

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成28年2月18日 (2016.2.18)

【公表番号】特表2015-504048(P2015-504048A)

【公表日】平成27年2月5日 (2015.2.5)

【年通号数】公開・登録公報2015-008

【出願番号】特願2014-548945(P2014-548945)

【国際特許分類】

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

C 0 7 K 5/023 (2006.01)

C 0 7 K 7/08 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 7/06

C 0 7 K 5/023 Z N A

C 0 7 K 7/08

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成27年12月18日 (2015.12.18)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

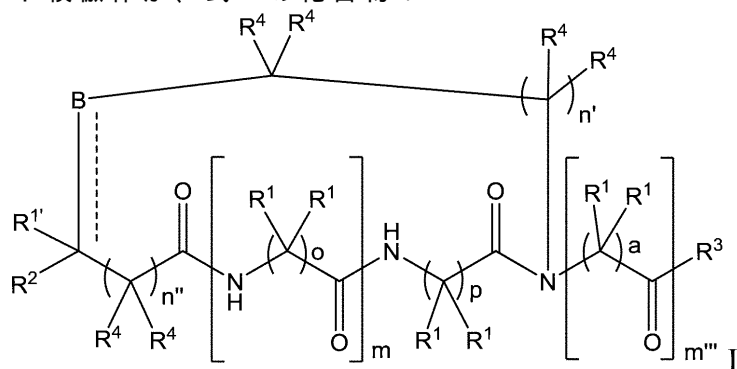
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

安定な内部拘束タンパク質二次構造を有するペプチド模倣体であって、前記ペプチド模倣体が、式 I の化合物：



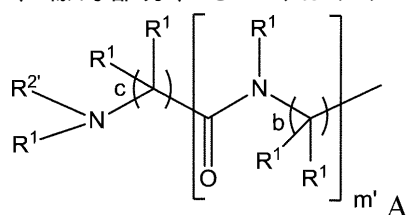
であり、

式中、

B が、C (R ¹) (R ¹ ')、O、S、または N R ¹ であり、

が二重結合でありかつ各 R ¹ ' が存在しない；あるいは

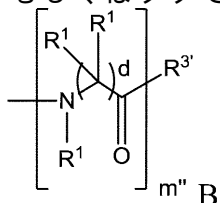
R^2 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アルファアミノ酸、ベータアミノ酸、ペプチド、標的部分、タグ、 $-OR^5$ （式中、 R^5 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである）、 $-(CH_2)_{0-1}N(R^5)_2$ （式中、各 R^5 が独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである）、または式Aの部分：



R^2 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アルファアミノ酸、ベータアミノ酸、ペプチド、標的部分、タグ、 $-OR^5$ (式中、 R^5 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである)、または $-(CH_2)_{0-1}N(R^5)_2$ (式中、各 R^5 が独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである) であり、

c が 1 または 2 であり、

R^3 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アルファアミノ酸、ベータアミノ酸、ペプチド、標的部分、タグ、 $-OR^5$ （式中、 R^5 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである）、 $-N(R^5)_2$ （式中、各 R^5 が独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである）、または式Bの部分；



式中、

$R^{3'}$ が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アルファアミノ酸、ベータアミノ酸、ペプチド、標的部分、タグ、 $-OR^5$ (式中、 R^5 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである)、または $-N(R^5)_2$ (式中、各 R^5 が独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである) であり、

m'' が0または任意の数であり、

各 d が独立して、1または2であり、

各 R^4 が独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはアリールアルキルであり、

m 、 n' 、および n'' がそれぞれ独立して、0、1、2、3、または4であり、 m 、 n' 、および n'' の合計が2~6であり、

m''' が0または1であり、

a が1または2であり、

各 o が独立して、1または2であり、

p が1または2であり、

以下の条件

(i) m が1、2、3、または4であり、少なくとも1つの o が2である、

(ii) p が2である、

(iii) m''' が1であり、 a が2である、

(iv) R^2 がベータアミノ酸である、

(v) R^2 が式 A の部分であり、式中、 m' が少なくとも1であり、少なくとも1つの b が2である、

(vi) R^2 が式 A の部分であり、式中、 c が2である、

(vii) R^2 が式 A の部分であり、式中、 $R^{2'}$ がベータアミノ酸である、

(viii) R^3 がベータアミノ酸である、

(ix) R^3 が式 B の部分であり、式中、 m'' が少なくとも1であり、少なくとも1つの d が2である、および

(x) R^3 が式 B の部分であり、式中、 $R^{3'}$ がベータアミノ酸である、

のうちの少なくとも1つが満たされる、ペプチド模倣体。

【請求項 2】

B が $C(R^1)(R^{1'})$ である、請求項1に記載のペプチド模倣体。

【請求項 3】

B が O である、請求項1に記載のペプチド模倣体。

【請求項 4】

B が S である、請求項1に記載のペプチド模倣体。

【請求項 5】

B が NR^1 である、請求項1に記載のペプチド模倣体。

【請求項 6】

前記化合物の大環状部分には9~12個の原子がある、請求項1に記載のペプチド模倣体。

【請求項 7】

前記化合物の大環状部分には11個の原子がある、請求項6に記載のペプチド模倣体。

【請求項 8】

前記化合物の大環状部分には12~15個の原子がある、請求項1に記載のペプチド模倣体。

。

【請求項 9】

前記化合物の大環状部分には14個の原子がある、請求項8に記載のペプチド模倣体。

【請求項 10】

前記化合物の大環状部分には15～18個の原子がある、請求項1に記載のペプチド模倣体

【請求項 1 1】

前記化合物の大環状部分には17個の原子がある、請求項10に記載のペプチド模倣体。

【請求項 1 2】

前記化合物の大環状部分には20～24個の原子がある、請求項1に記載のペプチド模倣体

【請求項 1 3】

前記化合物の大環状部分には22個の原子がある、請求項12に記載のペプチド模倣体。

【請求項 1 4】

m が、1、2、3、または4であり、少なくとも1つの o が2である、請求項1に記載のペプチド模倣体。

【請求項 1 5】

p が2である、請求項1に記載のペプチド模倣体。

【請求項 1 6】

m''' が1であり、a が2である、請求項1に記載のペプチド模倣体。

【請求項 1 7】

R² がベータアミノ酸である、請求項1に記載のペプチド模倣体。

【請求項 1 8】

R² が式 A の部分であり、式中、m' が少なくとも1であり、少なくとも1つの b が2である、請求項1に記載のペプチド模倣体。

【請求項 1 9】

R² が式 A の部分であり、式中、c が2である、請求項1に記載のペプチド模倣体。

【請求項 2 0】

R² が式 A の部分であり、式中、R^{2'} がベータアミノ酸である、請求項1に記載のペプチド模倣体。

【請求項 2 1】

R³ がベータアミノ酸である、請求項1に記載のペプチド模倣体。

【請求項 2 2】

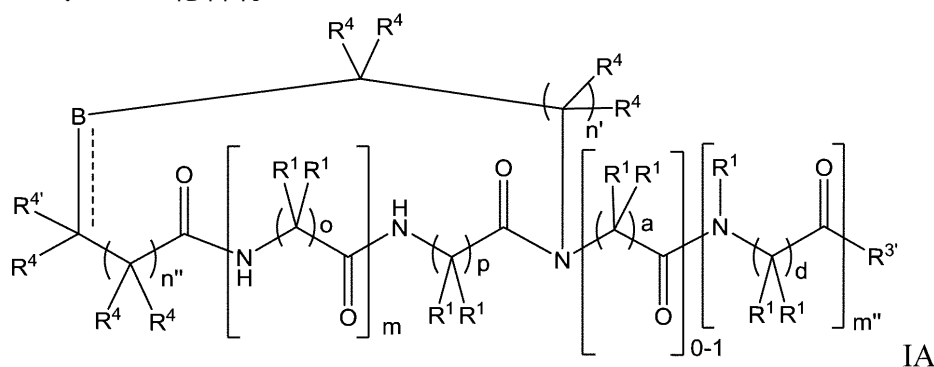
R³ が式 B の部分であり、式中、m''' が少なくとも1であり、少なくとも1つの d が2である、請求項1に記載のペプチド模倣体。

【請求項 2 3】

R³ が式 B の部分であり、式中、R^{3'} がベータアミノ酸である、請求項1に記載のペプチド模倣体。

【請求項 2 4】

式 I A の化合物：



であり、

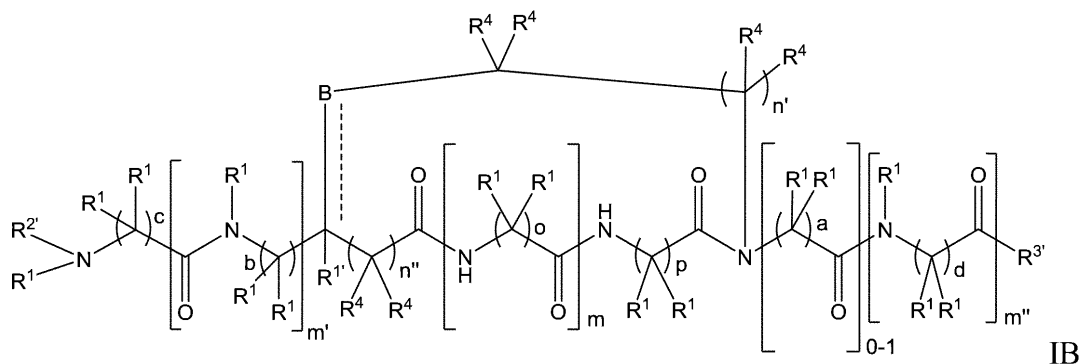
式中、

が二重結合でありかつ R^{1'} および R^{4'} の両方が存在しない；あるいは

が単結合でありかつ $R^{1'}$ が水素、アミノ酸側鎖、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはアリールアルキルであり、かつ R^4 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはアリールアルキルである、請求項1に記載のペプチド模倣体。

【請求項 25】

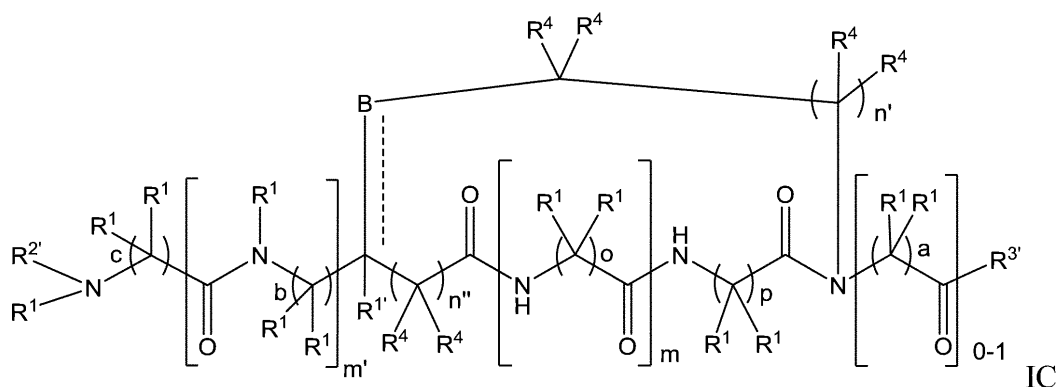
式 I B の化合物：



である、請求項1に記載のペプチド模倣体。

【請求項 26】

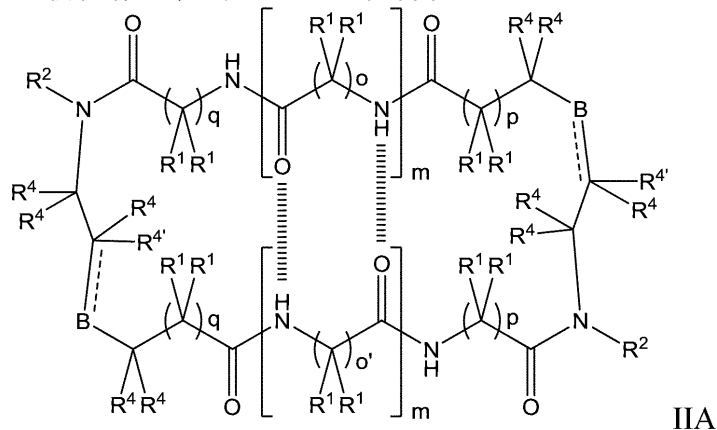
式 I C の化合物：



である、請求項1に記載のペプチド模倣体。

【請求項 27】

安定な内部拘束タンパク質二次構造を有するペプチド模倣体であって、前記ペプチド模倣体が、式 I I A の化合物：



であり、
式中、

各 B が独立して、 $C(R^1)(R^{1'})$ 、O、S、または NR^1 であり、

とも1つの o' が2である、

(i i) p が2である、

(i i i) q が2である、

(i v) 少なくとも1つの R^2 がベータアミノ酸である、

(v) 少なくとも1つの R^2 が式 A の部分であり、式中、 m' が少なくとも1であり、少なくとも1つの b が2である、

(v i) 少なくとも1つの R^2 が式 A の部分であり、式中、c が2である、および

(v i i) 少なくとも1つの R^2 が式 A の部分であり、式中、 $R^{2'}$ がベータアミノ酸である、

のうちの少なくとも1つが満たされる、ペプチド模倣体。

【請求項 28】

B が C (R^1) ($R^{1'}$) である、請求項27に記載のペプチド模倣体。

【請求項 29】

B が O である、請求項27に記載のペプチド模倣体。

【請求項 30】

B が S である、請求項27に記載のペプチド模倣体。

【請求項 31】

B が NR^1 である、請求項27に記載のペプチド模倣体。

【請求項 32】

m が1、2、3、または4であり、少なくとも1つの o が2であり、少なくとも1つの o' が2である、請求項27に記載のペプチド模倣体。

【請求項 33】

p が2である、請求項27に記載のペプチド模倣体。

【請求項 34】

q が2である、請求項27に記載のペプチド模倣体。

【請求項 35】

少なくとも1つの R^2 がベータアミノ酸である、請求項27に記載のペプチド模倣体。

【請求項 36】

少なくとも1つの R^2 が式 A の部分であり、式中、 m' が少なくとも1であり、少なくとも1つの b が2である、請求項27に記載のペプチド模倣体。

【請求項 37】

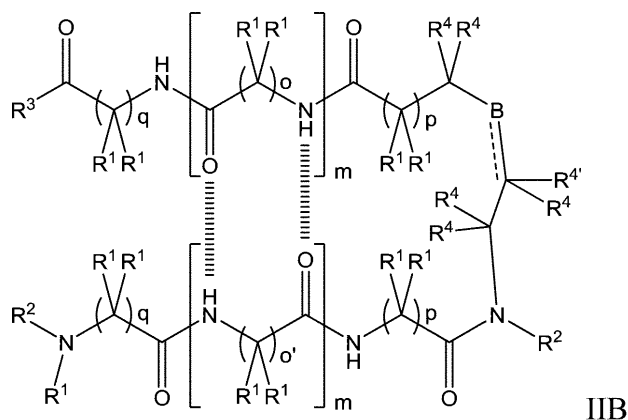
少なくとも1つの R^2 が式 A の部分であり、式中、c が2である、請求項27に記載のペプチド模倣体。

【請求項 38】

少なくとも1つの R^2 が式 A の部分であり、式中、 $R^{2'}$ がベータアミノ酸である、請求項27に記載のペプチド模倣体。

【請求項 39】

安定な内部拘束タンパク質二次構造を有するペプチド模倣体であって、前記ペプチド模倣体が、式 I I B の化合物：



であり、

式中、

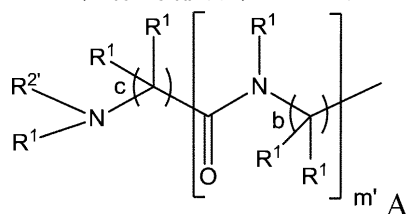
B が、 $C(R^1)(R^{1'})$ 、 O 、 S 、または NR^1 であり、

が二重結合でありかつ $R^{1'}$ および $R^{4'}$ の両方が存在しない；あるいは

が単結合でありかつ $R^{1'}$ が水素、アミノ酸側鎖、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはアリールアルキルであり、かつ $R^{4'}$ が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはアリールアルキルであり、

各 R^1 が独立して、水素、アミノ酸側鎖、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはアリールアルキルであり、

各 R^2 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アルファアミノ酸、ベータアミノ酸、ペプチド、標的部分、タグ、 $-OR^5$ (式中、 R^5 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである)、 $-(CH_2)_{0-1}N(R^5)_2$ (式中、各 R^5 が独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである)、または式 A の部分：



であり、

式中、

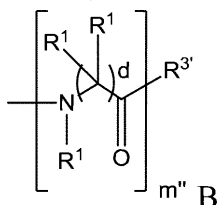
$R^{2'}$ が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アルファアミノ酸、ベータアミノ酸、ペプチド、標的部分、タグ、 $-OR^5$ (式中、 R^5 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである)、または $-(CH_2)_{0-1}N(R^5)_2$ (式中、各 R^5 が独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである) であり、

m' が 0 または任意の数であり、

各 b が独立して、1 または 2 であり、

c が1または2であり、

R^3 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アルファアミノ酸、ベータアミノ酸、ペプチド、標的部分、タグ、 $-OR^5$ (式中、 R^5 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである)、 $-N(R^5)_2$ (式中、各 R^5 が独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである)、または式 B の部分：



であり、

式中、

$R^{3'}$ が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アルファアミノ酸、ベータアミノ酸、ペプチド、標的部分、タグ、 $-OR^5$ (式中、 R^5 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである)、または $-N(R^5)_2$ (式中、各 R^5 が独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである) であり、

m'' が0または任意の数であり、

各 d が独立して、1または2であり、

各 R^4 が独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはアリールアルキルであり、

m が1、2、3、または4であり、

各 o および各 o' が独立して、1または2であるが、但し、それぞれの対応する o および o' が同じであるものとし、

p が1または2であり、

q が1または2であり、

以下の条件

(i) m が1、2、3、または4であり、少なくとも1つの o が2であり、少なくとも1つの o' が2である、

(ii) p が2である、

(iii) q が2である、

(iv) 少なくとも1つの R^2 がベータアミノ酸である、

(v) 少なくとも1つの R^2 が式 A の部分であり、式中、 m' が少なくとも1であり、少なくとも1つの b が2である、

(vi) 少なくとも1つの R^2 が式 A の部分であり、式中、c が2である、

(vii) 少なくとも1つの R^2 が式 A の部分であり、式中、 $R^{2'}$ がベータアミノ酸である、

(viii) R^3 がベータアミノ酸である、

(ix) R^3 が式 B の部分であり、式中、 m'' が少なくとも1であり、少なくとも1つの d が2である、および

(x) R^3 が式 B の部分であり、式中、 $R^{3'}$ がベータアミノ酸である、

のうちの少なくとも1つが満たされる、ペプチド模倣体。

【請求項 4 0】

B が $C(R^1)(R^{1'})$ である、請求項39に記載のペプチド模倣体。

【請求項 4 1】

B が O である、請求項39に記載のペプチド模倣体。

【請求項 4 2】

B が S である、請求項39に記載のペプチド模倣体。

【請求項 4 3】

B が NR^1 である、請求項39に記載のペプチド模倣体。

【請求項 4 4】

m が 1、2、3、または4であり、少なくとも1つの o が2であり、少なくとも1つの o' が2である、請求項39に記載のペプチド模倣体。

【請求項 4 5】

p が2である、請求項39に記載のペプチド模倣体。

【請求項 4 6】

q が2である、請求項39に記載のペプチド模倣体。

【請求項 4 7】

少なくとも1つの R^2 がベータアミノ酸である、請求項39に記載のペプチド模倣体。

【請求項 4 8】

少なくとも1つの R^2 が式 A の部分であり、式中、 m' が少なくとも1であり、少なくとも1つの b が2である、請求項39に記載のペプチド模倣体。

【請求項 4 9】

少なくとも1つの R^2 が式 A の部分であり、式中、c が2である、請求項39に記載のペプチド模倣体。

【請求項 5 0】

少なくとも1つの R^2 が式 A の部分であり、式中、 $R^{2'}$ がベータアミノ酸である、請求項39に記載のペプチド模倣体。

【請求項 5 1】

R^3 がベータアミノ酸である、請求項39に記載のペプチド模倣体。

【請求項 5 2】

R^3 が式 B の部分であり、式中、 m'' が少なくとも1であり、少なくとも1つの d が2である、請求項39に記載のペプチド模倣体。

【請求項 5 3】

R^3 が式 B の部分であり、式中、 $R^{3'}$ がベータアミノ酸である、請求項39に記載のペプチド模倣体。

【請求項 5 4】

細胞死を促進するための方法であって、

前記細胞を、p53 / hDM2を阻害する請求項1に記載の1つ以上の化合物と、前記1つ以上の化合物が細胞死を促進するのに有効な条件下で接触させることを含む、方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

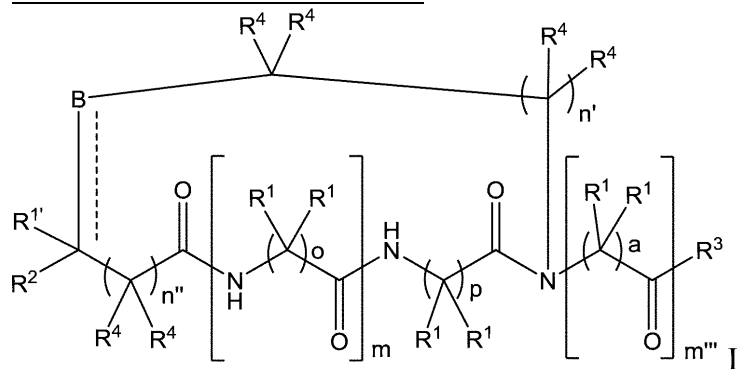
【0013】

水素結合サロゲートヘリックスは、高親和性および特異性で細胞内のタンパク質 - タンパク質相互作用を標的とすることがすでに示されている。タンパク質分解への抵抗性を増加させる HBS ヘリックスの設計が本明細書に概説される。拘束された ペプチドヘリックスにおける ³ アミノ酸残基の慎重な挿入が、HBS 配列の細胞透過性、または高親和性でタンパク質受容体を標的とするそれらの能力を害することなく、所望のタンパク質分解安定性を提供することが見出されている。有意には、これは、HBS アプローチが異種

配列内のヘリックス立体配座を予め組織化することができることを示す。拘束されたペプチドヘリックスの結合したペプチドにおける³アミノ酸残基の慎重な挿入はまた、所望のタンパク質分解安定性を提供することも見出されている。これは、HBS配列の細胞透過性、または高親和性でタンパク質受容体を標的とするそれらの能力を害することなく行うことができることが期待される。

[本発明1001]

安定な内部拘束タンパク質二次構造を有するペプチド模倣体であって、前記ペプチド模倣体が、式Iの化合物：



であり、

式中、

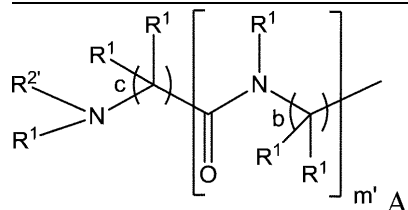
Bが、C(R¹)(R^{1'})、O、S、またはNR¹であり、

が二重結合でありかつ各R^{1'}が存在しない；あるいは

が単結合でありかつ各R^{1'}が独立して水素、アミノ酸側鎖、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはアリールアルキルであり、

各R¹が独立して、水素、アミノ酸側鎖、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはアリールアルキルであり、

R²が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アルファアミノ酸、ベータアミノ酸、ペプチド、標的部分、タグ、-OR⁵(式中、R⁵が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである)、-(CH₂)₀₋₁N(R⁵)₂(式中、各R⁵が独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである)、または式Aの部分：



であり、

式中、

R^{2'}が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アルファアミノ酸、ベータアミノ酸、ペプチド、標的部分、タグ、-OR⁵(式中、R⁵が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール

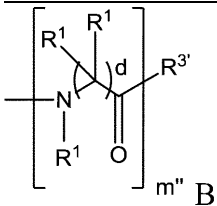
、アリアルアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである)、または - (CH_2)₀₋₁ N (R⁵)₂ (式中、各 R⁵ が独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、アリアルアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである) であり、

m' が0または任意の数であり、

各 b が独立して、1または2であり、

c が1または2であり、

R³ が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、アリアルアルキル、アルファアミノ酸、ベータアミノ酸、ペプチド、標的部分、タグ、- OR⁵ (式中、R⁵ が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、アリアルアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである)、- N (R⁵)₂ (式中、各 R⁵ が独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、アリアルアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである)、または式 B の部分 :



であり、

式中、

R^{3'} が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、アリアルアルキル、アルファアミノ酸、ベータアミノ酸、ペプチド、標的部分、タグ、- OR⁵ (式中、R⁵ が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、アリアルアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである)、または - N (R⁵)₂ (式中、各 R⁵ が独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、アリアルアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである) であり、

m'' が0または任意の数であり、

各 d が独立して、1または2であり、

各 R⁴ が独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、またはアリアルアルキルであり、

m 、 n' 、および n'' がそれぞれ独立して、0、1、2、3、または4であり、 m 、 n' 、および n'' の合計が2~6であり、

m''' が0または1であり、

a が1または2であり、

各 o が独立して、1または2であり、

p が1または2であり、

以下の条件

(i) m が1、2、3、または4であり、少なくとも1つの o が2である、

(i i) p が2である、

(i i i) m''' が1であり、 a が2である、

(i v) R² がベータアミノ酸である、

(v) R² が式 A の部分であり、式中、 m' が少なくとも1であり、少なくとも1つの b が2である、

(v i) R² が式 A の部分であり、式中、 c が2である、

(v i i) R² が式 A の部分であり、式中、R^{2'} がベータアミノ酸である、

(v i i i) R³がベータアミノ酸である、

(i x) R³が式 B の部分であり、式中、m''が少なくとも1であり、少なくとも1つの d が2である、および

(x) R³が式 B の部分であり、式中、R^{3'}がベータアミノ酸である、

のうちの少なくとも1つが満たされる、ペプチド模倣体。

[本発明1002]

B が C (R¹) (R^{1'}) である、本発明1001のペプチド模倣体。

[本発明1003]

B が O である、本発明1001のペプチド模倣体。

[本発明1004]

B が S である、本発明1001のペプチド模倣体。

[本発明1005]

B が N R¹ である、本発明1001のペプチド模倣体。

[本発明1006]

前記化合物の大環状部分には9～12個の原子がある、本発明1001のペプチド模倣体。

[本発明1007]

前記化合物の大環状部分には11個の原子がある、本発明1006のペプチド模倣体。

[本発明1008]

前記化合物の大環状部分には12～15個の原子がある、本発明1001のペプチド模倣体。

[本発明1009]

前記化合物の大環状部分には14個の原子がある、本発明1008のペプチド模倣体。

[本発明1010]

前記化合物の大環状部分には15～18個の原子がある、本発明1001のペプチド模倣体。

[本発明1011]

前記化合物の大環状部分には17個の原子がある、本発明1010のペプチド模倣体。

[本発明1012]

前記化合物の大環状部分には20～24個の原子がある、本発明1001のペプチド模倣体。

[本発明1013]

前記化合物の大環状部分には22個の原子がある、本発明1012のペプチド模倣体。

[本発明1014]

m が、1、2、3、または4であり、少なくとも1つの o が2である、本発明1001のペプチド模倣体。

[本発明1015]

p が2である、本発明1001のペプチド模倣体。

[本発明1016]

m''' が1であり、a が2である、本発明1001のペプチド模倣体。

[本発明1017]

R²がベータアミノ酸である、本発明1001のペプチド模倣体。

[本発明1018]

R²が式 A の部分であり、式中、m'が少なくとも1であり、少なくとも1つの b が2である、本発明1001のペプチド模倣体。

[本発明1019]

R²が式 A の部分であり、式中、c が2である、本発明1001のペプチド模倣体。

[本発明1020]

R²が式 A の部分であり、式中、R^{2'}がベータアミノ酸である、本発明1001のペプチド模倣体。

[本発明1021]

R³がベータアミノ酸である、本発明1001のペプチド模倣体。

[本発明1022]

R³が式 B の部分であり、式中、m''が少なくとも1であり、少なくとも1つの d が2であ

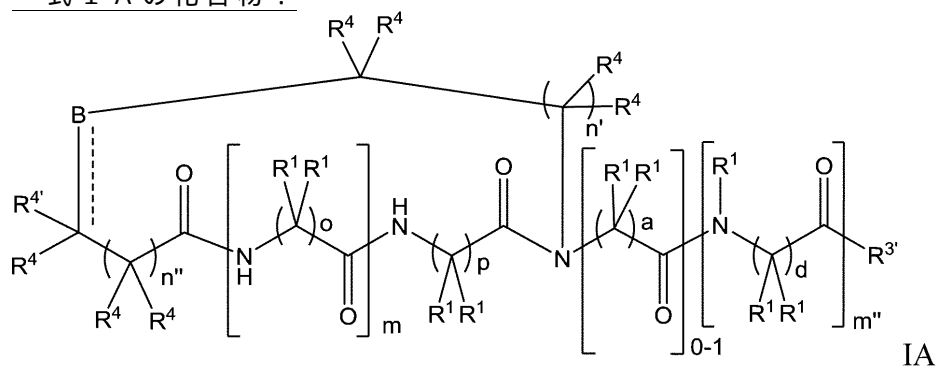
る、本発明1001のペプチド模倣体。

[本発明1023]

R^3 が式Bの部分であり、式中、 $R^{3'}$ がベータアミノ酸である、本発明1001のペプチド模倣体。

[本発明1024]

式I Aの化合物：



であり、

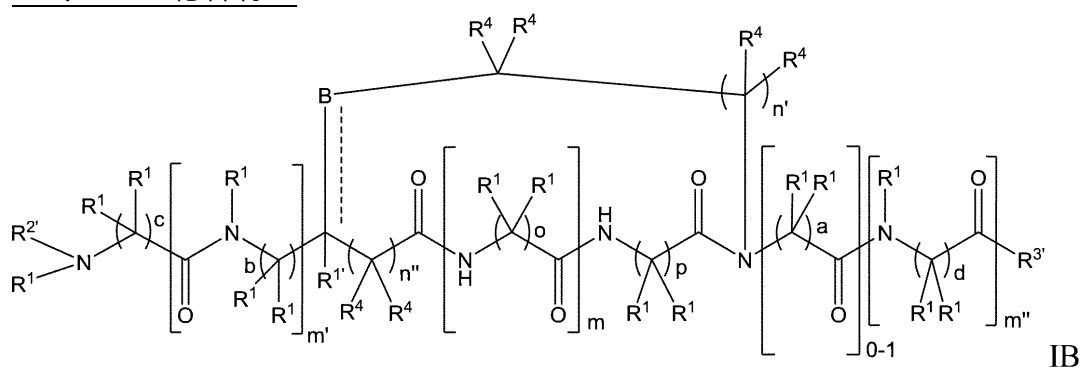
式中、

が二重結合でありかつ $R^{1'}$ および $R^{4'}$ の両方が存在しない；あるいは

が単結合でありかつ $R^{1'}$ が水素、アミノ酸側鎖、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはアリールアルキルであり、かつ $R^{4'}$ が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはアリールアルキルである、本発明1001のペプチド模倣体。

[本発明1025]

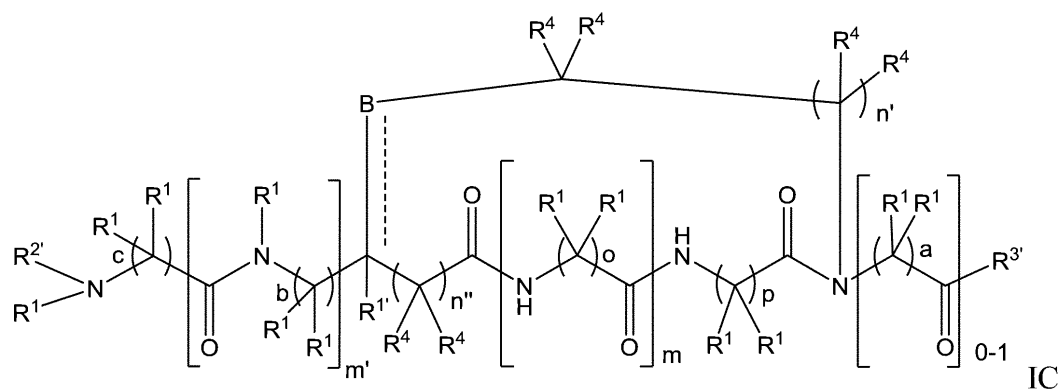
式I Bの化合物：



である、本発明1001のペプチド模倣体。

[本発明1026]

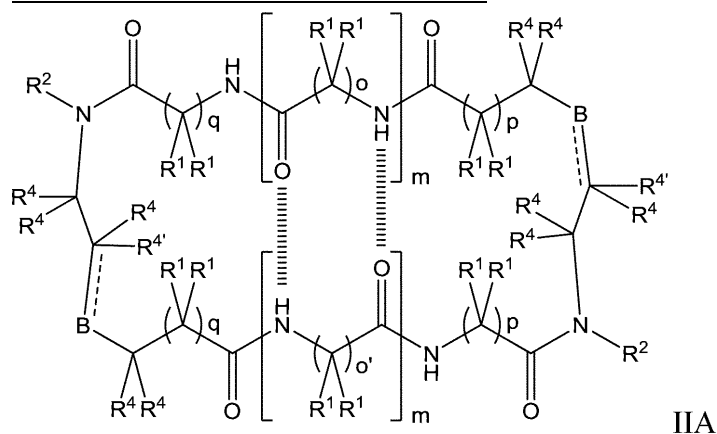
式I Cの化合物：



である、本発明1001のペプチド模倣体。

[本発明1027]

安定な内部拘束タンパク質二次構造を有するペプチド模倣体であって、前記ペプチド模倣体が、式 I I A の化合物：



であり、

式中、

各 B が独立して、C (R¹) (R^{1'})、O、S、または N R¹ であり、

各

が独立して単結合または二重結合であり、ここで、

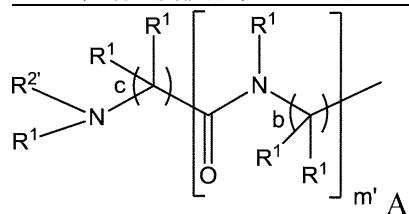
が二重結合の場合、それと結合する R^{1'} および R^{4'} は両方とも存在せず、

が単結合の場合、それと結合する R^{1'} は、水素、アミノ酸側鎖、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはアリールアルキルであり、それと結合する R^{4'} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはアリールアルキルであり、

各 R¹ が独立して、水素、アミノ酸側鎖、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはアリールアルキルであり、

各 R² が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アルファアミノ酸、ベータアミノ酸、ペプチド、標的部分、タグ、- O R⁵ (式中、R⁵ が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである)、- (C H₂)₀₋₁ N (R⁵)₂ (式中、各 R⁵ が独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプ

チド、標的部分、もしくはタグである)、または式 A の部分:



であり、

式中、

$R^{2'}$ が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アルファアミノ酸、ベータアミノ酸、ペプチド、標的部分、タグ、 $-OR^5$ (式中、 R^5 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである)、または $-(CH_2)_{0-1}N(R^5)_2$ (式中、各 R^5 が独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである) であり、

m' が 0 または任意の数であり、

各 b が独立して、1 または 2 であり、

c が 1 または 2 であり、

各 R^4 が独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはアリールアルキルであり、

m が 1、2、3、または 4 であり、

各 o および各 o' が独立して、1 または 2 であるが、但し、それぞれの対応する o および o' が同じであるものとし、

p が 1 または 2 であり、

q が 1 または 2 であり、

以下の条件

(i) m が 1、2、3、または 4 であり、少なくとも 1 つの o が 2 であり、少なくとも 1 つの o' が 2 である、

(ii) p が 2 である、

(iii) q が 2 である、

(iv) 少なくとも 1 つの R^2 がベータアミノ酸である、

(v) 少なくとも 1 つの R^2 が式 A の部分であり、式中、 m' が少なくとも 1 であり、少なくとも 1 つの b が 2 である、

(vi) 少なくとも 1 つの R^2 が式 A の部分であり、式中、 c が 2 である、および

(vii) 少なくとも 1 つの R^2 が式 A の部分であり、式中、 $R^{2'}$ がベータアミノ酸である、

のうちの少なくとも 1 つが満たされる、ペプチド模倣体。

[本発明1028]

B が $C(R^1)(R^{1'})$ である、本発明1027のペプチド模倣体。

[本発明1029]

B が O である、本発明1027のペプチド模倣体。

[本発明1030]

B が S である、本発明1027のペプチド模倣体。

[本発明1031]

B が NR^1 である、本発明1027のペプチド模倣体。

[本発明1032]

m が 1、2、3、または 4 であり、少なくとも 1 つの o が 2 であり、少なくとも 1 つの o' が 2

である、本発明1027のペプチド模倣体。

[本発明1033]

p が2である、本発明1027のペプチド模倣体。

[本発明1034]

q が2である、本発明1027のペプチド模倣体。

[本発明1035]

少なくとも1つの R^2 がベータアミノ酸である、本発明1027のペプチド模倣体。

[本発明1036]

少なくとも1つの R^2 が式 A の部分であり、式中、 m' が少なくとも1であり、少なくとも1つの b が2である、本発明1027のペプチド模倣体。

[本発明1037]

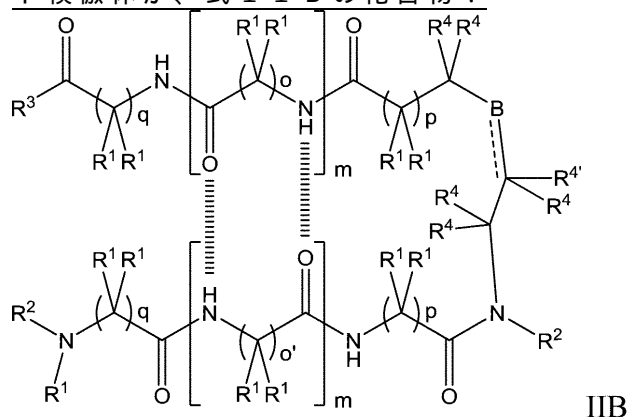
少なくとも1つの R^2 が式 A の部分であり、式中、c が2である、本発明1027のペプチド模倣体。

[本発明1038]

少なくとも1つの R^2 が式 A の部分であり、式中、 $R^{2'}$ がベータアミノ酸である、本発明1027のペプチド模倣体。

[本発明1039]

安定な内部拘束タンパク質二次構造を有するペプチド模倣体であって、前記ペプチド模倣体が、式 I I B の化合物：



であり、

式中、

B が、 $C(R^1)(R^{1'})$ 、O、S、または NR^1 であり、

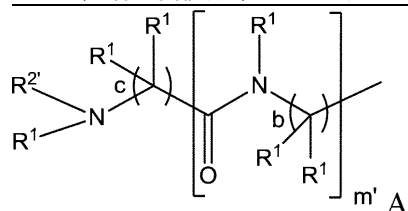
が二重結合でありかつ $R^{1'}$ および $R^{4'}$ の両方が存在しない；あるいは

が単結合でありかつ $R^{1'}$ が水素、アミノ酸側鎖、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはアリールアルキルであり、かつ $R^{4'}$ が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはアリールアルキルであり、

各 R^1 が独立して、水素、アミノ酸側鎖、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはアリールアルキルであり、

各 R^2 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アルファアミノ酸、ベータアミノ酸、ペプチド、標的部分、タグ、 $-OR^5$ (式中、 R^5 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである)、 $-(CH_2)_{0-1}N(R^5)_2$ (式中、各 R^5 が独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプ

チド、標的部分、もしくはタグである)、または式 A の部分:



であり、

式中、

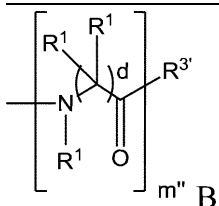
$R^{2'}$ が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アルファアミノ酸、ベータアミノ酸、ペプチド、標的部分、タグ、 $-OR^5$ (式中、 R^5 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである)、または $-(CH_2)_{0-1}N(R^5)_2$ (式中、各 R^5 が独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである) であり、

m' が 0 または任意の数であり、

各 b が独立して、1 または 2 であり、

c が 1 または 2 であり、

R^3 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アルファアミノ酸、ベータアミノ酸、ペプチド、標的部分、タグ、 $-OR^5$ (式中、 R^5 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである)、 $-N(R^5)_2$ (式中、各 R^5 が独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである)、または式 B の部分:



であり、

式中、

$R^{3'}$ が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アルファアミノ酸、ベータアミノ酸、ペプチド、標的部分、タグ、 $-OR^5$ (式中、 R^5 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである)、または $-N(R^5)_2$ (式中、各 R^5 が独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アシル、ペプチド、標的部分、もしくはタグである) であり、

m'' が 0 または任意の数であり、

各 d が独立して、1 または 2 であり、

各 R^4 が独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはアリールアルキルであり、

m が 1、2、3、または 4 であり、

各 o および各 o' が独立して、1 または 2 であるが、但し、それぞれの対応する o お

よび o' が同じであるものとし、

p が1または2であり、

q が1または2であり、

以下の条件

(i) m が1、2、3、または4であり、少なくとも1つの o が2であり、少なくとも1つの o' が2である、

(i i) p が2である、

(i i i) q が2である、

(i v) 少なくとも1つの R^2 がベータアミノ酸である、

(v) 少なくとも1つの R^2 が式 A の部分であり、式中、 m' が少なくとも1であり、少なくとも1つの b が2である、

(v i) 少なくとも1つの R^2 が式 A の部分であり、式中、 c が2である、

(v i i) 少なくとも1つの R^2 が式 A の部分であり、式中、 $R^{2'}$ がベータアミノ酸である、

(v i i i) R^3 がベータアミノ酸である、

(i x) R^3 が式 B の部分であり、式中、 m'' が少なくとも1であり、少なくとも1つの d が2である、および

(x) R^3 が式 B の部分であり、式中、 $R^{3'}$ がベータアミノ酸である、

のうちの少なくとも1つが満たされる、ペプチド模倣体。

[本発明1040]

B が $C(R^1)(R^{1'})$ である、本発明1039のペプチド模倣体。

[本発明1041]

B が O である、本発明1039のペプチド模倣体。

[本発明1042]

B が S である、本発明1039のペプチド模倣体。

[本発明1043]

B が NR^1 である、本発明1039のペプチド模倣体。

[本発明1044]

m が1、2、3、または4であり、少なくとも1つの o が2であり、少なくとも1つの o' が2である、本発明1039のペプチド模倣体。

[本発明1045]

p が2である、本発明1039のペプチド模倣体。

[本発明1046]

q が2である、本発明1039のペプチド模倣体。

[本発明1047]

少なくとも1つの R^2 がベータアミノ酸である、本発明1039のペプチド模倣体。

[本発明1048]

少なくとも1つの R^2 が式 A の部分であり、式中、 m' が少なくとも1であり、少なくとも1つの b が2である、本発明1039のペプチド模倣体。

[本発明1049]

少なくとも1つの R^2 が式 A の部分であり、式中、 c が2である、本発明1039のペプチド模倣体。

[本発明1050]

少なくとも1つの R^2 が式 A の部分であり、式中、 $R^{2'}$ がベータアミノ酸である、本発明1039のペプチド模倣体。

[本発明1051]

R^3 がベータアミノ酸である、本発明1039のペプチド模倣体。

[本発明1052]

R^3 が式 B の部分であり、式中、 m'' が少なくとも1であり、少なくとも1つの d が2である、本発明1039のペプチド模倣体。

[本 発 明 1053]

R³が式Bの部分であり、式中、R^{3'}がベータアミノ酸である、本発明1039のペプチド模倣体。

[本 発 明 1054]

細胞死を促進するための方法であって、

前記細胞を、p53 / hDM2を阻害する本発明1001の1つ以上の化合物と、前記1つ以上の化合物が細胞死を促進するのに有効な条件下で接触させることを含む、方法。