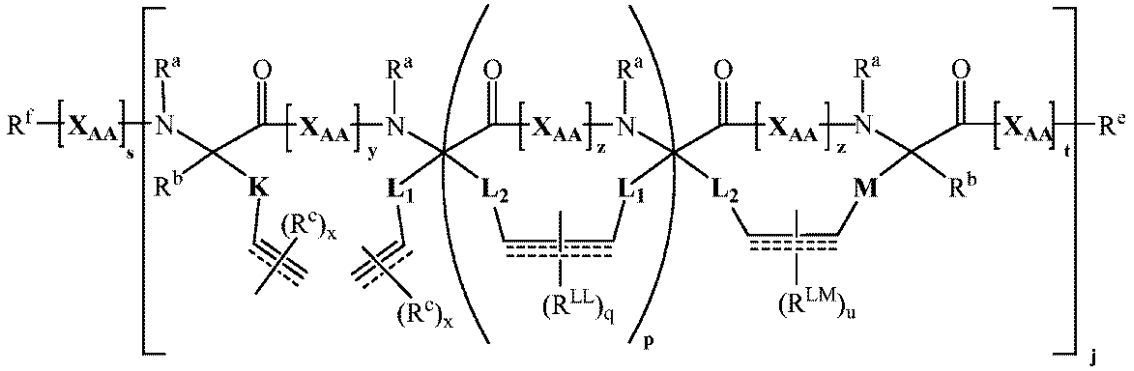
【化５】



(III)



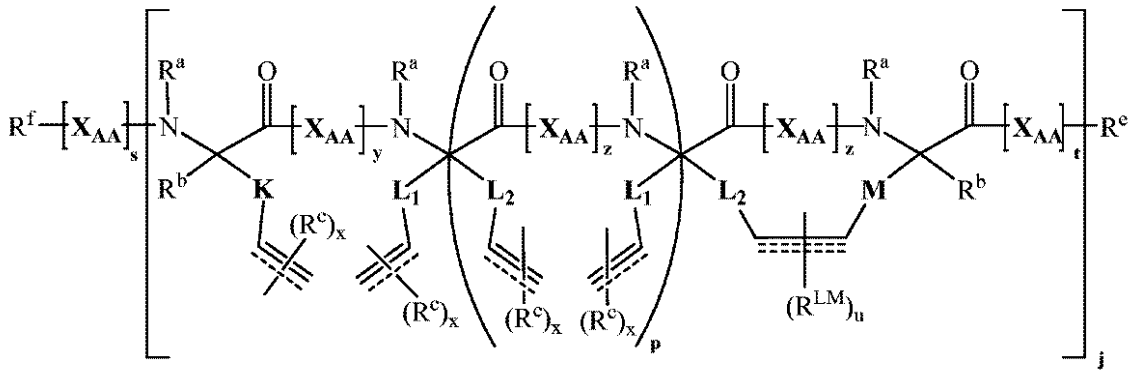
(IV)



(V)

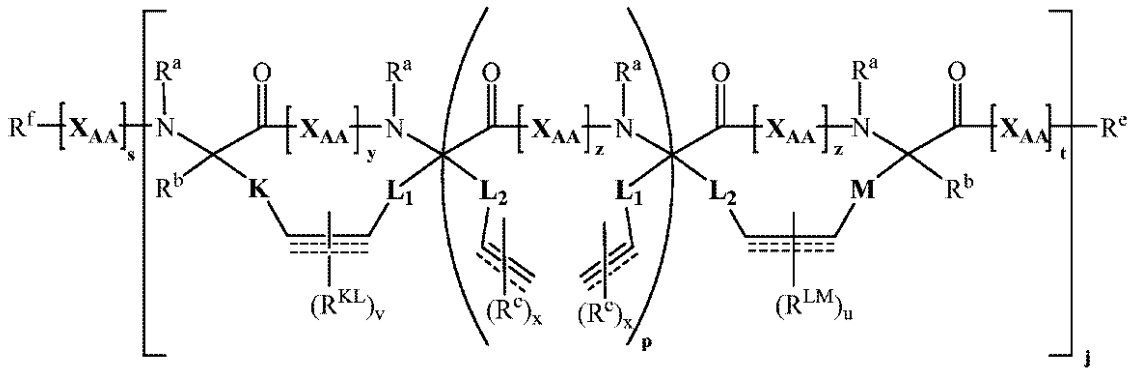
【００１６】

【化６】



(VI)

または

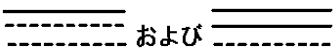


(V)

〔式中、Ｋ、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｍ、Ｒ^a、Ｒ^b、Ｒ^e、Ｒ^f、Ｒ^c、Ｒ^{KL}、Ｒ^{LL}、Ｒ^{LM}、ｓ、ｔ、ｘ、ｙ、ｚ、ｊ、ｐ、ｖ、ｕ、ｑ、Ｘ$_{AA}$、

【００１７】

【化７】



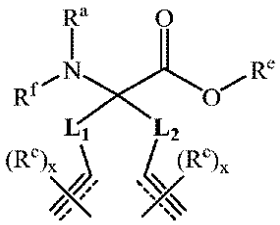
は、本明細書に定義されるとおりである。〕

さらに、本発明は、

（ｉ）式（Ａ）のビス－アミノ酸

【００１８】

【化８】



〔式中、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｒ^a、Ｒ^e、Ｒ^f、Ｒ^c、ｘおよび

【００１９】

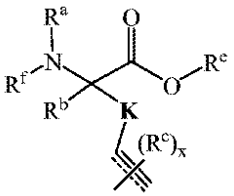
【化９】



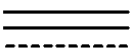
は本明細書に定義されるとおりである〕

を提供する工程と、

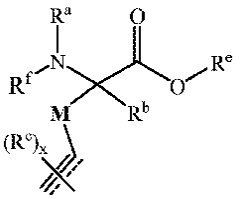
（ｉｉ）式（Ｂ）のアミノ酸
【００２０】
【化１０】



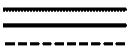
〔式中、Ｋ、Ｒ^{a}、Ｒ^{b}、Ｒ^{e}、Ｒ^{f}、Ｒ^{c}、ｘおよび
【００２１】
【化１１】



は本明細書に定義されるとおりである〕
を提供する工程と、
（ｉｉｉ）式（Ｃ）のアミノ酸
【００２２】
【化１２】

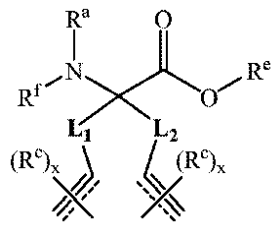


〔式中、Ｍ、Ｒ^{a}、Ｒ^{b}、Ｒ^{e}、Ｒ^{f}、Ｒ^{c}、ｘおよび
【００２３】
【化１３】



は本明細書に定義されるとおりである〕
を提供する工程と、
（ｉｖ）少なくとも１つのさらなるアミノ酸を提供する工程と；
（ｖ）式（Ａ）、（Ｂ）および（Ｃ）のアミノ酸と、工程（ｉｖ）の少なくとも１つのアミノ酸とを反応させ、式（Ｉ）のポリペプチドを得る、実質的にαらせんのポリペプチドを製造する方法に関する。
【００２４】
特定の実施形態では、上述の方法は、（ｖｉ）工程（ｖ）のポリペプチドを触媒で処理する工程による、式（ＩＩ）～（ＶＩＩ）の実質的にαらせんのポリペプチドを製造する方法を含む。特定の実施形態では、触媒は、閉環メタセシス触媒である。
【００２５】
さらに、本発明は、以下の式を有するビス－アミノ酸を提供する。
【００２６】

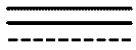
【化１４】



〔式中、L_1、L_2、R^a、R^e、R^f、R^c、xおよび

【００２７】

【化１５】



は、本明細書に定義される。

【００２８】

さらに、本発明は、実質的にαらせんの本発明のポリペプチドと、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。

【００２９】

特定の実施形態では、医薬組成物は、経口投与に適している。特定の実施形態では、医薬組成物は、静脈投与に適している。

【００３０】

さらに、本発明は、治療的に有効量の式（ＩＩ）～（ＶＩＩ）の実質的にαらせんのポリペプチドを、処置の必要な被験体に投与する工程を含む、被験体の疾患、障害または状態を治療する方法に関する。

【００３１】

本明細書は、種々の登録された特許、公開特許明細書、学術論文および他の刊行物を参照しているが、これらすべての内容は、本明細書に参考として組み込まれる。

【００３２】

本発明の１つ以上の実施形態の詳細を、本明細書に記載している。本発明の他の特徴、目的および利点は、この記載、図面、実施例および特許請求の範囲から明らかである。

【００３３】

（定義）

特定の官能基および化学基の定義を以下に詳細に記載する。本発明の目的のために、化学元素は、Ｐｅｒｉｏｄｉｃ Ｔａｂｌｅ ｏｆ ｔｈｅ Ｅｌｅｍｅｎｔｓ、ＣＡＳ ｖｅｒｓｉｏｎ、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ、７５th Ｅｄ.の表紙の裏にしたがって定義し、特定の官能基は、本明細書に記載されるように、一般的に定義する。さらに、有機化学および特定の官能部分および反応性の一般的な原理は、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；Ｃａｒｒｕｔｈｅｒｓ、Ｓｏｍｅ Ｍｏｄｅｒｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、３rd Ｅｄｉｔｉｏｎ、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ、１９８７に記載されている。

【００３４】

本発明の化合物（例えば、アミノ酸、ステッチングされていないペプチドおよびポリペプチド、部分的にステッチングされているペプチドおよびポリペプチド、ステッチングさ

れているペプチドおよびポリペプチド）は、特定の幾何異性体または立体異性体形態で存在してもよい。本発明は、本発明の範囲内にあるすべてのこのような化合物（ｃｉｓ異性体およびｔｒａｎｓ異性体、Ｒエナンチオマーおよびエナンチオマー、ジアステレオマー、（Ｄ）－異性体、（Ｌ）－異性体、そのラセミ混合物を含む）およびその他の混合物を包含する。

【００３５】

異性体／エナンチオマーが好ましい場合、いくつかの実施形態では、対応するエナンチオマーが実質的に存在しない状態で提供されてもよく、このことを「光学的に豊富に含む」と呼ぶこともある。「光学的に豊富に含む」は、本明細書で使用する場合、その化合物のかなり大部分が、１つのエナンチオマーで構成されていることを意味する。特定の実施形態では、本発明の化合物は、少なくとも約９０重量％の好ましいエナンチオマーで構成されている。他の実施形態では、この化合物は、少なくとも約９５重量％、９８重量％、または９９重量％の好ましいエナンチオマーで構成されている。好ましいエナンチオマーは、キラル高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）を含む当業者に既知の任意の方法でラセミ混合物から単離されてもよく、キラル塩の合成または結晶化によって単離されてもよく、不斉合成によって調製されてもよい。例えば、Ｊａｃｑｕｅｓら、Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ、Ｒａｃｅｍａｔｅｓ ａｎｄ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ（Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９８１）；Ｗｉｌｅｎ，Ｓ．Ｈ．ら、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ３３：２７２５（１９７７）；Ｅｌｉｅｌ，Ｅ．Ｌ．Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ（ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ、ＮＹ、１９６２）；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）を参照。

【００３６】

本発明の化合物は、本明細書で記載する場合、任意の数の置換基または官能部分で置換されていてもよいことが理解されるであろう。一般的に、用語「置換された」は、この用語の前に「場合により」がつくかどうかにかかわらず、本発明の式に置換基が含まれているかどうかにかかわらず、所与の構造の水素ラジカルと、特定の置換ラジカルとを交換することを指す。任意の所与の構造の２個以上の位置で、特定の基から選択される２個以上の基で置換される場合、置換基は、それぞれの位置で同じであっても異なっていてもよい。本明細書で使用する場合、用語「置換された」は、安定な部分を生成する、有機化合物のあらゆる可能な置換基、本明細書で記載の任意の置換基（例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロなど）での置換、およびその任意の組み合わせ（例えば、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなど）を含むことを想定している。本発明は、安定な置換基／部分を得るために、このような組み合わせのいずれかおよびすべてを想定している。一般的に適用可能な置換基のさらなる例を、本明細書に記載の実施例に示される特定の実施形態で説明する。本発明の目的のために、窒素のようなヘテロ原子は、ヘテロ原子の価数を満足し、安定な部分を生成する、水素置換基および／または本明細書に記載の任意の適切な置換基を有していてもよい。

【００３７】

本明細書で使用する場合、末尾に「－エン」がついた置換基名は、その置換基から２個の水素原子を取り除いて誘導される二価のラジカルを指す。したがって、例えば、アシルはアシレンであり；アルキルはアルキレンであり；アルケニルはアルケニレンであり；ア

ルキニルはアルキニレンであり；ヘテロアルキルはヘテロアルキレンであり、ヘテロアルケニルはヘテロアルケニレンであり、ヘテロアルキニルはヘテロアルキニレンであり、アリールはアリーレンであり、ヘテロアリールはヘテロアリーレンである。

【００３８】

用語「アシル」は、本明細書で使用する場合、一般式－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{A}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{A}、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{A}、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ^{A}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{A}）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｓ）Ｒ^{A}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ^{A}）$_{2}$および－Ｃ（＝Ｓ）Ｓ（Ｒ^{A}）、－Ｃ（＝ＮＲ^{A}）Ｒ^{A}、－Ｃ（＝ＮＲ^{A}）ＯＲ^{A}、－Ｃ（＝ＮＲ^{A}）ＳＲ^{A}および－Ｃ（＝ＮＲ^{A}）Ｎ（Ｒ^{A}）$_{2}$を有する基を指し、Ｒ^{A}は、水素；ハロゲン；置換もしくは非置換のヒドロキシル；置換もしくは非置換のチオール；置換もしくは非置換のアミノ；置換もしくは非置換のアシル、環状または非環状であり、置換されているか、または置換されておらず、分枝しているかまたは分枝していない脂肪族；環状または非環状であり、置換されているか、または置換されておらず、分枝しているかまたは分枝していないヘテロ脂肪族；環状または非環状であり、置換されているか、または置換されておらず、分枝しているかまたは分枝していないアルキル；環状または非環状であり、置換されているか、または置換されておらず、分枝しているかまたは分枝していないアルケニル；置換もしくは非置換のアルキニル；置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、モノ脂肪族アミノまたはジ脂肪族アミノ、モノヘテロ脂肪族アミノまたはジヘテロ脂肪族アミノ、モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノ、モノヘテロアルキルアミノまたはジヘテロアルキルアミノ、モノアリールアミノまたはジアリールアミノ、またはモノヘテロアリールアミノまたはジヘテロアリールアミノであるか；または２個のＲ^{A}基で、５員環～６員環の複素環を形成する。例示的なアシル基としては、アルデヒド（－ＣＨＯ）、カルボン酸（－ＣＯ$_{2}$Ｈ）、ケトン、ハロゲン化アシル、エステル、アミド、イミン、カーボネート、カルバメートおよびウレアが挙げられる。アシル置換基としては、限定されないが、安定な部分を形成する、本明細書に記載の任意の置換基が挙げられる（例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなどが挙げられ、これらはさらに置換されていても、置換されていなくてもよい）。

【００３９】

用語「アシルオキシ」は、式（－ＯＲ^{i}）の「置換されたヒドロキシル」を指し、Ｒ^{i}は、場合により置換されたアシル基であり、本明細書で記載する場合、酸素部分が親部分に直接結合している。

【００４０】

用語「アシレン」は、本明細書で使用する場合、一般式－Ｒ^{0}－（Ｃ＝Ｘ^{1}）－Ｒ^{0}－、－Ｒ^{0}－Ｘ^{2}（Ｃ＝Ｘ^{1}）－Ｒ^{0}－または－Ｒ^{0}－Ｘ^{2}（Ｃ＝Ｘ^{1}）Ｘ^{3}－Ｒ^{0}－を有するアシル基を指し、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}およびＸ^{3}は、独立して、酸素、硫黄またはＮＲ^{r}であり、Ｒ^{r}は水素または脂肪族であり、Ｒ^{0}は、本明細書に定義されるような、場合により置換されたアルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基、ヘテロアルキレン基、ヘテロアルケニレン基またはヘテロアルキニレン基である。Ｒ^{0}がアルキレンの例示的なアシレン基としては、－（ＣＨ$_{2}$）$_{Ｔ}$－Ｏ（Ｃ＝Ｏ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{Ｔ}$－；－（ＣＨ$_{2}$）$_{Ｔ}$－ＮＲ^{r}（Ｃ＝Ｏ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{Ｔ}$－；－（ＣＨ$_{2}$）$_{Ｔ}$－Ｏ（Ｃ＝ＮＲ^{r}）－（ＣＨ$_{2}$）$_{Ｔ}$－

；－（ＣＨ$_2$）$_T$－ＮＲ^r（Ｃ＝ＮＲ^r）－（ＣＨ$_2$）$_T$－；－（ＣＨ$_2$）$_T$－（Ｃ＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_T$－；－（ＣＨ$_2$）$_T$－（Ｃ＝ＮＲ^r）－（ＣＨ$_2$）$_T$－；－（ＣＨ$_2$）$_T$－Ｓ（Ｃ＝Ｓ）－（ＣＨ$_2$）$_T$－；－（ＣＨ$_2$）$_T$－ＮＲ^r（Ｃ＝Ｓ）－（ＣＨ$_2$）$_T$－；－（ＣＨ$_2$）$_T$－Ｓ（Ｃ＝ＮＲ^r）－（ＣＨ$_2$）$_T$－；－（ＣＨ$_2$）$_T$－Ｏ（Ｃ＝Ｓ）－（ＣＨ$_2$）$_T$－；－（ＣＨ$_2$）$_T$－（Ｃ＝Ｓ）－（ＣＨ$_2$）$_T$－；または－（ＣＨ$_2$）$_T$－Ｓ（Ｃ＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_T$－などが挙げられ、これらは１個以上の置換基を有していてもよく；ｘｘは、それぞれの場合、独立して、０～２０の整数である。アシレン基は、環状であっても非環状であってもよく、分枝していても分枝していなくてもよく、置換されていても置換されていなくてもよい。アシレン置換基としては、限定されないが、安定な部分を形成する、本明細書に記載の任意の置換基が挙げられる（例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなどが挙げられ、これらは、さらに置換されていても、置換されていなくてもよい）。

【００４１】

用語「脂肪族」は、本明細書で使用する場合、飽和および不飽和で、芳香族ではない直鎖（すなわち、分枝していない）、分枝の、非環状および環状の（すなわち、炭素環）炭化水素を含み、場合により、１個以上の官能基で置換されている。当業者に理解されるように、「脂肪族」は、本明細書では、限定されないが、アルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分およびシクロアルキニル部分を含むことを意図している。したがって、本明細書で使用する場合、用語「アルキル」は、直鎖、分枝および環状のアルキル基を含む。「アルケニル」、「アルキニル」などのような他の包括的な用語にも、これと同じ取り決めが適用される。さらに、本明細書で使用する場合、用語「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」などは、置換された基および置換されていない基の両方を包含する。特定の実施形態では、本明細書で使用する場合、「脂肪族」を用い、１～２０個の炭素原子を有する、上述の脂肪族基（環状の基、非環状の基、置換されている基、置換されていない基、分枝している基、または分枝していない基）を示す。脂肪族基の置換基としては、限定されないが、安定な部分を形成する、本明細書に記載の任意の置換基が挙げられる（例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなどが挙げられ、これらは、さらに置換されていても、置換されていなくてもよい）。

【００４２】

用語「アルキル」は、本明細書で使用する場合、１個～２０個の炭素原子を含有する炭化水素部分から１個の水素原子を取り除いて誘導する、飽和で、直鎖または分枝鎖の炭化水素ラジカルを指す。いくつかの実施形態では、本発明で使用するアルキル基は、１～２０個の炭素原子を含有する。別の実施形態では、アルキル基は、１～１５個の炭素原子を含有する。別の実施形態では、使用するアルキル基は、１～１０個の炭素原子を含有する。別の実施形態では、使用するアルキル基は、１～８個の炭素原子を含有する。別の実施形態では、使用するアルキル基は、１～５個の炭素原子を含有する。アルキルラジカルの

例としては、限定されないが、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｉｓｏ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｓｅｃ－ペンチル、ｉｓｏ－ペンチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ネオペンチル、ｎ－ヘキシル、ｓｅｃ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－デシル、ｎ－ウンデシル、ドデシルなどが挙げられ、これらは、１個以上の置換基を有していてもよい。アルキル基の置換基としては、限定されないが、安定な部分を形成する、本明細書に記載の任意の置換基が挙げられる（例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなどが挙げられ、これらはそれぞれ、さらに置換されていても、置換されていなくてもよい）。

【００４３】

用語「アルキレン」は、本明細書で使用する場合、本明細書に定義するアルキル基から２個の水素原子を取り除いて誘導した二価のラジカルを指す。アルキレン基は、環状であっても非環状であってもよく、分枝していても分枝していなくてもよく、置換されていても置換されていなくてもよい。アルキレン基の置換基としては、限定されないが、安定な部分を形成する、本明細書に記載の任意の置換基が挙げられる（例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなどが挙げられ、これらはそれぞれ、さらに置換されていても、置換されていなくてもよい）。

【００４４】

用語「アルケニル」は、本明細書で使用する場合、少なくとも１個の炭素－炭素二重結合を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素部分から１個の水素原子を取り除いて誘導した一価の基を示す。特定の実施形態では、本発明で使用するアルケニル基は、２～２０個の炭素原子を含有する。いくつかの実施形態では、使用するアルケニル基は、２～１５個の炭素原子を含有する。別の実施形態では、使用するアルケニル基は、２～１０個の炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、使用するアルケニル基は、２～８個の炭素原子を含有する。さらに別の実施形態では、アルケニル基は、２～５個の炭素原子を含有する。アルケニル基としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、１－メチル－２－ブテン－１－イルなどが挙げられ、これらは、１個以上の置換基を有していてもよい。アルケニル基の置換基としては、限定されないが、安定な部分を形成する、本明細書に記載の任意の置換基が挙げられる（例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなどが挙げられ、これらはそれぞれ、さらに置換されていても、置換されていなくてもよい）。

【００４５】
用語「アルケニレン」は、本明細書で使用する場合、本明細書に定義するアルケニル基から２個の水素原子を取り除いて誘導した二価のラジカルを指す。アルケニレン基は、環状であっても非環状であってもよく、分枝していても分枝していなくてもよく、置換されていても置換されていなくてもよい。アルケニレン基の置換基としては、限定されないが、安定な部分を形成する、本明細書に記載の任意の置換基が挙げられる（例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなどが挙げられ、これらはそれぞれ、さらに置換されていても、置換されていなくてもよい）。

【００４６】
用語「アルキニル」は、本明細書で使用する場合、少なくとも１個の炭素－炭素三重結合を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素部分から１個の水素原子を取り除いて誘導した一価の基を示す。特定の実施形態では、本発明で使用するアルキニル基は、２～２０個の炭素原子を含有する。いくつかの実施形態では、使用するアルキニル基は、２～１５個の炭素原子を含有する。別の実施形態では、使用するアルキニル基は、２～１０個の炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、使用するアルキニル基は、２～８個の炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、アルキニル基は、２～５個の炭素原子を含有する。代表的なアルキニル基としては、限定されないが、エチニル、２－プロピニル（プロパルギル）、１－プロピニルなどが挙げられ、これらは、１個以上の置換基を有していてもよい。アルケニル基の置換基としては、限定されないが、安定な部分を形成する、本明細書に記載の任意の置換基が挙げられる（例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなどが挙げられ、これらはそれぞれ、さらに置換されていても、置換されていなくてもよい）。

【００４７】
用語「アルキニレン」は、本明細書で使用する場合、本明細書に定義するアルキニレン基から２個の水素原子を取り除いて誘導した二価のラジカルを指す。アルキニレン基は、環状であっても非環状であってもよく、分枝していても分枝していなくてもよく、置換されていても置換されていなくてもよい。アルキニレン基の置換基としては、限定されないが、安定な部分を形成する、本明細書に記載の任意の置換基が挙げられる（例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなどが挙げられ、これらはそれぞれ、さらに置換されていても、置換されていなくてもよい）。

【００４８】
用語「アミノ」は、本明細書で使用する場合、式（－ＮＨ$_2$）の基を指す。「置換されたアミノ」は、一置換アミン（－ＮＨＲ^h）または二置換アミン（－ＮＲ$^h_2$）のいずれかを指し、Ｒ^{h}置換基は、安定な部分を形成する、本明細書に記載されるような任意の置換基である（例えば、適切なアミノ保護基；脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなど、これらはそれぞれ、さらに置換されていても、置換されていなくてもよい）。特定の実施形態では、二置換アミノ基（－ＮＲ$^h_2$）のＲ^{h}置換基は、５員環～６員環の複素環を形成する。
【００４９】
用語「脂肪族アミノ」は、式（－ＮＲ$^h_2$）の「置換されたアミノ」を指し、Ｒ^{h}は、独立して、水素であるか、または本明細書に定義するような、場合により置換された脂肪族基であり、アミノ部分は、親分子に直接結合している。
【００５０】
用語「脂肪族オキシ」は、式（－ＯＲ^i）の「置換されたヒドロキシル」を指し、Ｒ^{i}は、本明細書に定義するような、場合により置換された脂肪族基であり、酸素部分は、親分子に直接結合している。
【００５１】
用語「アルキルオキシ」は、式（－ＯＲ^i）の「置換されたヒドロキシル」を指し、Ｒ^{i}は、本明細書に定義するような、場合により置換されたアルキル基であり、酸素部分は、親分子に直接結合している。
【００５２】
用語「アルキルチオキシ」は、式（－ＳＲ^r）の「置換されたチオール」を指し、Ｒ^{r}は、本明細書に定義するような、場合により置換されたアルキル基であり、硫黄部分は、親分子に直接結合している。
【００５３】
用語「アルキルアミノ」は、式（－ＮＲ$^h_2$）の「置換されたアミノ」を指し、Ｒ^{h}は、独立して、水素であるか、または本明細書に定義するような、場合により置換されたアルキル基であり、窒素部分は、親分子に直接結合している。
【００５４】
用語「アリール」は、本明細書で使用する場合、３～２０個の環原子を有し、すべての環原子が炭素である、安定な芳香族単環系または芳香族多環系を指し、これらは、置換されていても、置換されていなくてもよい。本発明の特定の実施形態では、「アリール」は、１個、２個または３個の芳香環を有する単環、二環または三環のＣ$_4$～Ｃ$_{20}$芳香族環系を指し、限定されないが、フェニル、ビフェニル、ナフチルなどが挙げられ、これらは、１個以上の置換基を有していてもよい。アリールの置換基としては、限定されないが、安定な部分を形成する、本明細書に記載の任意の置換基が挙げられる（例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなどが挙げられ、これらはそれぞれ、さらに置換されていても、

置換されていなくてもよい）。

【００５５】

用語「アリーレン」は、本明細書で使用する場合、本明細書に定義するアリール基から２個の水素原子を取り除いて誘導した二価のアリールラジカルを指す。アリーレン基は、置換されていても、置換されていなくてもよい。アリーレン基の置換基としては、限定されないが、安定な部分を形成する、本明細書に記載の任意の置換基が挙げられる（例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなどが挙げられ、これらはそれぞれ、さらに置換されていても、置換されていなくてもよい）。さらに、アリーレン基は、リンカー基として、本明細書に定義するようなアルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基、ヘテロアルキレン基、ヘテロアルケニレン基またはヘテロアルキニレン基に組み込まれていてもよい。

【００５６】

用語「アリールアルキル」は、本明細書で使用する場合、アリール置換されたアルキル基を指し、用語「アリール」および「アルキル」は、本明細書に定義されるとおりであり、アリール基は、アルキル基に接続しており、アルキル基が親分子に接続している。例示的なアリールアルキル基としては、ベンジルが挙げられる。

【００５７】

用語「アリールオキシ」は、式（－ＯＲ^{i}）の「置換されたヒドロキシル」を指し、Ｒ^{i}は、本明細書に定義するような、場合により置換されたアリール基であり、酸素部分は、親分子に直接結合している。

【００５８】

用語「アリールアミノ」は、式（－ＮＲ$^{h}_{2}$）の「置換されたアミノ」を指し、Ｒ^{h}は、水素であるか、または本明細書に定義するような、場合により置換されたアリール基であり、窒素部分は、親分子に直接結合している。

【００５９】

用語「アリールチオキシ」は、式（－ＳＲ^{r}），の「置換されたチオール」を指し、Ｒ^{r}は、本明細書に定義するような、場合により置換されたアリール基であり、硫黄部分は、親分子に直接結合している。

【００６０】

用語「アジド」は、本明細書で使用する場合、式（－Ｎ$_{3}$）の基を指す。「場合により置換されたアジド」は、式（－Ｎ$_{3}$Ｒ^{t}）の基を指し、Ｒ^{t}は、任意の置換基である（水素以外）。置換基としては、限定されないが、安定な部分を形成する、本明細書に記載の任意の置換基が挙げられる（例えば、適切なアミノ保護基、例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環、アリール、ヘテロアリール、アシル、シアノ、アミノ、ニトロ、ヒドロキシル、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシなどが挙げられ、これらはそれぞれ、さらに置換されていても、置換されていなくてもよい）。

【００６１】

用語「シアノ」は、本明細書で使用する場合、式（－ＣＮ）の基を指す。

【００６２】
用語「ハロ」および「ハロゲン」は、本明細書で使用する場合、フッ素（フルオロ、－Ｆ）、塩素（クロロ、－Ｃｌ）、臭素（ブロモ、－Ｂｒ）およびヨウ素（ヨード、－Ｉ）から選択される原子を指す。
【００６３】
用語「ヘテロ脂肪族」は、本明細書で使用する場合、本明細書で定義するような脂肪族部分を指し、飽和および不飽和で、芳香族ではない直鎖（すなわち、分枝していない）、分枝の、非環状、環状（すなわち、複素環状）または多環の炭化水素を含み、場合により、１個以上の官能基で置換されており、例えば、炭素原子の代わりに、１個以上の酸素原子、硫黄原子、窒素原子、リン原子またはケイ素原子を含有する。特定の実施形態では、ヘテロ脂肪族部分は、独立して、１個以上の水素原子を１個以上の置換基と交換することによって置換されている。当業者には理解されるように、「ヘテロ脂肪族」は、本明細書では、限定されないが、ヘテロアルキル部分、ヘテロアルケニル部分、ヘテロアルキニル部分、ヘテロシクロアルキル部分、ヘテロシクロアルケニル部分およびヘテロシクロアルキニル部分を含むことが意図されている。したがって、用語「ヘテロ脂肪族」は、用語「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルケニル」、「ヘテロアルキニル」などを含む。さらに、本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルケニル」、「ヘテロアルキニル」などは、置換された基および置換されていない基の両方を包含する。特定の実施形態では、本明細書で使用する場合、「ヘテロ脂肪族」を用い、１～２０個の炭素原子を有する、上述のヘテロ脂肪族基（環状の基、非環状の基、置換されている基、置換されていない基、分枝している基、または分枝していない基）を示す。ヘテロ脂肪族基の置換基としては、限定されないが、安定な部分を形成する、本明細書に記載の任意の置換基が挙げられる（例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環、アリール、ヘテロアリール、アシル、スルフィニル、スルホニル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなどが挙げられ、これらはそれぞれ、さらに置換されていても、置換されていなくてもよい）。
【００６４】
用語「ヘテロ脂肪族アミノ」は、式（－ＮＲ$^{h}_{2}$）の「置換されたアミノ」を指し、Ｒ^{h}は、独立して、水素であるか、または本明細書に定義されるような、場合により置換されたヘテロ脂肪族基であり、窒素部分は、親分子に直接結合している。
【００６５】
用語「ヘテロ脂肪族オキシ」は、式（－ＯＲ^{i}）の「置換されたヒドロキシル」を指し、Ｒ^{i}は、本明細書に定義するような、場合により置換されたヘテロ脂肪族基であり、酸素部分は、親分子に直接結合している。
【００６６】
用語「ヘテロ脂肪族チオキシ」は、式（－ＳＲ^{r}），の「置換されたチオール」を指し、Ｒ^{r}は、本明細書に定義するような、場合により置換されたヘテロ脂肪族基であり、硫黄部分は、親分子に直接結合している。
【００６７】
用語「ヘテロアルキル」は、本明細書で使用する場合、炭素原子の代わりに、例えば、１個以上の酸素原子、硫黄原子、窒素原子、リン原子またはケイ素原子を含有する、本明細書に定義されるようなアルキル部分を指す。
【００６８】
用語「ヘテロアルキレン」は、本明細書で使用する場合、本明細書に定義するヘテロア

ルキル基から２個の水素原子を取り除いて誘導した二価のラジカルを指す。ヘテロアルキレン基は、環状であっても非環状であってもよく、分枝していても分枝していなくてもよく、置換されていても置換されていなくてもよい。ヘテロアルキレン基の置換基としては、限定されないが、安定な部分を形成する、本明細書に記載の任意の置換基が挙げられる（例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなどが挙げられ、これらはそれぞれ、さらに置換されていても、置換されていなくてもよい）。

【００６９】

用語「ヘテロアルケニル」は、本明細書で使用する場合、本明細書に定義されるようなアルケニル部分を指し、例えば、炭素原子の代わりに、１個以上の酸素原子、硫黄原子、窒素原子、リン原子またはケイ素原子を含有する。

【００７０】

用語「ヘテロアルケニレン」は、本明細書で使用する場合、本明細書に定義するヘテロアルケニル基から２個の水素原子を取り除いて誘導した二価のラジカルを指す。ヘテロアルケニレン基は、環状であっても非環状であってもよく、分枝していても分枝していなくてもよく、置換されていても置換されていなくてもよい。

【００７１】

用語「ヘテロアルキニル」は、本明細書で使用する場合、例えば、炭素原子の代わりに、１個以上の酸素原子、硫黄原子、窒素原子、リン原子またはケイ素原子を含有する、本明細書に定義されるようなアルキニル部分を指す。

【００７２】

用語「ヘテロアルキニレン」は、本明細書で使用する場合、本明細書に定義するヘテロアルキニル基から２個の水素原子を取り除いて誘導した二価のラジカルを指す。ヘテロアルキニレン基は、環状であっても非環状であってもよく、分枝していても分枝していなくてもよく、置換されていても置換されていなくてもよい。

【００７３】

用語「ヘテロアルキルアミノ」は、式（－ＮＲ$^{h}_{2}$）の「置換されたアミノ」を指し、Ｒ^{h}は、独立して、水素であるか、または本明細書に定義するような、場合により置換されたヘテロアルキル基であり、窒素部分は、親分子に直接結合している。

【００７４】

用語「ヘテロアルキルオキシ」は、式（－ＯＲ^{i}）の「置換されたヒドロキシル」を指し、Ｒ^{i}は、本明細書に定義するような、場合により置換されたヘテロアルキル基であり、酸素部分は、親分子に直接結合している。

【００７５】

用語「ヘテロアルキルチオキシ」は、式（－ＳＲ^{r}）の「置換されたチオール」を指し、Ｒ^{r}は、本明細書に定義するような、場合により置換されたヘテロアルキル基であり、硫黄部分は、親分子に直接結合している。

【００７６】

用語「複素環式環」、「複素環」または「ヘテロシクリル」は、本明細書で使用する場合、環状のヘテロ脂肪族基を指す。複素環基は、芳香族ではないか、部分的に不飽和または完全に不飽和である、３～１０員環系を指し、３～８原子の単環系、および５～６員環の芳香族アリール基または芳香族ヘテロアリール基が非芳香環に縮合していてもよい二環系または三環系を含む。これらの複素環は、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含む環を含み、窒素および硫黄といったヘテロ原子は、場合に

より、酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は、場合により四級化されていてもよい。特定の実施形態では、複素環との用語は、少なくとも１個の環原子が、Ｏ、ＳおよびＮから選択されるヘテロ原子であり（窒素および硫黄といったヘテロ原子は、場合により、酸化されていてもよく）、残りの環原子は炭素であり、このラジカルは、任意の環原子によって分子の残りの部分に接続している、非芳香族の５員環、６員環または７員環または多環基を含む。ヘテロシクリル基としては、限定されないが、二環または三環の基が挙げられ、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含む縮合５員環、６員環または７員環を含み、（ｉ）それぞれの５員環は、０～２個の二重結合を有し、それぞれの６員環は、０～２個の二重結合を有し、それぞれの７員環は、０～３個の二重結合を有し、（ｉｉ）窒素および硫黄といったヘテロ原子は、場合により、酸化されていてもよく、（ｉｉｉ）窒素ヘテロ原子は、場合により四級化されていてもよく、（ｉｖ）上述の任意の複素環は、アリール環またはヘテロアリール環に縮合していてもよい。例示的な複素環としては、アザシクロプロパニル、アザシクロブタニル、１，３－ジアザチジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゾカニル、チアラニル、チエタニル、テトラヒドロチオフェニル、ジチオラニル、チアシクロヘキサニル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロプラニル、ジオキサニル、オキサチオラニル、モルホリニル、チオキサニル、テトラヒドロナフチルなどが挙げられ、これらは、１個以上の置換基を有していてもよい。置換基としては、限定されないが、安定な部分を形成する、本明細書に記載の任意の置換基が挙げられる（例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環、アリール、ヘテロアリール、アシル、スルフィニル、スルホニル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなどが挙げられ、これらはそれぞれ、さらに置換されていても、置換されていなくてもよい）。

【００７７】

用語「ヘテロアリール」は、本明細書で使用する場合、３～２０個の環原子を有し、１個の環原子が、Ｓ、ＯおよびＮから選択され、０個、１個または２個の環原子が、Ｓ、ＯおよびＮから独立して選択されるさらなるヘテロ原子であり、残りの還原子が炭素であり、ラジカルが任意の環原子によって分子の残りの部分に接続している、安定な芳香族単環系または芳香族多環系を指す。例示的なヘテロアリールとしては、限定されないが、ピローリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラジニル、ピロリジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キノリジニル、シンノリニル、キナゾリニル、フタラジニル、ナフトリジニル、キノキサリニル、チオフェニル、チアナフテニル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリル、チアジアゾリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアジオリル、オキサジアジオリルなどが挙げられ、これらは、１個以上の置換基を有していてもよい。ヘテロアリール置換基としては、限定されないが、安定な部分を形成する、本明細書に記載の任意の置換基が挙げられる（例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環、アリール、ヘテロアリール、アシル、スルフィニル、スルホニル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリ

ールチオキシ、アシルオキシなどが挙げられ、これらはそれぞれ、さらに置換されていても、置換されていなくてもよい）。

【００７８】

用語「ヘテロアリーレン」は、本明細書で使用する場合、本明細書に定義するヘテロアリール基から２個の水素原子を取り除いて誘導した二価のラジカルを指す。ヘテロアリーレン基は、置換されていてもよく、置換されていなくてもよい。さらに、ヘテロアリーレン基は、リンカー基として、本明細書に定義するようなアルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基、ヘテロアルキレン基、ヘテロアルケニレン基またはヘテロアルキニレン基に組み込まれていてもよい。ヘテロアリーレン基の置換基としては、限定されないが、安定な部分を形成する、本明細書に記載の任意の置換基が挙げられる（例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなどが挙げられ、これらはそれぞれ、さらに置換されていても、置換されていなくてもよい）。

【００７９】

用語「ヘテロアリールアミノ」は、式（－ＮＲ$^{h}{}_{2}$）の「置換されたアミノ」を指し、Ｒ^{h}は、独立して、水素であるか、または本明細書に定義されるような、場合により置換されたヘテロアリール基であり、窒素部分は、親分子に直接結合している。

【００８０】

用語「ヘテロアリールオキシ」は、式（－ＯＲ^{i}）の「置換されたヒドロキシル」を指し、Ｒ^{i}は、本明細書に定義するような、場合により置換されたヘテロアリール基であり、酸素部分は、親分子に直接結合している。

【００８１】

用語「ヘテロアリールチオキシ」は、式（－ＳＲ^{r}），の「置換されたチオール」を指し、Ｒ^{r}は、本明細書に定義するような、場合により置換されたヘテロアリール基であり、硫黄部分は、親分子に直接結合している。

【００８２】

用語「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、本明細書で使用する場合、式（－ＯＨ）の基を指す。「置換されたヒドロキシル」は、式（－ＯＲ^{i}）の基を指し、Ｒ^{i}は、安定な部分を形成する任意の置換基であってよい（例えば、適切なヒドロキシル保護基、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環、アリール、ヘテロアリール、アシル、ニトロ、アルキルアリール、アリールアルキルなど、これらはそれぞれ、さらに置換されていても、置換されていなくてもよい）。

【００８３】

用語「イミノ」は、本明細書で使用する場合、式（＝ＮＲ^{r}）の基を指し、Ｒ^{r}は、水素であるか、または安定な部分を形成する本明細書に記載の任意の置換基に対応する（例えば、適切なアミノ保護基、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミノ、ヒドロキシル、アルキルアリール、アリールアルキルなど、これらはそれぞれ、さらに置換されていても、置換されていなくてもよい）。

【００８４】

用語「イソシアノ」は、本明細書で使用する場合、式（－ＮＣ）の基を指す。

【００８５】

用語「ニトロ」は、本明細書で使用する場合、式（－ＮＯ$_{2}$）の基を指す。

【００８６】

用語「オキソ」は、本明細書で使用する場合、式（＝Ｏ）の基を指す。

【００８７】

本明細書で使用する場合、用語「樹脂」は、固相合成に有用な樹脂を指す。固相合成は、周知の合成技術であり、一般的には、Ａｔｈｅｒｔｏｎ，Ｅ．，Ｓｈｅｐｐａｒｄ、Ｒ．Ｃ．Ｓｏｌｉｄ Ｐｈａｓｅ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ、ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ、Ｏｘｆｏｒｄ、Ｅｎｇｌａｎｄ、１９８９およびＳｔｅｗａｒｔ Ｊ．Ｍ．、Ｙｏｕｎｇ、Ｊ．Ｄ．Ｓｏｌｉｄ Ｐｈａｓｅ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、２ｎｄ ｅｄｉｔｉｏｎ、Ｐｉｅｒｃｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｒｏｃｋｆｏｒｄ、１９８４を参照（これらの内容全体が、本明細書に参考として組み込まれる）。本発明で利用可能な例示的な樹脂としては、限定されないが、以下のものが挙げられる。

【００８８】

（１）アルケニル樹脂（例えば、ＲＥＭ樹脂、ビニルスルホンポリマーが結合した樹脂、ビニル－ポリスチレン樹脂）；

（２）アミン官能化樹脂（例えば、アミジン樹脂、重合したＮ－（４－ベンジルオキシベンジル）ヒドロキシルアミン、（アミノメチル）ポリスチレン、重合した（Ｒ）－（＋）－ａ－メチルベンジルアミン、２－クロロトリチルＫｎｏｒｒ樹脂、重合した２－Ｎ－Ｆｍｏｃ－アミノ－ジベンゾシクロヘプター１，４－ジエン樹脂、４－［４－（１－Ｆｍｏｃ－アミノエチル）－２－メトキシ－５－ニトロフェノキシ］ブチラミドメチル－ポリスチレン樹脂、重合した４－ベンジルオキシベンジルアミン、重合した４－カルボキシベンゼンスルホンアミド、重合したビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）チオプソイドウレア、ジメチルアミノメチル－ポリスチレン、重合したＦｍｏｃ－３－アミノ－３－（２－ニトロフェニル）プロピオン酸、Ｎ－メチルアミノメチル化ポリスチレン、ＰＡＬ樹脂、Ｓｉｅｂｅｒアミド樹脂、重合したｔｅｒｔ－ブチル Ｎ－（２－メルカプトエチル）カルバメート、重合したトリフェニルクロロメタン－４－カルボキサミド）；

（３）ベンズヒドリルアミン（ＢＨＡ）樹脂（例えば、重合した２－クロロベンズヒドリルクロリド、重合したＨＭＰＢ－ベンズヒドリルアミン、重合した４－メチルベンズヒドロール、重合した塩化ベンズヒドリル、重合したベンズヒドリルアミン）；

（４）Ｂｒ官能化樹脂（例えば、重合した４－（ベンジルオキシ）ベンジルブロミド、４－ブロモポリスチレン、臭素化ＰＰＯＡ樹脂、臭素化Ｗａｎｇ樹脂、重合したブロモアセタール、ブロモポリスチレン、ＨｙｐｏＧｅｌ（登録商標）２００ Ｂｒ、ペプチド合成用ポリスチレンＡ－Ｂｒ、重合した臭化セレン、ＴｅｎｔａＧｅｌ ＨＬ－Ｂｒ、ＴｅｎｔａＧｅｌ ＭＢ－Ｂｒ、ＴｅｎｔａＧｅｌ Ｓ－Ｂｒ、ＴｅｎｔａＧｅｌ Ｓ－Ｂｒ）；

（５）クロロメチル樹脂（例えば、重合した５－［４－（クロロメチル）フェニル］ペンチル］スチレン、重合した４－（ベンジルオキシ）ベンジルクロリド、重合した４－メトキシベンズヒドリルクロリド）；

（６）ＣＨＯ官能化樹脂（例えば、（４－ホルミル－３－メトキシフェノキシメチル）ポリスチレン、（４－ホルミル－３－メトキシフェノキシメチル）ポリスチレン、重合した３－ベンジルオキシベンズアルデヒド、重合した４－ベンジルオキシ－２，６－ジメトキシベンズアルデヒド、ホルミルポリスチレン、ＨｙｐｏＧｅｌ（登録商標）２００ ＣＨＯ、インドール樹脂、ポリスチレンＡ－ＣＨ（ＯＥｔ）$_2$、ＴｅｎｔａＧｅｌ ＨＬ－ＣＨ（ＯＥｔ）$_2$）；

（７）Ｃｌ官能化樹脂（例えば、重合した塩化ベンゾイル、（クロロメチル）ポリスチレン、Ｍｅｒｒｉｆｉｅｌｄ樹脂）；

（８）ＣＯ$_2$Ｈ官能化樹脂（例えば、カルボキシエチルポリスチレン、ＨｙｐｏＧｅｌ（登録商標）２００ ＣＯＯＨ、ポリスチレンＡＭ－ＣＯＯＨ、ＴｅｎｔａＧｅｌ ＨＬ－ＣＯＯＨ、ＴｅｎｔａＧｅｌ ＭＢ－ＣＯＯＨ、ＴｅｎｔａＧｅｌ Ｓ－ＣＯＯＨ）；

（９）Ｈｙｐｏ－Ｇｅｌ樹脂（例えば、ＨｙｐｏＧｅｌ（登録商標）２００ ＦＭＰ、ＨｙｐｏＧｅｌ（登録商標）２００ ＰＨＢ、ＨｙｐｏＧｅｌ（登録商標）２００ Ｔｒ

ｔ－ＯＨ、ＨｙｐｏＧｅｌ（登録商標）２００　ＨＭＢ）；
（１０）Ｉ官能化樹脂（例えば、重合した４－ヨードフェノール、ヨードポリスチレン）；Ｊａｎｄａ－Ｊｅｌｓ商標（ＪａｎｄａＪｅｌａｅ－Ｒｉｎｋアミド、ＪａｎｄａＪｅｌ－ＮＨ$_2$、ＪａｎｄａＪｅｌ－Ｃｌ、ＪａｎｄａＪｅｌ－４－メルカプトフェノール、ＪａｎｄａＪｅｌ－ＯＨ、ＪａｎｄａＪｅｌ－１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド、ＪａｎｄａＪｅｌ－１，３，４，６，７，８－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピリミド－［１，２－ａ］ピリミジン、ＪａｎｄａＪｅｌ－モルホリン、ＪａｎｄａＪｅｌ－ポリピリジン、ＪａｎｄａＪｅｌ－トリフェニルホスフィン、ＪａｎｄａＪｅｌ－Ｗａｎｇ）；
（１１）ＭＢＨＡ樹脂（３［４’－（ヒドロキシメチル）フェノキシ］プロピオン酸－４－メチルベンズヒドリルアミン樹脂、ＭＢＨＡ樹脂に重合した４－（ヒドロキシメチル）フェノキシ酢酸、重合したＨＭＢＡ－４－メチルベンズヒドリルアミン、重合した４－メチルベンズヒドリルアミン塩酸塩Ｃａｐａｃｉｔｙ（アミン））；
（１２）ＮＨ$_2$官能化樹脂（（アミノメチル）ポリスチレン、（アミノメチル）ポリスチレン、ＨｙｐｏＧｅｌ（登録商標）２００　ＮＨ２、ポリスチレンＡＭ－ＮＨ$_2$、２－アミノエチル化したポリスチレン微小球、２－ブロモエチル化したポリスチロール微小球、２－ヒドロキシエチル化したポリスチロール微小球、ＴｅｎｔａＧｅｌ　ＨＬ－ＮＨ$_2$、ＴｅｎｔａＧｅｌ　Ｍ　Ｂｒ、ＴｅｎｔａＧｅｌ　Ｍ　ＮＨ$_2$、ＴｅｎｔａＧｅｌ　Ｍ　ＯＨ、ＴｅｎｔａＧｅｌ　ＭＢ－ＮＨ$_2$、ＴｅｎｔａＧｅｌ　Ｓ－ＮＨ$_2$、ＴｅｎｔａＧｅｌ　Ｓ－ＮＨ$_2$）；
（１３）ＯＨ官能化樹脂（例えば、重合した４－ヒドロキシメチル安息香酸、ヒドロキシメチル樹脂、ＯＨ官能化Ｗａｎｇ樹脂）；
（１４）オキシム樹脂（例えば、重合した４－クロロベンゾフェノンオキシム、重合したベンゾフェノンオキシム、重合した４－メトキシベンゾフェノンオキシム）；
（１５）ＰＥＧ樹脂（例えば、重合したエチレングリコール）；
（１６）Ｂｏｃ－／Ｂｌｚペプチド合成樹脂（例えば、Ｂｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｌｙｓ［Ｂｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）］－Ｃｙｓ（Ａｃｍ）－ｂ－Ａｌａ－Ｏ－ＰＡＭ樹脂、Ｂｏｃ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ）－Ｌｙｓ［Ｂｏｃ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ）］－ｂ－Ａｌａ－Ｏ－Ｐａｍ樹脂、Ｂｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｌｙｓ［Ｂｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）］－Ｌｙｓ｛Ｂｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｌｙｓ［Ｂｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）］｝－ｂ－Ａｌａ－Ｏ－ＰＡＭ樹脂、Ｂｏｃ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ）－Ｌｙｓ［Ｂｏｃ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ）］－Ｌｙｓ｛Ｂｏｃ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ）－Ｌｙｓ［Ｂｏｃ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ）］｝－ｂ－Ａｌａ－Ｏ－ＰＡＭ樹脂、Ｂｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｌｙｓ［Ｂｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）］－Ｌｙｓ｛Ｂｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｌｙｓ［Ｂｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）］｝－Ｃｙｓ（Ａｃｍ）－ｂ－Ａｌａ－Ｏ－ＰＡＭ樹脂、あらかじめ組み込まれたＰＡＭ樹脂）；
（１７）Ｆｍｏｃ－／ｔ－Ｂｕペプチド合成樹脂（例えば、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ）－Ｌｙｓ［Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ）］－ｂ－Ａｌａ－Ｏ－Ｗａｎｇ樹脂、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ）－Ｌｙｓ［Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ）］－Ｌｙｓ｛Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ）－Ｌｙｓ［Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ）］｝－ｂ－Ａｌａ－Ｏ－Ｗａｎｇ樹脂、あらかじめ組み込まれたＴｅｎｔａＧｅｌ（登録商標）Ｓトリチル樹脂、あらかじめ組み込まれたＴｅｎｔａＧｅｌ（登録商標）樹脂、あらかじめ組み込まれたトリチル樹脂、あらかじめ組み込まれたＷａｎｇ樹脂、アミノアルコールがあらかじめ組み込まれたトリチル樹脂）；
（１９）チオール官能化樹脂（例えば、ＨｙｐｏＧｅｌ（登録商標）２００　Ｓ－Ｔｒｔ、ポリスチレンＡＭ－Ｓ－トリチル、ＴｅｎｔａＧｅｌ　ＨＬ－Ｓ－トリチル、ＴｅｎｔａＧｅｌ　ＭＢ－Ｓ－トリチル、ＴｅｎｔａＧｅｌ　Ｓ－Ｓ－トリチル）；および
（２０）Ｗａｎｇ樹脂（例えば、Ｆｍｏｃ－Ａｌａ－Ｗａｎｇ樹脂、Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｗａｎｇ樹脂、Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｍｃ）－Ｗａｎｇ樹脂、Ｆｍｏｃ－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－Ｗａｎｇ樹脂、Ｆｍｏｃ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－Ｗａｎｇ樹脂、Ｆｍｏ

ｃ－Ｃｙｓ（Ａｃｍ）－Ｗａｎｇ樹脂、Ｆｍｏｃ－Ｃｙｓ（ＳｔＢｕ）－Ｗａｎｇ樹脂、Ｆｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）Ｗａｎｇ樹脂、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｗａｎｇ樹脂、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｗａｎｇ樹脂、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－Ｗａｎｇ樹脂、Ｆｍｏｃ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）－Ｗａｎｇ樹脂、Ｆｍｏｃ－Ｉｌｅ－Ｗａｎｇ樹脂、Ｆｍｏｃ－Ｌｅｕ－Ｗａｎｇ樹脂、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｗａｎｇ樹脂、Ｆｍｏｃ－Ｍｅｔ－Ｗａｎｇ樹脂、Ｆｍｏｃ－Ｄ－Ｍｅｔ－Ｗａｎｇ樹脂、Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ－Ｗａｎｇ樹脂、Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－Ｗａｎｇ樹脂、Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｗａｎｇ樹脂、Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（Ｔｒｔ）－Ｗａｎｇ樹脂、Ｆｍｏｃ－Ｔｈｒ（ｔＢｕ）－Ｗａｎｇ樹脂、Ｆｍｏｃ－Ｔｒｐ（Ｂｏｃ）Ｗａｎｇ樹脂、Ｆｍｏｃ－Ｔｒｐ－Ｗａｎｇ樹脂、Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－Ｗａｎｇ樹脂、Ｆｍｏｃ－Ｖａｌ－Ｗａｎｇ樹脂）。

【００８９】

用語「安定な部分」は、本明細書で使用する場合、好ましくは、製造し、本明細書で詳細に記載する目的にとって有用な所定の時間、十分に一体性を維持するのに十分な安定性を有する部分を指す。

【００９０】

「適切なアミノ保護基」は、本明細書で使用する場合、当該技術分野で周知であり、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、Ｔ．Ｗ．ＧｒｅｅｎｅおよびＰ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ、３ｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、１９９９に詳細に記載されているものが挙げられる（内容全体が、本明細書に参考として組み込まれる）。適切なアミノ保護基としては、メチルカルバメート、エチルカルバメート、９－フルオレニルメチルカルバメート（Ｆｍｏｃ）、９－（２－スルホ）フルオレニルメチルカルバメート、９－（２，７－ジブロモ）フルオレニルメチルカルバメート、２，７－ジ－ｔ－ブチル－［９－（１０，１０－ジオキソ－１０，１０，１０－テトラヒドロチオキサンチル）］メチルカルバメート（ＤＢＤ－Ｔｍｏｃ）、４－メトキシフェンアシルカルバメート（Ｐｈｅｎｏｃ）、２，２，２－トリクロロエチルカルバメート（Ｔｒｏｃ）、２－トリメチルシリルエチルカルバメート（Ｔｅｏｃ）、２－フェニルエチルカルバメート（ｈＺ）、１－（１－アダマンチル）－１－メチルエチルカルバメート（Ａｄｐｏｃ）、１，１－ジメチル－２－ハロエチルカルバメート、１，１－ジメチル－２，２－ジブロモエチルカルバメート（ＤＢ－ｔ－ＢＯＣ）、１，１－ジメチル－２，２，２－トリクロロエチルカルバメート（ＴＣＢＯＣ）、１－メチル－１－（４－ビフェニルイル）エチルカルバメート（Ｂｐｏｃ）、１－（３，５－ジ－ｔ－ブチルフェニル）－１－メチルエチルカルバメート（ｔ－Ｂｕｍｅｏｃ）、２－（２’－ピリジル）エチルカルバメートおよび（４’－ピリジル）エチルカルバメート（Ｐｙｏｃ）、２－（Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルカルボキサミド）エチルカルバメート、ｔ－ブチルカルバメート（ＢＯＣ）、１－アダマンチルカルバメート（Ａｄｏｃ）、ビニルカルバメート（Ｖｏｃ）、アリルカルバメート（Ａｌｌｏｃ）、１－イソプロピルアリルカルバメート（Ｉｐａｏｃ）、シンナミルカルバメート（Ｃｏｃ）、４－ニトロシンナミルカルバメート（Ｎｏｃ）、８－キノリルカルバメート、Ｎ－ヒドロキシピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート（Ｃｂｚ）、ｐ－メトキシベンジルカルバメート（Ｍｏｚ）、ｐ－ニトベンジルカルバメート、ｐ－ブ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（Ｍｓｚ）、９－アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、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（Ｄｍｏｃ）、４－メチルチオフェニルカルバメート（Ｍｔｐｃ）、２，４－ジメチルチオフェニルカルバメート（Ｂｍｐｃ）、２－ホスホニオエチルカルバメート（Ｐｅｏｃ）、２－トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート（Ｐｐｏｃ）、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－ベンズイソキサゾリルメチルカルバメート、２－（ト

リフルオロメチル）－６－クロモニルメチルカルバメート（Ｔｃｒｏｃ）、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、フェノチアジニル－（１０）－カルボニル誘導体、Ｎ’－ｐ－トルエンスルホニルアミノカルボニル誘導体、Ｎ’－フェニルアミノチオカルボニル誘導体、ｔ－アミルカルバメート、Ｓ－ベンジルチオカルバメート、ｐ－シアノベンジルカルバメート、シクロブチルカルバメート、シクロヘキシルカルバメート、シクロペンチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、ｐ－デシルオキシベンジルカルバメート、２，２－ジメトキシカルボニ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、イソボリニルカルバメート、イソブチルカルバメート、イソニコチニルカルバメート、ｐ－（ｐ’－メトキシフェニルアゾ）ベンジルカルバメート、１－メチルシクロブチルカルバメート、１－メチルシクロヘキシルカルバメート、１－メチル－１－シクロプロピルメチルカルバメート、１－メチル－１－（３，５－ジメトキシフェニル）エチルカルバメート、１－メチル－１－（ｐ－フェニルアゾフェニル）エチルカルバメート、１－メチル－１－フェニルエチルカルバメート、１－メチル－１－（４－ピリジル）エチルカルバメート、フェニルカルバメート、ｐ－（フェニルアゾ）ベンジルカルバメート、２，４，６－トリ－ｔ－ブチルフェニルカルバメート、４－（トリメチルアンモニウム）ベンジルカルバメート、２，４，６－トリメチルベンジルカルバメート、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、（Ｎ’－ｄｉチオベンジルオキシカルボニルアミノ）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－ニトロシンナミド、Ｎ－アセチルメチオニン誘導体、ｏ－ニトロベンズアミド、ｏ－（ベンゾイルオキシメチル）ベンズアミド、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（Ｄｔｓ）、Ｎ－２，３－ジフェニルマレイミド、Ｎ－２，５－ジメチルピロール、Ｎ－１，１，４，４－テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物（ＳＴＡＢＡＳＥ）、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（ＳＥＭ）、Ｎ－３－アセトキシプロピルアミン、Ｎ－（１－イソプロピル－４－ニトロ－２－オキソ－３－ピロリン－３－イル）アミン、四級アンモニウム塩、Ｎ－ベンジルアミン、Ｎ－ジ（４－メトキシフェニル）メチルアミン、Ｎ－５－ジベンゾスベリルアミン、Ｎ－トリフェニルメチルアミン（Ｔｒ）、Ｎ－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミン（ＭＭＴｒ）、Ｎ－９－フェニルフルオレニルアミン（ＰｈＦ）、Ｎ－２，７－ジクロロ－９－フルオレニルメチレンアミン、Ｎ－フェロセニルメチルアミノ（Ｆｃｍ）、Ｎ－２－ピコリルアミノ　Ｎ’－オキシド、Ｎ－１，１－ジメチルチオメチレンアミン、Ｎ－ベンジリデンアミン、Ｎ－ｐ－メトキシベンジリデンアミン、Ｎ－ジフェニルメチレンアミン、Ｎ－［（２－ピリジル）メシチル］メチレンアミン、Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノメチレン）アミン、Ｎ，Ｎ’－イソプロピリデンジアミン、Ｎ－ｐ－ニトロベンジリデンアミン、Ｎ－サリチリデンアミン、Ｎ－５－クロロサリチリデンアミン、Ｎ－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）フェニルメチレンアミン、Ｎ－シクロヘキシリデンアミン、Ｎ－（５，５－

ジメチル－３－オキソ－１－シクロヘキセニル）アミン、Ｎ－ボラン誘導体、Ｎ－ジフェニルボリン酸誘導体、Ｎ－［フェニル（ペンタカルボニルクロミウムまたはタングステン）カルボニル］アミン、Ｎ－銅キレート、Ｎ－亜鉛キレート、Ｎ－ニトロアミン、Ｎ－ニトロソアミン、アミン　Ｎ－オキシド、ジフェニルホスフィンアミド（Ｄｐｐ）、ジメチルチオホスフィンアミド（Ｍｐｔ）、ジフェニルチオホスフィンアミド（Ｐｐｔ）、ジアルキルホスホロアミデート、ジベンジルホスホロアミデート、ジフェニルホスホロアミデート、ベンゼンスルフェンアミド、ｏ－ニトロベンゼンスルフェンアミド（Ｎｐｓ）、２，４－ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、２－ニトロ－４－メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、３－ニトロピリジンスルフェンアミド（Ｎｐｙｓ）、ｐ－トルエンスルホンアミド（Ｔｓ）、ベンゼンスルホンアミド、２，３，６，－トリメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｒ）、２，４，６－トリメトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｂ）、２，６－ジメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｐｍｅ）、２，３，５，６－テトラメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｅ）、４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｂｓ）、２，４，６－トリメチルベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｓ）、２，６－ジメトキシ－４－メチルベンゼンスルホンアミド（ｉＭｄｓ）、２，２，５，７，８－ペンタメチルクロマン－６－スルホンアミド（Ｐｍｃ）、メタンスルホンアミド（Ｍｓ）、β－トリメチルシリルエタンスルホンアミド（ＳＥＳ）、９－アントラセンスルホンアミド、４－（４’，８’－ジメトキシナフチルメチル）ベンゼンスルホンアミド（ＤＮＭＢＳ）、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミドおよびフェンアシルスルホンアミドが挙げられる。

【００９１】

「適切なカルボン酸保護基」または「保護されたカルボン酸」は、本明細書で使用する場合、当該技術分野で周知であり、Ｇｒｅｅｎｅ（１９９９）に詳細に記載されるものを含む。さらに、適切に保護されたカルボン酸の例としては、限定されないが、シリル保護されたカルボン酸、アルキル保護されたカルボン酸、アルケニル保護されたカルボン酸、アリール保護されたカルボン酸およびアリールアルキル保護されたカルボン酸が挙げられる。適切なシリル基の例としては、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリルなどが挙げられる。適切なアルキル基の例としては、メチル、ベンジル、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、トリチル、ｔ－ブチル、テトラヒドロピラン－２－イルが挙げられる。適切なアルケニル基の例としては、アリルが挙げられる。適切なアリール基の例としては、場合により置換されたフェニル、ビフェニルまたはナフチルが挙げられる。適切なアリールアルキル基の例としては、場合により置換されたベンジル（例えば、ｐ－メトキシベンジル（ＭＰＭ）、３，４－ジメトキシベンジル、Ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンジル）および２－ピコリルおよび４－ピコリルが挙げられる。

【００９２】

「適切なヒドロキシル保護基」は、本明細書で使用する場合、当該技術分野で周知であり、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、Ｔ．Ｗ．ＧｒｅｅｎｅおよびＰ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ、３rd　ｅｄｉｔｉｏｎ、Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ、１９９９に詳細に記載されているものが挙げられる（内容全体が、本明細書に参考として組み込まれる）。適切なヒドロキシル保護基としては、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）、（４－メトキシフェノキシ）メチル（ｐ－ＡＯＭ）、グアヤコールメチル（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（ＴＨ

Ｐ）、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ル、４－メトキシテトラヒドロピラニル（ＭＴＨＰ）、４－メトキシテトラヒドロチオピラニル、４－メトキシテトラヒドロチオピラニル　Ｓ，Ｓ－ジオキシド、１－［（２－クロロ－４－メチル）フェニル］－４－メトキシピペリジン－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、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンジル、ｐ－フェニルベンジル、２－ピコリル、４－ピコリル、３－メチル－２－ピコリル　Ｎ－オキシド、ジフェニルメチル、ｐ，ｐ’－ジニトロベンズヒドリル、５－ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、α－ナフチルジフェニルメチル、ｐ－メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ（ｐ－メトキシフェニル）フェニルメチル、トリ（ｐ－メトキシフェニル）メチル、４－（４’－ブロモフェンアシルオキシフェニル）ジフェニルメチル、４，４’，４’’－トリス（４，５－ジクロロフタルイミドフェニル）メチル、４，４’，４’’－トリス（レブリノイルオキシフェニル）メチル、４，４’，４’’－トリス（ベンゾイルオキシフェニル）メチル、３－（イミダゾール－１－イル）ビス（４’，４’’－ジメトキシフェニル）メチル、１，１－ビス（４－メトキシフェニル）－１’－ピレニルメチル、９－アントリル、９－（９－フェニル）キサンテニル、９－（９－フェニル－１０－オキソ）アントリル、１，３－ベンゾジチオラン－２－イル、ベンズイソチアゾリル　Ｓ，Ｓ－ジオキシド、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、トリエチルシリル（ＴＥＳ）、トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳ）、ジメチルイソプロピルシリル（ＩＰＤＭＳ）、ジエチルイソプロピルシリル（ＤＥＩＰＳ）、ジメチルｔヘキシルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、ｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）、トリベンジルシリル、トリ－ｐ－キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル（ＤＰＭＳ）、ｔ－ブチルメトキシフェニルシリル（ＴＢＭＰＳ）、ホルメート、ベンゾイルホルメート、アセテート、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリクロロアセテート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、フェノキシアセテート、ｐ－クロロフェノキシアセテート、３－フェニルプロピオネート、４－オキソペンタノエート（レブリネート）、４，４－（エチレンジチオ）ペンタノエート（レブリノイルジチオアセタール）、ピバロエート、アダマントエート、クロトネート、４－メトキシクロトネート、ベンゾエート、ｐ－フェニルベンゾエート、２，４，６－トリメチルベンゾエート（メシトエート）、アルキルメチルカーボネート、９－フルオレニルメチルカーボネート（Ｆｍｏｃ）、アルキルエチルカーボネート、アルキル　２，２，２－トリクロロエチルカーボネート（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）、アルキルイソブチルカーボネート、アルキルビニルカーボネート、アルキルアリルカーボネート、アルキル　ｐ－ニトロフェニルカーボネート、アルキルベンジルカーボネート、アルキル　ｐ－メトキシベンジルカーボネート、アルキル　３，４－ジメトキシベンジルカーボネート、アルキル　ｏ－ニトロベンジルカーボネート、アルキル　ｐ－ニトロベンジルカーボネート、アルキル　Ｓ－ベンジルチオカーボネート、４－エトキシ－１－ナフチルカーボネート、メチルジチオカーボネート、２－ヨードベンゾエート、４－アジドブチレート、４－ニトロ－４－メチルペンタノエート、ｏ－（ジブロモメチル）ベンゾエート、２－ホルミルベンゼンスルホネート、２－（メチルチオメトキシ）エチル、４－（メチルチオメトキシ）ブチレート、２－（メチルチオメトキシメチル）ベンゾエート、２，６－ジクロロ－４－メチ

ルフェノキシアセテート、２，６－ジクロロ－４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）フェノキシアセテート、２，４－ビス（１，１－ジメチルプロピル）フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、イソブチレート、モノスクシノエート、（Ｅ）－２－メチル－２－ブテノエート、ｏ－（メトキシカルボニル）ベンゾエート、α－ナフトエート、硝酸、アルキル　Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホスホロジアミデート、アルキル　Ｎ－フェニルカルバメート、ボレート、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル　２，４－ジニトロフェニルスルフェネート、サルフェート、メタンスルホネート（メシレート）、ベンジルスルホネートおよびトシレート（Ｔｓ）が挙げられる。１，２－ジオールおよび１，３－ジオールを保護する場合、保護基としては、メチレンアセタール、エチリデンアセタール、１－ｔ－ブチルエチリデンケタール、１－フェニルエチリデンケタール、（４－メトキシフェニル）エチリデンアセタール、２，２，２－トリクロロエチリデンアセタール、アセトニド、シクロペンチリデンケタール、シクロヘキシリデンケタール、シクロヘプチリデンケタール、ベンジリデンアセタール、ｐ－メトキシベンジリデンアセタール、２，４－ジメトキシベンジリデンケタール、３，４－ジメトキシベンジリデンアセタール、２－ニトロベンジリデンアセタール、メトキシメチレンアセタール、エトキシメチレンアセタール、ジメトキシメチレンオルトエステル、１－メトキシエチリデンオルトエステル、１－エトキシエチリジンオルトエステル、１，２－ジメトキシエチリデンオルトエステル、α－メトキシベンジリデンオルトエステル、１－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチリデン誘導体、α－（Ｎ，Ｎ’－ジメチルアミノ）ベンジリデン誘導体、２－オキサシクロペンチリデンオルトエステル、ジ－ｔ－ブチルシリレン基（ＤＴＢＳ）、１，３－（１，１，３，３－テトライソプロピルジシロキサニリデン）誘導体（ＴＩＰＤＳ）、テトラ－ｔ－ブトキシｄｉシロキサン－１，３－ジイリデン誘導体（ＴＢＤＳ）、環状カーボネート、環状ボロネート、エチルボロネートおよびフェニルボロネートが挙げられる。

【００９３】

「適切なチオール保護基」は、本明細書で使用する場合、当該技術分野で周知であり、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、Ｔ．Ｗ．ＧｒｅｅｎｅおよびＰ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ、３rd ｅｄｉｔｉｏｎ、Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ、１９９９に詳細に記載されているものが挙げられる（内容全体が、本明細書に参考として組み込まれる）。適切に保護されたチオール基の例としては、限定されないが、チオエステル、カーボネート、スルホネート、アリルチオエーテル、チオエーテル、シリルチオエーテル、アルキルチオエーテル、アリールアルキルチオエーテルおよびアルキルオキシアルキルチオエーテルが挙げられる。適切なエステル基の例としては、ホルメート、アセテート、プロピオネート、ペンタノエート、クロトネートおよびベンゾエートが挙げられる。適切なエステル基の特定の例としては、ホルメート、ベンゾイルホルメート、クロロアセテート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、ｐ－クロロフェノキシアセテート、３－フェニルプロピオネート、４－オキソペンタノエート、４，４－（エチレンジチオ）ペンタノエート、ピバロエート（トリメチルアセテート）、クロトネート、４－メトキシ－クロトネート、ベンゾエート、ｐ－ベンジルベンゾエート、２，４，６－トリメチルベンゾエートが挙げられる。適切なカーボネートの例としては、９－フルオレニルメチル、エチル、２，２，２－トリクロロエチル、２－（トリメチルシリル）エチル、２－（フェニルスルホニル）エチル、ビニル、アリルおよびｐ－ニトロベンジルカーボネートが挙げられる。適切なシリル基の例としては、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリルエーテルおよび他のトリアルキルシリルエーテルが挙げられる。適切なアルキル基の例としては、メチル、ベンジル、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、トリチル、ｔ－ブチルおよびアリルエーテルまたはこの誘導体が挙げられる。適切なアリールアルキル基の例としては、ベンジル、ｐ－メトキシベンジル（ＭＰＭ）、３，４－ジメトキシベンジル、Ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノ

ベンジル、２－ピコリルエーテルまたは４－ピコリルエーテルが挙げられる。

【００９４】

用語「チオ」または「チオール」は、本明細書で使用する場合、式（－ＳＨ）の基を指す。「置換されたチオール」は、式（－ＳＲ^{r}）の基を指し、Ｒ^{r}は、安定な部分を形成する任意の置換基であってもよい（例えば、適切なチオール保護基、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環、アリール、ヘテロアリール、アシル、スルフィニル、スルホニル、シアノ、ニトロ、アルキルアリール、アリールアルキルなど、これらはそれぞれ、さらに置換されていても、置換されていなくてもよい）。

【００９５】

用語「チオオキソ」は、本明細書で使用する場合、式（＝Ｓ）の基を指す。

【００９６】

本明細書で使用する場合、「その医薬的に許容される塩」は、以下に定義され、本明細書で定義されるように、本発明の化合物の任意の医薬的に許容される塩、プロドラッグ、互変異性体、異性体および／または多形体を含む。

【００９７】

本明細書で使用する場合、用語「医薬的に許容される塩」は、医師の妥当な判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを引き起こさずに、ヒトおよび低級動物の組織と接触させて使用するのに適しており、妥当な便益／リスク比の塩を指す。医薬的に許容される塩は、当該技術分野で周知である。例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅらは、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、１９７７、６６、１－１９（本明細書に参考として組み込まれる）に、医薬的に許容される塩を詳細に記載している。本発明の化合物の医薬的に許容される塩としては、適切な無機酸および有機塩基、無機塩基および有機塩基から誘導されるものが挙げられる。医薬的に許容される毒性のない酸付加塩の例は、アミノ基と、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸）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、コハク酸またはマロン酸）とから合成される塩、またはイオン交換のような当該技術分野で使用する他の方法を用いて合成される塩である。他の医薬的に許容される塩としては、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、硫酸水素塩、ホウ酸塩、ブタン酸塩、ショウノウ酸塩、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、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、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、ヨウ化水素酸塩、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、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、バレル酸塩などが挙げられる。適切な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩およびN^{+}（C_{1-4}アルキル）$_4$塩が挙げられる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などが挙げられる。さらなる医薬的に許容される塩としては、適切な場合、ハロゲン化物イオン、水酸化イオン、炭酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオンおよびアリールスルホン酸イオンのような対イオンを用いて合成される、毒性のないアンモニウム塩、四級アンモニウム塩およびアミンカチオン塩が挙げられる。

【００９８】

本明細書で使用する場合、用語「プロドラッグ」は、親化合物を放出するために体内で変換が必要な、親化合物の誘導体を指す。特定の場合、プロドラッグは、物理的特性および／または送達特性が、親化合物よりも改良されている。プロドラッグは、典型的には、

親化合物に関連する医薬的な特性および／または薬理学的特性を高めるように設計されている。プロドラッグの利点は、例えば、非経口投与の際に、生理ｐＨで親化合物よりも水溶性が向上しているか、または消化管からの吸収性が向上しているか、または長期間保存時の薬物安定性が向上しているなどの物理特性にある場合がある。近年、プロドラッグ設計に利用するために、生体内で可逆性の数種類の誘導体が開発された。カルボキシル官能基またはヒドロキシル官能基を含有する化合物のプロドラッグ種として、エステルを使用することが当該技術分野で知られており、例えば、「Ｔｈｅ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　ｏｆ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｓｉｇｎ　ａｎｄ　Ｄｒｕｇ　Ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎ」Ｒｉｃｈａｒｄ　Ｓｉｌｖｅｒｍａｎ、Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ発行（１９９２）に記載されている。

【００９９】

本明細書で使用する場合、用語「互変異性体」は、少なくとも１個の水素原子がホルマール移動し、少なくとも１箇所の価数が変わることによって（例えば、単結合から二重結合へ、三重結合から二重結合へ、またはこの逆）、相互に変換可能な２個以上の化合物を含む。互変異性体の実際の比率は、いくつかの因子（温度、溶媒およびｐＨを含む）によって変わる。互変異性化（すなわち、互変異性体の対を与える反応）は、酸または塩基によって触媒されることがある。例示的な互変異性化としては、ケト－エノール、アミド－イミド、ラクタム－ラクチム、エナミン－イミンおよびエナミン－（異なる）エナミンの互変異性化が挙げられる。

【０１００】

本明細書で使用する場合、用語「異性体」は、任意の幾何異性体および立体異性体、およびすべての幾何異性体および立体異性体を含む。例えば、「異性体」は、本発明の範囲内にあるような、ｃｉｓ異性体およびｔｒａｎｓ異性体、Ｅ異性体およびＺ異性体、Ｒ型およびＳ型のエナンチオマー、ジアステレオマー、（Ｄ）－異性体、（Ｌ）－異性体、そのラセミ混合物、およびこれらの他の混合物を含む。例えば、異性体／エナンチオマーは、いくつかの実施形態では、対応するエナンチオマーが実質的に存在しない状態で提供されてもよく、このことを「光学的に豊富に含む」と呼ぶこともある。「光学的に豊富に含む」は、本明細書で使用する場合、その化合物のかなり大部分が、１つのエナンチオマーで構成されていることを意味する。特定の実施形態では、本発明の化合物は、少なくとも約９０重量％の好ましいエナンチオマーで構成されている。他の実施形態では、この化合物は、少なくとも約９５重量％、９８重量％、または９９重量％の好ましいエナンチオマーで構成されている。好ましいエナンチオマーは、キラル高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）を含む当業者に既知の任意の方法でラセミ混合物から単離されてもよく、キラル塩の合成または結晶化によって単離されてもよく、不斉合成によって調製されてもよい。例えば、Ｊａｃｑｕｅｓら、Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ、Ｒａｃｅｍａｔｅｓ　ａｎｄ　Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ（Ｗｉｌｅｙ　Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ、Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ、１９８１）；Ｗｉｌｅｎ，Ｓ．Ｈ．ら、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　３３：２７２５（１９７７）；Ｅｌｉｅｌ，Ｅ．Ｌ．Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　ｏｆ　Ｃａｒｂｏｎ　Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ（ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ、ＮＹ、１９６２）；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）を参照。

【０１０１】

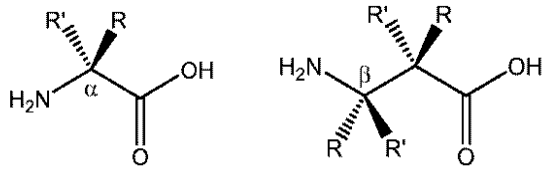
本明細書で使用する場合、「多形体」は、結晶形態および／または結晶構造が２個以上存在する、結晶性の本発明の化合物を指す。結晶充填の違いから生じる多形体が存在する場合、充填多形体と呼ぶ。配座多形では、同じ分子の異なる配座異性体が存在することから多形体が生じる場合もある。疑似多形では、水和または溶媒和の結果、異なる結晶型が生じる。

【０１０２】

用語「アミノ酸」は、アミノ基とカルボキシル基の両方を含有する分子を指す。アミノ酸としては、α－アミノ酸およびβ－アミノ酸が挙げられ、構造を以下に示す。特定の実施形態では、アミノ酸は、αアミノ酸である。

【０１０３】

【化１６】



α－アミノ酸　　β－アミノ酸

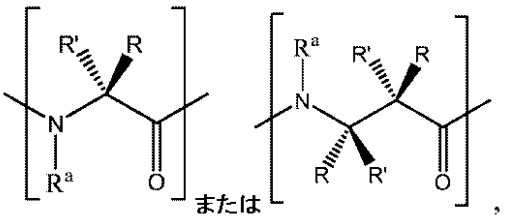
適切なアミノ酸としては、限定されないが、天然α－アミノ酸（例えば、ペプチド中に存在する２０種類の天然に存在するα－アミノ酸のＤ－異性体およびＬ－異性体（例えば、以下の表１に記載するような、Ａ、Ｒ、Ｎ、Ｃ、Ｄ、Ｑ、Ｅ、Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｌ、Ｋ、Ｍ、Ｆ、Ｐ、Ｓ、Ｔ、Ｗ、Ｙ、Ｖ））、および非天然α－アミノ酸（以下の表２および表３に示すもの）、天然β－アミノ酸（例えば、β－アラニン）および非天然β－アミノ酸が挙げられる。

【０１０４】

本発明のペプチドを構築するのに使用するアミノ酸は、有機合成によって調製してもよく、または他の経路（例えば、天然供給源の分解または単離）によって得てもよい。本発明の特定の実施形態では、式－［Ｘ$_{AA}$］－は、以下の式を有する天然アミノ酸および／または非天然アミノ酸に対応する。

【０１０５】

【化１７】



，

〔式中、ＲおよびＲ’は、以下に定義され、本明細書で定義されるような、適切なアミノ酸側鎖に対応し、Ｒ^{a}は、以下に定義され、本明細書で定義されるとおりである。

【０１０６】

【表１】

表1.	適切なアミノ酸側鎖	
例示的な天然 α－アミノ酸	R	R′
L－アラニン（A）	$–CH_3$	–H
L－アルギニン（R）	$–CH_2CH_2CH_2–NHC(=NH)NH_2$	–H
L－アスパラギン（N）	$–CH_2C(=O)NH_2$	–H
L－アスパラギン酸（D）	$–CH_2CO_2H$	–H
L－システイン（C）	$–CH_2SH$	–H
L－グルタミン酸（E）	$–CH_2CH_2CO_2H$	–H
L－グルタミン（Q）	$–CH_2CH_2C(=O)NH_2$	–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）	–iso-ブチル	–H
L－リジン（K）	$–CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$	–H
L－メチオニン（M）	$–CH_2CH_2SCH_3$	–H
L－フェニルアラニン（F）	$–CH_2Ph$	–H
L－プロリン（P）	–2–(ピロリジン)	–H
L－セリン（S）	$–CH_2OH$	–H
L－スレオニン（T）	$–CH_2CH(OH)(CH_3)$	–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

【０１０７】

【表２－１】

表 2.	適切なアミノ酸側鎖	
例示的な非天然 α－アミノ酸	R	R′
D–アラニン	–H	$–CH_3$
D–アルギニン	–H	$–CH_2CH_2CH_2–NHC(=NH)NH_2$
D–アスパラギン	–H	$–CH_2C(=O)NH_2$
D–アスパラギン酸	–H	$–CH_2CO_2H$
D–システイン	–H	$–CH_2SH$
D–グルタミン酸	–H	$–CH_2CH_2CO_2H$
D–グルタミン	–H	$–CH_2CH_2C(=O)NH_2$
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	–iso-ブチル
D–リジン	–H	$–CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$
D–メチオニン	–H	$–CH_2CH_2SCH_3$
D–フェニルアラニン	–H	$–CH_2Ph$
D–プロリン	–H	–2–(ピロリジン)
D–セリン	–H	$–CH_2OH$
D–スレオニン	–H	$–CH_2CH(OH)(CH_3)$
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	$–CH=CH_2$	$–CH=CH_2$

【０１０８】

【表２－２】

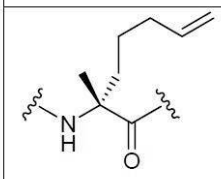
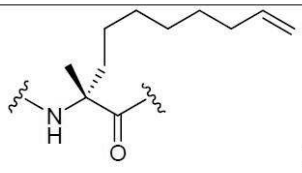
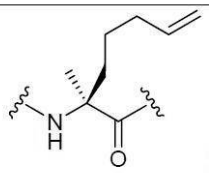
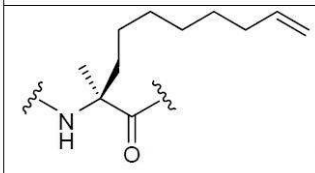
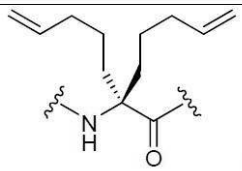
表 2 (続き)		
例示的な非天然 α－アミノ酸	RおよびR'は、以下のものに相当する:	
α-メチル-アラニン (Aib)	$-CH_3$	$-CH_3$
α-メチル-アルギニン	$-CH_3$	$-CH_2CH_2CH_2-NHC(=NH)NH_2$
α-メチル-アスパラギン	$-CH_3$	$-CH_2C(=O)NH_2$
α-メチル-アスパラギン酸	$-CH_3$	$-CH_2CO_2H$
α-メチル-システイン	$-CH_3$	$-CH_2SH$
α-メチル-グルタミン酸	$-CH_3$	$-CH_2CH_2CO_2H$
α-メチル-グルタミン	$-CH_3$	$-CH_2CH_2C(=O)NH_2$
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	$-CH_3$	–iso-ブチル
α-メチル-リジン	$-CH_3$	$-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$
α-メチル-メチオニン	$-CH_3$	$-CH_2CH_2SCH_3$
α-メチル-フェニルアラニン	$-CH_3$	$-CH_2Ph$
α-メチル-プロリン	$-CH_3$	–2–(ピロリジン)
α-メチル-セリン	$-CH_3$	$-CH_2OH$
α-メチル-スレオニン	$-CH_3$	$-CH_2CH(OH)(CH_3)$
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	$-CH_2CH_2CH_2CH_3$

【０１０９】

【表３－１】

表 3.	適切なアミノ酸側鎖
例示的な非天然 α－アミノ酸	R および R'は、水素または$-CH_3$、以下のものに相当する:
末端が不飽和のα－アミノ酸およびビスα－アミノ酸(例えば、修飾システイン、修飾リジン、修飾トリプトファン、修飾セリン、修飾スレオニン、修飾プロリン、修飾ヒスチジンおよび修飾アラニンなど)	$-(CH_2)_g-S-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-(CH_2)_g-O-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-(CH_2)_g-NH-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-(CH_2)_g-(C=O)-S-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-(CH_2)_g-(C=O)-O-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-(CH_2)_g-(C=O)-NH-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-NH-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-(C_6H_5)-p-O-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-CH(CH_3)-O-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-CH_2CH(-O-CH=CH_2)(CH_3)$, –ヒスチジン–$N((CH_2)_gCH=CH_2)$, –トリプトファン–$N((CH_2)_gCH=CH_2)$, および $-(CH_2)_{g+1}(CH=CH_2)$, 式中、gは、それぞれの場合、独立して0～10である

【０１１０】
【表３－２】

表 3 (続き). 例示的な非天然 α－アミノ酸		
 R_5	 R_8	 S_5
 S_8	 B_5	

多くの既知の非天然アミノ酸が存在し、これらの任意のアミノ酸が、本発明のペプチドに含まれてもよい。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を参照。非天然アミノ酸のいくつかの例は、４－ヒドロキシプロリン、デスモシン、γ－アミノ酪酸、β－シアノアラニン、ノルバリン、４－（Ｅ）－ブテニル－４（Ｒ）－メチル－Ｎ－メチル－Ｌ－スレオニン、Ｎ－メチル－Ｌ－ロイシン、１－アミノ－シクロプロパンカルボン酸、１－アミノ－２－フェニル－シクロプロパンカルボン酸、１－アミノ－シクロブタンカルボン酸、４－アミノ－

シクロペンテンカルボン酸、３－アミノ－シクロヘキサンカルボン酸、４－ピペリジル酢酸、４－アミノ－１－メチルピロール－２－カルボン酸、２，４－ジアミノ酪酸、２，３－ジアミノプロピオン酸、２，４－ジアミノ酪酸、２－アミノヘプタンジオン酸、４－（アミノメチル）安息香酸、４－アミノ安息香酸、オルト置換フェニルアラニン、メタ置換フェニルアラニンおよびパラ置換フェニルアラニン（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）C_6H_5；－CF_3；－ＣＮ；－ハロ；－NO_2；CH_3で置換されている）、二置換フェニルアラニン、置換チロシン（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）C_6H_5；－CF_3；－ＣＮ；－ハロ；－NO_2；CH_3でさらに置換されている）およびスタチンである。さらに、本発明で使用するのに適したアミノ酸を、例えば、ヒドロキシル化されたアミノ酸残基、ホスホリル化されたアミノ酸残基、スルホネート化されたアミノ酸残基、アシル化されたアミノ酸残基およびグルコシル化されたアミノ酸残基を含むように誘導体化してもよい。

【０１１１】

用語「アミノ酸側鎖」は、アミノ酸のα炭素またはβ炭素に接続した基を指す。「適切なアミノ酸側鎖」としては、限定されないが、上に定義されるような適切なアミノ酸側鎖、および表１～３に記載されるアミノ酸側鎖が挙げられる。

【０１１２】

例えば、適切なアミノ酸側鎖としては、メチル（アラニンのα－アミノ酸側鎖は、メチルである）、４－ヒドロキシフェニルメチル（チロシンのα－アミノ酸側鎖は、４－ヒドロキシフェニルメチルである）およびチオメチル（システインのα－アミノ酸側鎖は、チオメチルである）などが挙げられる。「末端が不飽和のアミノ酸側鎖」は、末端不飽和部分（例えば、置換もしくは非置換の、二重結合（例えば、オレフィン性）または三重結合（例えば、アセチレン性））を有するアミノ酸側鎖を指し、この末端不飽和部分が、ポリペプチド鎖の他の末端不飽和部分との架橋反応に関与する。特定の実施形態では、「末端が不飽和のアミノ酸側鎖」は、末端オレフィンを有するアミノ酸側鎖である。特定の実施形態では、「末端が不飽和のアミノ酸側鎖」は、末端アセチレンを有するアミノ酸側鎖である。特定の実施形態では、「末端が不飽和のアミノ酸側鎖」の末端部分は、置換されていない。末端が不飽和のアミノ酸側鎖としては、限定されないが、表３に記載の側鎖が挙げられる。

【０１１３】

「ペプチド」または「ポリペプチド」は、ペプチド（アミド）結合によって接続したアミノ酸残基のポリマーを含む。この用語は、本明細書で使用する場合、任意の大きさ、構造または機能を有するタンパク質、ポリペプチドおよびペプチドを指す。典型的には、ペプチドまたはポリペプチドは、アミノ酸長が少なくとも３である。ペプチドまたはポリペプチドは、個々のタンパク質またはタンパク質の集合体を指してもよい。本発明のタンパク質は、好ましくは、天然アミノ酸のみを含有するが、非天然アミノ酸（すなわち、天然には存在しないが、ポリペプチド鎖に組み込むことは可能な化合物）および／または当該技術分野で知られているアミノ酸アナログを代わりに使用してもよい。さらに、ペプチドまたはポリペプチドの１個以上のアミノ酸を、例えば、化学部分（例えば、炭水化物基、ヒドロキシル基、ホスフェート基、ファルネシル基、イソファルネシル基、脂肪酸基、結合リンカー、官能基）を付加することによって修飾してもよく、または他の改変を行ってもよい。ペプチドまたはポリペプチドは、１個の分子であってもよく、複数の分子の複合体であってもよい（例えば、タンパク質）。ペプチドまたはポリペプチドは、天然に存在するタンパク質またはペプチドのフラグメントであってもよい。ペプチドまたはポリペプチドは、天然に存在するもの、組み換えを行ったもの、または合成のもの、またはこれらの任意の組み合わせであってもよい。本明細書で使用する場合、「ジペプチド」は、２個の共有結合したアミノ酸を指す。

【０１１４】

以下の定義は、本明細書全体で使用する、より一般的な用語である。

【０１１５】

用語「被験体」は、本明細書で使用する場合、任意の動物を指す。特定の実施形態では

、被験体は、哺乳動物である。特定の実施形態では、用語「被験体」は、本明細書で使用する場合、ヒト（例えば、男性、女性または子供）を指す。

【０１１６】

用語「投与する」、「投与すること」または「投与」は、本明細書で使用する場合、本発明のポリペプチドまたは化合物を移植すること、吸収させること、摂取させること、注射することまたは吸入することを指す。

【０１１７】

用語「治療する」または「治療すること」は、本明細書で使用する場合、被験体が患っている疾患または状態を部分的または完全に軽減するか、阻害するか、改善するか、および／または回復させることを指す。

【０１１８】

用語「有効量」および「治療的に有効量」は、本明細書で使用する場合、被験体に投与した場合、被験体が患う状態を少なくとも部分的に治療するのに有効な、本発明の特許請求の範囲に記載のポリペプチドと組み合わせる、生体で活性のある薬剤の量または濃度、または本発明のポリペプチドの量または濃度を指す。

【０１１９】

本明細書で使用する場合、２個の部分が互いに「接合する」場合、２個の部分は、共有結合または共有結合ではない結合によって、直接的または間接的に接続している。特定の実施形態では、接続は、共有結合である。他の実施形態では、接続は、共有結合ではない結合である。共有結合ではない相互作用としては、水素結合、ｖａｎ　ｄｅｒ　Ｗａａｌｓ相互作用、疎水性相互作用、磁力による相互作用、静電相互作用などが挙げられる。間接的な共有結合は、２個の部分が、場合によりリンカーを介して、共有結合している場合である。

【０１２０】

本明細書で使用する場合、「生体で活性のある薬剤」または「治療的に活性な薬剤」は、ある疾患、状態または障害を治療し、予防し、発症を遅らせ、低減または軽減させる医薬として使用される任意の基質を指し、予防的治療および治療的処置を含む、治療に有用な基質を指す。生体で活性のある薬剤は、例えば、他の化合物の効力を高めるか、または有害な効果を減らすことによって、別の化合物の効果または有効性を高める化合物も含む。

【０１２１】

特定の実施形態では、生体で活性のある薬剤は、抗癌剤、抗生物質、抗ウイルス剤、抗ＨＩＶ剤、抗寄生虫剤、抗原生動物剤、麻酔剤、抗凝血剤、酵素阻害剤、ステロイド剤、ステロイド性抗炎症剤または非ステロイド性抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、免疫抑制剤、抗新生物剤、抗原、ワクチン、抗体、充血除去剤、鎮静剤、オピオイド、鎮痛剤、抗発熱剤、避妊剤、ホルモン、プロスタグランジン、黄体ホルモン剤、抗緑内障剤、眼科用薬剤、抗コリン作用剤、鎮痛剤、抗鬱剤、抗精神病剤、神経毒、睡眠薬、精神安定剤、抗けいれん剤（ａｎｔｉ－ｃｏｎｖｕｌｓａｎｔ　ａｇｅｎｔ）、筋肉弛緩剤、抗パーキンソン病剤、抗けいれん剤（ａｎｔｉ－ｓｐａｓｍｏｄｉｃ）、筋肉収縮剤（ｍｕｓｃｌｅ　ｃｏｎｔｒａｃｔａｎｔ）、チャネル遮断薬、縮瞳剤、抗分泌剤、抗血栓剤、抗凝固剤、抗コリン作用剤、抗β－アドレナリン作動薬、利尿剤、心血管活性剤、血管作動薬、血管拡張剤、降圧剤、血管形成剤、細胞－細胞外マトリックス相互作用調節剤（例えば、細胞成長阻害剤および抗接着分子）またはＤＮＡ、ＲＮＡ、タンパク質－タンパク質相互作用、タンパク質－受容体相互作用の阻害剤／挿入剤などである。

【０１２２】

例示的な生体で活性のある薬剤としては、限定されないが、有機低分子、例えば、薬物化合物、ペプチド、タンパク質、炭水化物、単糖類、オリゴ糖類、多糖類、ヌクレオタンパク質、ムコタンパク質、リポタンパク質、合成ポリペプチドまたは合成タンパク質、タンパク質に結合した低分子、糖タンパク質、ステロイド、核酸、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、脂質、

ホルモン、ビタミンなどが挙げられる。特定の実施形態では、生体で活性のある薬剤は、細胞である。例示的な細胞としては、免疫系の細胞（例えば、脂肪細胞、リンパ球、血漿細胞、マクロファージ、樹状細胞、好中球、好酸球）、接続性の組織細胞（例えば、血液細胞、赤血球、白血球、巨核球、線維芽細胞、破骨細胞）、幹細胞（例えば、胚幹細胞、生体幹細胞）、骨細胞、グリア細胞、膵臓の細胞、腎臓の細胞、神経細胞、皮膚細胞、肝臓の細胞、筋細胞、脂肪細胞、シュワン細胞、ランゲルハンス細胞、およびランゲルハンス島のような（微小）組織が挙げられる。

【０１２３】

特定の実施形態では、生体で活性のある薬剤は、有機低分子である。特定の実施形態では、有機低分子は、ペプチドではない。特定の実施形態では、有機低分子は、オリゴマーではない。特定の実施形態では、有機低分子は、天然産物、または天然産物の完全な構造に基づく部分的な構造（例えば、基礎構造）を有する天然産物に似た化合物である。例示的な天然産物としては、ステロイド、ペニシリン、プロスタグランジン、毒物、毒素、モルヒネ、パクリタキセル（Ｔａｘｏｌ）、モルヒネ、コカイン、ジギタリス、キニーネ、ツボクラリン、ニコチン、ムスカリン、アルテミシニン、セファロスポリン、テトラサイクリン、アミノ配糖体、リファマイシン、クロラムフェニコール、アスペルリシン、ロバスタチン、シクロスポリン、クラシンＡ、エリュテロビン、ジスコデルモリド、ブリオスタチン、ドロスタチン、セファロスタチン、抗生物質ペプチド、エピバチジン、α－ブンガロトキシン、テトロドトキシン、テプロチドおよびＣｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｏｔｕｌｉｎｕｍ由来の神経毒が挙げられる。特定の実施形態では、有機低分子は、連邦規則集（ＣＦＲ）に記載されるような、食品医薬品局で承認された薬物である。

【０１２４】

本明細書で使用する場合、「標識」は、標識が結合した本発明のポリペプチドを検出可能にするために、組み込まれた少なくとも１個の元素、同位体または官能基を有する部分を指す。標識は、直接的に接続していてもよく（すなわち、結合によって）、またはリンカーによって接続していてもよい（例えば、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキニレン；置換もしくは非置換のアリーレン；置換もしくは非置換のヘテロアリーレン；または置換もしくは非置換のアシレン、またはこれらの任意の組み合わせによってリンカーを形成してもよい）。本発明のポリペプチドに任意の意図で接続可能な標識は、検出される本発明のポリペプチドの生体活性または特徴を妨害しない任意の位置にて本発明のポリペプチドに結合可能なことが理解されるであろう。

【０１２５】

一般的に、標識は、以下の５種類のうちの任意の１つ（または１つ以上）に分類することができる。（ａ）同位体部分を含有する標識、同位体部分は、放射性または重い同位体であってもよく、限定されないが、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{67}Ｇａ、^{99m}Ｔｃ（Ｔｃ－９９ｍ）、^{111}Ｉｎ、^{123}Ｉ、^{125}Ｉ、^{169}Ｙｂおよび^{186}Ｒｅを含む、（ｂ）免疫部分を含有する標識、免疫部分は、抗体または抗原であってもよく、酵素に結合してもよい（例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ）、（ｃ）着色部分、発光部分、リン光部分または蛍光部分である標識（例えば、蛍光標識ＦＩＴＣ）、（ｄ）１つ以上の光親和性部分を有する標識、および（ｅ）１つ以上の既知の結合対を有するリガンド部分を有する標識（例えば、ビオチン－ストレプトアビジン、ＦＫ５０６－ＦＫＢＰなど）。これらの上述の任意の種類の標識を、本明細書で定義するような「診断薬」と呼ぶこともある。

【０１２６】

特定の実施形態では、例えば、生体標的の特定の場合、標識は、放射性同位体を含み、

好ましくは、検出可能な粒子（例えば、β粒子）を発生する同位体を含む。特定の実施形態では、標識は、生体系での分子内相互作用を直接解明するために、１つ以上の光親和性部分を含む。ほとんどがジアゾ化合物、アジド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基づく、種々の既知の発光基を使用してもよい（Ｂａｙｌｅｙ、Ｈ．、Ｐｈｏｔｏｇｅｎｅｒａｔｅｄ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｉｎ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（１９８３）、Ｅｌｓｅｖｉｅｒ、Ａｍｓｔｅｒｄａｍを参照、内容全体が、本明細書に参考として組み込まれる）。本発明の特定の実施形態では、使用する光親和性の標識は、１個以上のハロゲン部分で置換されたｏ－アジドベンゾイル、ｍ－アジドベンゾイルおよびｐ－アジドベンゾイルであり、限定されないが、４－アジド－２，３，５，６－テトラフルオロ安息香酸が挙げられる。

【０１２７】

特定の実施形態では、標識は、１個以上の蛍光部分を含む。特定の実施形態では、標識は、蛍光標識ＦＩＴＣである。特定の実施形態では、標識は、１個以上の既知の結合対を有するリガンド部分を含む。特定の実施形態では、標識は、リガンド部分であるビオチンを含む。

【０１２８】

本明細書で使用する場合、「診断薬」は、造影剤を指す。例示的な造影剤としては、限定されないが、ポジトロン断層法（ＰＥＴ）、コンピュータ断層撮影法（ＣＡＴ）、単一光子放射型コンピュータ断層撮影法、ｘ線、蛍光透視法および磁気共鳴映像法（ＭＲＩ）で使用するもの；制吐薬；およびコントラスト剤が挙げられる。例示的な診断薬としては、限定されないが、蛍光部分、発光部分、磁気部分；ガドリニウムキレート（例えば、ＤＴＰＡ、ＤＴＰＡ－ＢＭＡ、ＤＯＴＡおよびＨＰ－ＤＯ３Ａを含む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造影およびｘ線造影に有用なヨウ素系物質、および放射性核種が挙げられる。適切な放射性核種としては、限定されないが、^{123}Ｉ、^{125}Ｉ、^{130}Ｉ、^{131}Ｉ、^{133}Ｉ、^{135}Ｉ、^{47}Ｓｃ、^{72}Ａｓ、^{72}Ｓｅ、^{90}Ｙ、^{88}Ｙ、^{97}Ｒｕ、^{100}Ｐｄ、^{101}ｍＲｈ、^{119}Ｓｂ、^{128}Ｂａ、^{197}Ｈｇ、^{211}Ａｔ、^{212}Ｂｉ、^{212}Ｐｂ、^{109}Ｐｄ、^{111}Ｉｎ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{67}Ｃｕ、^{75}Ｂｒ、^{77}Ｂｒ、^{99}ｍＴｃ、^{14}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｏ、^{32}Ｐ、^{33}Ｐおよび^{18}Ｆが挙げられる。蛍光部分および発光部分としては、限定されないが、「染料」、「標識」または「指示薬」と一般的に呼ばれる種々の異なる有機低分子または無機低分子が挙げられる。例としては、限定されないが、フルオレセリン、ローダミン、アクリジン染料、Ａｌｅｘａ染料、シアニン染料などが挙げられる。蛍光部分および発光部分は、種々の天然に存在するタンパク質およびその誘導体（例えば、遺伝子操作された改変体）を含んでもよい。例えば、蛍光タンパク質としては、緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）、改良型ＧＦＰ、赤色、青色、黄色、シアン色およびサファイア色の蛍光タンパク質、サンゴ礁蛍光タンパク質などが挙げられる。発光タンパク質としては、ルシフェラーゼ、エクオリンおよびその誘導体が挙げられる。多くの蛍光性および発光性の染料およびタンパク質は、当該技術分野で既知である（例えば、米国特許出願番号第２００４／００６７５０３号；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を参照）。

【図面の簡単な説明】

【０１２９】

【図１】図１．タンデム閉環オレフィンメタセシスによる、ステッチングされたαらせんペプチドの合成。（Ａ）タンデムＲＣＭを受けるように設計された、αらせんテトラオレフィンペプチドの構造模式図。３種類の位置異性体を与えるタンデム－ＲＣＭ経路が可能であり（ａ＋ｂ、ｃ＋ｄおよびｅ＋ｆ）、それぞれ生成物２、３および４を与える。（Ｂ

）生成物であるステッチングされたペプチド４の構造模式図。スピロ炭素（赤色の点）およびＮ末端オレフィンの立体配座は、モデリングによって確立された。Ｃ末端オレフィンの立体配座は、明確には確立されていないが、ｔｒａｎｓであると予想されている。（Ｃ）ｉ＋４＋４架橋反応生成物である、ステッチングされたペプチド８の構造模式図。スピロ炭素（赤色の点）およびオレフィンの立体配座は、モデリングによって確立された。（Ｄ）この試験で使用する、オレフィンを有するアミノ酸。（Ａ～Ｄ）青色の基は、紙面前側に飛び出しており、赤色の基は、紙面後ろ側にある。

【図２Ａ】図２Ａ～２Ｃ。温度依存性の円二色性スペクトル（（Ａ）は５、（Ｂ）は４）。挿入された図：熱融解曲線およびT_m。（Ｃ）４と５の、トリプシン消化速度の比較。

【図２Ｂ】図２Ａ～２Ｃ。温度依存性の円二色性スペクトル（（Ａ）は５、（Ｂ）は４）。挿入された図：熱融解曲線およびT_m。（Ｃ）４と５の、トリプシン消化速度の比較。

【図２Ｃ】図２Ａ～２Ｃ。温度依存性の円二色性スペクトル（（Ａ）は５、（Ｂ）は４）。挿入された図：熱融解曲線およびT_m。（Ｃ）４と５の、トリプシン消化速度の比較。

【図３Ａ】図３Ａ～３Ｃ。温度依存性の円二色性スペクトル（（Ａ）は９（９７μＭ）、（Ｂ）は６（９８μＭ）、（Ｃ）は８（９４μＭ））。

【図３Ｂ】図３Ａ～３Ｃ。温度依存性の円二色性スペクトル（（Ａ）は９（９７μＭ）、（Ｂ）は６（９８μＭ）、（Ｃ）は８（９４μＭ））。

【図３Ｃ】図３Ａ～３Ｃ。温度依存性の円二色性スペクトル（（Ａ）は９（９７μＭ）、（Ｂ）は６（９８μＭ）、（Ｃ）は８（９４μＭ））。

【図４】図４。熱融解曲線およびT_m。

【図５】図５。精製したペプチド９のＨＰＬＣクロマトグラム。Ａｇｉｌｅｎｔ　C_{18}逆相カラム（３．５×１５０ｍｍ）で、０～１２分でＢ　１０－６４％；１２～１５分でＢ　６４－１０％；１５～１８分でＢ　１０％；Ａ：０．１％ＴＦＡ水溶液、Ｂ：アセトニトリル；流速：０．５ｍＬ／分。

【図６】図６。精製したペプチド４のＨＰＬＣクロマトグラム。Ａｇｉｌｅｎｔ　C_{18}逆相カラム（３．５×１５０ｍｍ）で、０～１４分でＢ　５０－８５％；１４～１８分でＢ　８５－５０％；Ａ：０．１％ＴＦＡ水溶液、Ｂ：アセトニトリル；流速：０．５ｍＬ／分。

【図７】図７。精製したペプチド６のＨＰＬＣクロマトグラム。Ａｇｉｌｅｎｔ　C_{18}逆相カラム（３．５×１５０ｍｍ）で、０～２０分でＢ　１０－１００％；２０～２５分でＢ　１００％；２５～３０分でＢ　１００－１０％；３０～３５分でＢ　１０％；Ａ：０．１％ＴＦＡ水溶液、Ｂ：アセトニトリル；流速：０．５ｍＬ／分。

【図８】図８。精製したペプチド５のＨＰＬＣクロマトグラム。Ａｇｉｌｅｎｔ　C_{18}逆相カラム（３．５×１５０ｍｍ）で、０～２０分でＢ　１０－１００％；２０～２５分でＢ　１００％；２５～３０分でＢ　１００－１０％；３０～３５分でＢ　１０％；Ａ：０．１％ＴＦＡ水溶液、Ｂ：アセトニトリル；流速：０．５ｍＬ／分。

【図９】図９。精製したペプチド８のＨＰＬＣクロマトグラム。Ａｇｉｌｅｎｔ　C_{18}逆相カラム（３．５×１５０ｍｍ）で、０～１４分でＢ　５０－８５％；１４～１８分でＢ　８５－５０％；Ａ：０．１％ＴＦＡ水溶液、Ｂ：アセトニトリル；流速：０．５ｍＬ／分。

【図１０】図１０．ペプチド３、４、８および１６の構造模式図。

【図１１】図１１．大域的最小点のペプチド４（ＡおよびＢ）およびペプチド３（ＣおよびＤ）の模式的な絵。Ｎ末端は、ペプチドの下側末端にある。ＢおよびＤは、それぞれＡおよびＣを約９０℃回転させたものを示す。ステープリングに接続したα炭素を球で示しており、オレフィン部分は赤色である。

【図１２】図１２．大域的最小点のペプチド８（ＡおよびＢ）およびペプチド１６（ＣおよびＤ）ステッチングされたペプチドの模式的な絵。Ｎ末端は、ペプチドの下側末端にある。ＢおよびＤは、それぞれＡおよびＣを約９０℃回転させたものを示す。ステープリングに接続したα炭素を球で示しており、オレフィン部分は赤色である。

【図１３】図１３。ポリアラニン系ペプチド（Ｓ５－Ａｌａ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｂ５－Ａ

ｌａ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｂ５－Ａｌａ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｓ５）を樹脂上でタンデム閉環メタセシスさせることによる、３箇所ステッチング。
【図１４】図１４。ポリアラニン系ペプチドを３０％　Ｇｒｕｂｂｓ触媒を用いて閉環メタセシスさせた、０分、５分、１０分、２０分、３０分、６０分、９０分、１２０分、１６５分経過時のＨＰＬＣクロマトグラム。
【図１５】図１５。ｉおよびｉ＋４にB_5を有するモデルペプチド（ペプチド２５）からは、２箇所ステッチングされた化合物２７は得られず、１箇所ステープリングされた生成物２６のみが得られた。それに加え、位置ｉにR_5、ｉ＋４にS_5を含有するモデルペプチド（ペプチド２８）は、ＲＣＭを受けなかった。このモデル試験から得た結果から、図１３に示すペプチド２４が、三重ステッチ生成物として最も可能性の高い構造であることが示された。この結果は、合理的な設計によって、ペプチド系に４個以上の架橋を導入することも可能であることを示唆している。
【図１６】図１６。Ｗａｌｅｎｓｋｙら、Ｓｃｉｅｎｃｅ（２００４）３０５：１４６６で報告されているＢＩＤ　ＢＨ３領域のαらせん（ＳＡＨＢａ）は、本明細書に記載のステープリングによって安定化され、ここに記載されているように、シトクロムＣ放出アッセイを行った。タンデムＲＣＭ生成物の１つであるペプチド３４は、ＳＡＨＢａよりも８残基分短く、おそらく、アポトーシス後のＢＡＸ／ＢＡＫ経路によって、シトクロムＣ放出効果は同等であることが示された。ペプチド３４は、抗アポトーシス性タンパク質ＢＣＬ－ＸＬに対する結合アフィニティが低く、このことは、このペプチドが、ＳＡＨＢａタンパク質よりもＢＡＸタンパク質に高い特異性を有することを示唆している。
【図１７】図１７。米国特許出願公開第２００５／０２５０６８０号に記載されるような、α－メチル－α－末端不飽和アミノ酸の合成図。
【図１８】図１８。米国特許出願公開第２００６／０００８８４８号に記載されるような、α－メチル－α－末端不飽和アミノ酸の合成図。
【図１９】図１９。ルテニウム（Ｇｒｕｂｂｓ）触媒を用いた閉環メタセシス（ＲＣＭ）反応の例示的な反応機構。
【図２０】図２０。定量免疫蛍光アッセイにおける、Ｊｕｒｋａｔ細胞による、ステッチングされたペプチドの取り込み。ステッチングされた（「複数回ステープリングされた」）ペプチドは、１箇所「ステープリングされた」アナログと比較して、匹敵する細胞透過性を示す。
【図２１Ａ】図２１Ａ～２１Ｄ。塩酸グアニジンに対するペプチドの安定性。ステッチングされたペプチド４は、きわめて高濃度のグアニジン塩でさえ、完全ならせん形を維持しているため、変性剤に対し、高い安定性を示す。
【図２１Ｂ】図２１Ａ～２１Ｄ。塩酸グアニジンに対するペプチドの安定性。ステッチングされたペプチド４は、きわめて高濃度のグアニジン塩でさえ、完全ならせん形を維持しているため、変性剤に対し、高い安定性を示す。
【図２１Ｃ】図２１Ａ～２１Ｄ。塩酸グアニジンに対するペプチドの安定性。ステッチングされたペプチド４は、きわめて高濃度のグアニジン塩でさえ、完全ならせん形を維持しているため、変性剤に対し、高い安定性を示す。
【図２１Ｄ】図２１Ａ～２１Ｄ。塩酸グアニジンに対するペプチドの安定性。ステッチングされたペプチド４は、きわめて高濃度のグアニジン塩でさえ、完全ならせん形を維持しているため、変性剤に対し、高い安定性を示す。
【図２２Ａ】図２２Ａ～２２Ｂ。プロテアーゼに対するペプチドの安定性。ステッチングされたペプチド４は、トリプシン（Ａ）に対しても、キモトリプシン（Ｂ）に対しても、ステープリングされたペプチド５よりも高い安定性を示す。
【図２２Ｂ】図２２Ａ～２２Ｂ。プロテアーゼに対するペプチドの安定性。ステッチングされたペプチド４は、トリプシン（Ａ）に対しても、キモトリプシン（Ｂ）に対しても、ステープリングされたペプチド５よりも高い安定性を示す。
【図２３Ａ】図２３Ａ～２３Ｆ。種々の濃度のステッチングされたペプチドの円二色性スペクトル。３箇所ステッチングされたペプチドＩｄは、高い熱安定性を示す。

【図２３Ｂ】図２３Ａ～２３Ｆ。種々の濃度のステッチングされたペプチドの円二色性スペクトル。３箇所ステッチングされたペプチドＩｄは、高い熱安定性を示す。
【図２３Ｃ】図２３Ａ～２３Ｆ。種々の濃度のステッチングされたペプチドの円二色性スペクトル。３箇所ステッチングされたペプチドＩｄは、高い熱安定性を示す。
【図２３Ｄ】図２３Ａ～２３Ｆ。種々の濃度のステッチングされたペプチドの円二色性スペクトル。３箇所ステッチングされたペプチドＩｄは、高い熱安定性を示す。
【図２３Ｅ】図２３Ａ～２３Ｆ。種々の濃度のステッチングされたペプチドの円二色性スペクトル。３箇所ステッチングされたペプチドＩｄは、高い熱安定性を示す。
【図２３Ｆ】図２３Ａ～２３Ｆ。種々の濃度のステッチングされたペプチドの円二色性スペクトル。３箇所ステッチングされたペプチドＩｄは、高い熱安定性を示す。
【図２４Ａ】図２４Ａ～２４Ｃ。ＦＡＣＳによって３７℃で分析した、ＦＩＴＣ標識されたペプチドの細胞透過性。
【図２４Ｂ】図２４Ａ～２４Ｃ。ＦＡＣＳによって３７℃で分析した、ＦＩＴＣ標識されたペプチドの細胞透過性。
【図２４Ｃ】図２４Ａ～２４Ｃ。ＦＡＣＳによって３７℃で分析した、ＦＩＴＣ標識されたペプチドの細胞透過性。
【図２５Ａ】図２５Ａ～２５Ｃ。ペプチドの温度依存性の細胞透過率。ステッチングされたペプチドＩＩｅは、ステープリングされたペプチドＩＩｄと比較して、低い温度ではほとんど影響を受けない。
【図２５Ｂ】図２５Ａ～２５Ｃ。ペプチドの温度依存性の細胞透過率。ステッチングされたペプチドＩＩｅは、ステープリングされたペプチドＩＩｄと比較して、低い温度ではほとんど影響を受けない。
【図２５Ｃ】図２５Ａ～２５Ｃ。ペプチドの温度依存性の細胞透過率。ステッチングされたペプチドＩＩｅは、ステープリングされたペプチドＩＩｄと比較して、低い温度ではほとんど影響を受けない。
【発明を実施するための形態】
【０１３０】
本発明は、（ｉ）少なくとも１個の末端が不飽和のアミノ酸側鎖をそれぞれ含む、少なくとも２個のアミノ酸と、（ｉｉ）少なくとも２個の末端が不飽和のアミノ酸側鎖を含む少なくとも１個のアミノ酸とを含む、新規ポリペプチドを提供する。このようなポリペプチドを、適切な条件下で反応させ、本発明の安定化した「ステッチングされた」ポリペプチドを得てもよい。特定の実施形態では、これらの複数回の「ステープリング」または架橋（「ステッチ」を含む）を使用し、ポリペプチドの二次構造（例えば、αらせん）を安定化させる。
【０１３１】
さらに、本発明は、本発明のステッチングされたポリペプチドを含む医薬組成物を提供する。さらに、本発明は、本発明のステッチングされたポリペプチドを製造および使用する方法を提供する。
【０１３２】
本発明のステッチングされたポリペプチドは、本明細書で記載する場合、安定化された二次構造のモチーフが何であれ、例えば、治療薬剤として、生体プローブとして、または薬物送達剤として利点がある。本発明のペプチドは、タンパク質－タンパク質結合の相互作用、タンパク質－リガンド結合の相互作用、またはタンパク質－受容体結合の相互作用の調節剤として機能する。特定の実施形態では、本発明のステッチングされたポリペプチドは、増殖性、神経性、免疫性、内分泌性、心血管、血液および／または炎症性の疾患、障害および／または状態、ならびに、早すぎる細胞死または所望ではない細胞死を特徴とする状態を治療するのに有用である。
【０１３３】
ポリペプチドおよびタンパク質の例示的な二次構造モチーフとしては、限定されないが、αらせん、α－Ｌ、3_{10}らせん、πらせんおよびＩＩ型らせん（例えば、左巻らせん

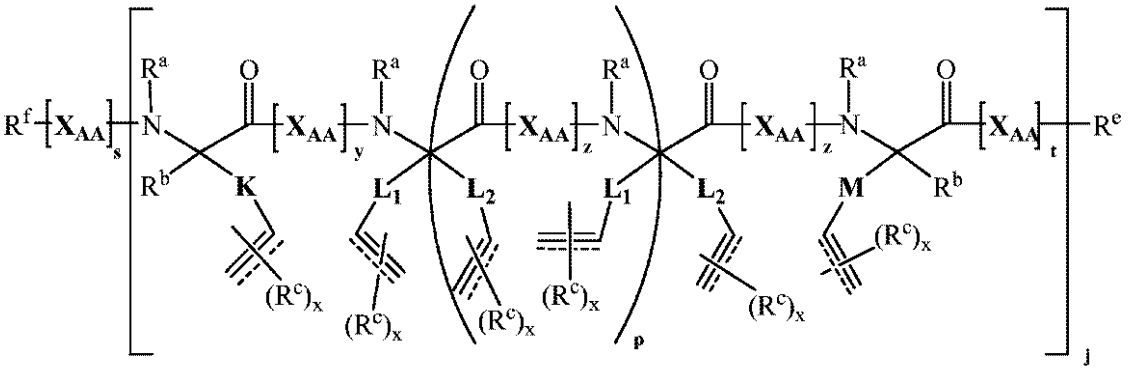
）が挙げられる。特定の実施形態では、本発明のポリペプチドの主要な二次構造モチーフは、αらせんである。

【０１３４】

ある局面では、本発明は、式（Ｉ）の「ステッチングされていない」ポリペプチドを提供する。

【０１３５】

【化１８】



(I)

〔式中、Ｋ、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$およびＭは、独立して、結合であるか、または環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキニレン；置換もしくは非置換のアリーレン；置換もしくは非置換のヘテロアリーレン；または置換もしくは非置換のアシレンであり；

Ｒ^{a}は、それぞれの場合、独立して、水素であるか；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；環状もしくは非環状、置換もしくは非置換のアシルであるか；またはＲ^{a}は、適切なアミノ保護基であり；

Ｒ^{b}は、それぞれの場合、独立して、適切なアミノ酸側鎖；水素；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；環状もしくは非環状、置換もしくは非置換のアシル；置換もしくは非置換のヒドロキシル；置換もしくは非置換のチオール；置換もしくは非置換のアミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロであり；

Ｒ^{c}は、それぞれの場合、独立して、水素であるか；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；環状もしくは非環状、置換もしくは非置換のアシル；置換もしくは非置換のヒドロキシル；置換もしくは非置換のチオール；置換もしくは非置換のアミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロであり；

Ｒ^{e}は、それぞれの場合、独立して、－Ｒ^E、－ＯＲ^E、－Ｎ（Ｒ^E）$_2$または－ＳＲ^{E}であり、Ｒ^{E}は、それぞれの場合、独立して、水素であるか、または環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；置換もしくは非置換のアシル；樹脂；適切なヒドロキ

シル保護基、アミノ保護基またはチオール保護基であるか；または２個のＲ^{E}基で、置換もしくは非置換の５員環～６員環の複素環またはヘテロ芳香族環を形成し；

Ｒ^{f}は、それぞれの場合、独立して、水素であるか、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；置換もしくは非置換のアシル；樹脂；適切なアミノ保護基；場合によりリンカーで接続されている標識であり、このリンカーは、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキニレン；置換もしくは非置換のアリーレン；置換もしくは非置換のヘテロアリーレン；または置換もしくは非置換のアシレンから選択されるか；またはＲ^{f}とＲ^{a}とで、置換もしくは非置換の５員環～６員環の複素環またはヘテロ芳香族環を形成し；

Ｘ$_{ＡＡ}$は、それぞれの場合、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸であり；

ｘは、それぞれの場合、独立して、０～３の整数であり；

ｙおよびｚは、それぞれの場合、独立して、２～６の整数であり；

ｊは、それぞれの場合、独立して、１～１０の整数であり；

ｐは、それぞれの場合、独立して、０～１０の整数であり；

ｓおよびｔは、それぞれの場合、独立して、０～１００の整数であり；

ｕ、ｖおよびｑは、それぞれの場合、独立して、０～４の整数であり；

【０１３６】

【化１９】

は、二重結合または三重結合に対応する。〕

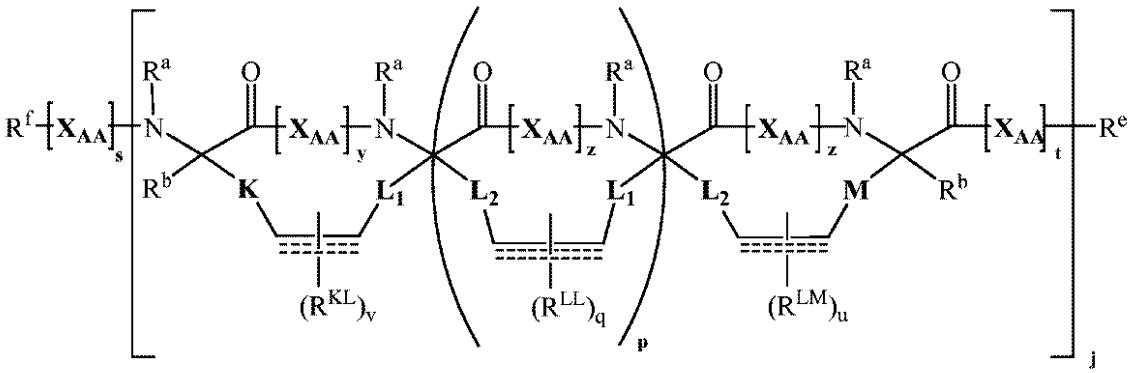
当業者には理解されるように、Ｒ^{f}は、ペプチド鎖のＮ末端に対応し、Ｒ^{e}は、ペプチド鎖のＣ末端に対応する。

【０１３７】

適切な反応条件下で、式（ＩＩ）の「ステッチングされた」ポリペプチドを、式（Ｉ）のポリペプチドから作成する。

【０１３８】

【化２０】



(II)

〔式中、

Ｋ、Ｌ$_{1}$、Ｌ$_{2}$およびＭは、それぞれの場合、独立して、結合であるか、または環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキレン；環状もしくは非

環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキニレン；置換もしくは非置換のアリーレン；置換もしくは非置換のヘテロアリーレン；または置換もしくは非置換のアシレンであり；

R^aは、それぞれの場合、独立して、水素であるか；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；環状もしくは非環状、置換もしくは非置換のアシルであるか；またはR^aは、適切なアミノ保護基であり；

R^bは、それぞれの場合、独立して、適切なアミノ酸側鎖；水素；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；環状もしくは非環状、置換もしくは非置換のアシル；置換もしくは非置換のヒドロキシル；置換もしくは非置換のチオール；置換もしくは非置換のアミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロであり；

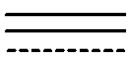
R^cは、それぞれの場合、独立して、水素であるか；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；環状もしくは非環状、置換もしくは非置換のアシル；置換もしくは非置換のヒドロキシル；置換もしくは非置換のチオール；置換もしくは非置換のアミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロであり；

R^eは、それぞれの場合、独立して、$-R^E$、$-OR^E$、$-N(R^E)_2$または$-SR^E$であり、R^Eは、それぞれの場合、独立して、水素であるか、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；置換もしくは非置換のアシル；樹脂；適切なヒドロキシル保護基、アミノ保護基またはチオール保護基であるか；または2個のR^E基で、置換もしくは非置換の5員環～6員環の複素環またはヘテロ芳香族環を形成し；

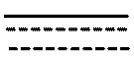
R^fは、それぞれの場合、独立して、水素；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；置換もしくは非置換のアシル；樹脂；適切なアミノ保護基；場合によりリンカーで接続されている標識であり、このリンカーは、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキニレン；置換もしくは非置換のアリーレン；置換もしくは非置換のヘテロアリーレン；または置換もしくは非置換のアシレン；置換もしくは非置換のアシルから選択されるか；またはR^fとR^aとで、置換もしくは非置換の5員環～6員環の複素環またはヘテロ芳香族環を形成し；

R^{KL}、R^{LL}およびR^{LM}は、それぞれの場合、独立して、水素であるか；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；置換もしくは非置換のアシル；置換もしくは非置換のヒドロキシル；置換もしくは非置換のチオール；置換もしくは非置換のアミノ；

アジド；シアノ；イソシアノ；ハロ；ニトロであるか；
または２個の隣接するＲ^{ＫＬ}基が結合して、置換もしくは非置換の５員環～８員環の脂環式環；置換もしくは非置換の５員環～８員環のヘテロ脂環式環；置換もしくは非置換のアリール環；または置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成するか；２個の隣接するＲ^{ＫＬ}基が結合して、置換もしくは非置換の５～８員環の脂環式環；置換もしくは非置換の５～８員環のヘテロ脂環式環；置換もしくは非置換のアリール環；または置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成するか；または２個の隣接するＲ^{ＬＭ}基が結合して、置換もしくは非置換の５～８員環の脂環式環；置換もしくは非置換の５～８員環のヘテロ脂環式環；置換もしくは非置換のアリール環；または置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成し；
Ｘ$_{ＡＡ}$は、それぞれの場合、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸であり；
ｘは、それぞれの場合、独立して、０～３の整数であり；
ｙおよびｚは、それぞれの場合、独立して、２～６の整数であり；
ｊは、それぞれの場合、独立して、１～１０の整数であり；
ｐは、それぞれの場合、独立して、０～１０の整数であり；
ｓおよびｔは、それぞれの場合、独立して、０～１００の整数であり；
ｕ、ｖおよびｑは、それぞれの場合、独立して、０～４の整数であり；
【０１３９】
【化２１】

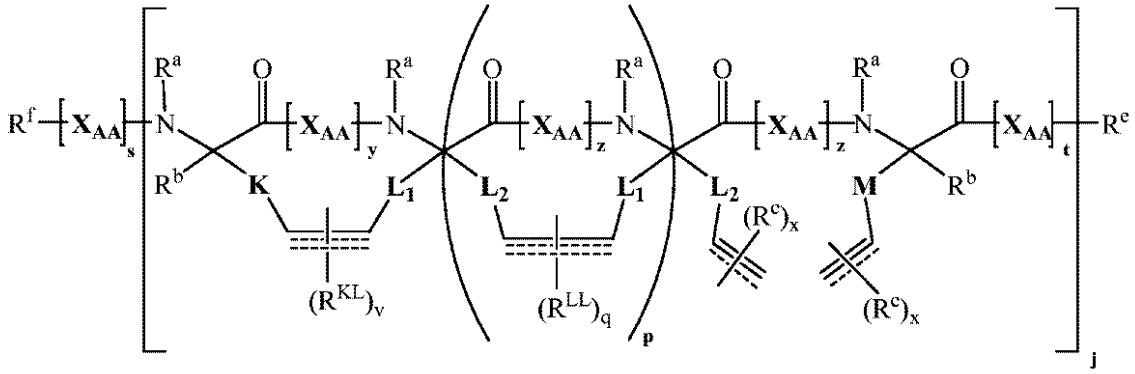


は、二重結合または三重結合に対応し；
【０１４０】
【化２２】

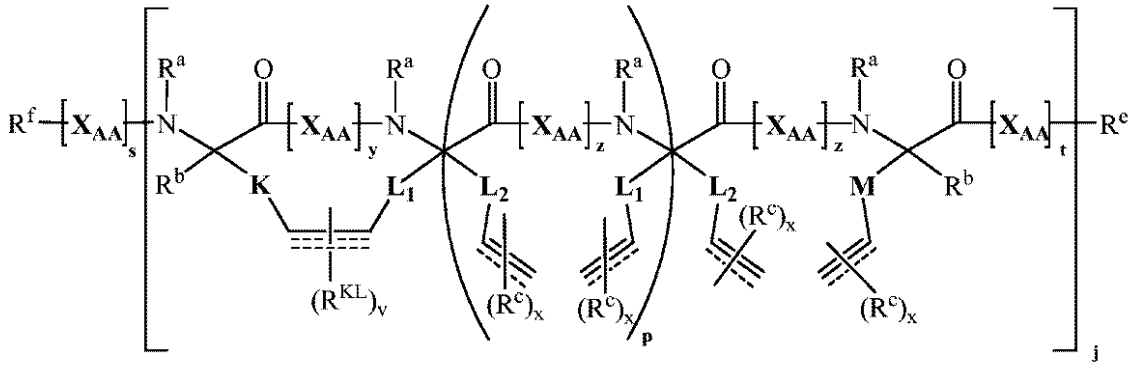


は、単結合、二重結合または三重結合に対応する。〕
当業者に理解されるように、式（ＩＩＩ）～（ＶＩＩ）の部分的に「ステッチングされた」ポリペプチドも、適切な条件下、式（Ｉ）のポリペプチドから作成してもよい。
【０１４１】

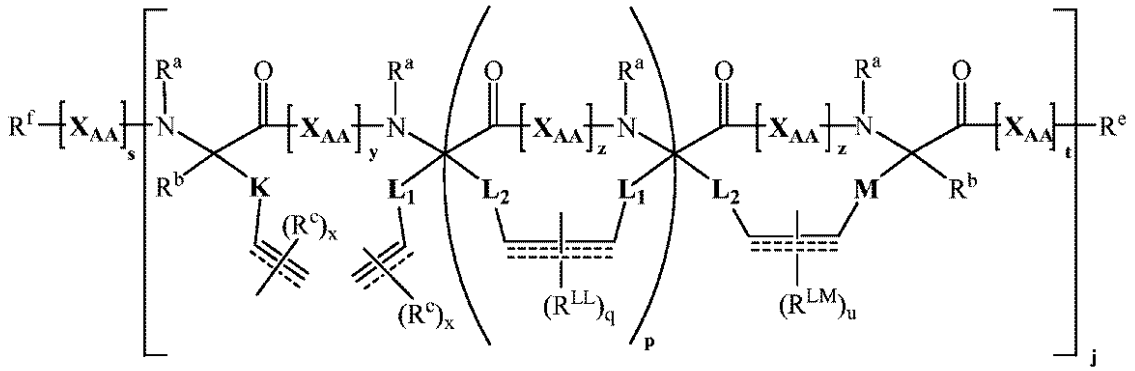
【化２３】



(III)



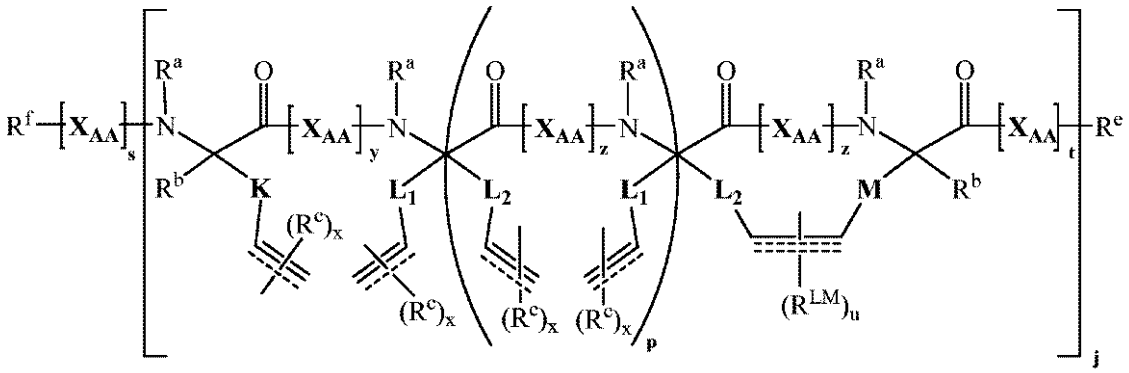
(IV)



(V)

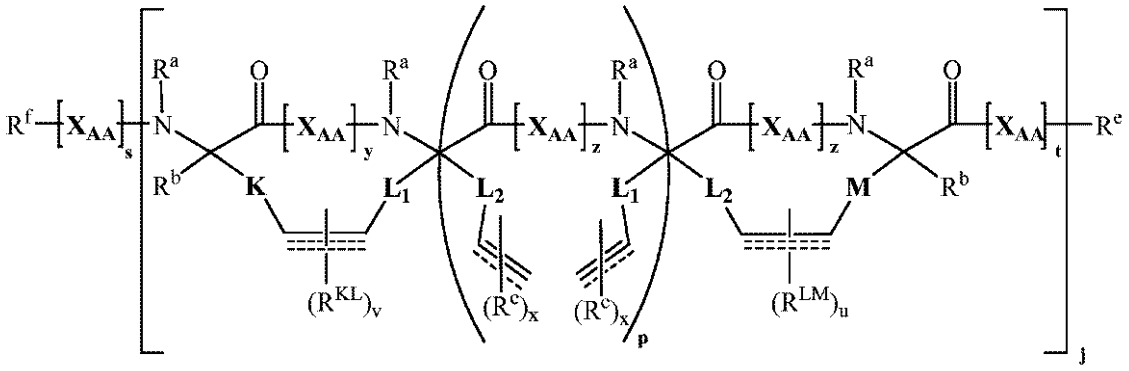
【０１４２】

【化２４】



(VI)

または



(VII)

〔式中、

Ｋ、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$およびＭは、それぞれの場合、独立して、結合であるか、または環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキニレン；置換もしくは非置換のアリーレン；置換もしくは非置換のヘテロアリーレン；または置換もしくは非置換のアシレンであり；

Ｒ^{a}は、それぞれの場合、独立して、水素であるか；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；環状もしくは非環状、置換もしくは非置換のアシルであるか；またはＲ^{a}は、適切なアミノ保護基であり；

Ｒ^{b}は、それぞれの場合、独立して、適切なアミノ酸側鎖；水素；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；環状もしくは非環状、置換もしくは非置換のアシル；置換もしくは非置換のヒドロキシル；置換もしくは非置換のチオール；置換もしくは非置換のアミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロであり；

Ｒ^{c}は、それぞれの場合、独立して、水素であるか；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；環状もしくは非環状、置換もしくは非置換のアシル；置換もしくは非

置換のヒドロキシル；置換もしくは非置換のチオール；置換もしくは非置換のアミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロであり；

R^eは、それぞれの場合、独立して、－R^E、－OR^E、－$N(R^E)_2$または－SR^Eであり、R^Eは、それぞれの場合、独立して、水素であるか、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；置換もしくは非置換のアシル；樹脂；適切なヒドロキシル保護基、アミノ保護基またはチオール保護基であるか；または２個のR^E基で、置換もしくは非置換の５員環～６員環の複素環またはヘテロ芳香族環を形成し；

R^fは、それぞれの場合、独立して、水素；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；置換もしくは非置換のアシル；樹脂；適切なアミノ保護基；場合によりリンカーで接続されている標識であり、このリンカーは、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキニレン；置換もしくは非置換のアリーレン；置換もしくは非置換のヘテロアリーレン；または置換もしくは非置換のアシレンから選択されるか；またはR^fとR^aとで、置換もしくは非置換の５員環～６員環の複素環またはヘテロ芳香族環を形成し；

R^{KL}、R^{LL}およびR^{LM}は、それぞれの場合、独立して、水素であるか；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；置換もしくは非置換のアシル；置換もしくは非置換のヒドロキシル；置換もしくは非置換のチオール；置換もしくは非置換のアミノ；アジド；シアノ；イソシアノ；ハロ；ニトロであるか；

または２個の隣接するR^{KL}基が結合して、置換もしくは非置換の５員環～８員環の脂環式環；置換もしくは非置換の５員環～８員環のヘテロ脂環式環；置換もしくは非置換のアリール環；または置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成するか；２個の隣接するR^{KL}基が結合して、置換もしくは非置換の５～８員環の脂環式環；置換もしくは非置換の５～８員環のヘテロ脂環式環；置換もしくは非置換のアリール環；または置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成するか；または２個の隣接するR^{LM}基が結合して、置換もしくは非置換の５～８員環の脂環式環；置換もしくは非置換の５～８員環のヘテロ脂環式環；置換もしくは非置換のアリール環；または置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成し；

X_{AA}は、それぞれの場合、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸であり；

ｘは、それぞれの場合、独立して、０～３の整数であり；

ｙおよびｚは、それぞれの場合、独立して、２～６の整数であり；

ｊは、それぞれの場合、独立して、１～１０の整数であり；

ｐは、それぞれの場合、独立して、０～１０の整数であり；

ｓおよびｔは、それぞれの場合、独立して、０～１００の整数であり；

ｕ、ｖおよびｑは、それぞれの場合、独立して、０～４の整数であり；

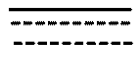
【０１４３】

【化２５】

は、二重結合または三重結合に対応し；

【０１４４】

【化２６】



は、単結合、二重結合または三重結合に対応する。〕

特定の実施形態では、

【０１４５】

【化２７】



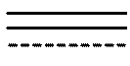
は二重結合に対応する。

【０１４６】

特定の実施形態では、

【０１４７】

【化２８】



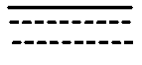
は三重結合に対応する。

【０１４８】

特定の実施形態では、

【０１４９】

【化２９】



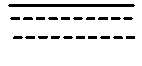
は単結合に対応する。

【０１５０】

特定の実施形態では、

【０１５１】

【化３０】



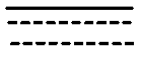
は二重結合に対応する。

【０１５２】

特定の実施形態では、

【０１５３】

【化３１】



は三重結合に対応する。

【０１５４】

特定の実施形態では、上述の式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）または（ＶＩＩ）のポリペプチドは、αらせんのポリペプチドである。特定の実施形態では、上述の式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）または（ＶＩＩ）のポリペプチドは、実質的にαらせんのポリペプチドである。本明細書で使用する場合、句「実質的にαらせん」は、骨格の二面角度（φ、ψ）が、平均で約（－９０°，－１５°）から約（－３５°，－７０°）をとるポリペプチドを指す。あるいは、句「実質的にαらせん」は、ある残基の二面角ψと、次の残基の二面角φを合計すると、平均で約－８０°～約－１２５°の二面角をとるポリペプチドを指す。特定の実施形態では、本発明のポリペプチドは、ある残基の二面角ψと、次の残基の二面角φを合計すると、平均で約－１００°～約－１１０°の二面角をとる。特定の実施形態では、本発明のポリペプチドは、ある残基の二面角ψと、次の残基の二面角φを合計すると、平均で約－１０

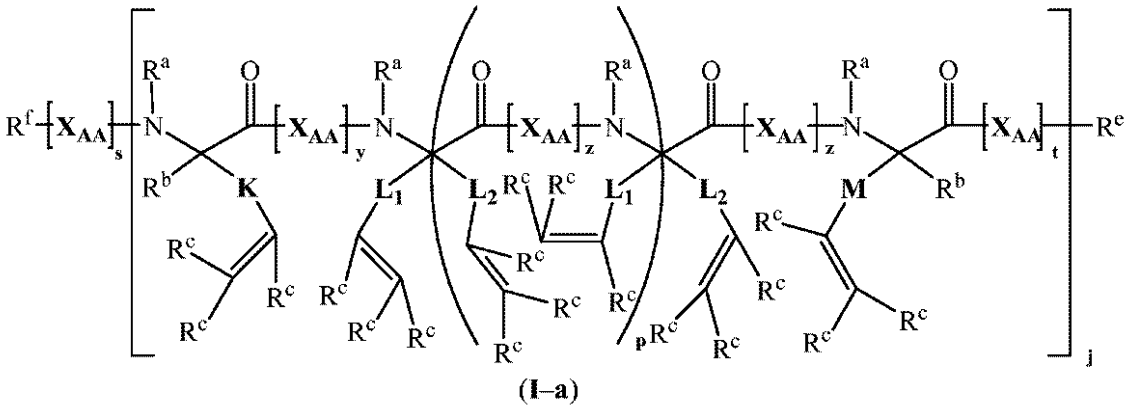
５°の二面角をとる。さらに、句「実質的にαらせん」は、ポリペプチド鎖中で、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％のアミノ酸がαらせん配座をとるか、または二面角が上で特定され、本明細書で特定される角度であるポリペプチドも指す。ポリペプチドのαらせん二次構造の配座は、周知の分析技術（例えば、Ｘ線結晶学、電子線結晶学、線維回折、蛍光偏光測定、円二色性（ＣＤ）および核磁気共鳴分光法）によって確認されてもよい。

【０１５５】

特定の実施形態では、本発明は、以下の式を有するポリペプチドを提供する。

【０１５６】

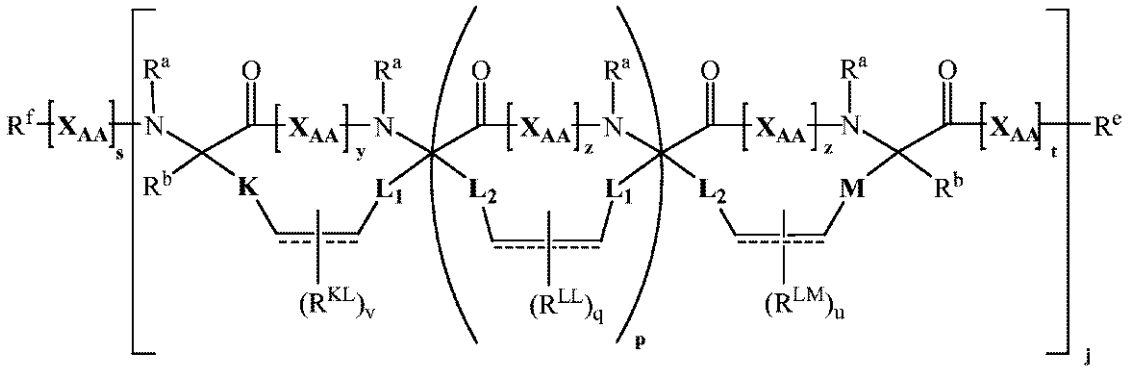
【化３２】



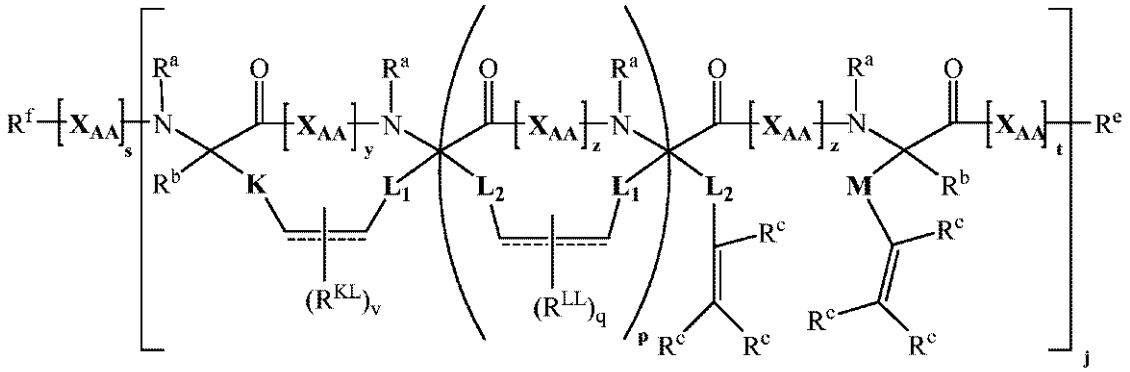
(I–a)

【０１５７】

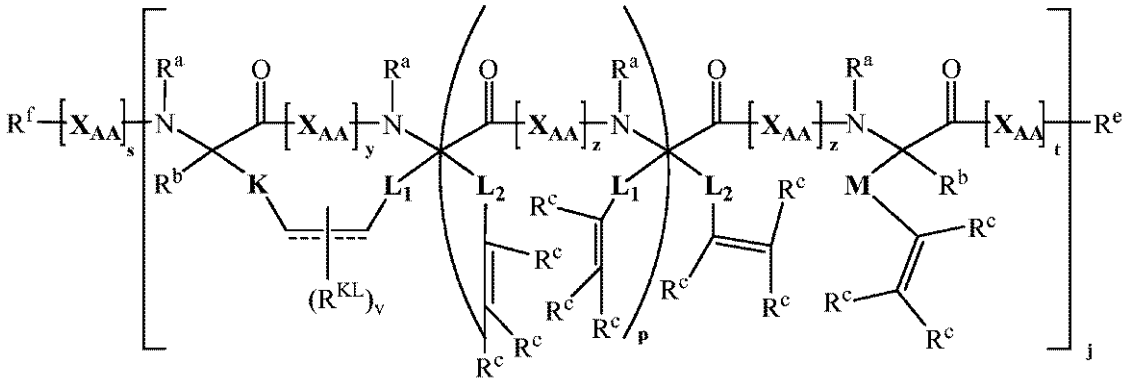
【化３３】



(II–a)



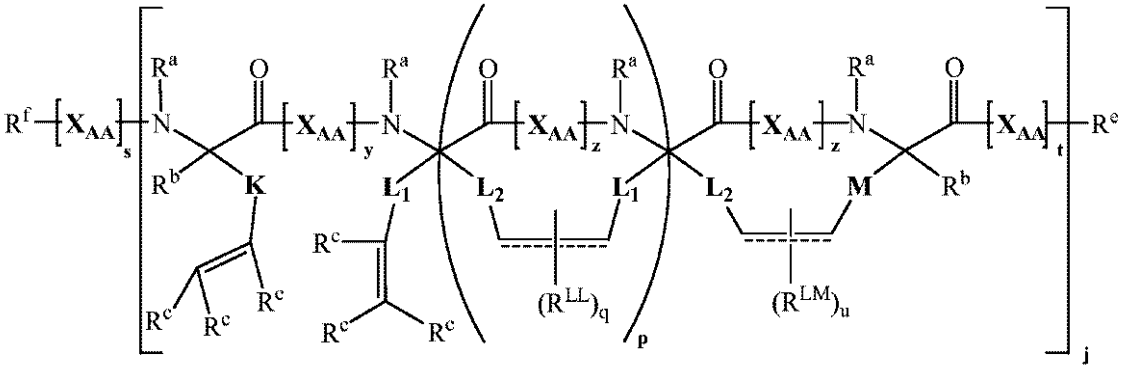
(III–a)



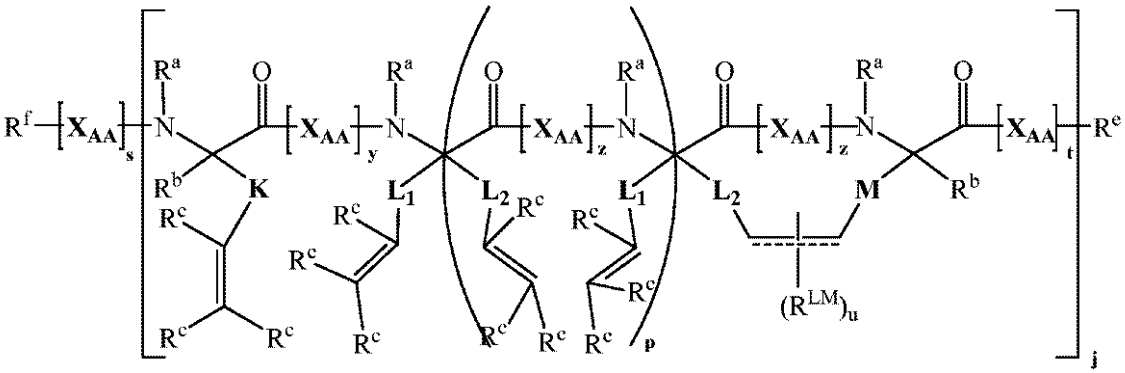
(IV–a)

【０１５８】

【化３４】

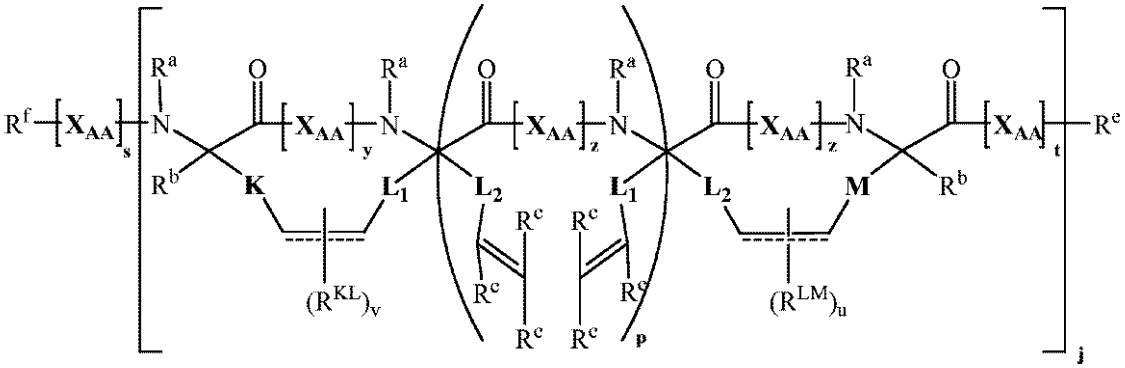


(V–a)



(VI–a)

または



(VII–a)

〔式中、K、M、L_1、L_2、R^a、R^b、R^c、R^e、R^f、X_{AA}、R^{KL}、R^{LL}、R^{LM}、s、t、j、p、y、z、v、u、qは、本明細書で記載され、定義されるとおりであり；

【０１５９】

【化３５】

は、単結合または二重結合に対応し；

u、vおよびqは、独立して、０、１、２、３または４である。〕

特定の実施形態では、すべての

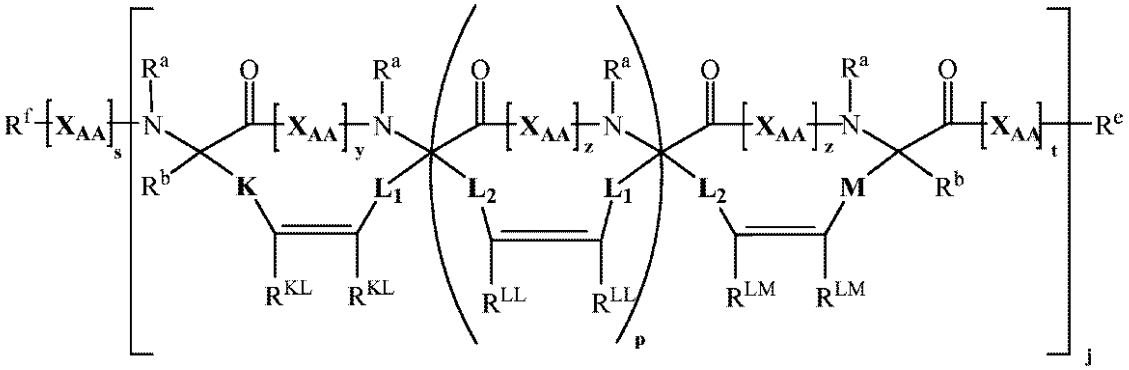
【０１６０】

【化３６】

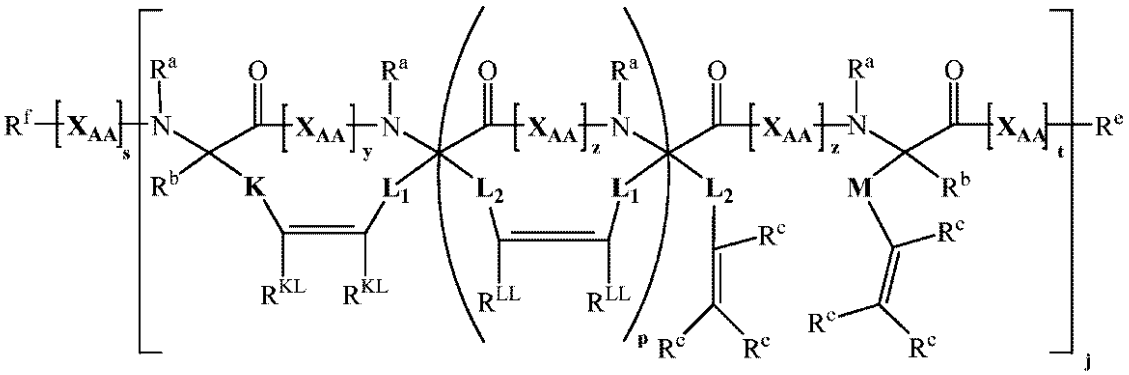


は、単結合に対応し、ｕ、ｖおよびｑは、独立して、０、１、２、３または４である。
【０１６１】
特定の実施形態では、すべての
【０１６２】
【化３７】

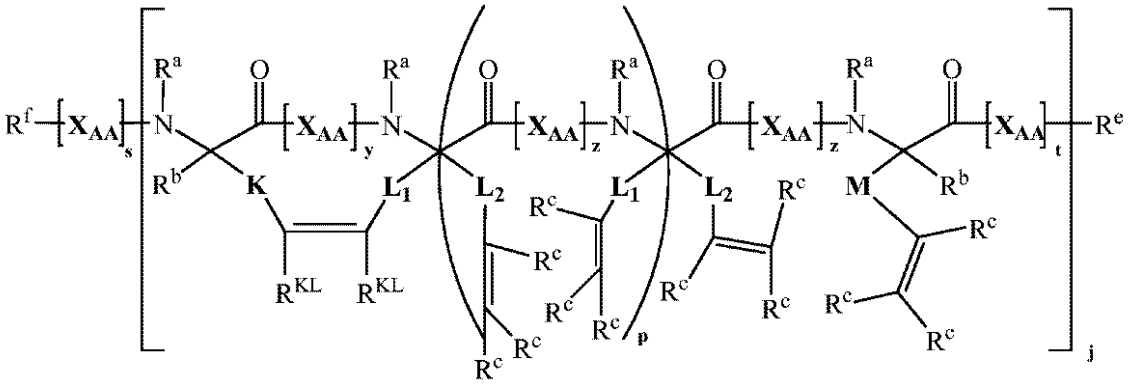
は、二重結合に対応し、ｕ、ｖおよびｑは、独立して、０、１または２である。
【０１６３】
特定の実施形態では、発明は、以下の式を有するポリペプチドを提供する。
【０１６４】
【化３８】



(II–b)



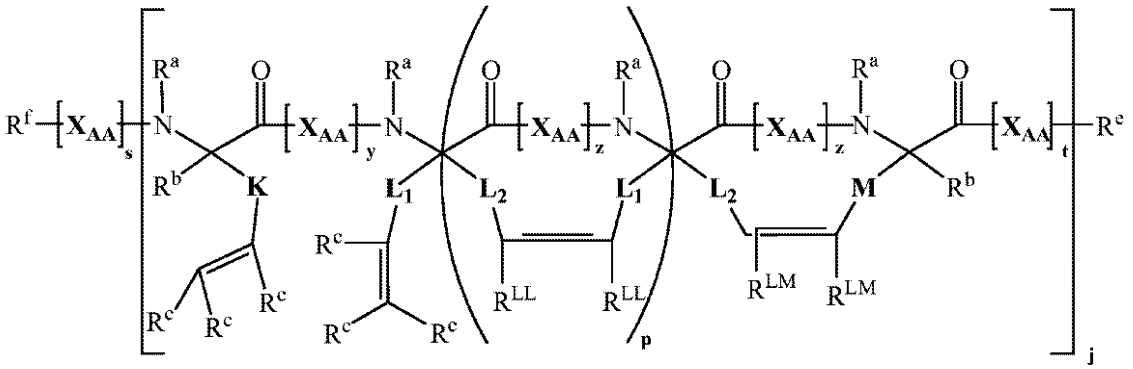
(III–b)



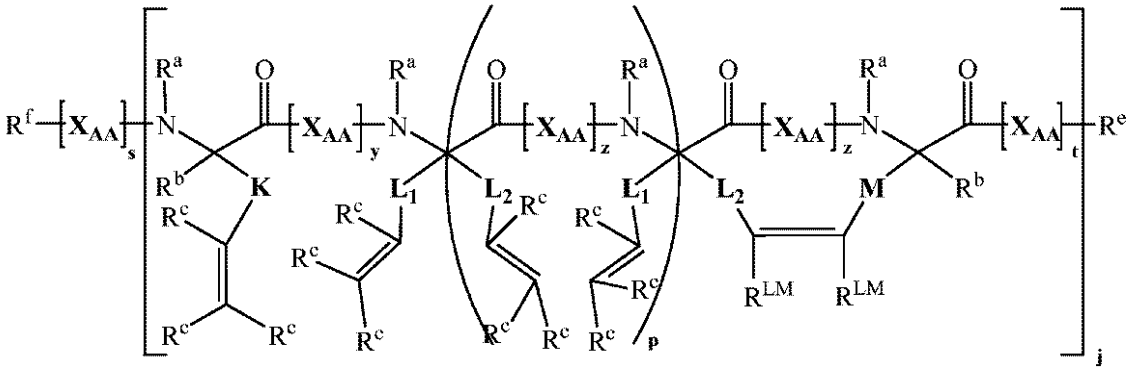
(IV–b)

【０１６５】

【化３９】

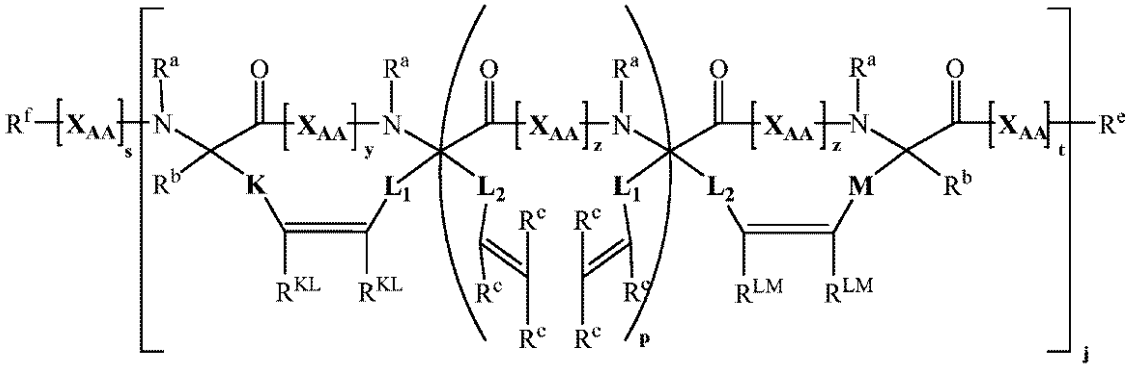


(V–b)



(VI–b)

または



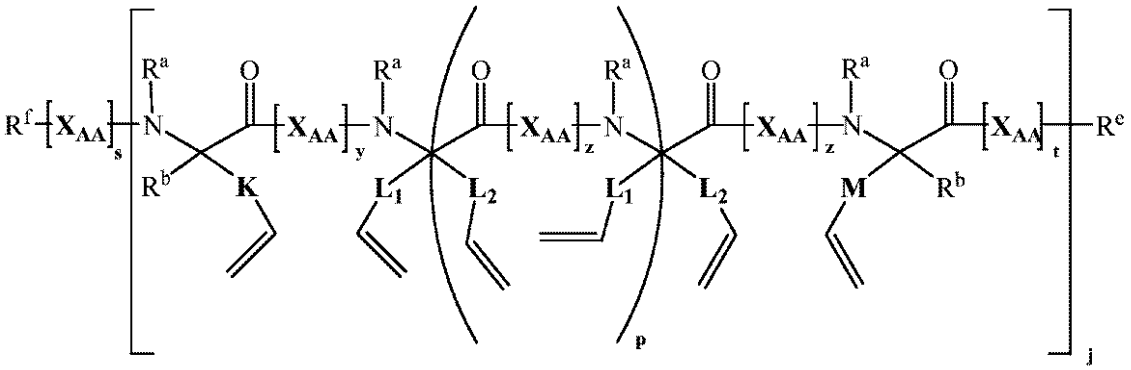
(VII–b)

〔式中、K、M、L_1、L_2、R^a、R^b、R^c、R^e、R^f、X_{AA}、R^{KL}、R^{LL}、R^{LM}、s、t、j、p、yおよびzは、本明細書で記載され、定義されるとおりである。〕

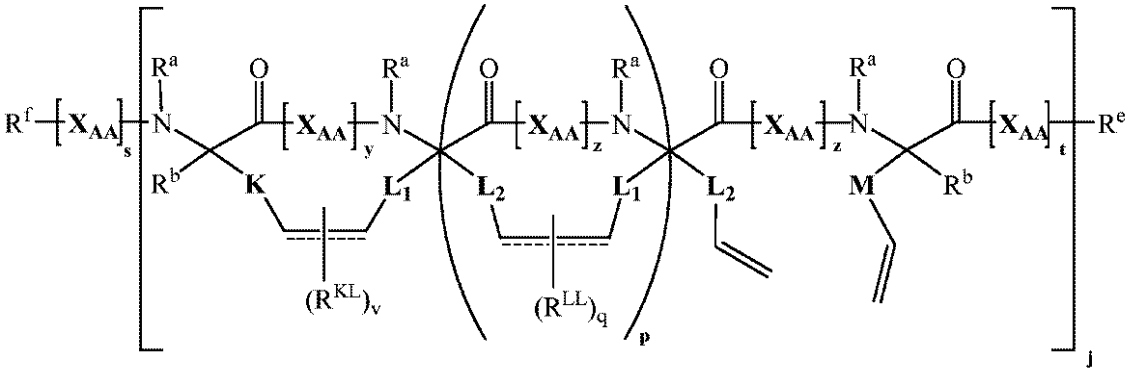
特定の実施形態では、発明は、以下の式を有するポリペプチドを提供する。

【０１６６】

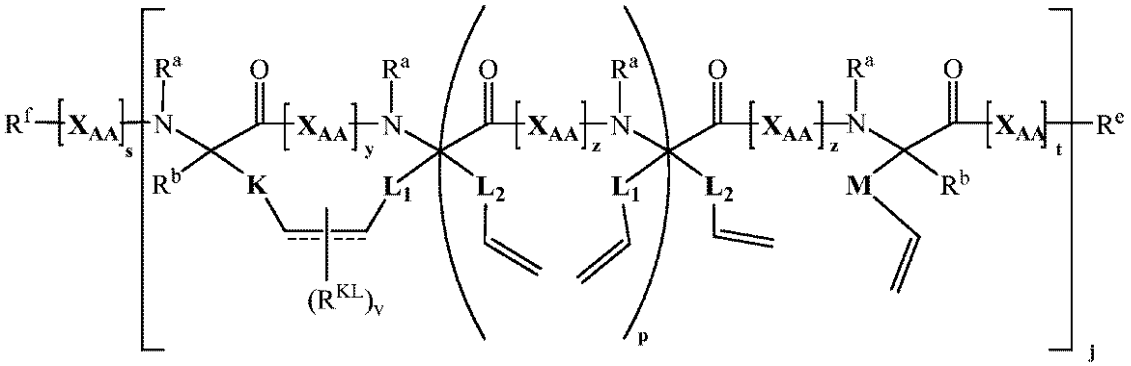
【化４０】



(I–b)



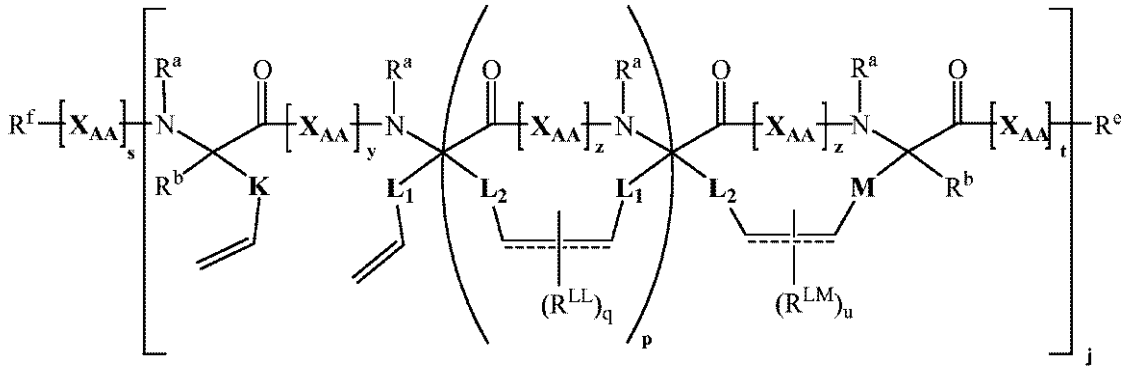
(III–c)



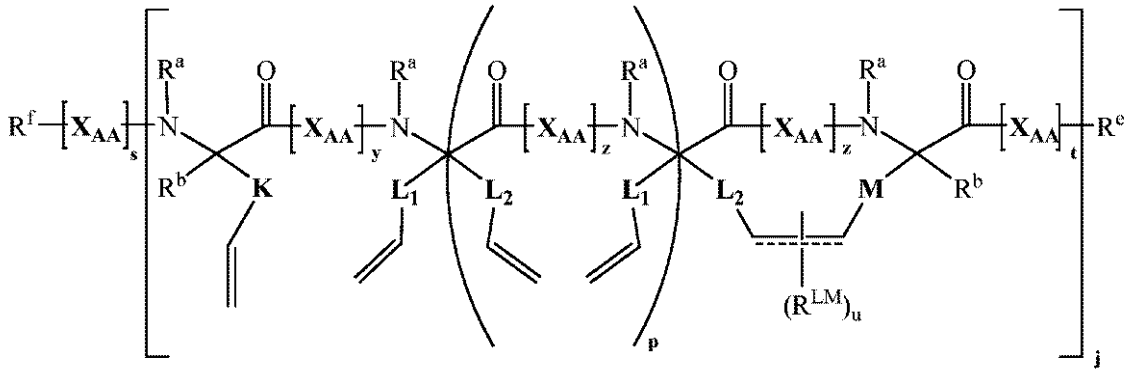
(IV–c)

【０１６７】

【化４１】

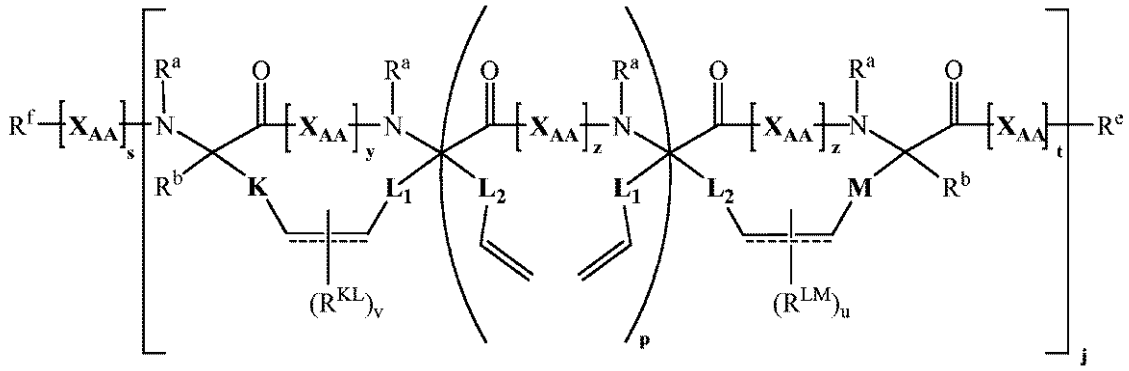


(V–c)



(VI–c)

または



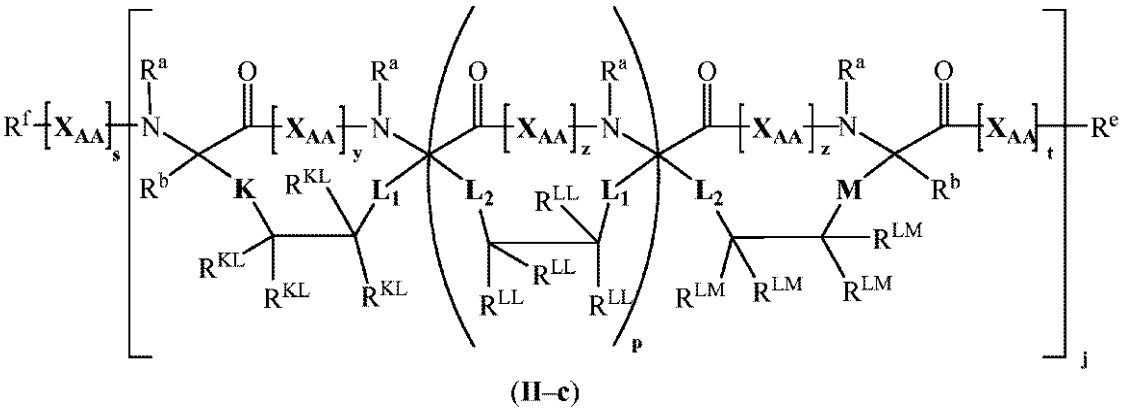
(VII–c)

〔式中、K、M、L_1、L_2、R^a、R^b、R^c、R^e、R^f、X_{AA}、R^{KL}、R^{LL}、R^{LM}、s、t、j、p、yおよびzは、本明細書で記載され、定義されるとおりである。〕

特定の実施形態では、発明は、以下の式を有するポリペプチドを提供する。

【０１６８】

【化４２】



(II–c)

〔式中、Ｋ、Ｍ、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｒ^a、Ｒ^b、Ｒ^c、Ｒ^e、Ｒ^f、Ｘ$_{AA}$、Ｒ^{KL}、Ｒ^{LL}、Ｒ^{LM}、ｓ、ｔ、ｊ、ｐ、ｙおよびｚは、本明細書で記載され、定義されるとおりである。〕

特定の実施形態では、Ｋ、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$およびＭは、それぞれ独立して、結合であるか、または環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のＣ$_{1～20}$アルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のＣ$_{1～20}$アルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のＣ$_{1～20}$アルキニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のＣ$_{1～20}$ヘテロアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のＣ$_{1～20}$ヘテロアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のＣ$_{1～20}$ヘテロアルキニレン；置換もしくは非置換のＣ$_{1～20}$アリーレン；置換もしくは非置換のＣ$_{1～20}$ヘテロアリーレン；または置換もしくは非置換のＣ$_{1～20}$アシレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のＣ$_{1～15}$アルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のＣ$_{1～15}$アルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のＣ$_{1～15}$アルキニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のＣ$_{1～15}$ヘテロアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のＣ$_{1～15}$ヘテロアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のＣ$_{1～15}$ヘテロアルキニレン；置換もしくは非置換のＣ$_{1～15}$アリーレン；置換もしくは非置換のＣ$_{1～15}$ヘテロアリーレン；または置換もしくは非置換のＣ$_{1～15}$アシレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のＣ$_{1～10}$アルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のＣ$_{1～10}$アルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のＣ$_{1～10}$アルキニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のＣ$_{1～10}$ヘテロアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のＣ$_{1～10}$ヘテロアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のＣ$_{1～10}$ヘテロアルキニレン；置換もしくは非置換のＣ$_{1～10}$アリーレン；置換もしくは非置換のＣ$_{1～10}$ヘテロアリーレン；または置換もしくは非置換のＣ$_{1～10}$アシレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のＣ$_{1～8}$アルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のＣ$_{1～8}$アルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のＣ$_{1～8}$アルキニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のＣ$_{1～8}$ヘテロアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のＣ$_{1～8}$ヘテロアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のＣ$_{1～8}$ヘテロアルキニレン；置換もしくは非置換のＣ$_{1～8}$アリーレン；置換もしくは非置換のＣ$_{1～8}$ヘテロアリーレン；または置換もしくは非置換のＣ$_{1～8}$アシレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分

枝、置換もしくは非置換の$C_{1\sim5}$アルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の$C_{1\sim5}$アルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の$C_{1\sim5}$アルキニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の$C_{1\sim5}$ヘテロアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の$C_{1\sim5}$ヘテロアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の$C_{1\sim5}$ヘテロアルキニレン；置換もしくは非置換の$C_{1\sim5}$アリーレン；置換もしくは非置換の$C_{1\sim5}$ヘテロアリーレン；または置換もしくは非置換の$C_{1\sim5}$アシレンに対応する。

【０１６９】

特定の実施形態では、Ｋは、環状ではない。特定の実施形態では、Ｋは、分枝していない。特定の実施形態では、Ｋは、置換されていない。特定の実施形態では、Ｋは、結合である。特定の実施形態では、Ｋは、結合ではない。

【０１７０】

特定の実施形態では、Ｍは、環状ではない。特定の実施形態では、Ｍは、分枝していない。特定の実施形態では、Ｍは、置換されていない。特定の実施形態では、Ｍは、結合である。特定の実施形態では、Ｍは、結合ではない。

【０１７１】

特定の実施形態では、L_1は、環状ではない。特定の実施形態では、L_1は、分枝していない。特定の実施形態では、L_1は、置換されていない。特定の実施形態では、L_1は、結合である。特定の実施形態では、L_1は、結合ではない。

【０１７２】

特定の実施形態では、L_2は、環状ではない。特定の実施形態では、L_2は、分枝していない。特定の実施形態では、L_2は、置換されていない。特定の実施形態では、L_2は、結合である。特定の実施形態では、L_2は、結合ではない。

【０１７３】

特定の実施形態では、L_1とL_2は同じである。特定の実施形態では、L_1とL_2は異なっている。特定の実施形態では、L_1が結合の場合、L_2は結合ではなく、またはL_2が結合の場合、L_1は結合ではない。特定の実施形態では、L_1およびL_2が両方とも結合である上述のいずれかの式のポリペプチドは、特に除外される。

【０１７４】

特定の実施形態では、ＫとＭは同じである。特定の実施形態では、ＫとＭは異なっている。

【０１７５】

特定の実施形態では、ＫとL_1は同じである。特定の実施形態では、ＫとL_1は異なっている。特定の実施形態では、ＫとL_2は同じである。特定の実施形態では、ＫとL_2は異なっている。

【０１７６】

特定の実施形態では、ＭとL_1は同じである。特定の実施形態では、ＭとL_1は異なっている。特定の実施形態では、ＭとL_2は同じである。特定の実施形態では、ＭとL_2は異なっている。

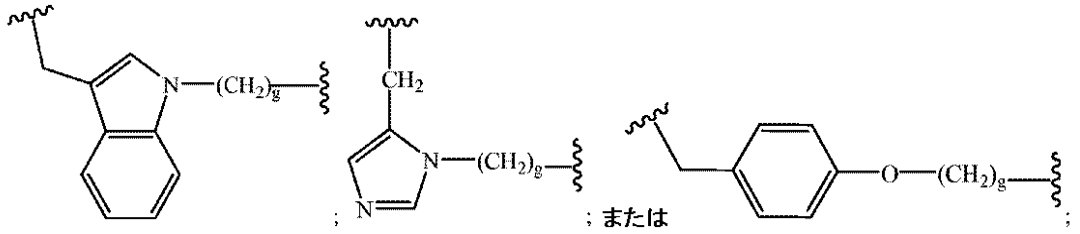
【０１７７】

特定の実施形態では、Ｋ、L_1、L_2およびＭはすべて同じである。特定の実施形態では、Ｋ、L_1、L_2およびＭはすべて異なっている。

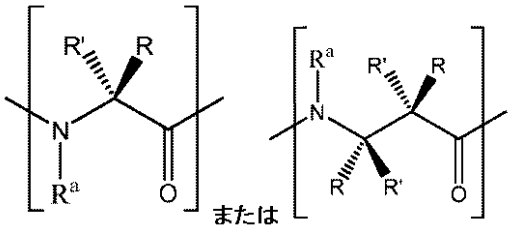
【０１７８】

特定の実施形態では、Ｋ、L_1、L_2およびＭは、それぞれの場合、独立して、式$-(CH_2)_{g+1}-$；$-(CH_2)_g-S-(CH_2)_g-$；$-(CH_2)_g-(C=O)-S-(CH_2)_g-$；$-(CH_2)_g-O-(CH_2)_g-$；$-(CH_2)_g-(C=O)-O-(CH_2)_g-$；$-(CH_2)_g-NH-(CH_2)_g-$；$-(CH_2)_g-(C=O)-NH-(CH_2)_g-$；$-(CH_2)_gCH(CH_3)-O-(CH_2)_g-$；

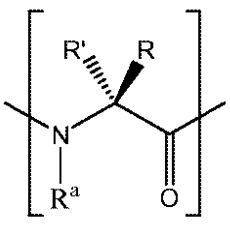
【０１７９】
【化４３】



に対応しており；
ｇは、それぞれの場合、独立して、０～１０である（境界値を含む）。
【０１８０】
特定の実施形態では、Ｋ、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$およびＭは、それぞれの場合、独立して、式－（ＣＨ$_2$）$_{g+1}$－に対応しており、ｇは、０、１、２、３、４、５または６である。
【０１８１】
特定の実施形態では、－［Ｘ$_{AA}$］－は、以下の式
【０１８２】
【化４４】

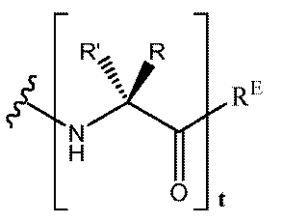
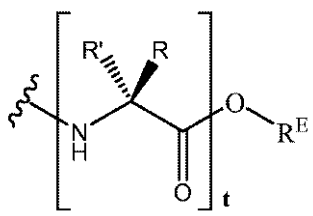
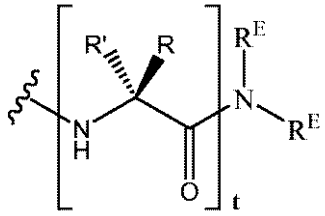
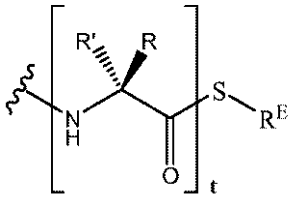


に対応し、式中、ＲおよびＲ’は、それぞれの場合、独立して、水素であるか、または本明細書に定義されるような適切なアミノ酸側鎖であり、Ｒ^{a}は、上ですでに定義され、本明細書で定義されるとおりである。
【０１８３】
適切なアミノ酸側鎖としては、限定されないが、表１～３に記載し、本明細書に記載するような天然アミノ酸側鎖および非天然アミノ酸側鎖が挙げられる。特定の実施形態では、Ｘ$_{AA}$は、それぞれの場合、式（α）に対応するαアミノ酸である。特定の実施形態では、Ｘ$_{AA}$は、それぞれの場合、表１に記載したような天然Ｌ－アミノ酸である。特定の実施形態では、Ｘ$_{AA}$は、それぞれの場合、表１に記載した天然Ｌ－アミノ酸であるか、または表２に記載した非天然Ｄ－アミノ酸である。
【０１８４】
Ｒ^{e}基は、ペプチド鎖のＣ末端に対応し、－Ｒ^E、－ＯＲ^E、－Ｎ（Ｒ^E）$_2$または－ＳＲ^{E}という選択肢に対応し、Ｒ^{E}は、上ですでに定義され、本明細書で定義されるとおりである。例えば、－［Ｘ$_{AA}$］－が、以下の式のαアミノ酸
【０１８５】
【化４５】



に対応する場合、特定の実施形態では、－［Ｘ$_{AA}$］$_t$－Ｒ^{e}は、以下の式に対応する。
【０１８６】

【化４６】




，または


〔式中、R^Eは、それぞれの場合、独立して、水素であるか、または環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；置換もしくは非置換のアシル；樹脂；適切なヒドロキシル保護基、アミノ保護基またはチオール保護基であるか；または２個のR^E基で、場合により、置換もしくは非置換の５員環～６員環の複素環またはヘテロ芳香族環を形成してもよい。

【０１８７】

特定の実施形態では、R^eは－OR^Eであり、R^Eは、水素であるか、または環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；置換もしくは非置換のアシル；樹脂；または適切なヒドロキシル保護基である。

【０１８８】

特定の実施形態では、R^eは－SR^Eであり、R^Eは、水素であるか、または環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；置換もしくは非置換のアシル；樹脂；または適切なチオール保護基である。

【０１８９】

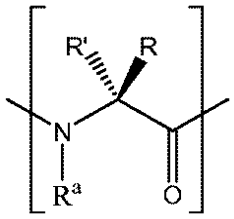
特定の実施形態では、R^eは－$N(R^E)_2$であり、R^Eは、それぞれの場合、独立して、水素であるか、または環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；置換もしくは非置換のアシル；樹脂；適切なアミノ保護基であるか；または２個のR^E基で、置換もしくは非置換の５員環～６員環の複素環またはヘテロ芳香族環を形成する。

【０１９０】

R^fは、ペプチド鎖のＮ末端に対応する。例えば、－［X_{AA}］－が、以下の式のαアミノ酸

【０１９１】

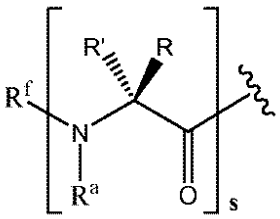
【化４７】



に対応する場合、特定の実施形態では、Ｒ^{f}－［Ｘ$_{Ａ\ Ａ}$］$_{s}$－は、以下の式に対応する。

【０１９２】

【化４８】



〔式中、ＲおよびＲ’は、上ですでに定義され、本明細書で定義されるとおりであり；Ｒ^{f}は、水素であるか；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；置換もしくは非置換のアシル；樹脂；適切なアミノ保護基；場合によりリンカーで接続されている標識であり、リンカーは、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキニレン；置換もしくは非置換のアリーレン；置換もしくは非置換のヘテロアリーレン；または置換もしくは非置換のアシレンから選択されるか；またはＲ^{f}とＲ^{a}とで、置換もしくは非置換の５員環～６員環の複素環またはヘテロ芳香族環を形成する。

【０１９３】

特定の実施形態では、Ｒ^{f}は、水素である。特定の実施形態では、Ｒ^{f}は、Ｃ$_{1\sim6}$アルキルである。特定の実施形態では、Ｒ^{f}は、－ＣＨ$_{3}$である。特定の実施形態では、Ｒ^{f}は、適切なアミノ保護基である。特定の実施形態では、Ｒ^{f}は、－Ｂｏｃである。特定の実施形態では、Ｒ^{f}は、－Ｆｍｏｃである。特定の実施形態では、Ｒ^{f}は、アシルである。特定の実施形態では、Ｒ^{f}は、－（Ｃ＝Ｏ）ＣＨ$_{3}$である。

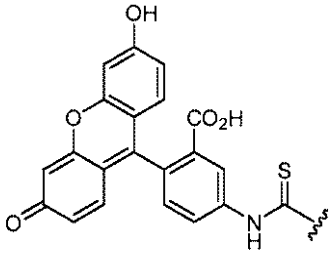
【０１９４】

特定の実施形態では、Ｒ^{f}は、場合によりリンカーで接続されている標識であり、リンカーは、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルケニレン；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキニレン；置換もしくは非置換のアリーレン；置換もしくは非置換のヘテロアリーレン；または置換もしくは非置換のアシレンから選択される。

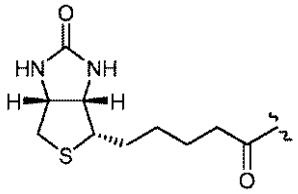
【０１９５】

例示的な標識としては、限定されないが、ＦＩＴＣおよびビオチンが挙げられる。

【０１９６】
【化４９】



FITC



ビオチン

特定の実施形態では、標識は、本発明のポリペプチドに直接接続している（すなわち、結合を介して）。

【０１９７】

特定の実施形態では、標識は、本発明のポリペプチドに直接にではなく接続している（すなわち、リンカーを介して）。

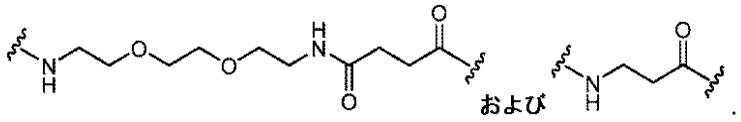
【０１９８】

特定の実施形態では、リンカーは、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキレンである。特定の実施形態では、リンカーは、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルケニレンである。特定の実施形態では、リンカーは、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキニレンである。特定の実施形態では、リンカーは、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキレンである。特定の実施形態では、リンカーは、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルケニレンである。特定の実施形態では、リンカーは、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキニレンである。特定の実施形態では、リンカーは、置換もしくは非置換のアリーレンである。特定の実施形態では、リンカーは、置換もしくは非置換のヘテロアリーレンである。特定の実施形態では、リンカーは、置換もしくは非置換のアシレンである。

【０１９９】

例えば、特定の実施形態では、リンカーは、以下のものから選択される、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロアルキレンである。

【０２００】
【化５０】


および

.

特定の実施形態では、R^aは、水素である。特定の実施形態では、R^aは、$C_{1\sim6}$アルキルである。特定の実施形態では、R^aは、$-CH_3$である。特定の実施形態では、R^aは、アシルである。特定の実施形態では、R^aは、$-(C=O)CH_3$である。

【０２０１】

特定の実施形態では、R^bは、それぞれの場合、独立して、水素であるか、または環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族である。特定の実施形態では、R^bは、水素または$-CH_3$である。特定の実施形態では、R^bは、$-CH_3$である。

【０２０２】

特定の実施形態では、R^cは、それぞれの場合、独立して、水素であるか；または環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のア

リール；置換もしくは非置換のヘテロアリールである。特定の実施形態では、R^cは、それぞれの場合、独立して、水素であるか；または環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族である。特定の実施形態では、R^cは、それぞれの場合、独立して、水素であるか；または、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のアルキルである。特定の実施形態では、R^bは、水素または$-CH_3$である。特定の実施形態では、R^cは、それぞれの場合、水素である。

【０２０３】

特定の実施形態では、R^{KL}、R^{LL}およびR^{LM}は、それぞれの場合、独立して、水素であるか；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；置換もしくは非置換のアシル；置換もしくは非置換のヒドロキシル；置換もしくは非置換のチオール；置換もしくは非置換のアミノ；アジド；シアノ；イソシアノ；ハロ；ニトロである。

【０２０４】

特定の実施形態では、R^{KL}、R^{LL}およびR^{LM}は、それぞれの場合、独立して、水素であるか；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；置換もしくは非置換のアシル；置換もしくは非置換のヒドロキシル；置換もしくは非置換のチオール；置換もしくは非置換のアミノ；シアノ；イソシアノ；ハロ；またはニトロである。

【０２０５】

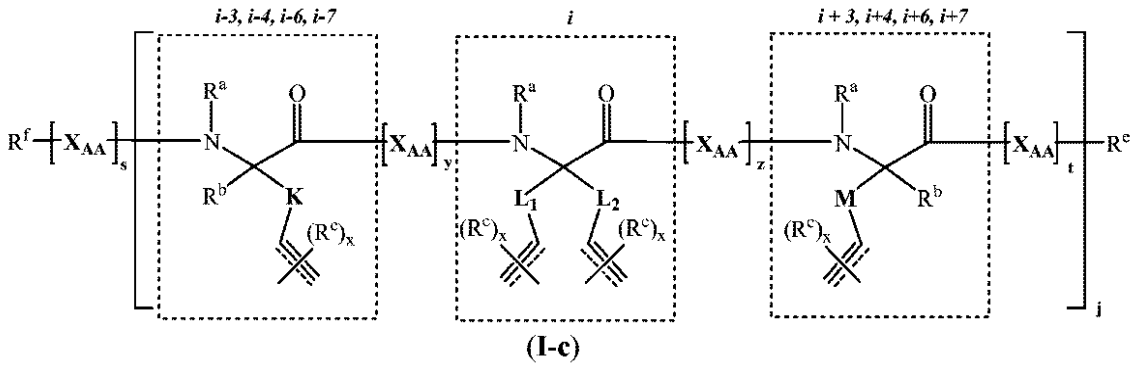
特定の実施形態では、ｐは０である。特定の実施形態では、ｐは１である。特定の実施形態では、ｐは２である。特定の実施形態では、ｐは３である。特定の実施形態では、ｐは４である。特定の実施形態では、ｐは５である。特定の実施形態では、ｐは６である。特定の実施形態では、ｐは７である。特定の実施形態では、ｐは８である。特定の実施形態では、ｐは９である。特定の実施形態では、ｐは１０である。

【０２０６】

変数ｙおよびｚは、式（Ｉ）～（ＶＩＩ）のポリペプチドで示されるように、末端が不飽和のアミノ酸側鎖を含有するアミノ酸との間に、変数［X_{AA}］で定義されたアミノ酸が何個存在するかを示す。例えば、式（Ｉ）のポリペプチドについて以下に記載するように、ｐは０であり（以下、式（Ｉ－ｃ）と称する）、変数Ｋ、Ｍ、L_1、L_2、R^a、R^b、R^c、R^e、R^f、X_{AA}、ｓ、ｔ、ｊ、ｙおよびｚは、上ですでに定義され、本明細書で定義されるとおりであり、ｉは、α，α－二置換された（末端が不飽和のアミノ酸側鎖を有する）アミノ酸の片側をあらわし、変数ｙは、ｉのＮ末端側で、末端が不飽和の側鎖を有するアミノ酸の位置に関する情報を提供し（例えば、ｉ－３位、ｉ－４位、ｉ－６位およびｉ－７位）、ｚは、ｉのＣ末端側で、末端が不飽和の側鎖を有するアミノ酸の位置に関する情報を提供する（例えば、ｉ＋３位、ｉ＋４位、ｉ＋６位およびｉ＋７位）。表３は、式（Ｉ－ｃ）のｉの特定の位置と、変数ｙおよびｚとの相関関係を示す。

【０２０７】

【化５１】



【０２０８】
【表３－３】

表 3.

	i-7	i-6	i-4	i-3	i	i+3	i+4	i+6	i+7
y	6	5	3	2					
z						2	3	5	6

特定の実施形態では、ｙおよびｚは、それぞれの場合、独立して、２、３、５または６である。

【０２０９】
特定の実施形態では、ｙもｚも２である。特定の実施形態では、ｙもｚも３である。特定の実施形態では、ｙもｚも５である。特定の実施形態では、ｙもｚも６である。

【０２１０】
特定の実施形態では、ｙは２であり、ｚは３である。特定の実施形態では、ｙは２であり、ｚは５である。特定の実施形態では、ｙは２であり、ｚは６である。

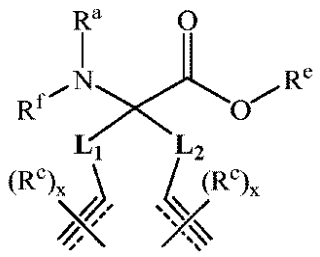
【０２１１】
特定の実施形態では、ｙは３であり、ｚは２である。特定の実施形態では、ｙは３であり、ｚは５である。特定の実施形態では、ｙは３であり、ｚは６である。

【０２１２】
特定の実施形態では、ｙは５であり、ｚは２である。特定の実施形態では、ｙは５であり、ｚは３である。特定の実施形態では、ｙは５であり、ｚは６である。

【０２１３】
特定の実施形態では、ｙは６であり、ｚは２である。特定の実施形態では、ｙは６であり、ｚは３である。特定の実施形態では、ｙは６であり、ｚは５である。

【０２１４】
特定の実施形態では、本発明は、本発明のポリペプチドの合成に使用する中間体も提供する。例えば、本発明は、以下の式を有するビス－アミノ酸を提供する。

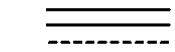
【０２１５】
【化５２】



(A)

〔式中、L_1、L_2、R^a、R^c、R^e、R^f、ｘおよび

【０２１６】
【化５３】

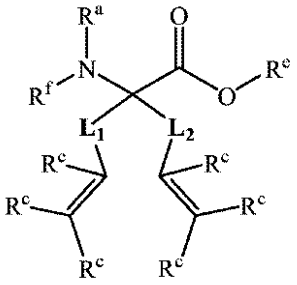


は、上ですでに定義され、本明細書で定義されるとおりである。〕

特定の実施形態では、式（Ａ）のビスアミノ酸は、以下の式を有する。

【０２１７】

【化５４】



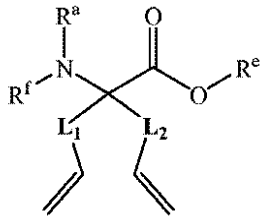
(A-1).

〔式中、L_1、L_2、R^a、R^c、R^eおよびR^fは、上ですでに定義され、本明細書で定義されるとおりである。〕

特定の実施形態では、式（Ａ）のビスアミノ酸は、以下の式を有する。

【０２１８】

【化５５】



(A-2).

〔式中、L_1、L_2、R^a、R^eおよびR^fは、上ですでに定義され、本明細書で定義されるとおりである。〕

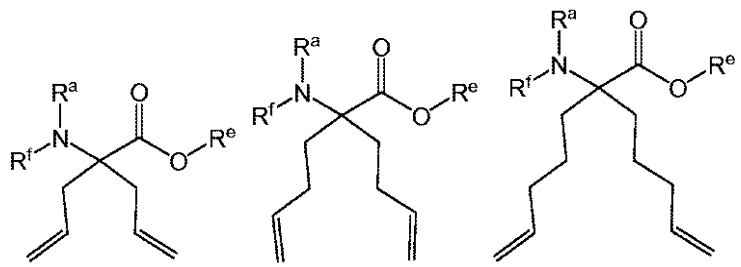
式（Ａ）の例示的なアミノ酸としては、限定されないが、以下に記載するものが挙げられ、R^a、R^fおよびR^eは、上ですでに定義され、本明細書で定義される。特定の実施形態では、R^aは水素であり、R^fは、適切なアミノ保護基である。特定の実施形態では、R^aは水素であり、R^fは、－Ｂｏｃまたは－Ｆｍｏｃである。特定の実施形態では、R^aもR^fも、適切なアミノ保護基である。特定の実施形態では、R^aもR^fも水素である。特定の実施形態では、R^eは水素である。

【０２１９】

（式（Ａ）の例示的なアミノ酸）

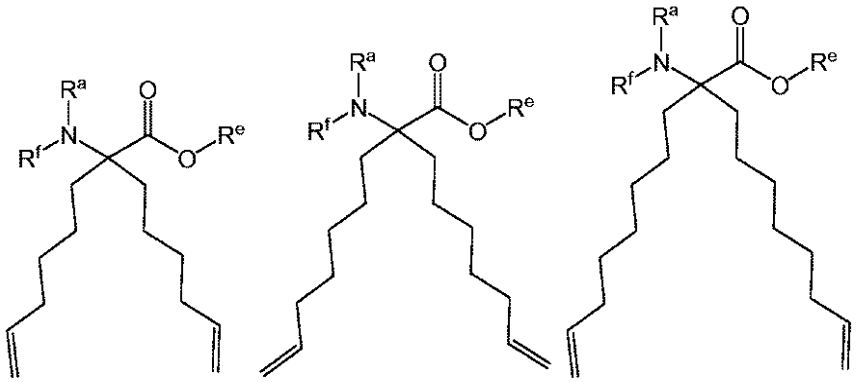
【０２２０】

【化５６】



【０２２１】

【化５７】



（合成方法）

さらに、本発明は、ステッチングされた本発明のポリペプチドおよびステッチングされていない本発明のポリペプチドを合成する方法に関する。

【０２２２】

本発明のポリペプチドの合成は、まず、アミノ酸およびアミノ酸アナログの所望の配列および数を選択することを含む。当業者が理解するように、選択されるアミノ酸構造（天然または非天然）の数、立体化学および種類は、調製するポリペプチドの大きさ、特定のアミノ酸が所望の構造モチーフ（例えば、αらせん）を形成する能力、および模倣することが望ましい任意の特定のモチーフ（例えば、ｐ５３ドナーらせんペプチド）を形成する能力によって変わる。

【０２２３】

アミノ酸を選択したら、標準的な脱保護反応およびカップリング反応を用い本発明のポリペプチドを合成することができる。ペプチド結合の形成およびポリペプチド合成は、当業者には周知の技術であり、固相法および液相法を包含する。一般的には、Ｂｏｄａｎｓｚｋｙ ａｎｄ Ｂｏｄａｎｓｚｋｙ、Ｔｈｅ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ、Ｂｅｒｌｉｎ、１９８４；Ａｔｈｅｒｔｏｎ ａｎｄ Ｓｈｅｐｐａｒｄ、Ｓｏｌｉｄ Ｐｈａｓｅ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ、ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ ａｔ Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ Ｏｘｆｏｒｄ、Ｅｎｇｌａｎｄ、１９８９、ａｎｄ Ｓｔｅｗａｒｔ ａｎｄ Ｙｏｕｎｇ、Ｓｏｌｉｄ ｐｈａｓｅ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、２ｎｄ ｅｄｉｔｉｏｎ、Ｐｉｅｒｃｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｒｏｃｋｆｏｒｄ、１９８４を参照（これらの内容全体が、本明細書に参考として組み込まれる）。液相技術でも固相技術でも、保護基の選択や、使用する特定のカップリング技術を考慮しなければならない。液相反応および固相反応のペプチド合成技術の詳細な説明については、Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ： Ｐｅｐｔｉｄｅｓ ａｎｄ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ、Ｈｅｃｈｔ、Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ： １９９８を参照（内容全体が、本明細書に参考として組み込まれる）。

【０２２４】

特定の実施形態では、この方法は、本発明のポリペプチドの液相合成を含む。液相合成は、上述のように、ポリペプチドを構築する周知の技術である。例示的な液相合成は、（１）Ｎ末端を適切なアミノ保護基で保護されたアミノ酸を提供する工程と、（２）Ｃ末端を適切なカルボン酸保護基で保護されたアミノ酸を提供する工程と、（３）Ｎ保護されたアミノ酸とＣ保護されたアミノ酸とをカップリングさせる工程と、（４）カップリング反応の生成物を脱保護する工程と、（５）所望のポリペプチドが得られるまで、工程（３）から（４）を繰り返す工程とを含み、上述のいずれかの工程でカップリングしたアミノ酸のうち、少なくとも２個は、少なくとも片方の末端が不飽和のアミノ酸側鎖を含み、少なくとも１個のα，α－二置換アミノ酸は、２個の末端が不飽和のアミノ酸側鎖を含む。上

述の一連の合成中に、種々のパラメータ（限定されないが、末端が不飽和の側鎖を有するアミノ酸の位置、アミノ酸の立体化学、末端の不飽和側鎖の長さおよび官能基、および使用するアミノ酸残基を含む）を変えてもよい。

【０２２５】

特定の実施形態では、この方法は、本発明のポリペプチドの固相合成を含む。固相合成は、上述のように、ポリペプチドを構築する周知の技術である。例示的な固相合成は、（１）樹脂に結合したアミノ酸を提供する工程と、（２）樹脂に結合したアミノ酸を脱保護する工程と、（３）樹脂に結合したアミノ酸を脱保護したものに、アミノ酸をカップリングさせる工程と、（４）所望のポリペプチドが得られるまで、工程（３）を繰り返す工程とを含み、上述のいずれかの工程でカップリングしたアミノ酸のうち、少なくとも２個は、少なくとも片方の末端が不飽和のアミノ酸側鎖を含み、少なくとも１個のα，α－二置換アミノ酸は、２個の末端が不飽和のアミノ酸側鎖を含む。上述の一連の合成中に、種々のパラメータ（限定されないが、末端が不飽和の側鎖を有するアミノ酸の位置、アミノ酸の立体化学、末端の不飽和側鎖の長さおよび官能基、および使用するアミノ酸残基を含む）を変えてもよい。

【０２２６】

適切な技術を用いて所望のポリペプチドを合成した後、ポリペプチドを特定の触媒と接触させ、ポリペプチドの「ステッチング」を促進する。例えば、樹脂に結合したポリペプチドを、触媒と接触させて「ステッチング」を促進してもよく、または最初に樹脂から開裂させ、次いで触媒と接触させて「ステッチング」を促進してもよい。

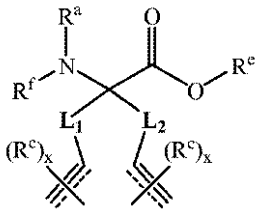
【０２２７】

したがって、ある局面では、本発明は、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）または（Ｉ－ｃ）のポリペプチドを製造する方法に関し、この方法は、

（ｉ）以下の式のビス－アミノ酸

【０２２８】

【化５８】



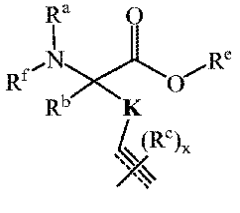
(A)

を提供する工程と、

（ｉｉ）以下の式のアミノ酸

【０２２９】

【化５９】



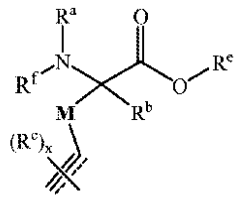
(B)

を提供する工程と、

（ｉｉｉ）以下の式のアミノ酸

【０２３０】

【化６０】



(C)

〔式中、変数Ｋ、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｍ、Ｒ^a、Ｒ^b、Ｒ^c、Ｒ^e、Ｒ^f、ｘおよび

【０２３１】

【化６１】



は、本明細書に定義されている〕

を提供する工程と、

（ｉｖ）少なくとも１つのさらなるアミノ酸を提供する工程と；

（ｖ）適切な条件下で、式（Ａ）、（Ｂ）および（Ｃ）のアミノ酸と、工程（ｉｖ）の少なくとも１つのアミノ酸とをカップリングさせ、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）または（Ｉ－ｃ）のポリペプチドを得る工程とを含む。

【０２３２】

本明細書で使用する場合、句「少なくとも１個のさらなるアミノ酸を提供する工程」は、式（Ａ）、（Ｂ）または（Ｃ）の化合物とは構造的に異なる、少なくとも１個の天然または非天然のアミノ酸を提供することを指す。式（Ｉ）～（ＶＩＩ）のいずれか１つのポリペプチドおよびその一部分を作成するために、上述の合成方法に、任意のアミノ酸およびすべての既知のアミノ酸を使用してもよい。特定の実施形態では、上述の合成法で使用可能なアミノ酸は、本明細書に定義され、記載されている。

【０２３３】

特定の実施形態では、工程（ｉｖ）は、少なくとも２個のさらなる（すなわち、構造的に異なる）アミノ酸を提供する。特定の実施形態では、工程（ｉｖ）は、少なくとも３個のさらなるアミノ酸を提供する。特定の実施形態では、工程（ｉｖ）は、少なくとも４個のさらなるアミノ酸を提供する。特定の実施形態では、工程（ｉｖ）は、少なくとも５個のさらなるアミノ酸を提供する。

【０２３４】

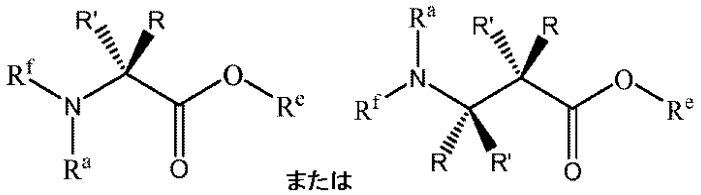
特定の実施形態では、工程（ｉｖ）は、本発明のポリペプチドに組み込まれるペプチドを提供する工程をさらに含む。特定の実施形態では、工程（ｉｖ）は、少なくとも２個のアミノ酸を含むペプチドを提供する工程をさらに含む。特定の実施形態では、工程（ｉｖ）は、少なくとも３個のアミノ酸を含むペプチドを提供する工程をさらに含む。特定の実施形態では、工程（ｉｖ）は、少なくとも４個のアミノ酸を含むペプチドを提供する工程をさらに含む。特定の実施形態では、工程（ｉｖ）は、少なくとも５個のアミノ酸を含むペプチドを提供する工程をさらに含む。

【０２３５】

特定の実施形態では、工程（ｉｖ）のさらなるアミノ酸の少なくとも１種類は、以下の式に対応する。

【０２３６】

【化６２】



〔式中、Ｒ’、Ｒ、Ｒ^{a}、Ｒ^{e}およびＲ^{f}は、上ですでに定義され、本明細書で定義される。〕

異なるアミノ酸は、異なる二次構造を形成するための異なる性質を有する。例えば、メチオニン（Ｍ）、アラニン（Ａ）、ロイシン（Ｌ）、グルタミン酸（Ｅ）およびリジン（Ｋ）は、すべて特に高いαらせん形成性を有する。対照的に、プロリン（Ｐ）およびグリシン（Ｇ）は、αらせんを破壊する。したがって、特定の実施形態では、工程（ｉｖ）の少なくとも１個のアミノ酸は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから選択される基を指す。

【０２３７】

特定の実施形態では、工程（ｉｖ）の上述の反応は、カップリング剤の使用も含む。例示的なカップリング剤としては、限定されないが、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ－トリス（ジメチルアミノ）－ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＢＯＰ）、ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシ－トリス－ピロリジノ－ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＰｙＢＯＰ）、ブロモ－トリス－ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＰｙＢｒｏＰ）、１－エチル－３－（３－ジメチルｌアミノプロピル）カルボジイミド（ＥＤＣ）、Ｎ，Ｎ’－カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）、３－（ジエトキシホスホリルオキシ）－１，２，３－ベンゾトリアジン－４（３Ｈ）－オン（ＤＥＰＢＴ）、１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール（ＨＯＡｔ）、１－ヒドロキシ－７－ベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）、２－（７－アザ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）、２－（６－クロロ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルアミニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＣＴＵ）、２－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＢＴＵ）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（ＴＡＴＵ）、２－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（ＴＢＴＵ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（３，４－ジヒドロ－４－オキソ－１，２，３－ベンゾトリアジン－３－イル）ウラニウムテトラフルオロボレート（ＴＤＢＴＵ）およびＯ－（Ｎ－スクシンイミジル）－１，１，３，３－テトラメチル　ウラニウムテトラフルオロボレート（ＴＳＴＵ））が挙げられる。

【０２３８】

特定の実施形態では、上述の工程（ｉｖ）の反応は、適切な塩基も含む。適切な塩基としては、限定されないが、炭酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化テトラブチルアンモニウム、水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム、水酸化トリエチルベンジルアンモニウム、１，１，３，３－テトラメチルグアニジン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）、Ｎ－メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）、テトラメチルエチレンジアミン（ＴＭＥＤＡ）、ピリジン（Ｐｙ）、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）またはトリエチルアミン（NEt_3）が挙げられる。

【０２３９】

特定の実施形態では、工程（ｉｖ）の反応は、適切な媒体中で行われる。適切な媒体は、溶媒または溶媒混合物であり、媒体を反応対象および試薬と混合して組み合わせると、反応対象と試薬との反応が促進される。適切な溶媒は、１個以上の反応成分を可溶化してもよく、または適切な溶媒は、１個以上の反応成分を懸濁しやすくする場合もある。一般的には、Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ、Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ、ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ、Ｍ．Ｂ．Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｊ．Ｍａｒｃｈ、５ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、２００１、およびＣｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ、Ｒ．Ｃ．Ｌａｒｏｃｋ、２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、１９９９を参照（これら内容全体が、本明細書に参考として組み込まれる）。適切な溶媒としては、エーテル、ハロゲン化炭化水素、芳香族溶媒、極性非プロトン性溶媒またはこれらの混合物が挙げられる。他の実施形態では、溶媒は、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ジクロロメタン（ＤＣＭ）、ジクロロエタン（ＤＣＥ）、アセトニトリル（ＡＣＮ）、クロロホルム、トルエン、ベンゼン、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、Ｎ－メチルピロリジノン（ＮＭＰ）またはこれらの混合物である。

【０２４０】

他の実施形態では、工程（ｉｖ）の反応は、適切な温度で行われる（例えば、約０℃～約１００℃）。

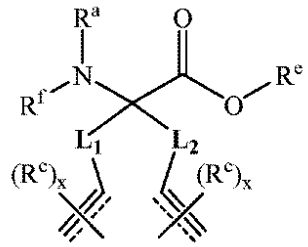
【０２４１】

さらに、本発明は、式（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）または（ＶＩＩ）のポリペプチドまたはその一部分を製造する方法に関し、この方法は、

（ｉ）以下の式のビス－アミノ酸

【０２４２】

【化６３】



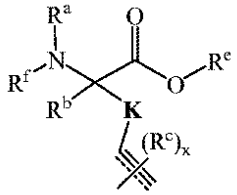
(A)

を提供する工程と、

（ｉｉ）以下の式のアミノ酸

【０２４３】

【化６４】



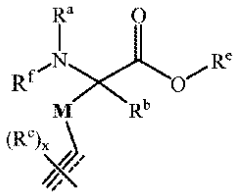
(B)

を提供する工程と、

（ｉｉｉ）以下の式のアミノ酸

【０２４４】

【化６５】

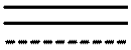


(C)

〔式中、変数Ｋ、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｍ、Ｒ^a、Ｒ^b、Ｒ^c、Ｒ^e、Ｒ^f、ｘおよび

【０２４５】

【化６６】



は、本明細書に定義されている〕

を提供する工程と、

（ｉｖ）少なくとも１つのさらなるアミノ酸を提供する工程と；

（ｖ）式（Ａ）、（Ｂ）および（Ｃ）のアミノ酸と、工程（ｉｖ）の少なくとも１つのさらなるアミノ酸とをカップリングさせ、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）または（Ｉ－ｂ）のポリペプチドを得る工程と、

（ｖｉ）工程（ｖ）のポリペプチドを触媒で処理する工程とを含む。

【０２４６】

特定の実施形態では、工程（ｉｖ）の反応は、適切なカップリング試薬、適切な塩基、適切な媒体を含み、および／または適切な温度で行われる。

【０２４７】

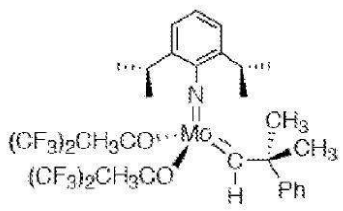
当業者は、上述の方法の工程（ｖｉ）に種々の触媒が利用可能であることを理解する。特定の触媒の選択は、使用する反応条件および特定のペプチドに存在する官能基によって変わる。特定の実施形態では、工程（ｖｉ）の触媒は、閉環メタセシス（ＲＣＭ）触媒である。特定の実施形態では、ＲＣＭ触媒は、タングステン（Ｗ）触媒、モルブデン（Ｍｏ）触媒またはルテニウム（Ｒｕ）触媒である。特定の実施形態では、ＲＣＭ触媒は、ルテニウム触媒である。上述の合成法で使用可能な適切なＲＣＭ触媒としては、以下に示す触媒が挙げられ、Ｇｒｕｂｂｓら、Ａｃｃ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓ．１９９５、２８、４４６－４５２；米国特許第５，８１１，５１５号；Ｓｃｈｒｏｃｋら、Ｏｒｇａｎｏｍｅｔａｌｌｉｃｓ（１９８２）１　１６４５；Ｇａｌｌｉｖａｎら、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ（２００５）４６：２５７７－２５８０；Ｆｕｒｓｔｎｅｒら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．（１９９９）１２１：９４５３；およびＣｈｅｍ．Ｅｕｒ．Ｊ．（２００１）７：５２９９に記載されている（これら内容全体が、本明細書に参考として組み込まれる）。

【０２４８】

特定の実施形態では、ＲＣＭ触媒は、Ｓｃｈｒｏｃｋ触媒である。特定の実施形態では、Ｓｃｈｒｏｃｋ触媒は、以下のもののいずれかから選択される。

【０２４９】

【化６７】

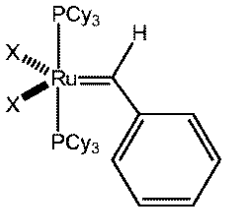


Schrock触媒　および (t-BuO)$_3$W≡——t-Bu

特定の実施形態では、ＲＣＭ触媒は、Ｇｒｕｂｂｓ触媒である。特定の実施形態では、Ｇｒｕｂｂｓ触媒は、以下のもののいずれかから選択される。

【０２５０】

【化６８】



X = Cl; Br; I
Cy = シクロヘキシル

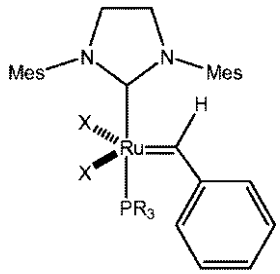
ベンジリデンビス－（トリシクロヘキシルホスフィン）－ジクロロルテニウム（Ｘ＝Ｃｌ）

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

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

【０２５１】

【化６９】



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

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

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

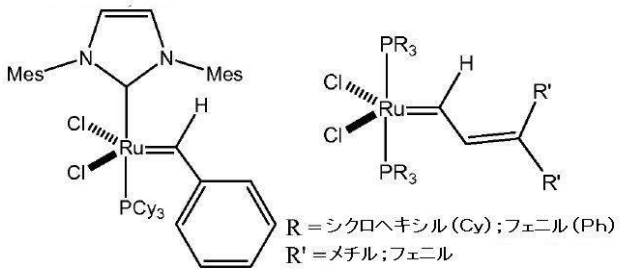
１，３－（ビス（メシチル）－２－イミダゾリジニリデン）ジヨード－（フェニルメチレン）（トリシクロヘキシル－ホスフィン）ルテニウム（Ｘ＝Ｉ；Ｒ＝シクロヘキシル）

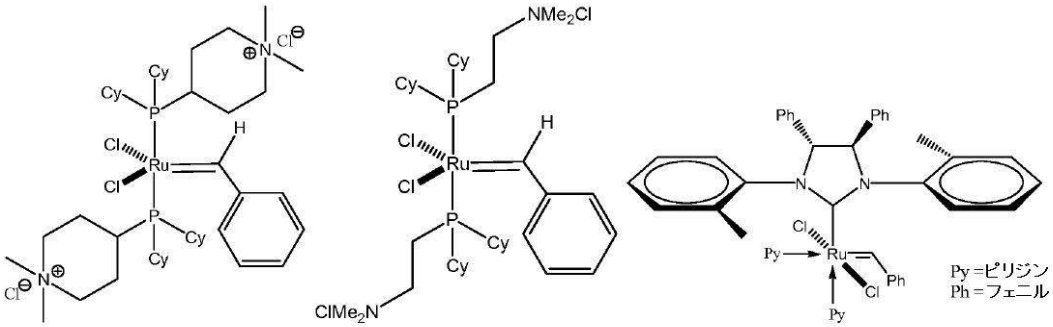
１，３－（ビス（メシチル）－２－イミダゾリジニリデン）ジクロロ－（フェニルメチレン）（トリフェニルホスフィン）ルテニウム（Ｘ＝Ｃｌ；Ｒ＝フェニル）

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

【０２５２】

【化７０】

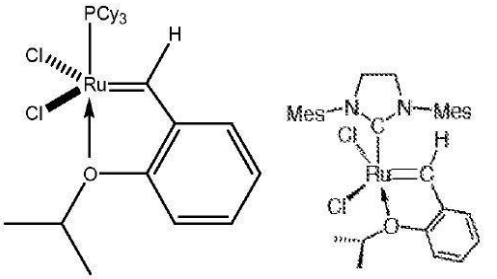




特定の実施形態では、ＲＣＭ触媒は、Ｇｒｕｂｂｓ－Ｈｏｖｅｙｄａ触媒である。特定の実施形態では、Ｇｒｕｂｂｓ－Ｈｏｖｅｙｄａ触媒は、以下のもののいずれかから選択される。

【０２５３】

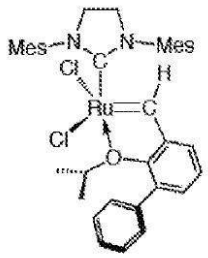
【化７１】



特定の実施形態では、ＲＣＭ触媒は、以下のもののいずれかから選択される。

【０２５４】

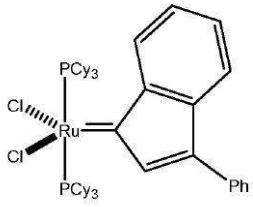
【化７２】



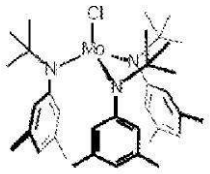
Blechart触媒；

【０２５５】

【化７３】



Neolyst™ M1; および



Furstner触媒

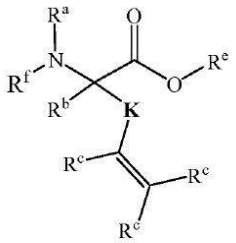
ＲＣＭ触媒に加え、炭素－炭素結合形成を促進可能な他の試薬を使用してもよいことも理解されるであろう。例えば、利用可能な他の反応としては、限定されないが、パラジウムカップリング反応、遷移金属触媒によるクロスカップリング反応、ピナコールカップリング（末端アルデヒド）、ヒドロジルコノ化（末端アルキン）、求核付加反応およびＮＨＫ（Ｎｏｚａｋｉ－Ｈｉｙａｍａ－Ｋｉｓｈｉ（Ｆｕｒｓｔｎｅｒら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９９６、１１８、１２３４９））カップリング反応が挙げられる。したがって、適切な反応性部分を、所望のアミノ酸または非天然アミノ酸に組み込み、次いで、ペプチドを反応条件下におき、「ステッチング」させ、所望の二次構造を安定化させる。

【０２５６】

特定の実施形態では、式（Ｂ）の化合物は、以下の式を有する。

【０２５７】

【化７４】



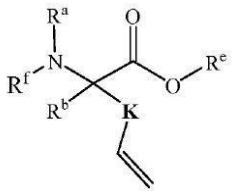
(B-1)

〔式中、Ｋ、Ｒ^{a}、Ｒ^{c}、Ｒ^{e}およびＲ^{f}は、上で定義され、本明細書で定義される。〕

特定の実施形態では、式（Ｂ）の化合物は、以下の式を有する。

【０２５８】

【化７５】



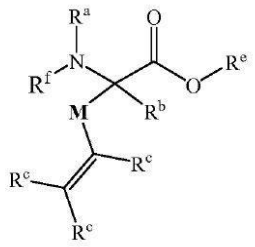
(B-2)

〔式中、Ｋ、Ｒ^{a}、Ｒ^{c}、Ｒ^{e}およびＲ^{f}は、上で定義され、本明細書で定義される。〕

特定の実施形態では、式（Ｃ）の化合物は、以下の式を有する。

【０２５９】

【化７６】



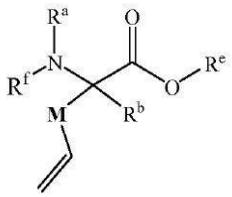
(C-1)

〔式中、Ｍ、Ｒ^{a}、Ｒ^{c}、Ｒ^{e}およびＲ^{f}は、上で定義され、本明細書で定義される。〕

特定の実施形態では、式（Ｃ）の化合物は、以下の式を有する。

【０２６０】

【化７７】



(C-2)

〔式中、Ｍ、Ｒ^{a}、Ｒ^{c}、Ｒ^{e}およびＲ^{f}は、上で定義され、本明細書で定義される。〕

式（Ｂ）および（Ｃ）の例示的なアミノ酸（末端が不飽和の側鎖を１個有するアミノ酸に対応する）としては、限定されないが、以下に記載されるものが挙げられ、Ｒ^{a}、Ｒ^{f}およびＲ^{e}は、上で定義され、本明細書で定義される。特定の実施形態では、Ｒ^{a}は水素であり、Ｒ^{f}は、－Ｂｏｃまたは－Ｆｍｏｃである。特定の実施形態では、Ｒ^{a}もＲ^{f}も水素である。特定の実施形態では、Ｒ^{e}は水素である。

【０２６１】

特定の実施形態では、式（Ｂ）のアミノ酸は、Ｒ配置のアミノ酸である。特定の実施形態では、式（Ｂ）のＲ配置のアミノ酸は、Ｄ－アミノ酸である。特定の実施形態では、式（Ｂ）のアミノ酸は、Ｓ配置のアミノ酸である。特定の実施形態では、式（Ｂ）のＳ配置のアミノ酸は、Ｌ－アミノ酸である。特定の実施形態では、式（Ｂ）のアミノ酸は、ラセミ体である。特定の実施形態では、式（Ｂ）のアミノ酸は、Ｄ－アミノ酸とＬ－アミノ酸の混合物である。

【０２６２】

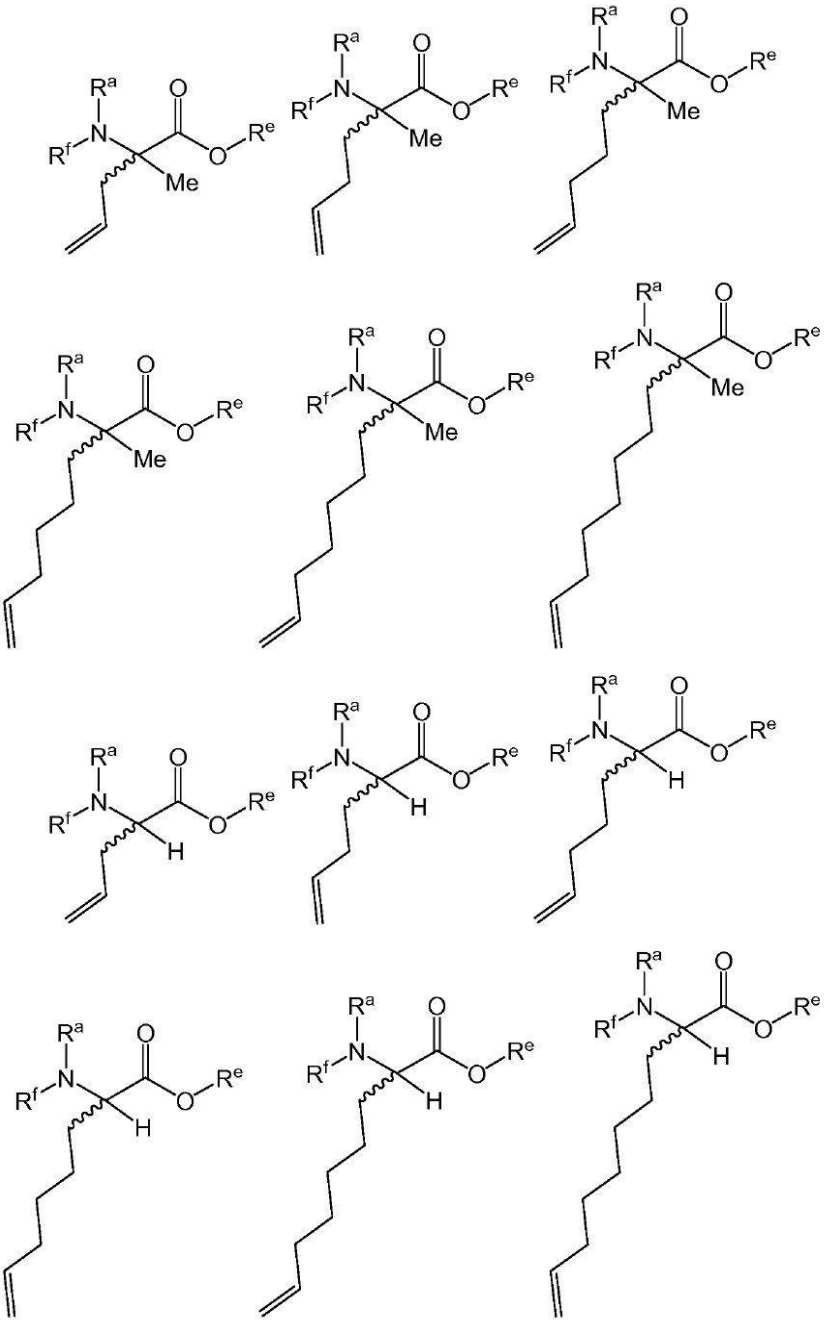
特定の実施形態では、式（Ｃ）のアミノ酸は、Ｒ配置のアミノ酸である。特定の実施形態では、式（Ｃ）のＲ配置のアミノ酸は、Ｄ－アミノ酸である。特定の実施形態では、式（Ｃ）のアミノ酸は、Ｓ配置のアミノ酸である。特定の実施形態では、式（Ｃ）のＳ配置のアミノ酸は、Ｌ－アミノ酸である。特定の実施形態では、式（Ｃ）のアミノ酸は、ラセミ体である。特定の実施形態では、式（Ｃ）のアミノ酸は、Ｄ－アミノ酸とＬ－アミノ酸の混合物である。

【０２６３】

（式（Ｂ）および（Ｃ）の例示的なアミノ酸）

【０２６４】

【化７８】



別の局面では、本発明は、

（１）（ｉ）少なくとも１個の末端が不飽和のアミノ酸側鎖をそれぞれ含む、少なくとも２個のアミノ酸と、（ｉｉ）２個の末端が不飽和のアミノ酸側鎖を含む少なくとも１個のα，α－二置換アミノ酸とを含む、所定の数のアミノ酸を提供する工程と、

（２）上述の所定の数のアミノ酸をカップリングさせ、第１のペプチドを作成する工程と、

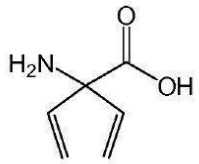
（３）第１のペプチドを適切な触媒で処理し、ステッチングされたペプチドを得る、本発明のポリペプチドを合成する方法を提供する。

【０２６５】

特定の実施形態では、「２個の末端が不飽和アミノ酸側鎖を含むα，α－二置換アミノ酸」のようなジビニルアミノ酸は、特に除外される。

【０２６６】

【化７９】



ジビジルアミノ酸

特定の実施形態では、末端が不飽和のアミノ酸側鎖は、それぞれ、閉環メタセシスに対し、反応性である。特定の実施形態では、適切な触媒は、閉環メタセシス触媒である。特定の実施形態では、閉環メタセシス触媒は、上述の方法によって、少なくとも２個の架橋した環を作成する場合がある。選択したアミノ酸の性質およびペプチド鎖中の特定の位置によって、本発明のステッチングされたペプチドは、少なくとも２個、３個、４個、５個、６個または７個の架橋を含んでもよく、１個以上の構造異性体（ｃｏｎｓｔｉｔｕｔｉｏｎａｌ／ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ　ｉｓｏｍｅｒ、すなわち、分子量は同じではあるが、接続が異なる化合物）を含んでいてもよい。例えば、以下のスキームに示すように、特定の実施形態では、式（Ｉ－ｃ）のポリペプチドのタンデム「ステッチング」は、上に記載し、本明細書で記載するように、本明細書に示した３種類の可能なステッチングされた生成物（例えば、（ＩＩ－ｄ）、（ＶＩＩＩ）および（ＩＸ））を与え、ここで、Ｋ、Ｍ、L_1、L_2、R^a、R^b、R^c、R^e、R^f、X_{AA}、R^{KL}、R^{LL}、R^{LM}、ｓ、ｔ、ｊ、ｐ、ｙ、ｚ、ｕ、ｑおよびｖは、本明細書に定義されるとおりである。

【０２６７】

特定の実施形態では、上述の合成法によって、あるステッチングされた生成物を好ましい生成物として得る。本明細書で使用する場合、「好ましい生成物」は、異性体混合物で主要構成成分として存在する、ある構造異性体を指す。特定の実施形態では、「好ましい生成物」は、異性体混合物の少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９８％または９９％存在する、ある構造異性体を指す。特定の実施形態では、好ましい生成物は、式（ＩＩ－ｄ）の化合物に対応する。

【０２６８】

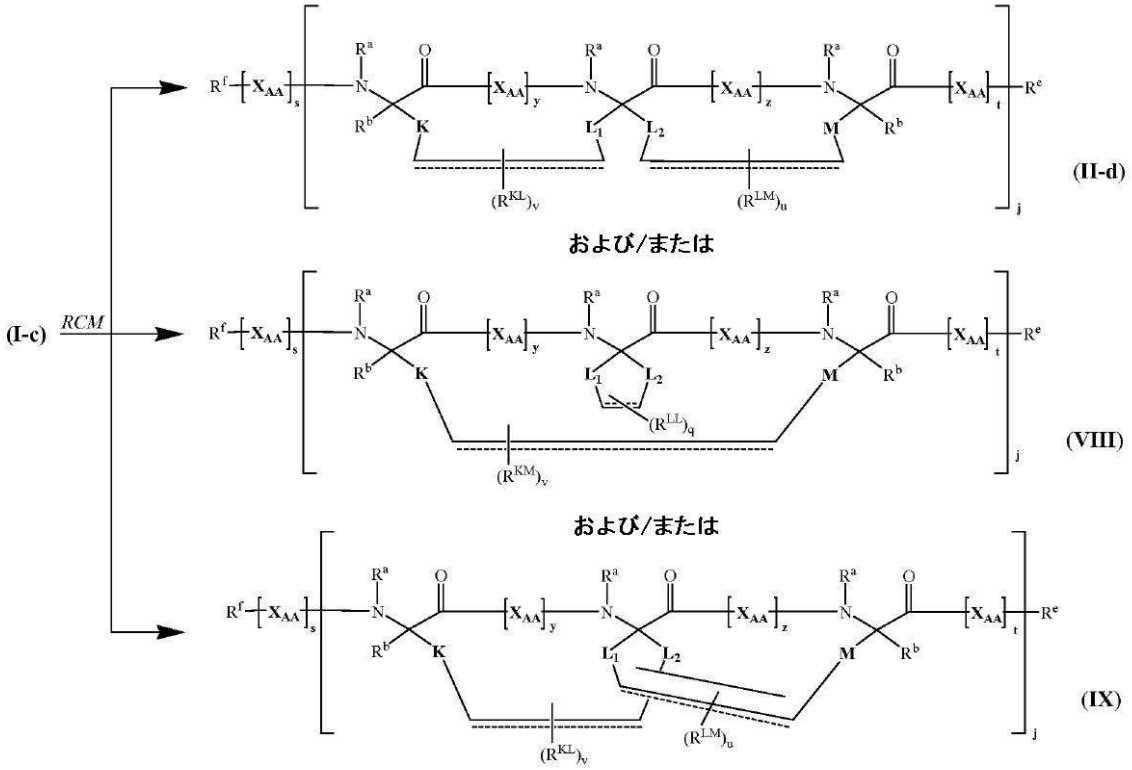
特定の実施形態では、入れ子の形になった架橋生成物（例えば、式（ＶＩＩＩ））または架橋が重なりあった生成物（例えば、式（ＩＸ））は、少量生成物である。特定の実施形態では、入れ子の形になった架橋生成物（例えば、式（ＶＩＩＩ））または架橋が重なりあった生成物（例えば、式（ＩＸ））は、反応中に生成しない。

【０２６９】

（式（Ｉ－ｃ）のポリペプチドのタンデム「ステッチング」）

【０２７０】

【化８０】



上述の合成法を、

（１）（ｉ）少なくとも１個の末端が不飽和のアミノ酸側鎖をそれぞれ含む、少なくとも４個のアミノ酸と、（ｉｉ）２個の末端が不飽和のアミノ酸側鎖を含む少なくとも１個のα，α－二置換アミノ酸とを含む、所定の数の天然アミノ酸または非天然アミノ酸を提供することと、

（２）上述の所定の数のアミノ酸をカップリングさせ、第１のペプチドを作成することと、

（３）第１のペプチドを適切な触媒で処理することとによって、少なくとも３箇所の架橋ステープリングを含むように、さらに改変してもよい。

【０２７１】

さらに、上述の合成法を、

（１）（ｉ）少なくとも１個の末端が不飽和のアミノ酸側鎖をそれぞれ含む、少なくとも２個のアミノ酸と、（ｉｉ）２個の末端が不飽和のアミノ酸側鎖を含む少なくとも２個のα，α－二置換アミノ酸とを含む、所定の数の天然アミノ酸または非天然アミノ酸を提供することと、

（２）上述の所定の数のアミノ酸をカップリングさせ、第１のペプチドを作成することと、

（３）第１のペプチドを適切な触媒で処理することとによって、少なくとも３箇所の架橋ステープリングを含むように、さらに改変してもよい。

【０２７２】

合成方法に対する上述の改変は、単なる例示として記載したものであり、本発明の範囲または目的を制限することを意図したものではない。本発明は、上述のポリペプチドに、少なくとも２個、３個、４個、５個、６個または７個の架橋ステープリングを得るために、任意の改変およびあらゆる改変を包含する。

【０２７３】

末端が不飽和の１個または２個のアミノ酸側鎖を含む上述のアミノ酸は、末端が不飽和の側鎖を近接させるために、ポリペプチド鎖に組み込まれる。この近接する末端不飽和の側鎖は、同じ平面上にあってもよいし、またはポリペプチド鎖の同じ側にあってもよいし

、ポリペプチドの任意の所与の他の配座にあってもよい。適切な触媒で処理すると、この近接する側鎖は、「ステープリング」によって互いに反応し、ステッチングされ、構造的に安定化したポリペプチドを得る。特定の実施形態では、得られた「ステープリング」が、本発明のステープリングされたポリペプチドの生体活性／治療活性を妨害しないように、末端が不飽和の近接する側鎖を整列させる。

【０２７４】

（さらなる合成による改変）

本発明のポリペプチドを上述のように「ステッチング」した後、上述の方法は、さらなる合成による改変を含んでもよい。任意の化学修飾または生物学的改変を行ってもよい。特定の実施形態では、このような改変としては、架橋の官能基（例えば、メタセシス反応で生じた二重結合）の還元、酸化および求核付加または求電子付加が挙げられ、ステッチングされたポリペプチドを合成的に改変したものが得られる。他の改変は、ステッチングされたポリペプチドまたはステッチングされたポリペプチドを合成的に改変したものを、ステッチングされたポリペプチドのいずれかの反応場（例えば、ステッチングされたポリペプチドのＮ末端、ステッチングされたポリペプチドのＣ末端、ステッチングされたポリペプチドのアミノ酸側鎖、または１箇所以上の改変されているか、または改変されていないステッチングされた箇所（すなわち、ステープリング箇所））で、生体で活性のある薬剤、標識または診断薬と接合することも含んでもよい。このような改変は、ペプチドまたは生体で活性のある薬剤を、細胞、組織または臓器に送達するのに有用な場合がある。このような改変によって、特定の細胞または組織を標的化することが可能である。

【０２７５】

したがって、特定の実施形態では、上述の合成方法は、

（ｖｉｉ）適切な条件下で、工程（ｖｉ）のポリペプチドを適切な反応剤で処理し、ステッチングされたポリペプチドを合成によって改変したものを得る工程をさらに含んでもよい。

【０２７６】

当業者は、広範囲の反応、条件および「適切な反応剤」を使用し、例えば変換を促進してもよいことを理解し、したがって、広範囲の反応、条件および反応剤が想定される。一般的には、Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ、Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ、ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ、Ｍ．Ｂ．Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｊ．Ｍａｒｃｈ、５th Ｅｄｉｔｉｏｎ、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、２００１；Ａｄｖａｎｃｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、Ｐａｒｔ Ｂ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ ａｎｄ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、Ｃａｒｅｙ ａｎｄ Ｓｕｎｄｂｅｒｇ、３rd Ｅｄｉｔｉｏｎ、Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９９３；およびＣｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ、Ｒ．Ｃ．Ｌａｒｏｃｋ、２nd Ｅｄｉｔｉｏｎ、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、１９９９を参照（内容全体が、本明細書に参考として組み込まれる）。例示的な「適切な反応剤」は、多重結合（例えば、二重結合または三重結合）と反応性の任意の薬剤であってもよい。特定の実施形態では、適切な反応剤は、例えば、水素結合、オスミル化反応、ヒドロキシル化（モノヒドロキシル化またはジヒドロキシル化）反応、アミノ化反応、ハロゲン化反応、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）反応、オキシ水銀化反応および／またはヒドロホウ素化反応によって、二重結合または三重結合と反応し、官能化された単結合または二重結合を与える。当業者は明らかに理解するように、これらの上述の変換によって、特定の安定化された構造および所望の生物学的相互作用に適した官能基を導入する。この官能基としては、限定されないが、水素であるか、または環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；置換もしくは非置換のアシル；置換もしくは非置換のヒドロキシル；置換もしくは非置換のアミノ；置換もしくは非置換のチオール、ハロ；シアノ；ニトロ；アジド；イミノ；オキソ；

およびチオオキソが挙げられる。

【０２７７】

別の局面では、特定の実施形態では、この方法は、

（ｖｉｉ）工程（ｖｉ）のポリペプチドを、適切な反応剤で処理し、ステッチングされたポリペプチドを合成によって改変したものを得る工程と、

（ｖｉｉｉ）工程（ｖｉｉ）の、ステッチングされ、改変されたポリペプチドを生体で活性のある薬剤で処理し、ステッチングされ、改変されたポリペプチドが生体で活性のある薬剤と接合したものを得る工程とをさらに含む。

【０２７８】

さらに、別の局面では、特定の実施形態では、この方法は、

（ｖｉｉ）工程（ｖｉ）のステッチングされたポリペプチドを、生体で活性のある薬剤で処理し、ステッチングされたポリペプチドが生体で活性のある薬剤と接合したものを得る工程をさらに含む。

【０２７９】

別の局面では、特定の実施形態では、この方法は、

（ｖｉｉ）工程（ｖｉ）のポリペプチドを適切な試薬で処理し、ステッチングされたポリペプチドを合成によって改変したものを得る工程と、

（ｖｉｉｉ）工程（ｖｉｉ）の、ステッチングされ、改変されたポリペプチドを診断薬で処理し、ステッチングされ、改変されたポリペプチドが診断薬と接合したものを得る工程とをさらに含む。

【０２８０】

さらに、別の局面では、特定の実施形態では、この方法は、

（ｖｉｉ）工程（ｖｉ）のステッチングされたポリペプチドを診断薬で処理し、ステッチングされたポリペプチドが診断薬と接合したものを得る工程をさらに含む。

【０２８１】

薬剤（例えば、標識、診断薬、生体で活性のある薬剤）を本発明のポリペプチドに接合させることは、種々の異なる様式で達成してもよい。この薬剤は、ポリペプチドに、ステープリング箇所で、またはポリペプチド鎖のＮ末端またはＣ末端で直接的または間接的に共有結合してもよい。あるいは、この薬剤は、ポリペプチドに、ステープリング箇所で、またはポリペプチド鎖のＮ末端またはＣ末端で直接的または間接的に共有結合ではない形態で結合してもよい。間接的な共有結合による接合は、１個以上の共有結合を用いる方法である。間接的な、共有結合ではない形態による接合は、１個以上の共有結合ではない結合を用いる方法である。非共有力／非共有結合および共有力／共有結合を組み合わせて接合してもよい。この薬剤は、共有リンカー基または非共有リンカー基によって接合されてもよい。

【０２８２】

任意の適切な結合を使用し、生体で活性のある薬剤および／または診断薬を本発明のポリペプチドに接合してもよい。このような結合としては、アミド結合、エステル結合、ジスルフィド結合、炭素－炭素結合、カルバメート、カーボネート、ウレア、ヒドラジドなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、結合は、生理的条件下で開裂可能である（例えば、酵素によって開裂可能である、高いｐＨまたは低いｐＨで開裂可能である、熱、光、紫外線、ｘ線によって開裂可能である、など）。しかし、いくつかの実施形態では、結合は開裂可能ではない。

【０２８３】

（新規の安定化された構造のコンビナトリアル合成）

当業者は、上述の合成法が、本発明のポリペプチドのコンビナトリアル合成に適用可能であることを理解するであろう。コンビナトリアル合成技術は、溶液中で行うこともできるが、もっと典型的には、コンビナトリアル技術は、スプリット・アンド・プール技術（ｓｐｌｉｔ－ａｎｄ－ｐｏｏｌ　ｔｅｃｈｎｉｑｕｅ）を用いて固相で行う。一連のコンビナトリアル合成の間、種々のパラメータ（限定されないが、末端が不飽和の側鎖を有す

るアミノ酸の位置、アミノ酸の立体化学、末端の不飽和側鎖の長さおよび官能基、および使用するアミノ酸残基を含む）を変えてもよい。

【０２８４】

本発明は、ある局面では、（１）樹脂に結合したアミノ酸の集合を提供する工程と、（２）この樹脂に結合したアミノ酸をそれぞれ脱保護する工程と、（３）樹脂に結合したアミノ酸を脱保護した集合を、ｎ個（ｎは、カップリング対象となる、異なるアミノ酸の種類をあらわす）の等しいグループに分ける工程と、（４）ｎ種類のアミノ酸を、脱保護したアミノ酸にカップリングさせる工程と、（５）ｎ個のグループを混合する工程と、（６）所望のポリペプチドが得られるまで、工程（２）～（５）を繰り返す工程とを含む、上述の本発明の新規ポリペプチドを合成する方法を提供する。上述のいずれかの工程でカップリングしたアミノ酸のうち、少なくとも２個は、少なくとも片方の末端が不飽和のアミノ酸側鎖を含み、少なくとも１個のα，α－二置換アミノ酸は、２個の末端が不飽和のアミノ酸側鎖を含む。所望のポリペプチドを合成した後、樹脂に結合したポリペプチドを触媒と接触させ、「ステッチング」を促進してもよく、または最初に樹脂から開裂させ、次いで触媒と接触させて「ステッチング」を促進してもよい。

【０２８５】

当業者は、所望の安定化された構造を作成した後に、安定化された二次構造を有する化合物のライブラリを特定の官能部分で多様化させてもよいことを理解するであろう。例えば、遊離または潜在的なアミノ酸官能基を多様化させてもよく、またはこの代わりに、またはこれに加え、架橋に存在する遊離または潜在的なアミノ酸官能基を多様化させてもよい。特に好ましい実施形態では、ほんの一例として、安定化された構造にヒドロキシル部分を導入することによって、親水性を高めてもよい。当業者は、特定の安定化された構造および所望の生物学的相互作用と適合する官能基を導入するために、多様化反応を選択することを理解するであろう。これらの官能基の例としては、限定されないが、水素であるか、または環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換の脂肪族；環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール；置換もしくは非置換のアシル；置換もしくは非置換のヒドロキシル；置換もしくは非置換のアミノ；置換もしくは非置換のチオール，ハロ；シアノ；ニトロ；アジド；イミノ；オキソ；およびチオオキソが挙げられる。

【０２８６】

（使用方法）

本発明は、ある疾患、障害または状態であると診断された被験体、またはその疾患、障害または状態になりやすいと診断された被験体に、治療的に有効量の本発明のポリペプチドまたはその医薬的に許容される形態を投与する工程を含む、その疾患、障害または状態を治療する方法を提供する。本発明のポリペプチドを投与して治療可能な疾患、障害または状態の例は、増殖性、神経性、免疫性、内分泌性、心血管、血液および炎症性の疾患、障害または状態、および、早すぎる細胞死または所望ではない細胞死を特徴とする状態を含む。

【０２８７】

本明細書で使用する場合、増殖性の疾患、状態または障害としては、限定されないが、癌、造血器新生物障害、増殖性の乳房疾患、肺の増殖性障害、結腸の増殖性障害、肝臓の増殖性障害および卵巣の増殖性障害が挙げられる。

【０２８８】

上述の方法で治療可能な癌の例としては、上皮性悪性腫瘍、非上皮性悪性腫瘍または転移性障害、乳癌、卵巣癌、結腸癌、肺癌、線維肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑液腫瘍、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、胃癌、食道癌、直腸癌、膵臓癌、卵巣癌、前立腺癌、子宮癌、頭部および頸部の癌、皮膚癌、脳癌、扁平上皮癌、脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支癌、腎細胞癌、肝臓癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫

、胎生期癌、ウィルムス腫瘍、頸癌、精巣癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、網膜芽腫、白血病、リンパ腫またはカポジ肉腫が挙げられる。

【０２８９】

上述の方法で治療可能な造血器新生物障害の例としては、造血由来の過形成細胞／腫瘍細胞（例えば、骨髄、リンパ球または赤血球の系統から生じる細胞またはその前駆細胞）が関与する疾患が挙げられる。特定の実施形態では、この疾患は、急性未分化型白血病、例えば、赤芽球性白血病および急性巨核芽球性白血病から生じる。さらなる例示的な骨髄障害としては、限定されないが、前骨髄性白血病（ＡＰＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）および慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）が挙げられ（Ｖａｉｃｋｕｓ、Ｌ．の総説（１９９１）Ｃｒｉｔ　Ｒｅｖ．ｉｎ　Ｏｎｃｏｌ．／Ｈｅｍｏｔｏｌ．　１１：２６７－９７）；リンパ性悪性疾患としては、限定されないが、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）（Ｂ細胞系ＡＬＬおよびＴ細胞系ＡＬＬを含む）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、前リンパ性白血病（ＰＬＬ）、有毛細胞白血病（ＨＬＬ）およびヴァルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）が挙げられる。悪性リンパ腫のさらなる形態としては、限定されないが、非ホジキンリンパ腫およびその変形、末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、成人Ｔ細胞性白血病／リンパ腫（ＡＴＬ）、皮膚Ｔ細胞性リンパ腫（ＣＴＣＬ）、大型顆粒リンパ性白血病（ＬＧＦ）、ホジキン病およびＲｅｅｄ－Ｓｔｅｍｂｅｒｇ病が挙げられる。

【０２９０】

上述の方法で治療可能な増殖性の乳房疾患としては、上皮過形成、硬化性腺症および小管乳頭腫；腫瘍、例えば、間質性腫瘍（例えば、線維腺腫、葉状腫瘍および肉腫）および上皮性腫瘍（例えば、大管乳頭腫）；胸部の上皮性悪性腫瘍（ｉｎ　ｓｉｔｕ（非侵襲性）上皮性悪性腫瘍（ｉｎ　ｓｉｔｕでの腺管癌（ページェット病を含む）およびｉｎ　ｓｉｔｕでの小葉癌を含む）および侵襲性（浸潤性）上皮性悪性腫瘍（限定されないが、侵襲性腺管癌、侵襲性小葉癌、髄様癌、膠様癌（粘液癌）、管状腺癌および侵襲性乳頭癌を含む））および多様な悪性新生物が挙げられる。男性の胸部障害としては、限定されないが、女性化乳房および上皮性悪性腫瘍が挙げられる。

【０２９１】

上述の方法で治療可能な肺の増殖性障害としては、限定されないが、気管支癌（腫瘍随伴症候群を含む）、細気管支肺胞上皮癌、神経内分泌腫瘍、例えば、気管支カルチノイド、多様な腫瘍および転移性腫瘍；胸膜の疾患（炎症性胸水、非炎症性胸水、気胸および胸膜の腫瘍（単発性線維性腫瘍（胸膜線維腫）および悪性中皮腫が挙げられる。

【０２９２】

上述の方法で治療可能な結腸の増殖性障害としては、限定されないが、非新生物性ポリープ、腺腫、家族性症候群、結腸直腸の癌発生、結腸直腸の上皮性悪性腫瘍およびカルチノイド腫瘍が挙げられる。

【０２９３】

上述の方法で治療可能な肝臓の増殖性障害としては、限定されないが、結節性過形成、腺腫および悪性腫瘍（肝臓の原発性癌および転移性腫瘍を含む）が挙げられる。

【０２９４】

上述の方法で治療可能な卵巣の増殖性障害としては、限定されないが、卵巣腫瘍、例えば、体腔上皮の腫瘍、漿液腫瘍、粘液性腫瘍、子宮内膜性腫瘍、明細胞腺癌、卵巣嚢胞腺線維腫、ブレンナー腫瘍、被蓋上皮腫瘍；胚細胞腫瘍、例えば、成熟型（良性）奇形腫、胚葉性奇形腫、未熟型悪性奇形腫、未分化胚細胞腫、内胚葉洞腫瘍、絨毛腫；性索間質腫瘍、例えば、顆粒膜莢膜細胞腫瘍、莢膜線維腫、セルトリ間質細胞腫瘍、ヒル細胞腫瘍（ｈｉｌｌ　ｃｅｌｌ　ｔｕｍｏｒ）および性腺芽腫；および転移性腫瘍、例えば、クルケンベルグ腫瘍が挙げられる。

【０２９５】

本明細書に記載のポリペプチドを使用し、過剰に活性化した細胞死または生理学的な損

傷による細胞死などを特徴とする状態を治療し、予防し、または診断することもできる。早すぎる細胞死または所望ではない細胞死、または望ましくない細胞増殖または過剰な細胞増殖を特徴とする状態のいくつかの例としては、限定されないが、低細胞性／形成不全の状態、無細胞／無形成の状態、または過剰形成性／過形成性の状態が挙げられる。いくつかの例としては、限定されないが、ファンコニ貧血、再生不良性貧血、サラセミア、先天性好中球減少症、骨髄異形成を含む血液の障害が挙げられる。アポトーシスを減らすように作用する本発明のポリペプチドは、望ましくないレベルの細胞死に関連する障害を治療するのに使用することができる。したがって、本発明の抗アポトーシス性ペプチドを使用し、ウイルス感染（例えば、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）の感染）に関連する細胞死を引き起こすような障害を治療することができる。

【０２９６】

広範囲の神経疾患は、特定のニューロン群が徐々に失われていくことを特徴としており、抗アポトーシス性ペプチドをこれらの障害の治療に使用することができる。このような障害としては、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、網膜色素変性症、脊髄性筋萎縮症、および種々の小脳変性が挙げられる。これらの疾患で細胞が失われても、炎症応答は誘発されず、アポトーシスが細胞死の機構であると考えられる。それに加え、多くの血液の疾患は、血液細胞の産生量が減少することと関係がある。これらの障害としては、慢性疾患に関連する貧血、再生不良性貧血、慢性好中球減少症および骨髄異形成症候群が挙げられる。血液細胞の産生障害（例えば、骨髄異形成症候群およびある種の再生不良性貧血）は、骨髄内でのアポトーシスによる細胞死が増えることと関係がある。これらの障害は、アポトーシスを促進する遺伝子の活性化、間質細胞の後天性欠乏症、または造血生存因子（ｈｅｍａｔｏｐｏｉｅｔｉｃ　ｓｕｒｖｉｖａｌ　ｆａｃｔｏｒ）の後天性欠乏症、または免疫応答の毒素またはメディエータによる直接的な影響によって生じる。細胞死に関連する一般的な２つの障害は、心筋梗塞と卒中である。これら両障害で、虚血の中心領域にある細胞は、血流が急に失われることによって、壊死によって急速に死んでしまうと考えられる。しかし、虚血中心部の外側では、細胞は、もっと長い時間をかけて死んでいき、形態学的には、アポトーシスによって死ぬと考えられる。本発明の抗アポトーシス性ペプチドを使用し、望ましくない細胞死に関連するこのような全ての障害を治療することができる。

【０２９７】

本明細書に記載のポリペプチドで治療可能な神経障害のいくつかの例としては、限定されないが、アルツハイマー病、ダウン症候群、ダッチタイプ遺伝性脳アミロイドーシス、反応性アミロイドーシス、掻痒および難聴を伴う家族性アミロイド腎症、マックル・ウェルズ症候群、特発性骨髄腫；マクログロブリン血症に関連する骨髄腫、家族性アミロイドポリニューロパチー、家族性アミロイド心筋症、単独の心アミロイド、老人性全身アミロイドーシス、成人発症の糖尿病、インスリノーマ、単独の心房アミロイド、甲状腺の髄様癌、家族性アミロイドーシス、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血、家族性アミロイド神経障害、スクレイピー、クロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、牛海綿状脳症、プリオンが介在する疾患、ハンチントン病、ピック病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、パーキンソン病およびレビー小体病が挙げられる。

【０２９８】

本明細書に記載のポリペプチドで治療可能な内分泌性障害のいくつかの例としては、限定されないが、糖尿病、甲状腺機能低下症、下垂体機能低下症、副甲状腺機能低下症、性腺機能低下症、受胎障害などが挙げられる。

【０２９９】

本明細書に記載のポリペプチドで治療可能な免疫性障害のいくつかの例としては、限定されないが、臓器移植拒絶、関節炎、狼瘡｛ろうそう｝、ＩＢＤ、クローン病、喘息、多発性硬化症、糖尿病、移植片対宿主病、自己免疫疾患、乾癬、関節リウマチなどが挙げられる。

【０３００】
本発明のポリペプチドで治療または予防可能な心血管障害の例としては、限定されないが、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、卒中、血栓症、動脈瘤、心不全、虚血性心疾患、狭心症、突然心臓死、高血圧性心疾患；冠状動脈以外の疾患、例えば、細動脈硬化、小血管の疾患、腎症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、脂質異状症、黄色腫症、喘息、高血圧、肺気腫および慢性肺疾患；または介入手段に関連する心血管状態（「手技による血管の外傷」）、例えば、血管形成術後の再狭窄、シャント、ステント、合成または天然の切開片の配置、留置したカテーテル、バルブまたは他の移植可能なデバイスによるものが挙げられる。

【０３０１】
本発明のステッチングされたポリペプチドは、天然のタンパク質－タンパク質相互作用、タンパク質－リガンド相互作用および／またはタンパク質－受容体相互作用を破壊することによって、上述の疾患、障害または状態を治療するのに役立つことがある。例えば、多くの生物学的に重要なタンパク質／タンパク質相互作用（例えば、ｐ５３／ＭＤＭ２およびＢｃｌ－Ｘ１／Ｂａｋ）は、らせんを形成するタンパク質が、そのらせんを収容する対の孔に入り込むことによって媒介される。ｐ５３およびＭＤＭ２の相互作用と、ｐ５３遺伝子の変異が、報告された癌の全症例の実質的に半分で特定されている（Ｓｈａｉｒ Ｃｈｅｍ．＆ Ｂｉｏｌ．１９９７、４、７９１を参照、内容全体が本明細書に参考として組み込まれる）。細胞にストレスが与えられると、ｐ５３は、細胞周期の停止およびＤＮＡ修復、またはプログラムされた細胞死のいずれかを導く応答を統率すると考える。ｐ５３遺伝子の変異によって、ｐ５３タンパク質の機能が直接変更されるのとともに、ｐ５３は、ＭＤＭ２の変更によっても変更することができる。ＭＤＭ２タンパク質は、ｐ５３に結合し、ｐ５３のトランス活性化領域を破壊することが示されている。例えば、ｐ５３のトランス活性化領域から誘導される１１アミノ酸ペプチドは、ＭＤＭ２の孔に入り込む両親媒性の２．５回転のαらせんを形成する。

【０３０２】
したがって、特定の実施形態では、本発明のポリペプチドは、らせん受容体に強く結合可能であり、天然のタンパク質／タンパク質相互作用を破壊するαらせんポリペプチドである。これらの構造を、高スループット技術でスクリーニングし、最適な低分子ペプチドを特定してもよい。特定の実施形態では、本発明のポリペプチドは、Ｘｅｎｏｐｕｓ ＭＤＭ２タンパク質に結合可能な、αらせんｐ５３ポリペプチドである。ＭＤＭ２相互作用を破壊する新規の構造は、例えば、限定されないが、軟組織肉腫（野生型ｐ５３存在下でＭＤＭ２を過剰発現する）の制御を含む多くの適用例で有用である。これらの癌を、ＭＤＭ２を捕捉し、ｐ５３の抑制を予防する低分子を用いて監視し続けてもよい。さらに、ＭＤＭ２－ｐ５３相互作用を破壊する低分子を、従来の化学療法で、ｐ５３に依存するアポトーシス応答の程度を制御し、調節するアジュバント治療として使用する。

【０３０３】
特定の実施形態では、本発明のポリペプチドは、既知のαらせんペプチドと相同性を有する。特定の実施形態では、本発明のポリペプチドは、既知のαらせんペプチドと、少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％の相同性を有する。

【０３０４】
それに加え、本発明のポリペプチドは、物質科学の分野で有用である。例えば、脂質および他のポリマー分子のような分子を、末端ペプチド部分に結合し、潜在的に重要なバイオマテリアルを作成してもよい。

【０３０５】
上述の用途に加え、本発明のポリペプチドを、重要な生体環境を模倣可能な遷移金属のリガンドとして、または特定の遷移金属触媒に関連して作用させ、所望の化学反応を起こさせることによって、バイオ無機化学または触媒の研究に使用してもよい。

【０３０６】
（医薬組成物）

本発明は、本発明のステッチングされたポリペプチドまたはその医薬的に許容される形態と、医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。このような医薬組成物は、場合により、１個以上のさらなる生体で活性のある基質を含んでもよい。いくつかの実施形態にしたがって、本発明の組成物を含む医薬組成物を処置の必要な被験体に投与する方法が提供される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、ヒトに投与される。本発明の目的のために、句「活性成分」は、一般的に、本明細書に記載の本発明のポリペプチドを指す。

【０３０７】

本明細書で提供する医薬組成物の記載は、主に、ヒトに投与するのに適した医薬組成物に関するものであるが、この組成物は、一般的にあらゆる種の動物への投与に適していることを当業者は理解するであろう。ヒトへの投与に適した医薬組成物を、種々の動物への投与に適した組成物にするための改変は、十分に理解されており、通常の知識を有する獣医師は、実験を行うにしても、単に通常の実験によって、このような改変を設計および／または行うことができる。本発明の医薬組成物の投与が想定されている被験体としては、限定されないが、ヒトおよび／または他の霊長類；哺乳動物（商業的に関連のある哺乳動物、例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ネコおよび／またはイヌ）；および／または鳥類（商業的に関連のある鳥類、例えば、ニワトリ、アヒル、ガチョウおよび／またはシチメンチョウ）が挙げられる。

【０３０８】

本明細書に記載の医薬組成物の配合物は、医薬分野で既知の任意の方法で調製するか、または将来開発される方法で調製してもよい。一般的に、このような調製法は、活性成分を担体および／または１つ以上の他の付随成分と混合し、次いで、必要な場合および／または所望な場合、所望な単一投薬単位または複数回投薬単位に成型および／または包装する工程を含む。

【０３０９】

本発明の医薬組成物は、単一投薬単位および／または複数回投薬単位として、大量に調製され、包装され、および／または販売されてもよい。本明細書で使用する場合、「投薬単位」は、所定量の活性成分を含む、個々の量の医薬組成物である。活性成分の量は、一般的に、被験体に投与される活性成分の投薬量および／またはこのような投薬量の半分または３分の１のような簡便な一部分の量である。

【０３１０】

本発明の医薬組成物に含まれる活性成分、医薬的に許容される担体および／または任意のさらなる成分の相対量は、治療される被験体の性質、体の大きさおよび／または状態によってさまざまであり、さらに、組成物の投与経路によっても変わる。例えば、組成物は、活性成分を０．１％～１００％（ｗ／ｗ）含んでもよい。

【０３１１】

本発明の医薬組成物は、医薬的に許容される賦形剤をさらに含んでもよく、医薬的に許容される賦形剤は、本明細書で使用する場合、特定の望ましい投薬形態に適するような、任意の溶媒およびすべての溶媒、分散媒体、希釈剤または他の液体ビヒクル、分散助剤または懸濁助剤、表面活性化剤、等張化剤、増粘剤または乳化剤、防腐剤、固体バインダー、滑沢剤などを含む。Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ、２１ｓｔ Ｅｄｉｔｉｏｎ、Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ（Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ、Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ、Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ、ＭＤ、２００６）は、医薬組成物の配合に使用する種々の担体および既知の調製技術を開示している。任意の従来の担体媒体が、基質またはその誘導体に適合しない場合（例えば、生体で望ましくない影響を与えてしまう場合、または医薬組成物の任意の他の成分と有害な相互作用をする場合）を除き、任意の従来の担体媒体の使用は、本発明の範囲内であると考えられる。

【０３１２】

いくつかの実施形態では、医薬的に許容される賦形剤の純度は、少なくとも９５％、９

６％、９７％、９８％、９９％または１００％である。いくつかの実施形態では、賦形剤は、ヒト用途または動物用途で承認されている。いくつかの実施形態では、賦形剤は、米国食品医薬品局で承認されている。いくつかの実施形態では、賦形剤は、医薬品グレードである。いくつかの実施形態では、賦形剤は、アメリカ薬局方（ＵＳＰ）、ヨーロッパ薬局方（ＥＰ）、イギリス薬局方および／または国際薬局方の基準を満たす。

【０３１３】

医薬組成物の製造に使用される、医薬的に許容される賦形剤としては、限定されないが、不活性希釈剤、分散剤および／または顆粒化剤、表面活性化剤および／または乳化剤、崩壊剤、結合剤、防腐剤、緩衝化剤、滑沢剤および／または油が挙げられる。このような賦形剤は、場合により、本発明の配合物に含まれてもよい。配合者の判断により、例えば、ココアバターおよび坐剤用ワックス、着色剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および香料のような賦形剤が、本組成物に存在してもよい。

【０３１４】

例示的な希釈剤としては、限定されないが、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、二リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、ナトリウムホスフェートラクトース、ショ糖、セルロース、微晶質セルロース、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、乾燥デンプン、トウモロコシデンプン、粉砂糖など、およびこれらの組み合わせが挙げられる。

【０３１５】

例示的な顆粒化剤および／または分散剤としては、限定されないが、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、タピオカデンプン、ナトリウムデンプングリコレート、クレー、アルギン酸、グアーゴム、シトラスパルプ、寒天、ベントナイト、セルロースおよび木製品、天然スポンジ、カチオン交換樹脂、炭酸カルシウム、シリケート、炭酸ナトリウム、架橋したポリ（ビニル－ピロリドン）（クロスポビドン）、ナトリウムカルボキシメチルデンプン（ナトリウムデンプングリコレート）、カルボキシメチルセルロース、架橋したナトリウムカルボキシメチルセルロース（クロスカルメロース）、メチルセルロース、α化デンプン（デンプン１５００）、微晶質デンプン、水不溶性のデンプン、カルシウムカルボキシメチルセルロース、マグネシウムアルミニウムシリケート（Ｖｅｅｇｕｍ）、ラウリル硫酸ナトリウム、四級アンモニウム化合物など、およびこれらの組み合わせが挙げられる。

【０３１６】

例示的な表面活性化剤および／または乳化剤としては、限定されないが、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（ｃｈｏｎｄｒｕｘ）、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、羊毛脂、コレステロール、ワックスおよびレシチン）、コロイド状クレー（例えば、ベントナイト［ケイ酸アルミニウム］およびＶｅｅｇｕｍ［マグネシウムアルミニウムシリケート］）、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、トリアセチンモノステアレート、エチレングリコールジステアレート、グリセリルモノステアレートおよびプロピレングリコールモノステアレート、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、粉末状セルロース、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、ポリオキシエチレンモノステアレート［Ｍｙｒｊ　４５］、

ポリオキシエチレン水素化ヒマシ油、ポリエトキシル化ヒマシ油、ポリオキシメチレンステアレートおよびＳｏｌｕｔｏｌ）、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル（例えば、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ）、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）、ジエチレングリコールモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、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、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ　６８、Ｐｏｌｏｘａｍｅｒ　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、ドキュセートナトリウムなど、および／またはこれらの組み合わせが挙げられる。

【０３１７】

例示的な結合剤としては、限定されないが、デンプン（例えば、トウモロコシデンプンおよびデンプンペースト）；ゼラチン；糖類（例えば、ショ糖、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトール）；天然ゴムおよび合成ゴム（例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュモスの抽出物、パンワールゴム（ｐａｎｗａｒ　ｇｕｍ）、ガティゴム、イサポール皮の粘液（ｍｕｃｉｌａｇｅ　ｏｆ　ｉｓａｐｏｌ　ｈｕｓｋ）、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、微晶質セルロース、酢酸セルロース、ポリ（ビニル－ピロリドン）、マグネシウムアルミニウムシリケート（Ｖｅｅｇｕｍ）およびカラマツアラボガラクタン（ｌａｒｃｈ　ａｒａｂｏｇａｌａｃｔａｎ））；アルギン酸塩；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、およびこれらの組み合わせが挙げられる。

【０３１８】

例示的な防腐剤としては、酸化防止剤、キレート化剤、抗菌性防腐剤、抗真菌性防腐剤、アルコール防腐剤、酸性防腐剤および他の防腐剤を挙げることができる。例示的な酸化防止剤としては、限定されないが、α－トコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、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、メタ重亜硫酸ナトリウムおよび亜硫酸ナトリウムが挙げられる。例示的なキレート化剤としては、エチレンジアミンテトラ酢酸（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が挙げられる。例示的な抗菌性防腐剤としては、限定されないが、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、ブロノポール、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、イミドウレア、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が挙げられる。例示的な抗真菌性防腐剤としては、限定されないが、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が挙げられる。例示的なアルコール防腐剤としては、限定されないが、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、ヒドロキシベンゾエートおよびフェニルエチルアルコールが挙げられる。例示的な酸性防腐剤としては、限定されないが、ビタミンＡ、ビタミンＣ、ビタミンＥ、β－カロチン、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が挙げられる。他の防腐剤としては、限定されないが、トコフェロール、酢酸トコフェロール、デテロキシムメシレート（ｄｅｔｅｒｏｘｉｍｅ　ｍｅｓｙｌａｔｅ）、セトリミド、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム（ＳＬＥＳ）、亜硫酸水素ナトリウム、メタ

重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、Ｇｌｙｄａｎｔ　Ｐｌｕｓ、Ｐｈｅｎｏｎｉｐ、メチルパラベン、Ｇｅｒｍａｌｌ　１１５、ＧｅｒｍａｂｅｎＩＩ、Ｎｅｏｌｏｎｅ、ＫａｔｈｏｎおよびＥｕｘｙｌが挙げられる。特定の実施形態では、防腐剤は、酸化防止剤である。他の実施形態では、防腐剤はキレート化剤である。

【０３１９】

例示的な緩衝化剤としては、限定されないが、クエン酸バッファ溶液、酢酸バッファ溶液、リン酸バッファ溶液、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、グルセプト酸カルシウム、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、プロピオン酸、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、カルシウムヒドロキシドホスフェート、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、発熱物質を含まない水、等張性塩水、Ｒｉｎｇｅｒ溶液、エチルアルコールおよびこれらの組み合わせが挙げられる。

【０３２０】

例示的な滑沢剤としては、限定されないが、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、ベヘン酸グリセリル（ｇｌｙｃｅｒｙｌ　ｂｅｈａｎａｔｅ）、水素化植物油、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、およびこれらの組み合わせが挙げられる。

【０３２１】

例示的な油としては、限定されないが、アーモンド油、杏仁油、アボカド油、ババス油、ベルガモット油、ブラックカラントシード油、ルリヂサ油、ジュニパーターール油、カモミール油、キャノーラ油、キャラウェー油、カルナバ油、ヒマシ油、シナモン油、ココアバター、ココナツ油、タラの肝油、コーヒー油、トウモロコシ油、綿実油、エミュー油、ユーカリ油、月見草油、魚油、アマニ油、ゲラニオール、ヒョウタン油、グレープシード油、ヘーゼルナッツ油、ヒソップ油、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ油、ククイナッツ油、ラバンジン油、ラベンダー油、レモン油、リツェアクベバ油、マカデミアナッツ油、マロウ（ｍａｌｌｏｗ）油、マンゴーシード油、メドウフォームシード油、ミンク油、ナツメグ油、オリーブ油、オレンジ油、オレンジラフィー油、パーム油、パーム核油、桃仁油、ピーナッツ油、ケシの実油、パンプキンシード油、菜種油、米ヌカ油、ローズマリー油、ベニバナ油、サンダルウッド、サスカナ（ｓａｓｑｕａｎａ）油、セイボリー油、シーバックソーン油、ゴマ油、シアバター、シリコーン油、大豆油、ヒマワリ油、ティーツリー、アザミ油、ツバキ油、ベチバー油、クルミ油および小麦胚種油が挙げられる。油の例としては、限定されないが、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、シクロメチコーン、セバシン酸ジエチル、ジメチコーン３６０、ミリスチン酸イソプロピル、鉱物油、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコーン油およびこれらの組み合わせが挙げられる。

【０３２２】

経口投与用および非経口投与用の液体投薬形態としては、限定されないが、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が挙げられる。活性成分に加え、液体投薬形態は、当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤（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、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、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、ソルビタン脂肪酸エステル）およびこれらの混合物を含んでもよい。不活性希釈剤以外に、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味剤、香味剤および香料といったアジュバントを含んでもよい。非経口投与のための特定の実施形態では、本発明の複合体を、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ、アルコール、油、改質油、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマーおよびこれらの組み合わせのような可溶化剤と混合する。

【０３２３】

注射用製剤（例えば、滅菌注射用の水性懸濁物または油性懸濁物）は、適切な分散剤または湿潤剤と、懸濁剤とを用い、既知の技術にしたって配合してもよい。滅菌注射用製剤は、毒性のない非経口で許容される希釈剤または溶媒の滅菌注射用の溶液、懸濁物またはエマルションであってもよい（例えば、１，３－ブタンジオール溶液）。使用可能な許容されるビヒクルおよび溶媒は、水、Ｒｉｎｇｅｒ溶液、米国薬局方の塩化ナトリウム溶液および等張性塩化ナトリウム溶液である。これに加え、溶媒または懸濁媒体として、滅菌の固定化油が通常使用される。この目的のために、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含む任意の商品名の固定化油を使用してもよい。これに加え、オレイン酸のような脂肪酸を、注射用製剤で使用する。

【０３２４】

注射用配合物は、例えば、細菌を保持するフィルターで濾過することによって、または、滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって滅菌することができ、この配合物を、使用前に、滅菌水または他の滅菌注射用媒体に溶解または分散させることができる。

【０３２５】

薬物の効果を長引かせるために、皮下注射または筋肉注射の吸収速度を遅くすることが望ましいことが多い。吸収速度を遅らせるのは、水溶性が低い結晶性物質またはアモルファス物質を液体に懸濁させて使用することによって達成してもよい。薬物の吸収速度は、溶解速度に依存し、溶解速度は、結晶の大きさおよび結晶形態に依存する場合がある。あるいは、非経口投与される薬物形態の吸収を遅らせることは、油性ビヒクルに薬物を溶解または懸濁させることによって達成される。

【０３２６】

直腸投与用または膣投与用の組成物は、典型的には、坐剤であり、坐剤は、本発明の複合体と、適切な刺激のない賦形剤または担体（例えば、周囲温度では固体であるが、体温では液体であり、腸内または膣内で融解し、活性成分を放出するココアバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤用ワックス）とを混合することによって調製できる。

【０３２７】

経口投与用の固体投薬形態としては、カプセル、錠剤、丸薬、粉末および顆粒が挙げられる。このような固体投薬形態では、活性成分を、少なくとも１つの不活性な医薬的に許容される賦形剤または担体（例えば、クエン酸ナトリウムまたは二リン酸カルシウム）および／または（ａ）フィラーまたは増量剤（例えば、デンプン、ラクトース、ショ糖、グルコース、マンニトールおよびケイ酸）、（ｂ）バインダー（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、ショ糖およびアカシア）、（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、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケートおよび炭酸ナトリウム）、（ｅ）溶液保持剤（例えばパラフィン）、（ｆ）吸収促進剤（例えば、四級アンモニウム化合物）、（ｇ）湿潤剤（例えば、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート）、（ｈ）吸収剤（例えば、カオリンおよびベントナイトクレー）、および（ｉ）滑沢剤（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）およびこれらの混合物と混合する。カプセル、錠剤および丸薬の場合、投薬形態は、緩衝剤を含んでもよい。

【０３２８】

同様の種類の固体組成物を、ラクトースまたは乳糖のような賦形剤と、高分子量ポリエ

チレングリコールとを用い、軟質および硬質の充填型ゼラチンカプセルにフィラーとして使用してもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬および顆粒の固体投薬形態は、腸溶性コーティングおよび医薬配合分野で周知の他のコーティングのようなコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。この固体投薬形態は、場合により、乳白剤を含んでもよく、腸管の特定の部分で、場合により遅延放出様式で、活性成分のみを放出するか、または活性成分を優先的に放出する組成物であってもよい。使用可能な包埋組成物の例としては、ポリマー基質およびワックスが挙げられる。同様の種類の固体組成物を、ラクトースまたは乳糖のような賦形剤と、高分子量ポリエチレングリコールとを用い、軟質および硬質の充填型ゼラチンカプセルにフィラーとして使用してもよい。

【０３２９】

活性成分を、上述のような１つ以上の賦形剤とともに、マイクロカプセルに入れてもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬および顆粒の固体投薬形態は、腸溶性コーティング、放出制御コーティングおよび医薬配合分野で周知の他のコーティングのようなコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。このような固体投薬形態では、活性成分は、少なくとも１つの不活性希釈剤（例えば、ショ糖、ラクトースまたはデンプン）と混合してもよい。このような投薬形態は、通常の実施の場合、不活性希釈剤以外のさらなる基質（例えば、錠剤の滑沢剤および他の錠剤助剤（例えば、ステアリン酸マグネシウムおよび微晶質セルロース））を含んでもよい。カプセル、錠剤および丸薬の場合、投薬形態は、緩衝剤を含んでもよい。この固体投薬形態は、場合により、乳白剤を含んでもよく、腸管の特定の部分で、場合により遅延放出様式で、活性成分のみを放出するか、または活性成分を優先的に放出する組成物であってもよい。使用可能な包埋組成物の例としては、ポリマー基質およびワックスが挙げられる。

【０３３０】

本発明の複合物の局所投与用および／または経皮投与用の投薬形態としては、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／またはパッチを挙げることができる。一般的に、活性成分を、滅菌条件下で、医薬的に許容される担体および／または任意の必要な防腐剤および／または必要な場合にはバッファと混合する。さらに、本発明は、経皮パッチの使用も想定しており、経皮パッチは、活性成分を体内に制御放出するという利点を有するものが多い。このような投薬形態は、例えば、活性成分を適切な媒体に溶解および／または分散させることによって調製してもよい。あるいは、またはこれに加え、速度制御膜を提供することによって、および／または活性成分をポリマーマトリックスおよび／またはゲルに分散させることによって、速度を制御してもよい。

【０３３１】

本明細書に記載の医薬組成物を皮膚内部に送達するために使用するのに適したデバイスは、米国特許第４，８８６，４９９号；第５，１９０，５２１号；第５，３２８，４８３号；第５，５２７，２８８号；第４，２７０，５３７号；第５，０１５，２３５号；第５，１４１，４９６号；および第５，４１７，６６２号に記載されるような、短い針のついたデバイスである。皮膚内部投与用組成物は、針が皮膚内に有効に通過する長さを制限したデバイス（例えば、ＰＣＴ公開番号ＷＯ　９９／３４８５０に記載のもの、およびその機能的等価体）によって投与してもよい。液体ジェット式注射によって液体ワクチンを真皮に送達するジェット式注射用デバイスおよび／または針を角質層に通し、真皮に液体を噴射するジェット式注射用デバイスが適している。ジェット式注射用デバイスは、例えば、米国特許第５，４８０，３８１号；第５，５９９，３０２号；第５，３３４，１４４号；第５，９９３，４１２号；第５，６４９，９１２号；第５，５６９，１８９号；第５，７０４，９１１号；第５，３８３，８５１号；第５，８９３，３９７号；第５，４６６，２２０号；第５，３３９，１６３号；第５，３１２，３３５号；第５，５０３，６２７号；第５，０６４，４１３号；第５，５２０，６３９号；第４，５９６，５５６号；第４，７９０，８２４号；第４，９４１，８８０号；第４，９４０，４６０号；およびＰＣＴ公開番号ＷＯ　９７／３７７０５およびＷＯ　９７／１３５３７に記載されている。圧縮ガ

スを使用し、粉末形態のワクチンを皮膚の外側層から真皮に運ぶ、粉末／粒子を高速噴射して送達するデバイスが適している。あるいは、またはそれに加え、従来のツベルクリン法による皮膚内投与で、従来のシリンジを使用してもよい。

【０３３２】

局所投与に適した配合物としては、限定されないが、液体および／または半液体の製剤（例えば、塗布薬、ローション、水中油エマルションおよび／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）が挙げられる。局所投与可能な配合物は、例えば、活性成分を約１％～約１０％（ｗ／ｗ）含むが、活性成分の濃度は、活性成分が溶媒に溶ける溶解限界と同程度まで高くてもよい。局所投与用配合物は、本明細書に記載の１つ以上のさらなる成分を含んでもよい。

【０３３３】

本発明の医薬組成物は、口腔を経て肺投与するのに適した配合物で調製され、包装され、および／または販売されてもよい。このような配合物は、活性成分を含み、直径が約０．５～約７ｎｍであるか、または約１～約６ｎｍの乾燥粒子を含んでもよい。このような組成物は、簡便には、噴射剤の流れによって粉末を分散させる乾燥粉末用容器を含むデバイスおよび／または自己噴射性の溶媒／粉末分散容器（例えば、密閉容器中で、低沸点噴射剤に溶解および／または懸濁させた活性成分を含むデバイス）を用いて投与する、乾燥粉末の形態である。このような粉末は、粒子の少なくとも９８重量％の直径が０．５ｎｍよりも大きく、粒子の少なくとも９５％の直径が７ｎｍ未満である粒子を含む。あるいは、粒子の少なくとも９５重量％の直径が１ｎｍよりも大きく、粒子の少なくとも９０％の直径が６ｎｍ未満である粒子を含む。乾燥粉末組成物は、固体微粉末の希釈剤（例えば、糖）を含んでもよく、簡便には、単位投薬形態で提供される。

【０３３４】

低沸点噴射剤は、一般的に、常圧で沸点が６５°Ｆ以下の液体噴射剤を含む。一般的に、噴射剤は、組成物の５０～９９．９％（ｗ／ｗ）を構成し、活性成分は、組成物の０．１～２０％（ｗ／ｗ）を構成してもよい。噴射剤は、さらなる成分、例えば、液体の非イオン性界面活性剤および／または固体のアニオン性界面活性剤および／または固体の希釈剤（活性成分を含む粒子と同程度の粒径を有してもよい）を含んでもよい。

【０３３５】

肺送達用に配合された本発明の医薬組成物は、溶液および／または懸濁物の液滴の形態で活性成分を提供してもよい。このような配合物は、場合により、滅菌の活性成分を含む水溶液および／または希アルコール溶液および／または懸濁物として、調製され、包装され、および／または販売されてもよく、簡便には、任意の噴射デバイスおよび／または噴霧デバイスを用いて投与してもよい。このような配合物は、１つ以上のさらなる成分（例えば、限定されないが、サッカリンナトリウム、揮発性油のような香味剤、緩衝化剤、表面活性化剤および／またはメチルヒドロキシベンゾエートのような防腐剤）を含んでもよい。この投与経路で与えられる液滴は、平均直径が、約０．１～約２００ｎｍの範囲にあってもよい。

【０３３６】

肺送達に有用な本明細書に記載の配合物は、本発明の医薬組成物を経鼻投与するのにも有用である。経鼻投与に適した別の配合物は、活性成分を含み、平均粒径が約０．２～５００μｍの粗い粉末である。このような配合物は、鼻から吸う様式で、すなわち、粉末の入った容器から、鼻孔にすばやく吸引することによって投与される。

【０３３７】

経鼻投与に適した配合物は、例えば、約０．１％（ｗ／ｗ）～１００％（ｗ／ｗ）の活性成分を含んでもよく、本明細書に記載の１つ以上のさらなる成分を含んでもよい。本発明の医薬組成物は、口腔投与に適した配合物で調製され、包装され、および／または販売されてもよい。このような配合物、例えば、従来の方法を用いて調製される錠剤および／または薬用キャンデーの形態であってもよく、例えば、活性成分０．１～２０％（ｗ／ｗ

）と、経口で溶解可能な組成物および／または分解可能な組成物を含む残り成分と、場合により、本明細書に記載の１つ以上のさらなる成分とを含んでもよい。または、口腔投与に適した配合物は、活性成分を含む粉末、および／またはエアロゾル化した溶液および／またはおよび／または懸濁物、および／または霧状にした溶液および／または懸濁物であってもよい。このような粉末状配合物、エアロゾル化した配合物および／またはエアロゾル化した配合物は、分注すると、平均粒径および／または平均液滴のサイズは、約０．１～約２００ｎｍの範囲であり、本明細書に記載の１つ以上のさらなる成分を含んでもよい。

【０３３８】

本発明の医薬組成物は、眼投与に適した配合物で、調製され、包装され、および／または販売されてもよい。このような配合物は、例えば、例えば、活性成分０．１／１．０％（ｗ／ｗ）の水性または油性の液体担体の溶液および／または懸濁物を含む点眼薬の形態であってもよい。このような点眼薬は、緩衝化剤、塩および／または本明細書に記載の１つ以上の他のさらなる成分を含んでもよい。有用な他の眼投与用配合物としては、活性成分を微晶質形態および／またはリポソーム製剤に含む配合物が挙げられる。点耳薬および／または点眼薬は、本発明の範囲内であることが想定されている。

【０３３９】

配合物および／または薬剤の製造に関する一般的な考察は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ ２１ｓｔ ｅｄ．、Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ、２００５に記載されている。

【０３４０】

（投与）

いくつかの実施形態では、治療的に有効量の本発明の医薬組成物を、疾患、障害および／または状態であると診断される前、診断と同時、および／または診断された後に、患者および／または臓器に送達する。いくつかの実施形態では、治療的に有効量の本発明の医薬組成物を、疾患、障害および／または状態を発症する前、発症と同時、および／または発症した後に、患者および／または臓器に送達する。いくつかの実施形態では、本発明の複合物の量は、疾患、障害および／または状態疾患、障害および／または状態の１つ以上の症状または特徴を治療し、改善し、軽減し、回復し、発症を遅らせ、進行を抑制し、重篤度を減らし、および／または発生率を減らすのに十分な量である。

【０３４１】

本組成物は、本発明の方法にしたがって、治療に有効な任意の量および治療に有効な任意の投与経路で投与してもよい。実際に必要な量は、被験体によって変わり、被験体の種族、年齢および全体的な状態、感染の重篤度、特定の組成物、投与態様、活性態様などによって変わる。本発明の組成物は、典型的には、投与しやすく、均一に投薬できるように、単位投薬形態で配合される。しかし、本発明の組成物の１日の合計使用量は、妥当な医学的判断の範囲内で主治医が決めることが理解されるであろう。任意の特定の被験体または臓器にとって特に治療的に有効な投薬量は、種々の因子（治療される障害および障害の重篤度；使用する特定の活性成分の活性；使用する特定の組成物；被験体の年齢、体重、全体的な健康状態、性別および食事；投与時間、投与経路および使用する特定の活性成分の排出速度；治療継続期間；使用する特定の活性成分と組み合わせて、または同時に使用する薬物；および医学分野で周知の同様の因子を含む）によって変わる。

【０３４２】

本発明の医薬組成物は、任意の経路で投与されてもよい。いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、種々の経路（経口、静脈内、筋肉内、動脈内、髄内、くも膜下、皮下、脳室内、経皮、真皮内、直腸、膣内、腹腔内、局所（粉末、軟膏、クリームおよび／または液滴によって）、粘膜、経鼻、口腔、腸内、舌下；気道内、気管支内への注入および／または吸入；および／または経口スプレー、経鼻スプレーおよび／またはエアロゾル）で投与される。特に想定される経路は、静脈注射による全身投与、血液および／または

リンパによる局所的投与、および／または罹患部位への直接投与である。一般的に、最も適切な投与経路は、薬剤の性質（例えば、胃腸管環境での安定性）、被験体の状態（例えば、被験体が経口投与に耐えられるかどうか）などの種々の因子によって変わる。現時点で、肺および／または呼吸器系に直接治療薬剤を送達するには、経口および／または経鼻スプレーおよび／またはエアロゾルによる経路が、最も一般的に使用される。しかし、本発明は、薬物送達の科学において利点があると考えられる任意の適切な経路による、本発明の医薬組成物の送達を包含する。

【０３４３】

特定の実施形態では、本発明の複合物は、所望の治療効果を得るために、１日あたり、被験体の体重１ｋｇあたり、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を送達するのに十分な投薬濃度で、１日に１回以上投与されてもよい。望ましい投薬量を、１日に３回、１日に２回、１日に１回、１日おき、３日おき、１週間おき、２週間おき、３週間おき、または４週間おきに送達してもよい。特定の実施形態では、望ましい投薬量を、複数回に分けて投与して送達してもよい（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、またはそれ以上の回数投与）。

【０３４４】

いくつかの実施形態では、本発明は、本発明のポリペプチドを含む「治療カクテル」を包含する。いくつかの実施形態では、本発明のポリペプチドは、複数の標的に結合可能な１種類の物質を含む。いくつかの実施形態では、異なる本発明のポリペプチドは、異なる部分を標的化する物質を含み、異なる部分を標的化する全ての物質を、同じ標的に結合させることもできる。いくつかの実施形態では、異なる本発明のポリペプチドは、異なる部分を標的化する物質を含み、異なる部分を標的化する全ての物質を、異なる標的に結合させることもできる。いくつかの実施形態では、このような異なる標的は、同じ細胞種と関係があってもよい。いくつかの実施形態では、このような異なる標的は、異なる細胞種と関係があってもよい。

【０３４５】

本発明のポリペプチドおよび本発明の医薬組成物を、組み合わせ治療で使用可能であることも理解されるであろう。組み合わせ計画で使用するための特定の治療（治療薬または手技）の組み合わせは、所望の治療薬および／または手技の適合性、および達成される所望の治療効果を考慮する。使用される治療によって、同じ目的の所望の効果を達成してもよく（例えば、腫瘍の検出に有用な本発明の複合体を、腫瘍の検出に有用な別の薬剤と同時に投与してもよい）、または異なる効果を達成してもよい（例えば、任意の副作用の制御）。

【０３４６】

本発明の医薬組成物は、単独で投与されてもよいし、１つ以上の他の治療薬剤と組み合わせて投与されてもよい。「～と組み合わせて」とは、薬剤を同時に投与しなければならないこと、および／または一緒に送達するために配合しなければならないことを意図していないが、これらの送達方法も、本発明の範囲内である。この組成物は、１つ以上の他の所望の治療薬または手技と同時に、１つ以上の他の所望の治療薬または手技の前または後に投与することができる。一般的に、それぞれの薬剤は、その薬剤について決定された投薬量および／または時間計画に沿って投与する。さらに、本発明は、本発明の医薬組成物を、組成物のバイオアベイラビリティを高め、代謝を減らし、および／または代謝を調節し、排泄を抑制し、および／または体内での分配を調節する薬剤と組み合わせて送達することを包含する。

【０３４７】

組み合わせ計画で使用するための治療（治療薬および／または手技）の特定の組み合わせは、所望の治療薬および／または手技の適合性、および／または達成される所望の治療

効果を考慮する。使用する治療は、同じ障害について所望の効果を達成してもよく（例えば、本発明のポリペプチドを、同じ障害を治療するのに使用する別の生体活性を有する薬剤と同時投与してもよく）、および／または異なる効果を達成してもよい（例えば、任意の副作用の制御）。いくつかの実施形態では、本発明のポリペプチドは、米国食品医薬品局で承認された、第２の生体活性を有する薬剤とともに投与される。

【０３４８】

この組み合わせで使用する生体で活性のある薬剤の量は、１個の組成物で一緒に投与されてもよいし、異なる組成物で別個に投与されてもよいことも、さらに理解されるであろう。

【０３４９】

一般的に、この組み合わせで使用する生体で活性のある薬剤が、個々に使用される濃度を超えない濃度で使用されることも予想される。いくつかの実施形態では、組み合わせで使用される濃度は、個々に使用される濃度よりも低い。

【０３５０】

いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、任意の生体で活性のある薬剤と組み合わせて投与してもよいし、癌の１つ以上の症状または特徴を治療し、改善し、軽減し、回復し、発症を遅らせ、進行を抑制し、重篤度を減らし、および／または発生率を減らすのに有用な治療計画と組み合わせて投与してもよい。例えば、本発明の組成物は、従来の癌治療（限定されないが、外科手術、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、免疫療法、補完療法または代替療法、およびこれらの任意の組み合わせ）と組み合わせて投与してもよい。

【０３５１】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、腫瘍を除去する手術と組み合わせて投与してもよい。患者の残った体へのダメージは最小限にするか、またはまったくダメージを与えずに、腫瘍を完全に除去することが、典型的な癌治療の最終目標であるため、手術は、腫瘍の一部分または全部を物理的に除去するために行うことが多い。手術で腫瘍を完全に除去することが不可能な場合、さらなる治療（例えば、化学療法、ホルモン療法、免疫療法、補完療法または代替療法）を使用してもよい。

【０３５２】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、放射線療法と組み合わせて投与してもよい。放射線療法（放射線治療、Ｘ線治療またはＸ線照射とも呼ばれる）は、電離放射線を使用し、癌細胞を殺し、腫瘍を小さくする。放射線療法を使用し、脳癌、乳癌、頸癌、喉頭癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌、皮膚癌、胃癌、子宮癌または軟組織肉腫を含む、ほとんどの種類の固体腫瘍を治療してもよい。放射線を使用し、白血病およびリンパ腫を治療することもできる。放射線療法は、外部ビーム放射線療法（ＥＢＲＴ）を介して外側から投与してもよく、または小線源療法によって内側から投与してもよい。典型的には、放射線療法の効果は、局所的であり、治療領域に限定される。放射線療法は、遺伝物質に傷をつけ、腫瘍細胞が成長し、分割するのを防ぐことによって、治療される領域（例えば、標的臓器、組織および／または細胞）の腫瘍に損傷を与えるか、または破壊する。一般的に、放射線療法は、近くに存在する健康な組織への損傷を制限しつつ、可能な限り多くの腫瘍細胞を損傷させようと試みる。したがって、複数回投薬し、各回の間に健康な組織を回復させることが多い。

【０３５３】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、免疫療法と組み合わせて投与される。免疫療法は、種々の癌の形態で使用可能な、腫瘍に対する免疫機構を使用するものである。例えば、乳癌（例えば、トラスツズマブ／Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標））、白血病（例えば、ゲムツズマブオゾガマイシン／Ｍｙｌｏｔａｒｇ（登録商標））および非ホジキン型リンパ腫（例えば、リツキシマブ／Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標））。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、問題となっている癌細胞に特徴的なタンパク質に対するモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、免疫系の応答を調節する

サイトカインである。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、ワクチンであってもよい。

【０３５４】

いくつかの実施形態では、ワクチンは、癌の発症を予防および／または遅らせるために投与することができる。いくつかの実施形態では、癌ワクチンは、発癌性感染因子による感染を予防することによって、癌の発症を予防および／または遅らせる。いくつかの実施形態では、癌ワクチンは、癌に特異的なエピトープに対する免疫応答を作り出すことによって、癌の発症を予防および／または遅らせる。癌ワクチンの一例を与えるために、ＨＰＶ　１６型および１８型の実験ワクチンは、この種のＨＰＶの感染を１００％予防することが示され、主要な頸癌の大部分を予防することができる（Ｈａｒｐｅｒら、２００４、Ｌａｎｃｅｔ、３６４：１７５７）。

【０３５５】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、補完的および代替的な医薬治療と組み合わせて投与される。いくつかの例示的な補完測定としては、限定されないが、植物性医薬（例えば、固体腫瘍を治療するために、従来の化学療法と組み合わせてヤドリギ抽出物を使用）；化学療法に関連する悪心および吐き気を管理し、手術に関連する痛みを制御するための鍼；祈り；精神的なアプローチ（例えば、「想像」または瞑想）は、痛みの緩和に役立つか、または気分を高める。いくつかの例示的な代替的な測定としては、限定されないが、食事および他のライフスタイルの変更（例えば、野菜中心の食事、グレープダイエットおよびキャベツダイエット）が挙げられる。

【０３５６】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、嫌な、不快な、および／または危険な副作用があることの多い、本明細書に記載の任意の癌治療と組みわせて投与される。例えば、慢性疼痛は、癌自体または治療（すなわち、手術、放射線、化学療法）によって組織が連続的に損傷を受ける結果生じることが多い。この代わりに、またはこれに加えて、このような治療は、髪の抜け落ち、悪心、吐き気、下痢、便秘、貧血、栄養失調、免疫系の抑制、感染、敗血症、出血、二次的な新生物、心臓毒性、肝臓毒性、腎臓毒性、中毒性難聴などを伴うことも多い。したがって、本明細書に記載の従来の癌治療のいずれかと組み合わせて投与される本発明の組成物は、癌治療の一つ以上の副作用の発生を治療し、改善し、軽減し、回復し、発症を遅らせ、進行を抑制し、重篤度を減らし、および／または発生率を減らすのに有用な治療薬または治療計画と組み合わせて投与してもよい。いくつかの例を与えるために、疼痛を、オピオイドおよび／鎮痛薬（例えば、モルヒネ、オキシコドン、制吐薬など）で治療することができ、悪心および嘔吐を、５－ＨＴ$_3$阻害剤（例えば、ドラセトロン／Ａｎｚｅｍｅｔ（登録商標）、グラニセトロン／Ｋｙｔｒｉｌ（登録商標）、オンダンセトロン／Ｚｏｆｒａｎ（登録商標）、パロンセトロン／Ａｌｏｘｉ（登録商標））および／またはサブスタンスＰ阻害剤（例えば、アプレピタント／Ｅｍｅｎｄ（登録商標））で治療することができ、免疫抑制を、輸血で治療することができ、感染および／または敗血症を、抗生物質（例えば、ペニシリン、テトラサイクリン、セファロスポリン、スルホンアミド、アミノ配糖体など）で治療することができる。

【０３５７】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、癌の一つ以上の症状または特徴を診断するのに有用な任意の治療薬剤または治療計画（例えば、腫瘍の存在を検出し、および／または位置を検出する）と組み合わせて投与されてもよく、および／または本発明の診断法は、任意の治療薬剤または治療計画と組み合わせて行われてもよい。いくつかの実施形態では、本発明の複合体は、一つ以上の他の診断薬と組み合わせて使用されてもよい。一例を与えるために、腫瘍を検出するのに使用する複合体は、腫瘍の検出に有用な他の薬剤と組み合わせて投与してもよい。例えば、本発明の複合体を、従来の組織生検と組み合わせて投与し、その後、免疫組織化学的染色試験および血清学的試験（例えば、前立腺血清抗原試験）を行ってもよい。これに代えて、またはこれに加えて、本発明の複合体を、コンピュータ断層撮影（ＣＴ）スキャンおよび／またはＭＲＩで使用するコントラスト剤と組

み合わせて投与してもよい。

【０３５８】

（キット）

本発明は、本発明の１つ以上のポリペプチドを含む、種々のキットを提供する。例えば、本発明は、本発明のポリペプチドと、使用指示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んでいてもよい。キットは、多くのさらなる成分または試薬を任意の組み合わせて含んでもよい。あらゆる種々の組み合わせが明示的に記載されているわけではないが、これらの組み合わせは、本発明の範囲に含まれる。

【０３５９】

本発明の特定の実施形態によれば、キットは、例えば、（ｉ）送達される１つ以上の本発明のポリペプチドおよび１つ以上の特定の生体で活性のある薬剤と、（ｉｉ）処置の必要な被験体に複合体を投与するための指示書とを含んでもよい。

【０３６０】

キットは、典型的には、例えば、プロトコルを含み、および／または本発明のポリペプチドを製造する条件、本発明のポリペプチドを処置の必要な被験体に投与する条件、本発明の新規ポリペプチドを設計する条件などを記載する指示書を含む。キットは、一般的に、１つ以上の入れ物または容器を含み、本発明の成分および試薬のいくつかまたは全部を別個に入れてもよい。キットは、個々の容器を閉じる手段（市販の比較的厳重な密閉手段、例えば、プラスチックの箱）を備えていてもよく、指示書、発泡スチレンのような包装材料などが入っていてもよい。識別子（例えば、バーコード、無線識別（ＩＤ）タグなど）が、キットの内部または表面に存在していてもよいし、キットに含まれる１つ以上の入れ物または容器の内部または表面に存在していてもよい。識別子を使用し、例えば、品質の制御、棚卸の制御、運搬、作業場への移動などの目的で、キットを個々に特定することができる。

【実施例】

【０３６１】

以下の実施例によって、本発明をさらに特定的に示す。しかし、本発明は、これらの実施例によって、いかなる様式にも限定されない。

【０３６２】

（実施例１　タンデム閉環メタセシスによる、αらせんペプチドのステッチング）

ステッチングされたペプチドのスピロ結合を与えるビスオレフィンアミノ酸には、ビス－ペンテニルグリシン（B_5）を選択した（図１Ｄ）。１個の炭化水素ステープリングを用いた試験から、Ｓ配置であり、Ｎ末端S_5残基と組み合わせる場合、B_5の炭素鎖長５が、Ｃ末端でのｉ，ｉ＋４ステープリングに最適であり、Ｒ配置であり、Ｃ末端S_8残基と組み合わせる場合、B_5の炭素鎖長５が、Ｎ末端でのｉ，ｉ＋７ステープリングに最適であることが確立された（Ｓｃｈａｆｍｅｉｓｔｅｒら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．（２０００）１２２：５８９１－５８９２）。Ｎ末端にS_5（ｉ）、中央部にB_5（ｉ＋４）、Ｃ末端にS_8（ｉ＋４＋７）を有し、４個の末端オレフィンを有するペプチドは、電気的には等価であるが、ペプチド骨格に対する結合の観点から、位置化学的に異なっている。

【０３６３】

分子内反応経路のみを考慮すると、タンデム－ＲＣＭによって、３種類の位置異性体生成物２、３および４を得ることができる（図１Ａ）。ＲＣＭ中に、B_5の２個のオレフィンが互いに反応（反応ａ）して得られる９員環は、残基内ＲＣＭで生成する他のものよりも小さい環であるため、この２個のオレフィンが優先的に互いに反応する可能性が、特に興味深い。

【０３６４】

あらゆる可能な反応経路を観察するために、本願発明者らは、ＲＮａｓｅ　ＡのＣ－ペプチドの配列を用いた単離によって試験する、モデル試験を行った（Ｂｉｅｒｚｙｎｓｋｉ、Ａ．；Ｋｉｍ、Ｐ．Ｓ．；Ｂａｌｄｗｉｎ、Ｒ．Ｌ．Ｐｒｏｃ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．

Ｕ．Ｓ．Ａ．１９８２、７９、２４７０－２４７４）。反応ａを試験するために、B_5のみを組み込むことによって、ＲＣＭには適していない基質であるモデルペプチドを設計した（表５のＩＩ）。この物質は、おそらくシクロノネニル生成物Ａを生じる遷移状態に環のひずみがあるため、文献では、シクロノネニル生成物を得るＲＣＭの例は報告されていない。Ｆｍｏｃアミノ酸B_5のエチルエステルも、同様の条件下でシクロノネニル生成物は得られておらず、代わりに、唯一の生成物として、二量体の１８員環メタセシス生成物が生成した（スキーム２）。

【０３６５】

【表５】

表 5. ペプチド基質の配列およびメタセシス反応での変換率

	基質の配列 [a]			%変換 [b]	
		配列番号	モデリングしたRxn	2h	+2h[c]
I	Ac–EWAETAAAKFLAAHA, **9**	**配列番号 1**		–	–
II	Ac–EWAETAA$\mathbf{B_5}$KFLAAHA	**配列番号 2**	*a*	<2[d]	<2[d]
III	Ac–EWA$\mathbf{S_5}$TAAAKFLAAH$\mathbf{S_8}$	**配列番号 3**	*b*	<2[d]	<2[d]
IV	Ac–EWA$\mathbf{S_5}$TAA$\mathbf{R_5}$KFLAAHA	**配列番号 4**	*c*	<2[d]	<2[d]
V	Ac–EWAETAA$\mathbf{S_5}$KFLAAH$\mathbf{S_8}$	**配列番号 5**	*d*	48	–
VI	Ac–EWA$\mathbf{S_5}$TAA$\mathbf{S_5}$KFLAAHA	**配列番号 6**	*e*	>98	–
VII	Ac–EWAETAA$\mathbf{R_5}$KFLAAH$\mathbf{S_8}$	**配列番号 7**	*f*	>98	–
VIII	Ac–EWAS_5TAA$\mathbf{S_5}$KFLAAH*[e]	**配列番号 8**		(**生成物 6**) >98	–
IX	Ac–EWA*TAA$\mathbf{R_5}$KFLAAH$\mathbf{S_8}$[e]	**配列番号 9**		(**生成物 5**) >98	–
X	Ac–EWA$\mathbf{S_5}$TAA$\mathbf{B_5}$KFLAAH$\mathbf{S_8}$	**配列番号 10**		(**生成物 4**[f]) >98	–
XI	Ac–EWA$\mathbf{S_5}$TAA$\mathbf{B_5}$KFL$\mathbf{R_5}$AHA	**配列番号 11**		(**生成物 8**[f]) >98	–

[a]２０ｍｏｌ％　Ｇｒｕｂｂｓ触媒[4] [b]をジクロロメタン中で用い、完全に保護されたペプチドを有する固体支持体で、メタセシスを行った。[b]樹脂から開裂させた後、逆相ＨＰＬＣで決定した場合の変換率［生成物／（生成物＋出発物質）］。[c]新しい触媒を用いて、２回目の２時間メタセシス反応を行った後の生成物の収率。[d]ＲＣＭ生成物は検出されなかった。[e]星印は、α－アミノイソ酪酸（Ａｉｂ）をあらわし、この物質は、α，α－二置換アミノ酸S_5およびS_8のらせん安定化効果を模倣するために組み込まれた。[f]二重ＲＣＭ生成物。

【０３６６】

反応ｂを試験するために作成したペプチドも、感知できるほどの量の生成物を得ることはできなかった（表５のＩＩＩ）。この結果から、ａ＋ｂタンデム－ＲＣＭ経路は好ましくないことが示され、残ったそれ以外の２つの経路は、ｃ＋ｄとｅ＋ｆであった。モデルペプチドでは、反応ｃは起こらず、ｄのみが中程度の収率で進行した（それぞれ、ＩＶおよびＶ）。一方、種々の試験結果から予想されるように、反応ｅおよび反応ｆは、効率よく進行した（それぞれ、ＶＩおよびＶＩＩ）（Ｓｃｈａｆｍｅｉｓｔｅｒ、Ｃ．Ｅ．；Ｐｏ、Ｊ．；Ｖｅｒｄｉｎｅ、Ｇ．Ｌ．Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．２０００、１２２、５８９１－５８９２を参照）。これらのペプチドで、ＲＣＭが優れた選択性で進行することは、ＶＩとＩＶを比較すれば明らかであり、１個の立体中心の配座が逆になると、ほぼ定量的に進行した反応が起こらなくなる。

【０３６７】

６種類の１箇所のＲＣＭ反応のうち、最も効果的な２種類の反応は、ｅおよびｆであった。この優先的な反応性は、ステッチングされたらせんを導入するのに必要な、全部で４個のオレフィン連結部を含有するペプチドを用いて保持され、ｅ＋ｆ経路は、生成物４を高純度で与えるのに十分なほど、有利な反応である。このことを試験するために、本願発明者らは、ペプチド１を合成し、上述の成分を反応させたのと同じ条件下でＲＣＭ反応させ、ペプチドを脱保護し、生成物をＬＣＭＳで分析した。生成した混合物の９０％を単一

生成物のピークが占めており、残りは、未反応の出発物質であった。この生成物は、タンデムメタセシスの予想生成物の分子量を有していた（すなわち、１からエチレン２モル当量を引いた分子量）。Ｅｄｍａｎ分解によって、オレフィンを含有するアミノ酸のみがＲＣＭ反応で変化することがわかった。樹脂に結合した１で、２回目のＲＣＭ反応を行い、本願発明者らは、生成物の変換率を９８％より高くすることができた。１箇所のＲＣＭ反応の結果、タンデム－ＲＣＭ生成物として４が最も生成しやすい構造であることがわかり、２個の可能なステッチングされた生成物３および４のコンピュータ分析によって、この結果を確認した。分子モデリングによって、生成物４の二重結合異性体のうち、最もエネルギーが低いものは、３の最も安定な異性体のエネルギーよりも約１５ｋｃａｌ／ｍｏｌ低いことが示された。この結果は、一部には、生成物３で生じる３箇所のｓｙｎ－ペンタン相互作用によるものである。コンピュータ分析によって、ｉ，ｉ＋４オレフィンがｃｉｓの配置をとることによって、約２．５ｋｃａｌ／ｍｏｌ有利になることが示され、ｉ，ｉ＋７オレフィンには、このような配置の偏りはなく、したがって、元々の触媒が有しているｔｒａｎｓオレフィンを生成しやすい性質が優先する。

【０３６８】

円二色性（ＣＤ）を測定し、好ましい配座に対するステッチングの効果と、ペプチドの熱安定性を決定した。ステッチングされたペプチド４は、αらせんに特徴的なＣＤ値を示しているが、１箇所ステープリングされたペプチド５および６よりも、温度の影響を受けにくかった（図２Ａ、２Ｂおよび３Ｂ）。実際に、５は、５７℃で競争的な融解転移を受けるが、９５℃でも、５０％を超えるペプチド４がαらせん性を保持していた。（さらなる融解データは、図４を参照）。ペプチド４がペプチド５よりもらせん安定性が大きいことは、トリプシン消化に対する抵抗性を高めることにも関与し、非常に大量のトリプシン存在下で、ステッチングされたペプチド４の半減期はほぼ3時間を示した（１７２分、図２Ｃ）。

【０３６９】

ｉ＋４＋４構造を有する、ステッチングされたペプチドを生成する可能性を調べるために、本願発明者らは、片側での規則（ｈａｌｆ－ｓｉｔｅ　ｒｕｌｅ）を再び適用し、ペプチド７を設計した（表１のＸＩ）。この基質は、効率よくＲＣＭを受け、二重に架橋した生成物が得られた。コンピュータ分析により、ステッチングされた生成物８（図１Ｃ）のオレフィンは、安定なαらせんを生成するためには、両方ともｃｉｓ配置でなければならない。８は、ステープリングされたペプチド５よりも明らかにらせん性が大きく、ｉ＋４＋７ステッチングされたペプチド４よりもらせん性が小さいことが示され、８の見かけ融解挙動が複雑なため、正確なT_mの決定はできなかった。

【０３７０】

（一般的な実験法）

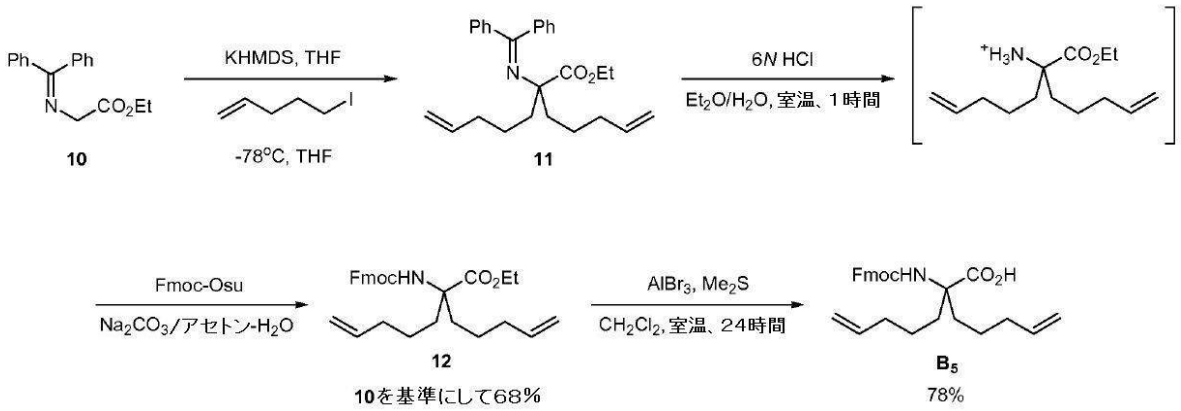
市販の溶媒および試薬は、他の意味であると示されていない限り、購入した状態のまま使用した。テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）は、乾燥窒素下、ベンゾフェノン存在下、ナトリウム金属を加えて蒸留した。ジクロロメタン（CH_2Cl_2）は、乾燥窒素下、水素化カルシウムを加えて蒸留した。水分に感受性の高い試薬を用いる反応は、不活性な乾燥アルゴン雰囲気下で行った。すべてのガラス器具は、使用前に乾燥し、すべての液体は、乾燥したシリンジと針で移動させた。すべてのＮＭＲスペクトルは、Ｖａｒｉａｎ　Ｍｅｒｃｕｒｙ　４００型分光計で記録した。^{1}H ＮＭＲスペクトルおよび^{13}C ＮＭＲスペクトルの化学シフト（δ）は、それぞれ、残った溶媒のプロトンまたは炭素に対するｐｐｍで報告した。高解像度ＥＳＩマススペクトルは、ＬＣＴ質量分析計（Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　Ｉｎｃ．、Ｂｅｖｅｒｌｙ、ＭＡ）で得た。ペプチドは、９．４×２５０ｍｍ　Ａｇｉｌｅｎｔ　C_{18}逆相カラムを用い、Ａｇｉｌｅｎｔ　１１００型ＨＰＬＣを用い、逆相ＨＰＬＣで精製した。精製したペプチドの分析は、Ａｇｉｌｅｎｔ　１１００型ＬＣ／ＭＳＤ電子スプレー捕捉法によって、３．５×１５０ｍｍ　Ａｇｉｌｅｎｔ　C_{18}逆相カラムで行った。

【０３７１】

スキーム１．Ｆｍｏｃ保護されたビス－ペンテニルグリシンＢ$_5$の合成

【０３７２】

【化８１－１】



（エチル　２－（ジフェニルメチレンアミノ）－２－（ペンタ－４－エニル）ヘプタ－６－エノエート（１１））

Ｎ－（ジフェニルメチレン）グリシンエチルエステル１０のジアルキル化ですでに記載した手順を改変した後、その手順を使用した（Ｄｅｎｍａｒｋ、Ｓ．Ｅ．；Ｓｔａｖｅｎｇｅｒ、Ｒ．Ａ．；Ｆａｕｃｈｅｒ、Ａ．－Ｍ．；Ｅｄｗａｒｄｓ、Ｊ．Ｐ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９７、６２、３３７５－３３８９を参照）。Ｎ－（ジフェニルメチレン）グリシンエチルエステル１０（１３．６３ｇ、５１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２５０ｍＬ）溶液を撹拌し、－７８℃で、ＫＨＭＤＳ（１１．２ｇ、５６．１ｍｍｏｌ、１．１当量）のＴＨＦ（５６ｍＬ）溶液をカニューレで１５分かけて加えた。－７８℃で１時間撹拌した後、得られた橙色溶液を５－ヨード－１－ペンテン（１２ｇ、６１．２ｍｍｏｌ、１．２当量）で処理した。反応混合物を室温まで加温し、２時間撹拌した。得られた懸濁物を－４０℃まで冷却し、ＫＨＭＤＳ（１５．３ｇ、７６．５ｍｍｏｌ、１．５当量）のＴＨＦ（７７ｍＬ）溶液を、カニューレで１５分かけて加え、１時間撹拌した。ワイン色の混合物に、５－ヨード－１－ペンテン（１６ｇ、８１．６ｍｍｏｌ、１．６当量）をすばやく加え、反応物を一晩で室温まで加温した（１６時間）。反応物に飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍＬ）を加えて反応を停止させた。有機物を酢酸エチルで抽出し（１５０ｍＬ×２回）、$Na_2S_2O_3$溶液で洗浄し、塩水で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を減圧下で一晩乾燥し、さらに精製することなく次の反応で使用した。

【０３７３】

【化８１－２】

^{1}H-NMR

(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.83–7.12 (m, 10H), 5.80 (m, 2H), 5.02 (dd, J = 17.2, 1.6 Hz, 2H), 4.96 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 2H), 3.74 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.05 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 4H), 1.92 (m, 4H), 1.45 (m, 4H), 1.13 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C-NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 174.8, 166.0,

【０３７４】

【化８１－３】

141.3, 138.9, 128.5, 128.2, 127.9, 115.0, 69.2, 60.5, 37.5, 34.4, 23.3, 14.2; $C_{27}H_{34}NO_2$の

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 計算値404.2589, 実測値404.2577.

（エチル　２－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニルアミノ）－２－（ペンタ－４－エニル）ヘプタ－６－エノエート（１２））

粗エチル　２－（ジフェニルメチレンアミノ）－２－（ペンタ－４－エニル）ヘプタ－

６－エノエート１１（１８．２ｇ、４５．１ｍｍｏｌ）のエチルエーテル（２００ｍＬ）溶液を撹拌し、０℃で６Ｎ　塩酸溶液（４５ｍＬ）を４５分かけて加え、得られた混合物をさらに１５分間撹拌した。有機物をエチルエーテルで抽出し（１００ｍＬ×２回）、エーテル層を合わせ、濃縮した。残渣をアセトン（７５ｍＬ）に溶解し、これにＮ－（９－フルオレニルメトキシカルボニルオキシ）スクシンイミド（１６ｇ、４７．５ｍｍｏｌ、１．０５当量）のアセトン（７５ｍＬ）溶液、炭酸ナトリウム（１９．１ｇ、１８０．４ｍｍｏｌ、４．０当量）の水（１５０ｍＬ）溶液を連続して加えた。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。生成物を酢酸エチルで抽出し（１５０ｍＬ×２回）、有機層を合わせ、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（７％酢酸エチル　ｎ－ヘキサン溶液で溶出）で精製し、１２を白色固体として得た。

【０３７５】

【化８１－４】

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.32 (dt, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 2H), 5.90 (br s, 1H), 5.75 (m, 2H), 4.99 (d, *J* = 17.6 Hz, 2H), 4.95 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 4.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.25 (m, 3H), 2.35 (dt, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.76 (dt, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 2H) 1.39 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (m, 2H); ^{13}C-NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 174.2, 154.0, 144.2, 141.6, 138.5, 127.9, 127.3, 125.3, 120.2, 115.1, 66.3, 64.2, 62.1, 47.6, 35.3, 33.6, 23.6, 14.5; $C_{29}H_{36}NO_4$のHRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ **計算値**462.2644, **実測値**462.2637.

（２－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニルアミノ）－２－（ペンター４－エニル）ヘプター６－エン酸（B_5））

エステルのアルキル化ですでに記載した手順を改変した後、その手順を使用した（Ｎｏｄｅら、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９８１、４６、１９９１）。臭化アルミニウム（２２．４ｇ、８４．０ｍｍｏｌ、３．０当量）のメチルスルフィド（９０ｍＬ）溶液を撹拌し、０℃でエチル　２－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニルアミノ）－２－（ペンター４－エニル）ヘプター６－エノエート１２（１２．７ｇ、２７．５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（９０ｍＬ）溶液を１５分かけてゆっくりと加えた。得られた混合物を室温まで加温し、２４時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、希ＨＣｌで酸性にした。生成物をジクロロメタンで抽出し（１００ｍＬ×２回）、有機層を合わせ、塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮した。残った黄色がかった固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（７％メタノール－ジクロロメタン溶液で溶出）で精製し、B_5を白色固体として得た。

【０３７６】

【化８１－５】

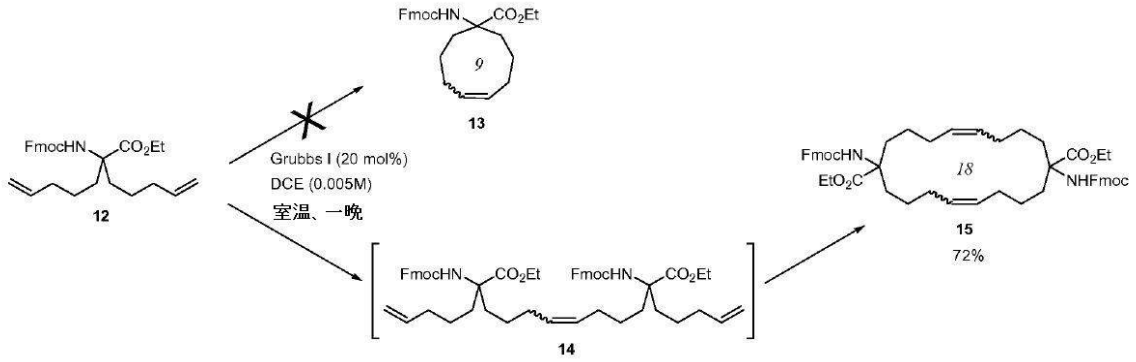
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.94 (bs, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (dt, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 2H), 5.75 (m, 2H), 5.00 (d, *J* = 18.8 Hz, 2H), 4.96 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 4.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.34 (dt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 2H), 2.04 (m, 4H), 1.82 (dt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 2H) 1.40 (m, 2H), 1.17 (m, 2H); ^{13}C-NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 179.2, 154.2, 144.1, 141.6, 138.3, 128.0, 127.3, 125.2, 120.3, 115.2, 66.5, 64.1, 47.5, 35.2, 33.6, 23.5; $C_{27}H_{31}NO_4$のHRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ **計算値**434.2331, **実測値** 434.2334.

スキーム２．Ｆｍｏｃ保護されたビス－ペンテニルグリシンエチルエステル１２のメタ

セシス

【０３７７】

【化８２】



（Ｆｍｏｃ保護されたビス－ペンテニルグリシンエチルエステル１２の閉環メタセシス）

Ｆｍｏｃ保護されたビス－ペンテニルグリシンエチルエステル１２（１１６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロエタン溶液（脱気、０．００５Ｍを５０ｍＬ）を、第１世代のＧｒｕｂｂｓ触媒（４１　ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、２０ｍｏｌ％）存在下、室温で撹拌した。１９時間後、反応混合物のＬＣ／ＭＳデータから、未反応の出発物質は５％しか残っておらず、二量体環化生成物１５の少なくとも５種類の異なる異性体が生成していることが示された。単量体環化生成物１３は検出されなかった。中間体１４は検出されず、このことは、第２のメタセシス（分子内ＲＣＭ）が速やかに進行することを示している。溶媒を減圧下で除去した後、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１２．５％　酢酸エチル－ヘキサン溶液で溶出）で精製し、白色泡状物として得た。

【０３７８】

【化８２－２】

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.78–7.75 (m, 4H), 7.65–7.61 (m, 4H), 7.42–7.37 (m, 4H), 7.34–7.29 (m, 4H), 6.01 (br s, 0.6H), 5.95 (br s, 0.3H), 5.92 (br s, 1.1H), 5.19–5.11 (m, 4H), 4.39 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 2.47–2.41 (m, 2H), 2.26–2.20 (m, 4H), 2.06–1.66 (m, 10H), 1.54–1.31 (m, 10H), 1.04–0.76 (m, 4H);　$C_{54}H_{66}N_3O_8$ の HRMS (ESI) m/z $[M+NH_4]^+$

計算値884.4850, **実測値** 884.4857.

（ペプチド合成）

０．６６ｍｍｏｌ／ｇの付加能力を有するＲｉｎｋ　Ａｍｉｄｅ　ＭＢＨＡ樹脂（ＮｏｖａＢｉｏｃｈｅｍ）に対し、Ｆｍｏｃ化学を用い、ペプチドを調製した。使用前に、乾燥状態の樹脂を１－メチル－２－ピロリジノン（ＮＭＰ）で１５分間湿らせた。２５％ピペリジンのＮＭＰ溶液で処理し（５分間×３回）、Ｆｍｏｃ保護基を脱保護した。ＮＭＰ中、天然アミノ酸を、２－（６－クロロ－１－Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルアミニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＣＴＵ）を活性薬剤として用い、１０当量のＦｍｏｃ保護されたアミノ酸、２０当量のジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）と３０分間カップリングさせた。オレフィンを有する非天然アミノ酸をカップリングさせる場合、４当量のアミノ酸、８当量のＤＩＰＥＡを用い、２時間反応させた。カップリング反応または脱保護反応の後、樹脂を、ＮＭＰで洗浄し（３分×３回）、CH_2Cl_2で洗浄し（３分×５回）、ＮＭＰで洗浄した（３分×３回）。最後のＦｍｏｃを脱保護した後、ＮＭＰ中、３０当量の無水酢酸および６０当量のＤＩＰＥＡで２時間処理することによって、遊離Ｎ末端をアセチル化した。

【０３７９】

（メタセシスおよび精製）

樹脂に結合し、Ｎ末端にキャップをしたペプチドの閉環メタセシスを、脱気した１，２

－ジクロロエタン（ＤＣＥ）中、２０ｍｏｌ％　Ｇｒｕｂｂｓ触媒を用いて室温で２時間行った。メタセシスが終了しなかったら、反応溶液を取り出し、樹脂を新しい触媒でさらに２時間処理した。樹脂をＤＣＥで洗浄し（３分間×５回）、CH_2Cl_2で洗浄し（３分間×５回）、メタノールで洗浄し（３分間×３回）、減圧下で一晩乾燥した。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）の混合物で２時間処理することによって樹脂からペプチドを開裂させ、冷ジエチルエーテルを加えて沈殿させた。遠心分離によって沈殿を集め、冷ジエチルエーテルで２回洗浄した。粗ペプチドをメタノールに溶解し、濾過して樹脂を除去し、逆相ＨＰＬＣで精製し、純粋なペプチド生成物を得た。

【０３８０】

（電子スプレーイオン化質量分析法（ＥＳＩ－ＭＳ））

ペプチド９。$C_{75}H_{111}N_{20}O_{21}$のＥＳＩＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$　計算値１６２７．８、実測値　１６２７．６。

【０３８１】

ペプチド４。$C_{91}H_{137}N_{20}O_{19}$のＥＳＩＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$　計算値　１８１４．０、実測値　１８１４．０。

【０３８２】

ペプチド６。$C_{82}H_{123}N_{20}O_{19}$のＥＳＩＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$　計算値　１６９１．９、実測値　１６９１．６．

ペプチド５。$C_{85}H_{129}N_{20}O_{19}$のＥＳＩＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$　計算値　１７３４．０、実測値　１７３４．０。

【０３８３】

ペプチド８。$C_{88}H_{131}N_{20}O_{19}$のＥＳＩＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$　計算値　１７７２．０、実測値　１７７２．０。

【０３８４】

（円二色性）

所定濃度になるようにペプチドを水に溶解し、吸光度分光計で濃度を決定した（トリプトファンの吸光係数ε_{280}＝５６９０cm^{-1}）。Ｊａｓｃｏ　Ｊ－７１０分光偏光計に温度制御器を取り付け、以下の標準的な測定パラメータを用い、円二色性スペクトルを集めた。解像度０．５ｎｍ、速度２０ｎｍ／秒、繰り返し回数１０、応答時間１秒、バンド幅１ｎｍ、経路長０．１ｃｍ。すべてのスペクトルからバックグランドを引いた後、均一のモル楕円率に変換した。各ペプチド（９４～１００μＭ）の温度依存性ＣＤスペクトルを種々の温度で（４°Ｃと、１０℃から９０℃まで１０℃ごと）、２６０～１８５ｎｍまで記録した。ペプチド４について、種々のペプチド濃度（１８、４８、７０および１１８μＭ）で、２０℃でＣＤを測定した。熱変性曲線を作成するために、各ペプチド（９４～１００μＭ）の２２２ｎｍでの楕円率を、温度を３°Ｃ／分でゆっくりと上げながら、４℃から９５℃まで１℃ごとに測定した。T_mを得るために、本願発明者らは、信頼区間が９５％のすでに記載されている二段階モデルを用い、熱変性曲線を分析した（Ｆａｖｒｉｎ、Ｇ．；Ｉｒｂａｅｃｋ、Ａ．；Ｓａｍｕｅｌｓｓｏｎ、Ｂ．；Ｗａｌｌｉｎ、Ｓ．Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃ．Ｊ．２００３、８５、１４５７－１４６５を参照）。ステッチングされたペプチド４および８は、この温度範囲では、競争的な融解転移をおこさず、したがって、この方法ではT_mを決定することができなかった。しかし、９５℃でも、５０％を超えるペプチド４がαらせん性を保持していた。

【０３８５】

（ペプチド消化アッセイ）

寒天に固定されたトリプシン（Ｐｉｅｒｃｅ、カタログ番号２０２３０）０．４ｍＬを、消化バッファ０．８ｍＬ（０．１Ｍ　NH_4HCO_3バッファ、ｐＨ８．０）で洗浄した。各洗浄液を遠心分離した後、バッファからゲルを分離した。この洗浄済酵素を、消化バッファ１．６ｍＬに懸濁させた。ペプチドの消化バッファ溶液（２４Ｍ）３５０μＬを、酵素懸濁物１５０μＬと混合し、得られた混合物をすばやく振とうしながら、室温で１

０分、３０分、９０分、１３５分、１８０分インキュベーションした。酵素を濾過することによってインキュベーションを停止させ、濾液に残った基質を、ＨＰＬＣによって２８０ｎｍでピークを検出して定量した。消化アッセイは、反応速度が一次であることがわかった。Ｋａｌｅｉｄａグラフ（Ｓｙｎｅｒｇｙ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ）を用い、時間（分）に対してｌｎ［Ｓ］をプロットし、線形回帰分析によって半減期$t_{1/2}$を決定した（$t_{1/2}=\ln 2/$傾き、傾き：４．０４±０．１６×１０$^{-5}$ｍｉｎ$^{-1}$（４）；７．１１±０．６６×１０$^{-5}$ｍｉｎ$^{-1}$（５））。

【０３８６】

（分子モデリング試験）

らせん状態のそれぞれのリンカーが、すべて低いエネルギー構造をとるようなＭｏｎｔｅ　Ｃａｒｌｏ構造探索を行った。ＭＣ構造探索の出発構造を作成するために、ＭａｃｒｏＭｏｄｅｌ’ｓ　Ｍａｅｓｔｒｏ　ＧＵＩ（Ｍａｃｒｏｍｏｄｅｌ、ｖ．９．１、Ｓｃｈｒｏｄｉｎｇｅｒ、ＬＬＣ、Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ、ＮＹ、２００５）を用い、右回りのらせん構造をもつ１５残基のポリアラニンペプチドを構築した。炭化水素架橋を手動で加え、架橋部分ではないすべての原子を固定しつつ、完全に最少化させた。それぞれの異性体について、２種類の１０，０００段階のＭｏｎｔｅ　Ｃａｒｌｏ構造探索を別個に行った。すべての計算値について、Ｍａｃｒｏｍｏｄｅｌ（Ｍａｃｒｏｍｏｄｅｌ、ｖ．９．１、Ｓｃｈｒｏｄｉｎｇｅｒ、ＬＬＣ、Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ、ＮＹ、２００５）で実施されたように、ＯＰＬＳ２００５力場を用いてエネルギーを評価した。すべての最少化について、Ｐｏｌａｋ－Ｒｉｂｉｅｒｅ　Ｃｏｎｊｕｇａｔｅ　Ｇｒａｄｉｅｎｔ（ＰＲＣＧ）法を使用し、ｇｒａｄｉｅｎｔ　ｎｏｒｍを最少化する収束基準を＜０．０５ｋＪ／ｍｏｌ－Åに設定した。本願発明者らは、ＧＢ／ＳＡ溶媒和処理を使用し（Ｓｔｉｌｌ、Ｗ．Ｃ．；Ｔｅｍｐｃｚｙｋ、Ａ．；Ｈａｗｌｅｙ、Ｒ．Ｃ．；Ｈｅｎｄｒｉｃｋｓｏｎ、Ｔ．Ａ．、Ａ　Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｓｏｌｖａｔｉｏｎ　ｆｏｒ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｍｅｃｈａｎｉｃｓ．Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９９０、１１２、６１２７－６１２９）、すべてのメタセシス反応を１，２－ジクロロメタン中で行っていたため、溶媒をクロロホルムとしてモデリングした。結合双極子のカットオフ値を使用し、静電期間およびＧＢ期間を除外した。結合ではないとするカットオフ値は以下の通りであった。Ｖａｎ　ｄｅｒ　Ｗａａｌｓでは８Å、電荷－電荷では９９９９９．０Å（事実上無限大）、電荷－双極子では$20^{3/2}$Å（８９．４Å）、双極子－双極子では２０Å。それぞれの骨格二面角度に調和拘束（ｈａｒｍｏｎｉｃ　ｃｏｎｓｔｒａｉｎｔ）（１００ｋＪ／ｍｏｌ）を設定し、探索中は、らせん構造が維持されるようにした。Ｍｏｎｔｅ　Ｃａｒｌｏ探索の各段階で、２～５の架橋二面角を任意に選択し、この値を０～１８０°の範囲で調節した。各オレフィンに対し、各段階でＣ末端のＣ－Ｃ結合を調節して一時的に破壊し、架橋に沿って二面角を変動させ、二面角を変えた後に、結合を再び接続した。少ない段階で収束しなければ、５００段階までの各段階で最少化させた後、大域的最小点が５０ｋＪ以内の構造を保存した。探索後、残った構造をすべて完全に最少化させ、重複する構造（ＲＭＳＤ＜０．２５Å）を削除しつつ、大域的最小点が１５ｋＪ以内のすべての構造を保存した。１回目の操作から得た構造と、２回目の操作から得た構造を保存した後に得られた新しい構造の数はそれほど多くはなく、これにより、構造空間を完全に探索したことが示唆される。

【０３８７】

（ｉ，ｉ＋４，ｉ＋４＋７系の分子モデリング試験（ペプチド４とペプチド３））

分子モデリングにより、生成物４の二重結合異性体のうち、最もエネルギーが低いものは、３の最も安定な異性体のエネルギーよりも約１５ｋｃａｌ／ｍｏｌ低いことが示された（表６）。この結果は、一部には、生成物３で生じる３箇所のｓｙｎ－ペンタン相互作用によるものであり、２箇所は、スピロ結合にあり、１箇所はステープリングのＮ末端にある（図１１、ＣおよびＤ）。生成物４では、本願発明者らは、ｉ，ｉ＋４ステープリングのｃｉｓ型の二重結合では約２．５ｋｃａｌ／ｍｏｌ有利になることも発見している。ｉ，ｉ＋７ステープリングの二重結合には、このような配置の偏りはみられないが、この

異性体にはエネルギーの低い状態が存在するため、ｃｉｓ型の二重結合がエントロピー的に有利であると考えられる（表６の３１と１８）。

【０３８８】

【表６】

表 6.

	エネルギー(kcal/mol)[a]		配座[b]	
***i,i*+4,*i*+4+7**	**ペプチド 4**	**ペプチド 3**	**ペプチド 4**	**ペプチド 3**
cis/cis	0.1 (-466.4)	15.3 (-451.2)	31	25
cis/trans	0.0 (-466.5)	15.8 (-450.7)	18	61
trans/cis	2.5 (-464.0)	14.9 (-451.6)	16	32
trans/trans	2.4 (-464.1)	15.0 (-451.5)	9	45

[a]エネルギーは、最もエネルギーの低い異性体の大域的最小点と比較した場合の大域的最小点であり；絶対エネルギーは、カッコ内に記載している。[b]各異性体の大域的最小点が１５ｋＪ／ｍｏｌ（３．５９ｋｃａｌ）以内にある配座の数。

【０３８９】

（ｉ，ｉ＋４，ｉ＋４＋４系の分子モデリング試験（ペプチド８とペプチド１６））

分子モデリングにより、生成物８の二重結合異性体のうち、最もエネルギーが低いものは、１６の最も安定な異性体のエネルギーよりも約１４ｋｃａｌ／ｍｏｌ低いことが示された（表７）。この結果は、一部には、生成物１６で生じる４箇所のｓｙｎ－ペンタン相互作用によるものであり、２箇所は、スピロ結合にあり、１箇所は、ペプチド骨格の架橋の末端接続部のいずれかにある（図１２、ＣおよびＤ）。本願発明者らは、生成物８のｃｉｓ／ｃｉｓ異性体が、最もエネルギー的に有利な生成物であることを発見している。ｉ，ｉ＋４結合にｔｒａｎｓ型二重結合が付加することは約２ｋｃａｌ不利であり、ｉ＋４，ｉ＋４＋４ステープリングでｔｒａｎｓ型をｃｉｓ型に変えると約６ｋｃａｌ有利になる。興味深いことに、生成物１６の異性体のうち、最もエネルギーが低いものはｔｒａｎｓ／ｔｒａｎｓ異性体である。Ｎ末端のｃｉｓ結合で約０．５ｋｃａｌ費やし、Ｃ末端をｃｉｓ結合に変えると、約１．５ｋｃａｌ不利になる。

【０３９０】

【表７】

表 7.

	エネルギー(kcal/mol)[a]		配座[b]	
***i,i*+4,*i*+4+4**	**ペプチド 8**	**ペプチド 16**	**ペプチド 8**	**ペプチド 16**
cis/cis	0.0 (-462.0)	15.6 (-446.3)	4	16
cis/trans	6.1 (-455.9)	14.1 (-447.9)	12	8
trans/cis	2.3 (-459.7)	15.0 (-446.9)	8	17
trans/trans	8.0 (-453.9)	13.5 (-448.5)	19	8

[a]エネルギーは、最もエネルギーの低い異性体の大域的最小点と比較した場合の大域的最小点であり；絶対エネルギーは、カッコ内に記載している。[b]各異性体の大域的最小点が１５ｋＪ／ｍｏｌ（３．５９ｋｃａｌ）以内にある配座の数。

【０３９１】

（複数回のステッチングの例）

ペプチドが３個以上の架橋で安定化される可能性を観察するために、ペプチド１７（図１３）を、固体支持体上で位置ｉにＳ$_5$と、ｉ＋４とｉ＋８に２個のＢ$_5$と、ｉ＋１２にＳ$_5$とを含有するように設計し、ジクロロエタン溶媒中、３０％　Ｇｒｕｂｂｓ触媒を用いて閉環メタセシスを行った。所定時間に、ペプチドを含有する樹脂を反応容器から少量取り出し（図１４）、開裂させた後、生成物をＬＣＭＳで分析した。ＬＣＭＳから、１箇所および２箇所でステープリングされた中間体が生成し、そのほとんどが最終的には消費されていることが明らかに示された。生成した混合物の９０％を単一生成物のピークが占

めており、この生成物は、３回架橋した予想生成物の分子量を有していた（ペプチド２４）。ｉおよびｉ＋４の位置にB_5を有するモデルペプチド（図１５のペプチド２５）からは、二重にステープリングされた化合物２７は得られず、１箇所でステープリングされた生成物２６のみが得られた。それに加え、位置ｉにR_5を含有し、ｉ＋４にS_5を含有するモデルペプチド（ペプチド２８）はＲＣＭ反応を受けず、ペプチド２９も生成しなかった（図１５）。このモデル試験から得た結果から、図１３に示すペプチド２４が、三重架橋生成物として最も可能性の高い構造であることが示された。この結果は、合理的な設計によって、ペプチド系に４個以上の架橋を導入することも可能であることを示唆している。

【０３９２】

（実施例２　さらにステッチングされたペプチド）

（さらにステッチングされたペプチド　Ｉ：他のＲＮａｓｅｓ　Ａアナログ）

【０３９３】

【表８】

表8.	
ペプチドIa:	Ac-***R*₈**WAETAA**B*₅***KFL***R*₅**AHA-NH₂ (配列番号12)** [$C_{91}H_{138}N_{20}O_{19}$についてのESIMS [M/2 + H]$^+$ 計算値907.5、実測値907.6]
ペプチドIb:	Ac-***R*₈**WAETAA**B*₅***KFLAAH***S*₈**-NH₂ (配列番号13)** [$C_{94}H_{144}N_{20}O_{19}$についてのESIMS [M/2 + H]$^+$ 計算値928.5、実測値928.4]
ペプチドIc:	Ac-EWA***R*₅**TAA**B*₅***KFL***S*₅**AHA-NH₂ (配列番号14)** [$C_{88}H_{132}N_{20}O_{19}$についてのESIMS [M/2 + H]$^+$ 計算値886.5、実測値886.4]
ペプチドId:	Ac-***S*₅**EWA**B*₅***TAA***B*₅***KFL***S*₅**AHA-NH₂ (配列番号15)** [$C_{98}H_{147}N_{21}O_{20}$についてのESIMS [M/2 + H]$^+$ 計算値969.1、実測値968.8]
ペプチドIe:	Ac-**リンカー**1-EWA***S*₅**TAA**B*₅***KFLAAH***S*₈**-NH₂ (配列番号16)** [$C_{101}H_{156}N_{22}O_{23}$についてのESIMS [M/2 + H]$^+$ 計算値1022.6、実測値1022.4]
ペプチドIf:	Ac-**リンカー**1-***R*₈**WAETAA**B*₅***KFLAAH***S*₈**-NH₂ (配列番号17)** [$C_{104}H_{162}N_{22}O_{23}$についてのESIMS [M/2 + H]$^+$ 計算値1043.6、実測値1043.2]
ペプチドIg:	Ac-**リンカー**1-EWA***S*₅**TAA**B*₅***KFL***R*₅**AHA-NH₂ (配列番号18)** [$C_{98}H_{150}N_{22}O_{23}$についてのESIMS [M/2 + H]$^+$ 計算値1001.6、実測値1001.2]
ペプチドIh:	FITC-**リンカー**1-***R*₈**WAETAA**B*₅***KFLAAH***S*₈**-NH₂ (配列番号19)** [$C_{123}H_{172}N_{23}O_{27}S$についてのESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値811.7、実測値811.6]
ペプチドIi:	FITC-**リンカー**1-EWA***S*₅**TAA**B*₅***KFL***R*₅**AHA-NH₂ (配列番号20)** [$C_{117}H_{160}N_{23}O_{27}S$についてのESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値783.7、実測値783.6]

（さらにステッチングされたペプチド　ＩＩ：ＦＩＴＣ標識されたＲＮａｓｅｓ　Ａアナログ）

【０３９４】

【表９】

表 9.	
ペプチド IIa:	FITC-リンカー1-EWAETAAAKFLAAHA-NH_2 (配列番号21) [$C_{104}H_{139}N_{23}O_{29}S$ についての ESIMS $[M/2 + H]^+$ 計算値 1102.5、実測値 1102.8]
ペプチド IIb	FITC-リンカー1-EWA***R*****$_5$**TAA***R*****$_5$**KFLAAH***Aib*****-NH_2 (配列番号22) [$C_{111}H_{151}N_{23}O_{27}S$ についての ESIMS $[M/2 + H]^+$ 計算値 1135.0、実測値 1134.8]
ペプチド IIc:	FITC-リンカー1-EWA***S*****$_5$**TAA***S*****$_5$**KFLAAH***Aib*****-NH_2 (配列番号23) [$C_{111}H_{151}N_{23}O_{27}S$ についての ESIMS $[M/2 + H]^+$ 計算値 1135.0、実測値 1134.8]
ペプチド IId:	FITC-リンカー1-EWA***Aib***TAA***R*****$_5$**KFLAAH***S*****$_8$-NH_2 (配列番号24) [$C_{114}H_{157}N_{23}O_{27}S$ についての ESIMS $[M/2 + H]^+$ 計算値 1156.1、実測値 1155.6]
ペプチド IIe:	FITC-リンカー1-EWA***S*****$_5$**TAA**B**$_5$KFLAAH***S*****$_8$-NH_2 (配列番号 25) [$C_{120}H_{165}N_{23}O_{27}S$ についての ESIMS $[M/2 + H]^+$ 計算値 1196.1、実測値 1195.6]

（さらにステッチングされたペプチド　ＩＩＩ：親水性のステッチングされたペプチドアナログ）

【０３９５】

【表１０】

表 10.	
ペプチド IIIa:	Ac-EWS***Aib***TDN***Aib***KQEADR***Aib***-NH_2 (配列番号26) [$C_{74}H_{117}N_{23}O_{28}$についてのESIMS $[M/2 + H]^+$ 計算値887.4、実測値888.0]
ペプチド IIIb:	Ac-EWS***S*****$_5$**TDN**B**$_5$KQEADR***S*****$_8$-NH_2 (配列番号27) [$C_{89}H_{139}N_{23}O_{28}$についてのESIMS $[M/2 + H]^+$ 計算値989.0、実測値989.2]
ペプチド IIIc:	Ac-EWS***S*****$_5$**TDN**B**$_5$KQE***R*****$_5$**DRA-NH_2 (配列番号28) [$C_{86}H_{133}N_{23}O_{28}$についてのESIMS $[M/2 + H]^+$ 計算値968.0、実測値968.4]

（さらにステッチングされたペプチド　ＩＶ：ＨＩＶ－ＲＲＥを標的とするＲｅｖ系ペプチド）

【０３９６】

【表１１】

表 11.	
ペプチド IVa:	Ac-TRQS_5RRNB_5RRRWRES_8QR-NH_2 (配列番号 29) [$C_{111}H_{193}N_{46}O_{24}$ についての ESIMS $[M/3 + H]^+$ 計算値 851.5、実測値 852.0]
ペプチド IVb:	Ac-TRQS_5RRNB_5WRRR_5RERQR-NH_2 (配列番号30) [$C_{108}H_{187}N_{46}O_{24}$についてのESIMS $[M/3 + H]^+$ 計算値837.5、実測値837.9]
ペプチド IVc:	FITC-リンカー2-TRQS_5RRNB_5RRRWRES_8QR-NH_2 (配列番号31) [$C_{133}H_{207}N_{48}O_{29}$ についての ESIMS $[M/3 + H]^+$ 計算値 990.9、実測値 991.2]
ペプチド IVd:	FITC-リンカー2-TRQS_5RRNB_5WRRR_5RERQR-NH_2 (配列番号32) [$C_{130}H_{201}N_{48}O_{29}$ についての ESIMS $[M/3 + H]^+$ 計算値 976.8、実測値 977.2]

（さらにステッチングされたペプチド　Ｖ：ＨＩＦ－１αを標的とするＡＲＮＴ系ペプチド）

【０３９７】

【表１２】

表 12.	
ペプチド Va:	Ac-ILS_5MAVB_5HMKSLRS_8T-NH_2 (配列番号33) [$C_{90}H_{158}N_{22}O_{18}S_2$ についての ESIMS $[M/2 + H]^+$ 計算値 949.6、実測値 950.0]
ペプチド Vb:	Ac-ILRMAVS_5HMKB_5LRGR_5-NH_2 (配列番号34) [$C_{88}H_{155}N_{25}O_{16}S_2$ についての ESIMS $[M/2 + H]^+$ 計算値 941.1、実測値 941.6]
ペプチド Vc:	FITC-リンカー2-ILS_5MAVB_5HMKSLRS_8T-NH_2 (配列番号35)
ペプチド Vd:	FITC-リンカー2- ILRMAVS_5HMKB_5LRGR-NH_2 (配列番号36)

（さらにステッチングされたペプチド　ＶＩ：ｈＤＭ－２およびｈＤＭｘを標的とするｐ５３系ペプチド）

【０３９８】

【表１３】

表 13.	
ペプチド VIa:	Ac-LS$\boldsymbol{S_5}$ETF$\mathbf{B_5}$DLWKLL$\boldsymbol{S_8}$EN-NH_2 (配列番号 37) [$C_{104}H_{162}N_{20}O_{26}$ についての ESIMS $[M/2 + H]^+$ 計算値 1053.6、実測値 1054.0]
ペプチド VIb:	Ac-LS$\boldsymbol{S_5}$ETA$\mathbf{B_5}$DLWKLL$\boldsymbol{S_8}$EN-NH_2 (配列番号 38) [$C_{98}H_{158}N_{20}O_{26}$ についての ESIMS $[M/2 + H]^+$ 計算値 1015.6、実測値 1016.0]
ペプチド VIc:	FITC-リンカー2-LS$\boldsymbol{S_5}$ETF$\mathbf{B_5}$DLWKLL$\boldsymbol{S_8}$EN-NH_2 (配列番号 39) [$C_{126}H_{176}N_{22}O_{31}S$ についての ESIMS $[M/2 + H]^+$ 計算値 1262.6、実測値 1262.8]
ペプチド VId:	FITC-リンカー2-LS$\boldsymbol{S_5}$ETA$\mathbf{B_5}$DLWKLL$\boldsymbol{S_8}$EN-NH_2 (配列番号40) [$C_{122}H_{172}N_{22}O_{31}S$ についての ESIMS $[M/2 + H]^+$ 計算値 1224.6、実測値 1224.8]
ペプチド VIe:	ビオチン-リンカー1-LS$\boldsymbol{S_5}$ETF$\mathbf{B_5}$DLWKLL$\boldsymbol{S_8}$EN-NH_2 (配列番号 41) [$C_{122}H_{192}N_{24}O_{31}S$ についての ESIMS $[M/2 + H]^+$ 計算値 1260.7、実測値 1261.2]
ペプチド VIf:	ビオチン-リンカー1-LS$\boldsymbol{S_5}$ETA$\mathbf{B_5}$DLWKLL$\boldsymbol{S_8}$EN-NH_2 (配列番号 42) [$C_{116}H_{188}N_{24}O_{31}S$ についての ESIMS $[M/2 + H]^+$ 計算値 1222.7、実測値 1222.8]
ペプチド VIg:	FITC-リンカー2-$\boldsymbol{S_5}$DFS$\mathbf{B_5}$YWK$\boldsymbol{R_5}$L-NH_2 (配列番号 43) [$C_{96}H_{119}N_{15}O_{20}S$ についての ESIMS $[M/2 + H]^+$ 計算値 916.9、実測値 917.2]
ペプチド VIh:	FITC-リンカー2-$\boldsymbol{R_5}$DFS$\mathbf{B_5}$YWK$\boldsymbol{S_5}$L-NH_2 (配列番号44) [$C_{96}H_{119}N_{15}O_{20}S$についてのESIMS $[M/2 + H]^+$ 計算値916.9、実測値917.6]

（さらにステッチングされたペプチド　ＶＩＩ：ＢＣＬ－X_Lを標的とするＢＩＤ－ＢＨ３系ペプチド）

【０３９９】

【表１４】

表 14.	
ペプチド VIIa:	Ac-EDIIRNIA***S*****5**HLA**B*****5***VGDWN$_L$D***S*****8**SI-NH$_2$ (配列番号 45) [$C_{117}H_{185}N_{29}O_{32}$ についての ESIMS $[M/2 + H]^+$ 計算値 1324.7、実測値 1325.2]
ペプチド VIIb:	Ac-NIA***S*****5**HLA**B*****5***VGDWN$_L$D***S*****8**SI-NH$_2$ (配列番号 46) [$C_{90}H_{139}N_{21}O_{23}$ についての ESIMS $[M/2 + H]^+$ 計算値 1011.58、実測値 1012.0]
ペプチド VIIc:	Ac-NIA***S*****5**HLA**B*****5***VGDWN$_L$D***S*****8**-NH$_2$ (配列番号 47) [$C_{81}H_{121}N_{19}O_{20}$ についての ESIMS $[M/2 + H]^+$ 計算値 911.5、実測値 912.0]
ペプチド VIId:	FITC-リンカー2-EDIIRNIA***S*****5**HLA**B*****5***VGDWN$_L$D***S*****8**SI-NH$_2$ (配列番号48) [$C_{139}H_{199}N_{31}O_{37}S$ についての ESIMS $[M/2 + H]^+$ 計算値 1533.8、実測値 1534.4]
ペプチド VIIe:	FITC-リンカー2-NIA***S*****5**HLA**B*****5***VGDWN$_L$D***S*****8**SI-NH$_2$ (配列番号 49) [$C_{112}H_{153}N_{23}O_{28}S$ についての ESIMS $[M/2 + H]^+$ 計算値 1220.6、実測値 1221.2]
ペプチド VIIf:	FITC-リンカー2-NIA***S*****5**HLA**B*****5***VGDWN$_L$D***S*****8**-NH$_2$ (配列番号 50) [$C_{103}H_{137}N_{21}O_{25}S$ についての ESIMS $[M/2 + H]^+$ 計算値 1120.6、実測値 1120.8]

N_L は、ノルロイシンである。

（さらにステッチングされたペプチド　ＶＩＩＩ：Ｉｄタンパク質を標的とするｈＥ４７系ペプチド）

【０４００】

【表１５－１】

表 15.	
ペプチド VIIIa:	Ac-LS_5ILQB_5AVQR_5ILGLEQQVRER-NH_2 (配列番号 51) [$C_{116}H_{199}N_{31}O_{29}$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 854.9、実測値 855.2]
ペプチド VIIIb:	Ac-LS_5ILQB_5AVQVILS_8LEQQVRER-NH_2 (配列番号 52) [$C_{122}H_{211}N_{31}O_{29}$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 882.9、実測値 883.2]
ペプチド VIIIc:	Ac-LLILQQAVS_5VILB_5LEQR_5VRER-NH_2 (配列番号 53) [$C_{120}H_{211}N_{30}O_{28}$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 863.9、実測値 864.0]
ペプチド VIIId:	Ac-LLILQQAVS_5VILB_5LEQQVRS_8R-NH_2 (配列番号 54) [$C_{123}H_{218}N_{31}O_{27}$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 877.6、実測値 877.6]
ペプチド VIIIe:	Ac-LLILS_5QAVB_5VILR_5LEQQVRER-NH_2 (配列番号 55) [$C_{120}H_{211}N_{30}O_{28}$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 863.9、実測値 864.4]
ペプチド VIIIf:	Ac-LLILS_5QAVB_5VILGLES_8QVRER-NH_2 (配列番号 56) [$C_{120}H_{211}N_{29}O_{27}$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 854.2、実測値 854.4]
ペプチド VIIIg:	Ac-LLILS_5QAVB_5VILB_5LEQS_5VRER-NH_2 (配列番号57) [$C_{125}H_{215}N_{29}O_{27}$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 876.2、実測値 876.4]
ペプチド VIIIh:	FITC-リンカー2-LS_5ILQB_5AVQR_5ILGLEQQVRER-NH_2 (配列番号 58) [$C_{138}H_{216}N_{33}O_{34}S$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 994.2、実測値 994.5]
ペプチド VIIIi:	FITC-リンカー2-LS_5ILQB_5AVQVILS_8LEQQVRER-NH_2 (配列番号 59) [$C_{144}H_{228}N_{33}O_{34}S$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 1022.2、実測値 1022.4]
ペプチド VIIIj:	FITC-リンカー2-LLILQQAVS_5VILB_5LEQR_5VRER-NH_2 (配列番号 60) [$C_{142}H_{225}N_{32}O_{33}S$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 1003.2、実測値 1003.6]
ペプチド VIIIk:	FITC-リンカー2-LLILQQAVS_5VILB_5LEQQVRS_8R-NH_2 (配列番号 61) [$C_{145}H_{232}N_{33}O_{32}S$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 1016.9、実測値 1017.2]

【０４０１】

【表１５－２】

表 15.	
ペプチド VIIIl:	FITC-リンカー2-LLILS_5QAVB_5VILR_5LEQQVRER-NH_2 (配列番号 62) [$C_{142}H_{225}N_{32}O_{33}S$ についての ESIMS $[M/3 + H]^+$ 計算値 1003.2、実測値 1003.6]
ペプチド VIIIm:	FITC-リンカー2-LLILS_5QAVB_5VILGLES_8QVRER-NH_2 (配列番号63) [$C_{142}H_{226}N_{31}O_{32}S$についてのESIMS $[M/3 + H]^+$ 計算値993.6 、実測値 994.0]
ペプチド VIIIn:	FITC-リンカー2-LLILS_5QAVB_5VILB_5LEQS_5VRER-NH_2 (配列番号 64) [$C_{147}H_{232}N_{31}O_{32}S$ についての ESIMS $[M/3 + H]^+$ 計算値 1024.9、実測値 1015.6]

（さらにステッチングされたペプチド　ＩＸ：ＧＬＰ－１受容体を標的とするＧＬＰ－１系ペプチド）

【０４０２】

【表１６－１】

表 16.	
ペプチド IXa:	HAEGTFTSDVSSYS_5EGQB_5AKEB_5IAWS_5VKGR-NH_2 (配列番号 65) [$C_{159}H_{245}N_{40}O_{45}$ についての ESIMS $[M/3 + H]^+$ 計算値 1144.94、実測値 1145.1]
ペプチド IXb:	HAEGTFTSDVSSYS_5EGQB_5AKEFIAS_8LVKGR-NH_2 (配列番号 66) [$C_{156}H_{246}N_{39}O_{45}$ についての ESIMS $[M/3 + H]^+$ 計算値 1128.6、実測値 1128.8]
ペプチド IXc:	HAEGTFTSDVSSYLEGQS_5AKEB_5IAWLVKS_8R-NH_2 (配列番号 67) [$C_{162}H_{255}N_{40}O_{45}$ についての ESIMS $[M/3 + H]^+$ 計算値 1160.3、実測値 1160.8]
ペプチド IXd:	HAEGTFTSDVSSYLEGS_5AAKB_5FIAB_5LVKS_5R-NH_2 (配列番号 68) [$C_{160}H_{253}N_{38}O_{42}$ についての ESIMS $[M/3 + H]^+$ 計算値 1126.3、実測値 1126.4]
ペプチド IXe:	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKS_5FIAB_5LVKR_5R-NH_2 (配列番号 69) [$C_{155}H_{246}N_{39}O_{43}$ についての ESIMS $[M/3 + H]^+$ 計算値 1113.9、実測値 1114.4]
ペプチド IXf:	HAEGTFTSDR_8SSYLEGB_5AAKEFIS_8WLVKGR-NH_2 (配列番号 70) [$C_{166}H_{256}N_{39}O_{44}$ についての ESIMS $[M/3 + H]^+$ 計算値 1166.6、実測値 1166.4]
ペプチド IXg:	HAEGTFTSDVSSYLES_5QAAB_5EFIAWLS_8KGR-NH_2 (配列番号 71) [$C_{163}H_{248}N_{39}O_{45}$ についての ESIMS $[M/3 + H]^+$ 計算値 1157.2、実測値 1156.8]
ペプチド IXh:	HAEGTFTSDVSSR_8LEGQAAB_5EFIAWLS_8KGR-NH_2 (配列番号 72) [$C_{159}H_{248}N_{39}O_{44}$ についての ESIMS $[M/3 + H]^+$ 計算値 1135.9、実測値 1135.6]
ペプチド IXi:	HAEGTFTSDVSS_5YLEB_5QAAKEFS_8AWLVKGR-NH_2 (配列番号 73) [$C_{165}H_{253}N_{40}O_{44}$ についての ESIMS $[M/3 + H]^+$ 計算値 1166.3、実測値 1166.0]
ペプチド IXj:	HAEGTFTSDS_5SSYB_5EGQAAKS_8FIAWLVKGR-NH_2 (配列番号 74) [$C_{160}H_{245}N_{40}O_{43}$ についての ESIMS $[M/3 + H]^+$ 計算値 1138.3、実測値 1138.0]
ペプチド IXk:	HAEGTFTS_5DVSB_5YLEGQAS_8KEFIAWLVKGR-NH_2 (配列番号 75) [$C_{167}H_{257}N_{40}O_{43}$ についての ESIMS $[M/3 + H]^+$ 計算値 1170.3、実測値 1170.0]

【０４０３】

【表１６－２】

表 16.	
ペプチド IXl:	HAEGTFT***S*****$_5$**DVS**B**$_5$YLE***R*****$_5$**QAAKEFIAWLVKGR-NH_2 **(配列番号 76)** [$C_{165}H_{253}N_{40}O_{43}$ **についての** ESIMS [M/3 + H]$^+$ **計算値** 1161.0、**実測値** 1160.8]
ペプチド IXm:	HAEGTFT***S*****$_5$**DVS**B**$_5$YLE**B**$_5$QAA***S*****$_5$**EFIAWLVKGR-NH_2 **(配列番号 77)** [$C_{169}H_{256}N_{39}O_{43}$ **についての** ESIMS [M/3 + H]$^+$ **計算値** 1173.3、**実測値** 1173.2]
ペプチド IXn:	HAEGTFTSDVS***S*****$_5$**YLE**B**$_5$QAA***R*****$_5$**EFIAWLVKGR-NH_2 **(配列番号78)** [$C_{162}H_{246}N_{39}O_{44}$**についての**ESIMS [M/3 + H]$^+$ **計算値**1147.3、**実測値** 1146.8]

（さらにステッチングされたペプチド　Ｘ：Ｈｅｐａｔｉｔｉｓ　Ｃウイルスを標的とするＮＳ５Ａ系ペプチド）

【０４０４】

【表１７－１】

表 17.	
ペプチド Xa:	SGSWLRDS_5WDWB_5CTVLTDS_8KTWLQSKL-NH_2 (配列番号 79) [$C_{161}H_{245}N_{38}O_{40}S$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 1127.6、実測値 1127.6]
ペプチド Xb:	SGSWLRDVWDWIS_5TVLB_5DFKB_5WLQS_5KL-NH_2 (配列番号 80) [$C_{174}H_{259}N_{38}O_{37}$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 1157.7、実測値 1157.6]
ペプチド Xc:	SGSWLS_5DVWB_5WICTVLS_8DFKTWLQSKL-NH_2 (配列番号 81) [$C_{167}H_{250}N_{35}O_{37}S$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 1123.3、実測値 1123.6]
ペプチド Xd:	SGSWLS_5DVWB_5WICR_5VLTDFKTWLQSKL-NH_2 (配列番号 82) [$C_{164}H_{244}N_{35}O_{37}S$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 1109.3、実測値 1109.2]
ペプチド Xe:	SGSWLS_5DVWB_5WICB_5VLTS_5FKTWLQSKL-NH_2 (配列番号 83) [$C_{170}H_{254}N_{35}O_{35}S$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 1126.0、実測値 1126.0]
ペプチド Xf:	SGSWLRDVWS_5WICB_5VLTDFKS_8WLQSKL-NH_2 (配列番号 84) [$C_{169}H_{255}N_{38}O_{36}S$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 1141.7、実測値 1141.6]
ペプチド Xg:	SGSWLRDVWS_5WICB_5VLTR_5FKTWLQSKL-NH_2 (配列番号 85) [$C_{166}H_{248}N_{38}O_{35}S$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 1123.0、実測値 1122.8]
ペプチド Xh:	SGSWLRR_8VWDWICB_5VLTDFKS_8WLQSKL-NH_2 (配列番号 86) [$C_{172}H_{261}N_{38}O_{36}S$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 1155.7、実測値 1155.6]
ペプチド Xi:	Ac-SGSWLRDS_5WDWB_5CTVLTDS_8KTWLQSKL-NH_2 (配列番号 87) [$C_{163}H_{247}N_{38}O_{41}S$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 1141.6、実測値 1141.6]
ペプチド Xj:	Ac-SGSWLRDVWDWIS_5TVLB_5DFKB_5WLQS_5KL-NH_2 (配列番号 88) [$C_{176}H_{261}N_{38}O_{38}$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 1171.7、実測値 1171.6]
ペプチド Xk:	Ac-SGSWLS_5DVWB_5WICTVLS_8DFKTWLQSKL-NH_2 (配列番号 89) [$C_{169}H_{252}N_{35}O_{38}S$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 1137.3、実測値 1137.2]

【０４０５】

【表１７－２】

表 17.	
ペプチド Xl:	Ac-SGSWL***S***$_5$DVW**B**$_5$WIC***R***$_5$VLTDFKTWLQSKL-NH_2 (配列番号 90) [$C_{166}H_{246}N_{35}O_{38}S$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 1123.3、実測値 1123.2]
ペプチド Xm:	Ac-SGSWL***S***$_5$DVW**B**$_5$WIC**B**$_5$VLT***S***$_5$FKTWLQSKL-NH_2 (配列番号 91) [$C_{172}H_{256}N_{35}O_{36}S$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 1140.0、実測値 1140.0]
ペプチド Xn:	Ac-SGSWLRDVW***S***$_5$WIC**B**$_5$VLTDFK***S***$_8$WLQSKL-NH_2 (配列番号 92) [$C_{171}H_{257}N_{38}O_{37}S$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 1155.7、実測値 1155.6]
ペプチド Xo:	Ac-SGSWLRDVW***S***$_5$WIC**B**$_5$VLT***R***$_5$FKTWLQSKL-NH_2 (配列番号 93) [$C_{168}H_{253}N_{38}O_{36}S$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 1137.0、実測値 1136.8]
ペプチド Xp:	Ac-SGSWLR***R***$_8$VWDWIC**B**$_5$VLTDFK***S***$_8$WLQSKL-NH_2 (配列番号 94) [$C_{174}H_{263}N_{38}O_{37}S$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 1169.7、実測値 1169.6]
ペプチド Xq:	Ac-リンカー1-SGSWLRD***S***$_5$WDW**B**$_5$CTVLTD***S***$_8$KTWLQSKL-NH_2 (配列番号 95) [$C_{173}H_{265}N_{40}O_{45}S$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 1218.7、実測値 1218.6]
ペプチド Xr:	Ac-リンカー1-SGSWLRDVWDWI***S***$_5$TVL**B**$_5$DFK**B**$_5$WLQ***S***$_5$KL-NH_2 (配列番号96) [$C_{186}H_{279}N_{40}O_{42}$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 1248.7、実測値 1248.9]
ペプチド Xs:	Ac-リンカー1-SGSWL***S***$_5$DVW**B**$_5$WICTVL***S***$_8$DFKTWLQSKL-NH_2 (配列番号 97) [$C_{179}H_{270}N_{37}O_{42}S$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 1214.4、実測値 1214.4]
ペプチド Xt:	Ac-リンカー1-SGSWL***S***$_5$DVW**B**$_5$WIC***R***$_5$VLTDFKTWLQSKL-NH_2 (配列番号 98) [$C_{176}H_{264}N_{37}O_{42}S$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 1200.3、実測値 1200.3]
ペプチド Xu:	Ac-リンカー1-SGSWL***S***$_5$DVW**B**$_5$WIC**B**$_5$VLT***S***$_5$FKTWLQSKL-NH_2 (配列番号 99)
ペプチド Xv:	Ac-リンカー1-SGSWLRDVW***S***$_5$WIC**B**$_5$VLTDFK***S***$_8$WLQSKL-NH_2 (配列番号 100) [$C_{181}H_{275}N_{40}O_{41}S$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 1232.7、実測値 1232.7]

【０４０６】

【表１７－３】

表 17.	
ペプチド Xw:	Ac-リンカー1-SGSWLRDVWS_5WICB_5VLTR_5FKTWLQSKL-NH_2 (配列番号 101) [$C_{178}H_{271}N_{40}O_{40}S$ についての ESIMS $[M/3 + H]^+$ 計算値 1214.0、実測値 1214.1]
ペプチド Xx:	Ac-リンカー1-SGSWLRR_8VWDWICB_5VLTDFKS_8WLQSKL-NH_2 (配列番号 102) [$C_{184}H_{281}N_{40}O_{41}S$ についての ESIMS $[M/3 + H]^+$ 計算値 1246.7、実測値 1246.5]
ペプチド Xy:	FITC-リンカー1-SGSWLRDS_5WDWB_5CTVLTDS_8KTWLQSKL-NH_2 (配列番号 103) [$C_{192}H_{274}N_{41}O_{49}S_2$ についての ESIMS $[M/3 + H]^+$ 計算値 1334.4、実測値 1334.1]
ペプチド Xz:	FITC-リンカー1-SGSWLRDVWDWIS_5TVLB_5DFKB_5WLQS_5KL-NH_2 (配列番号 104) [$C_{205}H_{288}N_{41}O_{46}S$ についての ESIMS $[M/3 + H]^+$ 計算値 1364.4、実測値 1364.4]
ペプチド Xaa:	FITC-リンカー1-SGSWLS_5DVWB_5WICTVLS_8DFKTWLQSKL-NH_2 (配列番号 105) [$C_{198}H_{279}N_{38}O_{46}S_2$ についての ESIMS $[M/3 + H]^+$ 計算値 1330.0、実測値 1330.2]
ペプチド Xab:	FITC-リンカー1-SGSWLS_5DVWB_5WICR_5VLTDFKTWLQSKL-NH_2 (配列番号 106) [$C_{195}H_{273}N_{38}O_{46}S_2$ についての ESIMS $[M/3 + H]^+$ 計算値 1316.0、実測値 1316.1]
ペプチド Xac:	FITC-リンカー1-SGSWLS_5DVWB_5WICB_5VLTS_5FKTWLQSKL-NH_2 (配列番号 107)
ペプチド Xad:	FITC-リンカー1-SGSWLRDVWS_5WICB_5VLTDFKS_8WLQSKL-NH_2 (配列番号 108) [$C_{200}H_{281}N_{41}O_{45}S_2$ についての ESIMS $[M/3 + H]^+$ 計算値 1348.4、実測値 1348.2]
ペプチド Xae:	FITC-リンカー1-SGSWLRDVWS_5WICB_5VLTR_5FKTWLQSKL-NH_2 (配列番号 109) [$C_{197}H_{280}N_{41}O_{44}S_2$ についての ESIMS $[M/3 + H]^+$ 計算値 1329.7、実測値 1330.0]
ペプチド Xaf:	FITC-リンカー1-SGSWLRR_8VWDWICB_5VLTDFKS_8WLQSKL-NH_2 (配列番号 110) [$C_{203}H_{290}N_{41}O_{45}S_2$ についての ESIMS $[M/3 + H]^+$ 計算値 1362.4、実測値 1362.4]

【０４０７】

【表１７－４】

表 17.	
ペプチド Xag:	ビオチン-リンカー1-SGSWLRDS_5WDWB_5CTVLTDS_8KTWLQSKL-NH_2 (配列番号 111) [$C_{181}H_{277}N_{42}O_{46}S_2$についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 1279.7、実測値 1280.1]
ペプチド Xah:	ビオチン-リンカー1-SGSWLRDVWDWIS_5TVLB_5DFKB_5WLQS_5KL-NH_2 (配列番号112) [$C_{194}H_{276}N_{42}O_{43}S$についてのESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値1309.7、実測値 1310.1]
ペプチド Xai:	ビオチン-リンカー1-SGSWLS_5DVWB_5WICTVLS_8DFKTWLQSKL-NH_2 (配列番号113) [$C_{187}H_{282}N_{39}O_{43}S_2$についてのESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値1275.4、実測値 1275.6]
ペプチド Xaj:	ビオチン-リンカー1-SGSWLS_5DVWB_5WICR_5VLTDFKTWLQSKL-NH_2 (配列番号114) [$C_{184}H_{276}N_{39}O_{43}S_2$についてのESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値1261.4、実測値 1261.8]
ペプチド Xak:	ビオチン-リンカー1-SGSWLS_5DVWB_5WICB_5VLTS_5FKTWLQSKL-NH_2 (配列番号115)
ペプチド Xal:	ビオチン-リンカー1-SGSWLRDVWS_5WICB_5VLTDFKS_8WLQSKL-NH_2 (配列番号116) [$C_{189}H_{287}N_{42}O_{42}S_2$についてのESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値1293.7、実測値 1294.2]
ペプチド Xam:	ビオチン-リンカー1-SGSWLRDVWS_5WICB_5VLTR_5FKTWLQSKL-NH_2 (配列番号117) [$C_{186}H_{283}N_{42}O_{41}S_2$についてのESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値1275.1、実測値 1275.3]
ペプチド Xan:	ビオチン-リンカー1-SGSWLRR_8VWDWICB_5VLTDFKS_8WLQSKL-NH_2 (配列番号118) [$C_{192}H_{293}N_{42}O_{42}S_2$についてのESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値1307.7、実測値 1308.3]

（さらにステッチングされたペプチド　ＸＩ：Ｍｙｃを標的とするＭａｘ系ペプチド）

【０４０８】

【表１８】

表 18.	
ペプチド XIa:	Ac-KATEYIQYN$_L$***S*$_5$**RKN**B*$_5$**THQQDI***S*$_8$**DL-NH$_2$(配列番号119) [$C_{133}H_{212}N_{35}O_{38}$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 992.6、実測値 992.6]
ペプチド XIb:	Ac-KATEYI***R*$_8$**YN$_L$RRKN**B*$_5$**THQQDI***S*$_8$**DL-NH$_2$ (配列番号120) [$C_{137}H_{222}N_{37}O_{37}$ についての ESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値 1015.9、実測値 1016.3]

（さらにステッチングされたペプチド　ＸＩＩ：ＭＩＴＦを標的とするＭＩＴＦ系ペプチド）

【０４０９】

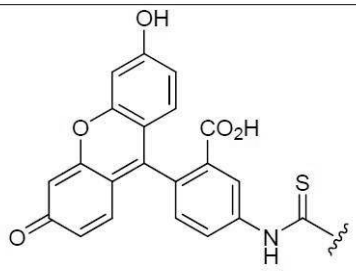
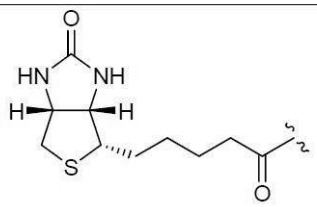
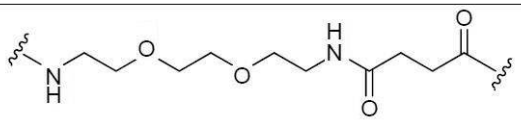
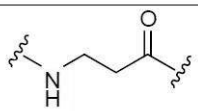
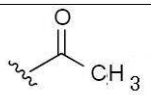
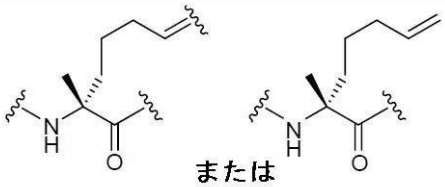
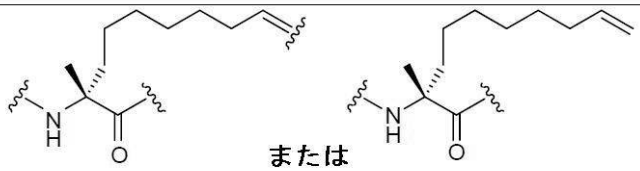
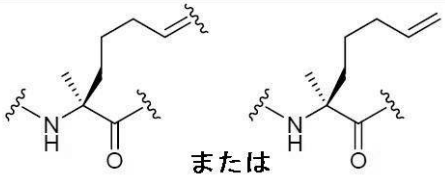
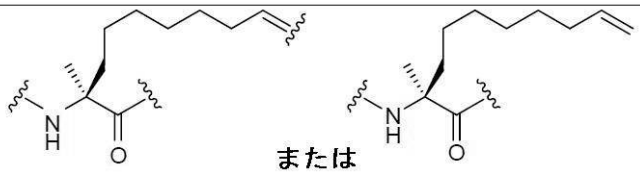
【表１９】

表19.	
ペプチドXIIa:	Ac-TILKASVDY***S*$_5$**RKL**B*$_5$**REQQRA***S*$_8$**EL-NH$_2$ (配列番号121) [$C_{128}H_{220}N_{35}O_{33}$についてのESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値972.6、実測値972.8]
ペプチドXIIb:	Ac-TILKAS***R*$_8$**DYIRKL**B*$_5$**REQQRA***S*$_8$**EL-NH$_2$ (配列番号122) [$C_{132}H_{228}N_{35}O_{33}$についてのESIMS [M/3 + H]$^+$ 計算値991.3、実測値991.4]

（省略語のリスト）

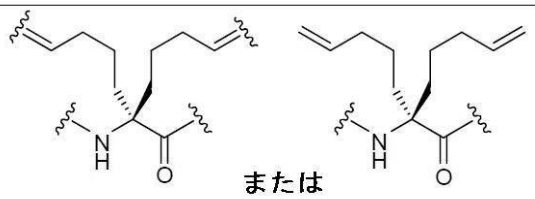
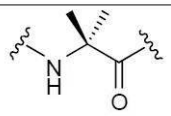
【０４１０】

【表２０－１】

表 20.*	
FITC	
ビオチン	
リンカー1	
リンカー2	
Ac	
R_5	
R_8	
S_5	
S_8	

【０４１１】

【表２０－２】

表 20.*	
B_5	
Aib	

＊

【０４１２】

【化８３】

は、別のＣ－Ｃ二重結合の半分と接続する、Ｃ－Ｃ二重結合の半分を指す（ステッチングされたペプチドの「ステープリング」）。

【０４１３】

（他の実施形態）

本発明の特定の非限定的な好ましい実施形態を上に記載した。当業者は、この記載に対する種々の変更および改変が、添付の特許請求の範囲に定義されるような本発明の精神または範囲を逸脱することなくなされることを理解するであろう。

【図１】

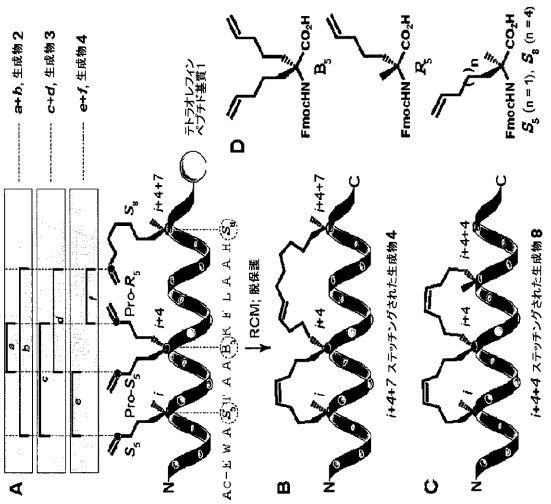


Figure 1

【図３Ａ】

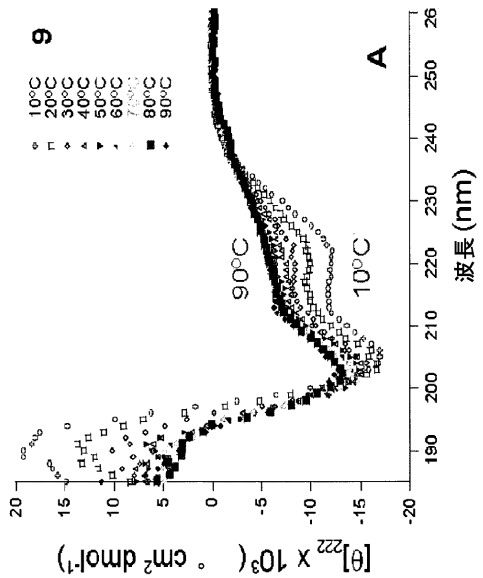


Figure 3A

【図３Ｂ】

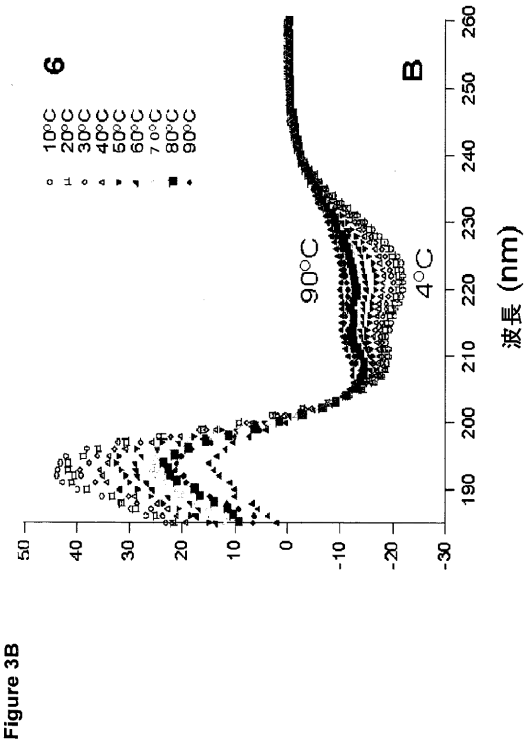


Figure 3B

【図３Ｃ】

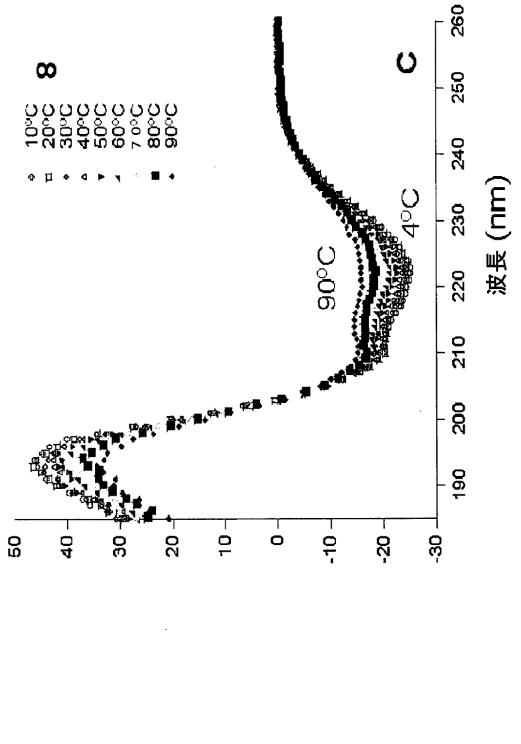


Figure 3C

【図４】

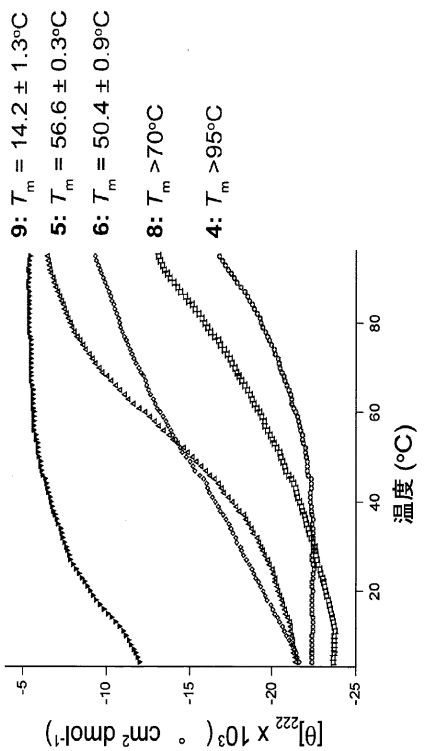


Figure 4

【図５】

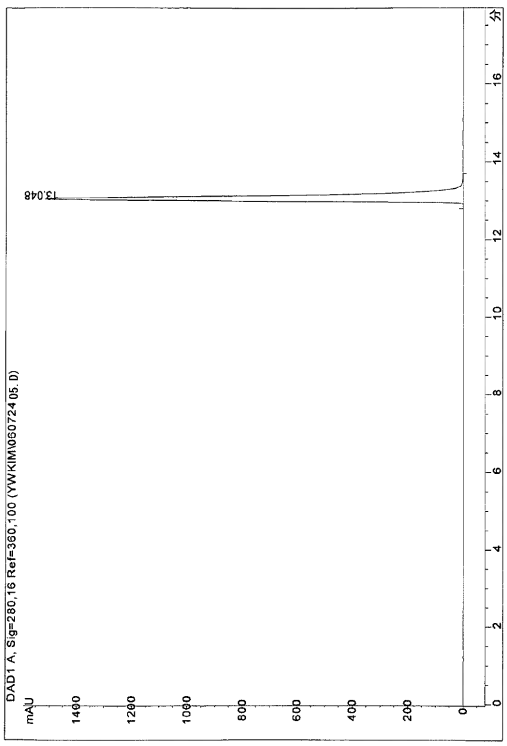


Figure 5

【図６】

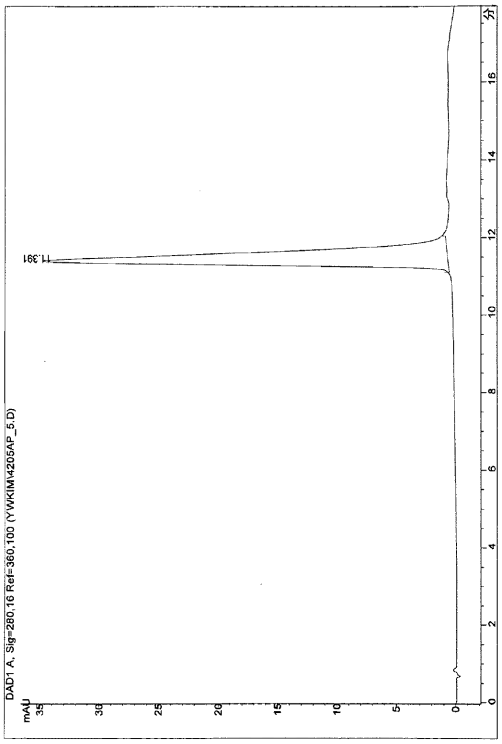


Figure 6

【図７】

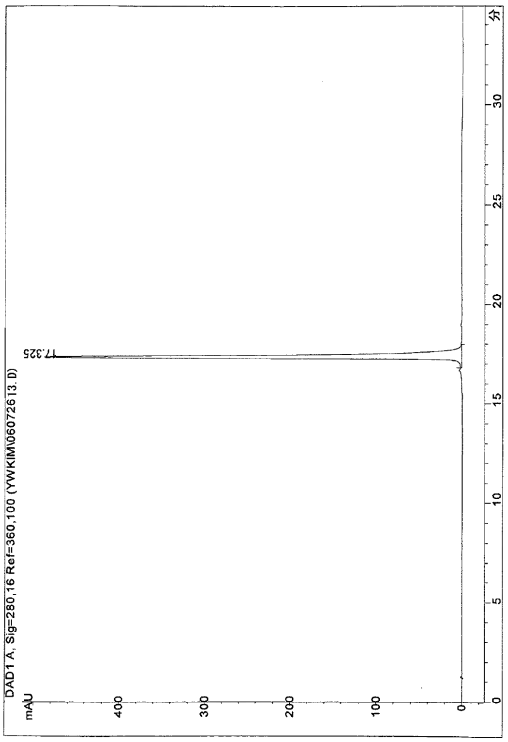


Figure 7

【図８】

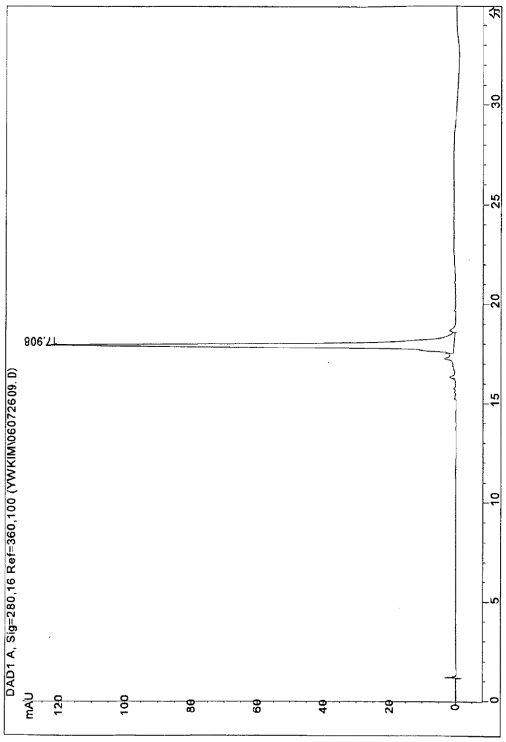


Figure 8

【図９】

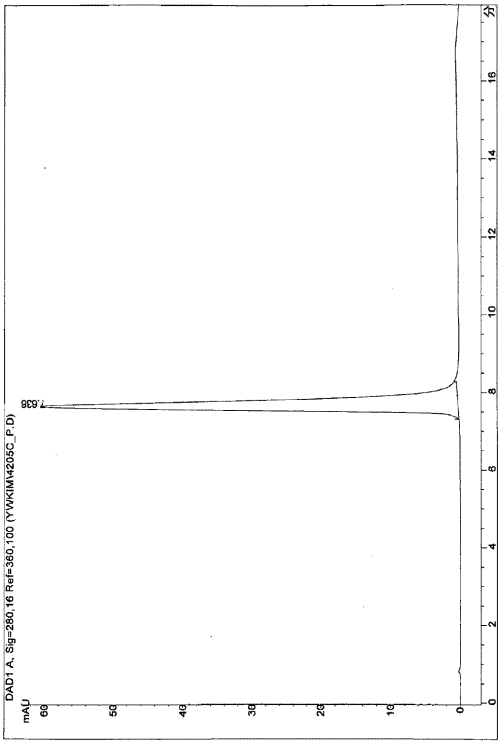


Figure 9

【図１０】

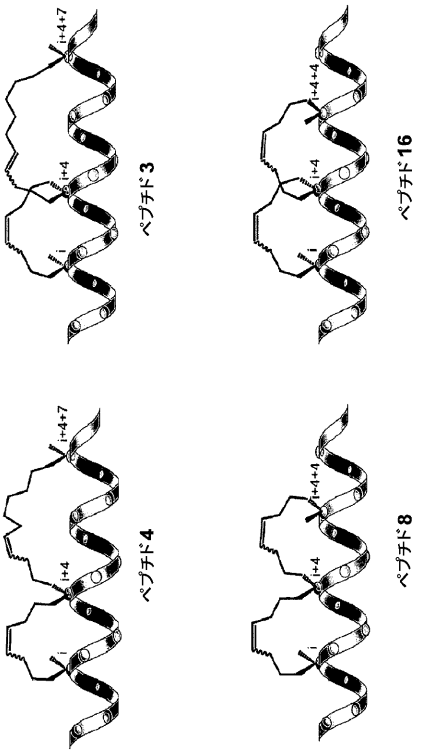


Figure 10

【図１１】

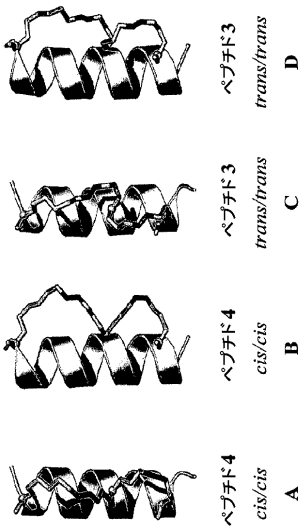


Figure 11

【図１２】

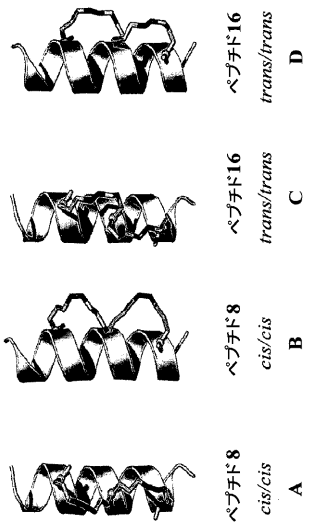


Figure 12

【図１３】

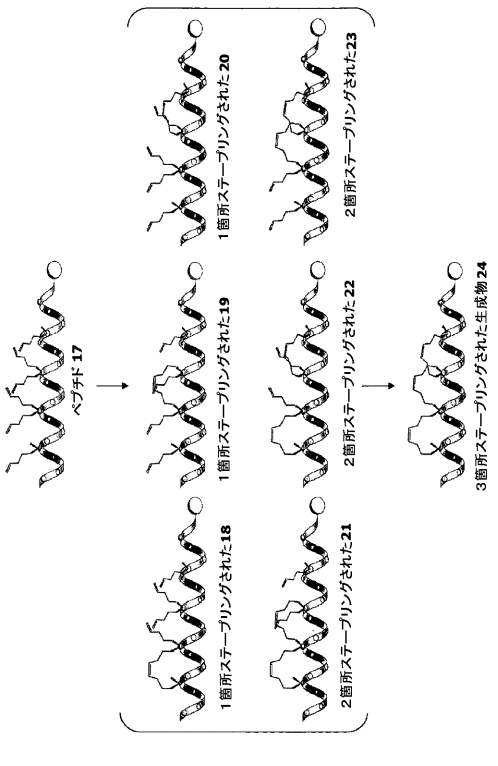


Figure 13

【図１４】

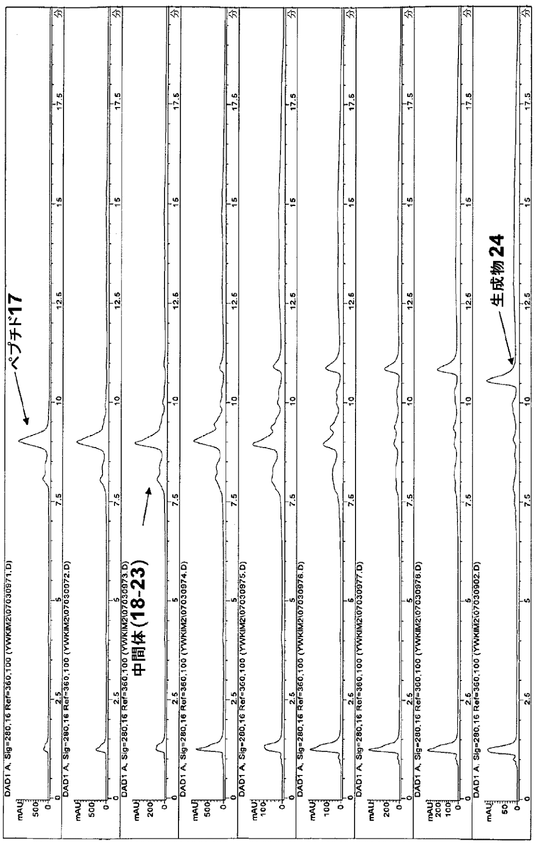


Figure 14

【図１５】

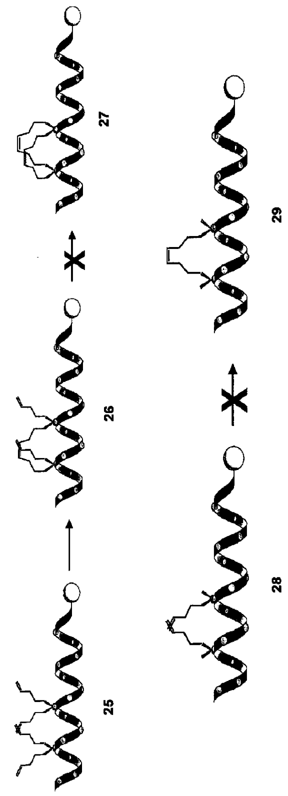
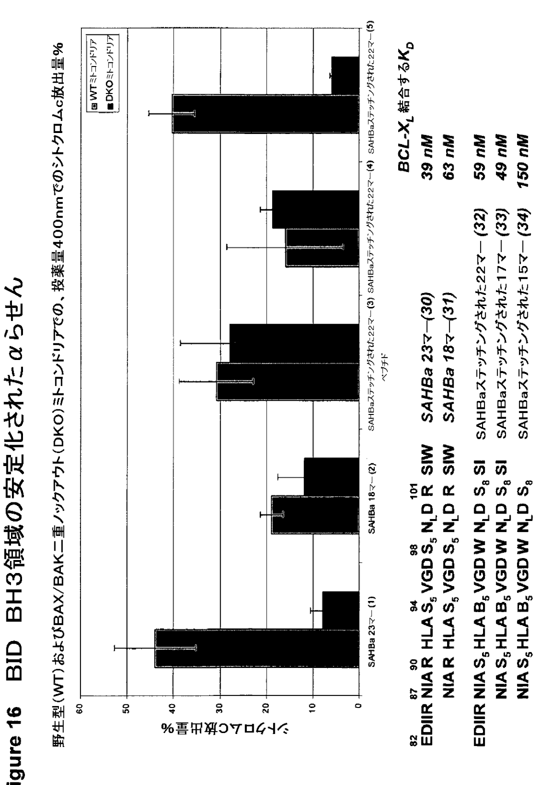


Figure 15

【図１６】

Figure 16 BID BH3領域の安定化されたαらせん



【図１８】

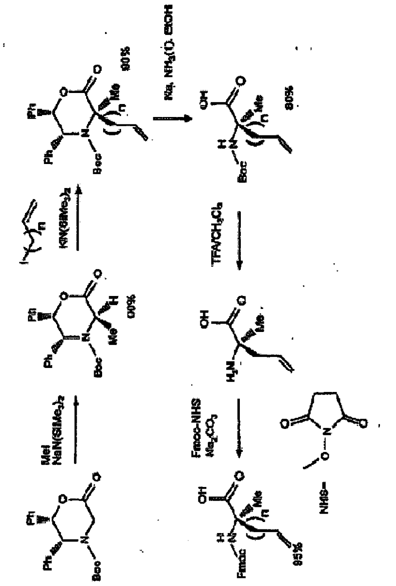


Figure 18

【図２０】

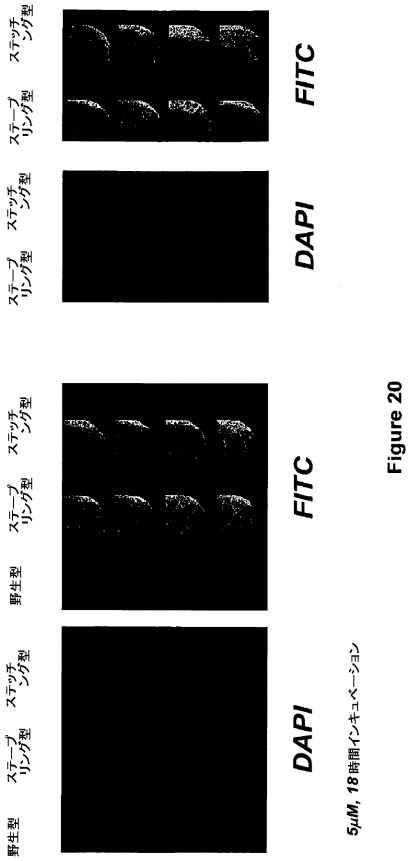


Figure 20

【図２１Ｄ】

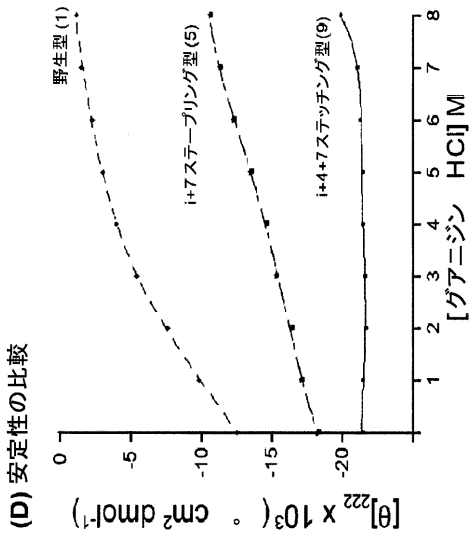


Figure 21D

【図２２Ａ】

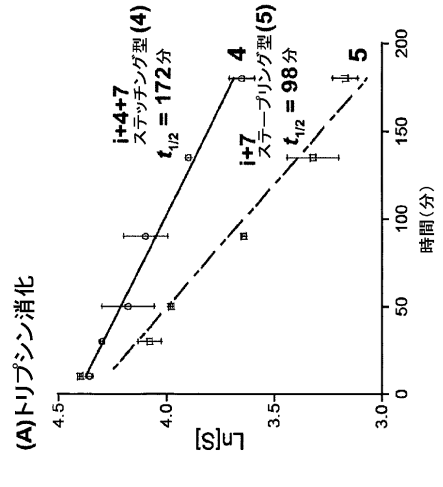


Figure 22A

【図２２Ｂ】

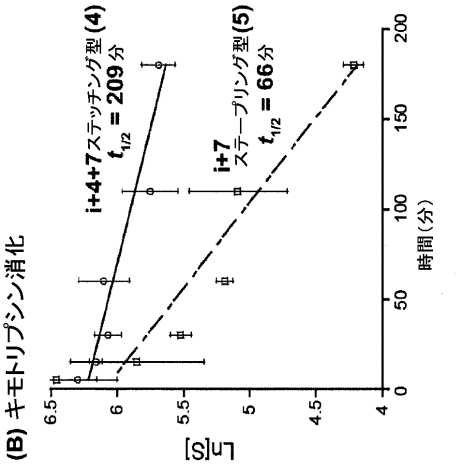


Figure 22B

【図２４Ａ】

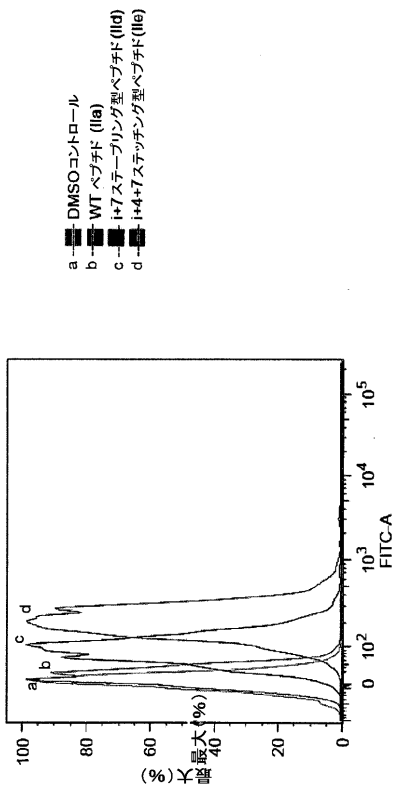


Figure 24A

【図２４Ｂ】

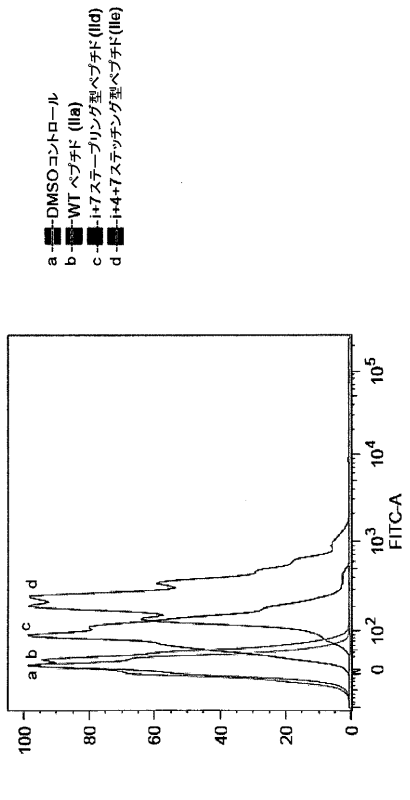


Figure 24B

【図２４Ｃ】

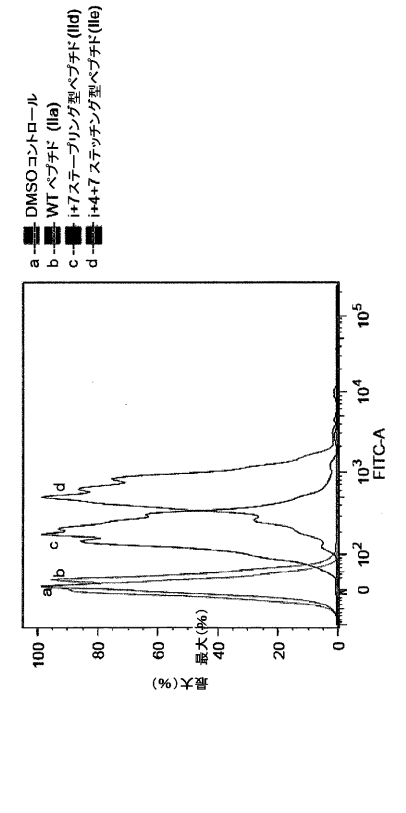


Figure 24C

【図２５Ａ】

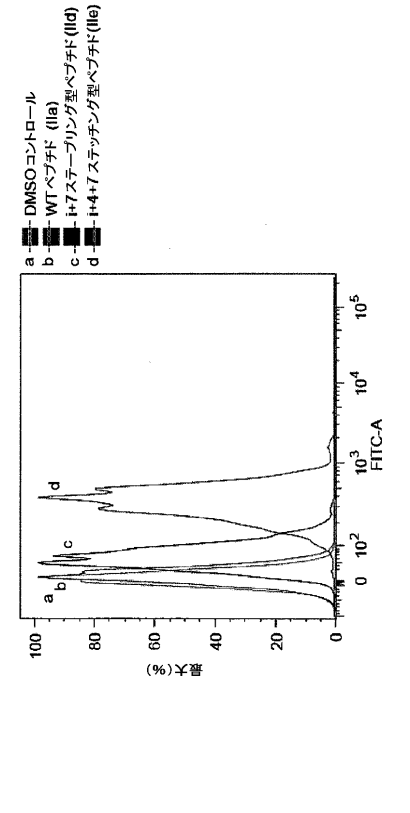


Figure 25A

【図２５Ｂ】

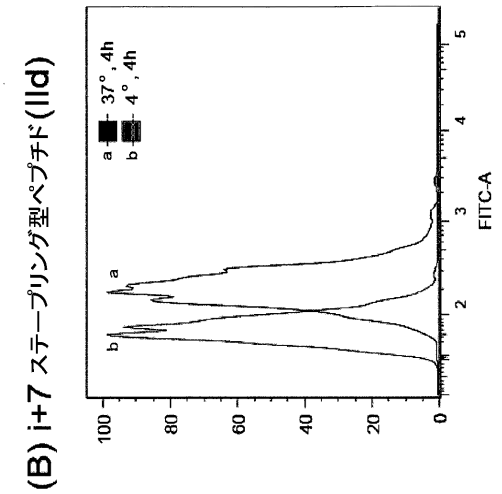


Figure 25B

【図２５Ｃ】

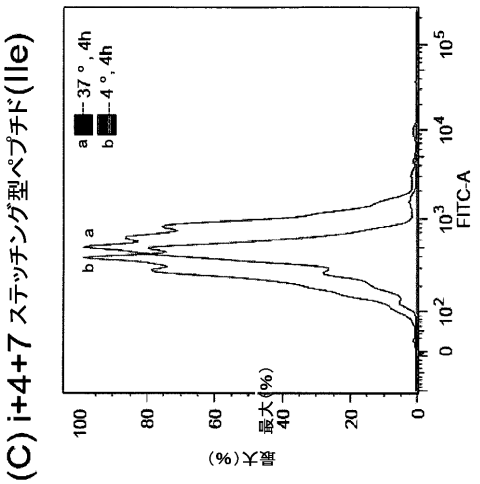


Figure 25C

【図２Ａ】

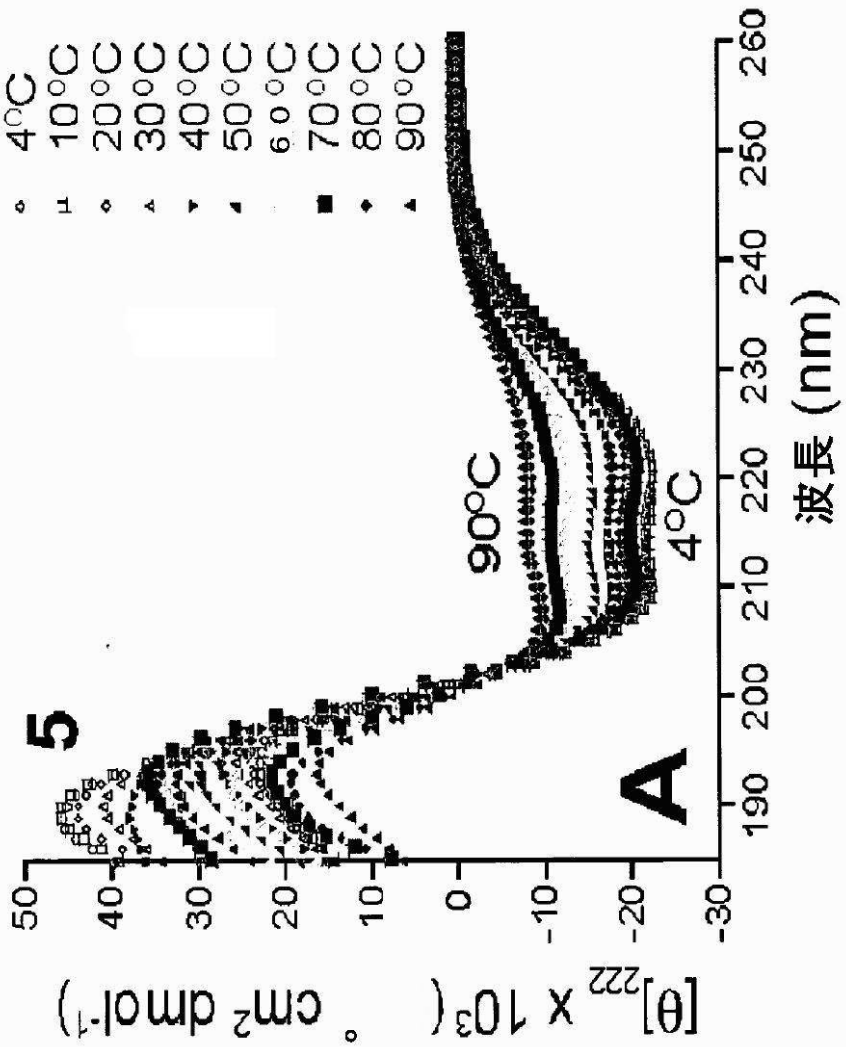


Figure 2A

【図２Ｂ】

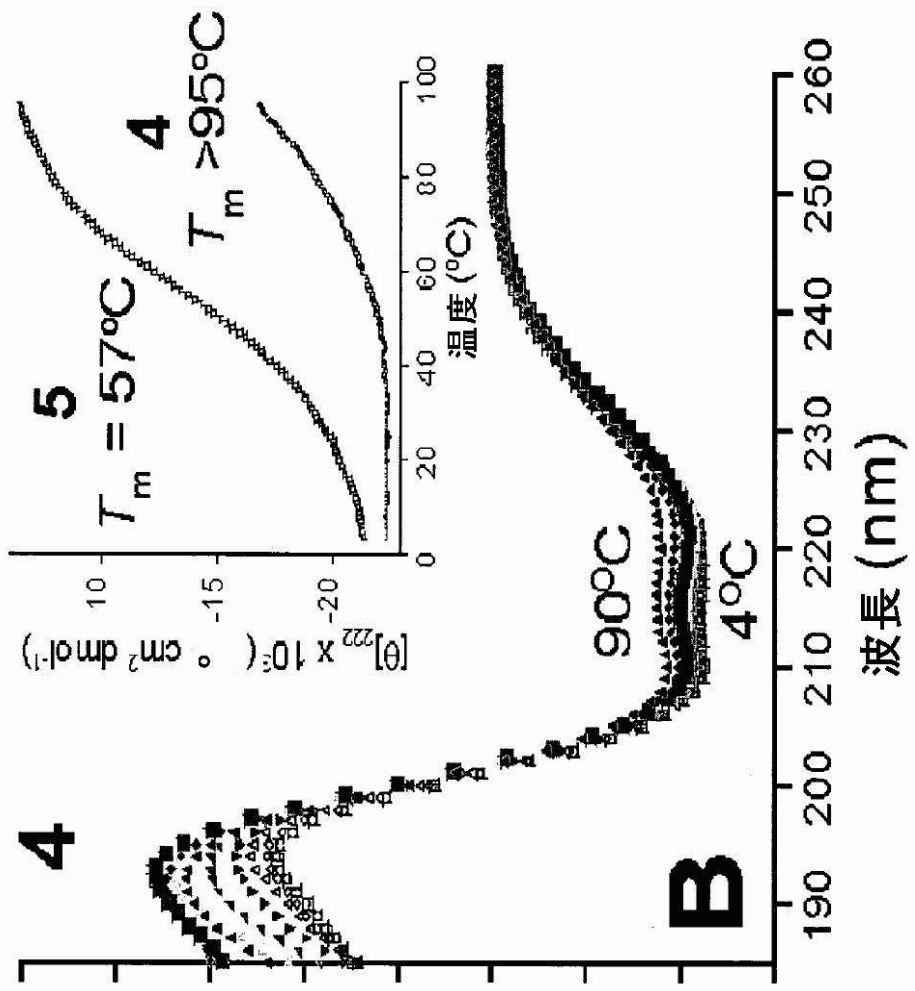


Figure 2B

【図２Ｃ】

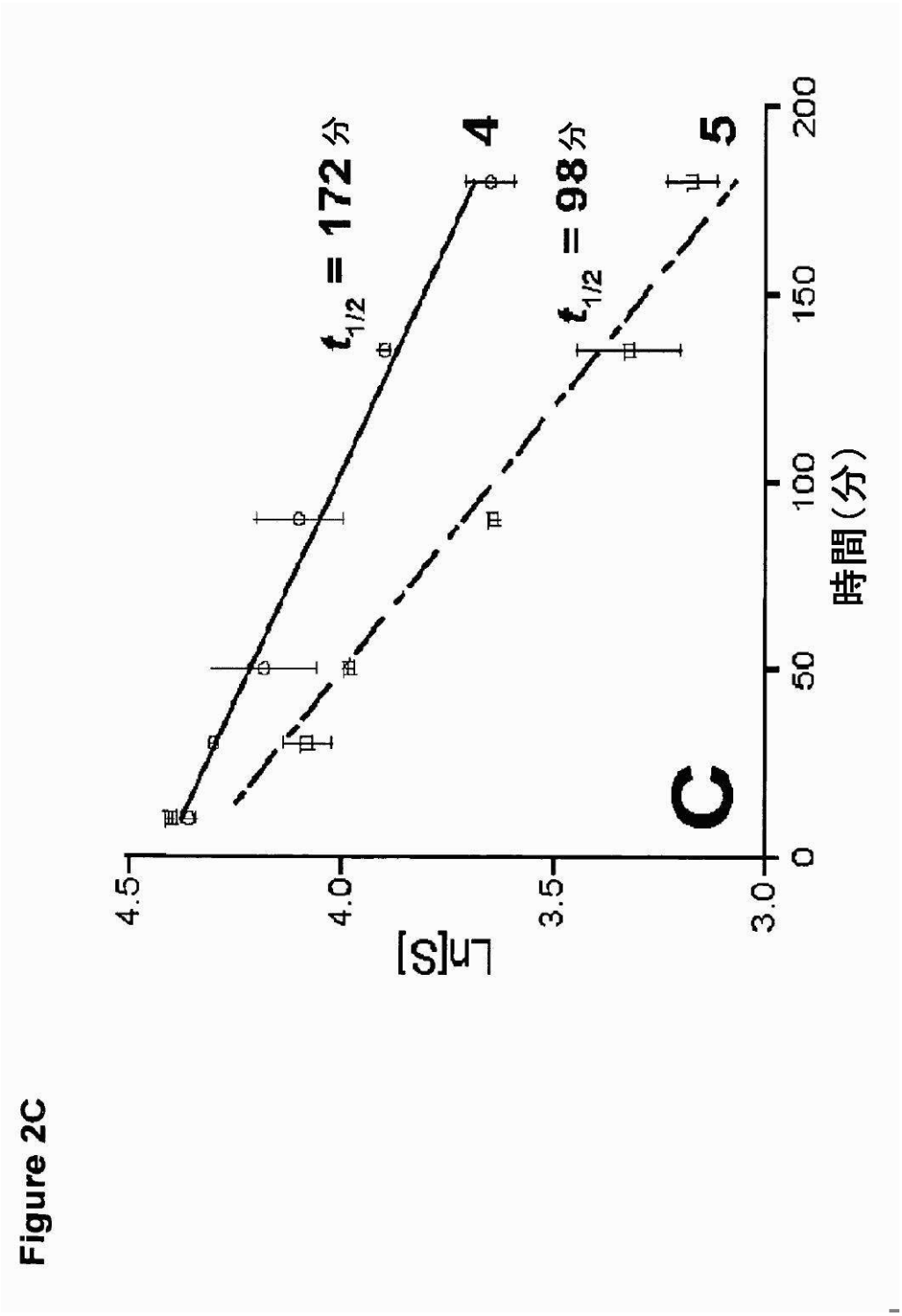


Figure 2C

【図１７】

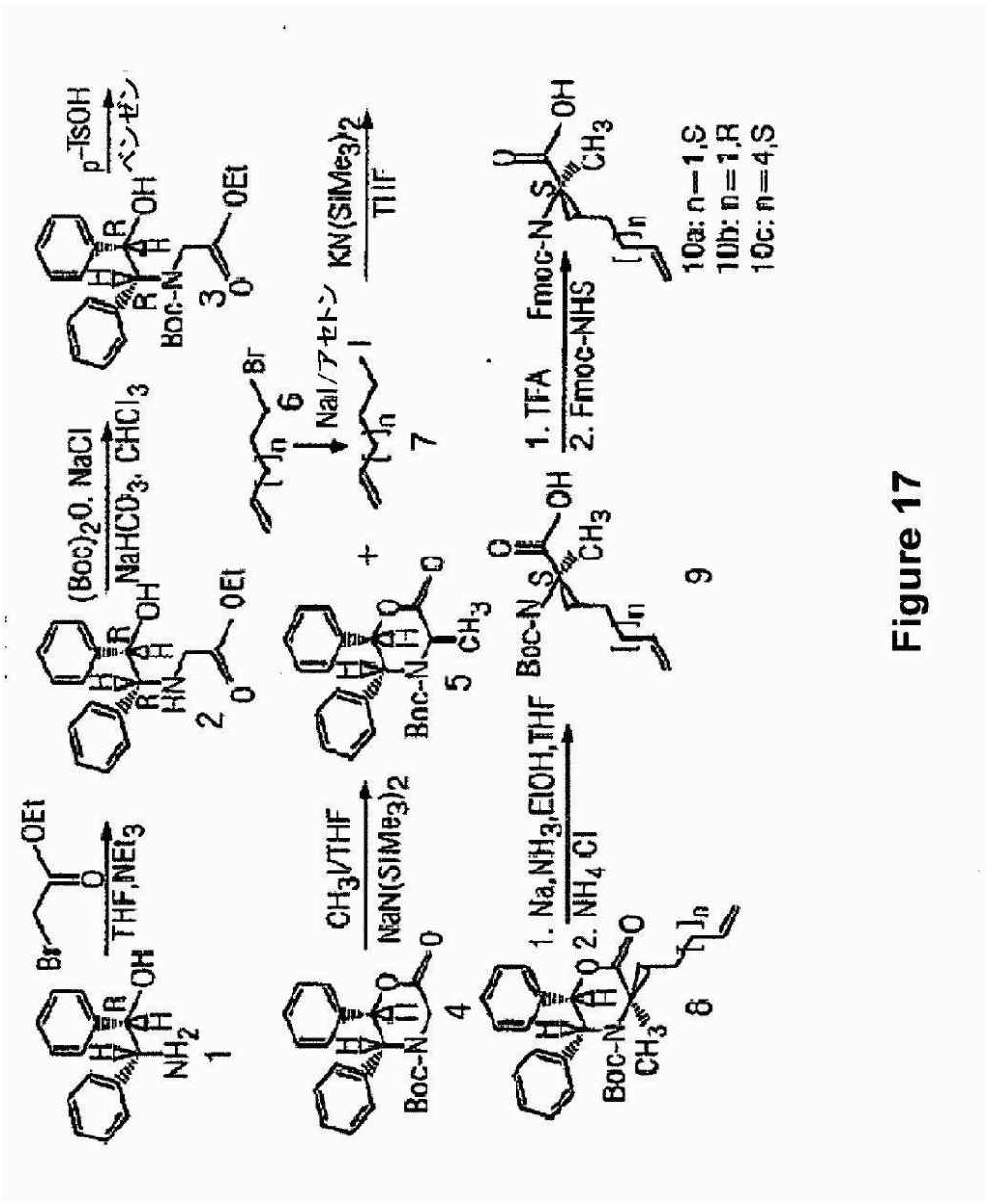


Figure 17

【図１９】

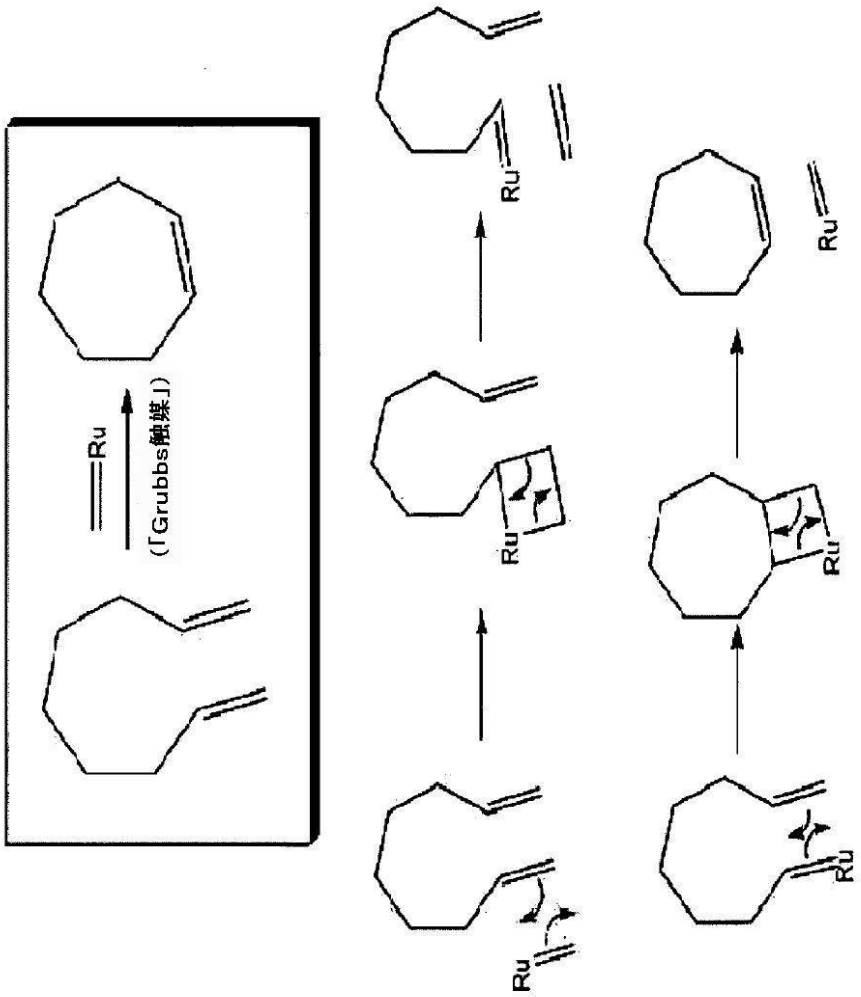


Figure 19

【図２１Ａ】

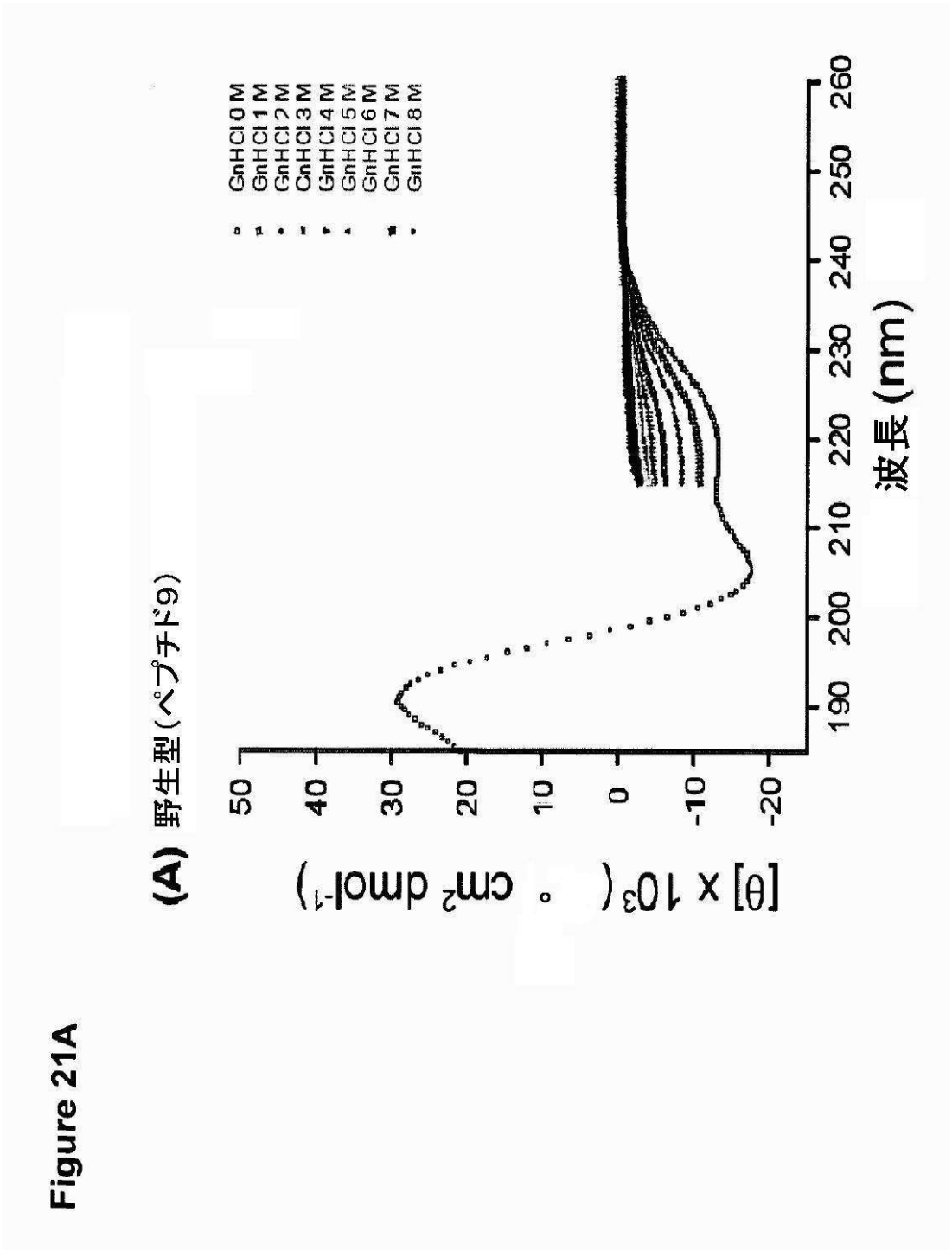


Figure 21A

【図２１Ｂ】

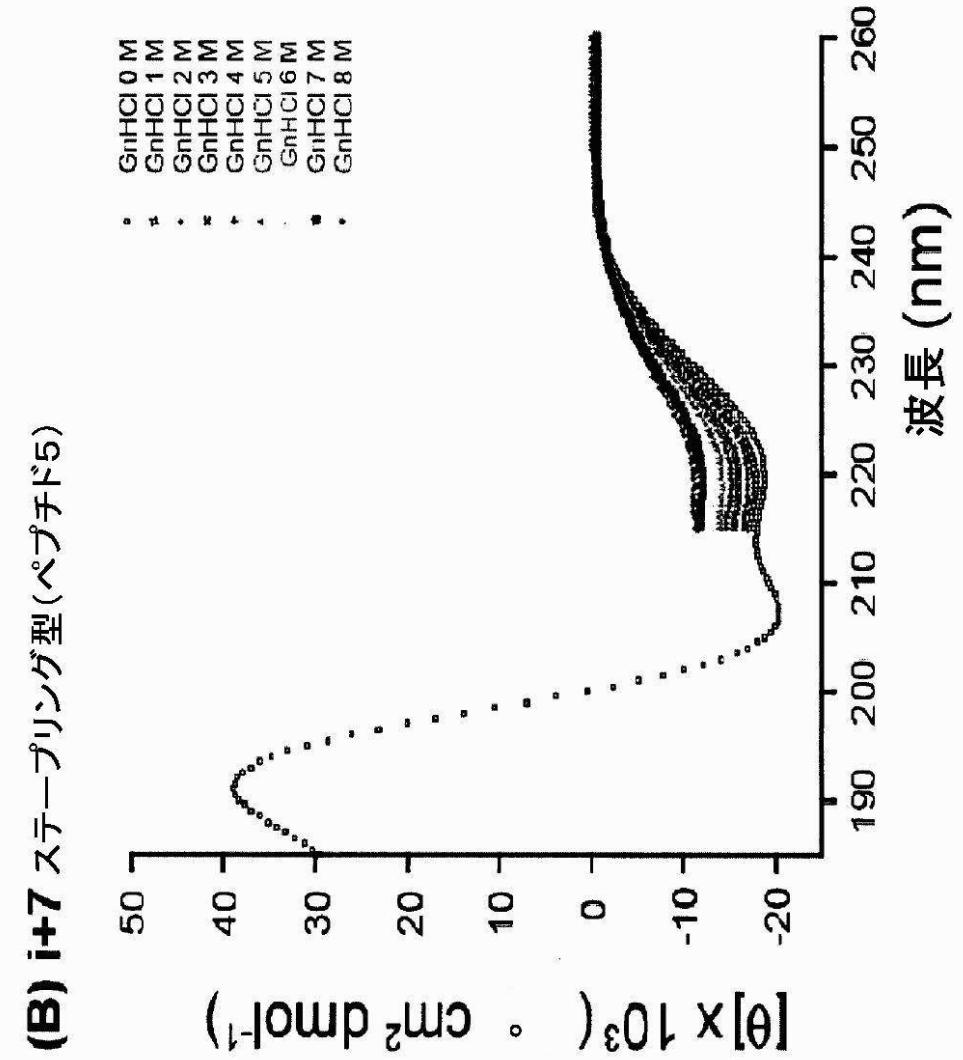


Figure 21B

【図２１Ｃ】

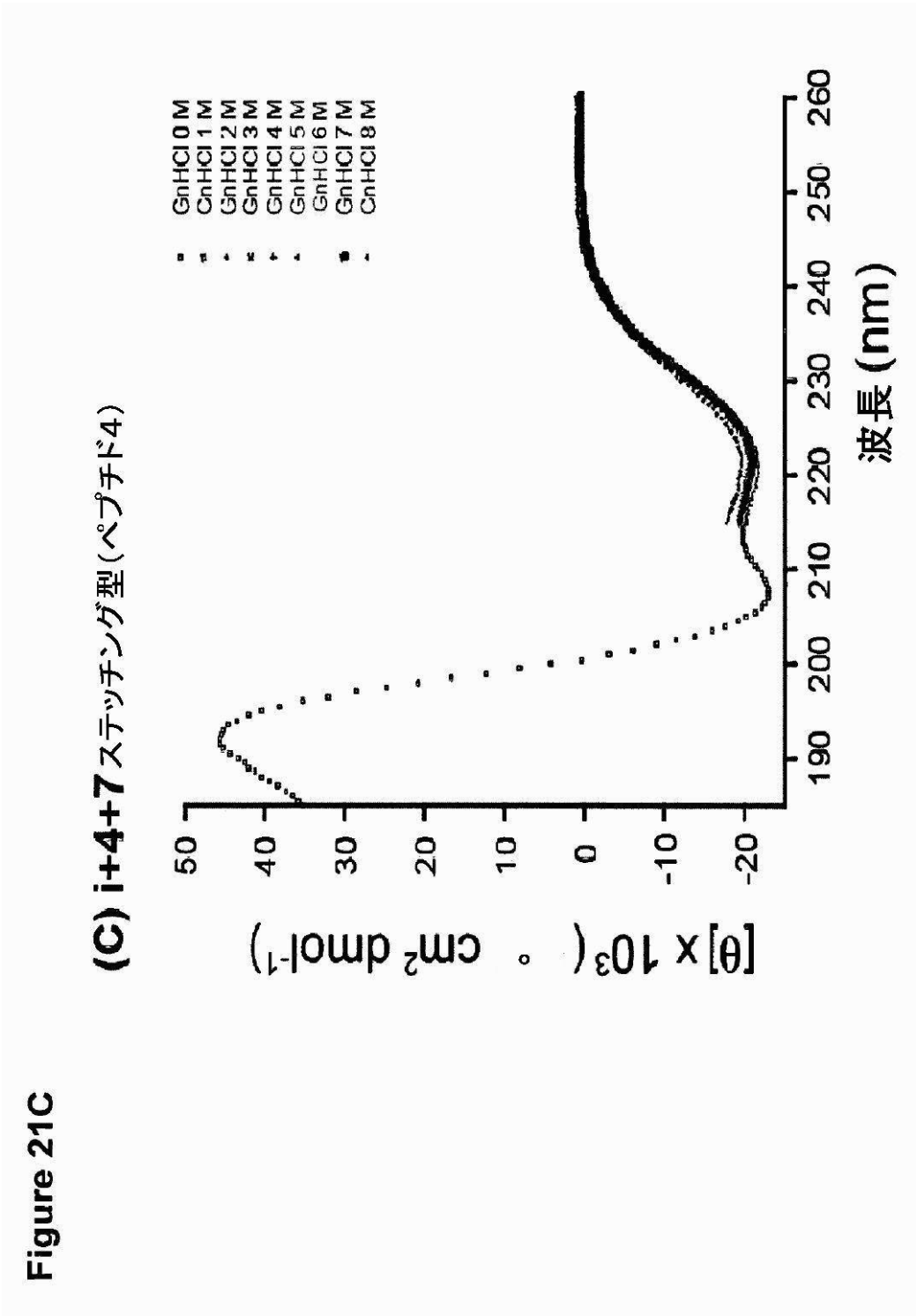


Figure 21C

【図２３Ａ】

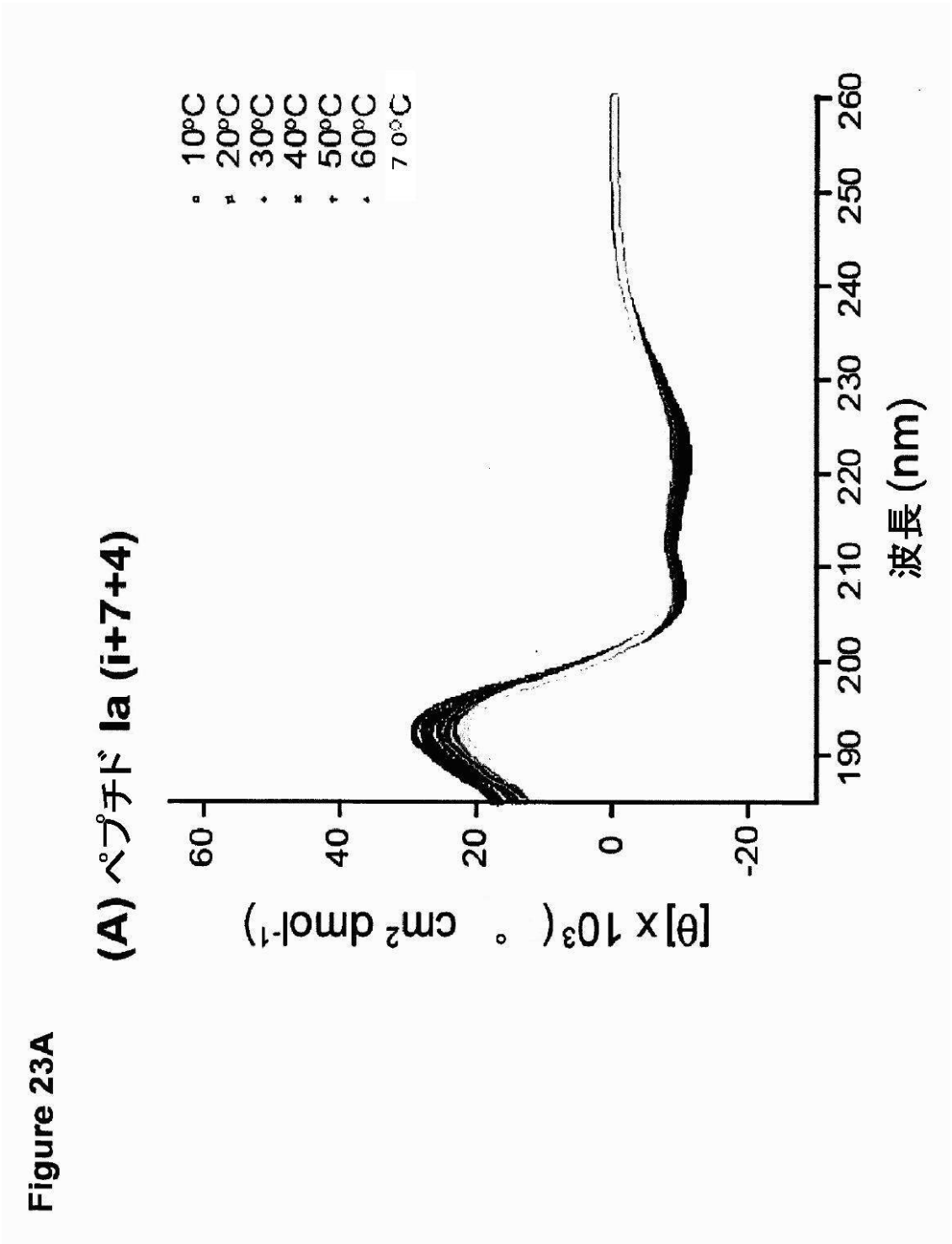


Figure 23A

【図２３Ｂ】

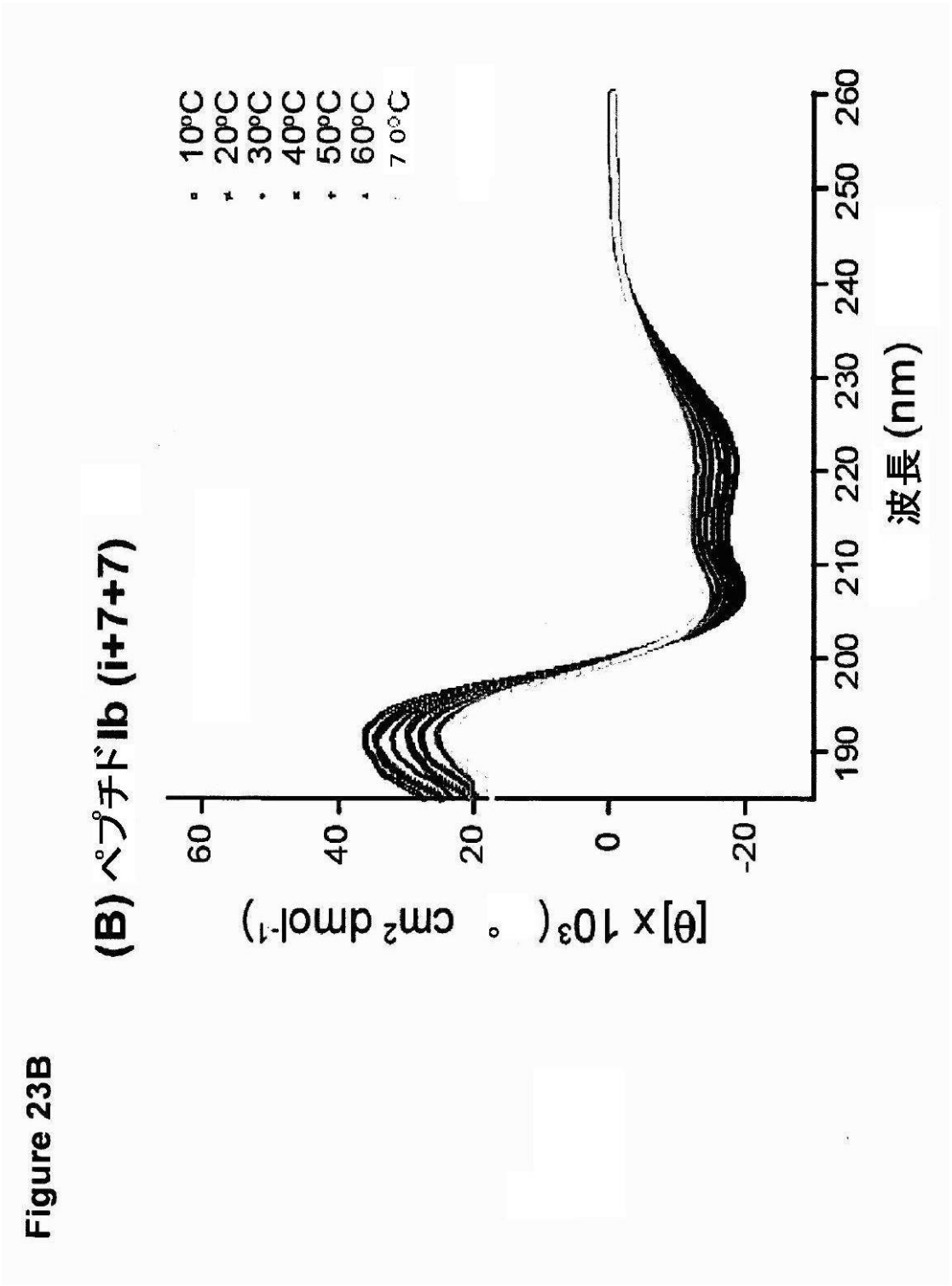


Figure 23B

【図２３Ｃ】

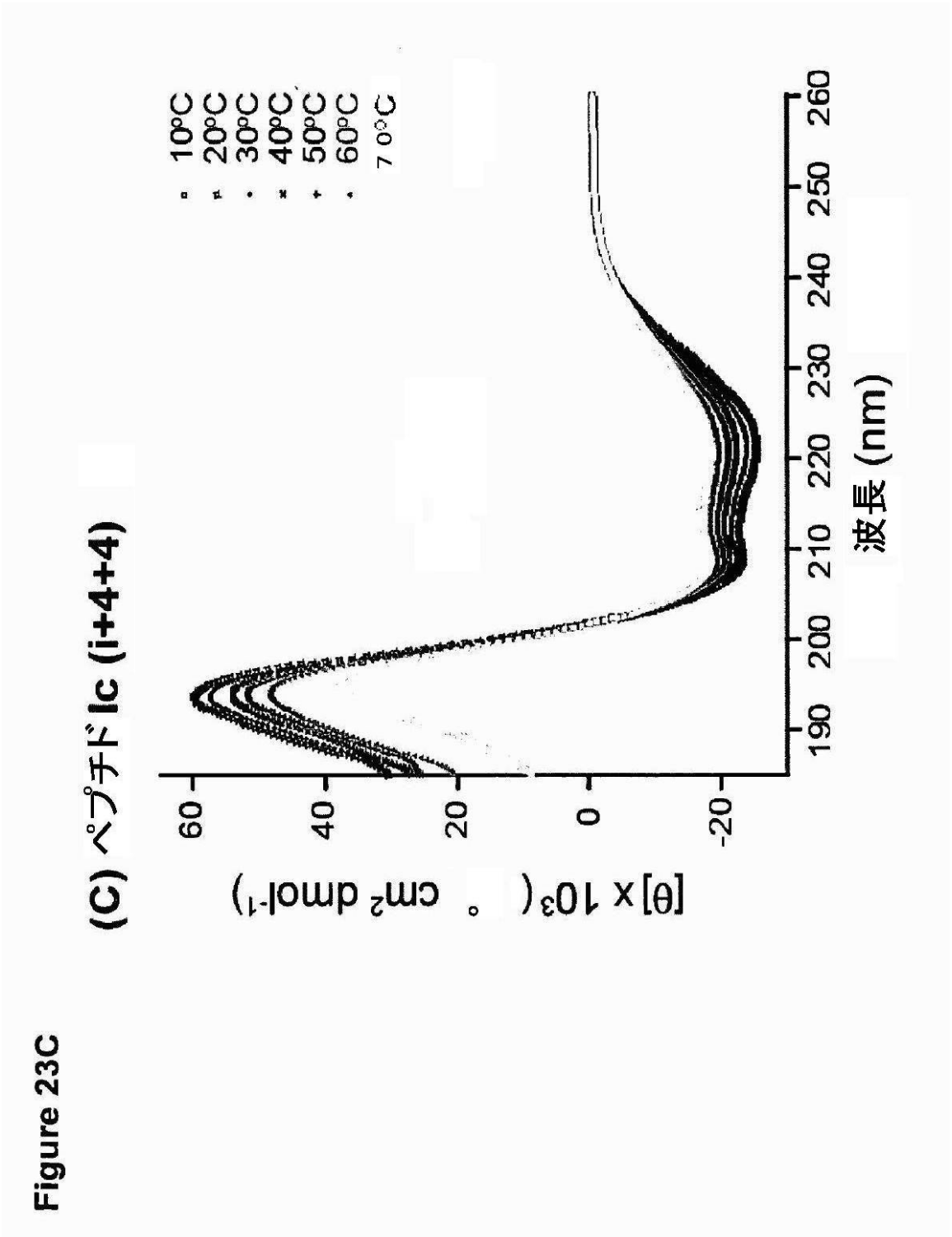


Figure 23C

【図２３Ｄ】

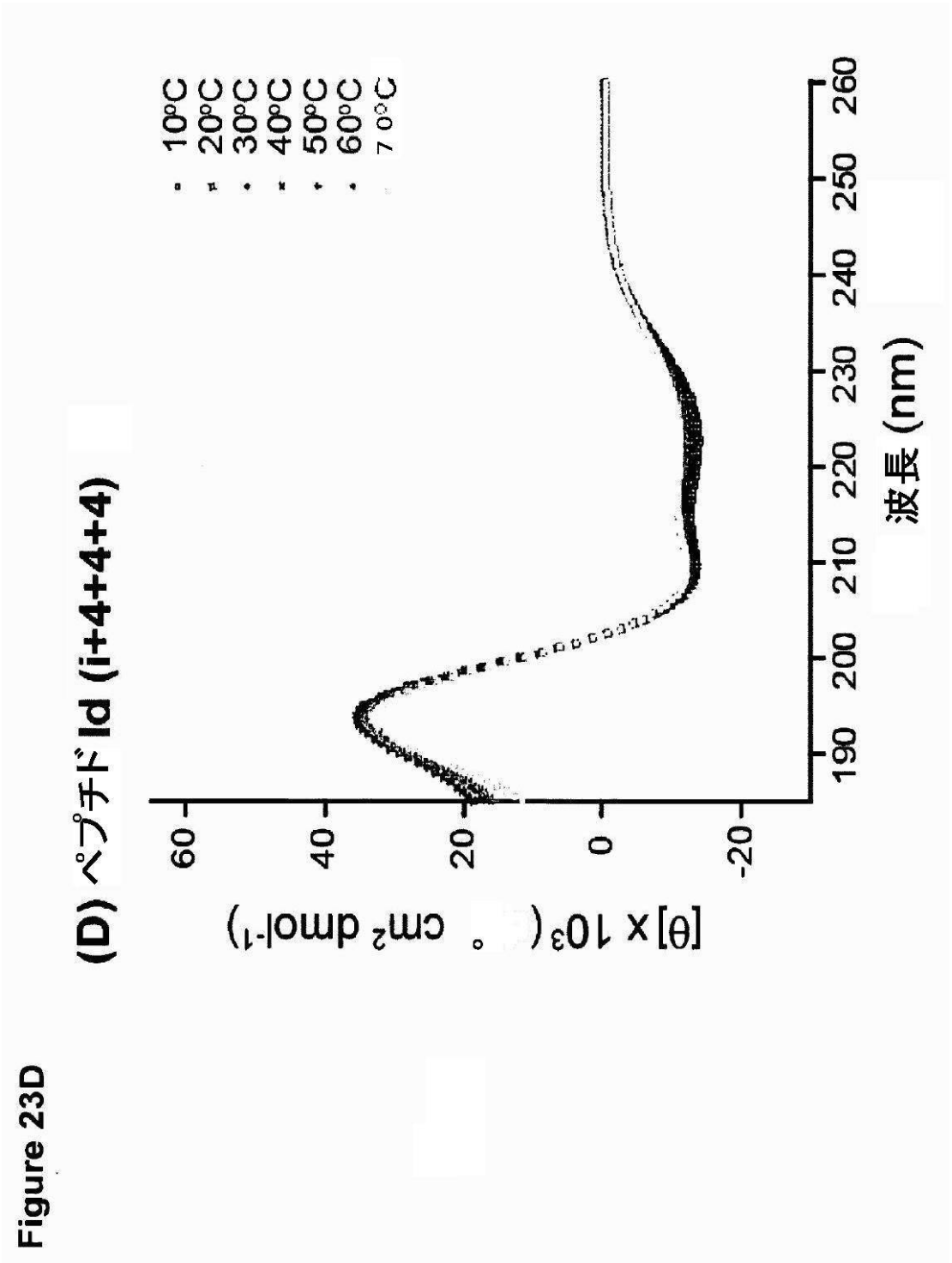


Figure 23D

【図２３Ｅ】

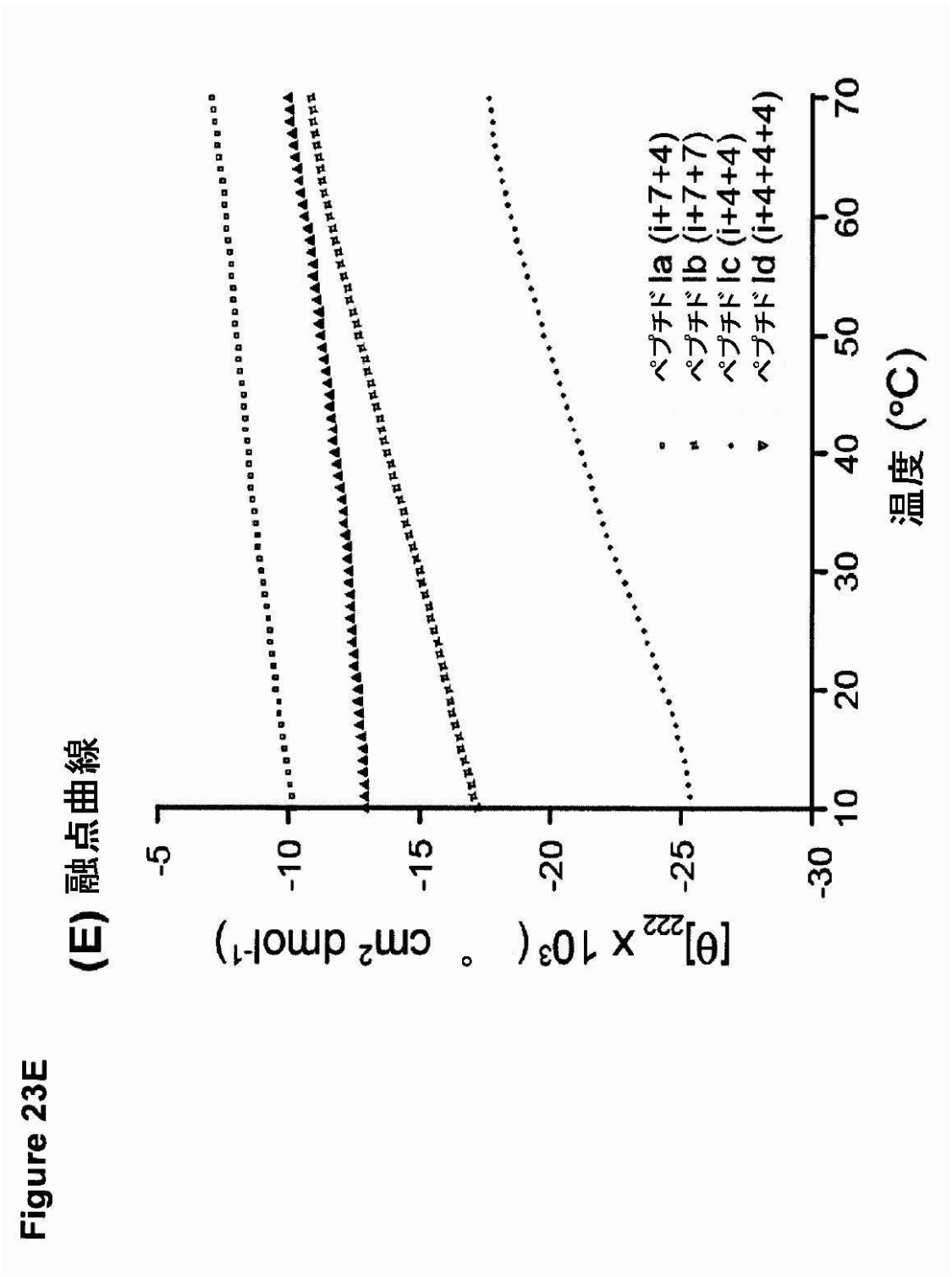


Figure 23E

【図２３Ｆ】

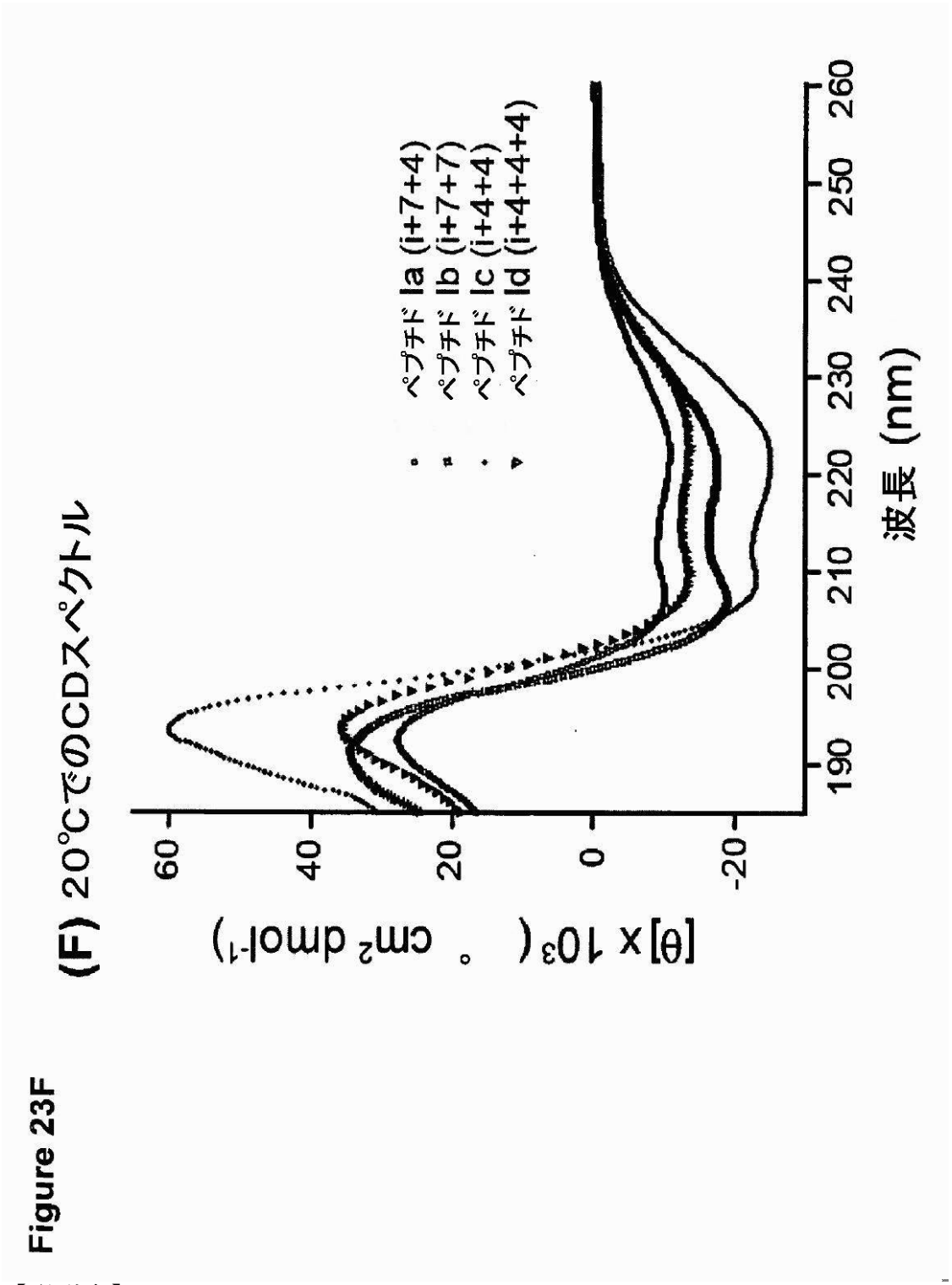


Figure 23F

【配列表】

2010522769000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/058575

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K1/107 C07K1/113 C07K7/56

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 practical, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WALENSKY LOREN D ET AL: "A stapled BID BH3 helix directly binds and activates BAX." MOLECULAR CELL 20 OCT 2006, vol. 24, no. 2, 20 October 2006 (2006-10-20), pages 199-210, XP009107657 ISSN: 1097-2765 the whole document ----- -/--	1-20

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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 document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
31 October 2008	17/11/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Vogt, Titus

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/058575

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BERNAL FEDERICO ET AL: "Reactivation of the p53 tumor suppressor pathway by a stapled p53 peptide." JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY 7 MAR 2007, vol. 129, no. 9, 7 February 2007 (2007-02-07), pages 2456-2457, XP009107955 ISSN: 0002-7863 the whole document	1-20
Y	WALENSKY L D ET AL: "Activation of apoptosis in vivo by a hydrocarbon-stapled BH3 helix" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE, US, WASHINGTON, DC, vol. 305, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 1466-1470, XP002491411 ISSN: 0036-8075 the whole document	1-20
Y	WO 2005/044839 A (DANA FARBER CANCER INST INC [US]; WALENSKY LOREN D [US]; KORSMEYER STA) 19 May 2005 (2005-05-19) claims	1-20
X	US 2006/008848 A1 (VERDINE GREGORY L [US] ET AL) 12 January 2006 (2006-01-12) paragraphs [0038], [0048], [0052], [0053]; claims 3,10; figures 2,5	1-20
Y	PHELAN J C ET AL: "A GENERAL METHOD FOR CONSTRAINING SHORT PEPTIDES TO AN ASPIRE-HELICAL CONFORMATION" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC.; US, US, vol. 119, no. 3, 22 January 1997 (1997-01-22), pages 455-460, XP002059088 ISSN: 0002-7863 the whole document	1-20
E	WO 2008/061192 A (DANA FARBER CANCER INST INC; HARVARD COLLEGE [US]; BRADNER JAMES [US];) 22 May 2008 (2008-05-22) claims	1-20
E	WO 2008/095063 A (DANA FARBER CANCER INST INC [US]; UNIV HARVARD [US]; BERNAL FEDERICO [) 7 August 2008 (2008-08-07) claims	1-20

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/058575

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/041275 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 21 May 2004 (2004-05-21) page 60; claims	18
X	ROOS ERIC C ET AL: "Synthesis of alpha-substituted alpha-amino acids via cationic intermediates" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 58, no. 12, 1993, pages 3259-3268, XP009108003 ISSN: 0022-3263 compound 32	18
X	ELLIS TREVOR K ET AL: "Design, synthesis, and evaluation of a new generation of modular nucleophilic glycine equivalents for the efficient synthesis of sterically constrained alpha-amino acids." THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY 27 OCT 2006, vol. 71, no. 22, 27 October 2006 (2006-10-27), pages 8572-8578, XP009108010 ISSN: 0022-3263 compound 21	18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2008/058575

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005044839 A	19-05-2005	AU 2004287884 A1	19-05-2005
		BR PI0416258 A	09-01-2007
		CA 2544223 A1	19-05-2005
		EP 1680443 A2	19-07-2006
		JP 2008501623 T	24-01-2008
US 2006008848 A1	12-01-2006	NONE	
WO 2008061192 A	22-05-2008	NONE	
WO 2008095063 A	07-08-2008	NONE	
WO 2004041275 A	21-05-2004	AT 377419 T	15-11-2007
		AU 2003276234 A1	07-06-2004
		BR 0316091 A	27-09-2005
		CA 2503117 A1	21-05-2004
		CN 1711084 A	21-12-2005
		DE 60317365 T2	21-08-2008
		ES 2295692 T3	16-04-2008
		JP 2006508097 T	09-03-2006
		KR 20050084958 A	29-08-2005
		MX PA05004743 A	03-08-2005
		RU 2312106 C2	10-12-2007
		US 2004157898 A1	12-08-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
A61P 33/00	*(2006.01)*	A61P	33/00	
A61P 23/00	*(2006.01)*	A61P	23/00	
A61P 7/02	*(2006.01)*	A61P	7/02	
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P 37/06	*(2006.01)*	A61P	37/06	
A61P 25/20	*(2006.01)*	A61P	25/20	
A61P 25/04	*(2006.01)*	A61P	25/04	
A61P 15/16	*(2006.01)*	A61P	15/16	
A61P 15/18	*(2006.01)*	A61P	15/18	
A61P 5/00	*(2006.01)*	A61P	5/00	
A61P 27/06	*(2006.01)*	A61P	27/06	
A61P 27/02	*(2006.01)*	A61P	27/02	
A61P 25/24	*(2006.01)*	A61P	25/24	
A61P 25/18	*(2006.01)*	A61P	25/18	
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P 25/22	*(2006.01)*	A61P	25/22	
A61P 25/08	*(2006.01)*	A61P	25/08	
A61P 21/02	*(2006.01)*	A61P	21/02	
A61P 25/16	*(2006.01)*	A61P	25/16	
A61P 21/00	*(2006.01)*	A61P	21/00	
A61P 7/00	*(2006.01)*	A61P	7/00	
A61P 9/00	*(2006.01)*	A61P	9/00	
A61P 9/12	*(2006.01)*	A61P	9/12	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	１０１
A61K 38/00	*(2006.01)*	A61K	37/02	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,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,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 バーダイン, グレゴリー エル.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４５８, ニュートン, ハイド アベニュー ５２
(72)発明者 キム, ヤン－ウー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４７８, ベルモント, シカモア ストリート １２９

Fターム(参考) 4C084 AA01 AA02 BA01 BA18 BA19 BA23 DC50 NA14 ZA021 ZA041
ZA051 ZA081 ZA121 ZA181 ZA331 ZA361 ZA541 ZA831 ZA941 ZB081
ZB111 ZB261 ZB331 ZB351 ZB371 ZC201 ZC411
4H045 AA10 AA20 AA30 BA17 EA20 FA34 GA25