

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7035044号

(P7035044)

(45)発行日 令和4年3月14日(2022.3.14)

(24)登録日 令和4年3月4日(2022.3.4)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 K	7/02 (2006.01)	C 0 7 K	7/02	Z N A
C 0 7 K	7/06 (2006.01)	C 0 7 K	7/06	
A 6 1 K	38/12 (2006.01)	A 6 1 K	38/12	
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	

請求項の数 14 (全90頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-524203(P2019-524203)

(86)(22)出願日 平成29年11月10日(2017.11.10)

(65)公表番号 特表2020-504080(P2020-504080
A)

(43)公表日 令和2年2月6日(2020.2.6)

(86)国際出願番号 PCT/CA2017/000244

(87)国際公開番号 WO2018/085921

(87)国際公開日 平成30年5月17日(2018.5.17)

審査請求日 令和2年11月4日(2020.11.4)

(31)優先権主張番号 62/421,117

(32)優先日 平成28年11月11日(2016.11.11)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 521026895

ジーランド ファーマ エー/エス
デンマーク王国, デイケー - 2 8 6 0
セーボー, シドマーケン 1 1

(74)代理人 100114775

弁理士 高岡 亮一

(74)代理人 100121511

弁理士 小田 直

(74)代理人 100202751

弁理士 岩堀 明代

(74)代理人 100208580

弁理士 三好 玲奈

(74)代理人 100191086

弁理士 高橋 香元

(72)発明者 モルシェド, マンズール, エム.

最終頁に続く

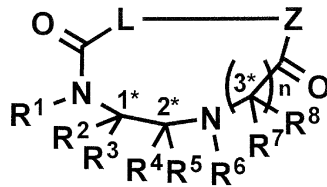
(54)【発明の名称】 4 7 インテグリンを標的とする環状ペプチド多量体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

ジフェン酸残基にアミド結合によって共に共有結合される2つの化合物を含むホモ二量体であって、前記化合物が独立して式(I)：

【化1】



(I)

[式中、

R 1 は、Hであり；

R 2 は、Hであり；

R 3 は、CH 3 であり；

R 4 は、Hであり；

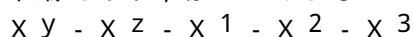
R 5 は、式 - C (O) N R * * R * * * のアミド (式中、R * * は、Hであり、R * * * は、tert - ブチルである) であり；

R⁶ は、R⁷ と共に P r o のピロリジン環を形成し；

R⁸ は、H であり；

n は、1 であり；

Z は、アミノ酸のアミノ末端であり；L に隣接する - C = O - は、アミノ酸のカルボキシ末端であり；かつ Z および - C = O - と共に L は、以下の式：



を有するペプチドであり、

式中、X Y は、3 - アミノメチル - 4 - [4 - (1 - ピペラジニル) - フェニル] - 安息香酸であり；X Y のピペラジニル基は、アミド結合を介してジフェン酸残基に共有結合しており；

X Z は、なく；

X¹ は、ロイシンであり；

X² は、A s p であり；および

X³ は、T h r である]

である、ホモ二量体。

【請求項 2】

薬学的に許容される担体と共に請求項 1 に記載のホモ二量体を含む医薬組成物。

【請求項 3】

経口送達、局所送達または非経口送達のために調製される、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

患者において炎症または自己免疫疾患の処置に使用するための、請求項 1 に記載のホモ二量体。

【請求項 5】

前記炎症または自己免疫疾患が胃腸管系である、請求項 4 に記載の使用のためのホモ二量体。

【請求項 6】

炎症性腸疾患（I B D）；潰瘍性大腸炎；クローン病；セリアック疾患；血清反応陰性関節症、顕微鏡的大腸炎、膠原線維性大腸炎、好酸球性胃腸炎、放射線療法、化学療法に関連する腸疾患；直腸結腸切除と回腸肛門吻合の後に生じる回腸嚢炎；胃腸癌；膵臓炎；インスリン依存性糖尿病；乳腺炎；胆嚢炎；胆管炎；胆管周囲炎；慢性気管支炎；慢性副鼻腔炎；喘息；原発性硬化性胆管炎；胃腸管におけるヒト免疫不全ウイルス（H I V）感染症；好酸性喘息；好酸性食道炎；胃炎；大腸炎；顕微鏡的大腸炎；移植片対宿主病；放射線療法もしくは化学療法に伴う大腸炎；白血球粘着不全症 1 型、慢性肉芽腫症、糖尿病 1 b 型、ヘルマンスキー・パドラック症候群、チェディアック・東症候群、ウイスコット・アルドリッチ症候群のような自然免疫障害に伴う大腸炎からなる群から選択される状態または疾患の処置に使用するための、請求項 1 に記載のホモ二量体。

【請求項 7】

前記炎症または自己免疫疾患が、膵臓炎、インスリン依存性糖尿病、乳腺炎、胆嚢炎、胆管炎、胆管周囲炎、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息または移植片対宿主病である、請求項 4 に記載の使用のためのホモ二量体。

【請求項 8】

前記炎症が炎症性腸疾患である、請求項 4 に記載の使用のためのホモ二量体。

【請求項 9】

前記炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎である、請求項 8 に記載の使用のためのホモ二量体。

【請求項 10】

前記炎症性腸疾患がクローン病である、請求項 8 に記載の使用のためのホモ二量体。

【請求項 11】

ウイルスまたはレトロウイルスの局所感染症もしくは全身感染症の治療に使用するための、請求項 1 に記載のホモ二量体。

【請求項 12】

10

20

30

40

50

前記ウイルスまたはレトロウイルスがエコーウイルス 1 型および 8 型、エコーウイルス 9 型 / B a r t y 株、ヒトパピローマウイルス、ハンタウイルス、ロタウイルス、アデノウイルス、口蹄疫ウイルス、コクサッキーウイルス A 9 型、ヒトパレコウイルス 1 型またはヒト免疫不全ウイルス 1 型である、請求項 1 1 に記載の使用のためのホモ二量体。

【請求項 1 3】

患者において疾患または状態の処置に使用するための請求項 1 に記載のホモ二量体であって、前記疾患または状態が A 型肝炎、B 型肝炎もしくは C 型肝炎、肝性脳症、非アルコール性脂肪性肝炎、硬変症、静脈瘤出血、ヘモクロマトーシス、ウィルソン病、チロシン血症、1 アンチトリプシン欠損症、糖原病、肝細胞癌、肝癌、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、原発性胆管硬化症、胆道疾患、自己免疫性肝炎、または移植片対宿主病から選択される、ホモ二量体。

10

【請求項 1 4】

前記患者がヒトである、請求項 4 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の使用のためのホモ二量体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2016年11月11日に出願され、その全体が本明細書に組み込まれる米国仮出願番号第62/421,117号に対する優先権を主張する。

【0002】

20

発明の分野

本発明は、4 7 インテグリンのアンタゴニストに関し、より具体的には環状ペプチドアンタゴニストに関する。

【背景技術】

【0003】

インテグリンは、細胞間相互作用および細胞 - 細胞外マトリックス (ECM) 相互作用のための架橋である膜貫通受容体である。誘発されると、インテグリンは、ECMの化学組成および機械的状态などの内部への化学経路 (シグナル伝達) を誘発する。

【0004】

インテグリンは、偏性ヘテロ二量体であり、2本の異なる鎖： (アルファ) および (ベータ) サブユニットを有する。

30

【0005】

4 7 インテグリンは、リンパ球上で発現し、粘膜リンパ器官の高内皮細静脈に存在する粘膜アドレシン細胞接着分子 (MAdCAM) へのその結合を介して腸管関連リンパ組織への T 細胞ホーミングに関与する。特異的インテグリン - リガンド相互作用の阻害剤は、種々の自己免疫疾患の処置のための抗炎症剤として有効であることが示されてきた。例えば、4 7 に対して高い結合親和性を示すモノクローナル抗体は、クローン病および潰瘍性大腸炎などの胃腸の自己炎症疾患 / 自己免疫疾患に対する治療効果を示してきた。

【0006】

炎症症状および / または自己免疫疾患を予防する、または処置するための改善された 4 7 アンタゴニストを開発する必要がある。

40

【0007】

環状ペプチド (ナセリン) を製造するいくつかの方法が本出願人の国際公開第 2010 / 105363号に記載されている。

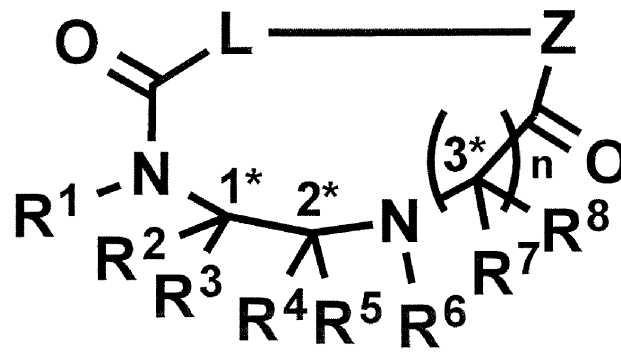
【発明の概要】

【0008】

一態様では、共に共有結合される複数の化合物を含む多量体が提供され、化合物は独立して式 (I) :

50

【化1】



(I)

[式中、

R¹ は、H；低級アルキル；アリール；ヘテロアリール；アルケニル；または複素環であり、これらのすべては任意選択で、1または複数の置換可能な位置で1または複数の適切な置換基と置換され、

R² および R³ は各々独立して、タンパク質原性もしくは非タンパク質原性の - アミノ酸のアミノ酸鎖であるが、

ただし、R² および R³ が互いに共有結合されて環を形成できることを条件とし、

R⁴ および R⁵ は各々独立して H；低級アルキル；アリール；ヘテロアリール；アルケニル；複合環；式 - C(O)OH の酸；式 - C(O)OR^{*} のエステル（式中、R^{*} は、アルキルおよびアリールから選択される）；式 - C(O)NR^{**}R^{**} のアミド（式中、R^{**} および R^{**} は独立して、H、アルキルおよびアリールから選択される）；-CH₂C(O)R（式中、R は、-OH、低級アルキル、アリール、-低級アルキル-アリール、もしくは -NR^aR^b から選択され、R^a および R^b は独立して、H、低級アルキル、アリールもしくは -低級アルキル-アリールから選択される）；または -C(O)R^c（式中、R^c は、低級アルキル、アリールもしくは -低級アルキル-アリールから選択される）；または -低級アルキル-OR^d（式中、R^d は、適切な保護基もしくは OH 基である）であり；これらのすべては任意選択で1または複数の置換可能な位置で1または複数の適切な置換基と置換されるが、

ただし、R² または R³ が R¹ に共有結合されて環状二級アミンを形成でき、および/または R⁴ もしくは R⁵ に共有結合されて環を形成でき、R⁴ および R⁵ も互いに共有結合されて環を形成できることを条件とし、

R⁶ は、H；低級アルキル；ベンジル；アルケニル；低級アルキルオキシ；アリール；ヘテロアリール；複素環；-C(O)R^{****}（式中、R^{****} は独立して、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アミノ、アミノアルキル、アミノアリール、アミノヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシから選択される）；-CH₂C(O)R；または -C(O)R^c であり；これらのすべては任意選択で1または複数の置換可能な位置で1または複数の適切な置換基と置換され、

または R⁷ もしくは R⁸ と共に、その N 末端が N-R⁶ である N 末端を有するタンパク質原性もしくは非タンパク質原性のアミノ酸の環側鎖であり、タンパク質原性もしくは非タンパク質原性のアミノ酸が適切な置換基と置換されてよく、

R⁷ および R⁸ は独立して、その N 末端が N-R⁶ である N 末端を有するタンパク質原性もしくは非タンパク質原性の - アミノ酸のアミノ酸側鎖から選択され、または R⁶ と環側鎖を形成でき、

立体中心 1^{*}、2^{*}、および 3^{*} は各々独立して、R および S から選択され、

n は、1、2、3、または 4 であり、n が 2 ~ 4 の場合、各 R⁷ および各 R⁸ は互いに独立しており、および

10

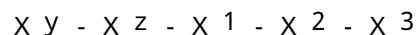
20

30

40

50

Zは、アミノ酸のアミノ末端であり；Lに隣接する - C = O - は、アミノ酸のカルボキシ末端であり；およびZおよび - C = O - と共にLは、以下の式：



を有するペプチドであり、

式中、XYおよびXZは各々独立して、タンパク質原性もしくは非タンパク質原性のアミノ酸であり、

X¹は、ロイシンまたはtert-ブチル-Alaであり、

X²は、Aspであり、および

X³は、表1BのX³列下に列挙されている任意のアミノ酸である]

である。

10

【0009】

一態様では、薬学的に許容される担体と共に本明細書に記載の多量体を含む医薬組成物が提供される。医薬組成物は、経口送達、局所送達および非経口送達のいずれか1つのために調製されてよい。

【0010】

一態様では、患者において炎症または自己免疫疾患を処置する方法であって、本明細書に記載の多量体の治療有効量を患者に投与することを含む、方法が提供される。好ましくは、炎症または自己免疫疾患は、胃腸管系である。

【0011】

一態様では、47インテグリンの生物学的機能に関連する患者において状態を処置するための方法であって、本明細書に記載の多量体の治療有効量を患者に投与することを含む、方法が提供される。

20

【0012】

一態様では、患者において疾患または状態を処置するための方法であって、本明細書に記載の多量体の治療有効量を患者に投与することを含み、疾患または状態がウイルスまたはレトロウイルスの局所感染症もしくは全身感染症である、方法が提供される。

【0013】

一態様では、患者において疾患または状態を処置するための方法であって、本明細書に記載の多量体の治療有効量を患者に投与することを含み、疾患がA型肝炎、B型肝炎もしくはC型肝炎、肝性脳症、非アルコール性脂肪性肝炎、硬変症、静脈瘤出血、ヘモクロマトーシス、ウィルソン病、チロシン血症、1アンチトリプシン欠損症、糖原病、肝細胞癌、肝癌、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、原発性胆管硬化症、胆道疾患、自己免疫性肝炎、または移植片対宿主病である、方法が提供される。

30

【0014】

本発明の好ましい実施形態のこれらおよび他の特徴は、添付の図面および表が参照される以下の詳細な説明においてより明らかにされよう。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】本出願の代表的な化合物、すなわち以下のクラス、18員環、21員環、（非標準的、すなわち - アミノ酸を有する）21員環、22員環、および24員環からの化合物を示す。

40

【図2】代表的な18員環の化合物を、ある特定の位置でなされた変異と、これらの変異に関連する対応する47インテグリンELISA IC50結合値と共に示す。

【図3】代表的な21員環の化合物を、ある特定の位置でなされた変異と、これらの変異に関連する対応する47インテグリンELISA IC50結合値と共に示す。

【図4】代表的な21員環（非標準的、すなわち - アミノ酸を有する）の化合物を、ある特定の位置でなされた変異と、これらの変異に関連する対応する47インテグリンELISA IC50結合値と共に示す。

【図5】代表的な22員環の化合物を、ある特定の位置でなされた変異と、これらの変異に関連する対応する47インテグリンELISA IC50結合値と共に示す。

50

【図6A】25 で記録された $^1\text{H} - ^1\text{H}$ TOCSY NMRスペクトルでの、多量体分子、化合物番号390についての代表的なNMRデータを示す。

【図6B】25 で記録された $^1\text{H} -$ および $^1\text{H} - ^1\text{H}$ TOCSY NMRスペクトルでの、多量体分子、化合物番号390についての代表的なNMRデータを示す。

【図7】以下についてヒト全血でのMADCAM-1競合アッセイとして測定された 4 7インテグリンへの結合を示す：a) 代表的な単量体化合物456 (ET4062)、および化合物456に由来する多量体化合物番号534 (ET4113)と535 (ET4110)、ならびにb) 代表的な単量体化合物340 (ET2451)、および化合物340に由来する多量体化合物番号390 (ET3755)と517 (ET3764)。

【図8】DSS誘発大腸炎を患い化合物番号517 (ET3764)またはビヒクルで4日間処置されたマウスでの、腸間膜リンパ節における 4 7+Thメモリー細胞輸送の検出を示す。

【図9】DSS刺激剤に曝され種々の濃度の化合物番号517 (ET3764)または対照 (SMEDDSビヒクル)で4日間処置されたマウスから採取された腸間膜リンパ節における 4 7+Thメモリーリンパ球含有量を示す。

【図10】ヒト全血でのMADCAM-1競合アッセイにおいて測定された 4 7-陽性Tヘルパーメモリー細胞上での代表的な多量体化合物の受容体占有率を示す。

【図11】ヒト全血でのVCAM-1競合アッセイにおいて測定された 4 7-陰性Thメモリー細胞上での代表的なナセリン二量体の受容体占有率を示す。

【発明を実施するための形態】

【0016】

表1は、 4 7インテグリンの親和性、選択性および/または活性を呈する多量体化合物を示し、特にこれらの化合物に関して、(A)リンカー部分の構造；(B)ペプチド部分の構造；および(C)ならびに(C')親和性、選択性および活性の値を示す。

【0017】

表の解釈を補助するために、以下に留意されたい：

表1A：

R2がHであり、R3がCH3である場合、R2およびR3を有する炭素原子はS立体配置を有する。

R2がCH3であり、R3がHである場合、R2およびR3を有する炭素原子はR立体配置を有する。

R2がHであり、R3がCH2-S-Phである場合、R2およびR3を有する炭素原子はS立体配置を有する。

R4がHであり、R5がC(O)-NH-tert-ブチルである場合、R4およびR5を有する炭素原子はS立体配置を有する。

R4がC(O)-NH-tert-ブチルであり、R5がHである場合、R4およびR5を有する炭素原子はR立体配置を有する。

R1およびR2が両方ともPro-である場合、R1およびR2の置換基は共有結合され、Proのピロリジン環を形成する。

【0018】

表1B

R6およびR7が両方ともProである場合、R6およびR7の置換基は共有結合され、Proのピロリジン環を形成する。

R6およびR8が両方ともdProである場合、R6およびR8の置換基は共有結合され、dProのピロリジン環を形成する。

R6およびR7が両方とも[(4S)-フルオロ-Pro]である場合、R6およびR7の置換基は共有結合され、[(4S)-フルオロ-Pro]のピロリジン環を形成する。

R7がNvaであり、R8がHである場合、R7およびR8を有する炭素原子はS立体配置を有する。

R6およびR7が両方ともHypである場合、R6およびR7の置換基は共有結合され、

10

20

30

40

50

Hypのピロリジン環を形成する。

Xz列下に記入事項が存在しない場合、残基は存在しない。

【0019】

表1Cおよび1C'

いずれの列にも記入事項が存在しない場合、データは収集されなかった。

【0020】

表1Xは、本明細書に記載の方法および材料に概説される合成プロトコルと化合物を関連づける対応表である。

【0021】

表2は、4-7インテグリンの親和性、選択性および/または活性を呈する多量体化合物を示し、特にこれらの化合物に関して、(A)リンカー部分の構造；(B)ペプチド部分の構造；および(C)親和性、選択性および活性の値を示す。

10

【0022】

表の解釈を補助するために、以下に留意されたい：

表2A

R2がHであり、R3がCH3である場合、R2およびR3を有する炭素原子はS立体配置を有する。

【0023】

表2B

R6およびR7が両方ともProである場合、R6およびR7の置換基は共有結合され、Proのピロリジン環を形成する。

20

R6およびR7が両方ともHypである場合、R6およびR7の置換基は共有結合され、Hypのピロリジン環を形成する。

Xz列下に記入事項が存在しない場合、残基は存在しない。

【0024】

表2Xは、本明細書に記載の方法および材料に概説される合成プロトコルと多量体を関連づける対応表であり、m/zは(M+2H/2)であり、追加情報はリンカーに関する。

【0025】

詳細な説明

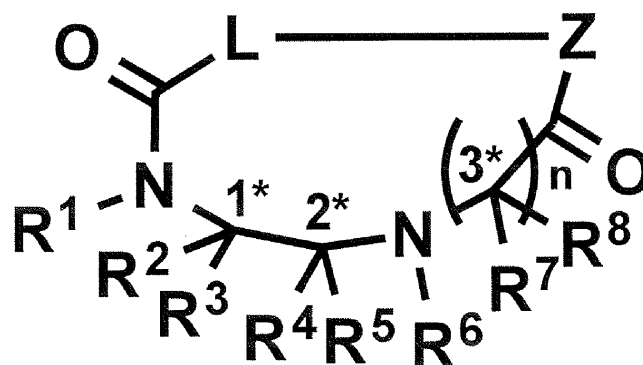
本発明の完全な理解のために、以下の説明において、多数の具体的な詳細を記載する。しかし、本発明がこれらの具体的な詳細なしで実行されてよいことを理解されたい。

30

【0026】

一態様では、共に共有結合された複数の化合物を含む多量体が提供され、化合物は独立して式(I)：

【化2】



(I)

40

[式中、

50

R¹ は、H；低級アルキル；アリール；ヘテロアリール；アルケニル；または複素環であり；これらのすべては任意選択で、1または複数の置換可能な位置で1または複数の適切な置換基と置換され、

R² および R³ は各々独立して、タンパク質原性もしくは非タンパク質原性の - アミノ酸のアミノ酸鎖であるが、

ただし、R² および R³ が互いに共有結合して環を形成できることを条件とし、

R⁴ および R⁵ は各々独立して、H；低級アルキル；アリール；ヘテロアリール；アルケニル；複合環；式 - C(O)OH の酸；式 - C(O)OR^{*} のエステル（式中、R^{*} は、アルキルおよびアリールから選択される）；式 - C(O)NR^{**}R^{***} のアミド（式中、R^{**} および R^{***} は独立して、H、アルキルおよびアリールから選択される）；
- CH₂C(O)R（式中、R は、- OH、低級アルキル、アリール、- 低級アルキル - アリール、もしくは - NR_aR_b から選択され、R_a および R_b は独立して、H、低級アルキル、アリール、または - 低級アルキル - アリールから選択される）；または - C(O)R_c（式中、R_c は、低級アルキル、アリールもしくは - 低級アルキル - アリール；または - 低級アルキル - OR_d（式中、R_d は、適切な保護基もしくは OH 基である））であり；これらのすべては任意選択で、1または複数の置換可能な位置で1または複数の適切な置換基と置換されるが、

10

ただし、R² または R³ が R¹ に共有結合されて環状二級アミンを形成でき、および/または R⁴ もしくは R⁵ に共有結合されて環を形成でき、R⁴ および R⁵ も互いに共有結合されて環を形成できることを条件とし、

20

R⁶ は、H；低級アルキル；ベンジル；アルケニル；低級アルキルオキシ；アリール；ヘテロアリール；複素環；- C(O)R^{****}（式中、R^{****} は独立して、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アミノ、アミノアルキル、アミノアリール、アミノヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシから選択される）；- CH₂C(O)R；または - C(O)R_c であり；これらのすべては任意選択で、1または複数の置換可能な位置で1または複数の適切な置換基と置換され、

または R⁷ もしくは R⁸ と共に、その N 末端が N - R⁶ である N 末端を有するタンパク質原性もしくは非タンパク質原性アミノ酸の環側鎖であり、タンパク質原性もしくは非タンパク質原性アミノ酸が適切な置換基と置換されてよく、

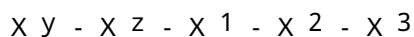
R⁷ および R⁸ は独立して、その N 末端が N - R⁶ である N 末端を有するタンパク質原性もしくは非タンパク質原性の - アミノ酸のアミノ酸側鎖から選択され、または R⁶ と環側鎖を形成でき、

30

立体中心 1^{*}、2^{*}、および 3^{*} は各々独立して、R および S から選択され、

n は、1、2、3、または 4 であり、n が 2 ~ 4 の場合、各 R⁷ および各 R⁸ は互いに独立しており、および

Z は、アミノ酸のアミノ末端であり；L に隣接する - C = O - は、アミノ酸のカルボキシ末端であり、および Z および - C = O - と共に L は、以下の式：



を有するペプチドであり、

式中、XY および XZ は各々独立して、タンパク質原性もしくは非タンパク質原性アミノ酸であり、

40

X¹ は、ロイシンまたは tert - ブチル - Ala であり、

X² は、Asp であり、および

X³ は、表 1 B の X³ 列下に列挙されている任意のアミノ酸である]

である。

【0027】

表 1 A、1 B、および 1 C（ならびに 1 C'）に示す化合物は、4-7 インテグリンに対して拮抗活性を示し、4-1 インテグリンへの選択性を有する。異なる化合物に関して表 1 A および 1 B で概説される置換基 R¹ ~ R⁸、ならびにアミノ酸 XY、XZ、X¹、X²、および X³ は、任意の方法で組み合わせられてよく、4-7 インテグリンの活性お

50

よび選択性を示し得る化合物を生じる可能性があることを、当業者は予想するであろう。これらの化合物はさらに、国際公開第2017/079820号に記載され、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【0028】

本明細書に記載のいくつかの化合物の多量体化、特に二量体化のバージョンは、親和性、選択性および活性を示し、表2A、2B、および2Cに要約される。

【0029】

本明細書で用いる場合、用語「アミノ酸」は、アミン基、カルボン酸基、および異なる側鎖を含む分子を指す。アミノ酸は、一般にタンパク質中に見いだされる20個のアミノ酸だけでなく、当業者には既知の非標準アミノ酸と非天然アミノ酸誘導体とを含むことを意味し、したがって、 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、および γ -アミノ酸を含むが、これらに限定されない。ペプチドは少なくとも2つのアミノ酸のポリマーであり、標準アミノ酸、非標準アミノ酸、および非天然アミノ酸を含んでよい。ペプチドは、2つ以上のアミノ酸のポリマーである。

【0030】

以下の略称を本明細書で用いる。

【0031】

10

20

30

40

50

【表 1】

略称	説明
1,2-シス-ACHC	シス-2-アミノシクロヘキサンカルボン酸
1,2-トランス-ACHC	トランス-2-アミノシクロヘキサンカルボン酸
1Nal	1-ナフチルアラニン
2Abz	アントラニル酸, 2-アミノ安息香酸
2Igl	2-インダニルグリシン
2Nal	2-ナフチルアラニン
Abu	2-アミノ酪酸
Aic	アミノインダン-2-カルボン酸
alloIle	allo-イソロイシン, (2S,3R)-2-アミノ-3-メチルペンタン酸
alloThr	allo-トレオニン, (2S,3S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ酪酸
α MePhe	α -メチル-フェニルアラニン, (S)-(-)-2-アミノ-2-メチル-3-フェニプロピオン酸
Asp(エチルエステル)	アスパラギン酸 β -エチルエステル
Atc	2-アミノテトラリン-2-カルボン酸
Aze	アゼチジン-2-カルボン酸
BHT	ブチル化ヒドロキシトルエン
Bip	ビフェニルアラニン
C10	セバシン酸
C12	ドデカン二酸
C7	ピメリン酸
C8	スベリン酸
C9	アゼライン酸
Cha	β -シクロヘキシルアラニン, (S)-2-アミノ-3-シクロヘキシルプロピオン酸
Chg	シクロヘキシルグリシン
シス-dhyp	シス-D-4-ヒドロキシピロリン, (2R,4R)-4-ヒドロキシピロリン-2-カルボン酸
シクロ Leu	シクロロイシン, 1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸
シクロプロピル Ala	β -シクロプロピルアラニン, (S)-2-アミノ-3-シクロプロピルプロピオン酸
d2Igl	2-インダニル-D-グリシン
Dap(Cbz)	N β -Z-2,3-ジアミノプロピオン酸
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン
DEPBT	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
dHyp	トランス-D-4-ヒドロキシピロリン, (2R,4S)-4-ヒドロキシピロリン-2-カルボン酸
DIAD	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート
DIG	ジグリコール酸
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-(ジメチルアミノ)ピリジン
dMeArg	N-メチル-D-アルギニン
dMe β HomoLys	N-メチル-D- β -homoLys

10

20

30

40

50

dMeLys	N-メチル-D-リシン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
dNle	D-ノルロイシン
dOrn	D-オルニチン
dOrn(ジメチル)	N δ -ジメチル-D-オルニチン
dPip	D-ピペコリン酸, D-homoPro
dSer(OBn)	O-ベンジル-D-セリン
dTic	(3R)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸
dTiq	D-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸
dTyr(Oアリル)	O-アリル-D-チロシン
dTyr(OBn)	O-ベンジル-D-チロシン
EDC	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドヒドロクロリド
Fmoc	9-フルオレニルメトキシカルボニル
HATU	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ヘキサフルオロリン酸
HCTU	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リン酸
HFIP	1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール
His(Bn)	N ϵ -ベンジル-ヒスチジン
Homo シクロ Leu	homo シクロロイシン, 1-アミノシクロヘキサノカルボン酸
Hyp	トランス-4-ヒドロキシプロリン, (2S,4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸
Hyp(OBn)	O-ベンジル-トランス-4-ヒドロキシプロリン
MeAsp	N-メチルアスパラギン酸
Me β HomoLys	N-メチル β -homoLysine
Me β HomoLys(Me)2	N α -メチル-N ϵ -ジメチル- β -homoLysine
MeLeu	N-メチルロイシン
MeMet	N-メチルメチオニン
MePhe	N-メチルフェニルアラニン
metaY(Opr)	メタチロシン
MeThr	N-メチルトレオニン
MeTyr	N-メチルチロシン
NMP	N-メチルピロリドン
ノシルクロリド	2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド
Nva	ノルバリン
Orn(アセトアミド)	N δ -アセトアミド-オルニチン
Orn(ベンザミド)	N δ -ベンザミド-オルニチン
Orn(カルバミン酸エチル)	N δ -カルバミン酸エチル-オルニチン
Orn(メタンスルホンアミド)	N δ -メタンスルホンアミド-オルニチン
Orn(ペンチルアミド)	N δ -ペンチルアミド-オルニチン
PDA	1,4-フェニル二酢酸

10

20

30

40

50

Pen	ペニシラミン, β , β -ジメチル-ステイン	
Pip	ピペコリン酸, homoPro	
Sar	サルコシン, N-メチル グリシン	
tert ブチル lAla	β -tert-ブチルアラニン, ネペンチルグリシン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TFE	2,2,2-トリフルロエタノール	
THF	テトラヒドロフラン	
Thr(OBn)	O-ベンジル-トレオニン	
Thr(OEt)	O-エチル-トレオニン	10
Thr(OMe)	O-メチル-トレオニン	
Tic	(3S)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸	
TIS	トリイソプロピルシラン	
Tyr(2-メトキシジ アリアルエーテル)	O-2-メトキシ-フェニル-チロシン	
Tyr(2-トリルジア リアルエーテル)	O-2-メチル-フェニル-チロシン	
Tyr(3,4-ジフルオ ロジリアルエー テル)	O-3,4-ジフルオロフェニル-チロシン	
Tyr(3,4-ジメチル ジアリアルエーテ ル)	O-3,4-ジメチル-フェニル-チロシン	20
Tyr(3-CO2Me ジア リアルエーテル)	O-3-メチルエステル-フェニル-チロシン	
Tyr(3-フルオロジ アリアルエーテル)	O-3-フルオロ-フェニル-チロシン	
Tyr(3-メトキシジ アリアルエーテル)	O-3-メトキシ-フェニル-チロシン	
Tyr(3-メチルジア リアルエーテル)	O-3-メチル-フェニル-チロシン	
Tyr(4-CF3 ジア リアルエーテル)	O-4-トリフルオロメチル-フェニル-チロシン	30
Tyr(4-CO2H ジア リアルエーテル)	O-4-カルボキシレート-フェニル-チロシン	
Tyr(4-CO2Me ジ アリアルエーテル)	O-4-メチルエステル-フェニル-チロシン	
Tyr(4-フルオロジ アリアルエーテル)	O-4-フルオロ-フェニル-チロシン	
Tyr(4-メトキシジ アリアルエーテル)	O-4-メトキシ-フェニル-チロシン	
Tyr(Oアリル)	O-アリル-チロシン	
Tyr(OPh)	O-フェニル-チロシン	
ビニル-Br-Leu	2-アミノ-4-ブロモ-4-ペンテン酸	40

【 0 0 3 2 】

本発明と関連して用いる用語「適切な置換基」は、独立してH；ヒドロキシル；シアン；低級アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、n-ブチル、t-ブチル、ヘキシルなど）などのアルキル；低級アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシなど）などのアルコキシ；アリアルオキシ（例えばフェノキシなど）；ビニル；アルケニル（例えばヘキセニルなど）；アルキニル；ホルミル；ハロアルキル（例えば、CF₃、CCl₃などを含む低級ハロアルキル）；ハライド；アリアル（例えばフェニルおよびナフチル）；ヘテロアリアル（例えばチエニルおよびフラニルなど）；C(O)NR_aR_bなどのアミド（式中、R_aおよびR_bは独立して、低級アルキル、アリアル、またはベンジルなどから選択

される) ; アシル (例えば $C(O) - C_6H_5$ など) ; エステル (例えば $-C(O)OC_3H_7$ など) ; エーテルおよびチオエーテル (例えば $O - Bn$ など) ; チオアルコキシ ; ホスフィノ ; ならびに $-NR_aR_b$ (式中、 R_a および R_b は独立して、低級アルキル、アリール、またはベンジルなどから選択される) を含むことを意味する。本発明と関連して用いる適切な置換基は、本発明のプロセスによる所望の生成物の形成を妨害しない置換基を示すことを意味すると理解すべきである。

【0033】

本発明と関連して用いる場合、単独でまたは別の置換基との組み合わせで、本明細書で用いる「低級アルキル」という用語は、1 ~ 6 個の炭素を含有する非環状鎖、直鎖、または分枝鎖のアルキル置換基を意味し、例えば、メチル、エチル、1 - メチルエチル、1 - メチルプロピル、2 - メチルプロピルなどが挙げられる。用語の同様の使用は、炭素原子の数に関し「低級アルコキシ」、「低級チオアルキル」、「低級アルケニル」などについて理解されるべきである。例えば、本明細書で用いる場合、「低級アルコキシ」は、メトキシ、エトキシ、*t*-プトキシを含む。

10

【0034】

「アルキル」という用語は、低級アルキルを包含し、例えば、7 ~ 10 個の炭素原子を有する非環状鎖、直鎖、または分枝鎖のアルキル置換基など、6 個以上の炭素原子を有するアルキル基も含む。

【0035】

単独でまたは別の置換基との組み合わせで、本明細書で用いる「アリール」という用語は、芳香族単環系または芳香族多環系を意味する。

20

例えば、「アリール」という用語は、フェニルまたはナフチル環を含み、より大きな芳香族多環系、例えば蛍光標識 (例えばアントラセン) または放射性標識およびそれらの誘導体も含んでよい。

【0036】

単独でまたは別の置換基との組み合わせで、本明細書で用いる場合、「ヘテロアリール」という用語は、窒素、酸素、および硫黄から選択された 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有しかつ、芳香族系を形成する 5 員環、6 員環、または 7 員環の不飽和複素環を意味する。「ヘテロアリール」という用語はまた、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する 5 員環、6 員環、または 7 員環の不飽和複素環を含む多環芳香族系も含む。

30

【0037】

単独でまたは別の置換基との組み合わせで、本明細書で用いる場合、「シクロアルキル」という用語は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルを含むがこれらに限定されないシクロアルキル置換基を意味する。

【0038】

本明細書で用いる場合、「シクロアルキル - アルキル - 」という用語は、それにシクロアルキルラジカルが直接結合されるアルキルラジカルを意味し、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、1 - シクロペンチルエチル、2 - シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、1 - シクロヘキシルエチル、および 2 - シクロヘキシルエチルを含むがこれらに限定されない。「アルキル」または「低級アルキル」という用語の同様の使用は、本明細書で用いる場合アリール - アルキル - 、アリール - 低級アルキル - (例えばベンジル)、- 低級アルキル - アルケニル (例えばアリル)、ヘテロアリール - アルキル - などについて理解されるべきである。例えば、「アリール - アルキル - 」という用語は、アルキルラジカルを意味し、それにアリールが結合される。アリール - アルキル - 例としては、ベンジル (フェニルメチル)、1 - フェニルエチル、2 - フェニルエチル、およびフェニルプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0039】

単独でまたは別のラジカルとの組み合わせで、本明細書で用いる場合、「複素環」という

50

用語は、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する 3 員環 ~ 7 員環の飽和または不飽和（芳香族を含む）環状化合物からの水素の除去により誘導される一価のラジカルを意味する。そのような複素環の例としては、アジリジン、エポキシド、アゼチジン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、チアゾリジン、ピロール、チオフェン、ヒダントイン、ジアゼピン、イミダゾール、イソオキサゾール、チアゾール、テトラゾール、ペペリジン、ピペラジン、ホモピペリジン、ホモピペラジン、1, 4 - ジオキサソ、4 - モルホリン、4 - チオモルホリン、ピリジン、ピリジン - N - オキシド、またはピリミジンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0040】

単独でまたは別のラジカルとの組み合わせで、本明細書で用いる場合、「アルケニル」という用語は、2 個以上の炭素原子を含有する不飽和非環状直鎖ラジカルを意味することを意図し、それらの炭素原子の少なくとも 2 個は二重結合によって互いに結合される。そのようなラジカルの例としては、エチニル、1 - プロピニル、2 - プロピニル、および 1 - ブチニルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0041】

本明細書で用いる場合、「アルキニル」という用語は、2 個以上の炭素原子を含有する不飽和非環状直鎖ラジカルを意味することを意図し、それらの炭素原子の少なくとも 2 個は三重結合によって互いに結合される。そのようなラジカルの例としては、エチニル、1 - プロピニル、2 - プロピニル、および 1 - ブチニルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0042】

単独でまたは別のラジカルとの組み合わせで、本明細書で用いる場合、「アルコキシ」という用語は、上記で定義されるようにアルキルが 1 または複数個の炭素原子を含有するラジカル - O - (C₁ - n) アルキルを意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、1 - メチルエトキシ、ブトキシ、および 1, 1 - ジメチルエトキシを含む。式中、n は 1 ~ 6 であり、上記のように、用語「低級アルコキシ」にあてはまるが、用語「アルコキシ」は、「低級アルコキシ」と同様に、n が 6 より大きい（例えば、n = 7 ~ 10）アルコキシ基を包含する。単独でまたは別のラジカルとの組み合わせで、本明細書で用いる場合、「アリーロキシ」という用語は、- O - アーリルを意味し、アリーリルは上記のように定義される。

30

【0043】

保護基または保護的な基は、以降の化学反応で化学選択性を求めるために分子に導入される置換基である。多くの保護基が当技術分野で既知であり、当業者は、本明細書に記載の方法と関連して組み込み、用いることができる保護基の種類を理解できる。「保護基に基づくペプチド合成」、一般的に固相ペプチド合成において、所望のペプチドは、構築中のペプチド鎖にアミノ酸部分を段階的に加えることによって調製される。固相合成において、2 種の最も広く使われるプロトコルは、アミノ保護基として tert - ブチルオキシカルボニル (Boc) または 9 - フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc) を使用する。アミノ保護基は一般的に、合成手順時に好ましくない反応からアミノ基を保護し、後でアミンを暴露するために除去できる。一般的に用いられるアミノ保護基は、Greene, T. W. ら, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, John Wiley & Sons (1999) に開示されている。アミノ保護基としては、アシル基（例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、t - ブチルアセチル、2 - クロロアセチル、2 - プロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、o - ニトロフェノキシアセチル、- クロロブチリル、ベンゾイル、4 - クロロベンゾイル、4 - プロモベンゾイル、4 - ニトロベンゾイルなど）；スルホニル基（例えば、ベンゼンスルホニル、p - トルエンスルホニルなど）；（保護されたアミンと共にウレタンを形成する）アルコキシカルボニル基またはアリーロキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、p - クロロベンジルオキシカルボニル、p - メトキシベンジルオキシカルボニル、p - ニトロベンジルオキシ

40

50

カルボニル、2 - ニトロベンジルオキシカルボニル、p - プロモベンジルオキシカルボニル、3, 4 - ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3, 5 - ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2, 4 - ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4 - メトキシベンジルオキシカルボニル、2 - ニトロ - 4, 5 - ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4, 5 - トリメトキシベンジルオキシカルボニル、1 - (p - ビフェニルイル) - 1 - メチルエトキシカルボニル、- ジメチル - 3, 5 - ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、t - ブチロキシカルボニル (Boc)、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル (Alloc)、2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル、2 - トリメチルシリルエチルオキシカルボニル (Teoc)、フェノキシカルボニル、4 - ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル - 9 - メトキシカルボニル (Fmoc)、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェニルチオカルボニルなど)；アラルキル基 (例えば、ベンジル、トリフェニルメチル、ベンジルオキシメチルなど)；ならびにシリル基 (例えば、トリメチルシリルなど) が挙げられる。アミノ保護基は、アミノ態窒素を複素環に組み込むフタロイルおよびジチオスクシンイミジルなどの環状アミノ保護基も含む。一般的に、アミノ保護基としては、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、t - ブチルアセチル、フェニルスルホニル、Alloc、Teoc、ベンジル、Fmoc、Boc、およびCbzが挙げられる。手元の合成作業課題のために適切なアミノ保護基を選択し使用することは、十分に当業者の技術範囲内である。

10

20

【0044】

いくつかの実施形態において、R¹はHである。

【0045】

いくつかの実施形態において、R²またはR³は、R¹に共有結合されて、N末端としてNR¹を有するプロリンを形成する。

【0046】

いくつかの実施形態において、R²およびR³は、両方ともHでない。

【0047】

いくつかの実施形態において、R²およびR³は各々独立して、タンパク質原性もしくは非タンパク質原性の - アミノ酸の諸アミノ酸鎖からなる群から選択される。

30

【0048】

いくつかの実施形態において、R²およびR³は、それぞれHおよびCH₃であるか、またはその逆である。

【0049】

いくつかの実施形態において、R²またはR³は、-CH₂-S-R^s (式中、R^sは低級アルキル、低級アミノアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルケニル、または複素環から選択される) であり、これらのすべては任意選択で1または複数の置換可能な位置で1または複数の適切な置換基と置換され、好ましくはR^sは、フェニル、もしくは低級アルキルで置換されたフェニル、ハロゲン、または低級アミノアルキルである。

【0050】

いくつかの実施形態において、R⁴およびR⁵は、両方ともHでない。

40

【0051】

いくつかの実施形態において、R^{**}およびR^{***}は、両方ともHでない。

【0052】

いくつかの実施形態において、R⁴およびR⁵は各々独立して、HまたはC(O)-NH-R^tであり、R^tはHまたは低級アルキルである。好ましくは、R^tはtert - ブチルまたはHである。

【0053】

いくつかの実施形態において、R⁶はHである。

【0054】

50

いくつかの実施形態において、R⁶および、R⁸またはR⁹のいずれかは、そのN末端としてN - R⁶を有するプロリン残基をもたらす環を形成する。

【0055】

いくつかの実施形態において、nは1である。

【0056】

いくつかの実施形態において、Lおよび - C = Oと共にZは、配列番号1 ~ 380のいずれか1つである。

【0057】

いくつかの実施形態において、X¹はLeuである。

【0058】

いくつかの実施形態において、X²はAspである。

【0059】

いくつかの実施形態において、X³はThrである。

【0060】

いくつかの実施形態において、X³はValである。

【0061】

いくつかの実施形態において、X³はIleである。

【0062】

いくつかの実施形態において、XYおよびXZは各々独立して、タンパク質原性または非タンパク質原性の - アミノ酸である。

【0063】

いくつかの実施形態において、XZは、タンパク質原性もしくは非タンパク質原性の - アミノ酸である。

【0064】

いくつかの実施形態において、XZは、 - Hom o L y sまたはメチル - - Hom o L y sである。

【0065】

いくつかの実施形態において、XYおよびXZは各々、一次アミノ酸である。

【0066】

いくつかの実施形態において、XYおよびXZは各々、表1BのXY列およびXZ列下にそれぞれ列挙されている任意のアミノ酸である。

【0067】

種々の実施形態において、化合物は、化合物1 ~ 389および456のいずれか1つであり、または多量体は、化合物390 ~ 397および457 ~ 538のいずれか1つである。

【0068】

種々の実施形態において、多量体は、二量体、三量体、四量体、または5量体である。

【0069】

いくつかの実施形態において、単量体化合物は、リンカーによって結合される。

【0070】

いくつかの実施形態において、化合物は、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷/R⁸、XZ、またはXYに関連した炭素、窒素、酸素、硫黄、または他の原子において共に結合される。

【0071】

本明細書に記載の大環状分子を多量体化するために、エステル、アミド、アミン、または混合アミド/アミンを含む、種々のリンカーを用いることができることを当業者は理解する。さらなる結合としては、エーテル、チオエーテル、チオエステル、ジスルフィド、スルホキシド、スルホン、スルホンアミド、スルファメート、スルファミド、カルバメート、尿素、カルボナート、ホスホジエステル、ホスホンアミド、ホスホロアミダート、複素環（例えばアジド - アルキン環化付加（「クリック」ケミストリー）からのトリアゾール）が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、単量体大環状分子は、炭素 - 炭素

10

20

30

40

50

単結合連結、炭素 - 炭素二重結合連結、または炭素 - 炭素三重結合連結を介してリンカーに共有結合できる。あるいは、単量体大環状分子は、上記結合のいずれかを介して第2、第3、または第4の単量体大環状分子に直接結合できる。この場合、正式なリンカー部分は存在しない。

【0072】

いくつかの実施形態において、多量体はホモ多量体である。

【0073】

いくつかの実施形態において、多量体はヘテロ多量体である。

【0074】

特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩が提供される。本明細書で用いる場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、過度の毒性、刺激、およびアレルギー反応を伴わずに疾患の処置に適する、水溶性もしくは油溶性もしくは油分散性であり、適切なベネフィット/リスク比に相応し、かつそれらの意図される用途のために効果的である、本発明の化合物の塩または双性イオン形態を表す。塩は、アミノ基の適切な酸での処理によって、化合物の最終的分離および精製時に、または別々に調製できる。代表的な酸付加塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、ジグルコン酸塩、グリセロリン酸、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、ギ酸塩、フマル酸、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩（イセチオン酸塩）、乳酸塩、マレイン酸、メシチレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2 - ナフトレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、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、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、p - トルエンスルホン酸、およびウンデカン酸塩が挙げられる。また、本発明の化合物中のアミノ基は、メチル、エチル、プロピルとブチルクロリド、臭化物、およびヨウ化物；ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミルスルフェート；デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステリルクロリド、臭化物、およびヨウ化物；ならびにベンジルおよび臭化フェネチルで四級化できる。治療的に許容される付加塩を形成するために用いられる酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、およびリン酸などの無機酸と、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸、およびクエン酸などの有機酸が挙げられる。特定の実施形態において、本明細書に記載のペプチド化合物のいずれかは、塩の形態、例えば酢酸塩である。

【0075】

一態様では、薬学的に許容される担体と共に本明細書に記載の多量体を含む医薬組成物が提供される。医薬組成物は、経口送達、局所送達、および非経口送達のいずれか一つのために調製されてよい。

【0076】

本明細書で用いる場合、「薬学的に許容される担体」は、生理学的に適合するありとあらゆる溶媒、分散媒、コーティング剤、抗菌剤と抗真菌剤、等張剤、および吸収遅延剤などを意味する。薬学的に許容される担体の例としては、水、生理食塩水、リン酸塩緩衝生理的食塩水、デキストロース、グリセロール、エタノールなどのうちの1または複数種、ならびにそれらの組み合わせが挙げられる。多くの場合、医薬組成物に等張剤、例えば、糖、ポリアルコール（マンニトール、ソルビトールなど）、または塩化ナトリウムを組み入れることが好ましい。薬学的に許容される担体は、薬剤の有効期間または有効性を向上させる少量の補助剤、例えば、湿潤剤もしくは乳化剤、保存剤、または緩衝剤をさらに含んでよい。

【0077】

一態様では、患者において炎症または自己免疫疾患を処置する方法であって、本明細書に記載の多量体の治療有効量を患者に投与することを含む、方法が提供される。好ましくは、炎症または自己免疫疾患は胃腸系である。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 8 】

一態様では、 4-7 インテグリンの生物学的機能に関連する患者において状態を処置するための方法であって、本明細書に記載の多量体の治療有効量を患者に投与することを含む、方法が提供される。

【 0 0 7 9 】

いくつかの実施形態において、状態または疾患は、炎症性腸疾患（IBD）、潰瘍性大腸炎、クローン病、セリアック疾患（非熱帯性スプルー）、血清反応陰性関節症に関連する腸疾患、顕微鏡的大腸炎、膠原線維性大腸炎、好酸球性胃腸炎、放射線療法、化学療法、直腸結腸切除と回腸肛門吻合の後に生じる回腸嚢炎、胃腸癌、膵臓炎、インスリン依存性糖尿病、乳腺炎、胆嚢炎、胆管炎、胆管周囲炎、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、原発性硬化性胆管炎、胃腸管におけるヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、好酸性喘息、好酸性食道炎、胃炎、大腸炎、顕微鏡的大腸炎、移植片対宿主病、放射線療法もしくは化学療法に伴う大腸炎、白血球粘着不全症1型のような自然免疫障害に伴う大腸炎、慢性肉芽腫症、糖尿病1b型、ヘルマンスキー・パドラック症候群、チェディアック・東症候群、およびウスコット・アルドリッチ症候群、または直腸結腸切除と回腸肛門吻合の後に生じる回腸嚢炎および胃腸癌の種々の形態、骨粗鬆症、関節炎、多発性硬化症、慢性疼痛、体重増加、およびうつ病である。別の実施形態において、状態は膵臓炎、インスリン依存性糖尿病、乳腺炎、胆嚢炎、胆管炎、胆管周囲炎、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、または移植片対宿主病である。

10

【 0 0 8 0 】

好ましい実施形態において、炎症性腸疾患は、例えば、潰瘍性大腸炎またはクローン病である。

20

【 0 0 8 1 】

一態様では、患者において疾患または状態を処置するための方法であって、本明細書に記載の多量体の治療有効量を患者に投与することを含み、疾患または状態がウイルスまたはレトロウイルスの局所感染症もしくは全身感染症である、方法が提供される。

【 0 0 8 2 】

いくつかの実施形態において、ウイルスまたはレトロウイルスは、エコーウイルス1型と8型、エコーウイルス9型/Barty株、ヒトパピローマウイルス、ハンタウイルス、ロタウイルス、アデノウイルス、口蹄疫ウイルス、コクサッキーウイルスA9型、ヒトパレコウイルス1型、またはヒト免疫不全ウイルス1型である。

30

【 0 0 8 3 】

一態様では、患者において疾患または状態を処置するための方法であって、本明細書に記載の多量体の治療有効量を患者に投与することを含み、疾患がA型肝炎、B型肝炎もしくはC型肝炎、肝性脳症、非アルコール性脂肪性肝炎、硬変症、静脈瘤出血、ヘモクロマトーシス、ウィルソン病、チロシン血症、1アンチトリプシン欠損症、糖原病、肝細胞癌、肝癌、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、原発性胆管硬化症、胆道疾患、自己免疫性肝炎、または移植片対宿主病である、方法が提供される。

【 0 0 8 4 】

いくつかの実施形態において、多量体は 4-7 インテグリンのMAdCAMへの結合を阻害する。好ましくは、化合物は 4-7 インテグリンのMAdCAMへの結合を選択的に阻害する。

40

【 0 0 8 5 】

いずれの実施形態において、患者は、好ましくはヒトである。

【 0 0 8 6 】

本明細書で用いる場合、「疾患」、「障害」、および「状態」という用語は、同じ意味で用いられてよい。

【 0 0 8 7 】

本明細書で用いる場合、「阻害」、「処置」、「処置する」、および「寛解させる」は、同じ意味で用いられ、対象、例えば哺乳動物における、例えば、症状の停止、生存率の延

50

長、症状の部分的もしくは完全な寛解、ならびに状態、疾患、または障害の部分的もしくは完全な根絶を指す。

【0088】

本明細書で用いる場合、「予防する」または「予防」は、(i)対象、例えば哺乳動物において、特に、そのような対象が状態になりやすい素因を有するがそれを患っているとまだ診断されていない場合、疾患、損傷、もしくは状態が起こることを予防する、もしくは阻止すること；または(ii)対象において、疾患、損傷、または状態が起こる可能性を減少させることを含む。

【0089】

本明細書で用いる場合、「治療有効量」は、所望の治療結果を達成するのに必要な、投与量でかつ特定の期間にわたって、有効な量を指す。薬剤の治療有効量は、諸要因、例えば、個体の病状、年齢、性別、および体重に応じて、ならびに個体において所望の反応を誘発するための薬剤の性能によって変化し得る。治療有効量はまた、薬剤のあらゆる毒作用または有害効果が治療的に有益な効果によって凌駕される量でもある。

10

【0090】

いくつかの実施形態において、化合物は、経口投与、静脈内投与、腹腔内投与、皮内投与、皮下投与、筋肉内投与、くも膜下腔内投与、吸入投与、気化投与、噴霧化投与、舌下投与、頬側投与、非経口投与、経直腸投与、経膈投与、および局所投与からなる群から選択される投与形態で投与される。

【0091】

いくつかの実施形態において、化合物は、初回投与に続いて1または複数回の後続投与として投与され、任意の2回の投与間の最小間隔は1日未満の期間であり、および各投与は化合物の有効量を含む。

20

【0092】

いくつかの実施形態において、化合物の有効量は、以下からなる群から選択される少なくとも1つを達成するのに十分な量である：a) 4-7インテグリン分子上のMAdCAM結合部位の約50%以上の飽和；b)細胞表面での4-7インテグリン発現の約50%以上の阻害；ならびにc) 4-7インテグリン分子上のMAdCAM結合部位の約50%以上の飽和および細胞表面での4-7インテグリン発現の約50%以上の阻害、ただし、i)飽和は、1日2回を超えない投与頻度に矛盾しない期間中維持される、ii)阻害は、1日2回を超えない投与頻度に矛盾しない期間中維持される、またはiii)飽和および阻害は各々、1日2回を超えない投与頻度に矛盾しない期間中、維持される。

30

【0093】

いくつかの実施形態において、化合物は、24時間中、1時間ごと、4時間ごと、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、隔日、週1回、隔週、および毎月からなる群から選択される間隔で投与される。

【0094】

本明細書に記載の化合物は、当業者には既知の方法、例えば、国際公開第2016/054411号に記載の方法およびリンカーを用いて多量体化されることができる。

【0095】

本発明の利点を以下の実施例によってさらに説明する。本明細書に記載の実施例およびそれらの特定の詳細は、説明のためのみ示されており、本発明の特許請求の範囲の限定として解釈されるべきではない。

40

【0096】

実施例

方法および材料

合成

本明細書に記載の環状ペプチドを作製するための適用可能な方法は全体的に、本出願人のPCT国際公開第WO2010/105363号と、本出願同日に提出された「環状ペプチドのフラグメント合成」(代理人整理番号55813832-6PCT)と題され、2

50

015年11月11日出願の米国仮出願第62/254003号に対して一般優先権を主張する出願に見出すことができる。

【0097】

より具体的には、表1Xに示される化合物の各々を合成するために、以下のプロトコルを用いた。化合物の多量体も、表2Xに示されているように合成した。

【0098】

プロトコルA：一般的なナセリン合成

1. 樹脂の調製：Fmocアミノ酸（樹脂に対して1.1当量）を CH_2Cl_2 （10 mL/g樹脂）に溶解した。アミノ酸が完全に溶解しなかった場合は、均一混合物が攪拌/超音波処理時に持続するまで、DMFをゆっくりと滴下した。2-クロロトリチル樹脂を CH_2Cl_2 （5 mL/g樹脂）中で15分間膨潤させた。 CH_2Cl_2 を次いで排出し、2-Cl Fmocアミノ酸溶液を、Trt樹脂が入っている容器に加えた。DIPEAを加え（アミノ酸に対して2当量）、容器を5分間攪拌した。新たにDIPEAを次いで2当量加え、容器をさらに60分間攪拌させておいた。樹脂を次いで、何らかの残存する反応性2-Cl Trt基をエンドキャップするためにメタノール（1 mL/g樹脂）で処理した。溶液を15分間混合し、排出し、 CH_2Cl_2 （3回）、DMF（3回）、 CH_2Cl_2 （2回）、およびMeOH（3回）ですすいだ。樹脂を次いで真空下で乾燥し秤量して、Fmocアミノ酸の推定負荷を決定した。

2. 手動合成または自動合成による直鎖ペプチド配列の調製：完全に保護された樹脂結合ペプチドを、標準Fmoc固相ペプチド化学によって手動で、または自動ペプチド合成機を用いて合成した。すべてN-Fmocアミノ酸を使用した。

a. Fmoc脱保護：樹脂をNMPまたはDMF中20%ピペリジンで2回、それぞれ5分間と10分間、処理し、各添加後にDMFおよびNMPを連続して洗浄した。

b. Fmocアミノ酸カップリング：樹脂をNMP中3当量のFmocアミノ酸、3当量のHATU、および6当量のDIPEAで60分間、処理した。カップリングが困難な場合、NMP中3当量のFmocアミノ酸、3当量のHATUおよび6当量のDIPEAでの2回目の処理を、40分間行った。

3. 保護基の保持による一般的な切断：所望の直鎖配列を合成したら、樹脂を1.) 1:3のHFIP: CH_2Cl_2 または2.) CH_2Cl_2 に溶解した5%TFAのいずれかで2回、それぞれ30分間処理して、固体支持体から切断した。溶媒を次いで取り除き、冷却したtert-ブチルメチルエーテル（またはジエチルエーテル/ヘキサン）で2回トリチュレートして、所望の生成物を得た。純度を次いで、逆相LCMSによって分析した。

【0099】

プロトコルB：N-アルキル化Fmocアミノ酸ビルディングブロックの調製

1. 樹脂調製：プロトコルA、ステップ1を参照されたい

2. Fmoc脱保護：プロトコルA、ステップ2aを参照されたい

3. ノシル保護：脱保護した樹脂を CH_2Cl_2 （5 mL/mmol樹脂）およびDIPEA（6.5当量）中で攪拌した。塩化ノシル溶液（4.0当量）を、急速な発熱反応をふせぐために、ゆっくりと30分間かけて滴下した。添加が完了した後、攪拌を室温で3時間続けた。得られたノシル保護樹脂を濾過し、 CH_2Cl_2 、MeOH、 CH_2Cl_2 、およびTHFで洗浄した。

4. N-メチル化：THF（10 mL/mmol樹脂）中樹脂の懸濁液に、THF（2 M）とMeOH（10当量）中のトリフェニルホスフィン（5当量）の溶液を加えた。懸濁液を攪拌しながら氷浴中で冷却した。THF（1 M）中のDIAD（5当量）の溶液を添加漏斗で滴下した。添加が完了した後、氷浴を取り除き、反応物を室温でさらに90分間攪拌した。樹脂を濾過し、THF（4回）、 CH_2Cl_2 （3回）、次いでTHF（2回）で洗浄した。

5. ノシル脱保護：NMP（10 mL/mmol樹脂）中の樹脂の懸濁液に、2-メルカプトエタノール（10.1当量）およびDBU（5.0当量）を加えた。溶液の色が濃緑

10

20

30

40

50

色になった。5分後、樹脂を濾過し、洗浄液が無色になるまで、DMFで洗浄した。この方法を再度繰り返し、樹脂を次いで最後にCH₂Cl₂で洗浄した。

6. Fmoc保護：CH₂Cl₂ (7 mL / mmol 樹脂) 中の樹脂の懸濁液に、CH₂Cl₂ (7 mL) およびDIPEA (6.1 当量) 中のFmoc-Cl (4 当量) の溶液を加えた。懸濁液を室温で4時間攪拌し、次いで濾過し、CH₂Cl₂ (2回)、MeOH (2回)、CH₂Cl₂ (2回)、次いでEt₂O (2回) で洗浄した。

7. 樹脂からの切断：プロトコルA、ステップ3を参照されたい。

【0100】

プロトコルC：還元的アミノ化

1. Fmocワインレブアミド形成：CH₂Cl₂ (6.5 mL) 中のFmocアミノ酸 (1 mmol)、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン-HCl (1.2 当量)、およびHCTU (1.2 当量) の混合物を0 °Cに冷却した。DIPEA (3 当量) を次いで、この混合物に攪拌しながらゆっくりと滴下した。冷却浴を取り除き、反応物を室温で16時間攪拌した。HCl (4 mL) の10%溶液を加えると、沈殿物が形成され、これを濾過して取り除いた。濾液を10% HCl (4 mLで3回) で、次いで塩水 (4 mLで2回) で洗浄した。有機相を次いで、Na₂SO₄上で乾燥した。溶媒を減圧下で除去して、粗Fmocワインレブアミドを得、これを精製せずに次の反応で使用した。

2. a) Fmocアミノアルデヒド形成：水素化アルミニウムリチウム粉末 (1.5 当量) を乾燥したフラスコに入れた。THF (Sigma-Aldrich、BHT 250 ppm、ACS試薬 > 99.0%、6.5 mL) を加え、生じたスラリーを攪拌しながら -78 °Cに冷却した。このスラリーに、THF中のFmocワインレブアミド溶液 (10 mL) を加えた。反応器を氷/水浴へ移し、0 °Cで1時間維持した。0 °Cで反応物に、アセトン (1.5 mL)、続いてH₂O (0.25 mL) を滴下し、次いで反応物を室温でさらに1時間攪拌させておいた。混合物を、セライトを通して濾過し、EtOAc (10 mL) およびMeOH (10 mL) で洗浄し、濾液を濃縮した。粗材料をCHCl₃ (6.5 mL) に溶解し、塩水 (3 mLで2回) で洗浄し、有機相を次いでNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、Fmocアミノアルデヒドを得た。

あるいは、b) アルゴン雰囲気下で、THF (Sigma-Aldrich、157.8 mL、157.82 mmol、1 当量) 中の水素化アルミニウムリチウム 1.0 M 溶液を0 °Cで、THF (Sigma-Aldrich、BHT 250 ppm、ACS試薬、> 99.0%、1 L) 中のワインレブアミド (157.82 mmol) 溶液に徐々に加え、次いで1時間攪拌した。0 °Cで反応物をEt₂O (500 mL) で希釈し、得られた溶液を10% NaHSO₄ (300 mLで10回)、10% KHSO₄ (300 mLで10回) およびHCl (300 mLで10回) で洗浄した。有機相を次いでNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗Fmocアミノアルデヒドを得た。

3. 樹脂上での還元的アミノ化：樹脂上の直鎖ペプチドを固相ペプチド合成反応器に入れ、DMF (22 mL / g 樹脂) で希釈した。Fmocアルデヒド (4.0 当量) を加え、反応物を終夜振盪させておいた。溶液を次いで排出し、樹脂をCH₂Cl₂ (3回) およびDMF (3回) で洗浄した。樹脂を次いでMeOH / CH₂Cl₂ (22 mL / g 樹脂、1 : 3比) の混合液で希釈し、続いてNaBH₄ (7 当量) を加えた。混合物を、4時間振盪させておき、次いで溶液を排出し、樹脂をCH₂Cl₂ (3回) およびDMF (3回) で洗浄した。

【0101】

プロトコルD：フラグメントベースの大環状化

a) 2ドラムバイアル中で、直鎖ペプチド 0.1 mmol とDEPBT (1.5 当量) を蒸留直後のTHF (0.02 M) 5 mL に溶解した。DIPEA (3 当量) を次いで加え、反応混合物を室温で終夜攪拌させた (16時間)。テトラアルキルアンモニウム炭酸樹脂 (BiotaGe (登録商標)、6 当量) を次いで反応混合物に加え、さらに24時間、攪拌し続けた。反応物を次いで、固相抽出容器を介して濾過し、CH₂Cl₂ (2 mL) ですすいだ。濾液と洗浄液を合わせ、溶媒を減圧下で除去した。

あるいは、b) 2ドラムバイアル中で、直鎖ペプチド0.1 mmolとHATU(2当量)をCH₂Cl₂(1.25 mM) 80 mLに溶解した。DIPEA(6当量)を次いで加え、反応混合物を室温で終夜撹拌させた(16時間)。溶媒を減圧下で除去した。

【0102】

プロトコルE: アジリジンアルデヒドベースの大環状化

直鎖ペプチドをTFEに溶解した(溶解性の問題が発生した場合、TFE:CH₂Cl₂の50:60混合物を環化のために使用した)。次いで、TFE保存液(0.2 M)として0.6当量の(S)-アジリジン-2-カルボキシアルデヒド-二量体(文献のプロトコル: J. Am. Chem. Soc. 2006, 128(46), 14772-14773およびNat Protoc. 2010, 5(11), 1813-1822に従って調製した)を加え、0.1 Mの最終反応混合物濃度を得た。tert-ブチルイソシアニド(1.2当量)を次いで加え、反応混合物を4時間撹拌した。進行を、LC-MSにより途中で分析した。

10

【0103】

プロトコルF: 大環状化後、アシルアジリジンの求核的開環

a) チオ酢酸/チオ安息香酸: 対応するチオ酸(4当量)を粗反応混合物に加えた。反応の進行は、LC-MSでモニターし、1~2時間後に大体完了した。

あるいは、b) チオフェノール: チオフェノール(4当量)およびDIPEA(4当量)を粗環化混合物に加えた。

反応の進行は、LC-MSでモニターし、1~2時間後に大体完了した。溶媒を減圧下で除去し、真空下で乾燥した。粗材料をEt₂O/ヘキサンまたはTBMEのいずれかでトリチュレートし、またはあるいは、H₂Oで希釈し、凍結乾燥した。

20

【0104】

プロトコルG: 大環状化後、スズキカップリング

a) 一般的な一例として、大環状分子を含有するヨード-phe(0.1 mmol)、Na₂CO₃(2当量)、置換ボロン酸(1.1当量)、および水:アセトニトリル(1:1比) 4 mLをマイクロバイアル中で合わせた。混合物をN₂ガス流で10分間処理した。N₂下の間、ケイ素系Pd触媒(Silica Cat-DPP Pd不均一系触媒、0.05当量)を加えた。反応バイアルを密封し、電子レンジ中に120 で10分間(基質に応じて、反応時間および温度を30分間、および150 に上げた)置くか、または90 で1時間熱により加熱した。反応の進行をLCMSでモニターした。完了すると、反応物をセライトプラグにより濾過し、溶媒を減圧下で除去した。

30

あるいは、b) 具体例として、3-(((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-4-プロモ安息香酸を用いて調製した大環状分子と共にスズキカップリングを以下の通りに行った: Asp残基のtert-ブチルエステルおよびThr残基のtert-ブチルエテル(200 mg、0.22 mmol)として直交保護された粗大環状化合物340と、4-(4-Boc-ピペラジノ)フェニルボロン酸ピナコールエステル(171 mg、0.44 mmol)との混合物を室温で1,2-ジメトキシエタン(5.4 mL)およびエタノール(1.2 mL)に溶解した。この溶液に、水(1.2 mL)に続いてNa₂CO₃(35 mg、0.33 mmol)を加えた。反応フラスコを窒素ガス下で少なくとも5~10分間フラッシュし、次いで触媒Silica Cat-DPP Pd(88 mg、10 mol%, 0.25 mmol/gm)を加えた。反応混合物を窒素下で撹拌しながら90 で1時間加熱した。1時間後LCMSは基質および約5%の脱臭素化合物の完全消化を示し、所望のスズキクロスカップリング生成物は、UVによる過剰ボロン酸エステルを考慮すると、約84%収率を示した。反応混合物を室温に冷却し、セライトパッド上で濾過して、触媒Silica Cat-DPP Pdを除去した。セライトパッドを少量のDCMで洗浄し、真空下で溶媒を除去して、スズキカップリング生成物として淡黄色の粗固体を得た。試薬3-(((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-4-プロモ安息香酸をそれ自体、次の通り、メチルエステルのけん化およびFmocカルバメートとしてアミンの保護によ

40

50

ってメチル 3 - (アミノメチル) - 4 - プロモベンゾエート (米国特許出願公開第 2011251247号) から調製した: ジオキサン (33 mL) および水 (9 mL) 中のメチル 3 - (アミノメチル) - 4 - プロモベンゾエート (1.36 g、5.57 mmol) の溶液に水酸化リチウム (6.13 mL、6.13 mmol) を加えた。この混合物を室温で 3 時間撈拌した。TLC は、加水分解反応が完了したことを示した。ジオキサン (16 mL) を加えた。混合物を、1 N HCl (水溶液) (6.17 mL) の添加により中和した。炭酸水素ナトリウム (0.468 g、5.57 mmol) を加え、続いて (9H - フルオレン - 9 - イル) メチルカルボノクロリダート (2.162 g、8.36 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間撈拌し、1 N HCl (水溶液) (6.2 mL) を加えることによって pH 3 に酸性化した。水 (40 mL) を加え、AcOEt (4 回、150 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を約 50 mL に留去した。沈殿が起こり始め、それを室温で終夜ゆっくりと続けさせた。白色固体を次いで濾過により収集し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥して、3 - (((((9H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 4 - プロモ安息香酸 (2.0 g、4.42 mmol、79% 収率) を得た。

10

【0105】

プロトコル H: 一般的なウルマンカップリング、大環状化後

不活性雰囲気下でペプチド大環状分子 (0.018 mmol) を、乾燥 CH_2Cl_2 2 mL を含有する 2 ドラムバイアルに入れ、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1 当量)、ベンゼンボロン酸 (2 当量)、および 4 (オープン乾燥) モレキュラーシーブを次いでバイアルに加え、続いて DIPEA (4 当量) を加えた。バイアルの内容物を室温で終夜撈拌した。反応の進行を LCMS で評価した。反応が完了したと判断されたら、混合物をセライトプラグにより濾過し、溶媒を減圧下で除去した。

20

【0106】

プロトコル I: 一般的な全体的脱保護および切断

側鎖保護基の脱保護を、TFA : H_2O : TIS (95 : 2.5 : 2.5) からなる切断混合物 2 mL にペプチドを 2 時間溶解することによって達成した (高感度ペプチドの場合、TFA : H_2O : TIS (95 : 2.5 : 2.5) 混合物を TFA : CH_2Cl_2 (50 : 50) の混合物に代えてもよい)。続いて、切断混合物を減圧下で留去し、ペプチドを冷却ジエチルエーテル / ヘキサン (または tert - ブチルメチルエーテル) から 2 回沈殿させた。

30

【0107】

プロトコル J: 還元的に不安定な保護基の一般的切断

a) Pd / C およびギ酸による脱ベンジル化: ベンジル保護大環状分子 (0.35 mmol) を、10% ギ酸、10 重量% Pd / C (Sigma - Aldrich、37 mg、0.1 当量) を含む MeOH (8 mL) に溶解し、55 に 1 ~ 4 時間加熱した。反応が完了したと判断されたら、混合物をセライトプラグにより濾過し、MeOH で洗浄し、溶媒を減圧下で除去した。

またはあるいは、b) ラネーニッケル脱硫 / 脱ベンジル化: ラネーニッケル・スラリー (1 ~ 2 mL) を環化反応混合物に直接加え、終夜勢いよく撈拌した。バイアルを次いで遠心分離し、液体を、風袋計量したバイアルにピペットを使用して移した。MeOH を、ラネーニッケルを含有するバイアルに加えた。バイアルを次いで超音波処理し、ボルテックスし、遠心分離した。再び、液体を、風袋計量したバイアルに移した。このプロセスを EtOAc で繰り返し、次いで最後に MeOH で繰り返した。合わせた洗浄液を次いで減圧下で除去し、残留物を真空下で乾燥した。

40

【0108】

プロトコル K: 大環状化後、側鎖のアミド化

大環状分子 (0.021 mmol) を CH_3CN 1 mL に溶解した。 K_2CO_3 (5 当量) および対応する酸塩化物 (2 当量) を次いで加え、反応混合物を室温で終夜撈拌させておいた。午前中に反応の進行を LC - MS で確認した。完了すると、溶媒を減圧によって

50

除去した。

【0109】

プロトコルL：蛍光色素の付着

大環状分子（4 μmol ）をDMSO（200 μL ）に溶解した。DIPEA（5当量）を次いで加えた。別のバイアル中で、NHSEステルとして5mgの蛍光色素を200 μL のDMSOに溶解した。大環状分子溶液を次いで蛍光標識溶液に加えた。反応混合物を終夜撹拌した。午前中に反応の進行をLC-MSで確認し、次いで溶媒を凍結乾燥によって除去した。

【0110】

プロトコルM：精製方法

すべての大環状分子を30gのRediSep C18 Goldカラムを用いる逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーを使用して精製した。勾配は、35 mL / 分の流速で、溶離液A（再蒸留水中の0.1%ギ酸）と溶離液B（HPLCグレードのアセトニトリル中の0.1%ギ酸）からなった。

【0111】

多量体化プロトコル

プロトコルN：多量体化のためのリンカー合成

a) 塩化アシルリンカーの調製：

ジカルボン酸、トリカルボン酸、またはテトラカルボン酸（1当量）と、 CH_2Cl_2 （0.114 M濃度）とを2 - ドラムバイアルに加えた。 SOCl_2 （カルボン酸に対して15当量）を次いで加え、反応混合物を室温で4時間、撹拌させておいた（いくつかの基質は完全溶液および/または変換のために70 で終夜加熱する必要があった）。溶媒を N_2 流で除去した。残留物を3 mLの乾燥 CH_2Cl_2 に溶解し、これを次いで N_2 流下で除去した。試料からいずれの遊離HClを除去するためにこのプロセスをさらに2回行った。得られた残留物を次いで、精製せずに二量体化で使用した。

b) ベンゾトリアゾールリンカーの調製、方法A：ジクロロメタン（開始リンカー1 mmolあたり20 mL）中のベンゾトリアゾール溶液（カルボン酸に対して10当量）に塩化チオニル（カルボン酸に対して2当量）を加え、この溶液を室温で20分間撹拌した。ジカルボン酸、トリカルボン酸、またはテトラカルボン酸（1当量）を各混合物に加え、次いで室温で24時間撹拌した（追加順の変更は結果を物質的に変えなかった）。反応を NaHCO_3 （10%、100 mL）でクエンチし、層を分離した。有機層をHCl（10%、100 mLで2回）および NaHCO_3 （10%、100 mLで2回）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で留去して、所望のベンゾトリアゾール活性化カルボン酸を得た。

c) ベンゾトリアゾールリンカーの調製、方法B：ジクロロメタン（開始リンカー1 mmolあたり20 mL）中のHATU（カルボン酸に対して1.5当量）、ベンゾトリアゾール（カルボン酸に対して2当量）およびジカルボン酸、トリカルボン酸、またはテトラカルボン酸（1当量）の懸濁液にDIPEA（カルボン酸に対して3当量）を加え、得られた黄色溶液を室温で16時間撹拌した。反応を NaHCO_3 （10%、100 mL）でクエンチし、層を分離した。有機層をHCl（10%、100 mLで2回）および NaHCO_3 （10%、100 mLで2回）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で留去して、所望のベンゾトリアゾール活性化カルボン酸を得た。

d) Lys (CBZ) - ピメリン酸 - Lys (CBZ) リンカーの調製：ピメリン酸を、プロトコルNbを用いてビス - ベンゾトリアゾール活性化部分に変換した。市販のN - Z - L - リジンメチルエステル塩酸塩（2当量；ChemImpex）を、DIPEA（10当量）を含有する CH_3CN （0.011 M）中のビス - ベンゾトリアゾール活性化ピメリン酸（1当量）で処理した。反応混合物を16時間撹拌した（LC-MSでモニターした）。溶媒をロートエバポレーションによって除去し、粗材料を逆相シリカクロマトグラフィー（Biota）にかけて、中間体としてLys (CBZ) - ピメリン酸 - Lys (CBZ) の精製ビス - メチルエステルを得た。THF（10 mL）中のビス - メ

10

20

30

40

50

チルエステル溶液 (1 . 5 m m o l 、 1 . 0 当量) に L i C l (3 . 0 m m o l 、 2 . 0 当量) および L i O H - H ₂ O (3 . 0 m m o l 、 2 . 0 当量) を加え、続いて H ₂ O (2 5 0 μ L) を加えて、塩の可溶化を促進した。反応物を室温で終夜攪拌した。L C - M S モニタリングで評価し、加水分解が完了すると、ギ酸を滴下して、塩基性溶液を中和した。溶媒をロートエバポレーションによって除去し、粗材料を逆相クロマトグラフィー (B i o t a g e) にかけて、精製二酸リンカーを得た。

e) P E G 2 - ジグリコール酸 - P E G 2 リンカーの調製：無水 C H ₂ C l ₂ (5 m L) 中の塩化ジグリコール酸 (0 . 3 5 m m o l ; 1 当量 ; S i g m a A l d r i c h カタログ番号 3 7 8 1 5 1) を、N H ₂ - P E G 2 - C H ₂ C H ₂ C O O t B u (2 当量 ; B i o c h e m p e g カタログ番号 M D 0 0 5 0 6 7 - 2) で処理し、続いて D I P E A (3 . 5 m m o l 、 1 0 . 0 当量) を滴下した。特に留意されたい - この追加順番は極めて重要であることが判明した。反応を L C - M S でモニターした。3 0 分後に、反応が完了し、より長い攪拌時間は生成物比に影響を及ぼさなかった。溶媒を真空下で除去し、粗材料を逆相クロマトグラフィー (B i o t a g e) にかけて、精製ジ - t e r t - ブチルエステル中間体を得た。t e r t - ブチルエステル基の除去を、プロトコル I によって行った。二酸リンカーを粗材料として単離し、さらに処理をせずに多量体化反応などで使用した。

10

f) P E G 2 - ジフェン酸 - P E G 2 リンカーの調製：ジフェン酸を、プロトコル N b を用いてビス - ベンゾトリアゾール活性化部分に変換した。市販の N H ₂ - P E G 2 - C H ₂ C H ₂ C O O t B u (2 当量 ; B i o c h e m p e g カタログ番号 M D 0 0 5 0 6 7 - 2) を、D I P E A (1 0 当量) を含有する C H ₃ C N (0 . 0 1 1 M) 中のビス - ベンゾトリアゾール活性化ジフェン酸 (1 当量) で処理した。反応混合物を 1 6 時間攪拌した (L C - M S でモニターした) 。溶媒をロートエバポレーションで除去し、粗材料を逆相シリカクロマトグラフィー (B i o t a g e) にかけて、精製ジ - t e r t - ブチルエステル中間体を得た。t e r t - ブチルエステル基の除去を、プロトコル I によって行った。二酸リンカーを粗材料として単離し、さらに処理をせずに多量体化反応などで使用した。

20

g) P E G 2 - ピメリン酸 - P E G 2 リンカーの調製：ピメリン酸を、プロトコル N b を用いてビス - ベンゾトリアゾール活性化部分に変換した。市販の N H ₂ - P E G 2 - C H ₂ C H ₂ C O O t B u (2 当量 ; B i o c h e m p e g カタログ番号 M D 0 0 5 0 6 7 - 2) を、D I P E A (1 0 当量) を含有する C H ₃ C N (0 . 0 1 1 M) 中のビス - ベンゾトリアゾール活性化ピメリン酸 (1 当量) で処理した。反応混合物を 1 6 時間攪拌した (L C - M S でモニターした) 。溶媒をロートエバポレーションで除去し、粗材料を逆相シリカクロマトグラフィー (B i o t a g e) にかけて、精製ジ - t e r t - ブチルエステル中間体を得た。t e r t - ブチルエステル基の除去を、プロトコル I によって行った。二酸リンカーを粗材料として単離し、さらに処理をせずにこれを多量体化反応などで使用した。

30

【 0 1 1 2 】

プロトコル O : ナセリン多量体化

a) ビスアシルクロリド活性化リンカーまたはトリアシルクロリド活性化リンカーを使用することによるアミン含有単量体大環状分子の多量体化：アルゴン雰囲気下で新たに調製した、対応する塩化アシル (0 . 3 5 m m o l 、 1 . 0 当量) を無水 C H ₂ C l ₂ (5 m L ; 規模の大きい反応では高収率の二量体化をもたらし、より高い濃度の溶液が必要であることを留意されたい) に溶解した。反応性アミン中心の遊離塩基 / 非加塩形態として最適に補充された、単量体大環状分子 (ビスアシルクロリド、トリスアシルクロリド、またはテトラアシルクロリドの場合、2 当量、3 当量、または 4 当量) をフラスコに入れ、続いて D I P E A を滴下した (3 . 5 m m o l 、 1 0 . 0 当量) ; 特に留意されたい - この追加順番は極めて重要であることが判明した。反応を L C - M S でモニターした。3 0 分後に、反応が完了し、より長い攪拌時間は生成物比に影響を及ぼさなかった。溶媒を真空下で除去し、粗材料を逆相クロマトグラフィー (B i o t a g e) にかけて、精製生成物を得た。

40

50

b) ベンゾトリアゾール活性化リンカーを使用することによるアミン含有単量体大環状分子の多量体化：CH₃CN (1 mL) 中の、反応性アミン中心の遊離塩基 / 非加塩形態として最適に補充された、単量体大環状分子 (2、3 または 4 当量) と、多量体化前の 1 週間以内に、前もって調製された、対応するベンゾトリアゾール活性化リンカー (0.011 mmol、1 当量) の溶液に DIPEA (0.02 mL、0.114 mmol、1.0 当量) の存在下で。反応混合物を 16 時間攪拌した (LC-MS でモニターした)。溶媒をロートエバポレーションで除去し、粗材料を逆相シリカクロマトグラフィー (Biotage) にかけて、精製生成物を得た。

c) 2-クロロアセチルクロリドを使用することによるアミン含有単量体大環状分子の二量体化：蒸留 THF (1.0 mL) 中の、反応性アミン中心の遊離塩基 / 非加塩形態として最適に補充された単量体大環状分子 (0.0571 mmol、2 当量) の溶液に、2-クロロアセチルクロリド (3.19 mg、0.029 mmol、1 当量) に続いて DIPEA (25 μ L、0.17 mmol、6.0 当量) を加えた。反応混合物を 16 時間攪拌した (LC-MS でモニターした)。NaI (8.5 mg、0.05708 mmol、2 当量) を次いで加え、反応混合物を 50 °C で 2 時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、粗材料を逆相シリカクロマトグラフィー (Biotage) にかけて、精製生成物を得た。

d) アクリロイルクロリドを使用することによるアミン含有単量体大環状分子の二量体化：蒸留 THF (1.0 mL) 中の、反応性アミン中心の遊離塩基 / 非加塩形態として最適に補充された単量体大環状分子 (0.0571 mmol、2 当量) の溶液に、アクリロイルクロリド (2.6 mg、0.029 mmol、1 当量) に続いて DIPEA (25 μ L、0.17 mmol、6.0 当量) を加えた。反応混合物を 16 時間攪拌した (LC-MS でモニターした)。DBU (8.5 μ L、0.057 mmol、2 当量) を次いで加え、反応物を 50 °C で 5 時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、粗材料を逆相シリカクロマトグラフィー (Biotage) にかけて、精製生成物を得た。

e) ヒドロキシル含有単量体大環状分子の多量体化：ジカルボン酸リンカー、トリカルボン酸リンカー、またはテトラカルボン酸リンカー (4.3 μ mol)、単量体大環状分子 (2、3、または 4 当量)、DMAPI (2、3、または 4 当量)、および EDC-HCl (4、8、または 12 当量) を DCM (500 ~ 1000 μ L) に溶解した。反応混合物を室温で終夜攪拌させておいた。反応の進行を LC-MS で評価した。完了すると、溶媒を減圧下で除去し、粗材料を逆相シリカクロマトグラフィー (Biotage) にかけて、精製生成物を得た。

f) 2,4-ジクロロ-5-ニトロピリミジンを使用することによるアミン含有単量体大環状分子の二量体化：1-ドラムバイアル中で、クロロホルム (1 mL) 中の 2,4-ジクロロ-5-ニトロピリミジン (2.0 mg、0.010 mmol、1.0 当量) および、反応性アミン中心の遊離塩基 / 非加塩形態として最適に補充された単量体大環状分子 (0.021 mmol、2.1 当量) の溶液に、DIPEA (0.02 mL、0.11 mmol、11.0 当量) を加え、反応混合物は直ちに黄色に変わった。攪拌を室温で終夜し続け、その時点で LC-MS 分析は所望の二量体へのほぼ完全な変換を示した。追加の 24 時間の反応時間は、それ以上の変換をもたらさなかった。溶媒をロートエバポレートして乾燥させ、粗残留物を逆相クロマトグラフィーにかけて、76% の単離収率で精製物を得た。

g) HATU 活性化リンカーを使用することによるアミン含有単量体大環状分子の多量体化：1 mL の無水 DCM 中の、反応性アミン中心の遊離塩基 / 非加塩形態として最適に補充された、単量体大環状分子 (2、3、または 4 当量) の溶液に、室温にて不活性雰囲気下でジ置換カルボン酸、トリ置換カルボン酸、またはテトラ置換カルボン酸 (1 当量) を加えた。HATU (3、6、または 9 当量) を溶液に加え、続いて DIPEA (3、6、または 9 当量) を加えた。反応混合物を終夜攪拌させておいた。14 時間後の LC-MS による反応の進行評価は完了を示した。反応混合物をロートエバポレートしてほぼ乾燥し、次いで高真空下に置いた。直交保護基が除去を必要としない場合 (例えば、Cbz カルバメートとして保護されているアミン)、粗材料を逆相シリカクロマトグラフィーにかけ

10

20

30

40

50

て、精製物を得た。

h) ハライド活性化リンカーを使用することによるアミン含有単量体大環状分子の多量体化： CH_3CN (2 mL) 中の単量体大環状分子 (ジハライドと共に使用した場合は 3.0 当量、トリハライドと共に使用した場合は 4.5 当量) および対応するジハライドリンカー (1.0 当量) の溶液に DIPEA (約 30 当量) を加えた。反応混合物を 16 時間撹拌した (LC-MS でモニターした)。溶媒を除去し、粗材料を逆相クロマトグラフィーにかけて、精製物を得た。

【0113】

インテグリン 4 7 - MAdCAM - 1 ELISA 競合アッセイ

96 ウェル *Microlon* プレート (*Greiner*, 655001) の各ウェルを、炭酸緩衝液 (50 mM, pH 9.6) 中の $1 \mu\text{g/mL}$ 組換えインテグリン 4 7 (*R&D Systems*, 5397-A3-050) の溶液 $100 \mu\text{L}$ でコーティングした。プレートを 4 で終夜インキュベートした。溶液を除去し、 $250 \mu\text{L}$ のブロッキング緩衝液 (50 mM の *Tris*, 150 mM の NaCl , 1 mM の MnCl_2 , 1% *BSA*, 0.05% *Tween*) を各ウェルに加えた。プレートを次いで室温で 1 時間インキュベートした。プレートを洗浄緩衝液 (50 mM の *Tris*, 100 mM の NaCl , 1 mM の MnCl_2 , 0.05% *Tween*) で、3 回洗浄した。各ウェルに、アッセイ緩衝液で希釈した $50 \mu\text{L}$ の化合物を化合物段階希釈プレートから移して加えた。アッセイ緩衝液 (50 mM の *Tris*, 150 mM の NaCl , 1 mM の MnCl_2 , 0.1% *BSA*, 0.05% *Tween*) 中 $0.1 \mu\text{g/mL}$ の濃度の組換え *MAdCAM-Fc* (*R&D systems*, 6056-MC-050) $50 \mu\text{L}$ を各ウェルに加えた。結合平衡に達するように、プレートを振盪 (300 rpm) させながら、室温で 2 時間インキュベートした。次いで、プレートを洗浄緩衝液で 3 回洗浄し、アッセイ緩衝液で 1:2000 に希釈した抗ヒト *IgG Fc* 特異的 *HRP* (*Abcam*, *Ab97225*) $100 \mu\text{L}$ を各ウェルに加えた。プレートを室温で撹拌しながら 1 時間、インキュベートした。プレートを次いで 3 回洗浄し、続いて 1, 3', 5, 5' - テトラメチルベンジジン (*TMB*, *KPL5120-0083*) $100 \mu\text{L}$ を各ウェルに加えた。反応を、2 分間のインキュベーションの後、 $50 \mu\text{L}$ の 1 M H_2SO_4 を加えることにより停止させ、光学吸光度を 450 nm で読み取った。

【0114】

インテグリン 4 1 - VCAM - 1 競合 ELISA

96 ウェル *Microlon* プレート (*Greiner*, 655001) の各ウェルを、炭酸緩衝液 (50 mM, pH 9.6) 中の $0.5 \mu\text{g/mL}$ 組換えインテグリン 4 1 (*R&D Systems*, 5397-A3-050) の溶液 $100 \mu\text{L}$ でコーティングした。プレートを 4 で終夜インキュベートした。溶液を除去し、 $250 \mu\text{L}$ のブロッキング緩衝液 (50 mM の *Tris*, 150 mM の NaCl , 1 mM の MnCl_2 , 1% *BSA*, 0.05% *Tween*) を各ウェルに加えた。プレートを次いで室温で 1 時間インキュベートした。プレートを洗浄緩衝液 (50 mM の *Tris*, 100 mM の NaCl , 1 mM の MnCl_2 , 0.05% *Tween*) で、3 回洗浄した。各ウェルに、アッセイ緩衝液で希釈した $50 \mu\text{L}$ の化合物を化合物段階希釈プレートから移して加えた。アッセイ緩衝液 (50 mM の *Tris*, 150 mM の NaCl , 1 mM の MnCl_2 , 0.1% *BSA*, 0.05% *Tween*) 中 $0.1 \mu\text{g/mL}$ の濃度の組換え *VCA-Fc* (*R&D systems*, 862-VC-100) $50 \mu\text{L}$ を各ウェルに加えた。結合平衡に達するように、プレートを振盪 (300 rpm) させながら、室温で 2 時間インキュベートした。次いで、プレートを洗浄緩衝液で 3 回洗浄し、アッセイ緩衝液で 1:2000 に希釈した抗ヒト *IgG Fc* 特異的 *HRP* (*Abcam*, *Ab97225*) $100 \mu\text{L}$ を各ウェルに加えた。プレートを撹拌しながら室温で 1 時間インキュベートした。プレートを次いで 3 回洗浄し、続いて 1, 3', 5, 5' - テトラメチルベンジジン (*TMB*, (*TMB*, *KPL5120-0083*) $100 \mu\text{L}$ を各ウェルに加えた。反応を、2 分間のインキュベーションの後、 $50 \mu\text{L}$ の 1 M H_2SO_4 を加えることにより停止させ、光学

吸光度を450nmで読み取った。

【0115】

インテグリン 4 7 - MAdCAM細胞接着アッセイ

RPMI 8866ヒト細胞 (Sigma # 95041316) を、10% FBS (Seradigm) と1% ペニシリン - ストレプトマイシンとを補充したRPMI 1640培地 (HyClone SH30027.1) 中で培養した。96ウェルプレート (Costar、3603) の各ウェルを、コーティング緩衝液 (50mMの炭酸ナトリウム、pH 9.6) 中の0.25 µg/mLのヒト組換えMAdCAM-1Fc Chimera (R&D Systems、6056-MC-050) の溶液100mLでコーティングした。プレートを4で終夜インキュベートし、1ウェルあたり150 µLの洗浄緩衝液 (PBS中の0.05% Tween 20) で2回洗浄し、1ウェルあたり250 µLのブロッキング緩衝液 (PBS中の1% 脱脂粉乳) でブロックし、室温で2時間インキュベートした。RPMI 8866細胞を、5mMカルセイン含有PBSに10百万細胞/mLで再懸濁し、50mLチューブ中で37にて30分間インキュベートした。PBSをチューブに満たし、細胞を沈降させRPMI 1640培地中で2百万/mLに再懸濁した。化合物を、結合緩衝液 (1.5mMのCaCl₂、0.5mMのMnCl₂、50mMのTris-HCl、pH 7.5) での段階希釈によって2×濃度で1ウェルあたり50 µLの最終量に希釈した。プレートを300 µLのPBSで1回洗浄し、50 µLの化合物と50 µLの細胞 (100,000細胞) とを各ウェルに移し、プレートを37にて、5% CO₂の暗所で45分間インキュベートして、細胞接着させた。プレートを、紙タオルの上で反転させ拭き取ることにより空にし、PBSを用いて2回手動で洗浄した。100 µLのPBSを次いで各ウェルに加えた。蛍光を、プレートリーダー (Tecan Infinite 1000) を使用して読み取った (Ex 495 / Em 515)。用量反応を算出するために、細胞を含まない対照ウェルの蛍光値を各テストウェルから引いた。

10

20

【0116】

インテグリン 4 1 - VCAM細胞接着アッセイ

RAMOSヒト細胞 (ATCC CRL-1596) を、10% FBS (Seradigm) と1% ペニシリン - ストレプトマイシンとを補充したRPMI 1640培地 (HyClone SH30027.1) 中で培養した。96ウェルプレート (Costar、3603) の各ウェルを、コーティング緩衝液 (50mMの炭酸ナトリウム、pH 9.6) 中の0.25 µg/mLの組換えヒトVCAM-1Fc Chimera (R&D Systems、862-VC-100) の溶液100mLでコーティングした。プレートを4で終夜インキュベートし、1ウェルあたり150 µLの洗浄緩衝液 (PBS中の0.05% Tween 20) で2回洗浄し、1ウェルあたり250 µLのブロッキング緩衝液 (PBS中の1% 脱脂粉乳) でブロックし、室温で1時間インキュベートした。ブロッキングステップの間、RAMOS細胞を、5mMカルセイン含有PBSに10百万細胞/mLで再懸濁し、50mLチューブ中で37にて30分間インキュベートした。チューブにPBSを満たし、細胞を沈降させ、次いでRPMI 1640培地中で2百万/mLに再懸濁した。化合物を、結合緩衝液 (1.5mMのCaCl₂、0.5mMのMnCl₂、50mMのTris-HCl、pH 7.5) での段階希釈によって2×濃度で1ウェルあたり50 µLの最終量に希釈した。プレートを300 µLのPBSで1回洗浄し、50 µLの化合物と50 µLの細胞 (100,000細胞) とを各ウェルに移し、プレートを37にて、5% CO₂の暗所で45分間インキュベートして、細胞接着させた。プレートを、紙タオルの上で反転させ拭き取ることにより空にし、PBSを用いて2回手動で洗浄した。最終洗浄の後、100 µLのPBSをウェルに加え、蛍光を、プレートリーダー (Tecan Infinite 1000) を使用して読み取った (Ex 495 / Em 515)。用量反応を算出するために、細胞を含まない対照ウェルの蛍光値を各テストウェルから引いた。

30

40

【0117】

CD4+インテグリン 4 + 7 - l oメモリーT細胞における分析物競合アッセイ

50

一次細胞における受容体占有率を、フローサイトメトリーを用いて選択した細胞集団に結合したビオチン化ヒト組換えMAdCAM-1-FCまたはヒト組換えVCAM-1-FCの量を測定することによって決定した。ヒト組換えMAdCAM-1-FCまたはヒト組換えVCAM-1-FC (R&D systems) を、市販の試薬およびプロトコル (Pierce) を使用してビオチン化した。

【0118】

全血を、ヒトドナーからナトリウムヘパリンチューブに採取した。100 μ L量の血液を化合物および4 mMのMnCl₂と室温で1時間インキュベートした。細胞を、1 mLのカルシウム・マグネシウムを含まない (CMF) DPBS (ThermoFisher Scientific) で2回洗浄し、100 μ LのDPBS CMFに再懸濁した。

10

【0119】

ビオチン化ヒト組換えMAdCAM-1-FCまたはVCAM-1-FCを飽和濃度で加え、室温で1時間インキュベートした。2 mL量の1XBD FACS Lyse (BD Biosciences) を次いで加え、混合物を暗所で室温にて8~12分間インキュベートして、赤血球を溶解した。細胞を1 mLの染色緩衝液FBS (BD Biosciences) で洗浄し、4 mMのMnCl₂を含有する100 μ Lの染色緩衝液-FBS (BD Biosciences) に再懸濁した。ビオチン化-rhMAdCAM-1を、試験物と結合を競合するために1200の飽和濃度で適用し、室温で1時間インキュベートした。細胞を次いで1 mLの染色緩衝液-FBSで洗浄し、100 μ Lの染色緩衝液-FBSに再懸濁した。細胞を、1 μ LのストレプトアビジンAPC (BioLegend 0.2 mg/mL) およびメモリーTヘルパー 4-7-陽性細胞サブセットの検出用抗体のパネルと暗所で室温にて30分間インキュベートした。および以下の抗体を各5.0 μ Lの量で用いた; CD45 FITC (BioLegend 200 μ g/mL)、CD29 APC Cy7 (BioLegend 100 μ g/mL)、Integrin beta7 PE (BioLegend 濃度50 μ g/mL)、CD49d V421 (BioLegend 50 μ g/mL)、CD3 V510 (BioLegend 30 μ g/mL)、CD4 PECy7 (BioLegend 100 μ g/mL)、CD45 RO PerCP (BioLegend 200 μ g/mL)。細胞を次いで、フローサイトメーター (BD FACSCanto (商標) フローサイトメーターおよびBDFACS Diva (商標) ソフトウェア) でのデータ取得のために染色緩衝液-FBSで洗浄し、150 μ Lの染色緩衝液-FBSに再懸濁した。FACSデータを、前方散乱対側方散乱に基づく電子ゲーティングによって取得した。サイトメーターを、各チューブ内で20,000イベントを収集するように設定した。細胞集団を、次のマーカー (CD45+、CD3+、CD4+、CD45RO+、CD49d+、インテグリンb7、ビオチン化リガンド) を用いて、決定した。

20

30

【0120】

化合物受容体占有率を、ビオチン化rhMAdCAM-1またはrhVCAM-1にそれぞれ結合するインテグリン 7+細胞またはインテグリン 7-lo細胞の数の減少として定義した。

【0121】

受容体占有率を、以下の式で算出した: $100 - ((\% \text{リガンド} - \text{化合物を含む陽性細胞} / \% \text{リガンド} - \text{陽性細胞 DMSO}) \times 100)$ 。

40

【0122】

大腸炎のマウスモデルにおける *in vivo* のTリンパ球輸送の分析

動物の飼育: 使用した動物飼育施設は、Canadian Council on Animal Care (CCAC) によって認定されている。本研究は、認定されたAnimal Care Committeeによって認可され、研究のための動物の使用を管理するCAC基準および規則を遵守した。動物を、標準化された環境条件下で飼育した。標準認定された市販の齧歯動物用飼料を自由摂取させた。水道水を常に自由摂取させた。

【0123】

50

デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) を、飲料水に 3% を添加することによって 5 日間、C57B1/6 雌マウスに投与した。投与前に DSS - 処置動物を均一の群に割り当てるために、5 日目に体重および疾患活動指数 (DAI) を測定した。DAI を、大腸炎に関連する次の 3 つの特定症状の重症度に基づいてスコア化した: 1 - 血便 (ヘモカルト陰性、ヘモカルト陽性、便中に目に見える血痕、直腸出血); 2 - 便粘度 (正常、柔らかいが依然として形成される、非常に柔らかい、下痢); 3 - 体重減少。

【0124】

6 日目 ~ 9 日目に、化合物番号 517 (ET03764) またはビヒクルを 5 mL / kg で毎日経口投与した。9 日目に、投与の 4 時間後、動物を全身麻酔下で心臓穿刺によって安楽死させた。腸間膜リンパ節 (MLN) を採取し、すりつぶし、HBSS - FCS で洗浄した。細胞を BD マウス FcBlock 中で 15 分間インキュベートし、続いて特異抗体と 30 分間インキュベートした。洗浄後、細胞を、BD 固定溶液を用いて固定したか、細胞表面マーカー染色のために即時処理した。使用した抗体は、以下の通りであった: CD4 PE (BD Bioscience)、CD44 FITC (BD Biosciences)、CD45RB PerCy 5.5 (BD Biosciences)、a4b7 PE (eBiosciences)。細胞集団を次いで、FACSCanto サイトメーターを使用し CD4⁺、CD44^{hi}、CD45RB^{low}、4⁺ のゲーティングによって分析した。

10

【0125】

統計分析を、GraphPad Prism を使用して行った。群間の差を、95% 信頼区間で二元配置分散分析によって評価した。

20

【0126】

結果および考察

化合物を上述の方法に従って合成した。選択した化合物を、NMR を使用して特徴づけた (すべてのデータが示されているわけではない)。NMR データのサブセットを、化合物番号 390 に関して図 6 に示す。

【0127】

インテグリン 4⁺ および 4⁺ に対する化合物の結合親和性と選択性
単量体化合物および二量体化合物の 4⁺ への結合効力を、一連の生化学的アッセイ、細胞ベースアッセイおよび ex - vivo アッセイを用いて測定した。多量体化合物は、細胞アッセイにおいて全般的に効力が高かった。

30

【0128】

インテグリン 4⁺ を発現する RPMI 8866 細胞の MadCAM - 1 でコーティングされたプレートへの接着を阻止する、試験物の能力を測定した。多量体化合物は、細胞接着を阻害するその能力において、それらの構成単量体よりも全般的に効力が高かった。例えば、化合物番号 340 (ET2451) および化合物番号 456 (ET4062) は、RPMI 8866 細胞接着アッセイにおいてそれぞれ 175 nM および 199 nM の IC50 を有した (表 1C および 1C')。その構成単量体化合物よりも 10 倍を超える高い効力を有する多量体化合物が生成された。例えば、化合物番号 340 (ET2451) のホモ二量体である化合物番号 517 (ET3764) は、RPMI 8866 細胞接着アッセイにおいて 9.9 nM の IC50 を有した。単量体化合物 456 (ET4062) から生成された化合物多量体も、より高い結合親和性を示した (表 2C)。

40

【0129】

同様の結果が、ヒト全血におけるインテグリン 4⁺ への結合についてのリガンド競合アッセイにおいて得られた。ナセリンの受容体占有率を、フローサイトメトリーを使用して、ビオチン化 rh MadCAM - 1 を結合できる 4⁺ + メモリー T ヘルパー細胞の比率を測定することにより決定した (図 7)。多量体化合物は、単量体化合物よりも高い効力で、4⁺ - 陽性一次細胞上で MadCAM - 1 と競合できた。2 つの一般的な単量体化学型は、種々のリンカーを用いて多量体化されると、インテグリン 4⁺ への結合の増大した効力を有し、より効果的に競合することを示した。例えば、二量体化合物番

50

号534 (ET4113) および535 (ET4110) はそれぞれ38 nMと76 nMのIC50を示したが、対応する親単量体化合物番号456 (ET4062) は1000 nMの最大濃度で15%の受容体占有率に達しただけであった。同様に、二量体化合物番号517 (ET3764) および390 (ET3755) は、飽和量のMAdCAMと競合し、同じ試験内でそれぞれ38 nMと90 nMのEC50を有した。対応する単量体化合物340 (ET2451) は低濃度で50%の受容体占有率に達したが、濃度 - 反応曲線を得られなかった。これは、細胞への単量体化合物の非特異的結合の結果であり得る。

【0130】

興味深いことに、単量体化合物と多量体化合物の間の結合親和性の相違は、ELISA結合アッセイにおいて顕著でなかった。結合活性が細胞において多量体化合物の結合効力を高める可能性がある。

10

【0131】

多量体化合物は、インテグリン 4 1 よりもインテグリン 4 7 に対し向上された選択性を示した。細胞アッセイにおいて化合物の選択性を決定するために、インテグリン 4 1 を発現する Ramos 細胞の VCAM コーティングプレートへの接着を測定した。多量体化合物は全般的に、その単量体構成物よりも、インテグリン 4 1 よりインテグリン 4 7 に対しより高い選択性を有した。例えば、単量体化合物番号340 (ET2451) および456 (ET4062) は、4 7 対 4 1 で細胞接着アッセイを比較すると、それぞれ16倍と45倍の選択性を示した。対照的に、単量体化合物番号340 (ET2451) に基づく多量体化合物は、4 7 を優先する20倍~100倍の選択性を示し、単量体化合物番号456 (ET4062) に基づく多量体化合物は、Ramos 細胞を発現する 4 1 の VCAM への接着に対して測定可能な効果を示さなかった (表2C)。

20

【0132】

in vivo の T リンパ球輸送の分析

T リンパ球を発現するインテグリン 4 7 の輸送を軽減するいくつかのインテグリン 4 7 阻害化合物の能力を、DSS 処置マウスでの *in vivo* 薬力学試験において示した。デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) は、実験動物において、飲料水中で5日間、経口投与し、続いてDSSを含まない飲料水を摂取させると、慢性大腸炎を誘発する。慢性炎症は、血液から腸組織への白血球の浸潤を伴う。腸の内皮上でのインテグリン 4 7 と MAdCAM-1 の間の相互作用は、接着と腸への T 細胞の輸送を可能にする。T リンパ球を発現するインテグリン 4 7 の輸送を軽減するいくつかのインテグリン 4 7 阻害ナセリンの能力を、DSS 処置マウスでの *in vivo* 薬力学試験において示した。

30

【0133】

試験は、飲料水中の硫酸デキストランにマウスを5日間曝すことで行った。6日目~9日目に、化合物またはビヒクルを毎日経口投与した。腸間膜リンパ節を最後の投与の4時間後に採取し、評価した。図8に示すように、化合物番号517 (ET3764) は、腸間膜リンパ節 (MLN) におけるインテグリン 4 7 + Tヘルパーメモリーリンパ球の検出を減少させた。80 mg / kg の用量で投与された化合物番号517は、4 7 + 陽性リンパ球の数を60%減少させた。

40

【0134】

DSS 処置マウスの腸間膜リンパ節で検出された 4 7 + Tヘルパーメモリーリンパ球の減少レベルは、投与された化合物番号517の用量に依存したことを決定した。図9は、腸間膜リンパ節に存在する 4 7 + T細胞の用量依存的減少を示す。

【0135】

標識ヒト組換え MAdCAM-1 または VCAM のそれぞれ 4 7 - 陽性または 4 7 - 陰性 Thメモリー細胞への結合を阻害する化合物の能力を比較した。単ドナー由来の全血を、化合物および飽和量の組換えリガンドとインキュベートした。MAdCAM または VCAM 結合の阻害を、FACS 分析を使用して T 細胞サブセット上で測定した。図

50

10 に示すように、代表的な多量体化合物番号 517、482、530 および 534 は、一次細胞への MAdCAM-1 の結合を 87 nM ~ 141 nM の範囲の IC50 値で阻害した。同じ代表的な化合物は、600 nM ~ 4000 nM での検出不可能な結合の範囲の IC50 値で、低親和性にて VCAM に結合した (図 11)。

【0136】

本発明の好ましい実施形態が本明細書に記述されているが、本発明の趣旨または添付の特許請求の範囲から逸脱することなく変更がなされ得ることを当業者には理解されよう。以下の参照リストに記載のものを含み、本明細書に開示されるすべての文書は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0137】

10

20

30

40

50

【表 2】

表 1 A

化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	H	H	CH ₂ -S-Ph	H	C(O)-NH-tert-ブチル
2	H	H	CH ₂ -S-Ph	H	C(O)-NH-tert-ブチル
3	H	H	CH ₂ -S-Ph	H	C(O)-NH-tert-ブチル
4	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
5	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
6	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
7	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
8	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
9	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
10	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
11	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
12	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
13	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
14	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
15	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
16	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
17	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
18	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
19	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
20	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
21	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
22	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
23	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
24	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
25	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
26	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
27	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
28	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
29	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
30	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
31	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
32	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
33	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
34	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
35	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
36	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
37	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
38	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
39	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
40	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
41	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
42	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル
43	H	CH ₃	H	H	C(O)-NH-tert-ブチル
44	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル

10

20

30

40

45	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
46	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
47	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
48	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
49	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
50	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
51	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
52	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
53	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
54	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
55	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	10
56	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
57	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
58	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
59	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
60	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
61	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
62	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
63	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
64	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
65	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
66	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
67	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	20
68	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
69	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
70	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
71	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
72	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
73	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
74	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
75	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
76	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
77	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
78	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
79	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	30
80	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
81	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
82	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
83	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
84	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
85	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
86	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
87	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
88	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
89	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
90	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
91	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	40

92	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
93	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
94	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
95	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
96	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
97	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
98	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
99	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
100	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
101	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
102	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	10
103	H	CH ₃	H	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
104	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
105	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
106	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
107	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
108	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
109	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
110	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
111	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
112	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
113	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
114	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	20
115	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
116	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
117	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
118	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
119	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
120	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
121	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
122	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
123	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
124	H	CH ₃	H	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
125	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
126	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	30
127	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
128	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
129	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
130	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
131	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
132	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
133	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
134	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
135	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
136	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
137	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
138	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	40

139	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
140	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
141	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
142	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert- ブチル	H	
143	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
144	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
145	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
146	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
147	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
148	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	10
149	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
150	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
151	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
152	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
153	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
154	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
155	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
156	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
157	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
158	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
159	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
160	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
161	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	20
162	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
163	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
164	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
165	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
166	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
167	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
168	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
169	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
170	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
171	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
172	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
173	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	30
174	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
175	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
176	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
177	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
178	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
179	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
180	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
181	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
182	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
183	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
184	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
185	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	40

186	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
187	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
188	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
189	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
190	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
191	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
192	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
193	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
194	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
195	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
196	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	10
197	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
198	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
199	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
200	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
201	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
202	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
203	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
204	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
205	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
206	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
207	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
208	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	20
209	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
210	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
211	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
212	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
213	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
214	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
215	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
216	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
217	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
218	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
219	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
220	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	30
221	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
222	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
223	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
224	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
225	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
226	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
227	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
228	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
229	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
230	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
231	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
232	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	40

233	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
234	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
235	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
236	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
237	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
238	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
239	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
240	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
241	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
242	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
243	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	10
244	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
245	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
246	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
247	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
248	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
249	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
250	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
251	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
252	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
253	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
254	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
255	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	20
256	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
257	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
258	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
259	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
260	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
261	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
262	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
263	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
264	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
265	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
266	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
267	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	30
268	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
269	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
270	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
271	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
272	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
273	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
274	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
275	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
276	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
277	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
278	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
279	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	40

280	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
281	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
282	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
283	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
284	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
285	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
286	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
287	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
288	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
289	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
290	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	10
291	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
292	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
293	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
294	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
295	PRO-	PRO-	H	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
296	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
297	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
298	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
299	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
300	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
301	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
302	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	20
303	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
304	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
305	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
306	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
307	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
308	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
309	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
310	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
311	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
312	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
313	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
314	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	30
315	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
316	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
317	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
318	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
319	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
320	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
321	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
322	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
323	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
324	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
325	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	
326	H	H	CH ₃	H	C(O)-NH-tert-ブチル	40

327	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
328	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
329	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
330	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
331	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
332	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
333	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
334	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
335	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
336	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
337	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	10
338	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
339	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
340	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
341	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
342	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
343	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
344	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert- ブチル	H	
345	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
346	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
347	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
348	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	20
349	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
350	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
351	H	H	CH ₃	C(0)-NH-tert- ブチル	H	
352	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
353	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
354	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
355	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
356	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
357	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
358	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
359	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
360	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	30
361	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
362	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
363	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
364	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
365	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
366	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
367	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
368	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
369	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
370	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
371	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
372	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	40

373	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル
374	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル
375	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル
376	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル
377	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル
378	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル
379	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル
380	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル
381	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル
382	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル
383	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル
384	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル
385	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル
386	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル
387	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル
388	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル
389	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル
456	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル

10

【 0 1 3 8 】

20

30

40

50

【表 3】

表 1 B 化合物 番号	配列番号	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X [*]	X ¹	X ²	X ³
1	1	PRO	PRO	H	Y	L	D	V
2	2	PRO	PRO	H	H	L	D	V
3	3	PRO	PRO	H	Y	L	D	T
4	3	PRO	PRO	H	Y	L	D	T
5	4	PRO	PRO	H	F	L	D	T
6	5	PRO	PRO	H	HomoPhe	L	D	T
7	6	PRO	PRO	H	Cha	L	D	T
8	7	PRO	PRO	H	W	L	D	I
9	8	PRO	PRO	H	1Na1	L	D	T
10	9	PRO	PRO	H	2Na1	L	D	T
11	10	PRO	PRO	H	W	L	D	Thr(08n)
12	11	PRO	PRO	H	Bip	L	D	T
13	12	PRO	PRO	H	Tyr(OPh)	L	D	T
14	13	PRO	PRO	H	1Na1	L	D	I
15	14	PRO	PRO	H	2Na1	L	D	I
16	15	PRO	PRO	H	2Na1	L	D	Thr(08n)
17	16	[(4S)-7Hfu-Pro]	[(4S)-7Hfu-Pro]	H	W	L	D	T
18	17	PRO	PRO	H	Bip	L	D	Thr(08n)
19	18	PRO	PRO	H	Tyr(2-トリルジアリールエーテル)	L	D	T
20	19	PRO	PRO	H	Tyr(4-QF3 ジアリールエーテル)	L	D	T
21	20	PRO	PRO	H	Tyr(4-メトキシ ジアリールエーテル)	L	D	T
22	21	PRO	PRO	H	Tyr(4-フルオロ ジアリールエーテル)	L	D	T
23	22	PRO	PRO	H	Tyr(2-メトキシ ジアリールエーテル)	L	D	T
24	23	PRO	PRO	H	Tyr(3-メトキシ ジアリールエーテル)	L	D	T
25	24	PRO	PRO	H	Tyr(3-フルオロ ジアリールエーテル)	L	D	T
26	25	PRO	PRO	H	Tyr(3,4-ジフルオロ ジアリールエーテル)	L	D	T
27	26	PRO	PRO	H	Tyr(3-メチル ジアリールエーテル)	L	D	T
28	27	PRO	PRO	H	Tyr(3,4-ジメチル ジアリールエーテル)	L	D	T
29	28	PRO	PRO	H	Tyr(4-CO2Me ジアリールエーテル)	L	D	T

10

20

30

40

50

30	PRO	PRO	H	Tyr(3-CO2Me ジアリルエーテル)	L	D	T
31	PRO	PRO	H	Tyr(4-CO2H ジアリルエーテル)	L	D	T
32	HYP	HYP	H	F	L	D	T
393	HYP	HYP	H	F	L	D	T
394	HYP	HYP	H	F	L	D	T
395	HYP	HYP	H	F	L	D	T
396	HYP	HYP	H	F	L	D	T
397	HYP	HYP	H	F	L	D	T
33	PRO	PRO	H	metaY(Opr)	L	D	T
34	PRO	PRO	H	Orn(ペンザミド)	L	D	Thr(OBn)
35	PRO	PRO	H	Orn(アセトアミド)	L	D	Thr(OBn)
36	PRO	PRO	H	Orn(メタンホルホニアミド)	L	D	Thr(OBn)
37	PRO	PRO	H	Orn(エチルカルバメート)	L	D	Thr(OBn)
38	PRO	PRO	H	Orn(ペンチルアミド)	L	D	Thr(OBn)
39	PRO	PRO	H	R	L	D	T
40	PRO	PRO	H	F	L	D	Thr(OMe)
41	PRO	PRO	H	F	L	D	Thr(OEt)
42	PRO	PRO	H	dTyr	L	D	T
43	PRO	PRO	H	dTic	L	D	T
69	PRO	PRO	H	dTic	L	D	T
44	HYP	HYP	H	[3-(3'-ピリジル)-Ala]	L	D	T
45	[(4R)-7Met p-Pro]	[(4R)-7Met p-Pro]	H	F	L	D	T
46	[(4R)-7Met p-Pro]	[(4R)-7Met p-Pro]	H	Bip	L	D	T
47	[(4R)-7Met p-Pro]	[(4R)-7Met p-Pro]	H	[3-(3'-ピリジル)-Ala]	L	D	T
48	[(4R)-7Met p-Pro]	[(4R)-7Met p-Pro]	H	Y	L	D	T
49	[(4S)-7Met p-Pro]	[(4S)-7Met p-Pro]	H	Y	L	D	T
50	PRO	PRO	H	dArg	L	D	T
51	PRO	PRO	H	dPip	L	D	T
52	PRO	PRO	H	[3-(4-チアゾリル)-Ala]	L	D	T
53	PRO	PRO	H	Y	L	D	I
54	PRO	PRO	H	(4-アザ-Phe)	L	D	T
55	PRO	PRO	H	Y	L	D	Pen

10

20

30

40

50

55	PRO	PRO	H	(ジニル-Br-Leu)	L	D ^e	T
56	PRO	PRO	H	Hyp(OBn)	L	D	T
57	PRO	PRO	H	Hyp(OBn)	L	D	T
58	PRO	PRO	H	Dap(Clz)	L	D	T
59	PRO	PRO	H	His(Bn)	L	D	T
60	PRO	PRO	H	(4-アミノ-Phe)	L	D	T
61	PRO	PRO	H	(4-アザ-dPhe)	L	D	T
62	PRO	PRO	H	Hyp	L	D	T
63	PRO	PRO	H	dTrp	L	D	T
64	PRO	PRO	H	M	L	D	T
65	PRO	PRO	H	dMet	L	D	T
66	PRO	PRO	H	(4-ジアジノ-Phe)	L	D	T
67	PRO	PRO	H	(3-アザ-Phe)	L	D	T
68	PRO	PRO	H	(3-アザ-dPhe)	L	D	T
69	PRO	PRO	H	Nva	L	D	T
70	PRO	PRO	H	dNle	L	D	T
71	PRO	PRO	H	dLys	L	D	T
72	PRO	PRO	H	dPro	L	D	T
73	PRO	PRO	H	dOrn	L	D	T
74	PRO	PRO	H	(3-ベンゾチエニル-Ala)	L	D	T
75	PRO	PRO	H	dTyr(Oアリル)	L	D	T
76	PRO	PRO	H	dSer(OBn)	L	D	T
77	PRO	PRO	H	[3-(4-チアゾリル)-dAla]	L	D	T
78	PRO	PRO	H	(3-ベンゾチエニル-dAla)	L	D	T
79	PRO	PRO	H	[3-(2-チエニル)-dAla]	L	D	T
80	PRO	PRO	H	(4-アミノメチル-Phe)	L	D	T
81	PRO	PRO	H	dOrn(ジメチル)	L	D	T
82	PRO	PRO	H	(4-アミノ-dPhe)	L	D	T
83	PRO	PRO	H	(4-アミノメチル-dPhe)	L	D	T
84	PRO	PRO	H	dTyr(OBn)	L	D	T
85	PRO	PRO	H	P	L	D	T
86	PRO	PRO	H	シクロLeu	L	D	T
87	PRO	PRO	H	Aic	L	D	T
88	PRO	PRO	H	Tyr(Oアリル)	L	D	T
89	PRO	PRO	H		L	D	T
90	PRO	PRO	H		L	D	T

10

20

30

40

50

91	PRO	PRO	H	Chg	L	D	T
92	PRO	PRO	H	K	L	D	T
93	PRO	PRO	H	(2-アザ-dPhe)	L	D	T
94	PRO	PRO	H	(2-アザ-Phe)	L	D	T
95	PRO	PRO	H	[2-(2-ピリジル)-4-チアノリル-Ala]	L	D	T
96	PRO	PRO	H	[2-(3-ピリジル)-4-チアノリル-Ala]	L	D	T
97	PRO	PRO	H	[2-(4-ピリジル)-4-チアノリル-Ala]	L	D	T
98	PRO	PRO	H	dTiq	L	D	T
99	PRO	PRO	H	[1-(S)-イソインドリン-カルボン酸]	L	D	T
100	PRO	PRO	H	Y	L	D	T
101	PRO	PRO	H	Y	L	D	T
102	PRO	PRO	H	Y	L	D	T
103	PRO	PRO	H	Y	L	D	T
104	PRO	PRO	H	Y	L	D	T
105	PRO	PRO	H	Y	L	D	T
106	PRO	PRO	H	Y	L	D	T
107	PRO	PRO	H	(3-ヨード-Phe)	L	D	T
108	PRO	PRO	H	(4-ヨード-Phe)	L	D	T
109	PRO	PRO	H	(3,3-ジフェニル-Ala)	L	D	T
110	PRO	PRO	H	F	L	D	T
111	PRO	PRO	H	Bip	L	D	T
112	PRO	PRO	H	[3-(4-チアノリル)-Ala]	L	D	T
113	PRO	PRO	H	(3,3-ジフェニル-Ala)	L	D	T
114	PRO	PRO	H	Y	L	D	I
115	PRO	PRO	H	Y	L	D	T
116	PRO	PRO	H	Y	L	D	T
117	PRO	PRO	H	Bip	L	D	T
118	PRO	PRO	H	1Na1	L	D	T
119	PRO	PRO	H	Y	L	D	T
120	PRO	PRO	H	(2-ヨード-Phe)	L	D	T
121	PRO	PRO	H	1Na1	L	D	T
122	PRO	PRO	H	Y	L	D	MeThr
123	PRO	PRO	H	F	L	D	T
123	PRO	PRO	H	Y	L	D	T
						dThr	
						P	
						dPro	
						dPro	
						Sar	
						Sar	
						シクロ Leu	
						Sar	
						Sar	
						Sar	
						dLys	
						dLys	
						dLys	
						dLys	
						dArg	
						dSer	
						Sar	
						Sar	
						Pip	
						Sar	
						dLys	
						dLys	
						Sar	
						dTic	

10

20

30

40

50

125	PRO	PRO	H	Y	dPip	L	D	T
126	PRO	PRO	H	F	dPro	L	D	T
127	PRO	PRO	H	(3,4-ジメトキシ-Phe)	dPro	L	D	T
128	PRO	PRO	H	(3,4,5-トリフルオロ-Phe)	dPro	L	D	T
129	PRO	PRO	H	(3,5-ジブロモ-L-tyr)	dPro	L	D	T
130	PRO	PRO	H	F	dPip	L	D	T
131	PRO	PRO	H	[3-(4-チアゾリル)-Ala]	dPip	L	D	T
132	PRO	PRO	H	(4-アミノメチル-Phe)	dPip	L	D	T
133	PRO	PRO	H	[2-エート-Phe]	dPip	L	D	T
134	PRO	PRO	H	(2-フェニル-Phe)	dPip	L	D	T
135	PRO	PRO	H	[2-(2-メトキシ-フェニル)-Phe]	dPip	L	D	T
136	PRO	PRO	H	[2-(3-メトキシ-フェニル)-Phe]	dPip	L	D	T
137	PRO	PRO	H	[2-(4-メトキシ-フェニル)-Phe]	dPip	L	D	T
138	PRO	PRO	H	Bip	dPip	L	D	T
139	PRO	PRO	H	Y	Hyp	L	D	T
140	PRO	PRO	H	Y	dHyp	L	D	T
141	PRO	PRO	H	Y	(シス-dHyp)	L	D	T
142	dPRO	dPRO	H	dTyr	dPip	L	D	T
143	PRO	PRO	H	1Na1	dPip	L	D	T
144	PRO	PRO	H	2Na1	dPip	L	D	T
145	PRO	PRO	H	(4-アミノメチル-Phe)	dTic	L	D	T
146	PRO	PRO	H	(3-アミノメチル-Phe)	dTic	L	D	T
147	PRO	PRO	H	(3-アミノメチル-dPhe)	dTic	L	D	T
148	PRO	PRO	H	MeTyr	dPip	L	D	T
149	PRO	PRO	H	Y	dPip	L	D	T
150	PRO	PRO	H	Y	dPip	L	D	alloThr
151	PRO	PRO	H	[3-(4-チアゾリル)-Ala]	dPip	tertブチルAla	D	T
152	PRO	PRO	H	(4-アミノメチル-Phe)	dHyp	L	D	T
153	PRO	PRO	H	Y	dHyp	L	D	T
154	PRO	PRO	H	Y	dPip	L	D	I
155	PRO	PRO	H	Y	dMeLys	L	D	I
156	PRO	PRO	H	Y	dNle	L	D	T
157	PRO	PRO	H	F	dHyp	L	D	T
157	PRO	PRO	H	Y	dMeArg	L	D	T

10

20

30

40

50

192	PRO	H	[3-(5-キノリニル)-dPhe]	dPip	L	D	T
193	PRO	H	Y	β HomLys	L	D	T
194	PRO	H	Y	β HomoPro	L	D	T
195	PRO	H	Y	β HomLys	L	D	T
196	PRO	H	Y	2Abz	L	D	T
197	PRO	H	F	β HomLys	L	D	T
198	PRO	H	[3-(4-チアゾリル)-Ala]	β HomLys	L	D	T
199	PRO	H	(4-アミノメチル-Phe)	β HomLys	L	D	T
200	PRO	H	Y	β HomLys	L	D	Thr (OBn)
201	PRO	H	MeTyr	d β HomLys	L	D	T
202	PRO	H	1Na1	β HomLys	L	D	T
203	PRO	H	2Na1	β HomLys	L	D	T
204	PRO	H	Bip	β HomLys	L	D	T
205	PRO	H	(2-ヨード-Phe)	β HomLys	L	D	T
206	PRO	H	[2-(2,5-ジメチル-イソキサゾール)-Phe]	β HomLys	L	D	T
207	PRO	H	(2-フェニル-Phe)	β HomLys	L	D	T
208	PRO	H	(2-フェニル-Phe)	β HomLys	L	D	T
209	PRO	H	[(2-ピペラジニル-2-フェニル)-Phe]	β HomLys	L	D	T
210	PRO	H	Cha	β HomLys	L	D	T
211	PRO	H	W	β HomLys	L	D	T
212	PRO	H	dTrp	β HomLys	L	D	T
213	PRO	H	(3-アミノメチル-Phe)	β HomLys	L	D	T
214	PRO	H	(4-アミノメチル-dPhe)	β HomLys	L	D	T
215	PRO	H	(4-アミノメチル-Phe)	β HomLys	L	D	I
216	PRO	H	Y	d β HomLys	L	D	I
217	PRO	H	dArg	β HomLys	L	D	T
218	PRO	H	(4-アミノメチル-Phe)-還元	β HomLys	L	D	T
219	PRO	H	[3-(4-チアゾリル)-Ala]	d β HomLys	L	D	I
220	PRO	H	F	d β HomLys	L	D	I
221	PRO	H	[3-(4-チアゾリル)-Ala]	Me β HomLys	L	D	T
222	PRO	H	(4-アミノメチル-Phe)	Me β HomLys	L	D	T
223	PRO	H	[3-(4-チアゾリル)-Ala]	β HomLys	L	D	I
224	PRO	H	Tic	β HomLys	L	D	T
225	PRO	H	dTic	β HomLys	L	D	T

10

20

30

40

50

226	PRO	H	dTic	dβ Homolys	L	D	T
227	PRO	H	Y	β Homolle	L	D	T
228	PRO	H	(4-アミノメチル-Phe)	β HomoPro	L	D	T
229	PRO	H	Y	dβ HomoPro	L	D	T
230	PRO	H	(4-アミノメチル-Phe)	dβ HomoPro	L	D	T
231	PRO	H	R	β Homolys	L	D	T
232	PRO	H	F	Meβ Homolys	L	D	T
233	PRO	H	Phe-還元	β Homolys	L	D	T
234	PRO	H	(3-アミノメチル-dPhe)	β Homolys	L	D	T
235	PRO	H	[2-[3-(1-ピベラジニル)フェニル]-Phe]-β Homolys	β Homolys	L	D	T
236	PRO	H	[3-(4-チアゾリル)-dAla]	β Homolys	L	D	T
237	PRO	H	(2-プロモ-Phe)	β Homolys	L	D	T
238	PRO	H	(2-クロロ-Phe)	β Homolys	L	D	T
239	PRO	H	(2-フルオロ-Phe)	β Homolys	L	D	T
240	PRO	H	(2-CF3-Phe)	β Homolys	L	D	T
241	PRO	H	(2,4-ジクロロ-Phe)	β Homolys	L	D	T
242	PRO	H	(2-アミノメチル-Phe)	β Homolys	L	D	T
243	PRO	H	[2-(4-キノリニル)-Phe]	β Homolys	L	D	T
244	PRO	H	[2-(5-キノリニル)-Phe]	β Homolys	L	D	T
245	PRO	H	[2-(3-キノリニル)-Phe]	β Homolys	L	D	T
246	PRO	H	dhomoPhe	β Homolys	L	D	T
247	PRO	H	(2-エート-dPhe)	β Homolys	L	D	T
248	PRO	H	(2-フェニル-dPhe)	β Homolys	L	D	T
249	PRO	H	[2-ピベラジニル-2-フェニル]-dPhe]	β Homolys	L	D	T
250	PRO	H	Y	β Homolys	L	D	I
251	PRO	H	Y	β Homolys	L	D	V
252	PRO	H	dTyr	β Homolys	L	D	I
253	PRO	H	(4-アミノメチル-dPhe)	β Homolys	L	D	I
254	PRO	H	(4-アミノメチル-Phe)	β Homolys	L	D	V
255	PRO	H	(3-エート-Phe)	β Homolys	L	D	T
256	PRO	H	(3-フェニル-Phe)	β Homolys	L	D	T
257	PRO	H	[3-(2-メトキシフェニル)-Phe]	β Homolys	L	D	T
258	PRO	H	[3-(2,6-ジメトキシフェニル)-Phe]	β Homolys	L	D	T
259	PRO	H	[3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-Phe]	β Homolys	L	D	T

10

20

30

40

50

260	PRO	PRO	H	(4-ヨロト-Phe)	β Homolys	L	D	T
261	PRO	PRO	H	[4-(2-メトキシフェニル)-Phe]	β Homolys	L	D	T
262	PRO	PRO	H	[4-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-Phe]	β Homolys	L	D	T
263	PRO	PRO	H	α MePhe	β Homolys	L	D	T
264	PRO	PRO	H	MePhe	β Homolys	L	D	T
265	PRO	PRO	H	[3-(2,6-ジメチルフェニル)-Phe]	β Homolys	L	D	T
266	PRO	PRO	H	[3-(キノリン-4-イル)-Phe]	β Homolys	L	D	T
267	PRO	PRO	H	[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-Phe]	β Homolys	L	D	T
268	PRO	PRO	H	[4-(2,6-ジメチルフェニル)-Phe]	β Homolys	L	D	T
269	PRO	PRO	H	[4-(2-クロロ-6-メトキシフェニル)-Phe]	β Homolys	L	D	T
270	PRO	PRO	H	[3-(4-チアゾリル)-Ala]-還元	β Homolys	L	D	T
271	PRO	PRO	H	[2-[4-(1-ピペラジニル)フェニル]-Phe]	β Homolys	L	D	T
272	PRO	PRO	H	[2-(2,6-ジメチルフェニル)-Phe]	β Homolys	L	D	T
273	PRO	PRO	H	[2-(ベンゾチアゾール-5-イル)-Phe]	β Homolys	L	D	T
274	PRO	PRO	H	HomoPhe	β Homolys	L	D	T
275	PRO	PRO	H	(ピペリジン-4-アミノ-4-カルボン酸)	β Homolys	L	D	T
276	PRO	PRO	H	[2-(2,5-ジメチルインキサゾール)-dPhe]	β Homolys	L	D	T
277	PRO	PRO	H	dTyr	β Homolys	L	D	V
278	PRO	PRO	H	(4-アミノメチル-dPhe)	β Homolys	L	D	T
279	PRO	PRO	H	[2-(2-クロロ-6-メトキシフェニル)-Phe]	β Homolys	L	D	T
280	PRO	PRO	H	2Igl	β Homolys	L	D	T
281	PRO	PRO	H	d2Igl	β Homolys	L	D	T
282	PRO	PRO	H	Atc	β Homolys	L	D	T
283	PRO	PRO	H	Y	β Homolys	L	D	T
284	PRO	PRO	H	dTyr	alloIle	L	D	alloIle
285	PRO	PRO	H	(4-アミノメチル-Phe)	β Homolys	L	D	alloIle
286	PRO	PRO	H	[2-[2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-Phe]	β Homolys	L	D	T
287	PRO	PRO	H	[2-[2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-Phe]	β Homolys	L	D	T
288	PRO	PRO	H	Aic	β Homolys	L	D	T
289	PRO	PRO	H	P	β Homolys	L	D	T
290	PRO	PRO	H	dPro	β Homolys	L	D	T
291	PRO	PRO	H	Pip	β Homolys	L	D	T
292	PRO	PRO	H	[2-(3-ピリジル)-Phe]	β Homolys	L	D	T
293	PRO	PRO	H	[2-(4-ピリジル)-Phe]	β Homolys	L	D	T

10

20

30

40

50

294	PRO	H	[2-(3-プロロモ-2-ピリジル)-Phe]	β Homolys	L	D	T
295	PRO	H	Y	d β Homolys	L	D	T
296	PRO	H	(N-ベンジル-Gly)	β Homolys	L	D	T
297	PRO	H	[2-(2-プロロモ-3-ピリジル)-Phe]	β Homolys	L	D	T
298	PRO	H	[3-(2-クロロ-6-メトキシ-フェニル)-Phe]	β Homolys	L	D	T
299	PRO	H	[3-(ベンゾチアゾール-5-イル)-Phe]	β Homolys	L	D	T
300	PRO	H	(2-アミノメチル-Phe)	Me β Homolys	L	D	T
301	PRO	H	(2-アミノメチル-dPhe)	Me β Homolys	L	D	T
302	PRO	H	[3-(4-チアゾリル)-dAla]	Me β Homolys	L	D	T
303	PRO	H	[2-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-dPhe]	Me β Homolys	L	D	T
304	PRO	H	Tic	Me β Homolys	L	D	T
305	PRO	H	dTic	Me β Homolys	L	D	T
306	PRO	H	[2-(5-キノリニル)-dPhe]	β Homolys	L	D	T
307	PRO	H	Y	β Homolys	L	D	T
308	PRO	H	Y	Me β Homolys	L	D	alloThr
309	PRO	H	MeTyr	Me β Homolys	L	D	alloThr
310	PRO	H	MeTyr	Me β Homolys	L	D	T
311	PRO	H	MePhe	Me β Homolys	L	D	alloThr
312	PRO	H	(2-フルオロ-Phe)	Me β Homolys	L	D	T
313	PRO	H	(2-フルオロ-MePhe)	Me β Homolys	L	D	T
314	PRO	H	(2,4-ジクロロ-Phe)	Me β Homolys	L	D	T
315	PRO	H	(2,4-ジクロロ-MePhe)	Me β Homolys	L	D	T
316	PRO	H	(2-アミノメチル-MePhe)	Me β Homolys	L	D	T
317	PRO	H	[3-(2,6-ジメトキシ-フェニル)-dPhe]	β Homolys	L	D	T
318	PRO	H	[3-(4-キノリニル)-dPhe]	β Homolys	L	D	T
319	PRO	H	β Homolys	Aze	L	D	T
320	PRO	H	(3-フェニル-dPhe)	β Homolys	L	D	T
321	PRO	H	[3-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-dPhe]	β Homolys	L	D	T
322	PRO	H	[3-(2-メトキシ-フェニル)-dPhe]	β Homolys	L	D	T
323	PRO	H	[2-(5-キノリニル)-MePhe]	Me β Homolys	L	D	T
324	PRO	H	F	β Homolys	L	D	T
325	PRO	H	F	Me β Homolys (Me)2	L	D	T
326	PRO	H	MePhe	Me β Homolys (Me)2	L	D	T
327	PRO	H	M	Me β Homolys	L	D	T

10

20

30

40

50

328	PRO	PRO	H	Igl	Me β Homolys	L	D	T
329	PRO	PRO	H	HomoPhe	Me β Homolys	L	D	T
330	PRO	PRO	H	Hyp (Oβn)	Me β Homolys	L	D	T
331	PRO	PRO	H	(1, 2-シス-AHC)	Me β Homolys	L	D	T
332	PRO	PRO	H	MeMet	Me β Homolys	L	D	T
333	PRO	PRO	H	β Homolys	β Homolys	L	D	T
334	PRO	PRO	H	β Homolys	Me β Homolys	L	D	T
335	PRO	PRO	H	β homolMet	Me β Homolys	L	D	T
336	PRO	PRO	H	Y	(3-アミノメチル-4-プロモ -安息香酸)	L	D	T
337	PRO	PRO	H	Y	[3-アミノメチル-4-(4-ア ザフェニル)-安息香酸]	L	D	T
338	PRO	PRO	H	Y	[3-アミノメチル-4-(2, 5- ジメチル-イソキサゾー ル)-安息香酸]	L	D	T
339	PRO	PRO	H	Y	[3-アミノメチル-4-(3-ア ミノメチル-フェニル)-安 息香酸]	L	D	T
340	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ピペラジニル)-フェニル]- 安息香酸]	L	D	T	
341	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ピペラジニル)-4-FITC)フェ ニル]-安息香酸]	L	D	T	
342	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ピペラジニル)-フェニル -4-AlexaFluor 647)フェニル]-安息香酸]	L	D	T	
343	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ピペラジニル)-フェニル]- 安息香酸]	L	D	T	
344	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ピペラジニル)-フェニル]- 安息香酸]	L	D	T	
345	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ピペラジニル)-フェニル]- 安息香酸]	L	D	T	
346	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-(2, 5-ジメチル-イソキサゾール)- 安息香酸]	L	D	T	
347	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-(4-ピリジル)-安息香酸]	L	D	T	
348	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-(4-メチルピラゾール-3-イル)-安息 香酸]	L	D	T	
				[3-アミノメチル-4-(3-キノリニル)-安息香酸]	L	D	T	
				[3-アミノメチル-4-(5-キノリニル)-安息香酸]	L	D	T	
				[3-アミノメチル-4-[2-(1-ピペラジニル)フェニル]- 安息香酸]	L	D	T	

10

20

30

40

50

349	343	PRO	H	[3-アミノメチル-4-(3-(1-ピペラジニル)フェニル)-安息香酸]	L	D	T
350	344	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[2-(3-(ピペリジン-4-イル)メトキシ)フェニル]-安息香酸]	L	D	T
351	345	PRO	H	[3-アミノメチル-4-(4-ピリジル)-安息香酸]	L	D	T
352	346	PRO	H	[3-アミノメチル-4-(4-ピリジル)-安息香酸]	L	D	Thr(08n)
353	347	PRO	H	[3-アミノメチル-4-(4-キノリニル)-安息香酸]	L	D	alloThr
354	348	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ピペラジニル)フェニル]-安息香酸]	L	D	T
355	349	PRO	H	[3-アミノメチル-4-(4-キノリニル)]-安息香酸	tertプロチルAla	D	T
357	350	PRO	H	(N-ベンジル-3-アミノメチル)-安息香酸	L	D	T
358	351	PRO	H	(3-アミノメチル)-安息香酸	L	D	T
359	352	PRO	H	(3-アミノメチル-5-プロモ)-安息香酸	L	D	T
360	353	PRO	H	(3-アミノメチル-6-プロモ)-安息香酸	L	D	T
362	354	PRO	H	[3-アミノメチル-5-(4-アザフェニル)-安息香酸]	L	D	T
363	355	PRO	H	[3-アミノメチル-4-(3-チオフエニル)-安息香酸]	L	D	T
364	356	PRO	H	[3-アミノメチル-4-(4-N,N-ジメチルカルボキサミドフェニル)-安息香酸]	L	D	T
365	357	PRO	H	[3-アミノメチル-4-(4-アザフェニル)-安息香酸]	L	D	T
366	358	PRO	H	[3-アミノメチル-4-(3-アザフェニル)-安息香酸]	L	D	T
367	359	PRO	H	[3-アミノメチル-4-(4-ヒドロキシフェニル)-安息香酸]	L	D	T
368	360	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[5-(2,4-ジメチル)チアゾール]-安息香酸]	L	D	T
369	361	PRO	H	[3-アミノメチル-4-(3-N,N-ジメチルアニリン)-安息香酸]	L	D	T
370	362	PRO	H	[3-アミノメチル-4-(2-フルオロピリジル)-安息香酸]	L	D	T
371	363	PRO	H	[3-アミノメチル-4-(5-ピリミジンイル)-安息香酸]	L	D	T
372	364	PRO	H	[3-アミノメチル-4-(3-N,N-ジメチルジアリルエーテル)-安息香酸]	L	D	T
373	365	PRO	H	[3-アミノメチル-4-(3-CF3フェニル)-安息香酸]	L	D	T
374	366	PRO	H	[3-アミノメチル-4-(2,5-ジメトキシフェニル)-安息香酸]	L	D	T
375	367	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[(2,3,4-トリメトキシ)フェニル]-安息香酸]	L	D	T
376	368	PRO	H	[3-アミノメチル-4-(4-カルボキシ)フェニル]-安息香酸]	L	D	T
377	369	PRO	H	[3-アミノメチル-4-(ピペロニル)-安息香酸]	L	D	T

10

20

30

40

50

378	PRO	PRO	H	(3-アミノメチル-4-ピペリジニル-安息香酸)	L	D	T
379	PRO	PRO	H	(3-アミノメチル-4-モルホリニル-安息香酸)	L	D	T
380	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-(N,N-ジメチル)-安息香酸]	L	D	T
381	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-(2-アミノメチルフェニル)-安息香酸]	L	D	T
382	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-(3-アミノメチルフェニル)-安息香酸]	L	D	T
383	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-(4-アミノメチルフェニル)-安息香酸]	L	D	T
384	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-(4-キノリニル)-安息香酸]	L	D	Abu
385	H	H	H	[3-アミノメチル-4-(4-キノリニル)-安息香酸]	L	D	T
387	PRO	PRO	H	(N-メチル-3-アミノメチル-安息香酸)	L	D	T
388	PRO	PRO	H	[N-メチル-3-アミノメチル-4-(4-キノリニル)-安息香酸]	L	D	T
389	PRO	PRO	H	[2-(5-キノリニル)-Phe]-還元	L	D	T
456	PRO	PRO	H	K	L	D	T

【 0 1 3 9 】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 1 C

化合物番号	ELISA $\alpha 4 \beta 7$ アッセイ IC ₅₀ (mM)	ELISA $\alpha 4 \beta 1$ アッセイ IC ₅₀ (mM)	ELISA アッセイ 比 $\beta 1 / \beta 7$	RPMI8866 接着 $\alpha 4 \beta 7 / \text{MAdCAM}$ IC ₅₀ (mM)	
1	0.164	0.162	0.988		
2	0.109	0.185	1.697		
3	0.192	0.475	2.474	25.000	
4	0.129	0.357	2.8	11.782	
5	0.087	0.062	0.7	7.916	
6	0.103	0.200	1.9		
7	0.117	0.190	1.6	23.000	
8	0.103	0.096	0.9		10
9	0.061	0.106	1.7		
10	0.052	0.070	1.3		
11	0.051	0.094	1.8	3.602	
12	0.063	0.113	1.8	8.885	
13	0.097	0.171	1.8	19.520	
14	0.026	0.025	1.0	2.664	
15	0.040	0.026	0.7	3.071	
16	0.086	0.053	0.6	1.624	
17	0.173			26.92	
18	0.120				
19	0.114			15.044	
20	0.146			8.716	
21	0.092			9.466	20
22	0.100			11.556	
23	0.176	0.458	2.6	18.880	
24	0.087	0.192	2.2	7.632	
25	0.096	0.209	2.2	12.431	
26	0.088	0.236	2.7	14.070	
27	0.067	0.161	2.4	10.478	
28	0.117	0.264	2.3	12.562	
29	0.073	0.167	2.3	8.133	
30	0.058	0.162	2.8	9.277	
31	0.057	0.215	3.7	7.950	
32	0.100	0.311	3.1	11.161	
33	0.090	0.324	3.6	13.059	30
34	0.043	0.083	1.9	1.153	
35	0.039	0.096	2.5	1.230	
36	0.112	0.215	1.9	2.392	
37	0.036	0.063	1.8	0.856	
38	0.065	0.120	1.9	1.899	
39	0.152	0.595	3.9	7.576	
40	0.063	0.119	1.9		
41	0.042	0.106	2.5		
42	0.079	0.232	2.9		
43	0.026	0.072	2.8		
44	0.083	0.188	2.3		
45	0.074	0.238	3.2		
46	0.106	0.258	2.4		40

47	0.061	0.135	2.2	6.777
48	0.094	0.332	3.5	20.686
49	0.137	0.326	2.4	17.374
50	0.023	0.290	12.6	3.709
51	0.031	0.102	3.3	
52	0.075	0.367	4.9	14.719
53	0.182			21.956
54	0.190			23.916
55	0.113	0.119	1.1	
56	0.058	0.200	3.5	4.203
57	0.059	0.148	2.5	
58	0.156	0.445	2.9	
59	0.197	0.610	3.1	
60	0.066	0.214	3.3	6.554
61	0.063	0.223	3.6	
62	0.027	0.115	4.3	2.548
63	0.107	0.251	2.3	
64	0.046	0.268	5.8	5.367
65	0.005	0.095	18.1	1.033
66	0.093	0.326	3.5	6.348
67	0.075	0.341	4.5	5.093
68	0.067	0.280	4.2	4.158
69	0.022	0.060	2.7	2.646
70	0.035	0.099	2.9	1.163
71	0.184	0.816	4.4	
72	0.151	0.409	2.7	7.284
73	0.144	1.247	8.6	17.304
74	0.100	0.763	7.6	15.503
75	0.171	1.209	7.1	13.166
76	0.114	0.466	4.1	6.267
77	0.036	0.185	5.1	5.633
78	0.069	0.272	3.9	6.479
79	0.110	0.552	5.0	13.217
80	0.053	0.556	10.6	3.599
81	0.054	0.241	4.5	5.405
82	0.073	0.213	2.9	5.716
83	0.179	1.226	6.9	32.316
84	0.035	0.218	6.2	6.143
85	0.052	0.206	3.9	4.229
86	0.050	0.167	3.3	4.074
87	0.019	0.269	14.1	
88	0.011	0.166	14.9	
89	0.016	0.232	14.4	
90	0.009	0.317	35.0	
91	0.126	1.824	14.5	
92	0.053	1.063	19.9	
93	0.078	0.311	4.0	6.009
94	0.080	0.250	3.1	9.484
95	0.125	0.303	2.4	
96	0.138	0.321	2.3	
97	0.124	0.311	2.5	

10

20

30

40

98	0.021	0.058	2.7			
99	0.057	0.154	2.7			
100	0.132	0.453	3.4		4.446	
101	0.129	0.609	4.7		16.092	
102	0.021	0.136	6.6		1.464	
103	0.108	1.631	15.1			
104	0.120	0.506	4.2			
105	0.110	1.734	15.8		9.731	
106	0.059	1.109	18.7			
107	0.150	2.390	16.0			
108	0.077	0.814	10.5		13.867	
109	0.133	3.312	24.9		15.287	10
110	0.185	3.923	21.3		21.753	
111	0.100	3.923	39.3		12.926	
112	0.138	3.008	21.7		17.420	
113	0.052	0.709	13.7		7.634	
114	0.083	1.889	22.8		6.866	
115	0.125	1.121	9.0		15.436	
116	0.166	1.385	8.4			
117	0.158	1.381	8.7			
118	0.112	0.132	1.2		14.202	
119	0.079	1.688	21.5		14.057	
120	0.157	3.000	19.1			
121	0.192	2.187	11.4			
122	0.090	1.666	18.6		16.615	20
123	0.007	0.019	2.5		1.138	
124	0.013	0.104	8.3		1.172	
125	0.025	0.458	18.4		1.925	
126	0.024	0.135	5.6		1.232	
127	0.025	0.196	7.8			
128	0.026	0.296	11.4			
129	0.065	0.636	9.7			
130	0.022	0.125	5.6		1.327	
131	0.026	0.080	3.1			
132	0.029	0.309	10.8		3.626	
133	0.015	0.080	5.3			
134	0.023	0.178	7.6			
135	0.024	0.119	4.9			30
136	0.032	0.209	6.6			
137	0.033	0.254	7.8			
138	0.024	0.118	5.0			
139	0.100	0.073	0.7			
140	0.053	0.512	9.6			
141	0.019	0.036	2.0			
142	0.164	0.084	0.5			
143	0.033	0.068	2.1			
144	0.043	0.027	0.6		6.083	
145	0.023	0.045	2.0		3.268	
146	0.016	0.012	0.7		0.672	
147	0.052	0.039	0.8			
148	0.086	0.105	1.2			40

149	0.046	0.546	12.0	12.600	
150	0.054	0.447	8.2		
151	0.053	0.218	4.1		
152	0.102	1.347	13.2		
153	0.006	0.017	2.8	0.125	
154	0.117	2.664	22.8		
155	0.054	1.085	20.3		
156	0.019	0.258	13.3	1.412	
157	0.067	3.707	55.3		
158	0.110	1.537	14.0	15.746	
159	0.053	0.467	8.9	41.275	10
160	0.141	1.349	9.5	8.794	
161	0.135	2.035	15.1	6.662	
162	0.107	1.875	17.5	16.696	
163	0.126	1.389	11.0	22.489	
164	0.127	3.288	25.8	30.192	
165	0.128	2.918	22.8	30.337	
166	0.179	1.382	7.7		
167	0.147	1.997	13.6		
168	0.077	1.051	13.6	17.847	
169	0.176	0.488	2.8		
170	0.013	0.104	8.0	1.033	
171	0.128	0.658	5.1	14.357	
172	0.096	1.030	10.7	9.922	20
173	0.054	0.719	13.4	12.042	
174	0.160	0.619	3.9		
175	0.018	0.130	7.2	0.986	
176	0.189	1.202	6.3		
177	0.019	0.463	24.0	2.853	
178	0.027	0.113	4.1	2.710	
179	0.174	2.656	15.2		
180	0.013	0.068	5.1	0.841	
181	0.180	2.272	12.6		
182	0.017	0.083	5.0	1.128	
183	0.014	0.105	7.5	1.070	
184	0.099	0.953	9.6		
185	0.018	0.095	5.4	0.662	
186	0.062	0.027	0.4		30
187	0.083	0.404	4.9		
188	0.027	0.189	7.0	7.308	
189	0.018	0.019	1.0	2.251	
190	0.021	0.145	7.0	2.470	
191	0.083	4.020	48.4		
192	0.118	6.823	57.8	37.800	
193	0.092	0.303	3.3	5.621	
194	0.038	0.207	5.4	4.617	
195	0.049	1.917	38.9	7.931	
196	0.158	0.275	1.7		
197	0.044	1.327	30.2	7.441	
198	0.041	1.223	29.9	5.089	
199	0.069	3.138	45.2	19.350	40

200	0.134	0.352	2.6		
201	0.061	0.695	11.4		
202	0.086	0.680	8.0		
203	0.055	0.534	9.8		
204	0.063	0.429	6.8		
205	0.047	1.517	32.2	2.231	
206	0.046	2.890	63.0	27.621	
207	0.025	0.460	18.5		
208	0.019	0.522	28.1	4.679	
209	0.035	1.977	56.9	16.508	
210	0.072	1.148	16.0		
211	0.060	2.511	42.2	8.101	10
212	0.068	2.190	32.1		
213	0.055	2.247	41.2	10.605	
214	0.069	4.222	60.8	72.055	
215	0.033	0.413	12.4		
216	0.123	2.509	20.4		
217	0.034	1.088	31.8		
218	0.190	3.135	16.5		
219	0.147	3.253	22.1		
220	0.096	1.740	18.2		
221	0.015	0.165	11.1	0.248	
222	0.013	0.212	16.1	0.325	
223	0.015	0.122	8.2	0.549	
224	0.055	2.978	53.9	10.962	20
225	0.099	4.523	45.6	18.130	
226	0.094	10.797	115.0	4.076	
227	0.034	0.047	1.4	1.491	
228	0.034	0.503	14.7		
229	0.058	0.075	1.3		
230	0.120	0.131	1.1		
231	0.031	0.993	32.0		
232	0.012	0.110	8.9	0.353	
233	0.094	3.861	41.0	19.372	
234	0.099	3.203	32.3		
235	0.025	1.553	62.6	4.614	
236	0.060	6.203	104.2	7.320	
237	0.020	0.870	43.9	5.131	30
238	0.025	1.049	42.3	8.425	
239	0.020	0.641	32.3	4.407	
240	0.027	0.905	33.2	12.040	
241	0.031	3.207	103.4	6.006	
242	0.067	5.307	79.0	8.335	
243	0.026	0.767	29.4	2.007	
244	0.016	0.753	46.7	0.719	
245	0.024	0.414	17.5	3.067	
246	0.120	17.702	147.1		
247	0.035	4.614	132.8	15.134	
248	0.045	3.088	69.2	16.371	
249	0.045	4.233	94.8	23.107	
250	0.017	0.150	8.7	0.401	40

251	0.024	0.349	14.8	1.386	
252	0.032	0.390	12.1	2.408	
253	0.069	1.087	15.6		
254	0.055	1.803	33.0		
255	0.043	3.024	69.7		
256	0.072	3.246	45.1	9.562	
257	0.058	1.604	27.5		
258	0.056	1.584	28.4		
259	0.058	5.995	102.8	4.279	
260	0.165	9.562	58.1		
261	0.096	23.155	241.0	16.926	
262	0.080	3.740	47.0		10
263	0.102	2.345	23.1		
264	0.117	5.560	47.5		
265	0.039	1.818	46.2		
266	0.037	1.206	33.0	11.641	
267	0.044	1.936	44.1	20.440	
268	0.076	1.868	24.6		
269	0.056	1.764	31.6		
270	0.160	17.562	109.8	18.900	
271	0.033	1.151	34.6		
272	0.041	2.383	58.1		
273	0.012	0.303	24.6	1.730	
274	0.026	0.454	17.5	7.938	
275	0.101	0.779	7.7		20
276	0.134	14.235	106.2		
277	0.052	0.357	6.9		
278	0.104	1.062	10.2		
279	0.100	5.847	58.2		
280	0.010	0.400	39.7	2.150	
281	0.144	3.161	21.9		
282	0.119	0.626	5.2		
283	0.128	1.495	11.7		
284	0.046	0.228	5.0		
285	0.089	0.553	6.2		
286	0.064	5.236	81.9		
287	0.084	3.553	42.1		
288	0.136	1.664	12.2		30
289	0.038	0.349	9.3	1.242	
290	0.067	1.894	28.4		
291	0.035	0.777	22.4	8.742	
292	0.030	0.374	12.4		
293	0.019	0.198	10.6	4.008	
294	0.045	0.937	20.7		
295	0.094	20.950	222.7	18.900	
296	0.155	14.698	94.8		
297	0.037	0.786	21.3		
298	0.076	4.349	57.2		
299	0.002	0.090	41.5	0.556	
300	0.022	0.225	10.4	0.672	
301	0.018	0.846	47.6	1.020	40

302	0.012	0.598	51.6	1.764	
303	0.020	0.497	24.8	1.662	
304	0.015	0.293	19.0	0.191	
305	0.008	0.221	26.6	3.533	
306	0.104	2.763	26.5		
307	0.091	4.343	47.8		
308	0.039	0.480	12.3	1.982	
309	0.008	0.023	3.0	0.126	
310	0.017	0.300	17.6	0.434	
311	0.007	0.198	27.6	0.158	
312	0.011	0.145	13.4	0.273	
313	0.011	0.206	19.2	0.210	10
314	0.011	0.138	12.8	0.305	
315	0.013	0.312	24.9	0.431	
316	0.022	0.349	16.2	0.690	
317	0.047	0.685	14.5	9.408	
318	0.091	1.513	16.6		
319	0.065	0.309	4.8		
320	0.163	0.127	0.8		
321	0.101	7.368	72.7		
322	0.093	4.166	44.7		
323	0.025	0.297	11.8	1.056	
324	0.110	1.058	9.6	11.844	
325	0.020	0.170	8.6	0.714	
326	0.017	0.476	28.4	0.280	20
327	0.010	0.128	13.2	0.308	
328	0.010	0.234	24.1	0.368	
329	0.005	0.050	10.6	0.326	
330	0.005	0.179	32.9	0.185	
331	0.016	0.093	6.0	0.399	
332	0.010	0.120	12.5	0.140	
333	0.046	0.757	16.5	12.922	
334				5.061	
335				4.956	
336	0.162	0.917	5.6		
337	0.061	0.177	2.9		
338	0.041	0.177	4.4		
339	0.051	0.299	5.8		30
340	0.019	0.048	2.5	0.263	
341	0.012	0.026	2.1	0.306	
342	0.041	0.139	3.4		
343	0.018	0.029	1.6	0.269	
344	0.052	0.107	2.1		
345	0.039	0.052	1.3		
346	0.028	0.011	0.4	0.580	
347	0.023	0.030	1.3		
348	0.027	0.041	1.5		
349	0.023	0.043	1.9	0.479	
350	0.027	0.055	2.0		
351	0.160	0.184	1.2		
352	0.024	0.005	0.2	0.070	40

353	0.031	0.103	3.3	
354	0.050	0.175	3.5	
355	0.048	0.069	1.4	
356	0.017	0.027	1.6	
357	0.102	0.406	4.0	
358	0.127	1.108	8.7	34.923
359	0.053	0.450	8.5	7.880
360	0.125	0.779	6.2	18.937
361	0.049	0.288	5.9	2.843
362	0.043	0.238	5.6	
363	0.022	0.105	4.8	1.571
364	0.018	0.074	4.0	0.602
365	0.017	0.064	3.7	0.638
366	0.023	0.059	2.6	0.384
367	0.018	0.053	3.0	0.535
368	0.010	0.024	2.4	0.342
369	0.024	0.069	2.9	0.974
370	0.015	0.047	3.1	0.661
371	0.016	0.055	3.4	0.482
372	0.024	0.104	4.3	2.133
373	0.018	0.074	4.1	0.879
374	0.018	0.081	4.5	1.246
375	0.015	0.067	4.5	1.164
376	0.019	0.078	4.1	1.135
377	0.013	0.045	3.6	0.839
378	0.042	0.182	4.3	
379	0.033	0.161	4.9	
380	0.041	0.217	5.3	
381	0.010	0.010	1.1	0.323
382	0.012	0.025	2.0	
383	0.006	0.017	2.7	0.403
384	0.020	0.049	2.5	2.260
385	0.039	0.023	0.6	1.548
386	0.044	0.034	0.8	2.604
387	0.063	6.133	96.7	16.142
388	0.009	0.102	12.0	0.336
389	0.042	0.234	5.535	6.664
456				0.196

10

20

30

【 0 1 4 0 】

40

50

【 表 5 】

化合物 番号	MADCAM FACS $\alpha 4 \beta 7$ Th mem (nM)	RPMI8866 接着 $\alpha 4 \beta 7$ /MADCAM IC50 (nM)	Ramos 接着 $\alpha 4 \beta 1$ /VCAM IC50 (nM)	比 Ramos/RPMI	ELISA $\alpha 4 \beta 7$ アッセイ IC50 (nM)	ELISA $\alpha 4 \beta 1$ アッセイ IC50 (nM)	ELISA アッセイ 比 $\beta 1 / \beta 7$	VCAM FACS $\alpha 4 \beta 7$ - Th mem (nM)
32		11161						
132		3626						
146		672						
340	不明瞭	175	2767	16				
456	1000	199	8925	45	14	21	1.5	

【 0 1 4 1 】

10

20

30

40

50

【表 6】

表 1 X

化合物番号	LC-MS (m/z)	実験プロトコル	
1		A, E, Fb, I, M	
2		A, E, Fb, I, M	
3		A, E, Fb, I, M	
4		A, E, Fa, Jb, I, M	
4		A, E, Fa, Jb, I, M	
5		A, E, Fa, Jb, I, M	
5		A, E, Fa, Jb, I, M	
6		A, E, Fa, Jb, I, M	
7		A, E, Fa, Jb, I, M	
8		A, E, Fa, Jb, I, M	
9	780.4	A, E, Fa, Jb, I, M	
10	780.4	A, E, Fa, Jb, I, M	
11	859.4	A, E, Fa, Jb, I, M	
12	806.4	A, E, Fa, Jb, I, M	
13		A, E, Fa, Jb, H, I, M	
14	792.4	A, E, Fa, Jb, I, M	
15	792.4	A, E, Fa, Jb, I, M	
16		A, E, Fa, Jb, I, M	
17		A, E, Fa, Jb, I, M	
18		A, E, Fa, Jb, I, M	
19		A, E, Fa, Jb, H, I, M	
20		A, E, Fa, Jb, H, I, M	
21		A, E, Fa, Jb, H, I, M	
22		A, E, Fa, Jb, H, I, M	
23		A, E, Fa, Jb, H, I, M	
24		A, E, Fa, Jb, H, I, M	
25		A, E, Fa, Jb, H, I, M	
26		A, E, Fa, Jb, H, I, M	
27	836.4	A, E, Fa, Jb, H, I, M	
28		A, E, Fa, Jb, H, I, M	
29	880.4	A, E, Fa, Jb, H, I, M	
30	880.4	A, E, Fa, Jb, H, I, M	
31	866.4	A, E, Fa, Jb, H, I, M	
32		A, E, Fa, Jb, I, M	
33		A, E, Fa, Jb, H, I, M	
34	891.4	A, E, Fa, Jb, K, I, M	
35	829.4	A, E, Fa, Jb, K, I, M	
36		A, E, Fa, Jb, K, I, M	
37	859.4	A, E, Fa, Jb, K, I, M	
38	871.4	A, E, Fa, Jb, K, I, M	
39		A, E, Fa, Jb, I, M	
40	744.4	A, E, Fa, Jb, I, M	
41	758.4	A, E, Fa, Jb, I, M	
42	746.4	A, D, I, M	
43	742.4	A, D, I, M	
44		A, E, Fa, Jb, I, M	

10

20

30

40

50

45	748. 4	A, E, Fa, Jb, I, M	
46		A, E, Fa, Jb, I, M	
47	749. 3	A, E, Fa, Jb, I, M	
48		A, E, Fa, Jb, I, M	
49		A, E, Fa, Jb, I, M	
50	739. 4	A, D, I, M	
51		A, D, I, M	
52		A, D, I, M	
53		A, D, I, M	
54		A, D, I, M	
55		A, D, I, M	
56		A, D, I, M	10
57		A, D, I, M	
58		A, D, I, M	
59		A, D, I, M	
60		A, D, I, M	
61		A, D, I, M	
62		A, D, I, M	
63		A, D, I, M	
64		A, D, I, M	
65		A, D, I, M	
66		A, D, I, M	
67		A, D, I, M	
68		A, D, I, M	
69		A, D, I, M	20
70		A, D, I, M	
71		A, D, I, M	
72		A, D, I, M	
73		A, D, I, M	
74		A, D, I, M	
75		A, D, I, M	
76		A, D, I, M	
77		A, D, I, M	
78		A, D, I, M	
79		A, D, I, M	
80		A, D, I, M	
81		A, D, I, M	
82		A, D, I, M	30
83		A, D, I, M	
84		A, D, I, M	
85		A, D, I, M	
86		A, D, I, M	
87		A, D, I, M	
88		A, D, I, M	
89		A, D, I, M	
90		A, D, I, M	
91		A, D, I, M	
92		A, D, I, M	
93		A, D, I, M	
94		A, D, I, M	
95		A, D, G, I, M	40

96		A, D, G, I, M	
97		A, D, G, I, M	
98		A, D, I, M	
99		A, D, I, M	
100	847. 4	A, D, I, M	
101	843. 6	A, D, I, M	
102	843. 6	A, D, I, M	
103	817. 4	A, D, I, M	
104	857. 4	A, D, I, M	
105	817. 4	A, D, I, M	
106	927. 2	A, D, I, M	
107	927. 2	A, D, I, M	10
108	877. 4	A, D, I, M	
109	858. 4	A, D, I, M	
110	934. 4	A, D, I, M	
111	865. 4	A, D, I, M	
112	934. 4	A, D, I, M	
113	886. 4	A, D, I, M	
114	902. 4	A, D, I, M	
115	833. 4	A, D, I, M	
116	877. 4	A, D, I, M	
117	851. 4	A, D, I, M	
118	857. 4	A, D, I, M	
119	927. 2	A, D, I, M	
120	908. 4	A, D, I, M	20
121	888. 4	A, D, I, M	
122	801. 4	A, D, I, M	
123	905. 4	A, D, I, M	
124	843. 4	A, D, I, M	
125	857. 4	A, D, I, M	
125	857. 4	A, D, I, M	
126	827. 4	A, D, I, M	
127	887. 4	A, D, I, M	
128	881. 4	A, D, I, M	
129	1001. 2	A, D, I, M	
130		A, D, I, M	
131		A, D, I, M	
132		A, D, I, M	30
133		A, D, I, M	
134		A, D, G, I, M	
135		A, D, G, I, M	
136		A, D, G, I, M	
137		A, D, G, I, M	
138		A, D, I, M	
139		A, D, I, M	
140		A, D, I, M	
141		A, D, I, M	
142		A, D, I, M	
143	891. 1	A, D, I, M	
144	891. 1	A, D, I, M	
145	918. 1	A, D, I, M	40

146	918. 1	A, D, I, M	
147	918. 1	A, D, I, M	
148	871. 1	A, D, I, M	
149	857. 1	A, D, I, M	
150	871. 1	A, D, I, M	
151	850. 0	A, D, I, M	
152	872. 1	A, D, I, M	
153	869. 2	A, D, I, M	
154	900. 2	A, D, I, M	
155	859. 4	A, D, I, M	
156	843. 4	A, D, I, M	
157	916. 2	A, D, I, M	10
158		A, D, I, M	
159		A, D, I, M	
160		A, D, I, M	
161		A, D, I, M	
162		A, D, I, M	
163		A, D, I, M	
164		A, D, I, M	
165		A, D, I, M	
166		A, D, I, M	
167		A, D, I, M	
168		A, D, I, M	
169		A, D, I, M	
170		A, D, I, M	20
171		A, D, I, M	
172		A, D, I, M	
173		A, D, I, M	
174		A, D, I, M	
175		A, D, I, M	
176		A, D, I, M	
177		A, D, I, M	
178		A, D, I, M	
179		A, D, G, I, M	
180		A, D, G, I, M	
181		A, D, G, I, M	
182		A, D, G, I, M	
183		A, D, G, I, M	30
184		A, D, G, I, M	
185		A, D, G, I, M	
186	869. 3	A, D, I, M	
187	842. 4	A, D, I, M	
188	842. 1	A, D, I, M	
189	902. 1	A, D, I, M	
190	909. 1	A, D, I, M	
191	948. 4	A, D, G, I, M	
192	968. 4	A, D, G, I, M	
193	861. 4	A, D, I, M	
194	857. 4	A, D, I, M	
195	888. 4	A, D, I, M	
196	702. 4	A, D, I, M	40

197		A, D, I, M	
198		A, D, I, M	
199		A, D, I, M	
200		A, D, I, M	
201		A, D, I, M	
202		A, D, I, M	
203		A, D, I, M	
204		A, D, I, M	
205		A, D, I, M	
206	967. 2	A, D, G, I, M	
207	948. 2	A, D, G, I, M	
208	948. 2	A, D, G, I, M	10
209		A, D, G, I, M	
210		A, D, I, M	
211		A, D, I, M	
212		A, D, I, M	
213		A, D, I, M	
214		A, D, I, M	
215		A, D, I, M	
216	900. 4	A, D, I, M	
217		A, D, I, M	
218		A, C, D, I, M	
219		A, D, I, M	
220		A, D, I, M	
221	893. 1	A, B, D, I, M	20
222	915. 2	A, B, D, I, M	
223	891. 1	A, D, I, M	
224		A, D, I, M	
225		A, D, I, M	
226		A, D, I, M	
227		A, D, I, M	
228		A, D, I, M	
229	857. 4	A, D, I, M	
230	870. 4	A, D, I, M	
231		A, D, I, M	
232	886. 2	A, B, D, I, M	
232	886. 2	A, B, D, I, M	
233		A, C, D, I, M	30
234		A, D, I, M	
235		A, D, G, I, M	
236		A, D, I, M	
237	952. 0	A, D, I, M	
238		A, D, I, M	
239	890. 2	A, D, I, M	
240		A, D, I, M	
241		A, D, I, M	
242		A, D, I, M	
243		A, D, G, I, M	
244	999. 3	A, D, G, I, M	
245		A, D, G, I, M	
246		A, D, I, M	40

247		A, D, I, M	
248		A, D, G, I, M	
249		A, D, G, I, M	
250	900. 2	A, D, I, M	
251	886. 1	A, D, I, M	
252		A, D, I, M	
253		A, D, I, M	
254		A, D, I, M	
255	998. 4	A, D, I, M	
256	948. 6	A, D, G, I, M	
257	978. 6	A, D, G, I, M	
258	1008. 6	A, D, G, I, M	10
259	1032. 6	A, D, G, I, M	
260	998. 4	A, D, I, M	
261	978. 4	A, D, G, I, M	
262	1032. 4	A, D, G, I, M	
263	886. 6	A, D, I, M	
264	886. 6	A, D, I, M	
265	976. 6	A, D, G, I, M	
266	1000. 6	A, D, G, I, M	
267	984. 5	A, D, G, I, M	
268	976. 6	A, D, G, I, M	
269	1012. 6	A, D, G, I, M	
270		A, C, D, G, I, M	20
270		A, C, D, I, M	
271		A, D, G, I, M	
272		A, D, G, I, M	
273	1005. 3	A, D, G, I, M	
274		A, D, I, M	
275		A, D, I, M	
276		A, D, G, I, M	
277		A, D, I, M	
278		A, D, I, M	
279		A, D, I, M	
280	898. 1	A, D, I, M	
281		A, D, I, M	
282		A, D, I, M	
283		A, D, I, M	30
284		A, D, I, M	
285		A, D, I, M	
286		A, D, G, I, M	
287		A, D, G, I, M	
288		A, D, I, M	
289		A, D, I, M	
290		A, D, I, M	
291		A, D, I, M	
292		A, D, G, I, M	
293	949. 2	A, D, G, I, M	
294		A, D, G, I, M	
295		A, D, I, M	
296		A, D, I, M	40

297		A, D, G, I, M	
298	1012. 6	A, D, G, I, M	
299	1005. 4	A, D, G, I, M	
300	915. 2	A, B, D, I, M	
301	915. 2	A, B, D, I, M	
302	893. 2	A, B, D, I, M	
303	1047. 3	A, B, D, I, M	
304	898. 2	A, B, D, I, M	
305	898. 2	A, B, D, I, M	
306		A, D, G, I, M	
307		A, D, I, M	10
308		A, B, D, I, M	
309	916. 2	A, B, D, I, M	
310	916. 2	A, B, D, I, M	
311	900. 2	A, B, D, I, M	
312	904. 2	A, B, D, I, M	
313	918. 2	A, B, D, I, M	
314	954. 1	A, B, D, I, M	
315	968. 1	A, B, D, I, M	
316	929. 2	A, B, D, I, M	
317		A, D, G, I, M	
318	999. 4	A, D, G, I, M	
319	808. 6	A, D, I, M	
320	917. 4	A, D, G, I, M	20
321	1032. 4	A, D, G, I, M	
322	978. 5	A, D, G, I, M	
323		A, B, D, G, I, M	
324		A, D, I, M	
325	914. 3	A, B, D, I, M	
326	928. 2	A, B, D, I, M	
327	870. 2	A, B, D, I, M	
328	912. 2	A, B, D, I, M	
329	900. 4	A, B, D, I, M	
330	942. 5	A, B, D, I, M	
331	852. 5	A, B, D, I, M	
332	884. 6	A, B, D, I, M	
333	867. 2	A, D, I, M	30
334	900. 4	A, B, D, I, M	
335	884. 5	A, B, D, I, M	
336		A, D, I, M	
337		A, D, G, I, M	
338		A, D, G, I, M	
339		A, D, G, I, M	
340		A, D, G, I, M	
341		A, D, G, I, M	
341		A, D, G, I, M	
342		A, D, I, M	
343		A, D, G, I, M	
344		A, D, G, I, M	
345		A, D, G, I, M	40
346		A, D, G, I, M	

347	A, D, G, I, M	
348	A, D, G, I, M	
349	A, D, G, I, M	
350	A, D, G, I, M	
351	A, D, G, I, M	
352	A, D, G, I, M	
353	A, D, G, I, M	
354	A, D, G, I, M	
355	A, D, G, I, M	
356	A, D, G, I, M, L, M	
357	A, D, I, M	10
358	A, D, I, M	
359	A, D, I, M	
360	A, D, I, M	
361	A, D, I, M	
362	A, D, G, I, M	
363	A, D, G, I, M	
364	A, D, G, I, M	
365	A, D, G, I, M	
366	A, D, G, I, M	
367	A, D, G, I, M	
368	A, D, G, I, M	
369	A, D, G, I, M	
370	A, D, G, I, M	20
371	A, D, G, I, M	
372	A, D, G, I, M	
373	A, D, G, I, M	
374	A, D, G, I, M	
375	A, D, G, I, M	
376	A, D, G, I, M	
377	A, D, G, I, M	
378	A, D, G, I, M	
379	A, D, G, I, M	
380	A, D, G, I, M	
381	A, D, G, I, M	
382	A, D, G, I, M	
383	A, D, G, I, M	30
384	A, D, G, I, M	
385	A, D, G, I, M	
386	A, D, G, I, M	
387	A, B, D, I, M	
388	A, B, D, G, I, M	
389	985.2 A, C, D, G, I, M	
398	A, D, I, M	
399	A, D, I, M	
400	A, D, I, M	
401	A, D, I, M	
402	A, D, I, M	
403	A, D, I, M	
404	A, D, I, M	
405	A, E, Fa, Jb, I, M	40

406	A, E, Fa, Jb, I, M	
407	A, D, I, M	
408	A, D, I, M	
409	A, D, I, M	
410	A, D, I, M	
411	A, E, Fa, Jb, I, M	
412	A, D, I, M	
413	A, E, Fa, Jb, I, M	
414	A, E, Fa, Jb, I, M	
415	A, D, I, M	
416	A, D, I, M	10
417	A, D, I, M	
418	A, D, I, M	
419	A, D, I, M	
420	A, D, I, M	
421	A, D, I, M	
422	A, D, I, M	
423	A, D, I, M	
424	A, D, I, M	
425	A, D, I, M	
426	A, D, I, M	
427	A, D, I, M	
428	A, D, I, M	
429	A, D, I, M	20
430	A, D, I, M	
431	A, D, I, M	
432	A, D, I, M	
433	A, D, G, I, M	
434	A, D, G, I, M	
435	A, D, G, I, M	
436	A, D, G, I, M	
437	A, D, G, I, M	
438	A, D, G, I, M	
439	A, D, I, M	
440	A, D, I, M	
441	A, D, I, M	
442	A, B, D, I, M	30
443	A, D, I, M	
444	A, D, I, M	
445	A, D, I, M	
446	A, D, I, M	
447	A, D, I, M	
448	A, D, I, M	
449	A, D, I, M	
450	A, D, I, M	
451	A, C, D, I, M	
452	A, C, D, I, M	
453	A, C, D, I, M	
454	A, C, D, I, M	40
455	A, C, D, I, M	

【 0 1 4 2 】

【表 7】

表 2 A

化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	
390	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
391	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
392	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
393	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
394	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
395	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
396	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
397	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
457	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	10
458	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
459	H	H	CH ₂	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
460	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
461	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
462	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
463	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
464	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
465	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
466	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
467	H	H	CH ₂	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
468	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
469	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	20
470	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
471	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
472	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
473	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
474	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
475	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
476	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
477	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
478	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
479	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
480	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
481	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
482	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	30
483	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
484	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
485	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
486	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
487	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
488	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
489	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
490	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
491	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
492	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
493	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
494	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	40
495	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	

496	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
497	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
498	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
499	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
500	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
501	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
502	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
503	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
504	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
505	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	10
506	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
507	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
508	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
509	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
510	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
511	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
512	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
513	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
514	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
515	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
516	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	20
517	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
518	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
519	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
520	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
521	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
522	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
523	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
524	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
525	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
526	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
527	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
528	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	30
529	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
530	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
531	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
532	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
533	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
534	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
535	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
536	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
537	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	
538	H	H	CH ₃	H	C(0)-NH-tert-ブチル	40

【 0 1 4 3 】

表 2 B

【表 8】

化合物番号	配列番号	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X ⁵	X ⁴	X ¹	X ²	X ³
390	334	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ビペラジニル)-フェニル]-安息香酸]		L	D	T
391	334	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ビペラジニル)-フェニル]-安息香酸]		L	D	T
392	334	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ビペラジニル)-フェニル]-安息香酸]		L	D	T
393	31	HYP	HYP	H	F		L	D	T
394	31	HYP	HYP	H	F		L	D	T
395	31	HYP	HYP	H	F		L	D	T
396	31	HYP	HYP	H	F		L	D	T
397	31	HYP	HYP	H	F		L	D	T
457	31	HYP	HYP	H	F		L	D	T
458	334	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ビペラジニル)-フェニル]-安息香酸]		L	D	T
459	334	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ビペラジニル)-フェニル]-安息香酸]		L	D	T
460	334	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ビペラジニル)-フェニル]-安息香酸]		L	D	T
461	334	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ビペラジニル)-フェニル]-安息香酸]		L	D	T
462	334	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ビペラジニル)-フェニル]-安息香酸]		L	D	T
463	334	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ビペラジニル)-フェニル]-安息香酸]		L	D	T
464	334	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ビペラジニル)-フェニル]-安息香酸]		L	D	T
465	334	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ビペラジニル)-フェニル]-安息香酸]		L	D	T
466	334	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ビペラジニル)-フェニル]-安息香酸]		L	D	T
467	334	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ビペラジニル)-フェニル]-安息香酸]		L	D	T
468	334	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ビペラジニル)-フェニル]-安息香酸]		L	D	T
469	334	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ビペラジニル)-フェニル]-安息香酸]		L	D	T
470	334	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ビペラジニル)-フェニル]-安息香酸]		L	D	T
471	334	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ビペラジニル)-フェニル]-安息香酸]		L	D	T
472	334	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ビペラジニル)-フェニル]-安息香酸]		L	D	T
473	334	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ビペラジニル)-フェニル]-安息香酸]		L	D	T
474	334	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ビペラジニル)-フェニル]-安息香酸]		L	D	T
475	334	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ビペラジニル)-フェニル]-安息香酸]		L	D	T
476	334	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ビペラジニル)-フェニル]-安息香酸]		L	D	T
477	334	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ビペラジニル)-フェニル]-安息香酸]		L	D	T
478	334	PRO	PRO	H	[3-アミノメチル-4-[4-(1-ビペラジニル)-フェニル]-安息香酸]		L	D	T

10

20

30

40

50

【表 9】

表 2 C

化合物番号	MADCAM FACS $\alpha 4 \beta 7$ Th mem (nM)	RPMI8866 接着 $\alpha 4 \beta 7$ /MADCAM IC50 (nM)	Ramos 接着 $\alpha 4 \beta 1$ /VCAM IC50 (nM)	比 Ramos/RPMI	ELISA $\alpha 4 \beta 7$ アッセイ IC50 (nM)	ELISA $\alpha 4 \beta 1$ アッセイ IC50 (nM)	ELISA アッセイ 比 $\beta 1 / \beta 7$	VCAM FACS $\alpha 4 + \beta 7$ -Th mem (nM)
390	90	13	857	66	8.3	2.0	0.2	
391		22						
392	不明瞭	28	1845	65	18	6.3	0.3	
393		635						
394		860						
395		1521						
396		1953						
397		2061						
457		2163						
458	66	42	990	23	6.4	1.5	0.2	
459		33						
460	107	62	1848	30	14	1.0	0.1	
461	93	39	1224	31	18	7.9	0.4	
462	68	42	350	8				
463		21						
464	232	19	1547	80	61	22	0.4	
465	132	22						
466	164	97	3244	34	14	4.2	0.3	
467		43	876	20	8.6	1.0	0.1	
468		13	677	51	32	10	0.3	
469		5	44		36	10	0.3	
470	81	17	1110	66	5.4	1.0	0.2	
471	46	29						
472		80						
473		63						
474	74	14	1297	95	19	7.1	0.4	
475	74	18	395	22	11	1.1	0.1	
476		32						
477	124	21						

10

20

30

40

50

512	64	25	211	21	7.5	2.1	0.3	607
513		31	947	53	36	8.7	0.2	
514		95						
515		34						
516		98						
517	43	10	82	14	6.3	1.2	0.2	
518	189	18	101	10	9.4	1.5	0.2	
519		27						
520	1.2	6						
521	53	10						
522		372						
523		434						
524		447						
525		472						
526		611						
527	126	43	766	18	4.6	1.1	0.2	
528		47						
529		47						
530	33	15	10557	704	5.3	5.1	1.0	>4000
531		23						
532	57	19	7145	370	6.1	6.9	1.1	
533	46	17	4235	257	5	6.2	1.2	
534	38	23	10839	471	12	10	0.9	>4000
535	77	15	9507	634	8.6	9.7	0.9	
536	75	16	7817	479	9.5	8.9	0.9	
537		19			6.5	2.5	0.4	
538		13	7650		10	13	1.3	

【 0 1 4 5 】

10

20

30

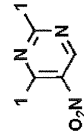
40

50

【表 10】

表 2 X
化合物
番号
LC-MS (m/z)
多量体形成で用いた試薬
結合型
多量体種類
リンカー部分の代表的な構造(1番はリンカーと単量体大環状分子の間の結合点を表す)

化合物番号	LC-MS (m/z)	多量体形成で用いた試薬	結合型	多量体種類	リンカー部分の代表的な構造(1番はリンカーと単量体大環状分子の間の結合点を表す)
390	925.7	ジグリコール酸	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, N, Oa
391	939.0	ピメリン酸	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, N, Oa
392	973.6	ドデカン二酸	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, N, Oa
393	808.4	ピメリン酸	エステル	ホモ二量体	A, E, Fa, Jb, M, Ob, I, M
394	825.4	1,4-フェニレンジ酢酸	エステル	ホモ二量体	A, E, Fa, Jb, M, Ob, I, M
395	822.4	アゼライン酸	エステル	ホモ二量体	A, E, Fa, Jb, M, Ob, I, M
396	815.4	スベリン酸	エステル	ホモ二量体	A, E, Fa, Jb, M, Ob, I, M
397	829.5	セバシン酸	エステル	ホモ二量体	A, E, Fa, Jb, M, Ob, I, M
457	843.5	ドデカン二酸	エステル	ホモ二量体	A, E, Fa, Jb, M, Ob, I, M
458	938.0	(±)-シス-シクロペンタン-1,2-ジカルボン酸	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Nb, Ob
459	923.6	1,1-シクロプロパンジカルボン酸	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Nb, Ob
460	971.2	1,3-アダマンタンジカルボン酸	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Na, Oa
461	961.6	1,3-ジヒドロインドレン-2,2-ジカルボン酸	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Na, Oa
462	955.6	1,3-フェニレンジ酢酸	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Na, Oa
463	967.0	1,4-ナフタレンジカルボン酸	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Na, Oa
464	1004.2	2-フルオロ-5'-メトキシビフェニル-3',4'-ジカルボン酸	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Na, Oa
465	980.6	2,2'-ビピリジン-4,4'-ジカルボン酸	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Na, Oa
466	980.6	2,2'-ビピリジン-6,6'-ジカルボン酸	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Na, Oa
467	943.2	2,3-ピラジンジカルボン酸	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Nb, Ob
468	937.0	2,4-ジクロロ-5-ニトロ-ピリジン	アミン	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Of
469	1017.6	2,5-ジアミノニルベンゼン-1,4-ジカルボン酸	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Na, Oa
470	944.8	2,5-チオアフェンジカルボン酸	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Na, Oa
471	966.6	2,6-チオアフェンジカルボン酸	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Na, Oa
472	942.6	2,6-ピリジンジカルボン酸	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Nb, Ob



10

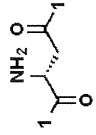
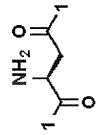
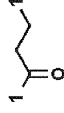
20

30

40

50

473	947.8	3,3'-チオジプロピロピオン酸	ホモ二量体	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Nc, Ob
474	979.6	4,4'-ジ安息香酸	ホモ二量体	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Na, Oa
475	987.8	4,4'-ジフルオロピフェニル -2,2'-ジカルボン酸	ホモ二量体	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Na, Oa
476	944.2	4,5-ジカルボキシ-1-メチル-1H- イミダゾール	ホモ二量体	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Nb, Ob
477	976.2	5-(トリフルオロメチル)ベンゼン -1,3-ジカルボン酸	ホモ二量体	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Na, Oa
478	979.6	ピフェニル-2,3'-ジカルボン酸	ホモ二量体	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Nb, Ob
479	979.6	ピフェニル-3,3'-ジカルボン酸	ホモ二量体	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Nb, Ob
480	976.6	ピフェニル-3,4'-ジカルボン酸	ホモ二量体	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Nb, Ob
481	896.6	クロロアセチルクロロリド	ホモ二量体	アミド/ アミン	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Oc
482	903.6	アクリロイルクロロリド	ホモ二量体	アミド/ アミン	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Od
483	910.9	マロン酸	ホモ二量体	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Nb, Ob
484	917.9	コハク酸	ホモ二量体	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Nb, Ob
485	924.6	グルタル酸	ホモ二量体	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Na, Oa
486	931.6	アジピン酸	ホモ二量体	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Nb, Ob
487	945.9	スベリン酸	ホモ二量体	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Na, Oa
488	952.6	アゼライン酸	ホモ二量体	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Na, Oa
489	959.6	セバシン酸	ホモ二量体	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Na, Oa
490	950.0	ケリダム酸	ホモ二量体	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Na, Oa
491	945.0	Cis-1,2-シクロヘキサンジカル ボン酸	ホモ二量体	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Nb, Ob
492	925.6	アスパラギン酸	ホモ二量体	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Nc, Ob
493	925.6	D-アスパラギン酸	ホモ二量体	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Nc, Ob



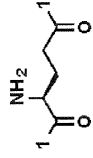
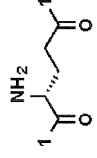
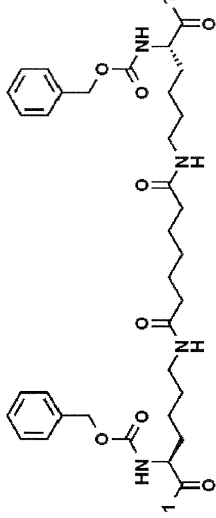
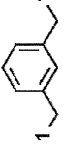
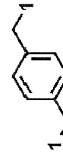
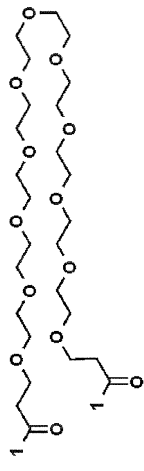
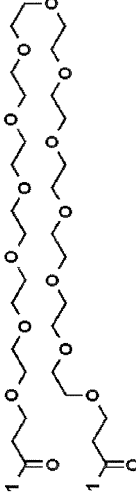
10

20

30

40

50

494	932.2	グルタミン酸	アミド	ホモ二量体		A, D, Gb, I, M, Nc, Ob
495	932.2	D-グルタミン酸	アミド	ホモ二量体		A, D, Gb, I, M, Nc, Ob
496	949.0	ホモフタル酸	アミド	ホモ二量体		A, D, Gb, I, M, Nb, Ob
497	941.6	イソフタル酸	アミド	ホモ二量体		A, D, Gb, I, M, Nb, Ob
498	1201.0	Lys(Cbz)-C7-Lys(Cbz)	アミド	ホモ二量体		A, D, Gb, I, M, Nd, Nc, Ob
499	927.8	α, α' -ジブロモ-m-キシレン	アミン	ホモ二量体		A, D, Gb, I, M, Oh
500	927.8	α, α' -ジブロモ-p-キシレン	アミン	ホモ二量体		A, D, Gb, I, M, Oh
501	932.6	メチルイミノ二酢酸	アミド	ホモ二量体		A, D, Gb, I, M, Nc, Ob
502	1053.2	バネ酸	アミド	ホモ二量体		A, D, Gb, I, M, Nc, Ob
503	1160.0	PEG10-37 原子	アミド	ホモ二量体		A, D, Gb, I, M, Nb, Ob
504	1204.0	PEG12-43 原子	アミド	ホモ二量体		A, D, Gb, I, M, Nb, Ob

10

20

30

40

50

505	1097.6	PEG2-C7-PEG2	アミド	ホモ二量体		A, D, Gb, I, M, Ng, Nb, Ob
506	1084.6	PEG2-ジグリコール酸-PEG2	アミド	ホモ二量体		A, D, Gb, I, M, Ne, Nb, Ob
507	1038.6	PEG2-ジフェニレン酸-PEG2	アミド	ホモ二量体		A, D, Gb, I, M, Nf, Nb, Ob
508	969.6	PEG3 リンカー	アミド	ホモ二量体		A, D, Gb, I, M, Nb, Ob
509	1027.6	PEG4 リンカー	アミド	ホモ二量体		A, D, Gb, I, M, Na, Oa
510	1072.0	PEG6 リンカー	アミド	ホモ二量体		A, D, Gb, I, M, Na, Oa
511	1137.8	PEG9 リンカー	アミド	ホモ二量体		A, D, Gb, I, M, Nc, Ob
512	941.7	フタル酸 リンカー	アミド	ホモ二量体		A, D, Gb, I, M, Nb, Ob
513	945.4	トランス-1,2-シクロヘキサジカルボン酸	アミド	ホモ二量体		A, D, Gb, I, M, Na, Oa
514	937.8	トランス-DL-1,2-シクロペンタジカルボン酸	アミド	ホモ二量体		A, D, Gb, I, M, Nc, Ob

10

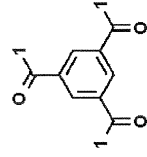
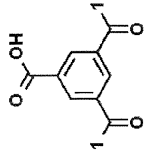
20

30

40

50

515	983.6	1,3,5-ベンゼントリカルボニルトリクロリド	アミド	ホモ二量体	A, D, Cb, I, M, Oa
516	955.6	1,4-フエニレンジ酢酸	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Na, Oa
517	979.6	ジフエニル酸	アミド	ホモ二量体	A, D, Gb, I, M, Na, Oa
518	914.8	1,3,5-トリプロモメチル)ベンゼン)	アミン	ホモ三量体	A, D, Gb, I, M, Oh
519	931.0	1,3,5-シクロヘキサントリカルボン酸 (a11-シス)	アミド	ホモ三量体	A, D, Gb, I, M, Nb, Ob
520	928.6 / 1392.8	1,3,5-ベンゼントリカルボニルトリクロリド	アミド	ホモ三量体	A, D, Gb, I, M, Oa
521	775.0/969.0 / 1291.7	(+)-(18-Crown-6)-2,3,11,12-テトラカルボン酸	アミド	ホモ四量体	A, D, Gb, I, M, Nb, Ob
522	918.7	グルタル酸	アミド	ホモ二量体	A, D, I, M, Og, Ja
523	925.6	アジピン酸	アミド	ホモ二量体	A, D, I, M, Og, Ja
524	932.6	ピメリン酸	アミド	ホモ二量体	A, D, I, M, Og, Ja
525	939.6	スベリン酸	アミド	ホモ二量体	A, D, I, M, Og, Ja
526	946.6	アゼライン酸	アミド	ホモ二量体	A, D, I, M, Og, Ja
527	980.6	ピマリン酸	アミド	ホモ二量体	A, D, I, M, Na, Oa
528	987.6	スベリン酸	アミド	ホモ二量体	A, D, I, M, Na, Oa
529	994.6	アゼライン酸	アミド	ホモ二量体	A, D, I, M, Na, Oa
530	950.8	セバシン酸	アミド	ホモ二量体	A, D, I, M, Na, Oa
531	908.6	コハク酸	アミド	ホモ二量体	A, D, I, M, Na, Oa
532	929.8	ピメリン酸	アミド	ホモ二量体	B, A, D, M, Ja, Nc, Ob, I
533	944.2	アゼライン酸	アミド	ホモ二量体	B, A, D, M, Ja, Nb, Ob, I
534	983.4	ジグリコール酸	アミド	ホモ二量体	B, A, D, M, Ja, Nc, Ob, I
535	971.2	ジフエニル酸	アミド	ホモ二量体	B, A, D, M, Ja, Nb, Ob, I



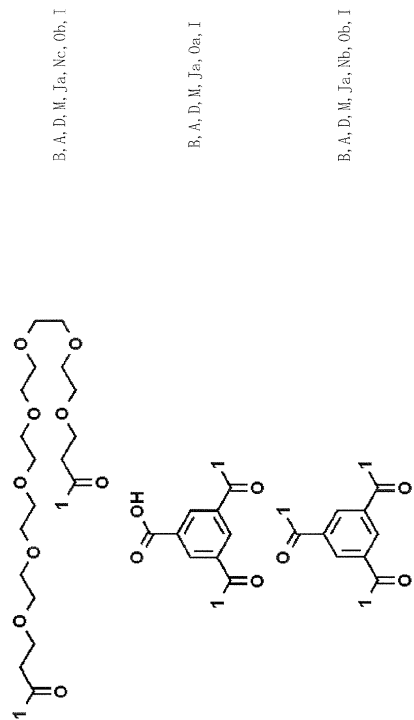
10

20

30

40

50



B, A, D, M, Ja, Nc, Ob, I

B, A, D, M, Ja, Oa, I

B, A, D, M, Ja, Nb, Ob, I

アミド ホモ二量体

アミド ホモ二量体

アミド ホモ三量体

PE66

1,3,5-ベンゼントリカルボニル
トリクロリド

1,3,5-ベンゼントリカルボニル
トリクロリド

536 1063.2

537 955.2

538 919.8

10

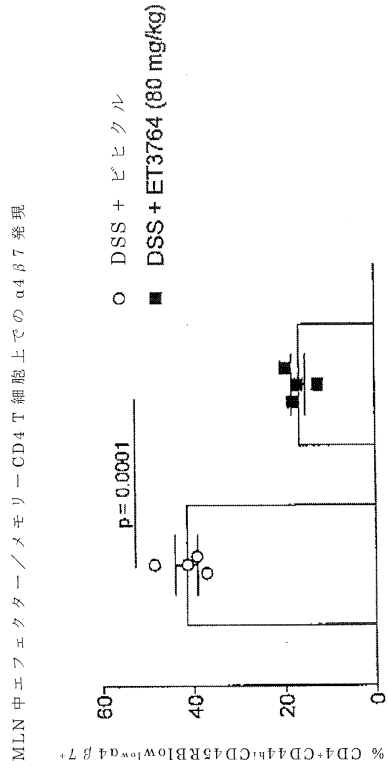
20

30

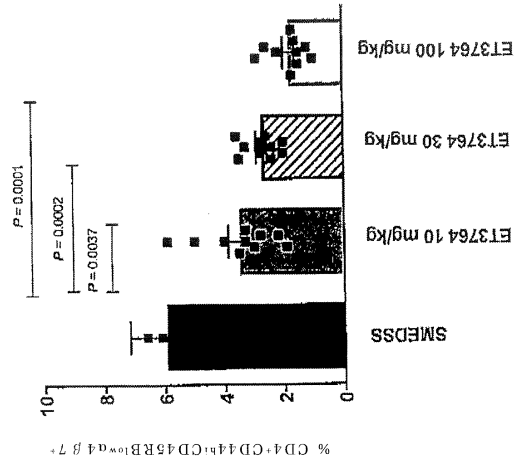
40

50

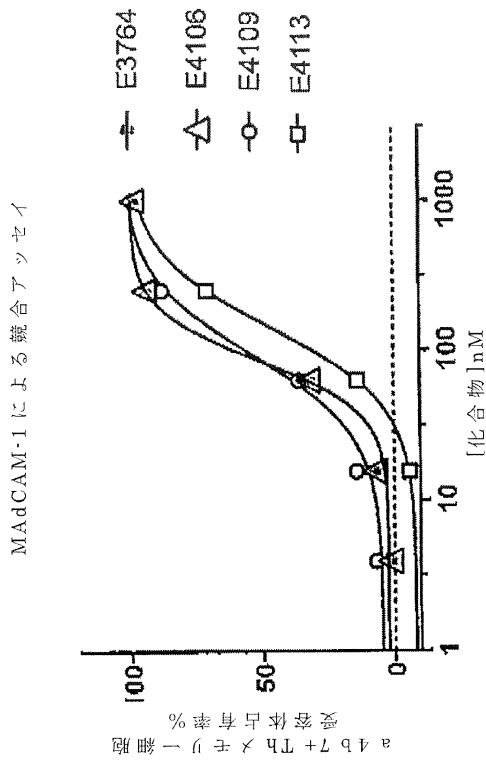
【 8 】



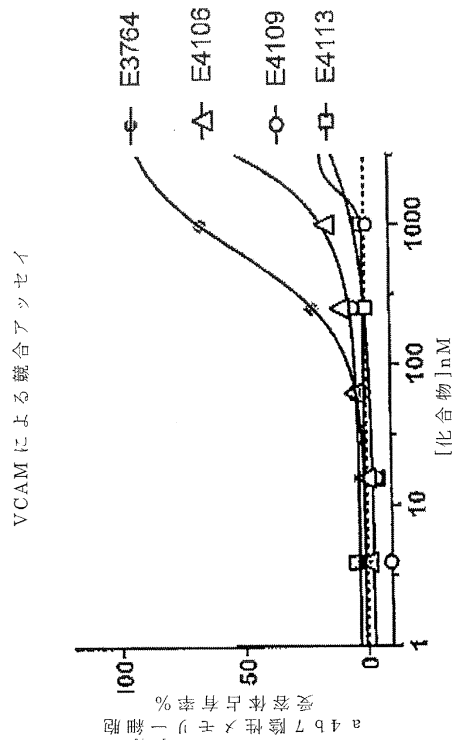
【 9 】



【 10 】



【 11 】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	1/18 (2006.01)	A 6 1 P	1/18
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	11/02 (2006.01)	A 6 1 P	11/02
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	31/14 (2006.01)	A 6 1 P	31/14
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P	31/18
A 6 1 P	31/20 (2006.01)	A 6 1 P	31/20
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00

1 1 1

- (72)発明者 カナダ国, オンタリオ州 エル5 ジェイ 2 イー9, ミシサガ, 2 4 0 0 ヨービル ロード
チャッカ, サイ, クマル
- (72)発明者 カナダ国, アルバータ州 ティー6 ダブリュー 3 シー3, エドモントン, 1 6 6 4 4 1 4 アベ
ニュー サウスウエスト
- (72)発明者 ヒッキー, ジェニファー, エル.
カナダ国, オンタリオ州 エム4 ケー 3 エックス2, トロント, 1 3 2 6 ペープ アベニュー
- (72)発明者 バスケス, マニュエル ペレス
カナダ国, オンタリオ州 エル9 ティー 5 アール1, ミルトン, 1 1 5 1 デイビス レーン
- (72)発明者 ラフトン, アンドリュウ
カナダ国, オンタリオ州 エル1 エー 2 エヌ4, ポート ホープ, 3 5 ポート ホープ ストリート
ノース
- (72)発明者 カファル, アダム ポール
カナダ国, オンタリオ州 エム6 ジー 2 ケイ4, トロント, 6 3 エルスワース アベニュー
- (72)発明者 バテル, ナレンドラクマール ビー.
カナダ国, オンタリオ州 エル6 アール 2 アール4, ブランプトン, 2 1 ビーチジャーフ ロード

審査官 天野 皓己

- (56)参考文献 国際公開第2 0 1 6 / 0 5 4 4 4 5 (WO, A 1)
J. Med. Chem., Vol. 44, 2001年, P. 2586-2592
JOURNAL OF PEPTIDE SCIENCE, 2000年, Vol. 6, P. 321-341

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 K 1 / 0 0 - 1 9 / 0 0
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)