(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-525723
(P2024-525723A)
(43)公表日　令和6年7月12日(2024.7.12)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07K	*7/54 (2006.01)*	C07K	7/54	ZNA　4C084
A61K	*38/12 (2006.01)*	A61K	38/12	4H045
A61P	*1/04 (2006.01)*	A61P	1/04	
A61P	*1/16 (2006.01)*	A61P	1/16	
A61P	*1/18 (2006.01)*	A61P	1/18	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全335頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-501737(P2024-501737)
(86)(22)出願日　令和4年7月14日(2022.7.14)
(85)翻訳文提出日　令和6年3月12日(2024.3.12)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/037202
(87)国際公開番号　WO2023/288017
(87)国際公開日　令和5年1月19日(2023.1.19)
(31)優先権主張番号　63/221,854
(32)優先日　令和3年7月14日(2021.7.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　509087759
ヤンセン バイオテツク，インコーポレーテツド
アメリカ合衆国ペンシルベニア州１９０４４ホーシヤム・リツジビユードライブ８００／８５０
(71)出願人　515092183
プロタゴニスト セラピューティクス，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４５６０， ニューアーク， ゲートウェイ ブールバード ７７０７， スイート １４０
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　インターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤

(57)【要約】
本発明は、自己免疫性炎症並びに関連する疾患及び障害の治療のための、インターロイキン－２３受容体（ＩＬ－２３Ｒ）の新規な二環式ペプチド阻害剤又はその医薬的に許容される塩、対応する医薬組成物、方法及び／又は使用に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下のアミノ酸配列を含む式（Ｉ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって：
Ｒ１－Ｘ４－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－ＡＥＦ－Ｘ１１－Ｘ１２－Ｘ１３－Ｎ－Ｘ１５－ｍｅＧ－Ｒ２（Ｉ）
式中、
Ｒ１は、７Ａｈｐ、６Ａｈｘ、５Ａｖａ、Ｐｅｇ２、ＡＥＥＰ、又はＡＥＥＰ（Ｎｓ）であり；
Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ５は、Ｎ又はＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であり；
Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、３Ｐｙａ、７（２ＣｌＰｈ）Ｗ、７（３（１ＮＭｅｐｉｐ）ｐｙｒａｚ）Ｗ、７（３（６ＡｚａＩｎｄ１Ｍｅ））Ｗ、７（３ＣＦ３ＴＡＺＰ）Ｗ、７（３ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（３ＮＰｙｒａｚＰｈ）Ｗ、７（３ＮｐｙｒｌｏｎｅＰｈ）Ｗ、７（３ＵｒＰｈ）Ｗ、７（４（ＣｐＣＮＰｈ））Ｗ、７（４ＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（４ＯＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＯＭｅＰｈ）Ｗ、７（４Ｐａｚ）Ｗ、７（５（２（４ＯＭｅＰｈ）Ｐｙｒ））Ｗ、７（５（Ｉｎａ７Ｐｙｒ））Ｗ、７（６（１）７ｄＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（６（２ＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（７（１２４ＴＡＺＰ））Ｗ、７（７Ｉｍｚｐｙ）Ｗ、７ＢｒＷ、７ＥｔＷ、７ＰｈＷ、７ＰｙｒＷ、Ａ、ＢＴ、又はＤ７ＭｅＷであり；
Ｘ８は、ＫＡｃ、Ｑ、Ｋ（ＮＭｅＡｃ）、Ｋ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）、ｄＫＡｃ、ｄＱ、ｄＫ（ＮＭｅＡｃ）、又はｄＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ　１８ＯＨ）であり；
Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；
Ｘ１２は、ＴＨＰ又はａＭｅＫであり；
Ｘ１３は、Ｅ、ｄＥ、ｈＥ、Ｄ、ｄＤ、又はｈＳｅｒであり；
Ｘ１５は、存在しないか、又は３Ｐｙａ、３ＭｅＨ、Ｈ、Ｆ、ｈＦ、Ｙ、ｄＹ、Ｙ（ＣＨＦ２）、ＰＡＦ、ｏＡＭＰｈｅ、Ｆ（ＣＦ３）、ｄＰａｆ、Ｄ３Ｐｙａ、ＡＣＩＰＡ（ＳＲ）、６ＯＨ３Ｐｙａ、５ＰｙｒｉｍｉｄＡｌａ、５ＭｅＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、５ＭｅＨ、５ＡｍＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４ＴｒｉａｚｏｌＡｌａ、４ＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４Ｐｙａ、３ＱｕｉｎｏｌＡｌａ、３ＯＨＰｈｅ、３ＡｍＰｙｒａｚｏｌＡｌａ、２ＡｍＴｙｒ、１ＭｅＨ、ＴＨＰ、ｂＡｌａ、ＮＭｅｄＹ、Ｋ、ｄＫ、ＮＭｅＹ、ＮｍｅｄＹ、Ｎ、ｄＨ、ｄＮ、ｄＬ、Ａｉｂｏｒ　Ｌであり；
Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、又は－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり；
インターロイキン－２３受容体の前記二環式ペプチド阻害剤は、
・Ｘ４とＸ９との間に第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合；及び
・Ｒ１とＸ１３との間に第２のアミド結合又はチオエーテル結合；
を形成することによって環化され、
Ｒ２の各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されている、
二環式ペプチド阻害剤。
【請求項２】
以下のアミノ酸配列を含む式（ＩＩ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって：
Ｒ１－Ｘ３－Ｘ４－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｋ（Ａｃ）－Ｘ９－ＡＥＦ－Ｘ１１－ＴＨＰ－Ｘ１３－Ｎ－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｒ２（ＩＩ）

式中、
Ｒ１は、Ｇａｂａ、ｐＦＳ、ｂＡｌａ又はＨＯＣ１６ｇＥＰＥＧ２ＰＥＧ２ｏｒｎ（ｄＯｒｎ（ＨＯＣ１６ｇＥＰＥＧ２ＰＥＧ２）ともいう）であり；
Ｘ３は、ｄＲ、Ｇ、Ｋ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）、Ｒ、ｄＧ、又はｄＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であり；
Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ５は、Ｎ又はＱであり；
Ｘ７は、７ＭｅＷ又はＷであり；
Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣである；
二環式ペプチド阻害剤。
【請求項３】
Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；
Ｘ１３は、Ｅ、ｄＥ、Ｄ、ｄＤ、又はＤａｐ（ｐＦ（６））であり；
Ｘ１５は、存在しないか、又は３Ｐｙａ、３ＭｅＨ、Ｈ、Ｆ、ｈＦ、Ｙ、ｄＹ、Ｙ（ＣＨＦ２）、ＰＡＦ、ｏＡＭＰｈｅ、Ｆ（ＣＦ３）、ｄＰａｆ、Ｄ３Ｐｙａ、ＡＣＩＰＡ（ＳＲ）、６ＯＨ３Ｐｙａ、５ＰｙｒｉｍｉｄＡｌａ、５ＭｅＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、５ＭｅＨ、５ＡｍＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４ＴｒｉａｚｏｌＡｌａ、４ＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４Ｐｙａ、３ＱｕｉｎｏｌＡｌａ、３ＯＨＰｈｅ、３ＡｍＰｙｒａｚｏｌＡｌａ、２ＡｍＴｙｒ、１ＭｅＨ、ＴＨＰ、ｂＡｌａ、ＮＭｅｄＹ、Ｋ、ｄＫ、ＮＭｅＹ、ＮＭｅｄＹ、Ｎ、ｄＨ、ｄＮ、ｄＬ、Ａｉｂ、もしくはＬであり；
Ｘ１６は、存在しないか、又はｍｅＧ、４（Ｒ）ＯＨＰｒｏ、４（Ｓ）ＡｍｉｎｏＰｒｏ、４ｄｉＦＰｒｏ、５（Ｒ）ｄｉＭｅＰｒｏ、ａＭｅＰ、Ｎ（３ＡｍＢｅｎｚｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｃｙｃｌｏｈｅｘｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｉｓｏｂｕｔｙｌ）Ｇｌｙ、Ｐ、ｄＰ、Ｋ、ｄＫ、Ｅ、ｄＥ、Ｒ、ｄＲ、Ｂ、もしくはｄＤであり；
Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、又は－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり；
インターロイキン－２３受容体の前記二環式ペプチド阻害剤は、
・Ｘ４とＸ９との間に第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合；及び
・Ｒ１とＸ１３との間に第２の結合；
を形成することによって環化され、
Ｒ２の各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されている。
【請求項４】
以下のアミノ酸配列を含む式（ＩＩＩ’）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって：
Ｒ１－Ｘ３－Ｘ４－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－Ｘ１０－Ｘ１１－Ｘ１２－Ｘ１３－Ｎ－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｒ２（ＩＩＩ’）
式中、
Ｒ１は、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、又はＣｌ、Ｆ、もしくはシアノで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、５Ｃｐａ、あるいはｃＰＥＧ３ａＣＯであり；
Ｘ３は、Ｒ５Ｈ、Ｒ６Ｈ、Ｒ７Ｈ、Ｓ５Ｈ、Ｓ６Ｈ、Ｓ７Ｈ、Ｋ、ｄＫ、Ｏｒｎ、ｄ－Ｏｒｎ、Ｄａｐ、Ｄａｂ（ＣＯＣＨ２）、ｄＨｅ、又はｈＫであり；
Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ５は、Ｎ、Ｑ又はＮ（Ｎ（Ｍｅ）２）、ｄＮ、ｄＱ又はｄＮ（Ｎ（Ｍｅ）２）であり；
Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、３Ｐｙａ、７（２ＣｌＰｈ）Ｗ、７（３（１ＮＭｅｐｉｐ）ｐｙｒａｚ）Ｗ、７（３（６ＡｚａＩｎｄ１Ｍｅ））Ｗ、７（３ＣＦ３ＴＡＺＰ）Ｗ、７（３ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（３ＮＰｙｒａｚＰｈ）Ｗ、７（３ＮｐｙｒｌｏｎｅＰｈ）Ｗ、７

（３ＵｒＰｈ）Ｗ、７（４（ＣｐＣＮＰｈ））Ｗ、７（４ＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（４ＯＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＯＭｅＰｈ）Ｗ、７（４Ｐａｚ）Ｗ、７（５（２（４ＯＭｅＰｈ）Ｐｙｒ））Ｗ、７（５（Ｉｎａ７Ｐｙｒ））Ｗ、７（６（１）７ｄＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（６（２ＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（７（１２４ＴＡＺＰ））Ｗ、７（７ＩｍｚｐｙＷ、７ＢｒＷ、７ＥｔＷ、７ＰｈＷ、７ＰｙｒＷ、Ａ、ＢＴ、又は７ＭｅｄＷであり；Ｘ８は、Ｋ（Ａｃ）、Ｑ、Ｋ（ＮＭｅＡｃ）、ｄＫ（Ａｃ）、ｄＱ、又はｄＫ（ＮＭｅＡｃ）であり；

Ｘ８は、ＫＡｃ、Ｑ、Ｋ（ＮＭｅＡｃ）、ｄＫ、ｄＱ、ｄＫＡｃ、又はｄＫ（ＮＭｅＡｃ）であり；

Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ１０は、ＡＥＦ又はＴＭＡＰＦであり；

Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；Ｘ１２は、ＴＨＰ又はａＭｅＫであり；

Ｘ１３は、Ｒ５Ｈ、Ｒ６Ｈ、Ｒ７Ｈ、Ｓ５Ｈ、Ｓ６Ｈ、Ｓ７Ｈ、Ｃ、Ｅ、ｈＥ、ＫＮＭｅ、ｄＣ、ｄＥ、ｄｈＥ、又はｄＫＮＭｅであり；

Ｘ１５は、３Ｐｙａであり、

Ｘ１６は、ｍｅＧであり；

Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、又は－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり；

インターロイキン－２３受容体の前記二環式ペプチド阻害剤は、

・Ｘ４とＸ９との間に第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合；及び

・Ｘ３とＸ１３との間に第２のアミド結合、チオエーテル結合、又は脂肪族結合；

を形成することによって環化され、

Ｒ２の各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されている、

二環式ペプチド阻害剤。

【請求項５】

以下のアミノ酸配列を含む式（ＩＶ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって：

Ｒ１－Ｘ３－Ｘ４－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－ＡＥＦ－Ｘ１１－ＴＨＰ－Ｘ１３－Ｎ－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｒ２（ＩＶ）

式中、

Ｒ１は、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、もしくはＣｌ、Ｆ、もしくはシアノで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、７Ａｈｐ、６Ａｈｘ、又は５Ａｖａであり；

Ｘ３は、存在しないか、又はｄＲ、Ｒ、ｄＯｒｎ、もしくはＯｒｎであり；

Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ５は、Ｑ、ｄＱ、ｄＮ、又はＮであり；

Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、３Ｐｙａ、７（２ＣｌＰｈ）Ｗ、７（３（１ＮＭｅｐｉｐ）ｐｙｒａｚ）Ｗ、７（３（６ＡｚａＩｎｄ１Ｍｅ））Ｗ、７（３ＣＦ３ＴＡＺＰ）Ｗ、７（３ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（３ＮＰｙｒａｚＰｈ）Ｗ、７（３ＮｐｙｒｌｏｎｅＰｈ）Ｗ、７（３ＵｒＰｈ）Ｗ、７（４（ＣｐＣＮＰｈ））Ｗ、７（４ＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（４ＯＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＯＭｅＰｈ）Ｗ、７（４Ｐａｚ）Ｗ、７（５（２（４ＯＭｅＰｈ）Ｐｙｒ））Ｗ、７（５（Ｉｎａ７Ｐｙｒ））Ｗ、７（６（１）７ｄＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（６（２ＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（７（１２４ＴＡＺＰ））Ｗ、７（７ＩｍｚｐｙＷ、７ＢｒＷ、７ＥｔＷ、７ＰｈＷ、７ＰｙｒＷ、Ａ、ＢＴ、又は７ＭｅｄＷであり；

Ｘ８は、ＫＡｃ、Ｑ、ｄＫＡｃ、又はｄＱであり；

Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ

）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；

Ｘ１３は、Ｅ、ａＭｅＥ、Ａａｄ、ｈＥ、Ｋ、ｄＥ、ｄＡａｄ、ｄｈＥ、又はｄＫであり；

Ｘ１５は、存在しないか、又は３Ｐｙａ、３ＭｅＨ、Ｈ、Ｆ、ｈＦ、Ｙ、ｄＹ、Ｙ（ＣＨＦ２）、ＰＡＦ、ｏＡＭＰｈｅ、Ｆ（ＣＦ３）、ｄＰａｆ、Ｄ３Ｐｙａ、ＡＣＩＰＡ（ＳＲ）、６ＯＨ３Ｐｙａ、５ＰｙｒｉｍｉｄＡｌａ、５ＭｅＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、５ＭｅＨ、５ＡｍＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４ＴｒｉａｚｏｌＡｌａ、４ＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４Ｐｙａ、３ＱｕｉｎｏｌＡｌａ、３ＯＨＰｈｅ、３ＡｍＰｙｒａｚｏｌＡｌａ、２ＡｍＴｙｒ、１ＭｅＨ、ＴＨＰ、ｂＡｌａ、ＮＭｅｄＹ、Ｋ、ｄＫ、ＮＭｅＹ、Ｎ、ｄＨ、ｄＮ、ｄＬ、Ａｉｂ、もしくはＬであり；

Ｘ１６は、存在しないか、又はｍｅＧ、４（Ｒ）ＯＨＰｒｏ、４（Ｓ）ＡｍｉｎｏＰｒｏ、４ｄｉＦＰｒｏ、５（Ｒ）ｄｉＭｅＰｒｏ、ａＭｅＰ、Ｎ（３ＡｍＢｅｎｚｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｃｙｃｌｏｈｅｘｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｉｓｏｂｕｔｙｌ）Ｇｌｙ、Ｐ、ｄＰ、Ｋ、ｄＫ、Ｅ、ｄＥ、Ｒ、ｄＲ、Ｂ、もしくはｄＤであり；

Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、又は－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり；

インターロイキン－２３受容体の前記二環式ペプチド阻害剤は、

・Ｘ４とＸ９との間に第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合；及び

・ＡＥＦとＸ１３との間に第２のアミド結合；

を形成することによって環化され、

Ｒ２の各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されている、

二環式ペプチド阻害剤。

【請求項６】

以下のアミノ酸配列を含む式（Ｖ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって：

Ｒ１－Ｘ４－Ｎ－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－Ｆ４ＣＯＮＨ２－Ｘ１１－ＴＨＰ－Ｘ１３－Ｎ－３Ｐｙａ－ｍｅＧ－Ｒ２（Ｖ）

式中、

Ｒ１は、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、又はＣｌ、Ｆ、もしくはシアノで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－であり；

Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、３Ｐｙａ、７（２ＣｌＰｈ）Ｗ、７（３（１ＮＭｅｐｉｐ）ｐｙｒａｚ）Ｗ、７（３（６ＡｚａＩｎｄ１Ｍｅ））Ｗ、７（３ＣＦ３ＴＡＺＰ）Ｗ、７（３ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（３ＮＰｙｒａｚＰｈ）Ｗ、７（３ＮｐｙｒｌｏｎｅＰｈ）Ｗ、７（３ＵｒＰｈ）Ｗ、７（４（ＣｐＣＮＰｈ））Ｗ、７（４ＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（４ＯＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＯＭｅＰｈ）Ｗ、７（４Ｐａｚ）Ｗ、７（５（２（４ＯＭｅＰｈ）Ｐｙｒ））Ｗ、７（５（Ｉｎａ７Ｐｙｒ））Ｗ、７（６（１）７ｄＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（６（２ＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（７（１２４ＴＡＺＰ））Ｗ、７（７Ｉｍｚｐｙ）Ｗ、７ＢｒＷ、７ＥｔＷ、７ＰｈＷ、７ＰｙｒＷ、Ａ、ＢＴ、又はＤ７ＭｅＷであり；

Ｘ８は、Ｋ又はｄＫであり；

Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；

Ｘ１３は、Ｅ、ｄＥ、Ｄ、又はｄＤであり；

Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）

、又は－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり；
インターロイキン－２３受容体の前記二環式ペプチド阻害剤は、
・Ｘ４とＸ９との間に第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合；
・Ｘ８とＸ１３との間に第２のアミド結合；
を形成することによって環化され、
Ｒ２の各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されている、
二環式ペプチド阻害剤。

【請求項７】

以下のアミノ酸配列を含む式（ＶＩ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって：

Ｒ１－Ｘ３－Ａ－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ａ－ＡＥＦ－Ｘ１１－ＴＨＰ－Ｘ１３－Ｎ－Ｘ１５－Ｒ２（ＶＩ）

式中、
Ｒ１は、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、又はＣｌ、Ｆ、もしくはシアノで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－であり；
Ｘ３は、Ｅ、ｄＥ、Ｄ、又はｄＤであり；
Ｘ５は、Ｅ、ｄＥ、Ｄ、又はｄＤであり；
Ｘ７は、Ｗ又は７ＭｅＷであり；
Ｘ８は、ＫＡｃ又はｄＫ（Ａｃ）であり；
Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；
Ｘ１３は、ＫＡｃ又はｄＫ（Ａｃ）であり；
Ｘ１５は、存在しないか、又は３Ｐｙａ、３ＭｅＨ、Ｈ、Ｆ、ｈＦ、Ｙ、ｄＹ、Ｙ（ＣＨＦ２）、ＰＡＦ、ｏＡＭＰｈｅ、Ｆ（ＣＦ３）、ｄＰａｆ、Ｄ３Ｐｙａ、ＡＣＩＰＡ（ＳＲ）、６ＯＨ３Ｐｙａ、５ＰｙｒｉｍｉｄＡｌａ、５ＭｅＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、５ＭｅＨ、５ＡｍＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４ＴｒｉａｚｏｌＡｌａ、４ＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４Ｐｙａ、３ＱｕｉｎｏｌＡｌａ、３ＯＨＰｈｅ、３ＡｍＰｙｒａｚｏｌＡｌａ、２ＡｍＴｙｒ、１ＭｅＨ、ＴＨＰ、ｂＡｌａ、ＮＭｅｄＹ、Ｋ、ｄＫ、ＮＭｅＹ、Ｎ、ｄＨ、ｄＮ、ｄＬ、Ａｉｂ、もしくはＬであるか、あるいは存在せず；
Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、又は－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり；
インターロイキン－２３受容体の前記二環式ペプチド阻害剤は、
・Ｘ５とＸ１０との間に第１のアミド結合；及び
・Ｘ３とＸ１５との間に第２のアミド結合；
を形成することによって環化され、
Ｒ２の各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されている、
二環式ペプチド阻害剤。

【請求項８】

以下のアミノ酸配列を含む式（ＶＩＩ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって：

Ｒ１－Ｘ３－Ｘ４－Ｎ－Ｔ－Ｘ７－Ｋ（Ａｃ）－Ｘ９－Ｘ１０－Ｘ１１－ＴＨＰ－Ｘ１３－Ｎ－３Ｐｙａ－Ｘ１６－Ｒ２（ＶＩＩ）

式中、
Ｒ１は、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、又はＣｌ、Ｆ、もしくはシアノで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－であり；
Ｘ３は、Ｄ、ｄＫ、Ｅ、ｄＤａｐ、ｄＤ、Ｋ、ｄＥ、又はＤａｐであり；
Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、３Ｐｙａ、７（２ＣｌＰｈ）Ｗ、７（３（１ＮＭｅｐｉｐ）ｐ

ｙｒａｚ）Ｗ、７（３（６ＡｚａＩｎｄ１Ｍｅ））Ｗ、７（３ＣＦ３ＴＡＺＰ）Ｗ、７（３ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（３ＮＰｙｒａｚＰｈ）Ｗ、７（３ＮｐｙｒｌｏｎｅＰｈ）Ｗ、７（３ＵｒＰｈ）Ｗ、７（４（ＣｐＣＮＰｈ））Ｗ、７（４ＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（４ＯＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＯＭｅＰｈ）Ｗ、７（４Ｐａｚ）Ｗ、７（５（２（４ＯＭｅＰｈ）Ｐｙｒ））Ｗ、７（５（Ｉｎａ７Ｐｙｒ））Ｗ、７（６（１）７ｄＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（６（２ＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（７（１２４ＴＡＺＰ））Ｗ、７（７Ｉｍｚｐｙ）Ｗ、７ＢｒＷ、７ＥｔＷ、７ＰｈＷ、７ＰｙｒＷ、Ａ、ＢＴ、又はＤ７ＭｅＷであり；

Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ１０は、ＡＥＦ、Ｆ４ＣＯＮＨ２、又はＦ４０ｍｅであり；

Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；

Ｘ１３は、ＫＡｃ又はｄＫＡｃであり；

Ｘ１６は、存在しないか、又はｍｅＧ、４（Ｒ）ＯＨＰｒｏ、４（Ｓ）ＡｍｉｎｏＰｒｏ、４ｄｉＦＰｒｏ、５（Ｒ）ｄｉＭｅＰｒｏ、ａＭｅＰ、Ｎ（３ＡｍＢｅｎｚｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｃｙｃｌｏｈｅｘｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｉｓｏｂｕｔｙｌ）Ｇｌｙ、Ｐ、ｄＰ、Ｋ、ｄＫ、Ｅ、ｄＥ、Ｒ、ｄＲ、Ｂ、もしくはｄＤであり；

Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、又は－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり；

インターロイキン－２３受容体の前記二環式ペプチド阻害剤は、

・Ｘ４とＸ９との間に第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合；及び

・Ｘ３とＸ１６との間に第２のアミド結合；

を形成することによって環化され、

Ｒ２の各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されている、

二環式ペプチド阻害剤。

【請求項９】

以下のアミノ酸配列を含む式（ＶＩＩＩ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって：

Ｒ１－Ｘ４－Ｘ５－Ｘ６－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－Ｘ１０－Ｘ１１－Ｘ１２－Ｘ１３－Ｘ１４－３Ｐｙａ－ｍｅＧ－Ｒ２（ＶＩＩＩ）

式中、

Ｒ１は、ＣＦ３ＣＯ、５ｃｐａＣＯ、ｃＰｅｇ３ａＣＯ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、又はシアノ、Ｃｌ、Ｆ、もしくはＭｅＣｏで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－であり；

Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ５は、Ｅ、Ｄａｐ、又はＫ（ＮＭｅ）、ｄＥ、Ｄ、ｄＤ、又はｄＫ（ＮＭｅ）であり；

Ｘ６は、Ｔ、Ｌ、ｄＴ、ｄＬ、Ｉ、又はｄＩであり；

Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、３Ｐｙａ、７（２ＣｌＰｈ）Ｗ、７（３（１ＮＭｅｐｉｐ）ｐｙｒａｚ）Ｗ、７（３（６ＡｚａＩｎｄ１Ｍｅ））Ｗ、７（３ＣＦ３ＴＡＺＰ）Ｗ、７（３ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（３ＮＰｙｒａｚＰｈ）Ｗ、７（３ＮｐｙｒｌｏｎｅＰｈ）Ｗ、７（３ＵｒＰｈ）Ｗ、７（４（ＣｐＣＮＰｈ））Ｗ、７（４ＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（４ＯＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＯＭｅＰｈ）Ｗ、７（４Ｐａｚ）Ｗ、７（５（２（４ＯＭｅＰｈ）Ｐｙｒ））Ｗ、７（５（Ｉｎａ７Ｐｙｒ））Ｗ、７（６（１）７ｄＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（６（２ＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（７（１２４ＴＡＺＰ））Ｗ、７（７Ｉｍｚｐｙ）Ｗ、７ＢｒＷ、７ＥｔＷ、７ＰｈＷ、７ＰｙｒＷ、Ａ、ＢＴ、又はＤ７ＭｅＷであり；

Ｘ８は、ＫＡｃ、ＫＰｅｇ１２、ＫＡｃＭｏｒ、Ｑ（Ｎ（Ｍｅ）２）、Ｋ（Ｍｅ）３、

ｈＫ（Ｍｅ）３；Ｋ（ＮＭｅＡｃ）、Ｋ（ｍＰＥＧ１２）、Ａ、又はＱ、ｄＫＡｃ、ｄＫＰｅｇ１２、ｄＫａｃＭｏｒ、ｄＱ（Ｎ（Ｍｅ）２）、ＫＡｃ；ｋＰｅｇ１２、ＫＰｅｇ１２、ＫａｃＭｏｒ、Ｑ（Ｎ（Ｍｅ）２）、Ｋ（Ｍｅ）３、ｈＫ（Ｍｅ）３、Ｋ（ＮＭｅＡｃ）；Ｋ（ｍＰＥＧ１２）、ｄＡ、ｄＱ、ｄｈＫ（Ｍｅ）３、ｄＫ（ＮＭｅＡｃ）、ｄＫ（ｍＰＥＧ１２）、ｄＡ、又はｄＱであり；

Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ１０は、ＡＥＦ又はＡＥＦ（ＮＭｅ）であり；

Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；

Ｘ１２は、ＴＨＰ、ａＭｅＬｅｕ、又はＡであり；

Ｘ１３は、ＫＡｃ、Ａ、Ｌ、Ｋ（ＮＭｅＡｃ）、Ｑ（Ｎ（Ｍｅ）２））、Ｋ（Ｍｅ）３、Ｅ、ｄＫＡｃ、ｄＡ；ｄＬ、ｄＫ（ＮＭｅＡｃ）、ｄＱ（Ｎ（Ｍｅ）２））、ｄＫ（Ｍｅ）３、又はｄＥであり；

Ｘ１４は、Ｌ、Ｎ、又はＳであり；

Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、又は－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり；

インターロイキン－２３受容体の前記二環式ペプチド阻害剤は、

・Ｘ４とＸ９との間に第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合；及び

・Ｘ５とＸ１０との間に第２のアミド結合又は脂肪族（ＲＣＭ）結合；

を形成することによって環化され、

Ｒ２の各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されている、

二環式ペプチド阻害剤。

【請求項１０】

以下のアミノ酸配列を含む式（ＩＸ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって：

Ｒ１　－Ｘ３　－Ｘ４－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－Ｘ１０－Ｘ１１－ＴＨＰ－Ｘ１３－Ｘ１４－３Ｐｙａ－ｍｅＧ－Ｒ２（ＩＸ）

式中、

Ｒ１は、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、もしくはＣｌ；Ｆ、もしくはシアノで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、又はＨＯＣ１８ｇＥＰＥＧ２ＰＥＧ２ＣＯであり；

Ｘ３は、Ｒ、ｄＲ、Ｋ、ｄＫ、ｄＫ（Ｍｅ）３、Ｋ（Ｍｅ）３、ｄＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）、又はＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であり；

Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ５は、Ｅ又はｄＥであり；

Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、３Ｐｙａ、７（２ＣｌＰｈ）Ｗ、７（３（１ＮＭｅｐｉｐ）ｐｙｒａｚ）Ｗ、７（３（６ＡｚａＩｎｄ１Ｍｅ））Ｗ、７（３ＣＦ３ＴＡＺＰ）Ｗ、７（３ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（３ＮＰｙｒａｚＰｈ）Ｗ、７（３ＮｐｙｒｌｏｎｅＰｈ）Ｗ、７（３ＵｒＰｈ）Ｗ、７（４（ＣｐＣＮＰｈ））Ｗ、７（４ＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（４ＯＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＯＭｅＰｈ）Ｗ、７（４Ｐａｚ）Ｗ、７（５（２（４ＯＭｅＰｈ）Ｐｙｒ））Ｗ、７（５（Ｉｎａ７Ｐｙｒ））Ｗ、７（６（１）７ｄＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（６（２ＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（７（１２４ＴＡＺＰ））Ｗ、７（７ＩｍｚｐｙＷ、７ＢｒＷ、７ＥｔＷ、７ＰｈＷ、７ＰｙｒＷ、Ａ、ＢＴ、又はＤ７ＭｅＷであり；

Ｘ８は、ＫＡｃ又はｄＫ（Ａｃ）であり；

Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ１０は、ＡＥＦ又はＡＥＦ（ＮＭｅ）であり；

Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒ

ｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；
Ｘ１３は、ＫＡｃ、Ｅ、ｄＫ（Ａｃ）又はｄＥであり；
Ｘ１４は、Ｌ、Ｎ又はＳであり；
Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、又は－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり；
インターロイキン－２３受容体の前記二環式ペプチド阻害剤は、
・Ｘ４とＸ９との間に第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合；及び
・Ｘ５とＸ１０との間に第２のアミド結合又は脂肪族（ＲＣＭ）結合；
を形成することによって環化され、
Ｒ２の各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されている、
二環式ペプチド阻害剤。
【請求項１１】
以下のアミノ酸配列を含む式（Ｘ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって：
Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ａ－ＡＥＦ－Ｘ１１－ＴＨＰ－Ｘ１３－３Ｐｙａ（Ｘ）
式中、
Ｘ５は、Ｅ、ｄＥ、Ｄ、又はｄＤであり；
Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、３Ｐｙａ、７（２ＣｌＰｈ）Ｗ、７（３（１ＮＭｅｐｉｐ）ｐｙｒａｚ）Ｗ、７（３（６ＡｚａＩｎｄ１Ｍｅ））Ｗ、７（３ＣＦ３ＴＡＺＰ）Ｗ、７（３ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（３ＮＰｙｒａｚＰｈ）Ｗ、７（３ＮｐｙｒｌｏｎｅＰｈ）Ｗ、７（３ＵｒＰｈ）Ｗ、７（４（ＣｐＣＮＰｈ））Ｗ、７（４ＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（４ＯＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＯＭｅＰｈ）Ｗ、７（４Ｐａｚ）Ｗ、７（５（２（４ＯＭｅＰｈ）Ｐｙｒ））Ｗ、７（５（Ｉｎａ７Ｐｙｒ））Ｗ、７（６（１）７ｄＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（６（２ＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（７（１２４ＴＡＺＰ））Ｗ、７（７Ｉｍｚｐｙ）Ｗ、７ＢｒＷ、７ＥｔＷ、７ＰｈＷ、７ＰｙｒＷ、Ａ、ＢＴ、又はＤ７ＭｅＷであり；
Ｘ８は、ＫＡｃ又はｄＫ（Ａｃ）であり；
Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；
Ｘ１３は、存在しないか、又はＫＡｃもしくはｄＫ（Ａｃ）であり；
インターロイキン－２３受容体の前記二環式ペプチド阻害剤は、
・Ｘ５とＡＥＦとの間に第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合；及び
・Ｘ５のアミノ末端と３Ｐｙａのカルボキシ末端との間に第２の環化；
を形成することによって環化されている、
二環式ペプチド阻害剤。
【請求項１２】
以下のアミノ酸配列を含む式（ＸＩ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって：
Ｒ１－Ｘ４－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－ＡＥＦ－Ｘ１１－ＴＨＰ－Ｘ１３－Ｎ－Ｘ１５－Ｒ２（ＸＩ）
式中、
Ｒ１は、７Ａｈｐ、６Ａｈｘ、５Ａｖａ　ＡＥＥＰ、又はｄＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であり；
Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ５は、Ｎ、Ｑ、ｄＮ又はｄＱであり；
Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、３Ｐｙａ、７（２ＣｌＰｈ）Ｗ、７（３（１ＮＭｅｐｉｐ）ｐｙｒａｚ）Ｗ、７（３（６ＡｚａＩｎｄ１Ｍｅ））Ｗ、７（３ＣＦ３ＴＡＺＰ）Ｗ、７（

３ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（３ＮＰｙｒａｚＰｈ）Ｗ、７（３ＮｐｙｒｌｏｎｅＰｈ）Ｗ、７（３ＵｒＰｈ）Ｗ、７（４（ＣｐＣＮＰｈ））Ｗ、７（４ＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（４ＯＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＯＭｅＰｈ）Ｗ、７（４Ｐａｚ）Ｗ、７（５（２（４ＯＭｅＰｈ）Ｐｙｒ））Ｗ、７（５（Ｉｎａ７Ｐｙｒ））Ｗ、７（６（１）７ｄＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（６（２ＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（７（１２４ＴＡＺＰ））Ｗ、７（７Ｉｍｚｐｙ）Ｗ、７ＢｒＷ、７ＥｔＷ、７ＰｈＷ、７ＰｙｒＷ、Ａ、ＢＴ、又はＤ７ＭｅＷであり；

Ｘ８は、ＫＡｃ、Ｑ、ｄＫＡｃ、又はｄＱであり；

Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；

Ｘ１３は、Ｅ、ｄＥ、Ｄ、又はｄＤであり；

Ｘ１５は、存在しないか、又は３Ｐｙａ、３ＭｅＨ、Ｈ、Ｆ、ｈＦ、Ｙ、ｄＹ、Ｙ（ＣＨＦ２）、ＰＡＦ、ｏＡＭＰｈｅ、Ｆ（ＣＦ３）、ｄＰａｆ、Ｄ３Ｐｙａ、ＡＣＩＰＡ（ＳＲ）、６ＯＨ３Ｐｙａ、５ＰｙｒｉｍｉｄＡｌａ、５ＭｅＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、５ＭｅＨ、５ＡｍＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４ＴｒｉａｚｏｌＡｌａ、４ＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４Ｐｙａ、３ＱｕｉｎｏｌＡｌａ、３ＯＨＰｈｅ、３ＡｍＰｙｒａｚｏｌＡｌａ、２ＡｍＴｙｒ、１ＭｅＨ、ＴＨＰ、ｂＡｌａ、ＮＭｅｄＹ、Ｋ、ｄＫ、ＮＭｅＹ、Ｎ、ｄＨ、ｄＮ、ｄＬ、Ａｉｂ、もしくはＬであり；

Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、又は－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり；

インターロイキン－２３受容体の前記二環式ペプチド阻害剤は、

・Ｘ４とＸ９との間に第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合；及び

・Ｒ１とＸ１３との間に第２のアミド結合又は脂肪族（ＲＣＭ）結合；

を形成することによって環化されており、

Ｒ２の各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されている、

二環式ペプチド阻害剤。

【請求項１３】

以下のアミノ酸配列を含む式（ＸＩＩ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって：

Ｒ１－Ｘ４－Ｎ－Ｘ６－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－ＡＥＦ－２Ｎａｌ－Ｘ１２－Ｘ１３－Ｎ－３Ｐｙａ－Ｘ１６－Ｒ２（ＸＩＩ）

式中、

Ｒ１は、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、又はＣｌ、Ｆ、もしくはシアノで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－であり；

Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ６は、３　Ｈｙｐ、Ｔ、３ＯＨＰｒｏ、又はｄＴであり；

Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、３Ｐｙａ、７（２ＣｌＰｈ）Ｗ、７（３（１ＮＭｅｐｉｐ）ｐｙｒａｚ）Ｗ、７（３（６ＡｚａＩｎｄ１Ｍｅ））Ｗ、７（３ＣＦ３ＴＡＺＰ）Ｗ、７（３ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（３ＮＰｙｒａｚＰｈ）Ｗ、７（３ＮｐｙｒｌｏｎｅＰｈ）Ｗ、７（３ＵｒＰｈ）Ｗ、７（４（ＣｐＣＮＰｈ））Ｗ、７（４ＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（４ＯＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＯＭｅＰｈ）Ｗ、７（４Ｐａｚ）Ｗ、７（５（２（４ＯＭｅＰｈ）Ｐｙｒ））Ｗ、７（５（Ｉｎａ７Ｐｙｒ））Ｗ、７（６（１）７ｄＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（６（２ＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（７（１２４ＴＡＺＰ））Ｗ、７（７Ｉｍｚｐｙ）Ｗ、７ＢｒＷ、７ＥｔＷ、７ＰｈＷ、７ＰｙｒＷ、Ａ、ＢＴ、又はＤ７ＭｅＷであり；

Ｘ８は、Ｒ５Ｈ、Ｒ６Ｈ、Ｒ７Ｈ、Ｓ５Ｈ、Ｓ６Ｈ、又はＳ７Ｈであり；

Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；

Ｘ１２は、Ｒ５Ｈ、Ｒ６Ｈ、Ｒ７Ｈ、Ｓ５Ｈ、Ｓ６Ｈ、又はＳ７Ｈであり；

Ｘ１６は、存在しないか、又はｍｅＧ、４（Ｒ）ＯＨＰｒｏ、４（Ｓ）ＡｍｉｎｏＰｒｏ、４ｄｉＦＰｒｏ、５（Ｒ）ｄｉＭｅＰｒｏ、ａＭｅＰ、Ｎ（３ＡｍＢｅｎｚｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｃｙｃｌｏｈｅｘｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｉｓｏｂｕｔｙｌ）Ｇｌｙ、Ｐ、ｄＰ、Ｋ、ｄＫ、Ｅ、ｄＥ、Ｒ、ｄＲ、Ｂ、もしくはｄＤであり；

Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、又は－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり；

インターロイキン－２３受容体の前記二環式ペプチド阻害剤は、

・Ｘ４とＸ９との間に第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合；及び

・Ｘ３とＸ１０、Ｘ１３、又はＸ１６のうちの１つとの間に第２のアミド結合又は脂肪族（ＲＣＭ）結合；

を形成することによって環化されており、

Ｒ２の各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されている、

二環式ペプチド阻害剤。

【請求項１４】

以下のアミノ酸配列を含む式（ＸＩＩＩ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって：

Ｒ１－Ｘ４－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－ＡＥＦ－２Ｎａｌ－ＴＨＰ－Ｘ１３－Ｎ－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｘ１７－Ｒ２（ＸＩＩＩ）

式中、

Ｒ１は、７Ａｈｐ、６Ａｈｘ、５Ａｖａ、ＡＥＥＰ、又はｄＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であり；

Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ５は、Ｎ、Ｑ、ｄＮ又はｄＱであり；

Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、３Ｐｙａ、７（２ＣｌＰｈ）Ｗ、７（３（ＩＮＭｅｐｉｐ）ｐｙｒａｚ）Ｗ、７（３（６ＡｚａＩｎｄ１Ｍｅ））Ｗ、７（３ＣＦ３ＴＡＺＰ）Ｗ、７（３ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（３ＮＰｙｒａｚＰｈ）Ｗ、７（３ＮｐｙｒｌｏｎｅＰｈ）Ｗ、７（３ＵｒＰｈ）Ｗ、７（４（ＣｐＣＮＰｈ））Ｗ、７（４ＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（４ＯＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＯＭｅＰｈ）Ｗ、７（４Ｐａｚ）Ｗ、７（５（２（４ＯＭｅＰｈ）Ｐｙｒ））Ｗ、７（５（Ｉｎａ７Ｐｙｒ））Ｗ、７（６（１）７ｄＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（６（２ＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（７（１２４ＴＡＺＰ））Ｗ、７（７Ｉｍｚｐｙ）Ｗ、７ＢｒＷ、７ＥｔＷ、７ＰｈＷ、７ＰｙｒＷ、Ａ、ＢＴ、又はＤ７ＭｅＷであり；Ｘ８は、ＫＡｃ、Ｑ、ｄＫＡｃ、又はｄＱであり；

Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；

Ｘ１３は、Ｅ、ｄＥ、Ｄ、又はｄＤであり；

Ｘ１５は、存在しないか、又は３Ｐｙａ、３ＭｅＨ、Ｈ、Ｆ、ｈＦ、Ｙ、ｄＹ、Ｙ（ＣＨＦ２）、ＰＡＦ、ｏＡＭＰｈｅ、Ｆ（ＣＦ３）、ｄＰａｆ、Ｄ３Ｐｙａ、ＡＣＩＰＡ（ＳＲ）、６ＯＨ３Ｐｙａ、５ＰｙｒｉｍｉｄＡｌａ、５ＭｅＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、５ＭｅＨ、５ＡｍＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４ＴｒｉａｚｏｌＡｌａ、４ＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４Ｐｙａ、３ＱｕｉｎｏｌＡｌａ、３ＯＨＰｈｅ、３ＡｍＰｙｒａｚｏｌＡｌａ、２ＡｍＴｙｒ、１ＭｅＨ、ＴＨＰ、ｂＡｌａ、ＮＭｅｄＹ、Ｋ、ｄＫ、ＮＭｅＹ、Ｎ、ｄＨ、ｄＮ、ｄＬ、Ａｉｂ、もしくはＬであり；

Ｘ１６は、存在しないか、又はｍｅＧ、４（Ｒ）ＯＨＰｒｏ、４（Ｓ）ＡｍｉｎｏＰｒｏ、４ｄｉＦＰｒｏ、５（Ｒ）ｄｉＭｅＰｒｏ、ａＭｅＰ、Ｎ（３ＡｍＢｅｎｚｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｃｙｃｌｏｈｅｘｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｉｓｏｂｕｔｙｌ）Ｇｌｙ、Ｐ、ｄＰ、Ｋ、ｄＫ、Ｅ、ｄＥ、Ｒ、ｄＲ、Ｄ、ｄＤ、もしくはＮＭｅＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であり；

Ｘ１７は、存在しないか、又はＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）、もしくはｄＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であり；

Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、又は－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり；

インターロイキン－２３受容体の前記二環式ペプチド阻害剤は、

・Ｘ４とＸ９との間に第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合；及び

・Ｒ１とＸ１３との間に第２のアミド結合；

を形成することによって環化され、

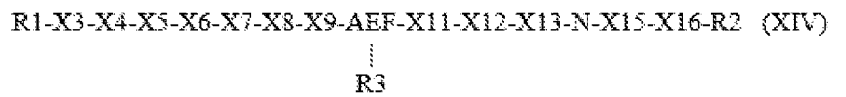
Ｒ２の各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されている、

二環式ペプチド阻害剤。

【請求項１５】

以下のアミノ酸配列を含む式（ＸＩＶ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって：

【化１】



式中、

Ｒ１は、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、又はＣｌ、Ｆもしくはシアノで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－であり；

Ｘ３は、ｄＫ、又はＫであり；

Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ５は、Ｎ、Ｑ、又はＤａｐであり；

Ｘ６は、Ｔ　ｄＫ、又はＫであり；

Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、ｄＷ、又はｄ７ＭｅＷであり；

Ｘ８は、Ｋ（Ａｃ）、Ｑ、ｄＫ（Ａｃ）、又はｄＱであり；

Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；

Ｘ１２は、ＴＨＰ又はａＭｅＬであり；

Ｘ１３は、Ｅ、Ｋ（Ａｃ）、ｄＥ、Ｅ、Ｄ、ｄＤ、又はｄＫ（Ａｃ）であり；

Ｘ１５は、３Ｐｙａ、３ＭｅＨ、Ｈ、Ｆ、ｈＦ、Ｙ、ｄＹ、Ｙ（ＣＨＦ２）、ＰＡＦ、ｏＡＭＰｈｅ、Ｆ（ＣＦ３）、ｄＰａｆ、３Ｐｙａ、ＡＣＩＰＡ（ＳＲ）、６ＯＨ３Ｐｙａ、５ＰｙｒｉｍｉｄＡｌａ、５ＭｅＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、５ＭｅＨ、５ＡｍＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４ＴｒｉａｚｏｌＡｌａ、４ＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４Ｐｙａ、３ＱｕｉｎｏｌＡｌａ、３ＯＨＰｈｅ、３ＡｍＰｙｒａｚｏｌＡｌａ、２ＡｍＴｙｒ、１ＭｅＨ、ＴＨＰ、ｂＡｌａ、ＮＭｅｄＹ、Ｋ、ｄＫ、ＮＭｅＹ、Ｎ、ｄＨ、ｄＮ、ｄＬ、Ａｉｂ、もしくはＬであるか、又は存在せず；

Ｘ１６は、ｍｅＧ、４（Ｒ）ＯＨＰｒｏ、４（Ｓ）ＡｍｉｎｏＰｒｏ、４ｄｉＦＰｒｏ、５（Ｒ）ｄｉＭｅＰｒｏ、ａＭｅＰ、Ｎ（３ＡｍＢｅｎｚｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｃｙｃｌｏｈｅｘｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｉｓｏｂｕｔｙｌ）Ｇｌｙ、Ｐ、ｄＰ、Ｋ、ｄＫ、Ｅ、ｄＥ、Ｒ、ｄＲ、Ｄ、もしくはｄＤであるか、又は存在せず；

Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり、各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されていてもよく；

Ｒ３は、ＰＥＧ４（－ＨＮ［（ＣＨ２）２Ｏ］４（ＣＨ２）２ＣＯ－）、ＰＥＧ４ＤＡ（－ＯＣ［（ＣＨ２）２Ｏ］４（ＣＨ２）２ＣＯ－）、又はＣ６－Ｃ２０飽和もしくは不飽和ジカルボン酸（例えば、１，１０－デカン二酸、１，１２－ドデカン二酸、１，１４－テトラデカン二酸、又は１，１６－ヘキサデカン二酸）であり；

インターロイキン－２３受容体の前記二環式ペプチド阻害剤は、Ｘ４とＸ９との間の第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合、及びＸ１０におけるＡＥＦ残基に付加されたＲ３基と

（ｉ）Ｘ５におけるＤｐｒ残基、

（ｉｉ）Ｘ６におけるＫもしくはｄＫ、又は

（ｉｉｉ）Ｘ１３におけるＫ、ｄＫ、もしくはＥ

との間の第２のアミド結合によって環化されている、

二環式ペプチド阻害剤。

【請求項１６】

以下の式（ＸＶ）のアミノ酸配列を含むインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって：

Ｒ１－Ｘ４－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－ＡＥＦ－Ｘ１１－ＴＨＰ－Ｘ１３－Ｎ－Ｘ１５－Ｒ２（ＸＶ）

式中、

Ｒ１は、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、又はＣｌ、Ｆ、もしくはシアノで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－であり；

Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ５は、Ｅ、ｄＥ、Ｄ、又はｄＤであり；

Ｘ７は、Ｗ、７ｍｅＷ、ｄＷ、又はｄ７ＭｅＷであり；

Ｘ８は、ＫＡｃ、Ｑ、ｄＫＡｃ、又はｄＱであり；

Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；

Ｘ１３は、Ｅ、ＫＡｃ、ｄＥ、Ｄ、ｄＤ、又はｄＫＡｃであり；

Ｘ１５は、存在しないか、又は３Ｐｙａ、３ＭｅＨ、Ｈ、Ｆ、ｈＦ、Ｙ、ｄＹ、Ｙ（ＣＨＦ２）、ＰＡＦ、ｏＡＭＰｈｅ、Ｆ（ＣＦ３）、ｄＰａｆ、Ｄ３Ｐｙａ、ＡＣＩＰＡ（ＳＲ）、６ＯＨ３Ｐｙａ、５ＰｙｒｉｍｉｄＡｌａ、５ＭｅＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、５ＭｅＨ、５ＡｍＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４ＴｒｉａｚｏｌＡｌａ、４ＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４Ｐｙａ、３ＱｕｉｎｏｌＡｌａ、３ＯＨＰｈｅ、３ＡｍＰｙｒａｚｏｌＡｌａ、２ＡｍＴｙｒ、１ＭｅＨ、ＴＨＰ、ｂＡｌａ、ＮＭｅｄＹ、Ｋ、ｄＫ、ＮＭｅＹ、ＮｍｅｄＹ、Ｎ、ｄＨ、ｄＮ、ｄＬ、Ａｉｂ、もしくはＬであり；

Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、又は－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり；

インターロイキン－２３受容体の前記二環式ペプチド阻害剤は、

・Ｘ４とＸ９との間に第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合；及び

・ＡＥＦとＸ５との間に第２のアミド結合；

を形成することによって環化され、

Ｒ２の各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されている、

二環式ペプチド阻害剤。

【請求項１７】

以下のアミノ酸配列を含む式（ＸＶＩ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプ

チド阻害剤であって、前記二環式ペプチド阻害剤は、式（ＸＶＩ）のアミノ酸配列を含み：

Ｒ１－Ｘ４－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－ＡＥＦ－Ｘ１１－ＴＨＰ－Ｘ１３－Ｎ－Ｘ１５－Ｒ２（式ＸＶＩ）

式中、

Ｒ１は、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、又はＣｌ、Ｆ、もしくはシアノで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－であり；

Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ５は、Ｎ、Ｌ、ｄＮ、又はｄＬであり；

Ｘ７は、Ｗ、７ｍｅＷ、ｄＷ、又はｄ７ＭｅＷであり；

Ｘ８は、ＫＡｃ又はｄＫＡｃであり；

Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ１０は、Ｆ４ＣＯＮＨ$_2$、４ＡｍＦ、又はｄＦ４ＣＯＮＨ$_2$であり；

Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；

Ｘ１３は、Ｅ、ｄＫ、ｄＤａｐ、Ｋ、Ｄａｐ、又はｄＥであり；

Ｘ１５は、存在しないか、又は３Ｐｙａ、３ＭｅＨ、Ｈ、Ｆ、ｈＦ、Ｙ、ｄＹ、Ｙ（ＣＨＦ２）、ＰＡＦ、ｏＡＭＰｈｅ、Ｆ（ＣＦ３）、ｄＰａｆ、Ｄ３Ｐｙａ、ＡＣＩＰＡ（ＳＲ）、６ＯＨ３Ｐｙａ、５ＰｙｒｉｍｉｄＡｌａ、５ＭｅＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、５ＭｅＨ、５ＡｍＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４ＴｒｉａｚｏｌＡｌａ、４ＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４Ｐｙａ、３ＱｕｉｎｏｌＡｌａ、３ＯＨＰｈｅ、３ＡｍＰｙｒａｚｏｌＡｌａ、２ＡｍＴｙｒ、１ＭｅＨ、ＴＨＰ、ｂＡｌａ、ＮＭｅｄＹ、Ｋ、ｄＫ、ＮＭｅＹ、Ｎ、ｄＨ、ｄＮ、ｄＬ、Ａｉｂ、もしくはＬであり；

Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、又は－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり；

インターロイキン－２３受容体の前記二環式ペプチド阻害剤は、

・Ｘ４とＸ９との間に第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合；及び

・Ｘ１３とＸ１５との間、又はＸ１３とＸ１６との間に第２のアミド結合；

を形成することによって環化され、

Ｒ２の各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されている、

二環式ペプチド阻害剤。

【請求項１８】

以下のアミノ酸配列を含む式（ＸＶＩＩ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって：

Ｒ１－Ｘ３－Ｘ４－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－Ｘ１０－Ｘ１１－ＴＨＰ－Ｘ１３－Ｘ１４－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｒ２（ＸＶＩＩ）

式中、

Ｒ１は、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、又はＣｌ、Ｆ、もしくはシアノで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－であり；

Ｘ３は、Ｏｒｎ、Ｅ、ｄＯｒｎ、又はｄＥであり；

Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ５は、Ｎ又はｄＮであり；

Ｘ７は、Ｗ、７ｍｅＷ、ｄＷ、又はｄ７ＭｅＷであり；

Ｘ８は、ＫＡｃ又はｄＫＡｃであり；

Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ１０は、Ｆ４ＣＯＮＨ２又はＡＥＦであり；

Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒ

ｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；
Ｘ１３は、Ｅ、ＫＡｃ、ｄＫＡｃ、又はｄＥであり；
Ｘ１４は、存在しないか、又はＮであり；
Ｘ１５は、存在しないか、又は３Ｐｙａ、３ＭｅＨ、Ｈ、Ｆ、ｈＦ、Ｙ、ｄＹ、Ｙ（ＣＨＦ２）、ＰＡＦ、ｏＡＭＰｈｅ、Ｆ（ＣＦ３）、ｄＰａｆ、Ｄ３Ｐｙａ、ＡＣＩＰＡ（ＳＲ）、６ＯＨ３Ｐｙａ、５ＰｙｒｉｍｉｄＡｌａ、５ＭｅＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、５ＭｅＨ、５ＡｍＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４ＴｒｉａｚｏｌＡｌａ、４ＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４Ｐｙａ、３ＱｕｉｎｏｌＡｌａ、３ＯＨＰｈｅ、３ＡｍＰｙｒａｚｏｌＡｌａ、２ＡｍＴｙｒ、１ＭｅＨ、ＴＨＰ、ｂＡｌａ、ＮＭｅｄＹ、Ｋ、ｄＫ、ＮＭｅＹ、Ｎ、ｄＨ、ｄＮ、ｄＬ、Ａｉｂ、もしくはＬであり；
Ｘ１６は、存在しないか、又は４（Ｒ）ＯＨＰｒｏ、４（Ｓ）ＡｍｉｎｏＰｒｏ、４ｄｉＦＰｒｏ、５（Ｒ）ｄｉＭｅＰｒｏ、ａＭｅＰ、Ｎ（３ＡｍＢｅｎｚｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｃｙｃｌｏｈｅｘｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｉｓｏｂｕｔｙｌ）Ｇｌｙ、Ｐ、ｄＰ、Ｋ、ｄＫ、Ｅ、ｄＥ、Ｒ、ｄＲ、Ｄ、ｄＤ、ｄＤａｐ、ｍｅＧ、Ｄａｐ、もしくはｄＭｅＧであり；
Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、又は－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり；
インターロイキン－２３受容体の前記二環式ペプチド阻害剤は、
・Ｘ４とＸ９との間に第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合；及び
・Ｘ３とＸ１０、Ｘ１３、又はＸ１６のうちの１つとの間に第２のアミド結合；
を形成することによって環化され、
Ｒ２の各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されている、
二環式ペプチド阻害剤。

【請求項１９】

以下のアミノ酸配列を含む式（ＸＶＩＩＩ）のインターロイキン－２３受容体の三環式ペプチド阻害剤であって：
Ｒ１－Ｘ３－Ｘ４－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－ＡＥＦ－Ｘ１１－ＴＨＰ－Ｘ１３－Ｎ－３Ｐｙａ－ｍｅＧ－Ｘ１７－Ｒ２（ＸＶＩＩＩ）
式中、
Ｒ１は、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、又はＣｌ、Ｆ、もしくはシアノで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－であり；
Ｘ３は、Ｋ、ｄＫ、Ｅ、又はｄＥであり；
Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ５は、Ｅ、ｄＥ、Ｄ、又はｄＤであり；
Ｘ７は、Ｗ又は７ＭｅＷであり；
Ｘ８は、ＫＡｃ又はｄＫ（Ａｃ）であり；
Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；
Ｘ１３は、ＫＡｃ又はｄＫ（Ａｃ）であり；
Ｘ１７は、Ｅ、ｄＥ、Ｋ、ｄＫ、Ｄ、又はｄＤであり；
Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、又は－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり；
インターロイキン－２３受容体の前記三環式ペプチド阻害剤は、
・Ｘ４とＸ９との間に第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合；
・Ｘ３とＸ１７との間に第２の結合；及び
・Ｘ５とＡＥＦとの間に第３の結合；

を形成することによって環化され、
Ｒ２の各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されている、
三環式ペプチド阻害剤。
【請求項２０】
以下のアミノ酸配列を含む式（ＸＩＸ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって：
Ｒ１－Ｘ３－Ｘ４－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－Ｘ１０－Ｘ１１－Ｘ１２－Ｘ１３－Ｘ１４－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｘ１７－Ｒ２（ＸＩＸ）
式中、
Ｒ１は、７Ａｈｐ、６Ａｈｘ、５Ａｖａ、Ｐｅｇ２、ＰＥＧＮＭｅ、ＡＥＥＰ、ＡＥＥＰ（Ｎｓ）、Ｇａｂａ、ｐＦＳ、ｂＡｌａ、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{4}$アルキルＣ（Ｏ）－、又はＣｌ、Ｆ、もしくはシアノで置換された$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{4}$アルキルＣ（Ｏ）－、５ｃｐａＣＯ、あるいはｃＰＥＧ３ａＣＯであり；
Ｘ３は存在しないか、又はｄＲ、Ｒ、Ｇ、Ｒ５Ｈ、Ｒ６Ｈ、Ｒ７Ｈ、Ｓ５Ｈ、Ｓ６Ｈ、Ｓ７Ｈ、Ｋ、ｄＫ、Ｏｒｎ、ｄＯｒｎ、Ｄａｐ、ｄＤａｐ、Ｄａｂ、ｄＤａｂ、Ｄａｂ（ＣＯＣＨ２）、ｄＤａｂ（ＣＯＣＨ２）、ｈＥ、ｄｈＥ、ｈＫ、ｄｈＫ、ｄＳｅｒ（ＭｅＰＥＧ２）、もしくはＳｅｒ（ＭｅＰＥＧ２）であり；
Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、又はＣであり；
Ｘ５は、Ｎ、ｄＮ、Ｑ、ｄＱ、Ｎ（Ｎ（Ｍｅ）２）、又はｄＮ（Ｎ（Ｍｅ）２）であり；
Ｘ７は、Ｗ、ｄＷ、７ＭｅＷ、又はｄ７ＭｅＷであり；
Ｘ８は、Ｋ（Ａｃ）、ｄＫ（Ａｃ）、Ｑ、ｄＱ、Ｋ（ＮＭｅＡｃ）、又はｄＫ（ＮＭｅＡｃ）であり；
Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、又はＣであり；
Ｘ１０は、ＡＥＦ、ＴＭＡＰＦ、又はＡＥＦ（ＮＨＰＥＧ３ａ）であり；
Ｘ１１は、２Ｎａｌであり、
Ｘ１２は、ＴＨＰ、Ａｃｐｘ、又はａＭｅＫであり；
Ｘ１３は、Ｅ、ｄＥ、ｈＥ、ｄｈＥ、ａＭｅＥ、ｄ－ａＭｅＥ、Ｄ、ｄＤ、Ａａｄ、ｄＡａｄ、Ｋ、ｄＫ、ｈＳｅｒ、ｄｈＳｅｒ、Ｄａｐ（ｐＦ）、Ｒ５Ｈ、Ｒ６Ｈ、Ｒ７Ｈ、Ｓ５Ｈ、Ｓ６Ｈ、Ｓ７Ｈ、Ｃ、ｄＣ、Ｋ（ＮＭｅ）又はｄＫ（ＮＭｅ）であり；
Ｘ１４は、存在しないか、又はＮであり；
Ｘ１５は、３Ｐａｌ、Ｈ、ｄＨ、３ＭｅＨ、３ＭｅｄＨ、Ｆ、ｄＦ、ａＭｅＦ、ａＭｅｄＦ、ＴＨＰ、ｂＡｌａ、ＮＭｅＴｙｒ、ＮＭｅｄＹ、Ｋ、又はｄＫであり；Ｘ１６は、存在しないか、又はｍｅＧであり；
Ｘ１７は、存在しないか、又はＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であり；
Ｒ２は、－$ＮＨ_{2}$、Ｎ（Ｈ）（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{4}$アルキル）、－ＨＮ（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{4}$アルキル）、又は－Ｎ（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{4}$アルキル）$_{2}$であり；
インターロイキン－２３受容体の前記二環式ペプチド阻害剤は、
・Ｘ４とＸ９との間に第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合；及び
・Ｒ１とＸ１３との間、又はＸ３とＸ１３との間に第２のアミド結合、脂肪族（ＲＣＭ）結合、アルキルアミン結合、又はチオエーテル結合；
を形成することによって環化され、
Ｒ２の各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されている、
二環式ペプチド阻害剤。
【請求項２１】
以下のアミノ酸配列を含む式（ＸＸ’）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって：
Ｒ１－Ｘ３－Ｘ４－Ｘ５－Ｘ６－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－Ｘ１０－Ｘ１１－Ｘ１２－Ｘ１３－Ｘ１４－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｒ２（ＸＸ’）
式中、

Ｒ１は、ＣＦ３ＣＯ、５ｃｐａＣＯ、ｃＰＥＧ３ａＣＯ、Ｃ１～Ｃ４アルキルＣ（Ｏ）－、又はシアノ、Ｃｌ、もしくはＦで置換されたＣ１～Ｃ４アルキルＣ（Ｏ）－であり；
Ｘ３は、存在しないか、又はＲ、ｄＲ、Ｋ、ｄＫ、Ｋ（Ｍｅ）３、ｄＫ（Ｍｅ）３、ｈＫ（Ｍｅ）３、ｄｈＫ（Ｍｅ）３、Ｋ（ｄ）、もしくはｄＫ（ｄ）であり；
Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、又はＣであり；
Ｘ５は、Ｅ、ｄＥ、Ｄ、ｄＤ、Ｋ、ｄＫ、Ｋ（ａ）、Ｋ（Ａｃ）、Ｋ（ｃＰＥＧ３ａＣＯ）、Ｋ（ｄ）、Ｋ（Ｇ）、Ｄａｐ、又はＫ（ＮＭｅ）、ｄＫ（ＮＭｅ）、Ｋ（ＮＮｓ）、又はｄＫ（ＮＮｓ）であり；
Ｘ６は、Ｔ、Ｌ、ｄＴ、ｄＬ、Ｉ、又はｄＩから選択され；
Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、７ＰｈＷ、ｄＷ、ｄ７ＭｅＷ、ｄ７ＰｈＷ、又は７（３ＮＡｃＰｈ）Ｗであり；
Ｘ８は、Ｋ（Ａｃ）、ｄＫ（Ａｃ）、ｈＫ（Ｍｅ）３、ｄｈＫ（Ｍｅ）３、Ｋ（Ｍｅ）３、ｄＫ（Ｍｅ）３、Ｋ（ＮＭｅＡｃ）、ｄＫ（ＮＭｅＡｃ）、Ｋ（ＮＭｅｃＰＥＧ３ａ）、Ｑ（Ｎ（Ｍｅ）２）、ＫＰｅｇ１２、ｄＫＰｅｇ１２、ＫＡｃＭｏｒ、Ａ、Ｑ、ｄＫＡｃＭｏｒ、ｄＱ（Ｎ（Ｍｅ）２）、Ｋ（ｍＰＥＧ１２）、ｄＡ、ｄＱ、又はｄＫ（ｍＰＥＧ１２）であり；
Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、又はＣであり；
Ｘ１０は、ＡＥＦ又はＡＥＦ（ＮＭｅ）であり；
Ｘ１１は、２Ｎａｌであり、
Ｘ１２は、ＴＨＰ、ａＭｅＬｅｕ、又はＡであり；
Ｘ１３は、Ｅ、ｄＥ、Ｋ（Ａｃ）、ｄＫ（Ａｃ）、Ｋ（Ｍｅ）３、ｄＫ（Ｍｅ）３、Ｋ（ＮＭｅＡｃ）、ｄＫ（ＮＭｅＡｃ）、Ｋ（ＮＭｅｃＰＥＧ３ａ）、Ｑ（Ｎ（Ｍｅ）２）、ｄＱ（Ｎ（Ｍｅ）２）、Ａ、ｄＡ、Ｌ、又はｄＬであり；
Ｘ１４は、Ｌ、Ｎ又はＳであり；
Ｘ１５は、３Ｐａｌ、Ｌ、ｄＬ、又はＡｉｂであり；
Ｘ１６は、ｍｅＧであり；
Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、又は－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり；
インターロイキン－２３受容体の前記二環式ペプチド阻害剤は、
・Ｘ４とＸ９との間に第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合；及び
・Ｘ５とＸ１０との間に第２のアミド結合又はアルキルアミン結合；
を形成することによって環化され、
Ｒ２の各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されている、
二環式ペプチド阻害剤。

【請求項２２】
それぞれ表１Ａ、表１Ｂ、表１Ｃ、表１Ｄ、表１Ｅ、表１Ｆ、表１Ｇ又は表１Ｈから選択される化合物である、化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項２３】
医薬組成物であって、
・請求項１～２１のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩；及び
・医薬的に許容される担体、賦形剤、又は希釈剤
を含む、医薬組成物。

【請求項２４】
腸溶性コーティングを更に含む、請求項２２に記載の医薬組成物。

【請求項２５】
前記腸溶性コーティングは、患者又は対象の下部消化器系内で前記医薬組成物を保護し、放出する、請求項２３に記載の医薬組成物。

【請求項２６】
自己免疫性疾患、炎症性疾患又は関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の
・請求項１～２１のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩；又は

・請求項２２～２４のいずれか一項に記載の医薬組成物
を、それを必要とする対象又は患者に投与することを含む、方法。
【請求項２７】
自己免疫性疾患、炎症性疾患又は関連する障害を治療するための医薬品の製造における、治療有効量の
［ａ］請求項１～２１のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩；又は
［ｂ］請求項２２～２４のいずれか一項に記載の医薬組成物
の使用。
【請求項２８】
前記自己免疫性疾患、炎症性疾患又は関連する障害は、多発性硬化症、喘息、リウマチ性関節炎、腸の炎症、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、若年性ＩＢＤ、青年期ＩＢＤ、クローン病、潰瘍性大腸炎、サルコイドーシス、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎（体軸性脊椎関節炎）、乾癬性関節炎、又は乾癬から選択される、請求項２５に記載の自己免疫性疾患、炎症性疾患又は関連する障害を治療する方法あるいは請求項２６に記載の使用。具体的には、前記疾患又は障害は、乾癬（例えば、尋常性乾癬、滴状乾癬、反対型乾癬、膿疱性乾癬、掌蹠膿疱症、尋常性乾癬、又は乾癬性紅皮症）、アトピー性皮膚炎、異所性ざ瘡、潰瘍性大腸炎、クローン病、セリアック病（非熱帯性スプルー）、血清陰性関節症に関連する腸症、顕微鏡的大腸炎、コラーゲン大腸炎、好酸球性胃腸炎／食道炎、放射線又は化学療法に関連する大腸炎；白血球接着不全症－１のように自然免疫の障害と関連する大腸炎；慢性肉芽腫性疾患、１ｂ型糖原病、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、ウィスコット・アルドリッチ症候群、嚢炎、直腸結腸切除術及び回腸肛門吻合術後に生じる嚢炎、消化器癌、膵炎、インスリン依存性糖尿病、乳房炎、胆嚢炎、胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、ウイルス関連腸症、胆管周囲炎、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、ぶどう膜炎、又は移植片対宿主病であり得る。
【請求項２９】
前記自己免疫性疾患、炎症性疾患又は関連する障害は、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、潰瘍性大腸炎（ＵＣ）、クローン病（ＣＤ）、乾癬（ＰｓＯ）又は乾癬性関節炎（ＰｓＡ）から選択される、請求項２７に記載の自己免疫性疾患、炎症性疾患又は関連する障害を治療する方法又は使用。
【請求項３０】
炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬又は乾癬性関節炎である炎症性疾患を治療する方法であって、治療有効量の
・請求項１～２１のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩；又は
・請求項２２～２４のいずれか一項に記載の医薬組成物
を、それを必要とする対象又は患者に投与することを含む、方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願の相互参照）
本出願は、米国特許法第１１９条のもとに、２０２１年７月１４日に出願された米国仮出願第６３／２２１８５４号（係属中）の利益を主張し、そのそれぞれの配列表を含むその全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
（共同研究契約の当事者）
本開示は、以下に列挙する共同研究契約の当事者によって、又はその代わりになされた。共同研究契約は、特許請求された発明が作成された日以前に有効であり、特許請求された発明は、共同研究契約の一部であり、共同研究契約の範囲内で行われた活動の結果として作成された。共同研究契約の当事者は、ＪＡＮＳＳＥＮ　ＢＩＯＴＥＣＨ，ＩＮＣ．及びＰＲＯＴＡＧＯＮＩＳＴ　ＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣＳ，ＩＮＣ．である。

【０００３】
（配列表の組み込み）
２９４８－１５＿ＳＴ２６．ｘｍｌと題され、２０２２年７月１３日に作成され、１，９４１，２２１バイトを含み、３７ ＣＦＲ １．８２２～１．８２４に従って準備され、本出願の出願と同時に提出されたＳＴ．２６ ＸＭＬフォーマットの配列表は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０００４】
（発明の分野）
本発明は、自己免疫性炎症疾患及び／又は関連する障害の治療のための、インターロイキン－２３受容体（ＩＬ－２３Ｒ）の新規な二環式ペプチド阻害剤あるいはその医薬的に許容される塩、溶媒和物及び／又は他の形態、ＩＬ－２３Ｒ阻害剤の対応する医薬組成物、方法及び／又は使用に関する。
【０００５】
（背景）
インターロイキン－２３（ＩＬ－２３）サイトカインは、多発性硬化症、喘息、リウマチ性関節炎、乾癬、及び炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease、ＩＢＤ）、例えば、潰瘍性大腸炎及びクローン病などの自己免疫性炎症及び関連する疾患及び障害の発病機序において重要な役割を果たすとされている。ＩＢＤの急性及び慢性マウスモデルにおける研究によって、疾患の発病機序におけるインターロイキン－２３受容体（ＩＬ－２３Ｒ）及び下流のエフェクタサイトカインの主な役割が明らかになった。ＩＬ－２３Ｒは、腸内で豊富にみられるＴｈ１７細胞、γδＴ細胞、ナチュラルキラー（natural killer、ＮＫ）細胞、樹状細胞、マクロファージ、及び自然リンパ球細胞を含む様々な適応免疫細胞及び自然免疫細胞で発現する。ＩＢＤ患者では、腸粘膜表面においてＩＬ－２３Ｒの遺伝子発現及びタンパク質レベルが上昇することが見出されている。ＩＬ－２３は、ＩＬ－６、ＩＬ－１７、及び腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor、ＴＮＦ）を産生する病原性ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞集団の発達を促進することによって、この効果を媒介すると考えられる。
【０００６】
ＩＬ－２３は、腸内で多く産生され、そこで、Ｔヘルパー１（Ｔ－ｈｅｌｐｅｒ １、Ｔｈ１）及びＴｈ１７関連サイトカインに影響を与えることにより、腸炎のＴ細胞依存性及びＴ細胞非依存性経路を介して寛容と免疫との間のバランスの制御することに加えて、炎症に好都合な腸内の制御性Ｔ細胞応答の抑止において重要な役割を果たすと考えられる。加えて、ＩＬ－２３受容体（ＩＬ－２３ ｒｅｃｅｐｔｏｒ、ＩＬ－２３Ｒ）における多型は、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）に対する易罹患性と関連付けられており、このことにより、腸ホメオスタシスにおけるＩＬ－２３経路の重要な役割が更に確立された。
【０００７】
一般集団の約２％～３％が罹患している慢性皮膚疾患である乾癬は、身体のＴ細胞炎症応答機構によって媒介されることが示されている。ＩＬ－２３は、伝えられるところによれば、慢性自己免疫性炎症を、インターロイキン－１７の誘導、Ｔメモリ細胞の制御、及びマクロファージの活性化を介して維持することによって、乾癬の発病機序におけるキープレーヤーとされているいくつかのインターロイキンのうちの１つを有する。ＩＬ－２３及びＩＬ－２３Ｒの発現は、乾癬患者の組織において増加することが示されており、ＩＬ－２３を中和する抗体は、乾癬の動物モデルにおける乾癬発生のＩＬ－２３依存性阻害を示した。
【０００８】
ＩＬ－２３は、固有のｐ１９サブユニットと、インターフェロン－γ（Interferon-γ、ＩＦＮ－γ）産生Ｔヘルパー１（Ｔ Helper 1、T_H1）細胞の発生に関与するサイトカインであるＩＬ－１２と共有されたｐ４０サブユニットと、から構成されたヘテロ二量体である。ＩＬ－２３及びＩＬ－１２はいずれもｐ４０サブユニットを含有するが、異なる表現型特性を有する。例えば、ＩＬ－１２が欠損している動物は、炎症性自己免疫性

疾患に罹患しやすいのに対して、ＩＬ－２３欠損動物は罹患しにくいが、これはおそらく、ＩＬ－２３欠損動物のＣＮＳにおいてＩＬ－６、ＩＬ－１７、及びＴＮＦを産生するＣＤ４＋Ｔ細胞の数がより少ないためである。ＩＬ－２３は、ＩＬ－１２Ｒβ１及びＩＬ－２３Ｒサブユニットで構成されるヘテロ二量体受容体であるＩＬ－２３Ｒに結合する。ＩＬ－２３のＩＬ－２３Ｒへの結合によって、Ｊａｋ－Ｓｔａｔシグナル伝達分子、Ｊａｋ２、Ｔｙｋ２、並びにＳｔａｔ１、Ｓｔａｔ３、Ｓｔａｔ４、及びＳｔａｔ５が活性化されるが、ＩＬ－１２と比較すると、Ｓｔａｔ４の活性化は実質的に弱く、ＩＬ－２３に応答して異なるＤＮＡ結合Ｓｔａｔ複合体が形成される。ＩＬ－２３Ｒは、Ｊａｋ２とは構成的に会合し、Ｓｔａｔ３とはリガンド依存的に会合する。主にナイーブＣＤ４（＋）Ｔ細胞に作用するＩＬ－１２とは対照的に、ＩＬ－２３は、メモリＣＤ４（＋）Ｔ細胞に優先的に作用する。

【０００９】

ＩＬ－２３に関連する疾患及び障害の治療に使用するために、ＩＬ－２３経路を阻害する治療部分が開発されている。中程度から重度の尋常性乾癬（psoriasis、ＰＳＯ）、活動性乾癬性関節炎（psoriatic arthritis、ＰＳＡ）、中程度から重度の活動性クローン病（Crohn’s disease、ＣＤ）、及び中程度から重度の活動性潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis、ＵＣ）の治療用に承認されているウステキヌマブを含む、ＩＬ－２３又はＩＬ－２３Ｒに結合するいくつかの抗体が同定されている。このような同定された抗体の例としては、尋常性乾癬の治療用に承認された抗ＩＬ２３抗体であるチルドラキズマブ、乾癬性関節炎の治療用に承認された抗ＩＬ２３抗体であるグセルクマブ、並びに米国では尋常性乾癬、日本では全身性膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び乾癬性関節炎の治療用に承認された抗ＩＬ２３抗体であるリサンキズマブが挙げられる。

【００１０】

標的化ＩＬ－２３抗体治療薬が臨床的に使用されているが、ＩＬ－２３シグナル伝達を選択的に阻害する小分子治療薬は存在しない。ＩＬ－２３Ｒに結合し、ＩＬ－２３のＩＬ－２３Ｒへの結合を阻害する、いくつかの同定されたポリペプチド阻害剤がある（例えば、米国特許出願公開第２０１３／００２９９０７号を参照）。

【００１１】

したがって、当技術分野では、乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、及びクローン病を含むがこれらに限定されない、ＩＬ－２３関連及び／又はＩＬ２３Ｒ関連疾患及び障害を治療及び／又は予防するための有効な小分子及び／又はポリペプチド治療剤が依然として有意に必要とされている。特に、

・腸の管腔側からＩＬ－２３Ｒを特異的に標的とするための化合物及び方法は、腸組織の局所炎症に苦しんでいるＩＢＤ患者に対して治療的利益を提供し得る；及び／又は

・経口的に生体利用可能なＩＬ－２３の小分子及び／又はポリペプチド阻害剤は、軽度から中等度の乾癬を有する患者のための非ステロイド性治療選択肢、及び注入による送達を必要としない中等度から重度の乾癬のための治療の両方を提供し得る。

【００１２】

腸の管腔側からＩＬ－２３Ｒを特異的に標的とするための化合物及び方法は、腸組織の局所炎症に苦しんでいるＩＢＤ患者に対して治療的利益を提供し得る。ＩＬ－２３の経口的に生体利用可能な小分子及び／又はポリペプチド阻害剤は、軽度から中等度の乾癬を有する患者のための非ステロイド性治療選択肢及び注入による送達を必要としない中等度から重度の乾癬のための治療の両方を提供し得る。

【００１３】

本発明は、経口投与を含み得るがこれに限定されない異なる適切な投与経路を介して、ＩＬ－２３Ｒに結合してＩＬ－２３結合及びシグナル伝達を阻害する二環式ペプチド阻害剤又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物及び／もしくは他の形態を提供することによって、これらの必要性に対処することを目的とする。

【００１４】

（概要）

概略的には、本発明は、自己免疫性炎症疾患及び／又は関連する障害の治療のための、インターロイキン－２３受容体（ＩＬ－２３Ｒ）の新規な二環式ペプチド阻害剤あるいはその医薬的に許容される塩、溶媒和物及び／又は他の形態、ＩＬ－２３Ｒ阻害剤の対応する医薬組成物、方法及び／又は使用に関する。

【００１５】

具体的には、本発明は、自己免疫性炎症疾患及び関連する障害の治療のための、式（Ｉ’）、（Ｉ）～（ＩＩＩ）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物及び／又は他の形態、対応する医薬組成物、方法及び／又は使用に関する。

【００１６】

本発明のＩＬ－２３Ｒの二環式ペプチド阻害剤は、式（Ｉ’）の直鎖型構造によって表される：

Ｒ１－Ｘ３－Ｘ４－Ｘ５－Ｘ６－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－Ｘ１０－Ｘ１１－Ｘ１２－Ｘ１３－Ｘ１４－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｘ１７－Ｒ２（Ｉ’）

式（Ｉ’）の直鎖型構造は、例示的かつ非限定的な目的を意図しており、これは、本明細書を通して記載及び例示される実施例から明らかであり、すなわち、例えば、そのような各構造は、本明細書で定義される１８個のアミノ酸及び／又は他の対応する化学部分もしくは官能基置換基の長さよりも長くても短くてもよい。

【００１７】

具体的には、式（Ｉ’）において：

・Ｘ３～Ｘ１７は、それぞれ及び個々に、下記及び本発明に記載の個々のアミノ酸（ａａ）残基又は他の対応する化学部分もしくは官能基置換基を表す；

・Ｒ１はＮ末端を表し、これは例えば、水素又はアミノ基上で置換された化学部分もしくは官能基であってもよい；

・同様に、Ｒ２はカルボキシル末端を表し、これは例えば、カルボキシルのＯＨ、又はそれに結合しているかもしくはＯＨ基で置換された化学部分もしくは官能基（例えば、末端アミドを与えるアミノ基、例えば、－Ｃ（Ｏ）$ＨＮ_2$）であってもよい；

・直鎖型構造において示される残基のいずれかは、存在しても存在しなくてもよく、例えば、Ｘ３及び／又はＸ１６～Ｘ１８は存在しなくてもよい；

・ペプチド阻害剤は、二環式環構造の第１の環の形成をもたらすジスルフィド結合又はチオエーテル結合を形成する位置Ｘ４とＸ９との間の結合（例えば、Ｐｅｎ残基の対又はＡｂｕ残基及びＣｙｓ残基）を有し得るが、二環式構造の第１の環を形成する結合は、Ｘ４及びＸ９以外の他のアミノ酸又は化学部分の間に位置し得る；並びに／あるいは

・二環式環構造の第２の環を形成する結合は、第１の環構造又は分子の介在部分によって連結された別個の環構造を架橋する環をもたらし得る。

【００１８】

他の態様では、二環式構造の第２の環が、Ｘ３と、Ｘ１０、Ｘ１３、Ｘ１５、Ｘ１６、又はＸ１７のうちの１つとの間の結合によって形成され得る。更なる態様では、ペプチドが、Ｘ５とＸ１０との間の結合によって提供される二環式構造の第２の環を有し得る。二環式構造の第２の環が、Ｘ８とＸ１２との間の結合によって提供されてもよい。Ｘ１０とＸ１３、Ｘ１５、Ｘ１６、Ｒ２、又はＲ３のうちの１つとの間の結合によって提供される二環式構造の第２の環を有する二環式ペプチドも含まれる。複数の態様では、Ｘ１３とＸ１５又はＸ１６のいずれかとの間の結合が、二環式構造の第２の環を形成する。更なる態様では、二環式構造の第２の環が、Ｒ１とＲ２との間の結合によって提供される。更なる詳細を以下に提供する。

【００１９】

本発明は、自己免疫性炎症疾患及び関連する障害の治療のための、式（Ｉ’）、（Ｉ）～（ＸＸ）の化合物、それらの塩、溶媒和物、又はそれらの形態、対応する医薬組成物、並びに方法及び／又は使用に関する。

【００２０】

具体的には、本発明は、自己免疫性炎症疾患及び関連する障害を含む疾患の治療のため

の、ＩＬ－２３Ｒのペプチド阻害剤又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物及び／もしくは他の形態、対応する医薬組成物、方法並びに／又は使用に関し；
・本発明のＩＬ－２３Ｒの阻害剤は、式（Ｉ’）、（Ｉ）～（ＸＸ）；又は
・それぞれ本明細書の表１Ａ、表１Ｂ、表１Ｃ、表１Ｄ、表１Ｅ、表１Ｆ、表１Ｇ及び表１Ｈ
によって特定される。

【００２１】

本発明は、式ＸＩＸのアミノ酸配列を含むＩＬ－２３受容体の二環式阻害剤である化合物であって、

Ｒ１－Ｘ３－Ｘ４－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－Ｘ１０－Ｘ１１－Ｘ１２－Ｘ１３－Ｘ１４－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｘ１７－Ｒ２（ＸＩＸ）

式中、

Ｒ１は、７Ａｈｐ、６Ａｈｘ、５Ａｖａ、ＰＥＧ２、ＡＥＥＰ、ＡＥＥＰ（Ｎｓ）、ＧＡＢＡ、ｐＦＳ、ｂＡｌａ、ＰＥＧ２ＰＥＧＥ２ｇＥＣ１６ＯＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキルＣ（Ｏ）－、又はＣｌ、Ｆ、もしくはシアノで置換されたＣ１～Ｃ４アルキルＣ（Ｏ）－、５ｃｐａＣＯ、ｃＰＥＧ３ａＣＯ、あるいは－Ｈであり；

Ｘ３は、ｄＲ、Ｒ、Ｇ、Ｒ５Ｈ、Ｒ６Ｈ、Ｒ７Ｈ、Ｓ５Ｈ、Ｓ６Ｈ、Ｓ７Ｈ、Ｋ、ｄＫ、Ｏｒｎ、ｄＯｒｎ、Ｄａｐ、ｄＤａｐ、Ｄａｂ、ｄＤａｂ、Ｄａｂ（ＣＯＣＨ２）、ｄＤａｂ（ＣＯＣＨ２）、ｈＥ、ｄｈＥ、ｈＫ、ｄｈＫ、ｄＫ（Ｍｅ）３、Ｋ（Ｍｅ）３、ｄＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）、もしくはＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であるか、又は存在せず；

Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、又はＣであり；

Ｘ５は、Ｎ、Ｑ、Ｎ（Ｎ（Ｍｅ）２）、又はＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であり；

Ｘ７は、Ｗ又は７ＭｅＷであり；

Ｘ８は、Ｋ（Ａｃ）、ｄＫ（Ａｃ）、Ｑ、ｄＱ、Ｋ（ＮＭｅＡｃ）、ｄＫ（ＮＭｅＡｃ）、Ｋ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）、又はｄＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であり；

Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、又はＣであり；Ｘ１０は、ＡＥＦ又はＴＭＡＰＦであり；

Ｘ１１は、２Ｎａｌであり、

Ｘ１２は、ＴＨＰ、Ａｃｐｘ、又はａＭｅＫであり；

Ｘ１３は、Ｅ、ｄＥ、ｈＥ、ｄｈＥ、ａＭｅＥ、ｄ－ａＭｅＥ、Ｄ、ｄＤ、Ａａｄ、ｄＡａｄ、Ｋ（Ａｃ）、ｄＫ（Ａｃ）、Ｋ、ｄＫ、ｈＳｅｒ、ｄｈＳｅｒ、Ｄａｐ（ｐＦ）、Ｒ５Ｈ、Ｒ６Ｈ、Ｒ７Ｈ、Ｓ５Ｈ、Ｓ６Ｈ、Ｓ７Ｈ、Ｃ、ｄＣ、Ｋ（ＮＭｅ）、又はｄＫ（ＮＭｅ）であり；

Ｘ１４はＮであり；

Ｘ１５は、３Ｐａｌ、Ｈ、ｄＨ、３ＭｅＨ、３ＭｅｄＨ、Ｆ、ｄＦ、ａＭｅＦ、ａＭｅｄＦ、ＴＨＰ、ｂＡｌａ、ＮＭｅＴｙｒ、ＮＭｅｄＹ、Ｋ、ｄＫであり；Ｘ１６は、ｍｅＧ、ＮＭｅｄＹ、ＮＭｅＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）、もしくはＮＭｅｄＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であるか、又は存在せず；

Ｘ１７は、存在しないか、又はＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であり；

Ｒ２は、－ＮＨ２、Ｎ（Ｈ）（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{4}$アルキル）、－ＨＮ（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{4}$アルキル）、－Ｎ（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{4}$アルキル）$_{2}$であり、各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されており；

インターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤は、Ｘ４とＸ９との間の第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合、及びＲ１とＸ１３との間又はＸ３とＸ１３との間の第２のアミド結合、脂肪族（閉環メタセシス「ＲＣＭ」反応から生成される）結合、アルキルアミン結合、又はチオエーテル結合によって環化されている、

化合物に関する。

【００２２】

本発明はまた、自己免疫性炎症疾患及び関連する障害の治療のための、式ＸＩＸの化合物、それらの塩、溶媒和物、又はそれらの形態、対応する医薬組成物、並びに方法及び／又は使用に関する。

【００２３】

本発明は、式ＸＸのアミノ酸配列を含むＩＬ－２３受容体の二環式阻害剤である化合物であって、

Ｒ１－Ｘ３－Ｘ４－Ｘ５－Ｘ６－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－Ｘ１０－Ｘ１１－Ｘ１２－Ｘ１３－Ｘ１４－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｒ２（ＸＸ）

式中、

Ｒ１は、ＣＦ３ＣＯ、５ｃｐａＣＯ、ｃＰＥＧ３ａＣＯ、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキルＣ（Ｏ）－、又はシアノ、Ｃｌ、もしくはＦで置換されたＣ１～Ｃ４アルキルＣ（Ｏ）－から選択され；

Ｘ３は、Ｒ、ｄＲ、Ｋ、ｄＫ、Ｋ（Ｍｅ）３、ｄＫ（Ｍｅ）３、ｈＫ（Ｍｅ）３、もしくはｄｈＫ（Ｍｅ）３であるか、又は存在せず；

Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、又はＣであり；

Ｘ５は、Ｅ、Ｄ、Ｋ、Ｋ（Ａｃ）、Ｄａｐ、Ｋ（ＮＭｅ）、又はＫ（ＮＮｓ）から選択され；

Ｘ６は、Ｔ、Ｌから選択され；

Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、７ＰｈＷから選択され；

Ｘ８は、Ｋ（Ａｃ）、ｄＫ（Ａｃ）、ｈＫ（Ｍｅ）３、ｄｈＫ（Ｍｅ）３、Ｋ（Ｍｅ）３、ｄＫ（Ｍｅ）３、Ｋ（ＮＭｅＡｃ）、ｄＫ（ＮＭｅＡｃ）、Ｑ（Ｎ（Ｍｅ）２）、ＫＰｅｇ１２、ｄＫＰｅｇ１２、ＫＡｃＭｏｒ、Ａ、Ｑ、ｄＫａｃＭｏｒ、ｄＱ（Ｎ（Ｍｅ）２）、Ｋ（ｍＰＥＧ１２）、ｄＡ、ｄＱ、又はｄＫ（ｍＰＥＧ１２）から選択され；

Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、又はＣであり；

Ｘ１０は、ＡＥＦ、ＡＥＦ（ＮＭｅ）、Ｆ４ＣＯＮＨ２、又はＦ４ＯＭｅから選択され；Ｘ１１は、２Ｎａｌであり、

Ｘ１２は、ＴＨＰ、ａＭｅＬｅｕ、又はＡから選択され；

Ｘ１３は、Ｅ、ｄＥ、Ｋ（Ａｃ）、ｄＫ（Ａｃ）、Ｋ（Ｍｅ）３、ｄＫ（Ｍｅ）３、Ｋ（ＮＭｅＡｃ）、ｄＫ（ＮＭｅＡｃ）、Ｑ（Ｎ（Ｍｅ）２）、ｄＱ（Ｎ（Ｍｅ）２）、Ａ、ｄＡ、Ｌ又はｄＬから選択され；

Ｘ１４は、Ｌ、Ｎ、又はＳから選択され；

Ｘ１５は、３Ｐａｌ、Ｌ、ｄＬ、又はＡｉｂから選択され、Ｘ１６はｍｅＧから選択され；

Ｒ２は、－NH_2、Ｎ（Ｈ）（C_1－C_4アルキル）、－ＨＮ（C_1－C_4アルキル）、－Ｎ（C_1－C_4アルキル）$_2$であり、各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されており；

インターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤は、Ｘ４とＸ９との間の第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合、及びＸ５とＸ１０との間の第２のアミド結合又はアルキルアミン結合によって環化されている、

化合物に関する。

【００２４】

本発明はまた、自己免疫性炎症疾患及び関連する障害の治療のための、式ＸＸの化合物、それらの塩、溶媒和物、又はそれらの形態、対応する医薬組成物、並びに方法及び／又は使用に関する。

【００２５】

本発明は、式Ｉのアミノ酸配列を含むＩＬ－２３受容体の二環式阻害剤である化合物であって、

Ｒ１－Ｘ４－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－ＡＥＦ－Ｘ１１－Ｘ１２－Ｘ１３－Ｎ－Ｘ１５－ｍｅＧ－Ｒ２（Ｉ）

式中、

Ｒ１は、７Ａｈｐ、６Ａｈｘ、５Ａｖａ、ＰＥＧ２、ＡＥＥＰ、又はＡＥＥＰ（Ｎｓ）であり；
Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ５は、Ｎ又はＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であり；
Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、３Ｐｙａ、７（２ＣｌＰｈ）Ｗ、７（３（１ＮＭｅｐｉｐ）ｐｙｒａｚ）Ｗ、７（３（６ＡｚａＩｎｄ１Ｍｅ））Ｗ、７（３ＣＦ３ＴＡＺＰ）Ｗ、７（３ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（３ＮＰｙｒａｚＰｈ）Ｗ、７（３ＮｐｙｒｌｏｎｅＰｈ）Ｗ、７（３ＵｒＰｈ）Ｗ、
７（４（ＣｐＣＮＰｈ））Ｗ、７（４ＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（４ＯＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＯＭｅＰｈ）Ｗ、７（４Ｐａｚ）Ｗ、
７（５（２（４ＯＭｅＰｈ）Ｐｙｒ））Ｗ、７（５（Ｉｎａ７Ｐｙｒ））Ｗ、７（６（１）７ｄＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（６（２ＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、
７（７（１２４ＴＡＺＰ））Ｗ、７（７Ｉｍｚｐｙ）Ｗ、７ＢｒＷ、７ＥｔＷ、７ＰｈＷ、７ＰｙｒＷ、Ａ、ＢＴ、又はＤ７ＭｅＷであり；
Ｘ８は、Ｋ（Ａｃ）、Ｑ、Ｋ（ＮＭｅＡｃ）、Ｋ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）、ｄＫ（Ａｃ）、ｄＱ、ｄＫ（ＮＭｅＡｃ）、又はｄＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であり；
Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；
Ｘ１２は、ＴＨＰ又はａＭｅＫであり；
Ｘ１３は、Ｅ、ｄＥ、ｈＥ、ｄｈＲ、Ｄ、ｄＤ、ｈＳｅｒ、又はｄｈＳｅｒであり；
Ｘ１５は、３Ｐｙａ、３ＭｅＨ、Ｈ、Ｆ、ｈＦ、Ｙ、ｄＹ、Ｙ（ＣＨＦ２）、ＰＡＦ、ｏＡＭＰｈｅ、Ｆ（ＣＦ３）、ｄＰａｆ、ｄ３Ｐｙａ、
ＡＣＩＰＡ（ＳＲ）、６ＯＨ３Ｐｙａ、５ＰｙｒｉｍｉｄＡｌａ、５ＭｅＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、５ＭｅＨ、５ＡｍＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４ＴｒｉａｚｏｌＡｌａ、４ＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４Ｐｙａ、３ＱｕｉｎｏｌＡｌａ、３ＯＨＰｈｅ、３ＡｍＰｙｒａｚｏｌＡｌａ、２ＡｍＴｙｒ、１ＭｅＨ、ＴＨＰ、ｂＡｌａ、ＮＭｅｄＹ、Ｋ、ｄＫ、ＮＭｅＹ、Ｎ、ｄＨ、ｄＮ、ｄＬ、Ａｉｂ、もしくはＬであるか、又は存在せず；
Ｒ２は、－ＮＨ２、Ｎ（Ｈ）Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり、各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されており；
インターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤は、Ｘ４とＸ９との間の第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合、及びＲ１とＸ１３との間の第２のアミド結合又はチオエーテル結合（ｐＦＳとＤａｐ（ｐＦ）との間）によって環化されている、
化合物に関する。

【００２６】

本発明はまた、自己免疫性炎症疾患及び関連する障害の治療のための、式Ｉの化合物、それらの塩、溶媒和物、又はそれらの形態、対応する医薬組成物、並びに方法及び／又は使用に関する。

【００２７】

本発明は、式ＩＩ～ＸＶＩＩＩのアミノ酸配列を含むＩＬ－２３受容体の二環式阻害剤である化合物に関する。

【００２８】

本発明はまた、自己免疫性炎症疾患及び関連する障害の治療のための、式ＩＩ～ＸＶＩＩＩの化合物、それらの塩、溶媒和物、又はそれらの形態、対応する医薬組成物、並びに方法及び／又は使用に関する。

【００２９】

本発明は、式ＩＩＩのアミノ酸配列を含むＩＬ－２３受容体の二環式阻害剤である化合物に関する。

【００３０】

上記に加えて、本発明は、式（Ｉ）～（ＸＸ）又は表１Ａ～１Ｈ）の化合物を作製する方法又はプロセスに関する。

【００３１】

本発明はまた、本明細書に記載のＩＬ－２３Ｒの二環式ペプチド阻害剤化合物又は本明細書に記載のその医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくは形態と、医薬的に許容される担体、賦形剤、もしくは希釈剤と、を含む医薬組成物に関する。医薬組成物は、特定の適応症の治療のための意図される送達経路又はその使用に応じて、吸収促進剤を含んでもよいし、含まなくてもよい。吸収促進剤は、透過促進剤又は腸透過促進剤であってもよい。一態様では、吸収促進剤は経口バイオアベイラビリティを改善する。

【００３２】

本発明は、対象の炎症性疾患を治療する方法及び／又はそのための使用であって、治療有効量の１つ又は２つ以上の本明細書に記載のＩＬ－２３Ｒの二環式ペプチド阻害剤化合物又はその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、又は本明細書に記載の対応する医薬組成物を、それを必要とする対象にそれぞれ投与することを含む方法に関する。そのような炎症性疾患及び関連する障害は、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、クローン病（ＣＤ）、潰瘍性大腸炎（Ulcerative Colitis、ＵＣ）、乾癬（ＰｓＯ）、又は乾癬性関節炎（Psoriatic Arthritis、ＰｓＡ）などを含み得るが、これらに限定されない。

【００３３】

本発明は、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、クローン病（ＣＤ）、潰瘍性大腸炎（ＵＣ）、乾癬（ＰｓＯ）、及び乾癬性関節炎（ＰｓＡ）を含むがこれらに限定されない炎症性疾患及び関連する障害の治療に使用するための医薬組成物の調製のための、１つ又は２つ以上の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）～（ＸＸ）又は表１Ａ～１Ｈの化合物）の使用を提供する。

【００３４】

本発明は、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、クローン病（ＣＤ）、潰瘍性大腸炎（ＵＣ）、乾癬（ＰｓＯ）、及び乾癬性関節炎（ＰｓＡ）を含むがこれらに限定されない炎症性疾患及び関連する障害の治療に使用するための医薬組成物の調製のための、１つ又は２つ以上の本明細書に記載の式（Ｉ）～（ＸＸ）の化合物の使用を提供する。

【００３５】

本発明は、本明細書に記載の式（Ｉ）～（ＸＸ）の１つ又は２つ以上の化合物と、患者の疾患の治療に使用するための説明書とを含むキットを提供する。疾患は、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、クローン病（ＣＤ）、潰瘍性大腸炎（ＵＣ）、乾癬（ＰｓＯ）、及び乾癬性関節炎（ＰｓＡ）を含むがこれらに限定されない炎症性疾患又は関連する障害であり得る。

【００３６】

（詳細な記述）

Ｉ．概要

本発明は、自己免疫性炎症疾患及び／又は関連する障害の治療のための、インターロイキン－２３受容体（ＩＬ－２３Ｒ）の新規な二環式ペプチド阻害剤あるいはその医薬的に許容される塩、溶媒和物及び／又は他の形態、ＩＬ－２３Ｒ阻害剤の対応する医薬組成物、方法及び／又は使用に関する。

【００３７】

本発明は、ＩＬ－２３Ｒの二環式環状ペプチド阻害剤に関する。本発明の二環式ペプチド阻害剤は、ＩＬ－２３Ｒの対応する単環式ペプチド阻害剤と比較して、より長いインビボ半減期などの増強された特性を示し得る。

【００３８】

ＩＩ．定義

本明細書で特に定義しない限り、本出願で使用される科学用語及び技術用語は、当業者によって一般的に理解される意味を有するものとする。

【００３９】

値を指すときの「約」は、記載される値＋／－記載される値の１０％を含む。例えば、約５０％は、４５％～５５％の範囲を含み、約２０モル当量は、１８～２２モル当量の範囲を含む。したがって、範囲を指すときに、「約」とは、記載される範囲の各上限値及び下限値の、記載される値のそれぞれ＋／－１０％を指す。例えば、約１～約３（重量／重量）の比は、０．９～３．３の範囲を含む。

【００４０】

互換可能に使用される「患者」又は「対象」とは、生存生物を指し、生存生物は、本明細書で提供されるような医薬組成物の投与によって治療され得る疾患又は状態を患っている又は患いやすいヒト対象を含むが、これに限定されない。更なる非限定的な例としては、ヒト、他の哺乳動物、ウシ、ラット、マウス、イヌ、サル、ヤギ、ヒツジ、ウシ、シカ、ウマ、及び他の哺乳動物などが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの態様では、患者は、ヒトである。

【００４１】

特に指示がない限り、本明細書で使用される天然に存在する及び天然には存在しないアミノアシル残基の名称は、「Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ ｏｆ α－Ａｍｉｎｏ Ａｃｉｄｓ（Ｒｅｃｏｍｍｅｎｄａｔｉｏｎｓ，１９７４）」Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１４（２），（１９７５）に記載されている、Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ ｔｈｅ ＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ Ｃｏｍｍｉｓｓｉｏｎ ｏｎ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ ＮｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅにおいてＩＵＰＡＣ Ｃｏｍｍｉｓｓｉｏｎが提案している命名規則に従う。本明細書及び添付の特許請求の範囲で用いられるアミノ酸及びアミノアシル残基の名称及び略称がそれらの提案と異なる程度について、それらは読者に明らかになるであろう。ＩＬ－２３阻害剤を表すアミノ酸の配列において、個々のアミノ酸はハイフン「－」又は括弧によって分離されており、例えば、リジンは［Ｋ］として示されている。

【００４２】

本明細書を通して、天然に存在するアミノ酸がその完全な名称（例えば、アラニン、アルギニンなど）によって言及されない場合、従来の三文字又は一文字の略語（例えば、アラニンについてはＡｌａ又はＡ、アルギニンについてはＡｒｇ又はＲなど）によって表記される。特に指示がない限り、アミノ酸の三文字及び一文字の略語は、対象のアミノ酸のＬ－異性体形態を指す。本明細書で使用される場合、「Ｌ－アミノ酸」という用語は、ペプチドの「Ｌ」異性体形態を指し、逆に「Ｄ－アミノ酸」という用語は、ペプチドの「Ｄ」異性体形態（例えば、（Ｄ）Ａｓｐ、又はＤ－Ａｓｐ；（Ｄ）Ｐｈｅ、又はＤ－Ｐｈｅ）を指す。ペプチドが所望の機能を保持している限り、任意のＬ－アミノ酸残基をＤ異性体形態のアミノ酸残基に置換してもよい。Ｄ－アミノ酸は、一文字の略語を使用して言及される場合、慣例により小文字で示され得る。例えば、Ｌ－アルギニンは「Ａｒｇ」又は「Ｒ」と表すことができ、一方、Ｄ－アルギニンは「ａｒｇ」又は「ｒ」と表すことができる。同様に、Ｌ－リジンは「Ｌｙｓ」又は「Ｋ」と表すことができ、Ｄ－リジンは「ｌｙｓ」又は「ｋ」と表すことができる。あるいは、アミノ酸の前の小文字「ｄ」を使用して、それがＤ異性体形態であることを示すことができ、例えば、Ｄ－リジンはｄＫで表すことができる。

【００４３】

それほど一般的ではない又は天然には存在しないアミノ酸の場合、完全な名称（例えば、サルコシン、オルニチンなど）によって言及されない限り、Ｓａｒ又はＳａｒｃ（サルコシン、すなわち、Ｎ－メチルグリシン）、Ａｉｂ（α－アミノイソ酪酸）、Ｄａｂ（２，４－ジアミノブタン酸）、Ｄａｐａ（２，３－ジアミノプロパン酸）、γ－Ｇｌｕ（γ－グルタミン酸）、Ｇａｂａ（γ－アミノブタン酸）、β－Ｐｒｏ（ピロリジン－３－カルボン酸）、及びＡｂｕ（２－アミノ酪酸）を含む、その残基について高頻度で用いられ

る三文字又は四文字表記が用いられる。

【００４４】

Ｄ－異性体形態のアミノ酸は、本明細書に記載のＩＬ－２３Ｒ阻害剤中の位置のいずれか（分子中に現れるＸ１～Ｘ１８のいずれか）に位置し得る。一態様では、Ｄ－異性体形態のアミノ酸は、Ｘ３、Ｘ５、Ｘ６、Ｘ８、Ｘ１３、Ｘ１６、及び任意選択的に１つの更なる位置のうちのいずれか１つ又は２つ以上にのみ位置し得る。他の態様では、Ｄ－異性体形態のアミノ酸は、Ｘ３、Ｘ８、Ｘ１３、Ｘ１６、及び任意選択的に１つの更なる位置のうちのいずれか１つ又は２つ以上にのみ位置し得る。他の態様では、Ｄ－異性体形態のアミノ酸は、Ｘ８、Ｘ１３（例えば、Ｘ８はｄＫ（Ａｃ）であり、ｘ１３はｄＥである）、及び任意選択的に１つの更なる位置のうちのいずれか１つ又は２つ以上にのみ位置し得る。他の態様では、Ｄ－異性体形態のアミノ酸は、Ｘ３及び任意選択的に１つの更なる位置にのみ位置し得る。他の態様では、Ｄ－異性体形態のアミノ酸は、Ｘ３及び任意選択的に２つ又は３つの更なる位置にのみ位置し得る。他の態様では、Ｄ－異性体形態のアミノ酸は、本明細書に記載のＩＬ－２３Ｒ阻害剤中に現れる位置Ｘ１～Ｘ１８のうちの１つ又は２つにのみ位置し得る。他の態様では、Ｄ－異性体形態のアミノ酸は、本明細書に記載のＩＬ－２３Ｒ阻害剤中に現れる位置Ｘ１～Ｘ１８のうちの３つ又は４つにのみ位置し得る。例えば、位置Ｘ３～Ｘ１５のみが存在する本明細書に記載のＩＬ－２３Ｒ阻害剤は、それらの位置のうちの３つ又は４つに存在するＤ－形態のアミノ酸を有し得る。他の態様では、Ｄ－異性体形態のアミノ酸は、本明細書に記載のＩＬ－２３Ｒ阻害剤中に現れる位置Ｘ１～Ｘ１８のうちの５つ又は６つにのみ位置し得る。

【００４５】

当技術分野で又は当業者に従来理解されているように、本明細書に開示されるペプチド配列は、左から右に進むように示され、配列の左端がペプチドのＮ末端であり、配列の右端がペプチドのＣ末端である。本明細書に開示される配列の中には、配列のカルボキシ末端（Ｃ末端）に「－ＯＨ」部分又は「－NH_2」部分のいずれかを組み込んだ配列がある。そのような場合、特に指示がない限り、配列のＣ末端の「－ＯＨ」又は「－NH_2」部分は、それぞれＣ末端のカルボン酸（ＣＯＯＨ）又はアミド（$CONH_2$）基の存在に対応するヒドロキシ基又はアミノ基を示す。本発明の各配列において、Ｃ末端の「－NH_2」部分をＣ末端の「－ＯＨ」部分に置換してもよく、逆もまた同様である。

【００４６】

当業者は、特定のアミノ酸及び他の化学部分が別の分子に結合したときに修飾されることを理解するであろう。例えば、アミノ酸側鎖は、別のアミノ酸側鎖と分子内架橋を形成するときに修飾される場合があり、例えば、１つ又は２つ以上の水素が、結合によって除去又は置換され得る。

【００４７】

「本発明の化合物」、「本発明の阻害剤」、「本発明のＩＬ－２３Ｒ阻害剤」、「本明細書に記載の化合物」、及び「本明細書に記載される化合物」は、本明細書に開示される新規な化合物、例えば、表１Ａ、表１Ｂ、表１Ｃ、表１Ｄ、表１Ｅ、表１Ｆ、表１Ｇ又は表１Ｈに見られるものなどの式（Ｉ）～（ＸＸ）の化合物を含む、実施例のいずれかの化合物を含む。

【００４８】

「医薬的有効量」は、所望の治療結果又は医薬的結果を提供する組成物又はその組み合わせ中の本発明の化合物の量を指す。

【００４９】

「医薬的に許容される」とは、担体、希釈剤、塩、又は賦形剤が、本発明の組成物の他の構成成分又は成分と適合性がなければならない、すなわち、有用、安全、非毒性であり、医薬的使用に許容されることを意味する。本発明によれば、医薬的に許容されるとは、動物における、特に、ヒトにおける使用のために、Ｕ．Ｓ．Ｐｈａｒｍａｃｏｐｏｅｉａ又は他の一般に認識された薬局方に記載されているように、承認されている又は承認可能であることを意味する。

【００５０】
「医薬的に許容される賦形剤」としては、ヒト又は家畜における使用に許容されるものとして米国食品医薬品局によって承認されている任意のアジュバント、担体、賦形剤、流動促進剤、甘味剤、希釈剤、保存剤、色素／着色剤、風味増強剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、安定剤、等張剤、溶媒、又は乳化剤が挙げられるが、これらに限定されない。
【００５１】
「吸収促進剤」とは、胃腸管における薬物の粘膜吸収を改善又は容易にする構成成分、例えば、透過促進剤又は腸透過促進剤を指す。当技術分野において従来から理解されているように、透過促進剤（permeation enhancer、ＰＥ）は、乏しいバイオアベイラビリティを有する治療薬の経口送達を改善することを目的とした薬剤である。ＰＥは、薬物の傍細胞及び／又は経細胞通過を増加させることが可能である。
【００５２】
透過を増加させることができる医薬賦形剤は、「吸収調節賦形剤」（Absorption Modifying Excipient、ＡＭＥ）と称されている。ＡＭＥは、経口組成物において、例えば、湿潤剤（ドデシル硫酸ナトリウム）、抗酸化剤（例えば、ＥＤＴＡ）、及び乳化剤（例えば、マクロゴールグリセリド）として使用され得、特に、組成物において、バイオアベイラビリティを改善するためにＰＥとして含まれ得る。ＰＥは、どのようにＰＥが傍細胞又は経細胞経路を介してバリア完全性を変化させるかに関して、分類され得る。
【００５３】
「腸透過促進剤（Intestinal Permeation Enhancer、ＩＰＥ）」とは、構成成分のバイオアベイラビリティを改善する構成成分を指す。本発明における使用に好適な代表的なＩＰＥは、様々な界面活性剤、脂肪酸、中鎖グリセリド、ステロイド洗剤、アシルカルニチン及びアルカノイルコリン、Ｎ－アセチル化アルファ－アミノ酸及びＮ－アセチル化非アルファ－アミノ酸、並びにキトサン、他の粘膜付着性ポリマーなどを含むが、これらに限定されない。例えば、本発明における使用に好適なＩＰＥは、カプリン酸ナトリウムであり得る。
【００５４】
本明細書で使用される「組成物」又は「医薬組成物」は、特定の活性製品成分（ＡＰＩ）を含む発明又は製品を包含することが意図され、これは、本明細書に記載の医薬的に許容される賦形剤、担体又は希釈剤を、例えば、本発明全体を通して定義される特定の量で含み得る。組成物又は医薬組成物は、本明細書に記載の特定の量の特定の成分などの特定の成分の組み合わせから生じる。
【００５５】
本発明の組成物又は医薬組成物は、異なる医薬的に許容される形態にあり得、異なる医薬的に許容される形態は、液体組成物、錠剤又はマトリックス組成物、及びカプセル組成物などを含み得るが、これらに限定されない。組成物が錠剤組成物である場合、錠剤は、コアを含むことができる内相及び外相を含む２つ以上の異なる相を含み得るが、これらに限定されない。錠剤組成物はまた、１つ又は２つ以上のコーティングを含むことができるが、これらに限定されない。
【００５６】
本明細書で使用される「溶媒和物」とは、本発明の化合物と１つ又は２つ以上の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合は、水素結合を含む結合の程度の変動を伴う。ある事例では、溶媒和物は、単離可能である。「溶媒和物」という用語は、溶液相溶媒和物及び単離可能な溶媒和物の両方を包含するものとする。好適な溶媒和物の非限定的な例としては、水和物が挙げられる。
【００５７】
本明細書に記載の化合物の医薬的に許容される塩及び互変異性体形態も提供される。「医薬的に許容される」又は「生理学的に許容される」とは、獣医学的使用又はヒトの医薬的使用に適した医薬組成物を調製するのに有用な化合物、塩、組成物、剤形及び他の材料

を指す。

【００５８】

本発明のＩＬ－２３Ｒ阻害剤、又はそれらの医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物は、１つ又は２つ以上の不斉中心を含有してもよく、したがって、エナンチオマー、ジアステレオマー、及び絶対立体化学の観点から、アミノ酸について（Ｒ）－もしくは（Ｓ）－として、又は（Ｄ）－もしくは（Ｌ）－として定義され得る他の立体異性体形態を生じ得る。本発明は、本発明のＩＬ－２３Ｒ阻害剤の全てのそのような可能な異性体、並びにそれらのラセミ形態及び光学的に純粋な形態を含むことを意味する。光学的に活性な（＋）及び（－）、（Ｒ）－及び（Ｓ）－、又は（Ｄ）－及び（Ｌ）－異性体は、キラルシントン又はキラル試薬を使用して調製されてもよいが、従来の技術、例えば、クロマトグラフィー及び分別結晶を使用して分割されてもよい。個々のエナンチオマーの調製／単離のための従来の技術としては、適切な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、あるいは例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）を使用したラセミ体（又は塩もしくは誘導体のラセミ体）の分割が挙げられる。本明細書に記載の化合物が、オレフィン二重結合又は他の幾何学的不斉中心を含有する場合、別途に特定しない限り、化合物は、Ｅ及びＺ幾何異性体の両方を包含することを意図する。同様に、全ての互変異性体形態も包含することを意図する。化合物がそれらのキラル形態で表される場合、態様は、特定のジアステレオマー濃縮形態又はエナンチオマー濃縮形態を包含するが、これらに限定されないことが理解される。キラリティーが特定されていないが存在する場合、態様は、特定のジアステレオマー濃縮形態又はエナンチオマー濃縮形態；あるいはそのような化合物のラセミ混合物又はスカレミック混合物のいずれかを対象とすることが理解される。本明細書で使用される場合、「スカレミック混合物」は、１：１以外の比の立体異性体エナンチオマーの混合物である。

【００５９】

「ラセミ体」は、エナンチオマーの混合物を指す。混合物は、等量又は不等量の各エナンチオマーを含むことができる。

【００６０】

「立体異性体」は、１つ又は２つ以上の立体中心のキラリティーが異なる化合物を指す。立体異性体にはエナンチオマー及びジアステレオマーが含まれる。化合物は、１つ又は２つ以上の不斉中心又は不斉置換を有する二重結合を有する場合、立体異性体形態で存在してもよく、したがって、個々の立体異性体又は混合物として生成され得る。特に指示がない限り、この記載は、個々の立体異性体及び混合物を包含することが意図される。立体化学の決定及び立体異性体の分離のための方法は、当該技術分野において周知である（例えば、Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，第４版，Ｊ．Ｍａｒｃｈ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９２の第４章を参照されたい）。

【００６１】

「互変異性体」は、プロトンの位置が異なる化合物の代替形態、例えば、エノール－ケト互変異性体及びイミン－エナミン互変異性体、又は環－ＮＨ－及び環＝Ｎ－の両方に結合した環原子を含有するヘテロアリール基の互変異性体形態、例えば、ピラゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、トリアゾール、及びテトラゾールを指す。

【００６２】

特に定義されない限り、本明細書で用いる技術的及び科学的な用語は全て、当業者によって一般的に又は従来から理解されているものと同じ意味を有する。化学分野では、化学基の先頭又は末尾のダッシュは便宜上のものである；化学基は、それらの通常の意味を失うことなく、１つ又は２つ以上のダッシュを伴って、あるいは伴わずに示され得る。構造内の線に引かれた波線は、基の結合点を示す。破線は、任意の結合を示す。化学的又は構造的に必要とされない限り、化学基が書かれている順序又は化学基が分子の残りの部分に結合している点は、方向性を示すか又は暗示するものではない。例えば、基「－SO_2CH_2－」は、「－CH_2SO_2－」と等価であり、双方はいずれの方向にも連結され得る

。同様に、「アリールアルキル」基は、例えば、基のアリール部分又はアルキル部分のいずれかで分子の残りの部分に結合され得る。「Ｃｕ－ｖ」又は（Ｃｕ－Ｃｖ）などの接頭辞は、以下の基がｕ～ｖ個の炭素原子を有することを示す。例えば、「Ｃ１－６アルキル」及び「Ｃ１－Ｃ６アルキル」は両方とも、アルキル基が１～６個の炭素原子を有することを示す。

【００６３】

本明細書で使用される「治療」又は「治療する」又は「治療すること」は、有益な又は所望の結果を得るためのアプローチを指す。本発明の目的のために、有益な結果又は所望の結果としては、症状の緩和及び／又は症状の程度の減少及び／又は疾患もしくは状態に関連する症状の悪化の予防が挙げられるが、これらに限定されない。一態様では、「治療」又は「治療すること」は、以下の１つ又は２つ以上を含む：（ａ）疾患又は状態を阻害すること（例えば、疾患もしくは状態から生じる１つ又は２つ以上の症状を減少させること、及び／又は疾患もしくは状態の程度を減少させること）；（ｂ）疾患又は状態に関連する１つ又は２つ以上の症状の発症を遅らせるか又は停止させること（例えば、疾患又は状態を安定化させる、疾患又は状態の悪化又は進行を遅延させること）；（ｃ）疾患又は状態を軽減すること、例えば、臨床症状の退行を引き起こすこと、疾患状態を改善すること、疾患の進行を遅延させること、生活の質を向上させること、及び／又は生存期間を延長すること。

【００６４】

本明細書で使用される「治療有効量」又は「有効量」は、疾患を治療するために対象に投与された場合、疾患のそのような治療を達成するのに十分である化合物の量を含む、所望の生物学的応答又は医学的応答を誘発するのに有効な量を指す。有効量は、化合物、疾患、及びその重症度、並びに治療される対象の年齢、体重などに応じて変化する。有効量は、ある範囲の量を含み得る。当技術分野で理解されているように、有効量は、１回又は２回以上の用量であってもよく、すなわち、所望の治療エンドポイントを達成するために、単回用量又は複数回用量が必要とされてもよい。有効量は、１つ又は２つ以上の治療剤を投与する状況において考慮されてもよく、単一の薬剤は、１つ又は２つ以上の他の薬剤と併せて、望ましい又は有益な結果が達成され得るか、又は達成される場合、有効量で与えられると見なされてもよい。任意の同時投与される化合物の好適な用量は、化合物の複合作用（例えば、相加効果又は相乗効果）に起因して、任意選択的に低減され得る。

【００６５】

「同時投与」は、本明細書で使用される場合、単位投薬量の１つ又は２つ以上の追加の治療剤の投与前又は投与後の単位投薬量の本明細書に開示される化合物の投与、例えば、１つ又は２つ以上の更なる治療剤の投与の数秒、数分、又は数時間以内の本明細書に開示される化合物の投与を指す。例えば、いくつかの態様では、単位用量の本発明の化合物が最初に投与され、続いて数秒又は数分以内に単位用量の１つ又は２つ以上の更なる治療剤が投与される。あるいは、他の態様では、単位用量の１つ又は２つ以上の更なる治療剤が最初に投与され、続いて単位用量の本発明の化合物が数秒又は数分以内に投与される。いくつかの態様では、単位用量の本発明の化合物が最初に投与され、続いて、数時間（例えば、１～１２時間）後に、単位用量の１つ又は２つ以上の更なる治療剤が投与される。他の態様では、単位用量の１つ又は２つ以上の更なる治療剤が最初に投与され、続いて、数時間（例えば、１～１２時間）後に、単位用量の本発明の化合物が投与される。本明細書に開示される化合物と１つ又は２つ以上の更なる治療剤との同時投与は、一般に、治療有効量の各薬剤が患者の体内に存在するような、本明細書に開示される化合物及び１つ又は２つ以上の追加の治療剤の同時投与又は逐次投与を指す。

【００６６】

「（Ｖ／Ｖ）」という略語とは、「体積に対する体積（volume for volume）」という語句、すなわち、組成物の総体積量に対する、本明細書に開示される組成物の構成成分の体積又は体積量によって測定されるような、混合物中の特定の物質の割合を指す。したがって、量は、無単位（unit less）であり、組成物の総体積に対する構成成分の体積

百分率量を表す。例えば、２％（Ｖ／Ｖ）の溶媒混合物は、１００ｍＬの溶媒混合物中に２ｍＬの１つの溶媒が存在することを示し得る。

【００６７】

「（ｗ／ｗ）」という略語とは、「重量に対する重量（weight for weight）」という語句、すなわち、本明細書に開示される組成物の総重量の量に対する、組成物の構成成分の重量もしくは質量又は重量の量によって測定されるような、混合物中の特定の物質の割合を指す。したがって、量は、無単位（unit less）であり、組成物の総重量に対する構成成分の重量百分率量を表す。例えば、２％（ｗ／ｗ）溶液は、２グラムの溶質が１００グラムの溶液中に溶解していることを示し得る。

【００６８】

医学又は薬学分野において従来から理解されているような全身性投与経路とは、薬物、医薬組成物もしくは製剤、又は他の物質が、循環系内に入り、このため、様々な身体組織及び器官が、薬物、製剤又は他の物質に曝露されるような投与経路を指す、又は当該投与経路として定義される。当技術分野において従来から理解されているように、投与は、経口（薬物又は経口調製物が、口から摂取され、胃腸管を介して吸収される）、経腸投与（薬物の吸収がまた、胃腸管にわたって起こる）、又は非経口投与（概して、注射、注入、又は移植などによって、行われ得る。

【００６９】

本発明に関する「全身的に活性のある」ペプチド薬物療法とは、概して、ペプチド活性成分を含む医薬組成物による治療を指し、治療において、当該ペプチドは、即時代謝及び／又は排出に抵抗して、心血管系、呼吸器系、胃腸系、神経系、又は免疫系などの様々な身体組織及び器官における当該ペプチドの曝露が、結果として生じる。

【００７０】

本発明における全身性薬物活性とはまた、血流にわたって移動して様々な身体組織及び器官における細胞に達し影響を及ぼす物質を使用する治療を指す。全身性活性薬物は、全身性活性薬物の作用部位に輸送され、身体全体にわたって作用して、炎症性疾患を引き起こす生理的プロセスを攻撃する。

【００７１】

「バイオアベイラビリティ」とは、活性部分（薬物又は代謝産物）が、全身性循環に入り、それによって、作用部位にアクセスする程度及び率を指す。薬物のバイオアベイラビリティは、剤形の特性によって影響を受け、剤形の特性は、剤形のデザイン及び製造に部分的に依存する。

【００７２】

本明細書で使用される「消化管組織」とは、消化管の器官を含む全ての組織を指す。例えば、「消化管組織」は、口、食道、胃、小腸、大腸、十二指腸、及び肛門の組織を含むが、これらに限定されない。

【００７３】

ＩＩＩ．化合物

本発明は、インターロイキン－２３受容体（ＩＬ－２３Ｒ）の新規な二環式ペプチド阻害剤又はその医薬的に許容される塩に関する。

【００７４】

具体的には、本発明は、構造が表１Ａ、表１Ｂ、表１Ｃ、表１Ｄ、表１Ｅ、表１Ｆ、表１Ｇ、及び表１Ｈに特定されるものを含む、インターロイキン－２３受容体（ＩＬ－２３Ｒ）の二環式ペプチド阻害剤又はその医薬的に許容される塩に関する。

【００７５】

一態様では、インターロイキン－２３受容体（ＩＬ－２３Ｒ）化合物の二環式ペプチド阻害剤化合物又はその医薬的に許容される塩は、表１Ａの化合物の構造を有する。

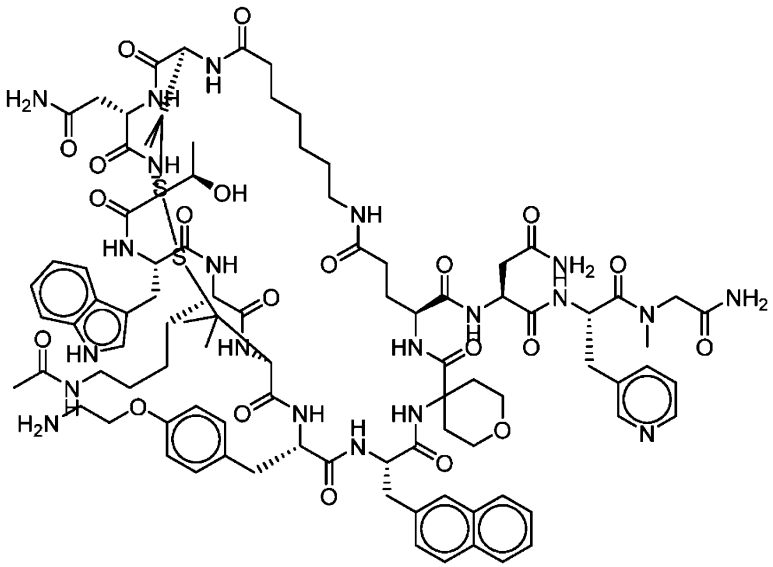
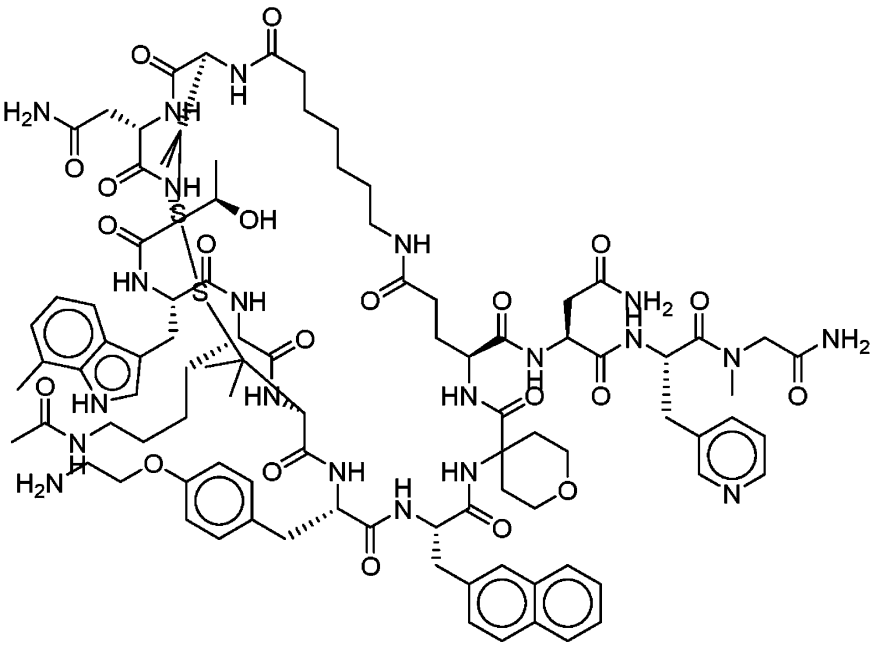
【００７６】

別の一態様では、インターロイキン－２３受容体（ＩＬ－２３Ｒ）化合物の二環式ペプチド阻害剤化合物又はその医薬的に許容される塩は、表１Ｂの化合物の構造を有する。

【００７７】
別の一態様では、インターロイキン－２３受容体（ＩＬ－２３Ｒ）化合物の二環式ペプチド阻害剤化合物又はその医薬的に許容される塩は、表１Ｃの化合物の構造を有する。
【００７８】
別の一態様では、インターロイキン－２３受容体（ＩＬ－２３Ｒ）化合物の二環式ペプチド阻害剤化合物又はその医薬的に許容される塩は、表１Ｄの化合物の構造を有する。
【００７９】
別の一態様では、インターロイキン－２３受容体（ＩＬ－２３Ｒ）化合物の二環式ペプチド阻害剤化合物又はその医薬的に許容される塩は、表１Ｅの化合物の構造を有する。
【００８０】
別の一態様では、インターロイキン－２３受容体（ＩＬ－２３Ｒ）化合物の二環式ペプチド阻害剤化合物又はその医薬的に許容される塩は、表１Ｆの化合物の構造を有する。
【００８１】
別の一態様では、インターロイキン－２３受容体（ＩＬ－２３Ｒ）化合物の二環式ペプチド阻害剤化合物又はその医薬的に許容される塩は、表１Ｇの化合物の構造を有する。
【００８２】
別の一態様では、インターロイキン－２３受容体（ＩＬ－２３Ｒ）化合物の二環式ペプチド阻害剤化合物又はその医薬的に許容される塩は、表１Ｈの化合物の構造を有する。
【００８３】

【表１－１】

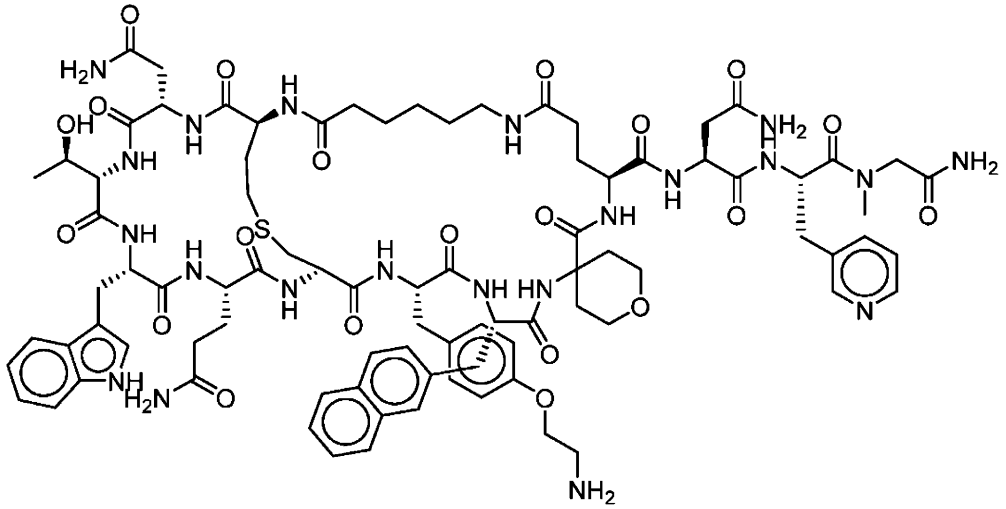
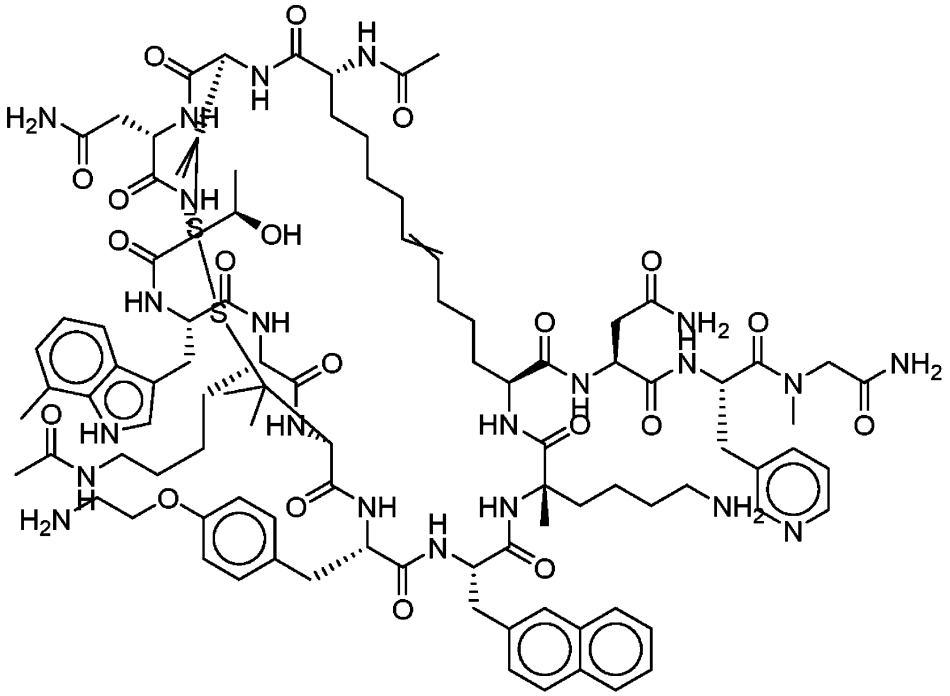
表１Ａ．化合物　表１Ａ

配列番号	化合物	配列／構造
1	201	7Ahp(2)－－Pen(3)－N－T－W－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－Sar－－CONH2 
2	202	7Ahp(2)－－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－Sar－－ONH2 

【００８４】

【表１－２】

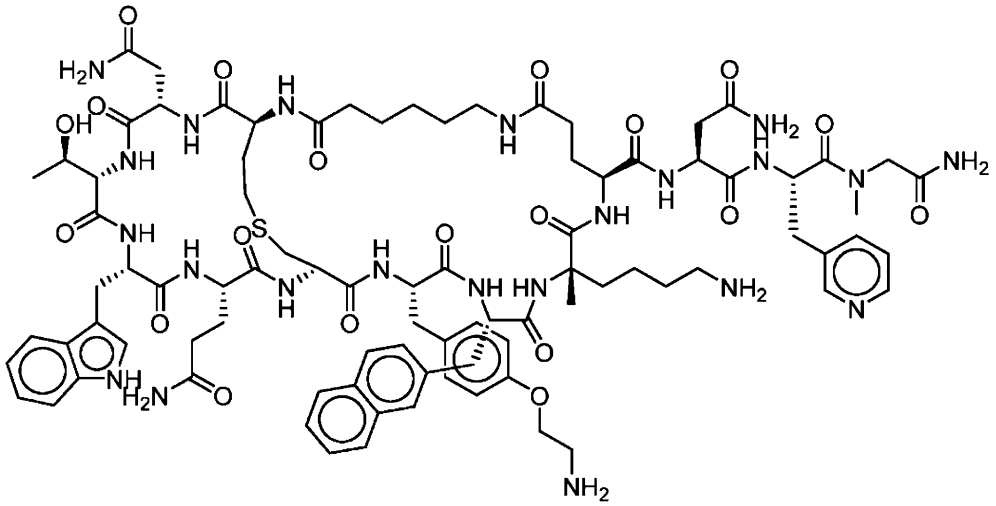
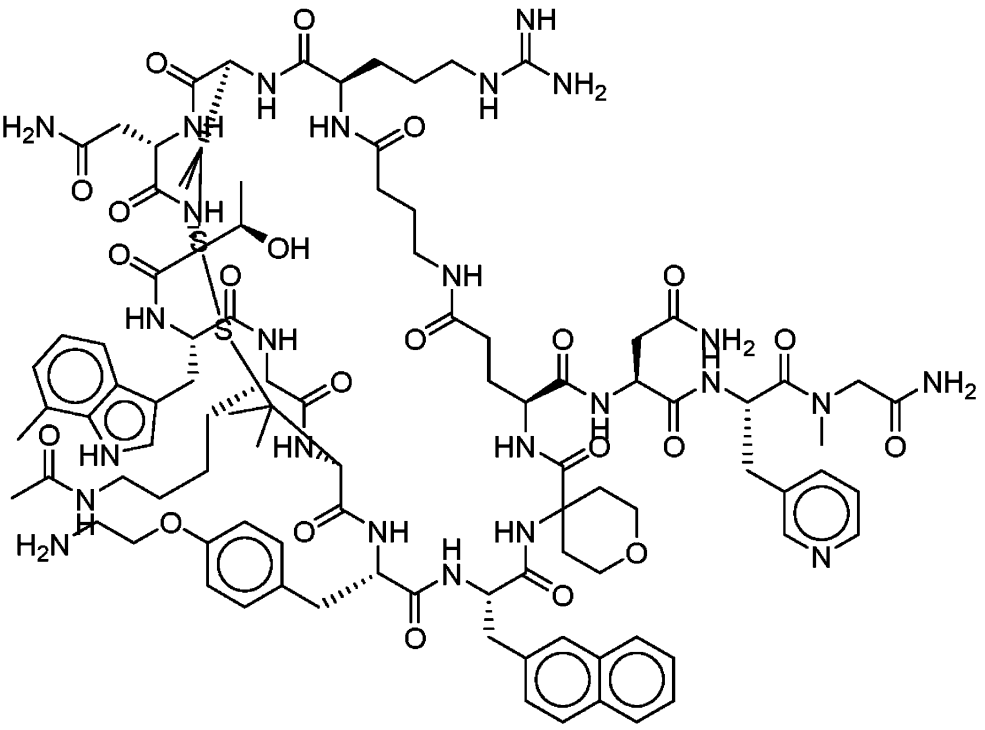
（表１Ａの続き）

配列番号	化合物	配列／構造
3	203	6Ahx(2)－－Abu(1)－N－T－W－Q－C(1)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－Sar－－CONH2 
4	204	MeCO－R6H(4)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－aMeK－S5H(4)－N－3Pya－Sar－－CONH2 

【００８５】

【表１－３】

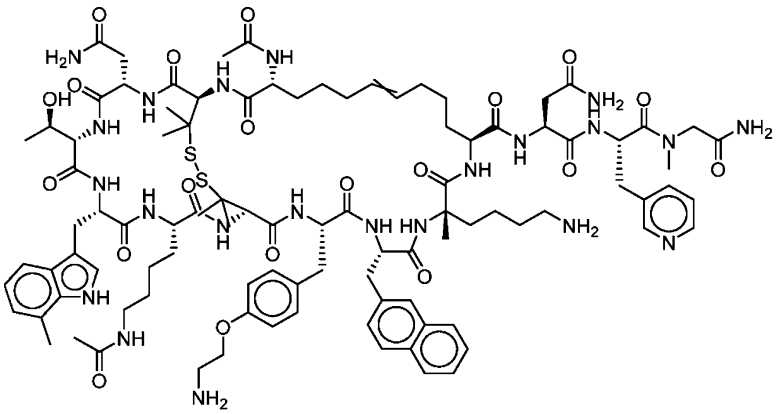
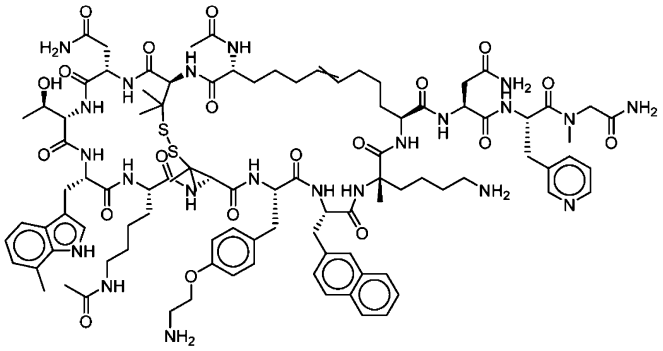
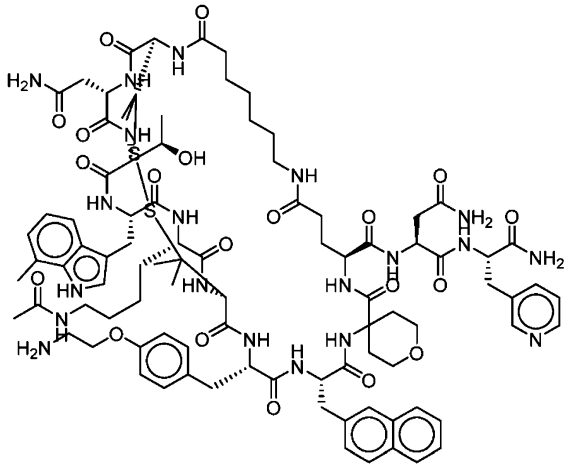
（表１Ａの続き）

配列番号	化合物	配列／構造
5	205	6Ahx(2)－－Abu(1)－N－T－W－Q－C(1)－AEF－2Nal－aMeK－E(2)－N－3Pya－Sar－－CONH2 
6	206	GABA(2)－r－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－Sar－－CONH2 

【００８６】

【表１－４】

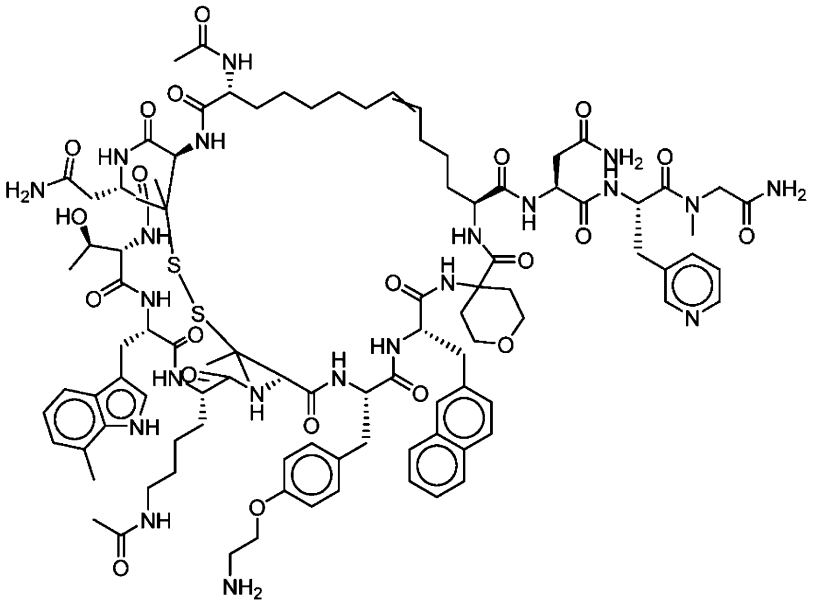
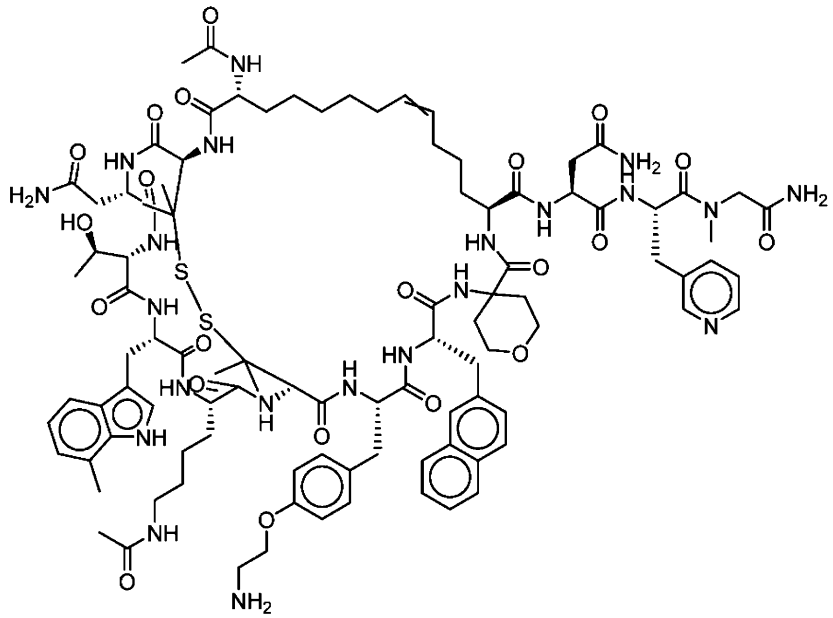
（表１Ａの続き）

配列番号	化合物	配列／構造
7	207	MeCO－R5H(4)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－aMeK－S5H(4)－N－3Pya－Sar－CONH2 
8	208	MeCO－R5H(4)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－aMeK－S5H(4)－N－3Pya－Sar－CONH2 
9	209	7Ahp(2)－－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－－－CONH2 

【００８７】

【表１－５】

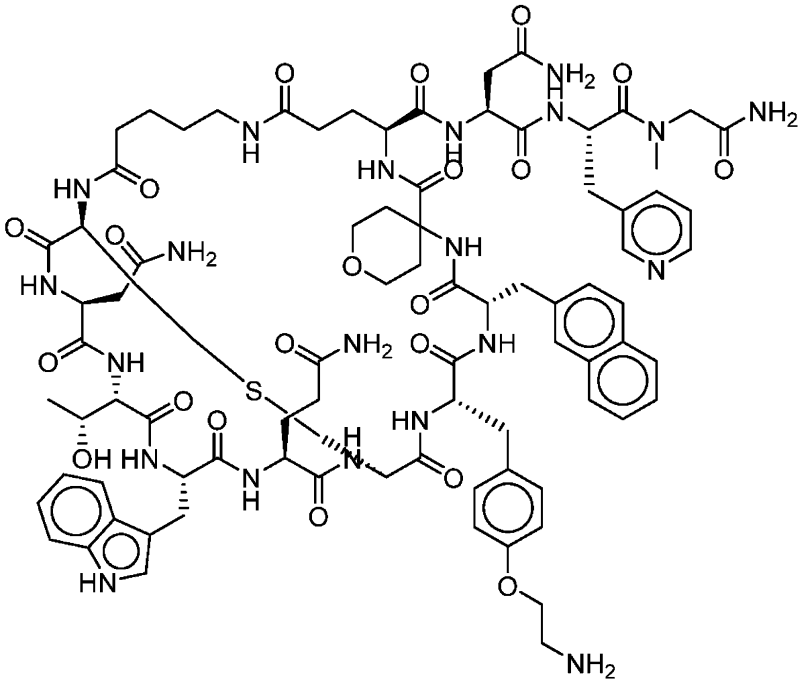
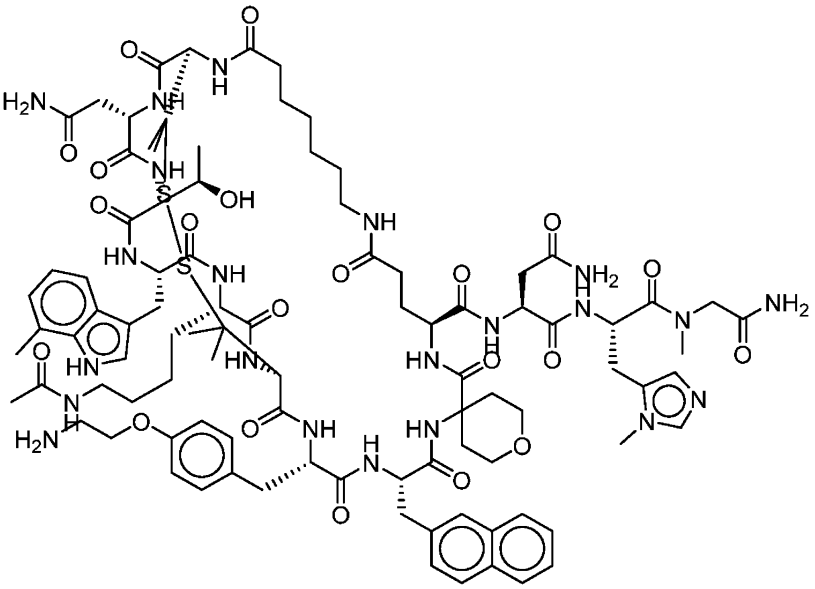
（表１Ａの続き）

配列番号	化合物	配列／構造
１０	２１０	MeCO－R7H(4)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－S5H(4)－N－3Pya－Sar－CONH2 
１１	２１１	MeCO－R7H(4)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－S5H(4)－N－3Pya－Sar－CONH2 

【００８８】

【表１－６】

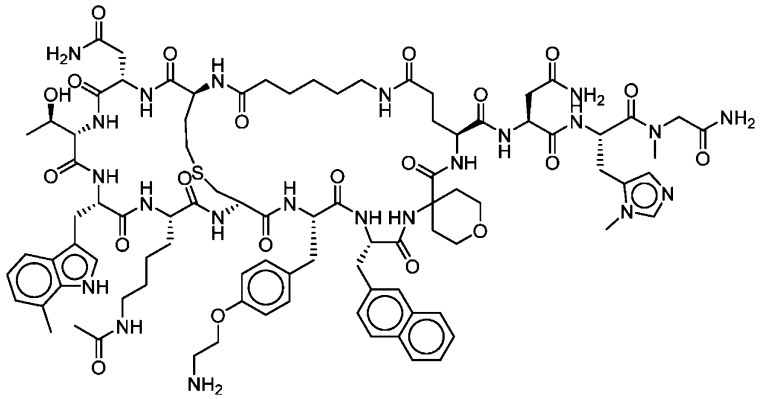
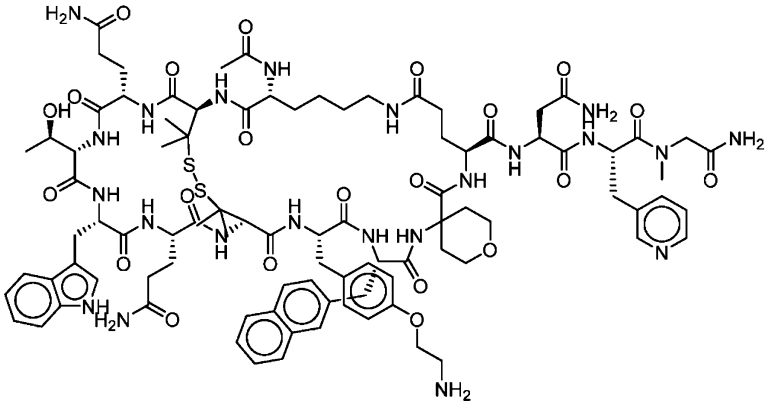
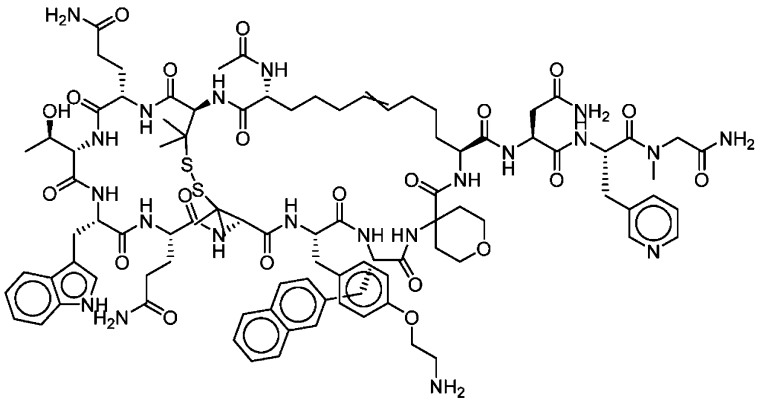
（表１Ａの続き）

配列番号	化合物	配列／構造
12	212	5Ava(2)－－Abu(1)－N－T－W－Q－C(1)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－Sar－－CONH2 
13	213	7AHP(2)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3MeH－Sar－CONH2 

【００８９】

【表１－７】

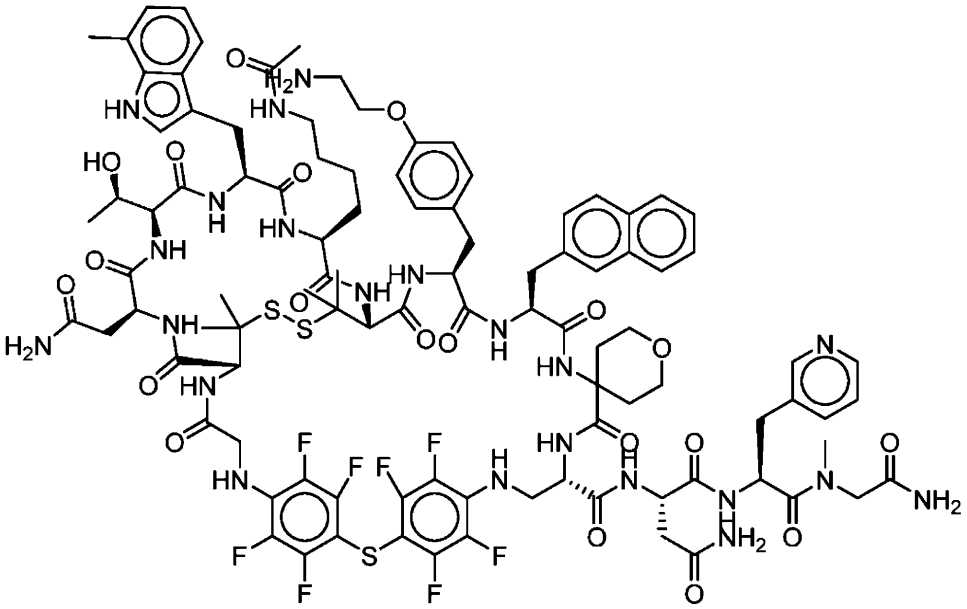
（表１Ａの続き）

配列番号	化合物	配列／構造
14	214	－6Ahx(2)－Abu(1)－N－T－7MeW－K(Ac)－C(1)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3MeH－Sar－CONH2 
15	215	MeCO－lys(2)－Pen(3)－Q－T－W－Q－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－Sar－CONH2 
16	216	MeCO－R5H(4)－Pen(3)－Q－T－W－Q－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－S5H(4)－N－3Pya－Sar－CONH2 

【００９０】

【表１－８】

（表１Ａの続き）

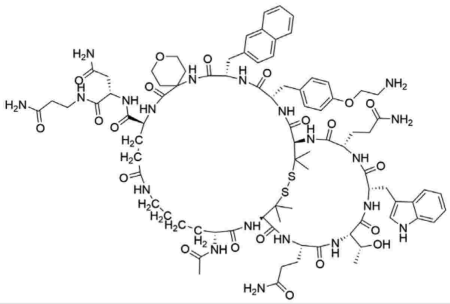
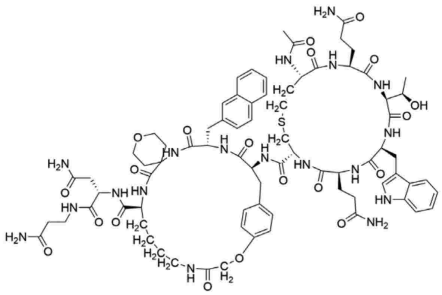
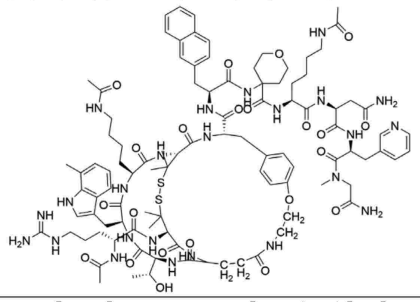
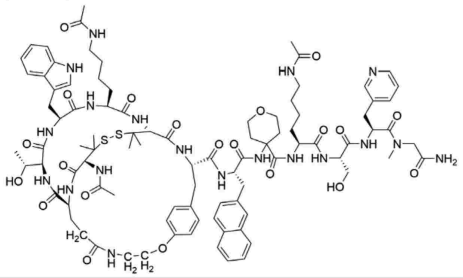
配列番号	化合物	配列／構造
17	217	pFS(6)－Gly－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－Dap(pF(6))－N－3Pya－Sar－－CONH2 

例えば、Ｐｅｎ－Ｐｅｎはジスルフィド結合を形成するか、又はＡｂｕ－Ｃはチオエーテル結合を形成する。

【００９１】

【表２－１】

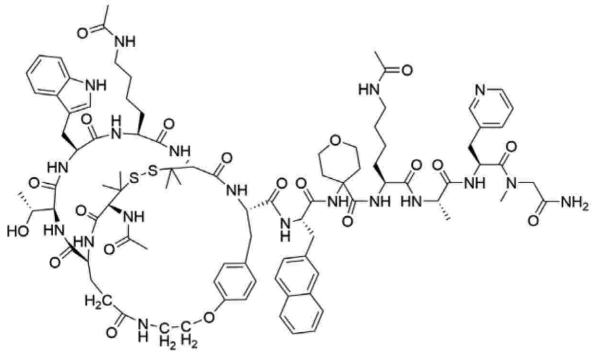
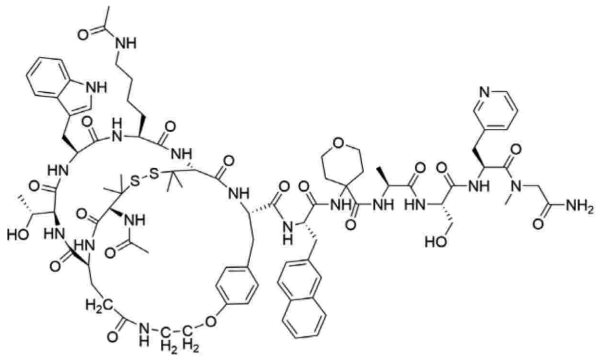
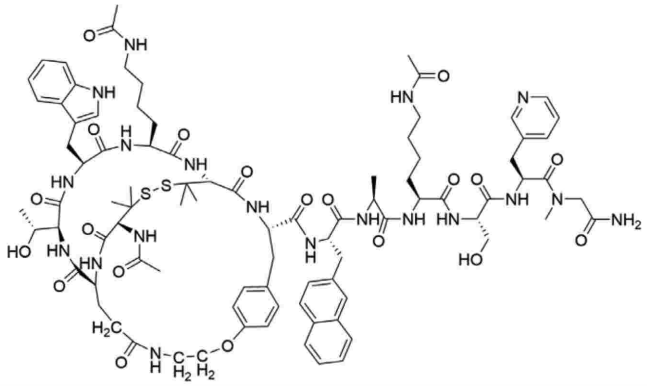
表１Ｂ．化合物

配列番号	化合物	配列／構造	注記
18	1	Ac－[(D)Lys]－[Pen]－Q－T－W－Q－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－E－N－[bAla]－NH2 	#N／A
19	2	Ac－[Abu]－Q－T－W－Q－C－[Phe(4－OCH2COOH)]－[2Nal]－[THP]－K－N－[bAla]－NH2 	Glu C(O)及びAEFのNHはラクタムを形成する
20	3	Ac－[(D)Arg]－[Pen]－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	Phe[4－(2－アミノエトキシ)]のNH及びGluのC(O)はラクタムを形成する
21	4	Ac－[Pen]－E－T－W－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－S－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	Phe[4－(2－アミノエトキシ)]のNH及びGluのC(O)はラクタム異性体1を形成する

【００９２】

【表２－２】

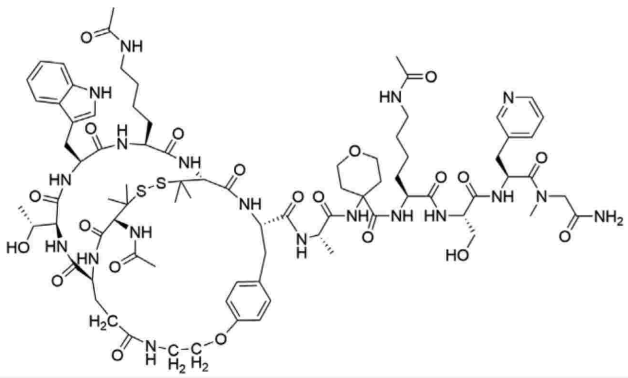
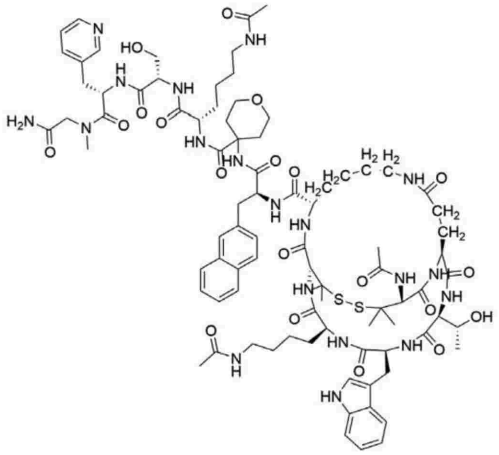
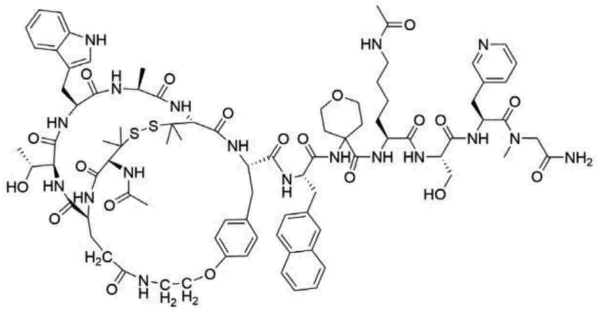
（表１Ｂの続き）

配列番号	化合物	配列／構造	注記
22	5	Ac－[Pen]－E－T－W－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－A－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	Phe[4－(2－アミノエトキシ)]のNH及びGluのC(O)はラクタム異性体1を形成する
23	6	Ac－[Pen]－E－T－W－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－A－S－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	Phe[4－(2－アミノエトキシ)]のNH及びGluのC(O)はラクタムを形成する
24	7	Ac－[Pen]－E－T－W－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－A－[Lys(Ac)]－S－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	Phe[4－(2－アミノエトキシ)]のNH及びGluのC(O)はラクタム異性体1を形成する

【００９３】

【表２－３】

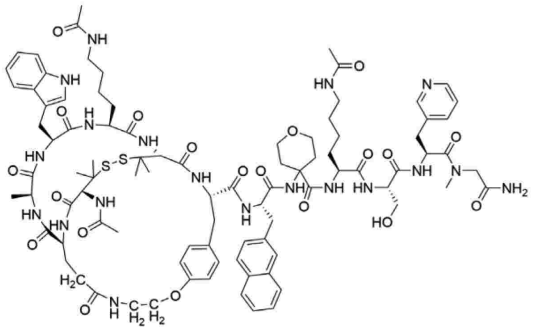
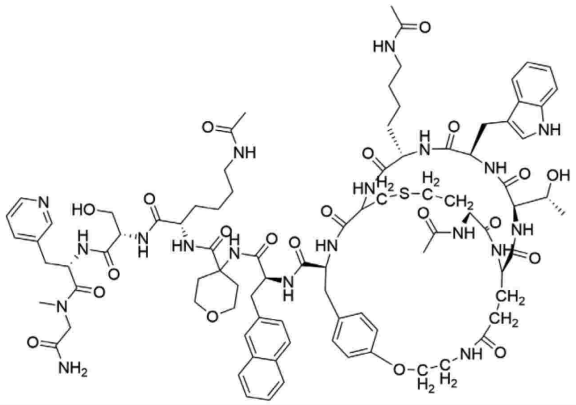
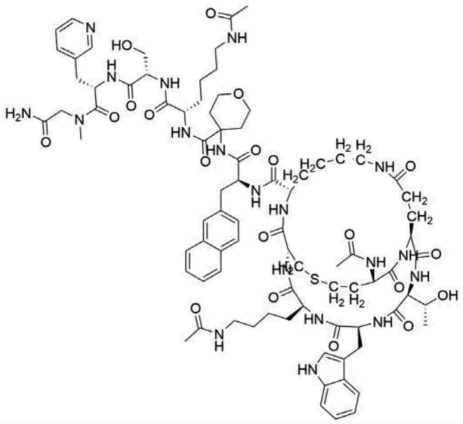
（表１Ｂの続き）

配列番号	化合物	配列／構造	注記
25	8	Ac－[Pen]－E－T－W－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－A－[THP]－[Lys(Ac)]－S－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	Phe[4－(2－アミノエトキシ)]のNH及びGluのC(O)はラクタム異性体1を形成する
26	9	Ac－[Pen]－E－T－W－[Lys(Ac)]－[Pen]－K－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－S－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	LysのNH及びGluのC(O)はラクタムを形成する
27	10	Ac－[Pen]－E－T－W－A－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－S－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	Phe[4－(2－アミノエトキシ)]のNH及びGluのC(O)はラクタム異性体1を形成する

【００９４】

【表２－４】

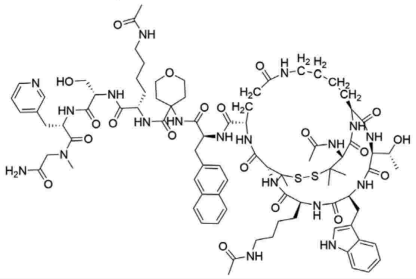
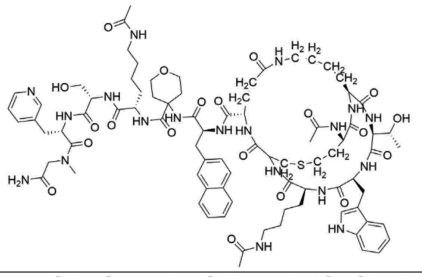
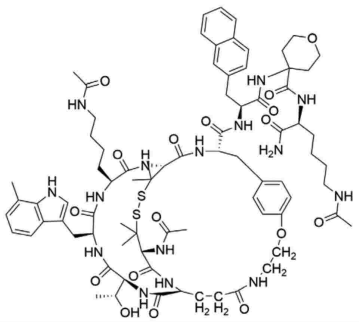
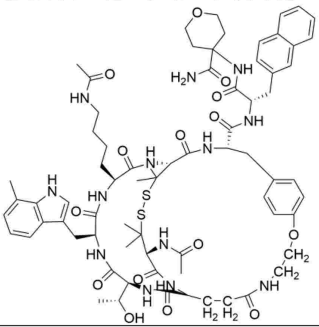
（表１Ｂの続き）

配列番号	化合物	配列／構造	注記
28	11	Ac－[Pen]－E－A－W－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－S－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	Phe[4－(2－アミノエトキシ)]のNH及びGluのC(O)はラクタムを形成する
29	12	Ac－[Abu]－E－T－W－[Lys(Ac)]－C－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－S－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	Phe[4－(2－アミノエトキシ)]のNH及びGluのC(O)はラクタムを形成する
30	13	Ac－[Abu]－E－T－W－[Lys(Ac)]－C－K－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－S－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	LysのNH及びGluのC(O)はラクタムを形成する

【００９５】

【表２－５】

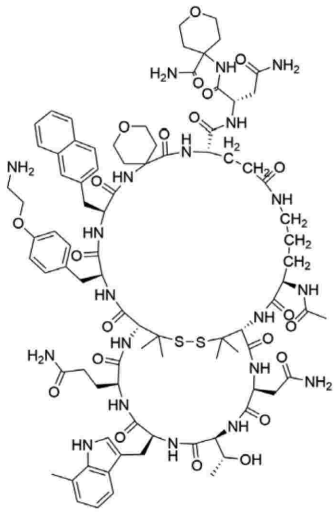
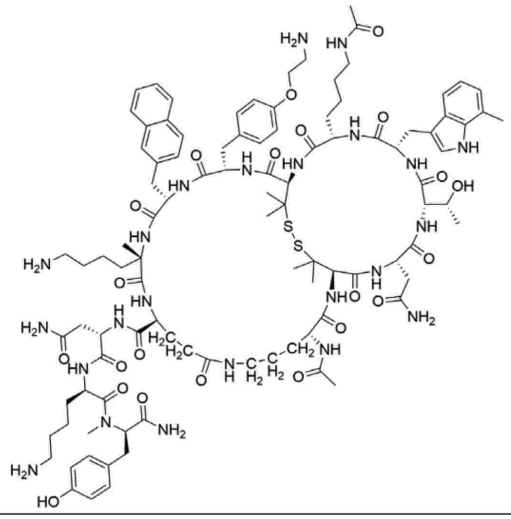
（表１Ｂの続き）

配列番号	化合物	配列／構造	注記
31	14	Ac－[Pen]－K－T－W－[Lys(Ac)]－[Pen]－E－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－S－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	LysのNH及びGluのC(O)はラクタムを形成する
32	15	Ac－[Abu]－K－T－W－[Lys(Ac)]－C－E－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－S－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	LysのNH及びGluのC(O)はラクタムを形成する
33	16	Ac－[Pen]－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－NH2 	Phe[4－(2－アミノエトキシ)]のNH及びGluのC(O)はラクタムを形成する
34	17	Ac－[Pen]－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－NH2 	Phe[4－(2－アミノエトキシ)]のNH及びGluのC(O)はラクタムを形成する

【００９６】

【表２－６】

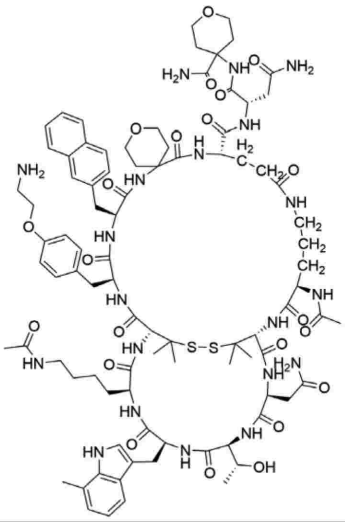
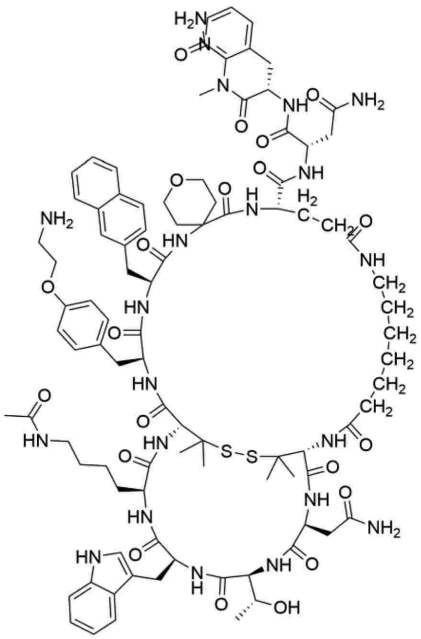
（表１Ｂの続き）

配列番号	化合物	配列／構造	注記
３５	１８	Ａｃ－[（Ｄ）Ｏｒｎ]－[Ｐｅｎ]－Ｎ－Ｔ－[Ｗ（７－Ｍｅ）]－Ｑ－[Ｐｅｎ]－[Ｐｈｅ（４－（２－アミノエトキシ））]－[２Ｎａｌ]－[ＴＨＰ]－Ｅ－Ｎ－[ＴＨＰ]－ＮＨ２ 	（Ｄ）ＯｒｎのＮＨ及びＧｌｕのＣ（Ｏ）はラクタムを形成する
３６	１９	Ａｃ－[（Ｄ）Ｏｒｎ]－[Ｐｅｎ]－Ｎ－Ｔ－[Ｗ（７－Ｍｅ）]－[Ｌｙｓ（Ａｃ）]－[Ｐｅｎ]－[Ｐｈｅ（４－（２－アミノエトキシ））]－[２Ｎａｌ]－[ａＭｅＬｙｓ]－Ｅ－Ｎ－[（Ｄ）Ｌｙｓ]－[（Ｄ）ＮＭｅＴｙｒ]－ＮＨ２ 	（Ｄ）ＯｒｎのＮＨ及びＧｌｕのＣ（Ｏ）はラクタムを形成する

【００９７】

【表２－７】

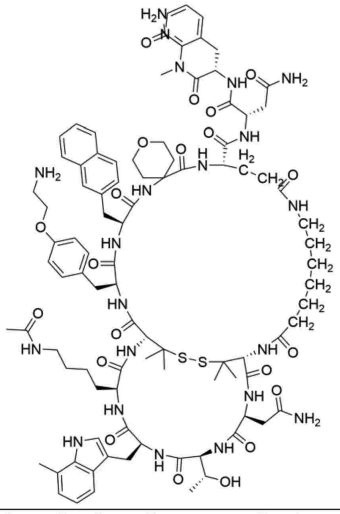
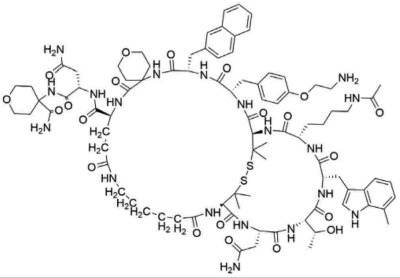
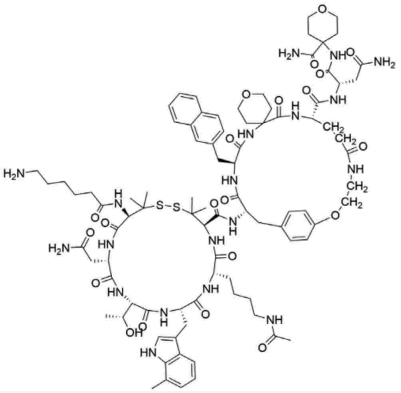
（表１Ｂの続き）

配列番号	化合物	配列／構造	注記
37	20	Ac－[(D)Orn]－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－E－N－[THP]－NH2 	(D)OrnのNH及びGluのC(O)はラクタムを形成する
38	21	[7アミノヘプタン酸]－[Pen]－N－T－W－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－E－N－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	7アミノヘプタン酸のNH及びGluのC(O)はラクタムを形成する

【００９８】

【表２－８】

（表１Ｂの続き）

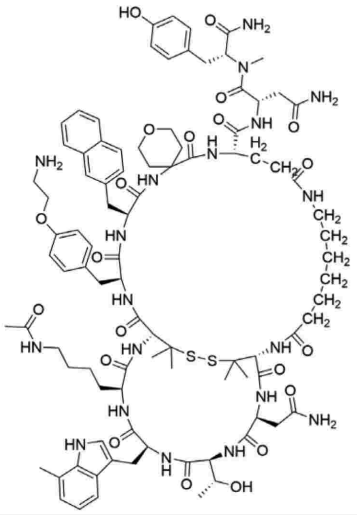
配列番号	化合物	配列／構造	注記
39	22	[7アミノヘプタン酸]－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－E－N－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	7アミノヘプタン酸のNH及びGluのC(O)はラクタムを形成する
40	23	[Ahx]－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－E－N－[THP]－NH2 	AhxのNH及びGluのC(O)はラクタムを形成する
41	24	[6アミノヘプタン酸]－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－E－N－[THP]－NH2 	Phe[4－(2－アミノエトキシ)]のNH及びGluのC(O)はラクタムを形成する

【００９９】

【表２－９】

（表１Ｂの続き）

配列番号	化合物	配列／構造	注記
４２	２５	［7アミノヘプタン酸］－［Pen］－Ｎ－Ｔ－［Ｗ（７－Ｍｅ）］－［Lys（Ac）］－［Pen］－［Phe（４－（２－アミノエトキシ））］－［2Nal］－［THP］－Ｅ－Ｎ－［（Ｄ）NMeTyr］－NH2	7アミノヘプタン酸のNH及びGluのＣ（Ｏ）はラクタムを形成する

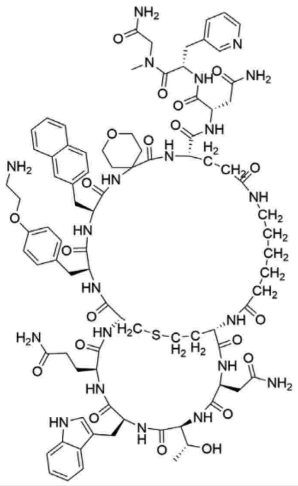
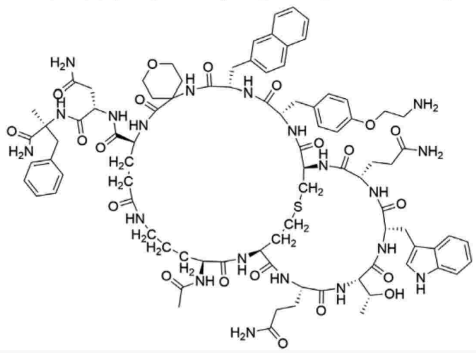
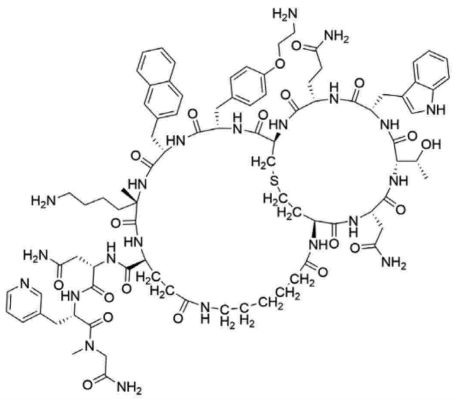


Ｐｅｎ－Ｐｅｎはジスルフィド結合を形成するか、又はＡｂｕ－Ｃｙｓはチオエーテル結合を形成する。

【０１００】

【表３－１】

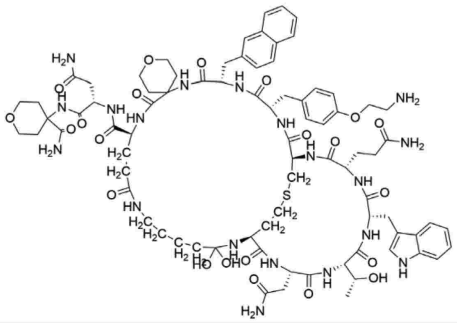
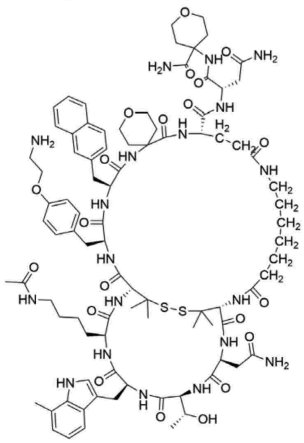
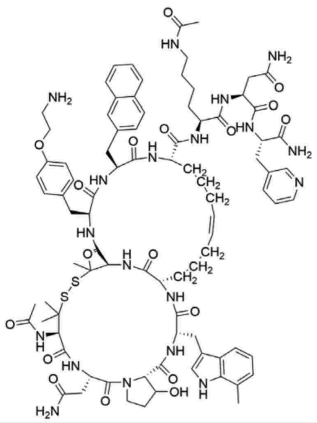
表１Ｃ．化合物

配列番号	化合物	配列／構造	注記
43	26	[Ahx]－[Abu]－N－T－W－Q－C－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－E－N－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	AhxのNH及びGluのC(O)はラクタムを形成する
44	27	Ac－[Orn]－[Abu]－Q－T－W－Q－C－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－E－N－[aMePhe]－NH2 	＃N／A
45	28	[Ahx]－[Abu]－N－T－W－Q－C－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[aMeLys]－E－N－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	AhxのNH及びGluのC(O)はラクタムを形成する

【０１０１】

【表３－２】

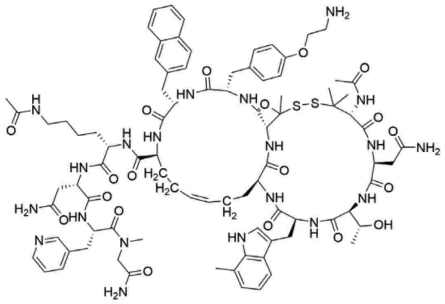
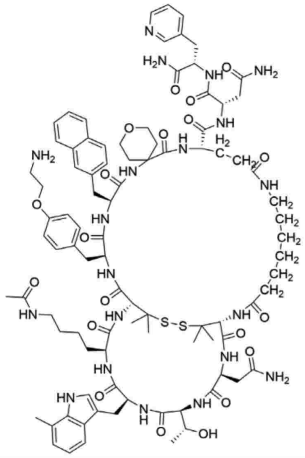
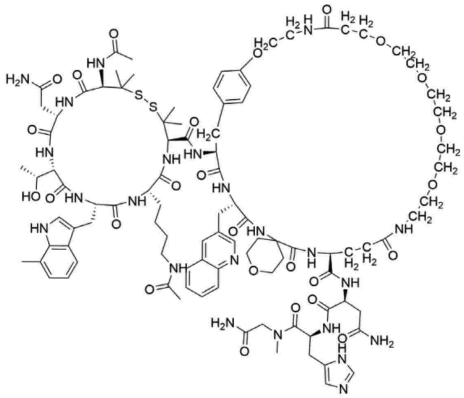
（表１Ｃの続き）

配列番号	化合物	配列／構造	注記
46	29	[5アミノペンタン酸]－[Abu]－N－T－W－Q－C－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－E－N－[THP]－NH2 	5アミノペンタン酸のNH及びGluのC(O)はラクタムを形成する
47	30	[7アミノヘプタン酸]－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－E－N－[THP]－NH2 	7アミノヘプタン酸のNH及びGluのC(O)はラクタムを形成する
48	31	Ac－[Pen]－N－[Pro(3－OH)]－[W(7－Me)]－[O3S]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[O3S]－[Lys(Ac)]－N－[3Pal]－NH2 	－CH2－CH2－CH＝CH－CH2－CH2－異性体1を介して環化された(D)Ala(X8)の側鎖C及び(D)Ala(X12)の側鎖C

【０１０２】

【表３－３】

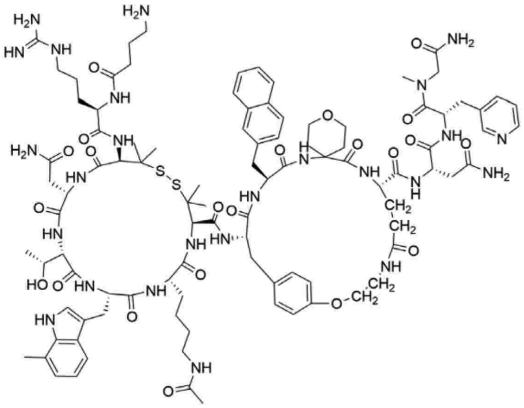
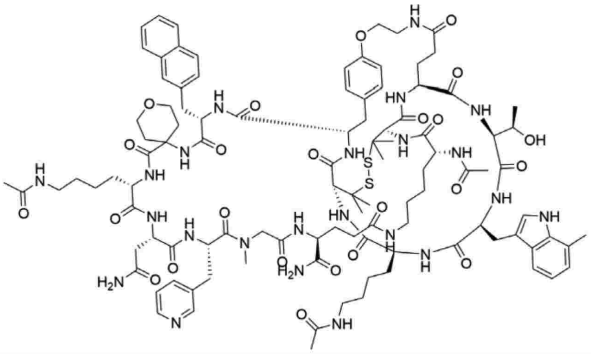
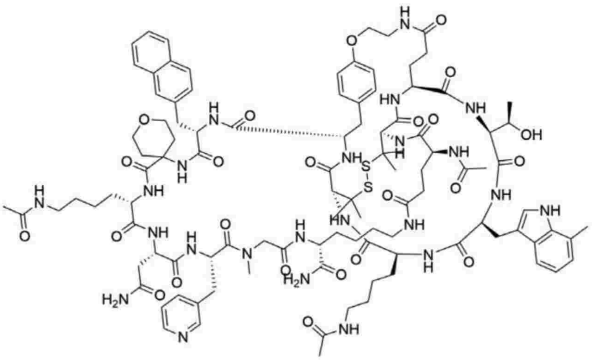
（表１Ｃの続き）

配列番号	化合物	配列／構造	注記
49	32	Ac－[Pen]－Ｎ－Ｔ－[W(７－Me)]－[O3S]－[Pen]－[Phe(４－(２－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[O3S]－[Lys(Ac)]－Ｎ－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	－CH2－CH2－CH＝CH－CH2－CH2－異性体2を介して環化された(Ｄ)Ala(Ｘ8)の側鎖C及び(Ｄ)Ala(Ｘ12)の側鎖C
50	33	[7アミノヘプタン酸]－[Pen]－Ｎ－Ｔ－[W(７－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(４－(２－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－Ｅ－Ｎ－[3Pal]－NH2 	7アミノヘプタン酸のNH及びGluのC(Ｏ)はラクタムを形成する
51	34	Ac－[Pen]－Ｎ－Ｔ－[W(７－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(４－(２－アミノエトキシ))]－[3Quin]－[THP]－Ｅ－Ｎ－Ｈ－[Sarc]－[NH2]－[PEG4] 	＃Ｎ／Ａ

【０１０３】

【表３－４】

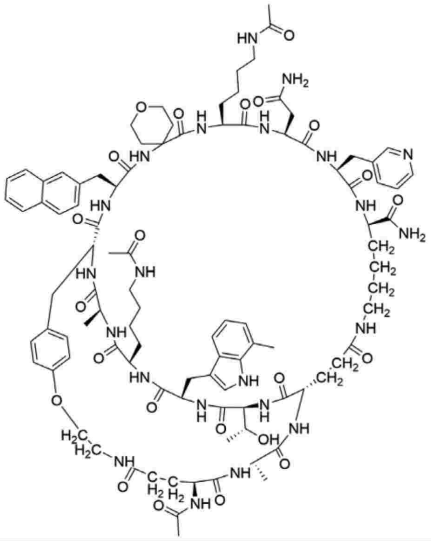
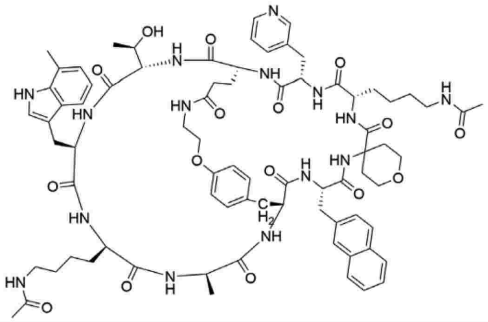
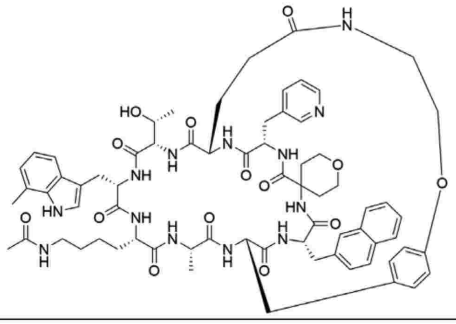
（表１Ｃの続き）

配列番号	化合物	配列／構造	注記
52	35	[Gaba]－[(D)Arg]－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－E－N－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	Phe[4－(2－アミノエトキシ)]のN－NH及びGluのC(O)はラクタムを形成する
53	36	Ac－[(D)Lys]－[Pen]－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[3Pal]－[Sarc]－E－NH2 	(D)LysのNH及びGlu(X17)のC(O)はラクタムを形成し；(Phe2ae)のNH及びGlu(X5)のC(O)はラクタム異性体1を形成する
54	37	Ac－E－[Pen]－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[3Pal]－[Sarc]－[(D)Lys]－NH2 	(D)LysのNH及びGlu(X3)のC(O)はラクタムを形成し；(Phe2ae)のNH及びGlu(X5)のC(O)はラクタム異性体1を形成する

【０１０４】

【表３－５】

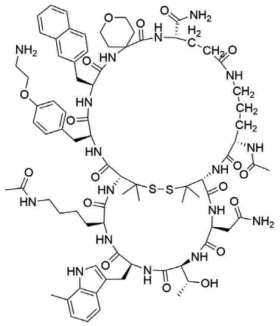
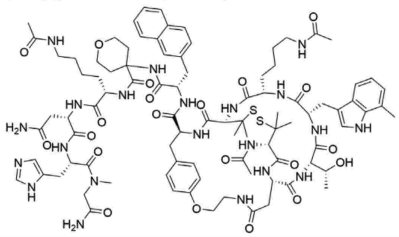
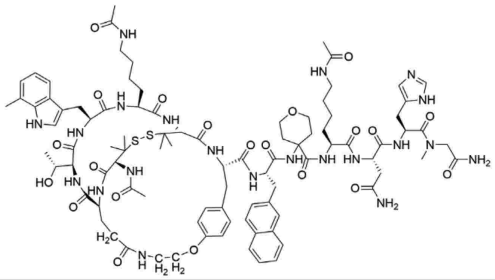
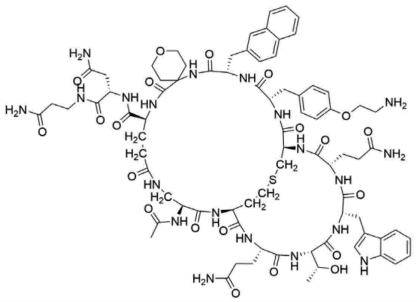
（表１Ｃの続き）

配列番号	化合物	配列／構造	注記
55	38	Ac－E－A－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－A－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[3Pal]－[(D)Lys]－NH2 	Phe(4(2ae))の－NH及びGlu(X3)のC(O)はラクタムを形成し;(D)Lysの－NH及びGlu(X5)のC(O)はラクタムを形成する
56	39	E－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－A－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－[3Pal] 	Eのアルファアミノ基は、Palのカルボキシル末端とアミドを形成し、Eの側鎖カルボキシルは、Phe(4－(2－アミノエトキシ)とアミドを形成する
57	40	E－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－A－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[3Pal] 	Eのアルファアミノ基は、Palのカルボキシル末端とアミドを形成し、Eの側鎖カルボキシルは、Phe(4－(2－アミノエトキシ)とアミドを形成する

【０１０５】

【表３－６】

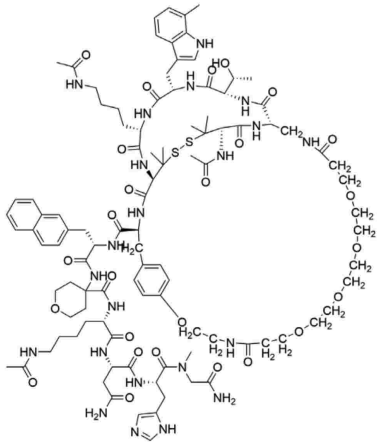
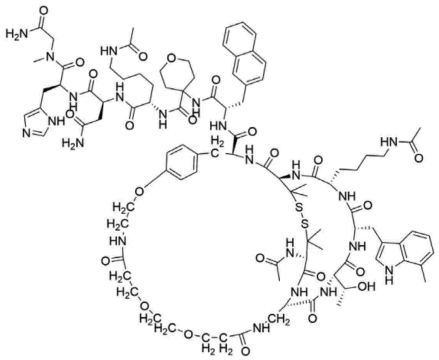
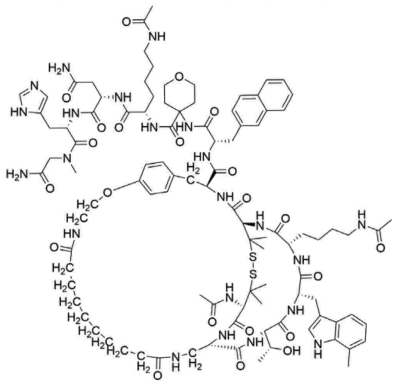
（表１Ｃの続き）

配列番号	化合物	配列／構造	注記
58	41	Ac－[Orn]－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－E－NH2 	OrnのNH及びGluのC(O)はラクタム異性体1を形成する
59	42	Ac－[Pen]－D－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－H－[Sarc]－NH2 	＃N／A
60	43	Ac－[Pen]－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－H－[Sarc]－NH2 	＃N／A
61	44	Ac－[Dap]－[Abu]－Q－T－W－Q－C－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－E－N－[bAla]－NH2 	＃N／A

【０１０６】

【表３－７】

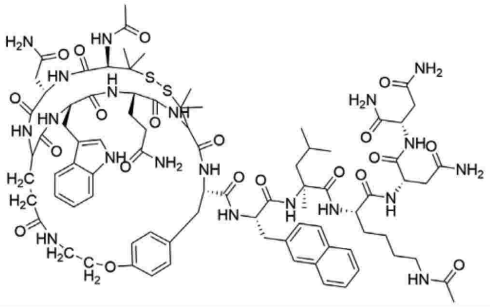
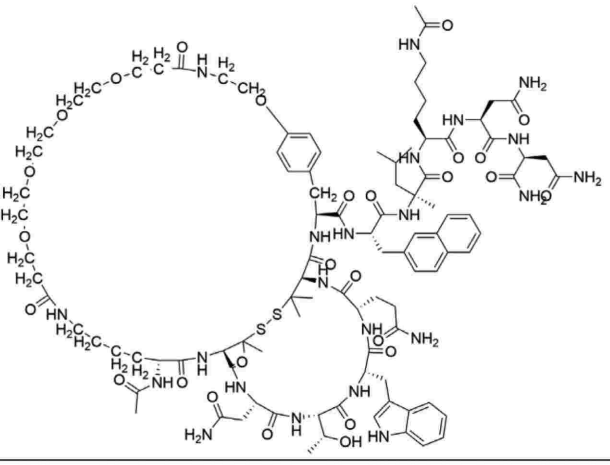
（表１Ｃの続き）

配列番号	化合物	配列／構造	注記
62	45	Ac－[Pen]－[Dap]－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－H－[Sarc]－[NH2]－[PEG4DA] 	#N／A
63	46	Ac－[Pen]－[Dap]－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－H－[Sarc]－[NH2]－[PEG2DA] 	#N／A
64	47	Ac－[Pen]－[Dap]－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－H－[Sarc]－[NH2]－[Decanedioic_Acid] 	#N／A

【０１０７】

【表３－８】

（表１Ｃの続き）

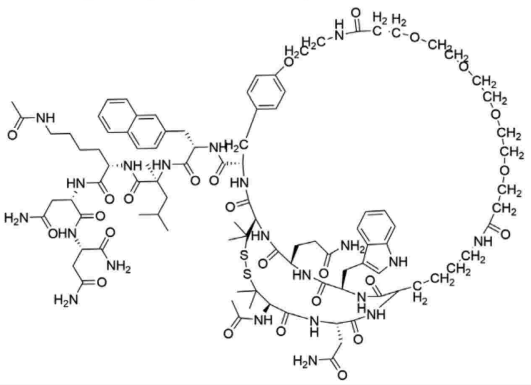
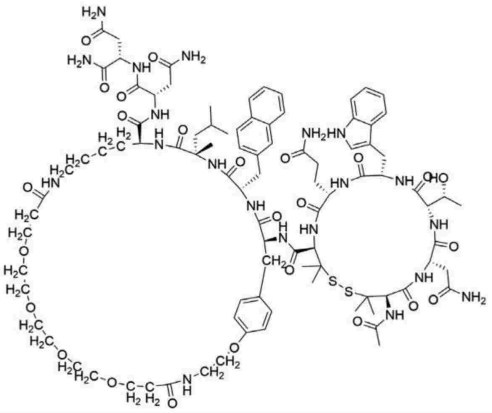
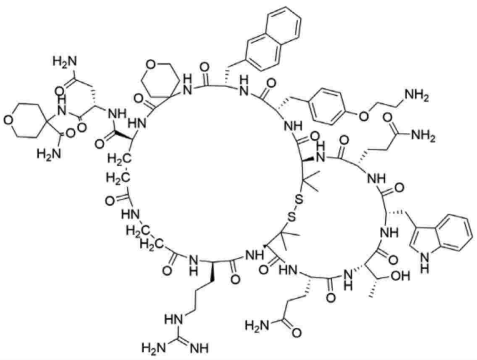
配列番号	化合物	配列／構造	注記
65	48	Ac－[Pen]－N－E－W－Q－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[aMeLeu]－[Lys(Ac)]－N－N－NH2 	＃N／A
66	49	Ac－[(D)Lys]－[Pen]－N－T－W－Q－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[aMeLeu]－[Lys(Ac)]－N－N－[NH2]－[PEG4DA] 	－C(O)－(CH2CH2O)4－CH2－CH2－C(O)－リンカーを介して環化された(D)Lysの－NH及びPhe(4－アミノエトキシ)の－NH

Ｐｅｎ－Ｐｅｎはジスルフィド結合を形成するか、又はＡｂｕ－Ｃはチオエーテル結合を形成する。

【０１０８】

【表４－１】

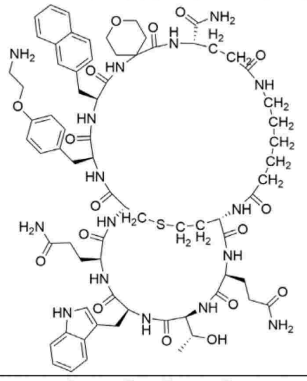
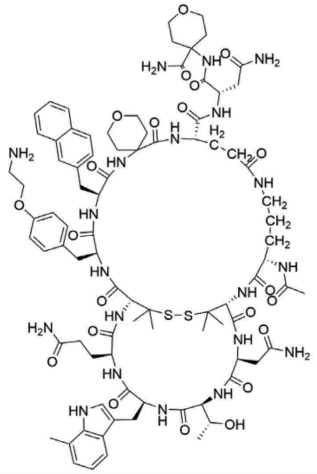
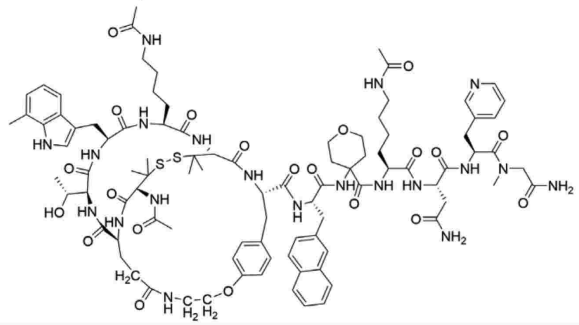
表１Ｄ．化合物

配列番号	化合物	配列／構造	注記
67	50	Ac－[Pen]－N－K－W－Q－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[aMeLeu]－[Lys(Ac)]－N－N－[NH2]－[PEG4DA] 	－C(O)－(CH2CH2O)4－CH2－CH2－C(O)－リンカーを介して環化されたPhe[4－(2－アミノエトキシ)]の－NH及びLysの－NH
68	51	Ac－[Pen]－N－T－W－Q－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[aMeLeu]－K－N－N－[NH2]－[PEG4DA] 	－C(O)－(CH2CH2O)4－CH2－CH2－C(O)－リンカーを介して環化されたPhe[4－(2－アミノエトキシ)]の－NH及びLysの－NH
69	52	[bAla]－[(D)Arg]－[Pen]－Q－T－W－Q－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－E－N－[THP]－NH2 	bAlaの－NH及びGluのC(O)はラクタムを形成する

【０１０９】

【表４－２】

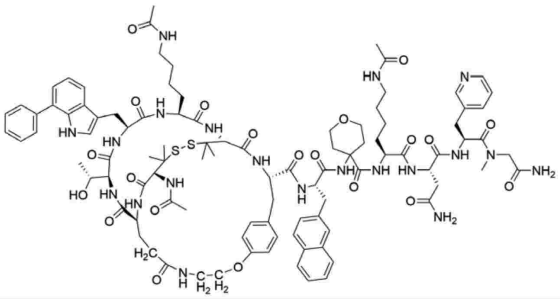
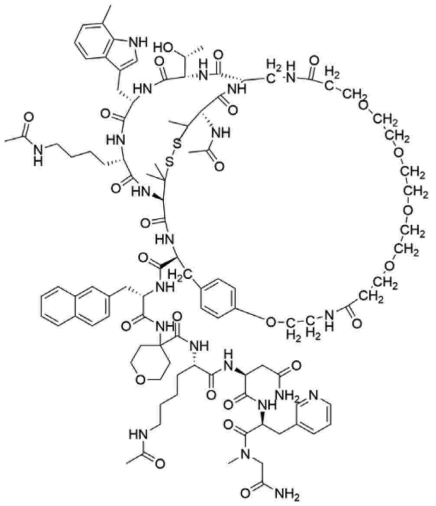
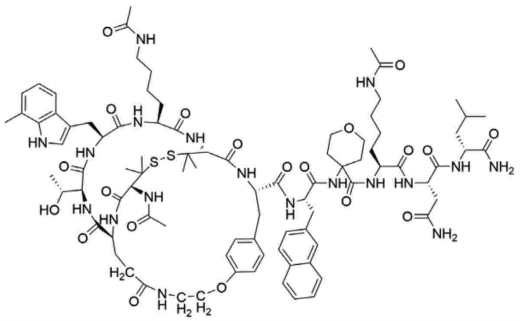
（表１Ｄの続き）

配列番号	化合物	配列／構造	注記
７０	５３	［Ahx］－［Abu］－Ｑ－Ｔ－Ｗ－Ｑ－Ｃ－［Phe（４－（２－アミノエトキシ））］－［２Nal］－［THP］－Ｅ－NH２ 	＃Ｎ／Ａ
７１	５４	Ａｃ－［Orn］－［Pen］－Ｎ－Ｔ－［Ｗ（７－Ｍｅ）］－Ｑ－［Pen］－［Phe（４－（２－アミノエトキシ））］－［２Nal］－［THP］－Ｅ－Ｎ－［THP］－NH２ 	Ornの－NH及びGluのＣ（Ｏ）はラクタムを形成する
７２	５５	Ａｃ－［Pen］－Ｅ－Ｔ－［Ｗ（７－Ｍｅ）］－［Lys（Ac）］－［Pen］－［Phe（４－（２－アミノエトキシ））］－［２Nal］－［THP］－［Lys（Ac）］－Ｎ－［３Pal］－［Sarc］－NH２ 	Phe［４－（２－アミノエトキシ）］の－NH及びGluのＣ（Ｏ）はラクタム異性体１を形成する

【０１１０】

【表４－３】

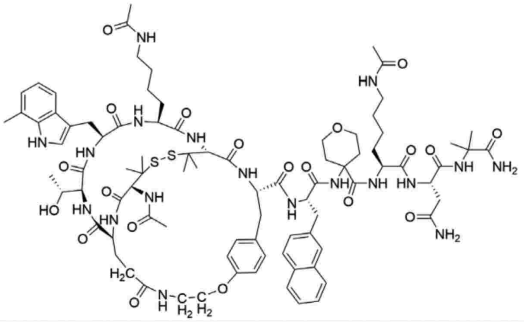
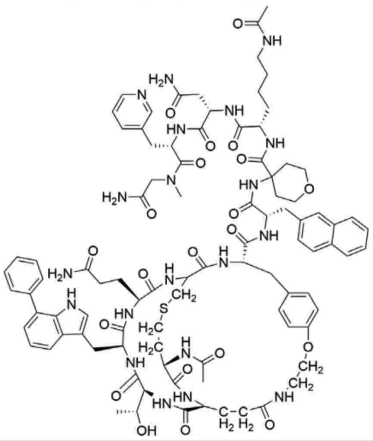
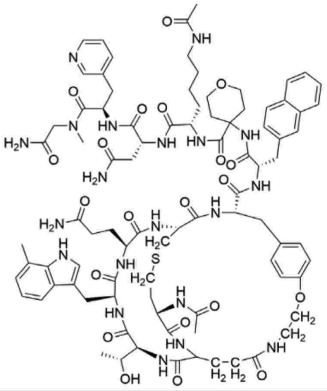
（表１Ｄの続き）

配列番号	化合物	配列／構造	注記
73	56	Ac－[Pen]－E－T－[W(7－Ph)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	Phe[4－(2－アミノエトキシ)]の－NH及びGluのC(O)はラクタム異性体1を形成する
74	57	Ac－[Pen]－[Dap]－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[3Pal]－[Sarc]－[NH2]－[PEG4DA] 	Phe[4－(2－アミノエトキシ)]の－NH及びDapの－NHはラクタムを形成する
75	58	Ac－[Pen]－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[(D)Leu]－NH2 	Phe[4－(2－アミノエトキシ)]の－NH及びGluのC(O)はラクタムを形成する

【０１１１】

【表４－４】

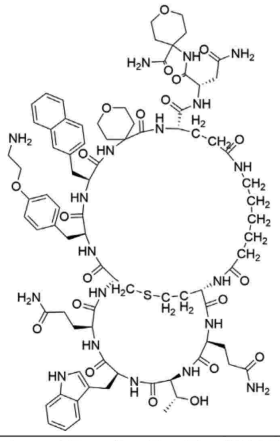
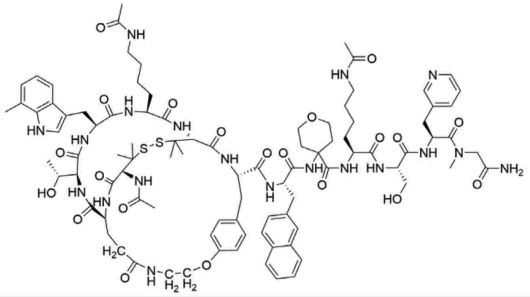
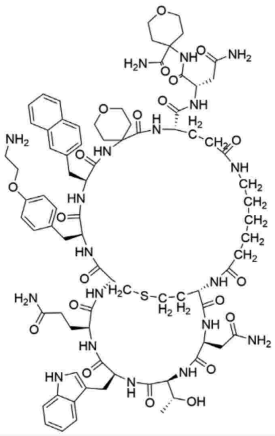
（表１Ｄの続き）

配列番号	化合物	配列／構造	注記
76	59	Ac－[Pen]－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[Aib]－NH2 	Phe[4－(2－アミノエトキシ)]の－NH及びGluのC(O)はラクタムを形成する
77	60	Ac－[Abu]－E－T－[W(7－Ph)]－Q－C－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	Phe[4－(2－アミノエトキシ)]の－NH及びGluのC(O)はラクタムを形成する
78	61	Ac－[Abu]－E－T－[W(7－Me)]－Q－C－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	Phe[4－(2－アミノエトキシ)]の－NH及びGluのC(O)はラクタムを形成する

【０１１２】

【表４－５】

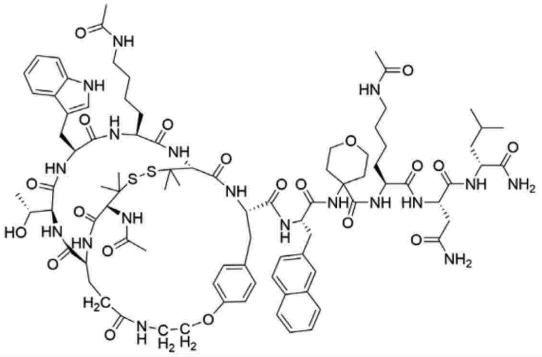
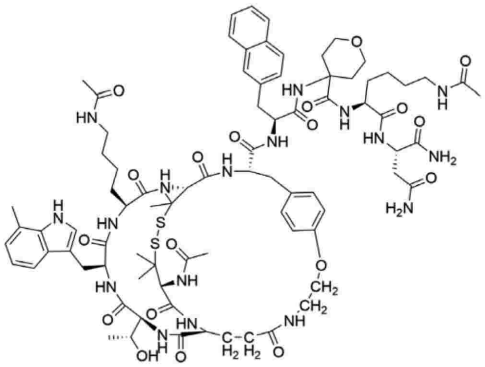
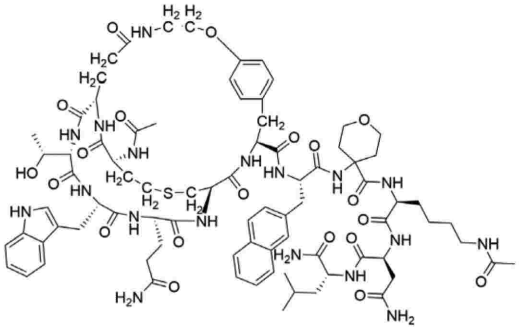
（表１Ｄの続き）

配列番号	化合物	配列／構造	注記
79	62	[Ahx]－[Abu]－Q－T－W－Q－C－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－E－N－[THP]－NH2 	＃N／A
80	63	Ac－[Pen]－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－S－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	Phe[4－(2－アミノエトキシ)]のーNH及びGluのC(O)はラクタムを形成する
81	64	[Ahx]－[Abu]－N－T－W－Q－C－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－E－N－[THP]－NH2 	Ahxのー NH及びGluのC(O)はラクタムを形成する

【０１１３】

【表４－６】

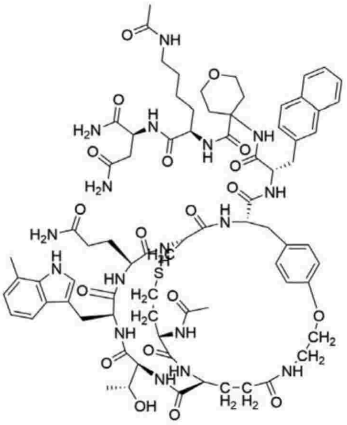
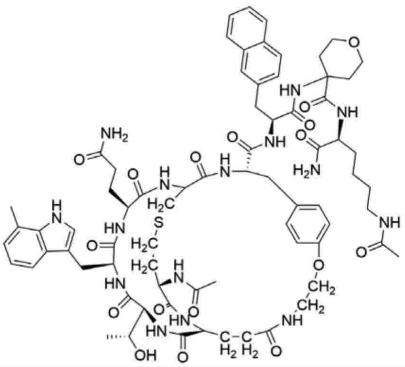
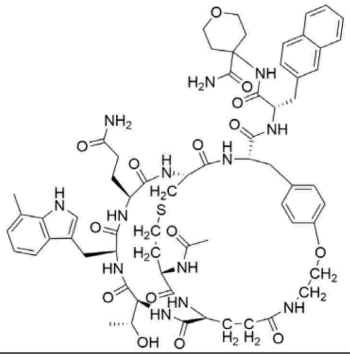
（表１Ｄの続き）

配列番号	化合物	配列／構造	注記
82	65	Ac－[Pen]－E－T－W－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[(D)Leu]－NH2 	Phe[4－(2－アミノエトキシ)]の－NH及びGluのC(O)はラクタムを形成する
83	66	Ac－[Pen]－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－NH2 	Phe[4－(2－アミノエトキシ)]の－NH及びGluのC(O)はラクタムを形成する
84	67	Ac－[Abu]－E－T－W－Q－C－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[(D)Leu]－NH2 	Phe[4－(2－アミノエトキシ)]の－NH及びGluのC(O)はラクタムを形成する

【０１１４】

【表４－７】

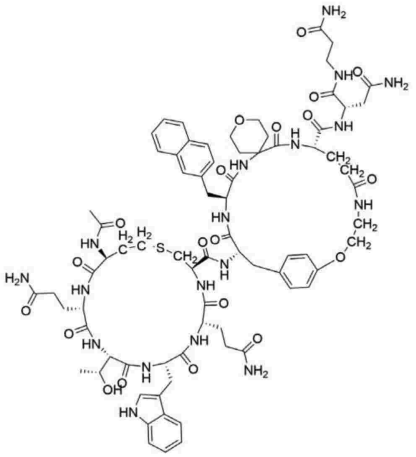
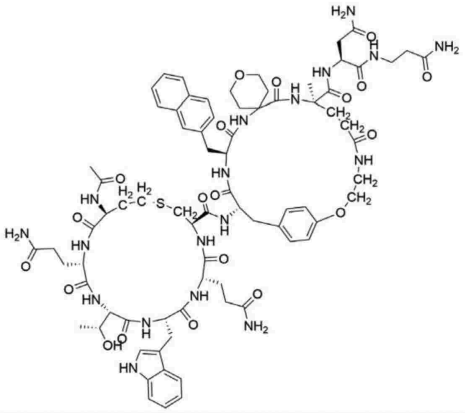
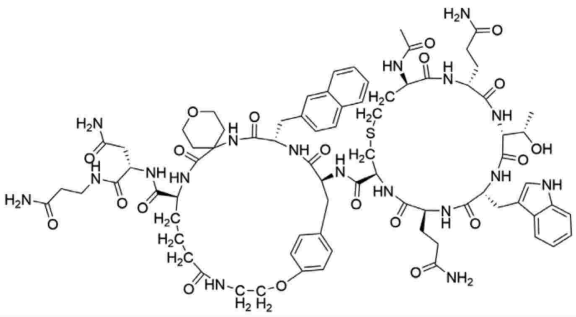
（表１Ｄの続き）

配列番号	化合物	配列／構造	注記
８５	６８	Ａｃ－[Ａｂｕ]－Ｅ－Ｔ－[Ｗ（７－Ｍｅ）]－Ｑ－Ｃ－[Ｐｈｅ（４－（２－アミノエトキシ））]－[２Ｎａｌ]－[ＴＨＰ]－[Ｌｙｓ（Ａｃ）]－Ｎ－ＮＨ２ 	Ｐｈｅ[４－（２－アミノエトキシ）]の－ＮＨ及びＧｌｕのＣ（Ｏ）はラクタムを形成する
８６	６９	Ａｃ－[Ａｂｕ]－Ｅ－Ｔ－[Ｗ（７－Ｍｅ）]－Ｑ－Ｃ－[Ｐｈｅ（４－（２－アミノエトキシ））]－[２Ｎａｌ]－[ＴＨＰ]－[Ｌｙｓ（Ａｃ）]－ＮＨ２ 	Ｐｈｅ[４－（２－アミノエトキシ）]の－ＮＨ及びＧｌｕのＣ（Ｏ）はラクタムを形成する
８７	７０	Ａｃ－[Ａｂｕ]－Ｅ－Ｔ－[Ｗ（７－Ｍｅ）]－Ｑ－Ｃ－[Ｐｈｅ（４－（２－アミノエトキシ））]－[２Ｎａｌ]－[ＴＨＰ]－ＮＨ２ 	Ｐｈｅ[４－（２－アミノエトキシ）]の－ＮＨ及びＧｌｕのＣ（Ｏ）はラクタムを形成する

【０１１５】

【表４－８】

（表１Ｄの続き）

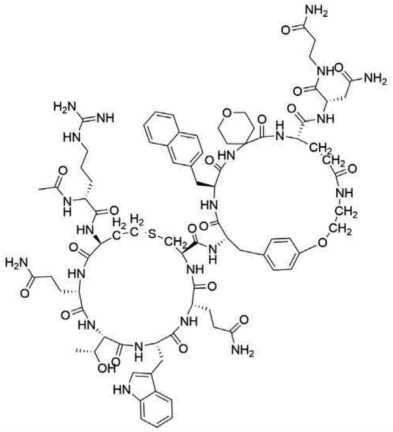
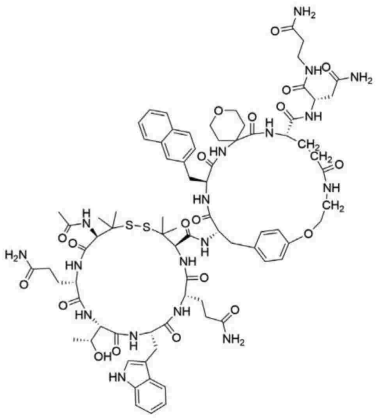
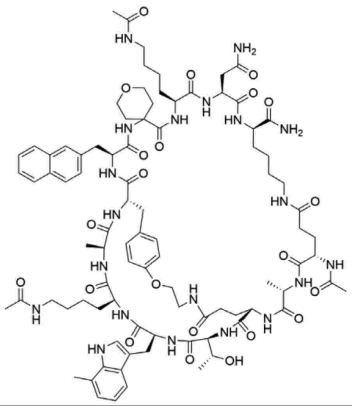
配列番号	化合物	配列／構造	注記
88	71	Ac－[Abu]－Q－T－W－Q－C－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－E－N－[bAla]－NH2 	＃N／A
89	72	Ac－[Abu]－Q－T－W－Q－C－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[aMeGlu]－N－[bAla]－NH2 	＃N／A
90	73	Ac－[Abu]－Q－T－W－Q－C－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Aad]－N－[bAla]－NH2 	＃N／A

Ｐｅｎ－Ｐｅｎはジスルフィド結合を形成するか、又はＡｂｕ－Ｃはチオエーテル結合を形成する。

【０１１６】

【表５－１】

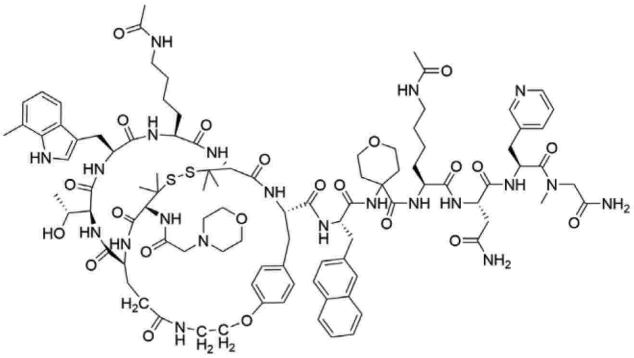
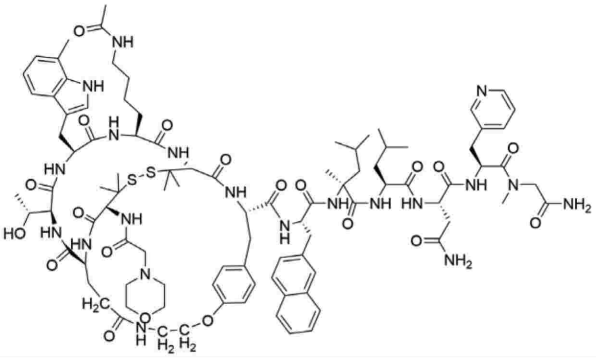
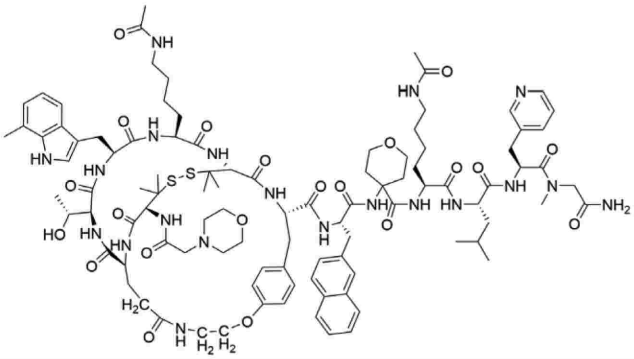
表１Ｅ．化合物

配列番号	化合物	配列／構造
91	74	Ac－[(D)Arg]－[Abu]－Q－T－W－Q－C－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－E－N－[bAla]－NH2 
92	75	Ac－[Pen]－Q－T－W－Q－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－E－N－[bAla]－NH2 
93	76	Ac－E－A－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－A－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[(D)Lys]－NH2 

【０１１７】

【表５－２】

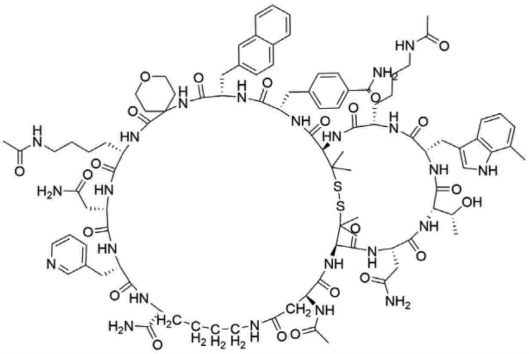
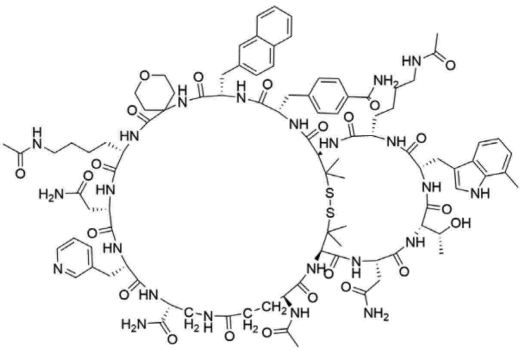
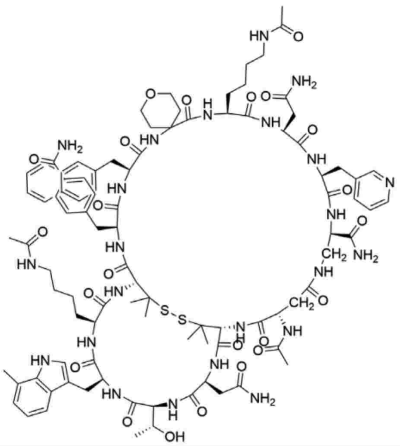
（表１Ｅの続き）

配列番号	化合物	配列／構造
94	77	[Ac_Morph]－[Pen]－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[3Pal]－[Sarc]－NH2 
95	78	[Ac_Morph]－[Pen]－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキ))]－[2Nal]－[aMeLeu]－L－N－[3Pal]－[Sarc]－NH2 
96	79	[Ac_Morph]－[Pen]－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－L－[3Pal]－[Sarc]－NH2 

【０１１８】

【表５－３】

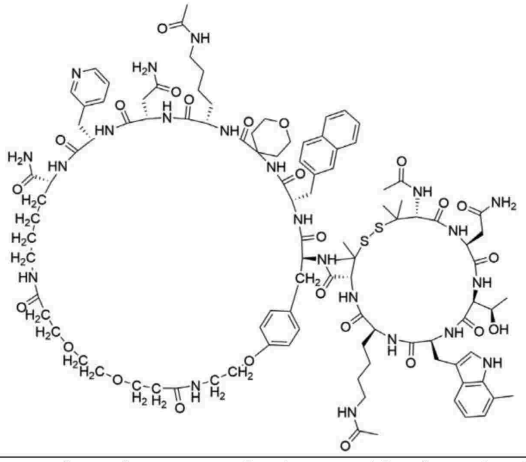
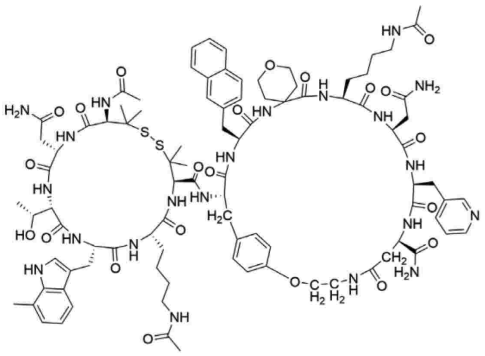
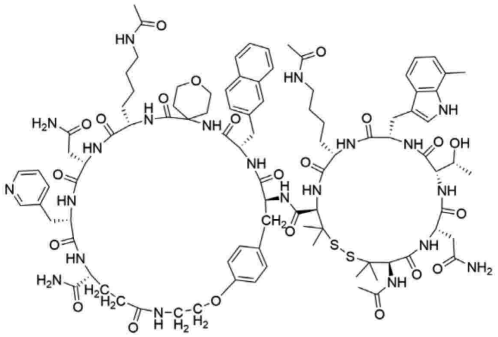
（表１Ｅの続き）

配列番号	化合物	配列／構造
97	80	Ac－D－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－CONH2)]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[3Pal]－[(D)Lys]－NH2 
98	81	Ac－E－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－CONH2)]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[3Pal]－[(D)Dap]－NH2 
99	82	Ac－D－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－CONH2)]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[3Pal]－[(D)Dap]－NH2 

【０１１９】

【表５－４】

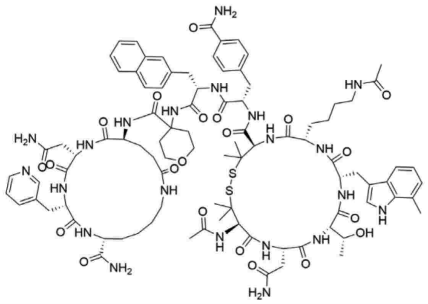
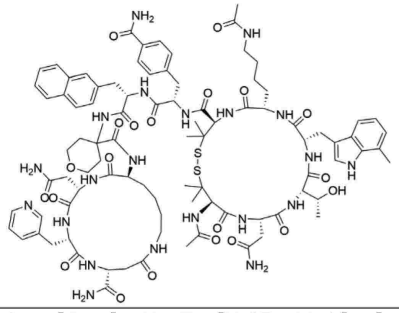
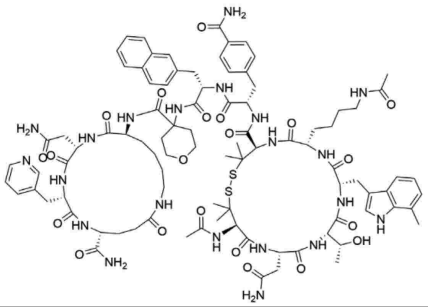
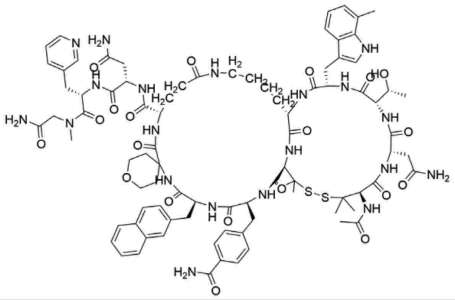
（表１Ｅの続き）

配列番号	化合物	配列／構造
100	83	Ac－[Pen]－Ｎ－Ｔ－[Ｗ(７－Ｍｅ)]－[Ｌｙｓ(Ａｃ)]－[Pen]－[Ｐｈｅ(４－(２－アミノエトキシ))]－[２Ｎａｌ]－[ＴＨＰ]－[Ｌｙｓ(Ａｃ)]－Ｎ－[３Ｐａｌ]－[(Ｄ)Ｌｙｓ]－[ＮＨ２]－[ＰＥＧ２＿ＤｉＡｃｉｄ] 
101	84	Ac－[Pen]－Ｎ－Ｔ－[Ｗ(７－Ｍｅ)]－[Ｌｙｓ(Ａｃ)]－[Pen]－[Ｐｈｅ(４－(２－アミノエトキシ))]－[２Ｎａｌ]－[ＴＨＰ]－[Ｌｙｓ(Ａｃ)]－Ｎ－[３Ｐａｌ]－[(Ｄ)Ａｓｐ]－ＮＨ２ 
102	85	Ac－[Pen]－Ｎ－Ｔ－[Ｗ(７－Ｍｅ)]－[Ｌｙｓ(Ａｃ)]－[Pen]－[Ｐｈｅ(４－(２－アミノエトキシ))]－[２Ｎａｌ]－[ＴＨＰ]－[Ｌｙｓ(Ａｃ)]－Ｎ－[３Ｐａｌ]－[(Ｄ)Ｇｌｕ]－ＮＨ２ 

【０１２０】

【表５－５】

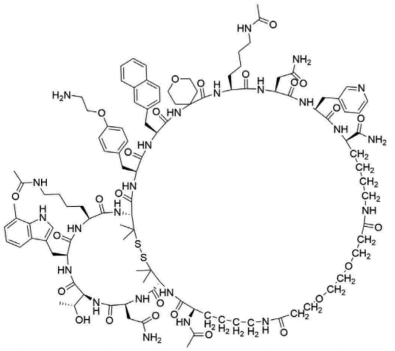
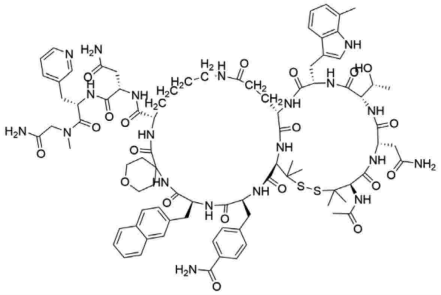
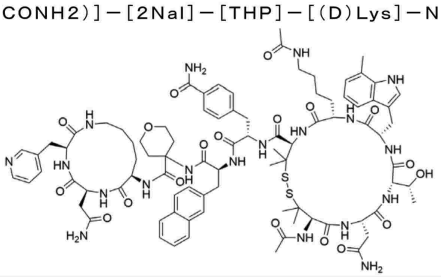
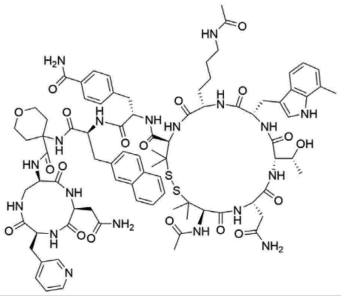
（表１Ｅの続き）

配列番号	化合物	配列／構造
103	86	Ac－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－CONH2)]－[2Nal]－[THP]－E－N－[3Pal]－[(D)Lys]－NH2 
104	87	Ac－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－CONH2)]－[2Nal]－[THP]－K－N－[3Pal]－[(D)Asp]－NH2 
105	88	Ac－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－CONH2)]－[2Nal]－[THP]－K－N－[3Pal]－[(D)Glu]－NH2 
106	89	Ac－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－K－[Pen]－[Phe(4－CONH2)]－[2Nal]－[THP]－E－N－[3Pal]－[Sarc]－NH2 

【０１２１】

【表５－６】

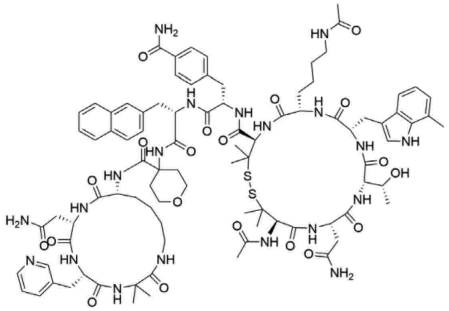
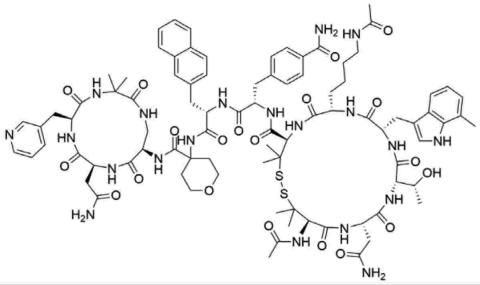
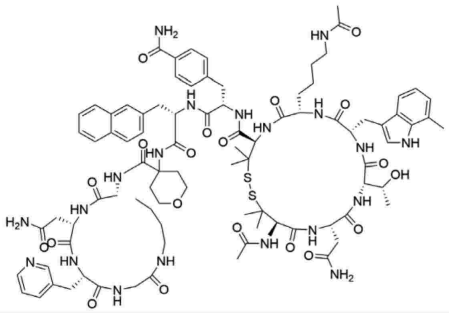
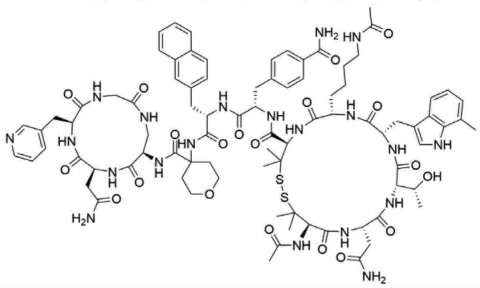
（表１Ｅの続き）

配列番号	化合物	配列／構造
107	90	Ac－[(D)Lys]－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[3Pal]－[(D)Lys]－[NH2]－[PEG2_DiAcid] 
108	91	Ac－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－E－[Pen]－[Phe(4－CONH2)]－[2Nal]－[THP]－K－N－[3Pal]－[Sarc]－NH2 
109	92	Ac－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－CONH2)]－[2Nal]－[THP]－[(D)Lys]－N－[3Pal] 
110	93	Ac－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－CONH2)]－[2Nal]－[THP]－[(D)Dap]－N－[3Pal] 

【０１２２】

【表５－７】

（表１Ｅの続き）

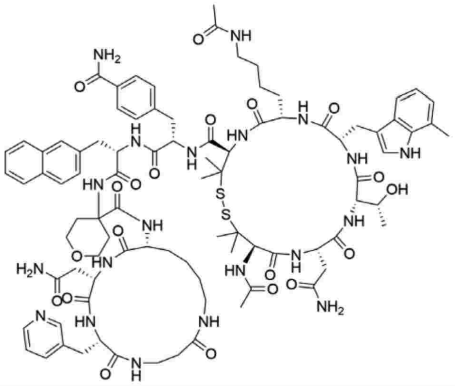
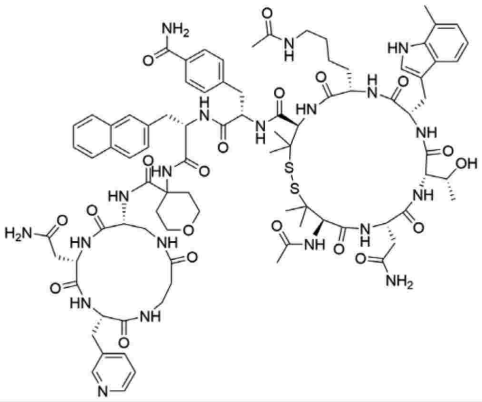
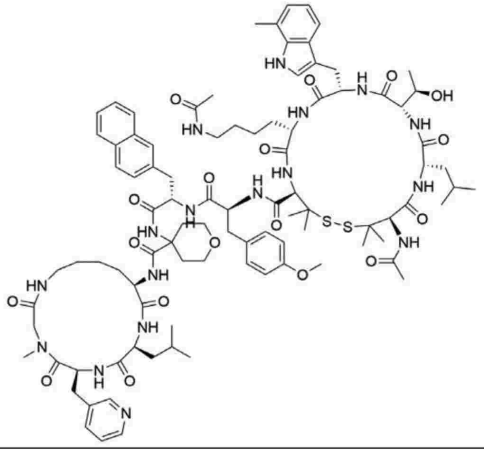
配列番号	化合物	配列／構造
111	94	Ac－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－CONH2)]－[2Nal]－[THP]－[(D)Lys]－N－[3Pal]－[Aib] 
112	95	Ac－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－CONH2)]－[2Nal]－[THP]－[(D)Dap]－N－[3Pal]－[Aib] 
113	96	Ac－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－CONH2)]－[2Nal]－[THP]－[(D)Lys]－N－[3Pal]－G 
114	97	Ac－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－CONH2)]－[2Nal]－[THP]－[(D)Dap]－N－[3Pal]－G 

Ｐｅｎ－Ｐｅｎはジスルフィド結合を形成するか、又はＡｂｕ－Ｃはチオエーテル結合を形成する。

【０１２３】

【表６－１】

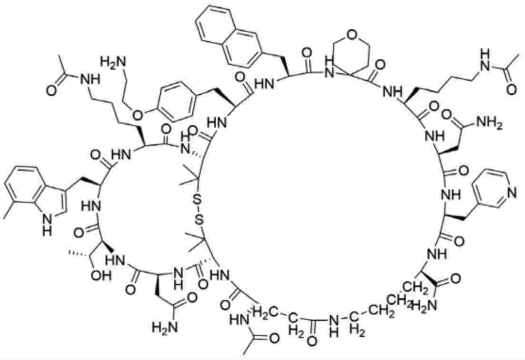
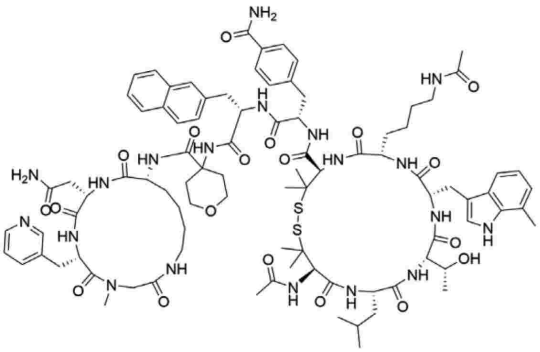
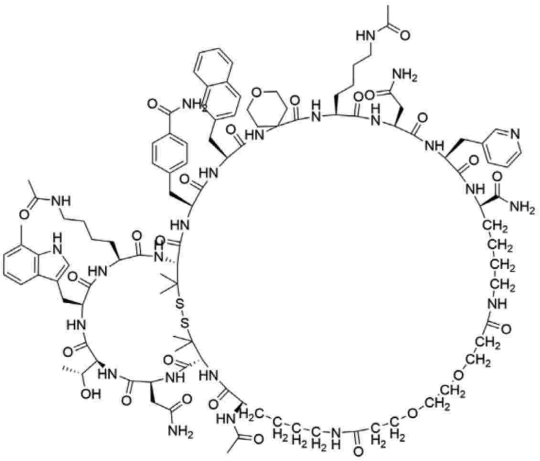
表１Ｆ．化合物

	化合物	配列／構造	注記
115	98	Ac－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－CONH2)]－[2Nal]－[THP]－[(D)Lys]－N－[3Pal]－[bAla] 	#N／A
116	99	Ac－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－CONH2)]－[2Nal]－[THP]－[(D)Dap]－N－[3Pal]－[bAla] 	#N／A
117	100	Ac－[Pen]－L－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－OMe)]－[2Nal]－[THP]－[(D)Lys]－L－[3Pal]－[Sar] 	#N／A

【０１２４】

【表６－２】

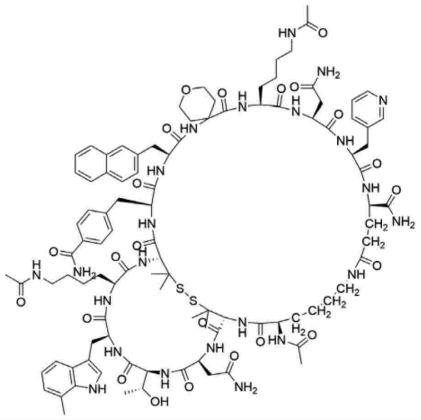
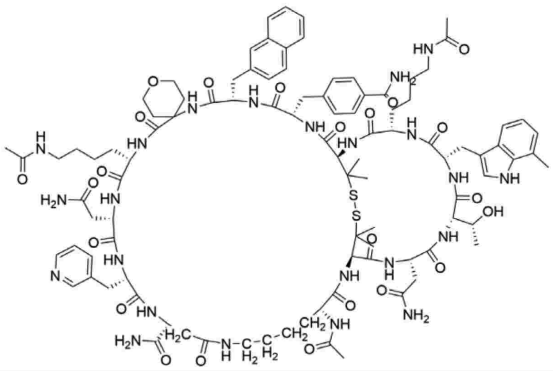
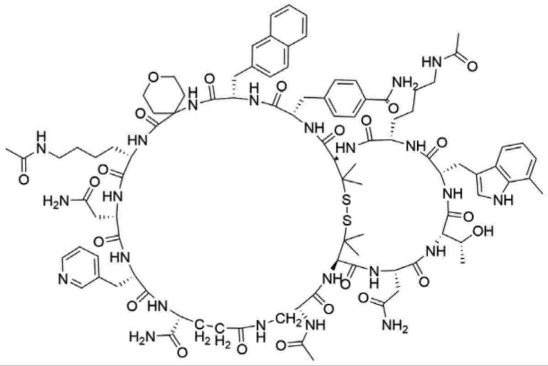
（表１Ｆの続き）

	化合物	配列／構造	注記
118	101	Ac－E－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[3Pal]－[(D)Lys]－NH2 	#N／A
119	102	Ac－[Pen]－L－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－CONH2)]－[2Nal]－[THP]－[(D)Lys]－N－[3Pal]－[Sar] 	#N／A
120	103	Ac－[(D)Lys]－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－CONH2)]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[3Pal]－[(D)Lys]－[NH2]－[PEG2DA] 	#N／A

【０１２５】

【表６－３】

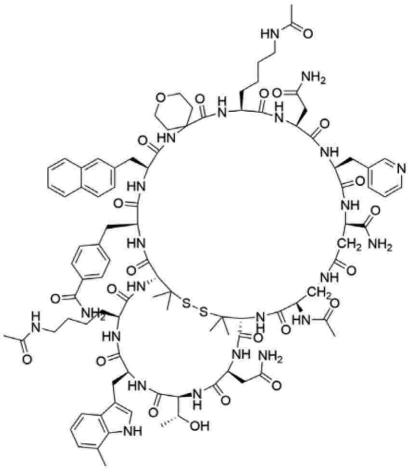
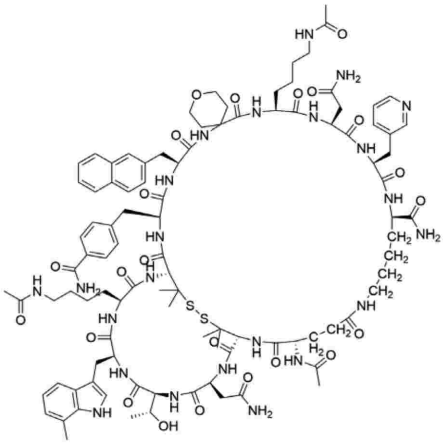
（表１Ｆの続き）

	化合物	配列／構造	注記
121	104	Ac－[(D)Lys]－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－CONH2)]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[3Pal]－[(D)Glu]－NH2 	#N／A
122	105	Ac－[(D)Lys]－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－CONH2)]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[3Pal]－[(D)Asp]－NH2 	#N／A
123	106	Ac－[(D)Dap]－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－CONH2)]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[3Pal]－[(D)Glu]－NH2 	#N／A

【０１２６】

【表６－４】

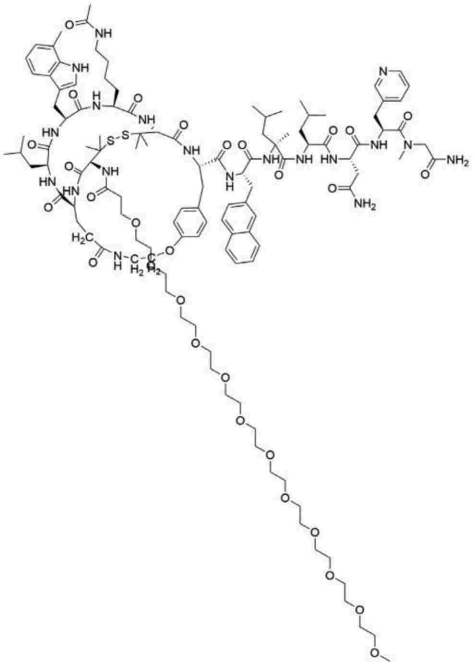
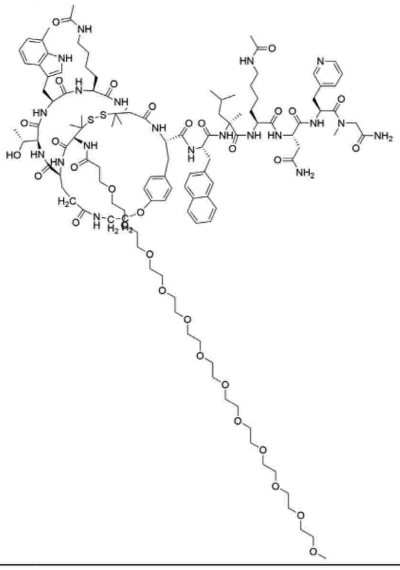
（表１Ｆの続き）

	化合物	配列／構造	注記
124	107	Ac－[(D)Dap]－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－CONH2)]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[3Pal]－[(D)Asp]－NH2 	#N／A
125	108	Ac－E－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－CONH2)]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[3Pal]－[(D)Lys]－NH2 	#N／A

【０１２７】

【表６－５】

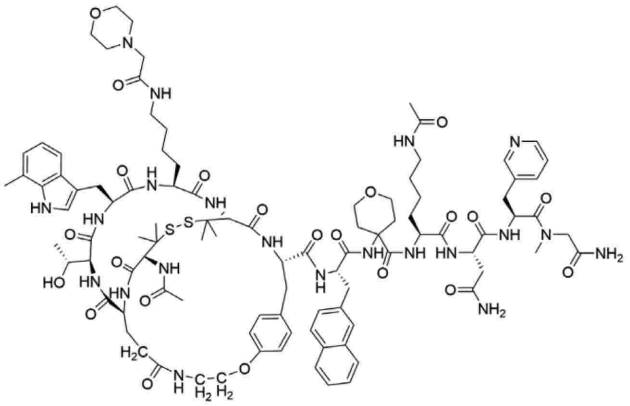
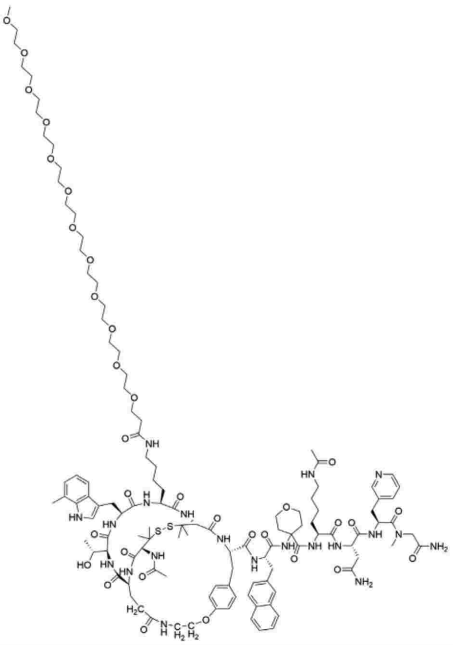
（表１Ｆの続き）

	化合物	配列／構造	注記
126	109	[PEG12_OMe]－[Pen]－Ｅ－Ｌ－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[aMeLeu]－Ｌ－Ｎ－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	#Ｎ／Ａ
127	110	[PEG12_OMe]－[Pen]－Ｅ－Ｔ－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[aMeLeu]－[Lys(Ac)]－Ｎ－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	#Ｎ／Ａ

【０１２８】

【表６－６】

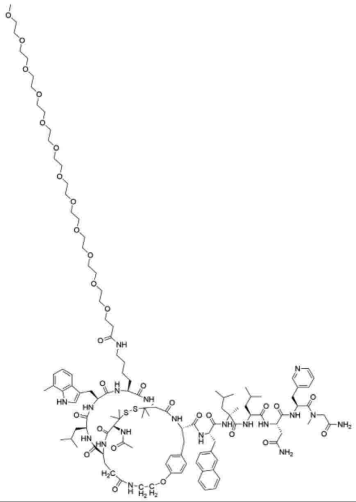
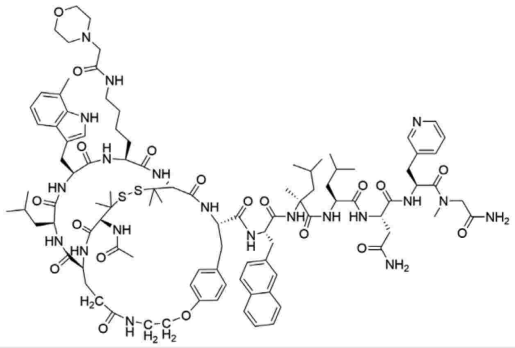
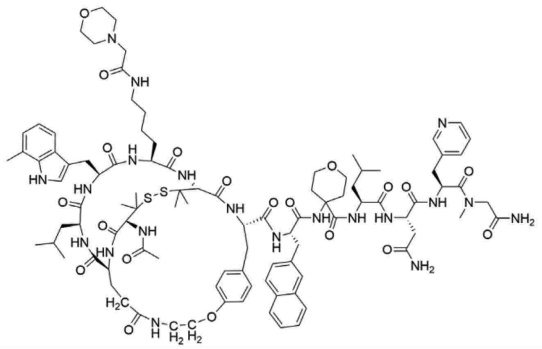
（表１Ｆの続き）

	化合物	配列／構造	注記
128	111	Ac－[Pen]－Ｅ－Ｔ－[Ｗ(７－Ｍｅ)]－[Lys(Ac＿Morph)]－[Pen]－[Phe(４－(２－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－Ｎ－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	＃Ｎ／Ａ
129	112	Ac－[Pen]－Ｅ－Ｔ－[Ｗ(７－Ｍｅ)]－[Lys(PEG12＿OMe)]－[Pen]－[Phe(４－(２－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－Ｎ－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	＃Ｎ／Ａ

【０１２９】

【表６－７】

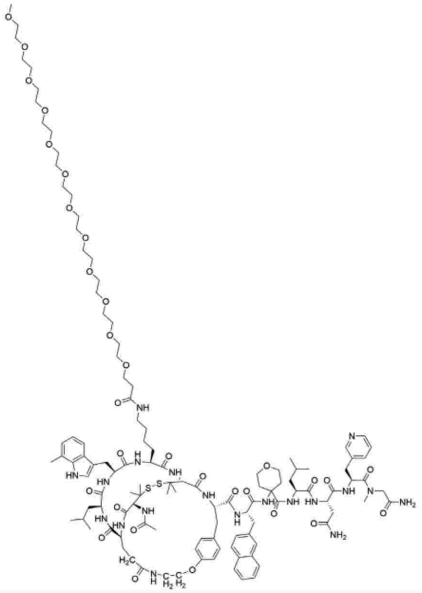
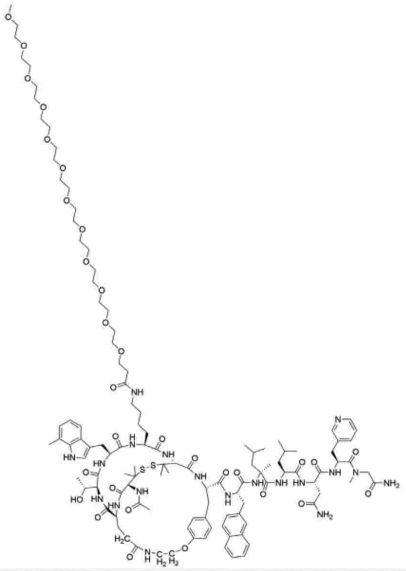
（表１Ｆの続き）

	化合物	配列／構造	注記
130	113	Ac－[Pen]－E－L－[W(7－Me)]－[Lys(PEG12__OMe)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[aMeLeu]－L－N－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	#N／A
131	114	Ac－[Pen]－E－L－[W(7－Me)]－[Lys(Ac__Morph)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[aMeLeu]－L－N－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	#N／A
132	115	Ac－[Pen]－E－L－[W(7－Me)]－[Lys(Ac__Morph)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－L－N－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	#N／A

【０１３０】

【表６－８】

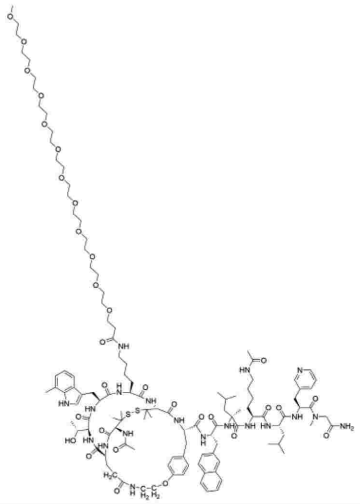
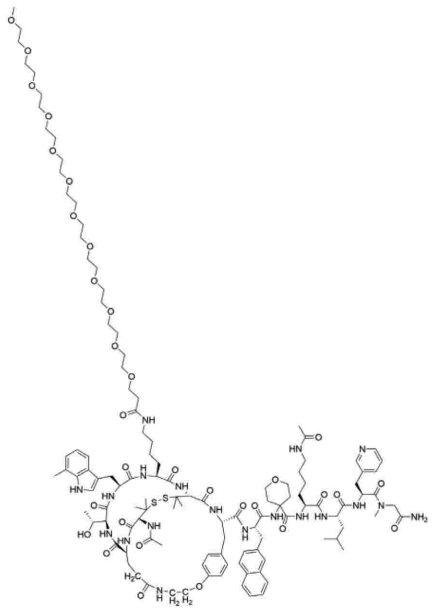
（表１Ｆの続き）

	化合物	配列／構造	注記
133	116	Ac－[Pen]－Ｅ－Ｌ－[W(7－Me)]－[Lys(PEG12__OMe)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－Ｌ－Ｎ－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	＃Ｎ／Ａ
134	117	Ac－[Pen]－Ｅ－Ｔ－[W(7－Me)]－[Lys(PEG12__OMe)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[aMeLeu]－Ｌ－Ｎ－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	＃Ｎ／Ａ

【０１３１】

【表６－９】

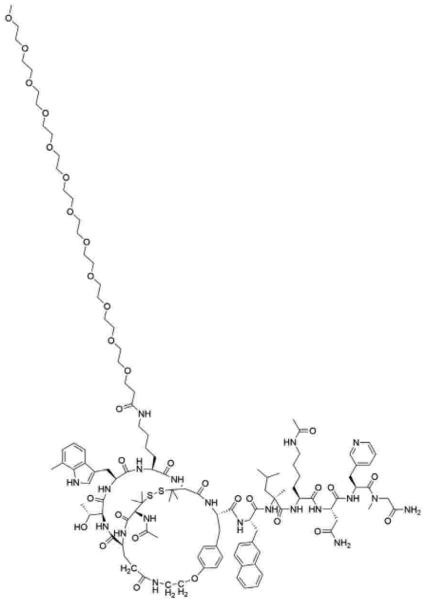
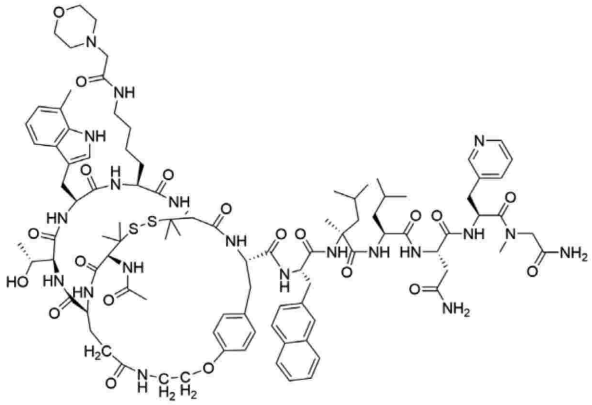
（表１Ｆの続き）

	化合物	配列／構造	注記
135	118	Ac－[Pen]－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(PEG12__OMe)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[aMeLeu]－[Lys(Ac)]－L－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	#N／A
136	119	Ac－[Pen]－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(PEG12__OMe)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－L－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	#N／A

【０１３２】

【表６－１０】

（表１Ｆの続き）

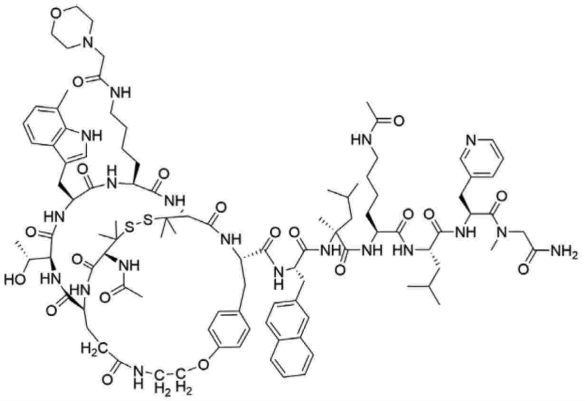
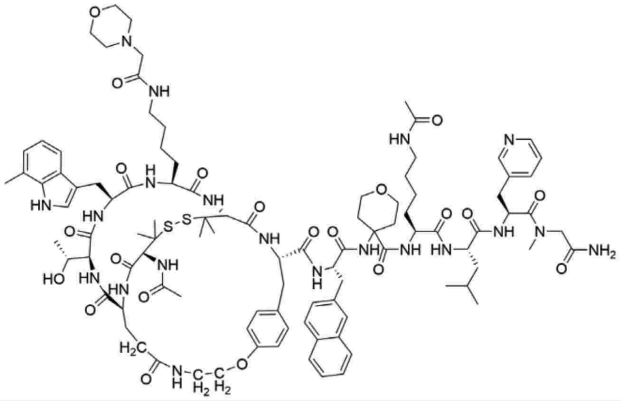
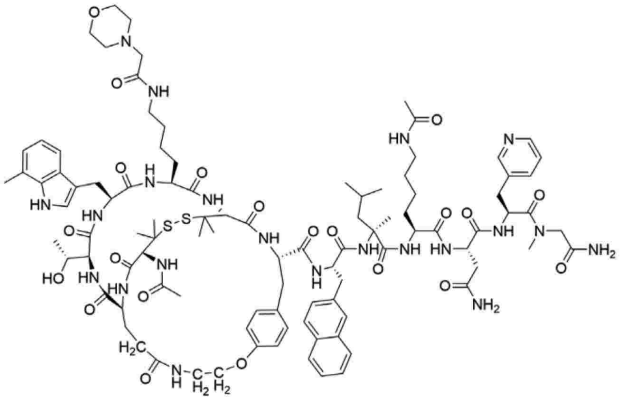
	化合物	配列／構造	注記
137	120	Ac－[Pen]－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(PEG12__OMe)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[aMeLeu]－[Lys(Ac)]－N－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	#N／A
138	121	Ac－[Pen]－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac__Morph)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[aMeLeu]－L－N－[3Pal]－[Sarc]－NH2 	#N／A

Ｐｅｎ－Ｐｅｎはジスルフィド結合を形成するか、又はＡｂｕ－Ｃはチオエーテル結合を形成する。

【０１３３】

【表７－１】

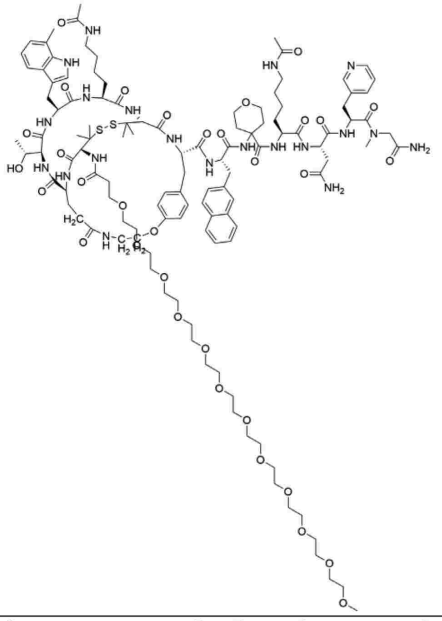
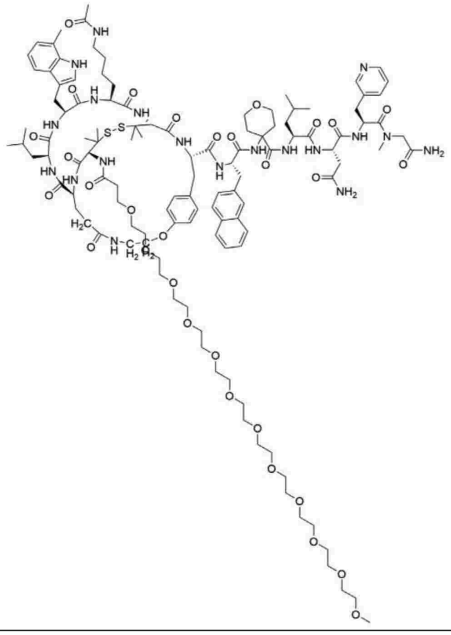
表１Ｇ．化合物

配列番号	化合物	配列／構造
139	122	Ac－[Pen]－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac_Morph)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[aMeLeu]－[Lys(Ac)]－L－[3Pal]－[Sarc]－NH2 
140	123	Ac－[Pen]－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac_Morph)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－L－[3Pal]－[Sarc]－NH2 
141	124	Ac－[Pen]－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac_Morph)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[aMeLeu]－[Lys(Ac)]－N－[3Pal]－[Sarc]－NH2 

【０１３４】

【表７－２】

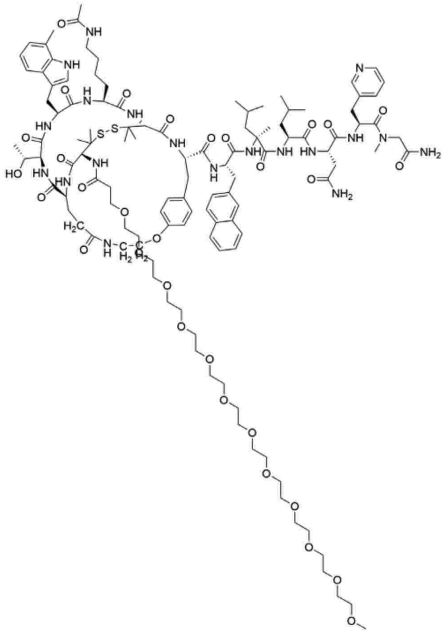
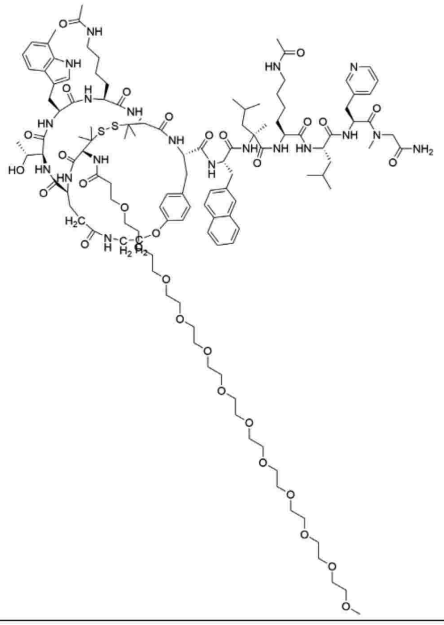
（表１Ｇの続き）

配列番号	化合物	配列／構造
１４２	１２５	［PEG12＿OMe］－［Pen］－Ｅ－Ｔ－［Ｗ（７－Ｍｅ）］－［Ｌｙｓ（Ａｃ）］－［Pen］－［Ｐｈｅ（４－（２－アミノエトキシ））］－［２Ｎａｌ］－［ＴＨＰ］－［Ｌｙｓ（Ａｃ）］－Ｎ－［３Ｐａｌ］－［Ｓａｒｃ］－ＮＨ２ 
１４３	１２６	［PEG12＿OMe］－［Pen］－Ｅ－Ｌ－［Ｗ（７－Ｍｅ）］－［Ｌｙｓ（Ａｃ）］－［Pen］－［Ｐｈｅ（４－（２－アミノエトキシ））］－［２Ｎａｌ］－［ＴＨＰ］－Ｌ－Ｎ－［３Ｐａｌ］－［Ｓａｒｃ］－ＮＨ２ 

【０１３５】

【表７－３】

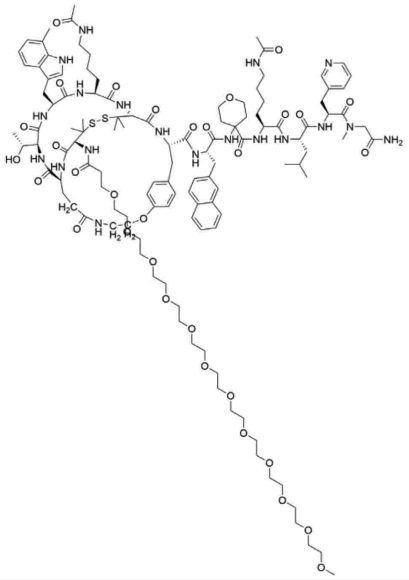
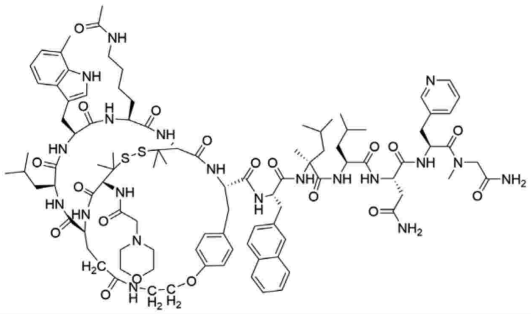
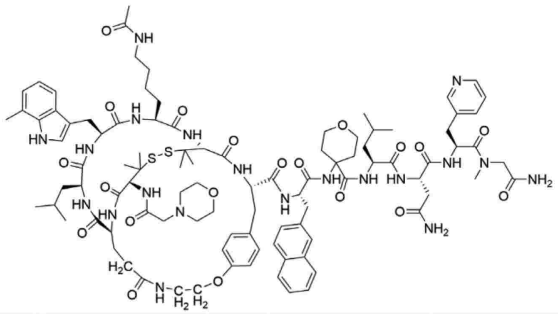
（表１Ｇの続き）

配列番号	化合物	配列／構造
１４４	１２７	[PEG12__OMe]－[Pen]－Ｅ－Ｔ－[Ｗ(７－Ｍｅ)]－[Ｌｙｓ(Ａｃ)]－[Pen]－[Ｐｈｅ(４－(２－アミノエトキシ))]－[２Ｎａｌ]－[ａＭｅＬｅｕ]－Ｌ－Ｎ－[３Ｐａｌ]－[Ｓａｒｃ]－ＮＨ２ 
１４５	１２８	[PEG12__OMe]－[Pen]－Ｅ－Ｔ－[Ｗ(７－Ｍｅ)]－[Ｌｙｓ(Ａｃ)]－[Pen]－[Ｐｈｅ(４－(２－アミノエトキシ))]－[２Ｎａｌ]－[ａＭｅＬｅｕ]－[Ｌｙｓ(Ａｃ)]－Ｌ－[３Ｐａｌ]－[Ｓａｒｃ]－ＮＨ２ 

【０１３６】

【表７－４】

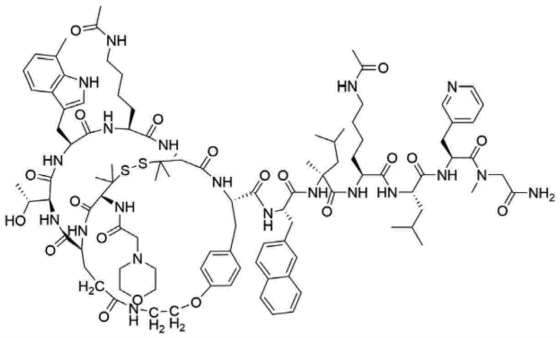
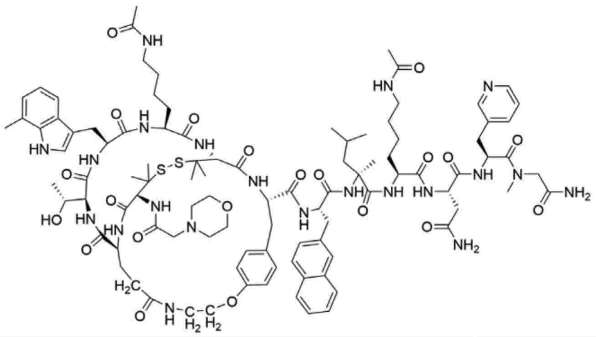
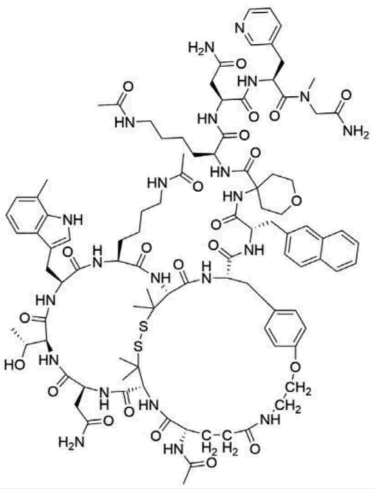
（表１Ｇの続き）

配列番号	化合物	配列／構造
146	129	[PEG12_OMe]－[Pen]－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－L－[3Pal]－[Sarc]－NH2 
147	130	[Ac_Morph]－[Pen]－E－L－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[aMeLeu]－L－N－[3Pal]－[Sarc]－NH2 
148	131	[Ac_Morph]－[Pen]－E－L－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－L－N－[3Pal]－[Sarc]－NH2 

【０１３７】

【表７－５】

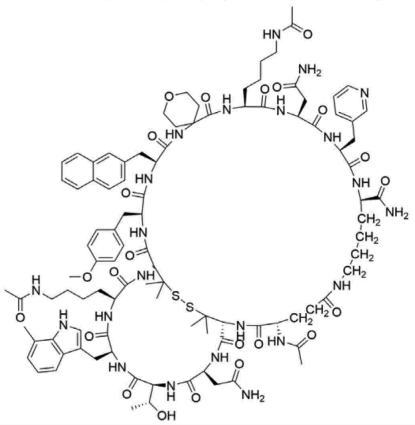
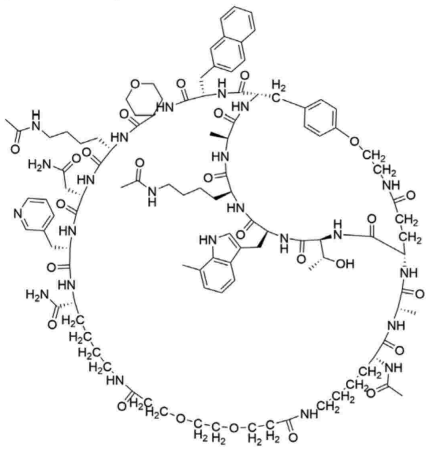
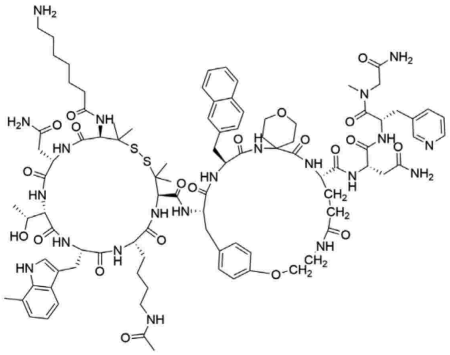
（表１Ｇの続き）

配列番号	化合物	配列／構造
１４９	１３２	[Ac_Morph]－[Pen]－Ｅ－Ｔ－[Ｗ(７－Ｍｅ)]－[Ｌｙｓ(Ａｃ)]－[Pen]－[Ｐｈｅ(４－(２－アミノエトキシ))]－[２Ｎａｌ]－[ａＭｅＬｅｕ]－[Ｌｙｓ(Ａｃ)]－Ｌ－[３Ｐａｌ]－[Ｓａｒｃ]－ＮＨ２ 
１５０	１３３	[Ac_Morph]－[Pen]－Ｅ－Ｔ－[Ｗ(７－Ｍｅ)]－[Ｌｙｓ(Ａｃ)]－[Pen]－[Ｐｈｅ(４－(２－アミノエトキシ))]－[２Ｎａｌ]－[ａＭｅＬｅｕ]－[Ｌｙｓ(Ａｃ)]－Ｎ－[３Ｐａｌ]－[Ｓａｒｃ]－ＮＨ２ 
１５１	１３４	Ａｃ－Ｅ－[Pen]－Ｎ－Ｔ－[Ｗ(７－Ｍｅ)]－[Ｌｙｓ(Ａｃ)]－[Pen]－[Ｐｈｅ(４－(２－アミノエトキシ))]－[２Ｎａｌ]－[ＴＨＰ]－[Ｌｙｓ(Ａｃ)]－Ｎ－[３Ｐａｌ]－[Ｓａｒｃ]－ＮＨ２ 

【０１３８】

【表７－６】

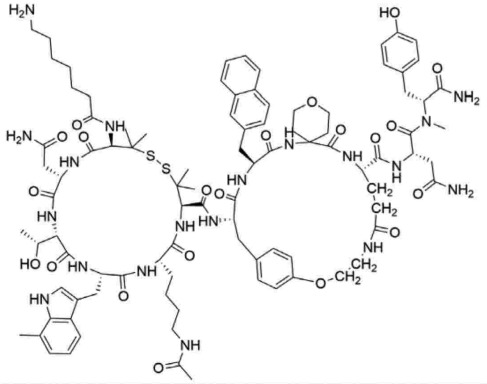
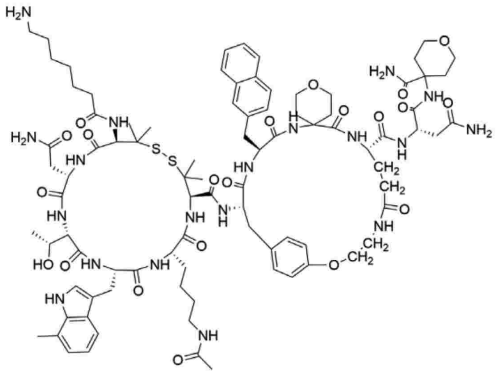
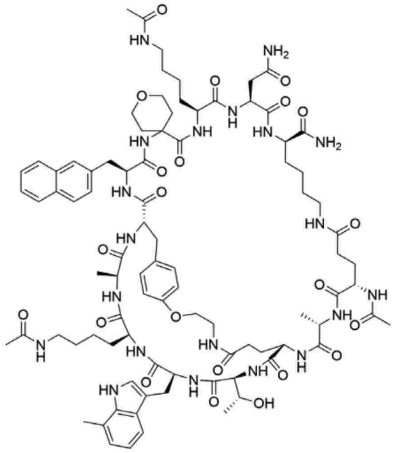
（表１Ｇの続き）

配列番号	化合物	配列／構造
152	135	Ac－E－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－OMe)]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[3Pal]－[(D)Lys]－NH2 
153	136	Ac－[(D)Lys]－A－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－A－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[3Pal]－[(D)Lys]－[NH2]－[PEG2DA] 
154	137	[7アミノヘプタン酸]－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－E－N－[3Pal]－[Sarc]－NH2 

【０１３９】

【表７－７】

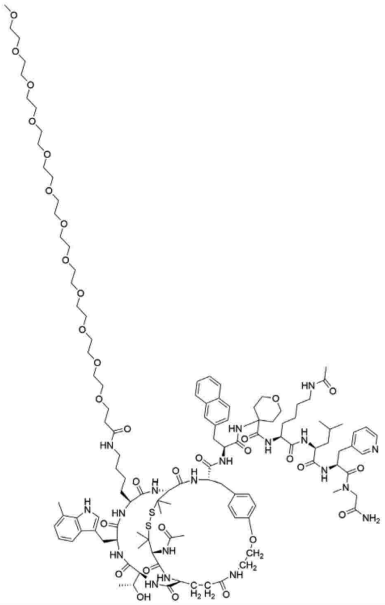
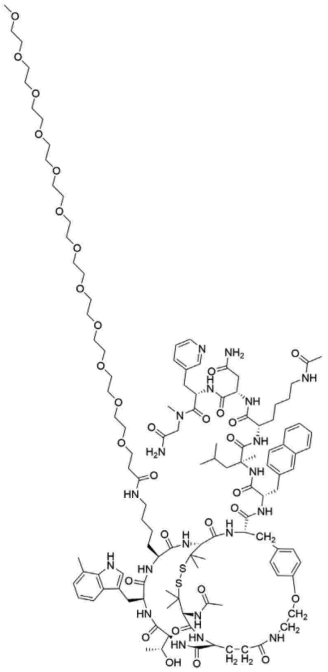
（表１Ｇの続き）

配列番号	化合物	配列／構造
155	138	[7アミノヘプタン酸]－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－E－N－[(D)NMeTyr]－NH2 
156	139	[7アミノヘプタン酸]－[Pen]－N－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－E－N－[THP]－NH2 
157	140	Ac－E－A－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac)]－A－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－N－[(D)Lys]－NH2 

【０１４０】

【表７－８】

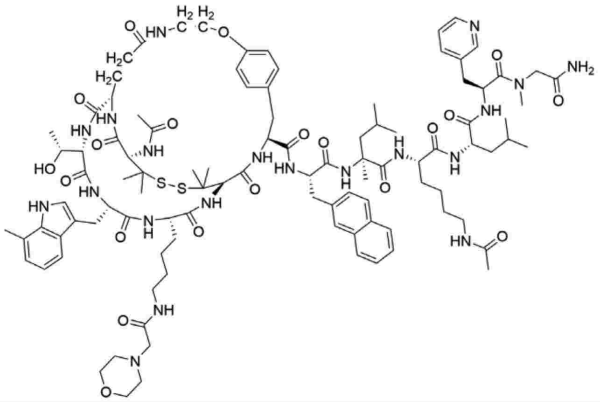
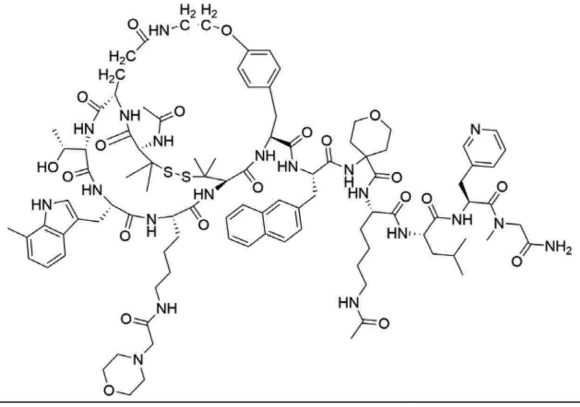
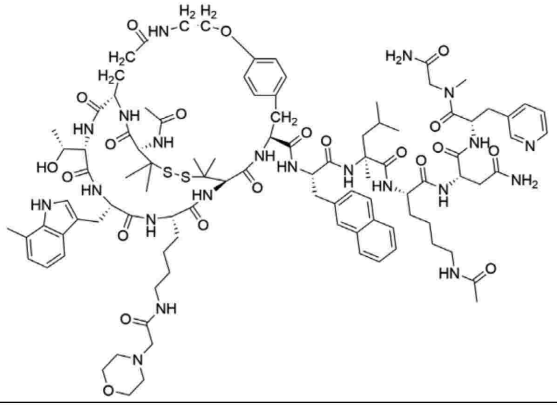
（表１Ｇの続き）

配列番号	化合物	配列／構造
158	141	Ac－[Pen]－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(PEG12__OMe)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－L－[3Pal]－[Sarc]－NH2 
159	142	Ac－[Pen]－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(PEG12__OMe)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[aMeLeu]－[Lys(Ac)]－N－[3Pal]－[Sarc]－NH2 

【０１４１】

【表７－９】

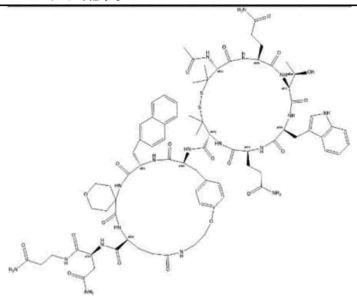
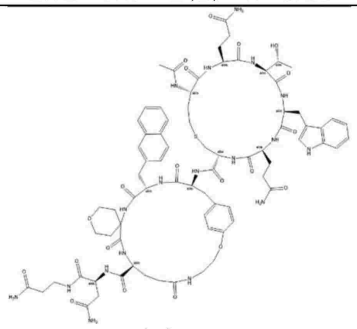
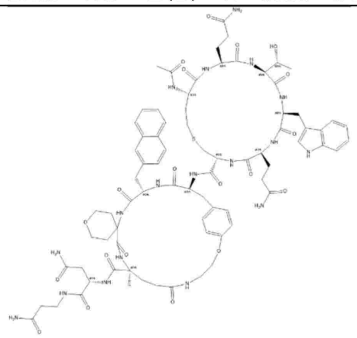
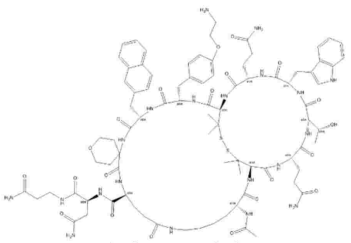
（表１Ｇの続き）

配列番号	化合物	配列／構造
160	143	Ac－[Pen]－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac_Morph)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[aMeLeu]－[Lys(Ac)]－L－[3Pal]－[Sarc]－NH2 
161	144	Ac－[Pen]－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac_Morph)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[THP]－[Lys(Ac)]－L－[3Pal]－[Sarc]－NH2 
162	145	Ac－[Pen]－E－T－[W(7－Me)]－[Lys(Ac_Morph)]－[Pen]－[Phe(4－(2－アミノエトキシ))]－[2Nal]－[aMeLeu]－[Lys(Ac)]－N－[3Pal]－[Sarc]－NH2 

【０１４２】

【表８－１】

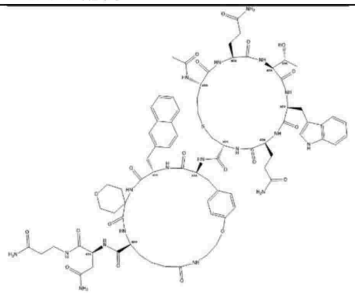
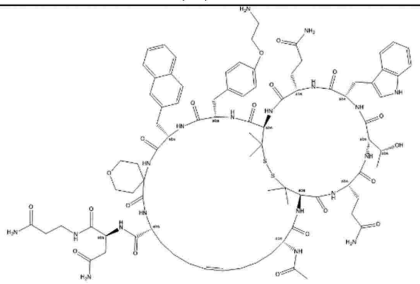
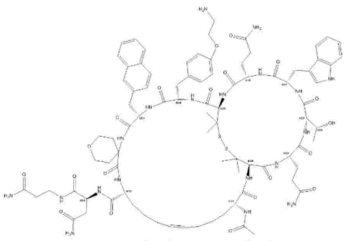
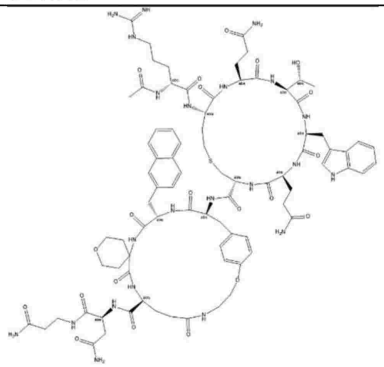
表１Ｈ．化合物

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
163	 MeCO－Pen(3)－Q－T－W－Q－Pen(3)－AEF(2)－2Nal－THP－E(2)－N－bAla－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N)＝O)＝O)NC(C)＝O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(NCCC(N)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)N2)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
164	 MeCO－Abu(1)－Q－T－W－Q－C(1)－AEF(2)－2Nal－THP－E(2)－N－bAla－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N)＝O)＝O)NC(C)＝O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(NCCC(N)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)N2)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
165	 MeCO－Abu(1)－Q－T－W－Q－C(1)－AEF(2)－2Nal－THP－aMeE(2)－N－bAla－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N)＝O)＝O)NC(C)＝O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCNC(CC[C@@](C)(C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(NCCC(N)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)N2)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
166	 MeCO－k(2)－Pen(3)－Q－T－W－Q－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－bAla－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N)＝O)＝O)NC([C@@H](CCCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(NCCC(N)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O

【０１４３】

【表８－２】

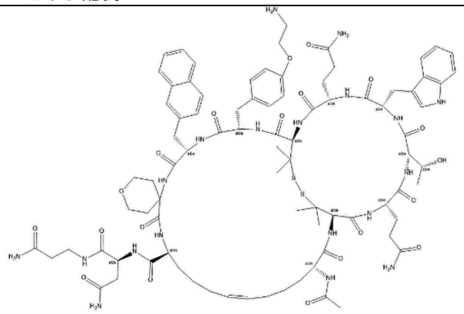
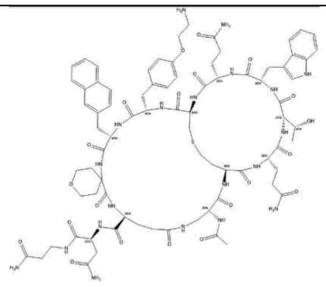
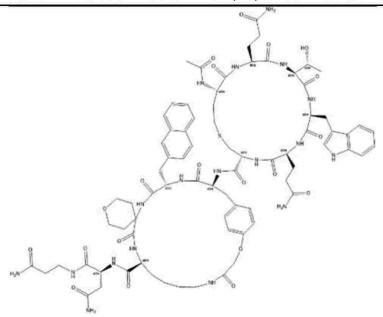
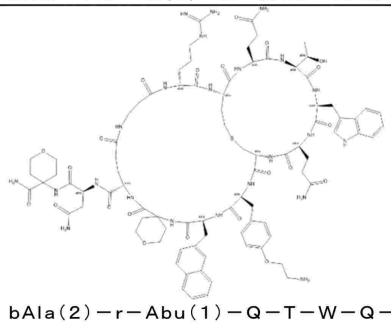
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
167	 MeCO－Abu(1)－Q－T－W－Q－C(1)－AEF(2)－2Nal－THP－hE(2)－N－bAla－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N)＝O)＝O)NC(C)＝O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCNC(CCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(NCCC(N)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)N2)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
168	 MeCO－R5H(4)－Pen(3)－Q－T－W－Q－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－R5H(4)－N－bAla－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N)＝O)＝O)NC([C@@H](CCC／C＝C￥CCC[C@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(NCCC(N)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)NC(C)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
169	 MeCO－R5H(4)－Pen(3)－Q－T－W－Q－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－R5H(4)－N－bAla－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N)＝O)＝O)NC([C@@H](CCC／C＝C￥CCC[C@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(NCCC(N)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)NC(C)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
170	 MeCO－r－Abu(1)－Q－T－W－Q－C(1)－AEF(2)－2Nal－THP－E(2)－N－bAla－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N)＝O)＝O)NC([C@@H](CCCNC(N)＝N)NC(C)＝O)＝O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(NCCC(N)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)N2)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O

【０１４４】

【表８－３】

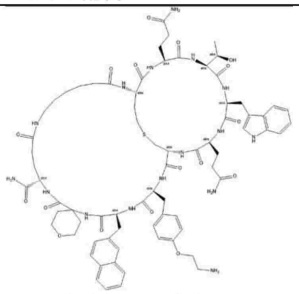
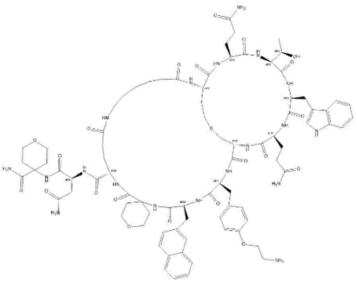
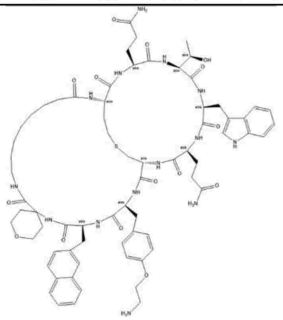
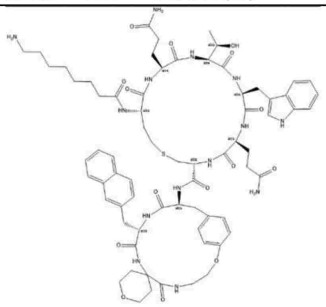
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
171	 MeCO－R5H(4)－Pen(3)－Q－T－W－Q－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－S5H(4)－N－bAla－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N)＝O)＝O)NC([C@@H](CCC／C＝C￥CCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(NCCC(N)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)NC(C)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
172	 MeCO－dap(2)－Abu(1)－Q－T－W－Q－C(1)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－bAla－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N)＝O)＝O)NC([C@@H](CNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(NCCC(N)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
173	 MeCO－Abu(1)－Q－T－W－Q－C(1)－CMF(2)－2Nal－THP－K(2)－N－bAla－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N)＝O)＝O)NC(C)＝O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCC(NCCCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(NCCC(N)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)N2)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
174	 bAla(2)－r－Abu(1)－Q－T－W－Q－C(1)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－THP－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N)＝O)＝O)NC([C@@H](CCCNC(N)＝N)NC(CCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(NC2(CCOCC2)C(N)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O

【０１４５】

【表８－４】

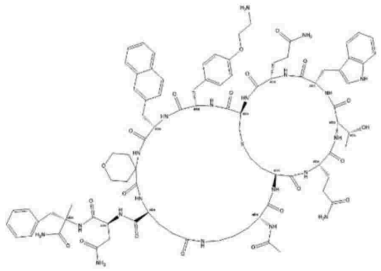
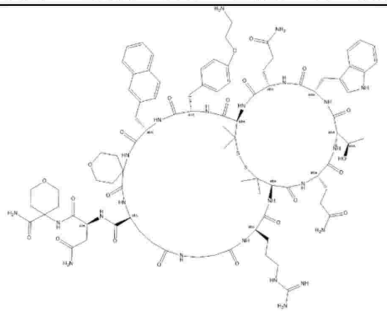
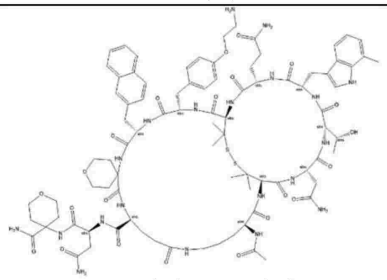
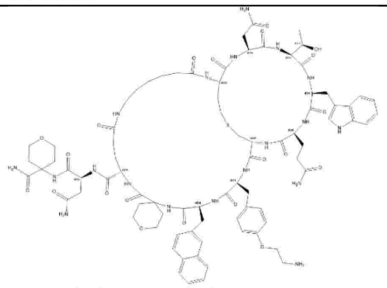
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
175	 6Ahx(2)－Abu(1)－Q－T－W－Q－C(1)－AEF－2Nal－THP－E(2)－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N)＝O)＝O)NC(CCCCCNC(CC[C@@H](C(N)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
176	 6Ahx(2)－Abu(1)－Q－T－W－Q－C(1)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－THP－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N)＝O)＝O)NC(CCCCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(NC2(CCOCC2)C(N)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
177	 8Aoc(2)－Abu(1)－Q－T－W－Q－C(1)－AEF－2Nal－THP－COOH(2)	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N)＝O)＝O)NC(CCCCCCCNC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
178	 8Aoc－Abu(1)－Q－T－W－Q－C(1)－AEF(2)－2Nal－THP－COOH(2)	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N)＝O)＝O)NC(CCCCCCCN)＝O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCNC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)N2)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O

【０１４６】

【表８－５】

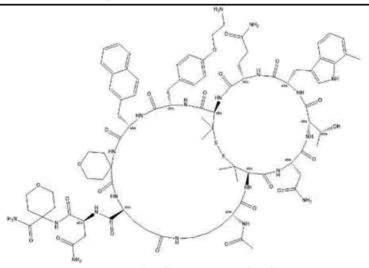
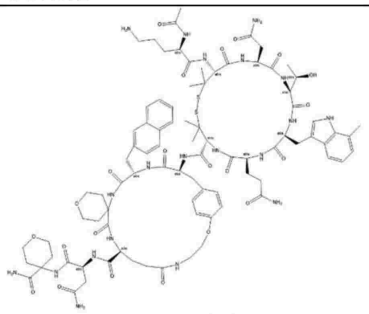
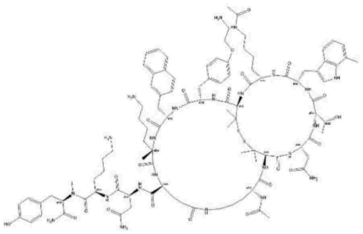
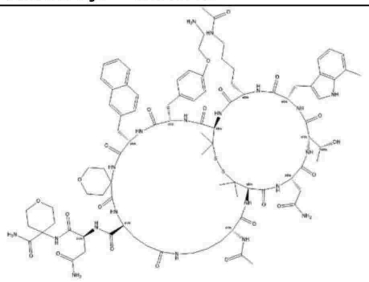
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
179	 MeCO－orn(2)－Abu(1)－Q－T－W－Q－C(1)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－aMePhe－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)=O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N)=O)=O)NC([C@@H](CCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@](C)(Cc2ccccc2)C(N)=O)=O)=O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)=O)NC(C)=O)=O)C2=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
180	 bA(2)－r－Pen(3)－Q－T－W－Q－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－THP－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N)=O)=O)NC([C@@H](CCCNC(N)=N)NC(CCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(NC2(CCOCC2)C(N)=O)=O)=O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)=O)=O)=O)C2=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
181	 MeCO－Orn(2)－Pen(3)－N－T－7MeW－Q－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－THP－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCC(N)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)=O)=O)NC([C@H](CCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(NC2(CCOCC2)C(N)=O)=O)=O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)=O)NC(C)=O)=O)C2=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
182	 6Ahx(2)－Abu(1)－N－T－W－Q－C(1)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－THP－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)=O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)=O)=O)NC(CCCCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(NC2(CCOCC2)C(N)=O)=O)=O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)=O)=O)=O)C2=O)=O)=O)=O)NC1=O)O

【０１４７】

【表８－６】

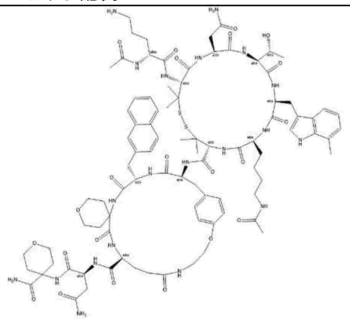
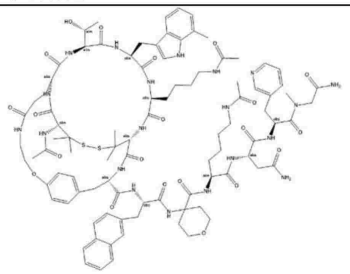
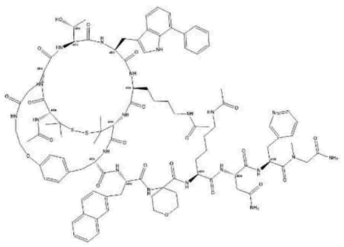
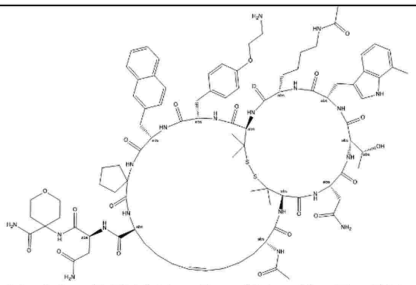
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
183	 MeCO－orn(2)－Pen(3)－N－T－7MeW－Q－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－THP－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)＝O)＝O)NC([C@@H](CCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(NC2(CCOCC2)C(N)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
184	 MeCO－orn－Pen(3)－N－T－7MeW－Q－Pen(3)－AEF(2)－2Nal－THP－E(2)－N－THP－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)＝O)＝O)NC([C@@H](CCCN)NC(C)＝O)＝O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(NC2(CCOCC2)C(N)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)N2)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
185	 MeCO－orn(2)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－aMeK－E(2)－N－dK－NMeDTyr－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)＝O)＝O)NC([C@@H](CCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@H](CCCCN)C(N(C)[C@H](Cc(cc2)ccc2O)C(N)＝O)＝O)＝O)＝O)NC([C@](C)(CCCCN)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
186	 MeCO－orn(2)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－THP－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)＝O)＝O)NC([C@@H](CCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(NC2(CCOCC2)C(N)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC[C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O

【０１４８】

【表８－７】

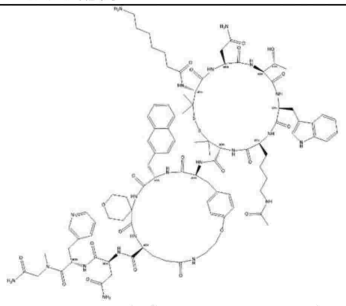
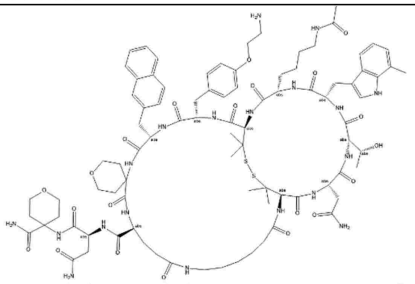
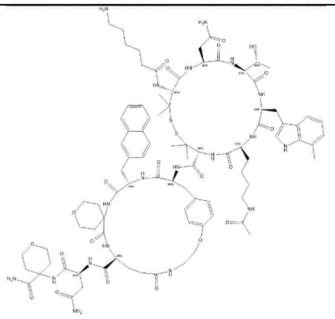
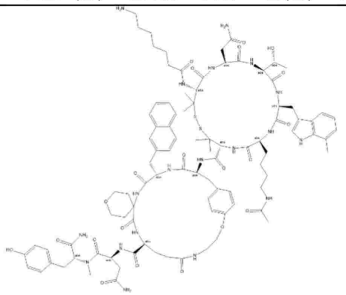
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
187	 MeCO－orn－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF(2)－2Nal－THP－E(2)－N－THP－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)=O)=O)NC([C@@H](CCCN)NC(C)=O)=O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(NC2(CCOCC2)C(N)=O)=O)=O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)N2)=O)=O)=O)C2=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
188	 MeCO－Pen(3)－E(2)－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF(2)－2Nal－THP－K(Ac)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(NCCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)=O)NC(C)=O)C3=O)=O)=O)NC1=O)O
189	 MeCO－Pen(3)－E(2)－T－7PhW－K(Ac)－Pen(3)－AEF(2)－2Nal－THP－K(Ac)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2－c1ccccc1)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(NCCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)=O)NC(C)=O)C3=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
190	 MeCO－R5H(4)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－Acpx－S5H(4)－N－THP－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)=O)=O)NC([C@@H](CCC／C=C￥CCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(NC2(CCOCC2)C(N)=O)=O)NC(C2(CCCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)NC(C)=O)=O)C2=O)=O)=O)=O)NC1=O)O

【０１４９】

【表８－８】

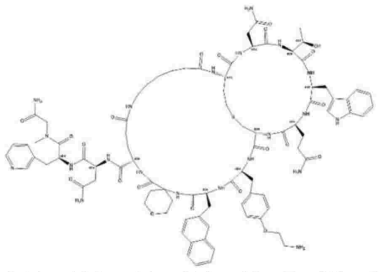
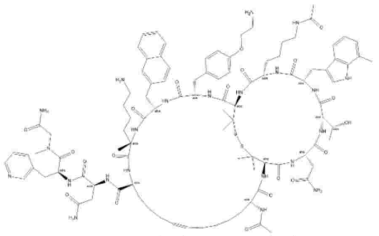
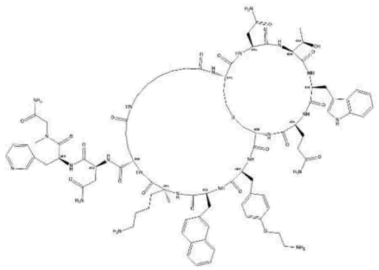
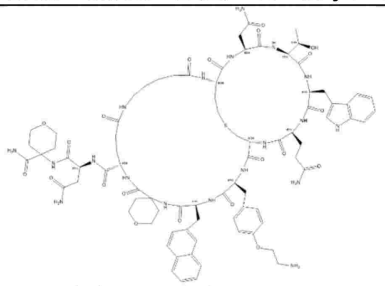
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
191	 7Ahp－Pen(3)－N－T－W－K(Ac)－Pen(3)－AEF(2)－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)=O)=O)NC(CCCCCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)=O)=O)C2=O)=O)=O)NC1=O)O
192	 6Ahx(2)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－THP－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)=O)=O)NC(CCCCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(NC2(CCOCC2)C(N)=O)=O)=O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)=O)=O)C2=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
193	 6Ahx－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF(2)－2Nal－THP－E(2)－N－THP－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)=O)=O)NC(CCCCCN)=O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(NC2(CCOCC2)C(N)=O)=O)=O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)N2)=O)=O)=O)C2=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
194	 7Ahp－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF(2)－2Nal－THP－E(2)－N－NMeDTyr－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)=O)=O)NC(CCCCCCN)=O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N(C)[C@H](Cc(cc2)ccc2O)C(N)=O)=O)=O)=O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)N2)=O)=O)=O)C2=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O

【０１５０】

【表８－９】

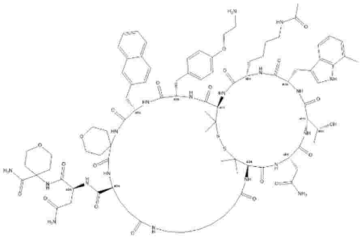
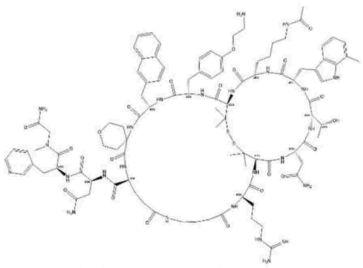
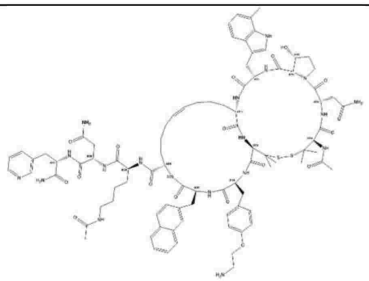
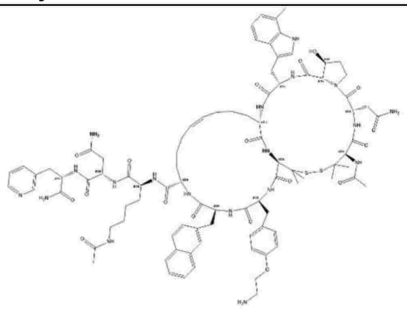
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
195	 6Ahx(2)－Abu(1)－N－T－W－Q－C(1)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)＝O)＝O)NC(CCCCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
196	 MeCO－R6H(4)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－aMeK－S5H(4)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)＝O)＝O)NC([C@@H](CCCC／C＝C￥CCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)＝O)＝O)＝O)＝O)NC([C@](C)(CCCCN)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)NC(C)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
197	 6Ahx(2)－Abu(1)－N－T－W－Q－C(1)－AEF－2Nal－aMeK－E(2)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)＝O)＝O)NC(CCCCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)＝O)＝O)＝O)＝O)NC([C@](C)(CCCCN)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
198	 5Ava(2)－Abu(1)－N－T－W－Q－C(1)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－THP－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)＝O)＝O)NC(CCCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(NC2(CCOCC2)C(N)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O

【０１５１】

【表８－１０】

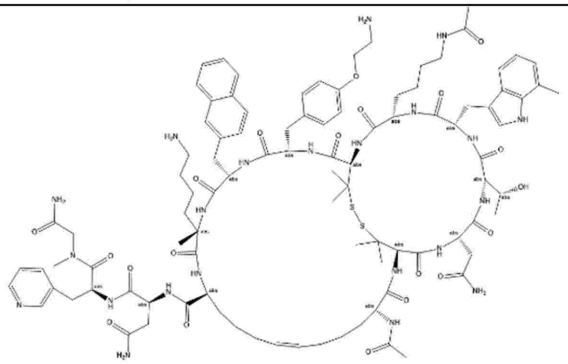
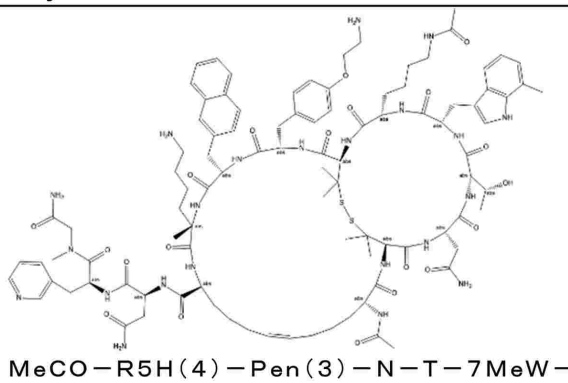
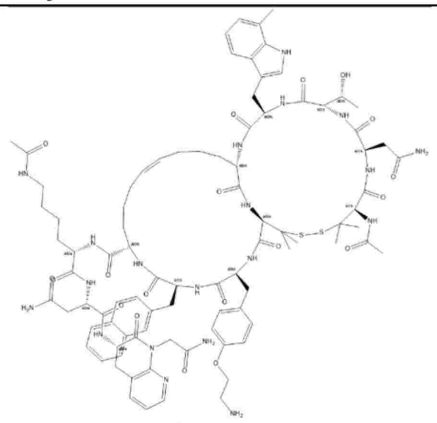
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
199	 7Ahp(2)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－THP－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)＝O)＝O)NC(CCCCCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(NC2(CCOCC2)C(N)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
200	 GABA(2)－r－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCN C(C)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)＝O)＝O)NC([C@@H](CCCNC(N)＝N)NC(CCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
201	 MeCO－Pen(3)－N－3OHPro－7MeW－S5H(4)－Pen(3)－AEF－2Nal－S5H(4)－K(Ac)－N－3Pya－CONH2	CC(C)([C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N(CC[C@H]1O)[C@@H]1C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@H]1CCC／C＝C￥CCC[C@@H](C(N[C@@H](CCCCNC(C)＝O)C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cncc2)C(N)＝O)＝O)＝O)＝O)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)NC2＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C)＝O)SSC(C)(C)[C@@H]2NC1＝O
202	 MeCO－Pen(3)－N－3OHPro－7MeW－S5H(4)－Pen(3)－AEF－2Nal－S5H(4)－K(Ac)－N－3Pya－CONH2	CC(C)([C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N(CC[C@@H]1O)[C@@H]1C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@H]1CCC／C＝C￥CCC[C@@H](C(N[C@@H](CCCCNC(C)＝O)C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cncc2)C(N)＝O)＝O)＝O)＝O)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)NC2＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C)＝O)SSC(C)(C)[C@@H]2NC1＝O

【０１５２】

【表８－１１】

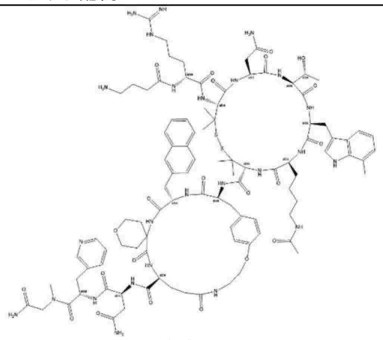
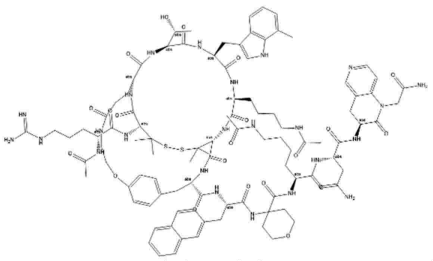
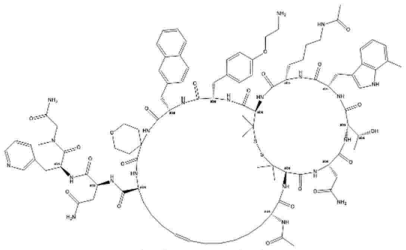
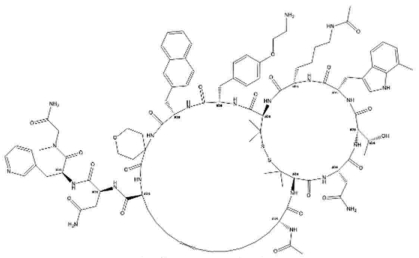
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
203	 MeCO－R5H(4)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－aMeK－S5H(4)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)=O)=O)NC([C@@H](CCC/C=C\CCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)NC([C@](C)(CCCCN)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)NC(C)=O)=O)C2=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
204	 MeCO－R5H(4)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－aMeK－S5H(4)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)=O)=O)NC([C@@H](CCC/C=C\CCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)NC([C@](C)(CCCCN)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)NC(C)=O)=O)C2=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
205	 MeCO－Pen(3)－N－T－7MeW－S5H(4)－Pen(3)－AEF－2Nal－S5H(4)－K(Ac)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCC/C=C\CCC[C@@H](C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc1cnccc1)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)NC([C@H](Cc1cc2ccccc2cc1)NC([C@H](Cc(cc1)ccc1OCCN)NC([C@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1CC(N)=O)=O)NC(C)=O)N2)=O)=O)=O)C2=O)=O)=O)NC1=O)O

【０１５３】

【表８－１２】

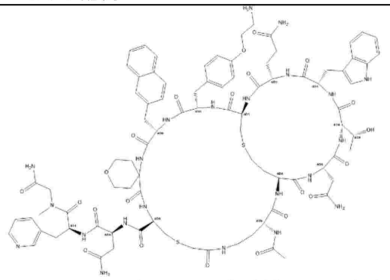
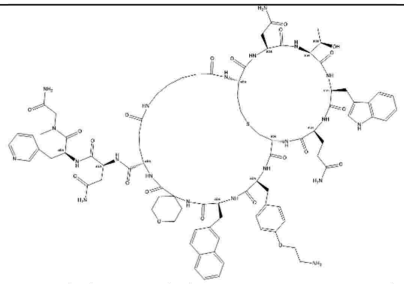
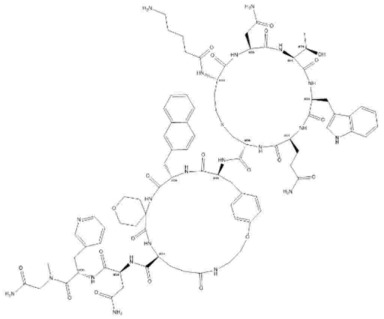
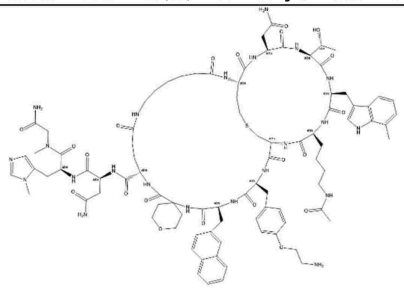
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
206	 GABA－r－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF(2)－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)=O)=O)NC([C@@H](CCCNC(N)=N)NC(CCCN)=O)=O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)N2)=O)=O)=O)C2=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
207	 MeCO－r－Pen(3)－E(2)－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF(2)－2Nal－THP－K(Ac)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(NCCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)=O)NC([C@@H](CCCNC(N)=N)NC(C)=O)=O)C3=O)=O)=O)=O)NC1=　O)O
208	 MeCO－R7H(4)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－S5H(4)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)=O)=O)NC([C@@H](CCCCC／C＝C￥CCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc 2OCCN)N2)=O)=O)=O)NC(C)=O)=O)C2=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
209	 MeCO－R7H(4)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－S5H(4)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)=O)=O)NC([C@@H](CCCCCC＝CCCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)NC(C)=O)=O)C2=O)=O)=O)=O)NC1=O)O

【０１５４】

【表８－１３】

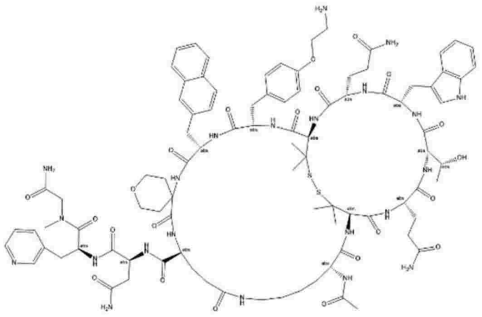
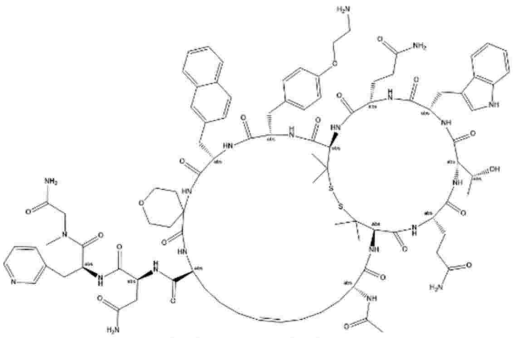
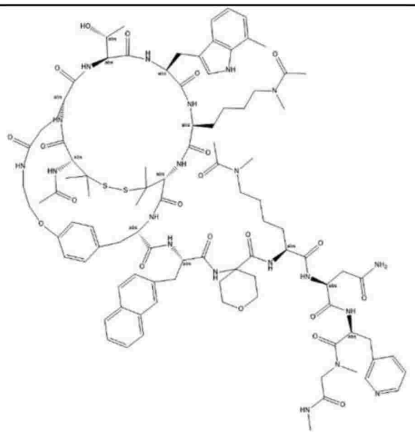
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
210	 MeCO－dab(COCH2(1*))－Abu(1)－N－T－W－Q－C(1)－AEF－2Nal－THP－C(1*)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)＝O)＝O)NC([C@@H](CCNC(CSC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
211	 5Ava(2)－Abu(1)－N－T－W－Q－C(1)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)＝O)＝O)NC(CCCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
212	 5Ava－Abu(1)－N－T－W－Q－C(1)－AEF(2)－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)＝O)＝O)NC(CCCCN)＝O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)N2)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
213	 6Ahx(2)－Abu(1)－N－T－7MeW－K(Ac)－C(1)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3MeH－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCN C(C)＝O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)＝O)＝O)NC(CCCCC NC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝ O)C(N[C@@H](Cc2cncn2C)C(N(C)CC(N)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O

【０１５５】

【表８－１４】

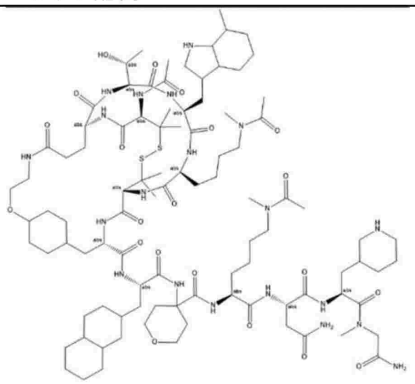
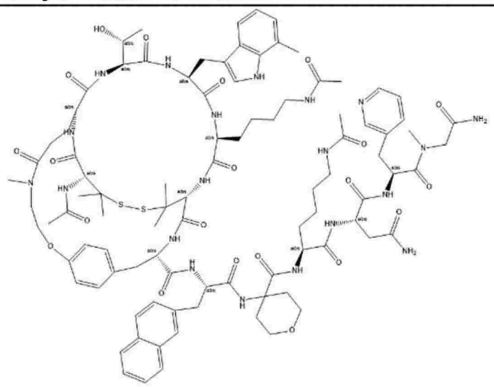
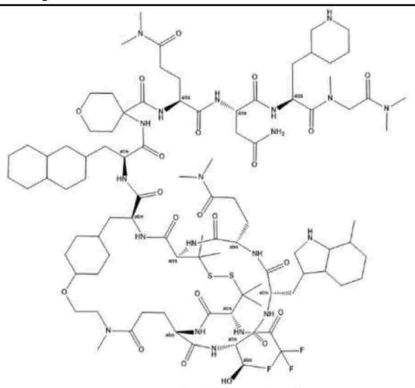
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
214	 MeCO－lys(2)－Pen(3)－Q－T－W－Q－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N)＝O)＝O)NC([C@@H](CCCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
215	 MeCO－R5H(4)－Pen(3)－Q－T－W－Q－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－S5H(4)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)＝O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCCC(O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(CCCCCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
216	 MeCO－Pen(3)－E(2)－T－7MeW－K(NMeAc)－Pen(3)－AEF(2)－2Nal－THP－K(NMeAc)－N－3Pya－Sar－CONHMe	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)＝O)＝O)NC([C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)＝O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCCC(O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(CCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O

【０１５６】

【表８－１５】

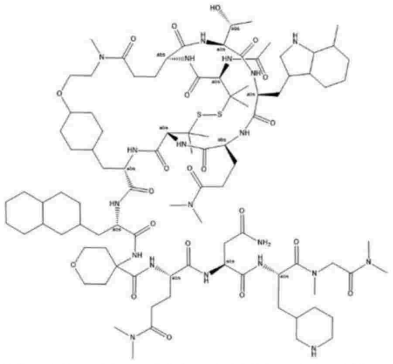
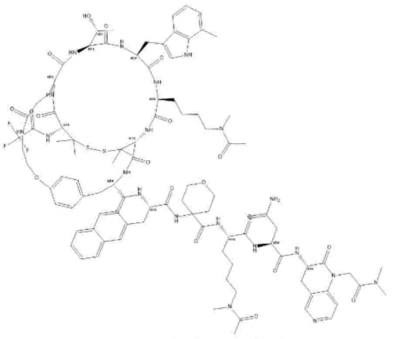
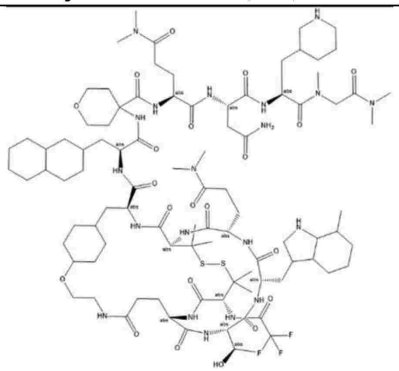
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
217	 MeCO－Pen(3)－E(2)－T－7MeW－K(NMeAc)－Pen(3)－AEF(2)－2Nal－THP－K(NMeAc)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N)＝O)＝O)NC([C@@H](CCC／C＝C￥CCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)NC(C)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
218	 MeCO－Pen(3)－E(2)－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF(NMe)(2)－2Nal－THP－K(Ac)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)＝O)＝O)NC(CCCCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)[C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)＝O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCCC(O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)C(N)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
219	 CF3CO－Pen(3)－E(2)－T－7MeW－Q(N(Me)2)－Pen(3)－AEF(NMe)(2)－2Nal－THP－Q(N(Me)2)－N－3Pya－Sar－CON(Me)2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)＝O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCCC(O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(CCCCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O

【０１５７】

【表８－１６】

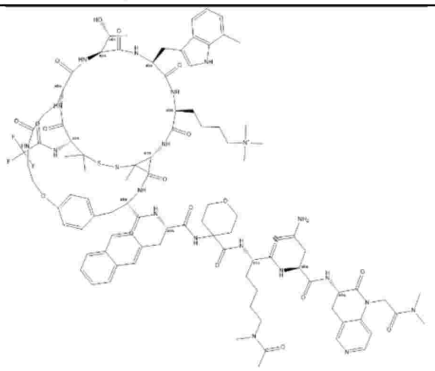
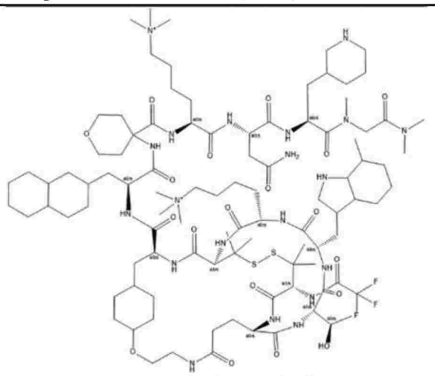
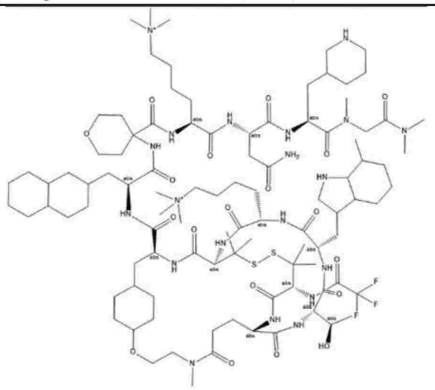
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
220	 MeCO－Pen(3)－E(2)－T－7MeW－Q(N(Me)2)－Pen(3)－AEF(NMe)(2)－2Nal－THP－Q(N(Me)2)－N－3Pya－Sar－CON(Me)2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)=O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC(CCCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)=O)=O)=O)C2=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
221	 CF3CO－Pen(3)－E(2)－T－7MeW－K(NMeAc)－Pen(3)－AEF(2)－2Nal－THP－K(NMeAc)－N－3Pya－Sar－CON(Me)2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)=O)=O)NC([C@@H](CCCNC(N)=N)NC([C@@H](CCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)=O)=O)NC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)C2=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
222	 CF3CO－Pen(3)－E(2)－T－7MeW－Q(N(Me)2)－Pen(3)－AEF(2)－2Nal－THP－Q(N(Me)2)－N－3Pya－Sar－CON(Me)2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCN(C)C(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(NCCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCCCN(C)C(C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(NC)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)=O)NC(C)=O)C3=O)=O)=O)=O)NC1=O)O

【０１５８】

【表８－１７】

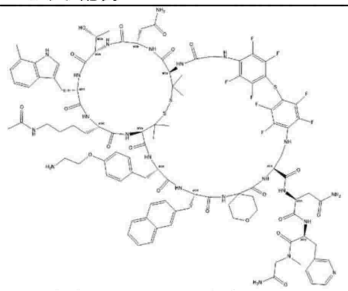
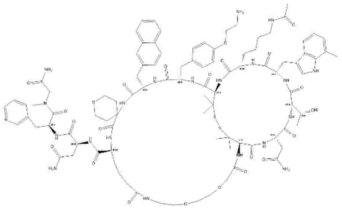
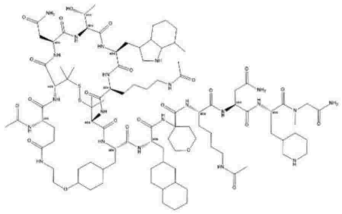
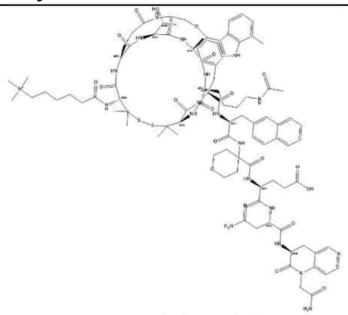
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
223	 CF3CO－Pen(3)－E(2)－T－7MeW－K(Me)3－Pen(3)－AEF(2)－2Nal－THP－K(NMeAc)－N－3Pya－Sar－CON(Me)2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCN(C)C(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(NCCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCCCN(C)C(C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)=O)NC(C)=O)C3=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
224	 CF3CO－Pen(3)－E(2)－T－7MeW－K(Me)3－Pen(3)－AEF(2)－2Nal－THP－K(Me)3－N－3Pya－Sar－CON(Me)2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N(C)CCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)=O)NC(C)=O)C3=O)=O)=O)= O)NC1=O)O
225	 CF3CO－Pen(3)－E(2)－T－7MeW－K(Me)3－Pen(3)－AEF(NMe)(2)－2Nal－THP－K(Me)3－N－3Pya－Sar－CON(Me)2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCC(N(C)C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N(C)CCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCC(N(C)C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N(C)C)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)=O)NC(C(F)(F)F)=O)C3=O)=O)=O)=O)NC1=O)O

【０１５９】

【表８－１８】

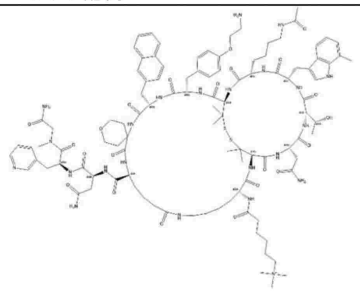
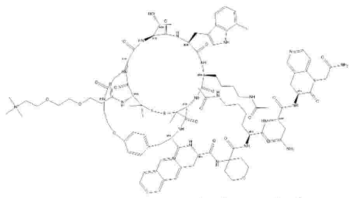
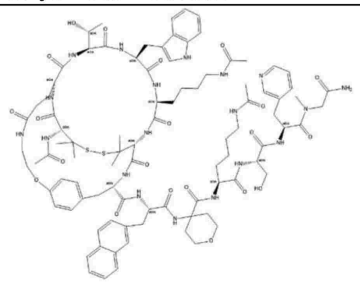
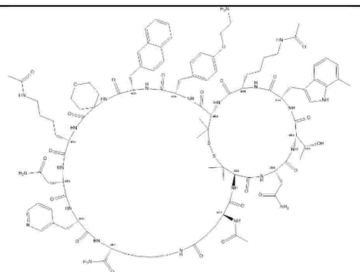
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
226	 pFS(6)－Gly－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－Dap(pF(6))－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCC(N(C)C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N(C)CCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCC(N(C)C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(NC)CC(N(C)C)=O)=O)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)=O)NC(C)=O)C3=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
227	 PEG2(2)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－hE(2)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCN(C)C(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(NCCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCCCN(C)C(C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N(C)C)=O)=O)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)=O)NC(C(F)(F)F)=O)C3=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
228	 MeCO－GLU(2)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF(2)－2Nal－THP－K(Ac)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCC(N(C)C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(NCCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCC(N(C)C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N(C)C)=O)=O)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)=O)NC(C(F)(F)F)=O)C3=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
229	 5cpaCO－Pen(3)－E(2)－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF(2)－2Nal－THP－E－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCC[N+](C)(C)C)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(NCCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCCCN(C)C(C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N(C)C)=O)=O)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)=O)NC(C(F)(F)F)=O)C3=O)=O)=O)=O)NC1=O)O

【０１６０】

【表８－１９】

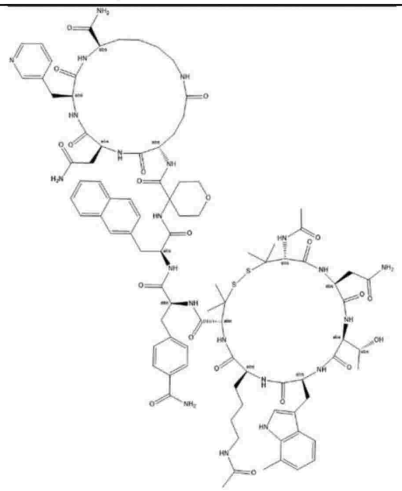
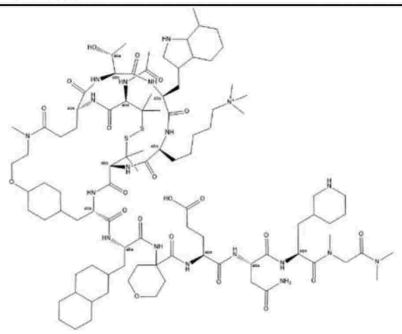
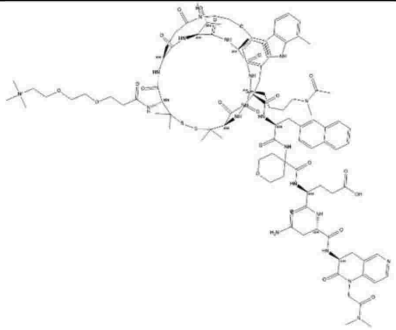
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
230	 5cpaCO－k(2)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－hE(2)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCC[N+](C)(C)C)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(NCCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCCC[N+](C)(C)C)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N(C)C)=O)=O)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)=O)NC(C(F)(F)F)=O)C3=O)=O)=O)NC1=O)O
231	 cPEG3aCO－Pen(3)－E(2)－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF(2)－2Nal－THP－K(Ac)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCC[N+](C)(C)C)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N(C)CCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCCC[N+](C)(C)C)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N(C)C)=O)=O)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)=O)NC(C(F)(F)F)=O)C3=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
232	 MeCO－Pen(3)－E(2)－T－W－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－K(Ac)－S－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)=O)=O)NC(CNc(c(F)c(c(Sc(c(F)c(c(NC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)c3F)F)c3F)c3F)F)c3F)=O)C2=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
233	 MeCO－E(2)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－K(Ac)－N－3Pya－dK(2)－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)=O)=O)NC(COCCOCCNC(CCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O

【０１６１】

【表８－２０】

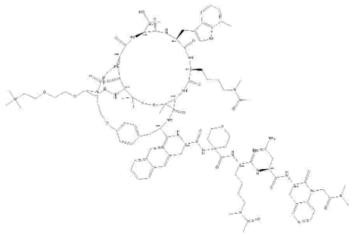
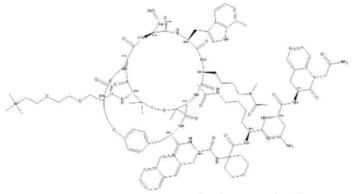
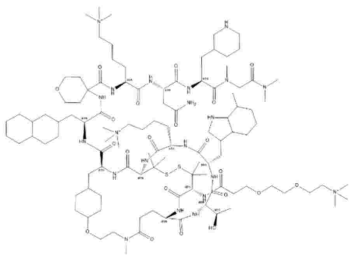
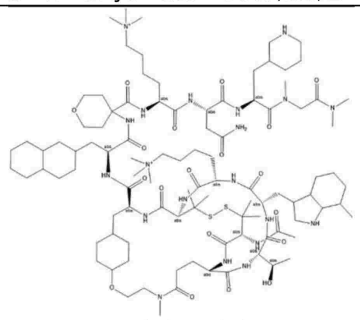
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
234	 MeCO－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－4AmF－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－dK(2)－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)=O)=O)NC([C@H](CCC(NCCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)NC(C)=O)=O)C3=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
235	 MeCO－Pen(3)－E(2)－T－7MeW－hK(Me)3－Pen(3)－AEF(NMe)(2)－2Nal－THP－E－N－3Pya－Sar－CON(Me)2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(NCCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)=O)NC(CCCCC[N+](C)(C)C)=O)C3=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
236	 cPEG3aCO－Pen(3)－E(2)－T－7MeW－K(NMeAc)－Pen(3)－AEF(NMe)(2)－2Nal－THP－E－N－3Pya－Sar－CON(Me)2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)=O)=O)NC([C@@H](CCCCNC(CCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)=O)=O)NC(CCCCC[N+](C)(C)C)=O)=O)C2=O)=O)=O)=O)NC1=O)O

【０１６２】

【表８－２１】

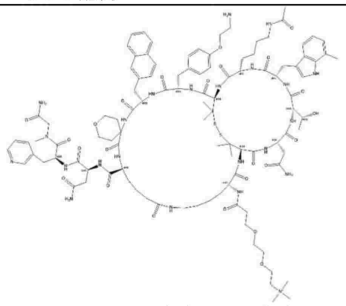
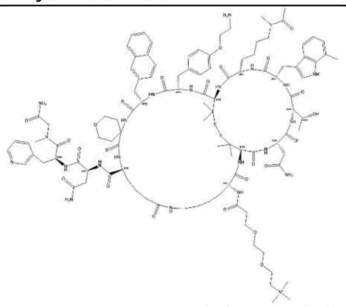
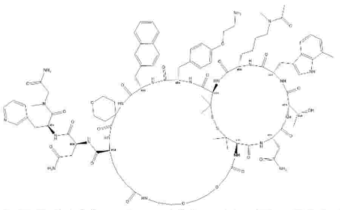
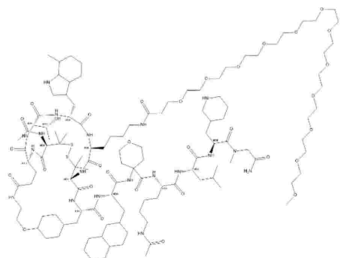
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
237	 cPEG3aCO－Pen(3)－E(2)－T－7MeW－K(NMeAc)－Pen(3)－AEF(NMe)(2)－2Nal－THP－K(NMeAc)－N－3Pya－Sar－CON(Me)2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(NCCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)=O)NC(CCOCCOCC[N+](C)(C)C)=O)C3=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
238	 cPEG3aCO－Pen(3)－E(2)－T－7MeW－K(NMeAc)－Pen(3)－AEF(2)－2Nal－THP－K(Ac)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(NCCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](CO)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)=O)NC(C)=O)C3=O)=O)=O)NC1=O)O
239	 cPEG3aCO－Pen(3)－E(2)－T－7MeW－K(Me)3－Pen(3)－AEF(NMe)(2)－2Nal－THP－K(Me)3－N－3Pya－Sar－CON(Me)2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)=O)=O)NC([C@H](CCC(NCCCC[C@H](C(N)=O)NC([C@H](Cc2cnccc2)NC([C@H](CC(N)=O)NC([C@H](CCCCNC(C)=O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC(C)=O)=O)C2=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
240	 MeCO－Pen(3)－E(2)－T－7MeW－K(Me)3－Pen(3)－AEF(NMe)(2)－2Nal－THP－K(Me)3－N－3Pya－Sar－CON(Me)2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCC[N+](C)(C)C)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N(C)CCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N(C)C)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)=O)NC(C)=O)C3=O)=O)=O)=O)NC1=O)O

【０１６３】

【表８－２２】

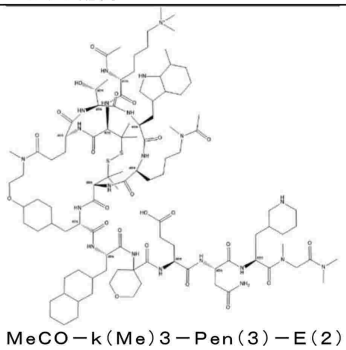
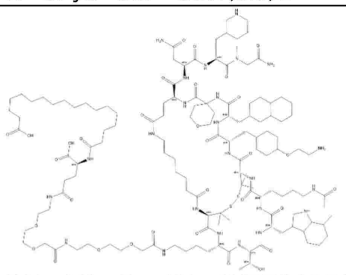
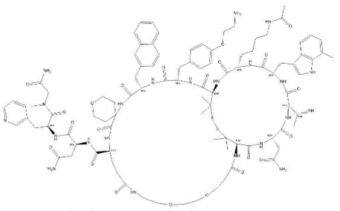
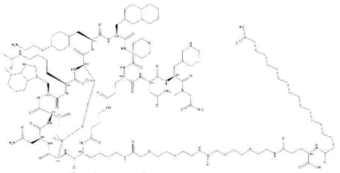
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
241	 cPEG3aCO－k(2)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－hE(2)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCN(C)C(C)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N(C)CCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCC(O)＝O)C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N(C)C)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)N3)cc2)＝O)＝O)NC(CCOCCOCC[N＋](C)(C)C)＝O)C3＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
242	 cPEG3aCO－DLys(2)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(NMeAc)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－hE(2)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCN(C)C(C)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N(C)CCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCCCN(C)C(C)＝O)C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N(C)C)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)N3)cc2)＝O)＝O)NC(CCOCCOCC[N＋](C)(C)C)＝O)C3＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
243	 PEG2(2)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(NMeAc)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－hE(2)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCN(C)C(C)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(NCCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCCCNC(C)＝O)C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)N3)cc2)＝O)＝O)NC(CCOCCOCC[N＋](C)(C)C)＝O)C3＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
244	 MeCO－Pen(3)－E(2)－T－7MeW－K(mPEG12)－Pen(3)－AEF(2)－2Nal－THP－K(Ac)－L－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCC[N＋](C)(C)C)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N(C)CCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCCC[N＋](C)(C)C)C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N(C)C)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)N3)cc2)＝O)＝O)NC(CCOCCOCC[N＋](C)(C)C)＝O)C3＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O

【０１６４】

【表８－２３】

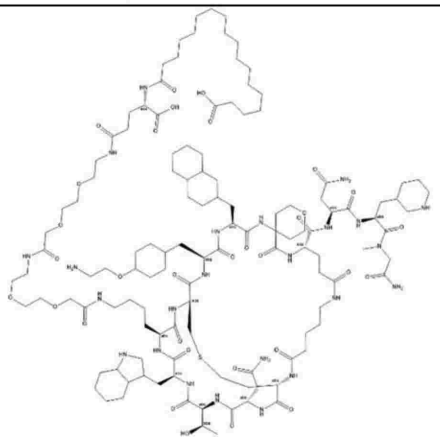
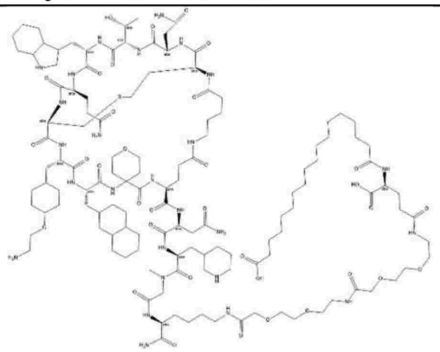
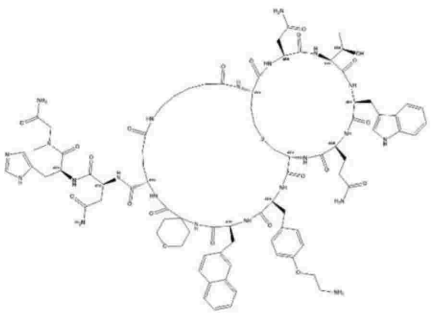
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
245	 MeCO－k(Me)3－Pen(3)－E(2)－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF(NMe)(2)－2Nal－THP－E－N－3Pya－Sar－CON(Me)2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCC[N+](C)(C)C)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N(C)CCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCCC[N+](C)(C)C)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N(C)C)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)=O)NC(C)=O)C3=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
246	 7Ahp(2)－Pen(3)－K(PEG2PEG2gEC18OH)－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)=O)=O)NC([C@@H](CCCCNC(CCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)=O)NC(CCOCCOCC[N+](C)(C)C)=O)=O)C2=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
247	 AEEP(2)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCN(C)C(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)=O)=O)NC([C@@H](CCCCNC(CCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)=O)NC(CCOCCOCC[N+](C)(C)C)=O)=O)C2=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
248	 GABA(2)－k(PEG2PEG2gEC18OH)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCN(C)C(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)=O)=O)NC(COCCOCCNC(CCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)=O)=O)=O)C2=O)=O)=O)=O)NC1=O)O

【０１６５】

【表８－２４】

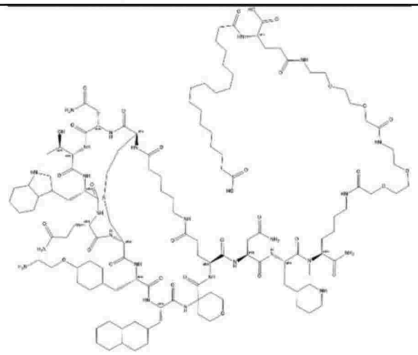
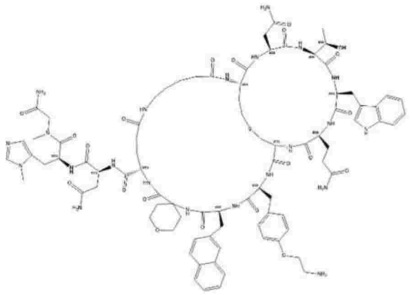
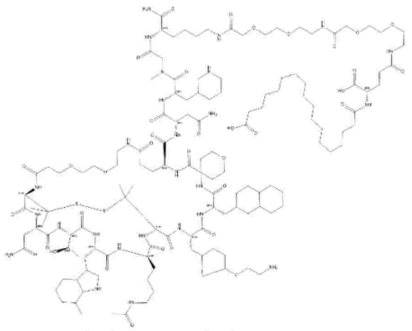
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
249	 5Ava(2)－Abu(1)－N－T－W－K(PEG2PEG2gEC18OH)－C(1)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－Sar－CONH2	CC(C)C[C@@H](C(N[C@@H](Cc1cnccc1)C(N(C)CC(N)＝O)＝O)＝O)NC([C@H](CCCCNC(C)＝O)NC(C1(CCOCC1)NC([C@H](Cc1cc2ccccc2cc1)NC([C@H](Cc(cc1)ccc1OCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H]([C@@H](C)O)C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(CCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOC)＝O)C(N[C@H]1C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H]2NC(C)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)NC2＝O)＝O)NC1＝O)＝O)＝O)＝O)＝O
250	 5Ava(2)－Abu(1)－N－T－W－Q－C(1)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－Sar－K(PEG2PEG2gEC18OH)－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCN(C)C(C)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N(C)CCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCC(O)＝O)C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N(C)C)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)N3)cc2)＝O)＝O)NC([C@@H](CCCC[N＋](C)(C)C)NC(C)＝O)＝O)C3＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
251	 5Ava(2)－Abu(1)－N－T－W－Q－C(1)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－H－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)＝O)＝O)NC(C)＝O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc(ccc2n3)cc2ccc3OC)C(NC2(CCOCC2)C(N[C@@H](CCC(O)＝O)C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O

【０１６６】

【表８－２５】

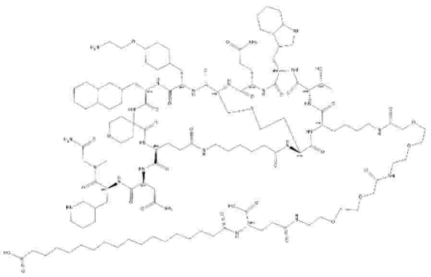
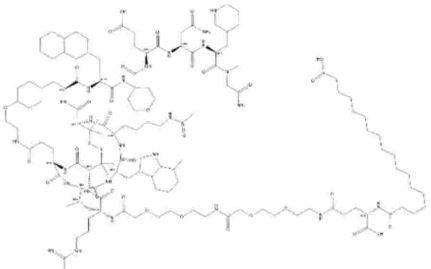
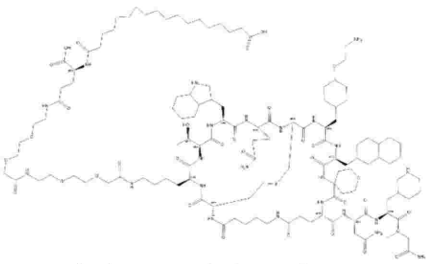
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
252	 6Ahx(2)－Abu(1)－N－T－W－Q－C(1)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－NMeK(PEG2PEG2gEC18OH)－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)＝O)＝O)NC(CCOCCOCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
253	 5Ava(2)－Abu(1)－N－T－W－Q－C(1)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3MeH－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)＝O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCCC(O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)＝O)＝O)NC(CCCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
254	 AEEP(2)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－Sar－K(PEG2PEG2gEC18OH)－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)＝O)＝O)NC(CCCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N[C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)＝O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCCC(O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)C(N)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O

【０１６７】

【表８－２６】

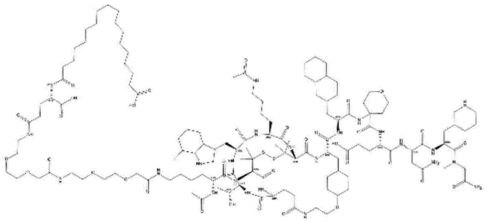
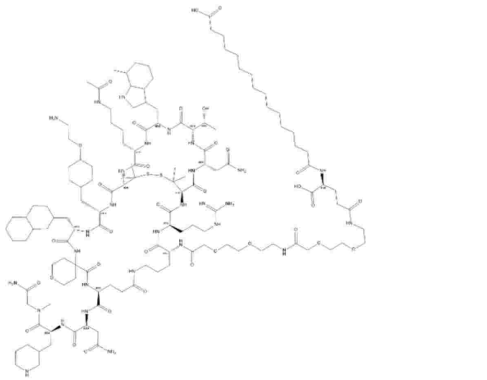
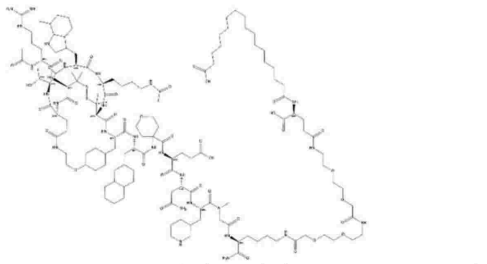
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
255	 6Ahx(2)－Abu(1)－K(PEG2PEG2gEC18OH)－T－W－Q－C(1)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)＝O)＝O)NC(CCCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cnc[nH]2)C(N(C)CC(N)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
256	 HOC18gEPEG2PEG2CO－r－Pen(3)－E(2)－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF(2)－2Nal－THP－E－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)＝O)＝O)NC(CCCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cncn2C)C(N(C)CC(N)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
257	 5Ava(2)－Abu(1)－K(PEG2PEG2gEC18OH)－T－W－Q－C(1)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)＝O)＝O)NC(CCOCCOCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N[C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)＝O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)C(N)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O

【０１６８】

【表８－２７】

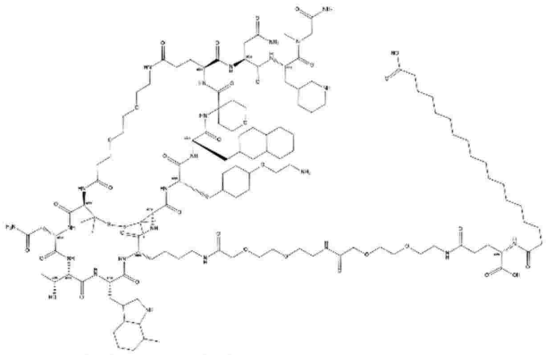
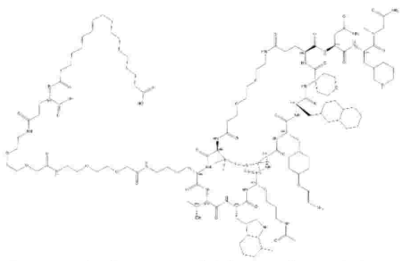
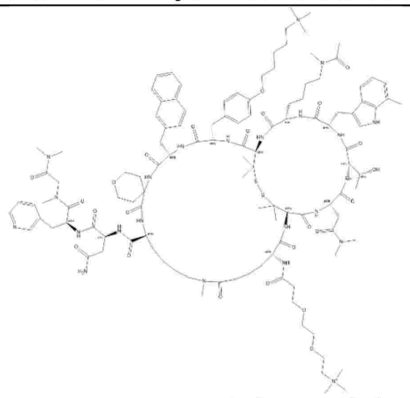
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
258	 MeCO－k(PEG2PEG2gEC18OH)－Pen(3)－E(2)－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF(2)－2Nal－THP－E－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(NCCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)=O)NC([C@@H](CCCNC(N)=N)NC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)C3=O)=O)=O)NC1=O)O
259	 HOC16gEPEG2PEG2orn(2)－r－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(NCCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)=O)NC([C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)=O)NC(C)=O)=O)C3=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
260	 MeCO－r－Pen(3)－E(2)－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF(2)－2Nal－THP－E－N－3Pya－Sar－K(PEG2PEG2gEC18OH)－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(NCCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N[C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)=O)NC(C)=O)=O)C3=O)=O)=O)=O)NC1=O)O

【０１６９】

【表８－２８】

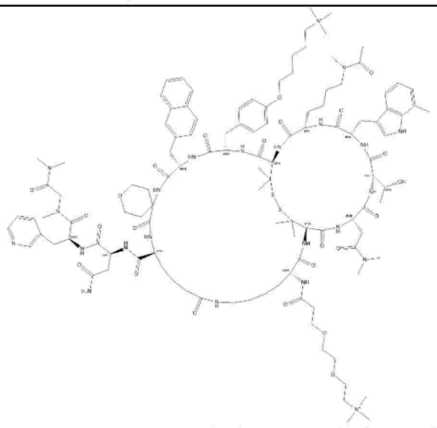
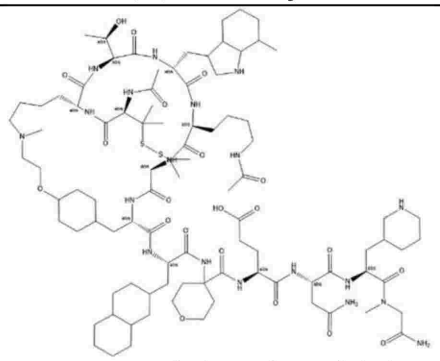
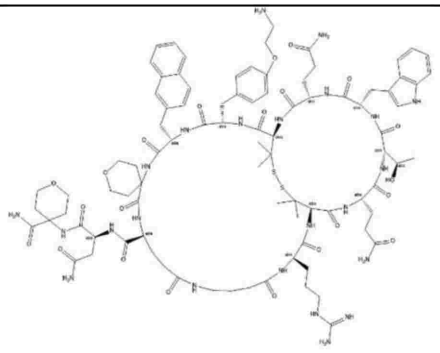
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
261	 AEEP(2)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(PEG2PEG2gEC18OH)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)＝O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)＝O)＝O)NC(CCOCCOCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
262	 AEEP(2)－Pen(3)－K(PEG2PEG2gEC18OH)－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)＝O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCCCCC(O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(CCOCCOCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
	 cPEG3aCO－dhE(2)－Pen(3)－N(N(Me)2)－T－7MeW－K(NMeAc)－Pen(3)－TMAPF－2Nal－THP－KNMe(2)－N－3Pya－Sar－CON(Me)2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCN(C)C(C)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N(C)C)＝O)＝O)NC([C@@H](CCCC(N(C)CCCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N(C)C)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCCCC[N＋](C)(C)C)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(CCOCCOCC[N＋](C)(C)C)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O

【０１７０】

【表８－２９】

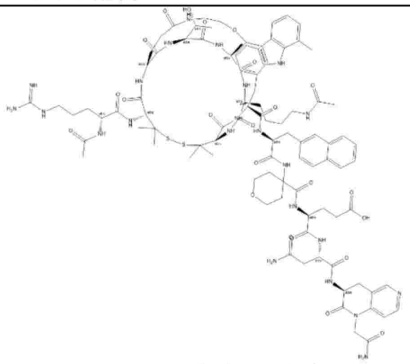
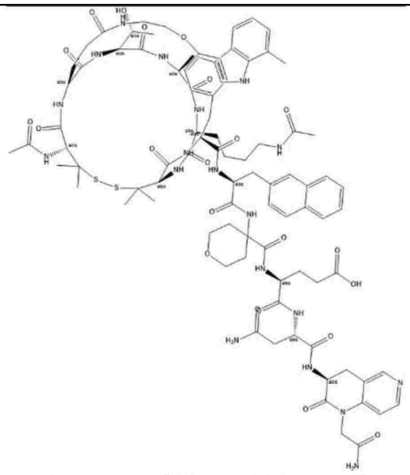
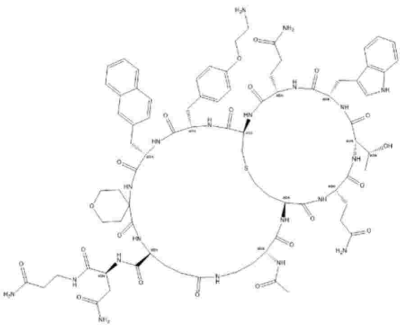
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
264	 cPEG3aCO－k(2)－Pen(3)－N(N(Me)2)－T－7MeW－K(NMeAc)－Pen(3)－TMAPF－2Nal－THP－hE(2)－N－3Pya－Sar－CON(Me)2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCN(C)C(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N(C)C)=O)=O)NC([C@@H](CCCCNC(CCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N(C)C)=O)=O)=O)=O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCCCC[N+](C)(C)C)N2)=O)=O)=O)=O)NC(CCOCCOCC[N+](C)(C)C)=O)=O)C2=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
265	 MeCO－Pen(3)－K(NMe)(5)－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF(5)－2Nal－THP－E－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCCCN(C)CCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)NC(C)=O)C3=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
266	 GABA(2)－r－Pen(3)－Q－T－W－Q－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－THP－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N)=O)=O)NC([C@@H](CCCNC(N)=N)NC(CCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(NC2(CCOCC2)C(N)=O)=O)=O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)=O)=O)=O)C2=O)=O)=O)=O)NC1=O)O

【０１７１】

【表８－３０】

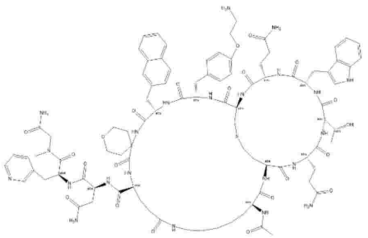
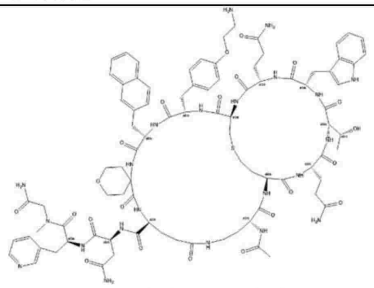
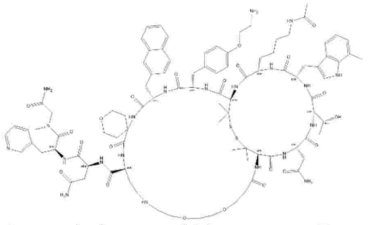
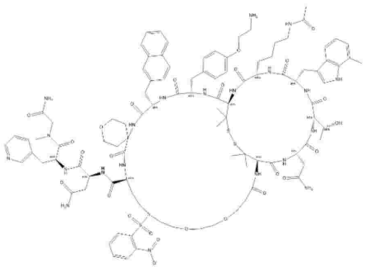
（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
267	 MeCO－r－Pen(3)－E(2)－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF(2)－2Nal－THP－E－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(NCCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)=O)NC([C@@H](CCCNC(N)=N)NC(C)=O)=O)C3=O)=O)=O)=O)NC1=O)O
268	 MeCO－Pen(3)－E(2)－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF(2)－2Nal－THP－E－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CCC(NCCOc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc3cnccc3)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)=O)NC(C)=O)C3=O)=O)=O)=O)NC1= O)O
269	 MeCO－dab(2)－Abu(1)－Q－T－W－Q－C(1)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－bAla－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)=O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N)=O)=O)NC([C@@H](CCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(NCCC(N)=O)=O)=O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)=O)NC(C)=O)=O)C2=O)=O)=O)=O)NC1=O)O

【０１７２】

【表８－３１】

（表１Ｈの続き）

配列番号	構造 ペプチド配列	Smiles構造
270	 MeCO－hlys(2)－Abu(1)－Q－T－W－Q－C(1)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N)＝O)＝O)NC([C@H](CCCCCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
271	 MeCO－dab(2)－Abu(1)－Q－T－W－Q－C(1)－AEF－2Nal－THP－E(2)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)＝O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@H]1CCC(N)＝O)＝O)NC([C@@H](CCNC(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
272	 AEEP(5)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－hSer(5)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)＝O)＝O)NC(CCOCCOCCNCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O
273	 AEEP(Ns)(5)－Pen(3)－N－T－7MeW－K(Ac)－Pen(3)－AEF－2Nal－THP－hSer(5)－N－3Pya－Sar－CONH2	C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)＝O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)＝O)＝O)NC(CCOCCOCCN(CC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)＝O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)NC([C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)＝O)＝O)＝O)S(c(cccc3)c3[N＋]([O－])＝O)(＝O)＝O)＝O)C2＝O)＝O)＝O)＝O)NC1＝O)O

【０１７３】

合成

本明細書に記載の化合物は、当業者に公知の多くの技術によって合成され得る。特定の態様では、単量体サブユニットは、添付の実施例に記載の技術を使用して合成及び精製される。いくつかの態様では、本発明は、本発明の化合物（又はその単量体サブユニット）を生成する方法を提供し、この方法は、本明細書中の式（Ｉ）～（ＸＸ）、表１Ａ、表１Ｂ、表１Ｃ、表１Ｄ、表１Ｅ、表１Ｆ、表１Ｇ及び表１Ｈの化合物に示されるアミノ酸配列のいずれかを含むがこれらに限定されない、本明細書中に記載されるアミノ酸配列を有するペプチドを化学的に合成する工程を包含する。いくつかの態様では、ペプチドの一部

は、化学的に合成される代わりに、組換え合成される。いくつかの態様では、化合物を生成する方法は、構成サブユニットが結合された後に化合物前駆体を環化することを更に含む。特定の態様では、環化は、本明細書に記載の様々な方法のいずれかを介して達成される。

【０１７４】

本発明は更に、式（Ｉ）～（ＸＸ）の化合物並びに表１Ａ、表１Ｂ、表１Ｃ、表１Ｄ、表１Ｅ、表１Ｆ、表１Ｇ、及び表１Ｈの化合物などの本明細書に記載の化合物の合成を記載する。いくつかの態様では、アミノ酸残基又はアミノ酸単量体のうちの１つ又は２つ以上を脂質化させ、次いで互いに共有結合させて、本発明の化合物を形成する。いくつかの態様では、アミノ酸残基又はアミノ酸単量体のうちの１つ又は２つ以上を互いに共有結合させ、中間オリゴマー段階で脂質化した後、追加のアミノ酸を結合させ、環化して本発明の化合物を形成する。いくつかの態様では、環状ペプチドを合成し、次いで脂質化させて本発明の化合物を形成する。例示的な合成方法を実施例に記載する。

【０１７５】

本発明は更に、式（Ｉ）～（ＸＸ）の化合物並びに表１Ａ、表１Ｂ、表１Ｃ、表１Ｄ、表１Ｅ、表１Ｆ、表１Ｇ、及び表１Ｈの化合物などの本明細書に記載の化合物の合成を記載する。例示的な合成方法を実施例に記載する。

【０１７６】

ＩＶ．医薬組成物

本発明は、本発明のＩＬ－２３Ｒ阻害剤を含む医薬組成物に関する。

【０１７７】

本発明は、本発明の１つ又は２つ以上の阻害剤と、医薬的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤とを含む医薬組成物を含む。

【０１７８】

医薬的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤は、固体、半固体、又は液体の充填剤、希釈剤、封入材料、又は任意の種類の製剤化補助剤であり得る。例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などの様々な抗細菌剤及び抗真菌剤を含めることによって微生物の作用を確実に防ぐことができる。糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を含めることが望ましい場合もある。

【０１７９】

医薬組成物は、経口、非経口、大槽内、膣内、腹腔内、直腸内、局所（粉末、軟膏、点眼、坐剤、又は経皮パッチによる）、吸入（鼻腔内噴霧など）によって、眼（眼内など）、又は口腔内に投与され得る。本明細書で使用される場合、「非経口」という用語は、静脈内、筋肉内、腹腔内、胸骨内、皮下、皮内、及び関節内の注射及び注入を含む投与様式を指す。したがって、特定の実施形態では、組成物は、これらの投与経路のいずれかによる送達のために配合される。医薬組成物は、経口用に製剤化され、経口投与され得る。医薬組成物は、非経口用に製剤化され、投与されてもよい。

【０１８０】

特定の態様では、本発明のＩＬ－２３　Ｒ阻害剤は、徐放性マトリックスに懸濁される。本明細書で使用される場合、徐放性マトリックスは、酵素的加水分解もしくは酸塩基加水分解によって、又は溶解によって分解可能である、材料、通常ポリマーで作製されたマトリックスである。身体に挿入されると、マトリックスは酵素及び体液によって作用する。徐放性マトリックスは、望ましくは、リポソーム、ポリラクチド（ポリ乳酸）、

ポリグリコリド（グリコール酸のポリマー）、ポリラクチドコグリコリド（乳酸及びグリコール酸のコポリマー）ポリ無水物、ポリ（オルト）エステル、ポリペプチド、ヒアルロン酸、コラーゲン、コンドロイチン硫酸、カルボン酸、脂肪酸、リン脂質、多糖類、核酸、ポリアミノ酸、フェニルアラニン、チロシン、イソロイシンなどのアミノ酸、ポリヌクレオチド、ポリビニルプロピレン、ポリビニルピロリドン、及びシリコーンなどの生体適合性材料から選択される。生分解性マトリックスの一実施形態は、ポリラクチド、ポリグリコリド、又はポリラクチドコグリコリド（乳酸及びグリコール酸のコポリマー）のい

ずれかのうちの１つのマトリックスである。

【０１８１】

本発明のＩＬ－２３Ｒ阻害剤は、医薬的に許容される塩として、あるいは適切な場合には中性形態で調製及び／又は製剤化することができる。医薬的に許容される塩は、中性型の所望の薬理活性を有する化合物の中性型の非毒性塩である。これらの塩は、無機又は有機の酸又は塩基に由来し得る。例えば、塩基性窒素を含有する化合物は、化合物を無機酸又は有機酸と接触させることによって医薬的に許容される塩として調製することができる。医薬的に許容される塩の非限定的な例としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン－１，４－二酸塩、ヘキシン－１，６－二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸、フタル酸塩、スルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、プロピルスルホン酸塩、ベシル酸塩、キシレンスルホン酸塩、ナフタレン－１－スルホン酸塩、ナフタレン－２－スルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、γ－ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、及びマンデル酸塩が挙げられる。他の適切な医薬的に許容される塩のリストは、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１st Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｉａｍｓ ａｎｄ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，Ｐａ．，２００６に見出される。

【０１８２】

本明細書に開示する化合物の「医薬的に許容される塩」の例には、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウム及びNX_4^+（ＸはＣ１～Ｃ４アルキルである）などの適切な塩基に由来する塩も含まれる。ナトリウム塩又はカリウム塩などの塩基付加塩も含まれる。

【０１８３】

本発明は、本発明のＩＬ－２３Ｒ阻害剤、又はその医薬的に許容される塩、異性体、もしくは混合物を含む医薬組成物であって、炭素原子に結合した１～ｎ個の水素原子が重水素原子又はＤで置き換えられていてもよく、ｎが分子中の水素原子の数である医薬組成物に関する。当技術分野で知られているように、重水素原子は、水素原子の非放射性同位体である。そのような化合物は、代謝に対する抵抗性を増加させることができ、したがって、哺乳動物に投与された場合、本明細書に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩、異性体、もしくは混合物の半減期を増加させるのに有用であり得る。例えば、Ｆｏｓｔｅｒ，「Ｄｅｕｔｅｒｉｕｍ Ｉｓｏｔｏｐｅ Ｅｆｆｅｃｔｓ ｉｎ Ｓｔｕｄｉｅｓ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ，」Ｔｒｅｎｄｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｃｉ．，５（１２）：５２４－５２７（１９８４）を参照されたい。このような化合物は、当技術分野で周知の手段によって、例えば、１つ又は２つ以上の水素原子が重水素で置換された出発物質を使用することによって合成される。

【０１８４】

開示される化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、それぞれ、^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I及び^{125}Iなどの、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素及びヨウ素の同位体も挙げられる。陽電子放出同位体、例えば、^{11}C、^{18}F、^{15}O、及び^{13}Nでの置換が、基質受容体占有率を調査するための陽電子放出トポグラフィ（Positron Emission Topography、ＰＥＴ）研究において有用であり得る。同位体標識された式（Ｉ）の化合物は、一般に、当業者に公知の従来の技術によって、又は以下に示す実施例に記載されるものと類似のプロセスによって、適切な同位体標識試薬を従来から使用されている非標識試薬の代わりに使用することによって調製され得る。

【０１８５】
いくつかの態様では、非経口注射用の医薬組成物は、使用直前に滅菌注射溶液又は分散液に再構成するための、医薬的に許容される滅菌水溶液もしくは非水溶液、分散液、懸濁液、もしくはエマルション、又は滅菌粉末を含む。好適な水性及び非水性の担体、希釈剤、溶媒、又はビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、カルボキシメチルセルロース、及びそれらの好適な混合物、β－シクロデキストリン、植物油（オリーブ油など）、及びオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルが挙げられる。例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用により、分散液の場合には必要な粒径の維持により、及び、界面活性剤の使用により、適当な流動性を維持することができる。これらの組成物はまた、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤などのアジュバントを含有し得る。注射可能な医薬形態の長期吸収は、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの吸収を遅延させる剤を含めることによってもたらされ得る。
【０１８６】
注射可能なデポー形態は、１つ又は２つ以上の生分解性ポリマー、例えば、ポリラクチド－ポリグリコリド、ポリ（オルトエステル）、ポリ（無水物）、及びＰＥＧなどの（ポリ）グリコール中にペプチド阻害剤のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって作製されるものを含む。ペプチドのポリマーに対する比及び用いられる具体的なポリマーの性質に応じて、ペプチド阻害剤の放出速度を制御することができる。デポー注射用製剤はまた、体組織と適合性のあるリポソーム又はマイクロエマルション中にペプチド阻害剤を封入することによっても調製される。
【０１８７】
注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通して濾過することによって、又は使用直前に滅菌水もしくは他の滅菌注射媒体中に溶解もしくは分散し得る滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。
【０１８８】
局所投与は、肺及び眼の表面を含む皮膚又は粘膜への投与を含む。吸入及び鼻腔内用のものを含む局所肺投与用の組成物は、水性及び非水性製剤中の溶液及び懸濁液を含み得、かつ、加圧されてもよく、加圧されなくてもよい乾燥粉末として調製され得る。非加圧粉末組成物では、活性成分は、細かく分割された形態であってもよく、例えば直径が最大１００マイクロメートルのサイズを有する粒子を含むより大きいサイズの医薬的に許容される不活性担体と混合して使用されてもよい。好適な不活性担体としては、ラクトースなどの糖が挙げられる。
【０１８９】
代替的に、本発明の医薬組成物を加圧し、窒素又は液化ガス噴射剤などの圧縮ガスを含有させてもよい。液化噴射剤媒体及び実際には全組成物は、活性成分がその中にいかなる実質的な程度も溶解しないようなものであってもよい。加圧組成物はまた、液体又は固体の非イオン性表面活性剤などの表面活性剤を含有していてもよく、固体アニオン性表面活性剤であってもよい。ナトリウム塩の形態の固体アニオン性表面活性剤を使用することが好ましい。
【０１９０】
局所投与の更なる形態は、眼への投与である。本発明のペプチド阻害剤は、ペプチド阻害剤が眼の角膜及び内部領域、例えば、前房、後房、硝子体、房水、硝子体液、角膜、虹彩／毛様体、レンズ、脈絡膜／網膜、及び強膜に浸透するのに十分な期間、眼表面と接触して維持されるように、医薬的に許容される眼科用ビヒクル中で送達され得る。医薬的に許容される眼科用ビヒクルは、例えば、軟膏、植物油、又は封入材料であり得る。代替的に、本発明のペプチド阻害剤は、硝子体及び房水に直接注入されてもよい。
【０１９１】
直腸又は膣に投与するための組成物は、好ましくは、本発明のペプチド阻害剤を、好適な非刺激性賦形剤又は担体、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコール、又は坐剤

ワックス（室温では固体であるが体温では液体になり、したがって、直腸又は膣腔内で溶融して活性化合物を放出する）と混合することによって調製され得る坐剤を含む。

【０１９２】

本発明のペプチド阻害剤はまた、リポソーム又は他の脂質ベースの担体中で投与されてもよい。当該技術分野で既知であるように、リポソームは、概して、リン脂質又は他の脂質物質に由来する。リポソームは、水性媒体中に分散した単層又は多層水和液晶によって形成される。リポソームを形成することができる任意の非毒性の生理学的に許容され、代謝可能な脂質を使用することができる。リポソーム形態の本組成物は、本発明のペプチド阻害剤に加えて、安定剤、防腐剤、賦形剤などを含有し得る。特定の実施形態では、脂質は、天然及び合成の両方のホスファチジルコリン（レシチン）及びセリンを含むリン脂質を含む。リポソームを形成する方法は、当該技術分野で既知である。

【０１９３】

本明細書に記載の方法又は使用における非経口投与に好適な医薬組成物は、一般に塩化ナトリウム、グリセリン、グルコース、マンニトール、ソルビトールなどを使用して、レシピエントの血液と等張にされたＩＬ－２３Ｒ阻害剤の滅菌水溶液及び／又は懸濁液を含み得る。

【０１９４】

本発明は、経口送達用の医薬組成物を提供する。本発明の組成物及びペプチド阻害剤は、本明細書に記載の方法、技術、及び／又は送達ビヒクルのいずれかに従って経口投与のために調製され得る。更に、当業者は、本発明のペプチド阻害剤が、本明細書に開示されてはいないが、当該技術分野で周知であり、ペプチドの経口送達における使用に適合する系又は送達ビヒクルに改変又は統合され得ることを理解するであろう。

【０１９５】

経口投与用製剤は、腸壁の透過性を人工的に増大させるための補助剤（例えば、レゾルシノール、並びに／又はポリオキシエチレンオレイルエーテル及びｎ－ヘキサデシルポリエチレンエーテルなどの非イオン性界面活性剤）、並びに酵素的分解を阻害するための酵素阻害剤（例えば、膵トリプシン阻害剤、ジイソプロピルフルオロリン酸（diisopropylfluorophosphate、ＤＦＦ）、又はトラシロール）を含み得る。特定の実施形態では、経口投与のための固体型剤形のペプチド阻害剤は、ショ糖、乳糖、セルロース、マンニトール、トレハロース、ラフィノース、マルチトール、デキストラン、デンプン、寒天、アルギン酸塩、キチン、キトサン、ペクチン、トラガカントガム、アラビアゴム、ゼラチン、コラーゲン、カゼイン、アルブミン、合成もしくは半合成ポリマー、又はグリセリドなどの、少なくとも１つの添加物と混合することができる。これらの経口投与用製剤はまた、他の種類の添加剤、例えば、不活性希釈剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、パラベン、ソルビン酸、アスコルビン酸、α－トコフェロールなどの保存剤、システインなどの抗酸化剤、崩壊剤、結合剤、増粘剤、緩衝剤、ｐＨ調整剤、甘味剤、香味剤、又は芳香剤を含有し得る。

【０１９６】

特定の態様では、本発明のペプチド阻害剤と共に使用するのに適合する経口剤形又は単位用量は、ペプチド阻害剤と非薬物成分又は賦形剤との混合物、並びに成分又は包装のいずれとしても見なされ得る他の再利用不可能な材料を含み得る。経口組成物は、液体、固体、及び半固体剤形のうちの少なくとも１つを含み得る。いくつかの実施形態では、有効量のペプチド阻害剤を含む経口剤形であって、丸剤、錠剤、カプセル、ゲル、ペースト、飲料、シロップ、軟膏、及び坐剤のうちの少なくとも１つを含む剤形が提供される。いくつかの例では、対象の小腸及び／又は結腸におけるペプチド阻害剤の遅延放出を達成するように設計及び構成された経口投与形態が提供される。

【０１９７】

錠剤は、賦形剤、流動促進剤、充填剤、結合剤などを含有してもよい。水性組成物は滅菌形態で調製され、経口投与以外による送達が意図される場合、一般に等張性である。組成物は、「Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｅｘｃｉｐｉｅｎ

ｔｓ」（１９８６年）に記載されているものなどの賦形剤を任意選択的に含有してもよい。賦形剤としては、アスコルビン酸及び他の抗酸化剤、キレート剤（例えば、ＥＤＴＡ）、炭水化物（例えば、デキストラン、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸など）が挙げられる。組成物のｐＨは、例えば、約３～約１１の範囲である。組成物のｐＨは、例えば、約５～約７又は約７～約１０の範囲であり得る。

【０１９８】

本発明のＩＬ－２３Ｒ阻害剤を含み得る経口医薬組成物が、小腸内のＩＬ－２３Ｒ阻害剤の放出を遅延させるように設計された腸溶性コーティングを含んでもよい。本発明は、遅延放出医薬製剤中に本発明のＩＬ－２３Ｒ阻害剤及びアプロチニンなどのプロテアーゼ阻害剤を含む医薬組成物に関する。医薬組成物（例えば、経口医薬組成物）は、約５．０以上のｐＨで胃液に可溶性である腸溶性コーティングを含み得る。そのような腸溶性コーティングは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、酢酸フタル酸セルロース、及び酢酸トリメリット酸セルロースを含むセルロースの誘導体、並びにセルロース及び他の炭水化物ポリマーの同様の誘導体などの、解離可能なカルボン酸基を有するポリマーを含み得る。

【０１９９】

ＩＬ－２３Ｒ阻害剤を含む本発明のＩＬ－２３Ｒ阻害剤含有経口医薬組成物は、対象の下部消化器系内において制御された様式で医薬組成物を保護及び放出するように、かつ全身性の副作用を回避するように設計された腸溶性コーティングを含み得る。腸溶性コーティングに加えて、本発明のペプチド阻害剤は、任意の適合性経口薬物送達系又は成分内に封入、コーティング、結合、又は他の方法で会合され得る。例えば、いくつかの実施形態では、本発明のＩＬ－２３Ｒ阻害剤は、高分子ヒドロゲル、ナノ粒子、微小球、ミセル、及び他の脂質系のうちの少なくとも１つを含む脂質担体系で提供される。

【０２００】

小腸における本発明のＩＬ－２３Ｒ阻害剤のペプチド分解の問題を克服するために、医薬組成物は、本発明のペプチド阻害剤が含有され、それによって、ヒドロゲルポリマーが、小腸及び／又は結腸内のタンパク質分解からＩＬ－２３Ｒ阻害剤を保護する、ヒドロゲルポリマー担体系を含み得る。ＩＬ－２３Ｒ阻害剤は、更に、溶解速度を増大させ、ペプチドの腸吸収を増強するように設計された担体系と共に使用するのに適合するように製剤化され得る。これらの方法は、ペプチドのＧＩ管透過を増加させるためのリポソーム、ミセル、及びナノ粒子の使用を含む。

【０２０１】

経口送達用の医薬品を提供するために、様々な生物応答系を１つ又は２つ以上の本発明のＩＬ－２３Ｒ阻害剤と組み合わせてもよい。例えば、本発明のＩＬ－２３Ｒ阻害剤を、ヒドロゲル及び水素結合基を有する粘膜付着性ポリマー（例えば、ＰＥＧ、ポリ（メタクリル）酸［ＰＭＡＡ］、セルロース、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）、キトサン及びアルギン酸塩）などの生物応答系と組み合わせて使用して、経口投与用の治療剤を提供してもよい。

【０２０２】

特定の態様では、医薬組成物及び製剤は、本発明のＩＬ－２３Ｒ阻害剤と、１つもしくは２つ以上の吸収促進剤、酵素阻害剤、又は粘膜付着ポリマーと、を含み得る。一実施形態では、吸収促進剤は、腸透過促進剤であってもよい。

【０２０３】

本発明のＩＬ－２３Ｒ阻害剤は、例えば、エマルション、リポソーム、ミクロスフェア、又はナノ粒子などの製剤ビヒクルに製剤化されてもよい。

【０２０４】

本発明は、増加した半減期を有する本発明のＩＬ－２３Ｒ阻害剤で対象を治療する方法を提供する。一態様では、本発明は、治療有効量を１日１回（ｑ．ｄ．）又は１日２回（ｂ．ｉ．ｄ．）投与するのに十分な、インビトロ又はインビボ（例えば、ヒト対象に投与

するとき）で少なくとも数時間～１日の半減期を有するペプチド阻害剤を提供する。特定の実施形態では、ＩＬ－２３Ｒ阻害剤は、治療有効量を週１回（ｑ．ｗ．）投与するのに十分な、３日間以上の半減期を有する。特定の実施形態では、ＩＬ－２３Ｒ阻害剤は、治療有効量を２週間に１回（ｂ．ｉ．ｗ．）又は月１回投与するのに十分な、８日間以上の半減期を有する。特定の実施形態では、ＩＬ－２３Ｒ阻害剤は、非誘導体化又は非修飾ペプチド阻害剤と比較して、より長い半減期を有するように誘導体化又は修飾される。特定の実施形態では、ＩＬ－２３Ｒ阻害剤は、血清半減期を増加させるための１つ又は２つ以上の化学修飾を含む。

【０２０５】

本明細書に記載の治療又は送達系のうちの少なくとも１つで使用される場合、本発明のペプチド阻害剤は、純粋な形態で、又はそのような形態が存在する場合、医薬的に許容される塩形態で用いられ得る。

【０２０６】

本発明のＩＬ－２３Ｒ阻害剤及び組成物の総１日使用量は、妥当な医学的判断の範囲内で主治医によって決定され得る。任意の具体的な対象についての特定の治療有効用量レベルは、以下を含む様々な要因に依存する：ａ）治療される障害及び障害の重症度；ｂ）用いられる特定の化合物の活性；ｃ）用いられる具体的な組成物、患者の年齢、体重、全身健康、性別、及び食事；ｄ）用いられる特定のペプチド阻害剤の投与時間、投与経路、及び排出速度；ｅ）治療期間；ｆ）用いられる特定のペプチド阻害剤と組み合わせて又は同時に使用される薬物、並びに医療分野で周知の同様の要因。

【０２０７】

具体的な実施形態では、単回又は分割用量でヒト又は他の哺乳動物宿主に投与される本発明のＩＬ－２３Ｒ阻害剤の総１日用量は、例えば、１日に０．０００１～３００ｍｇ／ｋｇ（体重）又は１日に１～３００ｍｇ／ｋｇ（体重）の量であり得る。

【０２０８】

組成物は、好都合には単位剤形で提供されてもよく、医薬の分野で周知の方法のいずれかによって調製することができる。技術及び組成物は、一般に、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ）に見出される。このような方法は、活性成分を１つ又は２つ以上の副成分を構成する担体と会合させるステップを含む。一般に、組成物は、均一かつ均質に有効成分を液体担体もしくは微粉化固体担体又はその両方と会合させ、次いで、必要であれば、生成物を成形することによって調製される。

【０２０９】

経口投与に適した組成物は、各々が所定量の活性成分を含有するカプセル剤、カシェ剤又は錠剤などの個別単位として；粉末又は顆粒として；水性又は非水性液体中の溶液又は懸濁液として；又は水中油型液体エマルションもしくは油中水型液体エマルションとして提供することができる。活性成分はまた、ボーラス、舐剤又はペーストとして投与され得る。活性成分は、バッカル剤又は舌下製剤として投与されてもよい。バッカル剤又は舌下製剤は、口腔膜及び／又は舌下膜を通過する輸送のために活性成分を放出するマトリックス中に活性成分を含んでもよい。バッカル剤又は舌下製剤は、口腔膜及び／又は舌下膜を通過する輸送のために所定の速度で活性化合物を放出する速度制御マトリックスを更に含んでもよい。バッカル剤又は舌下製剤は、（ｉ）味マスキング剤、（ｉｉ）促進剤、（ｉｉｉ）錯化剤、及びそれらの混合物；並びに（ｉｖ）他の医薬的に許容される担体及び／又は賦形剤からなる群から選択される１つ又は２つ以上の化合物を更に含んでもよい。促進剤は、透過促進剤であってもよい。

【０２１０】

錠剤は、任意選択的に、１つ又は２つ以上の副成分と共に、圧縮又は成形によって作製される。圧縮錠剤は、粉末や顆粒などの流動性のある形態の活性成分を、任意選択的に結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、防腐剤、界面活性剤又は分散剤と混合して、適切な機械で圧縮することにより調製することができる。成形錠剤は、粉末状の活性成分を不活性液体

希釈剤で湿らせた混合物を適切な機械で成形することにより作製することができる。
錠剤は、任意選択的にコーティングするか又は刻み目を付けることができ、また任意選択的に、錠剤からの活性成分の徐放又は制御放出を提供するように製剤化することができる。

【０２１１】

Ｖ．腸炎の非侵襲的検出

本発明のＩＬ－２３Ｒ阻害剤は、ｍｉｃｒｏＰＥＴイメージングによる腸炎症の検出、評価、及び診断に使用され得、当該ペプチド阻害剤は、非侵襲的診断手順の一部として、キレート基又は検出可能な標識で標識される。特定の実施形態では、本発明のＩＬ－２３Ｒ阻害剤は、二官能性キレート剤と共役する。特定の実施形態では、本発明のＩＬ－２３Ｒ阻害剤は放射性標識されている。次いで、標識されたＩＬ－２３Ｒ阻害剤は、対象に経口投与又は直腸内投与される。特定の実施形態では、標識されたＩＬ－２３Ｒ阻害剤は、飲料水に含まれる。ＩＬ－２３Ｒ阻害剤の取り込みに続いて、ｍｉｃｒｏＰＥＴイメージングを使用して、対象の腸及び消化路全体を通して炎症を可視化することができる。

【０２１２】

ＶＩ．治療方法及び／又は使用方法

本発明は、ＩＬ－２３又はＩＬ－２３Ｒと関連する病態又は適応症（例えば、ＩＬ－２３／ＩＬ－２３Ｒシグナル伝達経路の活性化）に罹患している対象を治療する方法であって、本明細書に開示するＩＬ－２３Ｒ阻害剤を当該対象に投与することを含む方法に関する。一態様では、本発明は、不適切な、無秩序な、又は増加したＩＬ－２３又はＩＬ－２３Ｒの活性又はシグナル伝達を特徴とする病態又は適応症に罹患している対象を治療する方法であって、当該対象におけるＩＬ－２３のＩＬ－２３Ｒへの結合を（部分的に又は完全に）阻害するのに十分な量で本発明のペプチド阻害剤を個体に投与することを含む方法に関する。ＩＬ－２３のＩＬ－２３Ｒへの結合の阻害は、対象の特定の器官又は組織、例えば、胃、小腸、大腸／結腸、腸粘膜、粘膜固有層、パイエル板、腸間膜リンパ節、又はリンパ管で生じ得る。

【０２１３】

本発明は、本明細書に記載のペプチド阻害剤を、それを必要とする対象に提供することを含む方法に関する。これを必要としている対象は、ＩＬ－２３／ＩＬ－２３Ｒと関連する疾患又は障害を発症するリスクがあると診断又は決定されたことがある対象であり得る。対象は、哺乳動物であり得る。対象は、特にヒトであり得る。

【０２１４】

本発明のＩＬ－２３Ｒ阻害剤を使用した治療によって治療される疾患又は障害は、自己免疫性炎症及び関連する疾患及び障害、例えば、多発性硬化症、喘息、リウマチ性関節炎、腸の炎症、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、若年性ＩＢＤ、青年期ＩＢＤ、クローン病、潰瘍性大腸炎、サルコイドーシス、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎（体軸性脊椎関節炎）、乾癬性関節炎、又は乾癬であり得る。具体的には、疾患又は障害は、乾癬（例えば、尋常性乾癬、滴状乾癬、反対型乾癬、膿疱性乾癬、掌蹠膿疱症、尋常性乾癬、又は乾癬性紅皮症）、アトピー性皮膚炎、異所性ざ瘡、潰瘍性大腸炎、クローン病、セリアック病（非熱帯性スプルー）、血清陰性関節症に関連する腸症、顕微鏡的大腸炎、コラーゲン大腸炎、好酸球性胃腸炎／食道炎、放射線又は化学療法に関連する大腸炎；白血球接着不全症－１のように自然免疫の障害と関連する大腸炎；慢性肉芽腫性疾患、１ｂ型糖原病、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、ウィスコット・アルドリッチ症候群、嚢炎、直腸結腸切除術及び回腸肛門吻合術後に生じる嚢炎、消化器癌、膵炎、インスリン依存性糖尿病、乳房炎、胆嚢炎、胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、ウイルス関連腸症、胆管周囲炎、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、ぶどう膜炎、又は移植片対宿主病であり得る。

【０２１５】

本発明は、対象の炎症性疾患を治療するためのＩＬ－２３Ｒ阻害剤の方法又は使用であって、治療有効量の本発明のＩＬ－２３Ｒ阻害剤又はその医薬的に許容される溶媒和物も

しくは塩、又は本発明のＩＬ－２３阻害剤を含む本明細書に開示される組成物を対象に投与することを含む方法又は使用に関する。いくつかの態様では、本発明は、対象の炎症性疾患を治療する方法であって、治療有効量の本発明のＩＬ－２３Ｒ阻害剤又は医薬的に許容されるその溶媒和物もしくは塩、又は本発明の組成物を対象に投与することを含む方法を提供する。本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩もしくは組成物での治療に好適な炎症性疾患は、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、クローン病（ＣＤ）、潰瘍性大腸炎（Ulcerative Colitis、ＵＣ）、乾癬（ＰｓＯ）、又は乾癬性関節炎（Psoriatic Arthritis、ＰｓＡ）などを含み得るが、これらに限定されない。治療される炎症性疾患は、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、クローン病、又は潰瘍性大腸炎であり得る。治療される炎症性疾患は、乾癬又は乾癬性関節炎から選択されてもよい。治療される炎症性疾患は、乾癬であり得る。治療される炎症性疾患は、乾癬性関節炎であり得る。治療される炎症性疾患は、ＩＢＤであり得る。

【０２１６】

本発明は、本明細書に開示されるＩＬ－２３Ｒ阻害剤（例えば、式（Ｉ）～（ＸＸ）又は表１Ａ～１Ｈのいずれかのペプチド阻害剤又はＩＬ－２３Ｒ）を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の炎症性疾患を治療する方法に関する。炎症性疾患は、ＩＢＤ、クローン病又は潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤは潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤはクローン病であり得る。一態様では、炎症性疾患は、乾癬（ＰｓＯ）又は乾癬性関節炎（ＰｓＡ）であり得る。

【０２１７】

本発明は、式（Ｉ）のＩＬ－２３Ｒ阻害剤を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の炎症性疾患を治療する方法に関する。炎症性疾患は、ＩＢＤ、クローン病又は潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤは潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤはクローン病であり得る。一態様では、炎症性疾患は、乾癬（ＰｓＯ）又は乾癬性関節炎（ＰｓＡ）であり得る。

【０２１８】

本発明は、式ＩのＩＬ－２３Ｒ阻害剤を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の炎症性疾患を治療する方法に関する。炎症性疾患は、ＩＢＤ、クローン病、又は潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤは潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤはクローン病であり得る。一態様では、炎症性疾患は、乾癬（ＰｓＯ）又は乾癬性関節炎（ＰｓＡ）であり得る。

【０２１９】

本発明は、式ＩＩのＩＬ－２３Ｒ阻害剤を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の炎症性疾患を治療する方法に関する。炎症性疾患は、ＩＢＤ、クローン病又は潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤは潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤはクローン病であり得る。一態様では、炎症性疾患は、乾癬（ＰｓＯ）又は乾癬性関節炎（ＰｓＡ）であり得る。

【０２２０】

本発明は、式ＩＩＩのＩＬ－２３Ｒ阻害剤を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の炎症性疾患を治療する方法に関する。炎症性疾患は、ＩＢＤ、クローン病又は潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤは潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤはクローン病であり得る。一態様では、炎症性疾患は、乾癬（ＰｓＯ）又は乾癬性関節炎（ＰｓＡ）であり得る。

【０２２１】

本発明は、式ＩＶのＩＬ－２３Ｒ阻害剤を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の炎症性疾患を治療する方法に関する。炎症性疾患は、ＩＢＤ、クローン病又は潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤは潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤはクローン病であり得る。一態様では、炎症性疾患は、乾癬（ＰｓＯ）又は乾癬性関節炎（ＰｓＡ）であり得る。

【０２２２】

本発明は、式ＶのＩＬ－２３Ｒ阻害剤を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の炎症性疾患を治療する方法に関する。炎症性疾患は、ＩＢＤ、クローン病、又は潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤは潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤはクローン病であり得る。一態様では、炎症性疾患は、乾癬（ＰｓＯ）又は乾癬性関節炎（ＰｓＡ）であり得る。

【０２２３】

本発明は、式ＶＩのＩＬ－２３Ｒ阻害剤を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の炎症性疾患を治療する方法に関する。炎症性疾患は、ＩＢＤ、クローン病又は潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤは潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤはクローン病であり得る。一態様では、炎症性疾患は、乾癬（ＰｓＯ）又は乾癬性関節炎（ＰｓＡ）であり得る。

【０２２４】

本発明は、式ＶＩＩのＩＬ－２３Ｒ阻害剤を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の炎症性疾患を治療する方法に関する。炎症性疾患は、ＩＢＤ、クローン病又は潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤは潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤはクローン病であり得る。一態様では、炎症性疾患は、乾癬（ＰｓＯ）又は乾癬性関節炎（ＰｓＡ）であり得る。

【０２２５】

本発明は、式ＶＩＩＩのＩＬ－２３Ｒ阻害剤を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の炎症性疾患を治療する方法に関する。炎症性疾患は、ＩＢＤ、クローン病又は潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤは潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤはクローン病であり得る。一態様では、炎症性疾患は、乾癬（ＰｓＯ）又は乾癬性関節炎（ＰｓＡ）であり得る。

【０２２６】

本発明は、式ＩＸのＩＬ－２３Ｒ阻害剤を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の炎症性疾患を治療する方法に関する。炎症性疾患は、ＩＢＤ、クローン病又は潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤは潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤはクローン病であり得る。一態様では、炎症性疾患は、乾癬（ＰｓＯ）又は乾癬性関節炎（ＰｓＡ）であり得る。

【０２２７】

本発明は、式ＸのＩＬ－２３Ｒ阻害剤を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の炎症性疾患を治療する方法に関する。炎症性疾患は、ＩＢＤ、クローン病、又は潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤは潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤはクローン病であり得る。一態様では、炎症性疾患は、乾癬（ＰｓＯ）又は乾癬性関節炎（ＰｓＡ）であり得る。

【０２２８】

本発明は、式ＸＩのＩＬ－２３Ｒ阻害剤を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の炎症性疾患を治療する方法に関する。炎症性疾患は、ＩＢＤ、クローン病又は潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤは潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤはクローン病であり得る。一態様では、炎症性疾患は、乾癬（ＰｓＯ）又は乾癬性関節炎（ＰｓＡ）であり得る。

【０２２９】

本発明は、式ＸＩＩのＩＬ－２３Ｒ阻害剤を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の炎症性疾患を治療する方法に関する。炎症性疾患は、ＩＢＤ、クローン病又は潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤは潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤはクローン病であり得る。一態様では、炎症性疾患は、乾癬（ＰｓＯ）又は乾癬性関節炎（ＰｓＡ）であり得る。

【０２３０】

本発明は、式ＸＩＩＩのＩＬ－２３Ｒ阻害剤を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の炎症性疾患を治療する方法に関する。炎症性疾患は、ＩＢＤ、クローン病又

は潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤは潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤはクローン病であり得る。一態様では、炎症性疾患は、乾癬（ＰｓＯ）又は乾癬性関節炎（ＰｓＡ）であり得る。

【０２３１】

本発明は、式ＸＩＶのＩＬ－２３Ｒ阻害剤を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の炎症性疾患を治療する方法に関する。炎症性疾患は、ＩＢＤ、クローン病又は潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤは潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤはクローン病であり得る。一態様では、炎症性疾患は、乾癬（ＰｓＯ）又は乾癬性関節炎（ＰｓＡ）であり得る。

【０２３２】

本発明は、式ＸＶのＩＬ－２３Ｒ阻害剤を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の炎症性疾患を治療する方法に関する。炎症性疾患は、ＩＢＤ、クローン病又は潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤは潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤはクローン病であり得る。一態様では、炎症性疾患は、乾癬（ＰｓＯ）又は乾癬性関節炎（ＰｓＡ）であり得る。

【０２３３】

本発明は、式ＸＶＩのＩＬ－２３Ｒ阻害剤を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の炎症性疾患を治療する方法に関する。炎症性疾患は、ＩＢＤ、クローン病又は潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤは潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤはクローン病であり得る。一態様では、炎症性疾患は、乾癬（ＰｓＯ）又は乾癬性関節炎（ＰｓＡ）であり得る。

【０２３４】

本発明は、式ＸＶＩＩのＩＬ－２３Ｒ阻害剤を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の炎症性疾患を治療する方法に関する。炎症性疾患は、ＩＢＤ、クローン病又は潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤは潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤはクローン病であり得る。一態様では、炎症性疾患は、乾癬（ＰｓＯ）又は乾癬性関節炎（ＰｓＡ）であり得る。

【０２３５】

本発明は、式ＸＶＩＩＩのＩＬ－２３Ｒ阻害剤を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の炎症性疾患を治療する方法に関する。炎症性疾患は、ＩＢＤ、クローン病又は潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤは潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤはクローン病であり得る。一態様では、炎症性疾患は、乾癬（ＰｓＯ）又は乾癬性関節炎（ＰｓＡ）であり得る。

【０２３６】

本発明は、式ＸＩＸのＩＬ－２３Ｒ阻害剤を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の炎症性疾患を治療する方法に関する。炎症性疾患は、ＩＢＤ、クローン病又は潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤは潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤはクローン病であり得る。一態様では、炎症性疾患は、乾癬（ＰｓＯ）又は乾癬性関節炎（ＰｓＡ）であり得る。

【０２３７】

本発明は、式ＸＸのＩＬ－２３Ｒ阻害剤を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の炎症性疾患を治療する方法に関する。炎症性疾患は、ＩＢＤ、クローン病又は潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤは潰瘍性大腸炎であり得る。一態様では、ＩＢＤはクローン病であり得る。一態様では、炎症性疾患は、乾癬（ＰｓＯ）又は乾癬性関節炎（ＰｓＡ）であり得る。

【０２３８】

本発明は、細胞上のＩＬ－２３ＲへのＩＬ－２３の結合を阻害する方法であって、ＩＬ－２３Ｒを本明細書に開示される受容体のペプチド阻害剤と接触させることを含む方法に関する。細胞は、哺乳動物細胞であり得る。この方法は、インビトロ又はインビボで実施され得る。結合の阻害は、当該技術分野で既知の様々な慣習的な実験方法及びアッセイに

よって決定され得る。

【０２３９】

本発明は、ＩＬ－２３又はＩＬ－２３Ｒシグナル伝達（又はＩＬ－２３のＩＬ－２３Ｒへの結合）を選択的に阻害することを、（例えば、それを必要とする対象などの）対象において行う方法であって、本明細書に記載のＩＬ－２３Ｒのペプチド阻害剤を当該対象に提供することを含む方法に関する。本発明は、ＩＬ－２３又はＩＬ－２３Ｒシグナル伝達（又はＩＬ－２３のＩＬ－２３Ｒへの結合）を選択的に阻害することを、（例えば、それを必要とする対象などの）対象のＧＩ管において行う方法であって、経口投与によって本発明のＩＬ－２３Ｒのペプチド阻害剤を当該対象に提供することを含む方法を含み、提供する。投与されたペプチド阻害剤へのＧＩ組織（例えば、小腸又は結腸）の曝露は、血液中の曝露（レベル）よりも少なくとも１０倍、少なくとも２０倍、少なくとも５０倍、又は少なくとも１００倍大きくてもよい。具体的な実施形態では、本発明は、ＩＬ２３又はＩＬ２３Ｒシグナル伝達（又はＩＬ２３のＩＬ２３Ｒへの結合）を選択的に阻害することを、（例えば、それを必要とする対象などの）対象のＧＩ管において行う方法であって、ペプチド阻害剤を当該対象に提供することを含み、当該ペプチド阻害剤が、ＩＬ－６とＩＬ－６Ｒとの間の相互作用を遮断せず、又はＩＬ－１２シグナル伝達経路を拮抗する方法を含む。更なる関連する実施形態では、本発明は、ＧＩの炎症及び／又はＧＩへの好中球浸潤を阻害する方法であって、それを必要とする対象に本発明のペプチド阻害剤を提供することを含む、方法を含む。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、本発明のペプチド阻害剤（すなわち、第１の治療剤）を、第２の治療剤と組み合わせて（例えば、それを必要とする対象などの）対象に提供することを含む。特定の実施形態では、第２の治療剤は、ペプチド阻害剤が対象に投与される前に及び／又は同時に及び／又は後に当該対象に提供される。具体的な実施形態では、第２の治療薬は、抗炎症剤である。特定の実施形態では、第２の治療剤は、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド、又は免疫調節剤である。特定の実施形態では、方法は、対象に第３の治療剤を投与することを含む。特定の実施形態では、第２の治療剤は、ＩＬ－２３又はＩＬ－２３Ｒに結合する抗体である。

【０２４０】

本発明は、細胞によるＩＬ－２３シグナル伝達を阻害する方法であって、ＩＬ－２３Ｒを本明細書に記載のペプチド阻害剤と接触させることを含む方法に関する。特定の実施形態では、細胞は、哺乳動物細胞である。具体的な実施形態では、この方法は、インビトロ又はインビボで行われる。具体的な実施形態では、ＩＬ－２３シグナル伝達の阻害は、細胞内のホスホＳＴＡＴ３レベルの変化を測定することによって決定され得る。

【０２４１】

前述の方法のいずれかにおいて、対象へのＩＬ－２３Ｒ阻害剤投与は、経口で行われ得るが、他の投与経路は除外されない。他の投与経路としては、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、経皮、局所、口腔内又は眼経路が挙げられるが、これらに限定されない。対象に投与される本明細書に記載のペプチド阻害剤又はＩＬ－２３Ｒ（例えば、式（Ｉ）～式（ＸＸ）もしくは表１Ａ～１Ｈのいずれかの化合物、又はその塩もしくは溶媒和物）の投与量は、その重症度を含む治療される疾患又は状態、及び年齢、体重、性別などを含む要因を考慮して、当業者によって決定され得る。例示的な用量範囲としては、約１ｍｇ～約１０００ｍｇ、又は約１ｍｇ～約５００ｍｇ、約１ｍｇ～約１００ｍｇ、約１０ｍｇ～約５０ｍｇ、約２０ｍｇ～約４０ｍｇ、又は約２０ｍｇ～約３０ｍｇが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載されるペプチド阻害剤又はＩＬ－２３Ｒの用量範囲は、約６００ｍｇ～約１０００ｍｇであり得る。本明細書に記載されるペプチド阻害剤又はＩＬ－２３Ｒの用量範囲は、約３００ｍｇ～約６００ｍｇであり得る。本明細書に記載されるペプチド阻害剤又はＩＬ－２３Ｒの用量範囲は、約５ｍｇ～約３００ｍｇであり得る。本明細書に記載されるペプチド阻害剤又はＩＬ－２３Ｒの用量範囲は、約２５ｍｇ～約１５０ｍｇであり得る。本明細書に記載されるペプチド阻害剤又はＩＬ－２３Ｒの用量範囲は、約２５ｍｇ～約１００ｍｇであり得る。本明細書に記載されるペプチド阻害剤又はＩＬ－２３Ｒの用量範囲は、約１ｍｇ～約１００ｍｇの用量範囲で存在し得る。本明

細書に記載されるペプチド阻害剤又はＩＬ－２３Ｒの用量範囲は、約２０ｍｇ～約４０ｍｇの用量範囲で存在し得る。本明細書に記載されるペプチド阻害剤又はＩＬ－２３Ｒの用量範囲は、約２０ｍｇ～約３０ｍｇの用量範囲で存在し得る。

【０２４２】

ＶＩＩ．特定の態様

以下の態様は、本発明を例示する。これらの態様は、本発明の範囲を限定することを意図するものではなく、むしろ、本発明の化合物、組成物、及び方法を調製及び使用するための指針を当業者に提供することを意図している。本発明の特定の態様が記載されているが、当業者は、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく様々な変更及び修正を行うことができることを理解するであろう。

１．以下のアミノ酸配列を含む式（Ｉ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって、

Ｒ１－Ｘ４－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－ＡＥＦ－Ｘ１１－Ｘ１２－Ｘ１３－Ｎ－Ｘ１５－ｍｅＧ－Ｒ２（Ｉ）

式中、

Ｒ１は、７Ａｈｐ、６Ａｈｘ、５Ａｖａ、ＰＥＧ２、ＡＥＥＰ、又はＡＥＥＰ（Ｎｓ）であり；

Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ５は、Ｎ又はＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であり；

Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、３Ｐｙａ、７（２ＣｌＰｈ）Ｗ、７（３（１ＮＭｅｐｉｐ）ｐｙｒａｚ）Ｗ、７（３（６ＡｚａＩｎｄ１Ｍｅ））Ｗ、７（３ＣＦ３ＴＡＺＰ）Ｗ、７（３ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（３ＮＰｙｒａｚＰｈ）Ｗ、７（３ＮｐｙｒｌｏｎｅＰｈ）Ｗ、７（３ＵｒＰｈ）Ｗ、

７（４（ＣｐＣＮＰｈ））Ｗ、７（４ＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（４ＯＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＯＭｅＰｈ）Ｗ、７（４Ｐａｚ）Ｗ、

７（５（２（４ＯＭｅＰｈ）Ｐｙｒ））Ｗ、７（５（Ｉｎａ７Ｐｙｒ））Ｗ、７（６（１）７ｄＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（６（２ＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、

７（７（１２４ＴＡＺＰ））Ｗ、７（７Ｉｍｚｐｙ）Ｗ、７ＢｒＷ、７ＥｔＷ、７ＰｈＷ、７ＰｙｒＷ、Ａ、ＢＴ、又はＤ７ＭｅＷであり；

Ｘ８は、Ｋ（Ａｃ）、Ｑ、Ｋ（ＮＭｅＡｃ）、Ｋ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）、ｄＫ（Ａｃ）、ｄＱ、ｄＫ（ＮＭｅＡｃ）、又はｄＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であり；

Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；

Ｘ１２は、ＴＨＰ又はａＭｅＫであり；

Ｘ１３は、Ｅ、ｄＥ、ｈＥ、ｄｈＲ、Ｄ、ｄＤ、ｈＳｅｒ、又はｄｈＳｅｒであり；

Ｘ１５は、３Ｐｙａ、３ＭｅＨ、Ｈ、Ｆ、ｈＦ、Ｙ、ｄＹ、Ｙ（ＣＨＦ２）、ＰＡＦ、ｏＡＭＰｈｅ、Ｆ（ＣＦ３）、ｄＰａｆ、ｄ３Ｐｙａ、

ＡＣＩＰＡ（ＳＲ）、６ＯＨ３Ｐｙａ、５ＰｙｒｉｍｉｄＡｌａ、５ＭｅＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、５ＭｅＨ、５ＡｍＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４ＴｒｉａｚｏｌＡｌａ、４ＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４Ｐｙａ、３ＱｕｉｎｏｌＡｌａ、３ＯＨＰｈｅ、３ＡｍＰｙｒａｚｏｌＡｌａ、２ＡｍＴｙｒ、１ＭｅＨ、ＴＨＰ、ｂＡｌａ、ＮＭｅｄＹ、Ｋ、ｄＫ、ＮＭｅＹ、Ｎ、ｄＨ、ｄＮ、ｄＬ、Ａｉｂ、もしくはＬであるか、又は存在せず；

Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり、各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されており；

インターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤は、Ｘ４とＸ９との間の第１の

ジスルフィド結合又はチオエーテル結合、及びＲ１とＸ１３との間の第２のアミド結合又はチオエーテル結合（ｐＦＳとＤａｐ（ｐＦ）との間）によって環化されている、
二環式ペプチド阻害剤。
２．Ｘ１１は２Ｎａｌである、態様１の二環式ペプチド阻害剤。
３．Ｘ７はＷ又は７ＭｅＷである、態様１又は２のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。
４．Ｘ１５は、３Ｐｙａ、Ｈ、３ＭｅＨ、又はＦである、態様１～３のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。
５．以下のアミノ酸配列を含む式（ＩＩ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって、
Ｒ１－Ｘ３－Ｘ４－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｋ（Ａｃ）－Ｘ９－ＡＥＦ－Ｘ１１－ＴＨＰ－Ｘ１３－Ｎ－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｒ２（ＩＩ）
式中、
Ｒ１は、ＧＡＢＡ、ｐＦＳ、ｂＡｌａ、又は（ＨＯＣ１６ｇＥＰＥＧ２ＰＥＧ２）ｏｒｎであり；
Ｘ３は、ｄＲ、Ｇ、ｄＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）Ｒ、又はＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であり；
Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ５は、Ｎ又はＱであり；
Ｘ７は、７ＭｅＷ又はＷであり；
Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；
Ｘ１３は、Ｅ、ｄＥ、Ｄ、ｄＤ、Ｄａｐ（ｐＦ（６））、又はｄＤａｐ（ｐＦ（６））であり；
Ｘ１５は、３Ｐｙａ、３ＭｅＨ、Ｈ、Ｆ、ｈＦ、Ｙ、ｄＹ、Ｙ（ＣＨＦ２）、ＰＡＦ、ｏＡＭＰｈｅ、Ｆ（ＣＦ３）、ｄＰａｆ、ｄ３Ｐｙａ、ＡＣＩＰＡ（ＳＲ）、６ＯＨ３Ｐｙａ、５ＰｙｒｉｍｉｄＡｌａ、５ＭｅＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、５ＭｅＨ、５ＡｍＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４ＴｒｉａｚｏｌＡｌａ、４ＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４Ｐｙａ、３ＱｕｉｎｏｌＡｌａ、３ＯＨＰｈｅ、３ＡｍＰｙｒａｚｏｌＡｌａ、２ＡｍＴｙｒ、１ＭｅＨ、ＴＨＰ、ｂＡｌａ、ＮＭｅｄＹＫ、ｄＫ、ＮＭｅＹ、ＮＭｅｄＹ、Ｎ、ｄＨ、ｄＮ、ｄＬ、Ａｉｂ、もしくはＬであるか、又は存在せず；
Ｘ１６は、ｍｅＧ、４（Ｒ）ＯＨＰｒｏ、４（Ｓ）ＡｍｉｎｏＰｒｏ、４ｄｉＦＰｒｏ、５（Ｒ）ｄｉＭｅＰｒｏ、ａＭｅＰ、Ｎ（３ＡｍＢｅｎｚｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｃｙｃｌｏｈｅｘｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｉｓｏｂｕｔｙｌ）Ｇｌｙ、Ｐ、ｄＰ、Ｋ、ｄＫ、Ｅ、ｄＥ、Ｒ、ｄＲ、Ｄ、もしくはｄＤであるか、又は存在せず；
Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり、各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されており；
インターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤は、Ｘ４とＸ９との間の第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合、及びＲ１とＸ１３との間の（ｐＦＳとＤａｐ（ｐＦ（６））との間）のチオエーテルの第２のアミド結合によって環化されている、
二環式ペプチド阻害剤。
６．Ｘ１１は２Ｎａｌである、態様５の二環式ペプチド阻害剤。
７．Ｘ１５は３Ｐｙａ又はＴＨＰである、態様５又は６のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。
８．Ｘ１６はｍｅＧであるか、又は存在しない、態様５～７のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。

９．以下のアミノ酸配列を含む式（ＩＩＩ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって、
Ｒ１－Ｘ３－Ｘ４－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－Ｘ１０－Ｘ１１－Ｘ１２－Ｘ１３－Ｎ－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｒ２（ＩＩＩ）
式中、
Ｒ１は、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{4}$アルキルＣ（Ｏ）－、又はＣｌ、Ｆ、シアノで置換された$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{4}$アルキルＣ（Ｏ）－、５ｃｐａ、ｃＰＥＧ３ａＣＯ、あるいは－Ｈであり；
Ｘ３は、Ｒ５Ｈ、Ｓ５Ｈ、Ｒ６Ｈ、Ｓ６Ｈ、Ｒ７Ｈ、Ｓ７Ｈ、Ｋ、ｄＫ、Ｏｒｎ、ｄ－Ｏｒｎ、Ｄａｐ、ｄＤａｐ、Ｄａｂ（ＣＯＣＨ２）、ｄＤａｂ（ＣＯＣＨ２）、ｄｈＥ、ｈＥ、ｈＫ、ｄｈＫであり；Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ５は、Ｎ、Ｑ、又はＮ（Ｎ（Ｍｅ）２）であり；
Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、３Ｐｙａ、７（２ＣｌＰｈ）Ｗ、７（３（１ＮＭｅｐｉｐ）ｐｙｒａｚ）Ｗ、７（３（６ＡｚａＩｎｄ１Ｍｅ））Ｗ、７（３ＣＦ３ＴＡＺＰ）Ｗ、７（３ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（３ＮＰｙｒａｚＰｈ）Ｗ、７（３ＮｐｙｒｌｏｎｅＰｈ）Ｗ、７（３ＵｒＰｈ）Ｗ、
７（４（ＣｐＣＮＰｈ））Ｗ、７（４ＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（４ＯＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＯＭｅＰｈ）Ｗ、７（４Ｐａｚ）Ｗ、
７（５（２（４ＯＭｅＰｈ）Ｐｙｒ））Ｗ、７（５（Ｉｎａ７Ｐｙｒ））Ｗ、７（６（１）７ｄＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（６（２ＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、
７（７（１２４ＴＡＺＰ））Ｗ、７（７Ｉｍｚｐｙ）Ｗ、７ＢｒＷ、７ＥｔＷ、７ＰｈＷ、７ＰｙｒＷ、Ａ、ＢＴ、又はＤ７ＭｅＷであり；
Ｘ８は、Ｋ（Ａｃ）、Ｑ、Ｋ（ＮＭｅＡｃ）、ｄＫ（Ａｃ）、ｄＱ、又はｄＫ（ＮＭｅＡｃ）であり；
Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ１０は、ＡＥＦ又はＴＭＡＰＦであり；
Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；
Ｘ１２は、ＴＨＰ、Ａｃｐｘ、又はａＭｅＫであり；
Ｘ１３は、Ｒ５Ｈ、Ｒ６Ｈ、Ｒ７Ｈ、Ｓ５Ｈ、Ｓ６Ｈ、Ｓ７Ｈ、Ｃ、Ｅ、ｈＥ、ＫＮＭｅ、ｄＣ、ｄＥ、ｄｈＥ、又はｄＫＮＭｅであり；
Ｘ１５は、３Ｐｙａ、ｂＡｌａ、ＴＨＰ、ｄＫ、又はａＭｅＰｈｅであり；
Ｘ１６は、ｍｅＧ、ＮＭｅｄＹであるか、又は存在せず；
Ｒ２は、$－ＮＨ_{2}$、Ｎ（Ｈ）（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{4}$アルキル）、－ＨＮ（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{4}$アルキル）、－Ｎ（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{4}$アルキル）$_{2}$であり、各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノでアルキル置換されており；
インターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤は、Ｘ４とＸ９との間の第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合、及びＸ３とＸ１３との間の第２のアミド結合、チオエーテル結合、又は脂肪族（閉環メタセシス「ＲＣＭ」反応から生成される）結合によって環化されている、
二環式ペプチド阻害剤。
１０．Ｘ１１は２Ｎａｌである、態様９の二環式ペプチド阻害剤。
１１．態様９又は１０のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤であって、
（ｉ）Ｘ７はＷ又は７ＭｅＷであり；及び／又は
（ｉｉ）Ｘ１５は３Ｐｙａであり；及び／又は
（ｉｉｉ）Ｘ１６はｍｅＧである、
二環式ペプチド阻害剤。
１２．以下のアミノ酸配列を含む式（ＩＶ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって、

Ｒ１－Ｘ３－Ｘ４－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－ＡＥＦ－Ｘ１１－ＴＨＰ－Ｘ１３－Ｎ－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｒ２（ＩＶ）

式中、

Ｒ１は、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、又はＣｌ、Ｆもしくはシアノで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、－Ｈ、７Ａｈｐ、６Ａｈｘ、５Ａｖａ、あるいはＧＡＢＡであり；

Ｘ３は、ｄＲ、Ｒ、ｄ－Ｏｒｎ、もしくはＯｒｎであるか、又は存在せず；

Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ５は、Ｑ又はＮであり；

Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、３Ｐｙａ、７（２ＣｌＰｈ）Ｗ、７（３（１ＮＭｅｐｉｐ）ｐｙｒａｚ）Ｗ、７（３（６ＡｚａＩｎｄ１Ｍｅ））Ｗ、７（３ＣＦ３ＴＡＺＰ）Ｗ、７（３ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（３ＮＰｙｒａｚＰｈ）Ｗ、７（３ＮｐｙｒｌｏｎｅＰｈ）Ｗ、７（３ＵｒＰｈ）Ｗ、

７（４（ＣｐＣＮＰｈ））Ｗ、７（４ＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（４ＯＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＯＭｅＰｈ）Ｗ、７（４Ｐａｚ）Ｗ、

７（５（２（４ＯＭｅＰｈ）Ｐｙｒ））Ｗ、７（５（Ｉｎａ７Ｐｙｒ））Ｗ、７（６（１）７ｄＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（６（２ＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、

７（７（１２４ＴＡＺＰ））Ｗ、７（７Ｉｍｚｐｙ）Ｗ、７ＢｒＷ、７ＥｔＷ、７ＰｈＷ、７ＰｙｒＷ、Ａ、ＢＴ、又はＤ７ＭｅＷであり；

Ｘ８は、Ｑ、Ｋ（Ａｃ）、ｄＱ、ｄＫ（Ａｃ）であり；

Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；

Ｘ１３は、Ｅ、ａＭｅＥ、Ａａｄ、ｈＥ、Ｋ、ｄＥ、ｄＡａｄ、ｄｈＥ、又はｄＫであり；

Ｘ１５は、３Ｐｙａ、３ＭｅＨ、Ｈ、Ｆ、ｈＦ、Ｙ、ｄＹ、Ｙ（ＣＨＦ２）、ＰＡＦ、ｏＡＭＰｈｅ、Ｆ（ＣＦ３）、ｄＰａｆ、ｄ３Ｐｙａ、ＡＣＩＰＡ（ＳＲ）、６ＯＨ３Ｐｙａ、５ＰｙｒｉｍｉｄＡｌａ、５ＭｅＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、５ＭｅＨ、５ＡｍＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４ＴｒｉａｚｏｌＡｌａ、４ＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４Ｐｙａ、３ＱｕｉｎｏｌＡｌａ、３ＯＨＰｈｅ、３ＡｍＰｙｒａｚｏｌＡｌａ、２ＡｍＴｙｒ、１ＭｅＨ、ＴＨＰ、ｂＡｌａ、ＮＭｅｄＹ、Ｋ、ｄＫ、ＮＭｅＹ、Ｎ、ｄＨ、ｄＮ、ｄＬ、Ａｉｂ、もしくはＬであるか、又は存在せず；

Ｘ１６は、ｍｅＧ、４（Ｒ）ＯＨＰｒｏ、４（Ｓ）ＡｍｉｎｏＰｒｏ、４ｄｉＦＰｒｏ、５（Ｒ）ｄｉＭｅＰｒｏ、ａＭｅＰ、Ｎ（３ＡｍＢｅｎｚｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｃｙｃｌｏｈｅｘｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｉｓｏｂｕｔｙｌ）Ｇｌｙ、Ｐ、ｄＰ、Ｋ、ｄＫ、Ｅ、ｄＥ、Ｒ、ｄＲ、Ｄ、もしくはｄＤであるか、又は存在せず；

Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり、各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されており；

インターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤は、Ｘ４とＸ９との間の第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合、及びＡＥＦとＸ１３との間の第２のアミド結合によって環化されている、

二環式ペプチド阻害剤。

１３．Ｘ１１は２Ｎａｌである、態様１２の二環式ペプチド阻害剤。

１４．Ｘ１５はｂＡｌａ、３Ｐｙａ、ＴＨＰ、又はＮＭｅｄＹである、態様１２又は１３のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。

１５．Ｘ１６はｍｅＧであるか、又は存在しない、態様１２～１４のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。

１６．以下のアミノ酸配列を含む式（Ｖ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって、
Ｒ１－Ｘ４－Ｎ－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－Ｆ４ＣＯＮＨ２－Ｘ１１－ＴＨＰ－Ｘ１３－Ｎ－３Ｐｙａ－ｍｅＧ－Ｒ２（Ｖ）
式中、
Ｒ１は、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、又はＣｌ、Ｆ、もしくはシアノで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－であり；
Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、３Ｐｙａ、７（２ＣｌＰｈ）Ｗ、７（３（１ＮＭｅｐｉｐ）ｐｙｒａｚ）Ｗ、７（３（６ＡｚａＩｎｄ１Ｍｅ））Ｗ、７（３ＣＦ３ＴＡＺＰ）Ｗ、７（３ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（３ＮＰｙｒａｚＰｈ）Ｗ、７（３ＮｐｙｒｌｏｎｅＰｈ）Ｗ、７（３ＵｒＰｈ）Ｗ、
７（４（ＣｐＣＮＰｈ））Ｗ、７（４ＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（４ＯＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＯＭｅＰｈ）Ｗ、７（４Ｐａｚ）Ｗ、
７（５（２（４ＯＭｅＰｈ）Ｐｙｒ））Ｗ、７（５（Ｉｎａ７Ｐｙｒ））Ｗ、７（６（１）７ｄＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（６（２ＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、
７（７（１２４ＴＡＺＰ））Ｗ、７（７Ｉｍｚｐｙ）Ｗ、７ＢｒＷ、７ＥｔＷ、７ＰｈＷ、７ＰｙｒＷ、Ａ、ＢＴ、又はＤ７ＭｅＷであり；
Ｘ８は、Ｋ又はｄＫであり；
Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；
Ｘ１３は、Ｅ、ｄＥ、Ｄ、ｄＤであり；
Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり、各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されており；
インターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤は、Ｘ４とＸ９との間の第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合、及びＸ８とＸ１３との間の第２のアミド結合によって環化されている、
二環式ペプチド阻害剤。
１７．Ｘ１１は２Ｎａｌである、態様１６の二環式ペプチド阻害剤。
１８．Ｘ７はＷ又は７ＭｅＷである、態様１６又は１７のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。
１９．以下のアミノ酸配列を含む式（ＶＩ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって、
Ｒ１－Ｘ３－Ａ－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ａ－ＡＥＦ－Ｘ１１－ＴＨＰ－Ｘ１３－Ｎ－Ｘ１５－Ｒ２（ＶＩ）
式中、
Ｒ１は、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、又はＣｌ、Ｆ、もしくはシアノで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－であり；
Ｘ３は、Ｋ、ｄＫ、ｈｄＫ、Ｅ、ｄＥ、Ｄ、ｄＤであり；
Ｘ５は、Ｅ、ｄＥ、Ｄ、ｄＤであり；
Ｘ７は、Ｗ又は７ＭｅＷであり；
Ｘ８は、Ｋ（Ａｃ）又はｄＫ（Ａｃ）であり；
Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；

Ｘ１３は、Ｋ（Ａｃ）又はｄＫ（Ａｃ）であり；
Ｘ１５は、Ｋ、ｄＫ、ｄＨ、ｈｄＫ　Ｅ、ｄＥ、Ｄ、ｄＤであり；
Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり、各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されており；
インターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤は、Ｘ５とＸ１０との間の第１のアミド結合、及びＸ３とＸ１５との間の第２のアミド結合によって環化されている、
二環式ペプチド阻害剤。
２０．Ｘ１１は２Ｎａｌである、態様１９の二環式ペプチド阻害剤。
２１．Ｘ７はＷ又は７ＭｅＷである、態様１９又は２０のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。
２２．Ｘ１５はＫ又はｄＫである、態様１９～２１のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。
２３．以下のアミノ酸配列を含む式（ＶＩＩ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって、
Ｒ１－Ｘ３－Ｘ４－Ｎ－Ｔ－Ｘ７－Ｋ（Ａｃ）－Ｘ９－Ｘ１０－Ｘ１１－ＴＨＰ－Ｘ１３－Ｎ－３Ｐｙａ－Ｘ１６－Ｒ２（ＶＩＩ）
式中、
Ｒ１は、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、又はＣｌ、Ｆ、もしくはシアノで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－であり；
Ｘ３は、Ｄ、ｄＫ、Ｅ、ｄＤａｐ、ｄＤ、Ｋ、ｄＥ、又はＤａｐであり；
Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、３Ｐｙａ、７（２ＣｌＰｈ）Ｗ、７（３（１ＮＭｅｐｉｐ）ｐｙｒａｚ）Ｗ、７（３（６ＡｚａＩｎｄ１Ｍｅ））Ｗ、７（３ＣＦ３ＴＡＺＰ）Ｗ、７（３ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（３ＮＰｙｒａｚＰｈ）Ｗ、７（３ＮｐｙｒｌｏｎｅＰｈ）Ｗ、７（３ＵｒＰｈ）Ｗ、
７（４（ＣｐＣＮＰｈ））Ｗ、７（４ＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（４ＯＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＯＭｅＰｈ）Ｗ、７（４Ｐａｚ）Ｗ、
７（５（２（４ＯＭｅＰｈ）Ｐｙｒ））Ｗ、７（５（Ｉｎａ７Ｐｙｒ））Ｗ、７（６（１）７ｄＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（６（２ＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、
７（７（１２４ＴＡＺＰ））Ｗ、７（７Ｉｍｚｐｙ）Ｗ、７ＢｒＷ、７ＥｔＷ、７ＰｈＷ、７ＰｙｒＷ、Ａ、ＢＴ、又はＤ７ＭｅＷであり；
Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；Ｘ１０は、ＡＥＦ、Ｆ４ＣＯＮＨ２、又はＦ４ＯＭｅであり；
Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；
Ｘ１３は、Ｋ（Ａｃ）又はｄＫ（Ａｃ）であり；
Ｘ１６は、Ｋ、ｄＫ、Ｅ、ｄＥ、Ｒ、ｄＲ、Ｄ、ｄＤであるか、又は存在せず；
Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり、各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されており；
インターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤は、Ｘ４とＸ９との間の第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合、及びＸ３とＸ１６との間の第２のアミド結合によって環化されている、
二環式ペプチド阻害剤。
２４．Ｘ１１は２Ｎａｌである、態様２３の二環式ペプチド阻害剤。
２５．Ｘ７はＷ又は７ＭｅＷである、態様２３又は２４のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。

２６．Ｘ１６は、Ｋ、ｄＫ、Ｅ、ｄＥ、Ｒ、ｄＲ、Ｄ、又はｄＤである、態様２３～２５のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。

２７．以下のアミノ酸配列を含む式（ＶＩＩＩ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって、

Ｒ１－Ｘ４－Ｘ５－Ｘ６－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－Ｘ１０－Ｘ１１－Ｘ１２－Ｘ１３－Ｘ１４－３Ｐｙａ－ｍｅＧ－Ｒ２（ＶＩＩＩ）

式中、

Ｒ１は、－Ｈ、ＣＦ３ＣＯ、５ｃｐａＣＯ、ｃＰＥＧ３ａＣＯ、C_1～C_4アルキルＣ（Ｏ）－、又はシアノ、Ｃｌ、Ｆ、ＡｃＭｏｒｐｈ、もしくはＰＥＧ１２ＯＭｅで置換されたC_1～C_4アルキルＣ（Ｏ）－から選択され；

Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ５は、Ｅ、Ｋ、Ｄａｐ、又はＫ（ＮＭｅ）から選択され；

Ｘ６は、Ｔ、Ｌ、Ｉから選択され；

Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、３Ｐｙａ、７（２ＣｌＰｈ）Ｗ、７（３（１ＮＭｅｐｉｐ）ｐｙｒａｚ）Ｗ、７（３（６ＡｚａＩｎｄ１Ｍｅ））Ｗ、７（３ＣＦ３ＴＡＺＰ）Ｗ、７（３ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（３ＮＰｙｒａｚＰｈ）Ｗ、７（３ＮｐｙｒｌｏｎｅＰｈ）Ｗ、７（３ＵｒＰｈ）Ｗ、

７（４（ＣｐＣＮＰｈ））Ｗ、７（４ＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（４ＯＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＯＭｅＰｈ）Ｗ、７（４Ｐａｚ）Ｗ、

７（５（２（４ＯＭｅＰｈ）Ｐｙｒ））Ｗ、７（５（Ｉｎａ７Ｐｙｒ））Ｗ、７（６（１）７ｄＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（６（２ＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、

７（７（１２４ＴＡＺＰ））Ｗ、７（７ＩｍｚｐｙＷ、７ＢｒＷ、７ＥｔＷ、７ＰｈＷ、７ＰｙｒＷ、Ａ、ＢＴ、又はＤ７ＭｅＷであり；

Ｘ８は、Ｋ（Ａｃ）、ＫＰｅｇ１２、ＫＡｃＭｏｒ、Ｑ（Ｎ（Ｍｅ）２）、Ｋ（Ｍｅ）３、ｈＫ（Ｍｅ）３；Ｋ（ＮＭｅＡｃ）、Ｋ（ｍＰＥＧ１２）、Ａ、又はＱ、ｄＫＡｃ、ｄＫＰｅｇ１２、ｄＫａｃＭｏｒ、ｄＱ（Ｎ（Ｍｅ）２）、ｄＫ（Ｍｅ）３、ｄｈＫ（Ｍｅ）３、ｄＫ（ＮＭｅＡｃ）、ｄＫ（ｍＰＥＧ１２）、ｄＡ、又はｄＱから選択され；

Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ１０は、ＡＥＦ、ＡＥＦ（ＮＭｅ）、Ｋ、又はＥから選択され；

Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；

Ｘ１２は、ＴＨＰ、ａＭｅＬｅｕ、又はＡから選択され；

Ｘ１３は、Ｋ（Ａｃ）、Ａ、Ｌ、Ｋ（ＮＭｅＡｃ）、Ｑ（Ｎ（Ｍｅ）２）、Ｋ（Ｍｅ）３、Ｅ、ｄＫ（Ａｃ）、ｄＡ；ｄＬ、ｄＫ（ＮＭｅＡｃ）、ｄＱ（Ｎ（Ｍｅ）２））、ｄＫ（Ｍｅ）３、又はｄＥから選択され；

Ｘ１４は、Ａ、Ｌ、Ｎ又はＳから選択され；

Ｒ２は、$-NH_2$、Ｎ（Ｈ）（C_1－C_4アルキル）、－ＨＮ（C_1－C_4アルキル）、－Ｎ（C_1－C_4アルキル）$_2$であり、各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されており；

インターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤は、Ｘ４とＸ９との間の第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合、及びＸ５とＸ１０との間の第２のアミド結合又はアルキルアミン結合（Ｋ（ＮＭｅ）とＡＥＦとの間）によって環化されている、

二環式ペプチド阻害剤。

２８．Ｘ１１は２Ｎａｌである、態様２７の二環式ペプチド阻害剤。

２９．Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、７ＰｈＷ、ｄＷ、ｄ７ＭｅＷ、又はｄ７ＰｈＷである、態様２７又は２８のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。

３０．以下のアミノ酸配列を含む式（ＩＸ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって、

Ｒ１－Ｘ３－Ｘ４－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－Ｘ１０－Ｘ１１－ＴＨＰ－Ｘ１３－Ｘ１４－３Ｐｙａ－ｍｅＧ－Ｒ２（ＩＸ）

式中、

Ｒ１は、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、又はＣｌ；Ｆ、もしくはシアノで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－から選択され、あるいはＨＯＣ１８ｇＥＰＥＧ２ＰＥＧ２ＣＯであり；

Ｘ３は、Ｒ、ｄＲ、Ｋ、ｄＫ、ｄＫ（Ｍｅ）３、Ｋ（Ｍｅ）３、ｄＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）、又はＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であり；

Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；Ｘ５はＥから選択され；

Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、３Ｐｙａ、７（２ＣｌＰｈ）Ｗ、７（３（１ＮＭｅｐｉｐ）ｐｙｒａｚ）Ｗ、７（３（６ＡｚａＩｎｄ１Ｍｅ））Ｗ、７（３ＣＦ３ＴＡＺＰ）Ｗ、７（３ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（３ＮＰｙｒａｚＰｈ）Ｗ、７（３ＮｐｙｒｌｏｎｅＰｈ）Ｗ、７（３ＵｒＰｈ）Ｗ、

７（４（ＣｐＣＮＰｈ））Ｗ、７（４ＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（４ＯＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＯＭｅＰｈ）Ｗ、７（４Ｐａｚ）Ｗ、

７（５（２（４ＯＭｅＰｈ）Ｐｙｒ））Ｗ、７（５（Ｉｎａ７Ｐｙｒ））Ｗ、７（６（１）７ｄＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（６（２ＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、

７（７（１２４ＴＡＺＰ））Ｗ、７（７Ｉｍｚｐｙ）Ｗ、７ＢｒＷ、７ＥｔＷ、７ＰｈＷ、７ＰｙｒＷ、Ａ、ＢＴ、又はＤ７ＭｅＷであり；

Ｘ８は、Ｋ（Ａｃ）又はｄＫ（Ａｃ）から選択され；

Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ１０は、ＡＥＦ又はＡＥＦ（ＮＭｅ）から選択され；Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；

Ｘ１３は、Ｋ（Ａｃ）、Ｅ、ｄＫ（Ａｃ）、又はｄＥから選択され；

Ｘ１４はＮから選択され；

Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり、各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されており；

インターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤は、Ｘ４とＸ９との間の第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合、及びＸ５とＸ１０との間の第２のアミド結合によって環化されている、

二環式ペプチド阻害剤。

３１．Ｘ１１は２Ｎａｌである、態様３０の二環式ペプチド阻害剤。

３２．Ｘ７はＷ又は７ＭｅＷである、態様３０又は３１のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。

３３．以下のアミノ酸配列を含む式（Ｘ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって、

Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ａ－ＡＥＦ－Ｘ１１－ＴＨＰ－Ｘ１３－３Ｐｙａ（Ｘ）

式中、

Ｘ５は、Ｅ、ｄＥ、Ｄ、又はｄＤであり；

Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、３Ｐｙａ、７（２ＣｌＰｈ）Ｗ、７（３（１ＮＭｅｐｉｐ）ｐｙｒａｚ）Ｗ、７（３（６ＡｚａＩｎｄ１Ｍｅ））Ｗ、７（３ＣＦ３ＴＡＺＰ）Ｗ、７（３ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（３ＮＰｙｒａｚＰｈ）Ｗ、７（３ＮｐｙｒｌｏｎｅＰｈ）Ｗ、７（３ＵｒＰｈ）Ｗ、

７（４（ＣｐＣＮＰｈ））Ｗ、７（４ＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（４ＯＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＯＭｅＰｈ）Ｗ、７（４Ｐａｚ）Ｗ、

７（５（２（４ＯＭｅＰｈ）Ｐｙｒ））Ｗ、７（５（Ｉｎａ７Ｐｙｒ））Ｗ、７（６（１）７ｄＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（６（２ＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、

７（７（１２４ＴＡＺＰ））Ｗ、７（７Ｉｍｚｐｙ）Ｗ、７ＢｒＷ、７ＥｔＷ、７ＰｈＷ、７ＰｙｒＷ、Ａ、ＢＴ、又はＤ７ＭｅＷであり；
Ｘ８は、Ｋ（Ａｃ）又はｄＫ（Ａｃ）であり；
Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；
及び
Ｘ１３は、Ｋ（Ａｃ）、ｄＫ（Ａｃ）であるか、又は存在せず；
インターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤は、Ｘ５とＡＥＦとの間の第１のアミド結合、及びＸ５のアミノ末端と３Ｐｙａのカルボキシ末端との間の第２の環化によって環化されている、
二環式ペプチド阻害剤。
３４．Ｘ１１は２Ｎａｌである、態様３３の二環式ペプチド阻害剤。
３５．Ｘ７はＷ又は７ＭｅＷである、態様３３又は３４のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。
３６．以下のアミノ酸配列を含む式（ＸＩ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって、
Ｒ１－Ｘ４－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－ＡＥＦ－Ｘ１１－ＴＨＰ－Ｘ１３－Ｎ－Ｘ１５－Ｒ２（ＸＩ）
式中、
Ｒ１は、７Ａｈｐ、６Ａｈｘ、５Ａｖａ、又はＡＥＥＰであり；Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；Ｘ５は、Ｎ又はＱであり；
Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、３Ｐｙａ、７（２ＣｌＰｈ）Ｗ、７（３（１ＮＭｅｐｉｐ）ｐｙｒａｚ）Ｗ、７（３（６ＡｚａＩｎｄ１Ｍｅ））Ｗ、７（３ＣＦ３ＴＡＺＰ）Ｗ、７（３ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（３ＮＰｙｒａｚＰｈ）Ｗ、７（３ＮｐｙｒｌｏｎｅＰｈ）Ｗ、７（３ＵｒＰｈ）Ｗ、
７（４（ＣｐＣＮＰｈ））Ｗ、７（４ＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（４ＯＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＯＭｅＰｈ）Ｗ、７（４Ｐａｚ）Ｗ、
７（５（２（４ＯＭｅＰｈ）Ｐｙｒ））Ｗ、７（５（Ｉｎａ７Ｐｙｒ））Ｗ、７（６（１）７ｄＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（６（２ＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、
７（７（１２４ＴＡＺＰ））Ｗ、７（７Ｉｍｚｐｙ）Ｗ、７ＢｒＷ、７ＥｔＷ、７ＰｈＷ、７ＰｙｒＷ、Ａ、ＢＴ、又はＤ７ＭｅＷであり；
Ｘ８は、Ｋ（Ａｃ）、Ｑ、ｄＫ（Ａｃ）、又はｄＱであり；
Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；
Ｘ１３は、Ｅ、ｄＥ、Ｄ、又はｄＤであり；
Ｘ１５は、３Ｐｙａ、３ＭｅＨ、Ｈ、Ｆ、ｈＦ、Ｙ、ｄＹ、Ｙ（ＣＨＦ２）、ＰＡＦ、ｏＡＭＰｈｅ、Ｆ（ＣＦ３）、ｄＰａｆ、ｄ３Ｐｙａ、
ＡＣＩＰＡ（ＳＲ）、６ＯＨ３Ｐｙａ、５ＰｙｒｉｍｉｄＡｌａ、５ＭｅＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、５ＭｅＨ、５ＡｍＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４ＴｒｉａｚｏｌＡｌａ、４ＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４Ｐｙａ、３ＱｕｉｎｏｌＡｌａ、３ＯＨＰｈｅ、３ＡｍＰｙｒａｚｏｌＡｌａ、２ＡｍＴｙｒ、１ＭｅＨ、ＴＨＰ、ｂＡｌａ、ＮＭｅｄＹ、Ｋ、ｄＫ、ＮＭｅＹ、Ｎ、ｄＨ、ｄＮ、ｄＬ、Ａｉｂ、もしくはＬであるか、又は存在せず；
Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり、各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されており；

インターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤は、Ｘ４とＸ９との間の第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合、及びＲ１とＸ１３との間の第２のアミド結合によって環化されている、
二環式ペプチド阻害剤。
３７．Ｘ１１は２Ｎａｌである、態様３６の二環式ペプチド阻害剤。
３８．Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、ｄＷ、又はｄ７ＭｅＷである、態様３６又は３７のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。
３９．Ｘ１５は、３Ｐｙａ　ＴＨＰ、ＮＭｅＹ、又はＮＭｅｄＹである、態様３６～３８のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。
４０．以下のアミノ酸配列を含む式（ＸＩＩ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって、
Ｒ１－Ｘ４－Ｎ－Ｘ６－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－ＡＥＦ－２Ｎａｌ－Ｘ１２－Ｘ１３－Ｎ－３Ｐｙａ－Ｘ１６－Ｒ２（ＸＩＩ）
式中、
Ｒ１は、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、又はＣｌ、Ｆ、もしくはシアノで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－であり；
Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ６は、３Ｈｙｐ、又は３ＯＨＰｒｏであり；
Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、３Ｐｙａ、７（２ＣｌＰｈ）Ｗ、７（３（１ＮＭｅｐｉｐ）ｐｙｒａｚ）Ｗ、７（３（６ＡｚａＩｎｄ１Ｍｅ））Ｗ、７（３ＣＦ３ＴＡＺＰ）Ｗ、７（３ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（３ＮＰｙｒａｚＰｈ）Ｗ、７（３ＮｐｙｒｌｏｎｅＰｈ）Ｗ、７（３ＵｒＰｈ）Ｗ、
７（４（ＣｐＣＮＰｈ））Ｗ、７（４ＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（４ＯＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＯＭｅＰｈ）Ｗ、７（４Ｐａｚ）Ｗ、
７（５（２（４ＯＭｅＰｈ）Ｐｙｒ））Ｗ、７（５（Ｉｎａ７Ｐｙｒ））Ｗ、７（６（１）７ｄＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（６（２ＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、
７（７（１２４ＴＡＺＰ））Ｗ、７（７Ｉｍｚｐｙ）Ｗ、７ＢｒＷ、７ＥｔＷ、７ＰｈＷ、７ＰｙｒＷ、Ａ、ＢＴ、又はＤ７ＭｅＷであり；
Ｘ８は、Ｒ５Ｈ、Ｒ６Ｈ、Ｒ７Ｈ、Ｓ５Ｈ、Ｓ６Ｈ、又はＳ７Ｈであり；
Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；
Ｘ１２は、Ｒ５Ｈ、Ｒ６Ｈ、Ｒ７Ｈ、Ｓ５Ｈ、Ｓ６Ｈ、又はＳ７Ｈであり；
Ｘ１３は、Ｋ、ｄＫ、ＫＡｃ、ｄＫＡｃ、Ｅ、ｄＥ、Ｄ、又はｄＤであり；
Ｘ１６は、ｍｅＧ、４（Ｒ）ＯＨＰｒｏ、４（Ｓ）ＡｍｉｎｏＰｒｏ、４ｄｉＦＰｒｏ、５（Ｒ）ｄｉＭｅＰｒｏ、ａＭｅＰ、Ｎ（３ＡｍＢｅｎｚｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｃｙｃｌｏｈｅｘｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｉｓｏｂｕｔｙｌ）Ｇｌｙ、Ｐ、ｄＰ、Ｋ、ｄＫ、Ｅ、ｄＥ、Ｒ、ｄＲ、Ｄ、もしくはｄＤであるか、又は存在せず；
Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり、各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されており；
インターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤は、Ｘ４とＸ９との間の第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合、及びＸ８とＸ１２との間の第２のアミド結合、又は脂肪族（閉環メタセシス「ＲＣＭ」反応から生成される）結合によって環化されている、
二環式ペプチド阻害剤。
４１．Ｘ１１は２Ｎａｌである、態様４０の二環式ペプチド阻害剤。
４２．Ｘ６はＴであり、かつ／又はＸ７はＷ、７ＭｅＷ、ｄＷ、又はｄ７ＭｅＷである

、態様４０又は４１のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。
４３．Ｘ１６はｍｅＧであるか、又は存在しない、態様３６～３９のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。
４４．以下のアミノ酸配列を含む式（ＸＩＩＩ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって、
Ｒ１－Ｘ４－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－ＡＥＦ－２Ｎａｌ－ＴＨＰ－Ｘ１３－Ｎ－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｘ１７－Ｒ２（ＸＩＩＩ）
式中、
Ｒ１は、７Ａｈｐ、６Ａｈｘ、５Ａｖａ、又はＡＥＥＰであり；
Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ５はＮであり；
Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、３Ｐｙａ、７（２ＣｌＰｈ）Ｗ、７（３（１ＮＭｅｐｉｐ）ｐｙｒａｚ）Ｗ、７（３（６ＡｚａＩｎｄ１Ｍｅ））Ｗ、７（３ＣＦ３ＴＡＺＰ）Ｗ、７（３ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（３ＮＰｙｒａｚＰｈ）Ｗ、７（３ＮｐｙｒｌｏｎｅＰｈ）Ｗ、７（３ＵｒＰｈ）Ｗ、
７（４（ＣｐＣＮＰｈ））Ｗ、７（４ＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（４ＯＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＯＭｅＰｈ）Ｗ、７（４Ｐａｚ）Ｗ、
７（５（２（４ＯＭｅＰｈ）Ｐｙｒ））Ｗ、７（５（Ｉｎａ７Ｐｙｒ））Ｗ、７（６（１）７ｄＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（６（２ＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、
７（７（１２４ＴＡＺＰ））Ｗ、７（７ＩｍｚｐｙＷ、７ＢｒＷ、７ＥｔＷ、７ＰｈＷ、７ＰｙｒＷ、Ａ、ＢＴ、又はＤ７ＭｅＷであり；
Ｘ８は、Ｋ（Ａｃ）、Ｑ、ｄＫ（Ａｃ）、又はｄＱであり；Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；
Ｘ１３は、Ｅ、ｄＥ、Ｄ、又はｄＤであり；
Ｘ１５は、３Ｐｙａ、３ＭｅＨ、Ｈ、Ｆ、ｈＦ、Ｙ、ｄＹ、Ｙ（ＣＨＦ２）、ＰＡＦ、ｏＡＭＰｈｅ、Ｆ（ＣＦ３）、ｄＰａｆ、ｄ３Ｐｙａ、
ＡＣＩＰＡ（ＳＲ）、６ＯＨ３Ｐｙａ、５ＰｙｒｉｍｉｄＡｌａ、５ＭｅＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、５ＭｅＨ、５ＡｍＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４ＴｒｉａｚｏｌＡｌａ、４ＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４Ｐｙａ、３ＱｕｉｎｏｌＡｌａ、３ＯＨＰｈｅ、３ＡｍＰｙｒａｚｏｌＡｌａ、２ＡｍＴｙｒ、１ＭｅＨ、ＴＨＰ、ｂＡｌａ、ＮＭｅｄＹ、Ｋ、ｄＫ、ＮＭｅＹ、ＮｍｅｄＹ、Ｎ、ｄＨ、ｄＮ、ｄＬ、Ａｉｂ、もしくはＬであるか、又は存在せず；
Ｘ１６は、ｍｅＧ、４（Ｒ）ＯＨＰｒｏ、４（Ｓ）ＡｍｉｎｏＰｒｏ、４ｄｉＦＰｒｏ、５（Ｒ）ｄｉＭｅＰｒｏ、ａＭｅＰ、Ｎ（３ＡｍＢｅｎｚｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｃｙｃｌｏｈｅｘｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｉｓｏｂｕｔｙｌ）Ｇｌｙ、Ｐ、ｄＰ、Ｋ、ｄＫ、Ｅ、ｄＥ、Ｒ、ｄＲ、Ｄ、ｄＤ、ＮＭｅＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）、もしくはｄＮＭｅＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であるか、又は存在せず；
Ｘ１７は、存在しないか、又はＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）、もしくはｄＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であり；
Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり、各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノでアルキル置換されており；
インターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤は、Ｘ４とＸ９との間の第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合、及びＲ１とＸ１３との間の第２のアミド結合によって環化されている、
二環式ペプチド阻害剤。
４５．Ｘ１１は２Ｎａｌである、態様４４の二環式ペプチド阻害剤。

４６．Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、ｄＷ、又はｄ７ＭｅＷである、態様４４又は４５のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。

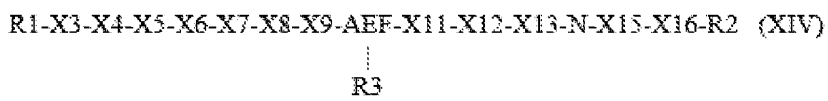
４７．Ｘ１５は、３Ｐｙａ　ＴＨＰ、ＮＭｅＹ、又はＮＭｅｄＹである、態様４４～４６のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。

４８．Ｘ１６はｍｅＧであるか、又は存在しない、態様４４～４７のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。

４９．

【０２４３】

【化１】



以下のアミノ酸配列を含む式（ＸＩＶ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって、

Ｒ１は、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、又はＣｌ、Ｆもしくはシアノで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－であり；

Ｘ３は、ｄＫ、又はＫであり；

Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ５は、Ｎ、Ｑ、又はＤａｐ（Ｄｐｒとも呼ばれるジアミノプロピオン酸）であり、Ｘ６は、Ｔ　ｄＫ、又はＫであり；

Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、ｄＷ、又はｄ７ＭｅＷであり；

Ｘ８は、Ｋ（Ａｃ）、Ｑ、ｄＫ（Ａｃ）、又はｄＱであり；Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；

Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；

Ｘ１２は、ＴＨＰ又はａＭｅＬであり；

Ｘ１３は、Ｅ、Ｋ（Ａｃ）、ｄＥ、Ｅ、Ｄ、ｄＤ、又はｄＫ（Ａｃ）であり；

Ｘ１５は、３Ｐｙａ、３ＭｅＨ、Ｈ、Ｆ、ｈＦ、Ｙ、ｄＹ、Ｙ（ＣＨＦ２）、ＰＡＦ、ｏＡＭＰｈｅ、Ｆ（ＣＦ３）、ｄＰａｆ、３Ｐｙａ、ＡＣＩＰＡ（ＳＲ）、６ＯＨ３Ｐｙａ、５ＰｙｒｉｍｉｄＡｌａ、５ＭｅＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、５ＭｅＨ、５ＡｍＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４ＴｒｉａｚｏｌＡｌａ、４ＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４Ｐｙａ、３ＱｕｉｎｏｌＡｌａ、３ＯＨＰｈｅ、３ＡｍＰｙｒａｚｏｌＡｌａ、２ＡｍＴｙｒ、１ＭｅＨ、ＴＨＰ、ｂＡｌａ、ＮＭｅｄＹ、Ｋ、ｄＫ、ＮＭｅＹ、Ｎ、ｄＨ、ｄＮ、ｄＬ、Ａｉｂ、もしくはＬであるか、又は存在せず；

Ｘ１６は、ｍｅＧ、４（Ｒ）ＯＨＰｒｏ、４（Ｓ）ＡｍｉｎｏＰｒｏ、４ｄｉＦＰｒｏ、５（Ｒ）ｄｉＭｅＰｒｏ、ａＭｅＰ、Ｎ（３ＡｍＢｅｎｚｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｃｙｃｌｏｈｅｘｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｉｓｏｂｕｔｙｌ）Ｇｌｙ、Ｐ、ｄＰ、Ｋ、ｄＫ、Ｅ、ｄＥ、Ｒ、ｄＲ、Ｄ、もしくはｄＤであるか、又は存在せず；

Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり、各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノでアルキル置換されており；

Ｒ３は、ＰＥＧ４（－ＨＮ［（ＣＨ２）２Ｏ］４（ＣＨ２）２ＣＯ－）、ＰＥＧ４ＤＡ（－ＯＣ［（ＣＨ２）２Ｏ］４（ＣＨ２）２ＣＯ－）、又はＣ６－Ｃ２０飽和もしくは不飽和ジカルボン酸（例えば、１，１０－デカン二酸、１，１２－ドデカン二酸、１，１４－テトラデカン二酸、又は１，１６－ヘキサデカン二酸）であり；

インターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤は、Ｘ４とＸ９との間の第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合、及びＸ１０におけるＡＥＦ残基に付加されたＲ

３基と
（ｉ）Ｘ５におけるＤｐｒ残基、
（ｉｉ）Ｘ６におけるＫもしくはｄＫ、又は
（ｉｉｉ）Ｘ１３におけるＫ、ｄＫ、もしくはＥ
との間の第２のアミド結合によって環化されている、
二環式ペプチド阻害剤。
５０．Ｘ１１は２Ｎａｌもしくは３Ｑｕｉｎであるか、又はＸ１１は２Ｎａｌである、態様４９の二環式ペプチド阻害剤。
５１．Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、ｄＷ、又はｄ７ＭｅＷである、態様４９又は５０のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。
５２．Ｘ１５は、Ｈ、Ｎ、ｄＨ、又はｄＮである、態様４９～５１のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。
５３．以下のアミノ酸配列を含む式（ＸＶ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって、
Ｒ１－Ｘ４－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－ＡＥＦ－Ｘ１１－ＴＨＰ－Ｘ１３－Ｎ－Ｘ１５－Ｒ２（ＸＶ）
式中、
Ｒ１は、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、又はＣｌ、Ｆ、もしくはシアノで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－であり；
Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ５は、Ｅ、ｄＥ、Ｄ、又はｄＤであり；
Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、ｄＷ、又はｄ７ＭｅＷであり；
Ｘ８は、Ｋ（Ａｃ）、Ｑ、ｄＫ（Ａｃ）、又はｄＱであり；
Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；
Ｘ１３は、Ｅ、Ｋ（Ａｃ）、ｄＥ、Ｄ　ｄＤｏｒ　ｄＫ（Ａｃ）であり；
Ｘ１５は、３Ｐｙａ、３ＭｅＨ、Ｈ、Ｆ、ｈＦ、Ｙ、ｄＹ、Ｙ（ＣＨＦ２）、ＰＡＦ、ｏＡＭＰｈｅ、Ｆ（ＣＦ３）、ｄＰａｆ、ｄ３Ｐｙａ、
ＡＣＩＰＡ（ＳＲ）、６ＯＨ３Ｐｙａ、５ＰｙｒｉｍｉｄＡｌａ、５ＭｅＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、５ＭｅＨ、５ＡｍＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４ＴｒｉａｚｏｌＡｌａ、４ＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４Ｐｙａ、３ＱｕｉｎｏｌＡｌａ、３ＯＨＰｈｅ、３ＡｍＰｙｒａｚｏｌＡｌａ、２ＡｍＴｙｒ、１ＭｅＨ、ＴＨＰ、ｂＡｌａ、ＮＭｅｄＹ、Ｋ、ｄＫ、ＮＭｅＹ、Ｎ、ｄＨ、ｄＮ、ｄＬ、Ａｉｂ、もしくはＬであるか、又は存在せず；
Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり、各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されており；
インターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤は、Ｘ４とＸ９との間の第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合、及びＡＥＦとＸ５との間の第２のアミド結合によって環化されている、
二環式ペプチド阻害剤。
５４．Ｘ１１は２Ｎａｌである、態様５３の二環式ペプチド阻害剤。
５５．Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、ｄＷ、又はｄ７ＭｅＷである、態様５３又は５４のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。
５６．Ｘ１５はｄＬ、Ａｉｂ又はＬである、態様５３～５５のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。以下のアミノ酸配列を含む式（ＸＶＩ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって、
Ｒ１－Ｘ４－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－ＡＥＦ－Ｘ１１－ＴＨＰ－Ｘ１３－Ｎ－Ｘ

１５－Ｘ１６－Ｒ２（ＸＶＩ）
式中、
Ｒ１は、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルＣ（Ｏ）－、又はＣｌ、Ｆ、もしくはシアノで置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルＣ（Ｏ）－であり；
Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ５は、Ｎ又はＬであり；
Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、ｄＷ、又はｄ７ＭｅＷであり；Ｘ８は、Ｋ（Ａｃ）又はｄＫ（Ａｃ）であり；
Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ１０は、Ｆ４ＣＯＮＨ２、４ＡｍＦ、又はＦ４ＯＭｅであり；
Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；
Ｘ１３は、Ｅ、ｄＫ、ｄＤａｐ、Ｋ、Ｄａｐ、ｄＥであり；
Ｘ１５は、３Ｐｙａ、３ＭｅＨ、Ｈ、Ｆ、ｈＦ、Ｙ、ｄＹ、Ｙ（ＣＨＦ２）、ＰＡＦ、ｏＡＭＰｈｅ、Ｆ（ＣＦ３）、ｄＰａｆ、ｄ３Ｐｙａ、ＡＣＩＰＡ（ＳＲ）、６ＯＨ３Ｐｙａ、５ＰｙｒｉｍｉｄＡｌａ、５ＭｅＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、５ＭｅＨ、５ＡｍＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４ＴｒｉａｚｏｌＡｌａ、４ＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４Ｐｙａ、３ＱｕｉｎｏｌＡｌａ、３ＯＨＰｈｅ、３ＡｍＰｙｒａｚｏｌＡｌａ、２ＡｍＴｙｒ、１ＭｅＨ、ＴＨＰ、ｂＡｌａ、ＮＭｅｄＹ、Ｋ、ｄＫ、ＮＭｅＹ、Ｎ、ｄＨ、ｄＮ、ｄＬ、Ａｉｂ、もしくはＬであるか、又は存在せず；
Ｘ１６は、ｄＫ、ｄＤ、ｄＥ、Ａｉｂ、Ｇ、ｂＡｌａ、ｍｅＧ、Ｋ、Ｄ、Ｅ、４（Ｒ）ＯＨＰｒｏ、４（Ｓ）ＡｍｉｎｏＰｒｏ、４ｄｉＦＰｒｏ、５（Ｒ）ｄｉＭｅＰｒｏ、ａＭｅＰ、Ｎ（３　ＡｍＢｅｎｚｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｃｙｃｌｏｈｅｘｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｉｓｏｂｕｔｙｌ）Ｇｌｙ、Ｐ、ｄＰ、Ｒ、もしくはｄＲであるか、又は存在せず；
Ｒ２は、存在しないか、又は－ＮＨ$_{2}$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）$_{2}$であり、各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されており；
インターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤は、Ｘ４とＸ９との間の第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合、及びＸ１３とＸ１５、Ｘ１６、Ｒ２との間の第２のアミド結合、あるいはＲ２が存在しない場合にはＸ１５もしくはＸ１６のカルボキシ末端によって環化されている、
二環式ペプチド阻害剤。
５７．Ｘ１１は２Ｎａｌである、態様５６の二環式ペプチド阻害剤。
５８．Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、ｄＷ、又はｄ７ＭｅＷである、態様５６又は５７のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。
５９．Ｘ１５はｄＬ、ＡｉｂもしくはＬであり、かつ／又は、Ｘ１６はｄＫ、ｄＤ、ｄＥ、Ａｉｂ、Ｇ、ｂＡｌａ、ｍｅＧもしくはｄＫである、態様５６～５８のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。
６０．以下のアミノ酸配列を含む式（ＸＶＩＩ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって、
Ｒ１－Ｘ３－Ｘ４－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－Ｘ１０－Ｘ１１－ＴＨＰ－Ｘ１３－Ｘ１４－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｒ２（ＸＶＩＩ）
式中、
Ｒ１は、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルＣ（Ｏ）－、又はＣｌ、Ｆ、もしくはシアノで置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルＣ（Ｏ）－であり；
Ｘ３は、Ｏｒｎ、Ｅ、ｄＯｒｎ、又はｄＥであり；
Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ５はＮであり；

Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、ｄＷ、又はｄ７ＭｅＷであり；
Ｘ８は、Ｋ（Ａｃ）又はｄＫ（Ａｃ）であり；
Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；Ｘ１０は、Ｆ４ＣＯＮＨ２又はＡＥＦであり；
Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；
Ｘ１３は、Ｅ、Ｋ（Ａｃ）、ｄＫ（Ａｃ）、又はｄＥであり；Ｘ１４は、Ｎであるか、又は存在せず；
Ｘ１５は、３Ｐｙａ、３ＭｅＨ、Ｈ、Ｆ、ｈＦ、Ｙ、ｄＹ、Ｙ（ＣＨＦ２）、ＰＡＦ、ｏＡＭＰｈｅ、Ｆ（ＣＦ３）、ｄＰａｆ、ｄ３Ｐｙａ、ＡＣＩＰＡ（ＳＲ）、６ＯＨ３Ｐｙａ、５ＰｙｒｉｍｉｄＡｌａ、５ＭｅＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、５ＭｅＨ、５ＡｍＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４ＴｒｉａｚｏｌＡｌａ、４ＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４Ｐｙａ、３ＱｕｉｎｏｌＡｌａ、３ＯＨＰｈｅ、３ＡｍＰｙｒａｚｏｌＡｌａ、２ＡｍＴｙｒ、１ＭｅＨ、ＴＨＰ、ｂＡｌａ、ＮＭｅｄＹ、Ｋ、ｄＫ、ＮＭｅＹ、Ｎ、ｄＨ、ｄＮ、ｄＬ、Ａｉｂ、もしくはＬであるか、又は存在せず；
Ｘ１６は、４（Ｒ）ＯＨＰｒｏ、４（Ｓ）ＡｍｉｎｏＰｒｏ、４ｄｉＦＰｒｏ、５（Ｒ）ｄｉＭｅＰｒｏ、ａＭｅＰ、Ｎ（３ＡｍＢｅｎｚｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｃｙｃｌｏｈｅｘｙｌ）Ｇｌｙ、Ｎ（Ｉｓｏｂｕｔｙｌ）Ｇｌｙ、Ｐ、ｄＰ、Ｋ、ｄＫ、Ｅ、ｄＥ、Ｒ、ｄＲ、Ｄ、ｄＤ、ｄＤａｐ、ｍｅＧ、もしくはＤａｐであるか、又は存在せず；
Ｒ２は、存在しないか、又は－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり、各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されており；
インターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤は、Ｘ４とＸ９との間の第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合、及びＸ３とＸ１０、Ｘ１３、又はＸ１６のうちの１つとの間の第２のアミド結合によって環化されている、
二環式ペプチド阻害剤。
６１．Ｘ１１は２Ｎａｌである、態様６０の二環式ペプチド阻害剤。
６２．Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、ｄＷ、又はｄ７ＭｅＷである、態様６０又は６１のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。
６３．Ｘ１５は３Ｐｙａであるか又は存在しない、態様６０～６２のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。
Ｘ１６はｄＤａｐ、ｍｅＧ、Ｄａｐ又はｄＭｅＧである、態様６０～６３のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。
６４．以下のアミノ酸配列を含む式（ＸＶＩＩＩ）のインターロイキン－２３受容体の三環式ペプチド阻害剤であって、
Ｒ１－Ｘ３－Ｘ４－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－ＡＥＦ－Ｘ１１－ＴＨＰ－Ｘ１３－Ｎ－３Ｐｙａ－ｍｅＧ－Ｘ１７－Ｒ２（ＸＶＩＩＩ）
式中、
Ｒ１は、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、又はＣｌ、Ｆ、もしくはシアノで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－であり；
Ｘ３は、Ｋ、ｄＫ、Ｅ、ｄＥであり；
Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ５は、Ｅ、ｄＥ、Ｄ、又はｄＤであり；
Ｘ７は、Ｗ又は７ＭｅＷであり；
Ｘ８は、Ｋ（Ａｃ）又はｄＫ（Ａｃ）であり；
Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒ

ｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたＴｒｐであり；
Ｘ１３は、Ｋ（Ａｃ）又はｄＫ（Ａｃ）であり；
Ｘ１７は、Ｅ、ｄＥ、Ｋ、ｄＫ、Ｄ、又はｄＤであり；
Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり、各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されており；
インターロイキン－２３受容体の三環式ペプチド阻害剤は、Ｘ４とＸ９との間の第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合、Ｘ３とＸ１７との間の第２のアミド結合、及びＸ５とＡＥＦとの間の第３のアミド結合によって環化されている、
三環式ペプチド阻害剤。
６５．Ｘ１１は２Ｎａｌである、態様６４の二環式ペプチド阻害剤。
６６．Ｘ７はW又は７ＭｅWである、態様６４又は６５のいずれかに記載の二環式ペプチド阻害剤。
６７．以下のアミノ酸配列を含む式（ＸＩＸ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって、
Ｒ１－Ｘ３－Ｘ４－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－Ｘ１０－Ｘ１１－Ｘ１２－Ｘ１３－Ｘ１４－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｘ１７－Ｒ２（ＸＩＸ）
式中、
Ｒ１は、７Ａｈｐ、６Ａｈｘ、５Ａｖａ、ＰＥＧ２、ＡＥＥＰ、ＡＥＥＰ（Ｎｓ）、ＧＡＢＡ、ｐＦＳ、ｂＡｌａ、ＰＥＧ２ＰＥＧＥ２ｇＥＣ１６ＯＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、又はＣｌ、Ｆ、もしくはシアノで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ（Ｏ）－、５ｃｐａＣＯ、ｃＰＥＧ３ａＣＯ、あるいは－Ｈであり；
Ｘ３は、ｄＲ、Ｒ、Ｇ、Ｒ５Ｈ、Ｒ６Ｈ、Ｒ７Ｈ、Ｓ５Ｈ、Ｓ６Ｈ、Ｓ７Ｈ、Ｋ、ｄＫ、Ｏｒｎ、ｄＯｒｎ、Ｄａｐ、ｄＤａｐ、Ｄａｂ、ｄＤａｂ、Ｄａｂ（ＣＯＣＨ２）、ｄＤａｂ（ＣＯＣＨ２）、ｈＥ、ｄｈＥ、ｈＫ、ｄｈＫ、ｄＫ（Ｍｅ）３、Ｋ（Ｍｅ）３、ｄＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）、もしくはＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であるか、又は存在せず；
Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、又はＣであり；
Ｘ５は、Ｎ、Ｑ、Ｎ（Ｎ（Ｍｅ）２）、又はＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であり；
Ｘ７は、Ｗ、７ＰｈＷ、又は７ＭｅWであり；
Ｘ８は、Ｋ（Ａｃ）、ｄＫ（Ａｃ）、Ｑ、ｄＱ、Ｋ（ＮＭｅＡｃ）、ｄＫ（ＮｍｅＡｃ）、Ｋ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）、又はｄＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であり；
Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、又はＣであり；Ｘ１０は、ＡＥＦ又はＴＭＡＰＦであり；
Ｘ１１は、２Ｎａｌであり、
Ｘ１２は、ＴＨＰ、Ａｃｐｘ、又はａＭｅＫであり；
Ｘ１３は、Ｅ、ｄＥ、ｈＥ、ｄｈＥ、ａＭｅＥ、ｄ－ａＭｅＥ、Ｄ、ｄＤ、Ａａｄ、ｄＡａｄＫ、ｄＫ、ｈＳｅｒ、ｄｈＳｅｒ、Ｄａｐ（ｐＦ）、Ｒ５Ｈ、Ｒ６Ｈ、Ｒ７Ｈ、Ｓ５Ｈ、Ｓ６Ｈ、Ｓ７Ｈ、Ｃ、ｄＣ、Ｋ（ＮＭｅ）又はｄＫ（ＮＭｅ）であり；
Ｘ１４は、Ｎであるか、又は存在せず；
Ｘ１５は、３Ｐａｌ、Ｈ、ｄＨ、３ＭｅＨ、３ＭｅｄＨ、Ｆ、ｄＦ、ａＭｅＦ、ａＭｅｄＦ、ＴＨＰ、ｂＡｌａ、ＮＭｅＴｙｒ、ＮＭｅｄＹ、Ｋ、ｄＫであり；
Ｘ１６は、ｍｅＧ、ＮＭｅｄＹ、ＮＭｅＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）、もしくはＮＭｅｄＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であるか、又は存在せず；
Ｘ１７は、存在しないか、又はＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であり；及び
Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり、各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ又はシア

ノで置換されており；
インターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤は、Ｘ４とＸ９との間の第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合、及びＲ１とＸ１３との間又はＸ３とＸ１３との間の第２のアミド結合、脂肪族（閉環メタセシス「ＲＣＭ」反応から生成される）結合、アルキルアミン結合、又はチオエーテル結合によって環化されている、
二環式ペプチド阻害剤。
６８．以下のアミノ酸配列を含む式（ＸＸ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって、
Ｒ１－Ｘ３－Ｘ４－Ｘ５－Ｘ６－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－Ｘ１０－Ｘ１１－Ｘ１２－Ｘ１３－Ｘ１４－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｒ２（ＸＸ）
式中、
Ｒ１は、ＣＦ３ＣＯ、５ｃｐａＣＯ、ｃＰＥＧ３ａＣＯ、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキルＣ（Ｏ）－、又はシアノ、Ｃｌ、もしくはＦで置換されたＣ１～Ｃ４アルキルＣ（Ｏ）－から選択され；
Ｘ３は、Ｒ、ｄＲ、Ｋ、ｄＫ、Ｋ（Ｍｅ）３、ｄＫ（Ｍｅ）３、ｈＫ（Ｍｅ）３、もしくはｄｈＫ（Ｍｅ）３であるか、又は存在せず；
Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、又はＣであり；
Ｘ５は、Ｅ、Ｄ、Ｋ、Ｋ（Ａｃ）、Ｄａｐ、Ｋ（ＮＭｅ）、又はＫ（ＮＮｓ）から選択され；
Ｘ６は、Ｔ、Ｌから選択され；
Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、７ＰｈＷから選択され；
Ｘ８は、Ｋ（Ａｃ）、ｄＫ（Ａｃ）、ｈＫ（Ｍｅ）３、ｄｈＫ（Ｍｅ）３、Ｋ（Ｍｅ）３、ｄＫ（Ｍｅ）３、Ｋ（ＮＭｅＡｃ）、ｄＫ（ＮＭｅＡｃ）、Ｑ（Ｎ（Ｍｅ）２）、ＫＰｅｇ１２、ｄＫＰｅｇ１２、ＫＡｃＭｏｒ、Ａ、Ｑ、ｄＫａｃＭｏｒ、ｄＱ（Ｎ（Ｍｅ）２）、Ｋ（ｍＰＥＧ１２）、ｄＡ、ｄＱ、又はｄＫ（ｍＰＥＧ１２）から選択され；
Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、又はＣであり；
Ｘ１０は、ＡＥＦ、ＡＥＦ（ＮＭｅ）、Ｆ４ＣＯＮＨ２、又はＦ４ＯＭｅから選択され；
Ｘ１１は、２Ｎａｌ又はＡであり；
Ｘ１２は、ＴＨＰ、ａＭｅＬｅｕ、又はＡから選択され；
Ｘ１３は、Ｅ、ｄＥ、Ｋ（Ａｃ）、ｄＫ（Ａｃ）、Ｋ（Ｍｅ）３、ｄＫ（Ｍｅ）３、Ｋ（ＮＭｅＡｃ）、ｄＫ（ＮＭｅＡｃ）、Ｑ（Ｎ（Ｍｅ）２）、ｄＱ（Ｎ（Ｍｅ）２）、Ａ、ｄＡ、Ｌ又はｄＬから選択され；
Ｘ１４は、Ｌ、Ｎ、又はＳから選択され；
Ｘ１５は、３Ｐａｌ、Ｌ、ｄＬ、又はＡｉｂから選択され；
Ｘ１６はｍｅＧから選択され；
Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＨＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり、各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されており；
インターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤は、Ｘ４とＸ９との間の第１のジスルフィド結合又はチオエーテル結合、及びＸ５とＸ１０との間の第２のアミド結合又はアルキルアミン結合によって環化されている、
二環式ペプチド阻害剤。
６９．Ｘ４がＰｅｎ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり、Ｘ９がＰｅｎ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣである場合、Ｘ４及びＸ９がジスルフィド結合を形成する、態様１～６８のいずれかに記載のインターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤。
７０．Ｘ４がＰｅｎ又はＣであり、Ｘ９がＰｅｎ又はＣである場合、Ｘ４及びＸ９がジスルフィド結合を形成する、態様１～６８のいずれかに記載のインターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤。
７１．Ｘ４がＡｂｕであり、Ｘ９がＰｅｎ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣである場合、Ｘ４

及びＸ９がチオエーテル結合を形成する、態様１～６８のいずれかに記載のインターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤。
７２．Ｘ４がＰｅｎ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり、Ｘ９がＡｂｕである場合、Ｘ４及びＸ９がチオエーテル結合を形成する、態様１～６８のいずれかに記載のインターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤。
７３．Ｘ７はＷである、態様１～７２のいずれかに記載のインターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤。
７４．Ｘ７は７ＭｅＷである、態様１～７２のいずれかに記載のインターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤。
７５．Ｘ１１は２Ｎａｌである、態様１～７４のいずれかに記載のインターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤。
７６．Ｘ１５が存在する場合、Ｘ１５は３Ｐｙａである、態様１～７５のいずれかに記載のインターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤。
７７．Ｘ１６が存在する場合、Ｘ１６はｍｅＧである、態様１～７６のいずれかに記載のインターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤。
７８．Ｄアミノ酸が、
（ｉ）阻害剤中に存在する位置Ｘ３、Ｘ５、Ｘ６、Ｘ８及びＸ１３のうちの１つもしくは２つ以上、並びに任意選択的に位置Ｘ１～Ｘ２、Ｘ４、Ｘ７、Ｘ９～Ｘ１２、Ｘ１４～Ｘ１８のうちの１つ；又は
（ｉｉ）阻害剤中に存在する位置Ｘ３、Ｘ８及びＸ１３のうちの１つもしくは２つ以上、並びに任意選択的に位置Ｘ１～Ｘ２、Ｘ４～Ｘ７、Ｘ９～Ｘ１２、Ｘ１４～Ｘ１８のうちの１つ
にのみ存在する、態様１～７７のいずれかに記載のインターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤。
７９．Ｄアミノ酸が、
（ｉ）阻害剤中に存在するＸ３、及び任意選択的に位置Ｘ１～Ｘ２、Ｘ４～Ｘ１８のうちの１つ；又は
（ｉｉ）阻害剤中に存在する位置Ｘ３及びＸ８のうちの１つ、並びに任意選択的に位置Ｘ１～Ｘ２、Ｘ４～Ｘ７、Ｘ９～Ｘ１８のうちの１つ
にのみ存在する、態様１～７７のいずれかに記載のインターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤。
８０．阻害剤は、本明細書に記載のＩＬ－２３Ｒ阻害剤に現れる位置Ｘ１～Ｘ１８の１つ又は２つのみにＤ－異性体形態のアミノ酸を含む、態様１～７７のいずれかに記載のインターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤。
８１．阻害剤は、本明細書に記載のＩＬ－２３Ｒ阻害剤に現れる位置Ｘ１～Ｘ１８の３つ又は４つのみにＤ－異性体形態のアミノ酸を含む、態様１～７７のいずれかに記載のインターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤。
８２．阻害剤は、本明細書に記載のＩＬ－２３Ｒ阻害剤に現れる位置Ｘ１～Ｘ１８の５つ又は６つのみにＤ－異性体形態のアミノ酸を含む、態様１～７７のいずれかに記載のインターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤。
８３．表１Ａ、表１Ｂ、表１Ｃ、表１Ｄ、表１Ｅ、表１Ｆ、表１Ｇ、又は表１Ｈの化合物の構造を有する、インターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくは形態。
８４．表１Ａ又は表Ｂの化合物の構造を有する、インターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくは形態。
８５．表１Ｃ又は表１Ｄの化合物の構造を有する、インターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくは形態。
８６．表１Ｅ又は表１Ｆの化合物の構造を有する、インターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくは形態。
８７．表１Ｇ又は表１Ｈの化合物の構造を有する、インターロイキン－２３受容体のペ

プチド阻害剤、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくは形態。
８８．インターロイキン２３受容体は、ヒトインターロイキン受容体、例えば、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＰ＿６５３３０２．２である、態様１～８７のいずれかに記載のインターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤。
８９．医薬組成物であって、
（ｉ）態様１～８８のいずれか１つに記載のインターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくは形態と、
（ｉｉ）医薬的に許容される担体、賦形剤、又は希釈剤と、
を含む、医薬組成物。
９０．医薬組成物であって、
（ｉ）態様１～７９のいずれか１つに記載のインターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくは形態と、
（ｉｉ）医薬的に許容される担体、賦形剤、又は希釈剤と、
を含む、医薬組成物。
９１．医薬組成物であって、
（ｉ）態様８０又は８１に記載のインターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくは形態と、
（ｉｉ）医薬的に許容される担体、賦形剤、又は希釈剤と、
を含む、医薬組成物。
９２．医薬組成物であって、
（ｉ）態様８２又は８３に記載のインターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくは形態と、
（ｉｉ）医薬的に許容される担体、賦形剤、又は希釈剤と、
を含む、医薬組成物。
９３．医薬組成物であって、
（ｉ）態様８４又は８５に記載のインターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくは形態と、
（ｉｉ）医薬的に許容される担体、賦形剤、又は希釈剤と、
を含む、医薬組成物。
９４．医薬組成物であって、
（ｉ）態様８６又は８７に記載のインターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくは形態と、
（ｉｉ）医薬的に許容される担体、賦形剤、又は希釈剤と、
を含む、医薬組成物。
９５．医薬品の調製のための、態様１～８８のいずれかに記載のインターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤の使用。
９６．炎症性障害又は自己免疫性炎症性障害の治療のための医薬品の調製のための、態様１～８８のいずれかに記載のインターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤、又は態様８９～９４のいずれかに記載の医薬組成物の使用。
９７．多発性硬化症、喘息、リウマチ性関節炎、腸の炎症、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、若年性ＩＢＤ、青年期ＩＢＤ、クローン病、潰瘍性大腸炎、セリアック病（非熱帯性スプルー）、顕微鏡的大腸炎、コラーゲン大腸炎、好酸球性胃腸炎／食道炎、放射線又は化学療法に関連する大腸炎、白血球接着不全症－１のように自然免疫の障害と関連する大腸炎、サルコイドーシス、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎（体軸性脊椎関節炎）、乾癬性関節炎、乾癬（例えば、尋常性乾癬、滴状乾癬、反対型乾癬、膿疱性乾癬、掌蹠膿疱症、尋常性乾癬、又は乾癬性紅皮症）、アトピー性皮膚炎、異所性ざ瘡、血清陰性関節症に関連する腸症、慢性肉芽腫性疾患、１ｂ型糖原病、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、ウィスコット・アルドリッチ症候群、嚢炎、直腸結腸切除術及び回腸肛門吻合術後に生じる嚢炎、消化器癌、膵炎、インスリン依存性糖尿病、乳房炎、胆嚢炎、胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、ウイルス関連腸症、胆管周囲炎、慢性気管支

炎、慢性副鼻腔炎、喘息、ぶどう膜炎、又は移植片対宿主病を含むがこれらに限定されない自己免疫性炎症並びに関連する疾患及び障害の治療のための医薬品の調製のための、請求項１８に記載の使用。

９８．疾患又は障害は、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、潰瘍性大腸炎（ＵＣ）、クローン病（ＣＤ）、乾癬（ＰｓＯ）、又は乾癬性関節炎（ＰｓＡ）から選択される、態様９７に記載の使用。

９９．インターロイキン２３（ＩＬ－２３）／インターロイキン２３受容体（ＩＬ－２３Ｒ）に関連する疾患又は障害を治療する方法であって、

（ｉ）有効量の態様１～８８のいずれか１つに記載のインターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくは形態；

又は

（ｉｉ）態様８９～９４のいずれか１つに記載の医薬組成物を、それを必要とする患者にそれぞれ投与すること

を含む、方法。

１００．疾患又は障害は自己免疫性炎症に関連する、態様９９に記載の方法。

１０１．疾患又は障害は、多発性硬化症、喘息、リウマチ性関節炎、腸の炎症、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、若年性ＩＢＤ、青年期ＩＢＤ、クローン病、潰瘍性大腸炎、サルコイドーシス、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎（体軸性脊椎関節炎）、乾癬性関節炎、又は乾癬に関連する、態様９９に記載の方法。具体的には、疾患又は障害は、乾癬（例えば、尋常性乾癬、滴状乾癬、反対型乾癬、膿疱性乾癬、掌蹠膿疱症、尋常性乾癬、又は乾癬性紅皮症）、アトピー性皮膚炎、異所性ざ瘡、潰瘍性大腸炎、クローン病、セリアック病（非熱帯性スプルー）、血清陰性関節症に関連する腸症、顕微鏡的大腸炎、コラーゲン大腸炎、好酸球性胃腸炎／食道炎、放射線又は化学療法に関連する大腸炎；白血球接着不全症－１のように自然免疫の障害と関連する大腸炎；慢性肉芽腫性疾患、１ｂ型糖原病、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、ウィスコット・アルドリッチ症候群、嚢炎、直腸結腸切除術及び回腸肛門吻合術後に生じる嚢炎、消化器癌、膵炎、インスリン依存性糖尿病、乳房炎、胆嚢炎、胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、ウイルス関連腸症、胆管周囲炎、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、ぶどう膜炎、又は移植片対宿主病であり得る。

１０２．疾患又は障害は、潰瘍性大腸炎（ＵＣ）、クローン病（ＣＤ）、乾癬（ＰｓＯ）、又は乾癬性関節炎（ＰｓＡ）に関連する、態様９９に記載の方法。

１０３．疾患又は障害は潰瘍性大腸炎（ＵＣ）である、態様９９に記載の方法。

１０４．疾患又は障害はクローン病（ＣＤ）である、態様９９に記載の方法。

１０５．疾患又は障害は乾癬（ＰｓＯ）である、態様９９に記載の方法。

１０６．疾患又は障害は乾癬性関節炎（ＰｓＡ）である、態様９９に記載の方法。

１０７．態様１～８８のいずれかに記載のインターロイキン－２３受容体のペプチド阻害剤、又は態様８９～９４のいずれかに記載の医薬組成物、及びインターロイキン－２３受容体の阻害剤又は医薬組成物の使用のための説明書を含むキット。

１０８．説明書は、炎症性疾患又は障害の治療を対象とする、態様１０７に記載のキット。

１０９．疾患は、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、クローン病（ＣＤ）、潰瘍性大腸炎（ＵＣ）、乾癬（ＰｓＯ）、及び乾癬性関節炎（ＰｓＡ）である、態様１０８に記載のキット。

１１０．１つ又は２つ以上の単量体を連結し、第１の結合及び第２の結合の形成を引き起こして二環式構造をもたらすことを含む、態様１～８８のいずれかに記載の化合物を調製する方法。

１１１．以下のアミノ酸配列を含む式（ＸＸＩ）のインターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤であって、

Ｒ１－Ｘ４－Ｘ５－Ｔ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－ＡＥＦ－Ｘ１１－Ｘ１２－Ｘ１３－Ｎ－Ｘ１５－ｍｅＧ－Ｒ２（Ａ）

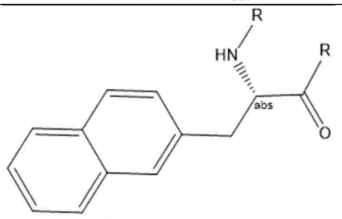
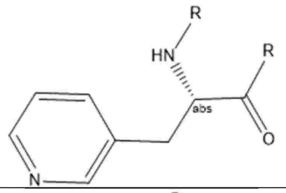
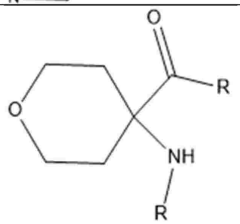
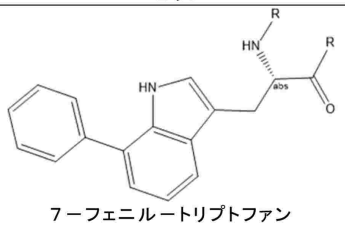
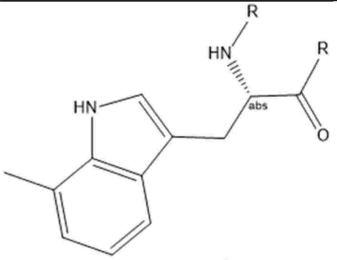
式中、

Ｒ１は、７Ａｈｐ、６Ａｈｘ、５Ａｖａ、Ｐｅｇ２、ＡＥＥＰ、又はＡＥＥＰ（Ｎｓ）であり；
Ｘ４は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ５は、Ｎ又はＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であり；
Ｘ７は、Ｗ、７ＭｅＷ、３Ｐｙａ、７（２ＣｌＰｈ）Ｗ、７（３（１ＮＭｅｐｉｐ）ｐｙｒａｚ）Ｗ、７（３（６ＡｚａＩｎｄ１Ｍｅ））Ｗ、７（３ＣＦ３ＴＡＺＰ）Ｗ、７（３ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（３ＮＰｙｒａｚＰｈ）Ｗ、７（３ＮｐｙｒｌｏｎｅＰｈ）Ｗ、７（３ＵｒＰｈ）Ｗ、
７（４（ＣｐＣＮＰｈ））Ｗ、７（４ＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＮＡｃＰｈ）Ｗ、７（４ＯＣＦ３Ｐｈ）Ｗ、７（４ＯＭｅＰｈ）Ｗ、
７（４Ｐａｚ）Ｗ、７（５（２（４ＯＭｅＰｈ）Ｐｙｒ））Ｗ、７（５（Ｉｎａ７Ｐｙｒ））Ｗ、７（６（１）７ｄＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、
７（６（２ＭｅＮＤＡＺ））Ｗ、７（６（２ＯｘｄｅＱｕｉｎ８Ｍｅ））Ｗ、７（６（２ＯｘＩｑｕｉｎ））Ｗ、７（７（１２４ＴＡＺＰ））Ｗ、
７（７（２ＯＭｅＱｕｉｎ））Ｗ、７（７Ｉｍｚｐｙ）Ｗ、７ＢｒＷ、７ＥｔＷ、７ＰｈＷ、７ＰｙｒＷ、Ａ、ＢＴ、Ｄ７ＭｅＷ、又は
位置７でＣ１～Ｃ７アルキル、ハロ、ハロアルキル、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～Ｃ７アルコキシ、１～２個の窒素及び／又は硫黄及び／又は酸素を含有する５～７員ヘテロアリールで置換されたＴｒｐである。
Ｘ８は、Ｋ－Ａｃ、Ｑ、Ｋ（ＮＭｅＡｃ）、Ｋ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）、ｄＫ－Ａｃ、ｄＱ、ｄＫ（ＮＭｅＡｃ）、又はｄＫ（ＰＥＧ２ＰＥＧ２ｇＥＣ１８ＯＨ）であり；
Ｘ９は、Ｐｅｎ、Ａｂｕ、ａＭｅＣ、ｈＣ、又はＣであり；
Ｘ１２は、ＴＨＰ、ａＭｅＫ、Ａｉｂ、Ａｃｐｘ、Ａｃｈｘ、４ｄｉＦＡｃｈｘ、ａＭｅＬ、Ｐｉｐ（ＮＭｅ）、Ｐｉｐ（ＮＭｅ２）、又はα，α－ジ置換（Ｃ１－Ｃ５アルキル及びＣ１～Ｃ５アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシ、アルキルアミン、又は１～２個の窒素、硫黄及び／もしくは酸素原子を含有する３～７員炭素環もしくは複素環）グリシンである。
Ｘ１１は、２－Ｎａｌ、Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）、Ｐｈｅ（３，４－ジメトキシ）、２Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、１－Ｎａｌ、非置換Ｔｒｐ、又はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシ、並びに１～２個の窒素、硫黄及び／もしくは酸素を含有するそれらの複素芳香族類似体で置換されたＴｒｐである。
Ｘ１３は、Ｅ、ｄＥ、ｈＥ、ｄｈＥ、Ｄ、ｄＤ、又はｈＳｅｒ、ｄｈＳｅｒであり；
Ｘ１５は、３ｐｙａ、３ＭｅＨ、Ｈ、Ｆ、ｈＦ、Ｙ、ｄＹ、Ｙ（ＣＨＦ２）、ＰＡＦ、ｏＡＭＰｈｅ、Ｆ（ＣＦ３）、ｄＰａｆ、Ｄ３Ｐｙａ、ＡＣＩＰＡ（ＳＲ）、６ＯＨ３Ｐｙａ、５ＰｙｒｉｍｉｄＡｌａ、５ＭｅＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、５ＭｅＨ、５ＡｍＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４ＴｒｉａｚｏｌＡｌａ、４ＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、４Ｐｙａ、３ＱｕｉｎｏｌＡｌａ、３ＯＨＰｈｅ、３ＡｍＰｙｒａｚｏｌＡｌａ、２ＡｍＴｙｒ、１ＭｅＨ、ＴＨＰ、ｂＡｌａ、ＮｍｅＤＴｙｒ、Ｋ、ｄＫ、ＮＭｅＹ、ＮｍｅｄＹ、Ｎ、ｄＨ、ｄＮ、ｄＬ、Ａｉｂ、Ｌ、Ｃ１～Ｃ７アルキル、ハロ、ハロアルキル、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～Ｃ７アルコキシで置換された３ｐｙａ、Ｃ１～Ｃ７アルキル、ハロ、ハロアルキル、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～Ｃ７アルコキシで置換されたＨ、１～２個の窒素、硫黄、及び／もしくは酸素を含有する５～７員ヘテロ芳香族、又は１～２個の窒素、硫黄、及び／もしくは酸素を含有し、Ｃ１～Ｃ７アルキル、ハロ、ハロアルキル、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～Ｃ７アルコキシで置換された５～７員ヘテロ芳香族であるか、あるいは存在せず；
Ｒ２は、－ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、－Ｈ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）$_2$であり、各アルキルは、任意選択的にＣｌ、Ｆ、又はシアノで置換されており；
インターロイキン－２３受容体の二環式ペプチド阻害剤は、Ｘ４とＸ９との間の第１の

ジスルフィド結合又はチオエーテル結合、及びＲ１とＸ１３との間の第２のアミド結合又はチオエーテル結合（ｐＦＳとＤａｐ（ｐＦ）との間）、あるいは
共有結合の合計長さが１０～１８である任意の脂肪族リンカー組成物、あるいはＸ４とＸ１３との間のアルファ炭素間の長さが同等である任意の脂肪族リンカー組成物及び／又は芳香族リンカー組成物
によって環化されている、
二環式ペプチド阻害剤。
１１２．態様１１１のインターロイキン－２３受容体の阻害剤と、医薬的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。
１１３．態様１１１に記載のインターロイキン－２３受容体の阻害剤又は態様１１２に記載の医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む、治療方法。
本発明を説明するのに有用ないくつかの略語を、以下の表２Ａ～表２Ｄに定義する。
【０２４４】

【表９－１】

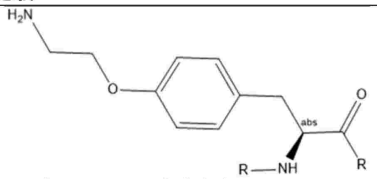
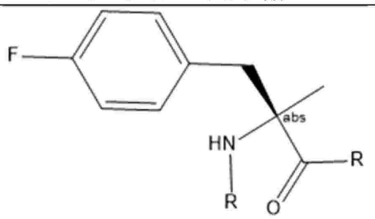
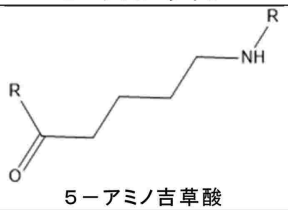
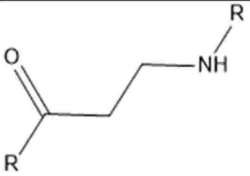
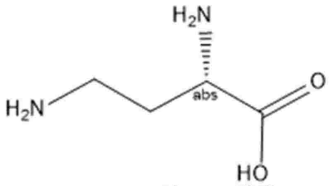
表２Ａ．アミノ酸の略語

略語	定義	Smiles
dR、arg、又はr	Ｄ－アルギニン	
dK、(D)Lys、(D)－Lys、lys、又はk	Ｄ－リジン	
5Apa	5-アミノペンタン酸	
2－Nal又は2Nal	 $C_{13}H_{11}NOR_2$	O＝C([C@H](Cc1cc2ccccc2cc1)N[R])[R]
3MeH	３－メチル－Ｌ－ヒスチジン	Cn1cncc1C[C@H](N[R])C([R])＝O
3Pya、3Pal、3－(2－ピリジル)－アラニン		O＝C([C@H](Cc1cnccc1)N[R])[R]
THP、４－アミノテトラヒドロ－2H－ピラン－４－カルボン酸	 ４－アミノ－４－カルボキシ－テトラヒドロピラン	O＝C(C1(CCOCC1)N[R])[R]
7PhW、7PhTrp、又はW(7－Ph)	 ７－フェニル－トリプトファン	O＝C([C@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2－c1ccccc1)N[R])[R]
7MeW, 7(MeW)、 7MeTrp、7－メチル－Ｌ－トリプトファン	 ７－メチル－Ｌ－トリプトファン	Cc1cccc2c1[nH]cc2C[C@@H](C([R])＝O)N[R]
Abu	２－アミノ酪酸	C[C@@H](C＝O)N

【０２４５】

【表９－２】

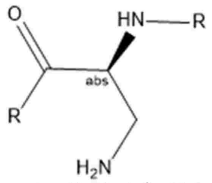
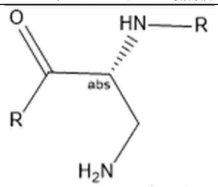
（表２Ａの続き）

略語	定義	Smiles
AEF、Phe[4－(2－アミノエトキシ)]、又はF(4－2ae)	 4－(2－アミノエトキシ)－L－フェニルアラニン	NCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1
Ahp、7Ahp、7AHP、又は7AHP(2)	7－アミノヘプタン酸	O=C([R])CCCCCCN[R]
Ahx又は6Ahx、6Ahx、6Ahx(2)、6－アミノヘキサン酸	6－アミノヘキサン酸	O=C(CCCCCN[R])[R]
aMeF、aMePhe、又はaMe－Phe	 アルファ－メチルL－フェニルアラニン	C[C@](Cc(cc1)ccc1F)(C([R])=O)N[R]
aMeK、aMeLys、又はaMe－Lys	アルファ－メチルL－リジン	
Arg又はR	L－アルギニン	
dR、arg、r、又は(D)Arg	D－アルギニン	
Asn又はN	L－アスパラギン	
Ava、5Ava(2)、又は5Ava	 5－アミノ吉草酸	O=C(CCCCN[R])[R]
bAla、b－ALA、ベーターアラニン、bA	 ベーターアラニン	O=C(CCN[R])[R]
ビス－アミノ－PEG2	1，2－ビス(2－アミノエトキシ)エタン	
Cys又はC	L－システイン	
Dbu、Dab、(S)－2，4－ジアミノブタン酸、又はDAB	 L－2，4－ジアミノ酪酸	NCC[C@@H](C(O)=O)N

【０２４６】

【表９－３】

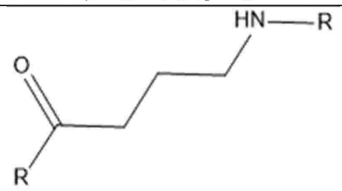
（表２Ａの続き）

略語	定義	Smiles
Dap、Dap、DAP、Dpr、又は（S）－2，3－ジアミノプロパン酸	 L－2，3－ジアミノプロピオン酸	NC[C@@H](C([R])=O)N[R]
dDab、D(Dab)、dDpr、（R）－2，3－ジアミノプロパン酸	D－2，4－ジアミノ酪酸	NC[C@H](C([R])=O)N[R]
dDap、D(Dap)、dDap、dap、dDbu、(R)－2，3－ジアミノプロパン酸	 D－2，3－ジアミノプロピオン酸	NC[C@H](C([R])=O)N[R]
Fmoc－2Nal	2－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－3－(ナフタレン－2－イル)プロパン酸	
Fmoc－3Pya	（S）－2－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－4－(ピリジン－3－イル)ブタン酸	
Fmoc－7MeW	（S）－2－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－3－(7－メチル－1　H－インドール－3－イル)プロパン酸	
Fmoc－AEF	（S）－2－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－3－(4－(2－((tert－ブトキシカルボニル)アミノ)エトキシ)フェニル)プロパン酸	
Fmoc－aMePhe	(((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)－アルファメチル－L－フェニルアラニン	
Fmoc－arg又はFmoc－r	N－アルファー(9－フルオレニルメチルオキシカルボニル)－N'－2，2，4，6，7－ペンタメチルジヒドロベンゾフラン－5－スルホニル－D－アルギニン	
Fmoc－Asn又はFmoc－N	N^2－(((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)－N4－トリチル－L－アスパラギン	
Fmoc－Dap(DDe)	N2－(Fmoc)－N6－(1－(4，4－ジメチル－3，5－ジオキソシクロヘキシリデン)エチル)－L－Dap	
Fmoc－DDe－Lys(Fmoc)－OH	N6－(((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)－N2－(1－(4，4－ジメチル－3，5－ジオキソシクロヘキシリデン)エチル)－L－リジン	
Fmoc－Glu又はFmoc－E	（S）－2－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－5－(tert－ブトキシ)－2－メチル－5－オキソペンタン酸	
Fmoc－Lys(Ac)又はFmoc－K(Ac)	N2－(((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)－N6－アセチル－L－リジン	

【０２４７】

【表９－４】

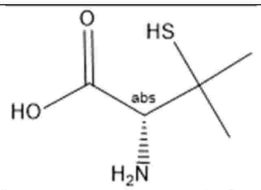
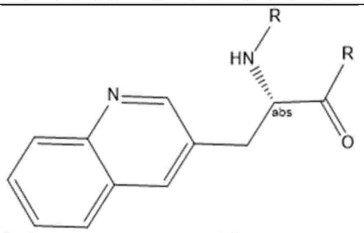
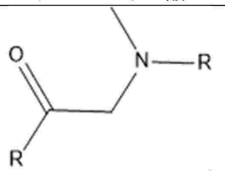
（表２Ａの続き）

略語	定義	Smiles
Fmoc－Lys（DDe）又はFmoc－K（DDe）	N2－（Fmoc）－N6－（1－（4，4－ジメチル－3，5－ジオキソシクロヘキシリデン）エチル）－L－リジン	
Fmoc－Lys（NMeAc）又はFmoc－K（NMeAc）	N2－（（（9H－フルオレン－9－イル）メトキシ）カルボニル）－N6－アセチル－N6－メチル－L－リジン	
Fmoc－NMeLys（DDe）又はFmoc－NMeK（DDe）	（9H－フルオレン－9－イル）メチル（1－アミノ－6－（（1－（4，4－ジメチル－3，5－ジオキソシクロヘキシリデン）エチル）アミノ）－1－オキソヘキサン－2－イル）（メチル）カルバメート	
Fmoc－Pen－Trt	（R）－2－（（（（9H－フルオレン－9－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－3－メチル－3－（トリチルチオ）ブタン酸	
Fmoc－Pro又はFmoc－P	Fmoc－プロリン－OH	
Fmoc－pro又はFmoc－p	Fmoc－D－プロリン－OH	
Fmoc－R5H	（R）－2－（（（（9H－フルオレン－9－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）ヘプタ－6－エン酸	
Fmoc－Sar又はFmoc－Sarc	N－（（（9H－フルオレン－9－イル）メトキシ）カルボニル）－N－メチルグリシン	
Fmoc－THP	4－（（（（9H－フルオレン－9－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）テトラヒドロ－2H－ピラン－4－カルボン酸	
Fmoc－Thr又はFmoc－T	N－（（（9H－フルオレン－9－イル）メトキシ）カルボニル）－O－（tert－ブチル）－L－トレオニン	
GABA、Gaba（2）、Gaba2、又は4Abu	 4－アミノ酪酸	O＝C（CCCN[R]）[R]
Glu又はE	L－グルタミン酸	
glu又はe又はD（Glu）	D－グルタミン酸	
His又はH	L－ヒスチジン	
Lys又はK	L－リジン	
lys又はk又は（D）Lys	D－リジン	
hCys、hC	L－ホモシステイン	C（CS）[C@@H]（C（＝O）O）N
KAc、Lys（Ac）、K（Ac）、K（COMe）、又はK－Ac	N－ε－アセチル－L－リジン N6－アセチル－L－リジン	CC（NCCCC[C@@H]（C（[R]）＝O）N[R]）＝O
MeK、N－MeLys、NMeLys、NMeK、又はMeLys	N－メチル－リジン（2S）－2－アミノ－6－（メチルアミノ）ヘキサン酸	

【０２４８】

【表９－５】

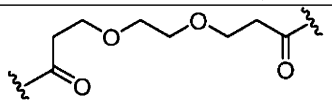
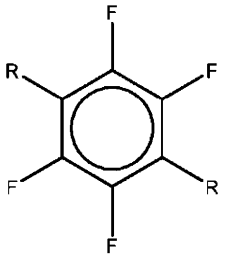
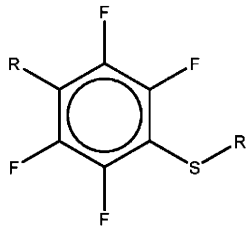
（表２Ａの続き）

略語	定義	Smiles
Pen	 Ｌ－ペニシラミン、３－メルカプト－Ｌ－バリン （Ｒ）２－アミノ－３－メルカプト－３－メチルブタン酸	ＣＣ（Ｃ）（［Ｃ＠＠Ｈ］（Ｃ（Ｏ）＝Ｏ）Ｎ）Ｓ
Ｆ４ＣＯＮＨ２、Ｐｈｅ（４－ＣＯＮＨ２）又はＰｈｅ（４－ＣＯＮＨ２）又はＰｈｅ（Ｃｍｄ）又はＰｈｅ＿４Ａｄ	４－カルバモイル－Ｌ－フェニルアラニン（Ｓ）－２－アミノ－３－（４－カルバモイルフェニル）プロパン酸	Ｎ［Ｃ＠Ｈ］（Ｃ（［Ｒ］）＝Ｏ）Ｃｃ１ｃｃｃ（Ｃ（Ｎ［Ｒ］）＝Ｏ）ｃｃ１
Ｆ４ＯＭｅ、Ｐｈｅ（４－ＯＭｅ）、又はＰｈｅ＿４ＯＭｅ	４－メトキシ－Ｌ－フェニルアラニン	Ｎ［Ｃ＠＠Ｈ］（ＣＣ１＝ＣＣ＝Ｃ（ＯＣ）Ｃ＝Ｃ１）Ｃ（Ｏ）＝Ｏ
Ｑｕｉｎ、３Ｑｕｉｎ、３－Ｑｕｉｎ、３ＱｕｉｎｏｌＡｌａ、又は３ＱｕｉｎＡ	 （Ｓ）－２－アミノ－３－（キノリン－３－イル）プロパン酸	Ｏ＝Ｃ（［Ｃ＠Ｈ］（Ｃｃ１ｃｃ２ｃｃｃｃ２ｎｃ１）Ｎ［Ｒ］）［Ｒ］
Ｒ５Ｈ，	（Ｒ）－２－アミノペンタン酸５－ジイル	
Ｒ６Ｈ、（Ｒ，Ｅ）－２－アミノ－８－ヒドロキシオクター７－エン酸	（Ｒ）－２－アミノヘキサン酸６－ジイル	Ｃ＝ＣＣＣＣＣ［Ｃ＠Ｈ］（Ｃ（［Ｒ］）＝Ｏ）Ｎ［Ｒ］
Ｒ７Ｈ、（Ｒ，Ｅ）－２－アミノ－９－ヒドロキシノン－８－エン酸	（Ｒ）－２－アミノヘプタン酸７－ジイル	Ｃ＝ＣＣＣＣＣＣ［Ｃ＠Ｈ］（Ｃ（［Ｒ］）＝Ｏ）Ｎ［Ｒ］
Ｓ５Ｈ	（Ｓ）－２－アミノペンタン酸５－ジイル	Ｃ＝ＣＣＣＣ［Ｃ＠Ｈ］（Ｎ［Ｒ］）Ｃ（［Ｒ］）＝Ｏ
ｍｅＧ、Ｓａｒｃ、ＭｅＧｌｙ、Ｓａｒ、Ｓａｒｃ、ＭｅＧｌｙ、サルコシン、メチルアミノ酢酸、Ｎ－メチルグリシン	 サルコシン又はＮ－メチルグリシン	ＣＮ（ＣＣ（［Ｒ］）＝Ｏ）［Ｒ］
Ｔｈｒ又はＴ	Ｌ－トレオニン	
ｎＦＥｔＯＨ、Ｐｈｅ（４－ＯＣＨ２ＣＯＯＨ、又は２－アミノ－２－［４－（カルボキシメトキシ）フェニル］酢酸	Ｆｃ１ｃ（Ｆ）ｃ（［Ｈ］）ｃ（Ｆ）ｃ（Ｆ）ｃ１ＮＣ［Ｃ＠＠Ｈ］（Ｃ（［Ｒ］）＝Ｏ）Ｎ［Ｒ］ （Ｒ）－２－アミノ－２－（４－（カルボキシメトキシ）フェニル）酢酸	Ｎ［Ｃ＠＠Ｈ］（Ｃ＝Ｏ）ｃ（ｃｃ１）ｃｃｃ１ＯＣＣ＝Ｏ
ＤａｐｐＦ６Ｄａｐ（ｐＦ（６））	テトラ－フルオロ－フェニルアラニン	Ｆｃ１ｃ（Ｆ）ｃ（［Ｈ］）ｃ（Ｆ）ｃ（Ｆ）ｃ１ＮＣ［Ｃ＠＠Ｈ］（Ｃ（［Ｒ］）＝Ｏ）Ｎ［Ｒ］

【０２４９】

【表１０】

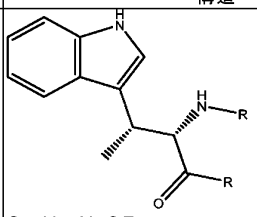
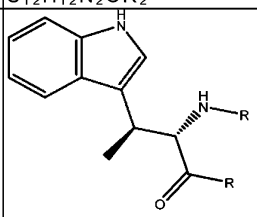
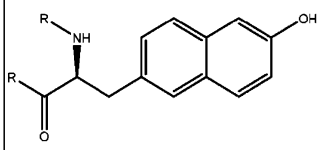
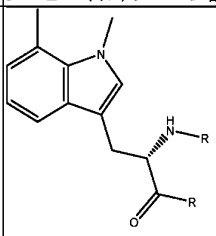
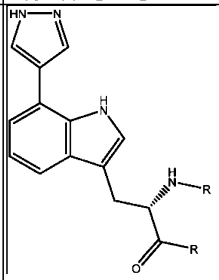
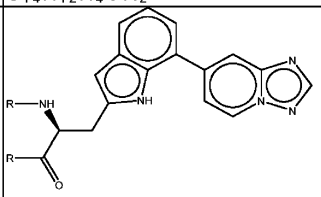
表２Ｂ．置換基、試薬、及び溶媒の略語

略語	定義
Ac又はMeCO	アセチル
ACN	アセトニトリル
Boc	tertーブトキシーカルボニル
CONH2	カルボキサミド
COOH	カルボン酸
DCM	ジクロロメタン
Dde	Ｎー（１ー（４，４ージメチルー２，６ージオキソシクロヘキシリデン）エチル
DIC	Ｎ，Ｎ’ージイソプロピルカルボジイミド
DMF	Ｎ，Ｎージメチルホルムアミド
Et2O	ジエチルエーテル
FMOC又はFmoc	（（９Ｈーフルオレンー９ーイル）メトキシ）カルボニル
HOAT又はHOAt	１ーヒドロキシー７ーアザベンゾトリアゾール
MeOH	メタノール
MTBE	メチルtertーブチルエーテル
MW	マイクロ波
オキシマ	シアノヒドロキシイミノ酢酸エチル
PEG2_DiAcid又はPEG2DA	 ３，３’ー（エタンー１，２ージイルビス（オキシ））ジプロパンカルボニル
pF	 ２，３，５，６ーテトラフルオロフェンー１，４ージイルリンカー Fc1c(F)c([R])c(F)c(F)c1[R]
pFS	 ２，３，５，６ーテトラフルオロー４ーメルカプトフェノール Fc(c(S[R])c(c(F)c1[R])F)c1F
RT	室温（room temperature）
TFA	トリフルオロ酢酸
TIPS	トリイソプロピルシラン

【０２５０】

【表１１－１】

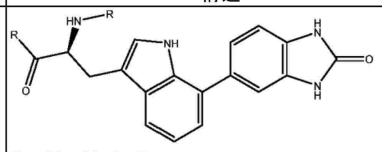
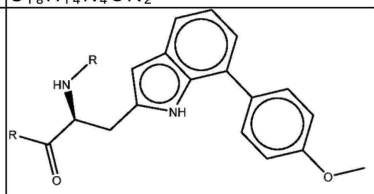
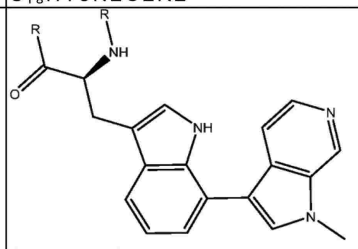
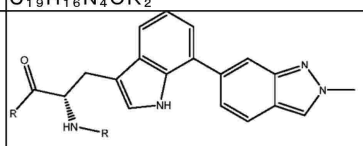
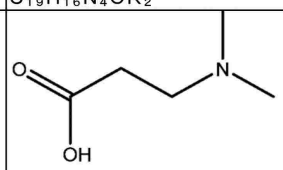
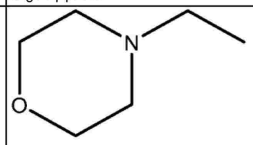
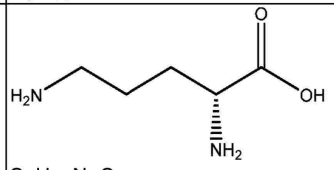
表２Ｃ　単量体及び構造

番号	記号／名称	構造	Smiles
1	bMeW(2S3R) bMeW(2S, 3R)	 $C_{12}H_{12}N_2OR_2$	C[C@H](C1=CNC2=C1C=CC=C2)[C@H](N[R])C([R])=O
2	bMeW(2S3S)、 bMeW(2S, 3S)	 $C_{12}H_{12}N_2OR_2$	C[C@@H](C1=CNC2=C1C=CC=C2)[C@H](N[R])C([R])=O
3	6OH2Nal	 (S)－2－アミノ－3－(6－ヒドロキシナフタレン－2－イル)プロパン酸	[R]C([C@H](CC1=CC=C(C=C(O)C=C2)C2=C1)N[R])=O
4	NMe7MeW	 $C_{13}H_{14}N_2OR_2$	[R]C([C@@H](N[R])CC1=CN(C)C2=C1C=CC=C2C)=O
5	7(4Paz)W	 $C_{14}H_{12}N_4OR_2$	[R]C([C@@H](N[R])CC1=CNC2=C1C=CC=C2C3=CNN=C3)=O
6	7(7(124TAZP))W	 $C_{17}H_{13}N_5OR_2$	O=C([R])[C@@H](N[R])Cc1[nH]c2c(c(c3)ccn4c3ncn4)cccc2c1

【０２５１】

【表１１－２】

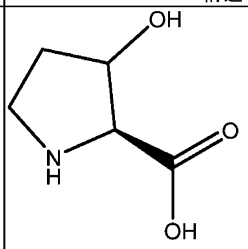
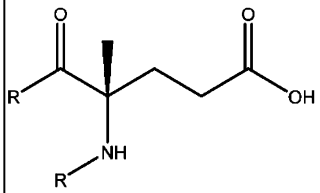
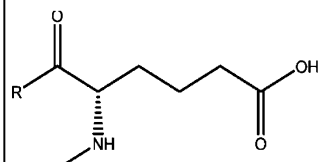
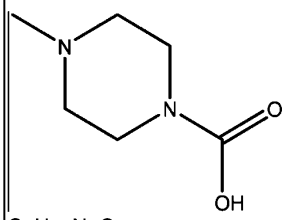
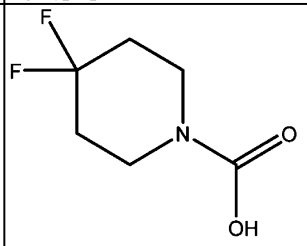
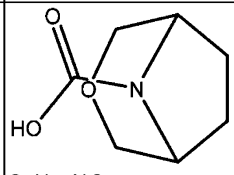
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
7	7(3UrPh)W	 $C_{18}H_{14}N_4O_2R_2$	[R]C([C@@H](N[R])CC1=CNC2=C1C=CC=C2C3=CC(NC(N4)=O)=C4C=C3)=O
8	7(7Imzpy)W	$C_{18}H_{14}N_4OR_2$	[R]C([C@@H](N[R])CC1=CNC2=C1C=CC=C2C3=CC4=NC=CN4C=C3)=O]
9	7(4OMePh)W	 $C_{18}H16N2O2R2$	[R]C([C@@H](N[R])CC1=CNC2=C1C=CC=C2C3=CC=C(OC)C=C3)=O
10	7(3(6AzaInd1Me))W	 $C_{19}H_{16}N_4OR_2$	[R]C([C@@H](N[R])CC1=CNC2=C1C=CC=C2C3=CN(C)C4=C3C=CN=C4)=O
11	7(6(2MeNDAZ))W	 $C_{19}H_{16}N_4OR_2$	[R]C([C@@H](N[R])CC1=CNC2=C1C=CC=C2C3=CC4=NN(C)C=C4C=C3)=O
12	NMebAla	 $C_5H_{11}NO$	CN(C)CCC=O
13	AcMorp、エチルーモルホリノ	 $C_5H_{11}NO$	CN1CCOCC1
14	dOrn、D－Orn　D－オルニチン	 $C_5H_{12}N_2O$	NCCC[C@H](C(O)=O)N

【０２５２】

【表１１－３】

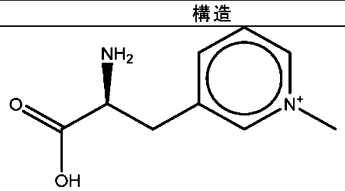
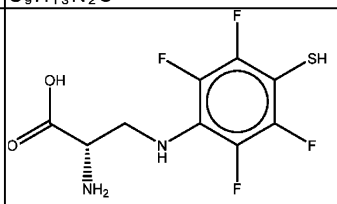
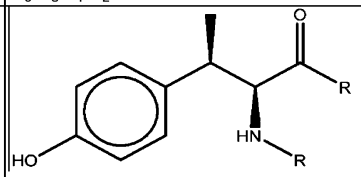
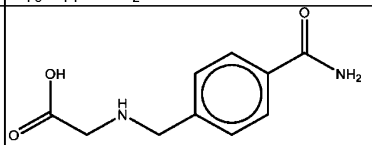
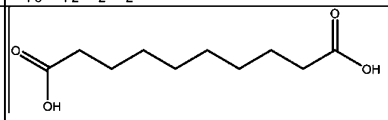
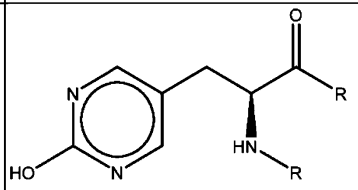
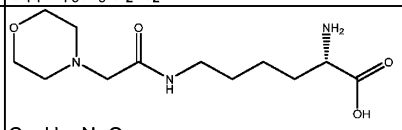
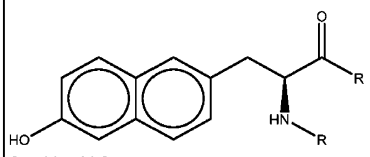
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
15	3Hyp、3－ヒドロキシ－Ｌ－プロリン	 $C_5H_9NO_2$	OC1[C@@H](C=O)NCC1
16	aMeE aMeGlu、アルファ－メチルグルタミン酸	 $C_6H_{11}NO_2$	C[C@](CCC(O)=O)(C([R])=O)N[R]C[C@](CCC(O)=O)(C=O)N
17	hGlu、（Ｓ）－２－アミノヘキサン二酸	 $C_6H_{11}NO_2$	N[C@@H](CCCC=O)C=OOC(CCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O
18	CON(NMePip)	 $C_6H_{12}N_2O$	CN(CC1)CCN1C=O
19	－CODiFPip、 CO(DiFPip)	 $C_6H_9F_2NO$	O=CN(CC1)CCC1(F)F
20	CO(OAZBO)	 $C_8H_{13}NO_2$	CC(N1C2COCC1CC2)=O

【０２５３】

【表１１－４】

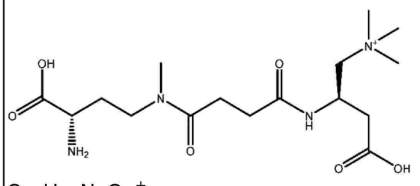
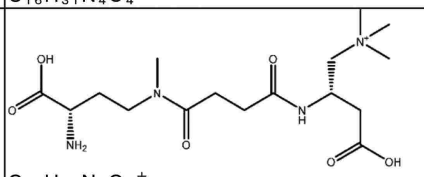
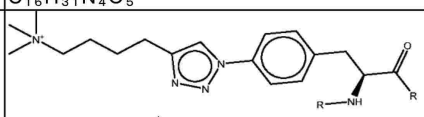
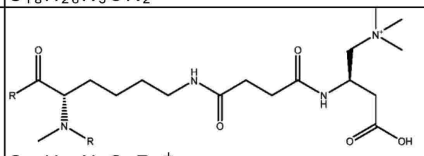
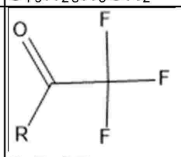
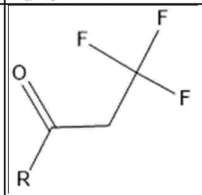
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
21	Me1Pya、（S）－３－（２－アミノ－２－カルボキシエチル）－１－メチルピリジン－１－イウム	 $C_9H_{13}N_2O^+$	C[n+]1cccc(C[C@@H](C=O)N)c1
22	DappF6、テトラ－フルオロ－フェニルアラニン	 $C_9H_8F_4N_2O$	N[C@@H](CNc(c(F)c(c(S)c1F)F)c1F)C=O
23	bMePhe（2S、3R）bMePhe（SR）、bMePhe（2S、3R）	 $C_{10}H_{11}NOR_2$	C[C@@H]([C@@H](C([R])=O)N[R])c1ccccc1
24	N4AmBenzylGly、N（4AmBenzyl）Gly	 $C_{10}H_{12}N_2O_2$	NC(c1ccc(CNCC=O)cc1)=O
25	－Dec，1，10－デカン二酸	 $C_{10}H_{18}O_3$	OC(CCCCCCCCC=O)=O
26	2OH3Pyrimid5Ala	 $C_{11}H_{15}N_3O_2R_2$	CC(C)(C)Oc1ncc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cn1
27	KacMorph、K（AcMorph）、KAcMorph、Lーリジン（acーモルホリノ	 $C_{12}H_{23}N_3O_3$	N[C@@H](CCCCNC(CN1CCOCC1)=O)C=O
28	6OH2Nal	 $C_{13}H_{13}NO$	N[C@@H](Cc1cc2ccccc2cc1)C=O N[C@@H](Cc1cc2ccccc2cc1)C=O Oc1ccc(cc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)c2c1

【０２５４】

【表１１－５】

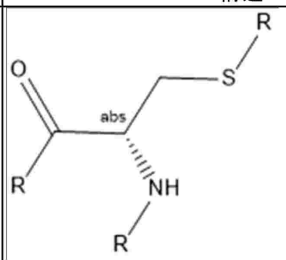
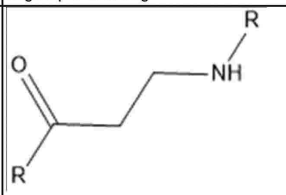
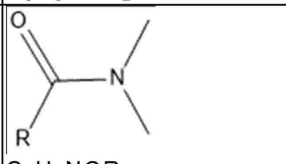
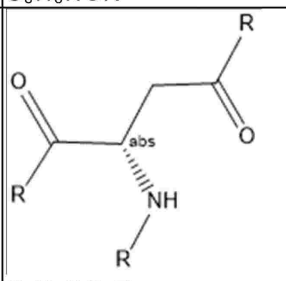
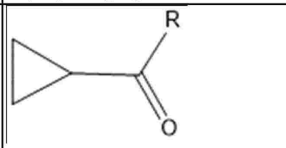
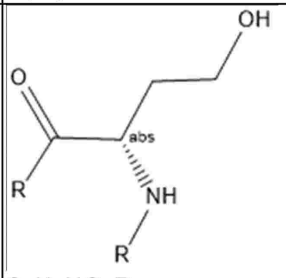
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
29	DabNMecarn、 Dab(NMecarn)	 $C_{16}H_{31}N_4O_4^+$	CN(CC[C@@H](C=O)N)C(CCC(N[C@H](CC=O)C[N+](C)(C)C)=O)=O CN(CC[C@@H](C=O)N)C(CCC(N[C@H](CC=O)C[N+](C)(C)C)=O)=O CN(CC[C@@H](C=O)N)C(CCC(N[C@H](CC(O)=O)C[N+](C)(C)C)=O)=O
30	DabNMeCarn、 Dab(NMeCarn)	 $C_{16}H_{31}N_4O_5^+$	CN(CC[C@@H](C=O)N)C(CCC(N[C@@H](CC(O)=O)C[N+](C)(C)C)=O)=O
31	F(4TzlTMA4)	 $C_{18}H_{26}N_5OR_2^+$	C[N+](C)(C)CCCCc1cn(-c2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)nn1
32	NMeK(d)、 NMeKdCar	 $C_{18}H_{33}N_4O_5R_2^+$	CN([C@@H](CCCCNC(CCC(N[C@H](CC(O)=O)C[N+](C)(C)C)=O)=O)C([R])=O)[R]
33	7(5(Ina7Pyr))W	$C_{19}H_{18}N_4OR_2$	[R]C([C@@H](N[R])CC1=CNC2=C1C=CC=C2C3=CN=C(N(C)CC4)C4=C3)=O
34	F(4TzlTMA5)	$C_{19}H_{28}N_5OR_2^+$	C[N+](C)(C)CCCCCc1cn(-c2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)nn1
35	CF3CO F3CO	 C_2F_3OR	O=C(C(F)(F)F)[R]
36	CF3Propylamide	 $C_3H_2F_3OR$	O=C(CC(F)(F)F)[R]

【０２５５】

【表１１－６】

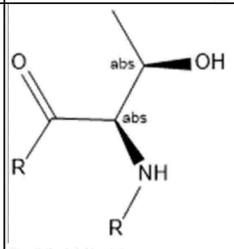
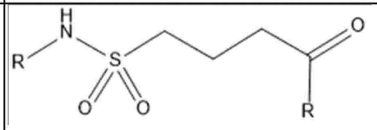
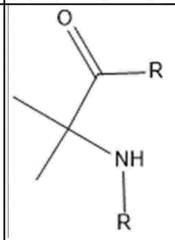
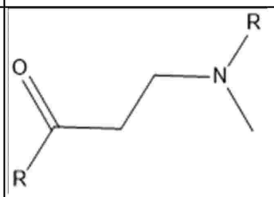
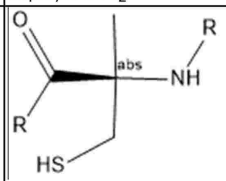
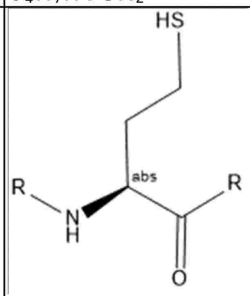
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
37	C(1*) (*純粋であるが立体配置は不明)	 $C_3H_4NOSR_3$	O=C([C@H](CS[R])N[R])[R]
38	bAla、b－ALA、ベーターアラニン、bA	 $C_3H_5NOR_2$	O=C(CCN[R])[R]
39	CON(Me)2	 C_3H_6NOR	CN(C)C([R])=O
40	D(2)	 $C_4H_4NO_2R_3$	O=C(C[C@@H](C([R])=O)N[R])[R]
41	cPrCO	 C_4H_5OR	O=C(C1CC1)[R]
42	hS、hS、Hse、 L－ホモセリン、ホモS、 又はホモSer	 $C_4H_7NO_2R_2$	OCC[C@@H](C([R])=O)N[R]

【０２５６】

【表１１－７】

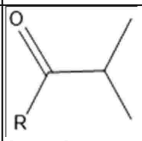
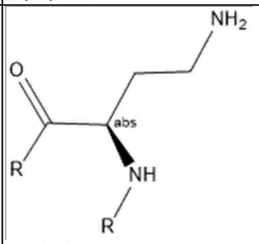
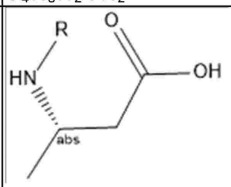
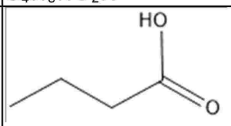
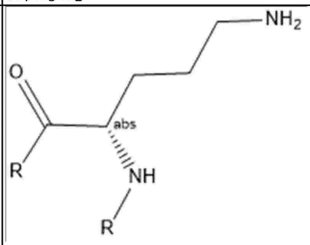
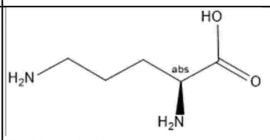
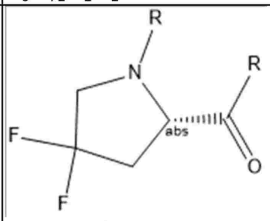
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
43	T、dThr、dT	 $C_4H_7NO_2R_2$	C[C@H]([C@H](C([R])＝O)N[R])O
44	4sb、4SB	 $C_4H_7NO_3SR_2$	O＝C([R])CCCS(＝O)(N[R])＝O
45	Aib、AIB、２－アミノイソ酪酸、 アルファーアミノイソ酪酸、 （２－アミノアラニン）	 $C_4H_7NOR_2$	CC(C)(C([R])＝O)N[R]
46			
47	NMebAla	 $C_4H_7NOR_2$	CN(CCC([R])＝O)[R]
48	aMeC	 $C_4H_7NOSR_2$	C[C@](CS)(C([R])＝O)N[R]C[C@](CS)(C＝O)N
49	hC、hCys、ホモC、又はホモCys	 $C_4H_7NOSR_2$	O＝C([C@H](CCS)N[R])[R]

【０２５７】

【表１１－８】

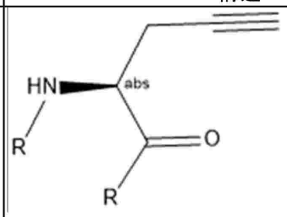
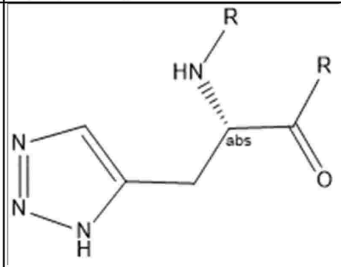
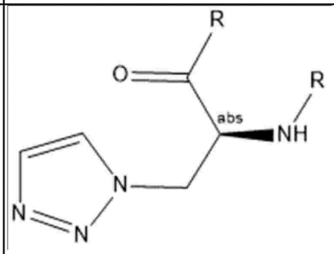
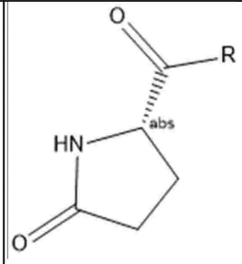
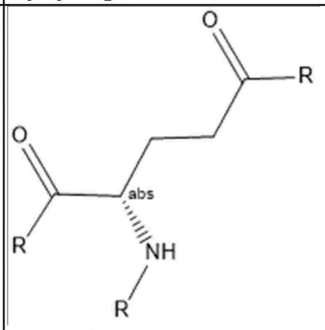
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
50	iPrCO	 C_4H_7OR	CC(C)C([R])＝O
51	dDab、dab、(R)－2，4－ジアミノブタン酸	 $C_4H_8N_2OR_2$	NCC[C@H](C([R])＝O)N[R]
52	ホモbAla	 $C_4H_8NO_2R$	C[C@@H](CC(O)＝O)N[R]
53	Bua、ブタン酸	 $C_4H_8O_2$	CCCC(O)＝O
54	Orn、ORN、オルニチン	 $C_5H_{10}N_2OR_2$	NCCC[C@@H](C([R])＝O)N[R]
55			
56	Orn、Lーオルニチン	 $C_5H_{12}N_2O_2$	NCCC[C@@H](C(O)＝O)N
57	4diFPro	 $C_5H_5F_2NOR_2$	O＝C([C@H](CC(C1)(F)F)N1[R])[R] O＝C[C@H](C1)NCC1(F)F

【０２５８】

【表１１－９】

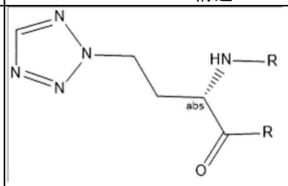
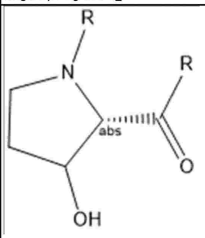
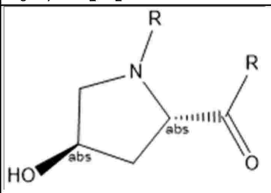
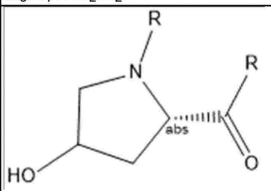
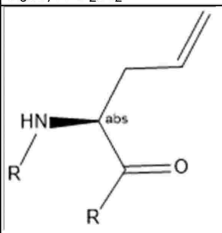
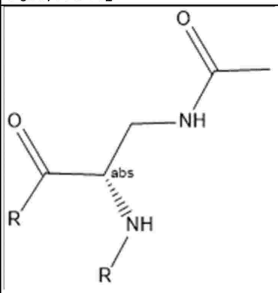
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
58	prG、prG、Fmoc－Ｌ－プロパルギル－Gly－OH、Pra	 $C_5H_5NOR_2$	C#CC[C@@H](C([R])=O)N[R]
59	4TriazolAla	 $C_5H_6N_4OR_2$	O=C([C@H](Cc1cnn[nH]1)N[R])[R]
60	Tzl	 $C_5H_6N_4OR_2$	O=C([C@H](Cn1nncc1)N[R])[R]
61	PyE、PyE （S）－５－オキソピロリジン－２－カルボン酸	 $C_5H_6NO_2R$	O=C([C@H](CC1)NC1=O)[R]O=C[C@H](CC1)NC1=O
62	E(2)	 $C_5H_6NO_2R_3$	O=C(CC[C@@H](C([R])=O)N[R])[R]

【０２５９】

【表１１－１０】

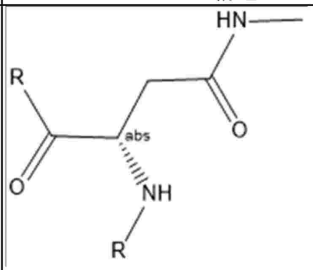
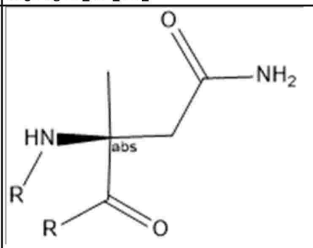
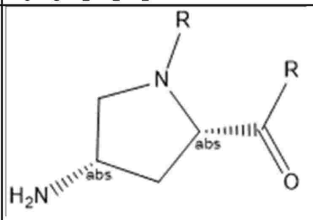
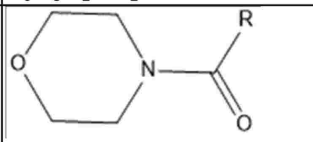
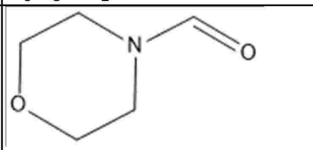
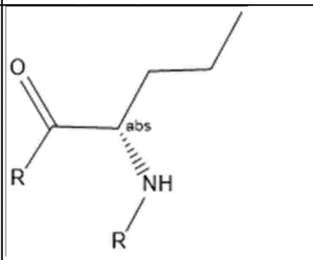
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
63	テトラゾール	 $C_5H_7N_5OR_2$	O＝C([C@H](CCn1nncn1)N[R])[R]N[C@@H](CCn1nncn1)C＝O
64	3OHPro	 $C_5H_7NO_2R_2$	OC(CC1)[C@@H](C([R])＝O)N1[R]
65	4(R)ヒドロキシプロ	 $C_5H_7NO_2R_2$	O[C@H](C[C@H]1C([R])＝O)CN1[R]
66	Hyp	 $C_5H_7NO_2R_2$	OC(C[C@H]1C([R])＝O)CN1[R]
67	AllylGly	 $C_5H_7NOR_2$	C＝CC[C@@H](C([R])＝O)N[R]
68	Dap(Ac)	 $C_5H_8N_2O_2R_2$	CC(NC[C@@H](C([R])＝O)N[R])＝O

【０２６０】

【表１１－１１】

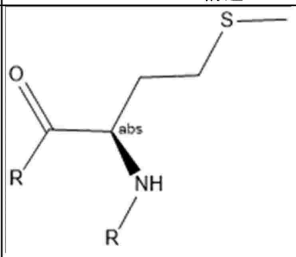
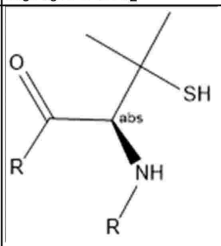
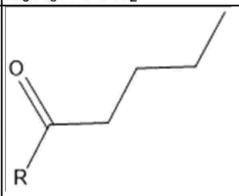
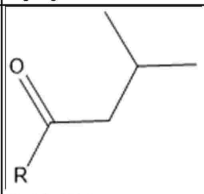
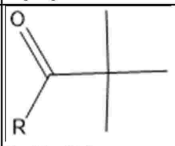
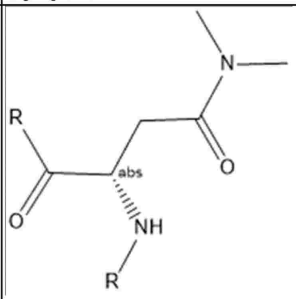
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
69	N(NMe)、NNMe、NMeAsn	 $C_5H_8N_2O_2R_2$	CNC(C[C@@H](C([R])=O)N[R])=O
70	aMeN. aMeAsn	 $C_5H_8N_2O_2R_2$	C[C@](CC(N)=O)(C([R])=O)N[R]
71	4(S)AminoPro	 $C_5H_8N_2OR_2$	N[C@@H](C[C@H]1C([R])=O)CN1[R]
72	CO(Morph)	 $C_5H_8NO_2R$	O=C(N1CCOCC1)[R]
73	－COMorph、CO(Morph)	 $C_5H_9NO_2$	O=CN1CCOCC1
74			
75	Nva	 $C_5H_9NOR_2$	CCC[C@@H](C([R])=O)N[R]

【０２６１】

【表１１－１２】

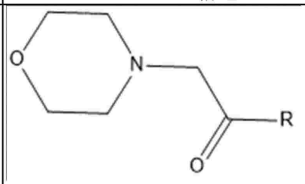
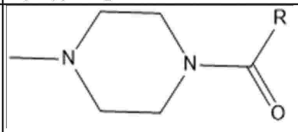
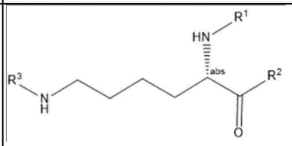
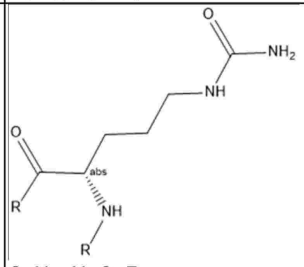
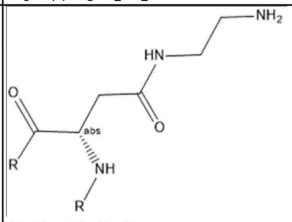
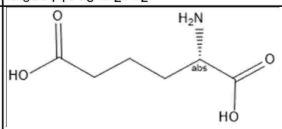
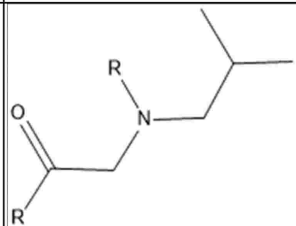
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
76	dM、dMet、Ｄ－メチオニン	 $C_5H_9NOSR_2$	CSCC[C@H](C([R])=O)N[R]
77	dPen、pen	 $C_5H_9NOSR_2$	(C)([C@H](C([R])=O)N[R])S
78	BuCO	 C_5H_9OR	CCCCC([R])=O
79	iBuCO	 C_5H_9OR	CC(C)CC([R])=OC C[C@H](C)C([R])=O
80	tBuCO	 C_5H_9OR	CC(C)(C)C([R])=O
81	N(N(Me)2)、NNMe2	 $C_6H_{10}N_2O_2R_2$	CN(C)C(C[C@@H](C([R])=O)N[R])=O

【０２６２】

【表１１－１３】

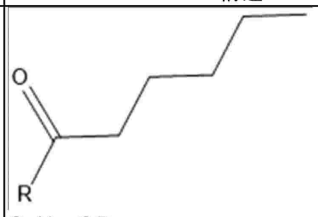
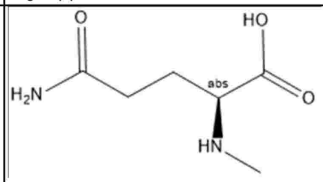
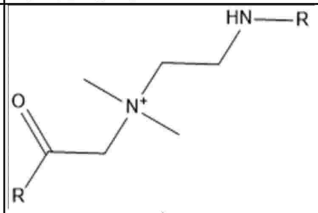
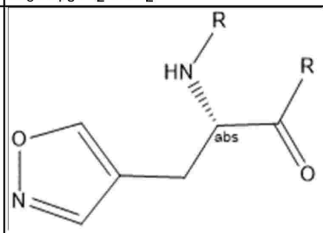
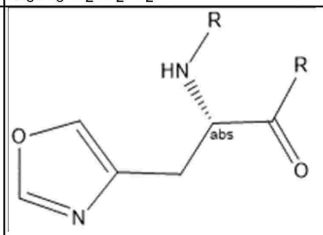
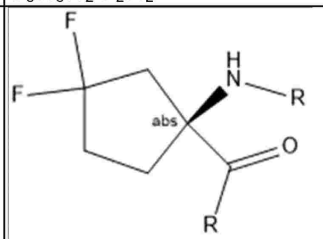
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
82	MorphCO、２－モルホリノ酢酸	 $C_6H_{10}NO_2R$	O＝C（CN1CCOCC1）[R]
83	（NMePip）	 $C_6H_{11}N_2OR$	CN（CC1）CCN1C（[R]）＝O
84	eK	 $C_6H_{11}N_2OR_3$	O＝C（O）[C@@H]（N[R]）CCCCN[R]
85	Cit、シトルリン	 $C_6H_{11}N_3O_2R_2$	NC（NCCC[C@@H]（C（[R]）＝O）N[R]）＝ON[C@@H]（CCCNC（N）＝O）C（O）＝O
86	D（NEtNH2）	 $C_6H_{11}N_3O_2R_2$	NCCNC（C[C@@H]（C（[R]）＝O）N[R]）＝O
87	Aad、２－アミノアジピン酸	 $C_6H_{11}NO_4$	N[C@@H]（CCCC（O）＝O）C（O）＝O
88	N（イソブチル）Gly	 $C_6H_{11}NOR_2$	CC（C）CN（CC（[R]）＝O）[R]

【０２６３】

【表１１－１４】

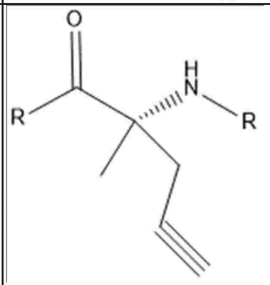
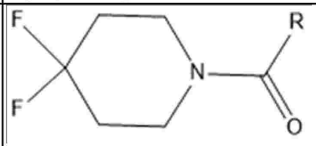
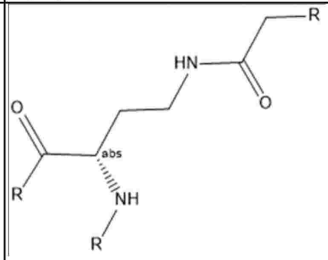
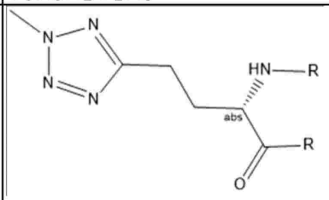
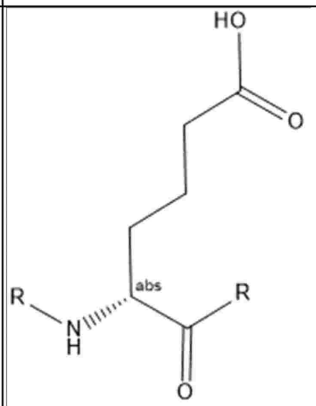
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
89	PentCO	 $C_6H_{11}OR$	CCCCCC([R])＝O
90	NMeQ、NMeGln、Ｎ－メチル－グルタミン	 $C_6H_{12}N_2O_3$	CN[C@@H](CCC(N)＝O)C(O)＝O
91	SP6	 $C_6H_{13}N_2OR_2^+$	C[N＋](C)(CCN[R])CC([R])＝O C[N＋](C)(CCN)CC＝O
92	3IOxa4Ala	 $C_6H_6N_2O_2R_2$	O＝C([C@H](Cc1conc1)N[R])[R]
93	3Oxa4Ala	 $C_6H_6N_2O_2R_2$	O＝C([C@H](Cc1ocn1)N[R])[R]
94	diFCpx	 $C_6H_7F_2NOR_2$	O＝C([C@](CC1)(CC1(F)F)N[R])[R]

【０２６４】

【表１１－１５】

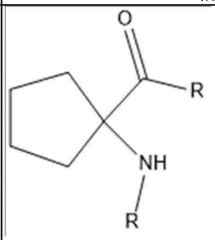
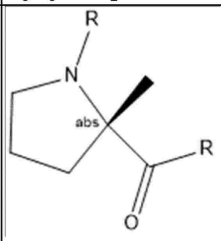
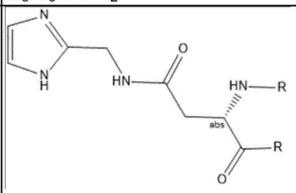
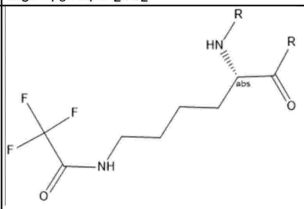
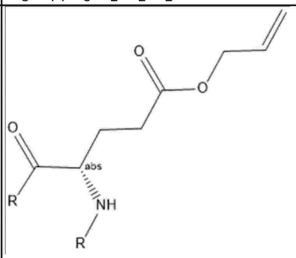
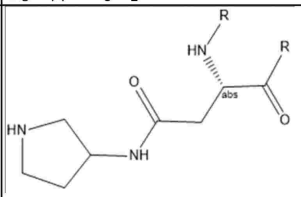
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
95	aMePra	 $C_6H_7NOR_2$	C[C@](CC#C)(C([R])=O)N[R]
96	CO(DiFPip)	 $C_6H_8F_2NOR$	O=C(N(CC1)CCC1(F)F)[R]
97	dab(COCH2(1*))dab(COCH2)(1*)	 $C_6H_9N_2O_2R_3$	O=C(C[R])NCC[C@@H](C([R])=O)N[R]
98	テトラゾール(NMe)	 $C_6H_9N_5OR_2$	Cn1nnc(CC[C@@H](C([R])=O)N[R])n1
99			
100	dhE	 $C_6H_9NO_3R_2$	OC(CCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O

【０２６５】

【表１１－１６】

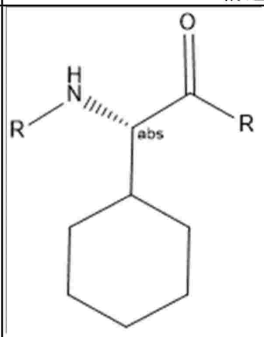
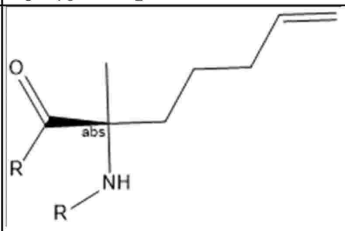
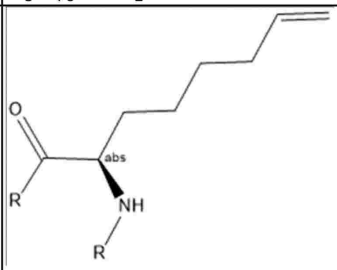
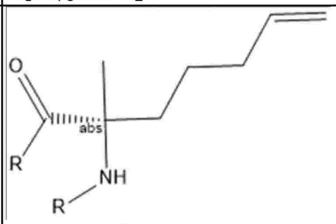
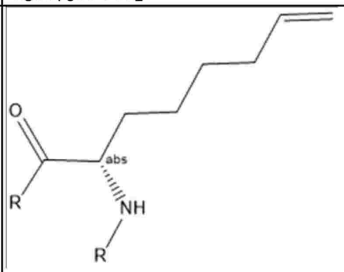
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
101	Acpx	 $C_6H_9NOR_2$	O＝C(C1(CCCC1)N[R])[R]NC1(CCCC1)C＝O
102	aMeP、aMePro	 $C_6H_9NOR_2$	C@](CCC1)(C([R])＝O)N1[R]
103	D(N2AmIm)	 $C_8H_{10}N_4O_2R_2$	O＝C(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])NCc1ncc[nH]1
104	KTfa、K(Tfa)、L－Lys(Tfa)	 $C_8H_{11}F_3N_2O_2R_2$	O＝C([C@H](CCCCNC(C(F)(F)F)＝O)N[R])[R]
105	E(OAll)	 $C_8H_{11}NO_3R_2$	C＝CCOC(CC[C@@H](C([R])＝O)N[R])＝O
106	D(NPyr)	 $C_8H_{13}N_3O_2R_2$	O＝C(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])NC1CNCC1

【０２６６】

【表１１－１７】

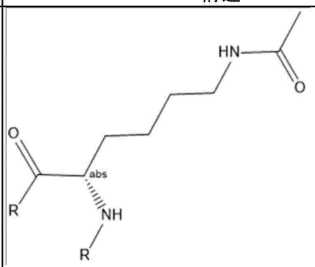
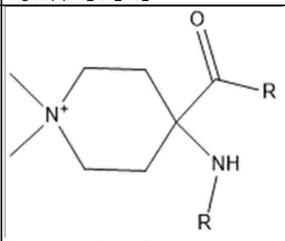
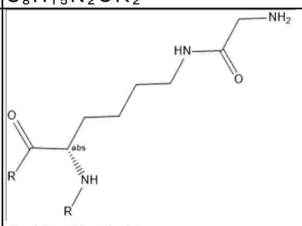
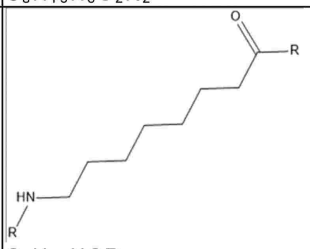
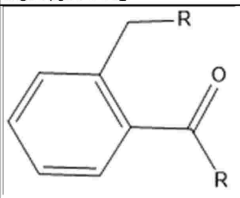
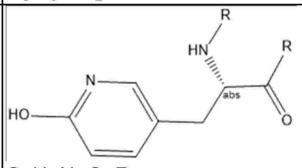
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
107	Chg	 $C_8H_{13}NOR_2$	O＝C([C@H](C1CCCCC1)N[R])[R]
108	R5Me、aMeR5H	 $C_8H_{13}NOR_2$	C[C@@](CCCC＝C)(C([R])＝O)N[R]
109	R6H、(R，E)－2－アミノ－8－ヒドロキシオクター7－エン酸	 $C_8H_{13}NOR_2$	C＝CCCCC[C@H](C([R])＝O)N[R]C＝CCCCC[C@H](C＝O)N
110	S5Me aMeS5H	 $C_8H_{13}NOR_2$	C[C@](CCCC＝C)(C([R])＝O)N[R]
111	S6H	 $C_8H_{13}NOR_2$	C＝CCCCC[C@@H](C([R])＝O)N[R]

【０２６７】

【表１１－１８】

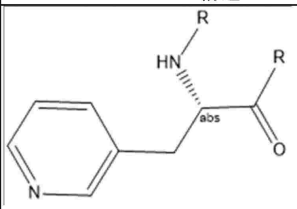
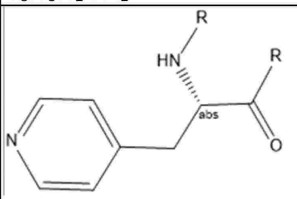
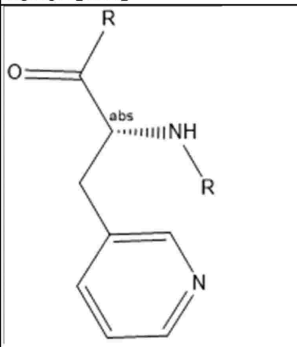
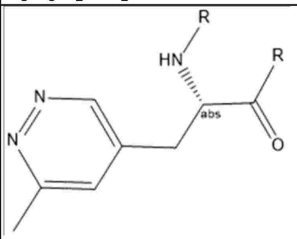
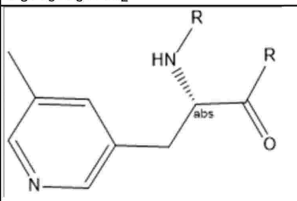
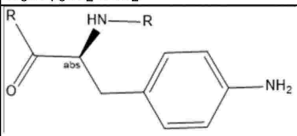
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
112	KAc、K(Ac)、 K(COMe)、K－Ac、 N6－アセチル－Ｌ－リジン	 $C_8H_{14}N_2O_2R_2$	CC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O
113	Pip(NMe2)	 $C_8H_{15}N_2OR_2^+$	C[N+](C)(CC1)CCC1(C([R])=O)N[R]
114	K(Gly)	 $C_8H_{15}N_3O_2R_2$	NCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O
115	8Aoc、8Aoc(2)	 $C_8H_{15}NOR_2$	O=C(CCCCCCCN[R])[R]
116	2Benzyl	 $C_8H_6OR_2$	O=C(c1c(C[R])cccc1)[R]
117	6OH3Pya	 $C_8H_8N_2O_2R_2$	Oc1ncc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1

【０２６８】

【表１１－１９】

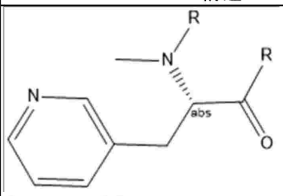
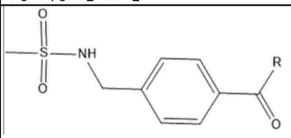
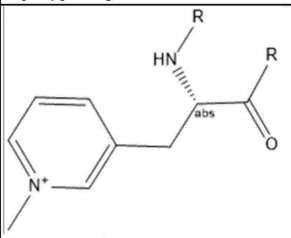
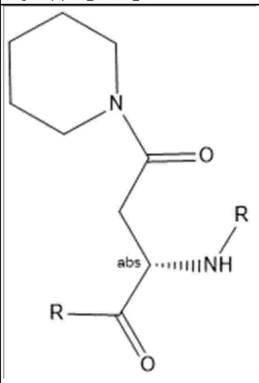
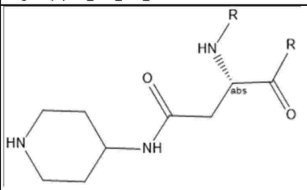
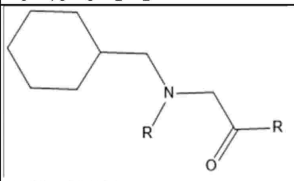
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
118	3Pya、3Pal、3－（2－ピリジル）－アラニン	 $C_8H_8N_2OR_2$	O＝C([C@H](Cc1ncccc1)N[R])[R]
119	4Pya、4Pya、4Pal、（S）－2－アミノ－3－（ピリジン－4－イル）プロパン酸 4PyridinAla	 $C_8H_8N_2OR_2$	O＝C([C@H](Cc1ccncc1)N[R])[R]
120	dPal、dpal、d3Pya、3pya、3－ピリジルアラニン、（R）－2－アミノ－3－（ピリジン－3－イル）プロパン酸	 $C_8H_8N_2OR_2$	O＝C([C@@H](Cc1cnccc1)N[R])[R]
121	6MePyridazAla	 $C_8H_9N_3OR_2$	Cc1cc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cnn1
122	5MePyridinAla	 $C_9H_{10}N_2OR_2$	Cc1cc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cnc1
123	J、Aph、4－アミノフェニルアラニン	 $C_9H_{10}N_2OR_2$	Nc1ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc1

【０２６９】

【表１１－２０】

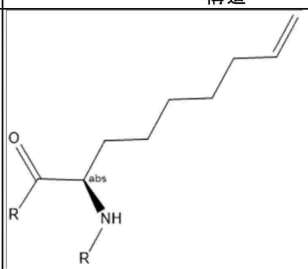
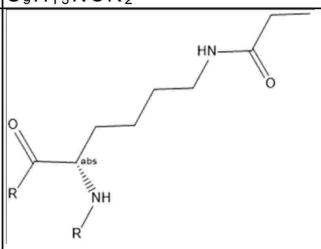
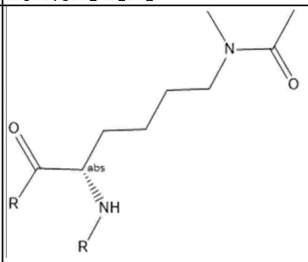
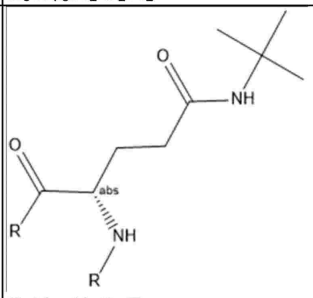
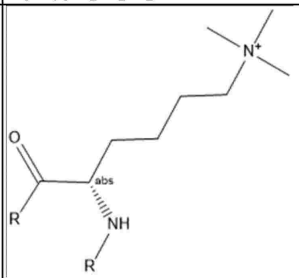
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
124	NMe3Pya	 $C_9H_{10}N_2OR_2$	CN([C@@H](Cc1cnccc1)C([R])=O)[R]CN[C@@H](Cc1cnccc1)C=O
125	SMSBCO	 $C_9H_{10}NO_3SR$	CS(NCc(cc1)ccc1C([R])=O)(=O)=O
126	Me3Pya	 $C_9H_{11}N_2OR_2+$	C[n+]1cccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])c1
127	D(Pip)、(S)－2－アミノ－4－オキソ－4－(ピペリジン－1－イル)ブタン酸	 $C_9H_{14}N_2O_2R_2$	O=C(C[C@@H](C([R])=O)N[R])N1CCCCC1
128	D(NPip)	 $C_9H_{15}N_3O_2R_2$	O=C(C[C@@H](C([R])=O)N[R])NC1CCNCC1
129	N(シクロヘキシル)Gly	 $C_9H_{15}NOR_2$	O=C(CN(CC1CCCCC1)[R])[R]

【０２７０】

【表１１－２１】

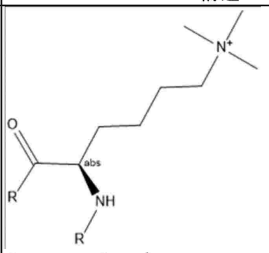
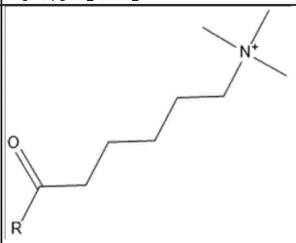
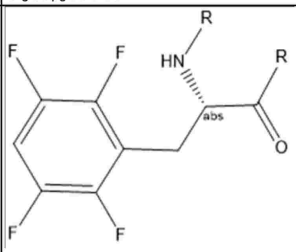
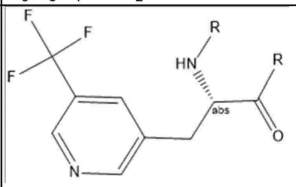
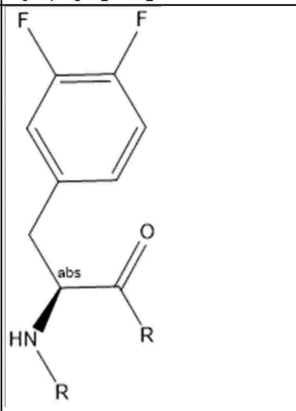
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
130	R7H、(R, E)－2－アミノ－9－ヒドロキシノン－8－エン酸	 $C_9H_{15}NOR_2$	C＝CCCCCC[C@H](C([R])＝O)N[R]C＝CCCCCC[C@H](C＝O)N
131	K(COEt)	 $C_9H_{16}N_2O_2R_2$	CCC(NCCCC[C@@H](C([R])＝O)N[R])＝O
132	K(NMeAc)、KNMeAc	 $C_9H_{16}N_2O_2R_2$	CC(N(C)CCCC[C@@H](C([R])＝O)N[R])＝O
133	Q(NHtBu)	 $C_9H_{16}N_2O_2R_2$	CC(C)(C)NC(CC[C@@H](C([R])＝O)N[R])＝O
134	K(Me)3	 $C_9H_{19}N_2OR_2^+$	C[N＋](C)(C)CCCC[C@@H](C([R])＝O)N[R]

【０２７１】

【表１１－２２】

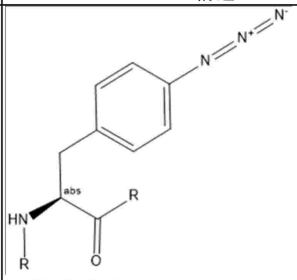
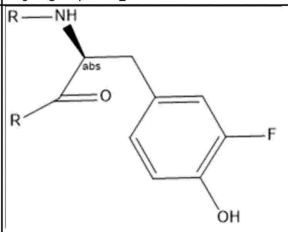
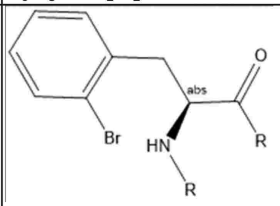
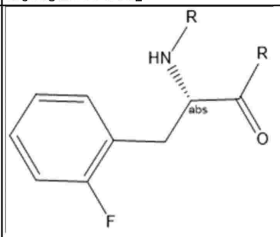
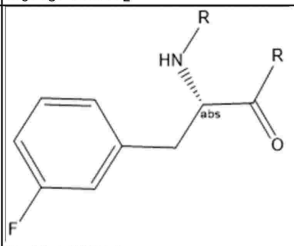
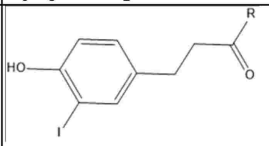
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
135	dK(Me)3、k(Me)3	 $C_9H_{19}N_2OR_2^+$	C[N+](C)(C)CCCC[C@H](C([R])=O)N[R]
136	5cpaCO	 $C_9H_{19}NOR^+$	C[N+](C)(C)CCCCCC([R])=O
137	テトラFPhe	 $C_9H_5F_4NOR_2$	O=C([C@H](Cc(c(F)c(cc1F)F)c1F)N[R])[R]
138	5CF33Pya	 $C_9H_7F_3N_2OR_2$	O=C([C@H](Cc1cncc(C(F)(F)F)c1)N[R])[R]N[C@@H](Cc1cc(C(F)(F)F)cnc1)C=O
139	3，4diFPhe、4diFPhe	 $C_9H_7F_2NOR_2$	O=C([C@H](Cc(cc1)cc(F)c1F)N[R])[R]

【０２７２】

【表１１－２３】

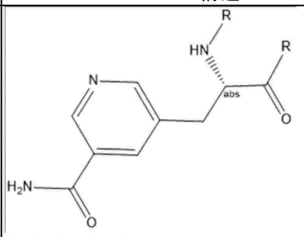
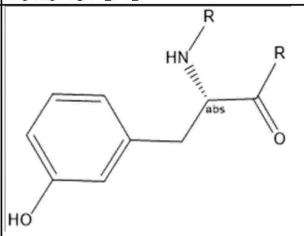
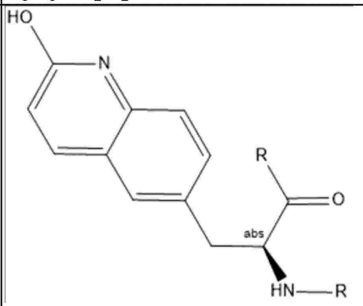
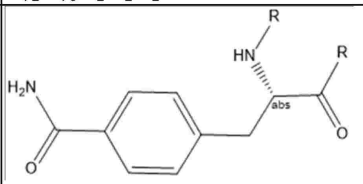
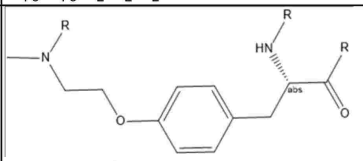
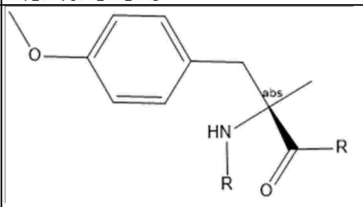
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
140	F(4N3)	 $C_9H_8N_4OR_2$	[N－]＝[N＋]＝Nc1ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc1
141	3FTyr	 $C_9H_8FNO_2R_2$	Oc(ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])c1)c1F
142	2BrPhe、2BrF	 $C_9H_8BrNOR_2$	O＝C([C@H](Cc(ccccc1)c1Br)N[R])[R]
143	2FPHE、2FPhe	 $C_9H_8FNOR_2$	O＝C([C@H](Cc(ccccc1)c1F)N[R])[R]
144	3FPHE、3FPhe	 $C_9H_8FNOR_2$	O＝C([C@H](Cc1cc(F)ccc1)N[R])[R]
145	BHCO	 $C_9H_8IO_2R$	Oc(ccc(CCC([R])＝O)c1)c1I

【０２７３】

【表１１－２４】

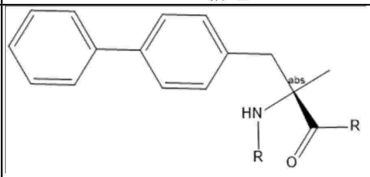
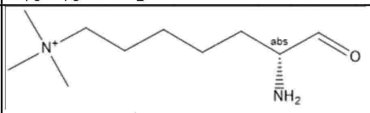
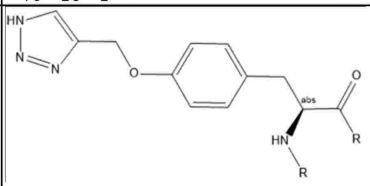
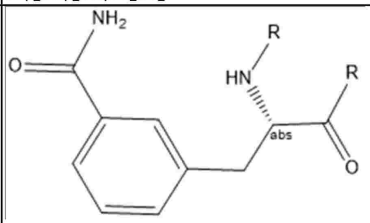
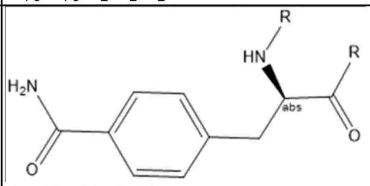
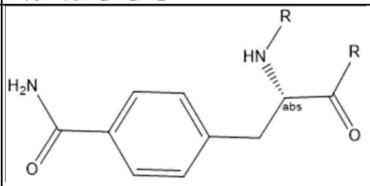
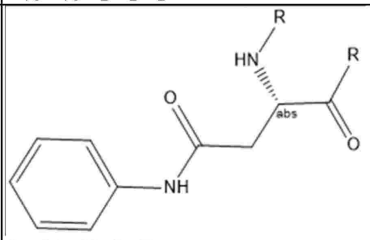
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
146	5AmPyridinAla	 $C_9H_9N_3O_2R_2$	NC(c1cc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cnc1)=O
147	mTYR、mY、mTyr	 $C_9H_9NO_2R_2$	Oc1cccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])c1
148	6OHQuin	 $C_{12}H_{10}N_2O_2R_2$	Oc1ccc(cc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)c2n1
149	4AmF、4AmPhe	 $C_{10}H_{10}N_2O_2R_2$	NC(c1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1)=ON[C@@H](Cc(cc1)ccc1C(N)=O)C=O
150	AEF(NMe(2))	 $C_{12}H_{15}N_2O_2R_3$	CN(CCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1)[R]
151	aMeY01	 $C_{11}H_{13}NO_2R_2$	C[C@](Cc(cc1)ccc1OC)(C([R])=O)N[R]

【０２７４】

【表１１－２５】

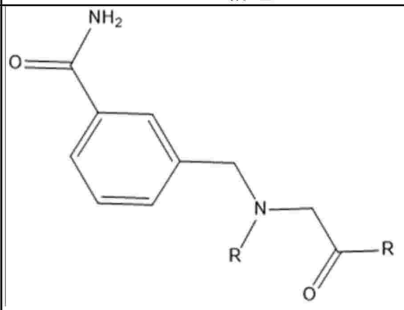
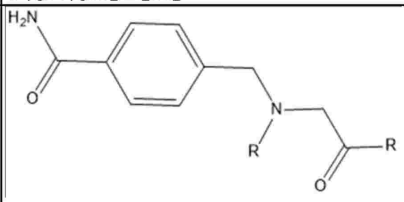
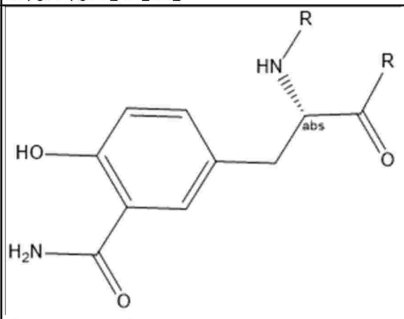
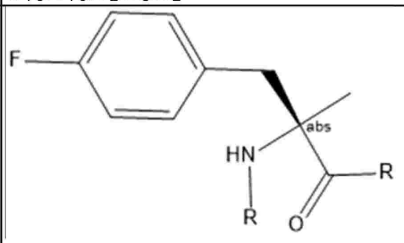
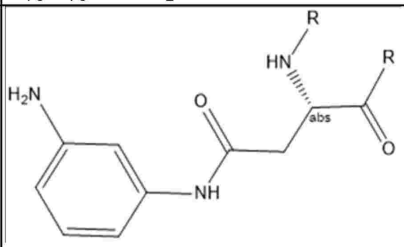
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
152	BiF	 $C_{16}H_{15}NOR_2$	C[C@](Cc(cc1)ccc1－c1ccccc1)(C([R])＝O)N[R]
153	hdKMe3、hk(Me)3	 $C_{10}H_{23}N_2O^+$	C[N＋](C)(C)CCCCC[C@H](C＝O)N
154	Y(OTzl)	 $C_{12}H_{12}N_4O_2R_2$	O＝C([C@H](Cc(cc1)ccc1OCc1c[nH]nn1)N[R])[R]
155	3CONH2F	 $C_{10}H_{10}N_2O_2R_2$	NC(c1cccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])c1)＝O
156	4AmDF、4AmDPhe	 $C_{10}H_{10}N_2O_2R_2$	NC(c1ccc(C[C@H](C([R])＝O)N[R])cc1)＝O
157	4AmF、4AmPhe	 $C_{10}H_{10}N_2O_2R_2$	NC(c1ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc1)＝ON[C@@H](Cc(cc1)ccc1C(N)＝O)C＝O
158	D(NPh)	 $C_{10}H_{10}N_2O_2R_2$	O＝C(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])Nc1ccccc1

【０２７５】

【表１１－２６】

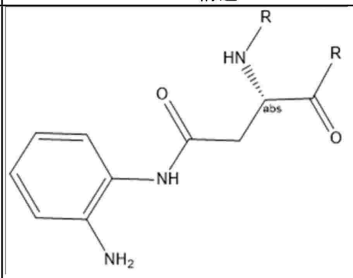
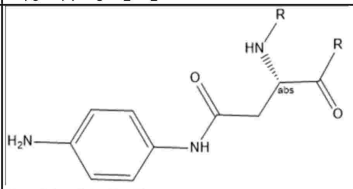
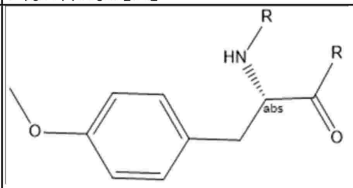
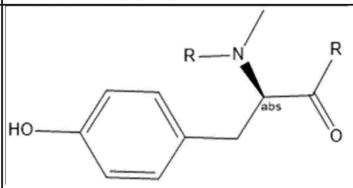
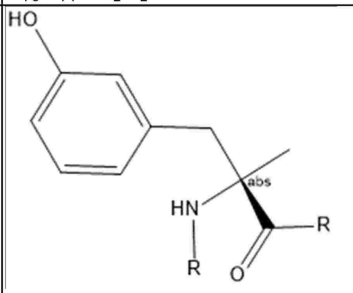
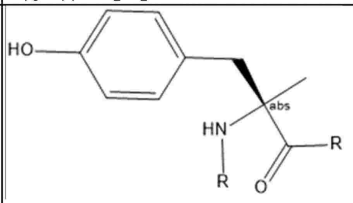
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
159	N(3AmBenzyl)Gly	 $C_{10}H_{10}N_2O_2R_2$	NC(c1cccc(CN(CC([R])=O)[R])c1)=O
160	N(4AmBenzyl)Gly	 $C_{10}H_{10}N_2O_2R_2$	NC(c1ccc(CN(CC([R])=O)[R])cc1)=O
161	2AmTyr	 $C_{10}H_{10}N_2O_3R_2$	NC(c(cc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1)c1O)=O
162	aMeFPhe	 $C_{10}H_{10}FNOR_2$	[C@](Cc(cc1)ccc1F)(C([R])=O)N[R]
163	D(NmAn)	 $C_{10}H_{11}N_3O_2R_2$	Nc1cccc(NC(C[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)c1

【０２７６】

【表１１－２７】

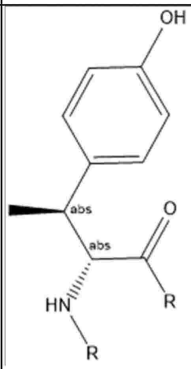
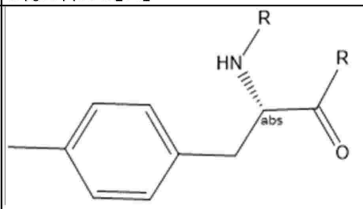
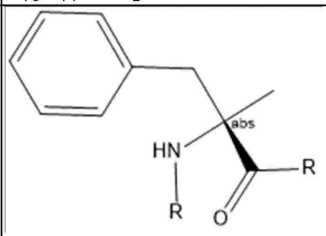
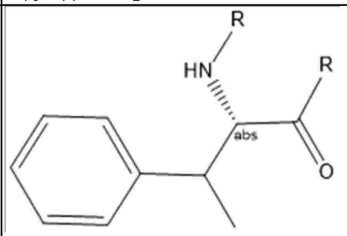
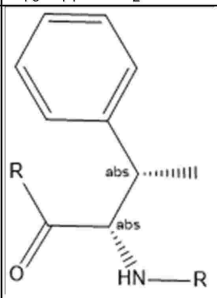
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
164	D(NoAn)	 $C_{10}H_{11}N_3O_2R_2$	Nc(cccc1)c1NC(C[C@@H](C([R])=O)N[R])=O
165	D(NpAn)	 $C_{10}H_{11}N_3O_2R_2$	Nc(cc1)ccc1NC(C[C@@H](C([R])=O)N[R])=O
166	4MeOF	 C10H11NO2R2	COc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1COc1ccc(C[C@@ H](C=O)N)cc1
167	NMeDTyr、NMeDY、NMedTyr、NMedY、Ｎ－メチル－Ｄ－チロシン、dNMeTyr dNMeY	 $C_{10}H_{11}NO_2R_2$	CN([C@H](Cc(cc1)ccc1O)C([R])=O)[R]
168	aMe3OHPhe	 $C_{10}H_{11}NO_2R_2$	C[C@](Cc1cc(O)ccc1)(C([R])=O)N[R]
169	aMeY、aMeTyr	 $C_{10}H_{11}NO_2R_2$	C[C@](Cc(cc1)ccc1O)(C([R])=O)N[R]

【０２７７】

【表１１－２８】

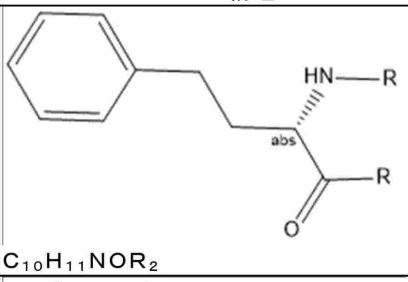
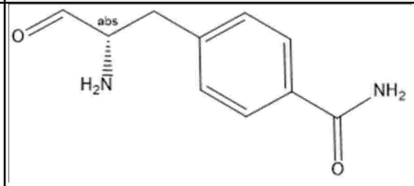
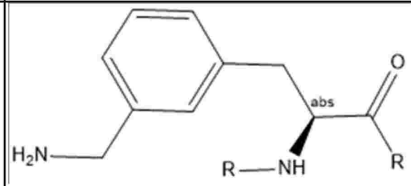
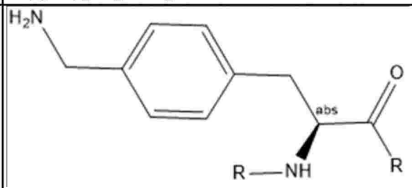
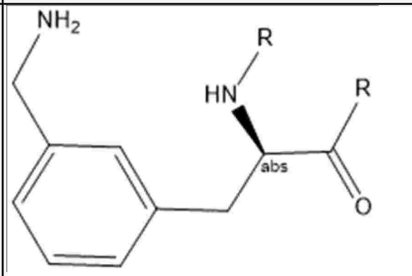
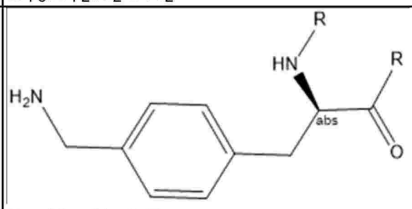
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
170	bMeDTyr(2R3S) bMeDTyr(2R, 3S)	 $C_{10}H_{11}NO_2R_2$	C[C@H]([C@H](C([R])=O)N[R])c(cc1)ccc1O
171	4MeF	 $C_{10}H_{11}NOR_2$	Cc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1
172	aMeF、aMeFアルファーメチルフェニルアラニン	 $C_{10}H_{11}NOR_2$	C[C@](Cc1ccccc1)(C([R])=O)N[R]C[C@](Cc1ccccc1)(C=O)N
173	bMePhe	 $C_{10}H_{11}NOR_2$	CC([C@@H](C([R])=O)N[R])c1ccccc1
174	bMePhe(2S3S) bMePhe(2S, 3S)	 $C_{10}H_{11}NOR_2$	C[C@H]([C@@H](C([R])=O)N[R])c1ccccc1

【０２７８】

【表１１－２９】

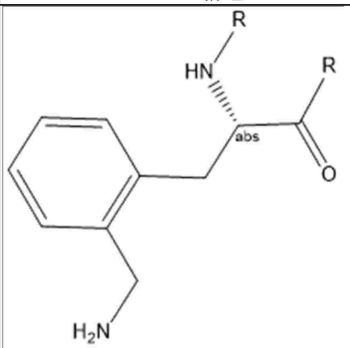
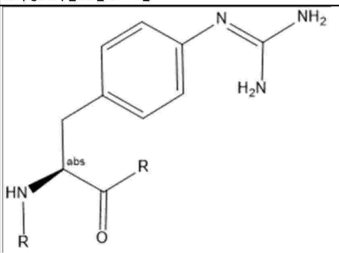
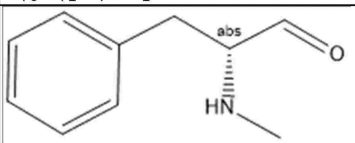
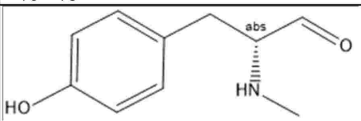
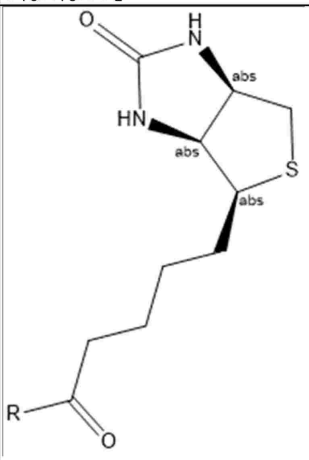
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
175	hF、hPhe、ホモF、ホモPhe	 $C_{10}H_{11}NOR_2$	O＝C([C@H](CCc1ccccc1)N[R])[R]
176	F4CONH2、４－カルバモイル－Ｌ－フェニルアラニン	 $C_{10}H_{12}N_2O_2$	N[C@@H](Cc(cc1)ccc1C(N)＝O)C＝O
177	Maf	 $C_{10}H_{12}N_2OR_2$	NCc1cccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])c1
178	Paf	 $C_{10}H_{12}N_2OR_2$	NCc1ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc1NCc1ccc(C[C@@H](C＝O)N)cc1
179	dMaf、maf	 $C_{10}H_{12}N_2OR_2$	NCc1cccc(C[C@H](C([R])＝O)N[R])c1
180	dPaf	 $C_{10}H_{12}N_2OR_2$	NCc1ccc(C[C@H](C([R])＝O)N[R])cc1

【０２７９】

【表１１－３０】

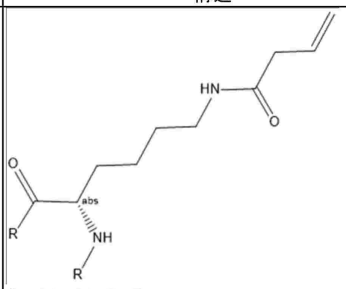
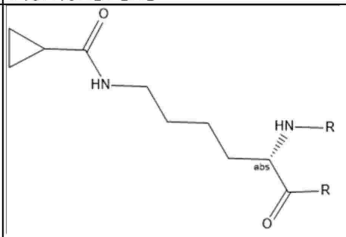
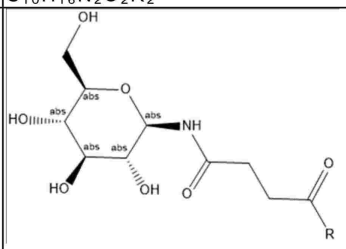
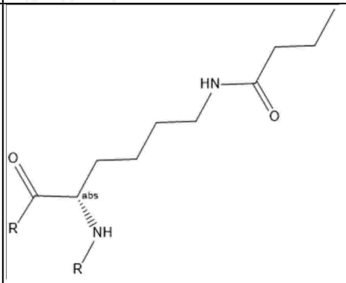
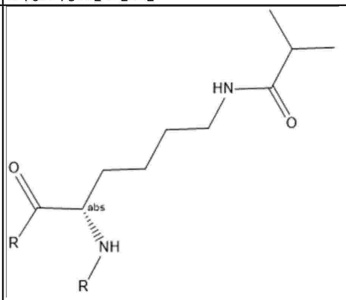
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
181	oAMPhe	 $C_{10}H_{12}N_2OR_2$	NCc1c(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])ccc c1
182	F(4G)	 $C_{10}H_{12}N_4OR_2$	NC(N)＝Nc1ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc1
183	NMeDTyr	 $C_{10}H_{13}NO$	CN[C@H](Cc1ccccc1)C＝O
184	dNMeTyr dNMeY、D－Nーメチルチロシン Nーメチルー D－チロシン	 $C_{10}H_{13}NO_2$	CN[C@H](Cc(cc1)ccc1O)C＝O
185	ビオチン	 $C_{10}H_{15}N_2O_2SR$	O＝C(CCCC[C@@H]([C@H]1N2)SC[C@@H]1NC2＝O)[R]

【０２８０】

【表１１－３１】

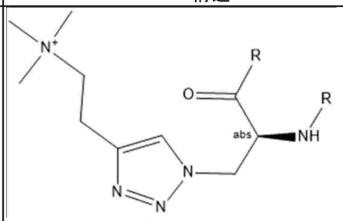
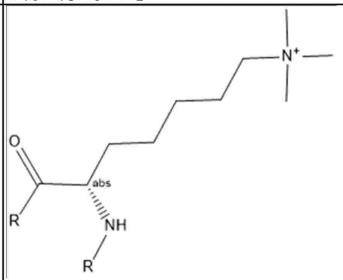
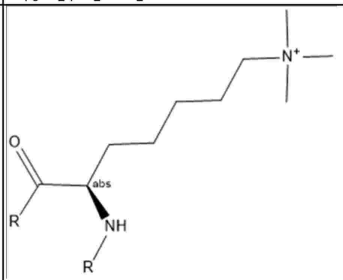
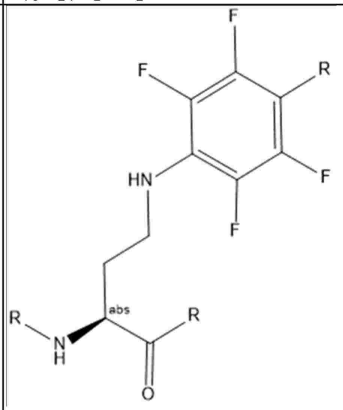
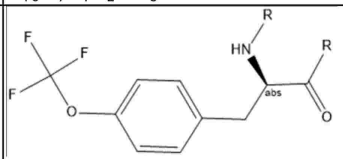
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
186	K(CO2allyl)	 $C_{10}H_{16}N_2O_2R_2$	C=CCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=OC=CCOC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O
187	K(COcPr)	 $C_{10}H_{16}N_2O_2R_2$	O=C([C@H](CCCCNC(C1CC1)=O)N[R])[R]
188	DAGSuc	 $C_{10}H_{16}NO_7R$	OC[C@H]([C@H]([C@@H]([C@H]1O)O)O)O[C@H]1NC(CCC([R])=O)=O
189	K(COPr)	 $C_{10}H_{18}N_2O_2R_2$	CCCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O
190	K(COiPr)	 $C_{10}H_{18}N_2O_2R_2$	CC(C)C(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O

【０２８１】

【表１１－３２】

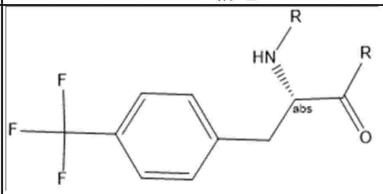
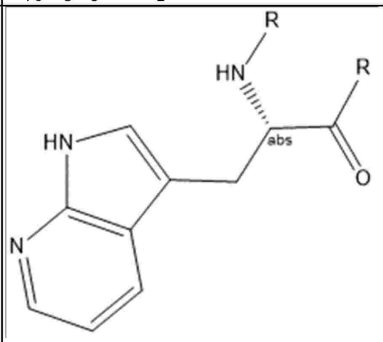
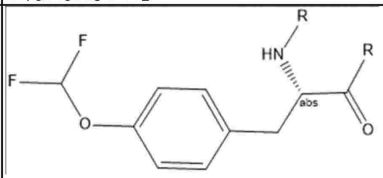
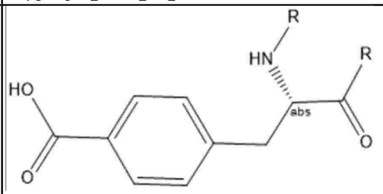
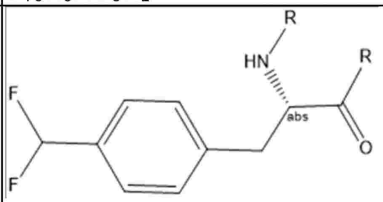
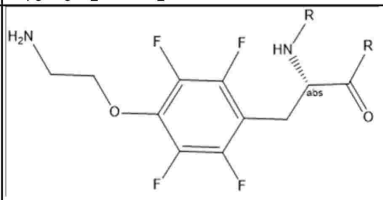
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
191	Tzl(Ch)	 $C_{10}H_{18}N_5OR_2^+$	C[N+](C)(C)CCc1cn(C[C@@H](C([R])=O)N[R])nn1
192	hK(Me)3、hKMe3	 $C_{10}H_{21}N_2OR_2^+$	C[N+](C)(C)CCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R]
193	hdK(Me)3、hk(Me)3、hdKMe3	 $C_{10}H_{21}N_2OR_2^+$	C[N+](C)(C)CCCCC[C@H](C([R])=O)N[R]
194	Dap(pF(6))	 $C_{10}H_7F_4N_2OR_3$	O=C([C@H](CCNc(c(F)c(c([R])c1F)F)c1F)N[R])[R]
195	4OCF3DPhe	 $C_{10}H_8F_3NO_2R_2$	O=C([C@@H](Cc(cc1)ccc1OC(F)(F)F)N[R])[R]

【０２８２】

【表１１－３３】

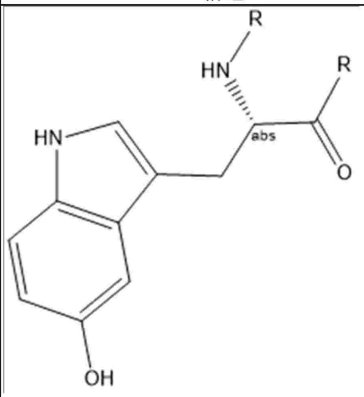
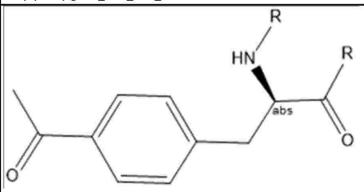
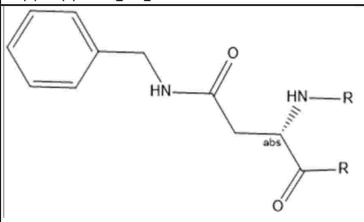
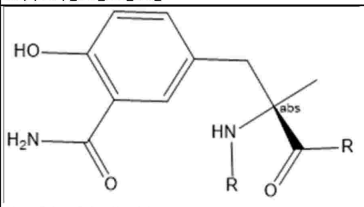
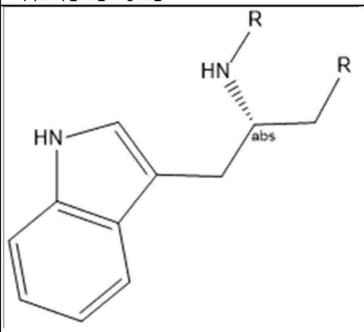
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
196	CF3F	 $C_{10}H_8F_3NOR_2$	O＝C([C@H](Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1)N[R])[R]
197	7AzaW	 $C_{10}H_9N_3OR_2$	O＝C([C@H](Cc1c[nH]c2c1cccn2)N[R])[R]
198	Y(CHF2)	 $C_{10}H_9F_2NO_2R_2$	O＝C([C@H](Cc(cc1)ccc1OC(F)F)N[R])[R]
199	CXF	 $C_{10}H_9NO_3R_2$	OC(c1ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc1)＝O
200	CHF2Phe	 $C_{10}H_9F_2NOR_2$	O＝C([C@H](Cc1ccc(C(F)F)cc1)N[R])[R]
201	テトラFAEF	 $C_{11}H_{10}F_4N_2O_2R_2$	NCCOc(c(F)c(c(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])c1F)F)c1F

【０２８３】

【表１１－３４】

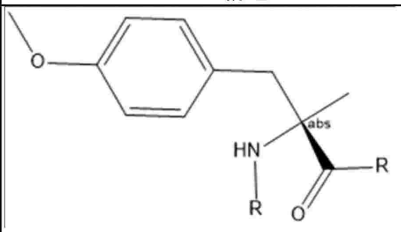
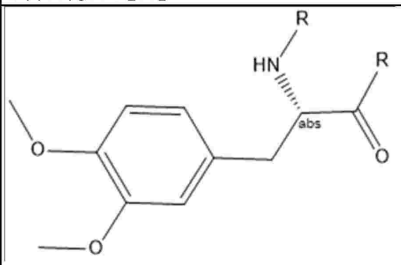
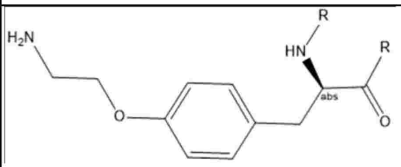
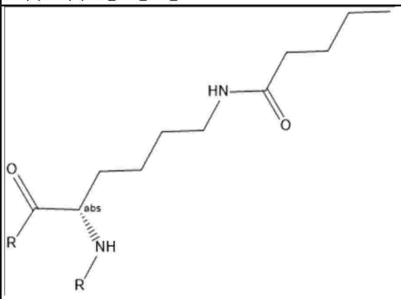
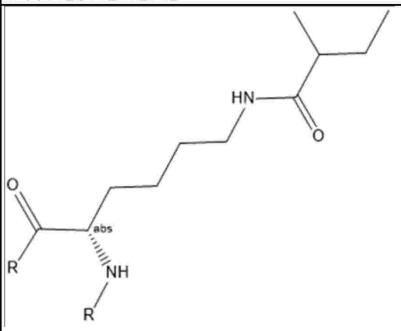
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
202	5OHW	 $C_{11}H_{10}N_2O_2R_2$	Oc(cc1)cc2c1[nH]cc2C[C@@H](C([R])=O)N[R]
203	4AcDPhe	 $C_{11}H_{11}NO_2R_2$	CC(c1ccc(C[C@H](C([R])=O)N[R])cc1)=O
204	D(NBzl)	 $C_{11}H_{12}N_2O_2R_2$	O=C(C[C@@H](C([R])=O)N[R])NCc1ccccc1
205	aMe2AmTyr	 $C_{11}H_{12}N_2O_3R_2$	C[C@](Cc(cc1)cc(C(N)=O)c1O)(C([R])=O)N[R]
206	psiW	 $C_{11}H_{12}N_2R_2$	[R]C[C@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)N[R]

【０２８４】

【表１１－３５】

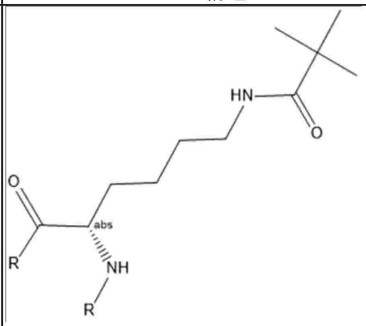
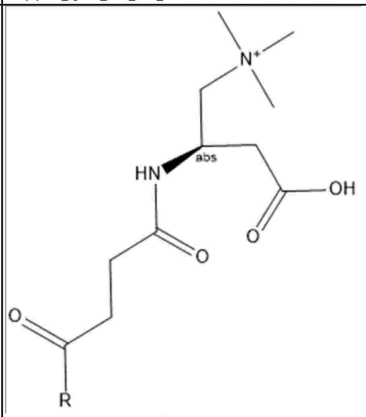
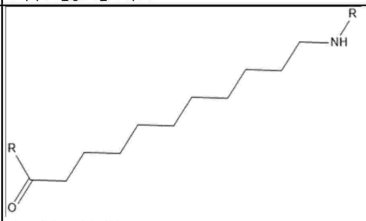
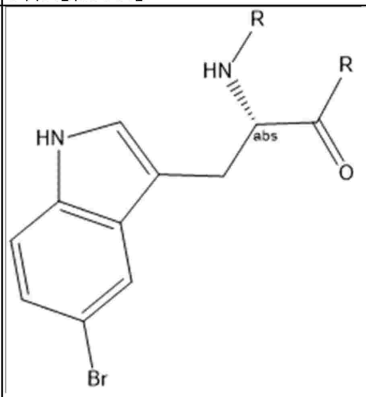
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
207	aMeY01	 $C_{11}H_{13}NO_2R_2$	C[C@](Cc(cc1)ccc1OC)(C([R])=O)N[R]
208	3OMeY01	 $C_{11}H_{13}NO_3R_2$	COc(ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])c1)c1OC
209			
210	dAEF	 $C_{11}H_{14}N_2O_2R_2$	NCCOc1ccc(C[C@H](C([R])=O)N[R])cc1
211	K(COBu)	 $C_{11}H_{20}N_2O_2R_2$	CCCCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O
212	K(COiBu)	 $C_{11}H_{20}N_2O_2R_2$	CCC(C)C(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=OCC(C)CC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O

【０２８５】

【表１１－３６】

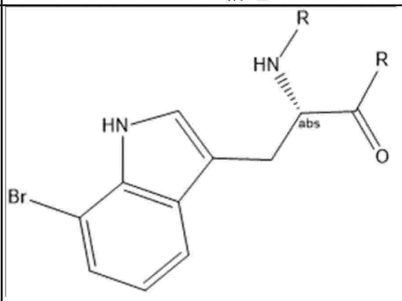
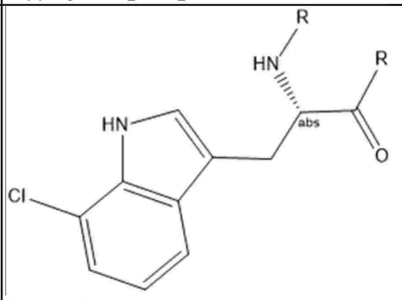
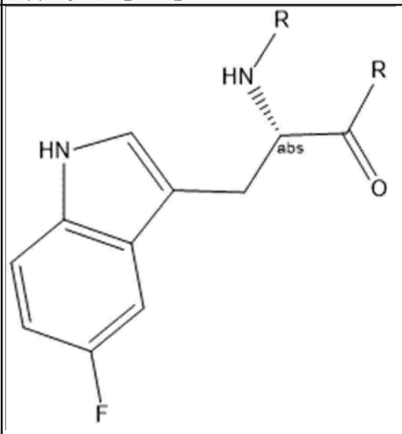
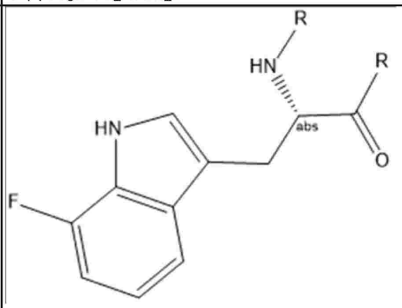
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
213	K(COtBu)	 $C_{11}H_{20}N_2O_2R_2$	CC(C)(C)C(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O
214	succiniccarn	 $C_{11}H_{20}N_2O_4R^+$	C[N+](C)(C)C[C@@H](CC(O)=O)NC(CCC([R])=O)=O
215	Aun	 $C_{11}H_{21}NOR_2$	O=C(CCCCCCCCCCN[R])[R]
216	5BrW、5BrTrp	 $C_{11}H_9BrN_2OR_2$	O=C([C@H](Cc1c[nH]c(cc2)c1cc2Br)N[R])[R]

【０２８６】

【表１１－３７】

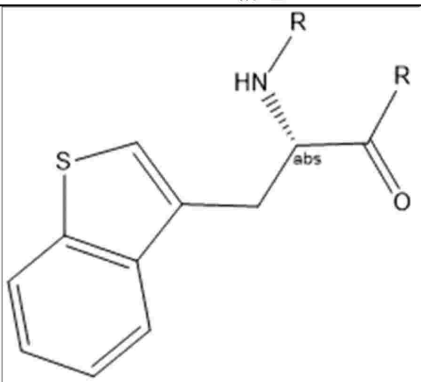
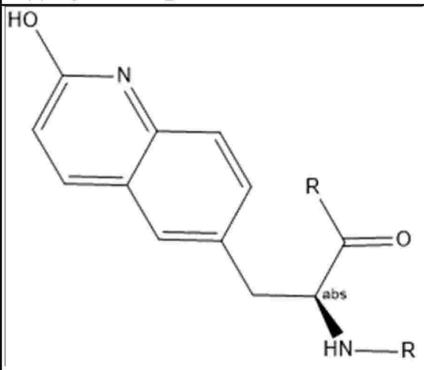
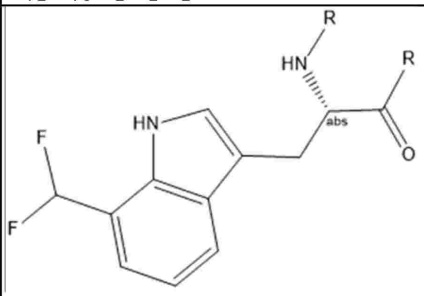
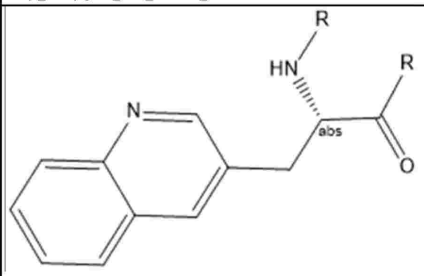
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
217	7BrTrp、7BrW	 $C_{11}H_9BrN_2OR_2$	O=C([C@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2Br)N[R])[R]
218	7ClW、7ClTrp	 $C_{11}H_9ClN_2OR_2$	O=C([C@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2Cl)N[R])[R]
219	5FW、5FTrp	 $C_{11}H_9FN_2OR_2$	O=C([C@H](Cc1c[nH]c(cc2)c1cc2F)N[R])[R]
220	7FW、7FTrp	 $C_{11}H_9FN_2OR_2$	O=C([C@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2F)N[R])[R]

【０２８７】

【表１１－３８】

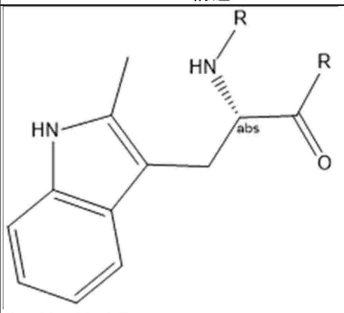
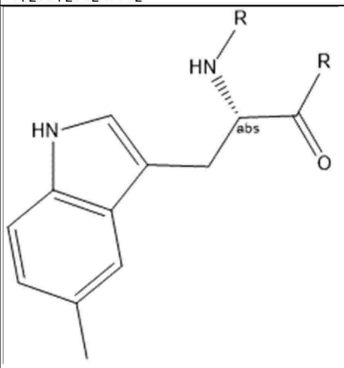
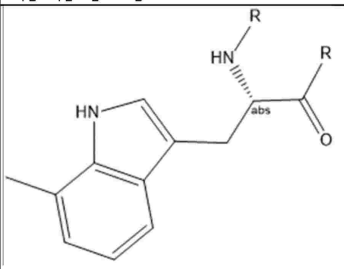
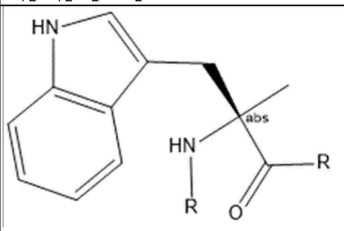
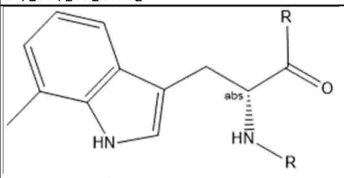
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
221	BT、L－3－ベンゾチエニルアラニン	 $C_{11}H_9NOSR_2$	O＝C([C@H](Cc1csc2c1cccc2)N[R])[R]
222	2Quin 6OHQui	 $C_{12}H_{10}N_2O_2R_2$	Oc1ccc(cc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc2)c2n1
223	7CF2H	 $C_{12}H_{10}F_2N_2OR_2$	O＝C([C@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C(F)F)N[R])[R]
224	3QuinolAla	 $C_{12}H_{10}N_2OR_2$	O＝C([C@H](Cc1cc2ccccc2nc1)N[R])[R]

【０２８８】

【表１１－３９】

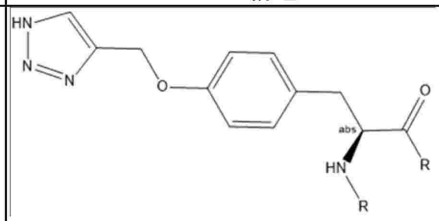
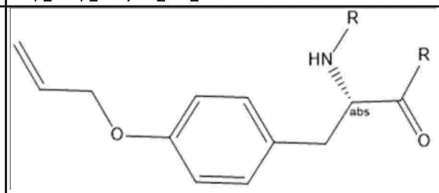
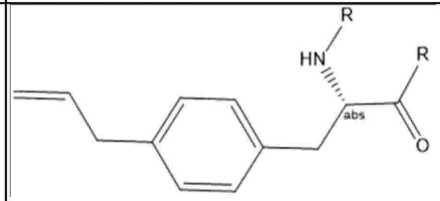
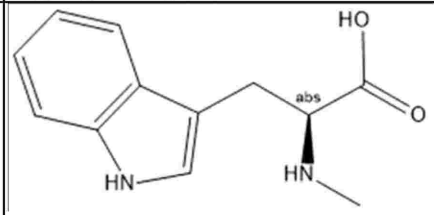
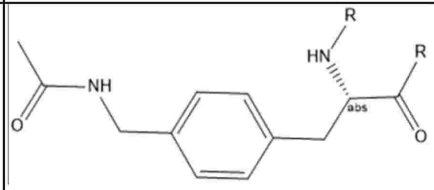
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
225	2MeTrp、2MeW	 $C_{12}H_{12}N_2OR_2$	Cc1c(C[C@@H](C([R])=O)N[R])c(ccc2)c2[nH]1
226	5MeW、5MeTrp	 $C_{12}H_{12}N_2OR_2$	Cc(cc1)cc2c1[nH]cc2C[C@@H](C([R])=O)N[R]
227	7MeW、7(MeW)、7MeTrp	 $C_{12}H_{12}N_2OR_2$	Cc1cccc2c1[nH]cc2C[C@@H](C([R])=O)N[R]Cc1cccc2c1[nH]cc2C[C@@H](C=O)N
228	aMeW	 $C_{12}H_{12}N_2OR_2$	C[C@](Cc1c[nH]c2c1cccc2)(C([R])=O)N[R]
229	dW7Me、7Mew、7MedW	 $C_{12}H_{12}N_2OR_2$	Cc1cccc2c1[nH]cc2C[C@H](C([R])=O)N[R]

【０２８９】

【表１１－４０】

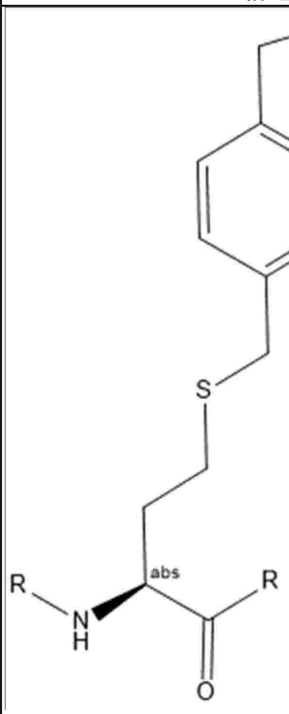
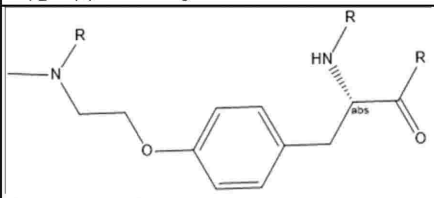
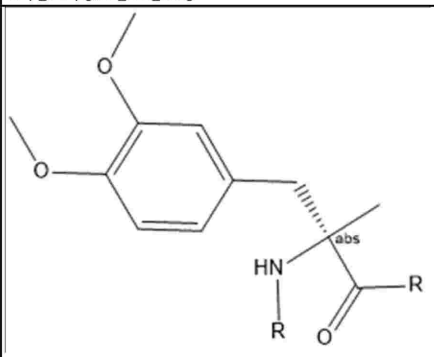
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
230	Y(OTzl)	 $C_{12}H_{12}N_4O_2R_2$	O=C([C@H](Cc(cc1)ccc1OCc1c[nH]nn1)N[R])[R]
231	4AllylY	 $C_{12}H_{13}NO_2R_2$	C=CCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1
232	4AllylF	 $C_{12}H_{13}NOR_2$	C=CCc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1
233	meW、NMeW、NMeTrp、Nーメチルートリプトファン	 $C_{12}H_{14}N_2O_2$	CN[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(O)=O
234	AAMPhe	 $C_{12}H_{14}N_2O_2R_2$	CC(NCc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1)=OCC(NCc1ccc(C[C@@H](C=O)N)cc1)=O

【０２９０】

【表１１－４１】

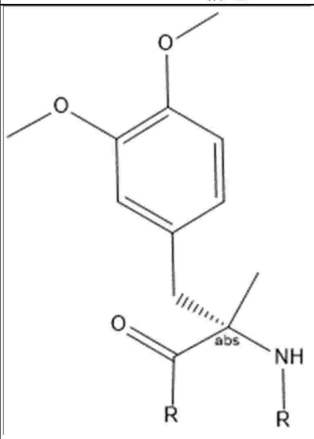
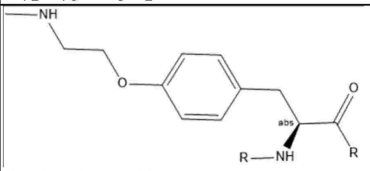
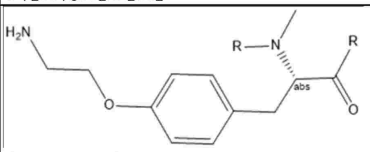
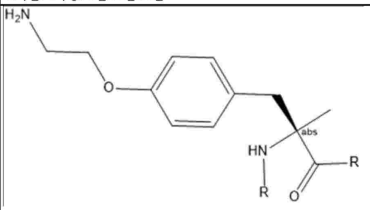
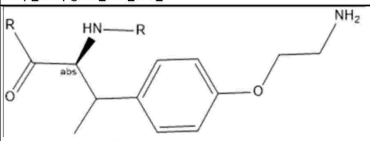
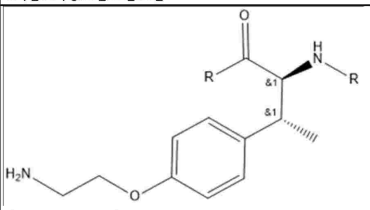
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
235	hC(pXyl)	 $C_{12}H_{14}NOSR_3$	O=C([C@H](CCSCc1ccc(C[R])cc1)N[R])[R]
236	AEF(NMe(2))	 $C_{12}H_{15}N_2O_2R_3$	CN(CCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1)[R]
237	DY02	 $C_{12}H_{15}NO_3R_2$	C[C@@](Cc(cc1)cc(OC)c1OC)(C([R])=O)N[R]

【０２９１】

【表１１－４２】

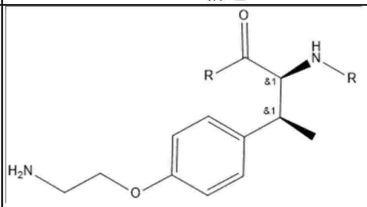
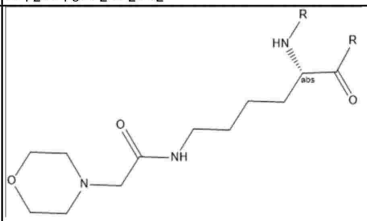
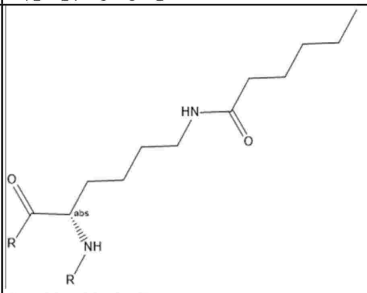
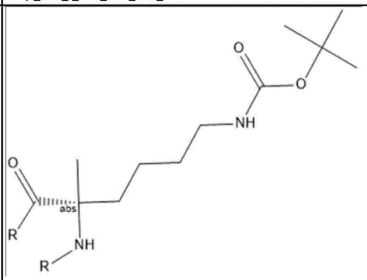
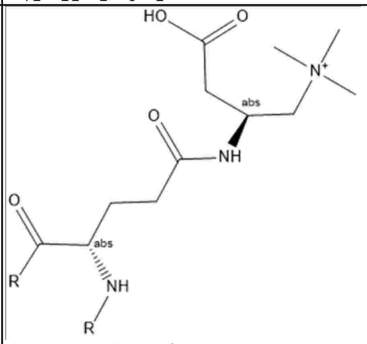
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
238	Y02	 $C_{12}H_{15}NO_3R_2$	C[C@](Cc(cc1)cc(OC)c1OC)(C([R])=O)N[R]
239	AEF(NMe)	 $C_{12}H_{16}N_2O_2R_2$	CNCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1
240	NMeAEF	 $C_{12}H_{16}N_2O_2R_2$	CN([C@@H](Cc(cc1)ccc1OCCN)C([R])=O)[R]CN[C@@H](Cc(cc1)ccc1OCCN)C=O
241	aMeAEF	 $C_{12}H_{16}N_2O_2R_2$	C[C@](Cc(cc1)ccc1OCCN)(C([R])=O)N[R]CC(C)(C)OC(NCCOc1ccc(C[C@@](C)(C([R])=O)N[R])cc1)=O
242	bMeAEF	 $C_{12}H_{16}N_2O_2R_2$	CC([C@@H](C([R])=O)N[R])c(cc1)ccc1OCCN
243	bMeAEF(2S，3R*)、bMeAEF(2S3R*)（*純粋であるが立体配置は不明）	 $C_{12}H_{16}N_2O_2R_2$	C[C@@H]([C@ @H](C([R])=O)N[R])c(cc1)ccc1OCCN

【０２９２】

【表１１－４３】

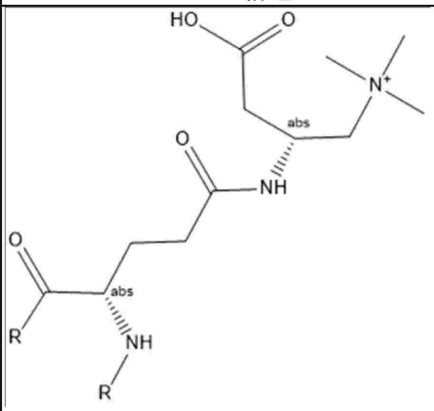
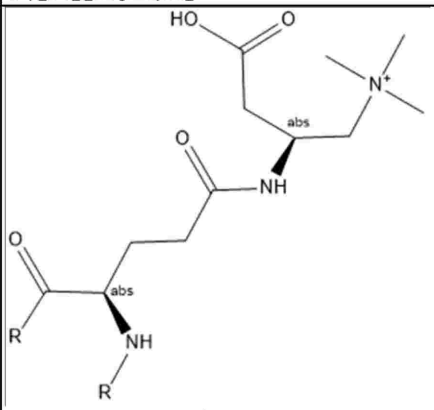
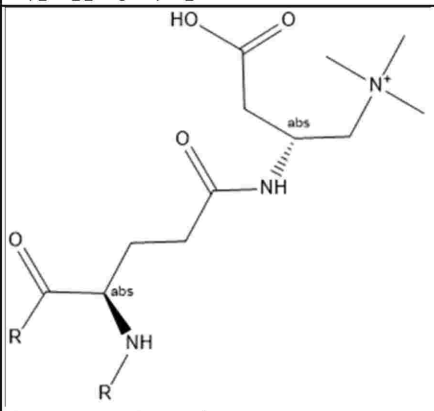
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
244	bMeAEF(2S3S*)、bMeAEF(2S, 3S*)(*純粋であるが立体配置は不明)	 $C_{12}H_{16}N_2O_2R_2$	C[C@H]([C@@H](C([R])=O)N[R])c(cc1)ccc1OCCN
245	K(Morph)	 $C_{12}H_{21}N_3O_3R_2$	O=C(CN1CCOCC1)NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R]
246	K(COPent)	 $C_{12}H_{22}N_2O_2R_2$	CCCCCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O
247	aMeK(Boc)	 $C_{12}H_{22}N_2O_3R_2$	CC(C)(C)OC(NCCCC[C@@](C)(C([R])=O)N[R])=O
248	E(C)	 $C_{12}H_{22}N_3O_4R_2^+$	C[N+](C)(C)C[C@H](CC(O)=O)NC(CC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O

【０２９３】

【表１１－４４】

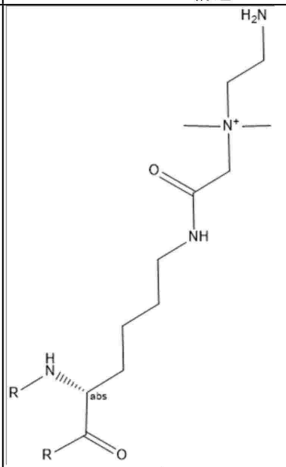
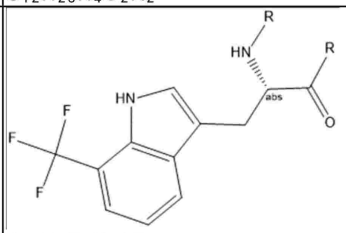
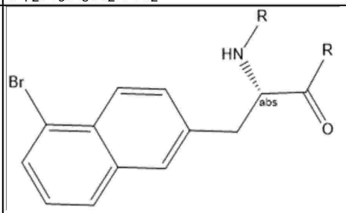
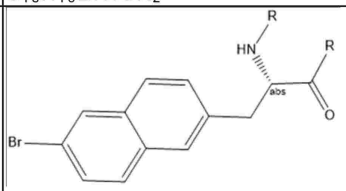
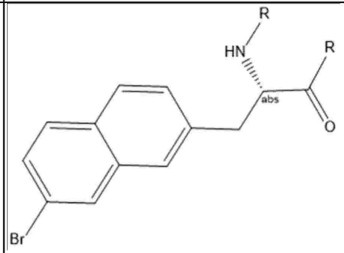
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
249	E(c) (R)－2－((R)－4－アミノ－4－カルボキシブタンアミド)－3－カルボキシ－N，N，N－トリメチルプロパン－1－アミニウム、E(c)	 $C_{12}H_{22}N_3O_4R_2^+$	C[N+](C)(C)C[C@@H](CC(O)=O)NC(CC[C@@H](C([R])=O)N[R])= O
250	e(C)、dE(C)	 $C_{12}H_{22}N_3O_4R_2^+$	C[N+](C)(C)C[C@H](CC(O)=O)NC(CC[C@H](C([R])=O)N[R])=O
251	e(c)、dE(c)	 $C_{12}H_{22}N_3O_4R_2^+$	C[N+](C)(C)C[C@@H](CC(O)=O)NC(CC[C@H](C([R])=O)N[R])=O

【０２９４】

【表１１－４５】

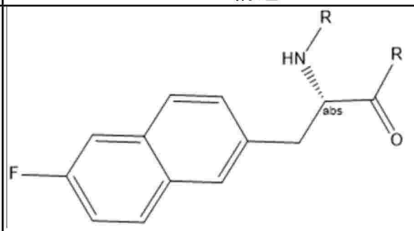
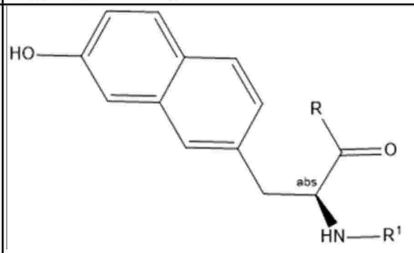
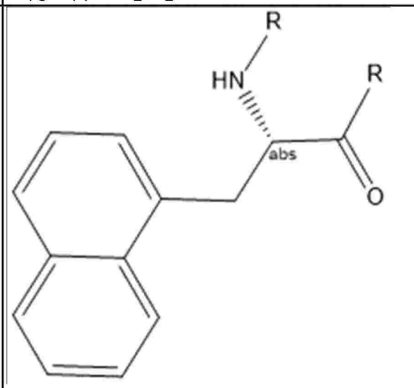
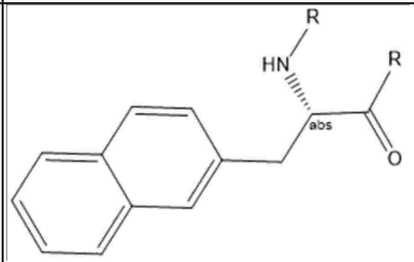
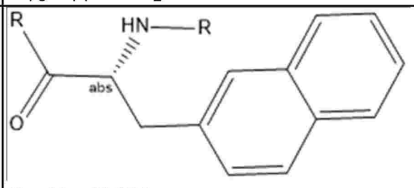
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
252	dK(SP6)、k(SP6)	 $C_{12}H_{25}N_4O_2R_2^+$	C[N+](C)(CCN)CC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])= O
253	7CF3W、(S)－2－アミノ－3－(7－(トリフルオロメチル)－1H－インドール－3－イル)プロパン酸	 $C_{12}H_9F_3N_2OR_2$	O=C([C@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C(F)(F)F)N[R])[R]N[C@@H](Cc1c[nH]c2c(C(F)(F)F)cccc12)C=ON[C@@H](Cc1c[nH]c2c(C(F)(F)F)cccc12)C=O
254	5Br2Nal	 $C_{13}H_{10}BrNOR_2$	O=C([C@H](Cc1cc2cccc(Br)c2cc1)N[R])[R]
255	6Br2Nal	 $C_{13}H_{10}BrNOR_2$	O=C([C@H](Cc(cc c1c2)cc1ccc2Br)N[R])[R]
256	7Br2Nal	 $C_{13}H_{10}BrNOR_2$	O=C([C@H](Cc1cc2cc(Br)ccc2cc1)N[R])[R]

【０２９５】

【表１１－４６】

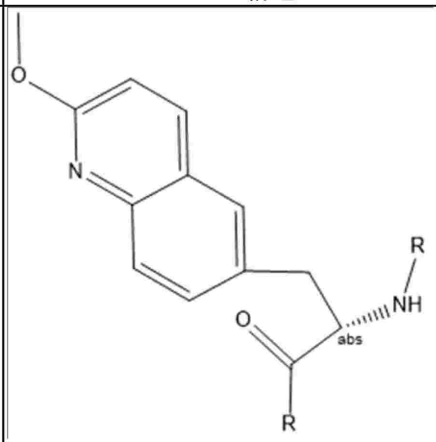
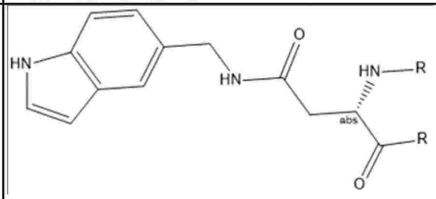
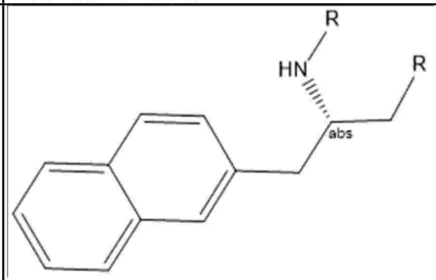
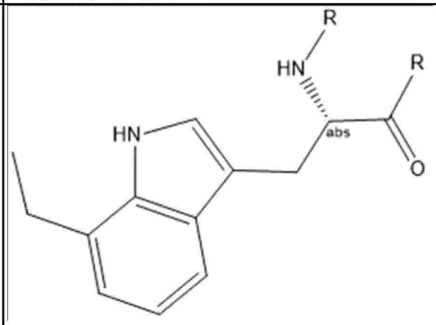
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
257	6F2Nal	 $C_{13}H_{10}FNOR_2$	O＝C([C@H](Cc(ccc1c2)cc1ccc2F)N[R])[R]N[C@@H](Cc1ccc(cc(cc2)F)c2c1)C＝O
258	7OH2Nal	 $C_{13}H_{11}NO_2R_2$	Oc1ccc(ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R1])c2)c2c1
259	1Nal、Nal、	 $C_{13}H_{11}NOR_2$	O＝C([C@H](Cc1ccccc2ccccc12)N[R])[R]
260	2Nal	 $C_{13}H_{11}NOR_2$	O＝C([C@H](Cc1cc2ccccc2cc1)N[R])[R]
261	dNal、d2Nal	 $C_{13}H_{11}NOR_2$	O＝C([C@@H](Cc1cc2ccccc2cc1)N[R])[R]

【０２９６】

【表１１－４７】

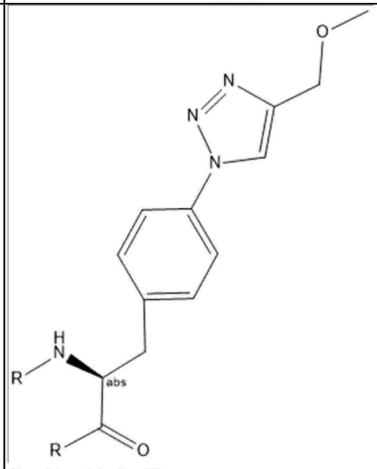
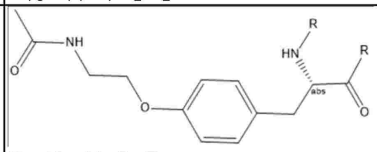
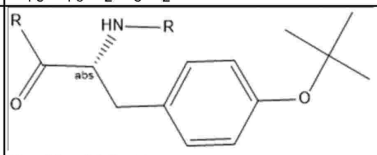
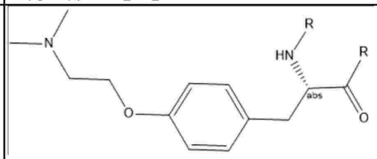
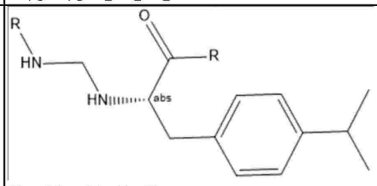
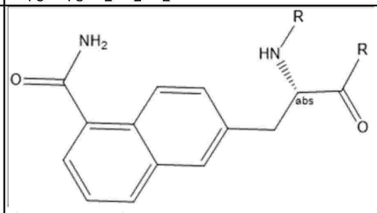
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
262	6MeQui	 $C_{13}H_{12}N_2O_2R_2$	COc1ccc(cc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)c2n1
263	D(N5In)	 $C_{13}H_{13}N_3O_2R_2$	O=C(C[C@@H](C([R])=O)N[R])NCc(cc1)cc2c1[nH]cc2
264	psi2Nal	 $C_{13}H_{13}NR_2$	[R]C[C@H](Cc1cc2ccccc2cc1)N[R]
265	7EtW	 $C_{13}H_{14}N_2OR_2$	CCc1cccc2c1[nH]cc2C[C@@H](C([R])=O)N[R]

【０２９７】

【表１１－４８】

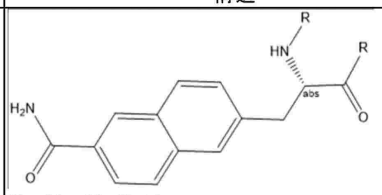
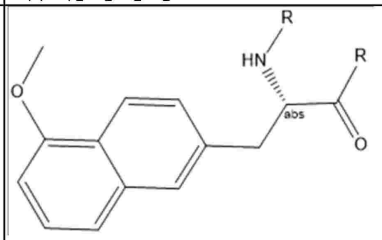
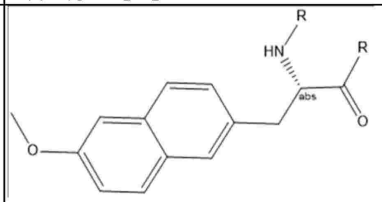
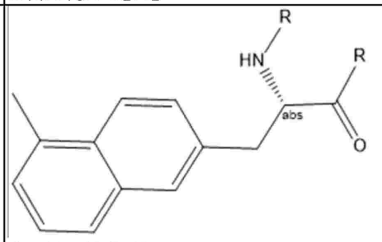
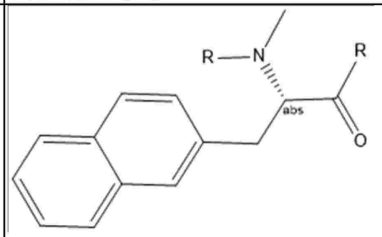
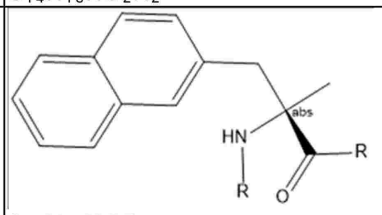
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
266	F(4TzIMME)	 $C_{13}H_{14}N_4O_2R_2$	COCc1cn(-c2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)nn1
267	AcAEF	 $C_{13}H_{16}N_2O_3R_2$	CC(NCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1)=O
268	tButY、Y(tBu)	 $C_{13}H_{17}NO_2R_2$	CC(C)(C)Oc1ccc(C[C@H](C([R])=O)N[R])cc1
269	AEF(Me)2	 $C_{13}H_{18}N_2O_2R_2$	CN(C)CCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1
270	Z、Amp	 $C_{13}H_{18}N_2O_2R_2$	CC(C)c1ccc(C[C@@H](C([R])=O)NCN[R])cc1
271	5amido2Nal	 $C_{14}H_{12}N_2O_2R_2$	NC(c1c(ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])c2)c2ccc1)=O

【０２９８】

【表１１－４９】

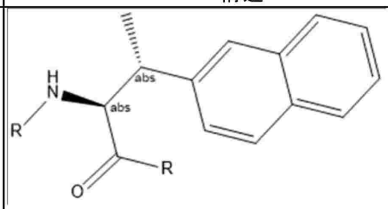
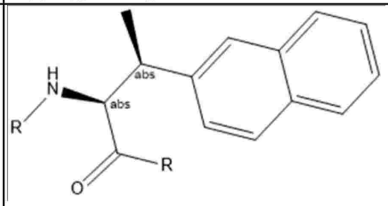
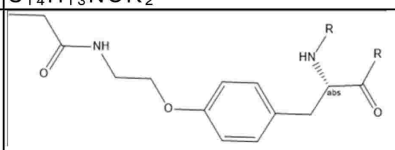
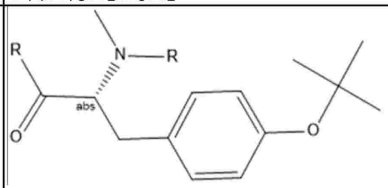
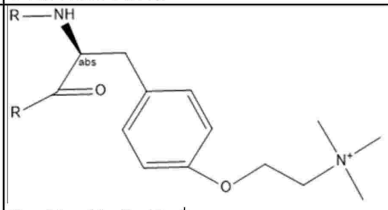
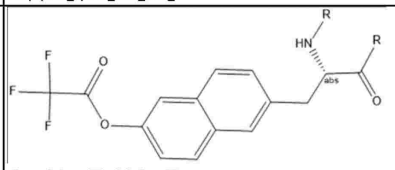
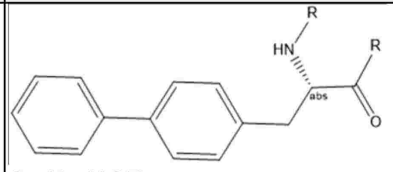
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
272	6amido2Nal	 $C_{14}H_{12}N_2O_2R_2$	NC(c1ccc(cc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)c2c1)=O
273	5OMe2Nal	 $C_{14}H_{13}NO_2R_2$	COc1c(ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])c2)c2ccc1
274	6OMe2Nal	 $C_{14}H_{13}NO_2R_2$	COc1ccc(cc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)c2c1
275	5Me2Nal	 $C_{14}H_{13}NO_2R_2$	Cc1c(ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])c2)c2ccc1
276	NMe2NAL	 $C_{14}H_{13}NO_2R_2$	CN([C@@H](Cc1cc2ccccc2cc1)C([R])=O)[R]CN[C@@H](Cc1cc2ccccc2cc1)C=O
277	aMe2Nal	 $C_{14}H_{13}NOR_2$	C[C@](Cc1cc2ccccc2cc1)(C([R])=O)N[R]

【０２９９】

【表１１－５０】

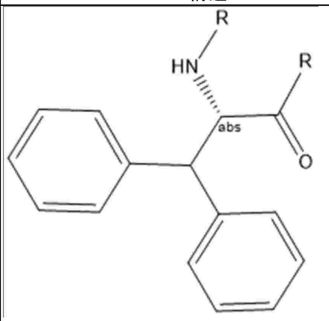
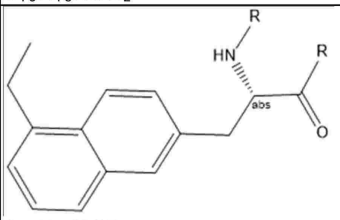
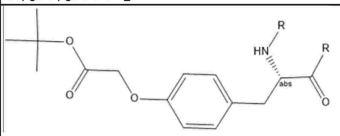
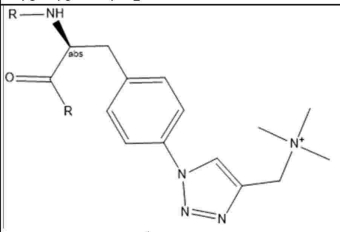
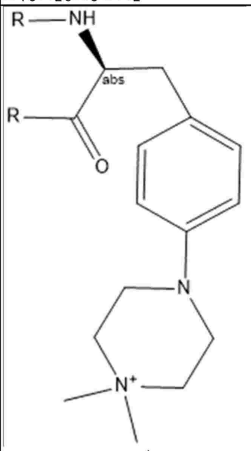
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
278	bMe2Nal(2S, 3R)、bMe2Nal(2S3R)	 $C_{14}H_{13}NOR_2$	[C@@H]([C@@H](C([R])=O)N[R])c1cc2ccccc2cc1
279	bMe2Nal(2S3S)、bMe2Nal(2S3R)	 $C_{14}H_{13}NOR_2$	C[C@H]([C@@H](C([R])=O)N[R])c1cc2ccccc2cc1
280	AEF(EtCO)	 $C_{14}H_{18}N_2O_3R_2$	CCC(NCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1)=O
281	NMeY(tBu)	 $C_{14}H_{19}NO_2R_2$	CC(C)(C)Oc1ccc(C[C@H](C([R])=O)N(C)[R])cc1
282	AEF(NMe3)	 $C_{14}H_{21}N_2O_2R_2^+$	C[N+](C)(C)CCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc 1
283	6O(COCF3)2Nal	 $C_{15}H_{10}F_3NO_3R_2$	O=C([C@H](Cc(ccc1c2)cc1ccc2OC(C(F)(F)F)=O)N[R])[R]
284	BIF	 $C_{15}H_{13}NOR_2$	O=C([C@H](Cc(cc1)ccc1-c1ccccc1)N[R])[R]

【０３００】

【表１１－５１】

（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
285	DiPhAla	 $C_{15}H_{13}NOR_2$	O＝C([C@H](C(c1ccccc1)c1ccccc1)N[R])[R]
286	5Et2Nal	 $C_{15}H_{15}NOR_2$	CCc1c(ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])c2)c2ccc1
287	CMF	 $C_{15}H_{19}NO_4R_2$	CC(C)(C)OC(COc1ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc1)＝O
288	F(4TzlTMA1)	 $C_{15}H_{20}N_5OR_2^+$	C[N+](C)(C)Cc1cn(－c2ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc2)nn1
289	ピペラジンquatF	 $C_{15}H_{22}N_3OR_2^+$	C[N+](C)(CC1)CCN1c1ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc1

【０３０１】

【表１１－５２】

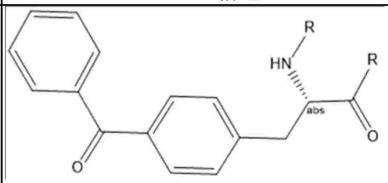
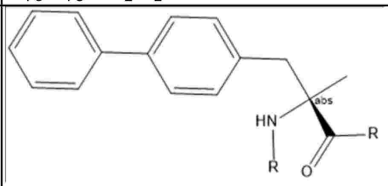
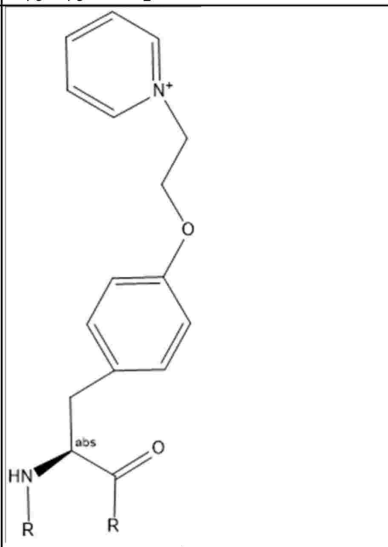
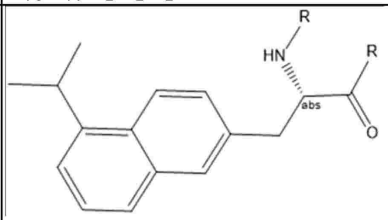
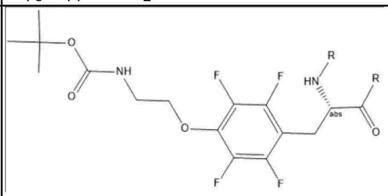
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
290	TMA3F	$C_{15}H_{23}N_2O_2R_2^+$	C[N+](C)(C)CCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1
291	TMA4F	$C_{15}H_{23}N_2O_2R_2^+$	C[NH+](C)CCCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1
292	K5cpa、K(5cpa)、K(5cpaCO)	$C_{15}H_{30}N_3O_2R_2^+$	C[N+](C)(C)CCCCCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O
293	dK(5cpa)、k(5cpa)、k(5cpaCO)	$C_{15}H_{30}N_3O_2R_2^+$	C[N+](C)(C)CCCCCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O
294	2Nal6(3ピラゾール)	$C_{16}H_{13}N_3OR_2$	O=C([C@H](Cc(ccc1c2)cc1ccc2-c1c[nH]nc1)N[R])[R]
295	7PyrTrp	$C_{16}H_{13}N_3OR_2$	O=C([C@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2-c1ccncc1)N[R])[R]

【０３０２】

【表１１－５３】

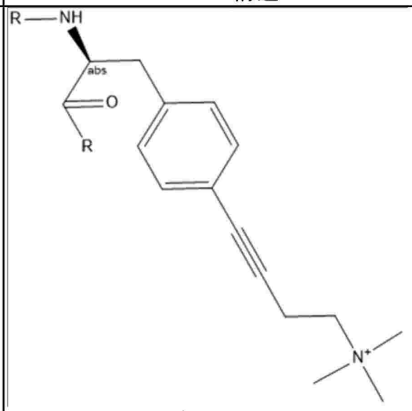
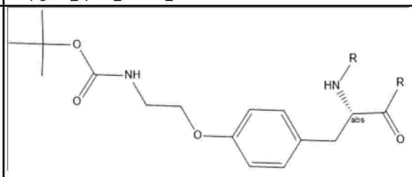
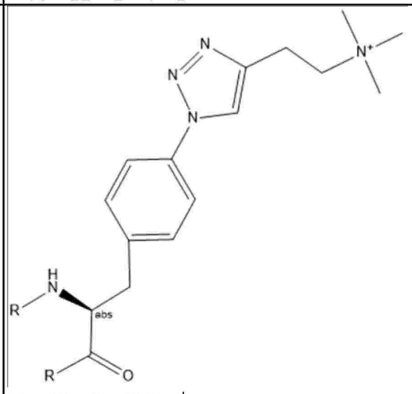
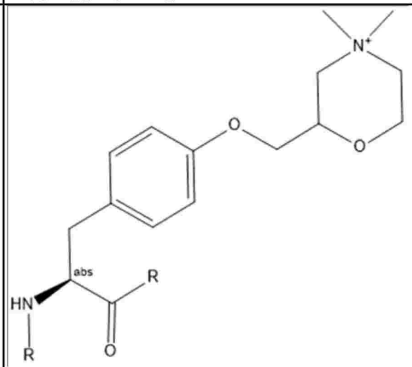
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
296	4BzF	 $C_{16}H_{13}NO_2R_2$	O＝C([C@H](Cc(cc1)ccc1C(c1ccccc1)＝O)N[R])[R]
297	aMeBiF	 $C_{16}H_{15}NOR_2$	C[C@](Cc(cc1)ccc1－c1ccccc1)(C([R])＝O)N[R]
298	NPyEF	 $C_{16}H_{17}N_2O_2R_2^+$	O＝C([C@H](Cc(cc1)ccc1OCC[n＋]1ccccc1)N[R])[R]
299	5iPr2Nal	 $C_{16}H_{17}NOR_2$	CC(C)c1c(ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])c2)c2ccc1
300	テトラFAEF(Boc)	 $C_{16}H_{18}F_4N_2O_4R_2$	CC(C)(C)OC(NCCOc(c(F)c(c(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])c1F)F)c1F)＝　O

【０３０３】

【表１１－５４】

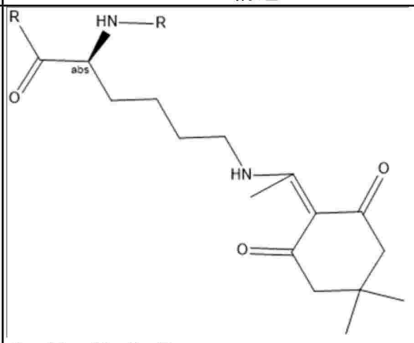
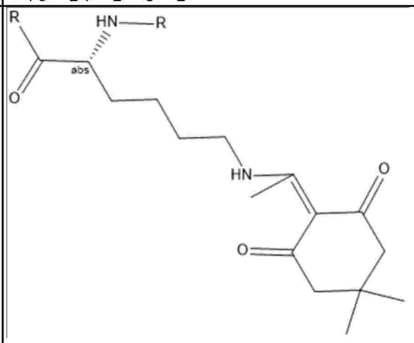
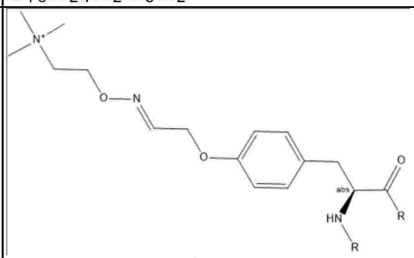
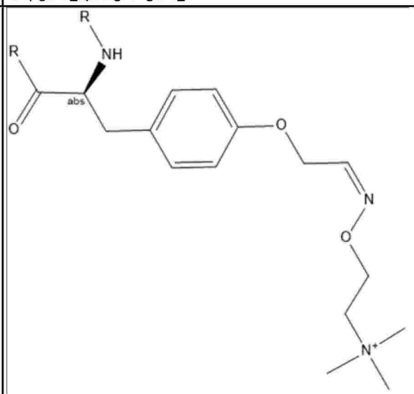
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
301	4TMABYF	 $C_{16}H_{21}N_2OR_2^+$	C[N+](C)(C)CCC#Cc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1
302	AEF(Boc)	 $C_{16}H_{22}N_2O_4R_2$	CC(C)(C)OC(NCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1)=O
303	F(4TzITMA2)	 $C_{16}H_{22}N_5OR_2^+$	C[N+](C)(C)CCc1cn(-c2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)nn1
304	DMPMF	 $C_{16}H_{23}N_2O_3R_2^+$	C[N+]1(C)CC(COc2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)OCC1

【０３０４】

【表１１－５５】

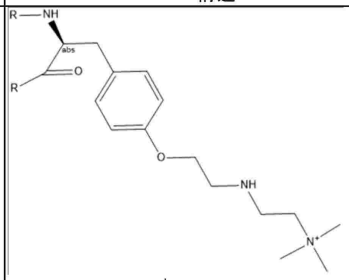
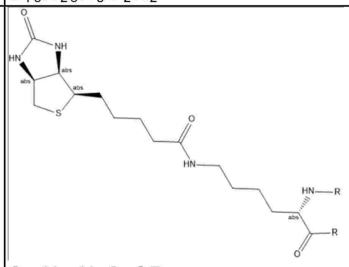
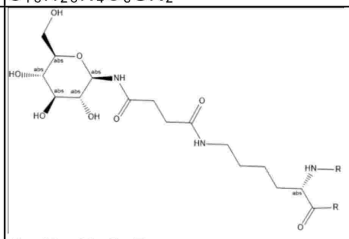
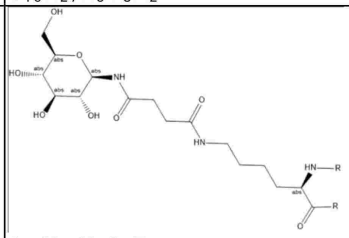
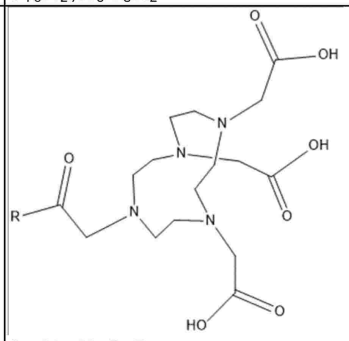
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
305	KDde、K(Dde)	 $C_{16}H_{24}N_2O_3R_2$	CC(C)(CC(C1＝C(C)NCCCC[C@@H](C([R])＝O)N[R])＝O)CC1＝O
306	dKDde、k(Dde)、dK(Dde)	 $C_{16}H_{24}N_2O_3R_2$	CC(C)(CC(C1＝C(C)NCCCC[C@H](C([R])＝O)N[R])＝O)CC1＝O
307	Y(OEOXIMECh)	 $C_{16}H_{24}N_3O_3R_2^+$	C[N＋](C)(C)CCO／N＝C／COc1ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc1
308	Y(OZOXIMECh)	 $C_{16}H_{24}N_3O_3R_2^+$	C[N＋](C)(C)CCO／N＝C￥COc1ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc1

【０３０５】

【表１１－５６】

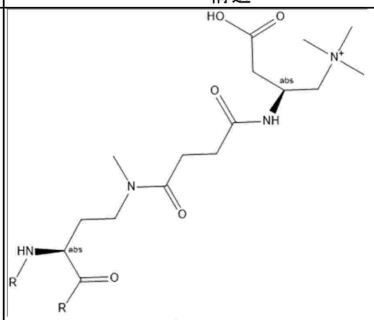
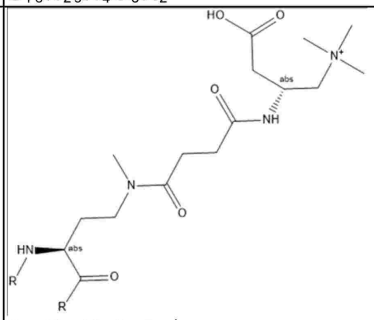
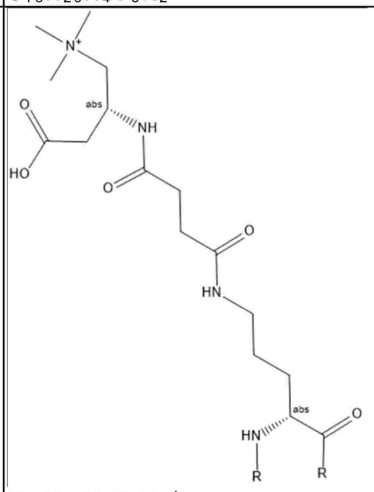
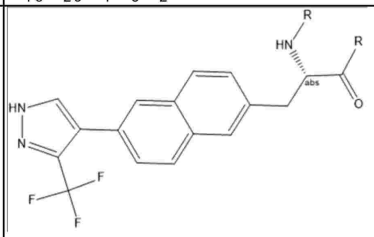
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
309	AEF(NHCh)	 $C_{16}H_{26}N_3O_2R_2^+$	C[N+](C)(C)CCNCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1
310	K(Biotina)、K(Biotin)	 $C_{16}H_{26}N_4O_3SR_2$	O=C(CCCC[C@H]([C@@H]1N2)SC[C@H]1NC2=O)NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R]
311	K(DAGSuc)	 $C_{16}H_{27}N_3O_8R_2$	OC[C@H]([C@H]([C@@H]([C@H]1O)O)O)O[C@H]1NC(CCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O
312	k(DAGSuc)、dK(DAGSuc)	 $C_{16}H_{27}N_3O_8R_2$	OC[C@H]([C@H]([C@@H]([C@H]1O)O)O)O[C@H]1NC(CCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O
313	DOTA	 $C_{16}H_{27}N_4O_7R$	OC(CN1CCN(CC(O)=O)CCN(CC([R])=O)CCN(CC(O)=O)CC1)=O

【０３０６】

【表１１－５７】

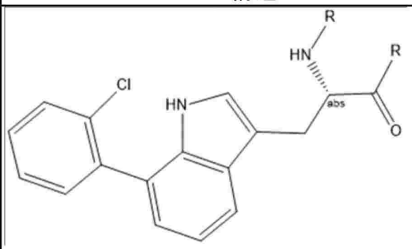
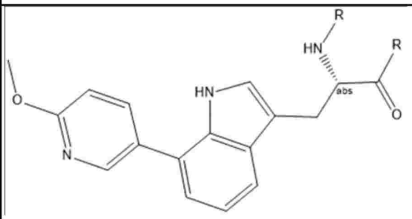
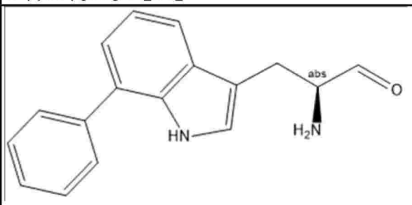
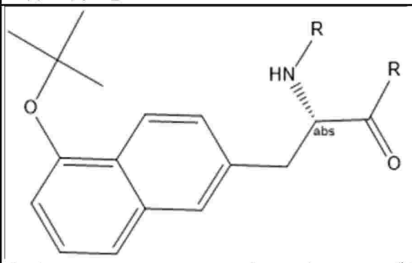
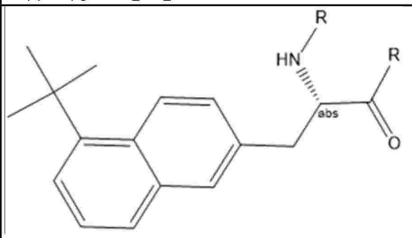
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
314	Dab(NMeCarn)	 $C_{16}H_{29}N_4O_5R_2^+$	CN(CC[C@@H](C([R])=O)N[R])C(CCC(N[C@@H](CC(O)=O)C[N+](C)(C)C)=O)=O
315	Dab(NMecarn)	 $C_{16}H_{29}N_4O_5R_2^+$	CN(CC[C@@H](C([R])=O)N[R])C(CCC(N[C@H](CC(O)=O)C[N+](C)(C)C)=O)=O
316	orn(d)	 $C_{16}H_{29}N_4O_5R_2^+$	C[N+](C)(C)C[C@@H](CC(O)=O)NC(CCC(NCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O
317	2Nal6((5CF3)3ピラゾール)	 $C_{17}H_{12}F_3N_3OR_2$	O=C([C@H](Cc(ccc1c2)cc1ccc2-c1c[nH]nc1C(F)(F)F)N[R])[R]

【０３０７】

【表１１－５８】

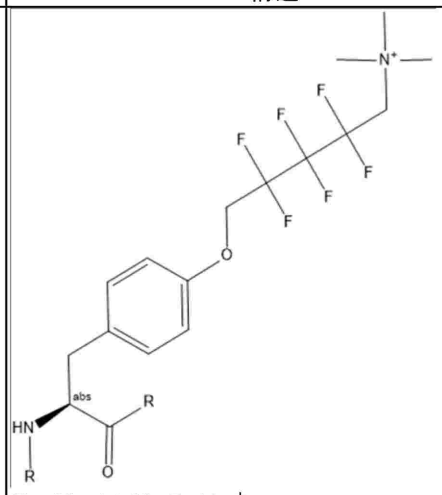
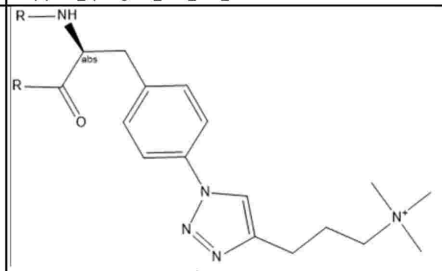
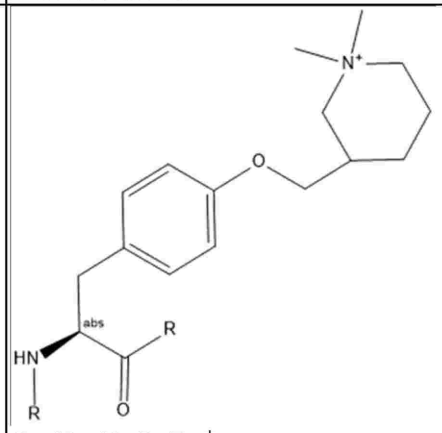
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
318	7(2ClPh)W	 $C_{17}H_{13}ClN_2OR_2$	O=C([C@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2-c(cccc1)c1Cl)N[R])[R]
319	TMAPF		C[N+](C)(CCCCCOc1ccc(C[C@H](N[R])C([R])=O)cc1)C
320	7(2OMe5Pyr)W	 $C_{17}H_{15}N_3O_2R_2$	COc(cc1)ncc1-c1cccc2c1[nH]cc2C[C@@H](C([R])=O)N[R]
321	W-7Ph、7-フェニル-L-トリプトファン	 $C_{17}H_{16}N_2O$	N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2-c1ccccc1)C=O
322	5OH2Nal	 (S)-2-アミノ-3-(5-(tert-ブトキシ)ナフタレン-2-イル)プロパン酸 $C_{17}H_{19}NO_2R_2$	CC(C)(C)Oc1c(ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])c2)c2ccc1
323	5tBu2Nal	 $C_{17}H_{19}NOR_2$	CC(C)(C)c1c(ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])c2)c2ccc1

【０３０８】

【表１１－５９】

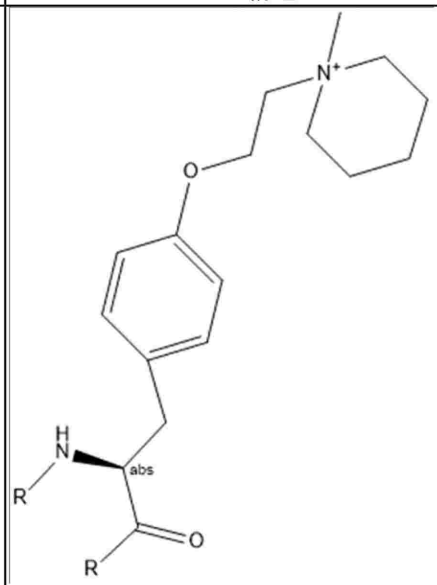
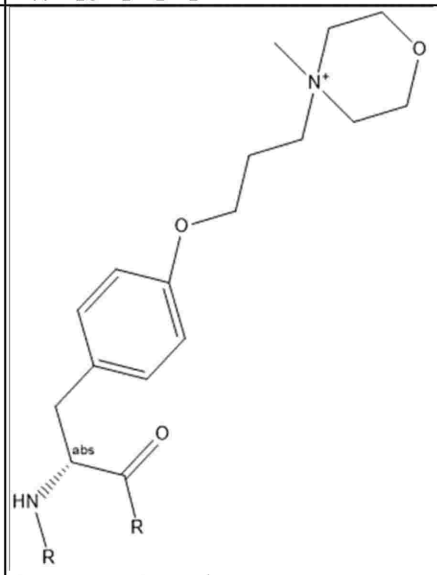
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
324	hFTMAPF	 $C_{17}H_{21}F_6N_2O_2R_2^+$	C[N+](C)(C)CC(C(C(COc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1)(F)F)(F)F)(F)F
325	F(4TzlTMA3)	 $C_{17}H_{24}N_5OR_2^+$	C[N+](C)(C)CCCc1cn(-c2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)nn1
326	DMMMF	 $C_{17}H_{25}N_2O_2R_2^+$	C[N+]1(C)CC(COc2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)CCC1

【０３０９】

【表１１－６０】

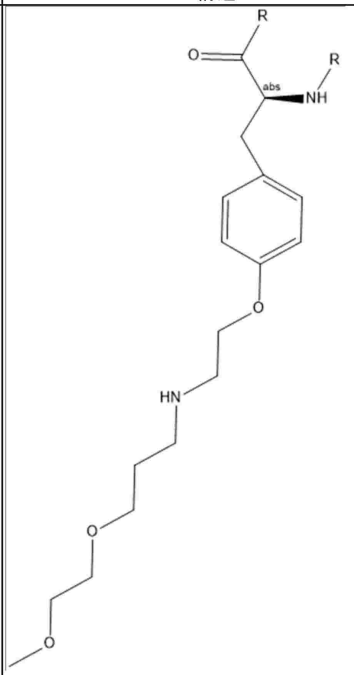
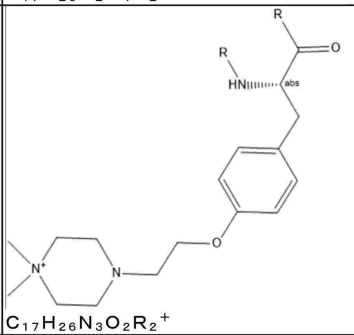
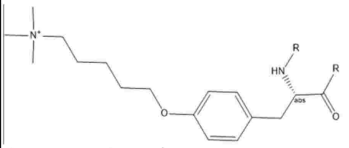
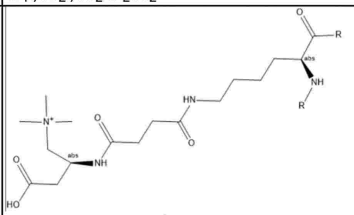
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
327	MMoEF	 $C_{17}H_{25}N_2O_2R_2^+$	C[N＋]1(CCOc2ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc2)CCCCC1
328	MMoPF	 $C_{17}H_{25}N_2O_3R_2^+$	C[N＋]1(CCCOc2ccc(C[C@H](C([R])＝O)N[R])cc2)CCOCC1

【０３１０】

【表１１－６１】

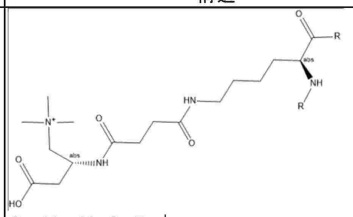
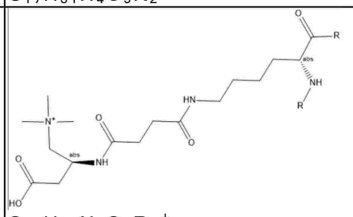
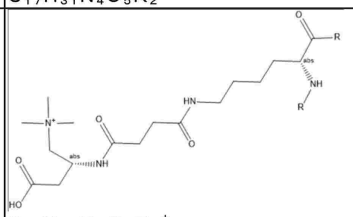
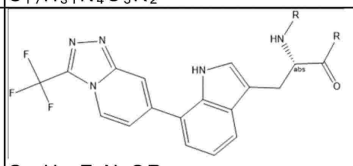
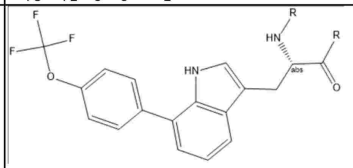
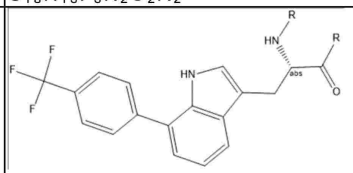
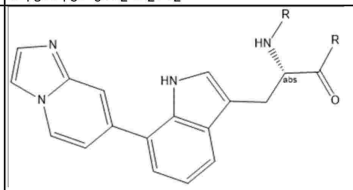
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
329	AEF(MEP)	 $C_{17}H_{26}N_2O_4R_2$	COCCOCCCNCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1
330	4DMPzEF	 $C_{17}H_{26}N_3O_2R_2^+$	C[N+]1(C)CCN(CCOc2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)CC1C[N+]1(C)CCN(CCOc2ccc(C[C@@H](C=O)N)cc2)CC1
331	TMAPF	 $C_{17}H_{27}N_2O_2R_2^+$	C[N+](C)(C)CCCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1C[N+](C)(C)CCCCOc1ccc(C[C@@H](C=O)N)cc1
332	K(D)、KCar	 $C_{17}H_{31}N_4O_5R_2^+$	C[N+](C)(C)C[C@H](CC(O)=O)NC(CCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O

【０３１１】

【表１１－６２】

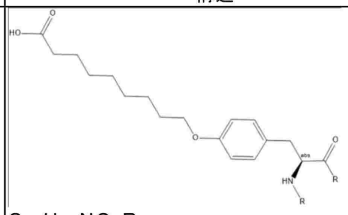
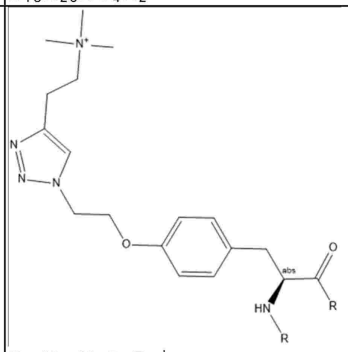
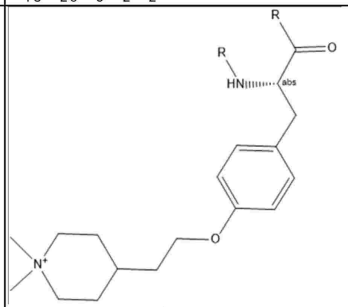
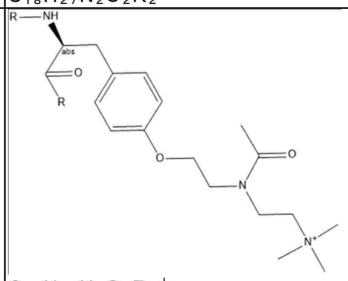
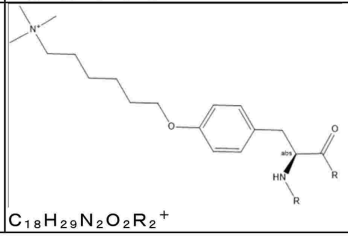
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
333	K(d)、KdCar	 $C_{17}H_{31}N_4O_5R_2^+$	C[N+](C)(C)C[C@@H](CC(O)=O)NC(CCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O
334	k(D)、dKCar	 $C_{17}H_{31}N_4O_5R_2^+$	C[N+](C)(C)C[C@H](CC(O)=O)NC(CCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O
335	k(d)、dKdCar	 $C_{17}H_{31}N_4O_5R_2^+$	C[N+](C)(C)C[C@@H](CC(O)=O)NC(CCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O
336	7(3CF3TAZP)W	 $C_{18}H_{12}F_3N_5OR_2$	O=C([C@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2-c1cc2nnc(C(F)(F)F)n2cc1)N[R])[R]
337	7(4OCF3Ph)W	 $C_{18}H_{13}F_3N_2O_2R_2$	O=C([C@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2-c(cc1)ccc1OC(F)(F)F)N[R])[R]
338	7(4CF3Ph)W	 $C_{18}H_{13}F_3N_2O_2R_2$	O=C([C@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2-c1ccc(C(F)(F)F)cc1)N[R])[R]
339	7(7ImidPyr)W	 $C_{18}H_{14}N_4OR_2$	O=C([C@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2-c1cc2nccn2cc1)N[R])[R]

【０３１２】

【表１１－６３】

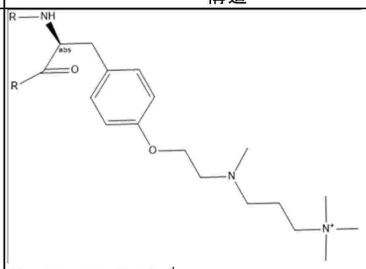
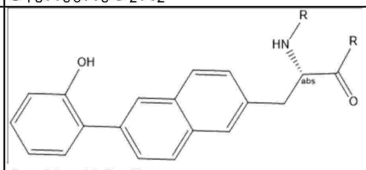
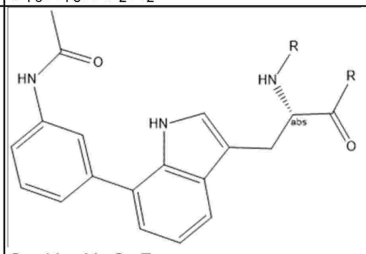
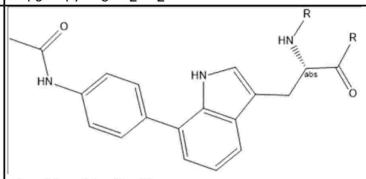
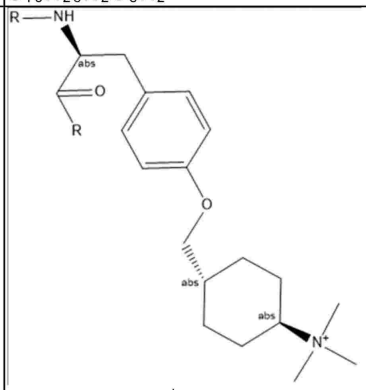
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
340	Y(C9OH)	 $C_{18}H_{25}NO_4R_2$	OC(CCCCCCCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1)=O
341	Y(OTzlCh)	 $C_{18}H_{26}N_5O_2R_2^+$	C[N+](C)(C)CCc1cn(CCOc2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)nn1
342	4DMPEF	 $C_{18}H_{27}N_2O_2R_2^+$	C[N+]1(C)CCC(CCOc2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)CC1C[N+]1(C)CCC(CCOc2ccc(C[C@@H](C=O)N)cc2)CC1
343	AEF(AcCh)	 $C_{18}H_{28}N_3O_3R_2^+$	CC(N(CC[N+](C)(C)C)CCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1)=O
344	TMA6F	 $C_{18}H_{29}N_2O_2R_2^+$	C[N+](C)(C)CCCCCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1

【０３１３】

【表１１－６４】

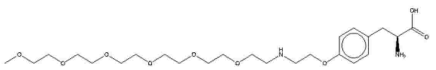
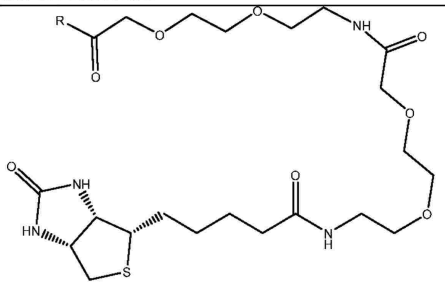
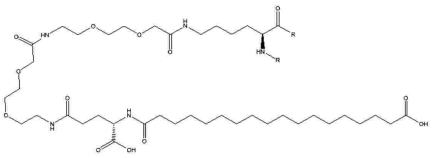
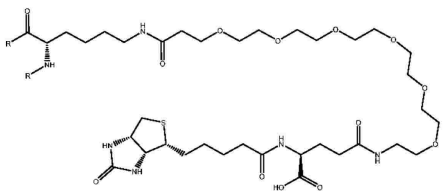
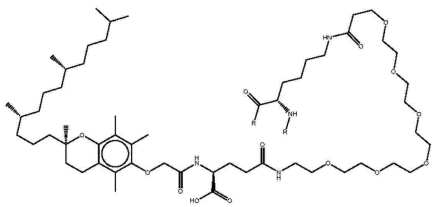
（表２Ｃの続き）

番号	記号／名称	構造	Smiles
345	AEF(MePrpa)	 $C_{18}H_{30}N_3O_2R_2^+$	CN(CCC[N+](C)(C)C)CCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1
346	2Nal6(Ph2OH)	 $C_{19}H_{15}NO_2R_2$	Oc(cccc1)c1-c1ccc(cc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)c2c1
347	7(3NAcPh)W	 $C_{19}H_{17}N_3O_2R_2$	CC(Nc1cccc(-c2cccc3c2[nH]cc3C[C@@H](C([R])=O)N[R])c1)=O
348	7(4NAcPh)W	 $C_{19}H_{17}N_3O_2R_2$	CC(Nc(cc1)ccc1-c1cccc2c1[nH]cc2C[C@@H](C([R])=O)N[R])=O
349	4PipF、4PipPhe	$C_{19}H_{26}N_2O_3R_2$	CC(C)(C)OC(N(CC1)CCC1c1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1)=O
350	a	 $C_{19}H_{29}N_2O_2R_2^+$	C[N+](C)(C)[C@H]1CC[C@H](COc2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)CC1

【０３１４】

【表１２－１】

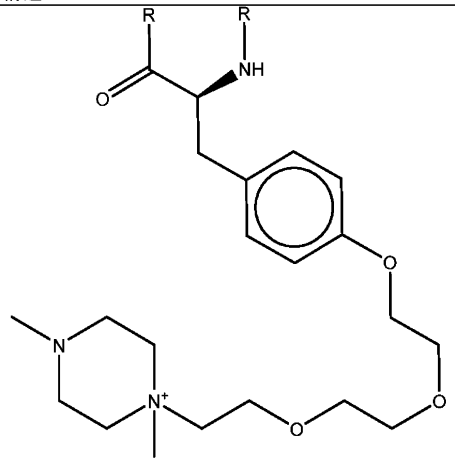
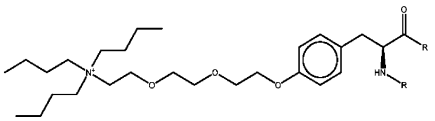
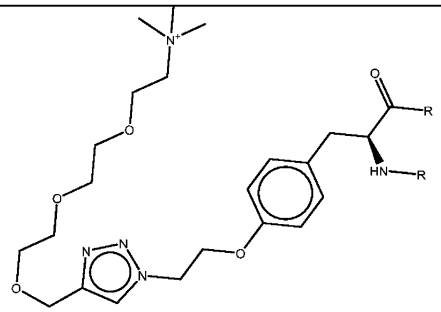
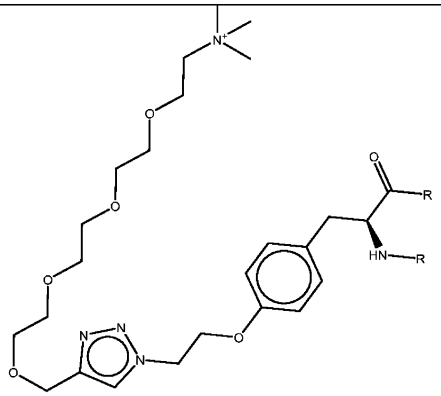
表２Ｄ：Ｐｅｇ単量体及びＰｅｇ共役単量体。

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
1	C7H15NO3	CON(MePEG2)	CN(CCOCCOC)C=O
2	C7H14O4	mPEG3CO	COCCOCCOCC=O
3	C14H28O7	mPEG6CO	COCCOCCOCCOCCOCCOCCOCC=O
4	C21H36N3O5+	AEFNMePEG3a、AEF(NHcPEG3a)	C[N+](C)(C)CCOCCOCCC(NCCOc1ccc(C[C@@H](C=O)N)cc1)=O
5	 C24H42N2O8	AEFNmPEG6、AEF(NmPEG6)	COCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCNCCOc1ccc(C[C@@H](C=O)N)cc1
6	 C22H37N4O8SR	BiotinPEG2PEG2, Biotin(PEG2PEG2)	O=C(CCCC[C@@H]([C@H]1N2)SC[C@@H]1NC2=O)NCCOCCOCC(NCCOCCOCC([R])=O)=O
7	 C41H73N5O13R2	K(PEG2PEG2gEC18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O
8	 C36H62N6O13SR2	K(PEG6gEBiotin)	OC([C@H](CCC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)NC(CCCC[C@H]([C@@H]1N2)SC[C@H]1NC2=O)=O)=O
9	 C57H98N4O14R2	K(PEG6gEVitE)	CC(C)CCC[C@@H](C)CCC[C@@H](C)CCC[C@](C)(CC1)Oc(c(C)c2C)c1c(C)c2OCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O

【０３１５】

【表１２－２】

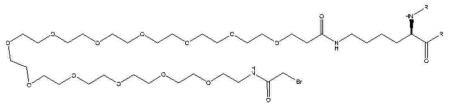
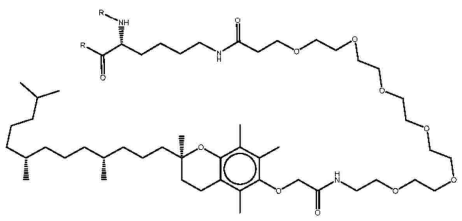
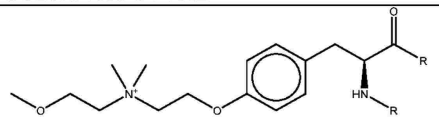
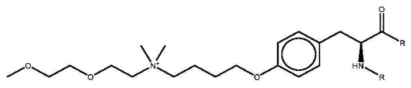
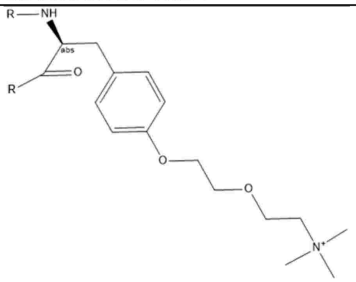
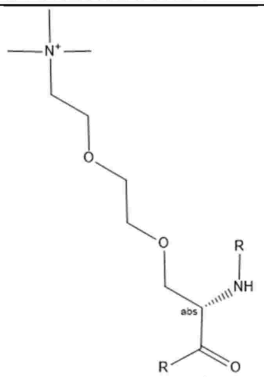
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
１０	 C21H34N3O4R2＋	MPzPEG3F	CN1CC[N＋](C)(CCOCCOCCOc2ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc2)CC1
１１	 C27H47N2O4R2＋	TBAPEG3F	CCCC[N＋](CCCC)(CCCC)CCOCCOCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc1
１２	 C23H36N5O5R2＋	Y(OTzlPEG3a)	C[N＋](C)(C)CCOCCOCCOCc1cn(CCOc2ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc2)nn1
１３	 C25H40N5O6R2＋	Y(OTzlPEG4a)	C[N＋](C)(C)CCOCCOCCOCCOCc1cn(CCOc2ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc2)nn1

【０３１６】

【表１２－３】

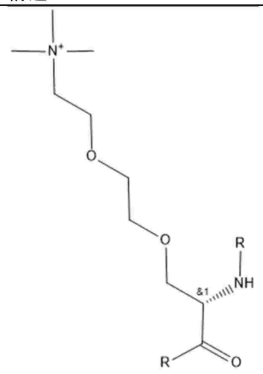
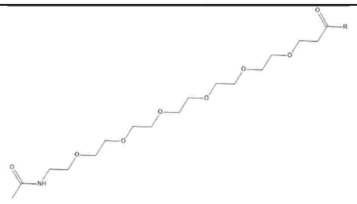
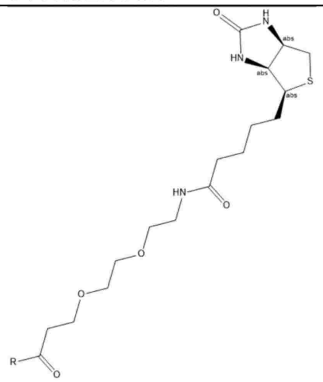
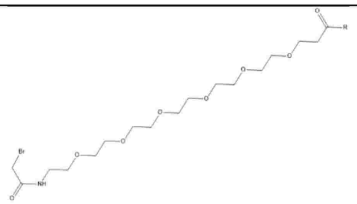
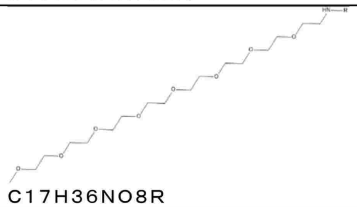
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
14	 C35H66BrN3O15R2	k(PEG6Biotin)、dK(PEG6Biotin)	O＝C(CCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCNC(CBr)＝O)NCCCC[C@H](C([R])＝O)N[R]
15	 C52H91N3O11R2	k(dPEG12Ac)、dK(dPEG12Ac)	CC(C)CCC[C@@H](C)CCC[C@@H](C)CCC[C@](C)(CC1)Oc(c(C)c2C)c1c(C)c2OCC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC(NCCCC[C@H](C([R])＝O)N[R])＝O)＝O
16	 C16H25N2O3R2＋	mPEG2TMA2F	C[N＋](C)(CCOC)CCOc1ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc1
17	 C20H33N2O4R2＋	mPEG3TMA4F	C[N＋](C)(CCCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc1)CCOCCOC
18	 C16H25N2O3R2＋	C[N＋](C)(C)CCOCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc1	
19	 C10H21N2O3R2＋	C[N＋](C)(C)CCOCCOC[C@@H](C([R])＝O)N[R]	

【０３１７】

【表１２－４】

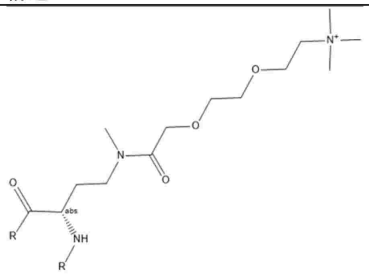
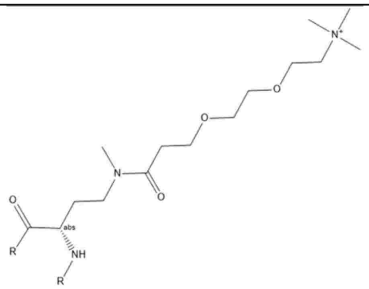
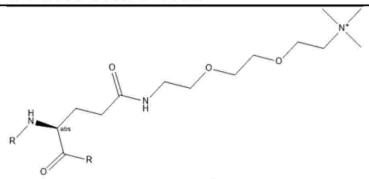
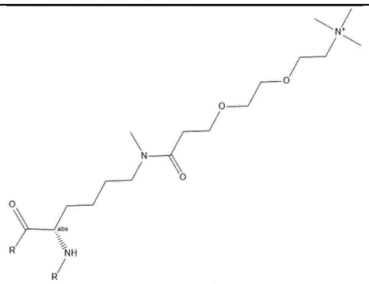
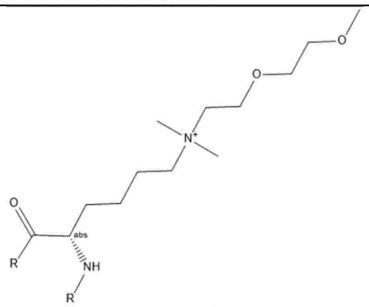
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
20	 C10H21N2O3R2＋	C[N＋](C)(C)CCOCCOCC(C([R])＝O)N[R]	
21	 C17H32NO8R	CC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC([R])＝O)＝O	
22	 C17H28N3O5SR	O＝C(CCCC[C@@H]([C@H]1N2)SC[C@@H]1NC2＝O)NCCOCCOCCC([R])＝O	
23	 C17H31BrNO8R	O＝C(CBr)NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC([R])＝O	
24	 C17H36NO8R	COCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCN[R]	

【０３１８】

【表１２－５】

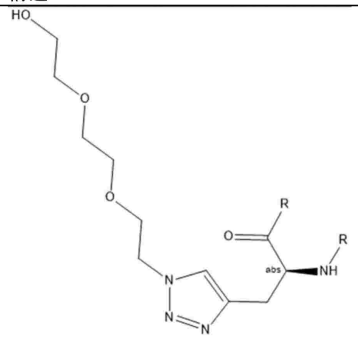
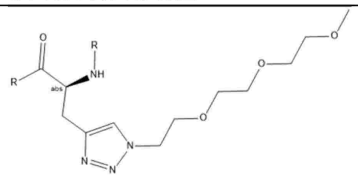
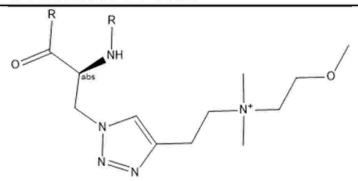
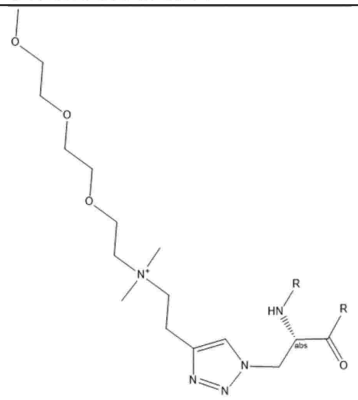
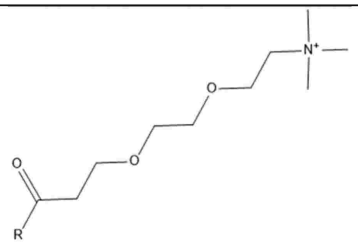
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
25	 C14H28N3O4R2＋	CN(CC[C@@H](C([R])＝O)N[R])C(COCCOCC[N＋](C)(C)C)＝O	
26	 C15H30N3O4R2＋	CN(CC[C@@H](C([R])＝O)N[R])C(COCCOCC[N＋](C)(C)C)＝O	
27	 C14H28N3O4R2＋	C[N＋](C)(C)CCOCCOCCNC(CC[C@@H](C([R])＝O)N[R])＝O	
28	 C17H34N3O4R2＋	CN(CCCC[C@@H](C([R])＝O)N[R])C(CCOCCOCC[N＋](C)(C)C)＝O	
29	 C13H27N2O3R2＋	C[N＋](C)(CCCC[C@@H](C([R])＝O)N[R])CCOCCOC	

【０３１９】

【表１２－６】

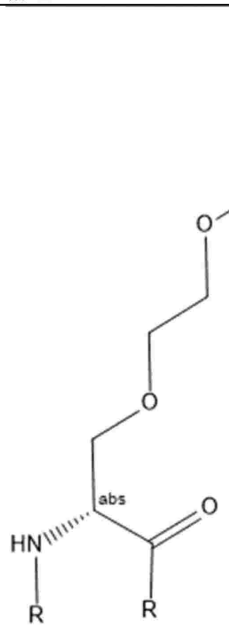
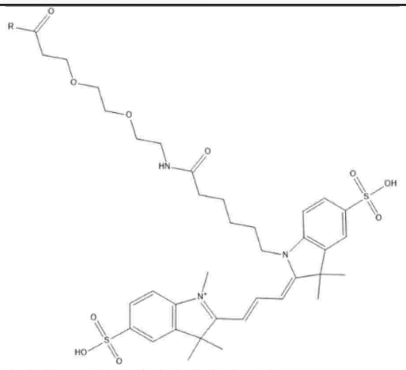
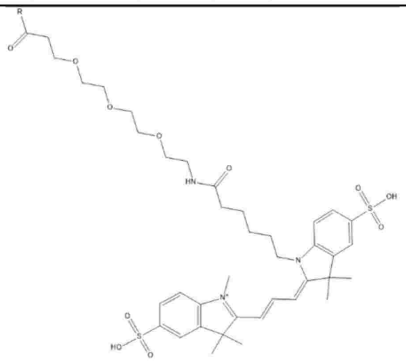
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
30	 C11H18N4O4R2	OCCOCCOCCn1nnc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])c1	
31	 C12H20N4O4R2	COCCOCCOCCn1nnc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])c1	
32	 C12H22N5O2R2＋	C[N＋](C)(CCc1cn(C[C@@H](C([R])=O)N[R])nn1)CCOC	
33	 C16H30N5O4R2＋	C[N＋](C)(CCc1cn(C[C@@H](C([R])=O)N[R])nn1)CCOCCOCCOC	
34	 C10H21NO3R＋	C[N＋](C)(C)CCOCCOCCC([R])=O	

【０３２０】

【表１２－７】

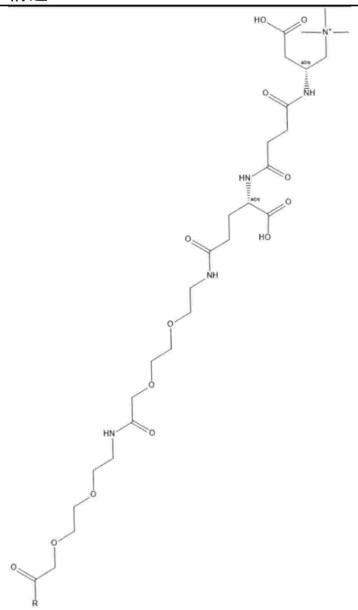
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
35	 C8H16N2O3R2	CNCCOCCOC[C@H](C([R])=O)N[R]	
36	 C37H49N3O10S2R+	(SulfoCy3dPEG2)	CC1(C)c(cc(cc2)S(O)(=O)=O)c2[N+](C)=C1/C=C/C=C(/C1(C)C)¥N(CCCCCC(NCCOCCOCCC([R])=O)=O)c(cc2)c1cc2S(O)(=O)=O
37	 C39H53N3O11S2R+	(SulfoCy3dPEG3)	CC1(C)c(cc(cc2)S(O)(=O)=O)c2[N+](C)=C1/C=C/C=C(/C1(C)C)¥N(CCCCCC(NCCOCCOCCOCCC([R])=O)=O)c(cc2)c1cc2S(O)(=O)=O

【０３２１】

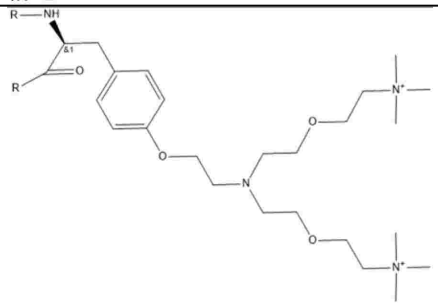
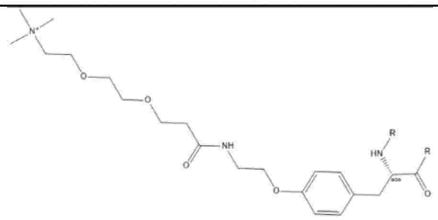
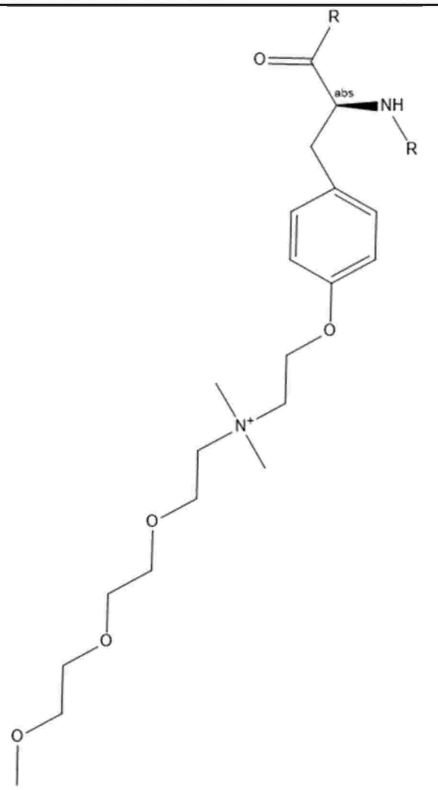
【表１２－８】

（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
38	 C28H49N5O13R＋	(d)gEPEG2PEG2	C[N＋](C)(C)C[C@@H](CC(O)＝O)NC(CCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC([R])＝O)＝O)＝O)C(O)＝O)＝O)＝O
39	 C29H57NO14	AcdPEG12CO	CC(NCCOCCOCCO

【表１２－９】

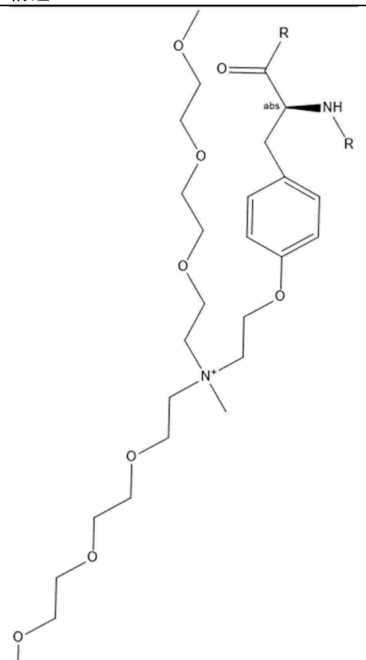
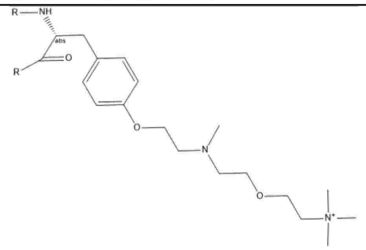
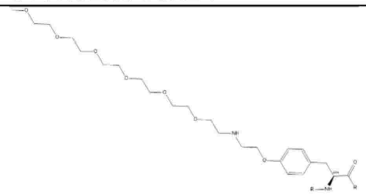
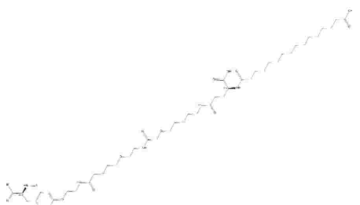
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
44	 C25H46N4O4R2＋2	AEF(BisPEG2a)(RS)AEF(BisPEG2a)(S*) (RS及びS*は立体化学を示す)	C[N＋](C)(C)CCOCCN(CCOCC[N＋](C)(C)C)CCOc1ccc(CC(C([R])＝O)N[R])cc1
45	 C21H34N3O5R2＋	AEF(NMePEG3a)、AEF(NMecPEG3aCO)	C[N＋](C)(C)CCOC COCCC(NCCOc1c cc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc1)＝O
46	 C20H33N2O5R2＋	AEF(NMe2mPEG3)	C[N＋](C)(CCOCCOCCOC)CCOc1ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc1

【０３２３】

【表１２－１０】

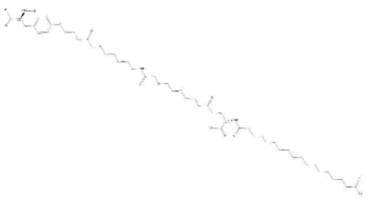
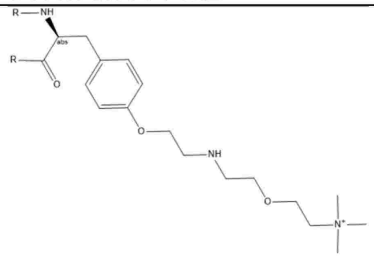
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
47	 C26H45N2O8R2＋	AEF（NMeBismPEG3）	C[N＋](CCOCCOCCOC)(CCOCCOCCOC)CCOc1ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc1
48	 C19H32N3O3R2＋	AEF（NMePEG2a）	CN(CCOCC[N＋](C)(C)C)CCOc1ccc(C[C@H](C([R])＝O)N[R])cc1
49	 C24H40N2O8R2	AEF（NmPEG6）	COCCOCCOCCOCCOCCOCCNCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc1
50	 C44H71N5O14R2	AEF（PEG2PEG2gEC16OH）	OC(CCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc1)＝O)＝O)＝O)C(O)＝O)＝O)＝O

【０３２４】

【表１２－１１】

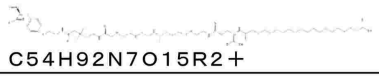
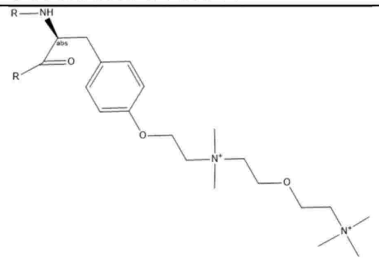
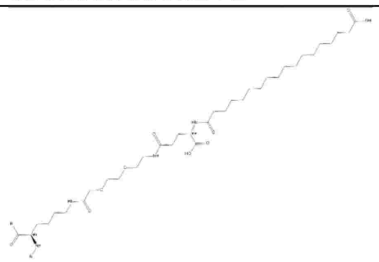
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
51	 C46H75N5O14R2	AEF(PEG2PEG2gEC18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCOCC(NCCOCCOCC(NCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1)=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O
52	 C18H30N3O3R2＋	AEF(Peg2a)、AEF(PEG2a)	C[N＋](C)(C)CCOCCNCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1
53	 C67H119N6O22R2＋	AEF(SP6PEG12gEC18OH)	C[N＋](C)(CCNC(CCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)=O)CC(NCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1)=O
54	 C69H123N6O22R2＋	AEF(SP6PEG12gEC20OH)	C[N＋](C)(CCNC(CCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)=O)CC(NCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1)=O
55	 C52H88N7O15R2＋	AEF(SP6PEG2PEG2gEC18OH)	C[N＋](C)(CCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)=O)CC(NCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1)=O

【０３２５】

【表１２－１２】

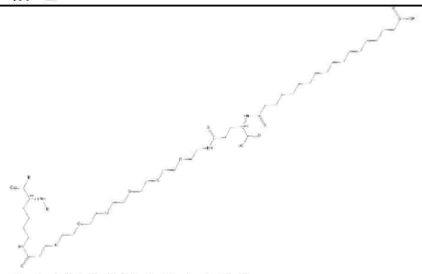
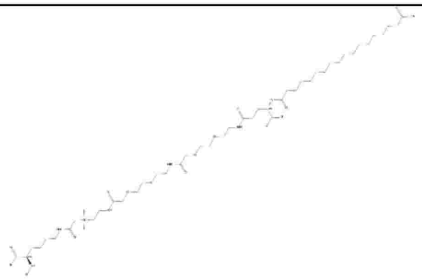
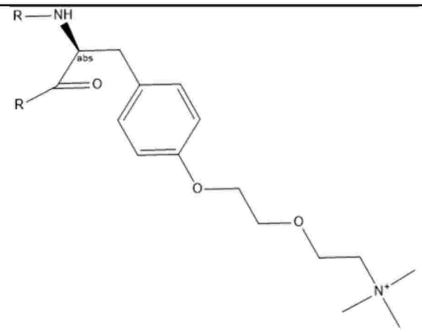
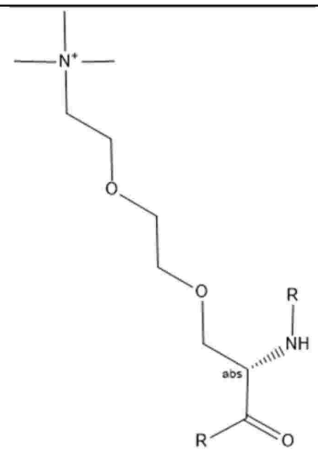
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
56	 C54H92N7O15R2＋	AEF（SP6PEG2PEG2gEC20OH）	C[N＋](C)(CCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)＝O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCCCC(O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)CC(NCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc1)＝O
57	C55H95N6O16R2＋	AEF（SP6PEG6gEC18OH）	C[N＋](C)(CCNC(CCOCCOCCOCCOCCOCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)＝O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(O)＝O)＝O)＝O)＝O)CC(NCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc1)＝O
58	C57H99N6O16R2＋	AEF（SP6PEG6gEC20OH）	C[N＋](C)(CCNC(CCOCCOCCOCCOCCOCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)＝O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCCC(O)＝O)＝O)＝O)＝O)CC(NCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc1)＝O
59	 C20H35N3O3R2＋2	AEF（aPEG2a）	C[N＋](C)(C)CCOCC[N＋](C)(C)CCOc1ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc1
60	 C35H62N4O10R2	k（PEG2gEC18OH）、dK（PEG2gEC18OH）	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])＝O)N[R])＝O)＝O)C(O)＝O)＝O)＝O

【０３２６】

【表１２－１３】

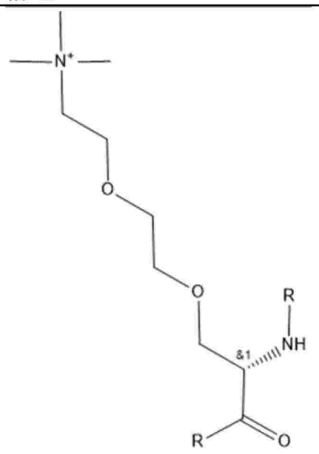
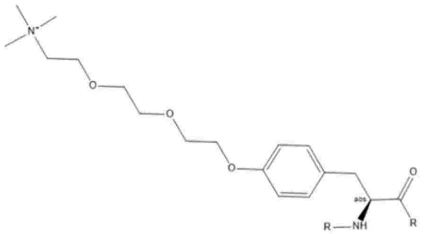
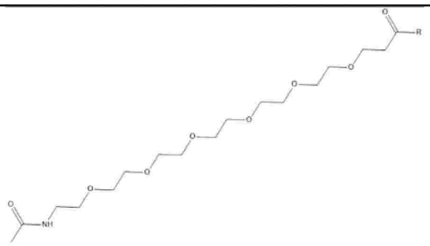
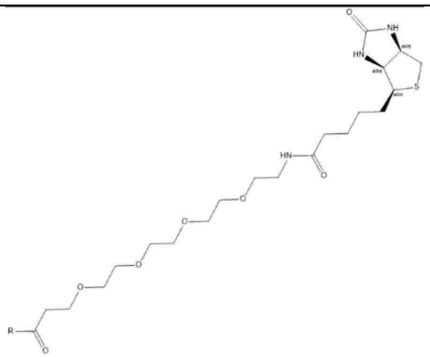
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
61	 C44H80N4O14R2	k(PEG6gEC18OH)、dK(PEG6gEC18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O)=O
62	 C47H86N7O14R2＋	、k(Sp6PEG2PEG2gEC18OH)、dK(Sp6PEG2PEG2gEC18OH)	C[N＋](C)(CCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)=O)CC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O
63	 C16H25N2O3R2＋	APEG2F	C[N＋](C)(C)CCOCCOc1ccc(C[C@@ H](C([R])=O)N[R])cc1
64	 C10H21N2O3R2＋	APEG2ser	C[N＋](C)(C)CCOCCOC[C@@H](C([R])=O)N[R]

【０３２７】

【表１２－１４】

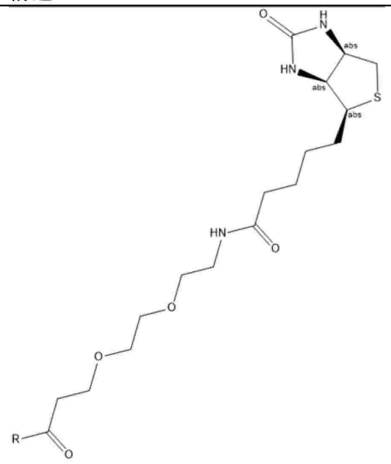
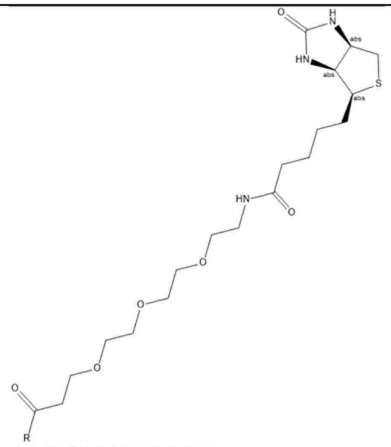
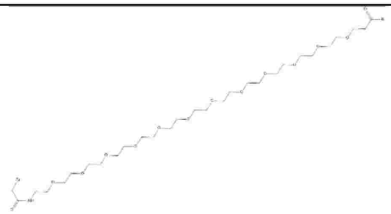
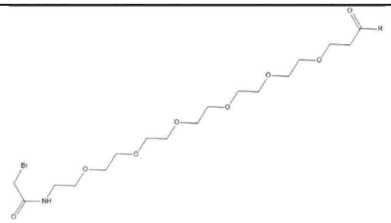
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
65	 C10H21N2O3R2＋	APEG2Ser(R*) APEG2Ser(S*)	C[N＋](C)(C)CCOCCOCC(C([R])＝O)N[R]
66	 C18H29N2O4R2＋	APEG3F	C[N＋](C)(C)CCOCCOCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc1C[N＋](C)(C)CCOCCOCCOc1ccc(C[C@@H](C＝O)N)cc1
67	 C17H32NO8R	AcdPEG6CO	CC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC([R])＝O)＝O
68	 C21H36N3O7SR	BiotinPEG4CO, Biotin(PEG4CO)、Biotin(PEG4)	O＝C(CCCC[C@@H]([C@H]1N2)SC[C@@H]1NC2＝O)NCCOCCOCCOCCOCCC([R])＝O

【０３２８】

【表１２－１５】

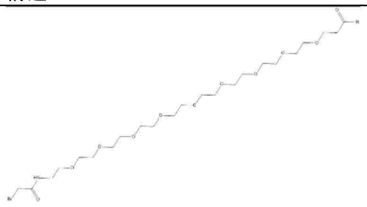
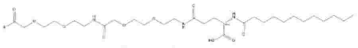
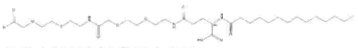
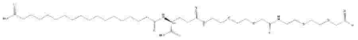
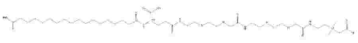
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
69	 C17H28N3O5SR	Biotinyl(dPEG2)、 Biotin(dPEG2)	O=C(CCCC[C@@H]([C@H]1N2)SC[C@@H]1NC2=O)NCCOCCOCCC([R])=O
70	 C19H32N3O6SR	Biotinyl(dPEG3)、 Biotin(dPEG3)	O=C(CCCC[C@@H]([C@H]1N2)SC[C@@H]1NC2=O)NCCOCCOCCOCCC([R])=O
71	 C29H55BrNO14R	BrAcdPEG12CO	O=C(CBr)NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC([R])=O
72	 C17H31BrNO8R	BrAcdPEG6CO	O=C(CBr)NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC([R])=O

【０３２９】

【表１２－１６】

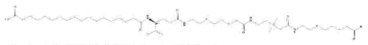
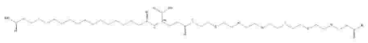
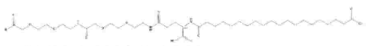
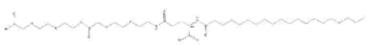
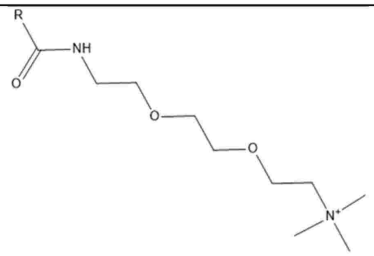
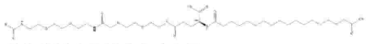
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
73	 C23H43BrNO11R	BrAcdPEG9CO	O＝C(CBr)NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCC([R])＝O
74	 C29H52N3O10R	C12gEPEG2PEG2、C12gEPEG2PEG2CO	CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC([R])＝O)＝O)＝O)C(O)＝O)＝O
75	 C31H56N3O10R	C14gEPEG2PEG2,C14gEPEG2PEG2CO	CCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC([R])＝O)＝O)＝O)C(O)＝O)＝O
76	 C50H93N2O19R	C18OHgEPEG12,HOC18gEPEG12	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCC([R])＝O)＝O)C(O)＝O)＝O)＝O
77	 C35H62N3O12R	C18OHgEPEG2PEG2,HOC18gEPEG2PEG2PEG2PEG2gEC18OH	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC([R])＝O)＝O)＝O)C(O)＝O)＝O)＝OOC(CCCCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC([R])＝O)＝O)＝O)C(O)＝O)＝OOC(CCCCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOC＝O)＝O)＝O)C(O)＝O)＝O)＝O
78	 C41H75N5O13R＋	C18OHgEPEG2PEG2SP6,HOC18gEPEG2PEG2SP6	C[N＋](C)(CCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)＝O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCC(O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)CC([R])＝O

【０３３０】

【表１２－１７】

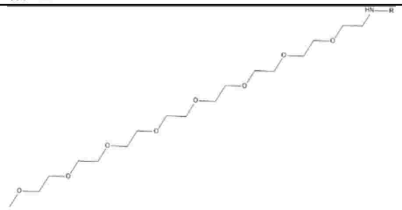
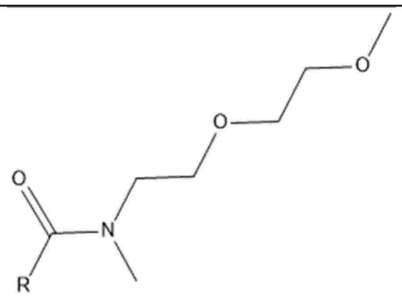
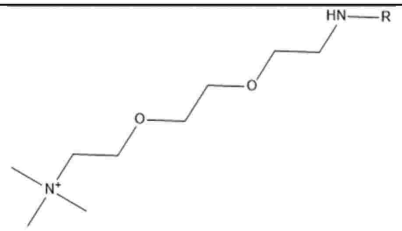
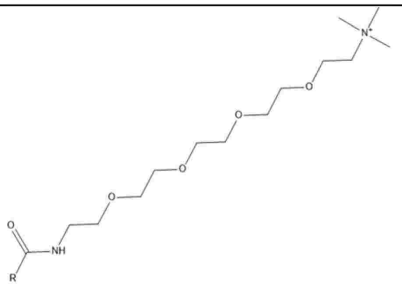
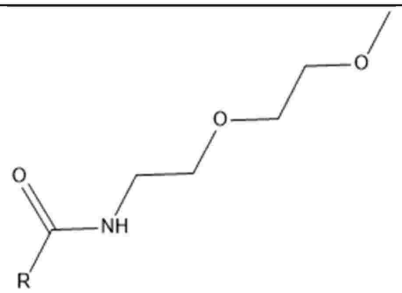
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
79	 C41H75N5O13R＋	C18OHgEPEG2SP6PEG2, HOC18gEPEG2SP6PEG2	C[N＋](C)(CCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)＝O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCCC(O)＝O)＝O)＝O)＝O)CC(NCCOCCOCC([R])＝O)＝O
80	 C38H69N2O13R	C18OHgEPEG6、HOC18gEPEG6	OC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCC([R])＝O)＝O)C(O)＝O)＝O)＝O
81	 C37H66N3O12R	C20OHgEPEG2PEG2, HOC20gEPEG2PEG2	OC(CCCCCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC([R])＝O)＝O)＝O)C(O)＝O)＝O)＝O
82	 C37H68N3O10R	C20gEPEG2PEG2	CCCCCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC([R])＝O)＝O)＝O)C(O)＝O)＝O
83	 C10H22N2O3R＋	CO(NHPEG3a) CON(PEG3a) CONHPEG3a	C[N＋](C)(C)CCOCCOCCNC([R])＝O
84	 C50H94N3O19R	CO(PEG12gEC18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCNC([R])＝O)＝O)C(O)＝O)＝O)＝O
85	 C36H65N4O12R	CO(PEG2PEG2gEC18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCCNC([R])＝O)＝O)＝O)C(O)＝O)＝O)＝O

【０３３１】

【表１２－１８】

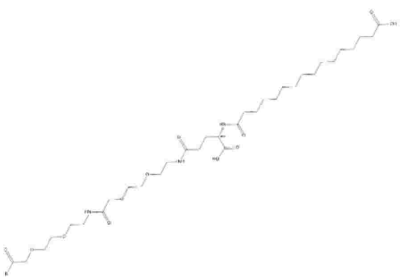
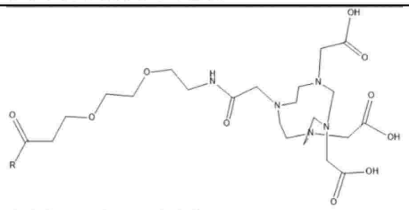
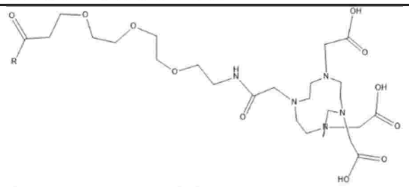
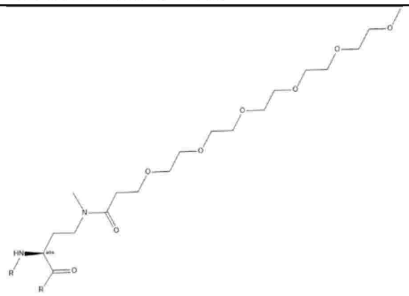
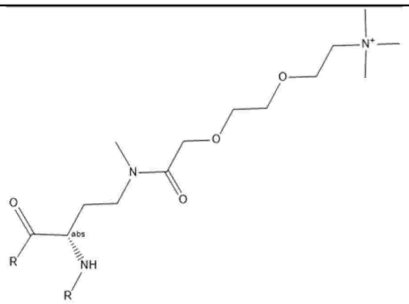
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
86	 C17H36NO8R	CO(mPEG8)	COCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCN[R]
87	 C7H14NO3R	CON(MePEG2)	CN(CCOCCOC)C([R])=O
88	 C9H22N2O2R+	CONH(PEG3a)	C[N+](C)(C)CCOCCOCCN[R]
89	 C14H30N2O5R+	CONH(PEG5a)	C[N+](C)(C)CCOCCOCCOCCOCCNC([R])=O
90	 C6H12NO3R	CONH(mPEG2)	COCCOCCNC([R])=O

【０３３２】

【表１２－１９】

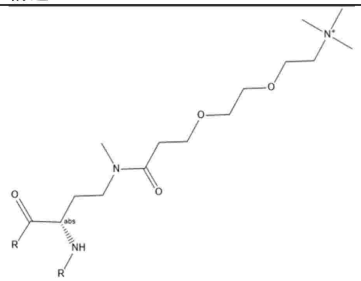
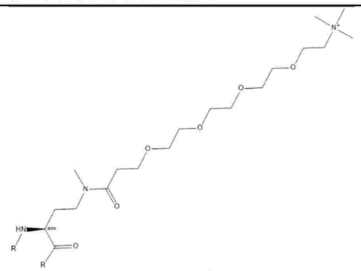
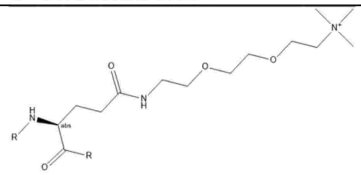
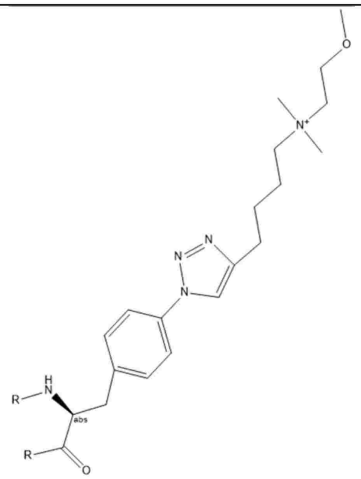
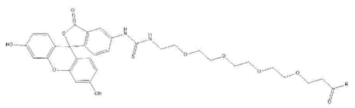
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
91	 C33H58N3O12R	PEG2PEG2gEC16OH	OC(CCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC([R])=O)=O)=O)C(O)=O)=OOC(CCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC=O)=O)=O)C(O)=O)=O
92	 C23H40N5O10R	DOTA(dPEG2)	OC(CN1CCN(CC(O)=O)CCN(CC(O)=O)CCN(CC(NCCOCCOCCC([R])=O)=O)CC1)=O
93	 C25H44N5O11R	DOTA(dPEG3)	OC(CN1CCN(CC(O)=O)CCN(CC(O)=O)CCN(CC(NCCOCCOCCOCCC([R])=O)=O)CC1)=O
94	 C19H36N2O8R2	Dab(NMeCOmPEG6)	CN(CC[C@@H](C([R])=O)N[R])C(CCOCCOCCOCCOCCOCCOC)=O
95	 C14H28N3O4R2＋	Dab(NMecPEG2aCO)、Dab(NMecPEG2a)	CN(CC[C@@H](C([R])=O)N[R])C(COCCOCC[N+](C)(C)C)=O

【０３３３】

【表１２－２０】

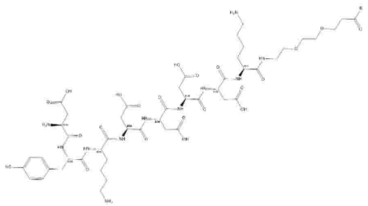
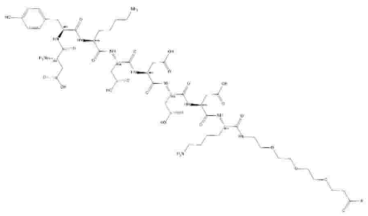
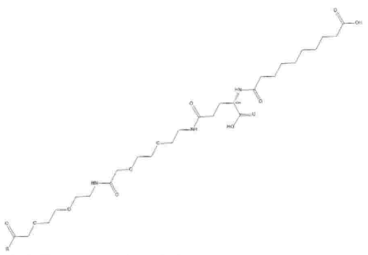
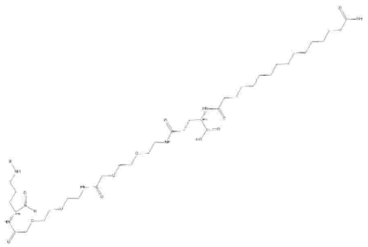
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
96	 C15H30N3O4R2＋	Dab(NMecPEG3aCO)、Dab(NMecPEG3a)	CN(CC[C@@H](C([R])＝O)N[R])C(CCOCCOCC[N＋](C)(C)C)＝O
97	 C19H38N3O6R2＋	Dab(NMecPEG5aCO)、Dab(NMecPEG5a)	CN(CC[C@@H](C([R])＝O)N[R])C(CCOCCOCCOCCOCC[N＋](C)(C)C)＝O
98	 C14H28N3O4R2＋	E(COcPEG3a))	C[N＋](C)(C)CCOCCOCCNC(CC[C@@H](C([R])＝O)N[R])＝O
99	 C20H30N5O2R2＋	F(4TzlDMA4mPEG)	C[N＋](C)(CCCCc1cn(－c2ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc2)nn1)CCOC
100	 C32H33N2O10SR	FITCPEG4CO	Oc1cc(Oc2c(C3(c(cc4)c5cc4NC(NCCOCCOCCOCCOCCC([R])＝O)＝S)OC5＝O)ccc(O)c2)c3cc1

【０３３４】

【表１２－２１】

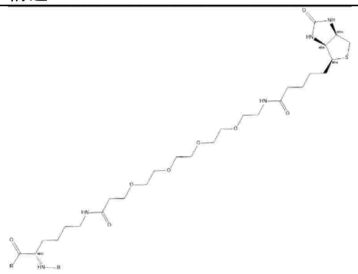
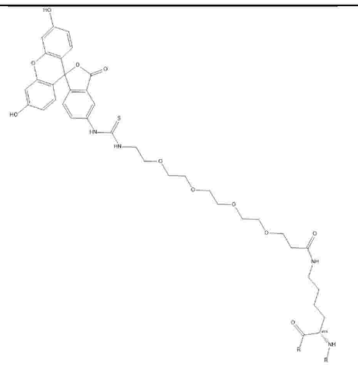
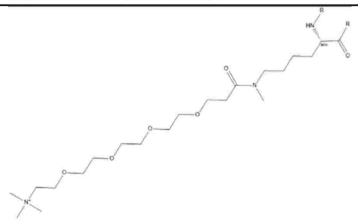
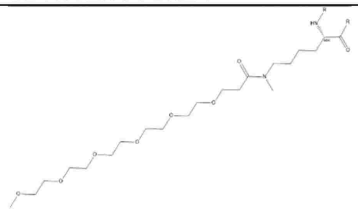
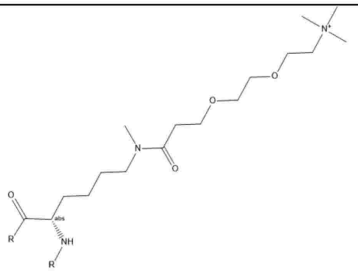
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
101	 C48H72N11O22R	FlagTag(dPEG2)	NCCCC[C@@H](C(NCCOCCOCCC([R])=O)=O)NC([C@H](CC(O)=O)NC([C@H](CC(O)=O)NC([C@H](CC(O)=O)NC([C@H](CC(O)=O)NC([C@H](CCCCN)NC([C@H](Cc(cc1)ccc1O)NC([C@H](CC(O)=O)N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O
102	 C50H76N11O23R	FlagTag(dPEG3)	NCCCC[C@@H](C(NCCOCCOCCOCCC([R])=O)=O)NC([C@H](CC(O)=O)NC([C@H](CC(O)=O)NC([C@H](CC(O)=O)NC([C@H](CC(O)=O)NC([C@H](CCCCN)NC([C@H](Cc(cc1)ccc1O)NC([C@H](CC(O)=O)N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O
103	 C27H46N3O12R	HOC10gEPEG2PEG2、HOC10gEPEG2PEG2C O	OC(CCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC([R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=OOC(CCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCCC=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O
104	 C38H67N5O13R2	HOC16gEPEG2PEG2orn,HOC16OHgEPEG2PEG2orn(2)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(N[C@H](CCCN[R])C([R])=O)=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=ONCCC[C@H](C=O)NC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)=O

【０３３５】

【表１２－２２】

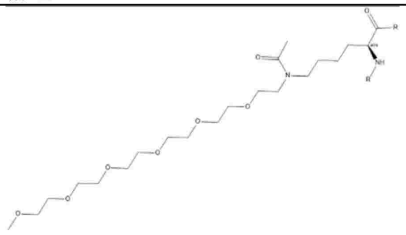
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
105	 C27H47N5O8SR2	K(BiotinPEG4)	O=C(CCCC[C@@H]([C@H]1N2)SC[C@@H]1NC2=O)NCCOCCOCCOCCOCCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O
106	 C38H44N4O11SR2	K(FITCPEG4)	Oc1cc(Oc2c(C3(c(cc4)c5cc4NC(NCCOCCOCCOCCOCCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=S)OC5=O)ccc(O)c2)c3cc1
107	 C21H42N3O6R2＋	K(NMeCOPEG4N＋Me 3)	CN(CCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])C(CCOCCOCCOCCOCC[N＋](C)(C)C)=O
108	 C21H40N2O8R2	K(NMeCOmPEG6)	CN(CCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])C(CCOCCOCCOCCOCCOCCOC)=O
109	 C17H34N3O4R2＋	K(NMePEG3a)、K(NMecPEG3a)、K(NMecPEG3aCO)	CN(CCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])C(CCOCCOCC[N＋](C)(C)C)=O

【０３３６】

【表１２－２３】

（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
110	 C21H40N2O8R2	K（NmPEG6Ac）	CC(N(CCCC[C@@H](C([R])＝O)N[R])CCOCCOCCOCCOCCOCCOC)＝O
111	 C58H108N4O20R2	K（PEG12NMegENMeC18OH）	CN(CCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC(NCCCC[C@@H](C([R])＝O)N[R])＝O)C(CC[C@@H](C(O)＝O)N(C)C(CCCCCCCCCCCCCCCC(O)＝O)＝O)＝O
112	 C59H110N8O18R2	K（PEG12NMegENMeC18テトラゾール）	CN(CCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC(NCCCC[C@@H](C([R])＝O)N[R])＝O)C(CC[C@@H](C(O)＝O)N(C)C(CCCCCCCCCCCCCCCCc1nnn[nH]1)＝O)＝O
113	 C56H104N4O20R2	K（PEG12gEC18OH）	OC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC(NCCCC[C@@H](C([R])＝O)N[R])＝O)＝O)C(O)＝O)＝O)＝O
114	 C58H108N4O20R2	K（PEG12gEC20OH）	OC(CCCCCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC(NCCCC[C@@H](C([R])＝O)N[R])＝O)＝O)C(O)＝O)＝O)＝O

【０３３７】

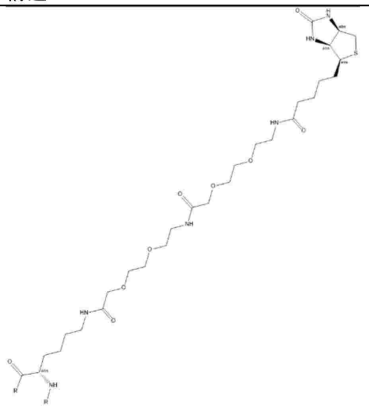
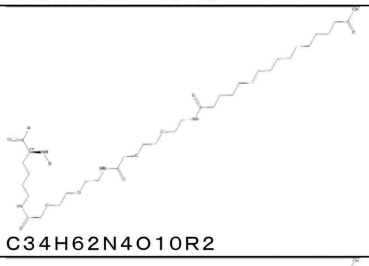
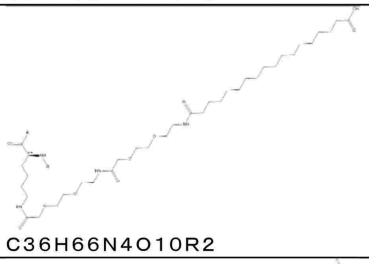
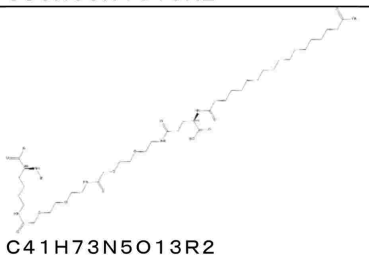
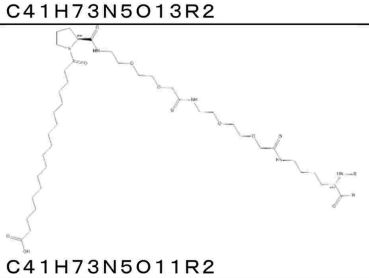
【表１２－２４】

（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
115	 C75H145N3O29R2	K（PEG24C18OH）	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(NCCOCCOCCO

【表１２－２５】

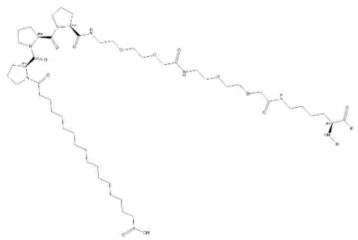
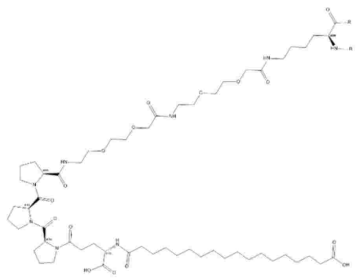
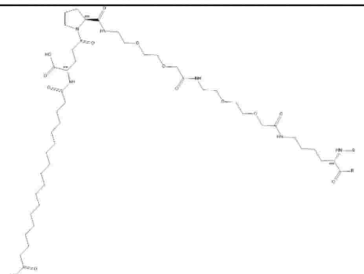
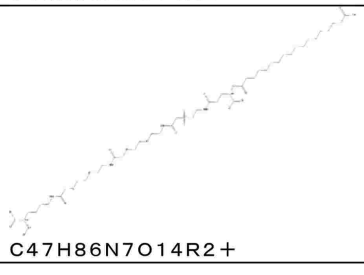
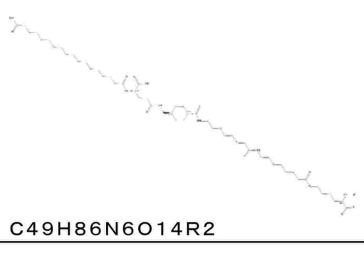
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
120	 C28H48N6O9SR2	K(PEG2PEG2Biotin)	O=C(CCCC[C@@H]([C@H]1N2)SC[C@@H]1NC2=O)NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O
121	 C34H62N4O10R2	K(PEG2PEG2C16OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)=O
122	 C36H66N4O10R2	K(PEG2PEG2C18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)=O
123	 C41H73N5O13R2	K(PEG2PEG2DgEC18 OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O
124	 C41H73N5O11R2	K(PEG2PEG2PC18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N(CCC1)[C@@H]1C(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)=O)=O

【０３３９】

【表１２－２６】

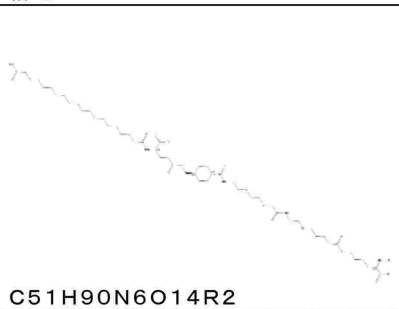
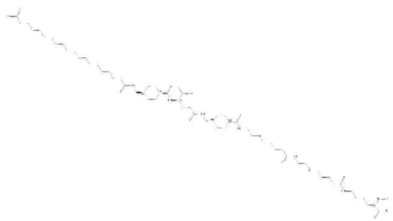
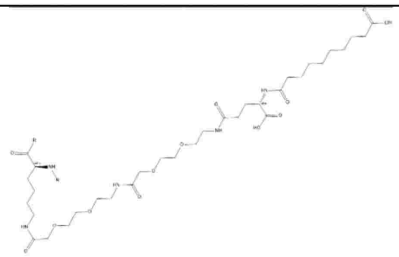
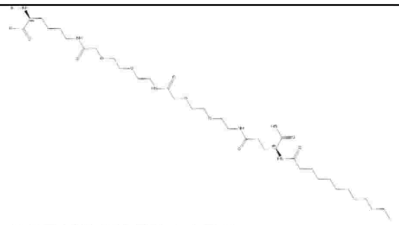
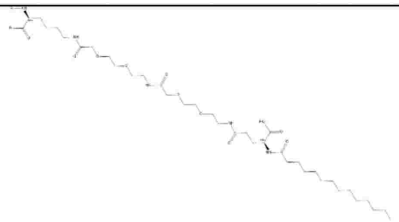
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
125	 C51H87N7O13R2	K(PEG2PEG2PPPC18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N(CCC1)[C@@H]1C(N(CCC1)[C@@H]1C(N(CCC1)[C@@H]1C(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O
126	 C56H94N8O16R2	K(PEG2PEG2PPPgEC18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(N(CCC1)[C@@H]1C(N(CCC1)[C@@H]1C(N(CCC1)[C@@H]1C(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O
127	 C46H80N6O14R2	K(PEG2PEG2PgEC18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(N(CCC1)[C@@H]1C(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O
128	 C47H86N7O14R2＋	K(PEG2PEG2Sp6gEC18OH)	C[N+](C)(CCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)CC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O
129	 C49H86N6O14R2	K(PEG2PEG2TrxgEC18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NC[C@H](CC1)CC[C@@H]1C(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O

【０３４０】

【表１２－２７】

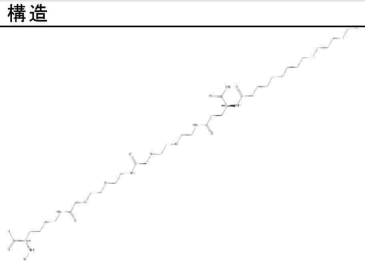
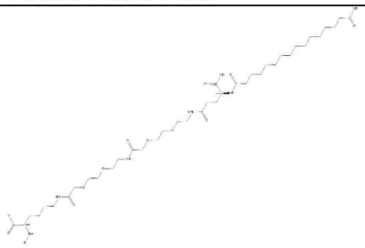
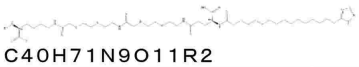
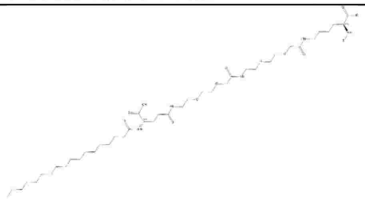
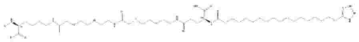
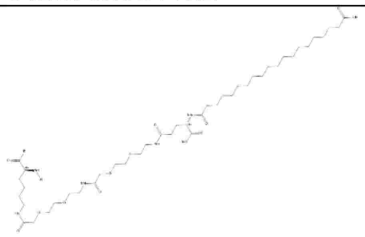
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
130	 C51H90N6O14R2	K(PEG2PEG2TrxgEC20OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NC[C@H](CC1)CC[C@@H]1C(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O
131	 C59H103N7O15R2	K(PEG2PEG2TrxgETr xC20OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCCCC(NC[C@H](CC1)CC[C@@H]1C(N[C@@H](CCC(NC[C@H](CC1)CC[C@H]1C(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O
132	 C33H57N5O13R2	K(PEG2PEG2gEC100 H)	OC(CCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O
133	 C35H63N5O11R2	K(PEG2PEG2gEC12)	CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O
134	 C37H67N5O11R2	K(PEG2PEG2gEC14)NMeK(PEG2PEG2gEC 14)	CCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O

【０３４１】

【表１２－２８】

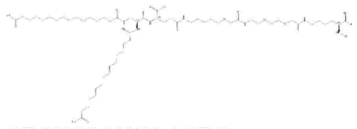
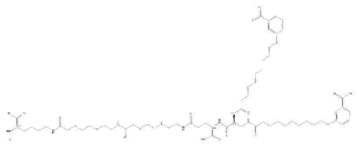
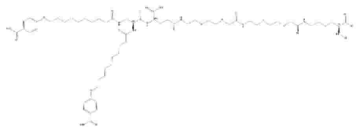
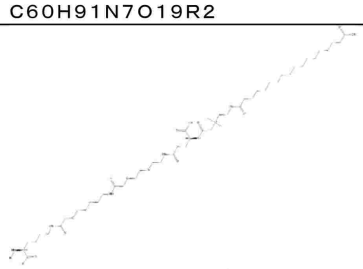
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
135	 C39H71N5O11R2	K（PEG2PEG2gEC16）	CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])＝O)N[R])＝O)＝O)＝O)C(O)＝O)＝O
136	 C39H69N5O13R2	K（PEG2PEG2gEC16O H）	OC(CCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])＝O)N[R])＝O)＝O)＝O)C(O)＝O)＝O)＝O
137	 C40H71N9O11R2	K（PEG2PEG2gEC16テトラゾール）	OC([C@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])＝O)N[R])＝O)＝O)＝O)NC(CCCCCCCCCCCCCc1nnn[nH]1)＝O)＝O
138	 C41H75N5O11R2	K（PEG2PEG2gEC18）	CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])＝O)N[R])＝O)＝O)＝O)C(O)＝O)＝O
139	 C42H75N9O11R2	K（PEG2PEG2gEC18テトラゾール）	OC([C@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])＝O)N[R])＝O)＝O)＝O)NC(CCCCCCCCCCCCCCc1nnn[nH]1)＝O)＝O
140	 C43H77N5O13R2	K（PEG2PEG2gEC20OH）	OC(CCCCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])＝O)N[R])＝O)＝O)＝O)C(O)＝O)＝O)＝O

【０３４２】

【表１２－２９】

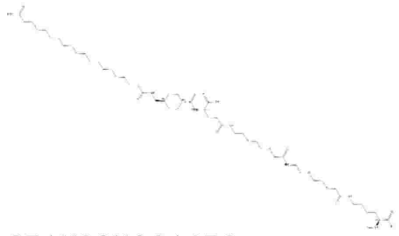
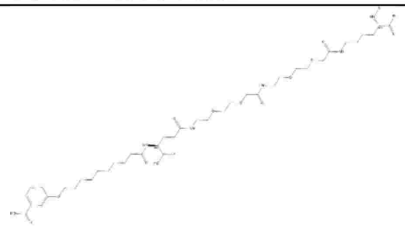
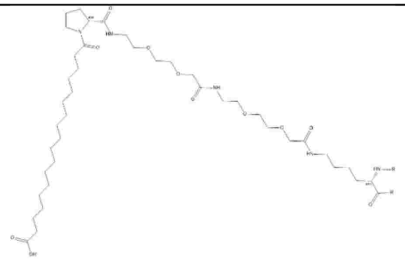
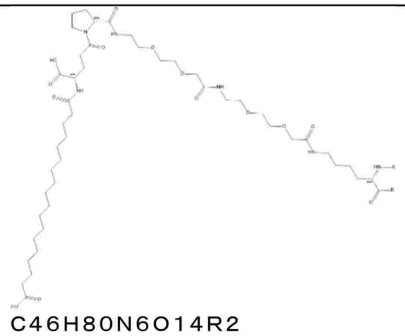
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
141	 C58H103N7O17R2	KPEG2PEG2gEDap（C16OH）2、K（PEG2PEG2gEDAP（C16OH）2）	OC（CCCCCCCCCCCCCCC（NC[C@@H]（C（N[C@@H]（CCC（NCCOCCOCC（NCCOCCOCC（NCCCC[C@@H]（C（[R]）＝O）N[R]）＝O）＝O）＝O）C（O）＝O）＝O）NC（CCCCCCCCCCCCCC（O）＝O）＝O）＝O）＝O
142	 C60H91N7O19R2	K（PEG2PEG2gEDAP（mXOH）2）KPEG2PEG2gEDAP（mXOH）2	OC（[C@H]（CCC（NCCOCCOCC（NCCOCCOCC（NCCCC[C@@H]（C（[R]）＝O）N[R]）＝O）＝O）＝O）NC（[C@H]（CNC（CCCCCCCCCOc1cc（C（O）＝O）ccc1）＝O）NC（CCCCCCCCOc1cc（C（O）＝O）ccc1）＝O）＝O）＝O
143	 C60H91N7O19R2	K（PEG2PEG2gEDAP（pXOH）2）KPEG2PEG2gEDAP（pXOH）2	OC（[C@H]（CCC（NCCOCCOCC（NCCOCCOCC（NCCCC[C@@H]（C（[R]）＝O）N[R]）＝O）＝O）＝O）NC（[C@H]（CNC（CCCCCCCCCOc（cc1）ccc1C（O）＝O）＝O）NC（CCCCCCCCCOc（cc1）ccc1C（O）＝O）＝O）＝O）＝O
144	 C47H86N7O14R2＋	K（PEG2PEG2gESp6C18OH）	C[N＋]（C）（CCNC（CCCCCCCCCCCCCCCC（O）＝O）＝O）CC（N[C@@H]（CCC（NCCOCCOCCC（NCCOCCOCC（NCCCC[C@@H]（C（[R]）＝O）N[R]）＝O）＝O）＝O）C（O）＝O）＝O
145	 C49H86N6O14R2	K（PEG2PEG2gETrxC18OH）	OC（CCCCCCCCCCCCCCCC（NC[C@H]（CC1）CC[C@@H]1C（N[C@@H]（CCC（NCCOCCOCC（NCCOCCOCC（NCCCC[C@@H]（C（[R]）＝O）N[R]）＝O）＝O）＝O）C（O）＝O）＝O）＝O）＝O

【０３４３】

【表１２－３０】

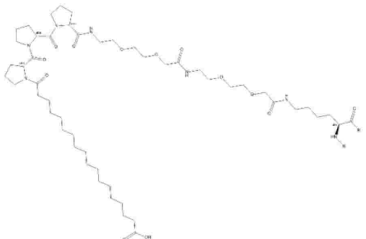
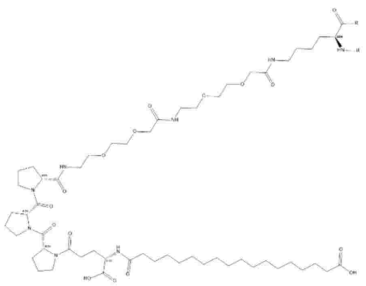
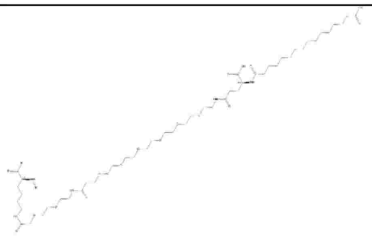
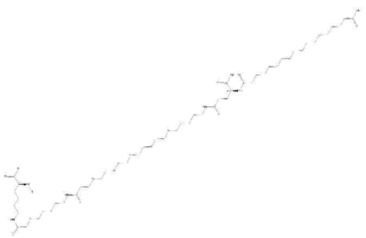
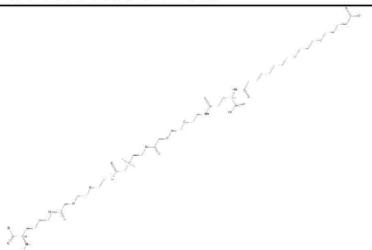
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
146	 C51H90N6O14R2	K(PEG2PEG2gETrxC20OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCCCC(NC[C@H](CC1)CC[C@@H]1C(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O
147	 C40H63N5O14R2	K(PEG2PEG2gEmXOH)	OC([C@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)NC(CCCCCCCCCOc1cc(C(O)=O)ccc1)=O)=O
148	 C40H63N5O14R2	K(PEG2PEG2gEpXOH)	OC([C@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)NC(CCCCCCCCCOc(cc1)ccc1C(O)=O)=O)=O
149	 C41H73N5O11R2	K(PEG2PEG2pC18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(N(CCC1)[C@H]1C(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)=O)=O
150	 C46H80N6O14R2	K(PEG2PEG2pgEC18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(N(CCC1)[C@H]1C(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O

【０３４４】

【表１２－３１】

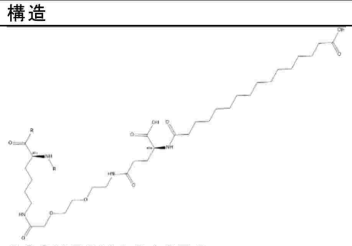
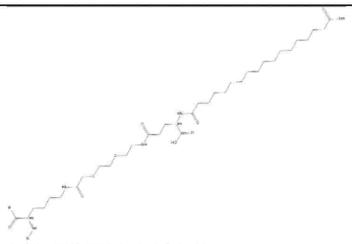
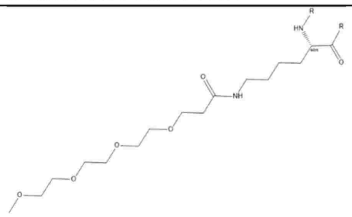
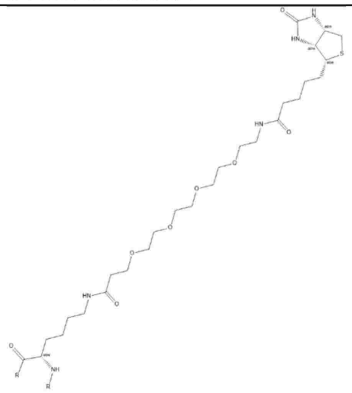
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
151	 C51H87N7O13R2	K(PEG2PEG2pppC18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N(CCC1)[C@H]1C(N(CCC1)[C@H]1C(N(CCC1)[C@H]1C(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O
152	 C56H94N8O16R2	K(PEG2PEG2pppgEC18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(N(CCC1)[C@H]1C(N(CCC1)[C@H]1C(N(CCC1)[C@H]1C(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O
153	 C48H87N5O17R2	K(PEG2PEG6gEC16OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O
154	 C50H91N5O17R2	K(PEG2PEG6gEC18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O
155	 C47H86N7O14R2＋	K(PEG2Sp6PEG2gEC18OH)	C[N+](C)(CCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)=O)CC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O

【０３４５】

【表１２－３２】

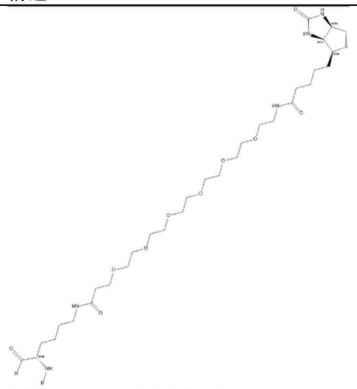
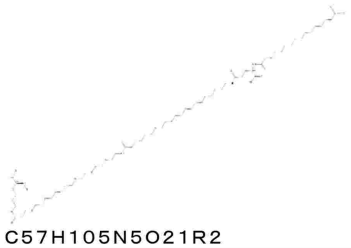
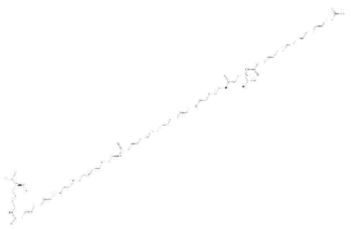
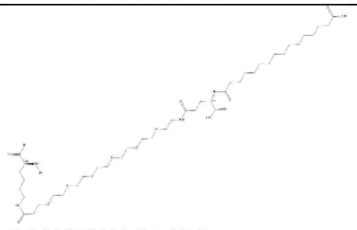
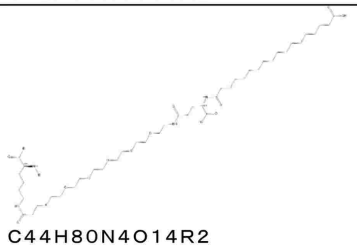
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
156	 C33H58N4O10R2	K(PEG2gEC16OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O)=O
157	 C35H62N4O10R2	K(PEG2gEC18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O)=O
158	 C49H85N11O17SR2	K(PEG2gEgEPEG24SBC16テトラゾール)	OC([C@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)NC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(COCCOCCNC(CCCS(NC(CCCCCCCCCCCCCCCc1nnn[nH]1)=O)(=O)=O)=O)=O)=O)=O
159	 C16H30N2O6R2	K(PEG3OMe) K(mPEG4)	COCCOCCOCCOCCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O
160	 C27H47N5O8SR2	K(PEG4Biotina)、 K(PEG4Biotin)	O=C(CCCC[C@H]([C@@H]1N2)SC[C@H]1NC2=O)NCCOCCOCCOCCOCCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O

【０３４６】

【表１２－３３】

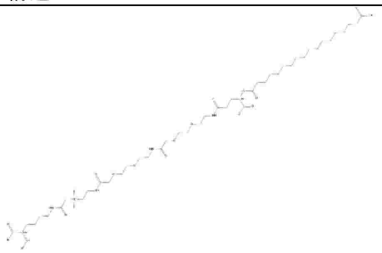
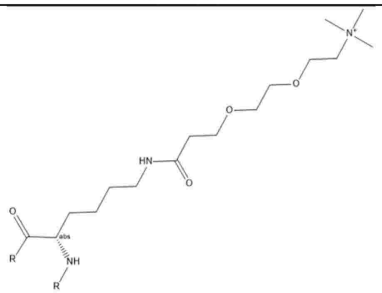
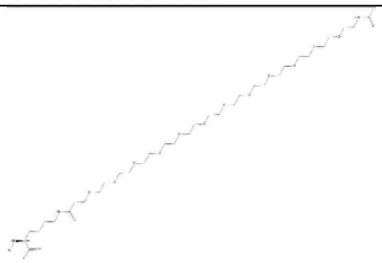
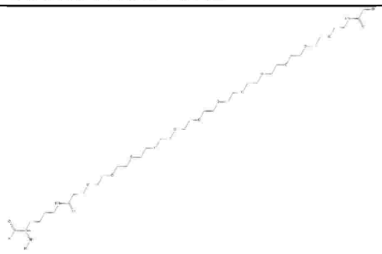
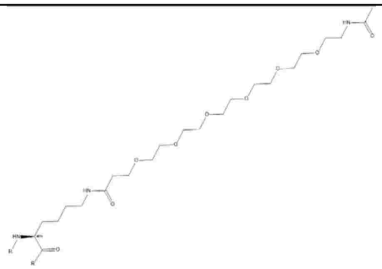
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
161	 C31H55N5O10SR2	K(PEG6Biotin)	O=C(CCCC[C@@H]([C@H]1N2)SC[C@@H]1NC2=O)NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O
162	 C57H105N5O21R2	K(PEG6PEG6gEC16OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O)=O
163	 C59H109N5O21R2	K(PEG6PEG6gEC18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCCC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O
164	 C42H76N4O14R2	K(PEG6gEC16OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O)=O
165	 C44H80N4O14R2	K(PEG6gEC18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O)=O

【０３４７】

【表１２－３４】

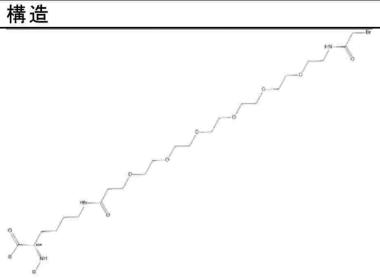
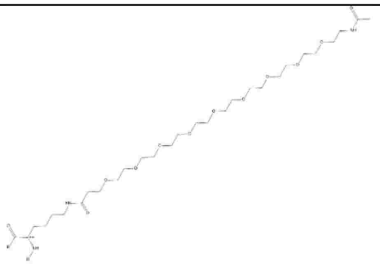
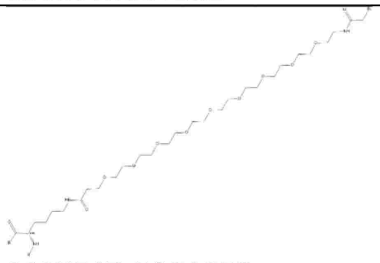
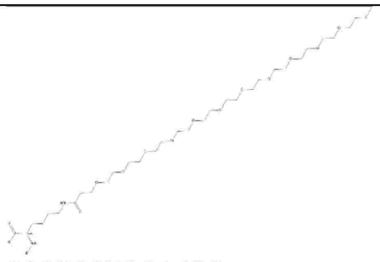
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
166	 C47H86N7O14R2＋	K(Sp6PEG2PEG2gEC18OH)	C[N＋](C)(CCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)＝O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCC(O)＝O)＝O)＝O)＝O)＝O)CC(NCCCC[C@@H](C([R])＝O)N[R])＝O
167	 C16H32N3O4R2＋	K(cPEG3a)、K(cPEG3aCO)	C[N＋](C)(C)CCOCCOCCC(NCCCC[C@@H](C([R])＝O)N[R])＝O
168	 C35H67N3O15R2	K(dPEG12Ac)	CC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC(NCCCC[C@@H](C([R])＝O)N[R])＝O)＝O
169	 C35H66BrN3O15R2	K(dPEG12AcBr)	O＝C(CCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCNC(CBr)＝O)NCCCC[C@@H](C([R])＝O)N[R]
170	 C23H43N3O9R2	K(dPEG6Ac)	CC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC(NCCCC[C@@H](C([R])＝O)N[R])＝O)＝O

【０３４８】

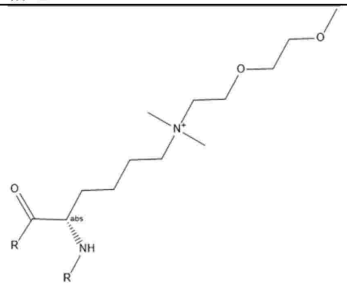
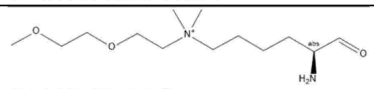
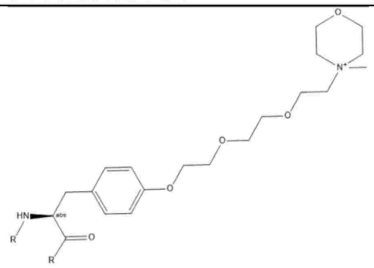
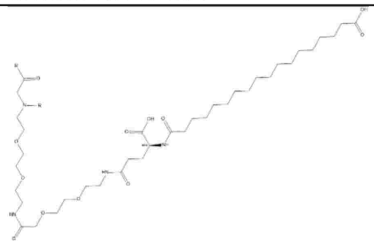
【表１２－３５】

（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
171	 C23H42BrN3O9R2	K(dPEG6AcBr)	O=C(CCOCCOCCOCCOCCOCCOCCNC(CBr)=O)NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R]
172	 C29H55N3O12R2	K(dPEG9Ac)	CC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O
173	 C29H54BrN3O12R2	K(dPEG9AcBr)	O=C(CCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCNC(CBr)=O)NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R]
174	 C32H62N2O14R2	K(mPEG12)	COCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCO

【表１２－３６】

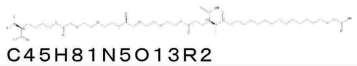
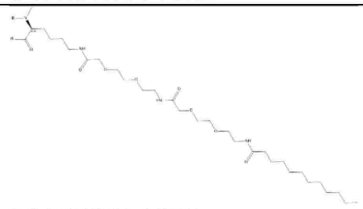
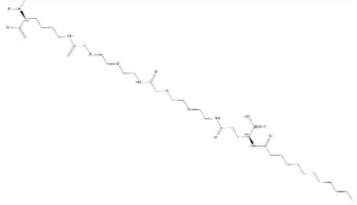
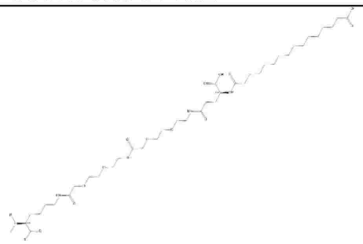
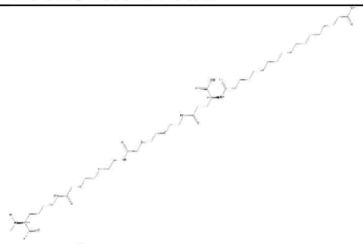
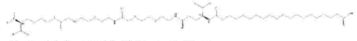
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
176	 C13H27N2O3R2＋	Lys(N＋Me2mPEG3)	C[N＋](C)(CCCC[C@@H](C([R])＝O)N[R])CCOCCOC
177	 C13H29N2O3＋	LysQuatMe2mPEG3, Lys(N＋(Me)2mPEG3)	C[N＋](C)(CCCC[C@@H](C＝O)N)CCOCCOC
178	 C20H31N2O5R2＋	MMPEG3F	C[N＋]1(CCOCCOCCOc2ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc2)CCOCC1
179	 C37H66N4O12R2	N(PEG2PEG2gEC18OH)Gly	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCCN(CC([R])＝O)[R])＝O)＝O)C(O)＝O)＝O)＝O
180	 C52H99N3O17R2	NMeK(PEG12C18OH)	CN([C@@H](CCCCNC(CCOCCOCCOCCCOCCOCCOCCCOCCOCCOCCCOCCCNC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(O)＝O)＝O)＝O)C([R])＝O)[R]
181	 C57H106N4O20R2	NMeK(PEG12gEC18OH)	CN([C@@H](CCCCNC(CCOCCOCCOCCCOCCOCCOCCCOCCOCCOCCCOCCCNC(CC[C@@H](C(O)＝O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCC(O)＝O)＝O)＝O)＝O)C([R])＝O)[R]

【０３５０】

【表１２－３７】

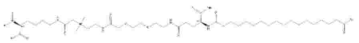
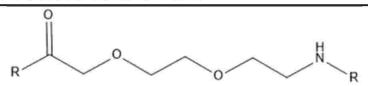
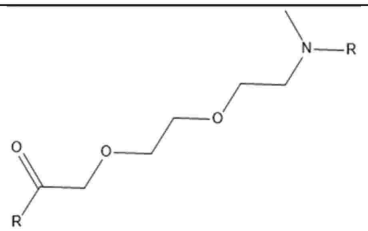
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
182	 C45H81N5O13R2	NMeK(PEG2NMePEG 2NMegENMeC18OH)	CN(CCOCCOCC(N(C)CCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N(C)[R])=O)=O)C(CC[C@@H](C(O)=O)N(C)C(CCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O
183	 C31H58N4O8R2	NMeK(PEG2PEG2C12)	CCCCCCCCCCCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N(C)[R])=O)=O)=O
184	 C36H65N5O11R2	NMeK(PEG2PEG2gEC12)	CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N(C)[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O
185	 C40H71N5O13R2	NMeK(PEG2PEG2gEC16OH)	CN([C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)C([R])=O)[R]
186	 C42H75N5O13R2	NMeK(PEG2PEG2gEC18OH)	CN([C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)C([R])=O)[R]
187	 C44H79N5O13R2	NMeK(PEG2PEG2gEC20OH)	CN([C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)C([R])=O)[R]

【０３５１】

【表１２－３８】

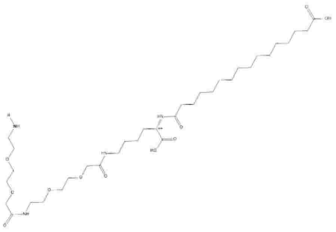
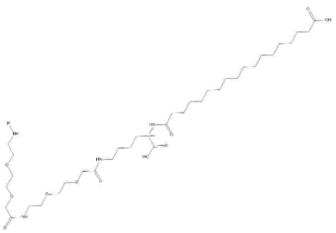
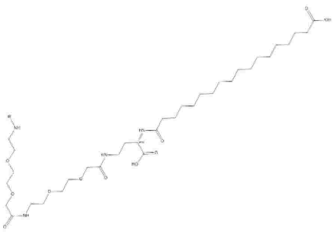
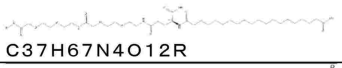
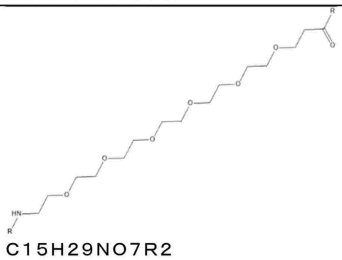
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
188	 C39H74N3O11R3	NMeK(PEG6C18OH)	CN([R])[R](CCCCNC(CCOCCOCCOCCOCCOCCOCCNC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)C([R])=O
189	 C45H82N4O14R2	NMeK(PEG6gEC18OH)	CN([C@@H](CCCCNC(CCOCCOCCOCCOCCOCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)C([R])=O)[R]
190	 C42H77N6O11R2+	NMeK(SP6PEG2gEC18OH)	CN([C@@H](CCCCNC(C[N+](C)(C)CCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)=O)C([R])=O)[R]
191	 C50H94N3O19R	PEG12gEC18OH	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC(N[R])=O)=O)C(O)=O)=O)=O
192	 C52H98N3O19R	PEG12gEC20OH	OC(CCCCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC(N[R])=O)=O)C(O)=O)=O)=O
193	 C6H11NO3R2	PEG2、PEG2(2)	O=C(COCCOCCN[R])[R]
194	 C7H13NO3R2	PEG2(NMe(2))PEG2NMe	CN(CCOCCOCC([R])=O)[R]

【０３５２】

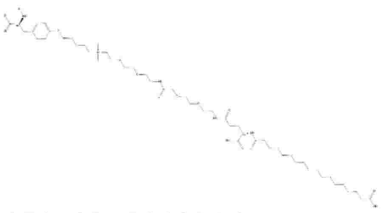
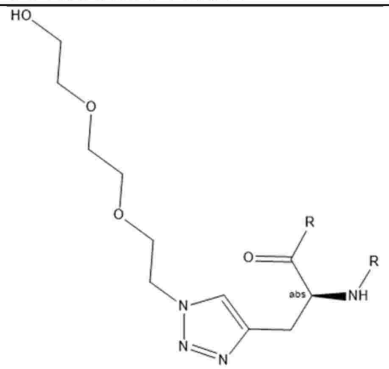
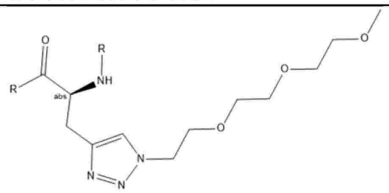
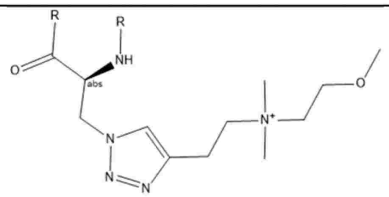
【表１２－３９】

（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
195	 C34H63N4O11R	PEG2PEG2eKC16OH	OC(CCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCCCN[R])=O)=O)C(O)=O)=O)=ONCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O
196	 C36H67N4O11R	PEG2PEG2eKC18OH	OC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCN[R])=O)=O)C(O)=O)=O)=ONCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O
197	 C34H63N4O11R	PEG2PEG2gDabC18O H	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCNC(COCCOCCNC(COCCOCCN[R])=O)=O)C(O)=O)=O)=ONCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O
198	 C37H67N4O12R	PEG2PEG2gEC20OH	OC(CCCCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCCOCC(NCCOCCOCC(N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O
199	 C15H29NO7R2	PEG6	O=C(CCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCN[R])[R]
200	C26H52O13	Peg12－Ome Peg12OMe, ポリエチレン12－O－メチル Peg12－Oメチル	COCCOCCOCCOCCOCCOCCO

【表１２－４０】

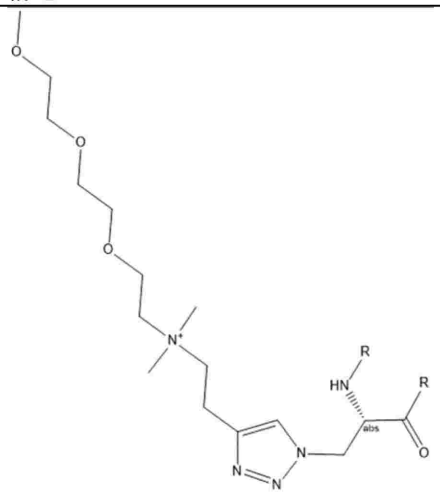
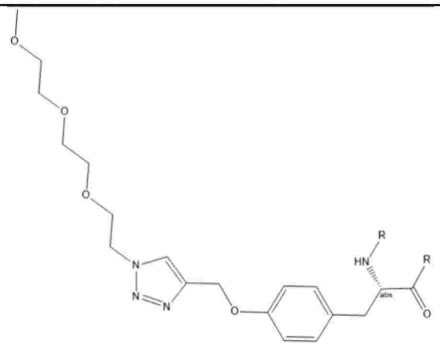
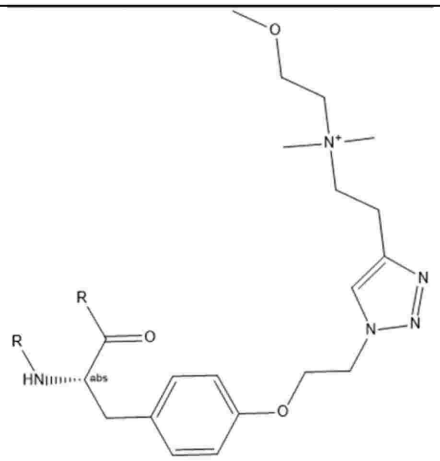
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
201	C23H48O11	Peg12OMe, Peg　12－Oメチル	CCOCCOCCOCCO CCOCCOCCOCCO CCOCCOCCOC
202	 C54H100N4O18R2	Pip(PEG12gEC16)、Spiral__Pip__PEG12__Iso Glu__Palm	CCCCCCCCCCCC CCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOC COCCOCCOCCOC COCCOCCOCCOC COCCOCCOCCOC COCCOCCC(N(CC1)CCC1(C([R])＝O)N[R])＝O)＝O)C(O)＝O)＝O
203	 C51H88N5O13R2＋	TMAPF(PEG2PEG2gEC18OH)	C[N＋](C)(CCCCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc1)CCOCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)＝O)NC(CCCCCCCCCCCCCCC(O)＝O)＝O)＝O)＝O
204	 C11H18N4O4R2	TzI(PEG3OH)	OCCOCCOCCn1nnc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])c1
205	 C12H20N4O4R2	TzI(mPEG3)	COCCOCCOCCn1nnc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])c1
206	 C12H22N5O2R2＋	TzIChmPEG	C[N＋](C)(CCc1cn(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])nn1)CCOC

【０３５４】

【表１２－４１】

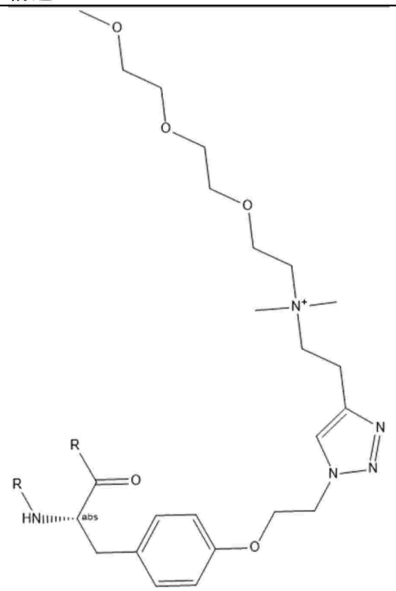
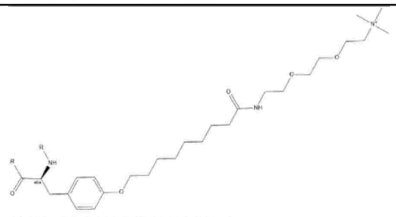
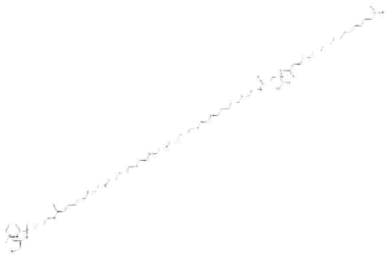
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
207	 C16H30N5O4R2＋	TzlChmPEG3	C[N＋](C)(CCc1cn(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])nn1)CCOCCOCCOC
208	 C19H26N4O5R2	Y(OTzl(mPEG3))	COCCOCCOCCn1nnc(COc2ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc2)c1
209	 C20H30N5O3R2＋	Y(OTzlChmPEG)	C[N＋](C)(CCc1cn(CCOc2ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc2)nn1)CCOC

【０３５５】

【表１２－４２】

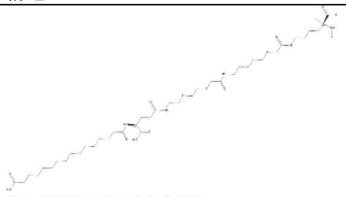
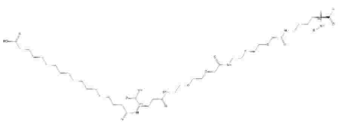
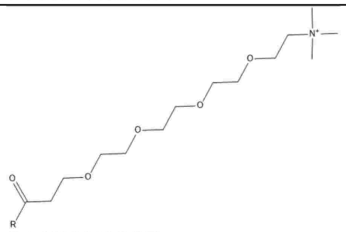
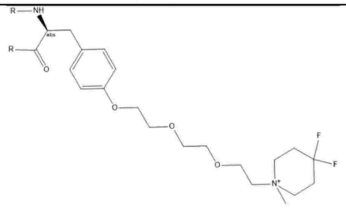
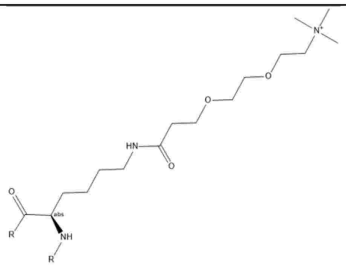
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
210	 C24H38N5O5R2＋	Y(OTzlChmPEG3)	C[N＋](C)(CCc1cn(CCOc2ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc2)nn1)CCOCCOCCOC
211	 C27H46N3O5R2＋	YC8CO(NHPEG3a)	C[N＋](C)(C)CCOCCOCCNC(CCCCCCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])＝O)N[R])cc1)＝O
212	 C55H104N4O18R2	aMeK(PEG12gEC16)	CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC(NCCCC[C@@](C)(C([R])＝O)N[R])＝O)＝O)C(O)＝O)＝O
213	 C62H116N6O22	aMeK(PEG12gEC18OH)	C[C@@H](C＝O)NC([C@](C)(CCCCNC(CCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)＝O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(O)＝O)＝O)＝O)＝O)NC(CN)＝O)＝O

【０３５６】

【表１２－４３】

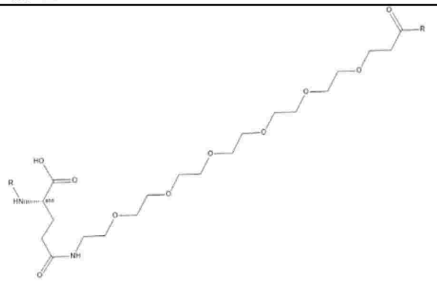
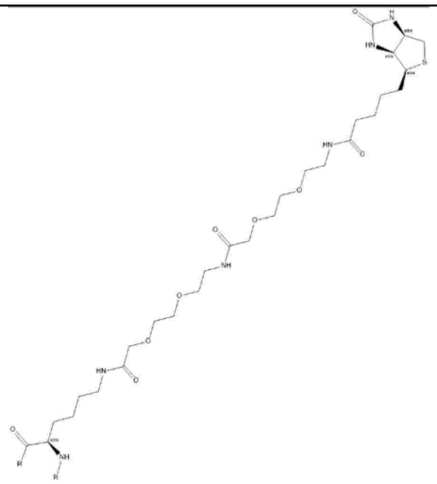
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
214	 C40H71N5O13R2	aMeK(PEG2PEG2gEC16OH)	C[C@](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)=O)(C([R])=O)N[R]
215	 C42H75N5O13R2	aMeK(PEG2PEG2gEC18OH)	C[C@](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)=O)(C([R])=O)N[R]
216	 C10H21NO3R+	cPEG3aCO、cPEG3a	C[N+](C)(C)CCOCCOCCC([R])=O
217	 C14H29NO5R+	cPEG5aCO、cPEG5a	C[N+](C)(C)CCOCCOCCOCCOCCC([R])=O
218	 C21H31F2N2O4R2+	dFPPEG3F	C[N+](CCOCCOCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1)(CC1)CCC1(F)F
219	 C16H32N3O4R2+	dK(cPEG3a)、[k(cPEG3a)、[dK(cPEG3aCO)、k(cPEG3aCO)	C[N+](C)(C)CCOCCOCCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O

【０３５７】

【表１２－４４】

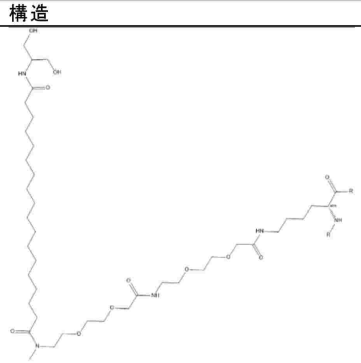
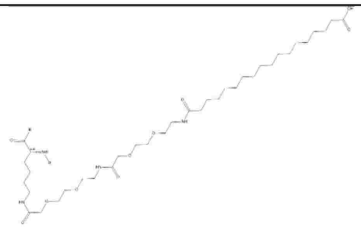
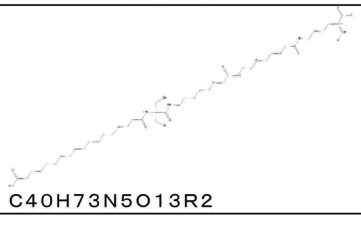
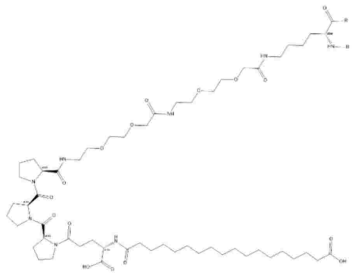
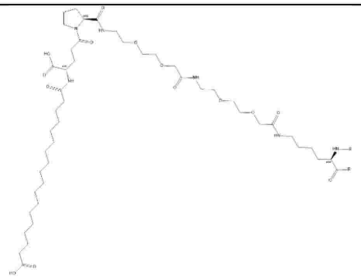
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
220	 C20H36N2O10R2	gEPEG6	OC([C@H](CCC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC([R])=O)=O)N[R])=O
221	 C56H104N4O20R2	k(PEG12gEC18OH)、 dK(PEG12gEC18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O)=O
222	 C58H108N4O20R2	k(PEG12gEC20OH) dK(PEG12gEC20OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O)=O
223	 C28H48N6O9SR2	dK(PEG2PEG2Biotin)、 k(PEG2PEG2Biotin)	O=C(CCCC[C@@H]([C@H]1N2)SC[C@@H]1NC2=O)NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O

【０３５８】

【表１２－４５】

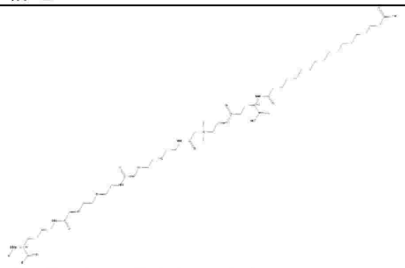
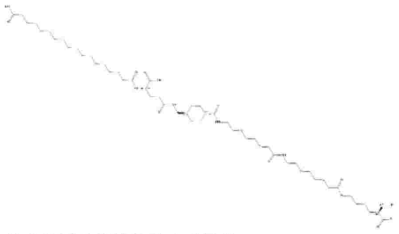
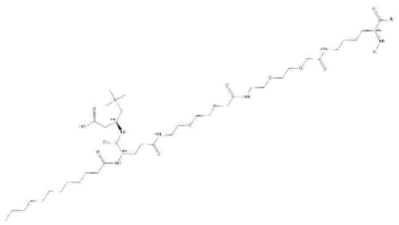
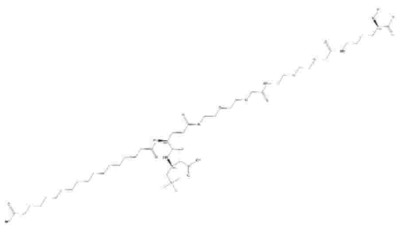
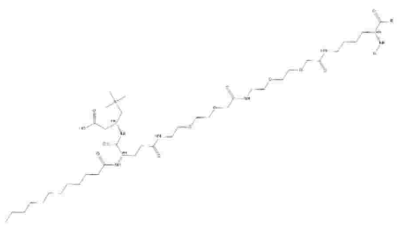
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
224	 C40H75N5O11R2	k(PEG2PEG2C18GolB)、dK(PEG2PEG2C18GolB)	CN(CCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(CCCCCCCCCCCCCCCCC(NC(CO)CO)=O)=O
225	 C36H66N4O10R2	k(PEG2PEG2C18OH)、dK(PEG2PEG2C18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)=O
226	 C40H73N5O13R2	k(PEG2PEG2GolAC18OH)、dK(PEG2PEG2GolAC18OH)	OCC(CO)(C(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O
227	 C56H94N8O16R2	k(PEG2PEG2PPPgEC18OH) dK(PEG2PEG2PPPgC18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(N(CCC1)[C@@H]1C(N(CCC1)[C@@H]1C(N(CCC1)[C@@H]1C(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O
228	 C46H80N6O14R2	k(PEG2PEG2PgEC18OH)、dK(PEG2PEG2PgEC18 OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(N(CCC1)[C@@H]1C(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)=O)=O)C(O)=O)=O

【０３５９】

【表１２－４６】

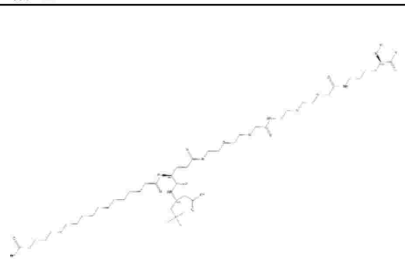
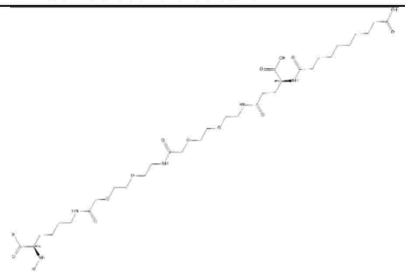
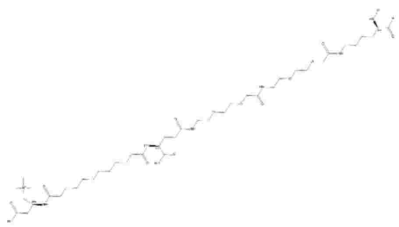
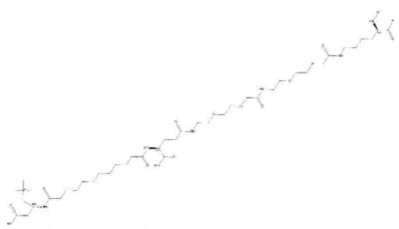
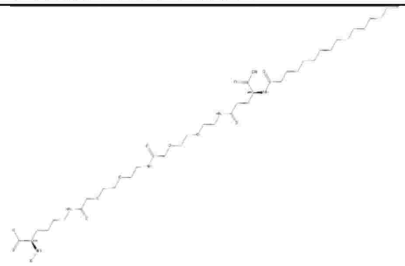
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
229	 C47H86N7O14R2＋	k(PEG2PEG2Sp6gEC18OH)、dK(PEG2PEG2Sp6gEC18OH)	C[N＋](C)(CCNC(CC[C@@H](C(O)＝O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCC(O)＝O)＝O)＝O)CC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])＝O)N[R])＝O)＝O)＝O
230	 C49H86N6O14R2	k(PEG2PEG2TrxgEC18OH)、dK(PEG2PEG2TrxgEC18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NC[C@H](CC1)CC[C@@H]1C(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])＝O)N[R])＝O)＝O)＝O)＝O)C(O)＝O)＝O)＝O
231	 C42H78N7O12R2＋	k(PEG2PEG2gE(C)C12、dK(PEG2PEG2gE(C)C12	CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])＝O)N[R])＝O)＝O)＝O)C(N[C@@H](CC(O)＝O)C[N＋](C)(C)C)＝O)＝O
232	 C48H88N7O14R2＋	k(PEG2PEG2gE(C)C18OH、dK(PEG2PEG2gE(C)C18OH	C[N＋](C)(C)C[C@H](CC(O)＝O)NC([C@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])＝O)N[R])＝O)＝O)＝O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCC(O)＝O)＝O)＝O
233	 C42H78N7O12R2＋	k(PEG2PEG2gE(c)C12、dK(PEG2PEG2gE(c)C12	CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])＝O)N[R])＝O)＝O)＝O)C(N[C@H](CC(O)＝O)C[N＋](C)(C)C)＝O)＝O

【０３６０】

【表１２－４７】

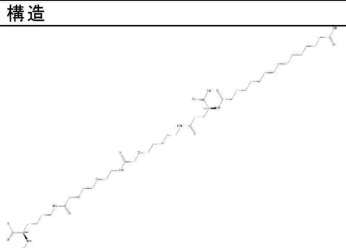
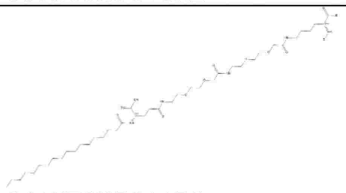
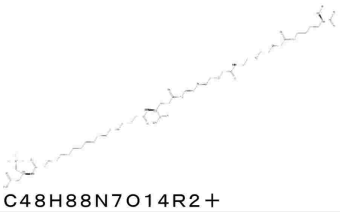
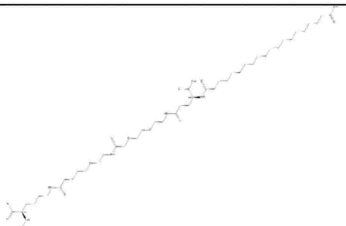
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
234	 C48H88N7O14R2＋	k(PEG2PEG2gE(c)C18OH、dK(PEG2PEG2gE(c)C18OH	C[N＋](C)(C)C[C@@H](CC(O)＝O)NC([C@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])＝O)N[R])＝O)＝O)＝O)NC(CCCCCCCCCCCCCCC(O)＝O)＝O)＝O
235	 C33H57N5O13R2	k(PEG2PEG2gEC10OH)、dK(PEG2PEG2gEC10OH)	OC(CCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])＝O)N[R])＝O)＝O)＝O)C(O)＝O)＝O)＝O
236	 C42H76N7O14R2＋	k(PEG2PEG2gEC12OH(C)、dK(PEG2PEG2gEC12OH(C)	C[N＋](C)(C)C[C@H](CC(O)＝O)NC(CCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])＝O)N[R])＝O)＝O)＝O)C(O)＝O)＝O)＝O
237	 C42H76N7O14R2＋	k(PEG2PEG2gEC12OH(c)、dK(PEG2PEG2gEC12OH(c)	C[N＋](C)(C)C[C@@H](CC(O)＝O)NC(CCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])＝O)N[R])＝O)＝O)＝O)C(O)＝O)＝O)＝O
238	 C39H71N5O11R2	k(PEG2PEG2gEC16)、dK(PEG2PEG2gEC16)	CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])＝O)N[R])＝O)＝O)＝O)C(O)＝O)＝O

【０３６１】

【表１２－４８】

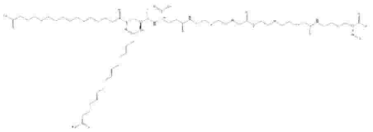
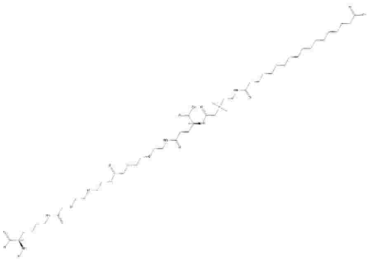
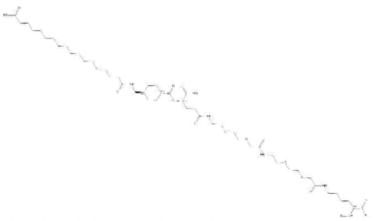
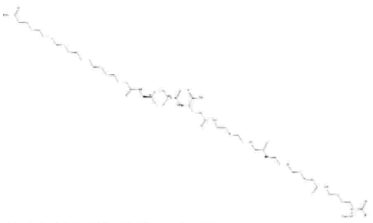
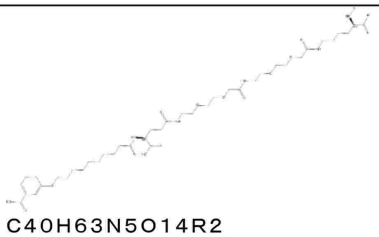
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
239	 C39H69N5O13R2	k(PEG2PEG2gEC16OH)、dK(PEG2PEG2gEC16OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O
240	 C41H75N5O11R2	k(PEG2PEG2gEC18)、dK(PEG2PEG2gEC18)	CCCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O
241	 C48H88N7O14R2+	k(PEG2PEG2gEC18OH(C)、dK(PEG2PEG2gEC18OH(C)	C[N+](C)(C)C[C@H](CC(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O
242	 C48H88N7O14R2+	k(PEG2PEG2gEC18OH(c)、dK(PEG2PEG2gEC18OH(c)	C[N+](C)(C)C[C@@H](CC(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O
243	 C41H73N5O13R2	k(PEG2PEG2gEC18OH)、dK(PEG2PEG2gEC18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O
244	 C43H77N5O13R2	k(PEG2PEG2gEC20OH)、dK(PEG2PEG2gEC20OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O

【０３６２】

【表１２－４９】

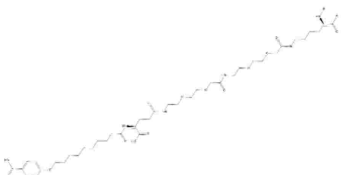
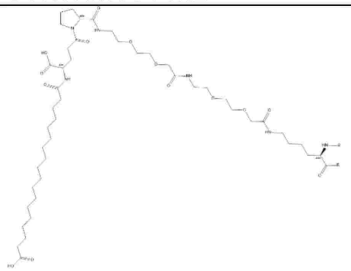
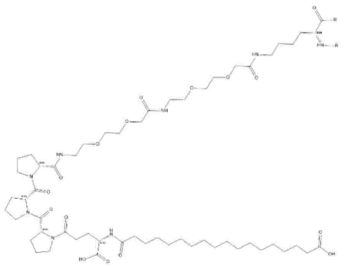
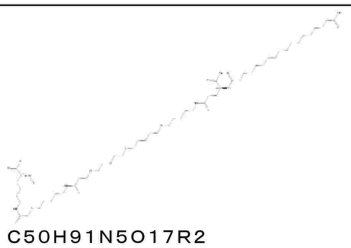
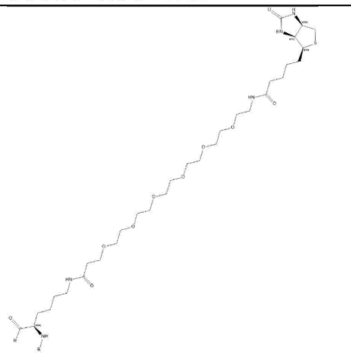
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
245	 C58H103N7O17R2	k(PEG2PEG2gEDAP(C16OH)2)、dK(PEG2PEG2gEDAP(C16OH)2)	OC(CCCCCCCCCCCCCCC(NC[C@@H](C(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O
246	 C47H86N7O14R2+	kPEG2PEG2gEDAP(C16OH)2;kPEG2PEG2gEDap(C16OH)2、k(PEG2PEG2gEDAP(C16OH)2)、dKPEG2PEG2gEDAP(C16OH)2;dKPEG2PEG2gEDap(C16OH)2、dK(PEG2PEG2gEDAP(C16OH)2)	C[N+](C)(CCNC(CCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)CC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O
247	 C49H86N6O14R2	kPEG2PEG2gEDAP(C16OH)2、dKPEG2PEG2gEDAP(C16OH)2	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(NC[C@H](CC1)CC[C@@H]1C(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O)=O
248	 C51H90N6O14R2	k(PEG2PEG2gESp6C18OH)、dK(PEG2PEG2gESp6C18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCCCC(NC[C@H](CC1)CC[C@@H]1C(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O)=O
249	 C40H63N5O14R2	k(PEG2PEG2gETrxC18OH)、dK(PEG2PEG2gETrxC18OH)	OC([C@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)NC(CCCCCCCCCOc1cc(C(O)=O)ccc1)=O)=O

【０３６３】

【表１２－５０】

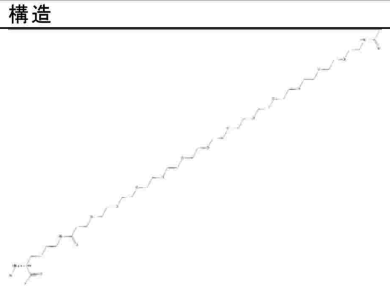
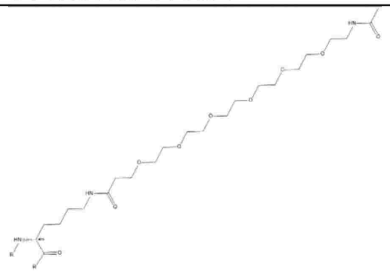
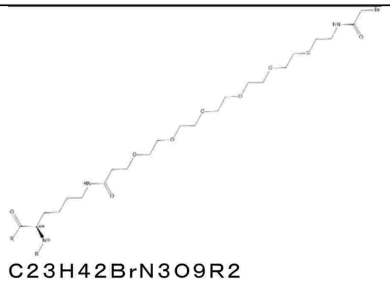
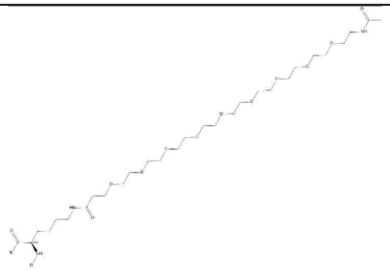
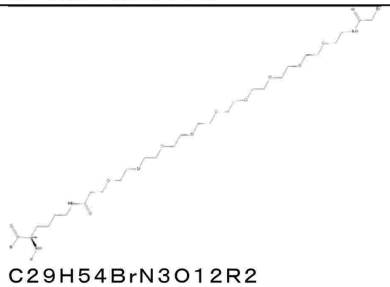
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
250	 C40H63N5O14R2	k(PEG2PEG2gETrxC20OH)、dK(PEG2PEG2gETrxC20OH)	OC([C@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)NC(CCCCCCCCCOc(cc1)ccc1C(O)=O)=O)=O
251	 C46H80N6O14R2	k(PEG2PEG2gEmXOH)、dK(PEG2PEG2gEmXOH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(N(CCC1)[C@H]1C(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O
252	 C56H94N8O16R2	k(PEG2PEG2gEpXOH)、dK(PEG2PEG2gEpXOH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(N(CCC1)[C@H]1C(N(CCC1)[C@H]1C(N(CCC1)[C@H]1C(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O
253	 C50H91N5O17R2	k(PEG2PEG2pgEC18OH)、dK(PEG2PEG2pgEC18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O
254	 C31H55N5O10SR2	k(PEG2PEG2ppgEC18OH)、dK(PEG2PEG2ppgEC18OH)	O=C(CCCC[C@@H]([C@H]1N2)SC[C@@H]1NC2=O)NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O

【０３６４】

【表１２－５１】

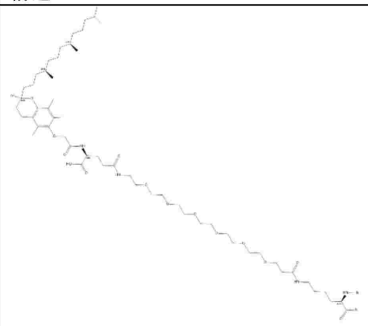
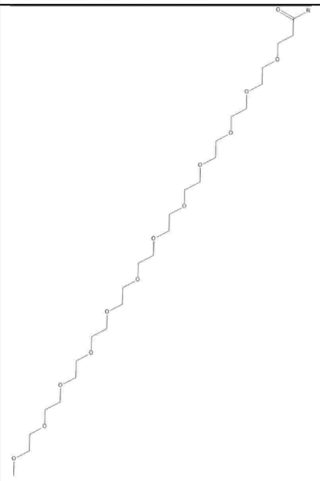
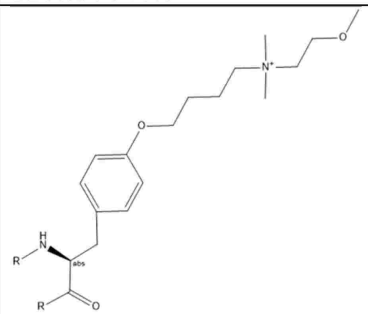
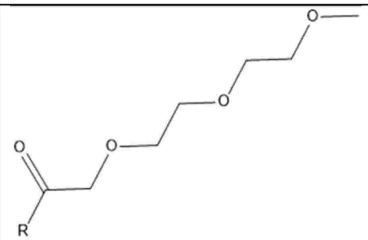
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
255	 C35H67N3O15R2	k(PEG2PEG6gEC18OH)、dK(PEG2PEG6gEC18OH)	CC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O
256	 C23H43N3O9R2	k(dPEG12AcBr)、dK(dPEG12AcBr)	CC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O
257	 C23H42BrN3O9R2	k(dPEG12AcVitE)、dK(dPEG12AcVitE)	O=C(CCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCNC(CBr)=O)NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R]
258	 C29H55N3O12R2	k(dPEG6Ac)、dK(dPEG6Ac)	CC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O
259	 C29H54BrN3O12R2	k(dPEG6AcBr)、dK(dPEG6AcBr)	O=C(CCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCNC(CBr)=O)NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R]

【０３６５】

【表１２－５２】

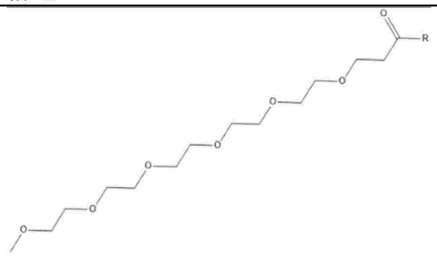
（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
260	 C57H98N4O14R2	k(dPEG9Ac)、dK(dPEG9Ac)	CC(C)CCC[C@@H](C)CCC[C@@H](C)CCC[C@](C)(CC1)Oc(c(C)c2C)c1c(C)c2OCC(N[C@@H](CCC(NCCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCC(NCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O
261	 C26H51O13R	mPEG12CO	COCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCC([R])=O
262	 C18H29N2O3R2＋	mPEG2TMA4F	C[N＋](C)(CCCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1)CCOC
263	 C7H13O4R	mPEG3CO	COCCOCCOCC([R])=O

【０３６６】

【表１２－５３】

（表２Ｄの続き）

番号	構造	名称及び類義語	Smiles構造
264	 C14H27O7R	mPEG6CO	COCCOCCOCCOC COCCOCCC([R]) ＝O
1			

【０３６７】

ＶＩＩＩ．実施例

以下の例は、本発明を例示する。これらの実施例は、本発明の範囲を限定することを意図するものではなく、むしろ、本発明の化合物、組成物、及び方法を調製及び使用するための指針を当業者に提供することを意図している。本発明の特定の態様が記載されているが、当業者は、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく様々な変更及び修正を行うことができることを理解するであろう。

【０３６８】

一般的なペプチド合成手順１

本明細書に記載のＩＬ－２３Ｒ阻害剤化合物は、Ｐｒｏｔｅｉｎ　ＴｅｃｈｎｏｌｏｇｙのＳｙｍｐｈｏｎｙ多重チャネル合成機及びＣＥＭマイクロ波ペプチド合成機などの様々な機器で、標準的なＦｍｏｃベースの固相合成を使用して、アミノ酸単量体から合成した。ペプチドを、ＨＢＴＵ（Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－ウロニウム－ヘキサフルオロ－ホスフェート）及びジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＥＡ）、Ｏｘｙｍａ／ＤＩＣ、又はＰｙＡＯＰ（７－アザベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）トリピロリジノホスファニウムヘキサフルオロホスフェート）及びＤＩＥＡなどの様々な連結条件を使用して組み立てた。Ｃ末端アミドを有するペプチドには、ＲｉｎｋＡｍｉｄｅ　ＭＢＨＡ樹脂を使用し、Ｃ末端酸を有するペプチドには、予めロードしておいたＮ－α－Ｆｍｏｃ保護アミノ酸又は２－クロロトリチル樹脂を有するＷａｎｇ樹脂を使用した。本発明のペプチド阻害剤を、医化学最適化及び／又はファージディスプレイに基づいて同定し、スクリーニングして、優れた結合特性及び／又は阻害特性を有するものを同定した。

【０３６９】

特定の修飾アミノ酸の調製

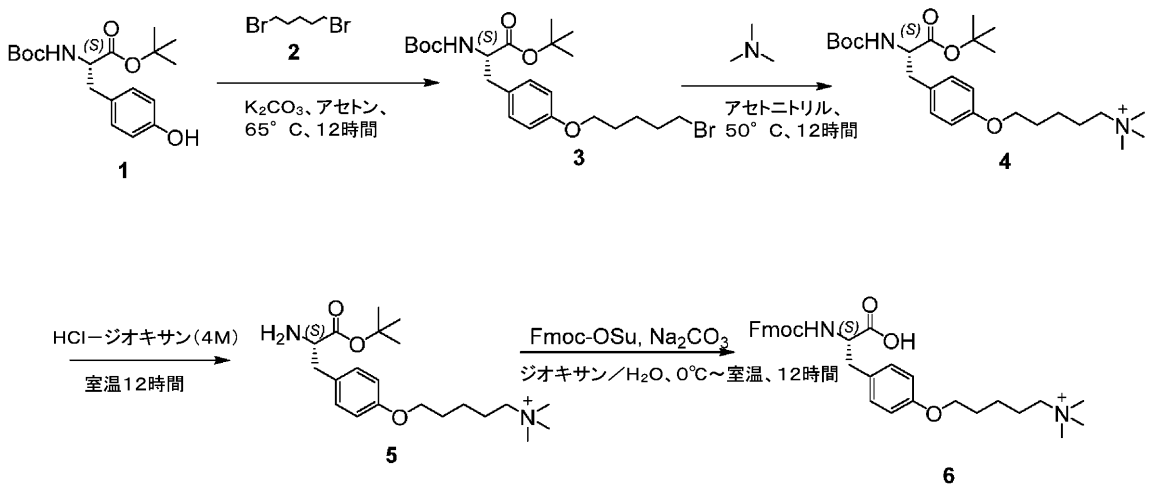
特定の修飾アミノ酸が、本明細書に記載のＩＬ－２３Ｒ阻害剤の配列中に現れる。本明細書に記載の阻害剤を合成するのに適したこれらの修飾アミノ酸及びそれらの前駆体は、商業的供給源から入手するか、当技術分野で記載されているように合成するか、又は任意の適切な経路によって合成することができる。例えば、置換トリプトファンは、任意の適切な経路によって調製され得る。他の置換トリプトファンと共に、７－アルキル－トリプトファン（例えば、７－エチル－Ｌ－トリプトファン）などの７位で置換されたものを含む特定の置換トリプトファンの調製は、例えば、国際公開第２０２１／１４６４４１（Ａ１）号に記載されている。特定の更なる修飾アミノ酸の合成は、本明細書において以下に記載される。

【０３７０】

ａ．（Ｓ）－５－（４－（２－（（（（９　Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２－カルボキシエチル）フェノキシ）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルペンタン－１－アミニウム（ＴＭＡＰＦ）の合成

【０３７１】

【化２】



１（６．６０ｇ、１９．７ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（４．０９ｇ、２９．６ｍｍｏｌ）及びアセトン（５０ｍＬ）の混合物に、２（４．９９ｇ、２１．７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を加熱還流し、１２時間撹拌した。反応混合物を水（５００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（５００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをＦＣＣ（溶離液：石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～５：１）によって精製して、粗生成物３（５．２６ｇ、収率：５４．８％）を淡無色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{23}H_{36}BrNO_5$の質量計算値：４８６．４４、ｍ／ｚ実測値：５０９．９［Ｍ＋２３］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δｐｐｍ　７．０７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），４．９７（ｂｒｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３６－４．４８（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），３．４５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．００（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，２Ｈ），１．８７－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１８Ｈ）。

【０３７２】

アセトニトリル（５０ｍＬ）中の３（５．２６ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）の混合物に、アセトニトリル中のトリメチルアミン（２Ｍ、８．１１ｍＬ）を添加した。反応混合物を１２時間にわたって５０℃で撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、生成物４を淡黄色固体として得た（５．０ｇ、収率：９９．３％）。

【０３７３】

ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{26}H_{45}N_2O_5$の質量計算値：４６５．６４６、ｍ／ｚ実測値：４６５．２［Ｍ］$^+$。４Ｍ　ＨＣｌ－ジオキサン（４３．０ｍＬ、１７２ｍｍｏｌ）中の４（４．００ｇ、８．５９ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、生成物５を白色の固体として得（３．００ｇ、収率：粗）、これを次のステップに直接使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{17}H_{29}N_2O_3$の質量計算値：３０９．４２４、ｍ／ｚ実測値：３０９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３７４】

丸底フラスコ中で、化合物５（３．００ｇ、８．６７ｍｍｏｌ）をジオキサン（２０ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）に溶解させた。Na_2CO_3（１．３８ｇ、１３．０ｍｏｌ）を添加し、溶液を氷浴中で０℃に冷却した。次いで、Ｆｍｏｃ－ＯＳｕ（３．２２ｇ、９．５４ｍｏｌ）をジオキサン（２０ｍＬ）に溶解させ、０℃で溶液に少しずつ添加した。反応物を０℃で２時間撹拌した。反応物を室温まで一晩加温した。反応を２Ｎ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）で酸性化させた。反応混合物を、Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊４０ｍｍ＊５ｕｍ（溶離液：０．０５％ＨＣｌを含む２０％～５０％（ｖ／ｖ）CH_3CN及びH_2O）を使用する分取ＨＰＬＣによって精製して、生成物を得た。生成物を水（４０ｍＬ）

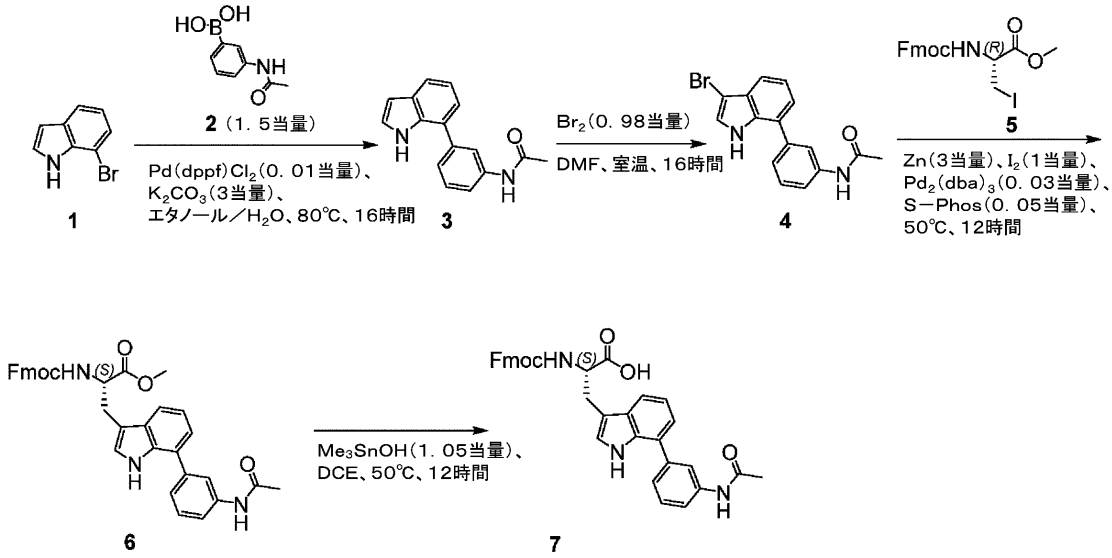
に懸濁させ、ドライアイス／エタノールを使用して混合物を凍結し、次いで凍結乾燥させて乾燥状態とし、表題化合物６（ＴＭＡＰＦ、３．５７ｇ、収率：６１．９％、純度：９９．２％）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{32}H_{39}N_2O_5$の質量計算値：５３１．６６２、ｍ／ｚ実測値：５３１．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　ｐｐｍ　７．８９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３９－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．７８－６．８９（ｍ，２Ｈ），４．０６－４．２５（ｍ，４Ｈ），３．８４－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｓ，９Ｈ），３．００（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７０－２．８４（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．８２（ｍ，４Ｈ），１．３０－１．４６（ｍ，２Ｈ）

【０３７５】

ｂ．（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（７－（３－アセトアミドフェニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）プロパン酸（７－（３－Ｎアセチル－フェニル）－トリプトファン又は７（３ＮＡｃＰｈ）Ｗ）の合成

【０３７６】

【化３】



H_2O／エタノール（５００ｍＬ）中の１（３０．０ｇ、１５３ｍｍｏｌ）、化合物２（４１．１ｇ、２３０ｍｍｏｌ）、及びK_3PO_4（９７．４ｇ、４５９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１．１２ｇ、１．５３ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で添加した。混合物を８０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過した。混合物を濃縮し、次いで酢酸エチル（５００ｍＬ×２）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。有機層を濃縮し、ＦＣＣ（溶離液：石油エーテル／酢酸エチル＝１：０～５５：４５）により精製して、３（２５．０ｇ、収率：６２．５％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{16}H_{14}N_2O$の質量計算値：２５０．２９５、ｍ／ｚ実測値：２５１．０［Ｍ＋］。

【０３７７】

ＤＭＦ（３００ｍＬ）中の３（１２．０ｇ、４７．９ｍｍｏｌ）の溶液を含有する１Ｌ丸底フラスコに、臭素（Br_2、２．４２２ｍＬ、４７．０ｍｍｏｌ）をゆっくり添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。溶液を亜硫酸ナトリウム水溶液（５００ｍＬ）に添加し、混合物を２５℃で２時間撹拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキをH_2O（４００ｍＬ）と混合し、２５℃で１時間撹拌した。混合物を濾過し、固体を収集して４を粗生成物として得て、これを分取高速液体クロマトグラフィー（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８　２５０×５０ｍｍ×１０ｕｍ、条件：水（ＦＡ）－ＣＡＮ（２０％～６０

％））によって精製した。混合物を濃縮し、CH_2Cl_2（１Ｌ×２）で抽出し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。有機層を濾過し、濃縮して、４を淡白色として得た（９．７０ｇ、収率：６０．８％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{16}H_{13}BrN_2O$の質量計算値：３２９．１９１、ｍ／ｚ実測値：３２８．８［Ｍ］。

【０３７８】

２５０ｍＬの三つ口丸底フラスコに、活性化Ｚｎ粉末（５．８４ｇ、８９．３ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（１２０ｍＬ）を入れ、I_2（３８２ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、室温で添加した。２０分間撹拌した後、ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の５（１３．６ｇ、３０．１ｍｍｏｌ）の溶液を混合物に添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、その後、４（９．７０ｇ、２９．５ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（８２６ｍｇ、０．９０２ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル（６１７ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）をＮ２雰囲気下で添加した。反応混合物を５０℃で１２時間撹拌し、その後、溶媒を減圧下で除去して粗生成物６を得た。粗生成物を酢酸エチル（１５００ｍＬ）で抽出した。抽出物をH_2O（５００ｍＬ×２）、続いてブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、その後無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮乾固させて粗中間体６を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％酢酸エチル／石油エーテル（ＥｔＯＡｃ／ＰＥ））によって精製して、６（１１．０ｇ、収率：６３．８％）を黄褐色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{35}H_{31}N_3O_5$の質量計算値：５７３．６３８、ｍ／ｚ実測値：５７４．１［Ｍ＋１］。

【０３７９】

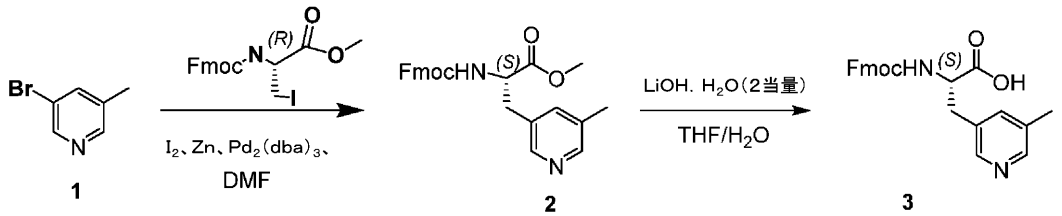
２５０ｍＬ丸底フラスコに中間体６（１１．０ｇ、１９．２ｍｍｏｌ）、撹拌棒、Me_3SnOH（３．６４ｇ、２０．１ｍｍｏｌ）及びＤＣＥ（１５０ｍＬ）を加え、５０℃で１２時間撹拌した。反応混合物に２Ｎ　ＨＣｌを添加してｐＨを６に調整した。１の溶液から出発する第２の反応シリーズを調製し、合わせた反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物７を得、これをＸｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０×４０ｍｍ×５ｕｍ（溶離液：０．０５％ＨＣｌを含む３８％～６８％（ｖ／ｖ）CH_3CN及びH_2O）を使用する分取ＨＰＬＣによって精製して、生成物７を得た。生成物を水（１００ｍＬ）に懸濁し、ドライアイス／エタノールを用いて混合物を凍結し、次いで凍結乾燥させて乾燥状態とし、７（７（３ＮＡｃＰｈ）Ｗ、１１．８ｇ、収率：６６．８％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{34}H_{29}N_3O_5$の質量計算値：５５９．６１１、ｍ／ｚ実測値：５６０．０［Ｍ＋１］。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　ＤＭＳＯ－d_6（４００ＭＨｚ）δ１０．７３（ｓ，１Ｈ），１０．１０（ｓ，１Ｈ），７．５２－８．０２（ｍ，７Ｈ），６．９６－７．５２（ｍ，９Ｈ），４．０３－４．４４（ｍ，３Ｈ），３．２５（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０１－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ）。

【０３８０】

ｃ．（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（６－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）ナフタレン－２－イル）プロパン酸（５－メチル－ピリジル－アラニン又は５ＭｅＰｙｒｉｄｉｎＡｌａの合成

【０３８１】

【化４】



活性化Ｚｎ粉末（８．１８ｇ、１２５ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（１５０ｍＬ）、及びI_2（０．５３４ｇ、２．１１ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、室温で２０分間撹拌し、その後、ＤＭＦ（２５ｍＬ）中の（Ｒ）－メチル２－（（（（９Ｈ－フルオレン９－イル）メトキシ

）カルボニル）アミノ）－３－ヨードプロパノエート（１９．０ｇ、４２．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、その後、ＤＭＦ（２５ｍＬ）中の１（７．９７ｇ、４６．３ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（１．１６ｇ、１．２６ｍｍｏｌ）及び２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル（０．８６４ｇ、２．１１ｍｍｏｌ）の混合物をN_2雰囲気下で添加した。得られた反応混合物を５０℃で１２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して粗製物を得、これをＦＣＣ（溶離液：石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～０：１及び酢酸エチル：メタノール＝１：０～２：１）によって精製して、生成物２（１０．００ｇ、収率５７．０％）を淡黄色液体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{25}H_{24}N_2O_4$の質量計算値：４１６．４６９、ｍ／ｚ実測値：４１７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８２】

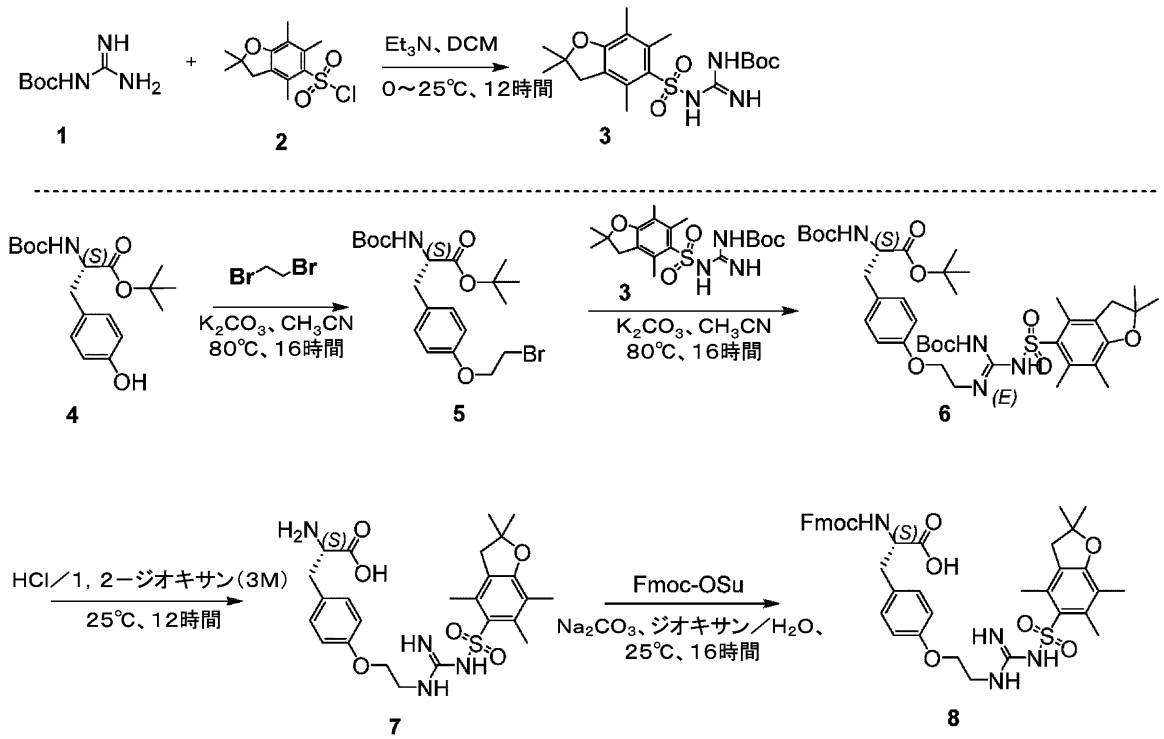
ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の２（９．５０ｇ、２２．８ｍｍｏｌ）の混合物に、H_2O（１０ｍＬ）中のＬｉＯＨ・H_2O（１．９１ｇ、４５．６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で１時間撹拌した。ＴＬＣは、大部分のＳＭが消費されたことを示した。反応混合物にＨＣｌ（１Ｎ）を氷浴でｐＨ＝５になるまで滴下した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで、水（２００ｍＬ）に注ぎ入れ、混合物をＴＨＦ（２００ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、有機層を減圧下で濃縮して粗生成物３を得、これをＦＣＣ（溶離液：酢酸エチル：メタノール＝１：０～２：１）によって精製して、３（５ＭｅＰｙｒｉｄｉｎＡｌａ、６．７１６ｇ、収率：７２．３％）を白色粉末として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{24}H_{22}N_2O_4$の質量計算値：４０２．４４２、ｍ／ｚ実測値：４０３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ　ＤＭＳＯ－d_6（Ｂｒｕｋｅｒ＿４００ＭＨｚ）：δ８．１８（ｓ，２Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．６　Ｈｚ，２Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，２Ｈ），７．４５－７．２６（ｍ，５Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），４．３３－４．２１（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．０９（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｓ，１Ｈ），３．０６－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．９２－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ）。

【０３８３】

ｄ．（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（４－（２－（３－（（２，２，４，６，７－ペンタメチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）スルホニル）グアニジノ）エトキシ）フェニル）プロパン酸（ＡＥＦ（Ｇ））の合成

【０３８４】

【化５】



５００ｍＬ丸底フラスコに出発物質１（９．９ｇ、６２．２ｍｍｏｌ）、撹拌棒、Ｅｔ$_3$Ｎ（１４ｍＬ、１０１ｍｍｏｌ）、及びジクロロメタン（ＤＣＭ、２５０ｍＬ）を加えた。得られた混合物を氷水浴下で少量ずつ２（１０ｇ、３４．６ｍｍｏｌ）で処理した。次いで、反応混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（８００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（４００ｍＬ×２）で抽出した。有機相抽出物を合わせ、ブライン（８００ｍＬ）で洗浄し、濃縮して、粗中間体３を黄色固体として得た。粗中間体を酢酸エチル（５０ｍＬ）で粉砕し、懸濁液を濾過によって単離した。濾過ケーキを酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で洗浄した後、減圧下で乾燥させて、３（７．１２ｇ、４９％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{19}$Ｈ$_{29}$Ｎ$_3$Ｏ$_5$Ｓ$_6$の質量計算値：４１１．５、ｍ／ｚ実測値：４１２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８５】

出発物質４（５０．０ｇ、１４８ｍｍｏｌ）、撹拌棒、ＤＭＦ（３００ｍＬ）、及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（１０２ｇ、７３９ｍｍｏｌ）を、窒素パージした１０００ｍＬ丸底フラスコに加えた。続いて、フラスコを排気し、窒素を再充填し（３回）、その後、１，２－ジブロモエタン（１５４ｍＬ、１．７８ｍｏｌ）を添加し、得られた混合物をＮ$_2$雰囲気下、８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮乾固して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ＥｔＯＡｃ：石油エーテル＝０～６０％）に供して、５（６４ｇ、９６％）を明黄色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{20}$Ｈ$_{30}$ＢｒＮＯ$_5$の質量計算値：４４４．３６、ｍ／ｚ実測値：４６６．１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０３８６】

中間体５（６．１ｇ、１３．７ｍｍｏｌ）、３（６．２ｇ、１５．１ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（７．６ｇ、５５．０ｍｍｏｌ）、撹拌棒、及びＣＨ$_3$ＣＮ（１００ｍＬ）を２５０ｍＬ丸底フラスコに入れた。反応混合物をＮ$_2$雰囲気下で８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、Ｈ$_2$Ｏ（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。有機相を合わせ、ブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、濃縮して、粗中間体６を得た。粗中間体をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＦＣＣ、溶離液：酢酸エチル／石油エーテル＝０：１～２：１）によって精製して、６（６．６２ｇ、４４．２％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{39}$Ｈ$_{58}$Ｎ$_4$Ｏ$_{10}$Ｓの質量計算値：７

７４．９、ｍ／ｚ実測値：７７５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３８７】

中間体６（６．６ｇ、８．５２ｍｍｏｌ）、ＨＣｌ／１，４－ジオキサン（９０ｍＬ、４Ｍ）、撹拌棒、及び１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）を２５０ｍＬ丸底フラスコに入れた。得られた混合物を２５℃で１２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、中間体７（７．８ｇ、粗生成物）を無色の油状物として得て、これを次のステップに直接使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{25}H_{34}N_4O_6S$の質量計算値：５１８．６、ｍ／ｚ実測値：５１９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３８８】

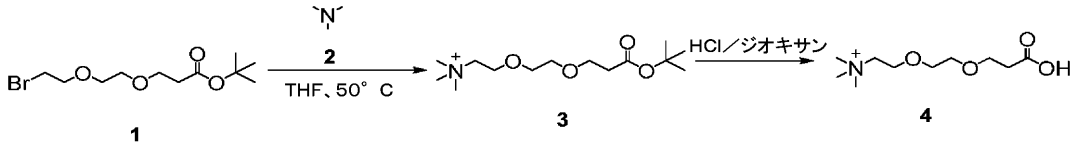
中間体７（７．８０ｇ、１５．０ｍｍｏｌ）、撹拌棒、Na_2CO_3（３．１９ｇ、３０．１ｍｍｏｌ）、Ｆｍｏｃ－ＯＳｕ（５．５８ｇ、１６．５ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）、及びH_2O（５０ｍＬ）を、２５０ｍＬ丸底フラスコに２５℃で加えた。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌し、その後、ＨＣｌ（２Ｍ）でｐＨ＝５～６に調整し、得られた反応混合物をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ×３）で抽出した。抽出物からの有機相を合わせ、ブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、濃縮して、粗中間体７を得た。粗中間体を、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８　１５０×４０ｍｍ×５ｕｍ（溶離液：０．１％ＨＣｌを含む４２％～７２％（ｖ／ｖ）CH_3CN及びH_2O）を使用する分取ＨＰＬＣによって精製して、純粋な生成物を得た。生成物を水（１００ｍＬ）に懸濁し、ドライアイス／エタノールを使用して混合物を凍結し、次いで、凍結乾燥させて乾燥状態とし、所望の生成物８（ＡＥＦ（Ｇ）、４ｇ、３６％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{40}H_{44}N_4O_8S$の質量計算値：７４０．９、ｍ／ｚ実測値：７４１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：７．８７（ｄ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，２Ｈ），７．７１－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．３９（ｔｄ，Ｊ＝４．０，７．２　Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｔｄ，Ｊ＝７．６，１２．０　Ｈｚ，２Ｈ），７．１４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，２Ｈ），６．９９－６．８５（ｍ，１Ｈ），６．７７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，２Ｈ），６．５９－６．５０（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．０６（ｍ，４Ｈ），３．８８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．４２－３．３６（ｍ，４Ｈ），２．９９（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝４．４，１４．０　Ｈｚ，１Ｈ），２．９２（ｓ，２Ｈ），２．７８（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１０．８，１３．６　Ｈｚ，１Ｈ），２．４７（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），１．９７（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｓ，６Ｈ）。

【０３８９】

ｅ．２－（２－（２－カルボキシエトキシ）エトキシ）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルエタン－１－アミニウム（ｃＰＥＧ３ａ）の合成

【０３９０】

【化６】



1　3　4

乾燥ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の混合物１（５．００ｇ、１６．８ｍｍｏｌ）及びトリメチルアミン２（２５ｍＬ、５０ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中）を、Ｎ２下、５０℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮して、生成物３（６．０ｇ、収率：９９．８％）を黄色の油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ３．８８－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．４８（ｍ，８Ｈ），３．１２（ｓ，９Ｈ），２．４２（ｔ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）。３（６．００ｇ、１６．８ｍｍｏｌ）及びＨＣｌ／ジオキサン（６０ｍＬ、２４０ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下、２５℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮して、生成物４（ｃＰＥＧ３ａ、４．３ｇ、収率：９９．８％）を黄色の油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（D_2O，４００ＭＨｚ）：δ３．９６－３．８７（ｍ，２Ｈ），３．７４（ｔ，Ｊ＝５．６　Ｈｚ，２Ｈ），３．６４（ｓ，４Ｈ）

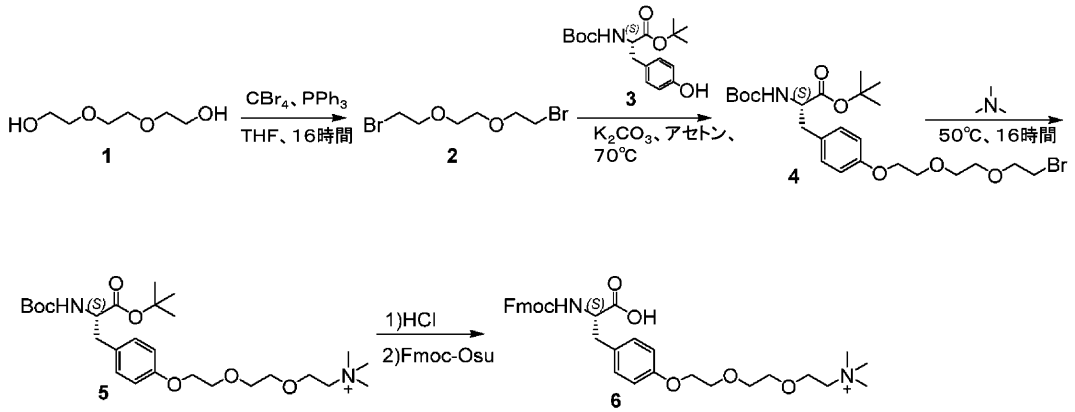
，３．５７－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．１２（ｓ，９Ｈ），２．６０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）。

【０３９１】

ｆ．（Ｓ）－２－（２－（２－（４－（２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２－カルボキシエチル）フェノキシ）エトキシ）エトキシ）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルエタン－１－アミニウム（ＡＰＥＧ３Ｆ）の合成

【０３９２】

【化７】



ＴＨＦ（１．３Ｌ）中の１（５０．０ｇ、３３３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＰＰｈ３（１８８ｇ、７１６ｍｍｏｌ）を添加し、その後、ＣＢｒ４（２４３ｇ、７３２ｍｍｏｌ）を０℃で混合物に非常にゆっくり添加した。混合物を室温で一晩（１６時間）撹拌し、次いで減圧下で濃縮して、粗中間体２を得た。石油エーテル（２．０Ｌ）及び酢酸エチル（２００ｍＬ）を混合物に添加し、２５℃で０．５時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、ＦＣＣ（溶離液：石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～１：９）により精製して、中間体２（５２ｇ、収率：５６．６％）を無色の油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）：３．９１－３．８１（ｍ，４Ｈ），３．７５－３．６８（ｍ，４Ｈ），３．５５－３．４６（ｍ，４Ｈ）。

【０３９３】

アセトン（１Ｌ）中の３（４５．９ｇ、１３６ｍｍｏｌ）及びＫ２ＣＯ３（５６．３ｇ、４０８ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下で２（７５．０ｇ、２７２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を７０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、蒸発させ、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーＦＣＣ（溶離液：石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～１：９）により精製して、中間体４（４５ｇ、収率：６１．６％）を淡黄色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{24}H_{38}BrNO_7$の質量計算値：５３２．４７、ｍ／ｚ実測値：４３３．８［Ｍ－１００］$^{+}$。

【０３９４】

トリメチルアミン（２３９ｍＬ、２Ｍ、ＴＨＦ中）中の４（５１ｇ、９６ｍｍｏｌ）の溶液を５０℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗中間体５（５６ｇ、粗製物）を淡黄色の油状物として得て、これを精製せずに次のステップで使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ２７Ｈ４７Ｎ２Ｏ７の質量計算値：５１１．６７、ｍ／ｚ実測値：５１１．４［Ｍ］$^{+}$

【０３９５】

ＨＣｌ／ジオキサン（５９２ｍＬ、４Ｍ）中の５（５６．０ｇ、９４．７ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃で１６時間撹拌し、その後、減圧下で濃縮し、H_2O（２００ｍＬ）に溶解させ、０℃でNa_2CO_3の水溶液でクエンチして、ｐＨ＝７に調整した。次いで、アセトン（１５０ｍＬ）中のNa_2CO_3（１５．０ｇ、１４２ｍｍｏｌ）及びＦｍｏｃ－ＯＳｕ（３１．９ｇ、９４．４ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で添加し、２５℃で３時間撹拌した。混合物を２Ｍ　ＨＣｌで酸性化し、ｐＨ＝４に調整し、減圧下で濃縮した。混合物

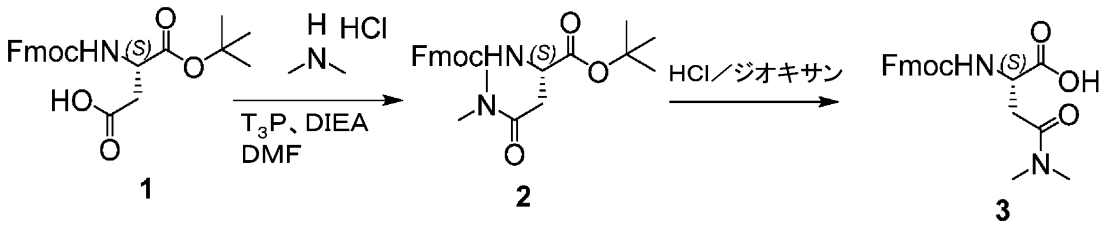
を酢酸エチル（３００ｍＬ×２）で抽出した。水相を減圧下で濃縮して粗生成物６（H_2O溶液）を得て、これを、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ Ｘｔｉｍａｔｅ Ｃ１８ １５０＊４０ｍｍ＊５ｕｍ、１００Ａ（溶離液：５３％～８３％（ｖ／ｖ）水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ）を使用する分取ＨＰＬＣによって精製して、表題化合物６（ＡＰＥＧ３Ｆ，４３ｇ、収率：７８．８％）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{18}H_{31}N_2O_5^+$の質量計算値：３５５．４５、ｍ／ｚ実測値：３５５．１［Ｍ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．４０（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，２Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），７．４４－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．３１（ｑ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），７．１８－７．０４（ｍ，３Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），４．２４－４．１３（ｍ，３Ｈ），４．００（ｄ，Ｊ＝３．６ Ｈｚ，３Ｈ），３．８１（ｓ，２Ｈ），３．７３－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．５８（ｓ，４Ｈ），３．５４－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．０７（ｓ，９Ｈ），３．０５－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．７６（ｍ，１Ｈ）。

【０３９６】

ｆ．Ｎ２－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｎ４，Ｎ４－ジメチル－Ｌ－アスパラギン（Ｎ（Ｎ（Ｍｅ）２）の合成

【０３９７】

【化８】



０℃のＤＭＦ（２００ｍＬ）中の出発物質１（５０ｇ、１２２ｍｍｏｌ）、ジメチルアミン（１０．９ｍｇ、１３４ｍｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＥＡ、６２．０ｇ、３６５ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2で３回脱気し、プロピルホスホン酸無水物（T_3P（登録商標）、１０９ｇ、１８２ｍｍｏｌ）をシリンジを介して添加した。混合物を２０℃で１２時間撹拌し、次いで氷水（５００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（５００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗中間体２を得、これを高速カラムクロマトグラフィー（ＦＣＣ、溶離液：石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～１：２）により精製して、２を淡黄色固体として得た（４５ｇ、収率：８４．４％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{25}H_{30}N_2O_5$の質量計算値：４３８．５２、ｍ／ｚ実測値：４３９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３９８】

中間体２（４５ｇ、１０３ｍｍｏｌ）をＨＣｌ／ジオキサン（１Ｌ、４Ｍ）中、２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）を濃縮した物質に加え、その後、石油エーテル（２００ｍＬ）を滴下した。混合物を２０℃で３時間撹拌して固体を得、これを濾過して、３（Ｎ（Ｎ（Ｍｅ）２）、２５ｇ、収率：６２．３％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{21}H_{22}N_2O_5$の質量計算値：３８２．４１、ｍ／ｚ実測値：３８３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δｐｐｍ １２．５９（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，２Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），７．４３－７．２１（ｍ，５Ｈ），４．３９－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．２３（ｍ，２Ｈ），４．２１－４．１５（ｍ，１Ｈ），２．９０（ｓ，３Ｈ），２．７８（ｓ，３Ｈ），２．７５－２．６２（ｍ，２Ｈ）。

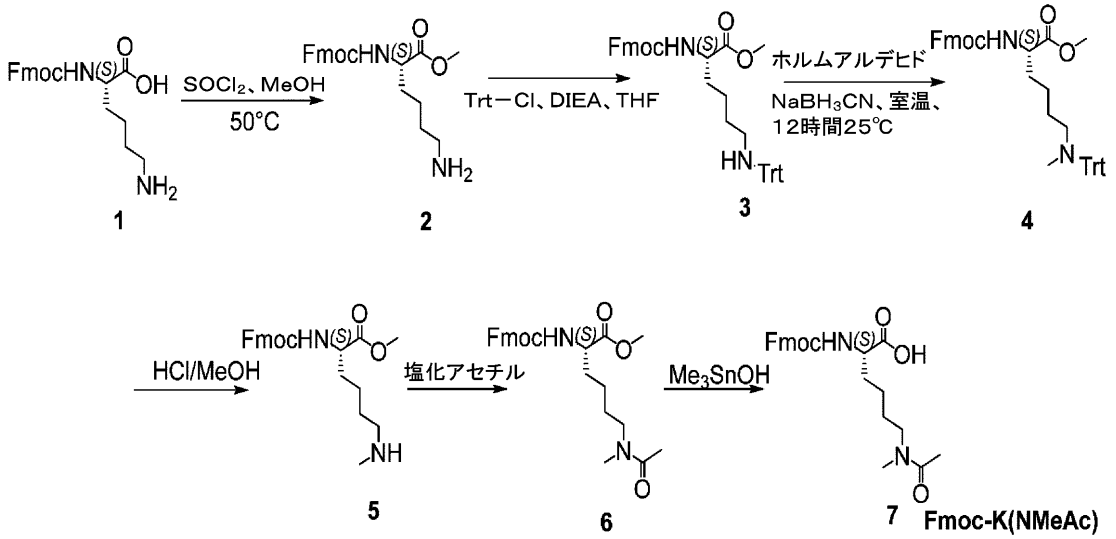
【０３９９】

ｇ．Ｎ２－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｎ６－アセ

チル－Ｎ６－メチル－Ｌ－リジン（リジンＮ－（ＭｅＡｃ）又はＫ（ＮＭｅＡｃ））の合成

【０４００】

【化９】



出発物質１（２１ｇ、５７．０ｍｍｏｌ）及びＭｅＯＨ（３００ｍＬ）を、Ｎ$_2$雰囲気下でフラスコ中で合わせた。塩化チオニル（８．１４ｇ、６８．４ｍｍｏｌ）を２５℃の温度で１５分かけてフラスコに滴下して加え、淡黄色の混合物を得た。混合物を還流で４時間加熱した。得られた黄色溶液を真空中で濃縮した。酢酸エチル（５０ｍＬ）を濃縮した物質に加え、混合物を２５℃で１時間撹拌した。固体を濾過して、粗中間体２（２３ｇ、粗製物）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{22}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_2$Ｏ$_4$の質量計算値：３８２．４５、ｍ／ｚ実測値：３８３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４０１】

１００ｍＬの無水ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の２（６．１ｇ、１４．６ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（４．４１、４３．７ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化トリチル（Ｔｒｔ－Ｃｌ、４．４７ｇ、１６．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（８０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出し、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。合わせた有機抽出物を濾過し、減圧下で濃縮して、粗中間体３を得、これをＦＣＣ（溶離液：石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～１：２）により精製して、３（７ｇ、収率：７６．７％）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{41}$Ｈ$_{40}$Ｎ$_2$Ｏ$_4$の質量計算値：６２４．７７、ｍ／ｚ実測値：６４７．３［Ｍ＋Ｎａ］＋。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．８４（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，９Ｈ），７．２９－７．２０（ｍ，８Ｈ），７．１７－７．０８（ｍ，３Ｈ），４．２９－４．２２（ｍ，２Ｈ），４．２１－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），２．５６－２．５０（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，２Ｈ），１．５５（ｍ，２Ｈ），１．４６－１．３１（ｍ，２Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，２Ｈ）。

【０４０２】

メタノール（１００ｍＬ）中の３（５．２０ｇ、８．３２ｍｍｏｌ）、ホルムアルデヒド（２０．３ｇ、２５０ｍｍｏｌ）及びＮａＢＨ$_3$ＣＮ（２．６２ｇ、４１．６ｍｍｏｌ）の溶液を２５℃で１６時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（２００ｍＬ×３）で抽出し、有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＦＣＣ、溶離液：石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～１：９）によって精製して、４（２．７ｇ、収率：４１．２％

）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{42}H_{42}N_2O_4$の質量計算値：６３８．７９、ｍ／ｚ実測値：６６１．１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０４０３】

中間体４（８０ｇ、１２５ｍｍｏｌ）をＨＣｌ／ＭｅＯＨ（８００ｍＬ）に溶解させ、２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。酢酸エチル（１００ｍＬ）及び石油エーテル（２００ｍＬ）を添加し、反応混合物を２０℃で４時間撹拌した。固体を濾過して、中間体５（６０ｇ、粗製物）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{23}H_{28}N_2O_4$の質量計算値：３９６．４８、ｍ／ｚ実測値：３９７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４０４】

５（１２０ｇ、２７７ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（１２００ｍＬ）中の溶液に、ＴＥＡ（１０７ｇ、８３２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。塩化アセチル（２６．１ｇ、３３３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（３００ｍＬ）で希釈し、CH_2Cl_2（５００ｍＬ×２）で抽出し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。合わせた有機抽出物を濾過し、減圧下で濃縮して、粗中間体６を得、これをＦＣＣ（溶離液：石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～１：２）により精製して、６（６７ｇ、収率：３８．０％）を淡黄色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{25}H_{30}N_2O_5$の質量計算値：４３８．５２、ｍ／ｚ実測値：４３９．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４０５】

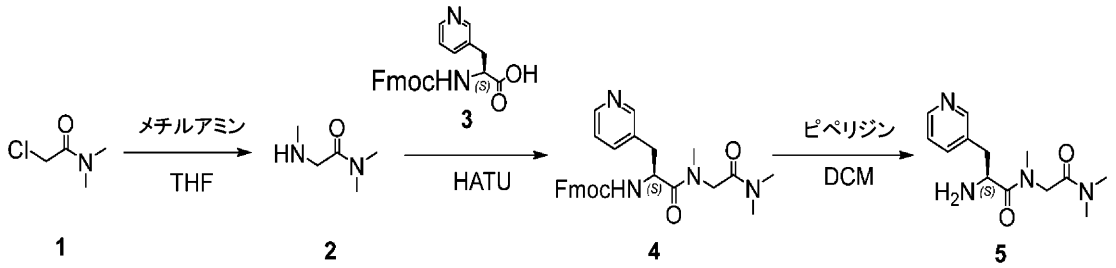
ＤＣＥ（５０ｍＬ）中の溶液６（２．６ｇ、５．９３ｍｍｏｌ）に、Me_3SnOH（１．６１ｇ、８．９０ｍｍｏｌ）を添加し、２０℃で１６時間撹拌した。１Ｍ　ＨＣｌ（５ｍＬ）を０℃で滴下した。混合物を室温で０．５時間撹拌し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をＦＣＣ（溶離液：CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ＝１：０～９５：５）により精製して、７（Ｋ（ＮＭｅＡｃ）、２．０２ｇ、収率：８０．５１％）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{24}H_{28}N_2O_5$の質量計算値：４２４．４９、ｍ／ｚ実測値：４２５．１［Ｍ＋Ｈ］＋。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ７．８９（ｄ，Ｊ＝７．６　Ｈｚ，２Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，２Ｈ），７．６２（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．２８（ｍ，２Ｈ），４．３３－４．１６（ｍ，３Ｈ），３．８９（ｓ，１Ｈ），３．２２（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．７３（ｍ，３Ｈ），１．９４（ｄ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，３Ｈ），１．７７－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．３６（ｍ，２Ｈ），１．２８（ｍ，２Ｈ）。

【０４０６】

ｈ．（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル）－Ｎ－メチル－３－（ピリジン－３－イル）プロパンアミド（ＮＨ２－３Ｐｙａ－Ｓａｒ－ＣＯＮ（Ｍｅ）２）の合成

【０４０７】

【化１０】



１００ｍＬバイアルに出発物質１（１０ｇ、８２．３ｍｍｏｌ）を入れ、メチルアミン（５１．１ｇ、４９４ｍｍｏｌ、エタノール中３０％）の溶液を添加した。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌し、その後、混合物を濃縮して粗中間体２を得た。粗中間体に石油エーテル（３０ｍＬ）を添加し、混合物を２５℃で０．５時間撹拌して、固体を得た。得

られた固体を濾過して、薄黄色固体として２（１０ｇ、粗製物）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δｐｐｍ　９．０９－８．０２（ｍ，２Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），２．９２（ｓ，３Ｈ），２．８７（ｓ，３Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ）。

【０４０８】

ＤＭＦ（９０ｍＬ）中の化合物３（９ｇ、２３．２ｍｍｏｌ）、中間体２（３．２３ｇ、２７．８１ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（７．０３ｇ、６９．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（１０．６ｇ、２７．８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２５℃で２時間撹拌し、次いで、氷水（１００ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（２００ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗中間体４を得、これをＦＣＣ（溶離液：ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$：ＭｅＯＨ＝１：０～９５：５）により精製して、４（１１ｇ、収率：９６．５％）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{28}$Ｈ$_{30}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{4}$の質量計算値：４８６．５６、ｍ／ｚ実測値：４８７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４０９】

ＤＣＭ（４００ｍＬ）中の４（１０．５ｇ、２１．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ピペリジン（５ｍＬ、５０．５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下にて室温で１６時間撹拌し、次いで、これを真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（溶離液：ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$：ＭｅＯＨ＝１：０～９５：５）により精製して、粗生成物５（５．５ｇ、不純）を淡黄色固体として得た。次いで、粗生成物を、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｎｉｍｉ　ＮＸ　Ｃ１８（１５０＊４０ｍｍ＊５ｕｍ）（溶離液：１％～２５％（ｖ／ｖ）水（０．０４％　ＮＨ$_{3}$Ｈ$_{2}$Ｏ＋１０ｍＭ　ＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$）－ＭｅＣＮを使用する分取ＨＰＬＣによって精製して、純粋な生成物を得た。純粋な画分を収集し、凍結乾燥してさせて乾燥状態とし、５（ＮＨ２－３Ｐｙａ－Ｓａｒ－ＣＯＮ（Ｍｅ）$_{2}$、３．６ｇ、収率：６２．７％）をゴム状液体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{13}$Ｈ$_{20}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{2}$の質量計算値：２６４．３２、ｍ／ｚ実測値：２６５．１［Ｍ＋Ｈ］＋。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）δｐｐｍ　８．４４－８．２２（ｍ，２Ｈ），７．７６－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．３４（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．１９（ｍ，１Ｈ），４．１８－３．９６（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｍ，３Ｈ），２．９２－２．８５（ｍ，６Ｈ），２．７７（ｍ，２Ｈ）。

【０４１０】

ｉ．置換トリプトファンの合成

７－メチルトリプトファンの合成。７－メチルトリプトファンは、商業的供給源から購入した。更に、以下に記載する方法のうちの１つに従って化合物を合成することができる。

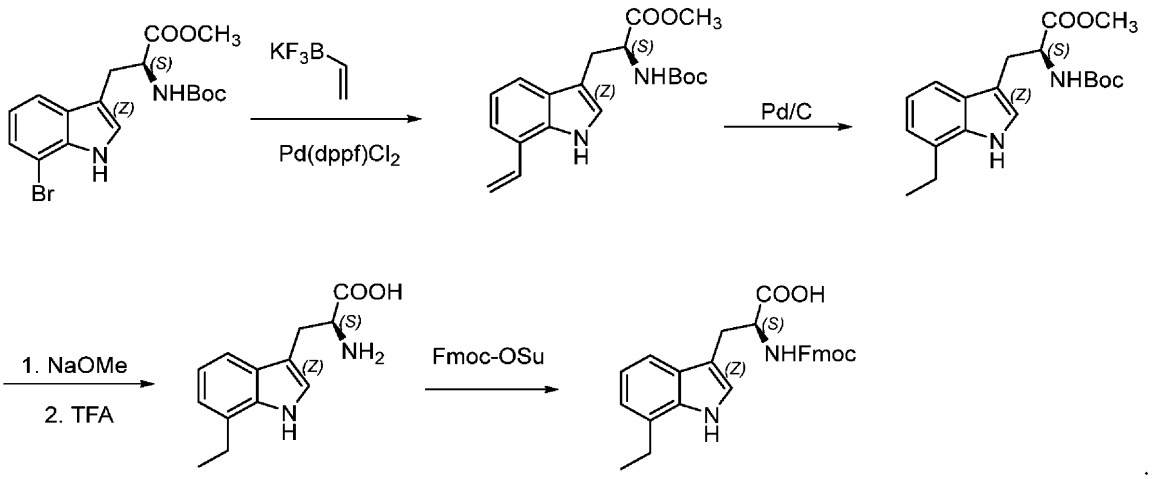
【０４１１】

７－エチルトリプトファンの合成。スキーム１に示す方法に従って、７－エチルトリプトファンを合成した。

【０４１２】

【化１１】

スキーム1



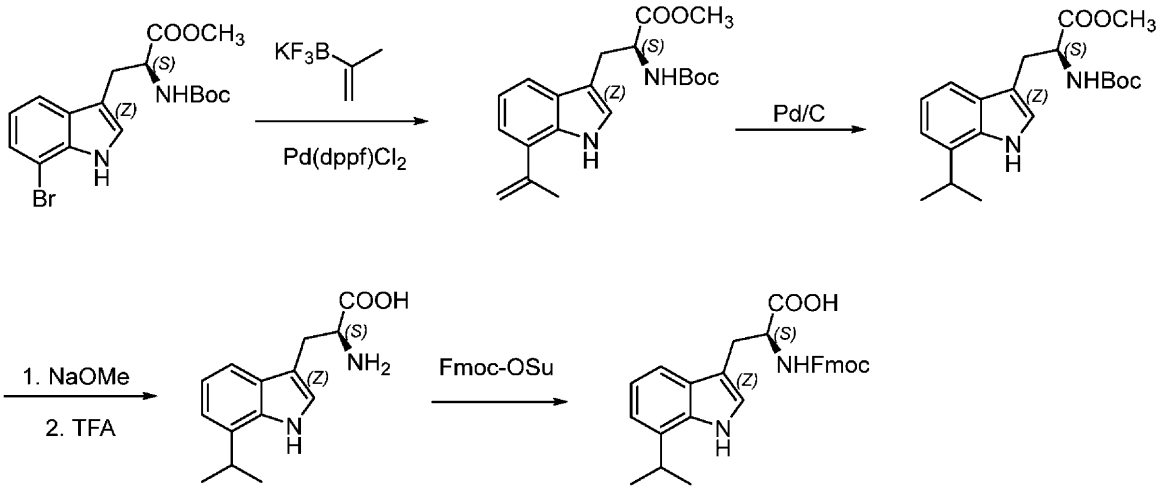
【０４１３】

７－イソプロピルトリプトファンの合成。スキーム２に示す方法に従って、７－イソプロピルトリプトファンを合成した。

【０４１４】

【化１２】

スキーム2



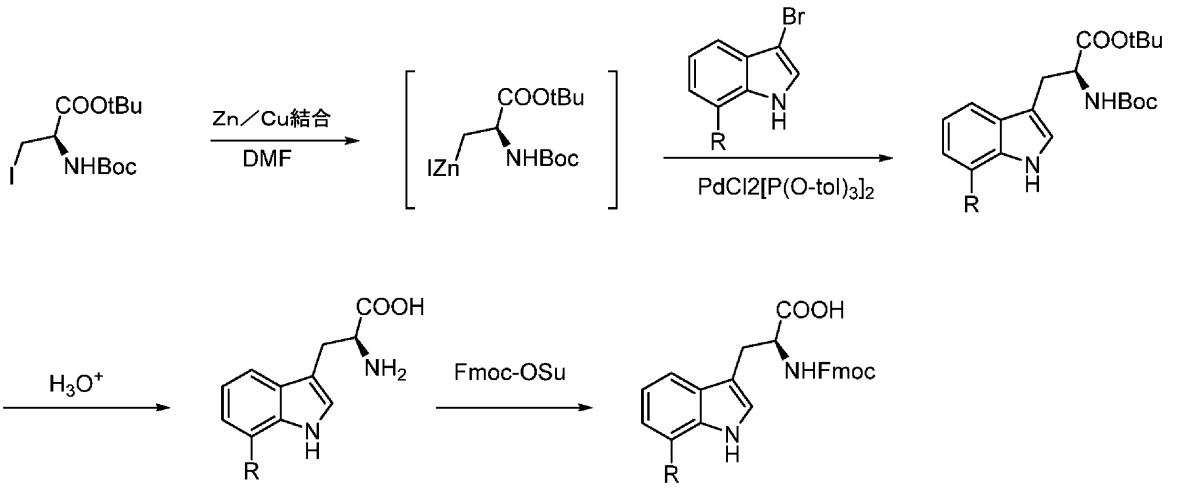
【０４１５】

追加の７－置換トリプトファンの合成。スキーム３Ａに示す方法に従って、追加の７－置換トリプトファンを合成したか、又は合成することができる。

【０４１６】

【化１３】

スキーム3A



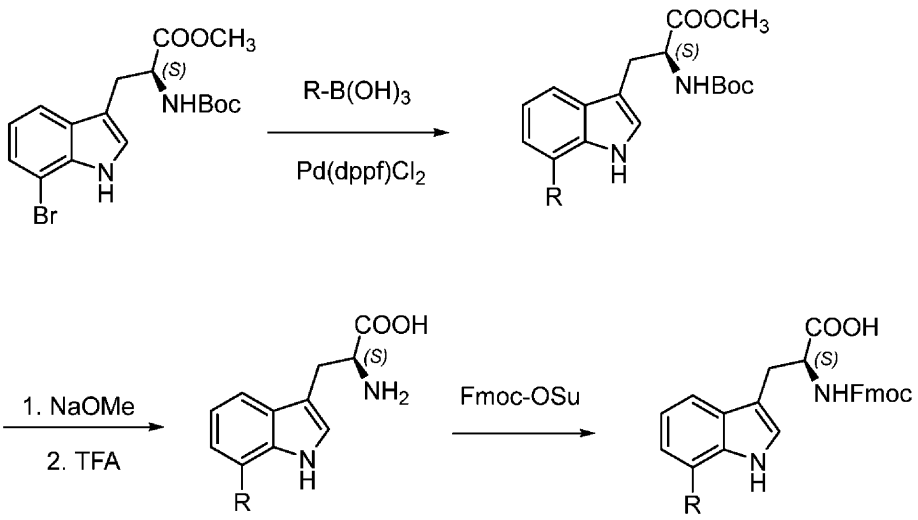
Ｒは、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、又はアルコキシである。

７－アリール置換トリプトファンの合成。スキーム３Ｂに示す方法に従って、７－アリール置換トリプトファンを合成したか、又は合成することができる。

【０４１７】

【化１４】

スキーム3B



Ｒは、非置換の、又はハロ、アルキル、シアノ、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたアリールである。

【０４１８】

具体的な代表的なＲ基は、フェニル又は３－Ｍｅ－フェニルから選択される。

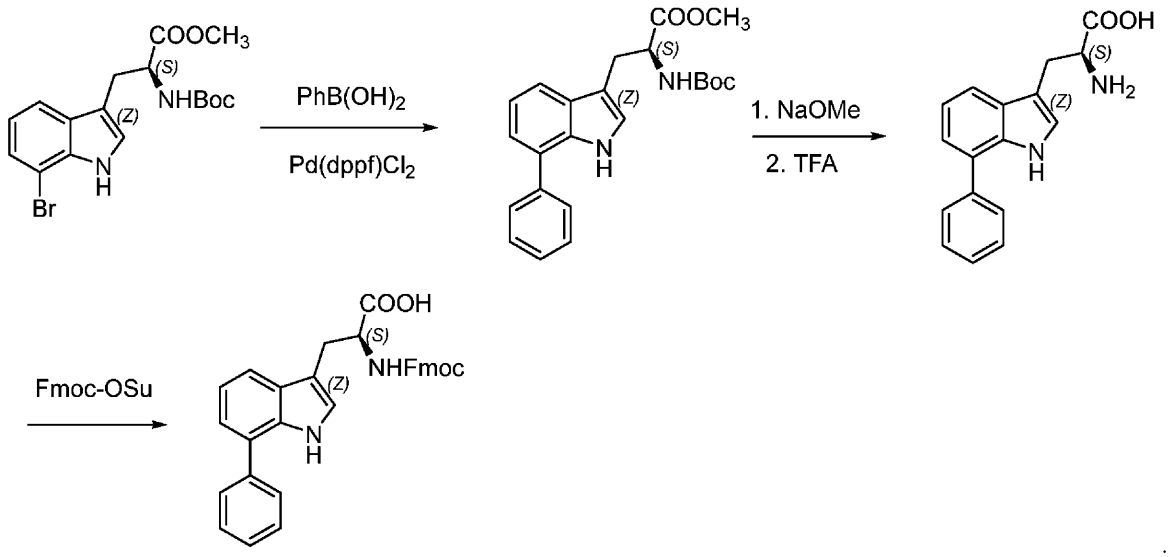
【０４１９】

７－フェニル置換トリプトファンの合成。スキーム４に示す方法に従って、７－フェニル置換トリプトファンを合成したか、又は合成することができる。

【０４２０】

【化１５】

スキーム4



【０４２１】

アリールボロン酸との鈴木カップリング。乾燥トルエン（３０ｍＬ）中（Ｓ）－メチル３－（７－ブロモ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノエート（４．０ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）を窒素で１０分間パージした。１０ｍＬの水中K_2CO_3（２．０ｇ、１５．０ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、フェニルボロン酸（１．４７ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を窒素で１０分間パージした。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．ＤＣＭ（０．５８ｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、エタノール（１０ｍＬ）、及びＴＨＦ（２０ｍＬ）を添加し、反応混合物を８時間撹拌しながら１００°Ｃに加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をＤＣＭ（２００ｍＬ）に溶解させた。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を６０～１２０メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物（３．６ｇ、９０％）を泡状固形物として得た。

【０４２２】

加水分解。ＴＨＦ／ＭｅＯＨ／水（４：１：１）中（Ｓ）－メチル２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（７－フェニル－１Ｈ－インドール－３－イル）プロパノエート（３．６ｇ、９．１ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化リチウム（１．１５ｇ、２７．３ｍｍｏｌ）を添加し、溶液を一晩撹拌した。溶液を濃縮して溶媒を除去し、十分な水で希釈し、１０％クエン酸で酸性化した。生成物を含有する水層を酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して所望の生成物（３．３ｇ、９５％）を得た。

【０４２３】

Ｂｏｃ脱保護。ジクロロメタン（１３ｍＬ）中（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（７－フェニル－１Ｈ－インドール－３－イル）プロパン酸（３．３ｇ、８．６ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、トリフルオロ酢酸（６．６ｍＬ）を添加し、溶液を室温で６時間撹拌した。溶液を蒸発乾固させ、ジクロロメタン（１０ｍＬ）に再溶解させ、ＨＣｌ／エーテルで処理し、濃縮した。粗塩酸塩をＭＴＢＥ（２５ｍＬ）に懸濁させ、３０分間撹拌し、濾過して、Ｓ）－２－アミノ－３－（７－フェニル－１Ｈ－インドール－３－イル）プロパン酸塩酸塩（１．８ｇ、６６％）を得た。

【０４２４】

Ｆｍｏｃ保護。ＴＨＦ／水（４５ｍＬ：１３ｍＬ）中（Ｓ）－２－アミノ－３－（７－フェニル－１Ｈ－インドール－３－イル）プロパン酸塩酸塩（１．８ｇ、５．７ｍｍｏｌ

）の溶液に、重炭酸ナトリウム（１．９２ｇ、２２．８ｍｍｏｌ）、次いで、Ｎ－（９－フルオレニルメトキシカルボニルオキシ）スクシンイミド（１．９２ｇ、５．７ｍｍｏｌ）を少しずつ添加した。得られた混合物を一晩撹拌し、濃縮して、ＴＨＦを除去した。残渣を十分な水で希釈し、２Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、残渣を２０％ＭＴＢＥ／ヘキサンに懸濁させて、所望の生成物（２．６ｇ、９２％）を得た。

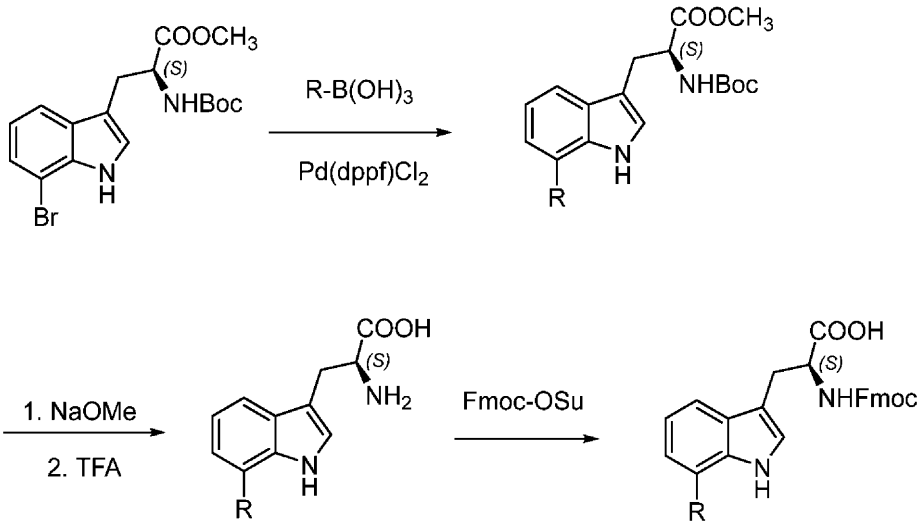
【０４２５】

７－ヘテロアリール置換トリプトファンの合成。スキーム５に示す方法に従って、７－ヘテロアリール置換トリプトファンを合成したか、又は合成することができる。

【０４２６】

【化１６】

スキーム5



［式中、Ｒは、非置換の、又はハロ、ハロ、アルキル、シアノ、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシで置換されたヘテロアリールである］。

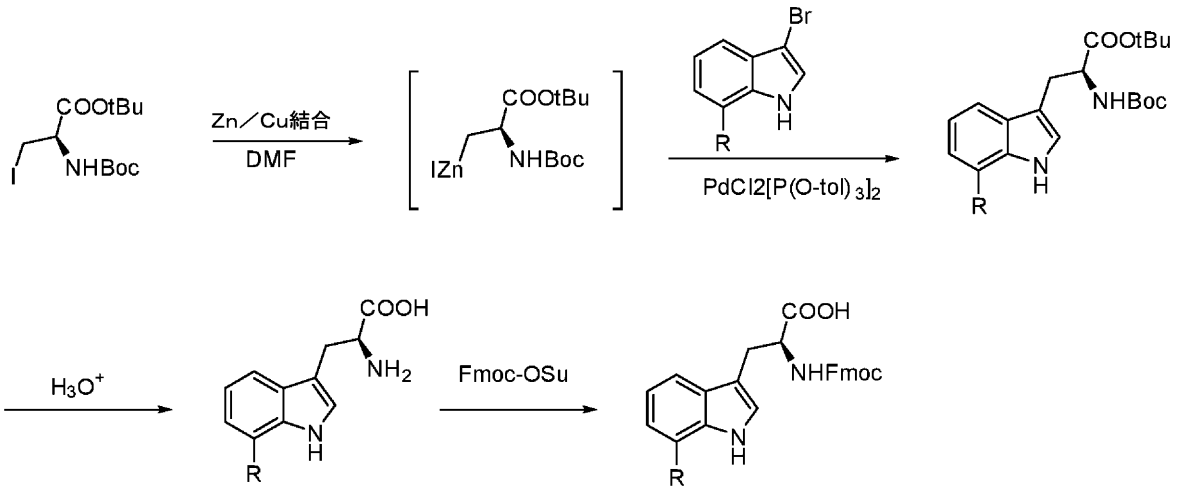
【０４２７】

７－ヘテロシクロアルキル置換トリプトファンの合成。スキーム６に示す方法に従って、７－ヘテロシクロアルキル置換トリプトファンを合成したか、又は合成することができる。

【０４２８】

【化１７】

スキーム6



Ｒは、非置換の、又はアルキルもしくはハロで置換されたヘテロシクロアルキルである。

【０４２９】

具体的な代表的なＲ基は、チエニル、ピリジル、ピペリジニル、及びモルホリニルから選択される。

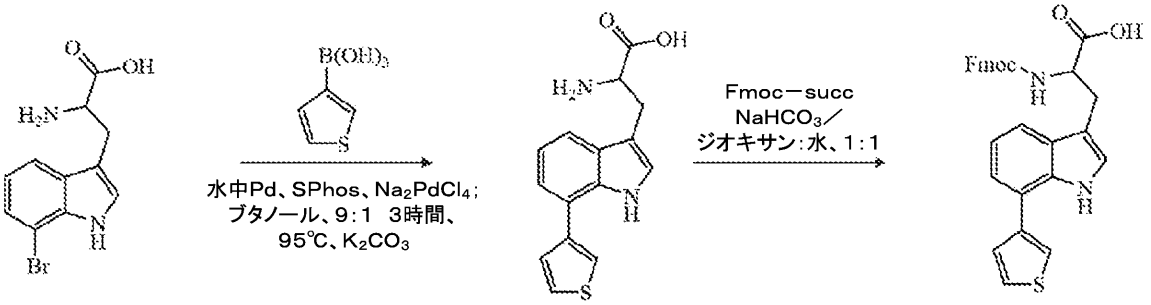
【０４３０】

７－チエニル（チオフェニル）置換トリプトファンの合成。スキーム７に示す方法に従って、７－チエニル（チオフェニル）置換トリプトファンを合成したか、又は合成することができる。

【０４３１】

【化１８】

スキーム7



【０４３２】

Ｆｒｅｓｅ ｅｔ ａｌ．（ＣｈｅｍＣａｔＣｈｅｍ ２０１６，８，１７９９－１８０３）によって記載された改変アプローチを使用して、鈴木－宮浦クロスカップリング反応を行った。ブーフヴァルトリガンドＳＰｈｏｓと組み合わせてＰｄ源としてＮａ$_2$ＰｄＣｌ$_4$を使用する。この系は、低温であっても優れた結果で困難な基質の組み合わせを触媒することが知られている。本発明者らの場合には、７ブロモＴｒｐとボロン酸との鈴木－宮浦クロスカップリング反応から所望の生成物が得られ、その後、これをＦｍｏｃ－ＯＳｕを使用して保護した。

【０４３３】

Ｌ－７－（チオフェン－３－イル）－トリプトファン：７－ブロモ－Ｌ－トリプトファン（０．２８３ｇ、１ｍｍｏｌ）、チオフェン－３－ボロン酸酸（０．３８３ｇ、３．０

０ｍｍｏｌ、３当量）、及びK_2CO_3（１０当量）をフラスコに入れ、N_2でパージした。脱気した水：１－ブタノール（９：１、３０ｍＬ）をシリンジを介して添加し、反応物を９５℃で撹拌した。反応を開始させるために、ＳＰｈｏｓ（６．２ｍｇ、１５モル％）及びNa_2Cl_4Pd（１５．２ｍｇ、５モル％）を、Ｐｄ塩及びリガンドを４０℃で１０分間予め加温した後に混合物に移した。

【０４３４】

完了してから、水性反応物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌを滴下することによって溶液をｐＨ１．０に酸性化した。沈殿したパラジウムブラックを濾過（Ｗｈａｔｍａｎ、孔径２０μｍ）によって除去し、濾液を凍結乾燥させた。最後に、得られた粗生成物を、５０ｍＬ／分の流量でＣ１８カラム（５μｍ、２５０×５０ｍｍ）を用いた分取逆相高速液体クロマトグラフィー（ＲＰ－ＨＰＬＣ）によって精製した。緩衝液Ａ中Ｂの線形勾配を使用して分離を達成した（緩衝液Ａ：水性０．０５％ＴＦＡ；緩衝液Ｂ：０．０４３％ＴＦＡ、水中９０％アセトニトリル）。１ｍＬ／分の流量でＣ１８カラム（３μｍ、５０×２ｍｍ）を使用して、分析をモニタリングし、実施した。次いで、純粋な生成物を含有する画分を凍結乾燥機で凍結乾燥させた。収量１０４ｍｇ（収率３６％）。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２８７．０８［Ｍ＋Ｈ］＋（Ｃ１５Ｈ１５Ｏ２ＮＳの質量計算値：２８７．１２）。

【０４３５】

Ｆｍｏｃ－Ｌ－７－（チオフェン－３－イル）－トリプトファン：アミノ酸、Ｌ－７－（チオフェン－３－イル）－トリプトファン（３１．５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を、撹拌しながら水及び重炭酸ナトリウム（２当量）に溶解させた。得られた溶液を５℃に冷却し、Ｆｍｏｃ－ＯＳｕ（４４．５３ｍｇ、１．０５当量）をジオキサン溶液としてゆっくりと添加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌し、一晩で室温まで加温した。次いで、水を添加し、水層をＥｔＯＡｃで２回抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液で２回逆抽出した。合わせた水層を１０％ＨＣｌでｐＨ１．０に酸性化し、次いで、ＥｔＯＡｃで３回抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（硫酸ナトリウム）、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、（トルエン、酢酸エチル、（１：１）、１％酢酸）を使用したフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ２）によって精製した。収量５０ｍｇ（収率８９％）。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ５０９．１０［Ｍ＋Ｈ］＋（Ｃａｌｃｄ．Ｃ１５Ｈ１５Ｏ２ＮＳの質量計算値：５０８．５９）。

【０４３６】

組立

様々な機器で標準的なＦｍｏｃベースの固相合成を使用してペプチドを組み立てた。一般的に、ペプチド配列を以下のように組み立てた：各反応バイアル中の樹脂をＤＭＦで２回洗浄し、続いて２０％の４－メチルピペリジン又は２０％ピペリジン（Ｆｍｏｃ脱保護）で処理した。次いで、樹脂を濾過し、ＤＭＦで洗浄し、４－メチルピペリジン又はピペリジンで再処理した。樹脂を再びＤＭＦで洗浄し、続いてアミノ酸及び連結試薬を添加した。指示された時間の間の頻繁な撹拌の後、樹脂を濾過し、ＤＭＦで洗浄した。本発明の典型的なペプチドの場合、いくつかのアミノ酸について二重連結を行った。連結反応が完了した後、次のアミノ酸連結に進む前に、樹脂をＤＭＦで洗浄した。

【０４３７】

オレフィンを形成するための閉環メタセシス

閉環メタセシスの一例として、樹脂（１００μｍｏｌ）を２ｍＬのＤＣＭ（３×１分）で洗浄し、次いで、２ｍＬのＤＣＥ（３×１分）で洗浄した後、ＤＣＥ中グラブス第一世代触媒の６ｍＭ溶液の２ｍＬの溶液（４．９４ｍｇ　ｍＬ－１；樹脂置換に関して２０モル％）で処理した。溶液を窒素下で一晩（１２時間）還流した後、液切りした。樹脂をＤＭＦ（各４ｍＬ）；ＤＣＭ（４ｍＬ）で３回洗浄した後、乾燥させ、切断した。

【０４３８】

切断

ペプチドの組み立てが完了した後、試薬Ｋ（８２．５％トリグルオロ酢酸、５％水、５

％チオアニソール、５％フェノール、２．５％　１，２－エタンジチオール）などの切断試薬で処理することによって、ペプチドを樹脂から切断した。切断試薬は、樹脂、並びに残りの全ての側鎖保護基からペプチドを成功裏に切断することができた。

【０４３９】

切断されたペプチドを冷ジエチルエーテルに沈殿させ、続いて、エチルエーテルで２回洗浄した。濾液を捨て、冷エーテルの第２のアリコートを添加し、手順を繰り返した。粗ペプチドをアセトニトリル：水（１％　ＴＦＡを含む７：３）の溶液に溶解させ、濾過した。次いで、精製する前にエレクトロスプレーイオン化質量分析（electrospray ionization mass spectrometry、ＥＳＩ－ＭＳ）（Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ／Ｗａｔｅｒｓ　ＺＱ）を使用して、直鎖ペプチドの品質を検証した。

【０４４０】

酸化を介したジスルフィド結合形成

遊離チオール（例えば、ジＰｅｎ）を含有するペプチドを、一般的なＦｍｏｃ－ＳＰＰＳ手順に従って、Ｒｉｎｋ　Ａｍｉｄｅ－ＭＢＨＡ樹脂において組み立てた。切断試薬９０％トリフルオロ酢酸、５％水、２．５％　１，２－エタンジチオール、２．５％トリイソプロピルシラン）で処理することによって、ペプチドを樹脂から切断した。切断されたペプチドを冷ジエチルエーテルに沈殿させ、続いて、エチルエーテルで２回洗浄した。濾液を捨て、冷エーテルの第２のアリコートを添加し、手順を繰り返した。粗ペプチドをアセトニトリル：水（１％　ＴＦＡを含む７：３）の溶液に溶解させ、濾過して、所望の酸化されていないペプチド粗ペプチドを得た。

【０４４１】

一般的に、Ｘ４及びＸ９がＣｙｓ、ａＭｅＣｙｓ、Ｐｅｎ、ｈＣｙｓ、（Ｄ）Ｐｅｎ、（Ｄ）Ｃｙｓ、又は（Ｄ）ｈＣｙｓのいずれかを有する粗切断ペプチドを、２０ｍＬの水：アセトニトリルに溶解させた。次いで、黄色が持続するようになるまで、撹拌しながら酢酸中の飽和ヨウ素を滴下した。溶液を１５分間撹拌し、反応を分析ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳでモニタリングした。反応が完了したら、溶液が透明になるまで固体アスコルビン酸を添加した。次いで、最初に水で希釈した後、逆相ＨＰＬＣ機器（条件の一例としては、Ｌｕｎａ　Ｃ１８支持体、１０ｕ、１００Ａ、移動相Ａ：０．１％ＴＦＡを含有する水、移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡを含有するアセトニトリル（Acetonitrile、ＡＣＮ）、勾配は５％Ｂで開始し、１５ｍＬ／分の流速で６０分かけて５０％Ｂに変化させる）にロードすることによって、溶媒混合物を精製した。次いで、純粋な生成物を含有する画分を凍結乾燥機で凍結乾燥させた。

【０４４２】

チオエーテル結合形成

遊離チオール（例えば、Ｃｙｓ）及びｈＳｅｒ（ＯＴＢＤＭＳ）を含有するペプチドを、一般的なＦｍｏｃ－ＳＰＰＳ手順に従って、Ｒｉｎｋ　Ａｍｉｄｅ－ＭＢＨＡ樹脂において組み立てた。塩素化は、ＤＣＭ中にPPh_3（１０当量）及びCl_3CCN（１０当量）を含む樹脂を２時間処理することによって実行した。ペプチドを、切断試薬９０％のトリフルオロ酢酸、５％の水、２．５％の１，２－エタンジチオール、２．５％のトリイソプロピルシランで処理することによって樹脂から切断した。切断されたペプチドを冷ジエチルエーテルに沈殿させ、続いて、エチルエーテルで２回洗浄した。濾液を捨て、冷エーテルの第２のアリコートを添加し、手順を繰り返した。粗ペプチドをアセトニトリル：水（１％　ＴＦＡを含む７：３）の溶液に溶解させ、濾過して、所望の環化されていない粗ペプチドを得た。

【０４４３】

Ｘ４及びＸ９位置又はＸ９及びＸ４位置のいずれかに遊離チオール（例えば、Ｃｙｓ、Ｐｅｎ、ａＭｅＣｙｓ、ｈＣｙｓ、（Ｄ）Ｐｅｎ、（Ｄ）Ｃｙｓ、又は（Ｄ）ｈＣｙｓ、及びアルキルハロゲン化物（ｈＳｅｒ（Ｃｌ））を有する粗ペプチドを、０．１Ｍ　ＴＲＩＳ緩衝液ｐＨ８．５に溶解させた。室温で一晩環化を行った。次いで、最初に水で２倍希釈した後、逆相ＨＰＬＣ機器（Ｌｕｎａ　Ｃ１８支持体、１０ｕ、１００Ａ、移動相Ａ

：０．１％ＴＦＡを含有する水、移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡを含有するアセトニトリル（ＡＣＮ）、勾配は５％Ｂで開始し、１５ｍＬ／分の流速で６０分かけて５０％Ｂに変化させる）にロードすることによって、溶媒混合物を精製した。次いで、純粋な生成物を含有する画分を凍結乾燥機で凍結乾燥させた。

【０４４４】

精製

分析及び精製のカラム及び方法は様々であり、当技術分野で公知である。例えば、Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８カラム（４．６ｍｍ×２５０ｍｍ）（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ）で、分析逆相高性能液体クロマトグラフィー（high performance liquid chromatography、ＨＰＬＣ）を行った。Ｇｅｍｉｎｉ　１０μｍ　Ｃ１８カラム（２２ｍｍ×２５０ｍｍ）（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ）又はＪｕｐｉｔｅｒ（登録商標）１０μｍ、３００オングストローム（Å）Ｃ１８カラム（２１．２ｍｍ×２５０ｍｍ）（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ）で、半分取逆相ＨＰＬＣを行った。１ｍＬ／分（分析）及び１５ｍＬ／分（分取）の流速で、緩衝液Ａ中Ｂの線形勾配（移動相Ａ：０．１５％ＴＦＡを含有する水、移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡを含有するアセトニトリル（ＡＣＮ））を使用して、分離を達成した。１ｍＬ／分（分析）及び１５ｍＬ／分（分取）の流速で、緩衝液Ａ中Ｂの線形勾配（移動相Ａ：０．１５％ＴＦＡを含有する水、移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡを含有するアセトニトリル（ＡＣＮ））を使用して、分離を達成した。

【０４４５】

実施例１Ｂ．ａｃ－Ｐｅｎ（１：３）－Ｅ－Ｔ－Ｔｒｐ＿７Ｍｅ－Ｌｙｓ＿Ａｃ－Ｐｅｎ（１：３）－Ｐｈｅ＿４＿２ａｅ－Ｎａｌ－ＴＨＰ－Ｌｙｓ＿Ａｃ－Ｎ－Ｈ－Ｓａｒ－ａｍ（中間体ペプチド）

中間体ペプチドのＴＦＡ（トリフルオロ酢酸）塩を０．１ｍｍｏｌスケールで合成した。完了すると、６０ｍｇの純度約９５％の中間体ペプチドが白色粉末として単離され、全収率約３０％を示した。

【０４４６】

中間体ペプチドを、Ｐｒｏｔｅｉｎ　ＴｅｃｈｎｏｌｏｇｙのＳｙｍｐｈｏｎｙ多チャネル合成機でＭｅｒｒｉｆｉｅｌｄ固相合成技術を用いて合成し、標準的なＦｍｏｃ保護合成条件を用いてＲｉｎｋ　Ａｍｉｄｅ　ＭＢＨＡ（１００～２００メッシュ、０．８ｍｍｏｌ／ｇ）樹脂上で構築した。構築されたペプチドを、強酸での切断、続いて、沈殿によって、樹脂及び保護基から単離した。次いで、粗精製のリーンペプチドを環化し、逆相高速液体クロマトグラフィー（ＲＰ－ＨＰＬＣ）によって精製した。純粋な画分の凍結乾燥により、中間体ペプチド２の最終生成物を得た。

【０４４７】

膨潤樹脂：１２５ｍｇのＲｉｎｋ　Ａｍｉｄｅ　ＭＢＨＡ樹脂（０．１ｍｍｏｌ、０．８ｍｍｏｌ／ｇローディング）を２５ｍＬ反応容器（Ｓｙｍｐｈｏｎｙペプチド合成機用）に移した。樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦで膨潤させた（３×１０分）。

【０４４８】

ステップ１：Ｆｍｏｃ－Ｓａｒ－ＯＨ（Ｆｍｏｃ－Ｎ－メチルグリシン）の連結：Ｆｍｏｃ基の脱保護を、膨潤したＲｉｎｋ　Ａｍｉｄｅ樹脂に対して、それぞれ５分間及び１０分間、ＤＭＦ中２０％ピペリジン２．５ｍＬで２回処理することによって達成した。脱保護後、樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄し、続いて２．５ｍＬのアミノ酸Ｆｍｏｃ－Ｓａｒ－ＯＨのＤＭＦ溶液（２００ｍＭ）及び２．５ｍＬの連結試薬ＨＢＴＵ－ＤＩＥＡ混合物のＤＭＦ溶液（２００及び２２０ｍＭ）を添加した。連結反応物を１時間混合し、濾過し、１回繰り返した（二重連結）。連結反応が完了した後、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、樹脂を６．２５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄した。

【０４４９】

ステップ２：Ｆｍｏｃ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）－ＯＨの連結：樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄し、２．５ｍＬの２０％ピペリジンのＤＭＦ溶液でそれぞれ５分

間及び１０分間の２回処理することにより、Ｓａｒ－Ｒｉｎｋ　Ａｍｉｄｅ樹脂のＮ末端からＦｍｏｃ基を除去した。脱保護後、樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄し、続いて２．５ｍＬのアミノ酸Ｆｍｏｃ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）－ＯＨのＤＭＦ溶液（２００ｍＭ）及び２．５ｍＬの連結試薬ＨＢＴＵ－ＤＩＥＡ混合物のＤＭＦ溶液（２００及び２２０ｍＭ）を添加した。連結反応物を１時間混合し、濾過し、１回繰り返した（二重連結）。連結反応が完了した後、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、樹脂を６．２５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄した。

【０４５０】

ステップ３：Ｆｍｏｃ－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨの連結：樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄し、２．５ｍＬの２０％ピペリジンのＤＭＦ溶液でそれぞれ５分間及び１０分間の２回処理することにより、Ｈｉｓ－Ｓａｒ－Ｒｉｎｋ　Ａｍｉｄｅ樹脂のＮ末端からＦｍｏｃ基を除去した。脱保護後、樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄し、続いて２．５ｍＬのアミノ酸Ｆｍｏｃ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）－ＯＨのＤＭＦ溶液（２００ｍＭ）及び２．５ｍＬの連結試薬ＨＢＴＵ－ＤＩＥＡ混合物のＤＭＦ溶液（２００及び２２０ｍＭ）を添加した。連結反応物を１時間混合し、濾過し、１回繰り返した（二重連結）。連結反応が完了した後、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、樹脂を６．２５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄した。

【０４５１】

ステップ４：Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－ＯＨの連結：樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄し、２．５ｍＬの２０％ピペリジンのＤＭＦ溶液でそれぞれ５分間及び１０分間の２回処理することにより、Ａｓｎ－Ｈｉｓ－Ｓａｒ－Ｒｉｎｋ　Ａｍｉｄｅ樹脂のＮ末端からＦｍｏｃ基を除去した。脱保護後、樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄し、続いて２．５ｍＬのアミノ酸Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－ＯＨのＤＭＦ溶液（２００ｍＭ）及び２．５ｍＬの連結試薬ＨＢＴＵ－ＤＩＥＡ混合物のＤＭＦ溶液（２００及び２２０ｍＭ）を添加した。連結反応物を１時間混合し、濾過し、１回繰り返した（二重連結）。連結反応が完了した後、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、樹脂を６．２５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄した。

【０４５２】

ステップ５：Ｆｍｏｃ－ＴＨＰ－ＯＨ（Ｆｍｏｃ－４－アミノ－テトラヒドロピラン－４－カルボン酸）の連結：樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦで洗浄し（３×０．１分）、２．５ｍＬの２０％ピペリジンのＤＭＦ溶液でそれぞれ５分間及び１０分間の２回処理することにより、Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ａｓｎ－Ｈｉｓ－Ｓａｒ－Ｒｉｎｋ　Ａｍｉｄｅ樹脂のＮ末端からＦｍｏｃ基を除去した。脱保護後、樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄し、続いて２．５ｍＬのアミノ酸Ｆｍｏｃ－ＴＨＰ－ＯＨのＤＭＦ溶液（１００ｍＭ）及び１．２５ｍＬの連結試薬ＨＢＴＵ－ＤＩＥＡ混合物のＤＭＦ溶液（２００及び２２０ｍＭ）を添加した。連結反応物を１時間混合し、濾過し、１回繰り返した（二重連結）。連結反応が完了した後、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、樹脂を６．２５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄した。

【０４５３】

ステップ６：Ｆｍｏｃ－２Ｎａｌ－ＯＨ（Ｆｍｏｃ－３－（２－ナフチル）－Ｌ－アラニン）の連結：樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦで洗浄し（３×０．１分）、ＤＭＦ中２０％ピペリジン２．５ｍＬでそれぞれ５分間及び１０分間の２回処理することにより、ＴＨＰ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ａｓｎ－Ｈｉｓ－Ｓａｒ－Ｒｉｎｋ　Ａｍｉｄｅ樹脂のＮ末端からＦｍｏｃ基を除去した。脱保護後、樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄し、続いて２．５ｍＬのアミノ酸Ｆｍｏｃ－２Ｎａｌ－ＯＨのＤＭＦ溶液（２００ｍＭ）及び２．５ｍＬの連結試薬ＨＢＴＵ－ＤＩＥＡ混合物のＤＭＦ溶液（２００及び２２０ｍＭ）を添加した。連結反応物を１時間混合し、濾過し、１回繰り返した（二重連結）。連結反応が完了した後、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、樹脂を６．２５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄した。

【０４５４】

ステップ７：Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ＿４＿２ａｅ－ＯＨ（Ｆｍｏｃ－４－［２－（Ｂｏｃ－アミノ）エトキシ］－Ｌ－フェニルアラニン）の連結：樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦで洗浄し（３×０．１分）、ＤＭＦ中２０％ピペリジン２．５ｍＬでそれぞれ５分間及び１０分間の２回処理することにより、２Ｎａｌ－ＴＨＰ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ａｓｎ－Ｈｉｓ－Ｓａｒ－Ｒｉｎｋ　Ａｍｉｄｅ樹脂のＮ末端からＦｍｏｃ基を除去した。脱保護後、樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄し、続いて２．５ｍＬのアミノ酸Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ＿４＿２ａｅ－ＯＨのＤＭＦ溶液（１００ｍＭ）及び１．２５ｍＬの連結試薬ＨＢＴＵ－ＤＩＥＡ混合物のＤＭＦ溶液（２００及び２２０ｍＭ）を添加した。連結反応物を１時間混合し、濾過し、１回繰り返した（二重連結）。連結反応が完了した後、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、樹脂を６．２５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄した。

【０４５５】

ステップ８：Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｐｅｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨ（Ｆｍｏｃ－Ｓ－トリチル－Ｌ－ペニシラミン）の連結：樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄し、２．５ｍＬのＤＭＦ中２０％ピペリジンでそれぞれ５分間及び１０分間の２回処理することにより、Ｐｈｅ＿４＿ａｅ－２Ｎａｌ－ＴＨＰ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ａｓｎ－Ｈｉｓ－Ｓａｒ－Ｒｉｎｋ　Ａｍｉｄｅ樹脂のＮ末端からＦｍｏｃ基を除去した。脱保護後、樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄し、続いて２．５ｍＬのアミノ酸Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｐｅｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨのＤＭＦ溶液（１００ｍＭ）及び１．２５ｍＬの連結試薬ＨＢＴＵ－ＤＩＥＡ混合物のＤＭＦ溶液（２００及び２２０ｍＭ）を添加した。連結反応物を１時間混合し、濾過し、１回繰り返した（二重連結）。連結反応が完了した後、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、樹脂を６．２５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄した。

【０４５６】

ステップ９：Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－ＯＨの連結：樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄し、２．５ｍＬの２０％ピペリジンのＤＭＦ溶液でそれぞれ５分間及び１０分間の２回処理することにより、Ｐｅｎ－Ｐｈｅ＿４＿ａｅ－２Ｎａｌ－ＴＨＰ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ａｓｎ－Ｈｉｓ－Ｓａｒ－Ｒｉｎｋ　Ａｍｉｄｅ樹脂のＮ末端からＦｍｏｃ基を除去した。脱保護後、樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄し、続いて２．５ｍＬのアミノ酸Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－ＯＨのＤＭＦ溶液（２００ｍＭ）及び２．５ｍＬの連結試薬ＨＢＴＵ－ＤＩＥＡ混合物のＤＭＦ溶液（２００及び２２０ｍＭ）を添加した。連結反応物を１時間混合し、濾過し、１回繰り返した（二重連結）。連結反応が完了した後、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、樹脂を６．２５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄した。

【０４５７】

ステップ１０：Ｆｍｏｃ－Ｔｒｐ－７Ｍｅ－ＯＨの連結：樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄し、２．５ｍＬの２０％ピペリジンのＤＭＦ溶液でそれぞれ５分間及び１０分間の２回処理することにより、Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ｐｅｎ－Ｐｈｅ＿４＿ａｅ－２Ｎａｌ－ＴＨＰ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ａｓｎ－Ｈｉｓ－Ｓａｒ－Ｒｉｎｋ　Ａｍｉｄｅ樹脂のＮ末端からＦｍｏｃ基を除去した。脱保護後、樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄し、続いて２．５ｍＬのアミノ酸Ｆｍｏｃ－Ｔｒｐ＿７Ｍｅ－ＯＨのＤＭＦ溶液（１００ｍＭ）及び１．２５ｍＬの連結試薬ＨＢＴＵ－ＤＩＥＡ混合物のＤＭＦ溶液（２００及び２２０ｍＭ）を添加した。連結反応物を１時間混合し、濾過し、１回繰り返した（二重連結）。連結反応が完了した後、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、樹脂を６．２５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄した。

【０４５８】

ステップ１１：Ｆｍｏｃ－Ｔｈｒ（ｔＢｕ）－ＯＨの連結：樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦで洗浄し（３×０．１分）、２．５ｍＬのＤＭＦ中２０％ピペリジンでそれぞれ５分間及び１０分間の２回処理することにより、Ｔｒｐ＿７Ｍｅ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ｐｅｎ－Ｐｈｅ＿４＿ａｅ－２Ｎａｌ－ＴＨＰ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ａｓｎ－Ｈｉｓ－Ｓａｒ－Ｒｉｎ

ｋ　Ａｍｉｄｅ樹脂のＮ末端からＦｍｏｃ基を除去した。脱保護後、樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄し、続いて２．５ｍＬのアミノ酸Ｆｍｏｃ－Ｔｈｒ（ｔＢｕ）－ＯＨのＤＭＦ溶液（２００ｍＭ）及び２．５ｍＬの連結試薬ＨＢＴＵ－ＤＩＥＡ混合物のＤＭＦ溶液（２００及び２２０ｍＭ）を添加した。連結反応物を１時間混合し、濾過し、１回繰り返した（二重連結）。連結反応が完了した後、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、樹脂を６．２５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄した。

【０４５９】

ステップ１２：Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＨの連結：樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦで洗浄し（３×０．１分）、２．５ｍＬのＤＭＦ中２０％ピペリジンでそれぞれ５分間及び１０分間の２回処理することにより、Ｔｈｒ－Ｔｒｐ＿７Ｍｅ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ｐｅｎ－Ｐｈｅ＿４＿ａｅ－２Ｎａｌ－ＴＨＰ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ａｓｎ－Ｈｉｓ－Ｓａｒ－Ｒｉｎｋ　Ａｍｉｄｅ樹脂のＮ末端からＦｍｏｃ基を除去した。脱保護後、樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄し、続いて２．５ｍＬのアミノ酸Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＨのＤＭＦ溶液（２００ｍＭ）及び２．５ｍＬの連結試薬ＨＢＴＵ－ＤＩＥＡ混合物のＤＭＦ溶液（２００及び２２０ｍＭ）を添加した。連結反応物を１時間混合し、濾過し、１回繰り返した（二重連結）。連結反応が完了した後、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、樹脂を６．２５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄した。

【０４６０】

ステップ１３：Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｐｅｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨ（Ｆｍｏｃ－Ｓ－トリチル－Ｌ－ペニシラミン）の連結：樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄し、２．５ｍＬのＤＭＦ中２０％ピペリジンでそれぞれ５分間及び１０分間の２回処理することにより、Ｇｌｕ－Ｔｈｒ－Ｔｒｐ＿７Ｍｅ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ｐｅｎ－Ｐｈｅ＿４＿ａｅ－２Ｎａｌ－ＴＨＰ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ａｓｎ－Ｈｉｓ－Ｓａｒ－Ｒｉｎｋ　Ａｍｉｄｅ樹脂のＮ末端からＦｍｏｃ基を除去した。脱保護後、樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄し、続いて２．５ｍＬのアミノ酸Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｐｅｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨのＤＭＦ溶液（１００ｍＭ）及び１．２５ｍＬの連結試薬ＨＢＴＵ－ＤＩＥＡ混合物のＤＭＦ溶液（２００及び２２０ｍＭ）を添加した。連結反応物を１時間混合し、濾過し、１回繰り返した（二重連結）。連結反応が完了した後、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、樹脂を６．２５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄した。

【０４６１】

ステップ１４：アセチルキャッピング：樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦで洗浄し（３×０．１分）、ＤＭＦ中２０％ピペリジン２．５ｍＬでそれぞれ５分間及び１０分間の２回処理することにより、Ｐｅｎ－Ｇｌｕ－Ｔｈｒ－Ｔｒｐ＿７Ｍｅ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ｐｅｎ－Ｐｈｅ＿４＿ａｅ－２Ｎａｌ－ＴＨＰ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ａｓｎ－Ｈｉｓ－Ｓａｒ－Ｒｉｎｋ　Ａｍｉｄｅ樹脂のＮ末端からＦｍｏｃ基を除去した。脱保護後、樹脂を３．７５ｍＬのＤＭＦ（３×０．１分）で洗浄し、続いて２．５ｍＬのＤＭＦ中２０％酸無水物及び２．５ｍＬのＤＭＦ中１０％ＤＩＥＡを添加した。アセチル反応物を１時間混合し、濾過し、１回繰り返した（二重連結）。アセチル化が完了した後、樹脂を６．２５ｍＬのＤＭＦ（６×０．１分）及び６．２５ｍＬのＤＣＭ（６×０．１分）で洗浄し、続いて窒素下で２０分間乾燥させた後、ＴＦＡで切断した。

【０４６２】

ステップ１５：ＴＦＡ切断及びエーテル沈殿：ペプチド構築の完了後、乾燥した樹脂を２０ｍＬガラスバイアルに移した。これに、１０ｍＬのＴＦＡ切断カクテル（９０／５／２．５／２．５のＴＦＡ／水／Ｔｉｐｓ／ＤＯＤＴ）を添加し、室温で２時間撹拌した。切断試薬は、樹脂からペプチド、並びに全ての残りの側鎖保護基を切断することができた。その後、大部分のＴＦＡを窒素下で吹き飛ばし、次いで２０ｍＬの冷ジエチルエーテルを残りのペプチド切断混合物に添加して、白色沈殿物を形成した。エーテル混合物を４℃で３分間、３０００　ｒｐｍで遠心分離し、エーテル層（側鎖保護基を含有する）を廃棄物にデカントし、沈殿物（切断ペプチド）のエーテル洗浄（各２０ｍＬ）を更に２回行っ

た。粗直鎖状ペプチド（ペレット）を４０ｍＬのアセトニトリル：水（１：１）に溶解させ、０．４５μｍのＲＣ膜で濾過して樹脂を除去した。

【０４６３】

ステップ１６：酸化によるジスルフィド結合形成：粗直鎖状ペプチドを精製せずに酸化させた。切断ステップの後、水中５０％アセトニトリル４０ｍＬ中の粗直鎖状ペプチドを水で１００ｍＬに希釈して、最終有機溶媒含量の水中２０％アセトニトリルを作製した。これに、メタノール中のヨウ素の飽和溶液を、黄色が残り、消えなくなるまで撹拌しながら滴下した。わずかに着色した溶液を更に5分間撹拌した後、溶液が透明になるまで少量の固体アスコルビン酸を添加することによって、過剰のヨウ素をクエンチした。

【０４６４】

ステップ１７：単環式ペプチド（ジスルフィド結合）のＲＰ－ＨＰＬＣ精製：ＲＰ－ＨＰＬＣを用いて精製を行った。半分取カラムＧｅｍｉｎｉ　５μｍ　Ｃ１８カラム（２１．２ｍｍ×２５０ｍｍ）（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ（登録商標））を、１００％移動相Ａ（ＭＰＡ＝水中０．１％ＴＦＡ）を用いて２０ｍＬ／分の流速で平衡化した。１００ｍＬのクエンチされた酸化ペプチドを、２０ｍＬ／分で平衡化カラムに直接ロードし、２０％移動相Ｂ（ＭＰＢ＝アセトニトリル中０．１％ＴＦＡ）で5分間洗浄した。分離は、２０ｍＬ／分で３０分間にわたる２０～５０％ＭＰＢの直線勾配を使用して達成した。所望の酸化ペプチドは約３０％ＭＰＢで溶出した。純粋な画分を合わせ、凍結乾燥して、６０ｍｇの精製酸化ペプチドをＴＦＡ塩の形態で収率３０％で得た。

【０４６５】

ステップ１８：特性評価：凍結乾燥後、分析ＨＰＬＣにより＞９５％の純度を有する白色粉末を得た。低分解能液体クロマトグラフィー－質量分析（ＬＣ－ＭＳ）により、６４８．７の三価イオン［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$及び９７２．４の二価イオン［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$が得られた。実験質量は、１９４３．２７　Ｄａの理論分子量と一致する。

【０４６６】

実施例１Ｃ．ａｃ－Ｐｅｎ（１：３）－Ｅ（２：３）－Ｔ－Ｔｒｐ＿７Ｍｅ－Ｌｙｓ＿Ａｃ－Ｐｅｎ（１：３）－Ｐｈｅ＿４＿２ａｅ（２：３）－Ｎａｌ－ＴＨＰ－Ｌｙｓ＿Ａｃ－Ｎ－Ｈ－Ｓａｒ－ａｍ

二環式表題化合物のＴＦＡ（トリフルオロ酢酸）塩を、前述のように精製単環式ペプチド前駆体（ステップ１～１７）を使用して０．０１ｍｍｏｌスケールで合成し、続いてラクタム結合形成（残基ＧｌｕとＰｈｅ＿４＿２ａｅとの間）を行い、ＲＰ－ＨＰＬＣによって精製した。完了すると、１０ｍｇの約９５％純度の表題化合物が白色粉末として単離され、ラクタム結合形成のステップについて５０％の収率及び１５％の全収率を示した。

【０４６７】

ステップ１８：ラクタム結合形成：２０ｍｇの精製酸化中間体ペプチド（約０．０１ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）中に溶解させた。これに（ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＰｙＢＯＰ）（０．０４ｍｍｏｌ、４当量）を添加し、続いてＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＥＡ）（０．０５ｍｍｏｌ、５当量）を添加した。混合物を室温で撹拌し、反応を分析ＨＰＬＣによってモニタリングした。反応は３０分以内に完了し、混合物を水中２０％アセトニトリルで１００ｍＬに希釈し、ＤＭＦの最終含量を＜１０％とした後、精製のためにＨＰＬＣにロードした。

【０４６８】

ステップ１９：二環式ペプチド（ジスルフィド結合及びラクタム結合）のＲＰ－ＨＰＬＣ精製：ステップ１７で前述したのと同じ手順を使用して、２回目の精製を行った。所望の二環式ペプチドは、約３５％ＭＰＢで単環式ペプチドより後に溶出した。純粋な画分を合わせ、凍結乾燥して、ラクタム結合形成のステップについて５０％の収率及び１５％の全収率で、１０ｍｇの精製二環式ペプチドをＴＦＡ塩の形態で得た。

【０４６９】

ステップ２０：特性評価：凍結乾燥後、表題化合物から、分析ＨＰＬＣにより＞９５％

の純度を有する白色粉末を得た。低分解能液体クロマトグラフィー－質量分析（ＬＣ－－ＭＳ）により、６４２．５の三価イオン［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$及び９６３．５の二価イオン［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$が得られた。実験質量は、１９２５．２６　Ｄａの理論分子量と一致する。

【０４７０】

実施例１Ｄ．ａｃ－Ｐｅｎ（１：３）－Ｄａｐ（２：３）－Ｔ－Ｔｒｐ＿７Ｍｅ－Ｌｙｓ＿Ａｃ－Ｐｅｎ（１：３）－Ｐｈｅ＿４＿２ａｅ（３：３）－Ｎａｌ－ＴＨＰ－Ｌｙｓ＿Ａｃ－Ｎ－Ｈ－Ｓａｒ－ａｍ－ＰＥＧ４ＤＡ（ｘ，２：１，３：２）

二環式表題化合物のＴＦＡ（トリフルオロ酢酸）塩を、その対応する精製された単環式（ジスルフィド結合）ペプチド前駆体を使用して０．０１ｍｍｏｌスケールで合成し、残基Ｄａｐ（２：３）及びＰｈｅ＿４＿２ａｅの側鎖上の第一級アミンへの予め活性化された二酸リンカー共役を使用して２回目の環化を行い、その後、ＲＰ－ＨＰＬＣを使用して精製した。完了時に、１０ｍｇの約９５％純度の表題化合物が白色粉末として単離され、２回目の環化のステップについて５０％の収率及び１５％の全収率を示した。

【０４７１】

単環式前駆体の調製：精製された単環式前駆体（ジスルフィド結合）を、上述（ステップ１～１７）の中間体と同様に、但しステップ１２ではＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＨの代わりにＦｍｏｃ－Ｌ－Ｄａｐ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（Ｎα－Ｆｍｏｃ－Ｎβ－Ｂｏｃ－Ｌ－２，３－ジアミノプロピオン酸）のアミノ酸を使用して調製した。

【０４７２】

ステップ１８：二酸リンカー活性化：ビス－ＰＥＧ４－酸（ＰＥＧ４ＤＡ）（２９４ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）（２．２ｍｍｏｌ、２．２当量）及びＮ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）（２．２ｍｍｏｌ、２．２当量）を１０ｍＬのＮ－メチル－２－ピロリドン（ＮＭＰ）に溶解させた。混合物を室温で撹拌して、固体出発物質を完全に溶解させた。沈殿が１０分以内に現れ、反応混合物を室温で一晩更に撹拌し、次いで濾過して、沈殿したジシクロヘキシル尿素（ＤＣＵ）を除去した。活性化リンカーを、２回目の環化に使用する前に、密閉ガラスバイアル中に４℃で保持した。予備活性化リンカーの公称濃度は約０．１Ｍであった。

【０４７３】

ステップ１９：予備活性化二酸リンカー（ＰＥＧ４ＤＡ－ＮＨＳ）を介した二環式形成：２０ｍｇの精製単環式前駆体（約０．０１ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）中に溶解させた。これに、予め活性化された二酸リンカー（ＰＥＧ４ＤＡ－ＮＨＳ）（ＮＭＰ中０．１Ｍ、０．０１ｍｍｏｌ、１当量）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＥＡ）（０．１ｍｍｏｌ、１０当量）を１０分間かけて段階的に添加した。混合物を室温で撹拌し、反応を分析ＨＰＬＣによってモニタリングした。反応を完了させるために、過剰当量のＰＥＧ４ＤＡ－ＮＨＳが必要とされてもよい。反応は１時間後に完了し、混合物を水中２０％アセトニトリルで１００ｍＬに希釈し、ＤＭＦの最終含量を＜１０％とした後、精製のためにＨＰＬＣにロードした。

【０４７４】

ステップ２０：二環式ペプチドのＲＰ－ＨＰＬＣ精製：ステップ１７で前述したのと同じ手順を使用して、２回目の精製を実施した。所望の二環式ペプチドは、約３５％ＭＰＢで単環式ペプチドより後に溶出した。純粋な画分を合わせ、凍結乾燥して、ラクタム結合形成のステップについて５０％の収率及び１５％の全収率で、１０ｍｇの精製二環式ペプチドをＴＦＡ塩の形態で得た。

【０４７５】

ステップ２１：特性評価：凍結乾燥後、表題化合物から、分析ＨＰＬＣにより＞９５％の純度を有する白色粉末を得た。低分解能液体クロマトグラフィー－質量分析（ＬＣ－ＭＳ）により、７２０．１の三価イオン［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$及び１０８０．１の二価イオン［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$が得られた。実験質量は、２１５８．５２　Ｄａの理論分子量と一致する。

【０４７６】

実施例１Ｅ．Ａｃ－［Ｐｅｎ］＊－Ｅ＊＊－Ｔ－［Ｗ（７－Ｍｅ）］－［Ｌｙｓ（Ａｃ

）］－［Ｐｅｎ］＊－Ｐｈｅ［４－（２－アミノエトキシ）］＊＊－［２－Ｎａｌ］－［ＴＨＰ］－Ｅ－Ｎ－［３－Ｐａｌ］－Ｓａｒｃ－ＮＨ２（＊Ｐｅｎ－Ｐｅｎ型ジスルフィド結合）（＊＊ＧｌｕとＰｈｅの側鎖［４－（２－アミノエトキシ）型ラクタム結合）

ＦＭＯＣ固相ペプチド合成技術を使用して、表題化合物の合成を準備した。

【０４７７】

文献に報告されている標準ＦＭＯＣ保護合成条件を使用して、Ｒｉｎｋ　Ａｍｉｄｅ　ＭＢＨＡ樹脂上に表題化合物を構築した。構築されたペプチドを、強酸での切断、続いて、沈殿によって、樹脂及び保護基から単離した。ジスルフィド結合を形成するための酸化を行い、続いて、ＲＰＨＰＬＣ及び対イオン交換によって精製した。純粋な画分の凍結乾燥によって、最終生成物を得た。

【０４７８】

膨潤樹脂：１０ｇのＲｉｎｋ　Ａｍｉｄｅ　ＭＢＨＡ固相樹脂（０．６６ｍｍｏｌ／ｇロード）を、フィルターフリット、すりガラスジョイント、及び真空サイドアームを備えた２５０ｍＬのペプチド容器に移す。樹脂を、ＤＭＦで３回洗浄した。

【０４７９】

ステップ１：ＦＭＯＣ－Ｓａｒｃ－ＯＨの連結：樹脂結合ＦＭＯＣ基の脱保護を、２樹脂床体積のＤＭＦ中２０％４－メチル－ピペリジンを膨潤した樹脂に添加することと、液切り前に３～５分間振盪することと、第２の２樹脂床体積の４－メチルピペリジン溶液を添加することと、追加の２０～３０分間振盪することとによって、実現した。脱保護後に、樹脂を、振盪しながらＤＭＦで３回洗浄した。ＦＭＯＣ－Ｓａｒｃ－ＯＨ（３当量、６．２ｇ）を、Ｏｘｙｍａ（４．５当量、４．２２ｇ）と一緒に、１００ｍＬのＤＭＦ中に溶解させた。酸の予備活性化を、脱保護された樹脂への添加の前に、１５分間の振盪しながらのＤＩＣ（３．９当量、４ｍＬ）の添加によって、達成した。次いで、ＤＩＣの追加のアリコート（２．６当量、２．６５ｍＬ）を、約１５分の連結後に添加した。連結反応の進行を、比色カイザー試験によって監視した。反応が完了したと判断すると、樹脂を、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、振盪しながらＤＭＦで３回洗浄した。

【０４８０】

ステップ２：ＦＭＯＣ－３Ｐａｌ－ＯＨの連結：ＦＭＯＣ脱保護を、２回連続の２樹脂床体積のＤＭＦ中２０％４－メチル－ピペリジンを、１回目に３～５分間、もう１回目に２０～３０分間添加して、処理間に液切りすることによって、再度達成した。次いで、樹脂を、保護された３－ピリジルアラニン（３－Ｐｙｒｉｄｙｌ　ａｌａｎｉｎｅ、３Ｐａｌ）との連結前に、３回洗浄した。ＦＭＯＣ－３Ｐａｌ－ＯＨ（３当量、７．８ｇ）を、Ｏｘｙｍａ（４．５当量、４．２２ｇ）と一緒に、ＤＭＦ中に溶解させた。１５分間のＤＩＣ（３．９当量、４ｍＬ）での予備活性化を、Ｓａｒｃ－アミド樹脂への添加の前に行った。１５分後に、ＤＩＣの追加のアリコート（２．６当量、２．６５ｍＬ）を、反応に添加した。カイザー試験によって決定されたように反応が完了すると、樹脂を、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、ＤＭＦで３回再度洗浄した。

【０４８１】

ステップ３：ＦＭＯＣ－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨの連結：ＦＭＯＣを、樹脂結合３ＰａｌのＮ末端から除去し、上記のように洗浄した。ＦＭＯＣ－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨ（２当量、８ｇ）を、Ｏｘｙｍａ（３当量、２．８１ｇ）と一緒に、１００ｍＬのＤＭＦ中に溶解させた。ＤＩＣ（２．６当量、２．６５ｍＬ）を、３Ｐａｌ－Ｓａｒｃ－アミド樹脂への添加の前に、約１５分間の酸の予備活性化のために添加した。約１５分後に、ＤＩＣの追加のアリコート（１．４当量、１．４３ｍＬ）を、反応に添加した。カイザー試験によって決定されたように反応が完了すると、樹脂を、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、ＤＭＦで３回洗浄した。

【０４８２】

ステップ４：ＦＭＯＣ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－ＯＨの連結：樹脂結合ペプチドのＮ末端からＦＭＯＣを除去し、樹脂を前述のように洗浄した。ＦＭＯＣ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－ＯＨ（２当量、５．４ｇ）を、Ｏｘｙｍａ（３当量、２．８１ｇ）と一緒に、１００ｍＬのＤＭＦ

中に溶解させた。ＤＩＣ（２．６当量、２．６５ｍＬ）を、Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－３Ｐａｌ－Ｓａｒｃ－アミド樹脂への添加の前に、約１５分間の酸の予備活性化のために添加した。約１５分後に、ＤＩＣの追加のアリコート（１．４当量、１．４３ｍＬ）を、反応に添加した。カイザー試験によって決定されたように反応が完了すると、樹脂を、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、ＤＭＦで３回再度洗浄した。

【０４８３】

ステップ５：ＦＭＯＣ－ＴＨＰ－ＯＨの連結：ＦＭＯＣを、樹脂結合ペプチドのＮ末端から除去し、樹脂を、上記のように洗浄した。ＦＭＯＣ－ＴＨＰ－ＯＨ（３当量、７．３６ｇ）を、Ｏｘｙｍａ（４．５当量、４．２２ｇ）と一緒に、１００ｍＬのＤＭＦ中に溶解させた。ＤＩＣ（３．９当量、４ｍＬ）を、Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－３Ｐａｌ－Ｓａｒｃ－アミド樹脂への添加の前に、約１５分間の酸の予備活性化のために添加した。約１５分後に、ＤＩＣの追加のアリコート（２．６当量、２．６５ｍＬ）を、反応に添加した。カイザー試験によって決定されたように反応が完了すると、樹脂を、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、ＤＭＦで３回洗浄した。

【０４８４】

ステップ６：ＦＭＯＣ－Ｌ－Ａｌａ（２－ナフチル）－ＯＨ（Ｎａｌ）の連結：ＦＭＯＣを、樹脂結合ペプチドのＮ末端から除去し、樹脂を、上記のように洗浄した。ＦＭＯＣ－Ｌ－Ａｌａ（２－ナフチル）－ＯＨ（３当量、８．６６ｇ）を、Ｏｘｙｍａ（４．５当量、４．２２ｇ）と一緒に、１００ｍＬのＤＭＦ中に溶解させた。ＤＩＣ（３．９当量、４ｍＬ）を、ＴＨＰ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－３Ｐａｌ－Ｓａｒｃ－アミド樹脂への添加の前に、約１５分間の酸の予備活性化のために添加した。約１５分後に、ＤＩＣの追加のアリコート（２．６当量、２．６５ｍＬ）を添加した。カイザー試験によって決定されたように反応が完了すると、樹脂を、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、ＤＭＦで３回再度洗浄した。

【０４８５】

ステップ７：ＦＭＯＣ－４－［２－（Ｂｏｃ－アミノ－エトキシ）］－Ｌ－フェニルアラニン（ＦＭＯＣ－４－［２－（Ｂｏｃ－ａｍｉｎｏ－ｅｔｈｏｘｙ）］－Ｌ－Ｐｈｅｎｙｌａｌａｎｉｎｅ、ＦＭＯＣ－ＡＥＦ）の連結：ＦＭＯＣを、樹脂結合ペプチドのＮ末端から除去し、樹脂を、上記のように洗浄した。ＦＭＯＣ－４－［２－（Ｂｏｃ－アミノ－エトキシ）］－Ｌ－フェニルアラニン（３当量、１０．８ｇ）を、Ｏｘｙｍａ（４．５当量、４．２２ｇ）と一緒に、１００ｍＬのＤＭＦ中に溶解させた。ＤＩＣ（３．９当量、４ｍＬ）を、Ｎａｌ－ＴＨＰ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－３Ｐａｌ－Ｓａｒｃ－アミド樹脂への添加の前に、約１５分間の酸の予備活性化のために添加した。約１５分後に、ＤＩＣの追加のアリコート（２．６当量、２．６５ｍＬ）を、反応に添加した。カイザー試験によって決定されたように反応が完了すると、樹脂を、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、ＤＭＦで３回洗浄した。

【０４８６】

ステップ８：ＦＭＯＣ－Ｐｅｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨの連結：ＦＭＯＣを、樹脂結合ペプチドのＮ末端から除去し、樹脂を、上記のように洗浄した。ＦＭＯＣ－Ｐｅｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨ（３当量、１２．１４ｇ）を、Ｏｘｙｍａ（４．５当量、４．２２ｇ）と一緒に、１００ｍＬのＤＭＦ中に溶解させた。ＤＩＣ（３．９当量、４ｍＬ）を、ＡＥＦ－Ｎａｌ－ＴＨＰ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－３Ｐａｌ－Ｓａｒｃ－アミド樹脂への添加の前に、約１５分間の酸の予備活性化のために添加した。約１５分後に、ＤＩＣの追加のアリコート（２．６当量、２．６５ｍＬ）を、反応に添加した。カイザー試験によって決定されたように反応が完了すると、樹脂を、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、ＤＭＦで３回再度洗浄した。

【０４８７】

ステップ９：ＦＭＯＣ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－ＯＨの連結：ＦＭＯＣを、樹脂結合ペプチドのＮ末端から除去し、樹脂を、上記のように洗浄した。ＦＭＯＣ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－ＯＨ（２当量、５．４ｇ）を、Ｏｘｙｍａ（３当量、２．８１ｇ）と一緒に、１００ｍＬのＤ

ＭＦ中に溶解させた。ＤＩＣ（２．６当量、２．６５ｍＬ）を、Ｐｅｎ（Ｔｒｔ）－ＡＥＦ－Ｎａｌ－ＴＨＰ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－３Ｐａｌ－Ｓａｒｃ－アミド樹脂への添加の前に、約１５分間の酸の予備活性化のために添加した。約１５分後に、ＤＩＣの追加のアリコート（１．４当量、１．４３ｍＬ）を、反応に添加した。カイザー試験によって決定されたように反応が完了すると、樹脂を、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、ＤＭＦで３回再度洗浄した。

【０４８８】

ステップ１０：ＦＭＯＣ－７－Ｍｅ－Ｔｒｐ－ＯＨの連結：ＦＭＯＣを、樹脂結合ペプチドのＮ末端から除去し、樹脂を、上記のように洗浄した。ＦＭＯＣ－７－Ｍｅ－Ｔｒｐ－ＯＨ（２当量、５．８１ｇ）を、Ｏｘｙｍａ（３当量、２．８１ｇ）と一緒に、１００ｍＬのＤＭＦ中に溶解させた。ＤＩＣ（２．６当量、２．６５ｍＬ）を、Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ｐｅｎ（Ｔｒｔ）－ＡＥＦ－Ｎａｌ－ＴＨＰ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－３Ｐａｌ－Ｓａｒｃ－アミド樹脂への添加の前に、約１５分間の酸の予備活性化のために添加した。約１５分後に、ＤＩＣの追加のアリコート（１．４当量、１．４３ｍＬ）を、反応に添加した。カイザー試験によって決定されたように反応が完了すると、樹脂を、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、ＤＭＦで３回再度洗浄した。

【０４８９】

ステップ１１：ＦＭＯＣ－Ｔｈｒ（ｔＢｕ）－ＯＨの連結：ＦＭＯＣを、樹脂結合ペプチドのＮ末端から除去し、樹脂を、上記のように洗浄した。ＦＭＯＣ－Ｔｈｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ（４当量、１０．５ｇ）を、Ｏｘｙｍａ（６当量、５．６２ｇ）と一緒に、１００ｍＬのＤＭＦ中に溶解させた。ＤＩＣ（５．２当量、５．３ｍＬ）を、７ＭｅＴｒｐ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ｐｅｎ（Ｔｒｔ）－ＡＥＦ－Ｎａｌ－ＴＨＰ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－３Ｐａｌ－Ｓａｒｃ－アミド樹脂への添加の前に、約１５分間の酸の予備活性化のために添加した。約１５分後に、ＤＩＣの追加のアリコート（２．６当量、２．６５ｍＬ）を、反応に添加した。カイザー試験によって決定されたように反応が完了すると、樹脂を、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、ＤＭＦで３回再度洗浄した。

【０４９０】

ステップ１２：ＦＭＯＣ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＨの連結：ＦＭＯＣを、樹脂結合アスパラギンのＮ末端から除去し、樹脂を、上記のようにＤＭＦで洗浄した。ＦＭＯＣ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ（２当量、５．９１ｇ）を、Ｏｘｙｍａ（３当量、２．８１ｇ）と一緒に、１００ｍＬのＤＭＦ中に溶解させた。ＤＩＣ（２．６当量、２．６５ｍＬ）を、Ｔｈｒ（ｔＢｕ）－７ＭｅＴｒｐ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ｐｅｎ（Ｔｒｔ）－ＡＥＦ－Ｎａｌ－ＴＨＰ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－３Ｐａｌ－Ｓａｒｃ－アミド樹脂への添加の前に、約１５分間の酸の予備活性化のために添加した。約１５分後に、ＤＩＣの追加のアリコート（１．４当量、１．４３ｍＬ）を、反応に添加した。カイザー試験によって決定されたように反応が完了すると、樹脂を、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、ＤＭＦで３回洗浄した。

【０４９１】

ステップ１３：ＦＭＯＣ－Ｐｅｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨの連結：ＦＭＯＣを、樹脂結合ペプチドのＮ末端から除去し、樹脂を、上記のように洗浄した。ＦＭＯＣ－Ｐｅｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨ（２当量、８．１ｇ）を、Ｏｘｙｍａ（３当量、２．８１ｇ）と一緒に、１００ｍＬのＤＭＦ中に溶解させた。ＤＩＣ（２．６当量、２．６５ｍＬ）を、Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｔｈｒ（ｔＢｕ）－７ＭｅＴｒｐ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ｐｅｎ（Ｔｒｔ）－ＡＥＦ－Ｎａｌ－ＴＨＰ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－３Ｐａｌ－Ｓａｒｃ－アミド樹脂への添加の前に、約１５分間の酸の予備活性化のために添加した。約１５分後に、ＤＩＣの追加のアリコート（２．６当量、２．６５ｍＬ）を、反応に添加した。カイザー試験によって決定されたように反応が完了すると、樹脂を、構築されたペプチドの最後の脱保護及び酢酸キャッピングの前に、ＤＭＦで３回再度洗浄した。

【０４９２】

ステップ１４：アセチルキャッピング：ＦＭＯＣを、樹脂結合ペプチドのＮ末端から除

去し、樹脂を、上記のように洗浄した。１５０ｍＬのキャッピング試薬Ａ（ＴＨＦ／無水酢酸／ピリジン、８０：１０：１０）を、構築されたＰｅｎ（Ｔｒｔ）－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｔｈｒ（ｔＢｕ）－７ＭｅＴｒｐ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ｐｅｎ（Ｔｒｔ）－ＡＥＦ－Ｎａｌ－ＴＨＰ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－３Ｐａｌ－Ｓａｒｃ－アミド樹脂に添加し、３０分間振盪した。樹脂をＤＭＦで３回、続いてＤＣＭで５回洗浄した。樹脂を、５～５０ｍＬの遠心管内に分割し、ＴＦＡでの切断の前に、真空下に１．５時間置いた。

【０４９３】

ステップ１５：ＴＦＡ切断及びエーテル沈殿：２００ｍＬのＴＦＡ切断カクテル（９０／５／２．５／２．５のＴＦＡ／水／Ｔｉｐｓ／ＤＯＤＴ）を調製した。４０ｍＬの切断カクテルを、保護された樹脂結合ペプチドを収容する５つの管の各々に添加し、２時間振盪した。使用済み樹脂を濾過して除去し、濾液を、沈殿のために、１８～５０ｍＬの遠心分離管内に均等に分割した。冷ジエチルエーテルを、各々に添加して、白色の沈殿物を形成し、次いで、白色の沈殿物を、遠心分離した。エーテルをデカントして廃棄し、沈殿物を更に２回エーテル洗浄した。結果として生じた白色の沈殿ケーキを、フード内で一晩乾燥させて、粗還元ペプチドを得た。

【０４９４】

ステップ１６：ジスルフィド酸化：粗ペプチドを酸化し、４つの１Ｌバッチで精製した。約２．５ｇの粗ペプチドを１Ｌの２０％ＡＣＮ／水に溶解させた。撹拌しながら、酢酸／メタノール中ヨウ素の飽和溶液を、I_2の黄色／茶色が残り消失しなくなるまで、１Ｌのペプチド溶液に滴下した。明黄色の溶液を、過剰のI_2を少量のアスコルビン酸でクエンチする前に、５分間静置した。

【０４９５】

ステップ１７：ＲＰ－ＨＰＬＣ精製：ＲＰ－ＨＰＬＣ精製を、各々のＩ２酸化直後に実行した。分取精製カラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ、Ｌｕｎａ、Ｃ１８（２）、１００Ａ、２５０×５０ｍｍ）を、ＭＰＡ中２０％ＭＰＢ（ＭＰＡ＝０．１％ＴＦＡ／水、ＭＰＢ＝ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）を用いて７０ｍＬ／分で平衡化した。１Ｌのクエンチされた酸化ペプチドを、平衡化されたカラム上に、７０ｍＬ／分でロードした。溶媒前端が溶出した後に、７０ｍＬ／分での２５～４５％ＭＰＢの勾配を、６０分にわたって行った。所望の材料を、画分に単離し、各々を、分析ＲＰＨＰＬＣによって分析した。４つの精製全てからの純粋な画分を合わせ、凍結乾燥させて、ラクタム形成による二環化の準備が整った精製ＴＦＡ塩を得た。

【０４９６】

ステップ１８：二環式化合物を得るためのラクタム形成：精製されたＰｅｎ－Ｐｅｎジスルフィド単環式ペプチド（８００ｍｇ）を１５０ｍＬの５０／５０　ＤＭＦ／ＤＣＭ中に溶解させた（約５ｍｇ／ｍＬ）。撹拌中のペプチドに、ジイソプロピルエチルアミン（約５当量、３６０ｕｌ）、続いてＰｙＢｏｐ（約４当量、８６４ｍｇ）を添加した。反応をＲＰ－ＨＰＬＣによってモニタリングした。全ての単環式出発物質が二環式形態に変換されたら、溶液を中和し、水中１０％アセトニトリルで１Ｌに希釈した。希釈溶液はＲＰ－ＨＰＬＣ精製の準備ができていた。

【０４９７】

ステップ１９：ＲＰ－ＨＰＬＣ精製：ラクタム形成及び希釈の直後にＲＰ－ＨＰＬＣ精製を行った。分取精製カラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ、Ｌｕｎａ、Ｃ１８（２）、１００Ａ、２５０×５０ｍｍ）を、ＭＰＡ中２０％ＭＰＢ（ＭＰＡ＝０．１％ＴＦＡ／水、ＭＰＢ＝ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）を用いて７０ｍＬ／分で平衡化した。１Ｌの中和二環式ペプチドを、平衡化されたカラム上に７０ｍＬ／分でロードした。溶媒前端が溶出した後に、７０ｍＬ／分での２５～４５％ＭＰＢの勾配を、６０分にわたって行った。所望の材料を画分に単離し、各々を分析ＲＰＨＰＬＣによって分析した。４つの精製全てからの純粋な画分を合わせ、凍結乾燥させて、対イオン交換の準備が整った精製ＴＦＡ塩を得る。

【０４９８】

ステップ２０：アセテートへの対イオン交換：同じ分取ＲＰ－ＨＰＬＣカラムを、ＭＰＡ中５％ＭＰＢ（ＭＰＡ＝水中０．３％ＡｃＯＨ、ＭＰＢ＝ＡＣＮ中０．３％ＡｃＯＨ、ＭＰＣ＝水中０．５ＭのＮＨ４ＯＡｃ）で、７０ｍＬ／分で平衡化した。精製されたペプチドＴＦＡ塩を、５０／５０のＡＣＮ／水中に溶解させ、１５％ＡＣＮに希釈した。溶液を、平衡化されたカラム上に、７０ｍＬ／分でロードし、溶媒前端を、溶出させた。捕捉されたペプチドを、ＭＰＡ中５％ＭＰＢで、５分間洗浄した。次いで、捕捉されたペプチドを、ＭＰＣ中５％ＭＰＢで、４０分間７０ｍＬ／分で洗浄して、対イオンをアセテートに交換した。捕捉されたペプチドを、ＭＰＡ中５％ＭＰＢで、１０分間７０ｍＬ／分で洗浄して、全てのＮＨ４ＯＡｃを系から除去した。最後に、ペプチドを、ＭＰＡ中５～７０％ＭＰＢの勾配で、６０分間にわたって溶出させ、画分に収集した。

【０４９９】

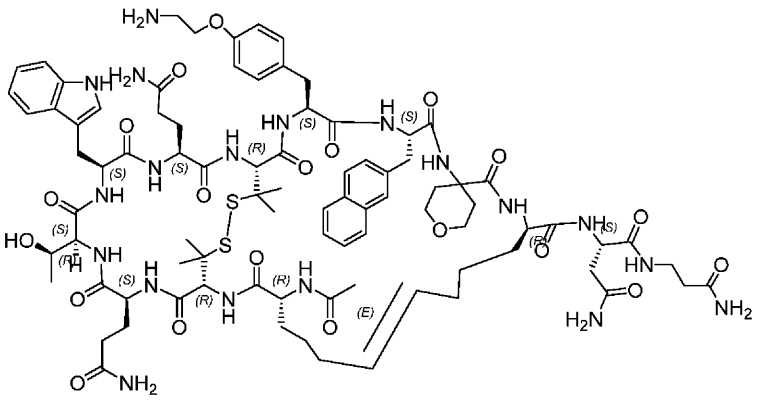
ステップ２１：最後の凍結乾燥及び分析：収集された画分を、分析ＲＰ－ＨＰＬＣによって分析し、９５％超の純度の全ての画分を組み合わせた。組み合わされた画分の凍結乾燥によって、表題化合物を、ＲＰＨＰＬＣによって決定されたように９５％超の純度を有する白色の粉末として得た。ペプチド同一性を、精製された表題化合物のＬＣ／ＭＳを用いて確認し、２つの荷電状態のペプチド、９６９ａｍｕのＭ＋２／２及び１９３６ａｍｕの分子イオンを得た。

【０５００】

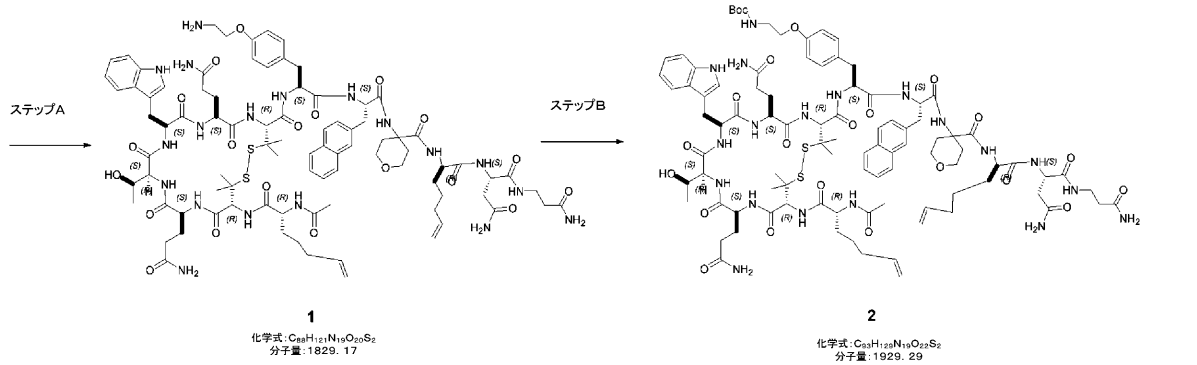
実施例１Ｆ．Ａｃ－Ｏ２Ｒ－Ｐｅｎ－Ｑ－Ｔ－Ｗ－Ｑ－Ｐｅｎ－Ｐｈｅ［４－（２－アミノエトキシ）］－［２－Ｎａｌ］－［ＴＨＰ］－Ｏ２Ｒ－Ｎ－［ｂＡ］－ＮＨ２

【０５０１】

【化１９】



（アルケンはEとして示されているが、割り当てられていない）



化合物１の合成を、ＣＥＭ Ｌｉｂｅｒｔｙ Ｂｌｕｅ自動マイクロ波ペプチド合成機を用いて、固相Ｒｉｎｋ Ａｍｉｄｅ ＭＢＨＡ（ＮｏｖａＢｉｏｃｈｅｍ、０．３３ｍｅｑ／ｇ、１００～２００メッシュ）上でＦｍｏｃ保護アミノ酸を使用して行った。ペプチドを０．２２ｍｍｏｌスケールで合成した。第１の残基（ｂＡｌａ）を、ＮＭＰ中３当量のアミノ酸、３当量のＨＯＡｔ及び３当量のＤＩＣを使用して、室温で一晩手動で組み込んだ。典型的な反応条件は以下の通りであった：脱保護条件：ＤＭＦ中２０％ピペリジン（ｖ／ｖ）（９０℃で２分間）；残基連結条件：保護アミノ酸（ＤＭＦ中０．４Ｍアミノ酸原液２．５ｍＬ）、続いてＤＩＣ活性化剤（ＤＭＦ中０．５Ｍ溶液２ｍＬ）及びＯｘｙｍａ Ｐｕｒｅ（ＤＭＦ中１Ｍ溶液１ｍＬ）を樹脂に送達し、９０℃で２分間反応させた。２Ｎａｌについては、二重連結を行った。ＤＭＦ中１０当量の無水酢酸を使用して、遊離アミノ基のキャッピングを行った。

【０５０２】

組み立ての最後に、ペプチド樹脂をＤＭＦ、ＭｅＯＨ、ＤＣＭ、Ｅｔ２Ｏで洗浄した。８７．５％ＴＦＡ、５％フェノール、２．５％トリイソプロピルシラン及び５％水を室温で１．５時間使用して、ペプチドを固体支持体から切断した。樹脂を濾過し、次いでペプチドを沈殿させるために冷メチル－ｔ－ブチルエーテルに添加した。遠心分離後、ペプチ

ドペレットを新鮮な冷ジエチルエーテルで洗浄して有機スカベンジャーを除去した。このプロセスを２回繰り返した。最終ペレットを乾燥させ、Ｈ２Ｏ及びアセトニトリル１：１＋０．１％ＴＦＡに再懸濁し、一晩撹拌した。次いで、凍結乾燥させて、所望の保護中間体化合物１を得た（収率：８０．４％）。ＬＣＭＳ分析計算値Ｃ８８Ｈ１２１Ｎ１９Ｏ２０Ｓ２の質量計算値：１８２９．１７；実測値：９１６．４（Ｍ＋２）$^{2+}$。

【０５０３】

沈殿した固体の粗中間体１３－１を水：アセトニトリル（１ｍｇ／ｍＬ）に溶解させた。次いで、黄色が持続するようになるまで、撹拌しながら酢酸中の飽和ヨウ素を滴下した。溶液を３０分間撹拌し、反応を分析ＵＰＬＣ－ＭＳでモニタリングした。反応が完了したら、溶液が透明になるまで固体アスコルビン酸を添加した。溶液が塩基性になるまでＤＩＰＥＡを添加した。１．５当量のＢｏｃ無水物を添加した。溶液を６０分間撹拌し、反応を分析ＵＰＬＣ－ＭＳでモニタリングした。反応混合物をＣＨ３ＣＯＯＨでクエンチした。次いで、溶媒混合物を凍結乾燥させ、次いで、得られた物質を２．５ｍＬのＤＭＳＯに溶解させ、Ｃ４逆相ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　Ｄｅｌｔａｐａｋ　Ｃ４（４０×２００ｍｍ、１５μｍ、３００Å）、溶離液として（Ａ）水中０．１％ＴＦＡ及び（Ｂ）０．１％ＴＦＡを使用、勾配は３０％Ｂで開始し、８０ｍＬ／分の流速で２０分間かけて４５％Ｂに変更）によって精製した。純粋な生成物を含有する画分を回収し、次いで凍結乾燥させて中間体化合物２を得た（収率：４０％）。ＬＣＭＳ分析計算値Ｃ９３Ｈ１２９Ｎ１９Ｏ２２Ｓ２の質量計算値：１９２９．２９；実測値：９６５．５（Ｍ＋２）$^{2+}$。

【０５０４】

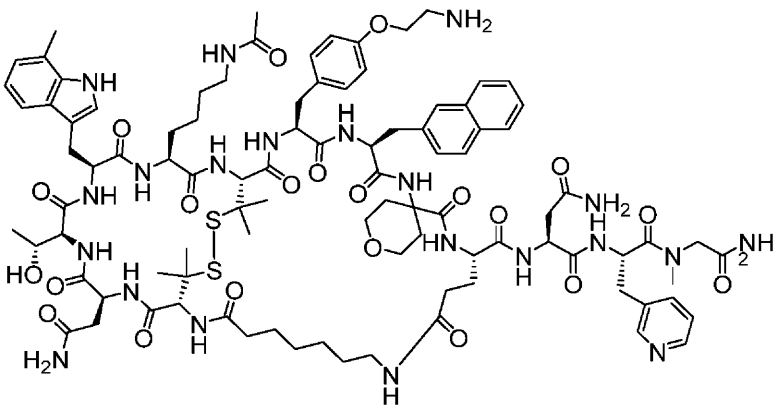
中間体２を、５％ＡｃＯＨを含む乾燥ＤＣＥ（１ｍｇ／ｍＬ）に溶解させた。Ｇｒｕｂｂｓ２触媒（０．２５当量）（ＣＡＳ：２４６０４７－７２－３）を添加し、N_2雰囲気下、６０℃で撹拌し、ＵＰＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応は３０分後にほぼ完了し、その後更に０．２当量の触媒を添加した。２時間後、反応混合物を室温に冷却し、ＳｉｌａＭｅｔ　ＤＭＴスカベンジャー樹脂を添加した（ローディング：０．５７ｍｍｏｌ／ｇ、触媒に対して８当量）。一晩撹拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮乾固させて、異性体３及び異性体４の混合物を得た。混合物を１０ｍＬの溶液（ｖ／ｖ）（９５％ＴＦＡ、５％Ｈ２Ｏ）で処理してＢｏｃ保護基を１０分間除去し、次いで濃縮乾固させた。粗反応物を２ｍＬのＤＭＳＯに再溶解させ、逆相ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８、３０×２５０ｍｍ、５μｍ、１００Å）によって精製した。移動相Ａ：＋０．１％ＴＦＡ、移動相Ｂ：アセトニトリル（ＡＣＮ）＋０．１％ＴＦＡ、勾配は２０％Ｂで開始し、４５ｍＬ／分の流速で２５分かけて３０％Ｂに変更した。次いで、最初に溶出した異性体を含有する回収した画分を凍結乾燥させて、表題化合物の第１の異性体を得た。ＬＣＭＳ分析計算値Ｃ８６Ｈ１１７Ｎ１９Ｏ２０Ｓ２の質量計算値：１８０１．１２；実測値：１８０１．６（Ｍ＋１）$^{+}$。次いで、２番目に溶出した異性体を含有する回収した画分を凍結乾燥させて、第２の異性体４を得た。ＬＣＭＳ分析計算値Ｃ８６Ｈ１１７Ｎ１９Ｏ２０Ｓ２の質量計算値：１８０１．１２；実測値：９０１．１（Ｍ＋２）$^{2+}$。

【０５０５】

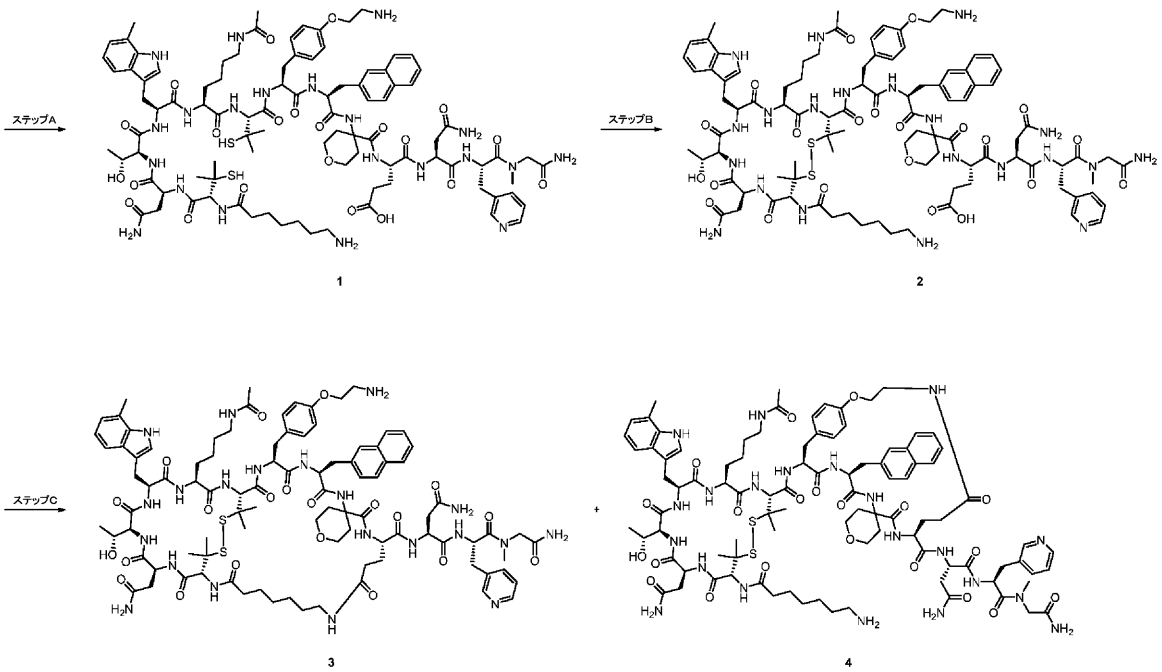
実施例１Ｇ．７Ａｈｐ（２）－Ｐｅｎ（３）－Ｎ－Ｔ－７ＭｅＷ－Ｋ（Ａｃ）－Ｐｅｎ（３）－ＡＥＦ－２Ｎａｌ－ＴＨＰ－Ｅ（２）－Ｎ－３Ｐｙａ－Ｓａｒ－ＣＯＮＨ２

【０５０６】

【化２０】



化学式：$C_{95}H_{129}N_{21}O_{21}S_2$
正確な質量：1963．91



Ｒｉｎｋ Ａｍｉｄｅ ＭＢＨＡ樹脂（ＮｏｖａＢｉｏｃｈｅｍ、０．３４ｍｍｏｌ／ｇ、１００～２００メッシュ）を用いた標準的なＦｍｏｃペプチド合成を使用するＣＥＭ Ｌｉｂｅｒｔｙ Ｂｌｕｅ自動マイクロ波ペプチド合成機を使用して、直鎖状ペプチドを合成した。ＤＩＣ（２ｍＬ、０．５Ｍ、１ｍｍｏｌ）及びＯｘｙｍａ Ｐｕｒｅ（１ｍＬ、１Ｍ、１ｍｍｏｌ）を使用して、９０℃で３．５分間、Ｆｍｏｃ保護アミノ酸（５ｍＬ、０．２Ｍ、１ｍｍｏｌ）を連結させた。二重連結を、Ｓａｒ、ＴＨＰ、及びＴｈｒについて、並びにＳａｒ、ＴＨＰ、及びＴｈｒの後に組み込まれた残基について使用した。Ｆｍｏｃ脱保護を、ＤＭＦ中２０％ピペリジン（ｖ／ｖ）を用いて９０℃で１分間行った。９２．５％ＴＦＡ、２．５％トリイソプロピルシラン、２．５％２，２’－（エチレンジオキシ）ジエタンチオール（ＤＯＤＴ）、及びＣＥＭ Ｒａｚｏｒ切断システム上で２．５％水で４２℃にて３０分間処理することによって、ペプチドを脱保護し、固体支持体から切断した。固体を濾過し、ＴＦＡで洗浄した。濾液を濃縮し、冷メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（ＭＴＢＥ）で沈殿させた。混合物を遠心分離し、ペレットを新鮮な冷ＭＴＢＥで洗浄した。これを２回繰り返した。ペプチドペレットを乾燥させ、水／アセトニトリル＋０．１％ＴＦＡに再溶解させ、一晩凍結乾燥して、所望の中間体１を得た（収率：９７％）。$C_{95}H_{133}N_{21}O_{22}S_2$のＬＣＭＳ分析計算値：１９８３．９４；実測値：１９８４．９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$、９９３．０（Ｍ＋２Ｈ）$^{2+}$。

【０５０７】

粗中間体１を３０％アセトニトリル／Ｈ２Ｏ（２ｍｇ／ｍＬ）に溶解させた。メタノール中のヨウ素（０．１Ｍ）を、黄色が持続するようになるまで撹拌しながら滴下した。約２時間撹拌した後、ＨＰＬＣによって決定されたように反応が完了した。溶液が透明になるまで水中１Ｍアスコルビン酸を添加することによって反応をクエンチした。溶液を濃縮し、凍結乾燥した。得られたペレットをＤＭＳＯに溶解させ、溶離液（Ａ）水中０．１％ＴＦＡ及び（Ｂ）アセトニトリル中０．１％ＴＦＡ並びに１０ＣＶにわたる２０％Ｂ～５５％Ｂの勾配を使用して、Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｓｅｌｅｋｔ（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｓｆａｒ　Ｂｉｏ　Ｃ１８　Ｄ－Ｄｕｏ　３００Å、２０ｕｍ、２５ｇカラム）で逆相によって精製した。純粋な生成物を含有する画分を回収し、凍結乾燥させて中間体２を得た。（収率：３０．３％）。$C_{95}H_{131}N_{21}O_{22}S_2$のＬＣＭＳ分析計算値：１９８３．３５；実測値：９９２．０（Ｍ＋２Ｈ）$^{2+}$及び１９８３．８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５０８】

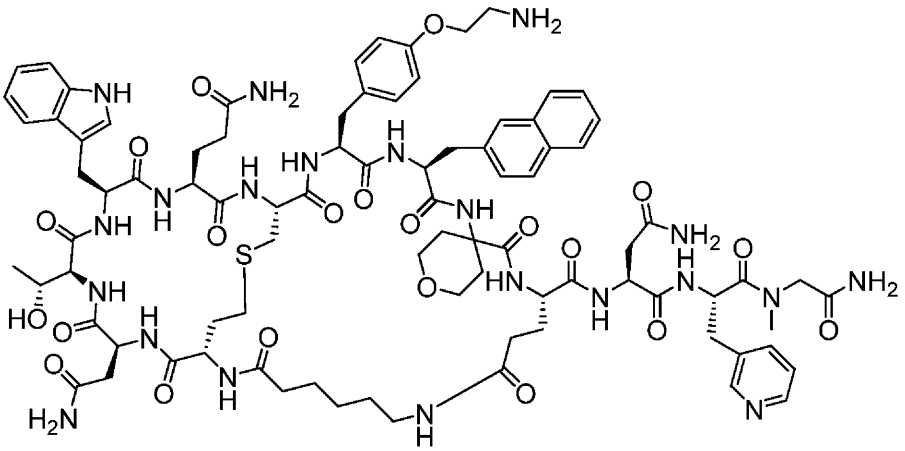
精製した中間体２をＤＭＦ中に溶解させた（０．００５Ｍ）。この溶液にＰｙＢＯＰ（２当量）及びＤＩＥＡ（４当量）を加え、反応物を室温で撹拌した。ＬＣＭＳによって決定されたように反応が完了したら、反応物を濃縮し、溶離液（Ａ）水中０．１％ＴＦＡ及び（Ｂ）アセトニトリル中０．１％ＴＦＡ並びに１０分間にわたる２６％Ｂ～３３％Ｂの勾配を使用する逆相ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　ＸＳｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８、５ｕｍ　ＯＢＤカラム、１９×１５０ｍｍ、２５ｍＬ／分）によって精製した。純粋な生成物を含有する画分を回収し、凍結乾燥させて表題化合物３を得た。（収率：１３％）。$C_{95}H_{129}N_{21}O_{21}S_2$のＬＣＭＳ分析計算値：１９６５．３；実測値：１９６４．８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$、１９８６．８（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$、及び９８３．０（Ｍ＋２Ｈ）$^{2+}$。

【０５０９】

実施例１Ｈ．６Ａｈｘ（２）－Ａｂｕ（１）－Ｎ－Ｔ－Ｗ－Ｑ－Ｃ（１）－ＡＥＦ－２Ｎａｌ－ＴＨＰ－Ｅ（２）－Ｎ－３Ｐｙａ－Ｓａｒ－ＣＯＮＨ２

【０５１０】

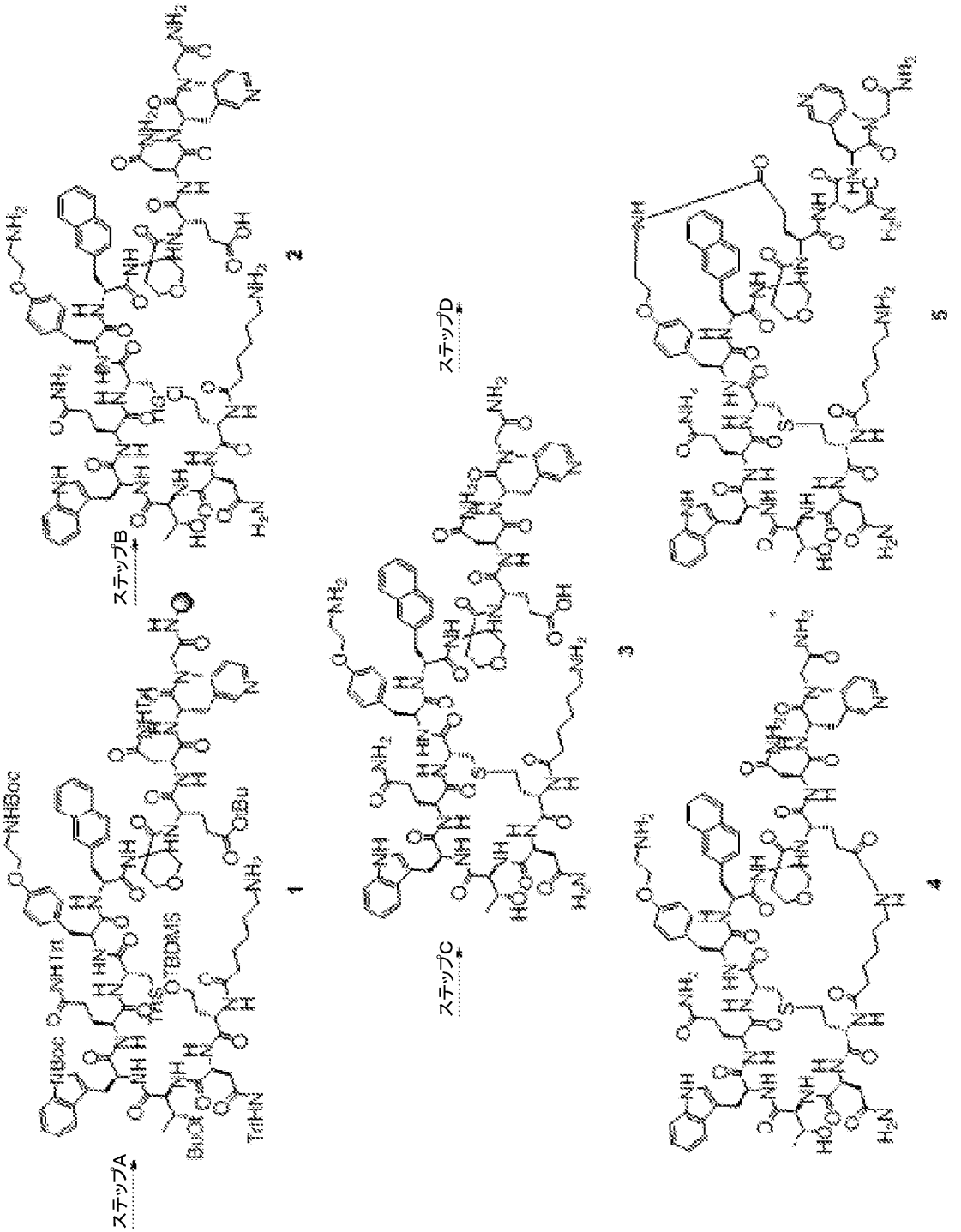
【化２１】



化学式：$C_{87}H_{113}N_{21}O_{21}S$
正確な質量：1819．81

【０５１１】

【化２２】



Ｒｉｎｋ Ａｍｉｄｅ ＭＢＨＡ樹脂（ＮｏｖａＢｉｏｃｈｅｍ、０．３４ｍｍｏｌ／ｇ、１００～２００メッシュ）を用いた標準的なＦｍｏｃペプチド合成を使用するＣＥＭ Ｌｉｂｅｒｔｙ Ｂｌｕｅ自動マイクロ波ペプチド合成機を使用して、１の直鎖状ペプチドの合成を実施した。ＤＩＣ（２ｍＬ、０．５Ｍ、１ｍｍｏｌ）及びＯｘｙｍａ Ｐｕｒｅ（１ｍＬ、１Ｍ、１ｍｍｏｌ）を使用して、９０℃で３．５分間、Ｆｍｏｃ保護アミノ酸（５ｍＬ、０．２Ｍ、１ｍｍｏｌ）を連結させた。二重連結を、Ｓａｒ、ＴＨＰ、及びＴｈｒについて、並びにＳａｒ、ＴＨＰ、及びＴｈｒの後に組み込まれた残基について使用した。ＤＭＦ中２０％ピペリジン（ｖ／ｖ）を用いて９０℃で１分間Ｆｍｏｃ脱保護を行った。

【０５１２】

樹脂結合ペプチド中間体１を、乾燥ＤＣＭ中のジクロロトリフェニルホスホラン（１０

当量）、α－ピネン（１５当量）、及びチオアニソール（１５当量）の溶液で１５分間処理した。樹脂を液切りし、ＤＣＭで洗浄した。乾燥ＤＣＭ中のジクロロトリフェニルホスホラン（１０当量）、α－ピネン（１５当量）及びチオアニソール（１５当量）の新鮮な溶液を添加し、ロータリーシェーカーを使用して混合物を３時間インキュベートした。樹脂をＤＭＦ及びＤＣＭで洗浄した。室温で２時間、９２．５％ＴＦＡ、２．５％トリイソプロピルシラン、２．５％２，２’－（エチレンジオキシ）ジエタンチオール（ＤＯＤＴ）、及び２．５％水で処理することによって、ペプチドを脱保護し、固体支持体から切断した。固体を濾過し、ＴＦＡで洗浄した。濾液を濃縮し、冷メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（ＭＴＢＥ）で沈殿させた。混合物を遠心分離し、ペレットを新鮮な冷ＭＴＢＥで洗浄した。これを２回繰り返した。ペプチドペレットを乾燥させ、水／アセトニトリル＋０．１％ＴＦＡに再溶解させ、一晩凍結乾燥して中間体２を得た（収率：７６％）。$C_{87}H_{116}ClN_{21}O_{22}S$のＬＣＭＳ分析計算値：１８７３．８０；実測値：９３８．５（Ｍ＋２Ｈ）$^{2+}$。

【０５１３】

粗ペプチドをＤＭＦ中に溶解させた（２ｍｇ／ｍＬ）。ＮａＩ（１．５当量）及びＥＤＴＡ（１．５当量）を１０ｍｇ／ｍＬ溶液としてペプチド溶液に加え、続いて０．１Ｍ Na_2CO_3（１０当量）を加えた。反応物を室温で一晩撹拌し、ＴＦＡでクエンチし、濃縮し、溶離液（Ａ）水中０．１％ＴＦＡ及び（Ｂ）アセトニトリル中０．１％ＴＦＡ並びに１０ＣＶにわたる２０％Ｂ～５５％Ｂの勾配を使用して、ＩＳＣＯ（ＢｉｏｔａｇｅＳｆａｒ Ｂｉｏ Ｃ１８ Ｄ－Ｄｕｏ ３００Å、２０ｕｍ、２５ｇカラム）で逆相によって精製した。純粋な生成物を含有する画分を回収し、凍結乾燥させて中間体３を得た。（収率：２１％）。$C_{87}H_{115}N_{21}O_{22}S$のＬＣＭＳ分析計算値：１８３７．８２；実測値：１８３８．８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$、１８６０．７（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$、９２０．０（Ｍ＋２Ｈ）$^{2+}$。

【０５１４】

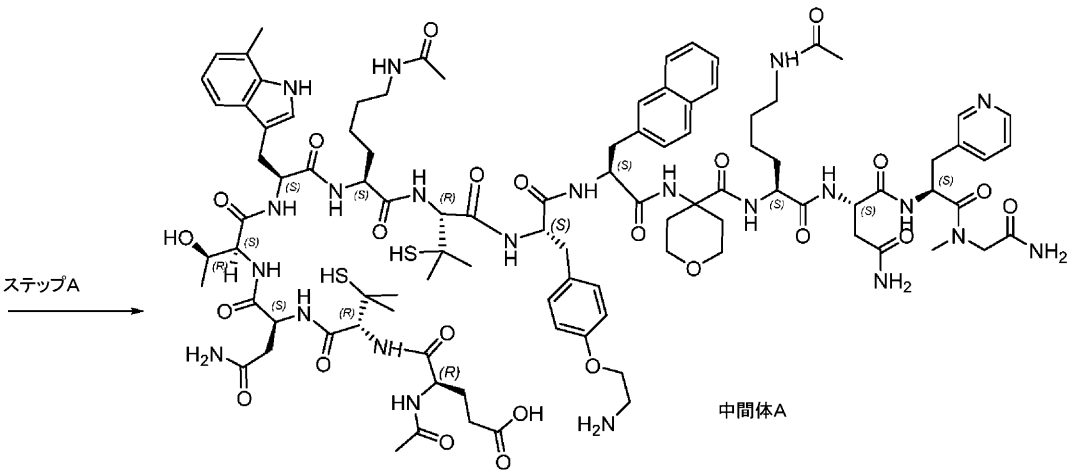
精製したペプチドをＤＭＦ中に溶解させた（０．００５Ｍ）。この溶液にＰｙＢＯＰ（２当量）及びＤＩＥＡ（４当量）を添加し、反応物を室温で撹拌した。ＬＣＭＳによって決定されたように反応が完了したら、反応物を濃縮し、溶離液（Ａ）水中０．１％ＴＦＡ及び（Ｂ）アセトニトリル中０．１％ＴＦＡ並びに１０分間にわたる２０％Ｂ～２８％Ｂの勾配を使用する逆相ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ ＸＳｅｌｅｃｔ ＣＳＨ Ｐｒｅｐ Ｃ１８、５ｕｍ ＯＢＤカラム、１９×１５０ｍｍ、２５ｍＬ／分）によって精製した。純粋な生成物を含有する画分を回収し、凍結乾燥させて表題化合物を得た。（収率：５％）。$C_{87}H_{113}N_{21}O_{21}S$のＬＣＭＳ分析計算値：１８１９．８１；実測値：１８２０．８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$、１８４２．７（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$、９１１（Ｍ＋２Ｈ）$^{2+}$。

【０５１５】

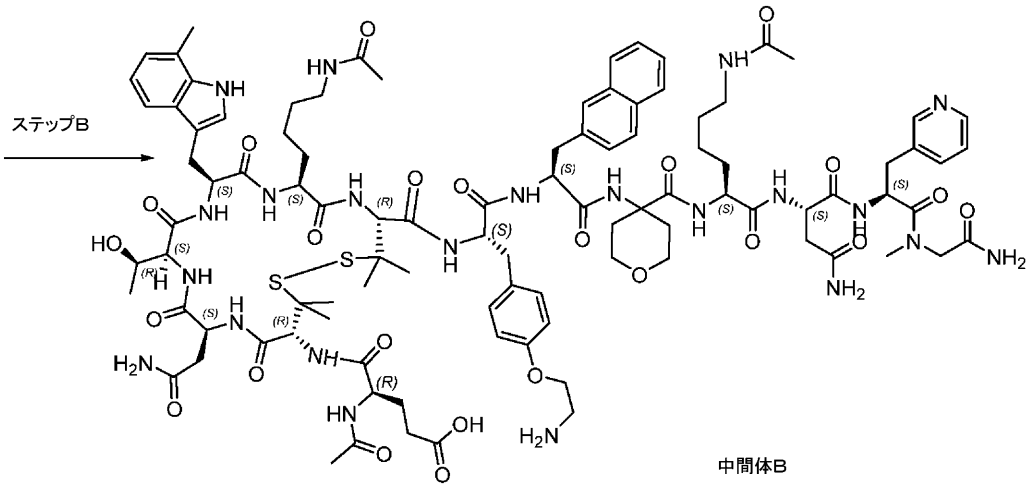
実施例１Ｉ．ＭｅＣＯ－Ｇｌｕ－Ｐｅｎ－Ｎ－Ｔ－７ＭｅＷ－Ｋ（Ａｃ）－Ｐｅｎ－ＡＥＦ－２Ｎａｌ－ＴＨＰ－Ｋ（Ａｃ）－Ｎ－３Ｐｙａ－Ｓａｒ－ＣＯＮＨ２

【０５１６】

【化２３】

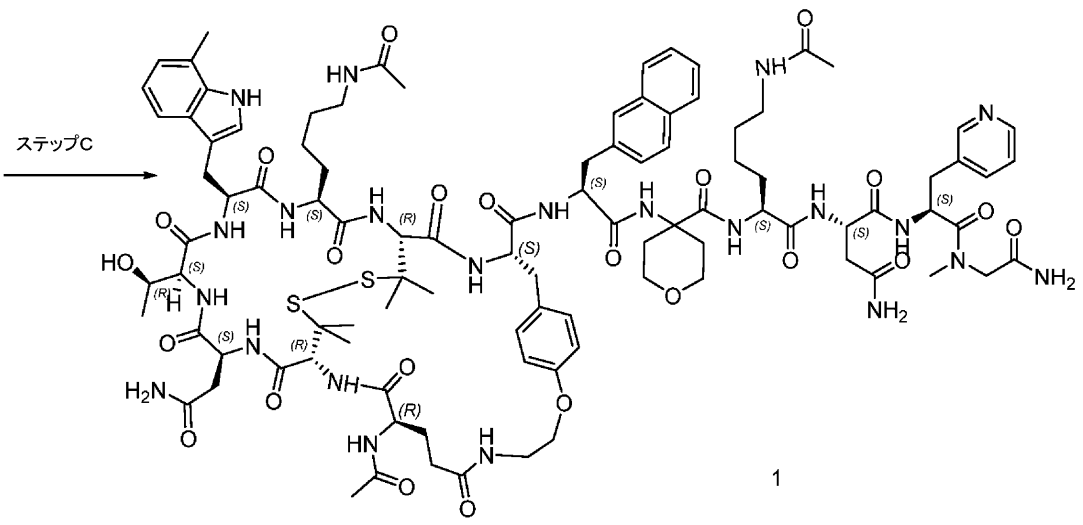


化学式：$C_{98}H_{136}N_{22}O_{24}S_2$
分子量：2070.42



化学式：$C_{98}H_{134}N_{22}O_{24}S_2$
分子量：2068.40

【０５１７】
【化２４】



化学式：$C_{98}H_{132}N_{22}O_{23}S_2$
分子量：2050.39

ペプチドを、Ｆｍｏｃ／ｔ－Ｂｕ化学を使用する標準的な固相ペプチド合成（ＳＰＰＳ

）によって合成した。組み立ては、Ｒｉｎｋ－ａｍｉｄｅ　ＡＭ樹脂（２２０μｍｏｌ、１００～２００メッシュ；ローディング０．３５ｍｍｏｌ／ｇ）上で、Ｃｅｍ　Ｌｉｂｅｒｔｙ　Ｂｌｕｅマイクロ波ペプチド合成機（ＣＥＭ　Ｉｎｃ．）を使用して行った。固相上でのペプチドアセンブリの間、側鎖保護基は、Ｔｈｒ及びＧｌｕについてはｔｅｒｔ－ブチル；Ｐｅｎ及びＡｓｎについてはトリチル；ＡＥＦについてはｔｅｒｔ－ブトキシ－カルボニルであった。全てのアミノ酸を０．４Ｍ濃度でＤＭＦ中に溶解させた。アシル化反応は、樹脂を含まないアミノ基に対して５倍過剰の活性化アミノ酸を用いて、ＭＷ照射下、９０℃で３分間行った。アミノ酸を、等モル量のＤＭＦ中０．５ＭのＤＩＣ溶液及びＤＭＦ中１ＭのＯｘｙｍａ溶液で活性化した。二重アシル化反応を、３Ｐｙａ１５及び２Ｎａｌ１０について行った。ＤＭＦ中２０％（Ｖ／Ｖ）ピペリジンを用いてＦｍｏｃ脱保護を行った。遊離アミノ基のキャッピングを、ＤＭＦ中１０当量の無水酢酸を使用して手動で行った。

【０５１８】

組み立ての最後に、樹脂をＤＭＦ、ＭｅＯＨ、ＤＣＭ、Ｅｔ２Ｏで洗浄した。３０ｍＬのＴＦＡ溶液（ｖ／ｖ）（８７．５％ＴＦＡ、５％Ｈ２Ｏ、２．５％ＴＩＰＳ、５％フェノール）を室温で約１．５時間使用して、ペプチドを固体支持体から切断した。次いで、樹脂を濾過し、冷ＭＴＢＥ（１３５ｍＬ）中で沈殿させた。遠心分離後、ペプチドペレットを新鮮な冷ジエチルエーテルで洗浄して有機スカベンジャーを除去した。このプロセスを２回繰り返した。最終ペレットを乾燥させ、Ｈ２Ｏ及びアセトニトリル１：１＋０．１％ＴＦＡに再懸濁し、一晩撹拌し、次いで凍結乾燥させて、所望の線状中間体１６６－１を得た（収率８３．４％）。ＬＣＭＳ分析計算値は、Ｃ９８Ｈ１３６Ｎ２２Ｏ２４Ｓ２について：２０７０．４２Ｄａ；実測値；１０３６．６（Ｍ＋２）$^{2+}$。

【０５１９】

粗ペプチドをＣＡＮ／Ｈ２Ｏ（５ｍｇ／ｍＬ）に溶解させた。次いで、黄色が持続するようになるまで、撹拌下で酢酸中の飽和ヨウ素を滴下した。Ｒｘｎは２０分で完了した（ＵＰＬＣ－ＭＳによりモニタリングした）。溶液が透明になるまで固体アスコルビン酸を添加した。凍結乾燥後、粗中間体１６６－２をそのまま次のステップで使用した。ＬＣＭＳ分析計算値は、Ｃ９８Ｈ１３４Ｎ２２Ｏ２４Ｓ２について：２０６８．４０Ｄａ；実測値；１０３５．４（Ｍ＋２）$^{2+}$。

【０５２０】

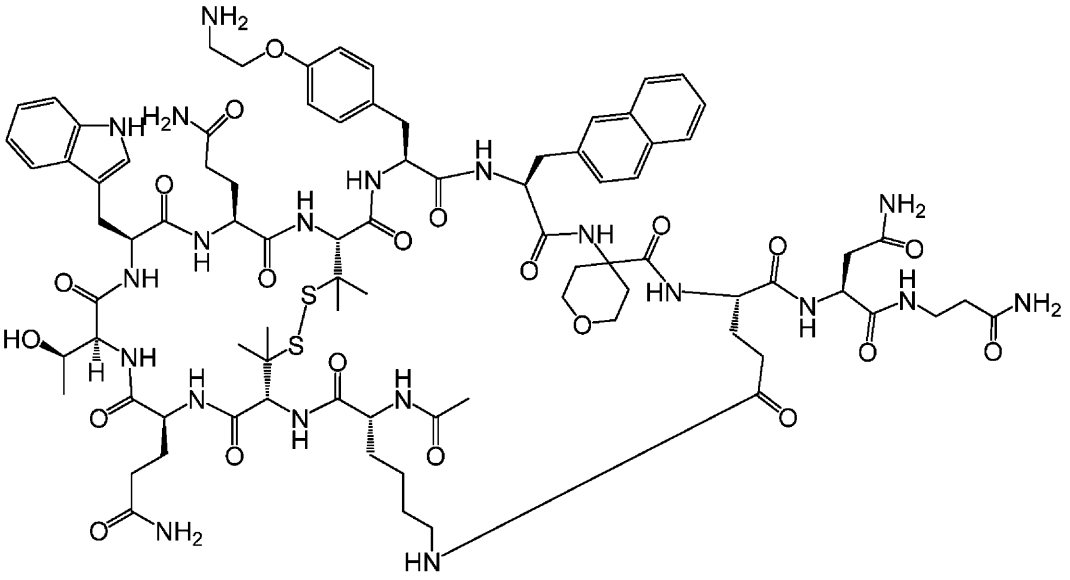
中間体１６６－２をＤＭＦ中に溶解させた（０．５ｍｇ／ｍＬ）。ＨＡＴＵ（２当量）及びＤｉｐｅａ（４当量）を添加した。反応物を室温で６０分間撹拌したままにした（ＵＰＬＣ－ＭＳによってモニタリングした）。溶媒を真空中で蒸発させた。分取Ｗａｔｅｒｓ　ＤｅｌｔａＰａｋ　Ｃ１８（２００×４０ｍｍ、１００Å、１５μｍ）を使用する逆相ＨＰＬＣによって精製した。移動相Ａ：＋０．１％ＴＦＡ、移動相Ｂ：アセトニトリル（ＡＣＮ）＋０．１％ＴＦＡ。溶離液Ｂの以下の勾配を使用した：５分かけて２０％Ｂから２０％Ｂへ、２５分かけて３５％Ｂへ、流速８０ｍＬ／分、波長２１４ｎｍ。回収した画分を凍結乾燥させて、表題化合物１を得た（収率１０％）。ＬＣＭＳ分析計算値は、Ｃ９８Ｈ１３２Ｎ２２Ｏ２３Ｓ２について：２０５０．３９Ｄａ；実測値；１０２５．８４（Ｍ＋２）$^{2+}$。

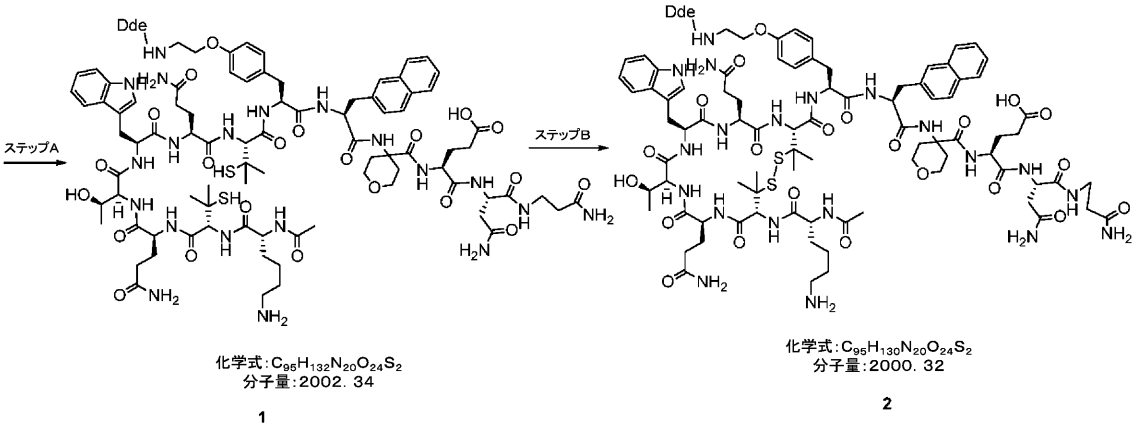
【０５２１】

実施例１Ｊ．ＭｅＣＯ－ｋ（２）－Ｐｅｎ（３）－Ｑ－Ｔ－Ｗ－Ｑ－Ｐｅｎ（３）－ＡＥＦ－２Ｎａｌ－ＴＨＰ－Ｅ（２）－Ｎ－ｂＡｌａ－ＣＯＮＨ２

【０５２２】

【化２５】

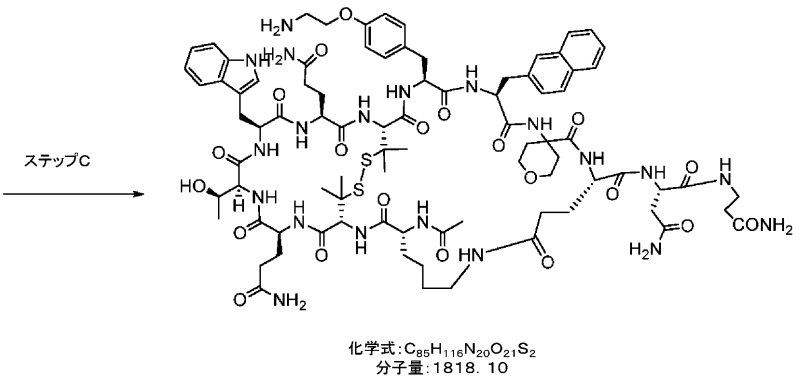




1 2

【０５２３】

【化２６】



3

ステップＡ－中間体化合物１の合成　合成を、ＣＥＭ　Ｌｉｂｅｒｔｙ　Ｂｌｕｅ自動マイクロ波ペプチド合成機を用いて、固相Ｒｉｎｋ　Ａｍｉｄｅ　ＭＢＨＡ（ＮｏｖａＢｉｏｃｈｅｍ、０．３３ｍｅｑ／ｇ、１００～２００メッシュ）上でＦｍｏｃ保護アミノ酸を使用して行った。ペプチドを０．２２ｍｍｏｌスケールで合成した。第１の残基（ｂＡｌａ）を、ＮＭＰ中３当量のアミノ酸、３当量のＨＯＡｔ及び３当量のＤＩＣを使用して、室温で一晩手動で組み込んだ。典型的な反応条件は以下の通りであった：脱保護条件：ＤＭＦ中２０％ピペリジン（ｖ／ｖ）（９０℃で２分間）；残基連結条件：保護アミノ

酸（ＤＭＦ中０．４Ｍアミノ酸原液２．５ｍＬ）、続いてＤＩＣ活性化剤（ＤＭＦ中０．５Ｍ溶液２ｍＬ）及びＯｘｙｍａ　Ｐｕｒｅ（ＤＭＦ中１Ｍ溶液１ｍＬ）を樹脂に送達し、９０℃で２分間反応させた。２Ｎａｌについては、二重連結を行った。ＤＭＦ中１０当量の無水酢酸を使用して、遊離アミノ基のキャッピングを行った。

【０５２４】

組み立ての最後に、ペプチド樹脂をＤＭＦ、ＭｅＯＨ、ＤＣＭ、Ｅｔ２Ｏで洗浄した。８７．５８％ＴＦＡ、５％フェノール、２．５％トリイソプロピルシラン及び５％水を室温で１．５時間使用して、ペプチドを固体支持体から切断した。樹脂を濾過し、次いでペプチドを沈殿させるために冷メチル－ｔ－ブチルエーテルに添加した。遠心分離後、ペプチドペレットを新鮮な冷ジエチルエーテルで洗浄して有機スカベンジャーを除去した。このプロセスを２回繰り返した。最終ペレットを乾燥させ、Ｈ２Ｏ及びアセトニトリル１：１＋０．１％ＴＦＡに再懸濁し、一晩撹拌した。次いで、凍結乾燥させて、所望の保護中間体化合物１を得た（収率：８６％）。ＬＣＭＳ分析計算値Ｃ９５Ｈ１３２Ｎ２００２４Ｓ２の質量計算値：２００２．３４；実測値：１００１．９（Ｍ＋２）２＋

【０５２５】

ステップＢ－中間体化合物２の合成　ステップＡからの沈殿した固体粗ペプチドを水／アセトニトリル１：１（１ｍｇ／ｍＬ）に溶解させた。次いで、黄色が持続するようになるまで、撹拌しながら酢酸中の飽和ヨウ素を滴下した。溶液を１５分間撹拌し、反応を分析ＵＰＬＣ－ＭＳでモニタリングした。反応が完了したら、溶液が透明になるまで固体アスコルビン酸を添加した。次いで、溶媒混合物を凍結乾燥させ、次いで、得られた物質をＤＭＳＯに溶解させ、逆相ＨＰＬＣ（Ｄｅｌｔａｐａｋ　Ｃ４、４０×２００ｍｍ、１５μｍ、３００Å）によって精製した。移動相Ａ：＋０．１％ＴＦＡ、移動相Ｂ：アセトニトリル（ＡＣＮ）＋０．１％ＴＦＡ、勾配は２０％Ｂで開始し、８０ｍＬ／分の流速で２５分かけて３５％Ｂに変更した。次いで、純粋な生成物を含有する回収した画分を凍結乾燥させて、化合物２を得た（収率：４８％）。ＬＣＭＳ分析計算値は、Ｃ９５Ｈ１３０Ｎ２００２４Ｓ２について：２０００．３２；実測値：１００１．１（Ｍ＋２）２＋

【０５２６】

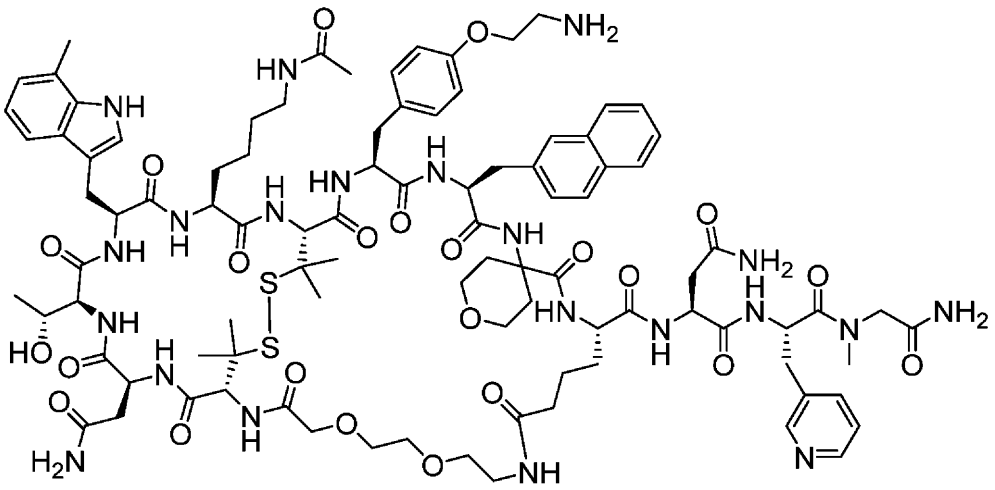
ステップＣ－中間体化合物３の合成　化合物２をＤＭＦ中に溶解させた（０．５ｍｇ／ｍＬ）。ＤＭＦ（５ｍＬ）中のＨＡＴＵ（１．１当量）及びＤＩＰＥＡ（３当量）を滴下した。得られた溶液を室温で５分間撹拌した（ＵＰＬＣ－ＭＳによってモニタリングした）。環化の完了後、ヒドラジン一水和物（２０当量）を添加して、Ｄｄｅ保護基を除去した。脱保護は３０分後に完了した（ＵＰＬＣ－ＭＳによってモニタリングした）。反応混合物をＴＦＡでクエンチし、濃縮乾固した。粗反応物を４ｍＬのＤＭＳＯに再溶解させ、逆相ＨＰＬＣ（Ｄｅｌｔａｐａｋ　Ｃ１８、４０×２００ｍｍ、１５μｍ、１００Å）によって２回精製した。移動相Ａ：＋０．１％ＴＦＡ、移動相Ｂ：アセトニトリル（ＡＣＮ）＋０．１％ＴＦＡ、勾配は２０％Ｂで開始し、８０ｍＬ／分の流速で２５分かけて３５％Ｂに変更した。次いで、純粋な生成物を含有する回収した画分を凍結乾燥させて、化合物３を得た（収率：４９％）。ＬＣＭＳ分析計算値は、Ｃ８５Ｈ１１６Ｎ２０Ｏ２１Ｓ２について：１８１８．１０；実測値：９０９．９（Ｍ＋２）２＋

【０５２７】

実施例１Ｋ．ＰＥＧ２（２）－Ｐｅｎ（３）－Ｎ－Ｔ－７ＭｅＷ－Ｋ（Ａｃ）－Ｐｅｎ（３）－ＡＥＦ－２Ｎａｌ－ＴＨＰ－ｈＥ（２）－Ｎ－３Ｐｙａ－Ｓａｒ－ＣＯＮＨ２

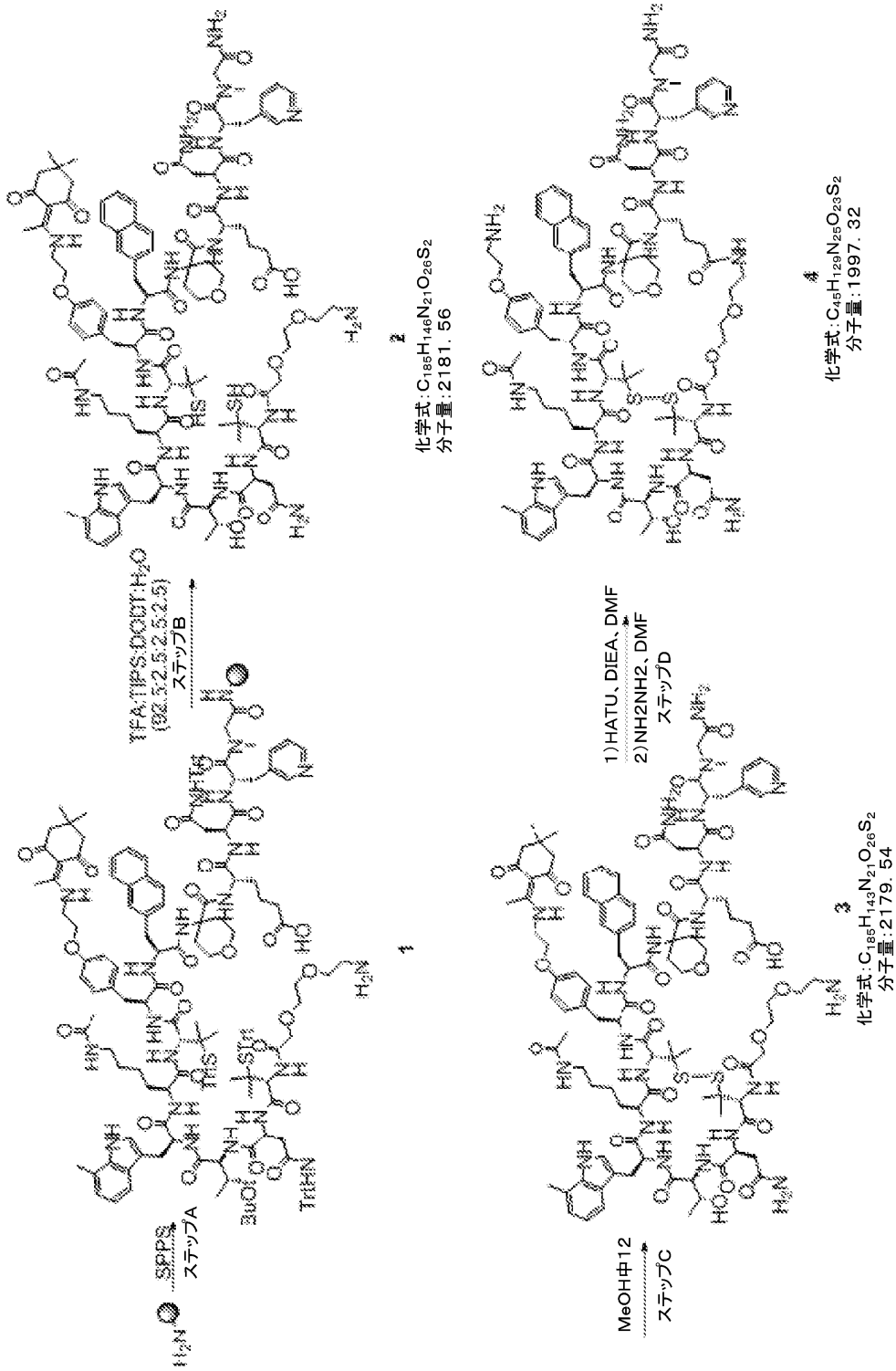
【０５２８】

【化２７】



【０５２９】

【化２８】



ステップＡ－中間体化合物１の合成　合成を、Ｒｉｎｋ　Ａｍｉｄｅ　ＭＢＨＡ　ＬＬ樹脂（ＮｏｖａＢｉｏｃｈｅｍ、０．３４ｍｍｏｌ／ｇ、１００～２００メッシュ）上で標準的なＦｍｏｃ固相ペプチド合成を使用して行った。樹脂結合ペプチドを、ＣＥＭ　Ｌｉｂｅｒｔｙ　Ｂｌｕｅ自動マイクロ波ペプチド合成機を使用して１ｍｍｏｌスケールで合成した。典型的な反応条件は以下の通りであった：脱保護条件：ＤＭＦ中２０％ピペリジン（ｖ／ｖ）（１０ｍＬ、９０℃で１．５分間）；残基連結条件：保護アミノ酸（ＤＭＦ中０．４Ｍアミノ酸原液５ｍＬ）、続いてＤＩＣ活性化剤（ＤＭＦ中０．５Ｍ溶液２ｍＬ）及びＯｘｙｍａ　Ｐｕｒｅ（ＤＭＦ中１Ｍ溶液１ｍＬ）を樹脂に送達し、９０℃で３．５分間反応させた。Ｓａｒ、３Ｐｙａ、ＴＨＰ、及び２ＮａｌについてＮ二重結合を行っ

た。ＡＥＦ（Ｄｄｅ）の手動連結を実施した。Ｆｍｏｃ－ＡＥＦ（Ｄｄｅ）－ＯＨ（１．５当量）を、ＤＭＦ中のＨＯＡｔ（１．５当量）及びＤＩＣ（１．５当量）で２０分間活性化し、次いで樹脂に添加し、室温で１６時間混合した。

【０５３０】

ステップＢ－中間体化合物２の合成　組み立て完了後、ペプチド樹脂をＤＭＦ、ＭｅＯＨ、ＤＣＭで洗浄した。樹脂をＣＥＭ　Ｒａｚｏｒ切断ステーション上で９２．５％ＴＦＡ、２．５％水、２．５％トリイソプロピルシラン（ＴＩＰＳ）、及び２．５％３，６－ジオキサ－１，８－オクタンジチオール（ＤＯＤＴ）で４２℃にて３０分間処理することによって、ペプチドを脱保護し、固体支持体から切断した。固体を濾過し、ＴＦＡで洗浄した。混合物を濃縮し、冷メチル－ｔ－ブチルエーテルに添加してペプチドを沈殿させた。遠心分離後、ペプチドペレットを新鮮な冷メチルｔ－ブチルエーテルで洗浄した。これをもう一度繰り返した。最終ペレットを乾燥させ、水及びアセトニトリル（１：１）＋０．１％ＴＦＡに再懸濁させ、凍結乾燥させて、所望の中間体２を得た（収率：８９．７％）。$C_{105}H_{145}N_{21}O_{26}S_2$のＬＣＭＳ分析計算値：２１８１．５６；実測値：１０９１．３（Ｍ＋２Ｈ）$^{2+}$及び７２７．８（Ｍ＋３Ｈ）$^{3+}$。

【０５３１】

ステップＣ－中間体化合物３の合成　中間体２を水：アセトニトリル（１：１）に溶解させた（１ｍｇ／ｍＬ）。メタノール中のヨウ素（０．１Ｍ）を、黄色が持続するようになるまで撹拌しながら滴下した。反応を、ＨＰＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応が完了したら、溶液が透明になるまで水中アスコルビン酸（１Ｍ）を添加した。反応物を濃縮し、凍結乾燥させた。粗物質をＤＭＳＯに溶解させ、溶離液（Ａ）水中０．１％ＴＦＡ及び（Ｂ）アセトニトリル中０．１％ＴＦＡ並びに１０ＣＶにわたる２０％Ｂ～５５％Ｂの勾配を使用して、ＩＳＣＯ（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｓｆａｒ　Ｂｉｏ　Ｃ１８　Ｄ－Ｄｕｏ　３００Å、２０ｕＭ、５０ｇカラム、４０ｍＬ／分）で逆相によって精製した。純粋な生成物を含有する画分を回収し、凍結乾燥させて中間体３を得た。（収率：３２％）。$C_{105}H_{143}N_{21}O_{26}S_2$のＬＣＭＳ分析計算値：２１１９．５５；実測値：１０９０．４（Ｍ＋２Ｈ）$^{2+}$及び７２７．１（Ｍ＋３Ｈ）$^{3+}$。

【０５３２】

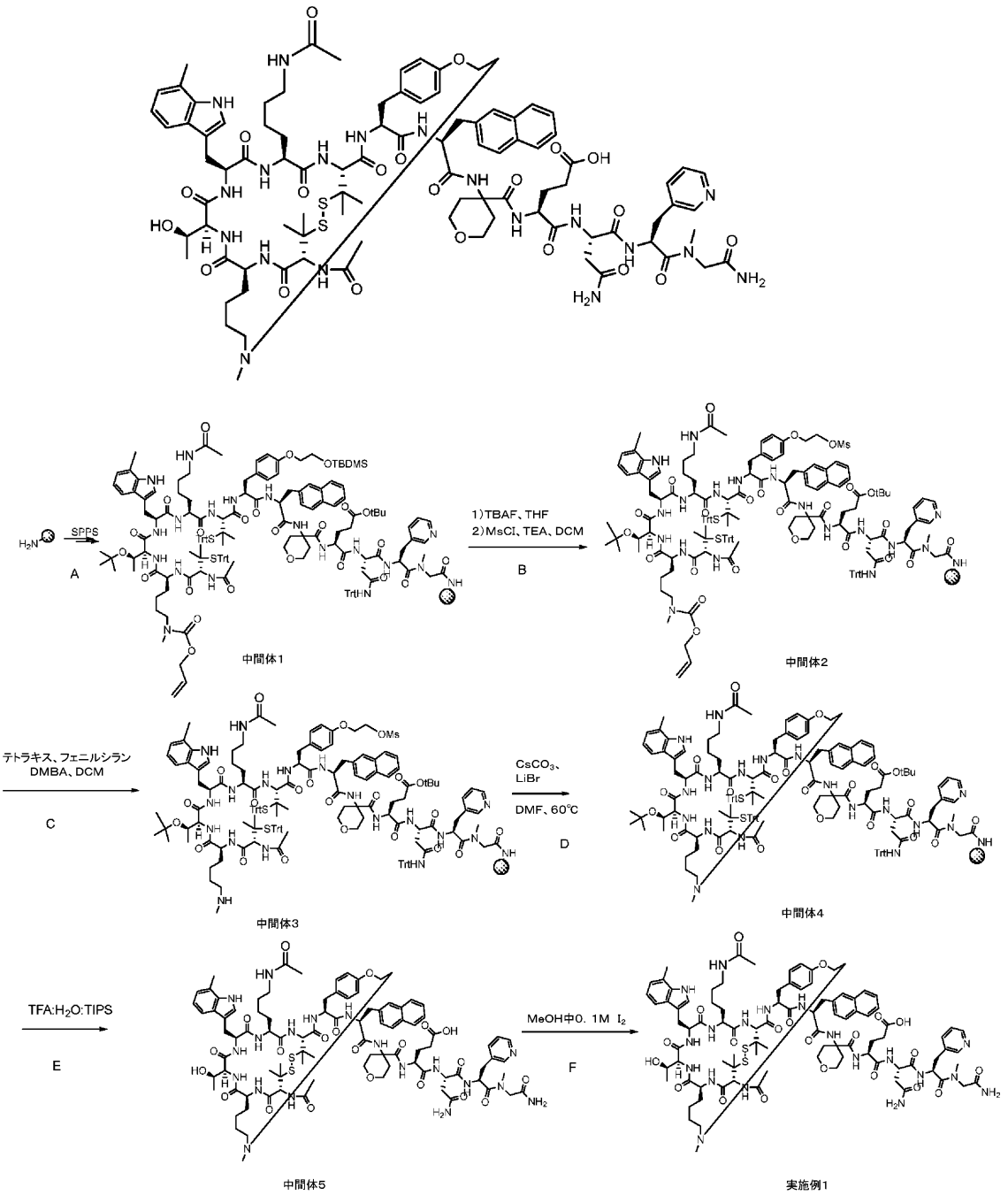
ステップＤ－化合物４の合成中間体３（２９２．１ｍｇ、０．１２１ｍｍｏｌ）をＤＭＦ中に溶解させた（２５ｍＬ、０．００５Ｍ）。この溶液に、ＨＡＴＵ（６９．２ｍｇ、０．１８２ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎジイソプロピルエチルアミン（８４．５ｕＬ、０．４８５ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌した。反応を、ＨＰＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応が完了したら、ヒドラジン（３８．９ｕＬ、１．２１ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、ＤＭＳＯに溶解させ、逆相ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　ＸＳｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８、５ｕｍ　ＯＢＤカラム、１９×１５０ｍｍ、２５ｍＬ／分）によって、溶離液（Ａ）水中０．１％ＴＦＡ及び（Ｂ）アセトニトリル中０．１％ＴＦＡ並びに１０分間にわたる２２％Ｂ～２７％Ｂの勾配を使用して精製した。純粋な生成物を含有する画分を回収し、凍結乾燥させて化合物３を得た。（収率：１４％）。$C_{95}H_{129}N_{21}O_{23}S_2$のＬＣＭＳ分析計算値：１９９７．３３；実測値：１９９６．６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$及び９９８．９（Ｍ＋２Ｈ）$^{2+}$。

【０５３３】

実施例１Ｌ．ＭｅＣＯ－Ｐｅｎ（３）－Ｋ（ＮＭｅ）（５）－Ｔ－７ＭｅＷ－Ｋ（Ａｃ）－Ｐｅｎ（３）－ＡＥＦ（５）－２Ｎａｌ－ＴＨＰ－Ｅ－Ｎ－３Ｐｙａ－Ｓａｒ－ＣＯＮＨ２

【０５３４】

【化２９】



ステップＡ－中間化合物１の合成－合成を、Ｂｉｏｔａｇｅ Ｓｙｒｏ ＩＩ並列ペプチド合成機を用いて、固相Ｒｉｎｋ ａｍｉｄｅ ＭＢＨＡ樹脂（Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ、０．４２ｍｍｏｌ／ｇ、１００～２００メッシュ）上でＦｍｏｃ保護アミノ酸を使用して行った。ペプチドを０．０５ｍｍｏｌスケールで合成した。典型的な反応条件は以下の通りであった：脱保護条件：Ｆｍｏｃ脱保護を、ＤＭＦ（１ｍＬ）中４０％のピペリジンを用いて室温で３分間、続いてＤＭＦ（１ｍＬ）中２０％のピペリジンを用いて９分間、２段階で行った。残基連結条件：Ｆｍｏｃ保護アミノ酸（ＤＭＦ中０．５Ｍアミノ酸原液０．５ｍＬ、０．２５ｍｍｏｌ）、続いてＨＡＴＵ（ＤＭＦ中０．４８Ｍ原液０．５２ｍＬ、０．２５ｍｍｏｌ）、及び４－メチルモルホリン（０．２５ｍＬ、２Ｍ、０．５ｍｍｏｌ）を樹脂に送達し、室温で１時間反応させた。残基［Ｙ（ＯＥｔＯＴＢＤＭＳ）］を、手動連結条件を使用して連結させた：ＤＭＦ（８ｍＬ）中のＦｍｏｃ保護アミノ酸（０．１２５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（０．１２５ｍｍｏｌ）及び４－メチルモルホリン（０．３５ｍｍｏｌ）の混合物を樹脂（０．０５ｍｍｏｌ）に添加し、次いで室温で２時間混

合した。ペプチドをAc_2O／ＮＭＭ／ＤＭＦ（１：１：３）（１ｍＬ）でキャッピングした。

【０５３５】

ステップＢ－中間体化合物２の合成－中間体１（０．１５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（８ｍＬ）中で１５分間膨潤させ、次いでＴＢＡＦ（１．５ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｍ、１．５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１時間混合した。次いで、樹脂を液切りし、ＤＭＦ（８ｍＬ、３回）及びＤＣＭ（８ｍＬ、３回）で洗浄した。ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の得られた樹脂に、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＴＥＡ（０．８３４ｍＬ、０．７２８ｇ／ｍＬ、６ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の塩化メタンスルホニル（０．２３３ｍＬ、１．４８ｇ／ｍＬ、３ｍｍｏｌ）の溶液をゆっくり添加した。反応物を室温で１時間混合し、次いで液切りし、ＤＭＦ（３×）及びＤＣＭ（３×）で洗浄した。ＴＦＡによる樹脂の微細な劈開は、所望の生成物を示す。$C_{97}H_{133}N_{19}O_{24}S_2$のＬＣＭＳ分析計算値：２０１３．３６８；実測値：１００７．０（Ｍ＋２）$^{2+}$。

【０５３６】

ステップＣ－中間体化合物３の合成－ＤＣＭ（５ｍＬ）中の中間体２（０．１５ｍｍｏｌ）に、ＤＣＭ（２ｍＬ）中のフェニルシラン（０．２８６ｍＬ、０．８７７ｇ／ｍＬ、２．２５ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（２ｍＬ）中の１，３－ジメチルバルビツール酸（３５４．９ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）をＮ２下で１～２分間添加した。ＤＣＭ（２ｍＬ）中のテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（８７．５ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で４０分間混合した。樹脂を液切りし、ＤＣＭ（８ｘ）で洗浄した。ＴＦＡによる樹脂の微細な劈開は、所望の生成物を示す。$C_{93}H_{129}N_{19}O_{22}S_2$のＬＣＭＳ分析計算値：１９２９．２９３；実測値：９６５．０（Ｍ＋２）$^{2+}$。

【０５３７】

ステップＤ－中間体化合物４の合成－中間体３（０．１５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１０ｍＬ）中で１５分間膨潤させ、次いでＤＭＦの飽和Cs_2CO_3溶液（４００ｍＬ）に添加した。次いで、臭化リチウム（１３０２．６ｍｇ、１５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を６０℃で１時間加熱した。次いで、樹脂を室温に冷却し、液切りし、水（３×）、ＤＭＦ（３×）及びＤＣＭ（３×）で洗浄した。ＴＦＡによる樹脂の微細な劈開は、所望の生成物を示す。$C_{93}H_{127}N_{19}O_{21}S_2$のＬＣＭＳ分析計算値：１９１１．２７８、実測値：９５６．３（Ｍ＋２）$^{2+}$。

【０５３８】

ステップＥ－化合物５の合成－中間体化合物４（０．１５ｍｍｏｌ）を、ＣＥＭ　Ｒａｚｏｒ切断ステーション上で、ＴＦＡ／H_2O／ＴＩＰＳ　９２．５／５／２．５のカクテル溶液を使用して３０分間、４２℃で処理した。次いで混合物を濃縮し、次いで、ペプチドを沈殿させるために冷メチル－ｔブチルエーテルに添加した。遠心分離後、ペプチドペレットを新鮮な冷メチル－ｔ－ブチルエーテルで洗浄して有機スカベンジャーを除去した。このプロセスを２回繰り返した。最終ペレットを乾燥させ、Ｈ２Ｏ及びアセトニトリルに再懸濁し、次いで凍結乾燥させて、所望の保護中間体化合物５を淡黄色固体として得た。$C_{93}H_{127}N_{19}O_{21}S_2$のＬＣＭＳ分析計算値：１９１１．２７８、実測値：９５６．３（Ｍ＋２）$^{2+}$。

【０５３９】

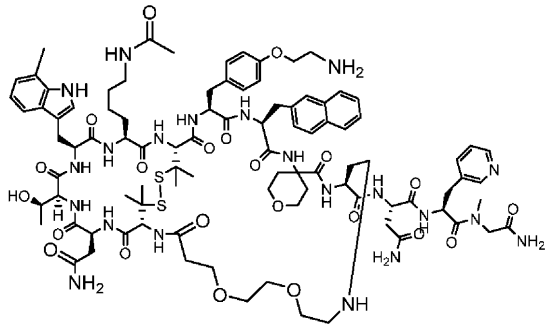
ステップＦ－化合物１の合成－ステップＥからの中間体粗ペプチド５を４０％ＡＣＮ／水（５０ｍＬ）に溶解させた。次いで、メタノール中のヨウ素（０．１Ｍ）を、黄色が持続するようになるまで撹拌しながら滴下した。反応を、ＵＰＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応が完了したら、溶液が透明になるまで固体アスコルビン酸を添加した。次いで、溶媒混合物を凍結乾燥させ、次いで、得られた材料をＤＭＳＯに溶解させ、分取ＨＰＬＣによって精製した。純粋な生成物を含有する画分を回収し、次いで凍結乾燥させて、所望の生成物を白色粉末として得た。ＬＣＭＳ分析計算値は、$C_{93}H_{125}N_{19}O_{21}S_2$について、１９０９．２６；実測値：９５５．０（Ｍ＋２）$^{2+}$。

【０５４０】

実施例１Ｍ．ＡＥＥＰ（５）－Ｐｅｎ（３）－Ｎ－Ｔ－７ＭｅＷ－Ｋ（Ａｃ）－Ｐｅｎ（３）－ＡＥＦ－２Ｎａｌ－ＴＨＰ－ｈＳｅｒ（５）－Ｎ－３Ｐｙａ－Ｓａｒ－ＣＯＮＨ２

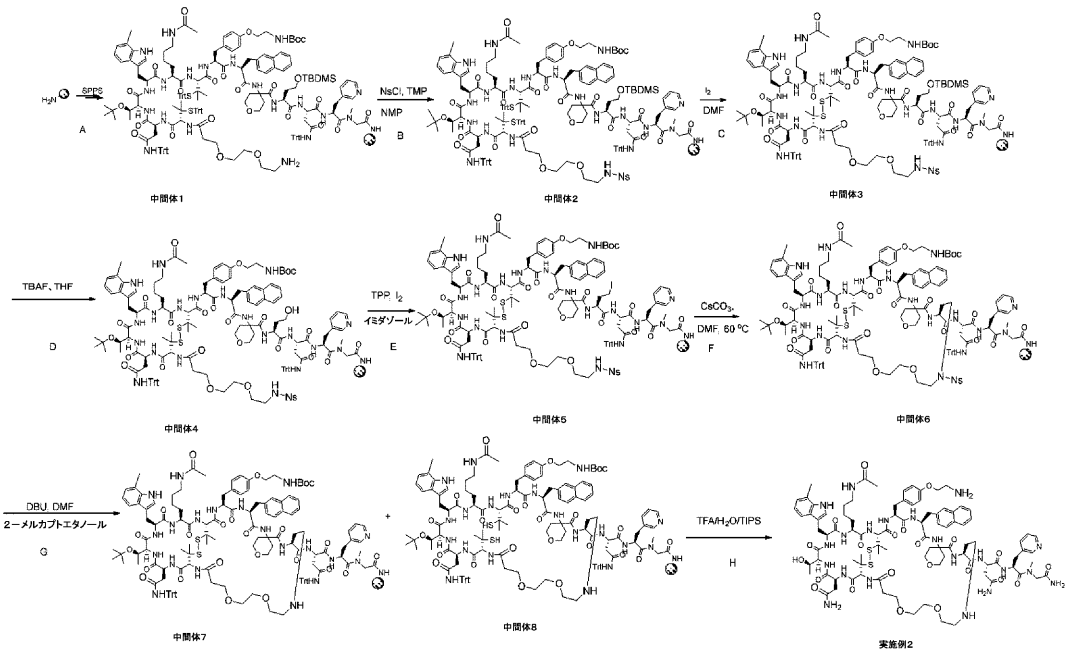
【０５４１】

【化３０】



【０５４２】

【化３１】



ステップＡ－中間体１の合成－合成を、ＣＥＭ　Ｌｉｂｅｒｔｙ　Ｂｌｕｅ自動マイクロ波ペプチド合成機を用いて、固相ＲｉｎｋアミドＭＢＨＡ樹脂（Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ、０．４２ｍｍｏｌ／ｇ、１００～２００メッシュ）上でＦｍｏｃ保護アミノ酸を使用して行った。ペプチドを０．２５ｍｍｏｌスケールで合成した。典型的な反応条件は以下の通りであった：脱保護条件：Ｆｍｏｃ脱保護を、マイクロ波条件下（９０℃、１分）、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中２０％ピペリジンを使用して行った。残基連結条件：Ｆｍｏｃ保護アミノ酸（ＤＭＦ中０．２Ｍアミノ酸原液５ｍＬ、１ｍｍｏｌ）、続いてＮ，Ｎ’－ＤＩＩＳＯＰＲＯＰＹＬＣＡＲＢＯＤＩＩＭＩＤＥ（２．０４１ｍＬ、０．５Ｍ、１ｍｍｏｌ）及びエチル（ヒドロキシイミノ）シアノアセテート（１ｍＬ、１Ｍ、１ｍｍｏｌ）を９０℃で３．５分間樹脂に加えた。二重連結を、３Ｐｙａ、ＴＨＰ及びＴｈｒ、並びにＴＨＰ及びＴｈｒの後に組み込まれた残基（２Ｎａｌ及びＮ）に使用した。Ｆｍｏｃ脱保護を、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中２０％ピペリジンを使用して、マイクロ波条件下、９０℃で１分間行った。ＴＦＡによる樹脂の微細な劈開は、所望の生成物を示す。$C_{94}H_{133}N_{21}O_{23}S_2$のＬＣＭＳ分析計算値：１９８９．３４９；実測値：９９５．５（Ｍ＋２）$^{2+}$。

【０５４３】
ステップＢ－中間体２の合成－樹脂中間体１（０．２５ｍｍｏｌ）に、ＮＭＰ（２０ｍＬ）中の２－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（２２１．６ｍｇ、１ｍｍｏｌ）及び２，４，６－トリメチルピリジン（３３０．４μＬ、０．９１７ｇ／ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。樹脂を室温で５０分間混合した。樹脂を液切りし、ＤＭＦ（３×）及びＤＣＭ（３×）で洗浄した。樹脂の微細な劈開は、所望の生成物の形成を示す。$C_{100}H_{136}N_{22}O_{27}S_3$のＬＣＭＳ分析計算値：２１７４．５０９；実測値：１０８７．８（Ｍ＋２）$^{2+}$。
【０５４４】
ステップＣ－中間体３の合成－樹脂中間体２（０．５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５０ｍＬ）中で１０分間膨潤させた。この混合物に、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のヨウ素（６３６ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）をゆっくり添加し、別の２ｍＬのＤＭＦを使用してバイアルをすすぎ、反応容器に添加した。樹脂を室温で０．５時間混合した。樹脂を液切りした。次いで、樹脂をＤＭＦ、ＤＭＦ中の飽和アスコルビン酸ナトリウム溶液、ＤＭＦ及びＤＣＭで洗浄した。樹脂を乾燥させ、次のステップに使用した。樹脂の微細な劈開は、所望の生成物の形成を示す。$C_{100}H_{134}N_{22}O_{27}S_3$のＬＣＭＳ分析計算値：２１７２．４９３；実測値：１０８６．８（Ｍ＋２）$^{2+}$。
【０５４５】
ステップＤ－中間体４の合成－樹脂中間体３（０．５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（４０ｍＬ）中で１５分間膨潤させ、次いでＴＢＡＦ（ＴＨＦ中１Ｍ）（２．５ｍＬ、１Ｍ、２．５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１時間混合した。樹脂を液切りし、ＤＭＦ（３×）及びＤＣＭ（３×）で洗浄した。
【０５４６】
ステップＥ－中間体５の合成－樹脂中間体４（０．３２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３０ｍＬ）で１５分間膨潤させ、次いで５０℃に加熱した。ＤＭＦ（１３ｍＬ）中のヨウ素（８１２ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）、ＴＰＰ（１６７８ｍｇ、６．４ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（２１７．８５ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）の予混合溶液を添加した。反応物を５０℃で３０分間混合し、次いで液切りし、ＤＭＦ（３×）及びＤＣＭ（３×）で洗浄した。樹脂の微細な劈開は、所望の生成物の形成を示す。$C_{100}H_{133}IN_{22}O_{26}S_3$のＬＣＭＳ分析計算値：２２８２．３９；実測値：１１４１．４（Ｍ＋２）$^{2+}$。
【０５４７】
ステップＦ－中間体６の合成－樹脂中間体５（０．３２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１０ｍＬ）中で１５分間膨潤させ、次いでＤＭＦの飽和$CsCO_3$溶液（８０ｍＬ）に添加し、反応混合物を６０℃で１時間加熱した。樹脂を室温に冷却し、液切りし、水（３×）、ＤＭＦ（３×）及びＤＣＭ（３×）で洗浄した。樹脂の微細な劈開は、所望の生成物の形成を示す。$C_{100}H_{132}N_{22}O_{26}S_3$のＬＣＭＳ分析計算値：２１５４．４７８；実測値：１０７７．８（Ｍ＋２）$^{2+}$。
【０５４８】
ステップＧ－中間体７及び中間体８の合成－中間体６（０．３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１２ｍＬ）中で１５分間膨潤させ、次いで１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン溶液（２２４．１μＬ、１．０１９ｇ／ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）を添加し、続いて２－メルカプトエタノール（２１０．４μＬ、１．１１４ｇ／ｍＬ、３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（３ｍＬ）を添加した。反応混合物を２０分間混合し、樹脂をＤＣＭ及びＤＭＦで洗浄した。Ｂ及びＣの新鮮な溶液を樹脂に添加し、更に２０分間混合した。樹脂をＤＭＦ、ＭｅＯＨ、及びＤＣＭで洗浄し、次のステップに使用した。樹脂の微細な劈開は、所望の生成物中間体７及び副生成物中間体８の混合物の形成を示す。$C_{94}H_{129}N_{21}O_{22}S_2$及び$C_{94}H_{131}N_{21}O_{22}S_2$のＬＣＭＳ分析計算値は１９６９．３１８及び１９７１．３３４、実測値：９８５．０及び９８６．０（Ｍ＋２）$^{2+}$。
【０５４９】

ステップＨ－実施例０２の合成－中間体化合物７及び８の混合物を、ＣＥＭ　Ｒａｚｏｒ切断ステーション上で、ＴＦＡ／Ｈ２Ｏ／ＴＩＰＳ　９２．５／５／２．５のカクテル溶液を使用して３０分間、４２℃で処理した。次いで混合物を濃縮し、次いで、ペプチドを沈殿させるために冷メチル－ｔブチルエーテルに添加した。遠心分離後、ペプチドペレットを新鮮な冷メチル－ｔ－ブチルエーテルで洗浄して有機スカベンジャーを除去した。このプロセスを２回繰り返した。次いで、粗製物を５０％ＡＣＮ／水（０．００５Ｍ）に溶解させた。この撹拌溶液に、ＭｅＯＨ中のヨウ素（０．１Ｍ）を、黄色が残り、消えなくなるまで滴下した。反応物を１０分間撹拌し、次いで水中１Ｍアスコルビン酸でクエンチした。反応物を凍結乾燥し、分取ＨＰＬＣによる精製に供した。生成物を含有する画分を合わせ、乾燥させて、白色固体を表題化合物として得た。$C_{94}H_{129}N_{21}O_{22}S_2$のＬＣＭＳ分析計算値：１９６９．３１８；実測値：９８５．０（Ｍ＋２）$^{2+}$。

【０５５０】

実施例２．インターロイキン－２３のインターロイキン－２３受容体への結合のペプチド阻害

ペプチド最適化を実施して、低濃度（例えば、ＩＣ５０＜１０ｎＭ）で活性のあるＩＬ－２３シグナル伝達のペプチド阻害剤を同定した。以下に記載の通り、ペプチドを試験して、ＩＬ－２３のヒトＩＬ－２３Ｒへの結合を阻害し、かつＩＬ－２３／ＩＬ－２３Ｒ機能活性を阻害するペプチドを同定した。

【０５５１】

以下に記載の通り、アッセイを実施してペプチド活性を求め、これらのアッセイの結果を表３Ａ～表３Ｈに提供する。ヒトＥＬＩＳＡは、以下に記載するＩＬ２３－ＩＬ２３Ｒ競合アッセイを示し、ラットＥＬＩＳＡは、以下に記載するラットＩＬ－２３Ｒ競合結合ＥＬＩＳＡアッセイを示し、ｐＳｔａｔ３ＨＴＲＦは、以下に記載するＤＢ細胞ＩＬ－２３Ｒ　ｐＳＴＡＴ３細胞アッセイを示す。表３Ａ～表３Ｈに示すペプチドを、これらのペプチドにおける２つのＰｅｎ残基の間に形成されるジスルフィド架橋を介して環化させた。表３Ａ～表３Ｈに示すペプチドを、指定のアミノ酸残基間のチオエーテル結合を介して環化させた。特定のペプチドについて、残基Ａｂｕは、指定の場所に存在するが、他の実施形態、例えば、非環化形態に関連するものでは、Ａｂｕは、ｈＳｅｒ（Ｃｌ）又はホモＳｅｒ残基と称され得る。

【０５５２】

ＩＬ２３－ＩＬ２３Ｒ競合結合ＥＬＩＳＡ

Ｉｍｍｕｌｏｎ（登録商標）４ＨＢＸプレートを５０ｎｇ／ウェルのＩＬ２３Ｒ＿ｈｕＦＣでコーティングし、４℃で一晩インキュベートした。ウェルをＰＢＳＴで４回洗浄し、室温で１時間、３％脱脂乳を含有するＰＢＳでブロッキングし、ＰＢＳＴで再度４回洗浄した。アッセイ緩衝液（１％脱脂乳を含有するＰＢＳ）で希釈した最終濃度２ｎＭの試験ペプチド及びＩＬ－２３の連続希釈物を各ウェルに添加し、室温で２時間インキュベートした。ウェルを洗浄した後、アッセイ緩衝液で希釈した５０ｎｇ／ウェルのヤギ抗ｐ４０ポリクローナル抗体（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　＃ＡＦ３０９）と共に室温で１時間インキュベートすることによって、結合したＩＬ－２３を検出した。ウェルを再度ＰＢＳＴで４回洗浄した。次いで、アッセイ緩衝液で１：５０００希釈した二次抗体ＨＲＰ共役ロバ抗ヤギＩｇＧ（Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ　＃７０５－０３５－１４７）を添加し、室温で３０分間インキュベートした。最後に、プレートを上記のように洗浄した。シグナルをＴＭＢ　Ｏｎｅ　Ｃｏｍｐｏｎｅｎｔ　ＨＲＰ　Ｍｅｍｂｒａｎｅ　Ｓｕｂｓｔｒａｔｅで可視化し、２Ｍ硫酸でクエンチし、４５０ｎｍで分光光度計で読み取った。

【０５５３】

ラットＩＬ－２３Ｒ競合結合ＥＬＩＳＡ

アッセイプレートを３００ｎｇ／ウェルのラットＩＬ－２３Ｒ＿ｈｕＦＣでコーティングし、４℃で一晩インキュベートした。ウェルを洗浄し、ブロッキングし、再度洗浄した。最終濃度７ｎＭの試験ペプチド及びＩＬ－２３の連続希釈物を各ウェルに添加し、室温

で２時間インキュベートした。ウェルを洗浄した後、結合したＩＬ－２３をヤギ抗ｐ４０ポリクローナル抗体で検出し、続いて、ＨＲＰ共役ロバ抗ヤギＩｇＧで検出した。シグナルをＴＭＢ　Ｏｎｅ　Ｃｏｍｐｏｎｅｎｔ　ＨＲＰ　Ｍｅｍｂｒａｎｅ　Ｓｕｂｓｔｒａｔｅで可視化し、２Ｍ硫酸でクエンチした。これらのデータから求められた様々な試験ペプチドについてのＩＣ５０値を表３Ａ～表３Ｈに示す。

【０５５４】

ＤＢ細胞ＩＬ２３Ｒ　ｐＳＴＡＴ３細胞アッセイ

ＩＬ－２３は、インビボにおけるＴｈ１７分化の支持及び維持において中心的な役割を果たす。このプロセスは、主にシグナル伝達兼転写活性化因子３（ＳＴＡＴ３）を介して媒介され、ＳＴＡＴ３のリン酸化（ｐＳＴＡＴ３を得るため）はＲＯＲＣ及び炎症促進性ＩＬ－１７のアップレギュレーションにつながると考えられる。この細胞アッセイでは、試験化合物の存在下においてＩＬ－２３で刺激したときのＩＬ－２３Ｒ発現ＤＢ細胞におけるｐＳＴＡＴ３のレベルについて調べる。１０％　ＦＢＳ及び１％グルタミンを補充したＲＰＭＩ－１６４０培地（ＡＴＣＣ＃３０－２００１）で培養したＤＢ細胞（ＡＴＣＣ＃ＣＲＬ－２２８９）を、９６ウェル組織培養プレートに５×１０Ｅ５細胞／ウェルで播種した。最終濃度０．５ｎＭの試験ペプチド及びＩＬ－２３の連続希釈物を各ウェルに添加し、５％　ＣＯ２加湿インキュベーターにおいて３７℃で３０分間インキュベートした。製造業者の２プレートアッセイプロトコルに従って、Ｃｉｓｂｉｏ　ＨＴＲＦ　ｐＳＴＡＴ３細胞アッセイキットを使用して、細胞溶解物中のホスホ－ＳＴＡＴ３レベルの変化を検出した。これらのデータから求められたＩＣ５０値を表３Ａ～表３Ｈに示す。示されていない場合、データは未定であった。

【０５５５】

実施例３．ＮＫ細胞ベースのアッセイ

負の選択によって健常ドナーのヒト末梢血から精製された（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃｈ、カタログ番号１３０－０９２－６５７）ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞を、２５ｎｇ／ｍＬのＩＬ－２（ＲｎＤ、カタログ番号２０２－ＩＬ－０１０／ＣＦ）の存在下において完全培地（１０％ＦＢＳ、Ｌ－グルタミン、及びペニシリン－ストレプトマイシンを含有するＲＰＭＩ１６４０）で培養した。７日後、細胞を遠心分離し、１Ｅ６細胞／ｍＬで完全培地に再懸濁させた。所定のＥＣ$_{50}$～ＥＣ$_{75}$の組換えＩＬ－２３及び１０ｎｇ／ｍＬのＩＬ－１８（ＲｎＤ、カタログ番号Ｂ００３－５）を様々な濃度のペプチドと混合し、１ウェル当たり１Ｅ５細胞で播種されたＮＫ細胞に添加した。２０～２４時間後、Ｑｕａｎｔｉｋｉｎｅ　ＥＬＩＳＡ（ＲｎＤ、カタログ番号ＤＩＦ５０）を使用して、上清中のＩＦＮγを定量化した。これらのデータから求められたＩＣ$_{50}$値を示す。示されていない場合、データは未定であった。

【０５５６】

実施例４．ＩＬ－２３Ｒレポーターアッセイ

化合物を１００％（ｖ／ｖ）ＤＭＳＯ）で段階希釈し、エコー音響ディスペンサー（Ｌａｂｃｙｔｅ）を使用して１５３６ウェル未処理ブラックアッセイプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ＃９１４６）にプレーティングした。ＩＬ－２３Ｒ、ＩＬ－１２Ｒβ１、及びＳＴＡＴ誘導性プロモーター（Ｐｒｏｍｅｇａ）によって駆動されるホタルルシフェラーゼレポーター遺伝子を含有する３μＬのＨＥＫ２９３細胞をプレートに添加し（４０００細胞／ウェル）、続いて３μＬの２０　ｎｇ／ｍＬ　ＩＬ－２３（ＥＣ９０濃度に等しい）を添加した。３７℃で５％CO_2、９５％相対湿度で５時間後、細胞を２０℃に置き、ＢｉｏＧｌｏ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ）で製造業者の指示に従って処理した。発光をＰｈｅｒａｓｔａｒ　ＦＳＸ（ＢＭＧ　ＬａｂＴｅｃｈ）で測定した。データを、ＩＬ－２３治療（０％阻害）及び３０μＭの対照阻害剤（１００％阻害）に対して正規化し、ＩＣ$_{50}$値を、４パラメータＨｉｌｌ式を使用して決定した。データを以下の表に示す。複数回の測定が行われた場合、平均は、ＩＣ$_{50}$値に続く括弧内に示す反復数で示される。

【０５５７】

【表１３】

表３

化合物番号	IC_{50}（１×１０－^{6} Ｍ（μＭ））	化合物番号	IC_{50}（μＭ）
２０１		２１０	０．００２２
２０２	７．１５	２１１	０．００１５
２０３	０．００８８	２１２	
２０４	０．０１５	２１３	．００９６
２０５	０．００７６	２１４	０．１２
２０６	０．２	２１５	．０１９
２０７	０．００２９	２１６	０．２５
２０８	０．００３	２１７	．０３１
２０９	．００２７		

【０５５８】

【表１４】

表４

化合物番号	IC_{50}（μM）
201	0.0034
209	0.0037
213	0.009
4	0.33
25	0.83
137	0.43
139	＞16.61
218	＞16.61
219	＞16.61
220	＞16.61
221	～9.41
222	＞16.61
223	～7.27
224	8.32
225	＞16.61
226	2.66
227	3.52
228	＞16.61
229	0.29
230	2.32
231	0.17
232	＞16.61
233	＞16.61
234	0.25
235	＞16.61
236	＞16.61
237	0.29
238	＞16.61
239	＞16.61
240	7.72
241	＞16.61
242	＞16.61
243	0.0021
244	0.0026
245	1.35
246	0.0054
247	3.56
248	＞16.61
249	＞16.61
250	0.0032
251	0.034
252	0.0028
253	0.27
254	0.29
255	0.006
256	
257	7.15
258	0.0088
259	0.015
260	0.0076
261	0.2
262	0.0029
263	0.003
264	0.0027
265	0.0022
266	0.0015
267	
268	0.0096
269	0.12
270	0.19
271	0.25
272	0.031
273	0.3
274	0.07
275	0.069
276	0.031
277	0.0029
278	0.0042
279	0.0024
280	0.0039
281	0.0038
282	0.0047
283	0.0049
284	0.0067
285	0.0049
286	0.0071
287	0.02
288	0.0066
289	0.0059
290	0.0046
291	0.009
292	0.0029
293	
294	0.0041
295	0.0044
296	0.0037
297	0.0028
298	0.001
299	0.0045
300	0.0045
301	0.0018
302	0.0028
303	0.0031
304	0.011
305	0.0018
306	0.0095
307	0.0018
308	
309	
310	
311	
312	0.036
313	0.016
314	0.021
315	0.029
316	0.039
317	0.017
318	0.0025
319	0.0028
320	0.0021
321	5.23
322	0.0013
323	0.0018
324	0.35
325	0.0016
326	0.0038
327	0.077
328	0.14

【０５５９】

ＰＢＭＣ　ｐＳＴＡＴ３アッセイ

健常ドナーからの凍結保存した末梢血単核細胞（ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ　ｂｌｏｏｄ　ｍｏｎｏｎｕｃｌｅａｒ　ｃｅｌｌ、ＰＢＭＣ）を解凍し、ＣＴＬ抗凝集洗浄液を補充したＩｍｍｕｎｏＣｕｌｔ－ＸＦ　Ｔ細胞増殖培地（ＸＦ　Ｔ　ｃｅｌｌ　ｅｘｐａｎｓｉｏｎ　ｍｅｄｉｕｍ、ＸＦ－ＴＣＥＭ）で２回洗浄した。細胞をカウントし、ペニシリン／ストレプトマイシン及び１００ｎｇ／ｍＬのＩＬ－１β（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ、５７９４０４）を補充したＸＦ－ＴＣＥＭに１ｍＬ当たり２×１０５細胞で再懸濁させ、５％ＣＯ２中３７℃で抗ＣＤ３（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ、１６－００３７－８５又はＢＤ　Ｐｈａｒｍｉｎｇｅｎ、５５３２９）でコーティングされた組織培養フラスコ内で培養した。培養４日目に、ＰＢＭＣを収集し、０．１％ＢＳＡ（ＲＰＭＩ－ＢＳＡ）を補充したＲＰＭＩ－１６４０で２回洗浄し、５％ＣＯ２中３７℃で４時間、直立組織培養フラスコ内のＲＰＭＩ－ＢＳＡ中でインキュベートした。この「飢餓」後、３０μＬのＲＰＭＩ－Ｂ

ＳＡ中合計６×１０^{4}細胞を、ペプチド又はＤＭＳＯを予めスポッティングしておいた３８４ウェルプレートの各ウェルに移した。細胞を、最終濃度５ｎｇ／ｍＬで、ＩＬ－２３を添加する前に３０分間インキュベートした。５％ＣＯ２中３７℃で３０分間、細胞をサイトカインで刺激し、氷上に１０分間移し、溶解させた。ホスホ－ＳＴＡＴパネルキット（Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ、Ｋ１５２０２Ｄ）を使用してリン酸化ＳＴＡＴ３を測定するまで、細胞溶解物を－８０℃で保存した。ＰＢＭＣを用いて得られた結果を、上記のＨＥＫ２９３細胞を利用するＩＬ２３Ｒレポーターアッセイからのデータと共に、いくつかの実施例について以下の表５に提供する。結果は、単一アッセイについて、又はＩＣ５０値に続く括弧内の数字によって示される反復アッセイの平均として報告される。

【０５６０】

【表１５】

表５．

化合物	PBMC pSTAT3 IC50(nM)	配列番号
221	1100	166
226	96	171
288	0.004	233
202	0.0155	2
250	0.0277	195
289	0.0056	234
265	0.0020	210
327	0.40	272
320	0.0036	265
319	0.0079	264

【０５６１】

上記の本発明は、実例及び例として、理解の明確さの目的で、ある程度詳細に記載されているが、ある変更及び修正が、添付の特許請求の範囲内でなされ得ることが、当業者には理解されよう。等価物の全範囲と共に特許請求の範囲を参照することによって、及びこのような変形形態と共に明細書を参照することによって、本発明の全範囲が決定されるべきである。また、本明細書に提供される各参考文献は、各参考文献が参照することにより個々に組み込まれるのと同様に、その全体を参照することにより組み込まれる。矛盾が本出願と本明細書で提供される参考文献との間に存在する場合に、本出願が優先される。

【配列表】

20245257230000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/037202

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - C07K 7/54 (2022.01)
ADD. - A61K 38/12; A61P 19/02 (2022.01)

CPC - INV. - C07K 7/54 (2022.08)
ADD. - A61K 38/12; A61P 19/02 (2022.08)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2020/0239516 A1 (STICHTING VOOR DE TECHNISCHE WETENSCHAPPEN et al) 30 July 2020 (30.07.2020) entire document	1, 22-25
A	US 2020/0291096 A1 (BICYCLERD LIMITED) 17 September 2020 (17.09.2020) entire document	1, 22-25
A	WO 2017/011820 A2 (PROTAGONIST THERAPEUTICS INC.) 19 January 2017 (19.01.2017) entire document	1, 22-25
A	US 2021/0009630 A1 (JANSSEN BIOTECH INC.) 14 January 2021 (14.01.2021) entire document	1, 22-25
A	US 2018/0105572 A1 (PROTAGONIST THERAPEUTICS INC.) 19 April 2018 (19.04.2018) entire document	1, 22-25

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
08 December 2022	JAN 25 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/037202

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☒ forming part of the international application as filed.
   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),
      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/037202

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 26-30
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1, 22-25

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/037202

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1, 2, and 4-25 are drawn to bicyclic peptides.

The first invention of Group I+ is restricted to a compound of formula (I), where Formula (I) is selected to be compound 201, 7Ahp (2)--Pen(3)-N-T-W-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-THP-E(2)-N-3Pya-Sar--CONH2, (SEQ ID NO:1) (see Table 1A, Pg. 16 in the instant specification). It is believed that claims 1 and 22-25 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on compound 201/SEQ ID NO:1.

Applicant is invited to elect additional bicyclic peptide compounds and their respective, corresponding, SEQ ID NOs and chemical structures, to be searched in a specific combination by paying additional fee for each set of election. An exemplary election would be a compound of formula (I), where Formula (I) is selected to be compound 202, 7Ahp(2)--Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen (3)-AEF-2Nal-THP-E(2)-N-3Pya-Sar-CONH2, (SEQ ID NO:2) (see Table 1A, Pg. 16 in the instant specification). Additional bicyclic peptide compounds and their respective, corresponding, SEQ ID NOs will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulas do not share a significant structural element responsible for inhibition of interleukin-23 receptors (IL-23R), requiring the selection of alternative bicyclic peptides where "A compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof which is a compound selected from Table 1A, Table 1B, Table 1C, Table 1D, Table 1E, Table 1F, Table 1G or Table 1H, respectively."

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a bicyclic peptide inhibitor of an interleukin-23 receptor of Formula (I), the bicyclic peptide inhibitor of an interleukin-23 receptor is cyclized by forming: a first disulfide or thioether bond; a second bond, or amide bond, or thioether bond; and a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, US 2020/0239516 A1 to Stichting Voor De Technische Wetenschappen et al. discloses a bicyclic peptide inhibitor of an interleukin-23 receptor (bicyclic peptides, Para. [0039]; compound has been shown to be a potent inhibitor, Para. [0153]), the bicyclic peptide inhibitor of an interleukin-23 receptor is cyclized by forming: a first disulfide or thioether bond (a disulfide bond between two amino acid residues, e.g. cysteines, or a coupling between the N- and C-terminal amino acids so that the peptide is backbone-cyclized, Para. [0065]); a second bond, or amide bond, or thioether bond (a first set of two or three thioether linkages a second set of, two or three linkages of the same type, Para. [0069]); and a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof (a compound, Para. [0068]).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical features.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*11/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/06	
Ａ６１Ｐ	*17/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/06	
Ａ６１Ｐ	*17/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00	
Ａ６１Ｐ	*17/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/02	
Ａ６１Ｐ	*19/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02	
Ａ６１Ｐ	*25/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ	*27/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02	
Ａ６１Ｐ	*29/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00 １０１	
Ａ６１Ｐ	*37/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06	
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ	*11/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	
		Ａ６１Ｐ	11/02	

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

(74)代理人 100093676
弁理士 小林 純子
(74)代理人 100120134
弁理士 大森 規雄
(74)代理人 100149010
弁理士 星川 亮
(72)発明者 サン，チェンザオ
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９４７７，スプリング ハウス，マッキーン ロード １４００
(72)発明者 ニーランカヴィル，サントーシュ
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９４７７，スプリング ハウス，マッキーン ロード １４００
(72)発明者 パッチ，レイモンド，ジェイ．
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９４７７，スプリング ハウス，マッキーン ロード １４００
(72)発明者 ソマニ，サンディープ
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９４７７，スプリング ハウス，マッキーン ロード １４００
(72)発明者 バロス，ステファニー，エー．
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９４７７，スプリング ハウス，マッキーン ロード １４００
(72)発明者 ジャン，ジン
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９４７７，スプリング ハウス，マッキーン ロード １４００
(72)発明者 ヘンドリック，チャールズ
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９４７７，スプリング ハウス，マッキーン ロード １４００
(72)発明者 ビアンキ，エリザベッタ
イタリア共和国 ポメーツィア（ローマ），６００ ０００７１，ヴィア ポンティーナ ケーエム ３０
(72)発明者 コスタンテ，ロベルト
イタリア共和国 ポメーツィア（ローマ），６００ ０００７１，ヴィア ポンティーナ ケーエム ３０
(72)発明者 インジェニート，ラファエル
イタリア共和国 ポメーツィア（ローマ），６００ ０００７１，ヴィア ポンティーナ ケーエム ３０
(72)発明者 ブランカ，ダニラ
イタリア共和国 ポメーツィア（ローマ），６００ ０００７１，ヴィア ポンティーナ ケーエム ３０
(72)発明者 バンダリ，アショク
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４５６０，ニューアーク，ゲートウェイ ブールバード ７７０７，スイート １４０
(72)発明者 フレデリック，ブライアン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４５６０，ニューアーク，ゲートウェイ ブールバード ７０７，スイート １４０
(72)発明者 チャン，チャン チュン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４５６０，ニューアーク，ゲートウェイ ブールバード ７０７，スイート １４０
(72)発明者 ジャン，ジエ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４５６０，ニューアーク，ゲートウェイ ブールバード ７０７，スイート １４０

Ｆターム（参考） 4C084 AA02 BA01 BA09 BA18 BA25 BA26 CA59 MA35 MA37 MA52
NA14 ZA01 ZA33 ZA62 ZA66 ZA68 ZA75 ZA89 ZA96 ZB08 ZB11
ZB15 ZB26
4H045 AA10 AA30 BA35 EA20 FA10