(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6971970号
(P6971970)

(45)発行日　令和3年11月24日(2021.11.24)　(24)登録日　令和3年11月5日(2021.11.5)

(51)Int.Cl.		F I		
A61K 38/12	(2006.01)	A61K	38/12	ZNA
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00	
A61P 35/02	(2006.01)	A61P	35/02	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	121
A61K 31/437	(2006.01)	A61P	43/00	111

請求項の数 31　(全 309 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-511684(P2018-511684)
(86)(22)出願日　平成28年9月2日(2016.9.2)
(65)公表番号　特表2018-536621(P2018-536621A)
(43)公表日　平成30年12月13日(2018.12.13)
(86)国際出願番号　PCT/US2016/050194
(87)国際公開番号　WO2017/040990
(87)国際公開日　平成29年3月9日(2017.3.9)
審査請求日　令和1年9月2日(2019.9.2)
(31)優先権主張番号　62/214,142
(32)優先日　平成27年9月3日(2015.9.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/310,254
(32)優先日　平成28年3月18日(2016.3.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　507272957
エルロン・セラピューティクス・インコーポレイテッド
ＡＩＬＥＲＯＮ　ＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣＳ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２１３９，　ケンブリッジ，アルバニー　ストリート　２８１
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田　貴敏

最終頁に続く

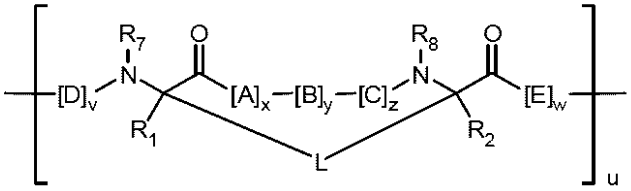
(54)【発明の名称】ペプチド模倣大環状分子およびその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

（ｉ）ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩、および（ｉｉ）少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤を含む、がんの処置を必要としているヒト被験体のがんを処置するための組成物であって、前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩がＭＤＭ２および／またはＭＤＭＸの活性に拮抗し、前記ペプチド模倣大環状分子が、表１、表１ａ、表１ｂ、および表１ｃのいずれかのアミノ酸配列と少なくとも約６０％同一であるアミノ酸配列を含み、前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化１０１】

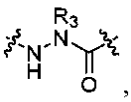


（式中、

－各Ａ、Ｃ、Ｄ、およびＥは、独立に、アミノ酸であり、

－各Ｂは、独立に、アミノ酸、

【化９５】



，

［－ＮＨ－Ｌ$_3$－ＣＯ－］、［－ＮＨ－Ｌ$_3$－ＳＯ$_2$－］、または［－ＮＨ－Ｌ$_3$－］であり、

－各Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（非置換であるか、またはハロ－で置換されている）、または前記Ｄもしくはアミノ酸の１つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーＬ’を形成し、

－各Ｒ$_3$は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり（Ｒ$_5$により必要に応じて置換されている）、

－各ＬおよびＬ’は、独立に、式－Ｌ$_1$－Ｌ$_2$－の大環状分子を形成するリンカーであり、

－各Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、およびＬ$_3$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－Ｒ$_4$－Ｋ－Ｒ$_4$－］$_n$であり、それぞれＲ$_5$により必要に応じて置換されており、

－各Ｒ$_4$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

－各Ｋは、独立に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＣＯ、ＣＯ$_2$、またはＣＯＮＲ$_3$であり、

－各Ｒ$_5$は、独立に、ハロゲン、アルキル、－ＯＲ$_6$、－Ｎ（Ｒ$_6$）$_2$、－ＳＲ$_6$、－ＳＯＲ$_6$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_6$、－ＣＯ$_2$Ｒ$_6$、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、

－各Ｒ$_6$は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、

－各Ｒ$_7$は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（Ｒ$_5$により必要に応じて置換されている）、またはＤ残基を有する環式構造の一部であり、

－各Ｒ$_8$は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（Ｒ$_5$により必要に応じて置換されている）、またはＥ残基を有する環式構造の一部であり、

－各ｖは、独立に、１～１０００の整数であり、

－各ｗは、独立に、１～１０００の整数であり、

－ｕは、１～１０の整数であり、

－各ｘ、ｙおよびｚは、独立に、０～１０の整数であり、

各ｎは、独立に、１～５の整数である）

を有し、前記ペプチド模倣大環状分子が、表２ａまたは２ｂのペプチド模倣大環状分子ではなく、

ここで、前記ペプチド模倣大環状分子は、２０アミノ酸未満であり、野生型ヒトｐ５３タンパク質のトランス活性化ドメインから導出され、野生型ヒトｐ５３タンパク質のトランス活性化ドメインにおける位置と互いに同じ位置に、フェニルアラニン、トリプトファンおよびロイシンアミノ酸を含有し、前記ペプチド模倣大環状分子のｉ位からｉ＋７位においてアミノ酸にまたがる単一の架橋を有し、ｉ＋７位とカルボキシル末端の間に３つを超えるアミノ酸を有し、ヒトＭＤＭ２およびＭＤＭ４に結合し、そしてエレクトロスプレ

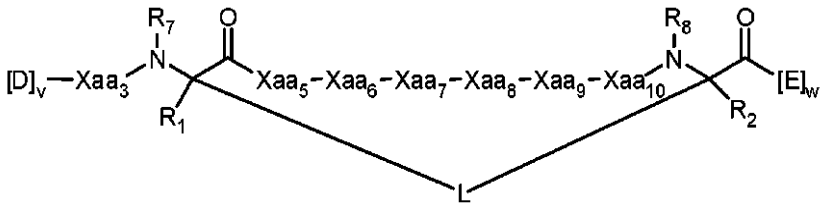
ーイオン化－質量分析によって測定される場合に、９５０～９７５ｍ／ｅの観測質量を有し、

ここで、前記少なくとも１つの追加の薬学的に活性な薬剤が、ゼルボラフ、フルベストラント、エベロリムス、ロミデプシン、パルボシクリブ、ミドスタウリン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、リツキシマブ、メキニスト、またはタフィンラーである、組成物。

【請求項２】

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化５５】



（式中、

－Ｘａａ$_3$、Ｘａａ$_5$、Ｘａａ$_6$、Ｘａａ$_7$、Ｘａａ$_8$、Ｘａａ$_9$、およびＸａａ$_{10}$のそれぞれは、個々にアミノ酸であり、Ｘａａ$_3$、Ｘａａ$_5$、Ｘａａ$_6$、Ｘａａ$_7$、Ｘａａ$_8$、Ｘａａ$_9$、およびＸａａ$_{10}$の少なくとも３つは、配列Ｐｈｅ$_3$－Ｘ$_4$－Ｈｉｓ$_5$－Ｔｙｒ$_6$－Ｔｒｐ$_7$－Ａｌａ$_8$－Ｇｌｎ$_9$－Ｌｅｕ$_{10}$－Ｘ$_{11}$－Ｓｅｒ$_{12}$またはＰｈｅ$_3$－Ｘ$_4$－Ｇｌｕ$_5$－Ｔｙｒ$_6$－Ｔｒｐ$_7$－Ａｌａ$_8$－Ｇｌｎ$_9$－Ｌｅｕ$_{10}$／Ｃｂａ$_{10}$－Ｘ$_{11}$－Ａｌａ$_{12}$の対応する位置のアミノ酸と同じアミノ酸であり、各Ｘ$_4$およびＸ$_{11}$は、独立に、アミノ酸であり、

－各ＤおよびＥは、独立に、アミノ酸であり、

－Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（非置換であるか、またはハロ－で置換されている）、またはＲ$_1$およびＲ$_2$の少なくとも１つは、前記ＤもしくはＥアミノ酸の１つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーＬ’を形成し、

－各ＬおよびＬ’は、独立に、式－Ｌ$_1$－Ｌ$_2$－の大環状分子を形成するリンカーであり、

－各Ｌ$_1$およびＬ$_2$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－Ｒ$_4$－Ｋ－Ｒ$_4$－］$_n$であり、それぞれＲ$_5$により必要に応じて置換されており、

－各Ｒ$_4$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

－各Ｋは、独立に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＣＯ、ＣＯ$_2$、またはＣＯＮＲ$_3$であり、

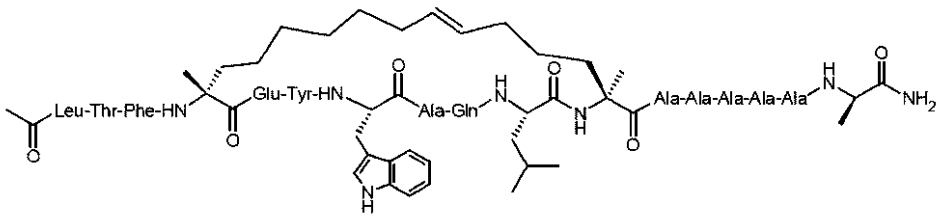
－各Ｒ$_5$は、独立に、ハロゲン、アルキル、－ＯＲ$_6$、－Ｎ（Ｒ$_6$）$_2$、－ＳＲ$_6$、－ＳＯＲ$_6$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_6$、－ＣＯ$_2$Ｒ$_6$、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、

－各Ｒ$_6$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、

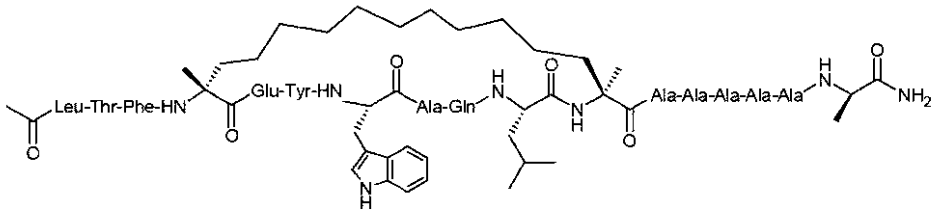
－Ｒ$_7$は、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（Ｒ$_5$により必要に応じて置換されている）、またはＤ残基を有する環式構造の一部であり、

－Ｒ$_8$は、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしく

はヘテロアリールであるか（R_5により必要に応じて置換されている）、またはＥ残基を有する環式構造の一部であり、
－ｖは、１～１０００の整数であり、
－ｗは、３～１０００の整数であり、
－ｎは、１～５の整数である）
を有する、
請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
ｗは、３～１０００の整数である、請求項１に記載の組成物。
【請求項４】
Ｅによって表される前記最初の２つのアミノ酸のそれぞれは、無電荷側鎖または負電荷側鎖を含む、請求項３に記載の組成物。
【請求項５】
各Ｅが、独立に、Ａｌａ（アラニン）、Ｄ－Ａｌａ（Ｄ－アラニン）、Ａｉｂ（α－アミノイソ酪酸）、Ｓａｒ（Ｎ－メチルグリシン）、およびＳｅｒ（セリン）から選択されるアミノ酸である、請求項１または請求項２に記載の組成物。
【請求項６】
前記がんが、頭頸部がん、メラノーマ、肺がん、乳がん、結腸がん、卵巣がん、ＮＳＣＬＣ、胃がん、前立腺がん、白血病、リンパ腫、中皮腫、腎臓がん、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、および神経膠腫からなる群から選択される、請求項１から５のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項７】
前記被験体が、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－１、ｍｉＲ－３４またはそれらの組合せを過剰発現するがん細胞を含む、請求項１から６のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項８】
前記ペプチド模倣大環状分子が、
【化１０３】

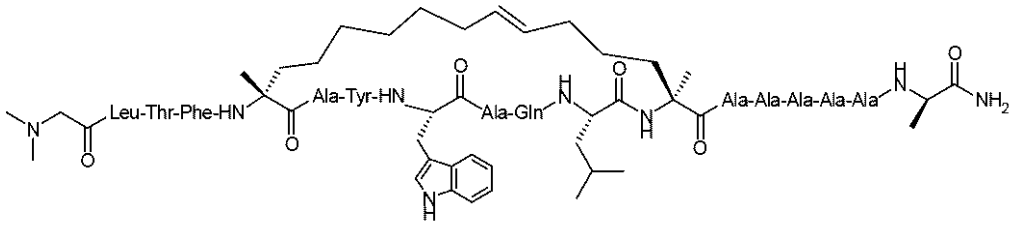


（配列番号340），



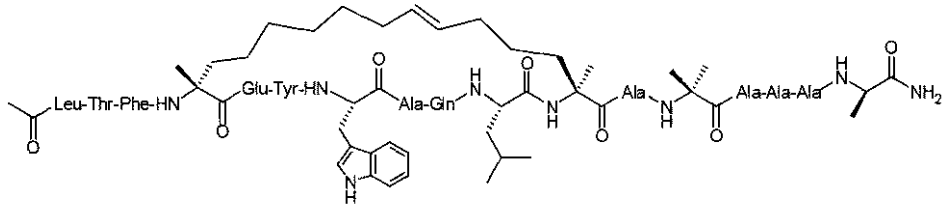
（配列番号454），

【化１０５】

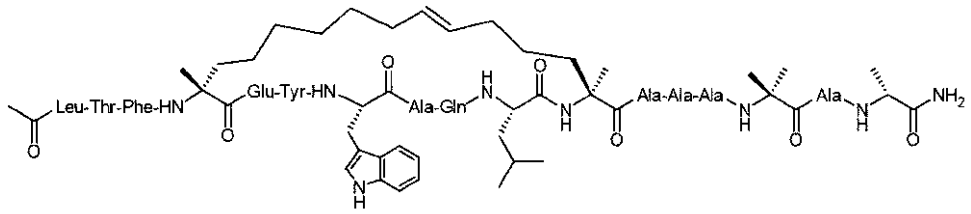


(配列番号446),

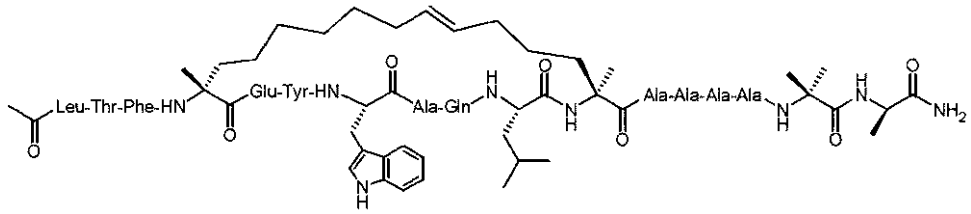
【化１０７】



(配列番号471),

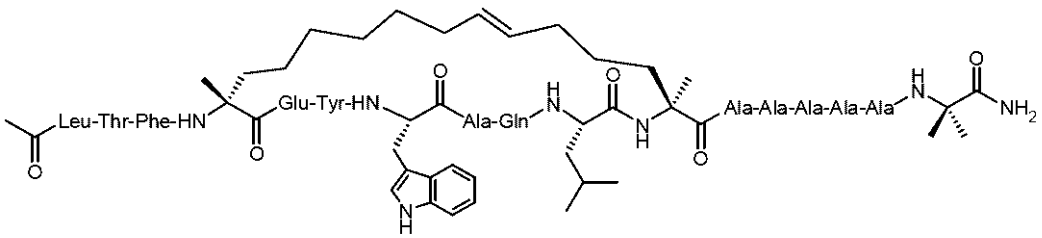


(配列番号473),

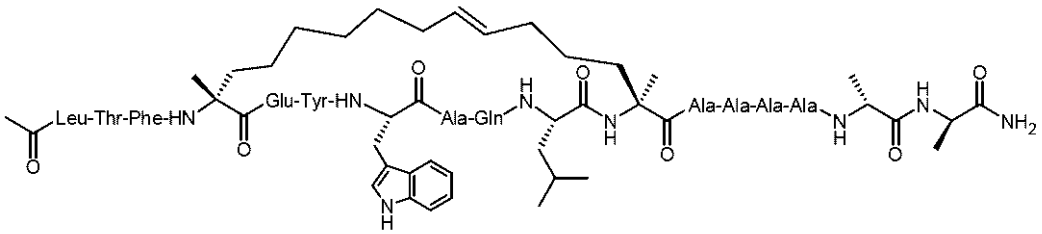


(配列番号279),

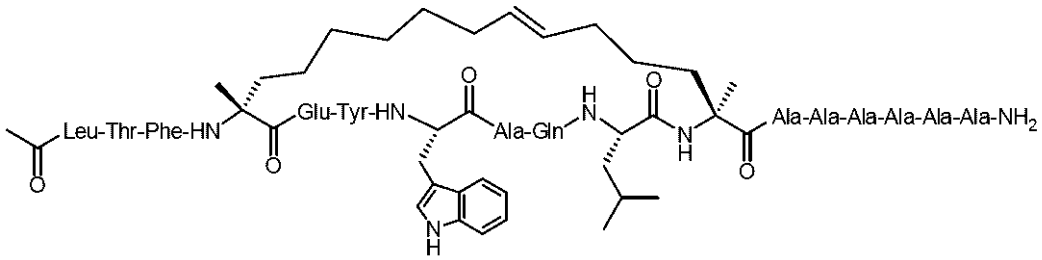
【化１０８】



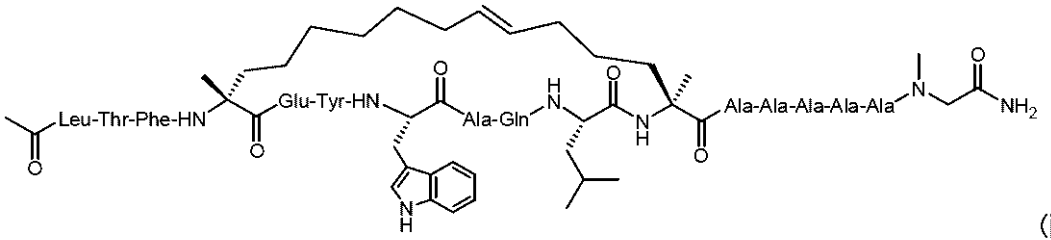
(配列番号 476),



(配列番号 481),

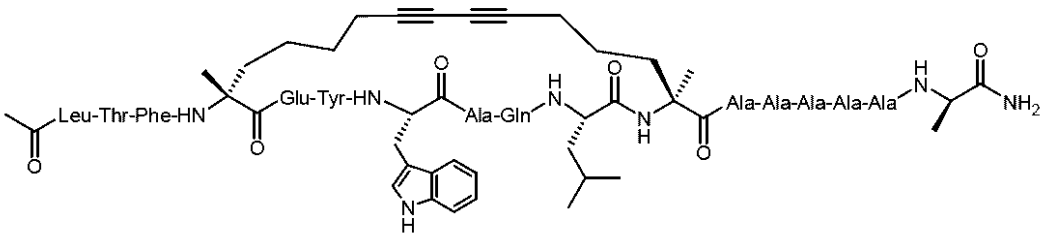


(配列番号 482),

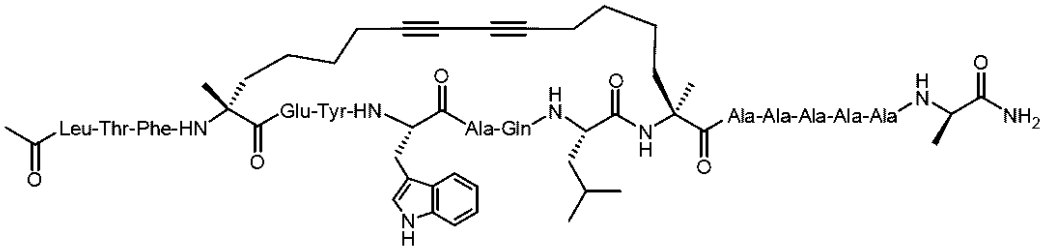


(配列番号 487),

【化１０９】



(配列番号 572), または



(配列番号 1500).

である、請求項１および３から７のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項９】

前記ペプチド模倣大環状分子がアミノ酸配列$Xaa_3-Xaa_4-Xaa_5-Xaa_6-Xaa_7-Xaa_8-Xaa_9-Xaa_{10}-Xaa_{11}-Xaa_{12}$を含み、

Xaa_3は、Ｐｈｅであり、

Xaa_4およびXaa_{11}は、独立して架橋されたアミノ酸であり、

Xaa_5は、ＧｌｕまたはＨｉｓであり、

Xaa_6は、Ｔｙｒであり、

Xaa_7は、Ｔｒｐであり、

Xaa_8は、Ａｌａであり、

Xaa_9は、Ｇｌｎであり、

Xaa_{10}は、ＬｅｕまたはＣｂａであり、

Xaa_{12}は、ＳｅｒまたはＡｌａである、

請求項１から７のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１０】

前記がんが小細胞肺がんである、請求項１から９のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１１】

前記がんが骨髄異形成症候群である、請求項１から９のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１２】

前記がんが末梢Ｔ細胞リンパ腫である、請求項１から９のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１３】

前記がんが乳がんである、請求項１から９のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１４】

前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤がパルボシクリブである、請求項１から５のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１５】

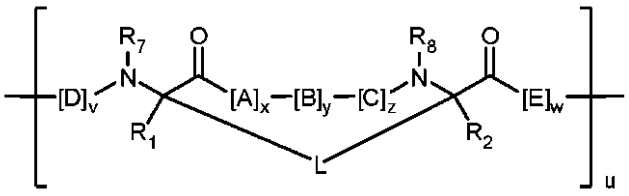
前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩がＭＤＭ２および／またはＭＤＭＸの活性に拮抗する、請求項１から１４のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１６】

$[D]_v$が、$-Leu_1-Thr_2$である、請求項１または請求項２に記載の組成物。

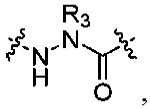
【請求項１７】
各ｗが、独立して、３～１０の整数である、請求項１または請求項２に記載の組成物。
【請求項１８】
各ｗが、３～６である、請求項１７に記載の組成物。
【請求項１９】
各ｗが、６～１０である、請求項１７に記載の組成物。
【請求項２０】
各ｗが、６である、請求項１７に記載の組成物。
【請求項２１】
各ｖが、１～１０である、請求項１または請求項２に記載の組成物。
【請求項２２】
各ｖが、２～１０である、請求項２１に記載の組成物。
【請求項２３】
各ｖが、２～５である、請求項２１に記載の組成物。
【請求項２４】
各ｖが、２である、請求項２１に記載の組成物。
【請求項２５】
がん細胞において、前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩、および前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が１．１０以下の組合せインデックスの相乗作用を呈する、請求項１または請求項２に記載の組成物。
【請求項２６】
前記組合せインデックスが０．９０以下である、請求項２５に記載の組成物。
【請求項２７】
前記組合せインデックスが０．８５以下である、請求項２５に記載の組成物。
【請求項２８】
前記組合せインデックスが０．７０以下である、請求項２５に記載の組成物。
【請求項２９】
前記組合せインデックスが０．３０以下である、請求項２５に記載の組成物。
【請求項３０】
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が前記ペプチド模倣大環状分子とは別個に投与されることを特徴とする、請求項１から２９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３１】
がんの処置を必要としているヒト被験体のがんを処置するための医薬の製造における、請求項１から３０のいずれか一項に記載の、ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩、および少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤を含む組成物の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
相互参照
本出願は、２０１５年９月３日に出願された米国仮出願番号第６２／２１４，１４２号；２０１６年３月１８日に出願された米国仮出願番号第６２／３１０，２５４号；２０１６年６月２日に出願された米国仮出願番号第６２／３４４，６５１号；および２０１６年６月２日に出願された米国仮出願番号第６２／３４４，７９１号に基づく優先権を主張しており、これらの仮出願は、それらの全体が参考として本明細書中に援用される。
配列表
本明細書は、ＡＳＣＩＩ形式で電子的に提出されている配列表を含有し、その全体が参考として本明細書中に援用される。２０１８年４月３０日に作成された前記ＡＳＣＩＩコピーは３５２２４－８１０＿２０１＿ＳＬ．ｔｘｔと名付けられ、サイズは１，１９５，７１４バイトである。
【背景技術】

【０００２】
発明の背景
ヒト転写因子タンパク質ｐ５３は、ＤＮＡ損傷および細胞ストレスに応答して、細胞周期の停止およびアポトーシスを誘導し、それによって悪性形質転換から細胞を保護するのに非常に重要な役割を果たしている。Ｅ３ユビキチンリガーゼＭＤＭ２（ＨＤＭ２としても公知）は、ｐ５３トランス活性化活性を中和する直接結合の相互作用を介してｐ５３機能を負に制御し、核からｐ５３タンパク質を輸出し、ユビキチン化－プロテアソーム経路を介してｐ５３を分解の標的とする。欠失、変異、またはＭＤＭ２過剰発現のいずれかによるｐ５３活性の喪失は、ヒトのがんにおいて最も一般的な欠損である。野生型ｐ５３を発現する腫瘍は、活性ｐ５３の濃度を安定化または増大する薬理学的薬剤に対して脆弱である。この文脈において、ＭＤＭ２活性の阻害は、ｐ５３活性を修復し、ｉｎ　ｖｉｔｒｏおよびｉｎ　ｖｉｖｏでがん細胞をアポトーシスに再感受性にするのに妥当な手法として浮上した。最近になって、ＭＤＭＸ（ＭＤＭ４）は、ｐ５３の類似の負の制御因子として同定されており、その研究では、ＭＤＭ２およびＭＤＭＸのｐ５３結合界面間の有意な構造的相同性が明らかになっている。ｐ５３－ＭＤＭ２およびｐ５３－ＭＤＭＸのタンパク質－タンパク質相互作用は、ｐ５３の同じ１５残基のアルファヘリカルトランス活性化ドメインによって媒介され、そのドメインは、ＭＤＭ２およびＭＤＭＸの表面上の疎水性間隙に挿入される。ｐ５３のこのドメインにおける３つの残基（Ｆ１９、Ｗ２３、およびＬ２６）は、ＭＤＭ２およびＭＤＭＸとの結合に必須である。ｐ５３、ＭＤＭ２および／またはＭＤＭＸに結合し、それらの活性をモジュレートすることができる化合物の必要性は、依然としてかなり高い。本明細書では、ｐ５３の活性をモジュレートする、ｐ５３に基づくペプチド模倣大環状分子が提供される。本明細書ではまた、ｐ５３タンパク質、ＭＤＭ２タンパク質および／またはＭＤＭＸタンパク質の間の相互作用を阻害する、ｐ５３に基づくペプチド模倣大環状分子が提供される。さらに、本明細書では、それらに限定されるものではないが、がんおよび他の過剰増殖性疾患を含めた疾患を処置するために使用することができる、ｐ５３に基づくペプチド模倣大環状分子が提供される。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００３】
発明の要旨
一実施形態では、本開示は、それを必要としている被験体のがんを処置する方法であって、被験体に、治療有効量のペプチド模倣大環状分子および少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤を投与するステップを含み、ペプチド模倣大環状分子が、式
【化１】



（式中、
－各Ａ、Ｃ、Ｄ、およびＥは、独立に、天然もしくは非天然アミノ酸またはアミノ酸類似体であり、各末端ＤおよびＥは、任意選択で独立に、キャッピング基を含み、
－各Ｂは、独立に、天然もしくは非天然アミノ酸、アミノ酸類似体、

【化２】



，

［－ＮＨ－Ｌ$_3$－ＣＯ－］、［－ＮＨ－Ｌ$_3$－ＳＯ$_2$－］、または［－ＮＨ－Ｌ$_3$－］であり、
－各Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（非置換であるか、またはハロ－で置換されている）、またはＲ$_1$およびＲ$_2$の少なくとも１つは、前記Ｄもしくは Ｅアミノ酸の１つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーＬ’を形成し、
－各Ｒ$_3$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり（Ｒ$_5$により任意選択で置換されている）、
－各ＬまたはＬ’は、独立に、式－Ｌ$_1$－Ｌ$_2$－の大環状分子を形成するリンカーであり、
－各Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、およびＬ$_3$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－Ｒ$_4$－Ｋ－Ｒ$_4$－］$_n$であり、それぞれＲ$_5$により任意選択で置換されており、
－各Ｒ$_4$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、
－各Ｋは、独立に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＣＯ、ＣＯ$_2$、またはＣＯＮＲ$_3$であり、
－各Ｒ$_5$は、独立に、ハロゲン、アルキル、－ＯＲ$_6$、－Ｎ（Ｒ$_6$）$_2$、－ＳＲ$_6$、－ＳＯＲ$_6$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_6$、－ＣＯ$_2$Ｒ$_6$、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各Ｒ$_6$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各Ｒ$_7$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（Ｒ$_5$により任意選択で置換されている）、またはＤ残基を有する環式構造の一部であり、
－各Ｒ$_8$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（Ｒ$_5$により任意選択で置換されている）、またはＥ残基を有する環式構造の一部であり、
－各ｖおよびｗは、独立に、１～１０００、例えば１～５００、１～２００、１～１００、１～５０、１～３０、１～２０、または１～１０の整数であり、
－ｕは、１～１０、例えば１～５、１～３または１～２の整数であり、
－各ｘ、ｙおよびｚは、独立に、０～１０の整数であり、例えばｘ＋ｙ＋ｚの合計は、２、３、または６であり、
－ｎは、１～５の整数である）
を有する、方法を提供する。

【０００４】

一部の実施形態では、ｗ＞２であり、Ｅによって表される最初の２つのアミノ酸のそれぞれは、無電荷側鎖または負電荷側鎖を含む。

【０００５】

一部の実施形態では、Ｅによって表される第１のＣ末端アミノ酸および／または第２の

Ｃ末端アミノ酸は、疎水性側鎖を含む。例えば、Ｅによって表される第１のＣ末端アミノ酸および／または第２のＣ末端アミノ酸は、疎水性側鎖、例えば大きい疎水性側鎖を含む。

【０００６】

一部の実施形態では、ｗは、３～１０００である。例えば、Ｅによって表される第３のアミノ酸は、大きい疎水性側鎖を含む。

【０００７】

他の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、

Ａｃ－ＲＴＱＡＴＦ＄ｒ８ＮＱＷＡｉｂＡＮｌｅ＄ＴＮＡｉｂＴＲ－ＮＨ$_2$（配列番号７６２）、Ａｃ－ＲＴＱＡＴＦ＄ｒ８ＮＱＷＡｉｂＡＮｌｅ＄ＴＮＡｉｂＴＲ－ＮＨ$_2$（配列番号７６２）、

Ａｃ－＄ｒ８ＳＱＱＴＦＳ＄ＬＷＲＬＬＡｉｂＱＮ－ＮＨ$_2$（配列番号８１３）、Ａｃ－ＱＳＱ＄ｒ８ＴＦＳＮＬＷ＄ＬＬＡｉｂＱＮ－ＮＨ$_2$（配列番号８１４）、

Ａｃ－ＱＳ＄ｒ５ＱＴＦＳｔＮＬＷ＄ＬＬＡｉｂＱＮ－ＮＨ$_2$（配列番号８１６）、またはＡｃ－ＱＳＱＱ＄ｒ８ＦＳＮＬＷＲ＄ＬＡｉｂＱＮ－ＮＨ$_2$（配列番号８９６）

の配列を除外する。

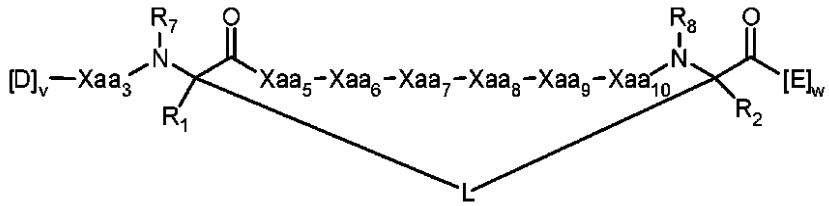
【０００８】

他の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、Ａｃ－Ｑ＄ｒ８ＱＱＴＦＳＮ＄ＷＲＬＬＡｉｂＱＮ－ＮＨ$_2$（配列番号８９５）の配列を除外する。

【０００９】

別の実施形態では、本開示は、それを必要としている被験体のがんを処置する方法であって、被験体に、治療有効量のペプチド模倣大環状分子および少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤を投与するステップを含み、ペプチド模倣大環状分子が、式

【化３】



（－Ｘａａ$_3$、Ｘａａ$_5$、Ｘａａ$_6$、Ｘａａ$_7$、Ｘａａ$_8$、Ｘａａ$_9$、およびＸａａ$_{10}$のそれぞれは、個々にアミノ酸であり、Ｘａａ$_3$、Ｘａａ$_5$、Ｘａａ$_6$、Ｘａａ$_7$、Ｘａａ$_8$、Ｘａａ$_9$、およびＸａａ$_{10}$の少なくとも３つは、配列Ｐｈｅ$_3$－Ｘ$_4$－Ｈｉｓ$_5$－Ｔｙｒ$_6$－Ｔｒｐ$_7$－Ａｌａ$_8$－Ｇｌｎ$_9$－Ｌｅｕ$_{10}$－Ｘ$_{11}$－Ｓｅｒ$_{12}$（配列番号８）の対応する位置のアミノ酸と同じアミノ酸であり、各Ｘは、アミノ酸であり、

－各ＤおよびＥは、独立に、アミノ酸であり、

－Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（非置換であるか、またはハロ－で置換されている）、またはＲ$_1$およびＲ$_2$の少なくとも１つは、前記ＤもしくはＥアミノ酸の１つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーＬ’を形成し、

－各ＬおよびＬ’は、独立に、式－Ｌ$_1$－Ｌ$_2$－の大環状分子を形成するリンカーであり、

－各Ｌ$_1$およびＬ$_2$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－Ｒ$_4$－Ｋ－Ｒ$_4$－］$_n$であり、それぞれＲ$_5$により任意選択で置換されており、

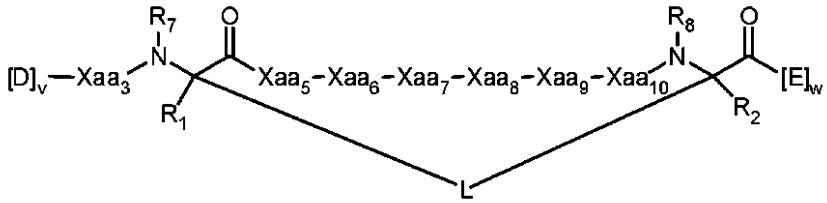
－各Ｒ$_4$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり

、
－各Ｋは、独立に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＣＯ、ＣＯ$_2$、またはＣＯＮＲ$_3$であり、
－各Ｒ$_5$は、独立に、ハロゲン、アルキル、－ＯＲ$_6$、－Ｎ（Ｒ$_6$）$_2$、－ＳＲ$_6$、－ＳＯＲ$_6$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_6$、－ＣＯ$_2$Ｒ$_6$、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各Ｒ$_6$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－Ｒ$_7$は、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（Ｒ$_5$により任意選択で置換されている）、またはＤ残基を有する環式構造の一部であり、
－Ｒ$_8$は、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（Ｒ$_5$により任意選択で置換されている）、またはＥ残基を有する環式構造の一部であり、
－ｖは、１～１０００、例えば１～５００、１～２００、１～１００、１～５０、１～３０、１～２０、または１～１０の整数であり、
－ｗは、３～１０００、例えば３～５００、３～２００、３～１００、３～５０、３～３０、３～２０、または３～１０の整数であり、
－ｎは、１～５の整数である）
を有する、方法を提供する。

【００１０】

別の実施形態では、本開示は、それを必要としている被験体のがんを処置する方法であって、被験体に、治療有効量のペプチド模倣大環状分子および少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤を投与するステップを含み、ペプチド模倣大環状分子が、式

【化４】



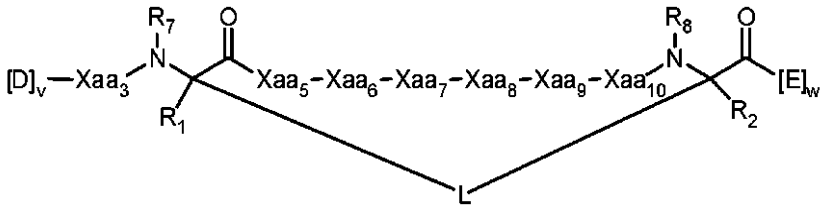
（式中、
－Ｘａａ$_3$、Ｘａａ$_5$、Ｘａａ$_6$、Ｘａａ$_7$、Ｘａａ$_8$、Ｘａａ$_9$、およびＸａａ$_{10}$のそれぞれは、個々にアミノ酸であり、Ｘａａ$_3$、Ｘａａ$_5$、Ｘａａ$_6$、Ｘａａ$_7$、Ｘａａ$_8$、Ｘａａ$_9$、およびＸａａ$_{10}$の少なくとも３つは、配列Ｐｈｅ$_3$－Ｘ$_4$－Ｇｌｕ$_5$－Ｔｙｒ$_6$－Ｔｒｐ$_7$－Ａｌａ$_8$－Ｇｌｎ$_9$－Ｌｅｕ$_{10}$／Ｃｂａ$_{10}$－Ｘ$_{11}$－Ａｌａ$_{12}$（配列番号９）の対応する位置のアミノ酸と同じアミノ酸であり、各Ｘは、アミノ酸であり、
－各Ｄは、独立に、アミノ酸であり、
－各Ｅは、独立に、アミノ酸、例えばＡｌａ（アラニン）、Ｄ－Ａｌａ（Ｄ－アラニン）、Ａｉｂ（α－アミノイソ酪酸）、Ｓａｒ（Ｎ－メチルグリシン）、およびＳｅｒ（セリン）から選択されるアミノ酸であり、
－Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（非置換であるか、またはハロ－で置換されている）、またはＲ$_1$およびＲ$_2$の少なくとも１つは、前記Ｄもしくは Ｅアミノ酸の１つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーＬ’を形成し、
－各ＬおよびＬ’は、独立に、式－Ｌ$_1$－Ｌ$_2$－の大環状分子を形成するリンカーであり

、
－各L_1およびL_2は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－R_4－K－R_4－］$_n$であり、それぞれR_5により任意選択で置換されており、
－各R_4は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、
－各Kは、独立に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、ＣＯ、CO_2、またはＣＯＮR_3であり、
－各R_5は、独立に、ハロゲン、アルキル、－ＯR_6、－Ｎ（R_6）$_2$、－ＳR_6、－ＳＯR_6、－SO_2R_6、－CO_2R_6、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各R_6は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－R_7は、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（R_5により任意選択で置換されている）、またはＤ残基を有する環式構造の一部であり、
－R_8は、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（R_5により任意選択で置換されている）、またはＥ残基を有する環式構造の一部であり、
－ｖは、１～１０００、例えば１～５００、１～２００、１～１００、１～５０、１～３０、１～２０、または１～１０の整数であり、
－ｗは、３～１０００、例えば３～５００、３～２００、３～１００、３～５０、３～３０、３～２０、または３～１０の整数であり、
－ｎは、１～５の整数である）
を有する、方法を提供する。

【００１１】

別の実施形態では、本開示は、それを必要としている被験体のがんを処置する方法であって、被験体に、治療有効量のペプチド模倣大環状分子および少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤を投与するステップを含み、ペプチド模倣大環状分子が、式

【化５】



を有する、方法を提供する。

【００１２】

本明細書に記載の式のいずれかの一部の実施形態では、［Ｄ］$_v$は、－Ｌｅｕ$_1$－Ｔｈｒ$_2$である。本明細書に記載の式の他の実施形態では、Ｅによって表される第３のアミノ酸以外の各Ｅは、Ａｌａ（アラニン）、Ｄ－Ａｌａ（Ｄ－アラニン）、Ａｉｂ（α－アミノイソ酪酸）、Ｓａｒ（Ｎ－メチルグリシン）、およびＳｅｒ（セリン）から選択されるアミノ酸である。

【００１３】

一部の実施形態では、ｗは、３～１０、例えば３～６、３～８、６～８、または６～１０の整数である。一部の実施形態では、ｗは、３である。他の実施形態では、ｗは、６で

ある。一部の実施形態では、ｖは、１～１０、例えば２～５の整数である。一部の実施形態では、ｖは、２である。

【００１４】

一部の実施形態では、本明細書に開示のペプチドは、Ｌ１７、Ｖ４６、Ｍ５０、Ｙ９６（ポケットの縁を形成する）およびＬ９９のＭＤＭＸアミノ酸側鎖によって少なくとも部分的に画定された結合部位に結合する。理論に拘泥するものではないが、このような結合部位との結合によって、結合親和性、アポトーシスの誘導、ｉｎ　ｖｉｔｒｏもしくはｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍有効性、またはＭＤＭＸ対ＭＤＭ２に対する結合親和性の比の低減などの１つまたは複数の特性が改善される。

【００１５】

一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、ｗが０、１または２である対応するペプチド模倣大環状分子と比較して、ＭＤＭ２またはＭＤＭＸに対する結合親和性が改善されている。他の場合には、ペプチド模倣大環状分子は、ｗが０、１または２である対応するペプチド模倣大環状分子と比較して、ＭＤＭＸ対ＭＤＭ２に対する結合親和性の比が低減されている。さらに他の場合には、ペプチド模倣大環状分子は、ｗが０、１または２である対応するペプチド模倣大環状分子と比較して、ｐ５３陽性腫瘍細胞株に対するｉｎ　ｖｉｔｒｏ抗腫瘍有効性が改善されている。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、ｗが０、１または２である対応するペプチド模倣大環状分子と比較して、ｐ５３陽性腫瘍細胞株におけるアポトーシスのｉｎ　ｖｉｔｒｏ誘導の改善を示す。他の場合には、請求項１に記載のペプチド模倣大環状分子は、ｗが０、１または２である対応するペプチド模倣大環状分子と比較して、ｐ５３陽性対ｐ５３陰性または変異腫瘍細胞株に対するｉｎ　ｖｉｔｒｏ抗腫瘍有効性の比が改善されている。ある場合には、改善されたｉｎ　ｖｉｔｒｏ有効性の比は、１～２９、≧３０～４９、または≧５０である。さらに他の場合には、ペプチド模倣大環状分子は、ｗが０、１または２である対応するペプチド模倣大環状分子と比較して、ｐ５３陽性腫瘍に対するｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍有効性が改善されている。ある場合には、改善されたｉｎ　ｖｉｖｏ有効性の比は、～２９、≧３０～４９、または≧５０である。さらに他の場合、ペプチド模倣大環状分子は、ｗが０、１または２である対応するペプチド模倣大環状分子と比較して、ｐ５３陽性腫瘍におけるアポトーシスのｉｎ　ｖｉｖｏ誘導が改善されている。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、ｗが０、１または２である対応するペプチド模倣大環状分子と比較して、細胞透過性が改善されている。他の場合には、ペプチド模倣大環状分子は、ｗが０、１または２である対応するペプチド模倣大環状分子と比較して、溶解度が改善されている。例示的な細胞株として、ＭＣＦ－７、ＨＣＴ－１１６、ＭＶ４－１１、ＤＯＨＨ２、ＭＥＬ－ＨＯ、ＭＥＬ－ＪＵＳＯ、ＳＫ－ＭＥＬ－５、ＨＴ１０８０、ＭＥＳ－ＳＡ、ＳＲ、ＭＤＡ－ＭＢ－１３４－ＶＩ、ＺＲ－７５－１、Ａ４２７、Ａ５４９、ＭＯＬＭ－１３、ＳＪＳＡ－１、Ｕ２ＯＳ、ＲＫＯ、Ａ４９８、Ｃａｋｉ－２、２２ＲＶ１、ＭＳＴＯ－２１１Ｈ、Ｃ３Ａ、ＡＧＳ、ＳＮＵ－１、ＲＭＧ－１、ＨＥＣ－１５１、ＨＥＣ－２６５、ＭＯＬＴ－３およびＡ３７５細胞株が挙げられる。

【００１６】

一部の実施形態では、Xaa_5は、Ｇｌｕまたはそのアミノ酸類似体である。一部の実施形態では、Xaa_5は、Ｇｌｕまたはそのアミノ酸類似体であり、ペプチド模倣大環状分子は、Xaa_5がＡｌａである対応するペプチド模倣大環状分子と比較して、特性が改善され、例えば結合親和性が改善され、溶解度が改善され、細胞有効性が改善され、細胞透過性が改善され、ｉｎ　ｖｉｖｏもしくはｉｎ　ｖｉｔｒｏ抗腫瘍有効性が改善され、またはアポトーシス誘導が改善されている。

【００１７】

一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、Xaa_5がＡｌａである対応するペプチド模倣大環状分子と比較して、ＭＤＭ２またはＭＤＭＸに対する結合親和性が改善されている。他の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、Xaa_5がＡｌａである対応するペプチド模倣大環状分子と比較して、ＭＤＭＸ対ＭＤＭ２との結合親和性の比が低減

されている。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、Ｘａａ$_5$がＡｌａである対応するペプチド模倣大環状分子と比較して、溶解度が改善されており、またはペプチド模倣大環状分子は、Ｘａａ$_5$がＡｌａである対応するペプチド模倣大環状分子と比較して、細胞有効性が改善されている。

【００１８】

一部の実施形態では、Ｘａａ$_5$は、Ｇｌｕまたはそのアミノ酸類似体であり、ペプチド模倣大環状分子は、Ｘａａ$_5$がＡｌａである対応するペプチド模倣大環状分子と比較して、生物学的活性が改善され、例えば結合親和性が改善され、溶解度が改善され、細胞有効性が改善され、ヘリシティ（らせん度）が改善され、細胞透過性が改善され、ｉｎ　ｖｉｖｏもしくはｉｎ　ｖｉｔｒｏ抗腫瘍有効性が改善され、またはアポトーシス誘導が改善されている。

【００１９】

一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、ｐ５３－／－細胞株に対するその結合親和性の少なくとも２倍、３倍、５倍、１０倍、２０倍、３０倍、５０倍、７０倍、または１００倍を超える、ｐ５３＋／＋細胞株に対する活性を有する。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、ｐ５３－／－細胞株に対するその結合親和性の１～２９倍の間、３０～４９倍の間、または≧５０倍を超える、ｐ５３＋／＋細胞株に対する活性を有する。活性は、例えばＩＣ５０値として測定することができる。例えば、ｐ５３＋／＋細胞株は、ＳＪＳＡ－１、ＲＫＯ、ＨＣＴ－１１６、またはＭＣＦ－７であり、ｐ５３－／－細胞株は、ＲＫＯ－Ｅ６またはＳＷ－４８０である。一部の実施形態では、ペプチドは、ｐ５３＋／＋細胞株に対して１μＭ未満のＩＣ５０を有する。

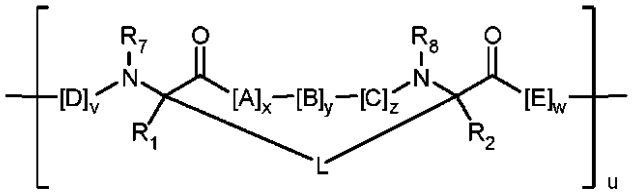
【００２０】

一部の実施形態では、Ｘａａ$_5$は、Ｇｌｕまたはそのアミノ酸類似体であり、ペプチド模倣大環状分子は、ｐ５３－／－細胞株に対するその結合親和性の少なくとも１０倍を超える、ｐ５３＋／＋細胞株に対する活性を有する。

【００２１】

別の態様では、本開示は、それを必要としている被験体におけるｐ５３および／またはＭＤＭ２および／またはＭＤＭＸの活性をモジュレートする方法であって、被験体に、治療有効量のペプチド模倣大環状分子および少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤を投与するステップを含み、ペプチド模倣大環状分子が、表１、表１ａ、表１ｂ、および表１ｃのいずれかのアミノ酸配列と少なくとも約６０％同一であるアミノ酸配列を含み、ペプチド模倣大環状分子が、式

【化６】



式 (I)

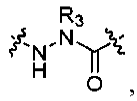
または薬学的に許容されるその塩

（式中、

－各Ａ、Ｃ、Ｄ、およびＥは、独立に、アミノ酸であり、

－各Ｂは、独立に、アミノ酸、

【化７】



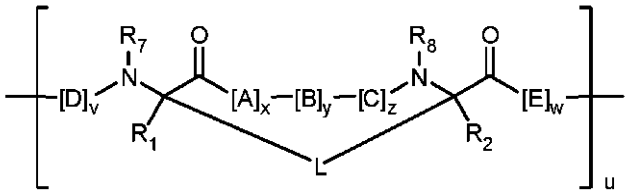
,

、［－ＮＨ－Ｌ$_3$－ＣＯ－］、［－ＮＨ－Ｌ$_3$－ＳＯ$_2$－］、または［－ＮＨ－Ｌ$_3$－］であり、
－各Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（非置換であるか、またはハロ－で置換されている）、または前記Ｄもしくはアミノ酸の１つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーＬ’を形成し、
－各Ｒ$_3$は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり（Ｒ$_5$により任意選択で置換されている）、
－各ＬおよびＬ’は、独立に、式－Ｌ$_1$－Ｌ$_2$－の大環状分子を形成するリンカーであり、
－各Ｌ$_1$およびＬ$_2$およびＬ$_3$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－Ｒ$_4$－Ｋ－Ｒ$_4$－］$_n$であり、それぞれＲ$_5$により任意選択で置換されており、
－各Ｒ$_4$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、
－各Ｋは、独立に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＣＯ、ＣＯ$_2$、またはＣＯＮＲ$_3$であり、
－各Ｒ$_5$は、独立に、ハロゲン、アルキル、－ＯＲ$_6$、－Ｎ（Ｒ$_6$）$_2$、－ＳＲ$_6$、－ＳＯＲ$_6$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_6$、－ＣＯ$_2$Ｒ$_6$、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各Ｒ$_6$は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各Ｒ$_7$は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（Ｒ$_5$により任意選択で置換されている）、またはＤ残基を有する環式構造の一部であり、
－各Ｒ$_8$は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（Ｒ$_5$により任意選択で置換されている）、またはＥ残基を有する環式構造の一部であり、
－各ｖは、独立に、１～１０００の整数であり、
－各ｗは、独立に、１～１０００の整数であり、
－ｕは、１～１０の整数であり、
－各ｘ、ｙおよびｚは、独立に、０～１０の整数であり、
－各ｎは、独立に、１～５の整数である）
を有する、方法を提供する。

【００２２】

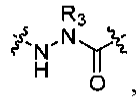
別の態様では、本開示は、それを必要としている被験体におけるｐ５３タンパク質とＭＤＭ２タンパク質の間の相互作用および／またはｐ５３タンパク質とＭＤＭＸタンパク質の間の相互作用を拮抗する方法であって、被験体に、治療有効量のペプチド模倣大環状分子および少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤を投与するステップを含み、ペプチド模倣大環状分子が、表１、表１ａ、表１ｂ、および表１ｃのいずれかのアミノ酸配列と少なくとも約６０％同一であるアミノ酸配列を含み、ペプチド模倣大環状分子が、式

【化８】



式 (I)

または薬学的に許容されるその塩
（式中、
－各Ａ、Ｃ、Ｄ、およびＥは、独立に、天然もしくは非天然アミノ酸またはアミノ酸類似体であり、各末端ＤおよびＥは、任意選択で独立に、キャッピング基を含み、
－各Ｂは、独立に、天然もしくは非天然アミノ酸、アミノ酸類似体、
【化９】



、［－ＮＨ－Ｌ$_3$－ＣＯ－］、［－ＮＨ－Ｌ$_3$－ＳＯ$_2$－］、または［－ＮＨ－Ｌ$_3$－］であり、
－各Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（非置換であるか、またはハロ－で置換されている）、または前記ＤもしくはＥアミノ酸の１つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーＬ’を形成し、
－各Ｒ$_3$は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり（Ｒ$_5$により任意選択で置換されている）、
－各ＬおよびＬ’は、独立に、式－Ｌ$_1$－Ｌ$_2$－の大環状分子を形成するリンカーであり、
－各Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、およびＬ$_3$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－Ｒ$_4$－Ｋ－Ｒ$_4$－］$_n$であり、それぞれＲ$_5$により任意選択で置換されており、
－各Ｒ$_4$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、
－各Ｋは、独立に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＣＯ、ＣＯ$_2$、またはＣＯＮＲ$_3$であり、
－各Ｒ$_5$は、独立に、ハロゲン、アルキル、－ＯＲ$_6$、－Ｎ（Ｒ$_6$）$_2$、－ＳＲ$_6$、－ＳＯＲ$_6$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_6$、－ＣＯ$_2$Ｒ$_6$、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各Ｒ$_6$は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各Ｒ$_7$は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（Ｒ$_5$により任意選択で置換されている）、またはＤ残基を有する環式構造の一部であり、
－各Ｒ$_8$は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シ

クロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（R_5により任意選択で置換されている）、またはＥ残基を有する環式構造の一部であり、
－各ｖは、独立に、１～１０００の整数であり、
－各ｗは、独立に、１～１０００の整数であり、
－ｕは、１～１０の整数であり、
－各ｘ、ｙ、およびｚは、独立に、０～１０の整数であり、
－各ｎは、独立に、１～５の整数である）
を有する、方法を提供する。

【００２３】

一部の実施形態では、がんは、頭頸部がん、メラノーマ、肺がん、乳がん、結腸がん、卵巣がん、ＮＳＣＬＣ、胃がん、前立腺がん、白血病、リンパ腫、中皮腫、腎臓がん、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、および神経膠腫からなる群から選択される。

【００２４】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ヌクレオシド代謝阻害剤、微小管阻害剤、白金に基づく薬物、低メチル化剤、タンパク質キナーゼ阻害剤、ブルトンチロシンキナーゼ阻害剤、ＣＤＫ４および／もしくはＣＤＫ６阻害剤、Ｂ－ｒａｆ阻害剤、Ｋ－ｒａｓ阻害剤、ＭＥＫ－１および／もしくはＭＥＫ－２阻害剤、エストロゲン受容体アンタゴニスト、ＨＤＡＣ阻害剤、抗ＣＤ２０モノクローナル抗体、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体、ホルモンアンタゴニスト、ＣＤＫ２ＮＡ欠失を軽減する薬剤、ＣＤＫ９異常を軽減する薬剤、ＡＭＴ制御因子、ＡＫＴ活性化を軽減する薬剤、ＰＴＥＮ欠失を軽減する薬剤、Ｗｉｐ－１アルファ過剰発現を軽減する薬剤、ＢＩＭを上方制御する薬剤、またはアロマターゼ阻害剤である。

【００２５】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、Ｂ－ｒａｆに結合するか、またはそれをモジュレートする。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、Ｂ－ｒａｆ阻害剤である。一部の実施形態では、Ｂ－ｒａｆ阻害剤は、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、ソラフェニブ、Ｃ－１、またはＮＶＰ－ＬＧＸ８１８である。一部の実施形態では、Ｂ－ｒａｆ阻害剤は、ベムラフェニブまたはダブラフェニブであり、がんは、メラノーマである。

【００２６】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ヌクレオシド代謝制御因子またはモジュレーターである。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ヌクレオシド代謝阻害剤である。一部の実施形態では、ヌクレオシド代謝阻害剤は、カペシタビン、ゲムシタビンまたはシタラビンである。一部の実施形態では、ヌクレオシド代謝阻害剤は、カペシタビンであり、がんは、結腸がんまたは乳がんである。一部の実施形態では、ヌクレオシド代謝阻害剤は、ゲムシタビンであり、がんは、卵巣がん、ＮＳＣＬＣ、または乳がんである。一部の実施形態では、ヌクレオシド代謝阻害剤は、シタラビンであり、がんは、白血病またはリンパ腫である。

【００２７】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、エストロゲン受容体アンタゴニストである。一部の実施形態では、エストロゲン受容体アンタゴニストは、フルベストラントである。一部の実施形態では、がんは、乳がんである。一部の実施形態では、がんは、エストロゲン受容体陽性乳がんである。一部の実施形態では、がんは、Ｈｅｒ２陰性陽性乳がんである。

【００２８】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、微小管制御因子またはモジュレーターである。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、微小管阻害剤である。一部の実施形態では、微小管阻害剤は、パクリタキセル、アブラキサンまたはドセタキセルである。一部の実施形態では、微小管阻害剤は、パ

クリタキセルであり、がんは、卵巣がんである。一部の実施形態では、微小管阻害剤は、アブラキサンであり、がんは、卵巣がんである。一部の実施形態では、微小管阻害剤は、ドセタキセルであり、がんは、ＮＳＣＬＣ、乳がん、前立腺がんまたは胃がんである。

【００２９】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、白金に基づく薬物である。一部の実施形態では、白金に基づく薬物は、カルボプラチンまたはシスプラチンである。一部の実施形態では、白金に基づく薬物は、カルボプラチンであり、がんは、ＮＳＣＬＣまたは卵巣がんである。一部の実施形態では、白金に基づく薬物は、シスプラチンであり、がんは、ＮＳＣＬＣ、中皮腫または卵巣がんである。

【００３０】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、低メチル化剤である。一部の実施形態では、低メチル化剤は、アザシチジンまたはｄａｃｏｇｅｎである。一部の実施形態では、低メチル化剤は、アザシチジンまたはｄａｃｏｇｅｎであり、がんは、骨髄異形成症候群である。

【００３１】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、タンパク質キナーゼに結合するか、またはそれをモジュレートする。一部の実施形態では、追加の薬学的に活性な薬剤は、タンパク質キナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、タンパク質キナーゼ阻害剤は、ソラフェニブ、ミドスタウリン（ＰＫＣ４１２）、またはキザルチニブである。一部の実施形態では、タンパク質キナーゼ阻害剤は、ソラフェニブであり、がんは、腎臓がんまたは肝臓がんである。

【００３２】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ブルトンチロシンキナーゼに結合するか、またはそれをモジュレートする。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ブルトンチロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ブルトンチロシンキナーゼ阻害剤は、イブルチニブである。一部の実施形態では、ブルトンチロシンキナーゼ阻害剤は、イブルチニブであり、がんは、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）である。一部の実施形態では、ブルトンチロシンキナーゼ阻害剤は、イブルチニブであり、がんは、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）である。

【００３３】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＣＤＫ４および／またはＣＤＫ６に結合するか、またはそれらをモジュレートする。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＣＤＫ４および／またはＣＤＫ６阻害剤である。一部の実施形態では、ＣＤＫ４および／またはＣＤＫ６阻害剤は、パルボシクリブである。一部の実施形態では、ＣＤＫ４および／またはＣＤＫ６阻害剤は、パルボシクリブであり、がんは、乳がんである。一部の実施形態では、がんは、乳がんである。一部の実施形態では、がんは、エストロゲン受容体陽性乳がんである。一部の実施形態では、がんは、Ｈｅｒ２陰性陽性乳がんである。

【００３４】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＭＥＫ－１および／またはＭＥＫ－２に結合するか、またはそれらをモジュレートする。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＭＥＫ－１および／またはＭＥＫ－２阻害剤である。一部の実施形態では、ＭＥＫ－１および／またはＭＥＫ－２阻害剤は、トラメチニブ、ピマセルチブ、またはＰＤ０３２５９０１である。一部の実施形態では、ＭＥＫ－１および／またはＭＥＫ－２阻害剤は、トラメチニブであり、がんは、メラノーマである。一部の実施形態では、ＭＥＫ－１および／またはＭＥＫ－２阻害剤は、ピマセルチブである。一部の実施形態では、ＭＥＫ－１および／またはＭＥＫ－２阻害剤は、ピマセルチブであり、がんは、ＮＳＣＬＣである。一部の実施形態では、ＭＥＫ－１および／またはＭＥＫ－２阻害剤は、ＰＤ０３２５９０１である。

【００３５】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、抗ＣＤ２０モノクローナル抗体である。一部の実施形態では、抗ＣＤ２０モノクローナル抗体は、リツキシマブまたはオビヌツズマブである。一部の実施形態では、がんは、ＮＨＬまたはＢ細胞リンパ腫である。

【００３６】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体である。一部の実施形態では、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体は、ペンブロリズマブまたはニボルマブである。一部の実施形態では、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体は、ペンブロリズマブまたはニボルマブであり、がんは、メラノーマまたはＮＳＣＬＣである。

【００３７】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、アロマターゼ阻害剤である。一部の実施形態では、アロマターゼ阻害剤は、レトロゾールまたはエキセメスタンである。一部の実施形態では、アロマターゼ阻害剤は、レトロゾールまたはエキセメスタンであり、がんは、乳がんである。

【００３８】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、トポイソメラーゼＩまたはＩＩに結合するか、またはそれをモジュレートする。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、トポイソメラーゼＩまたはＩＩの阻害剤である。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、トポテカン、イリノテカン（ｒｉｎｏｔｅｃａｎ）、イダルビシン、テニポシドまたはエピルビシンである。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、トポテカン、イリノテカンまたはエピルビシンである。

【００３９】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＢＣＲ－ＡＢＬキナーゼまたはＢＣＲ－ＡＢＬおよびＳｒｃファミリーのチロシンキナーゼに結合するか、またはそれらをモジュレートする。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＢＣＲ－ＡＢＬキナーゼまたはＢＣＲ－ＡＢＬおよびＳｒｃファミリーのチロシンキナーゼの阻害剤である。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ニロチニブ、ボスチニブ、ダサチニブまたはイマチニブである。

【００４０】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＰＩ３Ｋに結合するか、またはそれをモジュレートする。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＰＩ３Ｋ阻害剤である。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＧＤＣ－０９４１またはＡＭＧ５１１である。

【００４１】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ホルモンアンタゴニストである。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、レトロゾールまたはカソデックスである。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、フルオロウラシル（ｆｌｕｏｒｏｕｃｉｌ）である。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、プリン類似体である。

【００４２】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ｍＴＯＲに結合するか、またはそれをモジュレートする。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ｍＴＯＲ阻害剤である。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＡＤ８００５である。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、エベロリムスである。一部の実施形態では、がんは、乳がんである。一部の実施形態では、がんは、エストロゲン受容体陽性乳がんである。一部の実施形態では、がんは、Ｈｅｒ２陰性陽性乳がんである。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲキナーゼの両方に結合す

るか、またはそれらをモジュレートする。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、二重ＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＢＥＺ２３５である。

【００４３】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＢＣＬ－２および／またはＢＣＬ－ＸＬの両方に結合するか、またはそれらをモジュレートする。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＢＣＬ－２および／またはＢＣＬ－ＸＬ阻害剤である。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ベネトクラックス（ＡＢＴ－１９９）またはＡＢＴ－２６３である。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、プリン類似体である。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、フルダラビンである。

【００４４】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、野生型または変異体Ｋ－ｒａｓに結合するか、またはそれをモジュレートする。

【００４５】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、放射線である。

【００４６】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、複数標的化チロシンキナーゼモジュレーターまたは結合剤である。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、複数標的化チロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ポナチニブである。

【００４７】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、パン－ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）モジュレーターまたは結合剤である。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、パン－ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤である。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ロミデプシンである。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、パノビノスタットである。一部の実施形態では、がんは、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫（ＡＴＬ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）、または末梢（ｐｅｒｉｐｈｉｅｒａｌ）Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）である。

【００４８】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＡＫＴキナーゼに結合するか、またはそれをモジュレートする。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＡＫＴキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＭＫ－２２０６である。

【００４９】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＣＤＫＮ２Ａ（サイクリン依存性キナーゼ阻害剤２Ａ）欠失を軽減する。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＣＤＫ９（サイクリン依存性キナーゼ９）異常を軽減する。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＡＴＭ欠損を軽減する。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＡＫＴ活性化を軽減する。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＰＴＥＮ欠失を軽減する。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、Ｗｉｐ－１アルファ過剰発現を軽減する。

【００５０】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＢＩＭを上方制御するか、またはＢＩＭ模倣薬である。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ペグ化ＩＦＮ２ａ、ビンブラスチン、デキサメタゾン、またはアスパラギナーゼである。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤

は、デキサメタゾンである。一部の実施形態では、がんは、Ｂ細胞リンパ腫である。

【００５１】

一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子および追加の薬学的に活性な薬剤は、単一製剤で存在する。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子および追加の薬学的に活性な薬剤は、２つの異なる製剤で存在する。一部の実施形態では、２つの異なる製剤は、同時に投与される。一部の実施形態では、２つの異なる製剤は、逐次的に投与される。一部の実施形態では、治療量以下の用量の追加の治療剤が投与される。一部の実施形態では、治療有効量の追加の治療剤が投与される。

【００５２】

一部の実施形態では、被験体は、ＰＤ－Ｌ１を過剰発現するがん細胞を含む。一部の実施形態では、被験体は、ＰＤ－１を過剰発現するがん細胞を含む。一部の実施形態では、被験体は、ｍｉＲ－３４を過剰発現するがん細胞を含む。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＰＤ－１アンタゴニストである。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＰＤ－Ｌ１アンタゴニストである。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＰＤ－１とのＰＤ－Ｌ１の結合を妨害する薬剤である。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＰＤ－１に特異的に結合する。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＰＤ－Ｌ１に特異的に結合する。一部の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１発現が、下方制御される。一部の実施形態では、ＰＤ－１発現が、下方制御される。

【００５３】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ベネトクラックス（ＡＢＴ－１９９）、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ドキソルビシン、メシル酸イマチニブ、メトトレキセート、プレドニゾン、ビンクリスチン、アザシチジン（ａｚａｃｉｔａｄｉｎｅ）、シクロホスファミド、シタラビン、ダブラフェニブ、デシタビン、ドキソルビシン、エトポシド、ビンクリスチン、ドキソルビシン、メトトレキセート、カペシタビン、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキソルビシン、メシル酸エリブリン、エベロリムス、エキセメスタン、フルオロウラシル、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲムシタビン、酢酸ゴセレリン、レトロゾール、酢酸メゲストロール、メトトレキセート、パクリタキセル、パルボシクリブ、ペルツズマブ、クエン酸タモキシフェン、トラスツズマブ、カペシタビン、セツキシマブ、フルオロウラシル、イリノテカン、ラムシルマブ、カルボプラチン、シスプラチン、ドキソルビシン、酢酸メゲストロール、パクリタキセル、ドセタキセル、ドキソルビシン、フルオロウラシル、ラムシルマブ、トラスツズマブ、アキシチニブ、エベロリムス、パゾパニブ、トシル酸ソラフェニブ、トシル酸ソラフェニブ、ダカルバジン、パクリタキセル、トラメチニブ、ベムラフェニブ、シスプラチン、ペメトレキセド、ベンダムスチン、ボルテゾミブ、ブレンツキシマブベドチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、デキサメタゾン、ドキソルビシン、イブルチニブ、レナリドミド、メトトレキセート、プレドニゾン、リツキシマブ、ビンクリスチン、二マレイン酸アファチニブ、カルボプラチン、シスプラチン、クリゾチニブ、ドセタキセル、エルロチニブ、ゲムシタビン、メトトレキセート、パクリタキセル、ペメトレキセド、ラムシルマブ、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ゲムシタビン、オラパリブ、パクリタキセル、トポテカン、アビラテロン、カバジタキセル、ドセタキセル、エンザルタミド、酢酸ゴセレリン、プレドニゾン、ドキソルビシン、メシル酸イマチニブ、ロミデプシン、オビヌツズマブ、パゾパニブ、およびそれらの組合せからなる群から選択される。

【００５４】

一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、Ｓ期を阻害する。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、Ｍ期を阻害する。

【００５５】

一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、ｐ５３タンパク質とＭＤＭ２タンパク質の間の相互作用を拮抗する。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、ｐ５３タンパク質とＭＤＭＸタンパク質の間の相互作用を拮抗する。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、ｐ５３タンパク質とＭＤＭ２タンパク質の間の相互作用およびｐ５３タンパク質とＭＤＭＸタンパク質の間の相互作用を拮抗する。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、ｐ５３タンパク質とＭＤＭ２タンパク質の間の相互作用およびｐ５３タンパク質とＭＤＭＸタンパク質の間の相互作用を拮抗する。

【００５６】

一態様では、本明細書では、ＰＤ－Ｌ１発現を低減するペプチド模倣大環状分子を選択する方法であって、第１のレベルのＰＤ－Ｌ１を発現するがん細胞株を、第１のアミノ酸および第２のアミノ酸を結合するクロスリンカーを有するポリペプチドを含むペプチド模倣大環状分子と接触させるステップと、がん細胞株を、インキュベーション期間にわたってインキュベートするステップと、インキュベーション期間後に、第２のレベルのＰＤ－Ｌ１発現を測定するステップと、第２のレベルのＰＤ－Ｌ１発現が、第１のレベルのＰＤ－Ｌ１発現よりも、少なくとも１．１、１．５、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２５、５０、または１００分の１である場合、ペプチド模倣大環状分子を、ＰＤ－Ｌ１発現を低減するペプチド模倣大環状分子として選択するステップとを含む、方法が提供される。

【００５７】

一部の実施形態では、測定するステップは、フローサイトメトリーを含む。一部の実施形態では、がん細胞株は、ＭＣＦ－７、ＨＣＴ－１１６、ＭＶ４－１１、ＤＯＨＨ２、およびＡ３７５からなる群から選択される。一部の実施形態では、方法は、（ａ）の前、（ｂ）の後、またはその両方においてｐ５３発現レベルを測定するステップをさらに含む。一部の実施形態では、方法は、（ａ）の前、（ｂ）の後、またはその両方においてｐ２１発現レベルを測定するステップをさらに含む。一部の実施形態では、方法は、（ａ）の前、（ｂ）の後、またはその両方においてｍｉＲ－３４発現レベルを測定するステップをさらに含む。一部の実施形態では、ｍｉＲ－３４は、ｍｉＲ－３４ａ、ｍｉＲ－３４ｂ、ｍｉＲ－３４ｃ、またはそれらの組合せである。一部の実施形態では、がん細胞株における第１のレベルのＰＤ－Ｌ１発現は、高度である。一部の実施形態では、がん細胞株における第１のレベルのＰＤ－Ｌ１発現は、低度である。一部の実施形態では、がん細胞株は、ｐ５３野生型である。一部の実施形態では、インキュベーション期間は、接触後、約２４時間、４８時間、または７２時間である。一部の実施形態では、インキュベーション期間は、接触後、少なくとも６時間、１２時間、２４時間、３６時間、４８時間、６０時間、または７２時間である。一部の実施形態では、方法は、インキュベーション期間後に、アポトーシスのレベルを測定するステップをさらに含む。

参考文献の援用

【００５８】

本明細書で言及されているあらゆる刊行物、特許文書、および特許出願文書は、各個々の刊行物、特許文書、または特許出願文書が、あたかも具体的に個々に参照によって組み込まれることが示されているかのように、参照によって本明細書に組み込まれる。

【００５９】

本発明の新規な特徴を、添付の特許請求の範囲において詳細に示す。本発明の特徴および利点は、本発明の原理が利用される例示的な実施形態を記載する以下の詳細な説明および以下の添付の図を参照することによってより良好に理解されよう。

【図面の簡単な説明】

【００６０】

【図１Ａ】図１Ａは、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１が、漸増量のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１で処置されたＡＭＬ細胞株におけるｐ５３経路を活性化することを実証するウエスタンブロットを図示する。

【００６１】

【図１Ｂ】図１Ｂは、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１が、示されている量のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１で処置されたＡＭＬ細胞株におけるｐ５３経路を活性化することを実証するウエスタンブロットを図示する。
【００６２】
【図１Ｃ】図１Ｃは、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１が、示されている量のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１で処置された初代ＡＭＬ細胞株におけるｐ５３経路を活性化することを実証するウエスタンブロットを図示する。
【００６３】
【図２】図２は、漸増量のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１で処置されたＡＭＬ細胞株における、ＧＡＰＤＨに正規化された相対的なｍＲＮＡ発現のグラフを図示する。
【００６４】
【図３Ａ】図３Ａは、ｐ５３が、用量依存的方式でのＡｉｌｅｒｏｎペプチド１処置に対する応答において安定化されていることを実証するウエスタンブロットを図示する。
【００６５】
【図３Ｂ】図３Ｂは、ｐ５３が、時間依存性方式でのＡｉｌｅｒｏｎペプチド１処置に対する応答において安定化されていることを実証するウエスタンブロットを図示する。
【００６６】
【図４Ａ】図４Ａは、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１が、ｐ５３－ＭＤＭＸ相互作用の阻害剤であることを実証する免疫沈殿のウエスタンブロットを図示する。
【００６７】
【図４Ｂ】図４Ｂは、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１が、ｐ５３－ＭＤＭ２およびｐ５３－ＭＤＭＸ相互作用のデュアル阻害剤であることを実証する免疫沈殿のウエスタンブロットを図示する。
【００６８】
【図４Ｃ】図４Ｃは、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１が、ｐ５３－ＭＤＭ２相互作用の阻害剤であることを実証する免疫沈殿のウエスタンブロットを図示する。
【００６９】
【図５Ａ】図５Ａは、示されている量のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１（ＡＰ１）で処置されたＡＭＬ細胞株の細胞増殖の阻害を実証するグラフを図示する。
【００７０】
【図５Ｂ】図５Ｂは、示されている量のＡＰ１で処置されたＡＭＬ細胞株の細胞増殖の阻害を実証するグラフを図示する。
【００７１】
【図５Ｃ】図５Ｃは、示されている量のＡＰ１で処置されたＡＭＬ細胞株の細胞増殖の阻害を実証するグラフを図示する。
【００７２】
【図５Ｄ】図５Ｄは、示されている量のＡＰ１で処置されたＡＭＬ細胞株の細胞増殖の阻害を実証するグラフを図示する。
【００７３】
【図６】図６は、示されている量のＡＰ１で処置されたＡＭＬ細胞株のクローン原性能力の阻害を実証するグラフを図示する。
【００７４】
【図７Ａ】図７Ａは、示されている量のＡＰ１で処置されたＡＭＬ細胞株の細胞増殖の阻害を実証するグラフを図示する。
【００７５】
【図７Ｂ】図７Ｂは、示されている量のＡＰ１で処置されたＡＭＬ細胞株の細胞増殖の阻害を実証するグラフを図示する。
【００７６】
【図８Ａ】図８Ａは、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１が、ｐ５３野生型ＡＭＬ細胞株においてアポトーシス細胞死を誘導することを実証するグラフ（左）および対応するＦＡＣＳデー

タ（右）を図示する。
【００７７】
【図８Ｂ】図８Ｂは、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１が、ｐ５３野生型ＡＭＬ細胞株においてアポトーシス細胞死を誘導することを実証するグラフ（左）および対応するＦＡＣＳデータ（右）を図示する。
【００７８】
【図８Ｃ】図８Ｃは、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１が、ｐ５３ヌルＡＭＬ細胞株においてアポトーシス細胞死を誘導しないことを実証するグラフ（左）および対応するＦＡＣＳデータ（右）を図示する。
【００７９】
【図８Ｄ】図８Ｄは、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１が、ｐ５３野生型ＡＭＬ細胞株においてアポトーシス細胞死を誘導することを実証するグラフ（左）および対応するＦＡＣＳデータ（右）を図示する。
【００８０】
【図８Ｅ】図８Ｅは、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１が、ｐ５３野生型ＡＭＬ細胞株においてアポトーシス細胞死を誘導することを実証するグラフ（左）および対応するＦＡＣＳデータ（右）を図示する。
【００８１】
【図９Ａ】図９Ａは、シタラビン（Ａｒａ－Ｃ）処置が、ＡＭＬ細胞株の増殖を阻害することを実証するグラフを図示する。
【００８２】
【図９Ｂ】図９Ｂは、Ａｒａ－Ｃが、ＡＰ１と協同してＡＭＬ細胞株の増殖を阻害することを実証するグラフを図示する。
【００８３】
【図９Ｃ】図９Ｃは、Ａｒａ－Ｃが、ＡＰ１と協同してＡＭＬ細胞株の増殖を阻害することを実証するグラフを図示する。
【００８４】
【図１０Ａ】図１０Ａは、示されている量のＡＰ１で処置された初代ＡＭＬ細胞の細胞増殖の阻害を実証するグラフを図示する。
【００８５】
【図１０Ｂ】図１０Ｂは、示されている量のＡＰ１で処置された初代ＡＭＬ細胞の細胞増殖の阻害を実証するグラフを図示する。
【００８６】
【図１０Ｃ】図１０Ｃは、示されている量のＡＰ１で処置された初代ＡＭＬ細胞の細胞増殖の阻害を実証するグラフを図示する。
【００８７】
【図１０Ｄ】図１０Ｄは、示されている量のＡＰ１で処置された初代ＡＭＬ細胞の細胞増殖の阻害を実証するグラフを図示する。
【００８８】
【図１１Ａ】図１１Ａは、示されている量のＡＰ１で処置された初代ＡＭＬ細胞のクローン原性能力の阻害を実証するグラフを図示する。
【００８９】
【図１１Ｂ】図１１Ｂは、示されている量のＡＰ１で処置された初代ＡＭＬ細胞のクローン原性能力の阻害を実証するグラフを図示する。
【００９０】
【図１２】図１２は、ＡＰ１が、初代ＡＭＬ細胞においてアポトーシス細胞死を誘導することを実証するグラフ（上部）および対応するＦＡＣＳデータ（底部）を図示する。
【００９１】
【図１３】図１３は、ＭＤＭＸ（Ｐｒｉｍａｒｙ　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ受託番号Ｑ７ＺＵＷ７；エントリーＭＤＭ４＿ＤＡＮＲＥ）と複合体化されたｐ５３ペプチド模倣大環状分

子であるペプチド模倣大環状分子４６（表２ｂ）の構造を示す。
【００９２】
【図１４】図１４は、ＭＤＭＸ（Ｐｒｉｍａｒｙ　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ受託番号Ｑ７ＺＵＷ７；エントリーＭＤＭ４＿ＤＡＮＲＥ）に結合されたｐ５３ペプチド模倣大環状分子１４２（表２ｂ）およびＳＰ４３のオーバーレイ構造を示す。
【００９３】
【図１５】図１５は、マウスＭＣＦ－７異種移植片モデルにおける腫瘍成長に対する、ペプチド模倣大環状分子であるＳＰ１５４の効果を示す。
【００９４】
【図１６】図１６は、マウスＭＣＦ－７異種移植片モデルにおける腫瘍成長に対する、ペプチド模倣大環状分子であるＳＰ２４９の効果を示す。
【００９５】
【図１７】図１７は、マウスＭＣＦ－７異種移植片モデルにおける腫瘍成長に対する、ペプチド模倣大環状分子であるＳＰ３１５の効果を示す。
【００９６】
【図１８】図１８は、マウスＭＣＦ－７異種移植片モデルにおける腫瘍成長に対する、ＳＰ１５４の点変異であるＳＰ２５２の効果を示す。
【００９７】
【図１９】図１９は、様々なＣ末端伸長を有するペプチド模倣大環状分子についての溶解度のプロットを示す。
【００９８】
【図２０】図２０は、本開示のペプチド模倣大環状分子が、Ｂ－Ｒａｆ－変異体メラノーマ細胞株Ａ３７５においてＺｅｌｂｏｒａｆ（ベムラフェニブ、別名ＰＬＸ４０３２）との相乗作用を示すことを示す。
【００９９】
【図２１】図２１は、本開示のペプチド模倣大環状分子が、Ｂ－Ｒａｆ－変異体メラノーマ細胞株Ｍｅｌ－ＨｏにおいてＺｅｌｂｏｒａｆとの相乗作用を示すが、Ｂ－Ｒａｆ－ＷＴ　Ｍｅｌ－Ｊｕｓｏにおいて示さないことを示す。
【０１００】
【図２２】図２２は、本開示のペプチド模倣大環状分子が、ＨＣＴ１１６　ｐ５３＋／＋細胞においてＰＤ－Ｌ１の発現レベルを低減することができることを示す。
【０１０１】
【図２３】図２３は、異なる数のＭＣＦ－７細胞を３７℃で２４時間の成長期間の間成長させた後、示されている時点で測定されたＷＳＴ－１アッセイを使用して決定されたＭＣＦ－７細胞増殖のグラフを示す。
【０１０２】
【図２４Ａ】図２４Ａは、示されている濃度のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１で処置された場合のＭＣＦ－７乳がん細胞増殖の棒グラフを示す。処置を開始した５日後に、細胞を生存率についてＭＴＴアッセイによって評価した。Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１を用いる処置は、ＭＣＦ－７乳がん細胞成長を抑制する。
【０１０３】
【図２４Ｂ】図２４Ｂは、示されている濃度のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１で処置された場合のＭＯＬＴ－３細胞増殖の棒グラフを示す。処置を開始した７２時間後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイによって評価した。Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１を用いる処置は、ＭＯＬＴ－３細胞成長を抑制する。
【０１０４】
【図２５Ａ】図２５Ａは、示されている量のＡｉｌｅｒｏｎペプチド（ｐｅｔｉｄｅ）１（ｌｏｇμＭ）、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１＋４００ｎＭのエベロリムス、またはＡｉｌｅｒｏｎペプチド１＋１０ｎＭのフルベストラントで処置された場合のＭＣＦ－７乳がん細胞増殖のグラフを示す。処置を開始した５日後に、細胞を生存率についてＭＴＴアッセ

イによって評価した。フルベストラントおよびエベロリムスとの組合せにおけるＡｉｌｅｒｏｎペプチド１は、がん細胞増殖の阻害の増強をもたらす。

【０１０５】

【図２５Ｂ】図２５Ｂは、示されている量のＡＰ１（μＭ）、ＡＰ１＋４００ｎＭのエベロリムス、またはＡＰ１＋１０ｎＭのフルベストラントで処置された場合のＭＣＦ－７乳がん細胞増殖阻害（対照の画分）のグラフを示す。処置を開始した５日後に、細胞を生存率についてＭＴＴアッセイによって評価した。フルベストラントおよびエベロリムスとの組合せにおけるＡＰ１は、がん細胞増殖の阻害の増強をもたらす。

【０１０６】

【図２６】図２６は、示されている濃度のフルベストラントで処置された場合のＭＣＦ－７細胞増殖の棒グラフを示す。処置を開始した５日後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイによって評価した。フルベストラント処置は、単剤として、細胞死滅の制限とともにＭＣＦ－７乳がん細胞増殖を阻害した。

【０１０７】

【図２７Ａ】図２７Ａは、示されている量のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１＋３ｎＭのフルベストラント、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１＋１０ｎＭのフルベストラント、またはＡｉｌｅｒｏｎペプチド１＋３０ｎＭのフルベストラントで処置された場合のＭＣＦ－７乳がん細胞増殖のグラフを示す。処置を開始した５日後に、細胞を生存率についてＭＴＴアッセイによって評価した。フルベストラントとの組合せが、がん細胞増殖および細胞死滅のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１阻害を増強する。

【０１０８】

【図２７Ｂ】図２７Ｂは、示されている量のフルベストラント、フルベストラント＋０．１３μＭのＡｉｌｅｒｏｎペプチド１、フルベストラント＋０．４μＭのＡｉｌｅｒｏｎペプチド１、またはフルベストラント＋１．２μＭのＡｉｌｅｒｏｎペプチド１で処置された場合のＭＣＦ－７乳がん細胞増殖のグラフを示す。処置を開始した５日後に、細胞を生存率についてＭＴＴアッセイによって評価した。Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１との組合せは、がん細胞増殖および細胞死滅のフルベストラント阻害を増強する。

【０１０９】

【図２８Ａ】図２８Ａは、示されている固定量のフルベストラント（ＦＵ）との組合せにおける示されている固定量のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１（ＡＰ１）で処置された場合のＭＣＦ－７乳がん細胞増殖のグラフを示す。処置を開始した５日後に、細胞を生存率についてＭＴＴアッセイによって評価した。Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１との組合せは、がん細胞増殖および細胞死滅のフルベストラント阻害を増強する。

【０１１０】

【図２８Ｂ】図２８Ｂは、０．１μＭのＡｉｌｅｒｏｎペプチド１、３ｎＭのフルベストラント、または０．１μＭのＡｉｌｅｒｏｎペプチド１および３ｎＭのフルベストラントで処置された場合のＭＣＦ－７乳がん細胞増殖のグラフを示す。処置を開始した５日後に、細胞を生存率についてＭＴＴアッセイによって評価した。Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１との組合せは、がん細胞増殖および細胞死滅のフルベストラント阻害を増強する。

【０１１１】

【図２９】図２９は、示されている濃度のエベロリムスで処置された場合のＭＣＦ－７細胞増殖の棒グラフを示す。処置を開始した５日後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイによって評価した。エベロリムス処置は、単剤として、細胞死滅の制限とともにＭＣＦ－７乳がん細胞増殖を阻害した。

【０１１２】

【図３０Ａ】図３０Ａは、示されている量のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１＋１ｎＭのエベロリムス、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１＋３ｎＭのエベロリムス、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１＋１０ｎＭのエベロリムス、またはＡｉｌｅｒｏｎペプチド１＋１００ｎＭのエベロリムスで処置された場合のＭＣＦ－７乳がん細胞増殖のグラフを示す。処置を開始した５日後に、細胞を生存率についてＭＴＴアッセイによって評価した

。エベロリムスとの組合せは、がん細胞増殖および細胞死滅のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１阻害を増強する。

【０１１３】

【図３０Ｂ】図３０Ｂは、示されている量のエベロリムス、エベロリムス＋０．１３μＭのＡｉｌｅｒｏｎペプチド１、エベロリムス＋０．４μＭのＡｉｌｅｒｏｎペプチド１、またはエベロリムス＋１．２μＭのＡｉｌｅｒｏｎペプチド１で処置された場合のＭＣＦ－７乳がん細胞増殖のグラフを示す。処置を開始した５日後に、細胞を生存率についてＭＴＴアッセイによって評価した。Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１との組合せは、がん細胞増殖および細胞死滅のエベロリムス阻害を増強する。

【０１１４】

【図３１Ａ】図３１Ａは、示されている固定量のエベロリムス（ＥＶ）との組合せにおける示されている固定量のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１（ＡＰ１）で処置された場合のＭＣＦ－７乳がん細胞増殖のグラフを示す。処置を開始した５日後に、細胞を生存率についてＭＴＴアッセイによって評価した。Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１との組合せは、がん細胞増殖および細胞死滅のエベロリムス阻害を増強する。

【０１１５】

【図３１Ｂ】図３１Ｂは、０．１μＭのＡｉｌｅｒｏｎペプチド１、３ｎＭのエベロリムス、または０．１μＭのＡｉｌｅｒｏｎペプチド１および３ｎＭのエベロリムスで処置された場合のＭＣＦ－７乳がん細胞増殖のグラフを示す。処置を開始した５日後に、細胞を生存率についてＭＴＴアッセイによって評価した。Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１との組合せは、がん細胞増殖および細胞死滅のエベロリムス阻害を増強する。

【０１１６】

【図３２】図３２は、示されている濃度のロミデプシンで処置された場合のＭＯＬＴ－３細胞増殖の棒グラフを示す。処置を開始した７２時間後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイによって評価した。ロミデプシン処置はＭＯＬＴ－３細胞増殖を阻害した。

【０１１７】

【図３３Ａ】図３３Ａは、示されている量のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１＋０．５ｎＭのロミデプシン、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１＋１．５ｎＭのロミデプシン、またはＡｉｌｅｒｏｎペプチド１＋３ｎＭのロミデプシンで処置された場合のＭＯＬＴ－３細胞増殖のグラフを示す。処置を開始した７２時間後に、細胞を生存率についてＭＴＴアッセイによって評価した。ロミデプシンとの組合せは、がん細胞増殖および細胞死滅のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１阻害を増強する。

【０１１８】

【図３３Ｂ】図３３Ｂは、示されている量のロミデプシン、ロミデプシン＋０．０５μＭのＡｉｌｅｒｏｎペプチド１、ロミデプシン＋０．２μＭのＡｉｌｅｒｏｎペプチド１、またはロミデプシン＋０．８μＭのＡｉｌｅｒｏｎペプチド１で処置された場合のＭＯＬＴ－３細胞増殖のグラフを示す。処置を開始した７２時間後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイによって評価した。ＭＯＬＴ－３細胞を、ロミデプシン（ｒｏｍｅｄｅｐｓｉｎ）を添加する前に２時間Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１で前処置した。Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１との組合せは、がん細胞増殖および細胞死滅のロミデプシン阻害を増強する。

【０１１９】

【図３４Ａ】図３４Ａは、示されている固定量のロミデプシン（ＲＯ）との組合せにおける示されている固定量のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１（ＡＰ１）で処置された場合のＭＯＬＴ－３細胞増殖のグラフを示す。処置を開始した７２時間後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイによって評価した。ＭＯＬＴ－３細胞を、ロミデプシンを添加する前に２時間Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１で前処置した。Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１およびロミデプシンは、ＭＯＬＴ－３細胞成長を抑制した。ロミデプシンとの組合せは、がん細胞増殖および細胞死滅のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１阻害を増強する。

【０１２０】

【図３４Ｂ】図３４Ｂは、示されている固定量のロミデプシン（ＲＯ）との組合せにおける示されている固定量のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１（ＡＰ１）で処置された場合のＭＯＬＴ－３細胞増殖のグラフを示す。処置を開始した７２時間後に、細胞を生存率についてＭＴＴアッセイによって評価した。ＭＯＬＴ－３細胞を、ロミデプシンを添加する前に２時間Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１で前処置した。Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１およびロミデプシンは、ＭＯＬＴ－３細胞成長を抑制した。ロミデプシンとの組合せは、がん細胞増殖および細胞死滅のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１阻害を増強する。

【０１２１】

【図３４Ｃ】図３４Ｃは、０．１μＭのＡｉｌｅｒｏｎペプチド１、１．５ｎＭのロミデプシン、または０．１μＭのＡｉｌｅｒｏｎペプチド１および１．５ｎＭのロミデプシンで処置された場合のＭＯＬＴ－３細胞増殖のグラフを示す。処置を開始した７２時間後に、細胞を生存率についてＭＴＴアッセイによって評価した。ＭＯＬＴ－３細胞を、ロミデプシンを添加する前に２時間Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１で前処置した。Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１およびロミデプシンは、ＭＯＬＴ－３細胞成長を抑制した。ロミデプシンとの組合せは、がん細胞増殖および細胞死滅のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１阻害を増強する。

【０１２２】

【図３５】図３５は、示されている濃度のパルボシクリブで処置された場合のＭＣＦ－７細胞増殖の棒グラフを示す。処置を開始した５日後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイによって評価した。パルボシクリブ処置は、単剤として細胞死滅の制限とともにＭＣＦ－７乳がん細胞増殖を阻害した。

【０１２３】

【図３６Ａ】図３６Ａは、示されている量のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１＋０．３μＭのパルボシクリブ、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１＋１μＭのパルボシクリブ、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１＋３μＭのパルボシクリブ、またはＡｉｌｅｒｏｎペプチド１＋１０μＭのパルボシクリブで処置された場合のＭＣＦ－７乳がん細胞生存率のグラフを示す。処置を開始した５日後に、細胞を生存率についてＭＴＴアッセイによって評価した。パルボシクリブは、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１とともに投薬された場合に抗増殖効果を有する。Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１およびパルボシクリブ組合せ研究は、相補的ｉｎ　ｖｉｔｒｏ抗がん活性を示す。パルボシクリブとの組合せは、がん細胞増殖および細胞死滅のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１阻害を増強する。

【０１２４】

【図３６Ｂ】図３６Ｂは、示されている量のパルボシクリブ、パルボシクリブ＋０．１３μＭのＡｉｌｅｒｏｎペプチド１、パルボシクリブ＋０．４μＭのＡｉｌｅｒｏｎペプチド１、またはパルボシクリブ＋１．２μＭのＡｉｌｅｒｏｎペプチド１で処置された場合のＭＣＦ－７乳がん細胞増殖のグラフを示す。処置を開始した５日後に、細胞を生存率についてＭＴＴアッセイによって評価した。Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１との組合せは、がん細胞増殖および細胞死滅のパルボシクリブ阻害を増強する。

【０１２５】

【図３７Ａ】図３７Ａは、示されている固定量のパルボシクリブ（ＰＯ）との組合せにおける示されている固定量のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１（ＡＰ１）で処置された場合のＭＣＦ－７乳がん細胞増殖のグラフを示す。処置を開始した５日後に、細胞を生存率についてＭＴＴアッセイによって評価した。

【０１２６】

【図３７Ｂ】図３７Ｂは、０．３μＭのパルボシクリブまたは０．３μＭのＡｉｌｅｒｏｎペプチド１および０．３μＭのパルボシクリブで処置された場合のＭＣＦ－７乳がん細胞生存率のグラフを示す。処置を開始した５日後に、細胞を生存率についてＭＴＴアッセイによって評価した。Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１は、パルボシクリブとともに投薬された場合にがん細胞を死滅させる。

【０１２７】

【図３８Ａ】図３８Ａは、示されている濃度のＡｒａ－Ｃで処置された場合のＭＶ４－１

１細胞増殖を示す。
【０１２８】
【図３８Ｂ】図３８Ｂは、様々な濃度のＡＰ１およびＡｒａ－Ｃで処置された場合のＭＶ４－１１細胞生存率を示す。Ａｒａ－Ｃとの組合せは、がん細胞増殖および細胞死滅のＡＰ１阻害を増強した。
【０１２９】
【図３８Ｃ】図３８Ｃは、ＡＰ１およびＡｒａ－Ｃを用いる処置の組合せインデックスプロファイルを示す。
【０１３０】
【図３９Ａ】図３９Ａは、示されている濃度のアザシチジンで処置された場合のＭＶ４－１１細胞増殖を示す。
【０１３１】
【図３９Ｂ】図３９Ｂは、様々な濃度のＡＰ１およびアザシチジンで処置された場合のＭＶ４－１１細胞生存率を示す。アザシチジンとの組合せは、がん細胞増殖および細胞死滅のＡＰ１阻害を増強した。
【０１３２】
【図３９Ｃ】図３９Ｃは、ＡＰ１およびアザシチジンを用いる処置の組合せインデックスプロファイルを示す。
【０１３３】
【図４０Ａ】図４０Ａは、示されている濃度のデシタビンで処置された場合のＭＶ４－１１細胞増殖を示す。
【０１３４】
【図４０Ｂ】図４０Ｂは、様々な濃度のＡＰ１およびデシタビンで処置された場合のＭＶ４－１１細胞生存率を示す。デシタビンとの組合せは、がん細胞増殖および細胞死滅のＡＰ１阻害を増強した。
【０１３５】
【図４０Ｃ】図４０Ｃは、ＡＰ１およびデシタビンを用いる処置の組合せインデックスプロファイルを示す。
【０１３６】
【図４１Ａ】図４１Ａは、示されている濃度のミドスタウリンで処置された場合のＭＶ４－１１細胞増殖を示す。
【０１３７】
【図４１Ｂ】図４１Ｂは、様々な濃度のＡＰ１およびミドスタウリンで処置された場合のＭＶ４－１１細胞生存率を示す。ミドスタウリンとの組合せは、がん細胞増殖および細胞死滅のＡＰ１阻害を増強した。
【０１３８】
【図４１Ｃ】図４１Ｃは、ＡＰ１およびミドスタウリンを用いる処置の組合せインデックスプロファイルを示す。
【０１３９】
【図４２Ａ】図４２Ａは、示されている濃度のビンクリスチン（ＶＣＲ）で処置された場合のＤＯＨＨ－２細胞増殖を示す。
【０１４０】
【図４２Ｂ】図４２Ｂは、様々な濃度のＡＰ１およびＶＣＲで処置された場合のＤＯＨＨ－２細胞生存率を示す。ビンクリスチンとの組合せは、がん細胞増殖および細胞死滅のＡＰ１阻害を増強した。
【０１４１】
【図４２Ｃ】図４２Ｃは、ＡＰ１およびビンクリスチンを用いる処置の組合せインデックスプロファイルを示す。
【０１４２】
【図４３】図４３は、ＡＰ１単独で、ビンクリスチン単独で、およびビンクリスチンとの

組合せにおけるＡＰ１で処置された場合のＤＯＨＨ－２細胞生存率を示す。
【０１４３】
【図４４Ａ】図４４Ａは、示されている濃度のＡＰ１で処置された場合のＤＯＨＨ－２細胞増殖を示す。
【０１４４】
【図４４Ｂ】図４４Ｂは、様々な濃度のシクロホスファミド（ＣＴＸ）およびＡＰ１で処置された場合のＤＯＨＨ－２細胞生存率を示す。ビンクリスチンとの組合せは、がん細胞増殖および細胞死滅のＣＴＸ阻害を増強した。
【０１４５】
【図４４Ｃ】図４４Ｃは、ＡＰ１およびＣＴＸを用いる処置の組合せインデックスプロファイルを示す。
【０１４６】
【図４５】図４５は、ＡＰ１単独で、ＣＴＸ単独で、およびＣＴＸとの組合せにおけるＡＰ１で処置された場合のＤＯＨＨ－２細胞生存率を示す。
【０１４７】
【図４６】図４６は、ＶＣＲとの組合せにおけるＡＰ１の様々な濃度を使用してＤＯＨＨ－２細胞生存率に対する添加順序効果を示す。
【０１４８】
【図４７】図４７は、２４時間のＡＰ１を用いる前処置後、様々な濃度のＡＰ１およびＶＣＲで処置された場合の添加順序に基づくＤＯＨＨ－２細胞生存率を示す。
【０１４９】
【図４８】図４８は、２４時間のＶＣＲを用いる前処置後、様々な濃度のＡＰ１およびＶＣＲで処置された場合の添加順序に基づくＤＯＨＨ－２細胞生存率を示す。
【０１５０】
【図４９】図４９は、ＣＴＸとの組合せにおけるＡＰ１の様々な濃度を使用して、ＤＯＨＨ－２細胞生存率に対する添加順序効果を示す。
【０１５１】
【図５０】図５０は、２４時間のＡＰ１を用いる前処置後、様々な濃度のＡＰ１およびＣＴＸで処置された場合の添加順序に基づくＤＯＨＨ－２細胞生存率を示す。
【０１５２】
【図５１】図５１は、２４時間のＣＴＸを用いる前処置後、様々な濃度のＡＰ１およびＣＴＸで処置された場合の添加順序に基づくＤＯＨＨ－２細胞生存率を示す。
【０１５３】
【図５２】図５２は、ＡＰ１およびミドスタウリンの様々な濃度を使用する、ＭＶ４－１１細胞生存率に対する添加順序効果を示す。
【０１５４】
【図５３】図５３は、２４時間のミドスタウリンを用いる前処置後、様々な濃度のＡＰ１およびミドスタウリンで処置された場合の添加順序に基づくＭＶ４－１１細胞生存率を示す。
【０１５５】
【図５４】図５４は、２４時間のＡＰ１を用いる前処置後、様々な濃度のＡＰ１およびミドスタウリンで処置された場合の添加順序に基づくＭＶ４－１１細胞生存率を示す。
【０１５６】
【図５５】図５５は、デシタビンとの組合せにおけるＡＰ１の様々な濃度を使用する、ＭＶ４－１１細胞生存率に対する添加順序効果を示す。
【０１５７】
【図５６】図５６は、２４時間のデシタビンを用いる前処置後、様々な濃度のＡＰ１およびデシタビンで処置された場合の添加順序に基づくＭＶ４－１１細胞生存率を示す。
【０１５８】
【図５７】図５７は、２４時間のＡＰ１を用いる前処置後、様々な濃度のＡＰ１およびデ

シタビンで処置された場合の添加順序に基づくＭＶ４－１１細胞生存率を示す。
【０１５９】
【図５８】図５８は、Ａｒａ－Ｃとの組合せにおけるＡＰ１の様々な濃度を使用する、ＭＶ４－１１細胞生存率に対する添加順序効果を示す。
【０１６０】
【図５９】図５９は、２４時間のＡＰ１を用いる前処置後、様々な濃度のＡＰ１およびＡｒａ－Ｃで処置された場合の添加順序に基づくＭＶ４－１１細胞生存率を示す。
【０１６１】
【図６０】図６０は、２４時間のＡｒａ－Ｃを用いる前処置後、様々な濃度のＡＰ１およびＡｒａ－Ｃで処置された場合の添加順序に基づくＭＶ４－１１細胞生存率を示す。
【０１６２】
【図６１】図６１は、アザシチジンとの組合せにおけるＡＰ１の様々な濃度を使用する、ＭＶ４－１１細胞生存率に対する添加順序効果を示す。
【０１６３】
【図６２】図６２は、ＡＰ１を用いる２４時間の前処置後、様々な濃度のＡＰ１およびアザシチジンで処置された場合の添加順序に基づくＭＶ４－１１細胞生存率を示す。
【０１６４】
【図６３】図６３は、２４時間のアザシチジンを用いる前処置後、様々な濃度のＡＰ１およびアザシチジンで処置された場合の添加順序に基づくＭＶ４－１１細胞生存率を示す。
【０１６５】
【図６４Ａ】図６４Ａは、示されている濃度のフルベストラントで処置された場合のＭＣＦ－７細胞増殖を示す。
【０１６６】
【図６４Ｂ】図６４Ｂは、様々な濃度のＡＰ１およびフルベストラントで処置された場合のＭＣＦ－７細胞生存率を示す。
【０１６７】
【図６５Ａ】図６５Ａは、様々な濃度のＡＰ１で処置された場合のＭＣＦ－７細胞増殖を示す。
【０１６８】
【図６５Ｂ】図６５Ｂは、様々な濃度のＡＰ１およびフルベストラントで処置された場合のＭＣＦ－７細胞生存率を示す。
【０１６９】
【図６５Ｃ】図６５Ｃは、ＡＰ１単独の、および様々な濃度のフルベストラント（ＦＵＬ）とのＡＰ１のＩＣ$_{50}$値を示す。
【０１７０】
【図６６Ａ】図６６Ａは、様々な濃度のエベロリムスで処置された場合のＭＣＦ－７細胞増殖を示す。
【０１７１】
【図６６Ｂ】図６６Ｂは、様々な濃度のＡＰ１およびエベロリムスで処置された場合のＭＣＦ－７細胞生存率を示す。
【０１７２】
【図６７Ａ】図６７Ａは、様々な濃度のＡＰ１で処置された場合のＭＣＦ－７細胞増殖を示す。ＡＰ１処置は、ＭＣＦ－７乳がん細胞増殖を抑制した。
【０１７３】
【図６７Ｂ】図６７Ｂは、様々な濃度のＡＰ１およびエベロリムスで処置された場合のＭＣＦ－７細胞生存率のグラフを示す。
【０１７４】
【図６８Ａ】図６８Ａは、ＤＯＨＨ－２細胞成長に対するリツキシマブ単独の効果を示す。
【０１７５】

【図６８Ｂ】図６８Ｂは、様々な濃度のＡＰ１およびリツキシマブで処置された場合のＤＯＨＨ－２細胞生存率を示す。
【０１７６】
【図６９Ａ】図６９Ａは、ＤＯＨＨ－２細胞成長に対するＡＰ１単独の効果を示す。
【０１７７】
【図６９Ｂ】図６９Ｂは、様々な濃度のＡＰ１およびリツキシマブで処置された場合のＤＯＨＨ－２細胞生存率を示す。
【０１７８】
【図７０】図７０は、ＡＰ１単独で、リツキシマブ単独で、およびリツキシマブとの組合せにおける様々な濃度のＡＰ１で処置された場合のＤＯＨＨ－２細胞生存率を示す。
【０１７９】
【図７１Ａ】図７１Ａは、ＭＯＬＴ－３細胞成長に対するＡＰ１単独の効果を示す。
【０１８０】
【図７１Ｂ】図７１Ｂは、様々な濃度のＡＰ１およびロミデプシンで処置された場合のＭＯＬＴ－３細胞生存率を示す。
【０１８１】
【図７２Ａ】図７２Ａは、ＭＯＬＴ－３細胞成長に対するロミデプシン単独の効果を示す。
【０１８２】
【図７２Ｂ】図７２Ｂは、様々な濃度のＡＰ１およびロミデプシンで処置された場合のＭＯＬＴ－３細胞生存率を示す。
【０１８３】
【図７２Ｃ】図７２Ｃは、ＡＰ１単独の、および様々な濃度のロミデプシンとのＡＰ１のIC_{50}値を示す。
【０１８４】
【図７３】図７３は、ＡＰ１単独で、ロミデプシン単独で、およびロミデプシンとの組合せにおけるＡＰ１で処置された場合のＭＯＬＴ－３細胞生存率を示す。
【０１８５】
【図７４Ａ】図７４Ａは、様々な濃度のリボシクリブで処置された場合のＭＣＦ－７細胞増殖を示す。
【０１８６】
【図７４Ｂ】図７４Ｂは、様々な濃度のＡＰ１およびリボシクリブで処置された場合のＭＣＦ－７細胞生存率を示す。
【０１８７】
【図７５Ａ】図７５Ａは、様々な濃度のＡＰ１で処置された場合のＭＣＦ－７細胞増殖を示す。
【０１８８】
【図７５Ｂ】図７５Ｂは、様々な濃度のＡＰ１およびリボシクリブで処置された場合のＭＣＦ－７細胞生存率を示す。
【０１８９】
【図７６Ａ】図７６Ａは、様々な濃度のアベマシクリブで処置された場合のＭＣＦ－７細胞増殖を示す。
【０１９０】
【図７６Ｂ】図７６Ｂは、様々な濃度のＡＰ１およびアベマシクリブで処置された場合のＭＣＦ－７細胞生存率を示す。
【０１９１】
【図７７Ａ】図７７Ａは、様々な濃度のＡＰ１で処置された場合のＭＣＦ－７細胞増殖を示す。
【０１９２】
【図７７Ｂ】図７７Ｂは、様々な濃度のＡＰ１およびアベマシクリブで処置された場合の

ＭＣＦ－７細胞生存率を示す。
【０１９３】
【図７８Ａ】図７８Ａは、様々な濃度のパルボシクリブで処置された場合のＭＣＦ－７細胞増殖を示す。
【０１９４】
【図７８Ｂ】図７８Ｂは、様々な濃度のＡＰ１およびパルボシクリブで処置された場合のＭＣＦ－７細胞生存率を示す。
【０１９５】
【図７９Ａ】図７９Ａは、様々な濃度のＡＰ１で処置された場合のＭＣＦ－７細胞増殖を示す。
【０１９６】
【図７９Ｂ】図７９Ｂは、様々な濃度のＡＰ１およびパルボシクリブで処置された場合のＭＣＦ－７細胞生存率を示す。
【０１９７】
【図８０】図８０は、ＭＣＦ－７細胞成長に対するＡＰ１およびパルボシクリブの添加順序効果を示す。
【０１９８】
【図８１】図８１は、ＡＰ１を用いる２４時間の前処置後、様々な濃度のＡＰ１およびパルボシクリブで処置された場合の添加順序に基づくＭＣＦ－７細胞生存率を示す。
【０１９９】
【図８２】図８２は、ＣｙＱＵＡＮＴを使用して決定された、様々な濃度のＡＰ１およびパルボシクリブで処置された場合のＭＣＦ－７細胞生存率を示す。
【０２００】
【図８３】図８３は、様々な濃度のＡＰ１およびデキサメタゾン（Ｄｅｘ）で処置された場合の添加順序に基づくＭＣＦ－７細胞生存率を示す。
【０２０１】
【図８４Ａ】図８４Ａは、様々な濃度のｚｅｌｂｏｒａｆで処置された場合のＡ３７５細胞生存率を示す。
【０２０２】
【図８４Ｂ】図８４Ｂは、様々な濃度のＡＰ１およびｚｅｌｂｏｒａｆを用いる処置でのＡ３７５細胞生存率を示す。
【０２０３】
【図８５Ａ】図８５Ａは、様々な濃度のＡＰ１で処置された場合のＡ３７５細胞生存率を示す。
【０２０４】
【図８５Ｂ】図８５Ｂは、様々な濃度のｚｅｌｂｏｒａｆおよびａｐ１を用いる処置でのＡ３７５細胞生存率を示す。
【０２０５】
【図８６Ａ】図８６Ａは、様々な濃度のｔａｆｉｎｌａｒで処置された場合のＡ３７５細胞生存率を示す。
【０２０６】
【図８６Ｂ】図８６Ｂは、様々な濃度のＡＰ１およびｔａｆｉｎｌａｒを用いる処置でのＡ３７５細胞生存率を示す。
【０２０７】
【図８７Ａ】図８７Ａは、様々な濃度のＡＰ１で処置された場合のＡ３７５細胞生存率を示す。
【０２０８】
【図８７Ｂ】図８７Ｂは、様々な濃度のｔａｆｉｎｌａｒおよびＡＰ１を用いる処置でのＡ３７５細胞生存率を示す。
【０２０９】

【図８８Ａ】図８８Ａは、様々な濃度のｍｅｋｉｎｉｓｔで処置された場合のＡ３７５細胞生存率を示す。
【０２１０】
【図８８Ｂ】図８８Ｂは、様々な濃度のＡＰ１およびｍｅｋｉｎｉｓｔを用いる処置でのがん細胞生存率を示す。
【０２１１】
【図８９Ａ】図８９Ａは、様々な濃度のＡＰ１で処置された場合のＡ３７５細胞生存率を示す。
【０２１２】
【図８９Ｂ】図８９Ｂは、様々な濃度のｍｅｋｉｎｉｓｔおよびＡＰ１を用いる処置でのＡ３７５細胞生存率を示す。
【０２１３】
【図９０Ａ】図９０Ａは、ＭＣＦ－７細胞におけるフルベストラントの組合せインデックスプロットを示す。
【０２１４】
【図９０Ｂ】図９０Ｂは、ＭＣＦ－７細胞におけるエベロリムスの組合せインデックスプロットを示す。
【０２１５】
【図９０Ｃ】図９０Ｃは、ＭＣＦ－７細胞におけるパルボシクリブ（ＷＳＴ－１）の組合せインデックスプロットを示す。
【０２１６】
【図９０Ｄ】図９０Ｄは、ＭＣＦ－７細胞におけるパルボシクリブ（ＣｙＱＵＡＮＴ）の組合せインデックスプロットを示す。
【０２１７】
【図９０Ｅ】図９０Ｅは、ＭＣＦ－７細胞におけるロミデプシンの組合せインデックスプロットを示す。
【０２１８】
【図９１Ａ】図９１Ａは、ＭＶ４－１１細胞におけるＡｒａ－Ｃの組合せインデックスプロットを示す。
【０２１９】
【図９１Ｂ】図９１Ｂは、ＭＶ４－１１細胞におけるデシタビンの組合せインデックスプロットを示す。
【０２２０】
【図９１Ｃ】図９１Ｃは、ＭＶ４－１１細胞におけるアザシチジンの組合せインデックスプロットを示す。
【０２２１】
【図９１Ｄ】図９１Ｄは、ＭＶ４－１１細胞におけるミドスタウリン（ｍｉｄｏｓｔｕａｒｉｎ）の組合せインデックスプロットを示す。
【０２２２】
【図９２Ａ】図９２Ａは、ＤＯＨＨ－２細胞におけるビンクリスチンの組合せインデックスプロットを示す。
【０２２３】
【図９２Ｂ】図９２Ｂは、ＤＯＨＨ－２細胞におけるシクロホスファミドの組合せインデックスプロットを示す。
【０２２４】
【図９２Ｃ】図９２Ｃは、ＤＯＨＨ－２細胞におけるリツキシマブの組合せインデックスプロットを示す。
【０２２５】
【図９３】図９３は、ＭＯＬＴ－３細胞におけるロミデプシンの組合せインデックスプロットを示す。

【０２２６】
【図９４Ａ】図９４Ａは、Ａ３７５細胞におけるｍｅｋｉｎｉｓｔの組合せインデックスプロットを示す。
【０２２７】
【図９４Ｂ】図９４Ｂは、Ａ３７５細胞におけるｚｅｌｂｏｒａｆの組合せインデックスプロットを示す。
【０２２８】
【図９４Ｃ】図９４Ｃは、Ａ３７５細胞におけるｔａｆｉｎｌａｒの組合せインデックスプロットを示す。
【発明を実施するための形態】
【０２２９】
発明の詳細な説明
本明細書で使用される用語「大環状分子」は、共有結合により結合している少なくとも９個の原子によって形成された環（ｒｉｎｇ）または環式（ｃｙｃｌｅ）を含む化学的構造を有する分子を指す。
【０２３０】
本明細書で使用される用語「ペプチド模倣大環状分子」または「架橋ポリペプチド」は、複数のペプチド結合、および第１の天然に存在するかまたは天然に存在しないアミノ酸残基（または類似体）と、同じ分子内の第２の天然に存在するかまたは天然に存在しないアミノ酸残基（または類似体）の間に大環状分子を形成する少なくとも１つの大環状分子を形成するリンカーによって連結された複数のアミノ酸残基を含む化合物を指す。ペプチド模倣大環状分子は、大環状分子を形成するリンカーが、第１のアミノ酸残基（または類似体）のα炭素を、第２のアミノ酸残基（または類似体）のα炭素に結合している実施形態を含む。ペプチド模倣大環状分子は、任意選択で、１つまたは複数のアミノ酸残基および／またはアミノ酸類似体残基の間に１つまたは複数の非ペプチド結合を含み、任意選択で、大環状分子を形成する任意の残基に加えて、１つまたは複数の天然に存在しないアミノ酸残基またはアミノ酸類似体残基を含む。「対応する未架橋ポリペプチド」は、ペプチド模倣大環状分子の文脈で言及される場合、大環状分子と同じ長さであり、大環状分子に対応する野生型配列の等価な天然アミノ酸を含むポリペプチドに関すると理解される。
【０２３１】
Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１は、２０アミノ酸長未満のアミノ酸配列を有する、アルファヘリカル炭化水素によって架橋されたポリペプチド大環状分子であり、これは、野生型ヒトｐ５３タンパク質のトランス活性化ドメインから導出され、野生型ヒトｐ５３タンパク質のトランス活性化ドメインにおける位置と互いに同じ位置に、フェニルアラニン、トリプトファンおよびロイシンアミノ酸を含有する。Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１は、アミノ酸配列のｉ位からｉ＋７位においてアミノ酸にまたがる単一の架橋を有し、ｉ＋７位とカルボキシル末端の間に３つを超えるアミノ酸を有する。Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１は、ヒトＭＤＭ２およびＭＤＭ４に結合し、エレクトロスプレーイオン化－質量分析によって測定される通り、９５０～９７５ｍ／ｅの観測質量を有する。
【０２３２】
本明細書で使用される用語「安定性」は、円偏光二色性、ＮＭＲもしくは別の生物物理学的尺度、またはｉｎ　ｖｉｔｒｏもしくはｉｎ　ｖｉｖｏにおけるタンパク分解性の分解に対する抵抗性によって測定して、画定された二次構造が、溶液中でペプチド模倣大環状分子により維持されることを指す。本明細書で企図される二次構造の非限定的な例は、α－ヘリックス、3_{10}ヘリックス、β－ターン、およびβ－プリーツシートである。
【０２３３】
本明細書で使用される場合、用語「ヘリックスの安定性」は、円二色性またはＮＭＲによって測定して、ペプチド模倣大環状分子によりαヘリックス構造が維持されることを指す。例えば、一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、円二色性によって決定して、対応する未架橋大環状分子と比較して、αらせん度の少なくとも１．２５倍、１．５

倍、１．７５倍または２倍の増大を呈する。

【０２３４】

用語「アミノ酸」は、アミノ基とカルボキシル基の両方を含有する分子を指す。適切なアミノ酸には、それらに限定されるものではないが、天然に存在するアミノ酸、および有機合成または他の代謝経路によって調製された天然に存在しないアミノ酸のＤ－異性体とＬ－異性体の両方が含まれる。本明細書で使用されるアミノ酸という用語には、α－アミノ酸、天然アミノ酸、非天然アミノ酸、およびアミノ酸類似体が含まれるが、それらに限定されない。

【０２３５】

用語「α－アミノ酸」は、α－炭素と指定される炭素に結合したアミノ基とカルボキシル基の両方を含有する分子を指す。

【０２３６】

用語「β－アミノ酸」は、β立体配置にアミノ基とカルボキシル基の両方を含有する分子を指す。

【０２３７】

用語「天然に存在するアミノ酸」は、天然に合成されたペプチドに一般に見出され、一文字略語Ａ、Ｒ、Ｎ、Ｃ、Ｄ、Ｑ、Ｅ、Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｌ、Ｋ、Ｍ、Ｆ、Ｐ、Ｓ、Ｔ、Ｗ、ＹおよびＶによって公知の２０種のアミノ酸のいずれか１つを指す。

【０２３８】

以下の表によって、天然アミノ酸の特性の概要を示す。

【表１８】

アミノ酸	3文字表記	1文字表記	側鎖極性	側鎖電荷(pH 7.4)	ハイドロパシー指数
アラニン	Ala	A	非極性	中性	1.8
アルギニン	Arg	R	極性	正	−4.5
アスパラギン	Asn	N	極性	中性	−3.5
アスパラギン酸	Asp	D	極性	負	−3.5
システイン	Cys	C	極性	中性	2.5
グルタミン酸	Glu	E	極性	負	−3.5
グルタミン	Gln	Q	極性	中性	−3.5
グリシン	Gly	G	非極性	中性	−0.4
ヒスチジン	His	H	極性	正(10%) 中性(90%)	−3.2
イソロイシン	Ile	I	非極性	中性	4.5
ロイシン	Leu	L	非極性	中性	3.8
リシン	Lys	K	極性	正	−3.9
メチオニン	Met	M	非極性	中性	1.9
フェニルアラニン	Phe	F	非極性	中性	2.8
プロリン	Pro	P	非極性	中性	−1.6
セリン	Ser	S	極性	中性	−0.8
トレオニン	Thr	T	極性	中性	−0.7
トリプトファン	Trp	W	非極性	中性	−0.9
チロシン	Tyr	Y	極性	中性	−1.3
バリン	Val	V	非極性	中性	4.2

【０２３９】

「疎水性アミノ酸」には、小さい疎水性アミノ酸および大きい疎水性アミノ酸が含まれる。「小さい疎水性アミノ酸」は、グリシン、アラニン、プロリン、およびそれらの類似体である。「大きい疎水性アミノ酸」は、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン、およびそれらの類似体である。「極性アミノ酸」

は、セリン、スレオニン、アスパラギン、グルタミン、システイン、チロシン、およびそれらの類似体である。「荷電アミノ酸」は、リシン、アルギニン、ヒスチジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、およびそれらの類似体である。

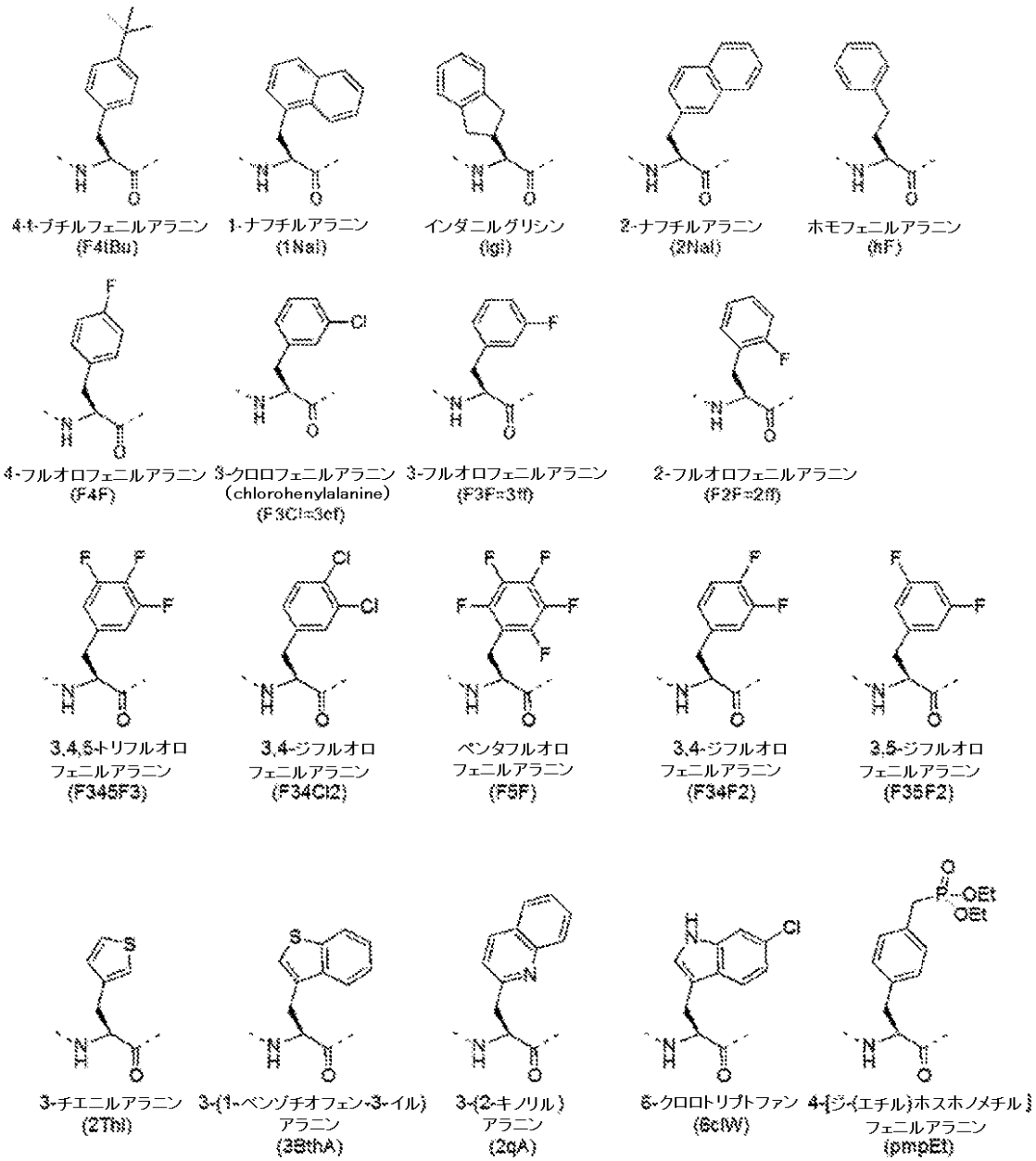
【０２４０】

用語「アミノ酸類似体」は、構造的にアミノ酸に類似しており、ペプチド模倣大環状分子の形成においてアミノ酸を置換することができる分子を指す。アミノ酸類似体には、β－アミノ酸、およびアミノ基またはカルボキシ基が同様に反応基によって置換されている（例えば第一級アミンが第二級もしくは第三級アミンで置換されている、またはカルボキシ基がエステルで置換されている）アミノ酸が含まれるが、それらに限定されない。

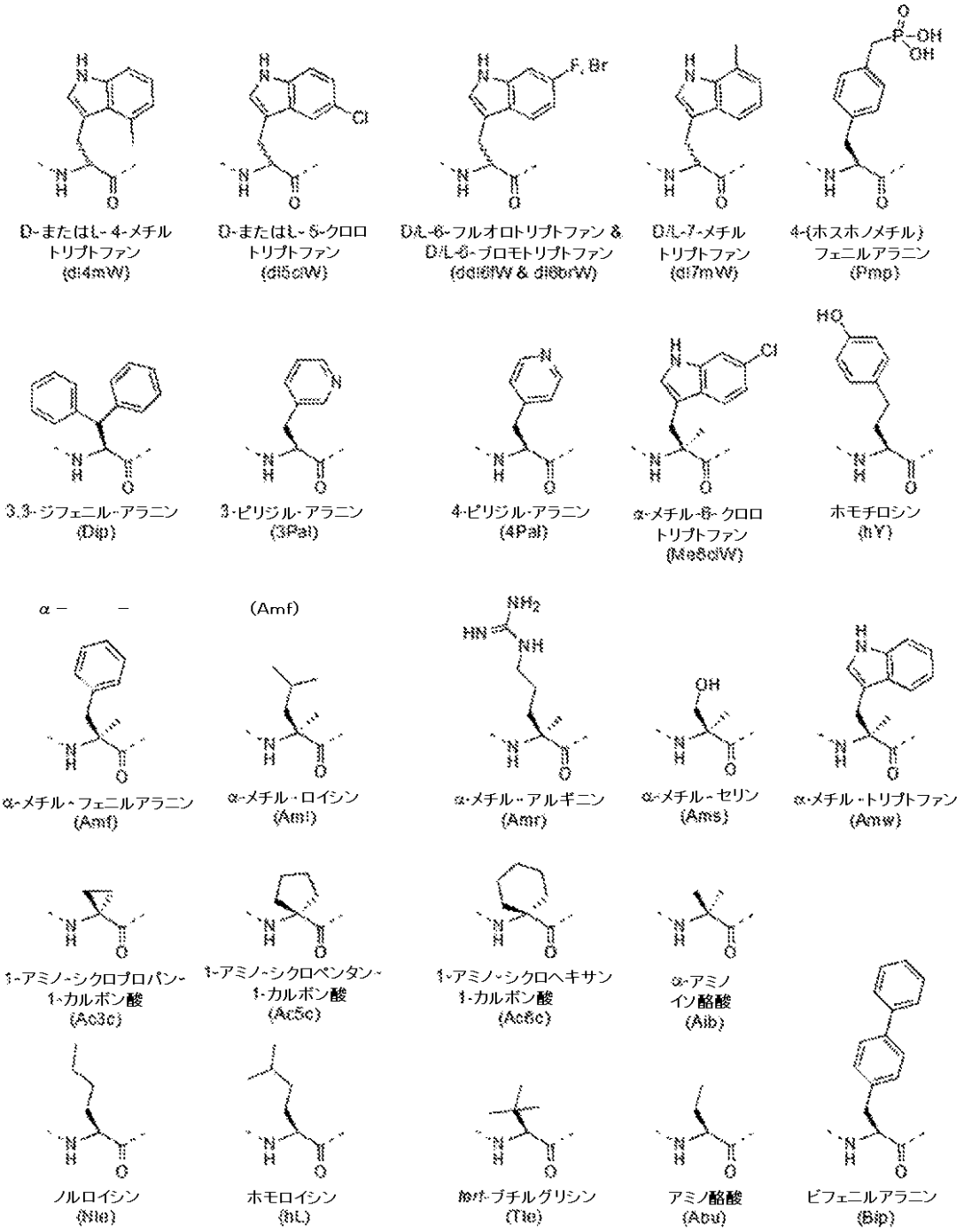
【０２４１】

用語「非天然アミノ酸」は、天然に合成されたペプチドに一般に見出され、一文字略語Ａ、Ｒ、Ｎ、Ｃ、Ｄ、Ｑ、Ｅ、Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｌ、Ｋ、Ｍ、Ｆ、Ｐ、Ｓ、Ｔ、Ｗ、ＹおよびＶによって公知の２０種のアミノ酸の１つではないアミノ酸を指す。非天然アミノ酸またはアミノ酸類似体には、以下による構造が含まれるが、それらに限定されない。

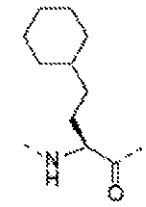
【化１０】



【化１１】


D-またはL-4-メチル
トリプトファン
(dl4mW)
D-またはL-5-クロロ
トリプトファン
(dl5clW)
D/L-6-フルオロトリプトファン &
D/L-6-ブロモトリプトファン
(dl6fW & dl6brW)
D/L-7-メチル
トリプトファン
(dl7mW)
4-(ホスホノメチル)
フェニルアラニン
(Pmp)
3,3-ジフェニル-アラニン
(Dip)
3-ピリジル-アラニン
(3Pal)
4-ピリジル-アラニン
(4Pal)
α-メチル-6-クロロ
トリプトファン
(Me6clW)
ホモチロシン
(hY)
α- -
(Amf)
α-メチル-フェニルアラニン
(Amf)
α-メチル-ロイシン
(Aml)
α-メチル-アルギニン
(Amr)
α-メチル-セリン
(Ams)
α-メチル-トリプトファン
(Amw)
1-アミノ-シクロプロパン-
1-カルボン酸
(Ac3c)
1-アミノ-シクロペンタン-
1-カルボン酸
(Ac5c)
1-アミノ-シクロヘキサン
1-カルボン酸
(Ac6c)
α-アミノ
イソ酪酸
(Aib)
ノルロイシン
(Nle)
ホモロイシン
(hL)
tert-ブチルグリシン
(Tle)
アミノ酪酸
(Abu)
ビフェニルアラニン
(Bip)

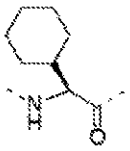
【化１２】



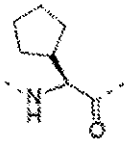
ホモシクロヘキシル
アラニン
(hCha)



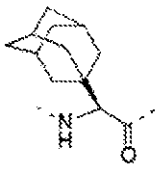
シクロヘキシル
アラニン
(Cha)



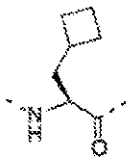
シクロヘキシル
グリシン
(Chg)



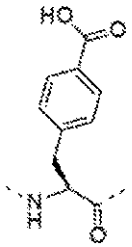
シクロペンチル
グリシン
(Cpg)



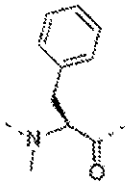
アダマンチル
グリシン
(Adm)



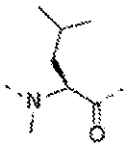
シクロブチル
アラニン
(Cba)



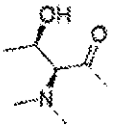
4-カルボキシル
フェニルアラニン
(F4COOH)



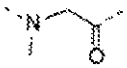
N-メチル
フェニルアラニン
(NmF)



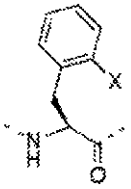
N-メチル
ロイシン
(NmL)



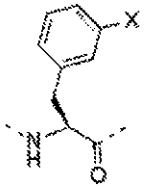
N-メチル
トレオニン
(NmT)



サルコシン
(Sar)



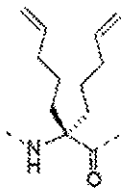
2-クロロフェニルアラニン (X=Cl),
2-ブロモフェニルアラニン (X=Br),
2-トリメチルフェニルアラニン (X=CF3),
2-シアノフェニルアラニン X=CN),
2- メチルフェニルアラニン (X=Me),
2- ニトロフェニルアラニン (X=NO2),
(F2X, X=Cl,Br,CF3,CN,Me,NO2)



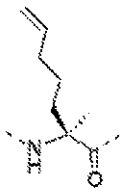
3-クロロフェニルアラニン (X=Cl),
3-ブロモフェニルアラニン (X=Br),
3-トリメチルフェニルアラニン (X=CF3),
3-シアノフェニルアラニン (X=CN),
3- メチルフェニルアラニン (X=Me),
3-ニトロフェニルアラニン (X=NO2),
(F3X, X=Cl,Br,CF3,CN,Me,NO2)



4-クロロフェニルアラニン (X=Cl),
4-ブロモフェニルアラニン (X=Br),
4-トリメチルフェニルアラニン (X=CF3),
4-シアノフェニルアラニン (X=CN),
4-メチルフェニルアラニン (X=Me),
4- ニトロフェニルアラニン (X=NO2),
(F4X, X=Cl,Br,CF3,CN,Me,NO2)



St/l



S/



S/r5

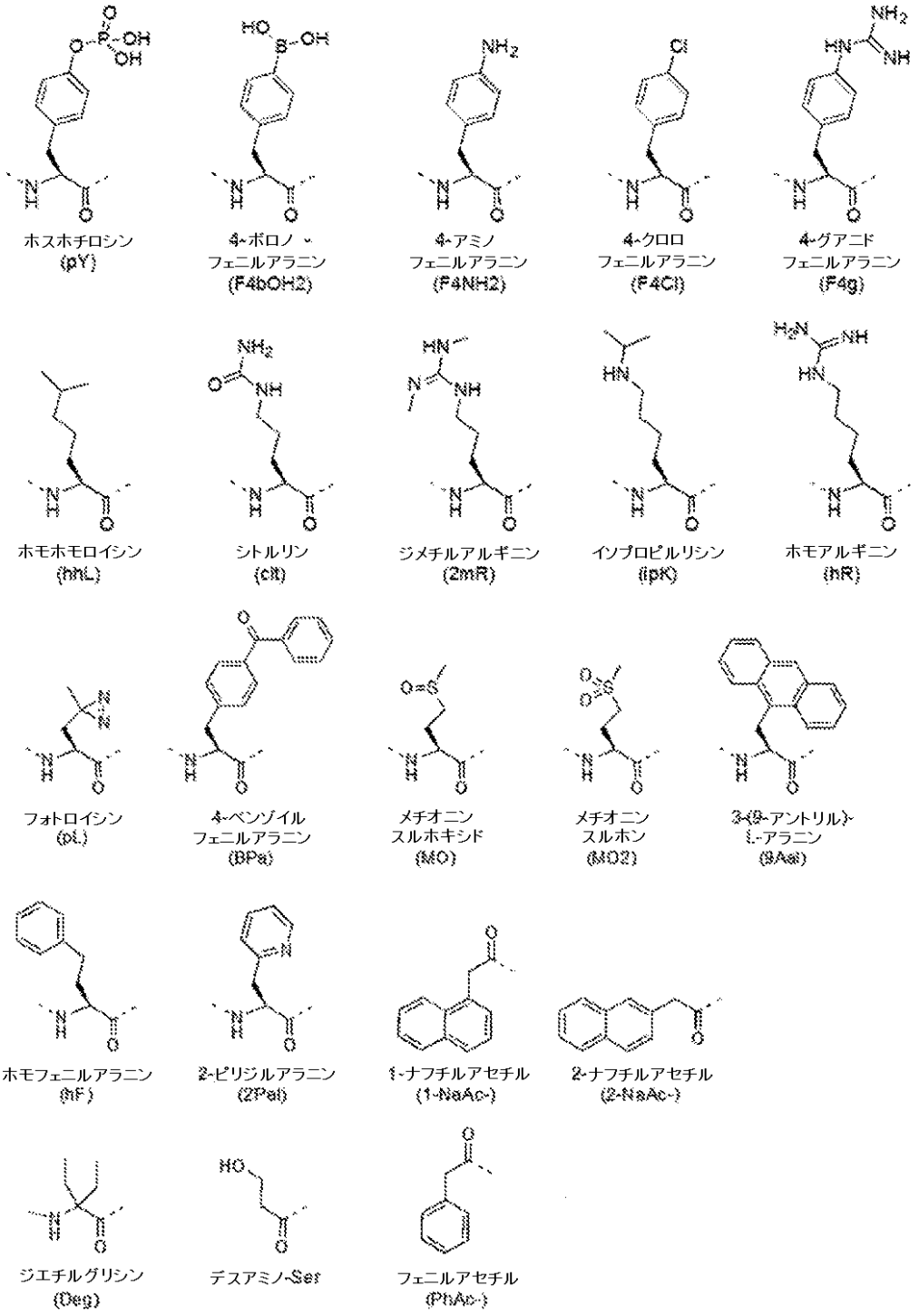


S/s8



S/r8

【化１３】



【０２４２】

アミノ酸類似体には、β－アミノ酸類似体が含まれる。β－アミノ酸類似体の例として、環式β－アミノ酸類似体；β－アラニン；（Ｒ）－β－フェニルアラニン；（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－イソキノリン－３－酢酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（１－ナフチル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（２，４－ジクロロフェニル）酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（２－クロロフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（２－シアノフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（２－フルオロフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（２－フリル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（２－メチルフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（２－ナフチル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（２－チエニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（２－トリフルオロ

メチルフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（３，４－ジクロロフェニル）酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（３，４－ジフルオロフェニル）酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（３－ベンゾチエニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（３－クロロフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（３－シアノフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（３－フルオロフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（３－メチルフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（３－ピリジル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（３－チエニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（３－トリフルオロメチルフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（４－ブロモフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（４－クロロフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（４－シアノフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（４－フルオロフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（４－ヨードフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（４－メチルフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（４－ニトロフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（４－ピリジル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（４－トリフルオロメチルフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－ペンタフルオロ－フェニル酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－５－ヘキセン酸；（Ｒ）－３－アミノ－５－ヘキシン酸；（Ｒ）－３－アミノ－５－フェニルペンタン酸；（Ｒ）－３－アミノ－６－フェニル－５－ヘキセン酸；（Ｓ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－イソキノリン－３－酢酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（１－ナフチル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（２，４－ジクロロフェニル）酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（２－クロロフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（２－シアノフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（２－フルオロフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（２－フリル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（２－メチルフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（２－ナフチル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（２－チエニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（２－トリフルオロメチルフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（３，４－ジクロロフェニル）酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（３，４－ジフルオロフェニル）酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（３－ベンゾチエニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（３－クロロフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（３－シアノフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（３－フルオロフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（３－メチルフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（３－ピリジル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（３－チエニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（３－トリフルオロメチルフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（４－ブロモフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（４－クロロフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（４－シアノフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（４－フルオロフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（４－ヨードフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（４－メチルフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（４－ニトロフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（４－ピリジル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（４－トリフルオロメチルフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－ペンタフルオロ－フェニル酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－５－ヘキセン酸；（Ｓ）－３－アミノ－５－ヘキシン酸；（Ｓ）－３－アミノ－５－フェニルペンタン酸；（Ｓ）－３－アミノ－６－フェニル－５－ヘキセン酸；１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－カルボン酸；１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－４－カルボン酸；３－アミノ－３－（２－クロロフェニル）－プロピオン酸；３－アミノ－３－（２－チエニル）－プロピオン酸；３－アミノ－３－（３－ブロモフェニル）－プロピオン酸；３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）－プロピオン酸；３－アミノ－３－（４－メトキシフェニル）－プロピオン酸；３－アミノ－４，４，４－トリフルオロ－酪酸；３－アミノアジピン酸；Ｄ－β－フェニルアラニン；β－ロイシン；Ｌ－β－ホモアラニン；Ｌ－β－ホモアスパラギン酸γ－ベンジルエステル；Ｌ－β－ホモグルタミン酸δ－ベンジルエステル；Ｌ－β－ホモイソロイシン；Ｌ－β－ホモロイシン；Ｌ－β－ホモメチオニン；Ｌ－β－ホモフェニルアラニン；Ｌ－β－ホモプロリン；Ｌ－β－ホモトリプトファン；Ｌ－β－ホモバリン；Ｌ－Ｎω－ベンジルオキシカルボニル－β－ホモリシン；Ｎω－Ｌ－β－ホモアルギニン；

Ｏ－ベンジル－Ｌ－β－ホモヒドロキシプロリン；Ｏ－ベンジル－Ｌ－β－ホモセリン；Ｏ－ベンジル－Ｌ－β－ホモトレオニン；Ｏ－ベンジル－Ｌ－β－ホモチロシン；γ－トリチル－Ｌ－β－ホモアスパラギン；（Ｒ）－β－フェニルアラニン；Ｌ－β－ホモアスパラギン酸γ－ｔ－ブチルエステル；Ｌ－β－ホモグルタミン酸δ－ｔ－ブチルエステル；Ｌ－Ｎω－β－ホモリシン；Ｎδ－トリチル－Ｌ－β－ホモグルタミン；Ｎω－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－Ｌ－β－ホモアルギニン；Ｏ－ｔ－ブチル－Ｌ－β－ホモヒドロキシ－プロリン；Ｏ－ｔ－ブチル－Ｌ－β－ホモセリン；Ｏ－ｔ－ブチル－Ｌ－β－ホモトレオニン；Ｏ－ｔ－ブチル－Ｌ－β－ホモチロシン；２－アミノシクロペンタンカルボン酸；および２－アミノシクロヘキサンカルボン酸が挙げられるが、それらに限定されない。

【０２４３】

アミノ酸類似体には、アラニン、バリン、グリシンまたはロイシンの類似体が含まれる。アラニン、バリン、グリシン、およびロイシンのアミノ酸類似体の例として、α－メトキシグリシン；α－アリル－Ｌ－アラニン；α－アミノイソ酪酸；α－メチル－ロイシン；β－（１－ナフチル）－Ｄ－アラニン；β－（１－ナフチル）－Ｌ－アラニン；β－（２－ナフチル）－Ｄ－アラニン；β－（２－ナフチル）－Ｌ－アラニン；β－（２－ピリジル）－Ｄ－アラニン；β－（２－ピリジル）－Ｌ－アラニン；β－（２－チエニル）－Ｄ－アラニン；β－（２－チエニル）－Ｌ－アラニン；β－（３－ベンゾチエニル）－Ｄ－アラニン；β－（３－ベンゾチエニル）－Ｌ－アラニン；β－（３－ピリジル）－Ｄ－アラニン；β－（３－ピリジル）－Ｌ－アラニン；β－（４－ピリジル）－Ｄ－アラニン；β－（４－ピリジル）－Ｌ－アラニン；β－クロロ－Ｌ－アラニン；β－シアノ－Ｌ－アラニン；β－シクロヘキシル－Ｄ－アラニン；β－シクロヘキシル－Ｌ－アラニン；β－シクロペンテン－１－イル－アラニン；β－シクロペンチル－アラニン；β－シクロプロピル－Ｌ－Ａｌａ－ＯＨ・ジシクロヘキシルアンモニウム塩；β－ｔ－ブチル－Ｄ－アラニン；β－ｔ－ブチル－Ｌ－アラニン；γ－アミノ酪酸；Ｌ－α，β－ジアミノプロピオン酸；２，４－ジニトロ－フェニルグリシン；２，５－ジヒドロ－Ｄ－フェニルグリシン；２－アミノ－４，４，４－トリフルオロ酪酸；２－フルオロ－フェニルグリシン；３－アミノ－４，４，４－トリフルオロ－酪酸；３－フルオロ－バリン；４，４，４－トリフルオロ－バリン；４，５－デヒドロ－Ｌ－ｌｅｕ－ＯＨ・ジシクロヘキシルアンモニウム塩；４－フルオロ－Ｄ－フェニルグリシン；４－フルオロ－Ｌ－フェニルグリシン；４－ヒドロキシ－Ｄ－フェニルグリシン；５，５，５－トリフルオロ－ロイシン；６－アミノヘキサン酸；シクロペンチル－Ｄ－Ｇｌｙ－ＯＨ・ジシクロヘキシルアンモニウム塩；シクロペンチル－Ｇｌｙ－ＯＨ・ジシクロヘキシルアンモニウム塩；Ｄ－α，β－ジアミノプロピオン酸；Ｄ－α－アミノ酪酸；Ｄ－α－ｔ－ブチルグリシン；Ｄ－（２－チエニル）グリシン；Ｄ－（３－チエニル）グリシン；Ｄ－２－アミノカプロン酸；Ｄ－２－インダニルグリシン；Ｄ－アリルグリシン・ジシクロヘキシルアンモニウム塩；Ｄ－シクロヘキシルグリシン；Ｄ－ノルバリン；Ｄ－フェニルグリシン；β－アミノ酪酸；β－アミノイソ酪酸；（２－ブロモフェニル）グリシン；（２－メトキシフェニル）グリシン；（２－メチルフェニル）グリシン；（２－チアゾイル）グリシン；（２－チエニル）グリシン；２－アミノ－３－（ジメチルアミノ）－プロピオン酸；Ｌ－α，β－ジアミノプロピオン酸；Ｌ－α－アミノ酪酸；Ｌ－α－ｔ－ブチルグリシン；Ｌ－（３－チエニル）グリシン；Ｌ－２－アミノ－３－（ジメチルアミノ）－プロピオン酸；Ｌ－２－アミノカプロン酸ジシクロヘキシルアンモニウム塩；Ｌ－２－インダニルグリシン；Ｌ－アリルグリシン・ジシクロヘキシルアンモニウム塩；Ｌ－シクロヘキシルグリシン；Ｌ－フェニルグリシン；Ｌ－プロパルギルグリシン；Ｌ－ノルバリン；Ｎ－α－アミノメチル－Ｌ－アラニン；Ｄ－α，γ－ジアミノ酪酸；Ｌ－α，γ－ジアミノ酪酸；β－シクロプロピル－Ｌ－アラニン；（Ｎ－β－（２，４－ジニトロフェニル））－Ｌ－α，β－ジアミノプロピオン酸；（Ｎ－β－１－（４，４－ジメチル－２，６－ジオキソシクロヘキサ－１－イリデン）エチル）－Ｄ－α，β－ジアミノプロピオン酸；（Ｎ－β－１－（４，４－ジメチル－２，６－ジオキソシクロヘキサ－１－イリデン）エチル）－Ｌ－α，β－ジアミノプロ

ピオン酸；（Ｎ－β－４－メチルトリチル）－Ｌ－α，β－ジアミノプロピオン酸；（Ｎ－β－アリルオキシカルボニル）－Ｌ－α，β－ジアミノプロピオン酸；（Ｎ－γ－１－（４，４－ジメチル－２，６－ジオキソシクロヘキサ－１－イリデン）エチル）－Ｄ－α，γ－ジアミノ酪酸；（Ｎ－γ－１－（４，４－ジメチル－２，６－ジオキソシクロヘキサ－１－イリデン）エチル）－Ｌ－α，γ－ジアミノ酪酸；（Ｎ－γ－４－メチルトリチル）－Ｄ－α，γ－ジアミノ酪酸；（Ｎ－γ－４－メチルトリチル）－Ｌ－α，γ－ジアミノ酪酸；（Ｎ－γ－アリルオキシカルボニル）－Ｌ－α，γ－ジアミノ酪酸；Ｄ－α，γ－ジアミノ酪酸；４，５－デヒドロ－Ｌ－ロイシン；シクロペンチル－Ｄ－Ｇｌｙ－ＯＨ；シクロペンチル－Ｇｌｙ－ＯＨ；Ｄ－アリルグリシン；Ｄ－ホモシクロヘキシルアラニン；Ｌ－１－ピレニルアラニン；Ｌ－２－アミノカプロン酸；Ｌ－アリルグリシン；Ｌ－ホモシクロヘキシルアラニン；およびＮ－（２－ヒドロキシ－４－メトキシ－Ｂｚｌ）－Ｇｌｙ－ＯＨが挙げられるが、それらに限定されない。

【０２４４】

アミノ酸類似体には、アルギニンまたはリシンの類似体が含まれる。アルギニンおよびリシンのアミノ酸類似体の例として、シトルリン；Ｌ－２－アミノ－３－グアニジノプロピオン酸；Ｌ－２－アミノ－３－ウレイドプロピオン酸；Ｌ－シトルリン；Ｌｙｓ（Ｍｅ）$_2$－ＯＨ；Ｌｙｓ（Ｎ$_3$）－ＯＨ；Ｎδ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－オルニチン；Ｎω－ニトロ－Ｄ－アルギニン；Ｎω－ニトロ－Ｌ－アルギニン；α－メチル－オルニチン；２，６－ジアミノヘプタン二酸；Ｌ－オルニチン；（Ｎδ－１－（４，４－ジメチル－２，６－ジオキソ－シクロヘキサ－１－イリデン）エチル）－Ｄ－オルニチン；（Ｎδ－１－（４，４－ジメチル－２，６－ジオキソ－シクロヘキサ－１－イリデン）エチル）－Ｌ－オルニチン；（Ｎδ－４－メチルトリチル）－Ｄ－オルニチン；（Ｎδ－４－メチルトリチル）－Ｌ－オルニチン；Ｄ－オルニチン；Ｌ－オルニチン；Ａｒｇ（Ｍｅ）（Ｐｂｆ）－ＯＨ；Ａｒｇ（Ｍｅ）$_2$－ＯＨ（非対称）；Ａｒｇ（Ｍｅ）$_2$－ＯＨ（対称）；Ｌｙｓ（ｉｖＤｄｅ）－ＯＨ；Ｌｙｓ（Ｍｅ）$_2$－ＯＨ・ＨＣｌ；Ｌｙｓ（Ｍｅ$_3$）－ＯＨクロリド；Ｎω－ニトロ－Ｄ－アルギニン；およびＮω－ニトロ－Ｌ－アルギニンが挙げられるが、それらに限定されない。

【０２４５】

アミノ酸類似体には、アスパラギン酸またはグルタミン酸の類似体が含まれる。アスパラギン酸およびグルタミン酸のアミノ酸類似体の例として、α－メチル－Ｄ－アスパラギン酸；α－メチル－グルタミン酸；α－メチル－Ｌ－アスパラギン酸；γ－メチレン－グルタミン酸；（Ｎ－γ－エチル）－Ｌ－グルタミン；［Ｎ－α－（４－アミノベンゾイル）］－Ｌ－グルタミン酸；２，６－ジアミノピメリン酸；Ｌ－α－アミノスベリン酸；Ｄ－２－アミノアジピン酸；Ｄ－α－アミノスベリン酸；α－アミノピメリン酸；イミノ二酢酸；Ｌ－２－アミノアジピン酸；トレオ－β－メチル－アスパラギン酸；γ－カルボキシ－Ｄ－グルタミン酸γ，γ－ジ－ｔ－ブチルエステル；γ－カルボキシ－Ｌ－グルタミン酸γ，γ－ジ－ｔ－ブチルエステル；Ｇｌｕ（ＯＡｌｌ）－ＯＨ；Ｌ－Ａｓｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ；およびピログルタミン酸が挙げられるが、それらに限定されない。

【０２４６】

アミノ酸類似体には、システインおよびメチオニンの類似体が含まれる。システインおよびメチオニンのアミノ酸類似体の例として、Ｃｙｓ（ファルネシル）－ＯＨ、Ｃｙｓ（ファルネシル）－ＯＭｅ、α－メチル－メチオニン、Ｃｙｓ（２－ヒドロキシエチル）－ＯＨ、Ｃｙｓ（３－アミノプロピル）－ＯＨ、２－アミノ－４－（エチルチオ）酪酸、ブチオニン、ブチオニンスルホキシミン、エチオニン、メチオニン　メチルスルホニウムクロリド、セレノメチオニン、システイン酸、［２－（４－ピリジル）エチル］－ＤＬ－ペニシラミン、［２－（４－ピリジル）エチル］－Ｌ－システイン、４－メトキシベンジル－Ｄ－ペニシラミン、４－メトキシベンジル－Ｌ－ペニシラミン、４－メチルベンジル－Ｄ－ペニシラミン、４－メチルベンジル－Ｌ－ペニシラミン、ベンジル－Ｄ－システイン、ベンジル－Ｌ－システイン、ベンジル－ＤＬ－ホモシステイン、カルバモイル－Ｌ－システイン、カルボキシエチル－Ｌ－システイン、カルボキシメチル－Ｌ－システイン、ジ

フェニルメチル－Ｌ－システイン、エチル－Ｌ－システイン、メチル－Ｌ－システイン、ｔ－ブチル－Ｄ－システイン、トリチル－Ｌ－ホモシステイン、トリチル－Ｄ－ペニシラミン、シスタチオニン、ホモシスチン、Ｌ－ホモシスチン、（２－アミノエチル）－Ｌ－システイン、セレノ－Ｌ－シスチン、シスタチオニン、Ｃｙｓ（ＳｔＢｕ）－ＯＨ、およびアセトアミドメチル－Ｄ－ペニシラミンが挙げられるが、それらに限定されない。

【０２４７】

アミノ酸類似体には、フェニルアラニンおよびチロシンの類似体が含まれる。フェニルアラニンおよびチロシンのアミノ酸類似体の例として、β－メチル－フェニルアラニン、β－ヒドロキシフェニルアラニン、α－メチル－３－メトキシ－ＤＬ－フェニルアラニン、α－メチル－Ｄ－フェニルアラニン、α－メチル－Ｌ－フェニルアラニン、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－３－カルボン酸、２，４－ジクロロ－フェニルアラニン、２－（トリフルオロメチル）－Ｄ－フェニルアラニン、２－（トリフルオロメチル）－Ｌ－フェニルアラニン、２－ブロモ－Ｄ－フェニルアラニン、２－ブロモ－Ｌ－フェニルアラニン、２－クロロ－Ｄ－フェニルアラニン、２－クロロ－Ｌ－フェニルアラニン、２－シアノ－Ｄ－フェニルアラニン、２－シアノ－Ｌ－フェニルアラニン、２－フルオロ－Ｄ－フェニルアラニン、２－フルオロ－Ｌ－フェニルアラニン、２－メチル－Ｄ－フェニルアラニン、２－メチル－Ｌ－フェニルアラニン、２－ニトロ－Ｄ－フェニルアラニン、２－ニトロ－Ｌ－フェニルアラニン、２；４；５－トリヒドロキシ－フェニルアラニン、３，４，５－トリフルオロ－Ｄ－フェニルアラニン、３，４，５－トリフルオロ－Ｌ－フェニルアラニン、３，４－ジクロロ－Ｄ－フェニルアラニン、３，４－ジクロロ－Ｌ－フェニルアラニン、３，４－ジフルオロ－Ｄ－フェニルアラニン、３，４－ジフルオロ－Ｌ－フェニルアラニン、３，４－ジヒドロキシ－Ｌ－フェニルアラニン、３，４－ジメトキシ－Ｌ－フェニルアラニン、３，５，３’－トリヨード－Ｌ－チロニン、３，５－ジヨード－Ｄ－チロシン、３，５－ジヨード－Ｌ－チロシン、３，５－ジヨード－Ｌ－チロニン、３－（トリフルオロメチル）－Ｄ－フェニルアラニン、３－（トリフルオロメチル）－Ｌ－フェニルアラニン、３－アミノ－Ｌ－チロシン、３－ブロモ－Ｄ－フェニルアラニン、３－ブロモ－Ｌ－フェニルアラニン、３－クロロ－Ｄ－フェニルアラニン、３－クロロ－Ｌ－フェニルアラニン、３－クロロ－Ｌ－チロシン、３－シアノ－Ｄ－フェニルアラニン、３－シアノ－Ｌ－フェニルアラニン、３－フルオロ－Ｄ－フェニルアラニン、３－フルオロ－Ｌ－フェニルアラニン、３－フルオロ－チロシン、３－ヨード－Ｄ－フェニルアラニン、３－ヨード－Ｌ－フェニルアラニン、３－ヨード－Ｌ－チロシン、３－メトキシ－Ｌ－チロシン、３－メチル－Ｄ－フェニルアラニン、３－メチル－Ｌ－フェニルアラニン、３－ニトロ－Ｄ－フェニルアラニン、３－ニトロ－Ｌ－フェニルアラニン、３－ニトロ－Ｌ－チロシン、４－（トリフルオロメチル）－Ｄ－フェニルアラニン、４－（トリフルオロメチル）－Ｌ－フェニルアラニン、４－アミノ－Ｄ－フェニルアラニン、４－アミノ－Ｌ－フェニルアラニン、４－ベンゾイル－Ｄ－フェニルアラニン、４－ベンゾイル－Ｌ－フェニルアラニン、４－ビス（２－クロロエチル）アミノ－Ｌ－フェニルアラニン、４－ブロモ－Ｄ－フェニルアラニン、４－ブロモ－Ｌ－フェニルアラニン、４－クロロ－Ｄ－フェニルアラニン、４－クロロ－Ｌ－フェニルアラニン、４－シアノ－Ｄ－フェニルアラニン、４－シアノ－Ｌ－フェニルアラニン、４－フルオロ－Ｄ－フェニルアラニン、４－フルオロ－Ｌ－フェニルアラニン、４－ヨード－Ｄ－フェニルアラニン、４－ヨード－Ｌ－フェニルアラニン、ホモフェニルアラニン、チロキシン、３，３－ジフェニルアラニン、チロニン、エチル－チロシン、およびメチル－チロシンが挙げられる。

【０２４８】

アミノ酸類似体には、プロリンの類似体が含まれる。プロリンのアミノ酸類似体の例として、３，４－デヒドロ－プロリン、４－フルオロ－プロリン、ｃｉｓ－４－ヒドロキシ－プロリン、チアゾリジン－２－カルボン酸、およびｔｒａｎｓ－４－フルオロ－プロリンが挙げられるが、それらに限定されない。

【０２４９】

アミノ酸類似体には、セリンおよびトレオニンの類似体が含まれる。セリンおよびトレ

オニンのアミノ酸類似体の例として、３－アミノ－２－ヒドロキシ－５－メチルヘキサン酸、２－アミノ－３－ヒドロキシ－４－メチルペンタン酸、２－アミノ－３－エトキシブタン酸、２－アミノ－３－メトキシブタン酸、４－アミノ－３－ヒドロキシ－６－メチルヘプタン酸、２－アミノ－３－ベンジルオキシプロピオン酸、２－アミノ－３－ベンジルオキシプロピオン酸、２－アミノ－３－エトキシプロピオン酸、４－アミノ－３－ヒドロキシブタン酸、およびα－メチルセリンが挙げられるが、それらに限定されない。

【０２５０】

アミノ酸類似体には、トリプトファンの類似体が含まれる。トリプトファンのアミノ酸類似体の例として、α－メチル－トリプトファン；β－（３－ベンゾチエニル）－Ｄ－アラニン；β－（３－ベンゾチエニル）－Ｌ－アラニン；１－メチル－トリプトファン；４－メチル－トリプトファン；５－ベンジルオキシ－トリプトファン；５－ブロモ－トリプトファン；５－クロロ－トリプトファン；５－フルオロ－トリプトファン；５－ヒドロキシ－トリプトファン；５－ヒドロキシ－Ｌ－トリプトファン；５－メトキシ－トリプトファン；５－メトキシ－Ｌ－トリプトファン；５－メチル－トリプトファン；６－ブロモ－トリプトファン；６－クロロ－Ｄ－トリプトファン；６－クロロ－トリプトファン；６－フルオロ－トリプトファン；６－メチル－トリプトファン；７－ベンジルオキシ－トリプトファン；７－ブロモ－トリプトファン；７－メチル－－トリプトファン；Ｄ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ノルハルマン－３－カルボン酸；６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロノルハルマン－１－カルボン酸；７－アザトリプトファン；Ｌ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ノルハルマン－３－カルボン酸；５－メトキシ－２－メチル－トリプトファン；および６－クロロ－Ｌ－トリプトファンが挙げられるが、それらに限定されない。

【０２５１】

一部の実施形態では、アミノ酸類似体は、ラセミである。一部の実施形態では、アミノ酸類似体のＤ異性体が使用される。一部の実施形態では、アミノ酸類似体のＬ異性体が使用される。他の実施形態では、アミノ酸類似体は、ＲまたはＳ立体配置中にあるキラル中心を含む。さらに他の実施形態では、β－アミノ酸類似体のアミノ基（複数可）は、保護基、例えばｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル（ＢＯＣ基）、９－フルオレニルメチルオキシカルボニル（ＦＭＯＣ）、トシル等で置換されている。さらなる他の実施形態では、β－アミノ酸類似体のカルボン酸官能基は、例えばそのエステル誘導体として保護される。一部の実施形態では、アミノ酸類似体の塩が使用される。

【０２５２】

「非必須」アミノ酸残基は、その必須の生物学的または生化学的な活性（例えば、受容体結合または活性化）を消失することなく、または実質的に消失させることなく、ポリペプチドの野生型配列から変わり得る残基である。「必須」アミノ酸残基は、ポリペプチドの野生型配列から変わると、ポリペプチドの必須の生物学的または生化学的な活性を消失するか、または実質的に消失する残基である。

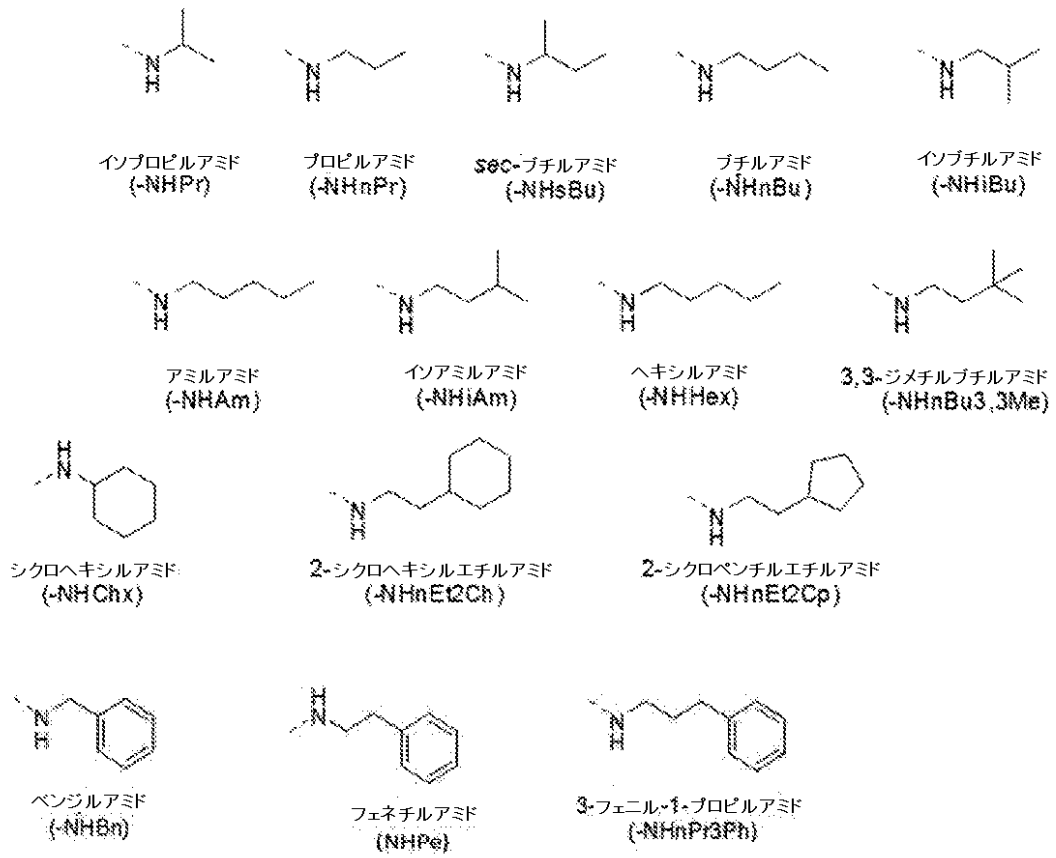
【０２５３】

「保存アミノ酸の置換」は、アミノ酸残基が、類似の側鎖を有するアミノ酸残基で置き換えられているものである。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当技術分野で定義されている。これらのファミリーには、塩基性側鎖を有するアミノ酸（例えば、Ｋ、Ｒ、Ｈ）、酸性側鎖を有するアミノ酸（例えば、Ｄ、Ｅ）、無電荷極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、Ｇ、Ｎ、Ｑ、Ｓ、Ｔ、Ｙ、Ｃ）、非極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、Ａ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｐ、Ｆ、Ｍ、Ｗ）、ベーター分岐側鎖を有するアミノ酸（例えば、Ｔ、Ｖ、Ｉ）および芳香族側鎖を有するアミノ酸（例えば、Ｙ、Ｆ、Ｗ、Ｈ）が含まれる。したがって、例えばポリペプチドにおいて予測される非必須アミノ酸残基は、同じ側鎖ファミリーの別のアミノ酸残基で置き換えられる。許容される置換の他の例は、等比体積的考察に基づく置換であるか（例えばメチオニンについてはノルロイシン）、または他の特性に基づく置換である（例えばフェニルアラニンについては２－チエニルアラニン、またはトリプトファンについては６－Ｃｌ－トリプトファン）。

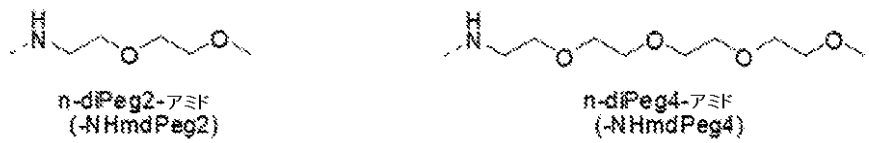
【０２５４】

用語「キャッピング基」は、主題であるペプチド模倣大環状分子のポリペプチド鎖のカルボキシ末端またはアミノ末端のいずれかに存在する化学的部分を指す。カルボキシ末端のキャッピング基には、非修飾カルボン酸（すなわち－ＣＯＯＨ）または置換基を有するカルボン酸が含まれる。例えば、カルボキシ末端は、アミノ基で置換されると、Ｃ末端にカルボキサミドをもたらすことができる。様々な置換基には、第一級アミンおよびペグ化第二級アミンを含めた第二級アミンが含まれるが、それらに限定されない。Ｃ末端の代表的な第二級アミンキャッピング基には、

【化１４】



【化１５】

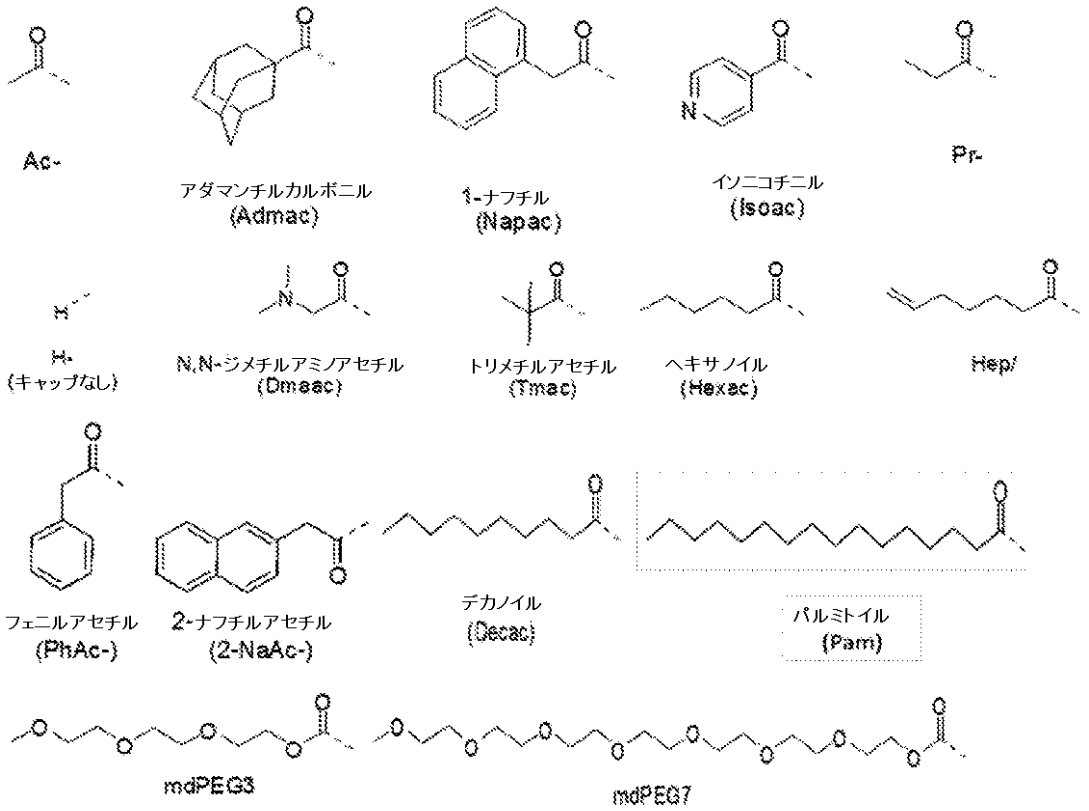


が含まれる。

【０２５５】

アミノ末端のキャッピング基には、非修飾アミン（すなわち－ＮＨ２）または置換基を有するアミンが含まれる。例えば、アミノ末端は、アシル基で置換されると、Ｎ末端にカルボキサミドをもたらすことができる。様々な置換基には、Ｃ１～Ｃ６カルボニル、Ｃ７～Ｃ３０カルボニル、およびペグ化カルバメートを含めた置換アシル基が含まれるが、それらに限定されない。Ｎ末端の代表的なキャッピング基には、４－ＦＢｚｌ（４－フルオロ－ベンジル）および以下：

【化１６】



が含まれるが、それらに限定されない。

【０２５６】

大環状分子または大環状分子を形成するリンカーと共に本明細書で使用される用語「員」は、大環状分子を形成するか、または形成することができる原子を指し、置換基または側鎖原子を除外する。水素またはフルオロ置換基またはメチル側鎖は、大環状分子の形成には関与しないので、シクロデカン、１，２－ジフルオロ－デカンおよび１，３－ジメチルシクロデカンは、すべて類似性によって１０員の大環状分子とみなされる。

【０２５７】

記号

【化１７】

“  ”

は、分子構造の一部として使用される場合、単結合、またはトランスもしくはシス二重結合を指す。

【０２５８】

用語「アミノ酸側鎖」は、アミノ酸のα－炭素（または別の骨格原子）に結合している部分を指す。例えば、アラニンのアミノ酸側鎖は、メチルであり、フェニルアラニンのアミノ酸側鎖は、フェニルメチルであり、システインのアミノ酸側鎖は、チオメチルであり、アスパラギン酸のアミノ酸側鎖は、カルボキシメチルであり、チロシンのアミノ酸側鎖は、４－ヒドロキシフェニルメチルである等である。また、他の天然に存在しないアミノ酸の側鎖、例えば天然に存在するもの（例えばアミノ酸代謝産物）または合成により作製されたもの（例えばα，α二置換アミノ酸）が含まれる。

【０２５９】

用語「α，α二置換アミノ」酸は、２つの天然または非天然アミノ酸側鎖に結合している炭素（α－炭素）に結合したアミノ基とカルボキシル基の両方を含有する分子または部分を指す。

【０２６０】
用語「ポリペプチド」は、共有結合（例えば、アミド結合）によって連結した２つまたはそれを超える数の天然に存在するまたは天然に存在しないアミノ酸を包含する。本明細書に記載のポリペプチドには、全長タンパク質（例えば完全にプロセシングされたタンパク質）ならびにより短いアミノ酸配列（例えば、天然に存在するタンパク質の断片または合成ポリペプチドの断片）が含まれる。
【０２６１】
用語「第１のＣ末端アミノ酸」は、Ｃ末端に最も近接しているアミノ酸を指す。用語「第２のＣ末端アミノ酸」は、第１のＣ末端アミノ酸のＮ末端に結合しているアミノ酸を指す。
【０２６２】
本明細書で使用される用語「大環状化試薬」または「大環状分子形成試薬」は、２つの反応基間の反応を媒介することによってペプチド模倣大環状分子を調製するために使用され得る任意の試薬を指す。反応基は、例えばアジドおよびアルキンであってよく、その場合、大環状化試薬には、それらに限定されるものではないが、Ｃｕ試薬、例えば反応性Ｃｕ（Ｉ）種をもたらす試薬、例えばＣｕＢｒ、ＣｕＩまたはＣｕＯＴｆ、ならびに還元剤、例えばアスコルビン酸またはアスコルビン酸ナトリウムを添加することによって活性なＣｕ（Ｉ）試薬にｉｎ　ｓｉｔｕで変換することができるＣｕ（ＩＩ）塩、例えばＣｕ（ＣＯ２ＣＨ３）２、ＣｕＳＯ４、およびＣｕＣｌ２が含まれる。大環状化試薬には、さらに、例えば当技術分野で公知のＲｕ試薬、例えばＣｐ＊ＲｕＣｌ（ＰＰｈ３）２、［Ｃｐ＊ＲｕＣｌ］４または反応性Ｒｕ（ＩＩ）種をもたらすことができる他のＲｕ試薬が含まれ得る。他の場合には、反応基は、末端オレフィンである。このような実施形態では、大環状化試薬または大環状分子形成試薬は、それらに限定されるものではないが、安定化された後期遷移金属カルベン錯体触媒、例えばＶＩＩＩ群の遷移金属カルベン触媒を含めたメタセシス触媒である。例えば、このような触媒は、＋２酸化状態、電子計数１６を有し、五配位されているＲｕおよびＯｓ金属中心である。他の例では、触媒は、ＷまたはＭｏ中心を有する。様々な触媒が、Ｇｒｕｂｂｓら、Ａｃｃ．　Ｃｈｅｍ．　Ｒｅｓ．　１９９５年、２８巻、４４６～４５２頁、米国特許第５，８１１，５１５号；米国特許第７，９３２，３９７号；米国特許出願第２０１１／００６５９１５号；米国特許出願第２０１１／０２４５４７７号；Ｙｕら、Ｎａｔｕｒｅ　２０１１年、４７９巻、８８頁；およびＰｅｒｙｓｈｋｏｖら、Ｊ．　Ａｍ．　Ｃｈｅｍ．　Ｓｏｃ．　２０１１年、１３３巻、２０７５４頁に開示されている。さらに他の場合には、反応基は、チオール基である。このような実施形態では、大環状化試薬は、例えば２つのチオール反応基、例えばハロゲン基で官能化されているリンカーである。
【０２６３】
用語「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素、またはそれらのラジカルを指す。
【０２６４】
用語「アルキル」は、指示数の炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖である炭化水素鎖を指す。例えば、Ｃ１～Ｃ１０は、その基が１～１０個（両端を含む）の炭素原子を有することを示す。「アルキル」は、任意の数が指定されない場合、１～２０個（両端を含む）の炭素原子を有する鎖（直鎖または分岐鎖）である。
【０２６５】
用語「アルキレン」は、二価のアルキル（すなわち－Ｒ－）を指す。
【０２６６】
用語「アルケニル」は、１つまたは複数の炭素－炭素二重結合を有する直鎖または分岐鎖である炭化水素鎖を指す。アルケニル部分は、指示数の炭素原子を含有する。例えば、Ｃ２～Ｃ１０は、その基が２～１０個（両端を含む）の炭素原子を有することを示す。用語「低級アルケニル」は、Ｃ２～Ｃ６アルケニル鎖を指す。「アルケニル」は、任意の数が指定されない場合、２～２０個（両端を含む）の炭素原子を有する鎖（直鎖または分岐

鎖）である。
【０２６７】
用語「アルキニル」は、１つまたは複数の炭素－炭素三重結合を有する直鎖または分岐鎖である炭化水素鎖を指す。アルキニル部分は、指示数の炭素原子を含有する。例えば、Ｃ２～Ｃ１０は、その基が２～１０個（両端を含む）の炭素原子を有することを示す。用語「低級アルキニル」は、Ｃ２～Ｃ６アルキニル鎖を指す。「アルキニル」は、任意の数が指定されない場合、２～２０個（両端を含む）の炭素原子を有する鎖（直鎖または分岐鎖）である。
【０２６８】
用語「アリール」は、６個の炭素の単環式または１０個の炭素の二環式芳香族環系を指し、ここで各環の０、１、２、３、または４個の原子は、置換基によって置換されている。アリール基の例として、フェニル、ナフチル等が挙げられる。用語「アリールアルコキシ」は、アリールで置換されているアルコキシを指す。
【０２６９】
「アリールアルキル」は、アリール基の水素原子の１つが、上で定義のＣ１～Ｃ５アルキル基で置き換えられている、上で定義のアリール基を指す。アリールアルキル基の代表例として、２－メチルフェニル、３－メチルフェニル、４－メチルフェニル、２－エチルフェニル、３－エチルフェニル、４－エチルフェニル、２－プロピルフェニル、３－プロピルフェニル、４－プロピルフェニル、２－ブチルフェニル、３－ブチルフェニル、４－ブチルフェニル、２－ペンチルフェニル、３－ペンチルフェニル、４－ペンチルフェニル、２－イソプロピルフェニル、３－イソプロピルフェニル、４－イソプロピルフェニル、２－イソブチルフェニル、３－イソブチルフェニル、４－イソブチルフェニル、２－ｓｅｃ－ブチルフェニル、３－ｓｅｃ－ブチルフェニル、４－ｓｅｃ－ブチルフェニル、２－ｔ－ブチルフェニル、３－ｔ－ブチルフェニルおよび４－ｔ－ブチルフェニルが挙げられるが、それらに限定されない。
【０２７０】
「アリールアミド」は、アリール基の水素原子の１つが、１つまたは複数の－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２基で置き換えられている、上で定義のアリール基を指す。アリールアミド基の代表例として、２－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２－フェニル、３－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２－フェニル、４－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２－フェニル、２－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２－ピリジル、３－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２－ピリジル、および４－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２－ピリジルが挙げられる。
【０２７１】
「アルキル複素環」は、Ｃ１～Ｃ５アルキル基の水素原子の１つが、複素環で置き換えられている、上で定義のＣ１～Ｃ５アルキル基を指す。アルキル複素環基の代表例として、－ＣＨ２ＣＨ２－モルホリン、－ＣＨ２ＣＨ２－ピペリジン、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－モルホリン、および－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－イミダゾールが挙げられるが、それらに限定されない。
【０２７２】
「アルキルアミド」は、Ｃ１～Ｃ５アルキル基の水素原子の１つが、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２基で置き換えられている、上で定義のＣ１～Ｃ５アルキル基を指す。アルキルアミド基の代表例として、－ＣＨ２－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＣＨ２ＣＨ２－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＣＨ２ＣＨ（Ｃ（Ｏ）ＮＨ２）ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ（Ｃ（Ｏ）ＮＨ２）ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ（Ｃ（Ｏ）ＮＨ２）ＣＨ２ＣＨ３、－Ｃ（ＣＨ３）２ＣＨ２Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＣＨ２－ＣＨ２－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ３、－ＣＨ２－ＣＨ２－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ３－ＣＨ３、および－ＣＨ２－ＣＨ２－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ＝ＣＨ２が挙げられるが、それらに限定されない。
【０２７３】
「アルカノール」は、Ｃ１～Ｃ５アルキル基の水素原子の１つが、ヒドロキシル基で置き換えられている、上で定義のＣ１～Ｃ５アルキル基を指す。アルカノール基の代表例と

して、－ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ３および－Ｃ（ＣＨ３）２ＣＨ２ＯＨが挙げられるが、それらに限定されない。

【０２７４】

「アルキルカルボキシ」は、Ｃ１～Ｃ５アルキル基の水素原子の１つが、－－ＣＯＯＨ基で置き換えられている、上で定義のＣ１～Ｃ５アルキル基を指す。アルキルカルボキシ基の代表例として、－ＣＨ２ＣＯＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＯＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＯＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＯＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ（ＣＯＯＨ）ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＯＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ（ＣＯＯＨ）ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ（ＣＯＯＨ）ＣＨ２ＣＨ３および－Ｃ（ＣＨ３）２ＣＨ２ＣＯＯＨが挙げられるが、それらに限定されない。

【０２７５】

本明細書で用いられる用語「シクロアルキル」は、３～１２個の炭素、好ましくは３～８個の炭素、より好ましくは３～６個の炭素を有する飽和および部分的に不飽和の環式炭化水素基を含み、ここでシクロアルキル基は、任意選択でさらに置換されている。いくつかのシクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが含まれるが、それらに限定されない。

【０２７６】

用語「ヘテロアリール」は、単環式の場合は１～３個のヘテロ原子を有し、二環式の場合は１～６個のヘテロ原子を有し、または三環式の場合は１～９個のヘテロ原子を有する、芳香族の５～８員の単環式、８～１２員の二環式、または１１～１４員の三環式環系を指し、前記ヘテロ原子は、Ｏ、Ｎ、またはＳから選択され（例えば、炭素原子およびそれぞれ単環式、二環式または三環式の場合には、Ｏ、ＮまたはＳの１～３個、１～６個または１～９個のヘテロ原子）、各環の０、１、２、３、または４個の原子は、置換基によって置換されている。ヘテロアリール基の例として、ピリジル、フリルまたはフラニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、ピリミジニル、チオフェニルまたはチエニル、キノリニル、インドリル、チアゾリル等が挙げられる。

【０２７７】

用語「ヘテロアリールアルキル」または用語「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリールで置換されているアルキルを指す。用語「ヘテロアリールアルコキシ」は、ヘテロアリールで置換されているアルコキシを指す。

【０２７８】

用語「ヘテロアリールアルキル」または用語「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリールで置換されているアルキルを指す。用語「ヘテロアリールアルコキシ」は、ヘテロアリールで置換されているアルコキシを指す。

【０２７９】

用語「ヘテロシクリル」は、単環式の場合は１～３個のヘテロ原子を有し、二環式の場合は１～６個のヘテロ原子を有し、または三環式の場合は１～９個のヘテロ原子を有する、非芳香族の５～８員の単環式、８～１２員の二環式、または１１～１４員の三環式環系を指し、前記ヘテロ原子は、Ｏ、Ｎ、またはＳから選択され（例えば、炭素原子およびそれぞれ単環式、二環式または三環式の場合には、Ｏ、ＮまたはＳの１～３個、１～６個または１～９個のヘテロ原子）、各環の０、１、２または３個の原子は、置換基によって置換されている。ヘテロシクリル基の例として、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル等が挙げられる。

【０２８０】

用語「置換基」は、任意の分子、化合物または部分上の第２の原子または基、例えば水素原子を置き換える基を指す。適切な置換基には、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、オキソ、ニトロ、ハロアルキル、アルキル、アルカリール、アリール、アラルキル、アルコキ

シ、チオアルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルコキシカルボニル、アミド、カルボキシ、アルカンスルホニル、アルキルカルボニル、およびシアノ基が含まれるが、それらに限定されない。

【０２８１】

一部の実施形態では、本明細書に開示の化合物は、１つまたは複数の不斉中心を含有し、したがってラセミ体およびラセミ混合物、単一エナンチオマー、個々のジアステレオマーおよびジアステレオマー混合物として生じる。別段明確に提示されない限り、これらの化合物のこのようなすべての異性体形態が含まれる。また一部の実施形態では、本明細書に開示の化合物は、複数の互変異性体の形態で表され、このような場合、化合物には、本明細書に記載の化合物のすべての互変異性体の形態が含まれる（例えば、環系のアルキル化が、複数部位においてアルキル化をもたらす場合、本発明は、このようなすべての反応生成物を含む）。別段明確に提示されない限り、このような化合物のこのようなすべての異性体形態が含まれる。別段明確に提示されない限り、本明細書に記載の化合物のすべての結晶形が含まれる。

【０２８２】

本明細書で使用される用語「増加」および「低減」は、それぞれ、少なくとも５％の統計的に有意な（すなわちｐ＜０．１）増加または低減を引き起こすことを意味する。

【０２８３】

本明細書で使用される、変数に関する数値範囲の記載は、その変数が、その範囲内の値のいずれかと等しいことを伝えるものである。したがって、本質的に別々の変数に関して、その変数は、範囲の終点を含めた数値範囲内の任意の整数値に等しい。同様に、本質的に連続している変数に関して、その変数は、範囲の終点を含めた数値範囲内の任意の真の値に等しい。一例として、限定されるものではないが、０と２の間の値を有すると記載される変数は、その変数が本質的に別々である場合には、０、１または２の値をとり、変数が本質的に連続している場合には、０．０、０．１、０．０１、０．００１の値もしくは≧０および≦２の任意の他の真の値をとる。

【０２８４】

別段具体的に示されない限り、本明細書で使用される「または」という用語は、「および／または」の包括的な意味で使用され、「いずれか／または」の排他的意味では使用されない。

【０２８５】

用語「平均で」は、データ点ごとに少なくとも３つの独立な反復を実施することから得られた平均値を表す。

【０２８６】

用語「生物活性」は、大環状分子の構造的および機能的特性を包含する。生物活性は、例えば構造的安定性、アルファ－ヘリシティ、標的に対する親和性、タンパク分解による分解に対する抵抗性、細胞透過性、細胞内安定性、ｉｎ　ｖｉｖｏ安定性、またはそれらの任意の組合せである。

【０２８７】

用語「結合親和性」は、例えばペプチド模倣大環状分子と標的の間の結合相互作用の強度を指す。結合親和性は、例えば平衡解離定数（「ＫＤ」）として表すことができ、この定数は、濃度の尺度である単位（例えばＭ、ｍＭ、μＭ、ｎＭ等）で表される。数的には、結合親和性およびＫＤ値は反比例し、したがって、より低い結合親和性は、より高いＫＤ値に相当し、より高い結合親和性は、より低いＫＤ値に相当する。高い結合親和性が望ましい場合、「改善された」結合親和性は、より高い結合親和性を指し、したがってより低いＫＤ値を指す。

【０２８８】

用語「ｉｎ　ｖｉｔｒｏ有効性」は、ペプチド模倣大環状分子などの試験化合物が、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ試験系またはアッセイにおいて有益な結果をもたらす程度を指す。ｉｎ　ｖｉｔｒｏ有効性は、例えば、試験系において最大効果の５０％をもたらす試験化合物の

濃度を表す「ＩＣ５０」または「ＥＣ５０」値として測定され得る。

【０２８９】

用語「ｉｎ　ｖｉｔｒｏ有効性の比」または「ｉｎ　ｖｉｔｒｏ有効率」は、第１のアッセイ（分子）対第２のアッセイ（分母）から得られたＩＣ５０またはＥＣ５０値の比を指す。結果的に、アッセイ１対アッセイ２の改善されたｉｎ　ｖｉｔｒｏ有効率は、ＩＣ５０（アッセイ１）／ＩＣ５０（アッセイ２）または、あるいはＥＣ５０（アッセイ１）／ＥＣ５０（アッセイ２）として表される比に関するより低い値を指す。またこの概念は、アッセイ１対アッセイ２において「改善された選択性」と特徴付けることができ、標的１に関するＩＣ５０もしくはＥＣ５０値の低下、または標的２に関するＩＣ５０もしくはＥＣ５０値の増大のいずれかに起因し得る。

【０２９０】

本明細書で使用される用語「固形腫瘍」または「固形がん」は、通常、嚢胞または液体領域を含有しない腫瘍を指す。本明細書で使用される固形腫瘍には、肉腫、癌腫およびリンパ腫が含まれる。様々な実施形態では、白血病（血液のがん）は、固形腫瘍ではない。

【０２９１】

本明細書で提供される方法によって処置され得る固形腫瘍がんには、肉腫、癌腫、およびリンパ腫が含まれるが、それらに限定されない。特定の実施形態では、記載の方法に従って処置され得る固形腫瘍には、乳房、肝臓、神経芽細胞腫、頭部、頸部、目、口、喉、食道、食道、胸部、骨、肺、腎臓、結腸、直腸または他の胃腸管器官、胃、脾臓、骨格筋、皮下組織、前立腺、乳房、卵巣、精巣または他の生殖器、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、膵臓、および脳または中枢神経系のがんが含まれるが、それらに限定されない。本発明の方法によって処置され得る固形腫瘍には、リンパがん以外の腫瘍および／または転移（どこに位置しようとも）、例えば脳および他の中枢神経系の腫瘍（髄膜、脳、脊髄、脳神経および中枢神経系の他の部分の腫瘍、例えば神経膠芽腫または髄質芽腫（ｂｌａｓｔｅｍａｓ）が含まれるが、それらに限定されない）；頭部および／または頸部がん；乳腺腫瘍；循環系腫瘍（心臓、縦隔および胸膜、ならびに他の胸腔内器官、血管腫瘍および腫瘍関連血管組織が含まれるが、それらに限定されない）；排泄系腫瘍（腎臓、腎盂、尿管、膀胱、他のおよび不特定の泌尿器の腫瘍が含まれるが、それらに限定されない）；胃腸管腫瘍（食道、胃、小腸、結腸、結腸直腸、直腸Ｓ状結腸移行部、直腸、肛門および肛門管の腫瘍、肝臓および肝内胆管、胆嚢、胆道の他の部分および不特定部分、膵臓、他の器官および消化器が関与する腫瘍が含まれるが、それらに限定されない）；口腔腫瘍（唇、舌、歯肉、口腔底、口蓋、および口の他の部分、耳下腺、および唾液腺の他の部分、扁桃腺、中咽頭、鼻咽頭、梨状陥凹、下咽頭、ならびに唇、口腔および咽頭の他の部位の腫瘍が含まれるが、それらに限定されない）；生殖系腫瘍（外陰部、膣、子宮頸、子宮体、子宮、卵巣、および女性生殖器と関連する他の部位、胎盤、陰茎、前立腺、精巣、および男性生殖器と関連する他の部位の腫瘍が含まれるが、それらに限定されない）；呼吸器腫瘍（鼻腔および中耳、副鼻腔、喉頭、気管、気管支および肺の腫瘍、例えば小細胞肺がんまたは非小細胞肺がんが含まれるが、それらに限定されない）；骨格系腫瘍（四肢の骨および関節軟骨、骨関節軟骨、ならびに他の部位の腫瘍が含まれるが、それらに限定されない）；皮膚腫瘍（皮膚の悪性メラノーマ、非メラノーマ皮膚がん、皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮癌、中皮腫、カポジ肉腫が含まれるが、それらに限定されない）；ならびに末梢神経および自律神経系、結合組織および軟組織、後腹膜および腹膜、目および付属器、甲状腺、副腎および他の内分泌腺および関係する構造を含めた他の組織が関与する腫瘍、リンパ節の続発性および不特定の悪性新生物、呼吸器および消化器系の続発性悪性新生物、ならびに他の部位の続発性悪性新生物が含まれる。

【０２９２】

いくつかの例では、本開示の方法によって処置される固形腫瘍は、膵臓がん、膀胱がん、結腸がん、肝臓がん、結腸直腸がん（結腸がんまたは直腸がん）、乳がん、前立腺がん、腎臓がん、肝細胞がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、胃がん、食道がん、頭頸部がん、メラノーマ、神経内分泌がん、ＣＮＳがん、脳腫瘍、骨がん、皮膚がん、眼腫瘍、絨

毛癌（胎盤腫瘍）、肉腫または軟組織がんである。

【０２９３】

いくつかの例では、本開示の方法によって処置される固形腫瘍は、膀胱がん、骨がん、乳がん、子宮頸がん、ＣＮＳがん、結腸がん、眼腫瘍、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、膵臓がん、絨毛癌（胎盤腫瘍）、前立腺がん、肉腫、皮膚がん、軟組織がんまたは胃がんから選択される。

【０２９４】

いくつかの例では、本開示の方法によって処置される固形腫瘍は、乳がんである。本発明の方法によって処置され得る乳がんの非限定的な例として、非浸潤性乳管癌（ＤＣＩＳまたは乳管内癌）、非浸潤性小葉癌（ＬＣＩＳ）、侵襲性（または浸潤性）腺管癌、侵襲性（または浸潤性）小葉癌、炎症性乳がん、トリプルネガティブ乳がん、乳頭のパジェット病、葉状腫瘍（葉状（ｐｈｙｌｌｏｉｄｅｓ）腫瘍または葉状嚢肉腫）、血管肉腫、腺様嚢胞（または腺様嚢胞）癌、低悪性度の腺扁平上皮癌、髄質癌、乳頭状癌、管状癌、化生性癌、微小毛細血管（ｍｉｃｒｏｐａｐｉｌｌａｒｙ）癌、および混合癌が挙げられる。

【０２９５】

いくつかの例では、本開示の方法によって処置される固形腫瘍は、骨がんである。本発明の方法によって処置され得る骨がんの非限定的な例として、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ＥＳＦＴ）が挙げられる。

【０２９６】

いくつかの例では、本開示の方法によって処置される固形腫瘍は、皮膚がんである。本発明の方法によって処置され得る皮膚がんの非限定的な例として、メラノーマ、基底細胞皮膚がん、および扁平細胞皮膚がんが挙げられる。

【０２９７】

いくつかの例では、本開示の方法によって処置される固形腫瘍は、眼腫瘍である。本開示の方法によって処置され得る眼腫瘍の非限定的な例として、脈絡膜母斑、脈絡膜メラノーマ、脈絡膜転移、脈絡膜血管腫、脈絡膜骨腫、虹彩メラノーマ、ブドウ膜メラノーマ、眼内リンパ腫、メラノサイトーマ、転移性網膜毛細血管腫、ＲＰＥの先天性肥大、ＲＰＥ腺腫または網膜芽細胞腫が挙げられる。

【０２９８】

一部の実施形態では、本明細書に開示の方法によって処置される固形腫瘍は、ＨＰＶ（ヒトパピローマウイルス）と関連することが公知であるがんを除外する。除外される群には、ＨＰＶ陽性子宮頸がん、ＨＰＶ陽性肛門がん、およびＨＰＶ頭頸部がん、例えば口腔咽頭がんが含まれる。

【０２９９】

用語「液性がん」は、本明細書で使用される場合、体液、例えば血液、リンパおよび骨髄中に存在するがん細胞を指す。液性がんには、白血病、骨髄腫、および液性リンパ腫が含まれる。液性リンパ腫には、嚢胞または液体領域を含有するリンパ腫が含まれる。液性がんは、本明細書で使用される場合、固形腫瘍、例えば肉腫および癌、または嚢胞もしくは液体領域を含有しない固形リンパ腫が含まれない。

【０３００】

本明細書で提供される方法によって処置され得る液性がん（ｌｉｑｕｉｄ　ｃａｎｃｅｒ　ｃａｎｃｅｒｓ）には、白血病、骨髄腫、および液性リンパ腫が含まれるが、それらに限定されない。特定の実施形態では、記載の方法に従って処置され得る液性がんには、液性リンパ腫、白血病（ｌｅｋｅｍｉａｓ）、および骨髄腫が含まれるが、それらに限定されない。記載の方法に従って処置され得る例示的な液性リンパ腫および白血病として、慢性リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫（例えば、ワルデンストレームマクログロブリン血症）、脾性辺縁帯リンパ腫、形質細胞骨髄腫、形質細胞腫、単クローン性免疫グロブリン沈着症、重鎖病、ｍａｌｔリンパ腫とも呼ばれる節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（ｎ

ｍｚｌ）、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、血管内大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、バーキットリンパ腫／白血病、Ｔ細胞前リンパ球性白血病、Ｔ細胞大型顆粒リンパ球性白血病、侵攻性ＮＫ細胞白血病、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫、節外性ＮＫ／Ｔ細胞リンパ腫、鼻型、腸症型Ｔ細胞リンパ腫、肝脾Ｔ細胞リンパ腫、芽球性ＮＫ細胞リンパ腫、菌状息肉症／セザリー症候群、原発性皮膚ＣＤ３０陽性Ｔ細胞リンパ増殖性障害、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫、リンパ腫様丘疹症、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫、末梢Ｔ細胞リンパ腫、分類不能未分化大細胞型リンパ腫（ｕｎｓｐｅｃｉｆｉｅｄ，ａｎａｐｌａｓｔｉｃ ｌａｒｇｅ ｃｅｌｌ ｌｙｍｐｈｏｍａ）、古典的ホジキンリンパ腫（結節硬化型、混合細胞型、リンパ球豊富型、リンパ球減少型または非減少型）、および結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫が挙げられるが、それらに限定されない。

【０３０１】

液性がんの例として、例えば骨髄性、リンパ性もしくは赤血球性系統、またはそれらの前駆体細胞から生じた、造血性起源の過形成／新生物細胞を伴うがんが挙げられる。例示的な障害として、急性白血病、例えば赤芽球性白血病および急性巨核芽球性白血病が挙げられる。追加の例示的な骨髄性障害として、急性前骨髄性白血病（ＡＰＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）および慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）（Ｖａｉｃｋｕｓ，Ｌ．（１９９１年）Ｃｒｉｔ Ｒｅｖ．ｉｎ Ｏｎｃｏｌ．／Ｈｅｍｏｔｏｌ．１１巻：２６７～９７頁に総説されている）が挙げられるが、それらに限定されない。リンパ性悪性腫瘍には、Ｂ－系統ＡＬＬおよびＴ－系統ＡＬＬを含む急性リンパ芽球性白血病（ａｃｕｔｅ ｌｙｍｐｈｏｂｌａｓｔｉｃ ｌｅｕｋｅｍｉａ）（ＡＬＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、前リンパ球性白血病（ＰＬＬ）、多発性骨髄腫（ｍｙｌｅｎｏｍａ）、有毛細胞白血病（ＨＬＬ）およびワルデンストレームマクログロブリン血症（WM）が含まれるが、それらに限定されない。悪性液性リンパ腫の追加の形態には、非ホジキンリンパ腫およびそのバリアント、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫（ＡＴＬ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）、末梢Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）、大顆粒性リンパ球性白血病（ＬＧＦ）、ホジキン病およびリード－シュテルンベルク病が含まれるが、それらに限定されない。例えば、液性がんには、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、Ｔ細胞急性リンパ球性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、未分化大細胞型リンパ腫（ＡＬＣＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、Ｂ細胞慢性リンパ球性白血病（Ｂ－ＣＬＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、過好酸球増加症／慢性好酸球増加症、およびバーキットリンパ腫が含まれるが、それらに限定されない。

【０３０２】

いくつかの実施形態では、がんは、急性リンパ芽球性白血病；急性骨髄性白血病；ＡＩＤＳ関連がん；ＡＩＤＳ関連リンパ腫；慢性リンパ球性白血病；慢性骨髄性白血病；慢性骨髄増殖性疾患；成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫（ＡＴＬ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）、末梢Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）；ホジキンリンパ腫；多発性骨髄腫；多発性骨髄腫／形質細胞新生物；非ホジキンリンパ腫；または原発性中枢神経系（ＣＮＳ）リンパ腫を含む。様々な実施形態では、液性がんは、Ｂ細胞慢性リンパ球性白血病、Ｂ細胞リンパ腫－ＤＬＢＣＬ、Ｂ細胞リンパ腫－ＤＬＢＣＬ－胚中心様、Ｂ細胞リンパ腫－ＤＬＢＣＬ－活性化Ｂ細胞様、またはバーキットリンパ腫であり得る。

【０３０３】

一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って処置される被験体は、ｐ５３非活性化変異が欠如している、かつ／または野生型ｐ５３を発現するがんを有しているか、または有していると診断されたヒトである。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従ってがんを処置される被験体は、ｐ５３非活性化変異が欠如している、かつ／または野生型ｐ５３を発現するがんの素因があるか、または罹患しやすいヒトである。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従ってがんを処置される被験体は、ｐ５３非活性化変異が欠如している、かつ／または野生型ｐ５３を発現するがんを発症する危

険性があるヒトである。いくつかの例において、ｐ５３非活性化変異は、ｐ５３タンパク質のＤＮＡ結合ドメインの変異であり得る。いくつかの例では、ｐ５３非活性化変異は、ミスセンス変異であり得る。様々な例において、がんは、残基Ｒ１７５、Ｇ２４５、Ｒ２４８、Ｒ２４９、Ｒ２７３、およびＲ２８２の１つまたは複数における変異から選択される１つまたは複数のｐ５３非活性化変異が欠如していると決定され得る。がんにおけるｐ５３非活性化変異の欠如および／または野生型ｐ５３の存在は、当技術分野で公知の任意の適切な方法によって、例えば配列決定、アレイベースの試験、ＲＮＡ分析およびＰＣＲのような増幅方法によって決定され得る。

【０３０４】

ある特定の実施形態では、ヒト被験体は、当技術分野で公知のがんの１つまたは複数の他の標準処置に対して難治性および／または不耐性である。一部の実施形態では、ヒト被験体は、がんの少なくとも１つの過去の処置および／または治療が不成功に終わっている。

【０３０５】

一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って腫瘍を処置される被験体は、腫瘍を有しているか、または有していると診断されたヒトである。他の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って腫瘍を処置される被験体は、腫瘍の素因があるか、または罹患しやすいヒトである。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って腫瘍を処置される被験体は、腫瘍を発症する危険性があるヒトである。

【０３０６】

一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って腫瘍を処置される被験体は、ｐ５３非活性化変異が欠如している、かつ／または野生型ｐ５３を発現すると決定された腫瘍を有しているか、または有していると診断されたヒトである。他の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って腫瘍を処置される被験体は、ｐ５３非活性化変異が欠如している、かつ／または野生型ｐ５３を発現すると決定された腫瘍の素因があるか、または罹患しやすいヒトである。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って腫瘍を処置される被験体は、ｐ５３非活性化変異が欠如している、かつ／または野生型ｐ５３を発現すると決定された腫瘍を発症する危険性があるヒトである。本明細書で使用されるｐ５３非活性化変異は、ｐ５３のｉｎ　ｖｉｔｒｏアポトーシス活性の喪失（または低減）をもたらす任意の変異である。

【０３０７】

一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って腫瘍を処置される被験体は、ｐ５３機能獲得型変異を有すると決定された腫瘍を有しているか、または有していると診断されたヒトである。他の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って腫瘍を処置される被験体は、ｐ５３機能獲得型変異を有すると決定された腫瘍の素因があるか、または罹患しやすいヒトである。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って腫瘍を処置される被験体は、ｐ５３機能獲得型変異を有すると決定された腫瘍を発症する危険性があるヒトである。本明細書で使用されるｐ５３機能獲得型変異は、変異体ｐ５３が、野生型ｐ５３腫瘍抑制因子機能に対するそれらのネガティブドミナントを上回る発癌機能を発揮するような、任意の変異である。機能変異体タンパク質のｐ５３獲得は、様々な腫瘍進行段階および抗がん処置に対する耐性増大に活性に寄与し得る、新しい活性を示し得る。したがって、一部の実施形態では、本明細書で提供される組成物に合致する腫瘍を有する被験体は、ｐ５３機能獲得型変異を有すると決定された腫瘍を有しているか、または有していると診断されたヒトである。

【０３０８】

一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って腫瘍を処置される被験体は、ｐ５３陰性ではない腫瘍を有しているか、または有していると診断されたヒトである。他の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って腫瘍を処置される被験体は、ｐ５３陰性ではない腫瘍の素因があるか、または罹患しやすいヒトである。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って腫瘍を処置される被験体は、ｐ５３陰性ではない腫

瘍を発症する危険性があるヒトである。
【０３０９】
一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って腫瘍を処置される被験体は、部分的な機能喪失変異を伴うｐ５３を発現する腫瘍を有しているか、または有していると診断されたヒトである。他の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って腫瘍を処置される被験体は、部分的な機能喪失変異を伴うｐ５３を発現する腫瘍の素因があるか、または罹患しやすいヒトである。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って腫瘍を処置される被験体は、部分的な機能喪失変異を伴うｐ５３を発現する腫瘍を発症する危険性があるヒトである。本明細書で使用される「ｐ５３の部分的な機能喪失」変異は、変異体ｐ５３が、あるレベルの正常なｐ５３機能を示すが、その程度がより低いか、またはより緩慢であることを意味する。例えば、ｐ５３の部分的な機能喪失は、細胞が、より低いか、またはより緩慢な程度まで細胞分裂が抑制されることを意味することができる。
【０３１０】
一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って腫瘍を処置される被験体は、コピー喪失変異および非活性化変異を伴うｐ５３を発現する腫瘍を有しているか、または有していると診断されたヒトである。他の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って腫瘍を処置される被験体は、コピー喪失変異および非活性化変異を伴うｐ５３を発現する腫瘍の素因があるか、または罹患しやすいヒトである。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って腫瘍を処置される被験体は、コピー喪失変異および非活性化変異を伴うｐ５３を発現する腫瘍を発症する危険性があるヒトである。
【０３１１】
一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って腫瘍を処置される被験体は、コピー喪失変異を伴うｐ５３を発現する腫瘍を有しているか、または有していると診断されたヒトである。他の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って腫瘍を処置される被験体は、コピー喪失変異を伴うｐ５３を発現する腫瘍の素因があるか、または罹患しやすいヒトである。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って腫瘍を処置される被験体は、コピー喪失変異を伴うｐ５３を発現する腫瘍を発症する危険性があるヒトである。
【０３１２】
一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って腫瘍を処置される被験体は、１つまたは複数のサイレント変異を伴うｐ５３を発現する腫瘍を有しているか、または有していると診断されたヒトである。他の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って腫瘍を処置される被験体は、１つまたは複数のサイレント変異を伴うｐ５３を発現する腫瘍の素因があるか、または罹患しやすいヒトである。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って腫瘍を処置される被験体は、１つまたは複数のサイレント変異を伴うｐ５３を発現する腫瘍を発症する危険性があるヒトである。本明細書で使用されるサイレント変異は、コードされたｐ５３アミノ酸配列の変化を引き起こさない変異である。
【０３１３】
一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って腫瘍を処置される被験体は、ドミナントｐ５３非活性化変異が欠如していると決定された腫瘍を有しているか、または有していると診断されたヒトである。本明細書で使用されるドミナントｐ５３非活性化変異またはドミナントネガティブ変異は、変異型ｐ５３が、野生型ｐ５３遺伝子の活性を阻害または妨害する変異である。
【０３１４】
本発明の１つまたは複数の特定の実施形態の詳細を、以下の添付の図および説明により記載する。本発明の他の特徴、目的、および利点は、説明および図、ならびに特許請求の範囲から明らかになろう。
薬学的に許容される塩
【０３１５】

本発明は、本明細書に記載の任意の治療化合物の薬学的に許容される塩の使用を提供する。薬学的に許容される塩には、例えば、酸付加塩および塩基付加塩が含まれる。酸付加塩を形成するために化合物に付加される酸は、有機酸または無機酸であり得る。塩基付加塩を形成するために化合物に付加される塩基は、有機塩基または無機塩基であり得る。一部の実施形態では、薬学的に許容される塩は、金属塩である。一部の実施形態では、薬学的に許容される塩は、アンモニウム塩である。

【０３１６】

金属塩は、無機塩基を本発明の化合物に付加することによって得ることができる。無機塩基は、例えば水酸化物イオン、炭酸イオン、重炭酸イオン、またはリン酸イオンなどの塩基性対イオンと対になった金属カチオンからなる。金属は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、遷移金属、または典型金属であり得る。一部の実施形態では、金属は、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、セリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、カルシウム、ストロンチウム、コバルト、チタン、アルミニウム、銅、カドミウム、または亜鉛である。

【０３１７】

一部の実施形態では、金属塩は、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩、セリウム塩、マグネシウム塩、マンガン塩、鉄塩、カルシウム塩、ストロンチウム塩、コバルト塩、チタン塩、アルミニウム塩、銅塩、カドミウム塩、または亜鉛塩である。

【０３１８】

アンモニウム塩は、アンモニアまたは有機アミンを、本発明の化合物に付加することによって得ることができる。一部の実施形態では、有機アミンは、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、モルホリン、Ｎ－メチルモルホリン、ピペリジン、Ｎ－メチルピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、ジベンジルアミン、ピペラジン、ピリジン、ピラゾール（ｐｙｒｒａｚｏｌｅ）、ピピラゾール（ｐｉｐｙｒｒａｚｏｌｅ）、イミダゾール、ピラジン、またはピピラジン（ｐｉｐｙｒａｚｉｎｅ）である。

【０３１９】

一部の実施形態では、アンモニウム塩は、トリエチルアミン塩、ジイソプロピルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、モルホリン塩、Ｎ－メチルモルホリン塩、ピペリジン塩、Ｎ－メチルピペリジン塩、Ｎ－エチルピペリジン塩、ジベンジルアミン塩、ピペラジン塩、ピリジン塩、ピラゾール塩、ピピラゾール塩、イミダゾール塩、ピラジン塩、またはピピラジン塩である。

【０３２０】

酸付加塩は、酸を本発明の化合物に付加することによって得ることができる。一部の実施形態では、酸は、有機である。一部の実施形態では、酸は、無機である。一部の実施形態では、酸は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、亜硝酸、硫酸、亜硫酸塩、リン酸、イソニコチン酸、乳酸、サリチル酸、酒石酸、アスコルビン酸、ゲンチシン酸、グルコン酸、グルクロン（ｇｌｕｃａｒｏｎｉｃ）酸、サッカリン（ｓａｃｃａｒｉｃ）酸、ギ酸、安息香酸、グルタミン酸、パントテン酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、フマル酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、クエン酸、シュウ酸、またはマレイン酸である。

【０３２１】

一部の実施形態では、塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、亜硝酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酒石酸塩、アスコルビン酸塩、ゲンチシン酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、パントテン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩（メシル酸塩）、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、またはマレイン酸塩である。

本発明の化合物の純度

【０３２２】
本明細書の任意の化合物は、精製することができる。本明細書の化合物は、少なくとも１％の純度、少なくとも２％の純度、少なくとも３％の純度、少なくとも４％の純度、少なくとも５％の純度、少なくとも６％の純度、少なくとも７％の純度、少なくとも８％の純度、少なくとも９％の純度、少なくとも１０％の純度、少なくとも１１％の純度、少なくとも１２％の純度、少なくとも１３％の純度、少なくとも１４％の純度、少なくとも１５％の純度、少なくとも１６％の純度、少なくとも１７％の純度、少なくとも１８％の純度、少なくとも１９％の純度、少なくとも２０％の純度、少なくとも２１％の純度、少なくとも２２％の純度、少なくとも２３％の純度、少なくとも２４％の純度、少なくとも２５％の純度、少なくとも２６％の純度、少なくとも２７％の純度、少なくとも２８％の純度、少なくとも２９％の純度、少なくとも３０％の純度、少なくとも３１％の純度、少なくとも３２％の純度、少なくとも３３％の純度、少なくとも３４％の純度、少なくとも３５％の純度、少なくとも３６％の純度、少なくとも３７％の純度、少なくとも３８％の純度、少なくとも３９％の純度、少なくとも４０％の純度、少なくとも４１％の純度、少なくとも４２％の純度、少なくとも４３％の純度、少なくとも４４％の純度、少なくとも４５％の純度、少なくとも４６％の純度、少なくとも４７％の純度、少なくとも４８％の純度、少なくとも４９％の純度、少なくとも５０％の純度、少なくとも５１％の純度、少なくとも５２％の純度、少なくとも５３％の純度、少なくとも５４％の純度、少なくとも５５％の純度、少なくとも５６％の純度、少なくとも５７％の純度、少なくとも５８％の純度、少なくとも５９％の純度、少なくとも６０％の純度、少なくとも６１％の純度、少なくとも６２％の純度、少なくとも６３％の純度、少なくとも６４％の純度、少なくとも６５％の純度、少なくとも６６％の純度、少なくとも６７％の純度、少なくとも６８％の純度、少なくとも６９％の純度、少なくとも７０％の純度、少なくとも７１％の純度、少なくとも７２％の純度、少なくとも７３％の純度、少なくとも７４％の純度、少なくとも７５％の純度、少なくとも７６％の純度、少なくとも７７％の純度、少なくとも７８％の純度、少なくとも７９％の純度、少なくとも８０％の純度、少なくとも８１％の純度、少なくとも８２％の純度、少なくとも８３％の純度、少なくとも８４％の純度、少なくとも８５％の純度、少なくとも８６％の純度、少なくとも８７％の純度、少なくとも８８％の純度、少なくとも８９％の純度、少なくとも９０％の純度、少なくとも９１％の純度、少なくとも９２％の純度、少なくとも９３％の純度、少なくとも９４％の純度、少なくとも９５％の純度、少なくとも９６％の純度、少なくとも９７％の純度、少なくとも９８％の純度、少なくとも９９％の純度、少なくとも９９．１％の純度、少なくとも９９．２％の純度、少なくとも９９．３％の純度、少なくとも９９．４％の純度、少なくとも９９．５％の純度、少なくとも９９．６％の純度、少なくとも９９．７％の純度、少なくとも９９．８％の純度、または少なくとも９９．９％の純度であり得る。

製剤および投与

投与方法

【０３２３】
本開示の有効量のペプチド模倣大環状分子は、許容される投与方法のいずれかによって、単回または複数回用量のいずれかで投与され得る。一部の実施形態では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、例えば皮下、筋肉内、髄腔内、静脈内または硬膜外注射によって非経口投与される。例えば、ペプチド模倣大環状分子は、静脈内、動脈内、皮下または注入によって投与される。いくつかの例では、ペプチド模倣大環状分子は、静脈内投与される。いくつかの例では、ペプチド模倣大環状分子は、動脈内投与される。

【０３２４】
選択された投与経路に関わらず、本開示のペプチド模倣大環状分子、および／または本開示の医薬組成物は、薬学的に許容される剤形に製剤化される。本開示によるペプチド模倣大環状分子は、他の医薬品と類似して、ヒトまたは動物の医療において使用するのに好都合な任意の方式で投与するために製剤化され得る。

【０３２５】

一態様では、本開示は、１種または複数種の薬学的に許容されるキャリア（添加物）および／または賦形剤と一緒に製剤化された、治療有効量の上記のペプチド模倣大環状分子の１つまたは複数を含む医薬製剤を提供する。一実施形態では、本明細書に記載のペプチド模倣大環状分子の１つまたは複数は、非経口投与のために非経口投与に合わせて製剤化され、本明細書に開示の１つまたは複数のペプチド模倣大環状分子は、水性もしくは非水性溶液、分散液、懸濁液もしくは乳濁液として、または使用直前に注入可能な滅菌溶液もしくは分散液に再構成することができる滅菌粉末として製剤化され得る。このような製剤は、糖、アルコール、抗酸化剤、バッファ、静菌剤、製剤を所期のレシピエントの血液と等張にする溶質、または懸濁化剤もしくは増粘剤を含むことができる。また、これらの組成物は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤および分散化剤などのアジュバントを含有することができる。対象化合物に対する微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール　ソルビン酸等を含むことによって確保することができる。糖、塩化ナトリウムなどの等張剤等を組成物に含むことが望ましい場合もある。さらに、注射可能な医薬形態の吸収の延長は、吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを含むことによってもたらすことができる。所望に応じて、製剤は、例えば等張食塩水またはブドウ糖溶液を用いて、使用前に希釈することができる。いくつかの例では、ペプチド模倣大環状分子は、水溶液として製剤化され、静脈内投与される。

投与量および投与頻度

【０３２６】

投与量は、様々な技術を使用して決定され得る。選択される投与量レベルは、用いられる特定のペプチド模倣大環状分子の活性、投与経路、投与時間、用いられる特定のペプチド模倣大環状分子の排泄または代謝速度、処置期間、用いられる特定のペプチド模倣大環状分子と組み合わせて使用される他の薬物、化合物および／または材料、処置を受ける患者の年齢、性別、体重、状態、全体的な健康状態および過去の既往歴、ならびに医療分野で周知の同様の因子を含めた様々な因子に応じて決まり得る。また投与量の値は、軽減される予定の状態の重症度と共に変わり得る。任意の特定の被験体のために、個々の必要性、および組成物を投与するかまたは投与を監督するヒトの専門的判断に従って、具体的な投与レジメンを経時的に調整することができる。

【０３２７】

医師または獣医師は、有効量の必要な医薬組成物を処方することができる。例えば、医師または獣医師は、所望の治療効果を達成するために必要なレベルよりも低いレベルで医薬組成物を用いて、本開示の化合物の投与を開始し、所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増大することができる。

【０３２８】

一部の実施形態では、本開示のペプチド模倣大環状分子の適切な日用量は、治療効果をもたらすのに有効な最少用量であるペプチド模倣大環状分子の量であり得る。このような有効用量は、一般に、上記の因子に応じて決まる。所与の患者において最も有効な処置をもたらす任意の特定のペプチド模倣大環状分子の正確な投与時間および量は、特定のペプチド模倣大環状分子の活性、薬物動態およびバイオアベイラビリティ、患者の身体状態（年齢、性別、疾患のタイプおよびステージ、全体的な身体状態、所与の投与量に対する応答性、ならびに薬物療法のタイプを含む）、投与経路等に応じて決まる。

【０３２９】

投与量は、患者の体重１ｋｇ当たりのペプチド模倣大環状分子の量に基づくことができる。あるいは、本開示の投与量は、ペプチド模倣大環状分子の血漿濃度を参照することによって決定され得る。例えば、最大血漿濃度（Ｃｍａｘ）および時間０から無限までの血漿濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）を使用することができる。

【０３３０】

一部の実施形態では、被験体は、ヒト被験体であり、投与されるペプチド模倣大環状分子の量は、ヒト被験体の体重１キログラム当たり０．０１～１００ｍｇである。例えば、

様々な例では、投与されるペプチド模倣大環状分子の量は、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約０．０１～５０ｍｇ、約０．０１～２０ｍｇ、約０．０１～１０ｍｇ、約０．１～１００ｍｇ、約０．１～５０ｍｇ、約０．１～２０ｍｇ、約０．１～１０ｍｇ、約０．５～１００ｍｇ、約０．５～５０ｍｇ、約０．５～２０ｍｇ、約０．５～１０ｍｇ、約１～１００ｍｇ、約１～５０ｍｇ、約１～２０ｍｇ、約１～１０ｍｇである。一実施形態では、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約０．５ｍｇ～１０ｍｇのペプチド模倣大環状分子が投与される。いくつかの例では、投与されるペプチド模倣大環状分子の量は、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約０．１６ｍｇ、約０．３２ｍｇ、約０．６４ｍｇ、約１．２８ｍｇ、約３．５６ｍｇ、約７．１２ｍｇ、約１４．２４ｍｇ、または約２０ｍｇである。いくつかの例では、投与されるペプチド模倣大環状分子の量は、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約０．１６ｍｇ、約０．３２ｍｇ、約０．６４ｍｇ、約１．２８ｍｇ、約３．５６ｍｇ、約７．１２ｍｇ、または約１４．２４ｍｇである。いくつかの例では、投与されるペプチド模倣大環状分子の量は、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約０．１６ｍｇである。いくつかの例では、投与されるペプチド模倣大環状分子の量は、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約０．３２ｍｇである。いくつかの例では、投与されるペプチド模倣大環状分子の量は、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約０．６４ｍｇである。いくつかの例では、投与されるペプチド模倣大環状分子の量は、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約１．２８ｍｇである。いくつかの例では、投与されるペプチド模倣大環状分子の量は、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約３．５６ｍｇである。いくつかの例では、投与されるペプチド模倣大環状分子の量は、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約７．１２ｍｇである。いくつかの例では、投与されるペプチド模倣大環状分子の量は、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約１４．２４ｍｇである。

【０３３１】

一部の実施形態では、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約０．５～約２０ｍｇまたは約０．５～約１０ｍｇのペプチド模倣大環状分子が、週２回投与される。例えばヒト被験体の体重１キログラム当たり約０．５～約１ｍｇ、約０．５～約５ｍｇ、約０．５～約１０ｍｇ、約０．５～約１５ｍｇ、約１～約５ｍｇ、約１～約１０ｍｇ、約１～約１５ｍｇ、約１～約２０ｍｇ、約５～約１０ｍｇ、約１～約１５ｍｇ、約５～約２０ｍｇ、約１０～約１５ｍｇ、約１０～約２０ｍｇ、または約１５～約２０ｍｇのペプチド模倣大環状分子が、週約２回投与される。いくつかの例では、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約１ｍｇ、約１．２５ｍｇ、約１．５ｍｇ、約１．７５ｍｇ、約２ｍｇ、約２．２５ｍｇ、約２．５ｍｇ、約２．７５ｍｇ、約３ｍｇ、約３．２５ｍｇ、約３．５ｍｇ、約３．７５ｍｇ、約４ｍｇ、約４．２５ｍｇ、約４．５ｍｇ、約４．７５ｍｇ、約５ｍｇ、約５．２５ｍｇ、約５．５ｍｇ、約５．７５ｍｇ、約６ｍｇ、約６．２５ｍｇ、約６．５ｍｇ、約６．７５ｍｇ、約７ｍｇ、約７．２５ｍｇ、約７．５ｍｇ、約７．７５ｍｇ、約８ｍｇ、約８．２５ｍｇ、約８．５ｍｇ、約８．７５ｍｇ、約９ｍｇ、約９．２５ｍｇ、約９．５ｍｇ、約９．７５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１０．２５ｍｇ、約１０．５ｍｇ、約１０．７５ｍｇ、約１１ｍｇ、約１１．２５ｍｇ、約１１．５ｍｇ、約１１．７５ｍｇ、約１２ｍｇ、約１２．２５ｍｇ、約１２．５ｍｇ、約１２．７５ｍｇ、約１３ｍｇ、約１３．２５ｍｇ、約１３．５ｍｇ、約１３．７５ｍｇ、約１４ｍｇ、約１４．２５ｍｇ、約１４．５ｍｇ、約１４．７５ｍｇ、約１５ｍｇ、約１５．２５ｍｇ、約１５．５ｍｇ、約１５．７５ｍｇ、約１６ｍｇ、約１６．５ｍｇ、約１７ｍｇ、約１７．５ｍｇ、約１８ｍｇ、約１８．５ｍｇ、約１９ｍｇ、約１９．５ｍｇ、または約２０ｍｇのペプチド模倣大環状分子が、週２回投与される。いくつかの例では、投与されるペプチド模倣大環状分子の量は、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約１．２５ｍｇ、約２．５ｍｇ、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、または約２０ｍｇであり、ペプチド模倣大環状分子は、週２回投与される。いくつかの例では、投与されるペプチド模倣大環状分子の量は、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約１．２５ｍｇ、約２．５ｍｇ、約５ｍｇまたは約１０ｍｇであり、ペプチド模倣大環状分子は、週２回投与される。

【０３３２】

一部の実施形態では、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約０．５～約２０ｍｇまたは約０．５～約１０ｍｇのペプチド模倣大環状分子が、週１回投与される。例えばヒト被験体の体重１キログラム当たり約０．５～約１ｍｇ、約０．５～約５ｍｇ、約０．５～約１０ｍｇ、約０．５～約１５ｍｇ、約１～約５ｍｇ、約１～約１０ｍｇ、約１～約１５ｍｇ、約１～約２０ｍｇ、約５～約１０ｍｇ、約１～約１５ｍｇ、約５～約２０ｍｇ、約１０～約１５ｍｇ、約１０～約２０ｍｇ、または約１５～約２０ｍｇのペプチド模倣大環状分子が、週１回投与される。いくつかの例では、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約１ｍｇ、約１．２５ｍｇ、約１．５ｍｇ、約１．７５ｍｇ、約２ｍｇ、約２．２５ｍｇ、約２．５ｍｇ、約２．７５ｍｇ、約３ｍｇ、約３．２５ｍｇ、約３．５ｍｇ、約３．７５ｍｇ、約４ｍｇ、約４．２５ｍｇ、約４．５ｍｇ、約４．７５ｍｇ、約５ｍｇ、約５．２５ｍｇ、約５．５ｍｇ、約５．７５ｍｇ、約６ｍｇ、約６．２５ｍｇ、約６．５ｍｇ、約６．７５ｍｇ、約７ｍｇ、約７．２５ｍｇ、約７．５ｍｇ、約７．７５ｍｇ、約８ｍｇ、約８．２５ｍｇ、約８．５ｍｇ、約８．７５ｍｇ、約９ｍｇ、約９．２５ｍｇ、約９．５ｍｇ、約９．７５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１０．２５ｍｇ、約１０．５ｍｇ、約１０．７５ｍｇ、約１１ｍｇ、約１１．２５ｍｇ、約１１．５ｍｇ、約１１．７５ｍｇ、約１２ｍｇ、約１２．２５ｍｇ、約１２．５ｍｇ、約１２．７５ｍｇ、約１３ｍｇ、約１３．２５ｍｇ、約１３．５ｍｇ、約１３．７５ｍｇ、約１４ｍｇ、約１４．２５ｍｇ、約１４．５ｍｇ、約１４．７５ｍｇ、約１５ｍｇ、約１５．２５ｍｇ、約１５．５ｍｇ、約１５．７５ｍｇ、約１６ｍｇ、約１６．５ｍｇ、約１７ｍｇ、約１７．５ｍｇ、約１８ｍｇ、約１８．５ｍｇ、約１９ｍｇ、約１９．５ｍｇ、または約２０ｍｇのペプチド模倣大環状分子が、週１回投与される。いくつかの例では、投与されるペプチド模倣大環状分子の量は、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約１．２５ｍｇ、約２．５ｍｇ、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、または約２０ｍｇであり、ペプチド模倣大環状分子は、週１回投与される。いくつかの例では、投与されるペプチド模倣大環状分子の量は、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約１．２５ｍｇ、約２．５ｍｇ、約５ｍｇまたは約１０ｍｇであり、ペプチド模倣大環状分子は、週１回投与される。

【０３３３】

一部の実施形態では、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約０．５～約２０ｍｇまたは約０．５～約１０ｍｇのペプチド模倣大環状分子が、週３回、４回、５回、６回または７回投与される。例えば、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約０．５～約１ｍｇ、約０．５～約５ｍｇ、約０．５～約１０ｍｇ、約０．５～約１５ｍｇ、約１～約５ｍｇ、約１～約１０ｍｇ、約１～約１５ｍｇ、約１～約２０ｍｇ、約５～約１０ｍｇ、約１～約１５ｍｇ、約５～約２０ｍｇ、約１０～約１５ｍｇ、約１０～約２０ｍｇ、または約１５～約２０ｍｇのペプチド模倣大環状分子が、週３回、４回、５回、６回または７回投与される。いくつかの例では、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約１ｍｇ、約１．２５ｍｇ、約１．５ｍｇ、約１．７５ｍｇ、約２ｍｇ、約２．２５ｍｇ、約２．５ｍｇ、約２．７５ｍｇ、約３ｍｇ、約３．２５ｍｇ、約３．５ｍｇ、約３．７５ｍｇ、約４ｍｇ、約４．２５ｍｇ、約４．５ｍｇ、約４．７５ｍｇ、約５ｍｇ、約５．２５ｍｇ、約５．５ｍｇ、約５．７５ｍｇ、約６ｍｇ、約６．２５ｍｇ、約６．５ｍｇ、約６．７５ｍｇ、約７ｍｇ、約７．２５ｍｇ、約７．５ｍｇ、約７．７５ｍｇ、約８ｍｇ、約８．２５ｍｇ、約８．５ｍｇ、約８．７５ｍｇ、約９ｍｇ、約９．２５ｍｇ、約９．５ｍｇ、約９．７５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１０．２５ｍｇ、約１０．５ｍｇ、約１０．７５ｍｇ、約１１ｍｇ、約１１．２５ｍｇ、約１１．５ｍｇ、約１１．７５ｍｇ、約１２ｍｇ、約１２．２５ｍｇ、約１２．５ｍｇ、約１２．７５ｍｇ、約１３ｍｇ、約１３．２５ｍｇ、約１３．５ｍｇ、約１３．７５ｍｇ、約１４ｍｇ、約１４．２５ｍｇ、約１４．５ｍｇ、約１４．７５ｍｇ、約１５ｍｇ、約１５．２５ｍｇ、約１５．５ｍｇ、約１５．７５ｍｇ、約１６ｍｇ、約１６．５ｍｇ、約１７ｍｇ、約１７．５ｍｇ、約１８ｍｇ、約１８．５ｍｇ、約１９ｍｇ、約１９．５ｍｇ、または約２０ｍｇのペプチド模倣大環状分子が、週３回、４回、５回、６回または７回投与される。いくつかの例では、投与されるペプチド模倣大環状分子の量は、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約１．２５ｍｇ、約２．５ｍｇ、約５ｍｇ、約

１０ｍｇ、または約２０ｍｇであり、ペプチド模倣大環状分子は、週３回、４回、５回、６回または７回投与される。いくつかの例では、投与されるペプチド模倣大環状分子の量は、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約１．２５ｍｇ、約２．５ｍｇ、約５ｍｇ、または約１０ｍｇであり、ペプチド模倣大環状分子は、週３回、４回、５回、６回または７回投与される。

【０３３４】

一部の実施形態では、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約０．５～約２０ｍｇまたは約０．５～約１０ｍｇのペプチド模倣大環状分子が、２週、３週、または４週ごとに１回投与される。例えば、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約０．５～約１ｍｇ、約０．５～約５ｍｇ、約０．５～約１０ｍｇ、約０．５～約１５ｍｇ、約１～約５ｍｇ、約１～約１０ｍｇ、約１～約１５ｍｇ、約１～約２０ｍｇ、約５～約１０ｍｇ、約１～約１５ｍｇ、約５～約２０ｍｇ、約１０～約１５ｍｇ、約１０～約２０ｍｇ、または約１５～約２０ｍｇのペプチド模倣大環状分子が、２週または３週ごとに３回、４回、５回、６回または７回投与される。いくつかの例では、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約１ｍｇ、約１．２５ｍｇ、約１．５ｍｇ、約１．７５ｍｇ、約２ｍｇ、約２．２５ｍｇ、約２．５ｍｇ、約２．７５ｍｇ、約３ｍｇ、約３．２５ｍｇ、約３．５ｍｇ、約３．７５ｍｇ、約４ｍｇ、約４．２５ｍｇ、約４．５ｍｇ、約４．７５ｍｇ、約５ｍｇ、約５．２５ｍｇ、約５．５ｍｇ、約５．７５ｍｇ、約６ｍｇ、約６．２５ｍｇ、約６．５ｍｇ、約６．７５ｍｇ、約７ｍｇ、約７．２５ｍｇ、約７．５ｍｇ、約７．７５ｍｇ、約８ｍｇ、約８．２５ｍｇ、約８．５ｍｇ、約８．７５ｍｇ、約９ｍｇ、約９．２５ｍｇ、約９．５ｍｇ、約９．７５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１０．２５ｍｇ、約１０．５ｍｇ、約１０．７５ｍｇ、約１１ｍｇ、約１１．２５ｍｇ、約１１．５ｍｇ、約１１．７５ｍｇ、約１２ｍｇ、約１２．２５ｍｇ、約１２．５ｍｇ、約１２．７５ｍｇ、約１３ｍｇ、約１３．２５ｍｇ、約１３．５ｍｇ、約１３．７５ｍｇ、約１４ｍｇ、約１４．２５ｍｇ、約１４．５ｍｇ、約１４．７５ｍｇ、約１５ｍｇ、約１５．２５ｍｇ、約１５．５ｍｇ、約１５．７５ｍｇ、約１６ｍｇ、約１６．５ｍｇ、約１７ｍｇ、約１７．５ｍｇ、約１８ｍｇ、約１８．５ｍｇ、約１９ｍｇ、約１９．５ｍｇ、または約２０ｍｇのペプチド模倣大環状分子が、２週または３週ごとに１回投与される。いくつかの例では、投与されるペプチド模倣大環状分子の量は、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約１．２５ｍｇ、約２．５ｍｇ、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、または約２０ｍｇであり、ペプチド模倣大環状分子は、２週ごとに１回投与される。いくつかの例では、投与されるペプチド模倣大環状分子の量は、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約１．２５ｍｇ、約２．５ｍｇ、約５ｍｇまたは約１０ｍｇであり、ペプチド模倣大環状分子は、２週ごとに１回投与される。いくつかの例では、投与されるペプチド模倣大環状分子の量は、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約１．２５ｍｇ、約２．５ｍｇ、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、または約２０ｍｇであり、ペプチド模倣大環状分子は、３週ごとに１回投与される。いくつかの例では、投与されるペプチド模倣大環状分子の量は、ヒト被験体の体重１キログラム当たり約１．２５ｍｇ、約２．５ｍｇ、約５ｍｇ、または約１０ｍｇであり、ペプチド模倣大環状分子は、３週ごとに１回投与される。

【０３３５】

一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、ある一定期間かけて徐々に投与される。所望の量のペプチド模倣大環状分子は、例えば約０．１時間～２４時間かけて徐々に投与され得る。ある場合には、所望の量のペプチド模倣大環状分子は、０．１時間、０．５時間、１時間、１．５時間、２時間、２．５時間、３時間、３．５時間、４時間、４．５時間、５時間、６時間、７時間、８時間、９時間、１０時間、１１時間、１２時間、１３時間、１４時間、１５時間、１６時間、１７時間、１８時間、１９時間、２０時間、２１時間、２２時間、２３時間、または２４時間かけて徐々に投与される。いくつかの例では、所望の量のペプチド模倣大環状分子は、０．２５～１２時間かけて、例えば０．２５～１時間、０．２５～２時間、０．２５～３時間、０．２５～４時間、０．２５～６時間、０．２５～８時間、０．２５～１０時間かけて徐々に投与される。いくつかの例では、

所望の量のペプチド模倣大環状分子は、０．２５～２時間かけて徐々に投与される。いくつかの例では、所望の量のペプチド模倣大環状分子は、０．２５～１時間かけて徐々に投与される。いくつかの例では、所望の量のペプチド模倣大環状分子は、０．２５時間、０．３時間、０．４時間、０．５時間、０．６時間、０．７時間、０．８時間、０．９時間、１．０時間、１．１時間、１．２時間、１．３時間、１．４時間、１．５時間、１．６時間、１．７時間、１．８時間、１．９時間、または２．０時間かけて徐々に投与される。いくつかの例では、所望の量のペプチド模倣大環状分子は、１時間かけて徐々に投与される。いくつかの例では、所望の量のペプチド模倣大環状分子は、２時間かけて徐々に投与される。

【０３３６】

ペプチド模倣大環状分子の投与は、必要な限り継続することができる。一部の実施形態では、本開示の１つまたは複数のペプチド模倣大環状分子は、１日超、１週超、１カ月超、２カ月超、３カ月超、４カ月超、５カ月超、６カ月超、７カ月超、８カ月超、９カ月超、１０カ月超、１１カ月超、１２カ月超、１３カ月超、１４カ月超、１５カ月超、１６カ月超、１７カ月超、１８カ月超、１９カ月超、２０カ月超、２１カ月超、２２カ月超、２３カ月超、または２４カ月超投与される。一部の実施形態では、本開示の１つまたは複数のペプチド模倣大環状分子は、１週未満、１カ月未満、２カ月未満、３カ月未満、４カ月未満、５カ月未満、６カ月未満、７カ月未満、８カ月未満、９カ月未満、１０カ月未満、１１カ月未満、１２カ月未満、１３カ月未満、１４カ月未満、１５カ月未満、１６カ月未満、１７カ月未満、１８カ月未満、１９カ月未満、２０カ月未満、２１カ月未満、２２カ月未満、２３カ月未満、または２４カ月未満投与される。

【０３３７】

一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、２８日サイクルの１日目、８日目、１５日目および２８日目に投与される。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、２８日サイクルの１日目、８日目、１５日目および２８日目に投与され、投与は、２つのサイクルの間継続される。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、２８日サイクルの１日目、８日目、１５日目および２８日目に投与され、投与は、３つのサイクルの間継続される。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、２８日サイクルの１日目、８日目、１５日目および２８日目に投与され、投与は、４、５、６、７、８、９、１０、またはそれを超えるサイクルの間継続される。

【０３３８】

一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、２１日サイクルの１日目、８日目、１１日目および２１日目に投与される。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、２１日サイクルの１日目、８日目、１１日目および２１日目に投与され、投与は、２つのサイクルの間継続される。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、２１日サイクルの１日目、８日目、１１日目および２１日目に投与され、投与は、３つのサイクルの間継続される。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、２１日サイクルの１日目、８日目、１１日目および２１日目に投与され、投与は、４、５、６、７、８、９、１０、またはそれを超えるサイクルの間継続される。

【０３３９】

一部の実施形態では、本開示の１つまたは複数のペプチド模倣大環状分子は、長期にわたって継続的に投与される。一部の実施形態では、本開示の１つまたは複数のペプチド模倣大環状分子の投与は、疾患の進行、許容されない毒性、または患者もしくは医師による投与中断の決定が記載されるまで継続される。

【０３４０】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、１つの状態を処置するために使用することができる。一部の実施形態では、本発明の化合物は、２つの状態を処置するために使用することができる一部の実施形態では、本発明の化合物は、３つの状態を処置するために使用することができる。一部の実施形態では、本発明の化合物は、４つの状態を処置するために使用することができる。一部の実施形態では、本発明の化合物は、５つの状態を処置す

るために使用することができる。

配列相同性

【０３４１】

２つまたはそれを超えるペプチドは、ある度合いの相同性を共有することができる。一対のペプチドは、例えば、約２０％までの対合相同性、約２５％までの対合相同性、約３０％までの対合相同性、約３５％までの対合相同性、約４０％までの対合相同性、約４５％までの対合相同性、約５０％までの対合相同性、約５５％までの対合相同性、約６０％までの対合相同性、約６５％までの対合相同性、約７０％までの対合相同性、約７５％までの対合相同性、約８０％までの対合相同性、約８５％までの対合相同性、約９０％までの対合相同性、約９５％までの対合相同性、約９６％までの対合相同性、約９７％までの対合相同性、約９８％までの対合相同性、約９９％までの対合相同性、約９９．５％までの対合相同性、または約９９．９％までの対合相同性を有することができる。一対のペプチドは、例えば、少なくとも約２０％の対合相同性、少なくとも約２５％の対合相同性、少なくとも約３０％の対合相同性、少なくとも約３５％の対合相同性、少なくとも約４０％の対合相同性、少なくとも約４５％の対合相同性、少なくとも約５０％の対合相同性、少なくとも約５５％の対合相同性、少なくとも約６０％の対合相同性、少なくとも約６５％の対合相同性、少なくとも約７０％の対合相同性、少なくとも約７５％の対合相同性、少なくとも約８０％の対合相同性、少なくとも約８５％の対合相同性、少なくとも約９０％の対合相同性、少なくとも約９５％の対合相同性、少なくとも約９６％の対合相同性、少なくとも約９７％の対合相同性、少なくとも約９８％の対合相同性、少なくとも約９９％の対合相同性、少なくとも約９９．５％の対合相同性、少なくとも約９９．９％の対合相同性を有することができる。

【０３４２】

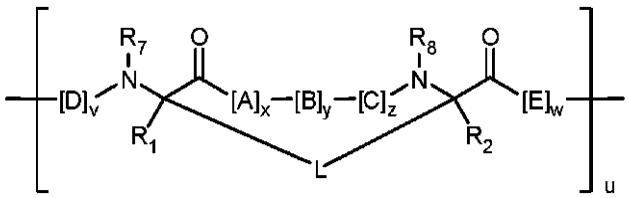
２つまたはそれを超えるペプチドの間の相同性を決定するために、様々な方法およびソフトウェアプログラム、例えばＮＣＢＩ　ＢＬＡＳＴ、Ｃｌｕｓｔａｌ　Ｗ、ＭＡＦＦＴ、Ｃｌｕｓｔａｌ　Ｏｍｅｇａ、ＡｌｉｇｎＭｅ、Ｐｒａｌｉｎｅ、または別の適切な方法もしくはアルゴリズムを使用することができる。

ペプチド模倣大環状分子

【０３４３】

一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、式（Ｉ）

【化１８】

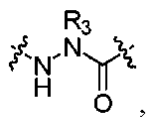


（式中、

－各Ａ、Ｃ、Ｄ、およびＥは、独立に、天然もしくは非天然アミノ酸またはアミノ酸類似体であり、各末端ＤおよびＥは、任意選択で独立に、キャッピング基を含み、

－各Ｂは、独立に、天然もしくは非天然アミノ酸、アミノ酸類似体、

【化１９】



、［－ＮＨ－Ｌ$_3$－ＣＯ－］、［－ＮＨ－Ｌ$_3$－ＳＯ$_2$－］、または［－ＮＨ－Ｌ$_3$－］であり、

－各Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシク

ロアルキルであるか（非置換であるか、またはハロ－で置換されている）、またはR_1およびR_2の少なくとも１つは、前記ＤもしくはＥアミノ酸の１つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーＬ’を形成し、
－各R_3は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり（R_5により任意選択で置換されている）、
－各ＬおよびＬ’は、独立に、式－L_1－L_2－の大環状分子を形成するリンカーであり、
－各L_1、L_2、およびL_3は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－R_4－Ｋ－R_4－］$_n$であり、それぞれR_5により任意選択で置換されており、
－各R_4は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、
－各Ｋは、独立に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、ＣＯ、CO_2、またはＣＯＮR_3であり、
－各R_5は、独立に、ハロゲン、アルキル、－OR_6、－Ｎ（R_6）$_2$、－SR_6、－SOR_6、－SO_2R_6、－CO_2R_6、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各R_6は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各R_7は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（R_5により任意選択で置換されている）、またはＤ残基を有する環式構造の一部であり、
－各R_8は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（R_5により任意選択で置換されている）、またはＥ残基を有する環式構造の一部であり、
－各ｖおよびｗは、独立に、１～１０００、例えば１～５００、１～２００、１～１００、１～５０、１～３０、１～２０、または１～１０の整数であり、
－ｕは、１～１０、例えば１～５、１～３または１～２の整数であり、
－各ｘ、ｙ、およびｚは、独立に、０～１０の整数であり、例えばｘ＋ｙ＋ｚの合計は、２、３、または６であり、
－ｎは、１～５の整数である）
を有する。

【０３４４】

一部の実施形態では、ｖおよびｗは、１～３０の整数である。一部の実施形態では、ｗは、３～１０００、例えば３～５００、３～２００、３～１００、３～５０、３～３０、３～２０、または３～１０の整数である。一部の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚの合計は、３または６である。一部の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚの合計は、３である。他の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚの合計は、６である。

【０３４５】

一部の実施形態では、ｗは、３～１０、例えば３～６、３～８、６～８、または６～１０の整数である。一部の実施形態では、ｗは、３である。他の実施形態では、ｗは、６である。一部の実施形態では、ｖは、１～１０００、例えば１～５００、１～２００、１～１００、１～５０、１～３０、１～２０、または１～１０の整数である。一部の実施形態では、ｖは、２である。

【０３４６】

本明細書に記載の式のいずれかの一実施形態では、L_1およびL_2は、単独でも組合せ

でも、トリアゾールまたはチオエーテルを形成しない。

【０３４７】

一例では、R_1およびR_2の少なくとも１つは、非置換であるか、またはハローで置換されているアルキルである。別の例では、R_1およびR_2は共に、独立に、非置換であるか、またはハローで置換されているアルキルである。一部の実施形態では、R_1およびR_2の少なくとも１つは、メチルである。他の実施形態では、R_1およびR_2は、メチルである。

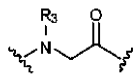
【０３４８】

一部の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚは、少なくとも３である。他の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚは、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０である。一部の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚの合計は、３または６である。一部の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚの合計は、３である。他の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚの合計は、６である。大環状分子または大環状分子前駆体におけるＡ、Ｂ、Ｃ、ＤまたはＥは、出現するごとに独立に選択される。例えば、式［Ａ］$_x$（ｘが３である場合）によって表される配列は、アミノ酸が同一でない、例えばＧｌｎ－Ａｓｐ－Ａｌａである実施形態、ならびにアミノ酸が同一である、例えばＧｌｎ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎである実施形態を包含する。このことは、示されている範囲内のｘ、ｙ、またはｚのいずれの値にも適用される。同様に、ｕが１を超える場合、各化合物は、同じかまたは異なっているペプチド模倣大環状分子を包含し得る。例えば、化合物は、異なるリンカーの長さまたは化学的組成を含むペプチド模倣大環状分子を含むことができる。

【０３４９】

一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、α－ヘリックスである二次構造を含み、R_8は－Ｈであり、ヘリックス内に水素結合を生じる。一部の実施形態では、Ａ、Ｂ、Ｃ、ＤまたはＥの少なくとも１つは、α，α－二置換アミノ酸である。一例では、Ｂは、α，α－二置換アミノ酸である。例えば、Ａ、Ｂ、Ｃ、ＤまたはＥの少なくとも１つは、２－アミノイソ酪酸である。他の実施形態では、Ａ、Ｂ、Ｃ、ＤまたはＥの少なくとも１つは、

【化２０】



である。

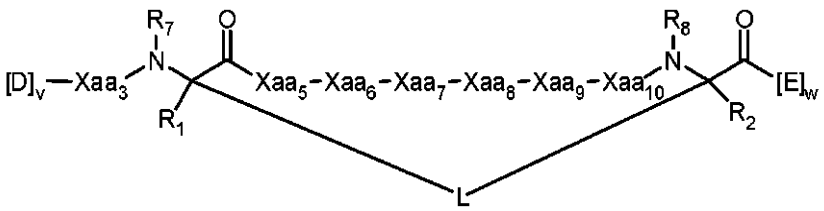
【０３５０】

他の実施形態では、第１のＣαから第２のＣαまでを測定した、大環状分子を形成するリンカーＬの長さは、必ずしも限定されないが第１のＣαと第２のＣαの間のものを含むペプチド模倣大環状分子の残基によって形成されたα－ヘリックスなどの、所望の二次ペプチド構造を安定化するように選択される。

【０３５１】

また、一部の実施形態では、式

【化２１】



（式中、

－Xaa_3、Xaa_5、Xaa_6、Xaa_7、Xaa_8、Xaa_9、およびXaa_{10}のそれぞれは、個々にアミノ酸であり、Xaa_3、Xaa_5、Xaa_6、Xaa_7、Ｘａａ

$_8$、Ｘａａ$_9$、およびＸａａ$_{10}$の少なくとも３つは、配列Ｐｈｅ$_3$－Ｘ$_4$－Ｈｉｓ$_5$－Ｔｙｒ$_6$－Ｔｒｐ$_7$－Ａｌａ$_8$－Ｇｌｎ$_9$－Ｌｅｕ$_{10}$－Ｘ$_{11}$－Ｓｅｒ$_{12}$（配列番号８）の対応する位置におけるアミノ酸と同じアミノ酸であり、各Ｘは、アミノ酸であり、
－各ＤおよびＥは、独立に、天然もしくは非天然アミノ酸またはアミノ酸類似体であり、
－Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（非置換であるか、またはハロ－で置換されている）、またはＲ$_1$およびＲ$_2$の少なくとも１つは、前記ＤもしくはＥアミノ酸の１つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーＬ’を形成し、
－各ＬおよびＬ’は、独立に、式－Ｌ$_1$－Ｌ$_2$－の大環状分子を形成するリンカーであり、
－各Ｌ$_1$およびＬ$_2$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－Ｒ$_4$－Ｋ－Ｒ$_4$－］$_n$であり、それぞれＲ$_5$により任意選択で置換されており、
－各Ｒ$_4$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、
－各Ｋは、独立に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＣＯ、ＣＯ$_2$、またはＣＯＮＲ$_3$であり、
－各Ｒ$_5$は、独立に、ハロゲン、アルキル、－ＯＲ$_6$、－Ｎ（Ｒ$_6$）$_2$、－ＳＲ$_6$、－ＳＯＲ$_6$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_6$、－ＣＯ$_2$Ｒ$_6$、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各Ｒ$_6$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－Ｒ$_7$は、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（Ｒ$_5$により任意選択で置換されている）、またはＤ残基を有する環式構造の一部であり、
－Ｒ$_8$は、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（Ｒ$_5$により任意選択で置換されている）、またはＥ残基を有する環式構造の一部であり、
－ｖは、１～１０００、例えば１～５００、１～２００、１～１００、１～５０、１～３０、１～２０または１～１０の整数であり、
－ｗは、３～１０００、例えば３～５００、３～２００、３～１００、３～５０、３～３０、３～２０、または３～１０の整数であり、
－ｎは、１～５の整数である）
のペプチド模倣大環状分子が提供される。

【０３５２】

一部の実施形態では、ｖおよびｗは、１～３０の整数である。一部の実施形態では、ｗは、３～１０００、例えば３～５００、３～２００、３～１００、３～５０、３～３０、３～２０、または３～１０の整数である。一部の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚの合計は、３または６である。一部の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚの合計は、３である。他の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚの合計は、６である。

【０３５３】

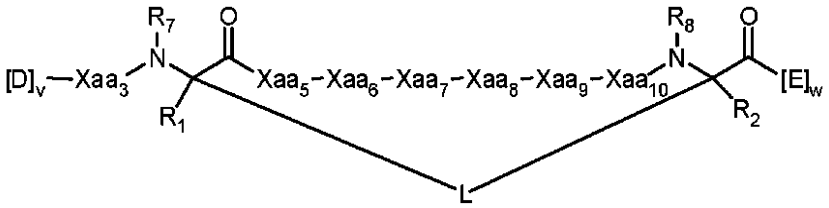
本明細書に記載の式のいずれかの一部の実施形態では、Ｘａａ３、Ｘａａ５、Ｘａａ６、Ｘａａ７、Ｘａａ８、Ｘａａ９、およびＸａａ１０の少なくとも３つは、配列Ｐｈｅ３－Ｘ４－Ｈｉｓ５－Ｔｙｒ６－Ｔｒｐ７－Ａｌａ８－Ｇｌｎ９－Ｌｅｕ１０－Ｘ１１－Ｓｅｒ１２（配列番号８）の対応する位置のアミノ酸と同じアミノ酸である。他の実施形態では、Ｘａａ３、Ｘａａ５、Ｘａａ６、Ｘａａ７、Ｘａａ８、Ｘａａ９、およびＸａａ１

０の少なくとも４つは、配列Ｐｈｅ３－Ｘ４－Ｈｉｓ５－Ｔｙｒ６－Ｔｒｐ７－Ａｌａ８－Ｇｌｎ９－Ｌｅｕ１０－Ｘ１１－Ｓｅｒ１２（配列番号８）の対応する位置のアミノ酸と同じアミノ酸である。他の実施形態では、Ｘａａ３、Ｘａａ５、Ｘａａ６、Ｘａａ７、Ｘａａ８、Ｘａａ９、およびＸａａ１０の少なくとも５つは、配列Ｐｈｅ３－Ｘ４－Ｈｉｓ５－Ｔｙｒ６－Ｔｒｐ７－Ａｌａ８－Ｇｌｎ９－Ｌｅｕ１０－Ｘ１１－Ｓｅｒ１２（配列番号８）の対応する位置のアミノ酸と同じアミノ酸である。他の実施形態では、Ｘａａ３、Ｘａａ５、Ｘａａ６、Ｘａａ７、Ｘａａ８、Ｘａａ９、およびＸａａ１０の少なくとも６つは、配列Ｐｈｅ３－Ｘ４－Ｈｉｓ５－Ｔｙｒ６－Ｔｒｐ７－Ａｌａ８－Ｇｌｎ９－Ｌｅｕ１０－Ｘ１１－Ｓｅｒ１２（配列番号８）の対応する位置のアミノ酸と同じアミノ酸である。他の実施形態では、Ｘａａ３、Ｘａａ５、Ｘａａ６、Ｘａａ７、Ｘａａ８、Ｘａａ９、およびＸａａ１０の少なくとも７つは、配列Ｐｈｅ３－Ｘ４－Ｈｉｓ５－Ｔｙｒ６－Ｔｒｐ７－Ａｌａ８－Ｇｌｎ９－Ｌｅｕ１０－Ｘ１１－Ｓｅｒ１２（配列番号８）の対応する位置のアミノ酸と同じアミノ酸である。

【０３５４】

一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、式

【化２２】



（式中、

－Ｘａａ$_3$、Ｘａａ$_5$、Ｘａａ$_6$、Ｘａａ$_7$、Ｘａａ$_8$、Ｘａａ$_9$、およびＸａａ$_{10}$のそれぞれは、個々にアミノ酸であり、Ｘａａ$_3$、Ｘａａ$_5$、Ｘａａ$_6$、Ｘａａ$_7$、Ｘａａ$_8$、Ｘａａ$_9$、およびＸａａ$_{10}$の少なくとも３つは、配列Ｐｈｅ$_3$－Ｘ$_4$－Ｇｌｕ$_5$－Ｔｙｒ$_6$－Ｔｒｐ$_7$－Ａｌａ$_8$－Ｇｌｎ$_9$－Ｌｅｕ$_{10}$／Ｃｂａ$_{10}$－Ｘ$_{11}$－Ａｌａ$_{12}$（配列番号９）の対応する位置におけるアミノ酸と同じアミノ酸であり、各Ｘは、アミノ酸であり、

－各Ｄは、独立に、天然もしくは非天然アミノ酸またはアミノ酸類似体であり、

－各Ｅは、独立に、天然もしくは非天然アミノ酸またはアミノ酸類似体、例えばＡｌａ（アラニン）、Ｄ－Ａｌａ（Ｄ－アラニン）、Ａｉｂ（α－アミノイソ酪酸）、Ｓａｒ（Ｎ－メチルグリシン）、およびＳｅｒ（セリン）から選択されるアミノ酸であり、

－Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（非置換であるか、またはハロ－で置換されている）、またはＲ$_1$およびＲ$_2$の少なくとも１つは、前記ＤもしくはＥアミノ酸の１つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーＬ’を形成し、

－各ＬおよびＬ’は、独立に、式－Ｌ$_1$－Ｌ$_2$－の大環状分子を形成するリンカーであり、

－各Ｌ$_1$およびＬ$_2$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－Ｒ$_4$－Ｋ－Ｒ$_4$－］$_n$であり、それぞれＲ$_5$により任意選択で置換されており、

－各Ｒ$_4$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

－各Ｋは、独立に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＣＯ、ＣＯ$_2$、またはＣＯＮＲ$_3$であり、

－各Ｒ$_5$は、独立に、ハロゲン、アルキル、－ＯＲ$_6$、－Ｎ（Ｒ$_6$）$_2$、－ＳＲ$_6$、－ＳＯＲ$_6$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_6$、－ＣＯ$_2$Ｒ$_6$、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、

－各R_6は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－R_7は、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（R_5により任意選択で置換されている）、またはＤ残基を有する環式構造の一部であり、
－R_8は、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（R_5により任意選択で置換されている）、またはＥ残基を有する環式構造の一部であり、
－ｖは、１～１０００、例えば１～５００、１～２００、１～１００、１～５０、１～３０、１～２０、または１～１０の整数であり、
－ｗは、３～１０００、例えば３～５００、３～２００、３～１００、３～５０、３～３０、３～２０、または３～１０の整数であり、
－ｎは、１～５の整数である）
を有する。

【０３５５】

上の式の一部の実施形態では、Ｘａａ３、Ｘａａ５、Ｘａａ６、Ｘａａ７、Ｘａａ８、Ｘａａ９、およびＸａａ１０の少なくとも３つは、配列Ｐｈｅ３－Ｘ４－Ｇｌｕ５－Ｔｙｒ６－Ｔｒｐ７－Ａｌａ８－Ｇｌｎ９－Ｌｅｕ１０／Ｃｂａ１０－Ｘ１１－Ａｌａ１２（配列番号９）の対応する位置のアミノ酸と同じアミノ酸である。上の式の他の実施形態では、Ｘａａ３、Ｘａａ５、Ｘａａ６、Ｘａａ７、Ｘａａ８、Ｘａａ９、およびＸａａ１０の少なくとも４つは、配列Ｐｈｅ３－Ｘ４－Ｇｌｕ５－Ｔｙｒ６－Ｔｒｐ７－Ａｌａ８－Ｇｌｎ９－Ｌｅｕ１０／Ｃｂａ１０－Ｘ１１－Ａｌａ１２（配列番号９）の対応する位置のアミノ酸と同じアミノ酸である。上の式の他の実施形態では、Ｘａａ３、Ｘａａ５、Ｘａａ６、Ｘａａ７、Ｘａａ８、Ｘａａ９、およびＸａａ１０の少なくとも５つは、配列Ｐｈｅ３－Ｘ４－Ｇｌｕ５－Ｔｙｒ６－Ｔｒｐ７－Ａｌａ８－Ｇｌｎ９－Ｌｅｕ１０／Ｃｂａ１０－Ｘ１１－Ａｌａ１２（配列番号９）の対応する位置のアミノ酸と同じアミノ酸である。上の式の他の実施形態では、Ｘａａ３、Ｘａａ５、Ｘａａ６、Ｘａａ７、Ｘａａ８、Ｘａａ９、およびＸａａ１０の少なくとも６つは、配列Ｐｈｅ３－Ｘ４－Ｇｌｕ５－Ｔｙｒ６－Ｔｒｐ７－Ａｌａ８－Ｇｌｎ９－Ｌｅｕ１０／Ｃｂａ１０－Ｘ１１－Ａｌａ１２（配列番号９）の対応する位置のアミノ酸と同じアミノ酸である。上の式の他の実施形態では、Ｘａａ３、Ｘａａ５、Ｘａａ６、Ｘａａ７、Ｘａａ８、Ｘａａ９、およびＸａａ１０の少なくとも７つは、配列Ｐｈｅ３－Ｘ４－Ｇｌｕ５－Ｔｙｒ６－Ｔｒｐ７－Ａｌａ８－Ｇｌｎ９－Ｌｅｕ１０／Ｃｂａ１０－Ｘ１１－Ａｌａ１２（配列番号９）の対応する位置のアミノ酸と同じアミノ酸である。

【０３５６】

一部の実施形態では、ｗは、３～１０、例えば３～６、３～８、６～８、または６～１０の整数である。一部の実施形態では、ｗは、３である。他の実施形態では、ｗは、６である。一部の実施形態では、ｖは、１～１０、例えば２～５の整数である。一部の実施形態では、ｖは、２である。

【０３５７】

本明細書に記載の式のいずれかの一実施形態では、Ｌ１およびＬ２は、単独でもまたは組合せでも、トリアゾールまたはチオエーテルを形成しない。

【０３５８】

一例では、Ｒ１およびＲ２の少なくとも１つは、非置換であるか、またはハロ－で置換されているアルキルである。別の例では、Ｒ１およびＲ２の両方は、独立に、非置換であるか、またはハロ－で置換されているアルキルである。一部の実施形態では、Ｒ１およびＲ２の少なくとも１つは、メチルである。他の実施形態では、Ｒ１およびＲ２は、メチル

である。

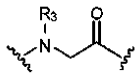
【０３５９】

一部の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚは、少なくとも３である。他の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚは、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０である。一部の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚの合計は、３または６である。一部の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚの合計は、３である。他の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚの合計は、６である。大環状分子または大環状分子前駆体におけるＡ、Ｂ、Ｃ、ＤまたはＥは、出現するごとに独立に選択される。例えば、式［Ａ］ｘ（ｘが３である場合）によって表される配列は、アミノ酸が同一でない、例えばＧｌｎ－Ａｓｐ－Ａｌａである実施形態、ならびにアミノ酸が同一である、例えばＧｌｎ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎである実施形態を包含する。このことは、示されている範囲内のｘ、ｙ、またはｚのいずれの値にも適用される。同様に、ｕが１を超える場合、各化合物は、同じかまたは異なっているペプチド模倣大環状分子を包含することができる。例えば、化合物は、異なるリンカー長さまたは化学的組成を含むペプチド模倣大環状分子を含むことができる。

【０３６０】

一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、α－ヘリックスである二次構造を含み、Ｒ８は－Ｈであり、ヘリックス内に水素結合を生じる。一部の実施形態では、Ａ、Ｂ、Ｃ、ＤまたはＥの少なくとも１つは、α，α－二置換アミノ酸である。一例では、Ｂは、α，α－二置換アミノ酸である。例えば、Ａ、Ｂ、Ｃ、ＤまたはＥの少なくとも１つは、２－アミノイソ酪酸である。他の実施形態では、Ａ、Ｂ、Ｃ、ＤまたはＥの少なくとも１つは、

【化２３】



である。

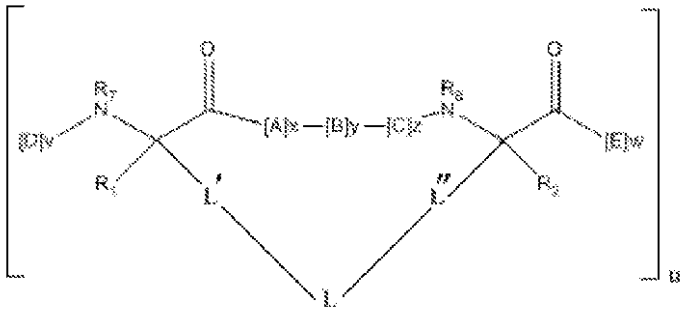
【０３６１】

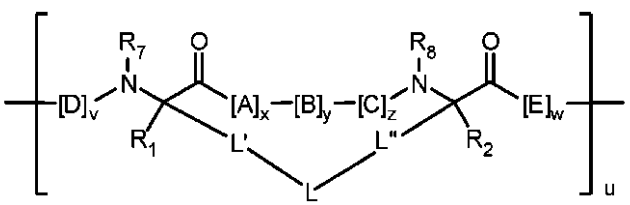
他の実施形態では、第１のＣαから第２のＣαまでを測定した、大環状分子を形成するリンカーＬの長さは、必ずしも限定されないが第１のＣαと第２のＣαの間のものを含むペプチド模倣大環状分子の残基によって形成されたα－ヘリックスなどの、所望の二次ペプチド構造を安定化するように選択される。

【０３６２】

一部の実施形態では、式（Ｉ）のペプチド模倣大環状分子は、式（Ｉａ）

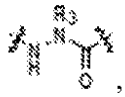
【化２４】





式 (Ia)

（式中、
－各Ａ、Ｃ、Ｄ、およびＥは、独立に、天然もしくは非天然アミノ酸またはアミノ酸類似体であり、
－各Ｂは、独立に、天然もしくは非天然アミノ酸、アミノ酸類似体、
【化２５】


,

、［－ＮＨ－Ｌ$_3$－ＣＯ－］、［－ＮＨ－Ｌ$_3$－ＳＯ$_2$－］、または［－ＮＨ－Ｌ$_3$－］であり、
－各Ｌは、独立に、大環状分子を形成するリンカーであり、
－各Ｌ’は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレンもしくはヘテロアリーレンであるか（それぞれＲ$_5$により任意選択で置換されている）、または結合であるか、またはＲ$_1$およびＲ$_1$とＬ’の両方が結合する原子と一緒になって、環を形成し、
－各Ｌ’’は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレンもしくはヘテロアリーレンであるか（それぞれＲ$_5$により任意選択で置換されている）、または結合であるか、またはＲ$_2$およびＲ$_2$とＬ’’の両方が結合する原子と一緒になって、環を形成し、
－各Ｒ$_1$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（非置換であるか、またはハロ－で置換されている）、またはＬ’およびＲ$_1$とＬ’の両方が結合する原子と一緒になって、環を形成し、
－各Ｒ$_2$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（非置換であるか、またはハロ－で置換されている）、またはＬ’’およびＲ$_2$とＬ’’の両方が結合する原子と一緒になって、環を形成し、
－各Ｒ$_3$は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり（Ｒ$_5$により任意選択で置換されている）、
－各Ｌ$_3$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－Ｒ$_4$－Ｋ－Ｒ$_4$－］$_n$であり、それぞれＲ$_5$により任意選択で置換されており、
－各Ｒ$_4$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、
－各Ｋは、独立に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＣＯ、ＣＯ$_2$、またはＣＯＮＲ$_3$であり、
－ｎは、１～５の整数であり、
－各Ｒ$_5$は、独立に、ハロゲン、アルキル、－ＯＲ$_6$、－Ｎ（Ｒ$_6$）$_2$、－ＳＲ$_6$、－ＳＯＲ$_6$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_6$、－ＣＯ$_2$Ｒ$_6$、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各Ｒ$_6$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各Ｒ$_7$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（Ｒ$_5$により任意選択で置換されている）、またはＤ残基を有する環式構造の一部であり、
－各Ｒ$_8$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（Ｒ$_5$により任意選択で置換されている）、または

Ｅ残基を有する環式構造の一部であり、
－各ｖおよびｗは、独立に、１～１０００、例えば１～５００、１～２００、１～１００、１～５０、１～４０、１～２５、１～２０、１～１５、または１～１０の整数であり、
－各ｘ、ｙおよびｚは、独立に、０～１０の整数であり、例えばｘ＋ｙ＋ｚは、２、３、または６であり、
－ｕは、１～１０、例えば１～５、１～３、または１～２の整数である）
を有する。

【０３６３】

一部の実施形態では、Ｌは、式－Ｌ$_1$－Ｌ$_2$－の大環状分子を形成するリンカーである。一部の実施形態では、各Ｌ$_1$およびＬ$_2$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－Ｒ$_4$－Ｋ－Ｒ$_4$－］$_n$であり、それぞれＲ$_5$により任意選択で置換されており、各Ｒ$_4$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、各Ｋは、独立に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＣＯ、ＣＯ$_2$、またはＣＯＮＲ$_3$であり、ｎは、１～５の整数である。

【０３６４】

一例では、Ｒ$_1$およびＲ$_2$の少なくとも１つは、非置換であるか、またはハロ－で置換されているアルキルである。別の例では、Ｒ$_1$およびＲ$_2$は共に、独立に、非置換であるか、またはハロ－で置換されているアルキルである。一部の実施形態では、Ｒ$_1$およびＲ$_2$の少なくとも１つは、メチルである。他の実施形態では、Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、メチルである。

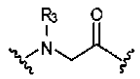
【０３６５】

一部の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚは、少なくとも２である。他の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚは、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０である。大環状分子または大環状分子前駆体におけるＡ、Ｂ、Ｃ、ＤまたはＥは、出現するごとに独立に選択される。例えば、式［Ａ］$_x$（ｘが３である場合）によって表される配列は、アミノ酸が同一でない、例えばＧｌｎ－Ａｓｐ－Ａｌａである実施形態、ならびにアミノ酸が同一である、例えばＧｌｎ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎである実施形態を包含する。このことは、示されている範囲内のｘ、ｙ、またはｚのいずれの値にも適用される。同様に、ｕが１を超える場合、各化合物は、同じかまたは異なっているペプチド模倣大環状分子を包含し得る。例えば、化合物は、異なるリンカーの長さまたは化学的組成を含むペプチド模倣大環状分子を含むことができる。

【０３６６】

一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、ヘリックスである二次構造を含み、Ｒ$_8$は－Ｈであり、ヘリックス内に水素結合を生じる。一部の実施形態では、Ａ、Ｂ、Ｃ、ＤまたはＥの少なくとも１つは、α，α－二置換アミノ酸である。一例では、Ｂは、α，α－二置換アミノ酸である。例えば、Ａ、Ｂ、Ｃ、ＤまたはＥの少なくとも１つは、２－アミノイソ酪酸である。他の実施形態では、Ａ、Ｂ、Ｃ、ＤまたはＥの少なくとも１つは、

【化２６】

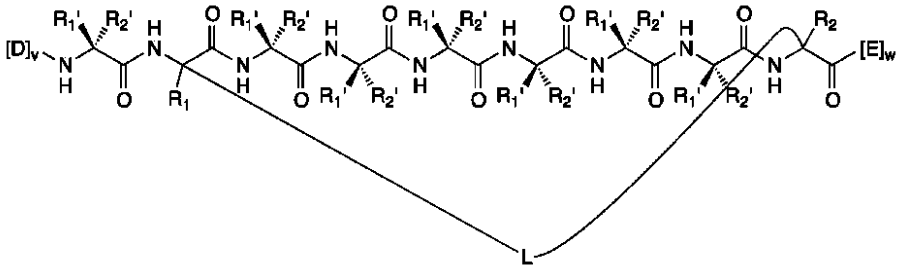


である。

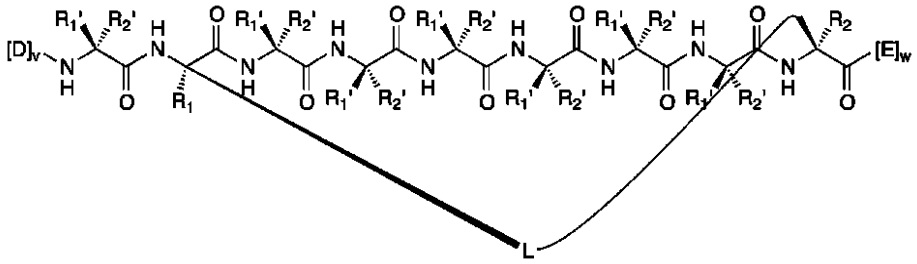
【０３６７】

他の実施形態では、第１のＣαから第２のＣαまでを測定した、大環状分子を形成するリンカーＬの長さは、必ずしも限定されないが第１のＣαと第２のＣαの間にあるものを含むペプチド模倣大環状分子の残基によって形成されたヘリックスなどの、所望の二次ペプチド構造を安定化するように選択される。

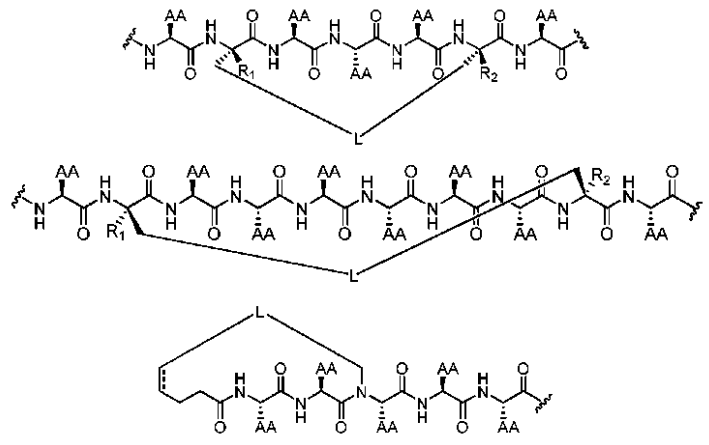
【０３６８】
一実施形態では、式（Ｉ）のペプチド模倣大環状分子は、
【化２７】



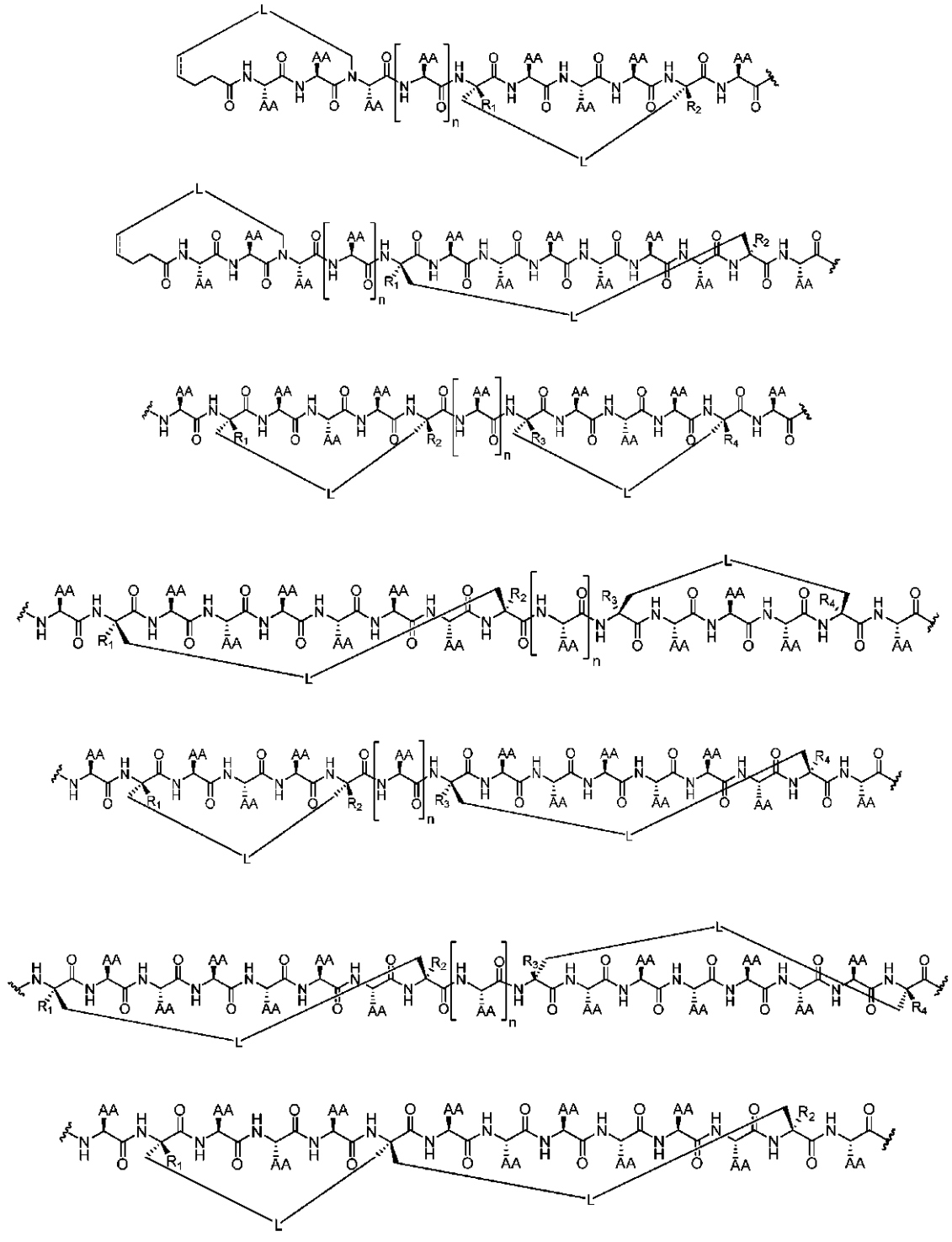
であり、式中、各Ｒ１およびＲ２は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである（非置換であるか、またはハロ－で置換されている）。
【０３６９】
関係する実施形態では、式（Ｉ）のペプチド模倣大環状分子は、
【化２８】



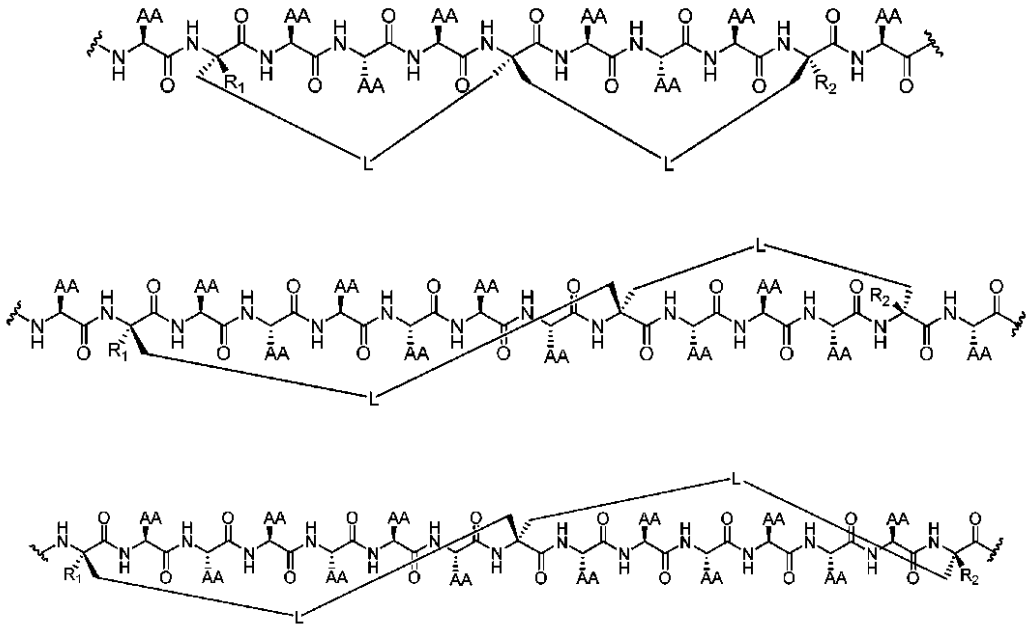
であり、式中、各Ｒ１’およびＲ２’は、独立に、アミノ酸である。
【０３７０】
他の実施形態では、式（Ｉ）のペプチド模倣大環状分子は、以下に示す式
【化２９】



【化３０】



【化３１】



（式中、「ＡＡ」は、任意の天然または非天然アミノ酸側鎖を表し、

【化３２】



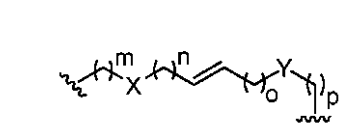
は、上で定義の［Ｄ］ｖ、［Ｅ］ｗであり、ｎは、０～２０、５０、１００、２００、３００、４００または５００の整数である）

のいずれかの化合物である。一部の実施形態では、ｎは、０である。他の実施形態では、ｎは、５０未満である。

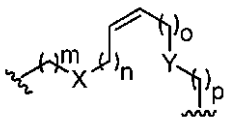
【０３７１】

大環状分子を形成するリンカーＬの例示的な実施形態は、以下に示される。

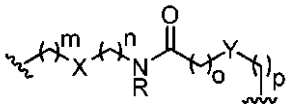
【化３３】



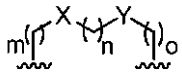
式中、X, Y = -CH_2-, O, S, またはNH
m, n, o, p = 0-10



式中、X, Y = -CH_2-, O, S, またはNH
m, n, o, p = 0-10



式中、X, Y = -CH_2-, O, S, またはNH
m, n, o, p = 0-10
R = H,アルキル,他の置換基



式中、X, Y = -CH_2-, O, S, またはNH
m, n, o = 0-10

【０３７２】

他の実施形態では、式Ｉの化合物のＤおよび／またはＥは、細胞の取込みを容易にするためにさらに修飾される。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子を脂質化またはＰＥＧ化すると、細胞の取込みが容易になり、バイオアベイラビリティが増大し、血液循環が増大し、薬物動態が変わり、免疫原性が低下し、かつ／または必要な投与頻度が低下する。

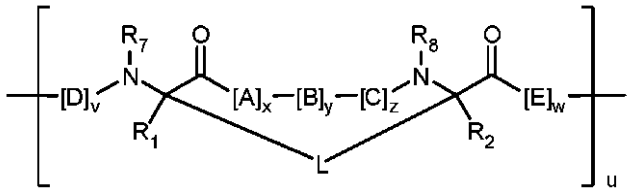
【０３７３】

他の実施形態では、式Ｉの化合物の［Ｄ］および［Ｅ］の少なくとも１つは、追加の大環状分子を形成するリンカーを含む部分を表し、したがってペプチド模倣大環状分子は、大環状分子を形成する少なくとも２つのリンカーを含む。特定の一実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、大環状分子を形成する２つのリンカーを含む。一実施形態では、ｕは、２である。

【０３７４】

一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、式（Ｉ）

【化３４】



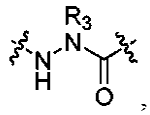
式 (I)

（式中、

－各Ａ、Ｃ、Ｄ、およびＥは、独立に、天然もしくは非天然アミノ酸またはアミノ酸類似体であり、

－各Ｂは、独立に、天然もしくは非天然アミノ酸、アミノ酸類似体、

【化３５】



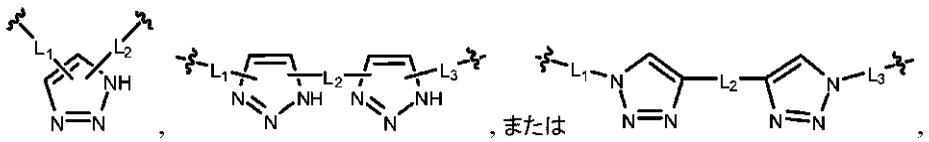
、［－ＮＨ－Ｌ$_3$－ＣＯ－］、［－ＮＨ－Ｌ$_3$－ＳＯ$_2$－］、または［－ＮＨ－Ｌ$_3$－］であり、

－各Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（非置換であるか、またはハロ－で置換されている）、またはＲ$_1$およびＲ$_2$の少なくとも１つは、前記ＤもしくはＥアミノ酸の１つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーＬ’を形成し、

－各Ｒ$_3$は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり（Ｒ$_5$により任意選択で置換されている）、

－各ＬおよびＬ’は、独立に、式

【化３６】



の大環状分子を形成するリンカーであり、

各Ｌ$_1$、Ｌ$_2$およびＬ$_3$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－Ｒ$_4$－Ｋ－Ｒ$_4$－］$_n$であり、それぞれＲ$_5$により任意選択で置換されており、

－各Ｒ$_4$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

－各Kは、独立に、O、S、SO、SO_2、CO、CO_2、または$CONR_3$であり、
－各R_5は、独立に、ハロゲン、アルキル、$-OR_6$、$-N(R_6)_2$、$-SR_6$、$-SOR_6$、$-SO_2R_6$、$-CO_2R_6$、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各R_6は、独立に、－H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各R_7は、独立に、－H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（R_5により任意選択で置換されている）、またはD残基を有する環式構造の一部であり、
－各R_8は、独立に、－H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（R_5により任意選択で置換されている）、またはE残基を有する環式構造の一部であり、
－各ｖおよびｗは、独立に、１～１０００の整数であり、
－各ｘ、ｙおよびｚは、独立に、０～１０の整数であり、
－ｕは、１～１０の整数であり、
－ｎは、１～５の整数である）
を有する。

【０３７５】

一例では、R_1およびR_2の少なくとも１つは、非置換であるか、またはハロ－で置換されているアルキルである。別の例では、R_1およびR_2は共に、独立に、非置換であるか、またはハロ－で置換されているアルキルである。一部の実施形態では、R_1およびR_2の少なくとも１つは、メチルである。他の実施形態では、R_1およびR_2は、メチルである。

【０３７６】

一部の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚは、少なくとも２である。他の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚは、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０である。大環状分子または大環状分子前駆体におけるA、B、C、DまたはEは、出現するごとに独立に選択される。例えば、式$[A]_x$（ｘが３である場合）によって表される配列は、アミノ酸が同一でない、例えばＧｌｎ－Ａｓｐ－Ａｌａである実施形態、ならびにアミノ酸が同一である、例えばＧｌｎ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎである実施形態を包含する。このことは、示されている範囲内のｘ、ｙ、またはｚのいずれの値にも適用される。

【０３７７】

一部の実施形態では、Eによって表される最初の２つのアミノ酸のそれぞれは、無電荷側鎖または負電荷側鎖を含む。一部の実施形態では、Eによって表される最初の３つのアミノ酸のそれぞれは、無電荷側鎖または負電荷側鎖を含む。一部の実施形態では、Eによって表される最初の４つのアミノ酸のそれぞれは、無電荷側鎖または負電荷側鎖を含む。一部の実施形態では、Eによって表される$Xaa_{1\ 3}$に関してｉ＋１、ｉ＋２、ｉ＋３、ｉ＋４、ｉ＋５、および／またはｉ＋６であるアミノ酸の１つまたは複数またはそれぞれは、無電荷側鎖または負電荷側鎖を含む。

【０３７８】

一部の実施形態では、Eによって表される第１のC末端アミノ酸および／または第２のC末端アミノ酸は、疎水性側鎖を含む。例えば、Eによって表される第１のC末端アミノ酸および／または第２のC末端アミノ酸は、疎水性側鎖、例えば小さい疎水性側鎖を含む。一部の実施形態では、Eによって表される第１のC末端アミノ酸、第２のC末端アミノ酸、および／または第３のC末端アミノ酸は、疎水性側鎖を含む。例えば、Eによって表される第１のC末端アミノ酸、第２のC末端アミノ酸、および／または第３のC末端アミノ酸は、疎水性側鎖、例えば小さい疎水性側鎖を含む。一部の実施形態では、Eによって表される$Xaa_{1\ 3}$に関してｉ＋１、ｉ＋２、ｉ＋３、ｉ＋４、ｉ＋５、および／または

ｉ＋６であるアミノ酸の１つまたは複数またはそれぞれは、無電荷側鎖または負電荷側鎖を含む。

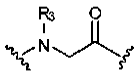
【０３７９】

一部の実施形態では、ｗは、１～１０００である。例えば、Ｅによって表される第１のアミノ酸は、小さい疎水性側鎖を含む。一部の実施形態では、ｗは、２～１０００である。例えば、Ｅによって表される第２のアミノ酸は、小さい疎水性側鎖を含む。一部の実施形態では、ｗは、３～１０００である。例えば、Ｅによって表される第３のアミノ酸は、小さい疎水性側鎖を含む。例えば、Ｅによって表される第３のアミノ酸は、小さい疎水性側鎖を含む。一部の実施形態では、ｗは、４～１０００である。一部の実施形態では、ｗは、５～１０００である。一部の実施形態では、ｗは、６～１０００である。一部の実施形態では、ｗは、７～１０００である。一部の実施形態では、ｗは、８～１０００である。

【０３８０】

一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、ヘリックスである二次構造を含み、R_8は－Ｈであり、ヘリックス内に水素結合を生じる。一部の実施形態では、Ａ、Ｂ、Ｃ、ＤまたはＥの少なくとも１つは、α，α－二置換アミノ酸である。一例では、Ｂは、α，α－二置換アミノ酸である。例えば、Ａ、Ｂ、Ｃ、ＤまたはＥの少なくとも１つは、２－アミノイソ酪酸である。他の実施形態では、Ａ、Ｂ、Ｃ、ＤまたはＥの少なくとも１つは、

【化３７】



である。

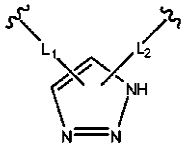
【０３８１】

他の実施形態では、第１のＣαから第２のＣαまでを測定した、大環状分子を形成するリンカーＬの長さは、必ずしも限定されないが第１のＣαと第２のＣαの間のものを含むペプチド模倣大環状分子の残基によって形成されたヘリックスなどの、所望の二次ペプチド構造を安定化するように選択される。

【０３８２】

一部の実施形態では、Ｌは、式

【化３８】

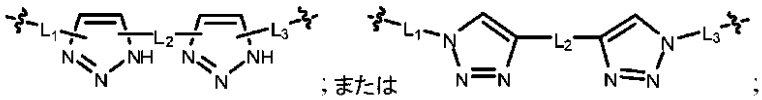


の大環状分子を形成するリンカーである。

【０３８３】

一部の実施形態では、Ｌは、式

【化３９】

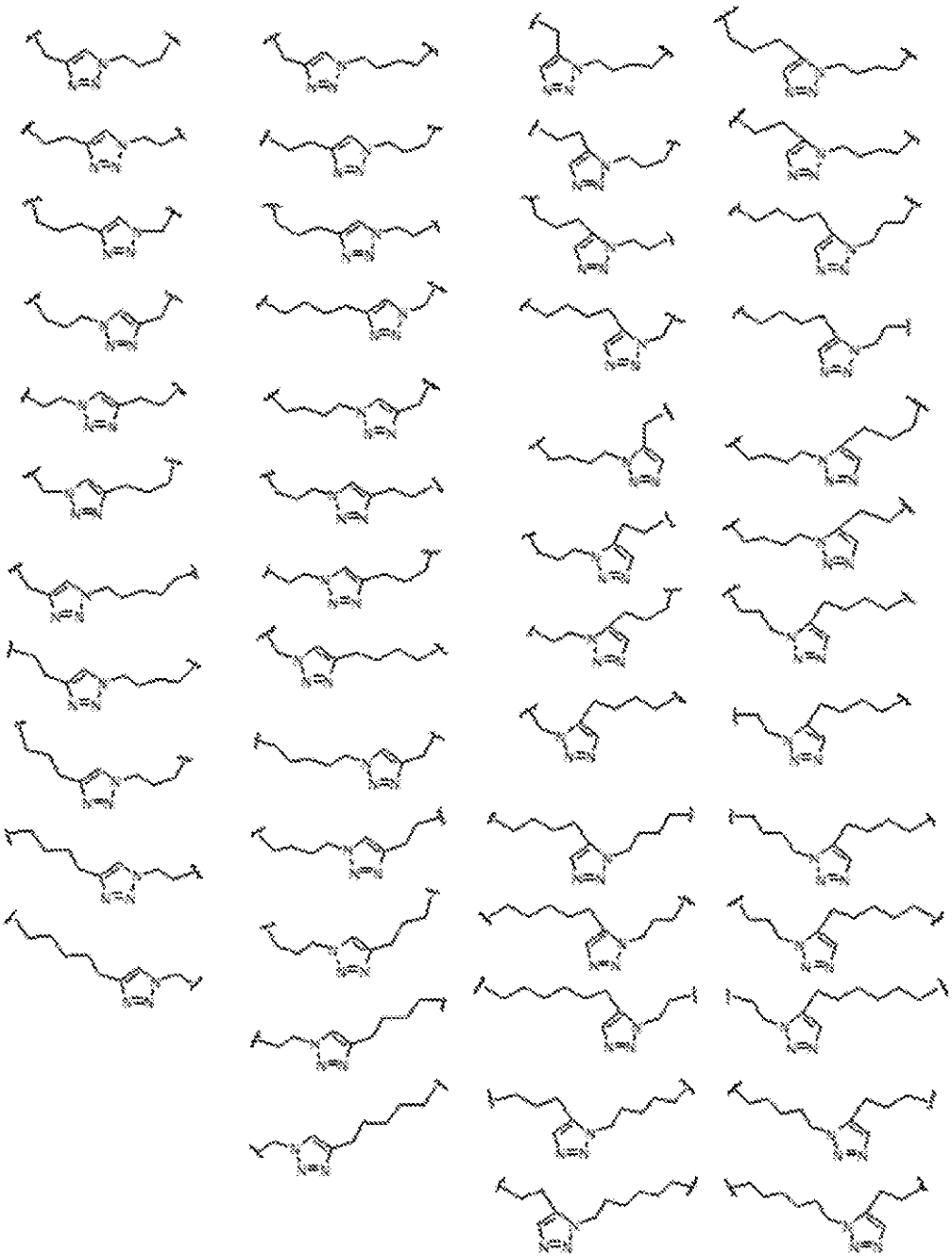


の大環状分子を形成するリンカーまたはその互変異性体である。

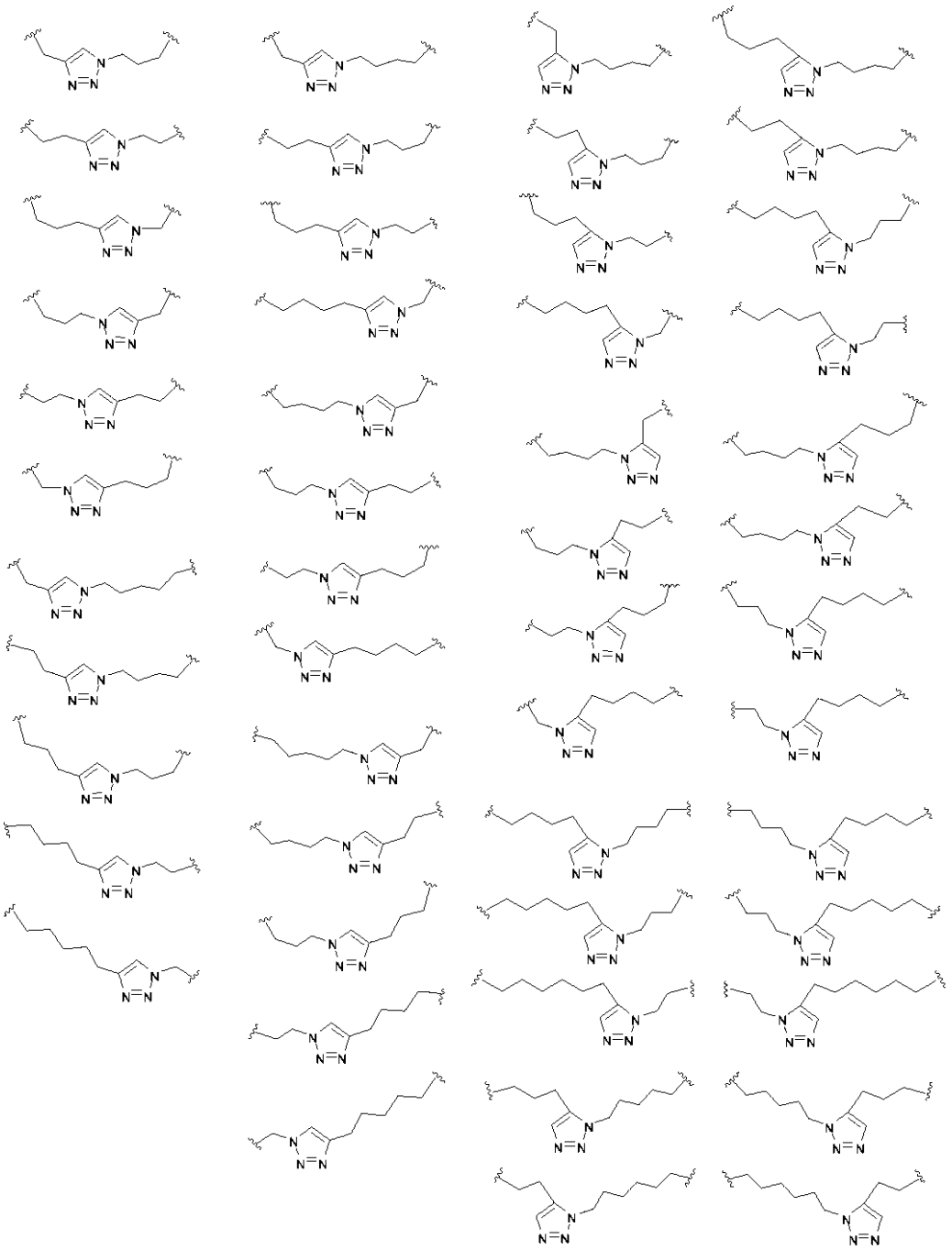
【０３８４】

大環状分子を形成するリンカーＬの例示的な実施形態を、以下に示す。

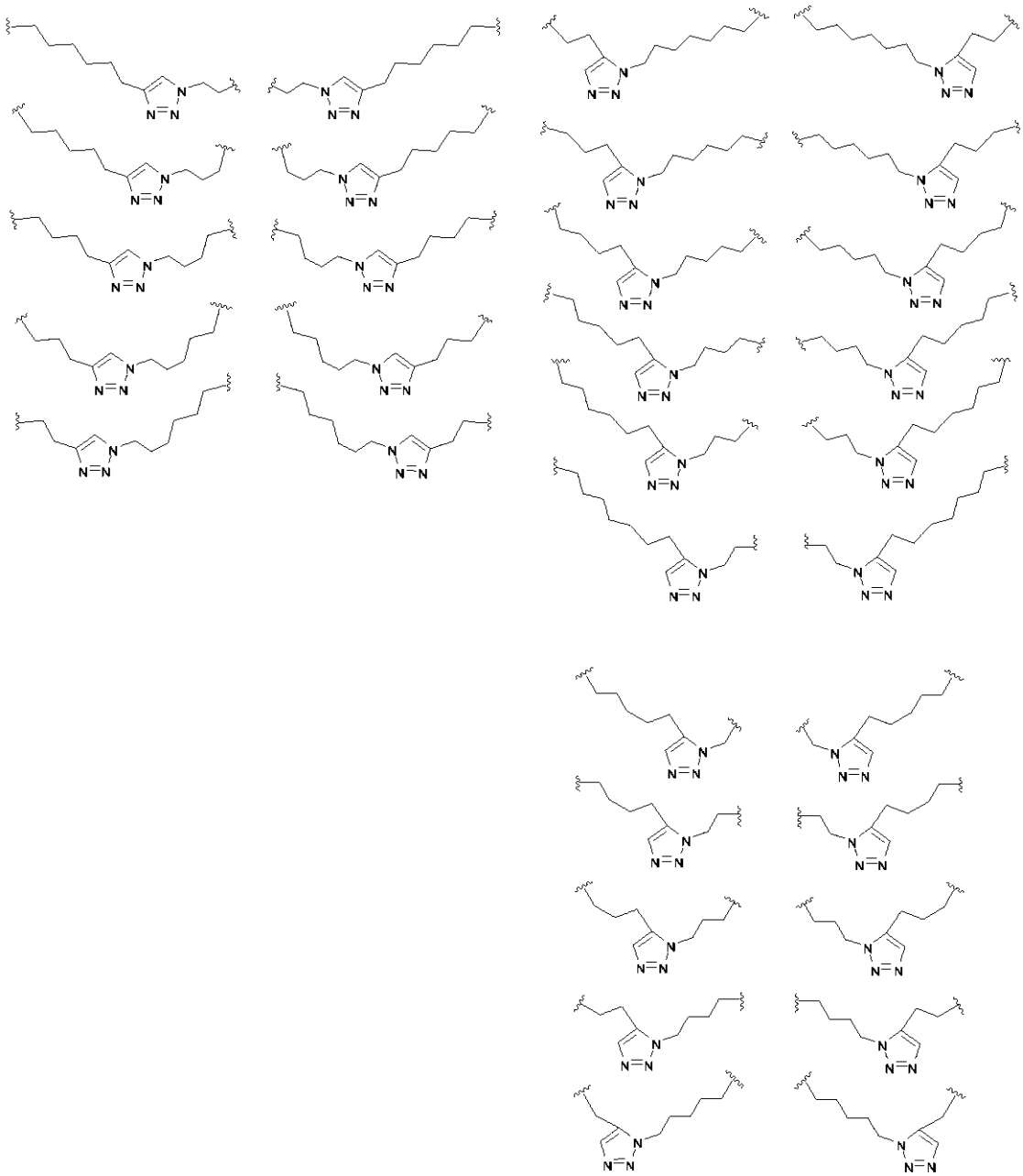
【化４０】



【化４１】



【化４２】



【０３８５】

トリアゾールクロスリンカーの形成に使用されるアミノ酸は、以下に示される凡例に従って表される。各アミノ酸のアルファ位における立体化学は、別段指定されない限りＳである。アジドアミノ酸では、示されている炭素原子の数は、アルファ炭素と末端アジドの間のメチレン単位の数を指す。アルキンアミノ酸では、示されている炭素原子の数は、アルファ位とトリアゾール部分の間のメチレン単位の数に、アルキンから導出されたトリアゾール基内の２つの炭素原子を加算したものである。

＄５ａ５　アルファ－Ｍｅ　アルキン１，５トリアゾール（５個の炭素）
＄５ｎ３　アルファ－Ｍｅ　アジド１，５トリアゾール（３個の炭素）
＄４ｒｎ６　アルファ－Ｍｅ　Ｒ－アジド１，４トリアゾール（６個の炭素）
＄４ａ５　アルファ－Ｍｅ　アルキン１，４トリアゾール（５個の炭素）

【０３８６】

一部の実施形態では、本明細書に記載の大環状分子を形成するリンカーのいずれかは、表１、表１ａ、表１ｂ、または表１ｃに示されている配列のいずれか、および本明細書に

示されているＲ－置換基のいずれかとの任意の組合せで使用することができる。

【０３８７】

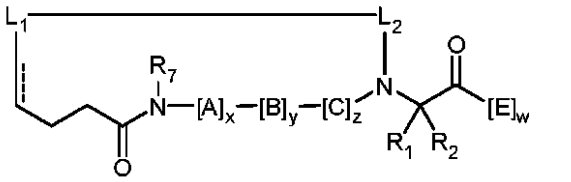
一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、少なくとも１つのα－ヘリックスモチーフを含む。例えば、式Ｉの化合物のＡ、Ｂおよび／またはＣは、１つまたは複数のα－ヘリックスを含む。一般的に、α－ヘリックスは、１ターン当たり３～４個のアミノ酸残基を含む。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子のα－ヘリックスは、１～５ターンを含み、したがって３～２０個のアミノ酸残基を含む。特定の実施形態では、α－ヘリックスは、１ターン、２ターン、３ターン、４ターン、または５ターンを含む。一部の実施形態では、大環状分子を形成するリンカーは、ペプチド模倣大環状分子内に含まれるα－ヘリックスモチーフを安定化する。したがって、一部の実施形態では、第１のＣαから第２のＣαまでの大環状分子を形成するリンカーＬの長さは、α－ヘリックスの安定性を増大するように選択される。一部の実施形態では、大環状分子を形成するリンカーは、１ターン～５ターンのα－ヘリックスをスパンする。一部の実施形態では、大環状分子を形成するリンカーは、およそ１ターン、２ターン、３ターン、４ターン、または５ターンのα－ヘリックスをスパンする。一部の実施形態では、大環状分子を形成するリンカーの長さは、α－ヘリックス１ターン当たりおよそ５Å～９Åであり、またはα－ヘリックス１ターン当たりおよそ６Å～８Åである。大環状分子を形成するリンカーが、α－ヘリックスのおよそ１ターンをスパンする場合、長さは、およそ５個の炭素－炭素結合～１３個の炭素－炭素結合、およそ７個の炭素－炭素結合～１１個の炭素－炭素結合、またはおよそ９個の炭素－炭素結合に等しい。大環状分子を形成するリンカーが、α－ヘリックスのおよそ２ターンをスパンする場合、長さは、およそ８個の炭素－炭素結合～１６個の炭素－炭素結合、およそ１０個の炭素－炭素結合～１４個の炭素－炭素結合、またはおよそ１２個の炭素－炭素結合に等しい。大環状分子を形成するリンカーが、α－ヘリックスのおよそ３ターンをスパンする場合、長さは、およそ１４個の炭素－炭素結合～２２個の炭素－炭素結合、およそ１６個の炭素－炭素結合～２０個の炭素－炭素結合、またはおよそ１８個の炭素－炭素結合に等しい。大環状分子を形成するリンカーが、α－ヘリックスのおよそ４ターンをスパンする場合、長さは、およそ２０個の炭素－炭素結合～２８個の炭素－炭素結合、およそ２２個の炭素－炭素結合～２６個の炭素－炭素結合、またはおよそ２４個の炭素－炭素結合に等しい。大環状分子を形成するリンカーが、α－ヘリックスのおよそ５ターンをスパンする場合、長さは、およそ２６個の炭素－炭素結合～３４個の炭素－炭素結合、およそ２８個の炭素－炭素結合～３２個の炭素－炭素結合、またはおよそ３０個の炭素－炭素結合に等しい。大環状分子を形成するリンカーが、α－ヘリックスのおよそ１ターンをスパンする場合、連結は、およそ４個の原子～１２個の原子、およそ６個の原子～１０個の原子、またはおよそ８個の原子を含有する。大環状分子を形成するリンカーが、α－ヘリックスのおよそ２ターンをスパンする場合、連結は、およそ７個の原子～１５個の原子、およそ９個の原子～１３個の原子、またはおよそ１１個の原子を含有する。大環状分子を形成するリンカーが、α－ヘリックスのおよそ３ターンをスパンする場合、連結は、およそ１３個の原子～２１個の原子、およそ１５個の原子～１９個の原子、またはおよそ１７個の原子を含有する。大環状分子を形成するリンカーが、α－ヘリックスのおよそ４ターンをスパンする場合、連結は、およそ１９個の原子～２７個の原子、およそ２１個の原子～２５個の原子、またはおよそ２３個の原子を含有する。大環状分子を形成するリンカーが、α－ヘリックスのおよそ５ターンをスパンする場合、連結は、およそ２５個の原子～３３個の原子、およそ２７個の原子～３１個の原子、またはおよそ２９個の原子を含有する。大環状分子を形成するリンカーが、α－ヘリックスのおよそ１ターンをスパンする場合、得られる大環状分子は、およそ１７員～２５員、およそ１９員～２３員、またはおよそ２１員を含有する環を形成する。大環状分子を形成するリンカーが、α－ヘリックスのおよそ２ターンをスパンする場合、得られる大環状分子は、およそ２９員～３７員、およそ３１員～３５員、またはおよそ３３員を含有する環を形成する。大環状分子を形成するリンカーが、α－ヘリックスのおよそ３ターンをスパンする場合、得られる大環状分子は、およそ４４員～５２員、およそ４６員～５０員、またはおよそ４８

員を含有する環を形成する。大環状分子を形成するリンカーが、α－ヘリックスのおよそ４ターンをスパンする場合、得られる大環状分子は、およそ５９員～６７員、およそ６１員～６５員、またはおよそ６３員を含有する環を形成する。大環状分子を形成するリンカーが、α－ヘリックスのおよそ５ターンをスパンする場合、得られる大環状分子は、およそ７４員～８２員、およそ７６員～８０員、またはおよそ７８員を含有する環を形成する。

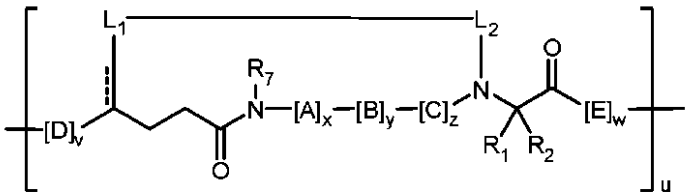
【０３８８】

他の実施形態では、式（ＩＩ）または（ＩＩａ）のペプチド模倣大環状分子

【化４３】



式 (II)



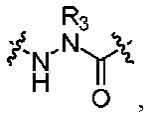
式 (IIa)

（式中、

－各Ａ、Ｃ、Ｄ、およびＥは、独立に、天然もしくは非天然アミノ酸またはアミノ酸類似体であり、末端ＤおよびＥは、任意選択で独立に、キャッピング基を含み、

－各Ｂは、独立に、天然もしくは非天然アミノ酸、アミノ酸類似体、

【化４４－１】



、［－ＮＨ－Ｌ$_3$－ＣＯ－］、［－ＮＨ－Ｌ$_3$－ＳＯ$_2$－］、または［－ＮＨ－Ｌ$_3$－］であり、

－各Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（非置換であるか、またはハロ－で置換されている）、またはＲ$_1$およびＲ$_2$の少なくとも１つは、前記ＤもしくはＥアミノ酸の１つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーＬ’を形成し、

－各Ｒ$_3$は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり（Ｒ$_5$により任意選択で置換されている）、

－各ＬおよびＬ’は、式－Ｌ$_1$－Ｌ$_2$－の大環状分子を形成するリンカーであり、

－各Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、およびＬ$_3$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－Ｒ$_4$－Ｋ－Ｒ$_4$－］$_n$であり、それぞれＲ$_5$により任意選択で置換されており、

－各Ｒ$_4$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

－各Ｋは、独立に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＣＯ、ＣＯ$_2$、またはＣＯＮＲ$_3$であり、

－各Ｒ$_5$は、独立に、ハロゲン、アルキル、－ＯＲ$_6$、－Ｎ（Ｒ$_6$）$_2$、－ＳＲ$_6$、－Ｓ

ＯＲ$_6$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_6$、－ＣＯ$_2$Ｒ$_6$、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各Ｒ$_6$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各Ｒ$_7$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり（Ｒ$_5$により任意選択で置換されている）、
－各ｖおよびｗは、独立に、１～１０００の整数であり、
－ｕは、１～１０の整数であり、
－各ｘ、ｙ、およびｚは、独立に、０～１０の整数であり、
ｎは、１～５の整数である）
が提供される。

【０３８９】

一例では、Ｌ１およびＬ２は、単独でもまたは組合せでも、トリアゾールまたはチオエーテルを形成しない。

【０３９０】

一例では、Ｒ１およびＲ２の少なくとも１つは、非置換であるか、またはハロ－で置換されているアルキルである。別の例では、Ｒ１およびＲ２の両方は、独立に、非置換であるか、またはハロ－で置換されているアルキルである。一部の実施形態では、Ｒ１およびＲ２の少なくとも１つは、メチルである。他の実施形態では、Ｒ１およびＲ２は、メチルである。

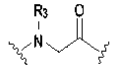
【０３９１】

一部の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚは、少なくとも１である。他の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚは、少なくとも２である。他の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚは、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０である。大環状分子または大環状分子前駆体におけるＡ、Ｂ、Ｃ、ＤまたはＥは、出現するごとに独立に選択される。例えば、式［Ａ］ｘ（ｘが３である場合）によって表される配列は、アミノ酸が同一でない、例えばＧｌｎ－Ａｓｐ－Ａｌａである実施形態、ならびにアミノ酸が同一である、例えばＧｌｎ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎである実施形態を包含する。このことは、示されている範囲内のｘ、ｙ、またはｚのいずれの値にも適用される。

【０３９２】

一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、α－ヘリックスである二次構造を含み、Ｒ８は－Ｈであり、ヘリックス内に水素結合を生じる。一部の実施形態では、Ａ、Ｂ、Ｃ、ＤまたはＥの少なくとも１つは、α，α－二置換アミノ酸である。一例では、Ｂは、α，α－二置換アミノ酸である。例えば、Ａ、Ｂ、Ｃ、ＤまたはＥの少なくとも１つは、２－アミノイソ酪酸である。他の実施形態では、Ａ、Ｂ、Ｃ、ＤまたはＥの少なくとも１つは、

【化４４－２】



である。

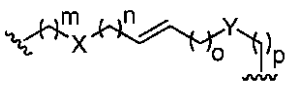
【０３９３】

他の実施形態では、第１のＣαから第２のＣαまでを測定した、大環状分子を形成するリンカーＬの長さは、必ずしも限定されないが第１のＣαと第２のＣαの間のものを含むペプチド模倣大環状分子の残基によって形成されたα－ヘリックスなどの、所望の二次ペプチド構造を安定化するように選択される。

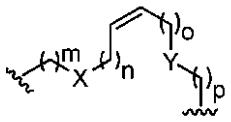
【０３９４】

大環状分子を形成するリンカー－Ｌ$_1$－Ｌ$_2$－の例示的な実施形態を、以下に示す。

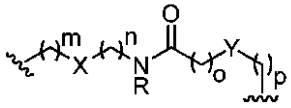
【化４５】



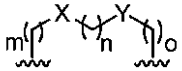
式中、X, Y = -CH_2-, O, S, または NH
m, n, o, p = 0-10



式中、X, Y = -CH_2-, O, S, または NH
m, n, o, p = 0-10



式中、X, Y = -CH_2-, O, S,または NH
m, n, o, p = 0-10
R = H,アルキル,他の置換基

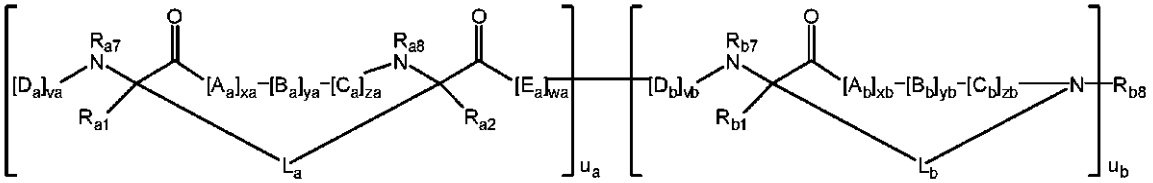


式中、X, Y = -CH_2-, O, S,または NH
m, n, o = 0-10

【０３９５】

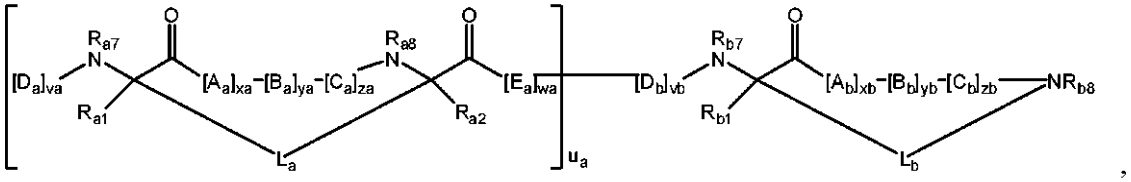
一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、式（ＩＩＩ）または式（ＩＩＩａ）

【化４６】



式 (III)

または



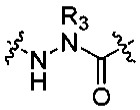
式 (IIIa)

（式中、

－各A_a、C_a、D_a、E_a、A_b、C_b、およびD_bは、独立に、天然もしくは非天然アミノ酸またはアミノ酸類似体であり、

－各B_aおよびB_bは、独立に、天然もしくは非天然アミノ酸、アミノ酸類似体、

【化４７】



、［－ＮＨ－L_4－ＣＯ－］、［－ＮＨ－L_4－SO_2－］、または［－ＮＨ－L_4－］であり、

－各R_{a1}は、独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（それらのいずれかは非置換であるか、または置換されている）、またはＨであるか、またはR_{a1}は、D_aもしくはE_aアミノ酸の１つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーＬ’を形成するか、またはL_aと一緒になって、非置換であるか、もしくは置換されている環を形成し、

－各R_{a2}は、独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロ

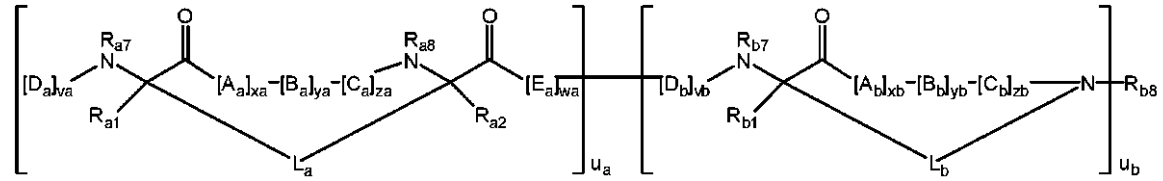
アルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（それらのいずれかは非置換であるか、または置換されている）、またはＨであるか、またはR_{a2}は、D_aもしくはE_aアミノ酸の１つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーＬ’を形成するか、またはL_aと一緒になって、非置換であるか、もしくは置換されている環を形成し、
－各R_{b1}は、独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（それらのいずれかは非置換であるか、または置換されている）、またはＨであるか、またはR_{b1}は、D_bアミノ酸の１つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーＬ’を形成するか、またはL_bと一緒になって、非置換であるか、もしくは置換されている環を形成し、
－各R_3は、独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアリールもしくはヘテロシクロアリールであるか（それらのいずれかは、非置換であるか、または置換されている）、またはＨであり、
－各L_aは、独立に、大環状分子を形成するリンカーであり、任意選択で、非置換であるか、または置換されているR_{a1}またはR_{a2}と環を形成し、
－各L_bは、独立に、大環状分子を形成するリンカーであり、任意選択で、非置換であるか、または置換されているR_{b1}と環を形成し、
－各Ｌ’は、独立に、大環状分子を形成するリンカーであり、
－各L_4は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、シクロアリーレン、ヘテロシクロアリーレン、または$[-R_4-K-R_4-]_n$であり、それらのいずれかは、非置換であるか、または置換されており、
－各R_4は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、それらのいずれかは、非置換であるか、または置換されており、
－各Ｋは、独立に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、ＣＯ、CO_2、OCO_2、NR_3、$CONR_3$、$OCONR_3$、OSO_2NR_3、NR_{3q}、$CONR_{3q}$、$OCONR_{3q}$、またはOSO_2NR_{3q}であり、各R_{3q}は、独立に、R_{a1}、R_{a2}、またはR_{b1}との結合点であり、
－R_{a7}は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリールもしくはヘテロシクロアリールであるか（それらのいずれかは、非置換であるか、または置換されている）、またはＨであるか、またはD_aアミノ酸を含む環式構造の一部であり、
－R_{b7}は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリールもしくはヘテロシクロアリールであるか（それらのいずれかは、非置換であるか、または置換されている）、またはＨであるか、またはD_bアミノ酸を含む環式構造の一部であり、
－R_{a8}は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリールもしくはヘテロシクロアリールであるか（それらのいずれかは、非置換であるか、または置換されている）、またはＨであるか、またはE_aアミノ酸を含む環式構造の一部であり、
－R_{b8}は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリールもしくはヘテロシクロアリールであるか（それらのいずれかは、非置換であるか、または置換されている）、またはＨであるか、または１～１０００アミノ酸残基のアミノ酸配列であり、
－各ｖａおよびｖｂは、独立に、０～１０００の整数であり、
－各ｗａおよびｗｂは、独立に、０～１０００の整数であり、

－各ｕａおよびｕｂは、独立に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり、ｕａ＋ｕｂは、少なくとも１であり、
－各ｘａおよびｘｂは、独立に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり、
－各ｙａおよびｙｂは、独立に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり、
－各ｚａおよびｚｂは、独立に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり、
－各ｎは、独立に、１、２、３、４、または５である）
または薬学的に許容されるその塩を有する。

【０３９６】

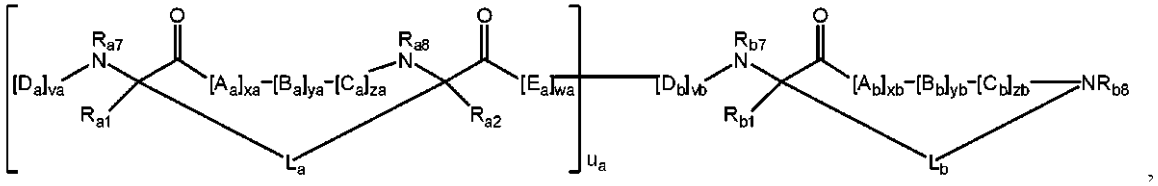
一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、式（ＩＩＩ）または式（ＩＩＩａ）

【化４８】



式 (III)

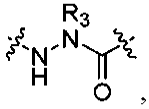
または



式 (IIIa)

（式中、
－各Ａ$_a$、Ｃ$_a$、Ｄ$_a$、Ｅ$_a$、Ａ$_b$、Ｃ$_b$、およびＤ$_b$は、独立に、天然もしくは非天然アミノ酸またはアミノ酸類似体（ａｎａｌｇｏ）であり、
－各Ｂ$_a$およびＢ$_b$は、独立に、天然もしくは非天然アミノ酸、アミノ酸類似体、

【化４９】



、［－ＮＨ－Ｌ$_4$－ＣＯ－］、［－ＮＨ－Ｌ$_4$－ＳＯ$_2$－］、または［－ＮＨ－Ｌ$_4$－］であり、
－各Ｒ$_{a1}$は、独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（それらのいずれかは非置換であるか、または置換されている）、またはＨであるか、またはＲ$_{a1}$は、Ｄ$_a$もしくはＥ$_a$アミノ酸の１つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーＬ’を形成するか、またはＬ$_a$と一緒になって、非置換であるか、もしくは置換されている環を形成し、
－各Ｒ$_{a2}$は、独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（それらのいずれかは非置換であるか、または置換されている）、またはＨであるか、またはＲ$_{a2}$は、Ｄ$_a$もしくはＥ$_a$アミノ酸の１つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーＬ’を形成するか、またはＬ$_a$と一緒になって、非置換であるか、もしくは置換されている環を形成し、

－各R_{b1}は、独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（それらのいずれかは非置換であるか、または置換されている）、またはＨであるか、またはR_{b1}は、D_bアミノ酸の１つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーＬ’を形成するか、L_bと一緒になって、非置換であるか、もしくは置換されている環を形成し、
－各R_3は、独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアリールもしくはヘテロシクロアリールであるか（それらのいずれかは、非置換であるか、またはR_5で置換されている）、またはＨであり、
－各L_aは、独立に、大環状分子を形成するリンカーであり、任意選択で、非置換であるか、または置換されているR_{a1}またはR_{a2}と環を形成し、
－各L_bは、独立に、大環状分子を形成するリンカーであり、任意選択で、非置換であるか、または置換されているR_{b1}と環を形成し、
－各Ｌ’は、独立に、大環状分子を形成するリンカーであり、
－各L_4は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、シクロアリーレン、ヘテロシクロアリーレン、または$[-R_4-K-R_4-]_n$であり、それらのいずれかは、非置換であるか、またはR_5で置換されており、
－各R_4は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、それらのいずれかは、非置換であるか、またはR_5で置換されており、
－各Ｋは、独立に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、ＣＯ、CO_2、OCO_2、NR_3、$CONR_3$、$OCONR_3$、OSO_2NR_3、NR_{3q}、$CONR_{3q}$、$OCONR_{3q}$、またはOSO_2NR_{3q}であり、各R_{3q}は、独立に、R_{a1}、R_{a2}、またはR_{b1}との結合点であり、
－各R_5は、独立に、ハロゲン、アルキル、$-OR_6$、$-N(R_6)_2$、$-SR_6$、$-SOR_6$、$-SO_2R_6$、$-CO_2R_6$、蛍光部分、放射性同位体、または治療剤であり、
－各R_6は、独立に、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各R_{a7}は、独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリールもしくはヘテロシクロアリールであるか（それらのいずれかは、非置換であるか、またはR_5で置換されている）、またはＨであるか、またはD_aアミノ酸を含む環式構造の一部であり、
－R_{b7}は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリールもしくはヘテロシクロアリールであるか（それらのいずれかは、非置換であるか、またはR_5で置換されている）、またはＨであるか、またはD_bアミノ酸を含む環式構造の一部であり、
－各R_{a8}は、独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリールもしくはヘテロシクロアリールであるか（それらのいずれかは、非置換であるか、またはR_5で置換されている）、またはＨであるか、またはE_aアミノ酸を含む環式構造の一部であり、
－R_{b8}は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリールもしくはヘテロシクロアリールであるか（それらのいずれかは、非置換であるか、またはR_5で置換されている）、またはＨであるか、または１～１０００アミノ酸残基のアミノ酸配

列であり、
－各ｖａおよびｖｂは、独立に、０～１０００の整数であり、
－各ｗａおよびｗｂは、独立に、０～１０００の整数であり、
－各ｕａおよびｕｂは、独立に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり、ｕａ＋ｕｂは、少なくとも１であり、
－各ｘａおよびｘｂは、独立に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり、
－各ｙａおよびｙｂは、独立に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり、
－各ｚａおよびｚｂは、独立に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり、
－各ｎは、独立に、１、２、３、４、または５である）
または薬学的に許容されるその塩を有する。

【０３９７】

一部の実施形態では、本発明のペプチド模倣大環状分子は、先に定義の式（式中、
－各L_aは、独立に、式－L_1－L_2－の大環状分子を形成するリンカーであり、任意選択で、非置換であるか、または置換されているR_{a1}またはR_{a2}と環を形成し、
－各L_bは、独立に、式－L_1－L_2－の大環状分子を形成するリンカーであり、任意選択で、非置換であるか、または置換されているR_{b1}と環を形成し、
－各Ｌ’は、独立に、式－L_1－L_2－の大環状分子を形成するリンカーであり、
－各L_1およびL_2は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、シクロアリーレン、ヘテロシクロアリーレン、または［－R_4－Ｋ－R_4－］$_n$であり、それらのいずれかは、非置換であるか、またはR_5で置換されており、
－各R_4は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、それらのいずれかは、非置換であるか、またはR_5で置換されており、
－各Ｋは、独立に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、ＣＯ、CO_2、OCO_2、NR_3、$CONR_3$、$OCONR_3$、OSO_2NR_3、NR_{3q}、$CONR_{3q}$、$OCONR_{3q}$、またはOSO_2NR_{3q}であり、各R_{3q}は、独立に、R_{a1}、R_{a2}、またはR_{b1}との結合点であり、
－各R_5は、独立に、ハロゲン、アルキル、－OR_6、－Ｎ（R_6）$_2$、－SR_6、－SOR_6、－SO_2R_6、－CO_2R_6、蛍光部分、放射性同位体、または治療剤であり、
－各R_6は、独立に、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体または治療剤である）
または薬学的に許容されるその塩を有する。

【０３９８】

一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、L_aおよびL_bの１つが、ビス－チオエーテルを含有する大環状分子を形成するリンカーである、先に定義の式を有する。一部の実施形態では、L_aおよびL_bの１つは、式－L_1－Ｓ－L_2－Ｓ－L_3－の大環状分子を形成するリンカーである。

【０３９９】

一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、L_aおよびL_bの１つが、ビス－スルホンを含有する大環状分子を形成するリンカーである、先に定義の式を有する。一部の実施形態では、L_aおよびL_bの１つは、式－L_1－SO_2－L_2－SO_2－L_3－の大環状分子を形成するリンカーである。

【０４００】

一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、L_aおよびL_bの１つが、ビス－スルホキシドを含有する大環状分子を形成するリンカーである、先に定義の式を有する。一

部の実施形態では、L_aおよびL_bの１つは、式－L_1－Ｓ（Ｏ）－L_2－Ｓ（Ｏ）－L_3－の大環状分子を形成するリンカーである。

【０４０１】

一部の実施形態では、本発明のペプチド模倣大環状分子は、１つまたは複数の二次構造を含む。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、α－ヘリックスである二次構造を含む。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、β－ヘアピンターンである二次構造を含む。

【０４０２】

一部の実施形態では、u_aは、０である。一部の実施形態では、u_aは、０であり、L_bは、α－ヘリカル二次構造を架橋する大環状分子を形成するリンカーである。一部の実施形態では、u_aは、０であり、L_bは、β－ヘアピン二次構造を架橋する大環状分子を形成するリンカーである。一部の実施形態では、u_aは、０であり、L_bは、α－ヘリカル二次構造を架橋する炭化水素を含有する大環状分子を形成するリンカーである。一部の実施形態では、u_aは、０であり、L_bは、β－ヘアピン二次構造を架橋する炭化水素を含有する大環状分子を形成するリンカーである。

【０４０３】

一部の実施形態では、u_bは、０である。一部の実施形態では、u_bは、０であり、L_aは、α－ヘリカル二次構造を架橋する大環状分子を形成するリンカーである。一部の実施形態では、u_bは、０であり、L_aは、β－ヘアピン二次構造を架橋する大環状分子を形成するリンカーである。一部の実施形態では、u_bは、０であり、L_aは、α－ヘリカル二次構造を架橋する炭化水素を含有する大環状分子を形成するリンカーである。一部の実施形態では、u_bは、０であり、L_aは、β－ヘアピン二次構造を架橋する炭化水素を含有する大環状分子を形成するリンカーである。

【０４０４】

一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、α－ヘリカル二次構造だけを含む。他の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、β－ヘアピン二次構造だけを含む。

【０４０５】

他の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、二次構造の組合せを含み、その二次構造は、α－ヘリカル構造およびβ－ヘアピン構造である。一部の実施形態では、L_aおよびL_bは、炭化水素、トリアゾール、または硫黄を含有する大環状分子を形成するリンカーの組合せである。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、L_aおよびL_bを含み、L_aは、β－ヘアピン構造を架橋する炭化水素を含有する大環状分子を形成するリンカーであり、L_bは、α－ヘリカル構造を架橋するトリアゾールを含有する大環状分子を形成するリンカーである。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、L_aおよびL_bを含み、L_aは、α－ヘリカル構造を架橋する炭化水素を含有する大環状分子を形成するリンカーであり、L_bは、β－ヘアピン構造を架橋するトリアゾールを含有する大環状分子を形成するリンカーである。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、L_aおよびL_bを含み、L_aは、α－ヘリカル構造を架橋するトリアゾールを含有する大環状分子を形成するリンカーであり、L_bは、β－ヘアピン構造を架橋する炭化水素を含有する大環状分子を形成するリンカーである。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、L_aおよびL_bを含み、L_aは、β－ヘアピン構造を架橋するトリアゾールを含有する大環状分子を形成するリンカーであり、L_bは、α－ヘリカル構造を架橋する炭化水素を含有する大環状分子を形成するリンカーである。

【０４０６】

一部の実施形態では、u_a+u_bは、少なくとも１である。一部の実施形態では、$u_a+u_b=2$である。

【０４０７】

一部の実施形態では、u_aは、１であり、u_bは、１であり、L_aは、α－ヘリカル二次構造を架橋するトリアゾールを含有する大環状分子を形成するリンカーであり、L_bは、α－ヘリカル構造を架橋する炭化水素を含有する大環状分子を形成するリンカーである

。一部の実施形態では、u_aは、１であり、u_bは、１であり、L_aは、α－ヘリカル二次構造を架橋するトリアゾールを含有する大環状分子を形成するリンカーであり、L_bは、β－ヘアピン構造を架橋する炭化水素を含有する大環状分子を形成するリンカーである。一部の実施形態では、u_aは、１であり、u_bは、１であり、L_aは、β－ヘアピン二次構造を架橋するトリアゾールを含有する大環状分子を形成するリンカーであり、L_bは、α－ヘリカル構造を架橋する炭化水素を含有する大環状分子を形成するリンカーである。一部の実施形態では、u_aは、１であり、u_bは、１であり、L_aは、β－ヘアピン二次構造を架橋するトリアゾールを含有する大環状分子を形成するリンカーであり、L_bは、β－ヘアピン構造を架橋する炭化水素を含有する大環状分子を形成するリンカーである。

【０４０８】

一部の実施形態では、u_aは、１であり、u_bは、１であり、L_aは、α－ヘリカル二次構造を架橋する炭化水素を含有する大環状分子を形成するリンカーであり、L_bは、α－ヘリカル二次構造を架橋するトリアゾールを含有する大環状分子を形成するリンカーである。一部の実施形態では、u_aは、１であり、u_bは、１であり、L_aは、α－ヘリカル二次構造を架橋する炭化水素を含有する大環状分子を形成するリンカーであり、L_bは、β－ヘアピン二次構造を架橋するトリアゾールを含有する大環状分子を形成するリンカーである。一部の実施形態では、u_aは、１であり、u_bは、１であり、L_aは、β－ヘアピン二次構造を架橋する炭化水素を含有する大環状分子を形成するリンカーであり、L_bは、α－ヘリカル二次構造を架橋するトリアゾールを含有する大環状分子を形成するリンカーである。一部の実施形態では、u_aは、１であり、u_bは、１であり、L_aは、β－ヘアピン二次構造を架橋する炭化水素を含有する大環状分子を形成するリンカーであり、L_bは、β－ヘアピン二次構造を架橋するトリアゾールを含有する大環状分子を形成するリンカーである。

【０４０９】

一部の実施形態では、u_aは、１であり、u_bは、１であり、L_aは、α－ヘリカル二次構造を伴う炭化水素を含有する大環状分子を形成するリンカーであり、L_bは、硫黄を含有する大環状分子を形成するリンカーである。一部の実施形態では、u_aは、１であり、u_bは、１であり、L_aは、β－ヘアピン二次構造を伴う炭化水素を含有する大環状分子を形成するリンカーであり、L_bは、硫黄を含有する大環状分子を形成するリンカーである。

【０４１０】

一部の実施形態では、u_aは、１であり、u_bは、１であり、L_aは、硫黄を含有する大環状分子を形成するリンカーであり、L_bは、α－ヘリカル二次構造を伴う炭化水素を含有する大環状分子を形成するリンカーである。一部の実施形態では、u_aは、１であり、u_bは、１であり、L_aは、硫黄を含有する大環状分子を形成するリンカーであり、L_bは、β－ヘアピン二次構造を伴う炭化水素を含有する大環状分子を形成するリンカーである。

【０４１１】

一部の実施形態では、u_aは、１であり、u_bは、１であり、L_aは、α－ヘリカル構造を架橋する炭化水素を含有する大環状分子を形成するリンカーであり、L_bは、α－ヘリカル構造を架橋する炭化水素を含有する大環状分子を形成するリンカーである。一部の実施形態では、u_aは、１であり、u_bは、１であり、L_aは、α－ヘリカル構造を架橋する炭化水素を含有する大環状分子を形成するリンカーであり、L_bは、β－ヘアピン構造を架橋する炭化水素を含有する大環状分子を形成するリンカーである。一部の実施形態では、u_aは、１であり、u_bは、１であり、L_aは、β－ヘアピン構造を架橋する炭化水素を含有する大環状分子を形成するリンカーであり、L_bは、α－ヘリカル構造を架橋する炭化水素を含有する大環状分子を形成するリンカーである。一部の実施形態では、u_aは、１であり、u_bは、１であり、L_aは、β－ヘアピン構造を架橋する炭化水素を含有する大環状分子を形成するリンカーであり、L_bは、β－ヘアピン構造を架橋する炭化

水素を含有する大環状分子を形成するリンカーである。

【０４１２】

一部の実施形態では、R_{b1}は、Ｈである。

【０４１３】

別段指定されない限り、任意の化合物（ペプチド模倣大環状分子、大環状分子前駆体、および他の組成物を含む）はまた、１つまたは複数の同位体的に富化された原子の存在だけが異なっている化合物を包含することを意味する。例えば、重水素もしくはトリチウムによって水素原子が置き換えられているか、または^{13}Ｃ－もしくは^{14}Ｃによって炭素原子が置き換えられていることを除いて、記載の構造を有する化合物が企図される。

【０４１４】

別段指定されない限り、任意の化合物（ペプチド模倣大環状分子、大環状分子前駆体、および他の組成物を含む）はまた、１つまたは複数の同位体的に富化された原子の存在だけが異なっている化合物を包含することを意味する。例えば、重水素もしくはトリチウムによって水素が置き換えられているか、または１３Ｃ－もしくは１４Ｃが富化された炭素によって炭素が置き換えられていることを除いて、記載の構造を有する化合物は、本発明の範囲に含まれる。

【０４１５】

一部の実施形態では、本明細書に開示の化合物は、このような化合物を構成する原子の１つまたは複数において、非天然の割合の原子の同位体を含有することができる。例えば、化合物は、例えばトリチウム（３Ｈ）、ヨウ素－１２５（１２５Ｉ）または炭素－１４（１４Ｃ）などの放射性同位体で放射標識することができる。他の実施形態では、１つまたは複数の炭素原子は、ケイ素原子で置き換えられる。放射性であろうと放射性でなかろうと、本明細書に開示の化合物のあらゆる同位体変形形態が、本明細書において企図される。

ペプチド模倣大環状分子の調製

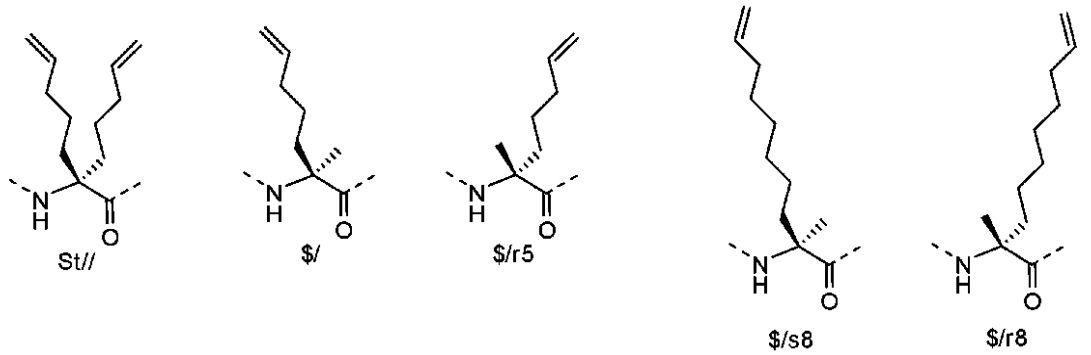
【０４１６】

ペプチド模倣大環状分子は、当技術分野で公知の様々な方法のいずれかによって調製することができる。例えば、表３、表３ａ、表３ｂ、または表３ｃの「$」または「$ｒ８」によって示される残基のいずれかは、同じ分子の第２の残基と共にクロスリンカーを形成することができる残基またはこのような残基の前駆体で置換され得る。

【０４１７】

ペプチド模倣大環状分子を形成する様々な方法が、当技術分野で公知である。例えば、式Ｉのペプチド模倣大環状分子の調製は、Ｓｃｈａｆｍｅｉｓｔｅｒら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１２２巻：５８９１～５８９２頁（２０００年）；ＳｃｈａｆｍｅｉｓｔｅｒおよびＶｅｒｄｉｎｅ、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１２２巻：５８９１頁（２００５年）；Ｗａｌｅｎｓｋｙら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ３０５巻：１４６６～１４７０頁（２００４年）；米国特許第７，１９２，７１３号およびＰＣＴ出願ＷＯ２００８／１２１７６７号に記載されている。引用参考文献に開示されているα，α－二置換アミノ酸およびアミノ酸前駆体は、ペプチド模倣大環状分子の前駆体ポリペプチドの合成に用いることができる。例えば、「Ｓ５－オレフィンアミノ酸」は、（Ｓ）－α－（２’－ペンテニル）アラニンであり、「Ｒ８オレフィンアミノ酸」は、（Ｒ）－α－（２’－オクテニル）アラニンである。このようなアミノ酸を前駆体ポリペプチドに組み込んだ後、末端オレフィンをメタセシス触媒と反応させて、ペプチド模倣大環状分子を形成させる。様々な実施形態では、以下のアミノ酸：

【化５０】



は、ペプチド模倣大環状分子の合成に用いることができる。

【０４１８】

他の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、式ＩＶまたはＩＶａのものである。このような大環状分子を調製する方法は、例えば米国特許第７，２０２，３３２号に記載されている。

【０４１９】

適切であると想定されるペプチド模倣大環状分子を形成する追加の方法には、Ｍｕｓｔａｐａら、Ｊ．　Ｏｒｇ．　Ｃｈｅｍ（２００３年）、６８巻、８１９３～８１９８頁；Ｙａｎｇら、Ｂｉｏｏｒｇ　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．　Ｌｅｔｔ．（２００４年）、１４巻、１４０３～１４０６頁；米国特許第５，３６４，８５１号；米国特許第５，４４６，１２８号；米国特許第５，８２４，４８３号；米国特許第６，７１３，２８０号；および米国特許第７，２０２，３３２号に開示の方法が含まれる。このような実施形態では、アルファ位に追加の置換基Ｒ－を含有するアミノ酸前駆体が使用される。このようなアミノ酸は、大環状分子前駆体の所望の位置に組み込まれ、それによって、該アミノ酸は、クロスリンカーが置換される位置、または、あるいは大環状分子前駆体の配列の他所に存在し得る。次に、示されている方法に従って、前駆体を環化する。

アッセイ

【０４２０】

ペプチド模倣大環状分子の特性は、例えば下記の方法を使用することによってアッセイされる。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、本明細書に記載の置換基を有していない対応するポリペプチドと比較して、改善された生物学的特性を有する。

α－ヘリシティを決定するためのアッセイ

生体試料

【０４２１】

本願で使用される場合、「生体試料」は、正常なまたは疾患状態にある被験体の身体由来の任意の体液または他の材料、例えば血液、血清、血漿、リンパ、尿、唾液、涙、脳脊髄液、乳、羊水、胆汁、腹水、膿等を意味する。また、用語「生体試料」の意味には、器官または組織抽出物、ならびに被験体由来の任意の細胞または組織調製物をインキュベートした培養液（ｃｕｌｔｕｒｅ　ｆｌｕｉｄ）が含まれる。また、生体試料には、液性がん細胞試料または被検物が含まれる。液性がん細胞試料は、液性がん細胞組織試料であり得る。一部の実施形態では、液性がん細胞組織試料は、外科的に切除された組織から得ることができる。また、組織試料および細胞試料は、侵襲的な外科手術を用いずに、例えば細針を用いて胸壁もしくは腹壁を穿刺し、または乳房、甲状腺もしくは他の部位の塊から穿刺し、細胞材料を取り出すことによって（細針吸引生検）得ることができる。一部の実施形態では、生体試料は、骨髄吸引試料である。生物学的試料は、本明細書で提供される生検方法、スワブ、擦過、静脈切開術、または任意の他の適切な方法などの当技術分野で公知の方法によって得ることができる。

野生型ｐ５３および／またはｐ５３変異の検出方法

【０４２２】
一部の実施形態では、ｐ５３非活性化変異が欠如している被験体は、本発明の化合物を用いるがん処置の候補である。ｐ５３非活性化変異および／または野生型ｐ５３の発現を決定するために、患者群から得られたがん細胞は、本発明の化合物を用いる処置の前にアッセイされるべきである。
【０４２３】
ｐ５３経路の活性は、例えば、ＡＫＴ１、ＡＫＴ２、ＡＫＴ３、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＣＤＫ４、ＣＤＫＮ２Ａ、ＤＤＲ２、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２（ＨＥＲ２）、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ３、ＧＮＡ１１、ＧＮＱ、ＧＮＡＳ、ＫＤＲ、ＫＩＴ、ＫＲＡＳ、ＭＡＰ２Ｋ１（ＭＥＫ１）、ＭＥＴ、ＨＲＡＳ、ＮＯＴＣＨ１、ＮＲＡＳ、ＮＴＲＫ２、ＰＩＫ３ＣＡ、ＮＦ１、ＰＴＥＮ、ＲＡＣ１、ＲＢ１、ＮＴＲＫ３、ＳＴＫ１１、ＰＩＫ３Ｒ１、ＴＳＣ１、ＴＳＣ２、ＲＥＴ、ＴＰ５３、およびＶＨＬを含めた、ｐ５３経路に関与する遺伝子の変異状況によって決定され得る。例えば、キナーゼ：ＡＢＬ１、ＪＡＫ１、ＪＡＡＫ２、ＪＡＫ３；受容体チロシンキナーゼ：ＦＬＴ３およびＫＩＴ；受容体：ＣＳＦ３Ｒ、ＩＬ７Ｒ、ＭＰＬ、およびＮＯＴＣＨ１；転写因子：ＢＣＯＲ、ＣＥＢＰＡ、ＣＲＥＢＢＰ、ＥＴＶ６、ＧＡＴＡ１、ＧＡＴＡ２、ＭＬＬ、ＫＺＦ１、ＰＡＸ５、ＲＵＮＸ１、ＳＴＡＴ３、ＷＴ１、およびＴＰ５３；エピジェネティック因子：ＡＳＸＬ１、ＤＮＭＴ３Ａ、ＥＺＨ２、ＫＤＭ６Ａ（ＵＴＸ）、ＳＵＺ１２、ＴＥＴ２、ＰＴＰＮ１１、ＳＦ３Ｂ１、ＳＲＳＦ２、Ｕ２ＡＦ３５、ＺＲＳＲ２；ＲＡＳタンパク質：ＨＲＡＳ、ＫＲＡＳ、およびＮＲＡＳ；アダプターＣＢＬおよびＣＢＬ－Ｂ；ＦＢＸＷ７、ＩＤＨ１、ＩＤＨ２、およびＮＰＭ１を含めた、ｐ５３の活性をモジュレートする遺伝子を評価することもできる。
【０４２４】
がん細胞試料は、例えば固形腫瘍または液性腫瘍から、原発性もしくは転移性腫瘍切除（例えば、肺切除術、肺葉切除術（ｌｏｂｅｔｏｍｙ）、楔状切除術、および開頭術）原発性もしくは転移性疾患の生検（例えば、経気管支または針コア）、胸水または腹水（例えば、ＦＦＰＥ細胞ペレット）、骨髄吸引物、骨髄クロット、および骨髄生検、または腫瘍が多量に存在する領域（固形腫瘍）のマクロ解剖（ｍａｃｒｏ－ｄｉｓｓｅｃｔｉｏｎ）により、得ることができる。
【０４２５】
組織におけるｐ５３野生型遺伝子および／またはｐ５３非活性化変異の欠如を検出するために、がん組織を、周囲の正常組織から単離することできる。例えば、組織は、パラフィン切片またはクリオスタット切片から単離することができる。がん細胞はまた、正常細胞からフローサイトメトリーによって分離することができる。がん細胞組織が、正常細胞によって高度に汚染されている場合、変異の検出はより困難となり得る。
【０４２６】
野生型ｐ５３および／またはｐ５３変異を分析するための様々な方法およびアッセイが、本発明において使用するのに適している。アッセイの非限定的な例として、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、制限断片長多型（ＲＦＬＰ）、マイクロアレイ、サザンブロット、ノーザンブロット、ウエスタンブロット、イースタンブロット、Ｈ＆Ｅ染色、腫瘍の顕微鏡的評価、次世代ＤＮＡ配列決定（ＮＧＳ）（例えば、ＤＮＡの抽出、精製、定量および増幅、ライブラリー調製）　免疫組織化学検査、および蛍光インサイツハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）が挙げられる。
【０４２７】
マイクロアレイによって、研究者は、表面、例えばガラスもしくはケイ素、またはポリマー性ビーズもしくは樹脂でできているＤＮＡチップに結合している複数のＤＮＡ配列を調査することができる。ＤＮＡ配列は、蛍光プローブまたは発光プローブとハイブリダイズされる。マイクロアレイは、試料配列をプローブとハイブリダイズした後、洗浄し、その後プローブを検出することに基づいて、試料中のオリゴヌクレオチド配列の存在を示すことができる。蛍光または発光シグナルの定量によって、試料中の公知のオリゴヌクレオ

チド配列の存在が示される。

【０４２８】

ＰＣＲは、ＤＮＡオリゴマーを急速に増幅させ、試料中のオリゴヌクレオチド配列を同定するために使用することができる。ＰＣＲ実験は、オリゴヌクレオチド試料を、標的配列に相補的なプライマー、１つまたは複数のＤＮＡポリメラーゼ酵素、ｄＡＴＰ、ｄＧＴＰ、ｄＴＴＰおよびｄＣＴＰを含めたデオキシヌクレオチド（ｄｅｏｘｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ）三リン酸（ｄＮＴＰ）構成要素、ならびに適切なバッファ、塩および添加物を含有するＰＣＲ混合物と接触させることを含む。試料が、一対のプライマーに相補的なオリゴヌクレオチド配列を含有する場合、実験によって試料配列を増幅し、それらを収集し、同定することができる。

【０４２９】

一部の実施形態では、アッセイは、がん試料から得られた生体分子を増幅させることを含む。生体分子は、ＤＮＡまたはＲＮＡなどの核酸分子であり得る。一部の実施形態では、アッセイは、核酸分子を環状化し、その後、環状化された核酸分子を消化することを含む。

【０４３０】

一部の実施形態では、アッセイは、生物、または生物から収集された生化学試料、例えば核酸試料を、オリゴヌクレオチドのライブラリー、例えばＰＣＲプライマーと接触させることを含む。ライブラリーは、任意の数のオリゴヌクレオチド分子を含有し得る。オリゴヌクレオチド分子は、個々のＤＮＡモチーフもしくはＲＮＡモチーフ、または本明細書に記載のモチーフの任意の組合せに結合し得る。モチーフは、任意の距離を隔てて存在することができ、その距離は、公知または未知であり得る。一部の実施形態では、同じライブラリーの２つまたはそれを超えるオリゴヌクレオチドが、親核酸配列において公知の距離を隔てて存在するモチーフに結合する。親配列とのプライマーの結合は、親配列に対するプライマーの相補性に基づいて起こり得る。結合は、例えばアニーリング下またはストリンジェントな条件下で起こり得る。

【０４３１】

一部の実施形態では、アッセイの結果を使用して、将来使用するための新しいオリゴヌクレオチド配列を設計する。一部の実施形態では、アッセイの結果を使用して、将来使用するための新しいオリゴヌクレオチドライブラリーを設計する。一部の実施形態では、アッセイの結果を使用して、既存のオリゴヌクレオチドライブラリーを将来使用するために改訂、改良または更新する。例えば、アッセイによって、以前に未記載の核酸配列が、標的材料の存在と関連することを明らかにすることができる。この情報を使用して、核酸分子およびライブラリーを設計または再設計することができる。

【０４３２】

一部の実施形態では、ライブラリーにおける１つまたは複数の核酸分子は、バーコードタグを含む。一部の実施形態では、ライブラリーにおける核酸分子の１つまたは複数は、増幅試料の核酸配列を環状化し、切断するのに適したＩ型またはＩＩ型制限部位を含む。このようなプライマーを使用して、ＰＣＲ産物を環状化し、そのＰＣＲ産物を切断して、試料生物に生来の核酸配列とは異なって組織化された配列を有する核酸配列産物をもたらすことができる。

【０４３３】

ＰＣＲ実験の後、増幅した配列の存在を検証することができる。増幅した配列を見出すための方法の非限定的な例として、ＤＮＡ配列決定、全トランスクリプトームショットガン配列決定（ＷＴＳＳまたはＲＮＡ－ｓｅｑ）、質量分析（ＭＳ）、マイクロアレイ、パイロシーケンシング、カラム精製分析、ポリアクリルアミドゲル電気泳動法、およびインデックスタグ付きプライマーから作成されたＰＣＲ産物のインデックスタグ配列決定が挙げられる。

【０４３４】

一部の実施形態では、試料生物における２つ以上の核酸配列は、増幅される。ＰＣＲ産

物混合物中の異なる核酸配列を分離する方法の非限定的な例として、カラム精製、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、ＨＰＬＣ／ＭＳ、ポリアクリルアミドゲル電気泳動法、サイズ排除クロマトグラフィーが挙げられる。

【０４３５】

増幅した核酸分子は、配列決定によって同定され得る。核酸配列決定は、自動計測手段で行うことができる。配列決定実験は、数十、数百、または数千の配列を、並行して同時に行うことができる。配列決定技術の非限定的な例を、以下に記載する。

【０４３６】

パイロシーケンシングでは、ＤＮＡは、油溶液中、プライマーでコーティングしたビーズに結合した単一ＤＮＡ鋳型を含有する水滴内で増幅される。ヌクレオチドを付加して、配列を成長させ、各塩基の付加は、可視光によって証明される。

【０４３７】

イオン半導体配列決定は、合成中に遊離した水素イオンと関連する電気シグナルとして、核酸残基の付加を検出する。鋳型を含有する反応ウェルを、４種類のヌクレオチド基本要素で一度に１つ満たす。電気シグナルのタイミングにより、どの基本要素が付加されたかを同定し、鋳型中の対応する残基を同定する。

【０４３８】

ＤＮＡナノボールは、ローリングサークル複製を使用して、ＤＮＡをナノボールへと増幅させる。ナノボールのライゲーションによる非鎖状配列決定（ｕｎｃｈａｉｎｅｄ　ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ
）によって、ＤＮＡ配列が明らかになる。

【０４３９】

可逆的色素による手法では、核酸分子は、スライド上でプライマーにアニーリングされ、増幅される。天然核酸塩基にそれぞれ相補的な４種類の蛍光色素残基が付加され、核酸配列における次の塩基に相補的な残基が付加され、組み込まれなかった色素は、スライドからすすがれる。４種類の可逆的なターミネーター塩基（ＲＴ塩基）が付加され、組み込まれなかったヌクレオチドは洗い流される。蛍光は、色素残基の付加を示し、したがって鋳型配列における相補的塩基を同定する。色素残基は、化学的に除去され、このサイクルが反復される。

【０４４０】

点変異の検出は、がん細胞組織中に存在するｐ５３対立遺伝子（複数可）の分子クローニング、およびその対立遺伝子（複数可）の配列決定によって達成され得る。あるいは、ポリメラーゼ連鎖反応を使用して、がん細胞組織由来のゲノムＤＮＡ調製物からｐ５３遺伝子配列を直接的に増幅することができる。次に、増幅した配列のＤＮＡ配列を決定することができる。例えば、Ｓａｉｋｉら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、第２３９巻、４８７頁、１９８８年、米国特許第４，６８３，２０２号、および米国特許第４，６８３，１９５号参照。また、ｐ５３遺伝子の特異的欠失を検出することができる。例えば、ｐ５３遺伝子または周囲のマーカー遺伝子のための制限断片長多型（ＲＦＬＰ）プローブを使用して、ｐ５３対立遺伝子の喪失を記録することができる。

【０４４１】

また、野生型ｐ５３遺伝子の喪失は、該ｐ５３遺伝子の野生型発現産物の喪失に基づいて検出することができる。このような発現産物には、ｍＲＮＡならびにｐ５３タンパク質産物自体の両方が含まれる。点変異は、ｍＲＮＡを直接的に配列決定することによって、またはｍＲＮＡから作製されたｃＤＮＡの分子クローニングを介して検出することができる。クローン化ｃＤＮＡの配列は、ＤＮＡ配列決定技術を使用して決定され得る。また、ｃＤＮＡは、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）を介して配列決定され得る。

【０４４２】

あるいは、ミスマッチ検出を使用して、ｐ５３遺伝子またはｍＲＮＡ産物における点変異を検出することができる。該方法は、ヒト野生型ｐ５３遺伝子に相補的な標識リボプローブの使用を含み得る。リボプローブおよびがん細胞組織から単離されたｍＲＮＡまたは

ＤＮＡのいずれかを、一緒にアニーリングし（ハイブリダイズし）、その後、二本鎖ＲＮＡ構造において一部のミスマッチを検出することができる酵素ＲＮａｓｅ　Ａを用いて消化する。ミスマッチがＲＮａｓｅ　Ａによって検出される場合、その酵素が、ミスマッチ部位で切断する。したがって、アニーリングされたＲＮＡ調製物が、電気泳動ゲルマトリックスで分離される場合、ミスマッチがＲＮａｓｅ　Ａによって検出され、切断されると、ＲＮＡ産物は、リボプローブについての全長二本鎖ＲＮＡおよびｐ５３のｍＲＮＡまたはＤＮＡよりも小さいことが分かる。リボプローブは、ｐ５３のｍＲＮＡまたは遺伝子の全長である必要はないが、いずれかのセグメントであり得る。リボプローブが、ｐ５３のｍＲＮＡまたは遺伝子のセグメントだけを含む場合、いくつかのこれらのプローブを使用して、全長ｍＲＮＡ配列をミスマッチについてスクリーニングすることが望ましい。

【０４４３】

同様に、ＤＮＡプローブを使用して、酵素的または化学的切断を介してミスマッチを検出することができる。例えば、Ｃｏｔｔｏｎら、Ｐｒｏｃ．　Ｎａｔｌ．　Ａｃａｄ．　Ｓｃｉ．　ＵＳＡ、８５巻、４３９７頁、１９８８年；およびＳｈｅｎｋら、Ｐｒｏｃ．　Ｎａｔｌ．　Ａｃａｄ．　Ｓｃｉ．　ＵＳＡ、７２巻、９８９頁、１９７５年参照。あるいは、ミスマッチは、マッチ二本鎖に対するミスマッチ二本鎖の電気泳動移動度の変化によって検出することができる。例えば、Ｃａｒｉｅｌｌｏ、Ｈｕｍａｎ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ、４２巻、７２６頁、１９８８年参照。リボプローブまたはＤＮＡプローブのいずれかを用いて、変異を含有する可能性がある細胞ｍＲＮＡまたはＤＮＡを、ハイブリダイゼーションの前にＰＣＲを使用して増幅することができる（以下参照）。

【０４４４】

また、ポリメラーゼ連鎖反応を使用することによって増幅されたがん細胞組織由来のｐ５３遺伝子のＤＮＡ配列は、対立遺伝子に特異的なプローブを使用してスクリーニングすることができる。これらのプローブは、そのそれぞれが、公知の変異を有するｐ５３遺伝子配列領域を含有する核酸オリゴマーである。例えば、あるオリゴマーは、ｐ５３遺伝子配列の一部分に対応する約３０ヌクレオチド長であり得る。ｐ５３遺伝子の１７５番目のコドンをコードする位置において、オリゴマーは、野生型コドンであるバリンではなく、アラニンをコードする。一連のこのような対立遺伝子に特異的なプローブを使用することによって、ＰＣＲ増幅産物をスクリーニングして、ｐ５３遺伝子において既に同定された変異の存在を同定することができる。対立遺伝子に特異的なプローブと増幅ｐ５３配列とのハイブリダイゼーションは、例えばナイロンフィルタ上で実施され得る。特定のプローブとのハイブリダイゼーションによって、がん細胞組織において、対立遺伝子に特異的なプローブの場合のように、同じ変異の存在が示される。

【０４４５】

がん細胞におけるｐ５３遺伝子の構造変化の同定は、多様な一連の高分解能ハイスループットマイクロアレイプラットフォームを適用することによって容易になり得る。本質的に、２つのタイプのアレイは、クローン化核酸（例えば、ｃＤＮＡ、ＢＡＣ、コスミド）由来のＰＣＲ産物を担持するもの、およびオリゴヌクレオチドを使用するものを含む。該方法は、ゲノムワイドのＤＮＡコピー数の異常および発現レベルを調査して、同じ試料中で過剰発現および過少発現する遺伝子を有するがん細胞における喪失、獲得および増幅の間の相関を得るための方法を提供することができる。がん細胞におけるｍＲＮＡレベルを推定する遺伝子発現アレイは、両方の遺伝子発現レベル、代替スプライシング事象およびｍＲＮＡプロセシング変化を同定し得る、エクソンに特異的なアレイを生じた。

【０４４６】

オリゴヌクレオチドアレイを使用して、連鎖および関連研究のためにゲノム全般にわたって一塩基多型（ＳＮＰ）を調べることができ、これらは、コピー数の異常およびヘテロ接合事象の喪失を定量するために適合されている。ＤＮＡシークエンシングアレイは、染色体領域、エクソーム、および全ゲノムを並べ直すことができる。

【０４４７】

ＳＮＰベースのアレイまたは他の遺伝子アレイまたはチップによって、野生型ｐ５３の対立遺伝子の存在および変異の構造を決定することができる。ＤＮＡにおける単一部位の変化である一塩基多型（ＳＮＰ）は、ゲノムにおいて最も頻繁に生じるタイプの変化である。例えば、ヒトゲノムでは推定５００万～１０００万のＳＮＰが存在する。ＳＮＰは、同義または非同義置換であり得る。同義ＳＮＰ置換は、遺伝暗号の縮重に起因してタンパク質におけるアミノ酸の変化を生じさせないが、他の方式で機能に影響を及ぼし得る。例えば、膜輸送タンパク質をコードする遺伝子における外見的にサイレントな変異は、翻訳を緩徐し、ペプチド鎖をミスフォールドさせ、機能性が低い変異体膜輸送タンパク質を生成することができる。非同義ＳＮＰ置換は、ミスセンス置換またはナンセンス置換であり得る。ミスセンス置換は、単一塩基の変化がタンパク質のアミノ酸配列の変化をもたらす場合に生じ、その機能不全は、疾患を生じる。ナンセンス置換は、点変異が、早計の終止コドン、または転写ｍＲＮＡにおいてナンセンスコドンをもたらす場合に生じ、それによって切断型の、通常は非機能性タンパク質産物が生じる。ＳＮＰは、集団内で進化全体を通して高度に保存されているので、ＳＮＰのマップは、研究のための優れた遺伝子型マーカーとして働く。ＳＮＰアレイは、全ゲノムを研究するための有用な手段である。

【０４４８】

さらに、ＳＮＰアレイを使用して、ヘテロ接合性消失（ＬＯＨ）を研究することができる。ＬＯＨは、対立遺伝子の完全な喪失から、または一方の対立遺伝子の他方の対立遺伝子に対するコピー数の増大から生じ得る、対立遺伝子不均衡の形態である。他のチップベースの方法（例えば、比較ゲノムハイブリダイゼーションは、ゲノムの獲得または欠失だけを検出することができる）に対して、ＳＮＰアレイには、片親性ダイソミー（ＵＰＤ）に起因してコピー数中性ＬＯＨを検出できるというさらなる利点がある。ＵＰＤでは、一方の親からの１つの対立遺伝子または全染色体が欠損して、他方の親の対立遺伝子の繰り返しをもたらす（片親性＝一方の親由来、ダイソミー＝重複）。疾患の状況において、この発生は、野生型対立遺伝子（例えば、母親由来）が欠損し、その代わりにヘテロ接合性対立遺伝子（例えば、父親由来）の２つのコピーが存在する場合に、病的であり得る。ＬＯＨは、ほとんどのヒトのがんの顕著な特徴なので、このＳＮＰアレイの使用には、がん診断において大いなる潜在性がある。ＳＮＰアレイ技術は、がん（例えば、胃がん、肝臓がん等）および血液系悪性腫瘍（ＡＬＬ、ＭＤＳ、ＣＭＬ等）が、ゲノム欠失またはＵＰＤおよびゲノム獲得に起因して高い率のＬＯＨを有することを示した。本開示では、ＬＯＨを検出するために高密度ＳＮＰアレイを使用することにより、対立遺伝子不均衡のパターンを同定して、野生型ｐ５３対立遺伝子の存在を決定することができる（Ｌｉｐｓら、２００５年；Ｌａｉら、２００７年）。

【０４４９】

ｐ５３遺伝子配列および一塩基多型アレイの例として、ｐ５３ Ｇｅｎｅ Ｃｈｉｐ（Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ、カリフォルニア州、サンタクララ）、Ｒｏｃｈｅ ｐ５３ Ａｍｐｌｉ－Ｃｈｉｐ（Ｒｏｃｈｅ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｓｙｓｔｅｍｓ、カリフォルニア州、プレザントン）、ＧｅｎｅＣｈｉｐ Ｍａｐｐｉｎｇアレイ（Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ、カリフォルニア州、サンタクララ）、ＳＮＰ Ａｒｒａｙ ６．０（Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ、カリフォルニア州、サンタクララ）、ＢｅａｄＡｒｒａｙｓ（Ｉｌｌｕｍｉｎａ、カリフォルニア州、サンディエゴ）等が挙げられる。

【０４５０】

また、野生型ｐ５３遺伝子の変異は、該ｐ５３遺伝子の野生型発現産物の変異に基づいて検出することができる。このような発現産物には、ｍＲＮＡならびにｐ５３タンパク質産物自体の両方が含まれる。点変異は、ｍＲＮＡを直接的に配列決定することによって、またはｍＲＮＡから作製されたｃＤＮＡの分子クローニングを介して検出することができる。クローン化ｃＤＮＡの配列は、ＤＮＡ配列決定技術を使用して決定され得る。また、ｃＤＮＡは、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）を介して配列決定され得る。ｐ５３機能に関与するエピトープのそれぞれがモノクローナル抗体によって表されるモノクローナル抗体のパネルを使用することができる。そのパネルのモノクローナル抗体の結合の喪失また

は攪乱は、ｐ５３タンパク質の、したがってｐ５３遺伝子自体の変異による変化を示し得る。また、変異体ｐ５３遺伝子または遺伝子産物は、例えば、血清、糞便、尿および喀痰を含む身体試料において検出され得る。組織中の変異体ｐ５３遺伝子または遺伝子産物の検出について上記で論じたものと同じ技術を、他の身体試料に適用することができる。また、野生型ｐ５３遺伝子の喪失は、野生型ｐ５３タンパク質機能の喪失についてスクリーニングすることによって検出され得る。該ｐ５３タンパク質が疑いの余地なく有する機能のすべては、まだ解明されていないが、少なくとも２つの特異的な機能が公知である。タンパク質ｐ５３は、ＳＶ４０ラージＴ抗原ならびにアデノウイルスＥ１Ｂ抗原に結合する。該ｐ５３タンパク質がこれらの抗原のいずれかまたは両方に結合する能力の喪失は、該タンパク質の変異による変化を示すが、その変化は、その遺伝子自体の変異による変化を反映している。あるいは、ｐ５３機能に関与するエピトープのそれぞれがモノクローナル抗体によって表されるモノクローナル抗体のパネルを使用することができる。そのパネルのモノクローナル抗体の結合の喪失または攪乱は、該ｐ５３タンパク質の、したがってｐ５３遺伝子自体の変異による変化を示し得る。変化したｐ５３タンパク質を検出するための任意の方法を使用して、野生型ｐ５３遺伝子の喪失を検出することができる。

α－ヘリシティを決定するためのアッセイ

【０４５１】

溶液中、α－ヘリカルドメインを有するポリペプチドの二次構造は、ランダムコイル構造とα－ヘリカル構造の間の動的平衡に達し、これはしばしば「ヘリシティパーセント（ｐｅｒｃｅｎｔ　ｈｅｌｉｃｉｔｙ）」と表される。したがって、例えばアルファ－ヘリカルドメインは

、溶液中、α－ヘリカル含量が通常２５％未満の、主にランダムコイルである。他方では、最適化リンカーを有するペプチド模倣大環状分子は、例えば対応する未架橋のポリペプチドのアルファ－ヘリシティの少なくとも２倍のアルファ－ヘリシティを有する。一部の実施形態では、大環状分子は、５０％超のアルファ－ヘリシティを有する。ペプチド模倣大環状分子のヘリシティをアッセイするために、化合物を、水溶液に溶解させる（例えばｐＨ７の５０ｍＭリン酸カリウム溶液、または蒸留水で、濃度２５～５０μＭまで）。円二色性（ＣＤ）スペクトルを、分光偏光計（例えば、Ｊａｓｃｏ　Ｊ－７１０）で、標準測定パラメーター（例えば、温度、２０℃；波長、１９０～２６０ｎｍ；ステップ分解能、０．５ｎｍ；速度、２０ｎｍ／秒；積算回数（ａｃｃｕｍｕｌａｔｉｏｎ）、１０；レスポンス、１秒；バンド幅、１ｎｍ；路長、０．１ｃｍ）を使用して得る。各ペプチドのα－ヘリカル含量は、平均残基楕円率（例えば［Φ］２２２ｏｂｓ）を、モデルヘリカルデカペプチドについて記録された値で割ることによって算出される（Ｙａｎｇら（１９８６年）、Ｍｅｔｈｏｄｓ

Ｅｎｚｙｍｏｌ．　１３０巻：２０８頁））。

融解温度（Ｔｍ）を決定するためのアッセイ

【０４５２】

α－ヘリックスなどの二次構造を含むペプチド模倣大環状分子は、例えば、対応する未架橋ポリペプチドよりも高い融解温度を呈する。典型的に、ペプチド模倣大環状分子は、＞６０℃のＴｍを呈し、これは、水溶液中で高度に安定な構造を表している。融解温度に対する大環状分子の形成の効果をアッセイするために、ペプチド模倣大環状分子または非修飾ペプチドを、蒸留水に溶解させ（例えば最終濃度５０μＭ）、Ｔｍを、分光偏光計（例えば、Ｊａｓｃｏ　Ｊ－７１０）で、標準パラメーター（例えば、波長２２２ｎｍ；ステップ分解能、０．５ｎｍ；速度、２０ｎｍ／秒；積算回数、１０；レスポンス、１秒；バンド幅、１ｎｍ；温度上昇速度：１℃／分；路長、０．１ｃｍ）を使用して、ある温度範囲（例えば４～９５℃）にわたって楕円率の変化を測定することによって決定する。

プロテアーゼ抵抗性アッセイ

【０４５３】

ペプチド骨格のアミド結合は、プロテアーゼによる加水分解を受けやすく、それによってペプチド化合物がｉｎ　ｖｉｖｏで急速に分解されやすくなる。しかし、ペプチドがヘ

リックスを形成すると、典型的にアミド骨格が隠され、したがってアミド骨格がタンパク分解的切断から保護され得る。ペプチド模倣大環状分子を、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでトリプシンによるタンパク質分解に供して、対応する未架橋ポリペプチドと比較して分解速度の任意の変化について評価することができる。例えば、ペプチド模倣大環状分子および対応する未架橋ポリペプチドを、トリプシンアガロースと共にインキュベートし、遠心分離によって様々な時点で反応をクエンチし、その後ＨＰＬＣ注入処理して、２８０ｎｍの紫外吸収によって残留基質を定量する。簡潔には、ペプチド模倣大環状分子およびペプチド模倣前駆体（５ｍｃｇ）を、トリプシンアガロース（Ｐｉｅｒｃｅ）（Ｓ／Ｅ約１２５）と共に０分間、１０分間、２０分間、９０分間、および１８０分間インキュベートする。反応を、高速の卓上遠心分離によってクエンチし、分離された上清中の残留した基質を、２８０ｎｍにおけるＨＰＬＣベースのピーク検出によって定量する。タンパク分解的反応は、一次反応速度を呈し、速度定数ｋは、ｌｎ［Ｓ］対時間のプロットから決定される（ｋ＝－１Ｘ勾配）。

ｅｘ　ｖｉｖｏ安定性アッセイ

【０４５４】

最適化リンカーを有するペプチド模倣大環状分子は、例えば、対応する未架橋ポリペプチドのｅｘ　ｖｉｖｏ半減期の少なくとも２倍のｅｘ　ｖｉｖｏ半減期を有し、１２時間またはそれを超えるｅｘ　ｖｉｖｏ半減期を有する。ｅｘ　ｖｉｖｏ血清安定性研究のために、様々なアッセイを使用することができる。例えば、ペプチド模倣大環状分子および対応する未架橋ポリペプチド（２ｍｃｇ）を、新鮮なマウス、ラットおよび／またはヒトの血清（２ｍＬ）と共に３７℃で０時間、１時間、２時間、４時間、８時間、および２４時間インキュベートする。無傷化合物のレベルを決定するために、以下の手順を使用することができる。試料を、血清１００μｌを２ｍｌ遠心管に移した後、５０％ギ酸１０μＬおよびアセトニトリル５００μＬを添加し、４±２℃において１４，０００ＲＰＭで１０分間遠心分離することによって抽出する。次に、上清を新しい２ｍｌ管に移し、Ｔｕｒｂｏｖａｐで、Ｎ２＜１０ｐｓｉの下で３７℃において蒸発させる。試料を、５０：５０アセトニトリル：水１００μＬで再構成し、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析に付す。

ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合アッセイ

【０４５５】

アクセプタータンパク質へのペプチド模倣大環状分子およびペプチド模倣前駆体の結合および親和性を評価するために、例えば蛍光偏光アッセイ（ＦＰＡ）が使用される。ＦＰＡ技術により、偏光および蛍光トレーサーを使用して分子の配向および可動性を測定する。見かけの高い分子量を有する分子に結合している蛍光トレーサー（例えば、ＦＩＴＣ）（例えば、大きいタンパク質に結合したＦＩＴＣ標識ペプチド）は、偏光で励起されると、より小さい分子に結合している蛍光トレーサー（例えば、溶液中で遊離状態であるＦＩＴＣ標識ペプチド）と比較して回転速度が低いことに起因して、より高レベルの偏光蛍光を放射する。

【０４５６】

例えば、フルオレセイン化ペプチド模倣大環状分子（２５ｎＭ）を、結合バッファー（１４０ｍＭのＮａＣｌ、５０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣＬ、ｐＨ７．４）中、アクセプタータンパク質（２５～１０００ｎＭ）と共に室温で３０分間インキュベートする。結合活性を、例えば発光分光光度計（例えばＰｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒ　ＬＳ５０Ｂ）で蛍光偏光によって測定する。Ｋｄ値は、非線形回帰分析によって、例えばＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ，Ｉｎｃ．、カリフォルニア州サンディエゴ）を使用して決定することができる。ペプチド模倣大環状分子は、一部の実施形態では、対応する未架橋ポリペプチドに類似の、またはそれよりも低いＫｄを示す。

ペプチド－タンパク質相互作用のアンタゴニストを特徴付けるためのｉｎ　ｖｉｔｒｏディスプレイスメントアッセイ

【０４５７】

ペプチドとアクセプタータンパク質の間の相互作用を拮抗する化合物の結合および親和

性を評価するために、例えばペプチド模倣前駆体配列から得られた、フルオレセイン化ペプチド模倣大環状分子を利用する蛍光偏光アッセイ（ＦＰＡ）が使用される。ＦＰＡ技術により、偏光および蛍光トレーサーを使用して分子の配向および可動性を測定する。見かけの高い分子量を有する分子に結合している蛍光トレーサー（例えば、ＦＩＴＣ）（例えば、大きいタンパク質に結合したＦＩＴＣ標識ペプチド）は、偏光で励起されると、より小さい分子に結合している蛍光トレーサー（例えば、溶液中で遊離状態であるＦＩＴＣ標識ペプチド）と比較して回転速度が低いことに起因して、より高レベルの偏光蛍光を放射する。フルオレセイン化ペプチド模倣大環状分子とアクセプタータンパク質との間の相互作用を拮抗する化合物は、競合的結合ＦＰＡ実験で検出される。

【０４５８】

例えば、推定上のアンタゴニスト化合物（１ｎＭ～１ｍＭ）およびフルオレセイン化ペプチド模倣大環状分子（２５ｎＭ）を、結合バッファー（１４０ｍＭのＮａＣｌ、５０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣＬ、ｐＨ７．４）中、アクセプタータンパク質（５０ｎＭ）と共に室温で３０分間インキュベートする。アンタゴニスト結合活性を、例えば発光分光光度計（例えばＰｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒ　ＬＳ５０Ｂ）で蛍光偏光によって測定する。Ｋｄ値は、非線形回帰分析によって、例えばＧｒａｐｈｐａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ，Ｉｎｃ．、カリフォルニア州サンディエゴ）を使用して決定することができる。

【０４５９】

このアッセイでは、小さい有機分子、ペプチド、オリゴヌクレオチドまたはタンパク質などの任意のクラスの分子を、推定上のアンタゴニストとして調査することができる。

親和性選択－質量分析によるタンパク質－リガンド結合のためのアッセイ

【０４６０】

タンパク質に対する試験化合物の結合および親和性を評価するために、例えば親和性選択質量分析アッセイを使用する。タンパク質－リガンド結合実験は、システム全体の対照実験について概説されている以下の代表的手順に従って、１μＭのペプチド模倣大環状分子と５μＭのｈＭＤＭ２を使用して実施する。ペプチド模倣大環状分子の４０μＭ原液のＤＭＳＯアリコート１μＬを、ＰＢＳ１９μＬ（リン酸緩衝食塩水：１５０ｍＭのＮａＣｌを含有する５０ｍＭ、ｐＨ７．５のリン酸緩衝液）に溶解させる。得られた溶液を、反復ピペット操作によって混合し、１００００ｇで１０分間遠心分離することによって清澄化する。得られた上清のアリコート４μＬに、ＰＢＳ中１０μＭのｈＭＤＭ２　４μＬを添加する。したがって、実験試料各８．０μＬは、ＰＢＳ中５．０μＭ濃度のタンパク質４０ｐｍｏｌ（１．５μｇ）と、１μＭペプチド模倣大環状分子および２．５％ＤＭＳＯを含有している。こうして濃度点ごとに調製した二つ組の試料を、室温で６０分間インキュベートし、次に４℃に冷やした後、５．０μＬ注入のサイズ排除クロマトグラフィー－ＬＣ－ＭＳ分析を行う。標的タンパク質、タンパク質－リガンド複合体、および非結合化合物を含有する試料を、ＳＥＣカラム上に注入し、そこで迅速なＳＥＣステップによって複合体を非結合構成成分から分離する。ＳＥＣカラム溶離液を、ＵＶ検出器を使用してモニタして、ＳＥＣカラムのボイドボリュームに溶出する初期溶出タンパク質画分が、カラム上に保持されている非結合構成成分から十分に分離されることが確認される。タンパク質およびタンパク質－リガンド複合体を含有するピークは、一次ＵＶ検出器から溶出した後、試料ループに入り、そこでＳＥＣ段階のフローストリームから切り離され、弁機序を介してＬＣ－ＭＳに直接移される。ペプチド模倣大環状分子の（Ｍ＋３Ｈ）３＋イオンを、ＥＳＩ－ＭＳによって、予測されるｍ／ｚにおいて観測し、タンパク質－リガンド複合体の検出を確実にする。

タンパク質－リガンドＫｄ滴定実験のためのアッセイ

【０４６１】

タンパク質に対する試験化合物の結合および親和性を評価するために、例えば、タンパク質－リガンドのＫｄ滴定実験を実施する。タンパク質－リガンドのＫｄ滴定実験を、以下の通り実施する。滴定剤ペプチド模倣大環状分子の連続希釈原液（５、２．５、．．．

、０．０９８ｍＭ）のＤＭＳＯアリコート２μＬを調製し、次にＰＢＳ３８μＬに溶解させる。得られた溶液を、反復ピペット操作によって混合し、１００００ｇで１０分間遠心分離することによって清澄化する。得られた上清のアリコート４．０μＬに、ＰＢＳ中１０μＭのｈＭＤＭ２　４．０μＬを添加する。したがって、実験試料各８．０μＬは、ＰＢＳ中５．０μＭ濃度のタンパク質４０ｐｍｏｌ（１．５μｇ）、様々な濃度（１２５、６２．５、．．．、０．２４μＭ）の滴定剤ペプチドおよび２．５％ＤＭＳＯを含有している。こうして濃度点ごとに調製した二つ組の試料を、室温で３０分間インキュベートし、次に４℃に冷やした後、２．０μＬ注入のＳＥＣ－ＬＣ－ＭＳ分析を行う。（Ｍ＋Ｈ）１＋、（Ｍ＋２Ｈ）２＋、（Ｍ＋３Ｈ）３＋、および／または（Ｍ＋Ｎａ）１＋イオンは、Ａｎｎｉｓ，　Ｄ．　Ａ．；Ｎａｚｅｆ，　Ｎ．；Ｃｈｕａｎｇ，　Ｃ．　Ｃ．；Ｓｃｏｔｔ，　Ｍ．　Ｐ．；Ｎａｓｈ，　Ｈ．　Ｍ．　Ｊ．　Ａｍ．　Ｃｈｅｍ．　Ｓｏｃ．　２００４年、１２６巻、１５４９５～１５５０３頁；またＤ．　Ａ．　Ａｎｎｉｓ、Ｃ．－Ｃ．　Ｃｈｕａｎｇ、およびＮ．　Ｎａｚｅｆ．　Ｉｎ　Ｍａｓｓ　Ｓｐｅｃｔｒｏｍｅｔｒｙ　ｉｎ　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ．　Ｗａｎｎｅｒ　Ｋ、Ｈｏｅｆｎｅｒ　Ｇ編：　Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ；２００７年：１２１～１８４頁。Ｍａｎｎｈｏｌｄ　Ｒ、Ｋｕｂｉｎｙｉ　Ｈ、Ｆｏｌｋｅｒｓ　Ｇ（シリーズ編者）：　Ｍｅｔｈｏｄｓ　ａｎｄ　Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ　ｉｎ　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙに記載の通り、ＥＳＩ－ＭＳによって観測し、抽出されたイオンクロマトグラムを定量し、次に結合親和性Ｋｄを得るための等式にフィットさせる。

親和性選択－質量分析による競合結合実験のためのアッセイ

【０４６２】

タンパク質に競合的に結合する試験化合物の能力を決定するために、例えば親和性選択質量分析アッセイを実施する。構成成分１つ当たり４０μＭのリガンド混合物を、３種の化合物のそれぞれの４００μＭ原液のアリコート２μＬをＤＭＳＯ１４μＬと混ぜ合わせることによって調製する。次に、構成成分の混合物１つ当たりこの４０μＭのアリコート１μＬを、滴定剤ペプチド模倣大環状分子の連続希釈原液（１０、５、２．５、．．．、０．０７８ｍＭ）のＤＭＳＯアリコート１μＬと混ぜ合わせる。これらの試料２μＬを、ＰＢＳ３８μＬに溶解させる。得られた溶液を、反復ピペット操作によって混合し、１００００ｇで１０分間遠心分離することによって清澄化する。得られた上清のアリコート４．０μＬに、ＰＢＳ中１０μＭのｈＭＤＭ２タンパク質４．０μＬを添加する。したがって、実験試料各８．０μＬは、ＰＢＳ中５．０μＭ濃度のタンパク質４０ｐｍｏｌ（１．５μｇ）と、０．５μＭのリガンド、２．５％ＤＭＳＯ、および様々な濃度（１２５、６２．５、．．．、０．９８μＭ）の滴定剤ペプチド模倣大環状分子を含有している。こうして濃度点ごとに調製した二つ組の試料を、室温で６０分間インキュベートし、次に４℃に冷やした後、２．０μＬ注入のＳＥＣ－ＬＣ－ＭＳ分析を行う。これらおよび他の方法のさらなる詳細は、「Ａ　Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅ　ｔｏ　Ｒａｎｋ　Ｐｒｏｔｅｉｎ－Ｌｉｇａｎｄ　Ｂｉｎｄｉｎｇ　Ａｆｆｉｎｉｔｉｅｓ　ａｎｄ　Ｄｅｔｅｒｍｉｎｅ　Ａｌｌｏｓｔｅｒｉｃ　ｖｓ．　Ｄｉｒｅｃｔ　Ｂｉｎｄｉｎｇ　Ｓｉｔｅ　Ｃｏｍｐｅｔｉｔｉｏｎ　ｉｎ　Ｃｏｍｐｏｕｎｄ　Ｍｉｘｔｕｒｅｓ．」Ａｎｎｉｓ，　Ｄ．　Ａ．；Ｎａｚｅｆ，　Ｎ．；Ｃｈｕａｎｇ，　Ｃ．　Ｃ．；Ｓｃｏｔｔ，　Ｍ．　Ｐ．；Ｎａｓｈ，　Ｈ．　Ｍ．　Ｊ．　Ａｍ．　Ｃｈｅｍ．　Ｓｏｃ．　２００４年、１２６巻、１５４９５～１５５０３頁；また「ＡＬＩＳ：　Ａｎ　Ａｆｆｉｎｉｔｙ　Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ－Ｍａｓｓ　Ｓｐｅｃｔｒｏｍｅｔｒｙ　Ｓｙｓｔｅｍ　ｆｏｒ　ｔｈｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　ａｎｄ　Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎ－Ｌｉｇａｎｄ　Ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎｓ」Ｄ．　Ａ．　Ａｎｎｉｓ、Ｃ．－Ｃ．　Ｃｈｕａｎｇ、およびＮ．　Ｎａｚｅｆ．　Ｉｎ　Ｍａｓｓ　Ｓｐｅｃｔｒｏｍｅｔｒｙ　ｉｎ　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ．　Ｗａｎｎｅｒ　Ｋ、Ｈｏｅｆｎｅｒ　Ｇ編：　Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ；２００７年：１２１～１８４頁。Ｍａｎｎｈｏｌｄ　Ｒ、Ｋｕｂｉｎｙｉ　Ｈ、Ｆｏｌｋｅｒｓ　Ｇ（シリーズ編者）：　Ｍｅｔｈｏｄｓ　ａｎｄ　Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ　ｉｎ　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙに

提示されている。
無傷細胞における結合アッセイ
【０４６３】
無傷細胞における、ペプチドまたはペプチド模倣大環状分子とそれらの天然アクセプターの結合を、免疫沈降実験によって測定することが可能である。例えば、無傷細胞は、血清がない状態でフルオレセイン化（ＦＩＴＣ標識された）化合物と共に４時間インキュベートした後、血清代替物と共に、４～１８時間、さらにインキュベートする。次に、細胞をペレット化し、溶解緩衝液（５０ｍＭのＴｒｉｓ［ｐＨ７．６］、１５０ｍＭのＮａＣｌ、１％ＣＨＡＰＳおよびプロテアーゼ阻害剤カクテル）中で４℃において１０分間インキュベートする。抽出物を、１４，０００ｒｐｍで１５分間遠心分離し、上清を収集し、ヤギ抗－ＦＩＴＣ抗体１０μＬと共に２時間インキュベートし、４℃で回転させた後、タンパク質Ａ／Ｇセファロース（５０％ビーズスラリー５０μＬ）と共に４℃でさらに２時間インキュベートする。急速遠心分離した後、ペレットを、漸増塩濃度（例えば、１５０ｍＭ、３００ｍＭ、５００ｍＭ）を含有する溶解緩衝液で洗浄する。次に、ビーズを１５０ｍＭのＮａＣｌで再平衡化した後、ＳＤＳを含有する試料緩衝液を添加し、煮沸させる。遠心分離した後、上清を、任意選択で４％～１２％勾配のＢｉｓ－Ｔｒｉｓゲルを使用して電気泳動させた後、イモビロン－Ｐ膜に移す。ブロッキングした後、ブロットを、任意選択でＦＩＴＣを検出する抗体と共にインキュベートし、また、ペプチド模倣大環状分子に結合するタンパク質を検出する１種または複数種の抗体と共にインキュベートする。
細胞透過性アッセイ
【０４６４】
ペプチド模倣大環状分子は、例えば、対応する未架橋大環状分子と比較して、細胞透過性がより高い。最適化リンカーを有するペプチド模倣大環状分子は、例えば、対応する未架橋大環状分子の少なくとも２倍の細胞透過性を有し、適用したペプチド模倣大環状分子のしばしば２０％またはそれ超が、４時間後に細胞を透過したことが観察される。ペプチド模倣大環状分子および対応する未架橋大環状分子の細胞透過性を測定するために、無傷細胞を、蛍光標識された（例えばフルオレセイン化）ペプチド模倣大環状分子または対応する未架橋大環状分子（１０μＭ）と共に、無血清培地中で３７℃において４時間インキュベートし、培地で２回洗浄し、トリプシン（０．２５％）と共に３７℃で１０分間インキュベートする。細胞を再び洗浄し、ＰＢＳに再懸濁させる。細胞の蛍光を、例えば、ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒフローサイトメーターまたはＣｅｌｌｏｍｉｃｓ’ ＫｉｎｅｔｉｃＳｃａｎ（登録商標）ＨＣＳ Ｒｅａｄｅｒのいずれかを使用することによって分析する。
細胞の有効性アッセイ
【０４６５】
ある特定のペプチド模倣大環状分子の有効性を、例えば細胞ベースの殺滅アッセイにおいて、様々な腫瘍形成細胞株および非腫瘍形成細胞株、ならびにヒトまたはマウス細胞集団から得られた初代細胞を使用して決定する。細胞生存率を、例えば、ペプチド模倣大環状分子（０．５～５０μＭ）と共に２４～９６時間かけてインキュベートしてモニタして、ＥＣ５０＜１０μＭで死滅させる細胞を同定する。細胞生存率を測定するいくつかの標準アッセイは、市販されており、任意選択でペプチド模倣大環状分子の有効性を評価するために使用される。さらに、アネキシンＶおよびカスパーゼ活性化を測定するアッセイは、任意選択でペプチド模倣大環状分子が、アポトーシス機構を活性化することによって細胞を死滅させるかどうかを評価するために使用される。例えば、Ｃｅｌｌ Ｔｉｔｅｒ－ｇｌｏアッセイを使用し、それによって、細胞生存率を細胞内ＡＴＰ濃度の関数として決定する。
ｉｎ ｖｉｖｏ安定性アッセイ
【０４６６】
ペプチド模倣大環状分子のｉｎ ｖｉｖｏ安定性を調査するために、化合物を、例えば

０．１～５０ｍｇ／ｋｇの濃度でＩＶ、ＩＰ、ＰＯまたは吸入経路によってマウスおよび／またはラットに投与し、注射の０分後、５分後、１５分後、３０分後、１時間後、４時間後、８時間後および２４時間後に血液被検物を得る。次に、新鮮な血清２５μＬ中の無傷化合物のレベルを、上の通りＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって測定する。

動物モデルにおけるｉｎ　ｖｉｖｏ有効性

【０４６７】

ペプチド模倣大環状分子のｉｎ　ｖｉｖｏでの抗腫瘍形成活性を決定するために、化合物を、例えば単独で（ＩＰ、ＩＶ、ＰＯ、吸入、または経鼻経路によって）、または最適以下の用量の関連化学療法（例えば、シクロホスファミド、ドキソルビシン、エトポシド）と組み合わせて投与する。一例では、ルシフェラーゼを安定に発現する５×１０６個のＲＳ４；１１細胞（急性リンパ芽球性白血病の患者の骨髄から樹立された）を、ＮＯＤ－ＳＣＩＤマウスを全身照射に付した３時間後に尾静脈注射する。この白血病の形態は、処置せずにおくと、このモデルでは３週間で致死的なものになる。該白血病は、例えばマウスにＤ－ルシフェリン（６０ｍｇ／ｋｇ）を注射し、麻酔下の動物を画像化することによって（例えば、Ｘｅｎｏｇｅｎ　Ｉｎ　Ｖｉｖｏ　Ｉｍａｇｉｎｇ　Ｓｙｓｔｅｍ、Ｃａｌｉｐｅｒ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、マサチューセッツ州ホプキントン）、容易にモニタされる。全身バイオルミネセンスは、Ｌｉｖｉｎｇ　Ｉｍａｇｅ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ（Ｃａｌｉｐｅｒ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、マサチューセッツ州ホプキントン）により、光量子束（ｐｈｏｔｏｎｉｃ　ｆｌｕｘ）（光子／秒）の積分によって定量される。ペプチド模倣大環状分子は、単独で、または最適以下の用量の関連化学療法剤と組み合わせて、例えば白血病マウス（バイオルミネセンス範囲１４～１６で、注射／実験１日目の１０日後）に、尾静脈またはＩＰ経路によって、０．１ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇの範囲の用量で７～２１日間投与される。任意選択で、マウスを、実験中２日ごとに画像化し、実験期間中、生存を毎日モニタする。死亡したマウスは、任意選択で実験の終了時に剖検する。別の動物モデルは、安定にルシフェラーゼを発現する、ヒト濾胞性リンパ腫から得られた細胞株であるＤｏＨＨ２の、ＮＯＤ－ＳＣＩＤマウスへの移植である。これらのｉｎ　ｖｉｖｏ試験により、任意選択で薬物動態学的、薬力学的および毒性学的な予備データを作成する。

臨床試験

【０４６８】

ヒトを処置するためのペプチド模倣大環状分子の適合性を決定するために、臨床試験を実施する。例えば、がんを有すると診断され、処置が必要な患者を選択し、処置群と１つまたは複数の対照群に分離することができ、ここで処置群にはペプチド模倣大環状分子を投与し、対照群にはプラセボまたは公知の抗がん薬物を投与する。したがって、ペプチド模倣大環状分子の処置の安全性および有効性は、生存および生活の質などの因子に関して患者群を比較することによって評価することができる。この例では、ペプチド模倣大環状分子で処置した患者群は、プラセボで処置した患者対照群と比較して、改善された生存期間の延長を示し得る。

医薬組成物および投与経路

【０４６９】

本明細書に開示の医薬組成物は、ペプチド模倣大環状分子および薬学的に許容されるその誘導体またはプロドラッグを含む。「薬学的に許容される誘導体」は、レシピエントへの投与時に、本明細書に開示の化合物を（直接的または間接的に）提供することができる、本明細書に開示の化合物の、任意の薬学的に許容される塩、エステル、エステルの塩、プロドラッグまたは他の誘導体を意味する。特に好ましい薬学的に許容される誘導体は、哺乳動物に投与されると化合物のバイオアベイラビリティを増大し（例えば、経口投与された化合物の血中での吸収を増大することによって）、または親種と比較して生物学的区画（例えば、脳またはリンパ系）への活性化合物の送達を増大するものである。いくつかの薬学的に許容される誘導体は、水溶解性または胃腸管粘膜横断能動輸送を増大する化学基を含む。

【０４７０】
一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、選択的な生物学的特性を増強するのに適した官能基と、共有結合または非共有結合により結合することによって修飾される。このような修飾には、所与の生物学的区画（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系）への生物学的透過を増大し、経口利用性を増大し、注射による投与を可能にするために溶解度を増大し、代謝を変え、排泄速度を変えるものが含まれる。
【０４７１】
本明細書に開示の化合物の薬学的に許容される塩には、薬学的に許容される無機および有機酸および塩基から導出された塩が含まれる。適切な酸塩の例として、酢酸塩、アジピン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、パモ酸塩（ｐａｌｍｏａｔｅ）、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびウンデカン酸塩が挙げられる。適切な塩基から導出された塩には、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウムおよびＮ－（アルキル）$_4^+$塩が含まれる。
【０４７２】
本明細書に開示の化合物から医薬組成物を調製するために、薬学的に許容されるキャリアには、固体または液体キャリアのいずれかが含まれる。固体形態の調製物には、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤、および分散性顆粒剤が含まれる。固体キャリアは、賦形剤、香味剤、結合剤、防腐剤、錠剤崩壊剤、またはカプセルに包む材料としても作用する１種または複数種の物質であり得る。製剤化および投与のための技術に関する詳細は、科学文献および特許文献に十分に記載されており、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｍａａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ、Ｅａｓｔｏｎ ＰＡの最新版を参照されたい。
【０４７３】
散剤では、キャリアは、微粉砕された固体であり、これは、微粉砕された活性な構成成分と混合される。錠剤では、活性な構成成分は、適切な割合で、必要な結合特性を有するキャリアと混合され、所望の形状およびサイズに圧縮される。
【０４７４】
適切な固体添加剤は、炭水化物またはタンパク質充填剤であり、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含めた糖；トウモロコシ、コムギ、コメ、バレイショ、または他の植物由来のデンプン；セルロース、例えばメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル－セルロース、またはカルボキシメチルセルロースナトリウム；ならびにアラビアガムおよびトラガントガムを含めたガム；ならびにタンパク質、例えばゼラチンおよびコラーゲンが含まれるが、それらに限定されない。所望に応じて、崩壊剤または可溶化剤、例えば架橋ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸、またはその塩、例えばアルギン酸ナトリウムが添加される。
【０４７５】
液体形態の調製物には、溶液剤、懸濁液剤、および乳濁液剤、例えば水または水／プロピレングリコール溶液剤が含まれる。非経口注射では、液体調製物は、ポリエチレングリコール水溶液の溶液剤に製剤化され得る。
【０４７６】
医薬調製物は、単位剤形であってよい。このような形態では、調製物は、適切な量の活性な構成成分を含有する単位用量に分割される。単位剤形は、パッケージされた調製物であってよく、そのパッケージは、バイアルまたはアンプルにパッケージされた錠剤、カプセル剤、および散剤などの別個の量の調製物を含有する。また、単位剤形は、カプセル剤、錠剤、カシェ剤もしくはロゼンジ剤自体であってよく、または適切な数のこれらのいず

れかがパッケージされた形態であってよい。本明細書に開示の１つまたは複数の組成物が、ペプチド模倣大環状分子および１種または複数種の追加の治療剤または予防剤の組合せを含む場合、化合物および追加の薬剤の両方は、普通は単剤治療レジメンで投与される投与量の約１～１００％、より好ましくは約５～９５％の投与量レベルで存在すべきである。一部の実施形態では、追加の薬剤は、本明細書に開示の１つまたは複数の化合物とは別個に、複数回用量のレジメンの一部として投与される。あるいは、追加の薬剤は、本明細書に開示の化合物と一緒に単一組成物に混合された、単一剤形の一部である。

使用方法

【０４７７】

本明細書の一態様では、ペプチド模倣大環状分子がモデル化されるタンパク質またはペプチドの天然リガンド（単数または複数）に結合する薬剤を同定するための競合結合アッセイにおいて有用な、新規なペプチド模倣大環状分子が提供される。例えば、ｐ５３／ＭＤＭＸ系では、ｐ５３に基づく標識されたペプチド模倣大環状分子は、ＭＤＭＸに競合的に結合する小分子と共に、ＭＤＭＸ結合アッセイで使用することができる。競合結合研究によって、ｐ５３／ＭＤＭＸ系に特異的な薬物候補の速やかなｉｎ　ｖｉｔｒｏ評価および決定が可能となる。このような結合研究は、本明細書に開示のペプチド模倣大環状分子のいずれかおよびそれらの結合パートナーを用いて実施することができる。さらに、ペプチド模倣大環状分子に対する抗体を作製するための方法が提供される。一部の実施形態では、これらの抗体は、ペプチド模倣大環状分子と、ペプチド模倣大環状分子が関係するｐ５３などの前駆体ペプチドの両方に特異的に結合する。このような抗体は、例えば、天然タンパク質－タンパク質相互作用、例えばｐ５３とＭＤＭＸの結合を妨害する。

【０４７８】

本明細書の他の態様では、ｐ５３、ＭＤＭ２またはＭＤＭＸを含めた分子の異常な（例えば、不十分なまたは過度の）発現または活性と関連する障害の危険性がある（または罹患しやすい）、またはその障害を有する被験体を処置する予防方法および治療方法の両方が提供される。

【０４７９】

別の実施形態では、障害は、ｐ５３もしくはＭＤＭ２もしくはＭＤＭＸの異常レベル（例えば、過剰発現または過小発現）によって、または異常活性を示すｐ５３もしくはＭＤＭ２もしくはＭＤＭＸの存在によって、少なくとも部分的に引き起こされる。したがって、例えばｐ５３から導出されたペプチド模倣大環状分子による、ｐ５３もしくはＭＤＭ２もしくはＭＤＭＸのレベルおよび／もしくは活性の低減、またはｐ５３もしくはＭＤＭ２もしくはＭＤＭＸのレベルおよび／もしくは活性の増強を使用すると、障害の有害な症状が寛解または低減される。

【０４８０】

本明細書の別の態様では、結合パートナー、例えばｐ５３とＭＤＭ２またはｐ５３とＭＤＭＸの間の相互作用または結合を妨害することによって、過剰増殖性疾患および炎症性障害を含めた疾患を処置または防止するための方法が提供される。これらの方法は、ヒトを含めた温血動物に、有効量の化合物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、本明細書に開示の１つまたは複数の化合物の投与は、細胞成長停止またはアポトーシスを誘導する。

【０４８１】

本明細書で使用される用語「処置」は、疾患、疾患の症状または疾患への素因を治癒させ、治し、軽減し、緩和し、変え、修復し、寛解させ、改善し、または影響を及ぼす目的で、疾患、疾患の症状または疾患への素因を有する患者に、治療剤を適用もしくは投与すること、またはその患者から単離された組織もしくは細胞株に、治療剤を適用もしくは投与することと定義される。

【０４８２】

一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、がんおよび新生物状態を処置し、防止し、かつ／または診断するために使用することができる。本明細書で使用される用語「

がん」、「過剰増殖性」および「新生物」は、自律的成長能、すなわち急速に増殖する細胞成長によって特徴付けられる異常な状況または状態を有する細胞を指す。過剰増殖性および新生物性病状は、病理学的なもの、すなわち病状を特徴付けるもしくは構成するものとして分類することができ、または病理学的でないもの、すなわち正常から逸脱しているが、病状とは関連しないものとして分類することができる。これらの用語は、病理組織学的タイプまたは侵襲段階とは関係なく、あらゆるタイプのがん成長もしくは発癌過程、転移性組織、または悪性形質転換した細胞、組織もしくは器官を含むことを意味する。転移性腫瘍は、それらに限定されるものではないが、乳房、肺、肝臓、結腸および卵巣起源のものを含めた、多数の原発腫瘍型から生じ得る。「病理学的過剰増殖」細胞は、悪性腫瘍の成長によって特徴付けられる病状において生じる。非病理学的過剰増殖細胞の例として、創傷修復と関連する細胞増殖が挙げられる。細胞増殖性および／または分化性障害の例として、がん、例えば癌腫、肉腫、または転移性障害が挙げられる。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、乳がん、卵巣がん、結腸がん、肺がん、このようながんの転移等を調節するための新規な治療剤である。

【０４８３】

がんまたは新生物状態の例として、線維肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、胃がん、食道がん、直腸がん、膵臓がん、卵巣がん、前立腺がん、子宮がん、頭頸部がん、皮膚がん、脳がん、扁平上皮癌、脂腺癌、乳頭状癌、乳頭腺癌、嚢胞腺癌、髄質癌、気管支癌、腎細胞癌、肝臓癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胚性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸がん、精巣がん、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫、メラノーマ、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、白血病、リンパ腫、またはカポジ肉腫が挙げられるが、それらに限定されない。

【０４８４】

一部の実施形態では、がんは、頭頸部がん、メラノーマ、肺がん、乳がん、または神経膠腫である。

【０４８５】

増殖性障害の例として、造血性新生物障害が挙げられる。本明細書で使用される用語「造血性新生物障害」には、例えば骨髄性、リンパ性もしくは赤血球分化系統、またはそれらの前駆体細胞から生じた、造血性起源の過形成／新生物細胞を伴う疾患が含まれる。この疾患は、分化度が低い急性白血病、例えば赤芽球性白血病および急性巨核芽球性白血病から生じ得る。追加の例示的な骨髄性障害として、急性前骨髄性白血病（ＡＰＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）および慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）（Ｖａｉｃｋｕｓ（１９９１年）、Ｃｒｉｔ　Ｒｅｖ．　Ｏｎｃｏｌ．／Ｈｅｍｏｔｏｌ．　１１巻：２６７～９７頁に総説されている）が挙げられるが、それらに限定されない。リンパ系悪性腫瘍には、Ｂ－系統ＡＬＬおよびＴ－系統ＡＬＬを含む急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、前リンパ球性白血病（ＰＬＬ）、有毛細胞白血病（ＨＬＬ）およびワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）が含まれるが、それらに限定されない。悪性リンパ腫の追加の形態には、非ホジキンリンパ腫およびそのバリアント、末梢性Ｔ細胞リンパ腫、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫（ＡＴＬ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）、末梢Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）、大顆粒性リンパ球性白血病（ＬＧＦ）、ホジキン病およびリード－シュテルンベルク病が含まれるが、それらに限定されない。

【０４８６】

乳房の細胞増殖性および／または分化性障害の例として、例えば上皮過形成、硬化性腺症および小管乳頭腫を含む増殖性乳房疾患；腫瘍、例えば間質性腫瘍、例えば線維腺腫、葉状腫瘍、および肉腫、ならびに上皮性腫瘍、例えば大管乳頭腫；乳管内上皮内癌（パジェット病を含む）および非浸潤性小葉癌を含む上皮内（非侵襲性）癌、ならびにそれらに限定されるものではないが、侵襲性腺管癌、侵襲性小葉癌、髄質癌、膠質（粘液性）癌、管状癌、および侵襲性乳頭状癌を含む侵襲性（浸潤性）癌を含めた乳房癌、ならびに種々

の悪性新生物が挙げられるが、それらに限定されない。男性乳房の障害には、女性化乳房症および癌腫が含まれるが、それらに限定されない。

【０４８７】

皮膚の細胞増殖性および／または分化性障害の例として、増殖性皮膚疾患、例えば粘膜メラノーマ、表在拡大型メラノーマ、結節型メラノーマ、黒子（例えば悪性黒子、悪性黒子メラノーマ、または末端黒子型メラノーマ）、無色素性悪性メラノーマ、線維形成性メラノーマ、スピッツ母斑の特徴を有するメラノーマ斑、小母斑様細胞を伴うメラノーマ、ポリープ状メラノーマ、および軟部組織メラノーマを含むメラノーマ；小結節性基底細胞癌、表在型基底細胞癌、結節性基底細胞癌（蚕食性潰瘍）、嚢胞性基底細胞癌、瘢痕性基底細胞癌、色素性基底細胞癌、異常基底細胞癌、浸潤性基底細胞癌、母斑性基底細胞癌症候群、ポリープ状基底細胞癌、細孔様の基底細胞癌、およびピンカス線維上皮腫を含む基底細胞癌；棘細胞腫（大細胞棘細胞腫）、腺様扁平上皮癌、類基底扁平上皮癌、明細胞扁平上皮癌、印環細胞扁平上皮癌、紡錘細胞扁平上皮癌、マルジョラン潰瘍、ケイラー紅色肥厚症、およびボーエン病を含む扁平細胞癌；または他の皮膚もしくは皮下腫瘍が挙げられるが、それらに限定されない。

【０４８８】

肺の細胞増殖性および／または分化性障害の例として、腫瘍随伴症候群、細気管支肺胞性癌、神経内分泌腫瘍、例えば気管支カルチノイド、種々の腫瘍、および転移性腫瘍を含む気管支癌；炎症性胸水貯留、非炎症性胸水貯留、気胸、および孤立性線維性腫瘍（胸膜線維腫）を含む胸膜腫瘍、ならびに悪性中皮腫を含む胸膜病理が挙げられるが、それらに限定されない。

【０４８９】

結腸の細胞増殖性および／または分化性障害の例として、非新生物ポリープ、腺腫、家族性症候群、結腸直腸発癌、結腸直腸癌、およびカルチノイド腫瘍が挙げられるが、それらに限定されない。

【０４９０】

肝臓の細胞増殖性および／または分化性障害の例として、結節性過形成、腺腫、ならびに肝臓の原発性癌腫および転移性腫瘍を含む悪性腫瘍が挙げられるが、それらに限定されない。

【０４９１】

卵巣の細胞増殖性および／または分化性障害の例として、卵巣腫瘍、例えば体腔上皮腫瘍、漿液性腫瘍、粘液性腫瘍、類内膜腫瘍、明細胞腺癌、嚢胞腺線維腫、ブレンナー腫瘍、表面上皮性腫瘍；胚細胞性腫瘍、例えば成熟（良性）奇形腫、単胚葉性奇形腫、未成熟悪性奇形腫、未分化胚細胞腫、内胚葉洞腫瘍、絨毛癌；性索間質性（ｓｔｏｍａｌ）腫瘍、例えば顆粒膜－卵胞膜細胞腫瘍、莢膜腫瘍－線維腫（ｔｈｅｃｏｍａｆｉｂｒｏｍａｓ）、アンドロブラストーマ（ａｎｄｒｏｂｌａｓｔｏｍａｓ）、ヒル細胞（ｈｉｌｌ　ｃｅｌｌ）腫瘍、および性腺芽腫；ならびに転移性腫瘍、例えばクルケンベルグ腫瘍が挙げられるが、それらに限定されない。

組合せ処置

【０４９２】

本明細書で使用される用語「併用治療」または「組合せ処置」または「組合せ」は、少なくとも２つの別個の治療剤を用いる、同時または並行処置の任意の形態を示す。

【０４９３】

一部の実施形態では、併用治療は、各化合物の単独の効果と比較して、治療（例えば抗がん）効果が増強され得るだけでなく、併用治療における各薬剤の投与量を、各薬剤を用いる単剤治療と比較して低減することができると同時に、全体的な治療（例えば抗腫瘍）効果も達成できるので、特に有利となり得る。さらに、一部の実施形態では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、追加の医薬品による相乗効果を示すことができる。このような場合、相乗効果に起因して、患者に投与される薬物の総量は、有利に低減することができ、それによって副作用が低減され得る。

【０４９４】
本開示はまた、本開示のペプチド模倣大環状分子が、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤と組み合わせて使用される、併用治療のための方法を提供する。様々な実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、本開示のペプチド模倣大環状分子と同じか、またはそれとは異なる標的をモジュレートできるものであってよい。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、本開示のペプチド模倣大環状分子と同じ標的、または同じ経路の他の構成成分、またはさらには重複した一組の標的酵素をモジュレートすることができる。一部の実施形態では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、本開示のペプチド模倣大環状分子とは異なる標的をモジュレートすることができる。

【０４９５】
併用治療には、相乗的な治療効果を提供するための、本開示のペプチド模倣大環状分子と、化学療法剤、治療抗体、および放射線処置との組合せが含まれるが、それらに限定されない。

【０４９６】
したがって、一態様では、本開示は、がんを処置するための方法であって、それを必要としている被験体に、（ａ）有効量の本開示のペプチド模倣大環状分子、および（ｂ）有効量の少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤を投与して、併用治療を提供するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、併用治療では、ペプチド模倣大環状分子および少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤をそれぞれ単独で投与した場合の効果と比較して、治療効果を増強することができる。ある特定の例示的な実施形態によれば、併用治療は、相乗的な治療効果を有する。この実施形態によれば、併用治療は、治療用量で単独で投与された場合に各個々の構成物によって達成される付加的効果よりも、著しく良好な治療結果（例えば、抗がん、細胞成長停止、アポトーシス、分化誘導、細胞死等）をもたらす。

【０４９７】
一部の実施形態では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、１種または複数の抗がん（抗悪性腫瘍性または細胞傷害性）化学療法薬物と組み合わせて使用される。本開示の組合せにおいて使用するのに適した化学療法剤には、アルキル化剤、抗生物質薬剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、植物由来の薬剤、抗血管新生薬、分化誘導剤、細胞成長停止誘導剤、アポトーシス誘導剤、細胞傷害剤、細胞生体エネルギーに影響を及ぼす薬剤、生物学的薬剤、例えばモノクローナル抗体、キナーゼ阻害剤、ならびに成長因子およびそれらの受容体の阻害剤、遺伝子治療剤、細胞治療剤、例えば幹細胞、またはそれらの任意の組合せが含まれるが、それらに限定されない。

【０４９８】
一部の実施形態では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、エストロゲン受容体アンタゴニストと組み合わせて使用される。一例では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、エストロゲン受容体アンタゴニストであるフルベストラント（ＦＡＳＬＯＤＥＸ）と組み合わせて使用される。フルベストラントは、選択的エストロゲン受容体分解物質（ＳＥＲＤ）であり、抗エストロゲン療法後に疾患が進行している閉経後の女性の、ホルモン受容体陽性転移性乳がんの処置に適応される。フルベストラントは、アゴニスト効果がほとんどまたはまったくない、完全なエストロゲン受容体アンタゴニストであり、エストロゲン受容体のプロテアソーム分解を促進する。フルベストラントは、経口バイオアベイラビリティが低く、典型的に筋肉内注射によって投与される。ＥｒｂＢ３およびＥｒｂＢ４受容体のフルベストラント誘導性発現は、ヘレグリンベータ１に対してエストロゲン受容体陽性乳がん細胞を感作させる（例えば、Ｈｕｔｃｈｅｓｏｎら、Ｂｒｅａｓｔ　ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ（２０１１年）１３巻：Ｒ２９頁参照）。

【０４９９】
一部の実施形態では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、アロマターゼ阻害剤と組み合わせて使用される。一例では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、エキセメスタンと

組み合わせて使用される。

【０５００】

一部の実施形態では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、ｍＴＯＲ阻害剤と組み合わせて使用される。一例では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、エベロリムス（ＡＦＩＮＩＴＯＲ）と組み合わせて使用される。エベロリムスは、ｍＴＯＲＣ１タンパク質複合体に影響を及ぼし、キナーゼＡＫＴを過剰活性化させることができ、それによって、いくつかの細胞型における生存期間をより長くすることができる。エベロリムスは、ｍＴＯＲＣ１と直接的に相互作用し、下流シグナル伝達を阻害するタンパク質受容体であるＦＫＢＰ１２に結合する。結果として、細胞周期および解糖プロセスに関与するタンパク質を体系化するｍＲＮＡが損なわれるか、または変わり、腫瘍成長および増殖が阻害される。一部の実施形態では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、ｍＴＯＲ阻害剤およびアロマターゼ阻害剤と組み合わせて使用される。例えば、ペプチド模倣大環状分子（ｍａｃｒｏｃｙｃｌｙｅ）は、エベロリムスおよびエキセメスタンと組み合わせて使用することができる。エベロリムスは、エストロゲン受容体陽性乳がんの処置のためのタモキシフェン、レトロゾール、またはエキセメスタンと組み合わされると、臨床的な有効性を示す（例えば、Ｃｈｅｎら、Ｍｏｌ．　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．　１１巻（１０号）；１２６９～７８頁（２０１３年）参照）。

【０５０１】

いくつかの例では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、１種または複数種の代謝拮抗剤と組み合わせて使用され、例えばカペシタビン（ＸＥＬＯＤＡ）、ゲムシタビン（ＧＥＭＺＡＲ）およびシタラビン（Ａｒａ－Ｃ（アラビノフラノシルシチジン；Ｃｙｔｏｓａｒ－Ｕ）としても公知のシトシンアラビノシド）と組み合わせて使用される。

【０５０２】

一部の実施形態では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、タキサンと組み合わせて使用される。本開示のペプチド模倣大環状分子と組み合わせて使用することができる例示的な非限定的なタキサンとして、パクリタキセル（ＡＢＲＡＸＡＮＥまたはＴＡＸＯＬ）およびドセタキセル（ＴＡＸＯＴＥＲＥ）が挙げられる。一部の実施形態では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、パクリタキセルと組み合わせて使用される。一部の実施形態では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、ドセタキセルと組み合わせて使用される。

【０５０３】

一部の実施形態では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、治療抗体と組み合わせて使用される。本開示の化合物と組み合わせて使用することができる治療抗体の例として、抗ＣＤ２０抗体、例えばリツキシマブ（ＭＡＢＴＨＥＲＡ／ＲＩＴＵＸＡＮ）またはオビヌツズマブ（ＧＡＺＹＶＡ）が挙げられるが、それらに限定されない。本開示のペプチド模倣大環状分子と組み合わせて使用することができる他の抗体には、プログラム細胞死（ＰＤ－１）受容体に対する抗体、例えばペンブロリズマブ（ＫＥＹＴＲＵＤＡ）またはニボルマブ（ｎｉｖｏｌｕｍｂａ）（ＯＰＤＩＶＯ）が含まれる。

【０５０４】

本発明の処置方法、医薬および使用のいずれかにおいて有用なＰＤ－１アンタゴニストには、モノクローナル抗体（ｍＡｂ）、またはその抗原結合フラグメントが含まれ、それらは、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１に特異的に結合し、好ましくはヒトＰＤ－１またはヒトＰＤ－Ｌ１に特異的に結合する。ＰＤ－１アンタゴニストは、がん細胞上に発現したＰＤ－Ｌ１の、免疫細胞（Ｔ細胞、Ｂ細胞またはＮＫＴ細胞）上に発現したＰＤ－１への結合を妨害し、また、がん細胞上に発現したＰＤ－Ｌ２の、免疫細胞上に発現したＰＤ－１への結合を妨害する、任意の化合物または生物学的分子であり得る。ＰＤ－１およびそのリガンドの代替名または同義語には、ＰＤ－１についてはＰＤＣＤ１、ＰＤ１、ＣＤ２７９およびＳＬＥＢ２；ＰＤ－Ｌ１についてはＰＤＣＤ１Ｌ１、ＰＤＬ１、Ｂ７Ｈ１、Ｂ７－４、ＣＤ２７４およびＢ７－Ｈ；ならびにＰＤ－Ｌ２についてはＰＤＣＤ１Ｌ２、ＰＤＬ２、Ｂ７－ＤＣ、ＢｔｄｃおよびＣＤ２７３が含まれる。ヒト個体を処置するための本発明の処置方法、医薬および使用のいずれかでは、ＰＤ－１アンタゴニストは、ヒトＰＤ－

Ｌ１の、ヒトＰＤ－１への結合を妨害することができ、ヒトＰＤ－Ｌ１およびＰＤ－Ｌ２の両方の、ヒトＰＤ－１への結合を妨害することができる。

【０５０５】

ヒトＰＤ－１に結合し、本発明の処置方法、医薬および使用において有用なｍＡｂの例は、米国特許第７５２１０５１号、同第８００８４４９号、および同第８３５４５０９号に記載されている。本発明の処置方法、医薬および使用においてＰＤ－１アンタゴニストとして有用な具体的な抗ヒトＰＤ－１　ｍＡｂには、ＷＨＯ　Ｄｒｕｇ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ、２７巻、２号、１６１～１６２頁（２０１３年）に記載されている構造を有するヒト化ＩｇＧ４　ｍＡｂであるＭＫ－３４７５、ＷＨＯ　Ｄｒｕｇ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ、２７巻、１号、６８～６９頁（２０１３年）に記載されている構造を有するヒトＩｇＧ４　ｍＡｂであるニボルマブ（ＢＭＳ－９３６５５８）、国際公開第２００８／１５６７１２号に記載されているヒト化抗体ｈ４０９Ａ１１、ｈ４０９Ａ１６およびｈ４０９Ａ１７、ならびにＡＭＰ－５１４が含まれる。

【０５０６】

本発明の処置方法、医薬および使用のいずれかにおいて有用な他のＰＤ－１アンタゴニストには、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１に特異的に結合するイムノアドヘシンが含まれる。ＰＤ－１に特異的に結合するイムノアドヘシン（ｉｍｍｕｎｏａｄｈｅｓｉｏｎ）分子の例は、国際公開第２０１０／０２７８２７号および同第２０１１／０６６３４２号に記載されている。本発明の処置方法、医薬および使用においてＰＤ－１アンタゴニストとして有用な具体的な融合タンパク質には、ＰＤ－Ｌ２－ＦＣ融合タンパク質であり、ヒトＰＤ－１に結合するＡＭＰ－２２４（Ｂ７－ＤＣＩｇとしても公知）が含まれる。

【０５０７】

本開示のペプチド模倣大環状分子と組み合わせて使用することができる他の抗体には、ヒトＰＤ－Ｌ１に対する抗体が含まれる。ヒトＰＤ－Ｌ１に結合し、本発明の処置方法、医薬および使用において有用な抗体の例は、国際公開第２０１３／０１９９０６号、同第２０１０／０７７６３４Ａ１号、および米国特許第８３８３７９６号に記載されている。本発明の処置方法、医薬および使用においてＰＤ－１アンタゴニストとして有用な具体的な抗ヒトＰＤ－Ｌ１　ｍＡｂには、ＭＰＤＬ３２８０Ａ、ＢＭＳ－９３６５５９、ＭＥＤＩ４７３６、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ、ならびに国際公開第２０１３／０１９９０６号のそれぞれ配列番号２４および配列番号２１の重鎖および軽鎖可変領域を含む抗体が含まれる。ＰＤ－１受容体を標的化するのに有用な例示的な抗体には、Ｐｉｄｉｌｉｚｕｍａｂ、ＢＭＳ９３６５５９、およびＭＰＤＬ３２８ＯＡが含まれる。例示的な抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＰＤ－Ｌ１に結合し、ＰＤ－Ｌ１がその受容体であるＰＤ－１に結合し、活性化するのを妨害し、それによって、新生物に対するＴ細胞媒介性の免疫応答を増強し、慢性感染病においてＴ細胞の不活化を逆転させることができる、ヒトモノクローナル抗体ＭＤＸ－１１０５である。例示的な抗ＰＤ－１抗体は、ＰＤ－１に結合し、そのリガンドであるＰＤ－Ｌ１およびＰＤ－Ｌ２によるＰＤ－１の活性化を妨害して、Ｔ細胞を活性化し、腫瘍細胞に対する細胞媒介性の免疫応答をもたらす、ヒトモノクローナル抗体ＭＤＸ－１１０６である。

【０５０８】

腫瘍組織切片のＩＨＣアッセイにおいてＰＤ－Ｌ１タンパク質の発現を定量するためのいくつかの手法が、説明されている。例えば、Ｔｈｏｍｐｓｏｎ，　Ｒ．　Ｈ．ら、ＰＮＡＳ　１０１巻（４９号）；１７１７４～１７１７９頁（２００４年）；Ｔｈｏｍｐｓｏｎ，　Ｒ．　Ｈ．ら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．　６６巻：３３８１～３３８５頁（２００６年）；Ｇａｄｉｏｔ，　Ｊ．ら、Ｃａｎｃｅｒ　１１７巻：２１９２～２２０１頁（２０１１年）；Ｔａｕｂｅ，　Ｊ．　Ｍ．ら、Ｓｃｉ　Ｔｒａｎｓｌ　Ｍｅｄ　４巻、１２７ｒａ３７（２０１２年）；およびＴｏｐｌｉａｎ，　Ｓ．　Ｌ．ら、Ｎｅｗ　Ｅｎｇ．Ｊ　Ｍｅｄ．　３６６巻（２６号）：２４４３～２４５４頁（２０１２年）参照。ある手法では、ＰＤ－Ｌ１発現について陽性または陰性の簡単な二変数エンドポイントが用いられ、陽性結果は、細胞表面膜染色の組織学的証拠を示す腫瘍細胞の百分率に関して定義

される。腫瘍組織切片は、全腫瘍細胞の少なくとも１％、好ましくは５％である場合に、ＰＤ－Ｌ１発現について陽性とみなされる。別の手法では、腫瘍組織切片におけるＰＤ－Ｌ１発現は、腫瘍細胞ならびに主にリンパ球を含む浸潤性免疫細胞において定量される。膜染色を示す腫瘍細胞および浸潤性免疫細胞の百分率は、＜５％、５～９％、次に１０％の増分で１００％まで、別個に定量される。腫瘍細胞では、ＰＤ－Ｌ１発現は、スコアが＜５％のスコアになる場合には陰性とみなされ、スコアが＞５％になる場合には陽性とみなされる。免疫浸潤物におけるＰＤ－Ｌ１発現は、調整炎症スコア（ＡＩＳ）と呼ばれる半定量的測定として記録され、これは、膜染色細胞のパーセントと浸潤物の強度を掛けることによって決定され、なし（０）、軽度（スコア１、リンパ球ほとんどなし）、中程度（スコア２、リンパ組織球増多性の凝集体による腫瘍の限局的な浸潤）、または重症（スコア３、びまん性浸潤）に類別される。腫瘍組織切片は、ＡＩＳが＞５の場合、免疫浸潤物によるＰＤ－Ｌ１発現について陽性とみなされる。診断用のＰＤ－Ｌ１抗体を用いるＩＨＣによって染色された腫瘍の組織切片を、組織切片における腫瘍細胞および浸潤性免疫細胞の両方におけるＰＤ－Ｌ１発現を評価することによって、ＰＤ－Ｌ１タンパク質の発現についてスコア付けすることもできる。このＰＤ－Ｌ１スコアリングプロセスは、組織切片における各腫瘍巣を染色について調査し、組織切片に、修正Ｈスコア（ＭＨＳ）および修正割合スコア（ＭＰＳ）の一方またはその両方を割り当てることを含み得る。ＭＨＳを割り当てるために、４つの別個の百分率を、調査した腫瘍巣のすべてにおける生存腫瘍細胞および染色単核炎症細胞のすべてにわたって、以下の通り推定する。（ａ）染色なしの細胞（強度＝０）、（ｂ）弱い染色（強度＝１＋）、（ｃ）中程度の染色（強度＝２＋）および（ｄ）強い染色（強度＝３＋）。細胞は、弱い、中程度または強い染色百分率に含まれる、少なくとも部分的な膜染色を有するはずである。次に、合計１００％となる推定百分率を、１×（弱い染色細胞のパーセント）＋２×（中程度の染色細胞のパーセント）＋３×（強い染色細胞のパーセント）の式に入力し、その結果を、ＭＨＳとして組織切片に割り当てる。ＭＰＳは、調査した腫瘍巣のすべてにおける生存腫瘍細胞および染色単核炎症細胞のすべてにわたって、任意の強度の少なくとも部分的な膜染色を有する細胞の百分率を推定することによって割り当てられ、得られた百分率は、ＭＰＳとして組織切片に割り当てられる。一部の実施形態では、腫瘍は、ＭＨＳまたはＭＰＳが陽性である場合に、ＰＤ－Ｌ１発現について陽性と指定される。ＰＤ－Ｌ　ｍＲＮＡ発現のレベルは、定量的ＲＴ－ＰＣＲでしばしば使用される、ユビキチンＣなどの１つまたは複数の参照遺伝子のｍＲＮＡ発現レベルと比較することができる。一部の実施形態では、腫瘍内の悪性細胞および／または浸潤性免疫細胞によるＰＤ－Ｌ１発現（タンパク質および／またはｍＲＮＡ）レベルは、適切な対照によるＰＤ－Ｌ１発現（タンパク質および／またはｍＲＮＡ）レベルとの比較に基づいて、「過剰発現した」または「上昇した」と決定される。例えば、対照ＰＤ－Ｌ１タンパク質またはｍＲＮＡ発現レベルは、同じタイプの非悪性細胞または対応する正常組織の切片において定量されたレベルであってよい。一部の好ましい実施形態では、腫瘍試料におけるＰＤ－Ｌ１発現は、試料中のＰＤ－Ｌ１タンパク質（および／またはＰＤ－Ｌ１　ｍＲＮＡ）が、対照において少なくとも１０％超、２０％超、または３０％超である場合に、上昇したと決定される。

【０５０９】

一部の実施形態では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、抗ホルモン治療と組み合わせて使用される。本開示のペプチド模倣大環状分子と組み合わせて使用することができる例示的なホルモンアンタゴニストには、レトロゾール（ＦＥＭＡＲＡ）およびカソデックスが含まれる。

【０５１０】

一部の実施形態では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、低メチル化（ｈｙｐｏｍｅｔｈｙｌａｔｉｎｇ）剤または脱メチル化剤と組み合わせて使用される。本開示のペプチド模倣大環状分子と組み合わせて使用することができるこのような薬剤の例として、アザシチジン（ＶＩＤＡＺＡ、ＡＺＡＤＩＮＥ）およびデシタビン（Ｄａｃｏｇｅｎ）が挙げられる。

【０５１１】
一部の実施形態では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、抗炎症剤と組み合わせて使用される。一部の実施形態では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、コルチコステロイドと組み合わせて使用される。一部の実施形態では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、糖質コルチコステロイドと組み合わせて使用される。一例では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、デキサメタゾンと組み合わせて使用される。
【０５１２】
一部の実施形態では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤と組み合わせて使用される。一部の実施形態では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、デプシペプチドと組み合わせて使用される。一例では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、ロミデプシン（ＩＳＴＯＤＡＸ）と組み合わせて使用される。本開示のペプチド模倣大環状分子およびＨＤＡＣ阻害剤、例えばロミデプシンを用いて処置される例示的ながんとして、Ｔ細胞リンパ腫、例えば成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫（ＡＴＬ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）、または末梢Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）が挙げられる。ＨＤＡＣ阻害剤は、ｐ５３の過剰アセチル化を媒介することによって、ＭＤＭ２阻害剤と相乗的に相互作用することができる。ｐ５３活性化には、アセチル化が必要とされ得る。ＨＤＡＣ阻害剤は、ＭＤＭ２阻害剤誘導性のＭＤＭ２発現を低減することによって、ＭＤＭ２阻害剤の抗腫瘍作用を増強することができる。ＭＤＭ２は、ｐ５３活性を負に調節するフィードバックループにおいて、ｐ５３活性化によって上方制御される。ＭＤＭ２阻害剤は、ＭＤＭ４発現を下方制御することによって、がん細胞死を誘発することができる。ＭＤＭ４は、ＭＤＭ２の構造的な同位体であるが、機能的にＭＤＭ２と重複していない、ｐ５３の第２の主な負の制御因子である。ヌトリン－３およびボリノスタットは、協力して細胞生存率に影響を及ぼし、Ａ５４９細胞の細胞死およびΔψｍ喪失を誘導し、協力してＡ２７８０細胞の細胞死、Δψｍ喪失およびカスパーゼ－３活性を誘導する（例えば、Ｊ．　Ｓｏｎｎｅｍａｎｎら、Ｉｎｖｅｓｔ　Ｎｅｗ　Ｄｒｕｇｓ（２０１２年）３０巻：２５～３６頁参照）。
【０５１３】
一部の実施形態では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、白金ベースの抗悪性腫瘍薬（白金薬物またはプラチン類）と組み合わせて使用される。本開示のペプチド模倣大環状分子と組み合わせて使用することができるプラチン類の例として、シスプラチン（シス白金、プラタミン、ネオプラチン、シスマプラット、ｃｉｓ－ジアンミンジクロロ白金（ＩＩ）、またはＣＤＤＰ；商標ＰＬＡＴＩＮＯＬとしても公知）およびカルボプラチン（ｃｉｓ－ジアミン（１，１－シクロブタンジカルボキシラート）白金（ＩＩ）；商標ＰＡＲＡＰＬＡＴＩＮおよびＰＡＲＡＰＬＡＴＩＮ－ＡＱとしても公知）が挙げられる。
【０５１４】
一部の実施形態では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、キナーゼ阻害剤薬物と組み合わせて使用される。本明細書に記載の化合物は、ＭＥＫ阻害剤と組み合わせて使用することができる。本明細書に記載の化合物は、ＭＥＫ１阻害剤と組み合わせて使用することができる。本明細書に記載の化合物は、ＭＥＫ２阻害剤と組み合わせて使用することができる。本明細書に記載の化合物は、ＭＥＫ１およびＭＥＫ２の阻害剤と組み合わせて使用することができる。一例では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、トラメチニブ（ＭＥＫＩＮＩＳＴ）と組み合わせて使用される。本明細書に記載の化合物は、ＢＲＡＦ阻害剤と組み合わせて使用することができる。本開示のペプチド模倣大環状分子と組み合わせて使用されるＢＲＡＦ阻害剤は、野生型または変異型ＢＲＡＦのいずれかの阻害剤であり得る。いくつかの例では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、野生型ＢＲＡＦの阻害剤である少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤と組み合わせて使用される。いくつかの例では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、変異型ＢＲＡＦの阻害剤である少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤と組み合わせて使用される。いくつかの例では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、Ｖ６００Ｅ変異型ＢＲＡＦの阻害剤である少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤と組み合わせて使用される。一部の実施形態では、本明細書

に記載の化合物は、ベムラフェニブ（ＺＥＬＢＯＲＡＦ、別名ＰＬＸ４０３２）、ダブラフェニブ（ＴＡＦＩＮＬＡＲ）、Ｃ－１、ＮＶＰ－ＬＧＸ８１８およびソラフェニブ（ＮＥＸＡＶＡＲ）から選択される１種または複数種のＢＲＡＦ阻害剤と組み合わせて使用することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、１種または複数種のＢＲＡＦ阻害剤と共に相乗効果をもたらすことができる。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物の１つまたは複数は、すべてのＢＲＡＦ阻害剤と共に相乗効果をもたらすことができる。

【０５１５】

本明細書に記載の化合物は、ＫＲＡＳ阻害剤と組み合わせて使用することができる。本開示のペプチド模倣大環状分子と組み合わせて使用されるＫＲＡＳ阻害剤は、野生型または変異型ＫＲＡＳのいずれかの阻害剤であり得る。いくつかの例では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、野生型ＫＲＡＳの阻害剤である少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤と組み合わせて使用される。いくつかの例では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、変異型ＫＲＡＳの阻害剤である少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤と組み合わせて使用される。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、１種または複数種のＫＲＡＳ阻害剤と共に相乗効果をもたらすことができる。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物の１つまたは複数は、すべてのＫＲＡＳ阻害剤と共に相乗効果をもたらすことができる。

【０５１６】

本開示のペプチド模倣大環状分子はまた、ブルトンチロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤と組み合わせて、例えばイブルチニブ（ＩＭＢＲＵＶＩＣＡ）と組み合わせて使用することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、１種または複数種のＢＴＫ阻害剤と共に相乗効果をもたらすことができる。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物の１つまたは複数は、すべてのＢＴＫ阻害剤と共に相乗効果をもたらすことができる。

【０５１７】

いくつかの例では、本開示のペプチド模倣大環状分子はまた、サイクリン依存性キナーゼの阻害剤と組み合わせて、例えばＣＤＫ４および／またはＣＤＫ６の阻害剤と組み合わせて使用することができる。本発明のペプチド模倣大環状分子と組み合わせて使用することができるこのような阻害剤の一例は、パルボシクリブ（ＩＢＲＡＮＣＥ）である（例えば、Ｃｌｉｎ．　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．；２０１５年、２１巻（１３号）；２９０５～１０頁参照）。いくつかの例では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、ＣＤＫ４および／もしくはＣＤＫ６の阻害剤と組み合わせて、ならびにＣＤＫ４／６阻害剤の細胞増殖抑制活性を強化する薬剤と組み合わせて、ならびに／または可逆的な細胞分裂停止を不可逆的な成長停止もしくは細胞死に変換する薬剤と組み合わせて使用することができる。例示的ながんサブタイプとして、ＮＳＣＬＣ、メラノーマ、神経芽細胞腫、膠芽腫、脂肪肉腫、およびマントル細胞リンパ腫が挙げられる。

【０５１８】

一部の実施形態では、それを必要としている被験体のがんを処置する方法は、被験体に、ｐ５３とＭＤＭ２の間の相互作用および／もしくはｐ５３とＭＤＭＸの間の相互作用を阻害し、かつ／またはｐ５３および／もしくはＭＤＭ２および／もしくはＭＤＭＸの活性をモジュレートする、治療有効量のｐ５３薬剤、ならびにＣＤＫ４および／もしくはＣＤＫ６の活性をモジュレートし、かつ／またはＣＤＫ４および／もしくはＣＤＫ６を阻害する、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤を投与するステップを含むことができる。いくつかの例では、ｐ５３薬剤は、ｐ５３タンパク質とＭＤＭ２タンパク質の間の相互作用および／またはｐ５３タンパク質とＭＤＭＸタンパク質の間の相互作用を拮抗する。いくつかの例では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、ＣＤＫ４および／またはＣＤＫ６に結合する。いくつかの例では、ｐ５３薬剤は、有機または無機小分子；サッカリン（ｓａｃｃｈａｒｉｎｅ）；オリゴ糖；多糖；ペプチド、タンパク質、ペプチド類似体、ペプチド誘導体；抗体、抗体フラグメント、ペプチド模倣薬；請求項１から５６

のいずれか一項に記載のペプチド模倣大環状分子；核酸；核酸類似体、核酸誘導体；生物学的材料から作成されたエキス；天然に存在するまたは合成の組成物；およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される。いくつかの例では、ｐ５３薬剤は、ＲＧ７３８８（ＲＯ５５０３７８１、イダサヌトリン（ｉｄａｓａｎｕｔｌｉｎ））；ＲＧ７１１２（ＲＯ５０４５３３７）；ヌトリン３ａ；ヌトリン３ｂ；ヌトリン３；ヌトリン２；スピロオキシインドール含有小分子；１，４－ジアゼピン；１，４－ベンゾジアゼピン－２，５－ジオン化合物；ＷＫ２３；ＷＫ２９８；ＳＪ１７２５５０；ＲＯ２４４３；ＲＯ５９６３；ＲＯ５３５３；ＲＯ２４６８；ＭＫ８２４２（ＳＣＨ９００２４２）；ＭＩ８８８；ＭＩ７７３（ＳＡＲ４０５８３８）；ＮＶＰＣＧＭ０９７；ＤＳ３０３２ｂ；ＡＭ８５５３；ＡＭＧ２３２；ＮＳＣ２０７８９５（ＸＩ００６）；ＪＮＪ２６８５４１６５（セルデメタン（ｓｅｒｄｅｍｅｔａｎ））；ＲＩＴＡ（ＮＳＣ６５２２８７）；ＹＨ２３９ＥＥ；およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される。いくつかの例では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、有機または無機小分子；サッカリン；オリゴ糖；多糖；ペプチド、タンパク質、ペプチド類似体、ペプチド誘導体；抗体、抗体フラグメント、ペプチド模倣薬；請求項１から５６のいずれか一項に記載のペプチド模倣大環状分子；核酸；核酸類似体、核酸誘導体；生物学的材料から作成されたエキス；天然に存在するまたは合成の組成物；およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される。いくつかの例では、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、パルボシクリブ（ＰＤ０３３２９９１）；アベマシクリブ（ＬＹ２８３５２１９）；リボシクリブ（ＬＥＥ０１１）；ボルシクリブ（ｖｏｒｕｃｉｃｌｉｂ）（Ｐ１４４６Ａ－０５）；ファスカプリシン；アルシリアフラビン；２－ブロモ－１２，１３－ジヒドロ－５Ｈ－インドロ［２，３－ａ］ピロロ［３，４－ｃ］カルバゾール－５，７（６Ｈ）－ジオン；３－アミノチオアクリドン（３－ＡＴＡ）、ｔｒａｎｓ－４－（（６－（エチルアミノ）－２－（（１－（フェニルメチル）－１Ｈ－インドール－５－イル）アミノ）－４－ピリミジニル）アミノ）－シクロヘキサノ（ＣＩＮＫ４）；１，４－ジメトキシアクリジン－９（１０Ｈ）－チオン（ＮＳＣ６２５９８７）；２－メチル－５－（ｐ－トリルアミノ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－４，７－ジオン（リュビジン（ｒｙｕｖｉｄｉｎｅ））；およびフラボピリドール（アルボシジブ）；ならびにそれらの任意の組合せからなる群から選択される。

【０５１９】

いくつかの例では、本開示のペプチド模倣大環状分子はまた、サイクリン依存性キナーゼの阻害剤およびエストロゲン受容体アンタゴニストと組み合わせて使用することができる。本発明のペプチド模倣大環状分子と組み合わせて使用することができるこのような阻害剤の一例は、パルボシクリブおよびフルベストラントである。いくつかの例では、本開示のペプチド模倣大環状分子はまた、ＣＤＫＮ２Ａ（サイクリン依存性キナーゼ阻害剤２Ａ）欠失を軽減する少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤と組み合わせて使用することができる。いくつかの例では、本開示のペプチド模倣大環状分子はまた、ＣＤＫ９（サイクリン依存性キナーゼ９）異常を軽減する少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤と組み合わせて使用することができる。

【０５２０】

本開示のペプチド模倣大環状分子はまた、ＡＴＭを制御する（上方制御または下方制御する）１種または複数種の薬学的に活性な薬剤と組み合わせて使用することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、１種または複数種のＡＴＭ制御因子と共に相乗効果をもたらすことができる。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物の１つまたは複数は、すべてのＡＴＭ制御因子と共に相乗効果をもたらすことができる。

【０５２１】

一部の実施形態では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、ＡＫＴ（タンパク質キナーゼＢ（ＰＫＢ））を阻害する１種または複数種の薬学的に活性な薬剤と組み合わせて使用することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、１種または複数種のＡＫＴ阻害剤と共に相乗効果をもたらすことができる。

【０５２２】

いくつかの例では、本開示のペプチド模倣大環状分子はまた、ＰＴＥＮ（ホスファターゼおよびテンシン相同体）欠失を軽減する少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤と組み合わせて使用することができる。

【０５２３】

いくつかの例では、本開示のペプチド模倣大環状分子はまた、Ｗｉｐ－１アルファ過剰発現を軽減する少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤と組み合わせて使用することができる。

【０５２４】

いくつかの例では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、ヌクレオシド代謝阻害剤である少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤と組み合わせて使用することができる。使用することができる例示的なヌクレオシド代謝阻害剤として、カペシタビン、ゲムシタビンおよびシタラビン（Ａｒａｃ）が挙げられる。

【０５２５】

以下の表は、本明細書に記載の方法と共に使用するのに適した様々な追加の薬学的に活性な薬剤の一覧である。

【表１９－１】

がん型	薬物名	商標名	S 期または M 期において優位な薬物機能
ALL	ABT-199	なし	なし
ALL	クロファラビン	Clofarex	あり;S 期
ALL	シクロホスファミド	Clafen, Cytoxan, Neosar	あり;S 期
ALL	シタラビン	Cytosar-U, Tarabine PFS	あり;S 期
ALL	ドキソルビシン	Adriamycin	あり;S 期
ALL	メシル酸イマチニブ	Gleevec	なし
ALL	メトトレキセート	Abitrexate, Mexate, Folex	あり;S 期
ALL	プレドニゾン	Deltasone, Medicorten	なし
ALL	ロミデプシン	Istodax	
ALL	ビンクリスチン	Vincasar	あり:M 期
AML	ABT-199	なし	なし
AML	アザシチジン (azacitadine)	Vidaza	なし
AML	シクロホスファミド	Clafen, Cytoxan, Neosar	あり;S 期
AML	シタラビン	Cytosar-U, Tarabine PFS	あり;S 期
AML	デシタビン	Dacogen	なし
AML	ドキソルビシン	Adriamycin	あり;S 期
AML	エトポシド	Etopophos, Vepesid	あり:S 期および M 期
AML	ビンクリスチン	Vincasar	あり:M 期
骨	ドキソルビシン	Adriamycin	あり;S 期
骨	メトトレキセート	Abitrexate, Mexate, Folex	あり;S 期
乳房	カペシタビン	Xeloda	あり;S 期
乳房	シクロホスファミド	Clafen, Cytoxan, Neosar	あり;S 期
乳房	ドセタキセル	Taxotere	あり:M 期
乳房	ドキソルビシン	Adriamycin	あり;S 期
乳房	メシル酸エリブリン	Haliben	あり:M 期
乳房	エベロリムス	Afinitor	なし
乳房	エキセメスタン	Aromasin	なし
乳房	フルオロウラシル	Adrucil, Efudex	あり;S 期
乳房	フルベストラント	Faslofex	
乳房	ゲムシタビン	Gemzar	あり;S 期
乳房	酢酸ゴセレリン	Zoladex	なし
乳房	レトロゾール	Femara	なし
乳房	酢酸メゲストロール	Megace	なし
乳房	メトトレキセート	Abitrexate, Mexate, Folex	あり;S 期
乳房	パクリタキセル	Abraxane, Taxol	あり:M 期
乳房	パルボシクリブ	Ibrance	G1 停止を引き起こし得る
乳房	ペルツズマブ	Perjeta	なし

【表１９－２】

乳房	クエン酸タモキシフェン	Nolvadex	なし
乳房	トラスツズマブ	Herceptin, Kadcyla	なし
結腸	カペシタビン	Xeloda	あり;S 期
結腸	セツキシマブ	Erbitux	なし
結腸	フルオロウラシル	Adrucil, Efudex	あり;S 期
結腸	イリノテカン	camptosar	あり:S 期および M 期
結腸	ラムシルマブ	Cyramza	なし
子宮内膜	カルボプラチン	Paraplatin, Paraplat	あり;S 期
子宮内膜	シスプラチン	Platinol	あり;S 期
子宮内膜	ドキソルビシン	Adriamycin	あり;S 期
子宮内膜	酢酸メゲストロール	Megace	なし
子宮内膜	パクリタキセル	Abraxane, Taxol	あり:M 期
胃	ドセタキセル	Taxotere	あり:M 期
胃	ドキソルビシン	Adriamycin	あり;S 期
胃	フルオロウラシル	Adrucil, Efudex	あり;S 期
胃	ラムシルマブ	Cyramza	なし
胃	トラスツズマブ	Herceptin	なし
腎臓	アキシチニブ	Inlyta	なし
腎臓	エベロリムス	Afinitor	なし
腎臓	パゾパニブ	Votrient	なし
腎臓	トシル酸ソラフェニブ	Nexavar	なし
肝臓	トシル酸ソラフェニブ	Nexavar	なし
メラノーマ	ダカルバジン	DTIC, DTIC-Dome	あり;S 期
メラノーマ	パクリタキセル	Abraxane, Taxol	あり:M 期
メラノーマ	トラメチニブ	Mekinist	なし
メラノーマ	ベムラフェニブ	Zelboraf	なし
メラノーマ	ダブラフェニブ	Taflinar	
中皮腫	シスプラチン	Platinol	あり;S 期
中皮腫	ペメトレキセド	Alimta	あり;S 期
NHL	ABT-199	なし	なし
NHL	ベンダムスチン	Treanda	DNA 架橋を引き起こすが、静止細胞に対して毒性でもある
NHL	ボルテゾミブ	Velcade	なし
NHL	ブレンツキシマブベドチン	Adcetris	あり:M 期
NHL	クロラムブシル	Ambochlorin, Leukeran, Linfolizin	あり;S 期
NHL	シクロホスファミド	Clafen, Cytoxan, Neosar	あり;S 期
NHL	デキサメタゾン	Decadrone, Dexasone	なし
NHL	ドキソルビシン	Adriamycin	あり;S 期
NHL	イブルチニブ	Imbruvica	なし
NHL	レナリドミド	Revlimid	なし
NHL	メトトレキセート	Abitrexate, Mexate, Folex	あり;S 期
NHL	オビヌツズマブ	Gazyva	なし

【表１９－３】

NHL	プレドニゾン	Deltasone, Medicorten	なし
NHL	ロミデプシン	Istodax	
NHL	リツキシマブ	Rituxan	なし
NHL	ビンクリスチン	Vincasar	あり:M 期
NSCLC	ニマレイン酸アファチニブ	Gilotrif	なし
NSCLC	カルボプラチン	Paraplatin, Paraplat	あり;S 期
NSCLC	シスプラチン	Platinol	あり;S 期
NSCLC	クリゾチニブ	Xalkori	なし
NSCLC	ドセタキセル	Taxotere	あり:M 期
NSCLC	エルロチニブ	Tarceva	なし
NSCLC	ゲムシタビン	Gemzar	あり;S 期
NSCLC	メトトレキセート	Abitrexate, Mexate, Folex	あり;S 期
NSCLC	パクリタキセル	Abraxane, Taxol	あり:M 期
NSCLC	パルボシクリブ	Ibrance	G1 停止を引き起こし得る
NSCLC	ペメトレキセド	Alimta	あり;S 期
NSCLC	ラムシルマブ	Cyramza	なし
卵巣	カルボプラチン	Paraplatin, Paraplat	あり;S 期
卵巣	シスプラチン	Platinol	あり;S 期
卵巣	シクロホスファミド	Clafen, Cytoxan, Neosar	あり;S 期
卵巣	ゲムシタビン	Gemzar	あり;S 期
卵巣	オラパリブ	Lynparza	あり:G2/M 期の停止
卵巣	パクリタキセル	Abraxane, Taxol	あり:M 期
卵巣	トポテカン	Hycamtin	あり;S 期
前立腺	アビラテロン	Zytiga	なし
前立腺	カバジタキセル	Jevtana	あり:M 期
前立腺	ドセタキセル	Taxotere	あり:M 期
前立腺	エンザルタミド	Xtandi	なし
前立腺	酢酸ゴセレリン	Zoladex	なし
前立腺	プレドニゾン	Deltasone, Medicorten	なし
軟組織肉腫	ドキソルビシン	Adriamycin	あり;S 期
軟組織肉腫	メシル酸イマチニブ	Gleevec	なし
軟組織肉腫	パゾパニブ	Votrient	なし
T 細胞リンパ腫	ロミデプシン	Istodax	

【０５２６】

ペプチド模倣大環状分子、またはペプチド模倣大環状分子および少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤を含む組成物、またはペプチド模倣大環状分子を含む組成物は、同時に（すなわち、同時投与）および／または逐次的に（すなわち、逐次的投与）投与することができる。

【０５２７】

ある特定の実施形態によれば、ペプチド模倣大環状分子および少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、同じ組成物または別個の組成物で、同時に投与される。本明細書で使用される用語「同時投与」は、ペプチド模倣大環状分子および少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、約１５分以下の時間を隔てて、例えば約１０分、約５分、または約１分のいずれか以下の時間を隔てて投与されることを意味する。薬物が同時に投与される場合、ペプチド模倣大環状分子および少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、同じ組成物（例えば、ペプチド模倣大環状分子および少なくとも１種の追加の薬学的に

活性な薬剤の両方を含む組成物）または別個の組成物（例えば、ペプチド模倣大環状分子は、一方の組成物に含有され、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、別の組成物に含有される）に含有され得る。

【０５２８】

他の実施形態によれば、ペプチド模倣大環状分子および少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、逐次的に投与され、すなわちペプチド模倣大環状分子は、追加の薬学的に活性な薬剤の投与の前または後のいずれかに投与される。本明細書で使用される用語「逐次的投与」は、ペプチド模倣大環状分子および追加の薬学的に活性な薬剤が、約１５分を超える時間を隔てて、例えば約２０分、約３０分、約４０分、約５０分、約６０分またはそれよりも長い分数のいずれかを超える時間を隔てて投与されることを意味する。ペプチド模倣大環状分子または薬学的に活性な薬剤のいずれかを、最初に投与することができる。ペプチド模倣大環状分子および追加の薬学的に活性な薬剤は、別個の組成物に含有され、それらは、同じまたは異なるパッケージに含有され得る。

【０５２９】

一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子および追加の薬学的に活性な薬剤の投与は、同時であり、すなわちペプチド模倣大環状分子の投与期間と薬剤の投与期間は、互いに重複している。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子および追加の薬学的に活性な薬剤の投与は、同時ではない。例えば、一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子の投与が終了した後、追加の薬学的に活性な薬剤が投与される。一部の実施形態では、追加の薬学的に活性な薬剤の投与が終了した後、ペプチド模倣大環状分子が投与される。同時ではないこれらの２つの投与の間の期間は、数日から数週間隔てることができる。

【０５３０】

ペプチド模倣大環状分子および少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤の投与頻度は、担当医の判断に基づいて、処置過程にわたって調整され得る。ペプチド模倣大環状分子および少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、別個に投与される場合、異なる投与頻度または投与間隔で投与することができる。例えば、ペプチド模倣大環状分子は、週１回投与することができ、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、程度の差はあるが頻繁に投与することができる。あるいは、ペプチド模倣大環状分子は、週２回投与することができ、少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、程度の差はあるが頻繁に投与することができる。さらに、ペプチド模倣大環状分子および少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤は、同じ投与経路を使用して、または異なる投与経路を使用して投与することができる。

【０５３１】

ある特定の実施形態によれば、ペプチド模倣大環状分子および追加の薬学的に活性な薬剤は、単一の医薬組成物で投与される。一部の実施形態によれば、医薬組成物は、薬学的に許容される賦形剤またはキャリアをさらに含む。ある特定の実施形態によれば、ペプチド模倣大環状分子および追加の薬学的に活性な薬剤は、異なる医薬組成物で投与される。

【０５３２】

ある特定の実施形態によれば、ペプチド模倣大環状分子は、体重１ｋｇ当たり０ｍｇ～体重１ｋｇ当たり１００ｍｇの量で投与される。他の実施形態によれば、ペプチド模倣大環状分子は、体重１ｋｇ当たり０．５ｍｇ～体重１ｋｇ当たり２０ｍｇの量で投与される。追加の実施形態によれば、ペプチド模倣大環状分子は、体重１ｋｇ当たり１．０ｍｇ～体重１ｋｇ当たり１０ｍｇの量で投与される。少なくとも１つの追加の医薬品は、具体的ながん型を処置するために使用されることが公知の治療量で投与される。他の実施形態によれば、少なくとも１つの追加の医薬品は、疾患を処置するために使用されることが公知の治療量よりも低い量で投与され、すなわち治療量以下の用量の少なくとも１つの追加の医薬品が投与される。

【０５３３】

本明細書では、本開示の好ましい実施形態を示し記載してきたが、このような実施形態は、単に例示的に提供されていることが、当業者には明らかとなろう。ここで、本開示か

ら逸脱することなく、数々の変更、変化、および置換が、当業者に明らかとなろう。本開示の実施において、本明細書に記載の実施形態の様々な代替を用いることができると理解されたい。以下の特許請求の範囲は、本発明の範囲を定義付け、これらの特許請求の範囲およびそれらの等価物の範囲に含まれる方法および構造は、それによって保護されることが企図される。

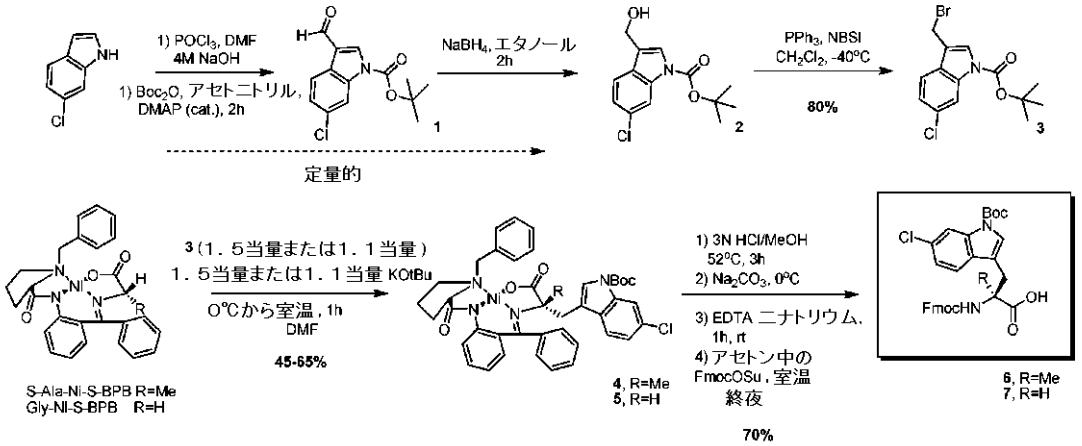
【実施例】

【０５３４】

（実施例１）

６－クロロトリプトファンＦｍｏｃアミノ酸の合成

【化５１】



Ｔｅｒｔ－ブチル６－クロロ－３－ホルミル－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート、１。乾燥ＤＭＦ（１２ｍＬ）の撹拌溶液に、$POCl_3$（３．９２ｍＬ、４３ｍｍｏｌ、１．３当量）を０℃でアルゴン下で滴下添加した。溶液を同じ温度で２０分間撹拌した後、乾燥ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の６－クロロインドール（５．０ｇ、３３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を滴下添加した。得られた混合物を室温に加温し、さらに２．５時間撹拌した。水（５０ｍＬ）を添加し、溶液を４ＭのＮａＯＨ水溶液（ｐＨ約８）で中和した。得られた固体を濾別し、水で洗浄し、真空下で乾燥させた。この材料をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＴＨＦ（１５０ｍＬ）中の粗ホルミルインドール（３３ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に、Boc_2O（７．９１ｇ、３６．３ｍｍｏｌ、１．１当量）およびＤＭＡＰ（０．４ｇ、３．３ｍｍｏｌ、０．１当量）を室温でN_2下で連続して添加した。得られた混合物を１．５時間室温で撹拌し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をＥｔＯＡｃ中に溶解し、１ＮのＨＣｌで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、ホルミルインドール１（９ｇ、２ステップかけて９８％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：１．７０（ｓ，Ｂｏｃ，９Ｈ）；７．３５（ｄｄ，１Ｈ）；８．２１（ｍ，３Ｈ）；１０．０７（ｓ，１Ｈ）．

【０５３５】

Ｔｅｒｔ－ブチル６－クロロ－３－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート、２。エタノール（１５０ｍＬ）中の化合物１（８．８６ｇ、３２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NaBH_4$（２．４ｇ、６３ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。反応物を３時間室温で撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をジエチルエーテルおよび水に注ぎ入れた。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮して、白色の固体（８．７ｇ、９８％）を得た。この材料をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：１．６５（ｓ，Ｂｏｃ，９Ｈ）；４．８０（ｓ，２Ｈ，CH_2）；７．２１（ｄｄ，１Ｈ）；７．５３（ｍ，２Ｈ）；８．１６（ｂｓ，１Ｈ）．

【０５３６】

：

Ｔｅｒｔ－ブチル３－（ブロモメチル）－６－クロロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート、３。ジクロロメタン（５０ｍＬ）中の化合物２（４．１ｇ、１４．６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン下で、ジクロロメタン（５０ｍＬ）中トリフェニルホスフィン（４．５９ｇ、１７．５ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液を－４０℃で添加した。反応溶液をさらに３０分４０℃で撹拌した。次いでＮＢＳ（３．３８ｇ、１９ｍｍｏｌ、１．３当量）を添加した。得られた混合物を室温に加温し、終夜撹拌した。ジクロロメタンを蒸発させ、四塩化炭素（１００ｍＬ）を添加し、混合物を１時間撹拌し、濾過した。濾液を濃縮し、シリカプラグに入れ、ヘキサン中２５％のＥｔＯＡｃで迅速に溶出した。溶液を濃縮して、白色の泡状物（３．８４ｇ、７７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：１．６６（ｓ，Ｂｏｃ，９Ｈ）；４．６３（ｓ，２Ｈ，CH_2）；７．２８（ｄｄ，１Ｈ）；７．５７（ｄ，１Ｈ）；７．６４（ｂｓ，１Ｈ）；８．１８（ｂｓ，１Ｈ）．

【０５３７】

αＭｅ－６Ｃｌ－Ｔｒｐ（Ｂｏｃ）－Ｎｉ－Ｓ－ＢＰＢ、４。Ｓ－Ａｌａ－Ｎｉ－Ｓ－ＢＰＢ（２．６６ｇ、５．２ｍｍｏｌ、１当量）およびＫＯ－ｔＢｕ（０．８７ｇ、７．８ｍｍｏｌ、１．５当量）に、ＤＭＦ　５０ｍＬをアルゴン下で添加した。ＤＭＦ（５．０ｍＬ）の溶液中の臭化物誘導体化合物３（２．６８ｇ、７．８ｍｍｏｌ、１．５当量）を、シリンジを介して添加した。反応混合物を周囲温度で１時間撹拌した。溶液を次いで５％酢酸水溶液でクエンチし、水で希釈した。所望の生成物をジクロロメタン中に抽出し、乾燥させ、濃縮した。油状生成物４をフラッシュクロマトグラフィー（固体負荷）によって順相で、ＥｔＯＡｃおよびヘキサンを溶離液として使用して精製し、赤色の固体（１．７８ｇ、４５％の収率）を得た。αＭｅ－６Ｃｌ－Ｔｒｐ（Ｂｏｃ）－Ｎｉ－Ｓ－ＢＰＢ、４：Ｍ＋Ｈ ｃａｌｃ．７７５．２１，Ｍ＋Ｈ ｏｂｓ．７７５．２６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：１．２３（ｓ，３Ｈ，$_{\alpha}$Ｍｅ）；１．５６（ｍ，１１Ｈ，Ｂｏｃ＋CH_2）；１．８２－２．２０（ｍ，４Ｈ，２CH_2）；３．０３（ｍ，１Ｈ，CH_{α}）；３．２４（ｍ，２Ｈ，CH_2）；３．５７ ａｎｄ ４．２９（ＡＢ ｓｙｓｔｅｍ，２Ｈ，CH_2（ｂｅｎｚｙｌ），Ｊ＝１２．８Ｈｚ）；６．６２（ｄ，２Ｈ）；６．９８（ｄ，１Ｈ）；７．１４（ｍ，２Ｈ）；７．２３（ｍ，１Ｈ）；７．３２－７．３６（ｍ，５Ｈ）；７．５０（ｍ，２Ｈ）；７．６７（ｂｓ，１Ｈ）；７．９８（ｄ，２Ｈ）；８．２７（ｍ，２Ｈ）．

【０５３８】

Ｆｍｏｃ－αＭｅ－６Ｃｌ－Ｔｒｐ（Ｂｏｃ）－ＯＨ、６。３ＮのＨＣｌ／ＭｅＯＨ（１／３、１５ｍＬ）の溶液に５０℃で、ＭｅＯＨ（５ｍｌ）中の化合物４（１．７５ｇ、２．３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を滴下添加した。出発材料は３～４時間以内に消失した。酸性溶液を次いで０℃に氷浴で冷却し、Na_2CO_3（１．２１ｇ、１１．５ｍｍｏｌ、５当量）の水溶液でクエンチした。メタノールを除去し、８当量またはそれよりも多いNa_2CO_3（１．９５ｇ、１８．４ｍｍｏｌ）を懸濁液に添加した。ニッケル捕捉ＥＤＴＡ二ナトリウム塩二水和物（１．６８ｇ、４．５ｍｍｏｌ、２当量）を次いで添加し、懸濁液を２時間撹拌した。アセトン（５０ｍＬ）中Ｆｍｏｃ－ＯＳｕ（０．８４ｇ、２．５ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液を添加し、反応物を終夜撹拌した。その後、反応物をジエチルエーテルおよび１ＮのＨＣｌで希釈した。有機層を次いで硫酸マグネシウムで脱水し、真空中で濃縮した。所望の生成物６を順相で、アセトンおよびジクロロメタンを溶離液として使用して精製して、白色の泡状物（０．９ｇ、７０％の収率）を得た。Ｆｍｏｃ－$_{\alpha}$Ｍｅ－６Ｃｌ－Ｔｒｐ（Ｂｏｃ）－ＯＨ，６：Ｍ＋Ｈ ｃａｌｃ．５７５．１９，Ｍ＋Ｈ ｏｂｓ．５７５．３７；^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）１．５９（ｓ，９Ｈ，Ｂｏｃ）；１．６８（ｓ，３Ｈ，Ｍｅ）；３．４８（ｂｓ，２Ｈ，CH_2）；４．２２（ｍ，１Ｈ，ＣＨ）；４．３９（ｂｓ，２Ｈ，CH_2）；５．４７（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；７．１０（ｍ，１Ｈ）；７．１８（ｍ，２Ｈ）；７．２７（ｍ，２Ｈ）；７．３９（ｍ，２

H）；７．５０（m，２H）；７．７５（d，２H）；８．１２（ｂｓ，１H）．

【０５３９】

６Ｃｌ－Ｔｒｐ（Ｂｏｃ）－Ｎｉ－Ｓ－ＢＰＢ、５。Ｇｌｙ－Ｎｉ－Ｓ－ＢＰＢ（４．６ｇ、９．２ｍｍｏｌ、１当量）およびＫＯ－ｔＢｕ（１．１４ｇ、１０．１ｍｍｏｌ、１．１当量）に、ＤＭＦ　９５ｍＬをアルゴン下で添加した。ＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液中の臭化物誘導体化合物３（３．５ｇ、４．６ｍｍｏｌ、１．１当量）を、シリンジを介して添加した。反応混合物を周囲温度で１時間撹拌した。溶液を次いで、５％酢酸水溶液でクエンチし、水で希釈した。所望の生成物をジクロロメタン中に抽出し、乾燥させ、濃縮した。油状生成物５をフラッシュクロマトグラフィー（固体負荷）によって順相で、ＥｔＯＡｃおよびヘキサンを溶離液として使用して精製して、赤色の固体（５ｇ、７１％の収率）を得た。６Ｃｌ－Ｔｒｐ（Ｂｏｃ）－Ｎｉ－Ｓ－ＢＰＢ、５：Ｍ＋Ｈ計算値７６１．２０、Ｍ＋Ｈ観測値７６１．３４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：１．５８（m，１１H，Ｂｏｃ＋CH_2）；１．８４（m，１H）；１．９６（m，１H）；２．２４（m，２H，CH_2）；３．００（m，１H，CH_α）；３．２２（m，２H，CH_2）；３．４５ａｎｄ４．２５（ＡＢ　ｓｙｓｔｅｍ，２H，CH_2（ｂｅｎｚｙｌ），Ｊ＝１２．８Ｈｚ）；４．２７（m，１H，CH_α）；６．６５（d，２H）；６．８８（d，１H）；７．０７（m，２H）；７．１４（m，２H）；７．２８（m，３H）；７．３５－７．３９（m，２H）；７．５２（m，２H）；７．９６（d，２H）；８．２８（m，２H）．

【０５４０】

Ｆｍｏｃ－６Ｃｌ－Ｔｒｐ（Ｂｏｃ）－ＯＨ、７。３ＮのＨＣｌ／ＭｅＯＨ（１／３、４４ｍＬ）の溶液に５０℃で、ＭｅＯＨ（１０ｍｌ）中の化合物５（５ｇ、６．６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を滴下添加した。出発材料は３～４時間以内に消失した。酸性溶液を次いで０℃に氷浴で冷却し、Na_2CO_3（３．４８ｇ、３３ｍｍｏｌ、５当量）の水溶液でクエンチした。メタノールを除去し、８当量またはそれよりも多いNa_2CO_3（５．５７ｇ、５２ｍｍｏｌ）を懸濁液に添加した。ニッケル捕捉ＥＤＴＡ二ナトリウム塩二水和物（４．８９ｇ、１３．１ｍｍｏｌ、２当量）および懸濁液を２時間撹拌した。アセトン（１００ｍＬ）中Ｆｍｏｃ－ＯＳｕ（２．２１ｇ、６．５５ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液を添加し、反応物を終夜撹拌した。その後、反応物をジエチルエーテルおよび１ＮのＨＣｌで希釈した。有機層を次いで硫酸マグネシウムで脱水し、真空中で濃縮した。所望の生成物７を順相で、アセトンおよびジクロロメタンを溶離液として使用して精製して、白色の泡状物（２．６ｇ、６９％の収率）を得た。Ｆｍｏｃ－６Ｃｌ－Ｔｒｐ（Ｂｏｃ）－ＯＨ，７：Ｍ＋Ｈ　ｃａｌｃ．５６１．１７，Ｍ＋Ｈ　ｏｂｓ．５６１．３７；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）１．６３（ｓ，９H，Ｂｏｃ）；３．２６（m，２H，CH_2）；４．１９（m，１H，ＣＨ）；４．３９（m，２H，CH_2）；４．７６（m，１H）；５．３５（d，１H，ＮＨ）；７．１８（m，２H）；７．２８（m，２H）；７．３９（m，３H）；７．５０（m，２H）；７．７５（d，２H）；８．１４（ｂｓ，１H）．

（実施例２）

ペプチド模倣大環状分子

【０５４１】

ペプチド模倣大環状分子を、既に記載されており、以下に記載されている通りに合成し、精製し、分析した（Ｓｃｈａｆｍｅｉｓｔｅｒら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１２２巻：５８９１～５８９２頁（２０００年）；ＳｃｈａｆｍｅｉｓｔｅｒおよびＶｅｒｄｉｎｅ、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１２２巻：５８９１頁（２００５年）；Ｗａｌｅｎｓｋｙら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　３０５巻：１４６６～１４７０頁（２００４年）；および米国特許第７，１９２，７１３号）。ペプチド模倣大環状分子は、２つ

またはそれを超える天然に存在するアミノ酸を対応する合成アミノ酸で置き換えることによって設計した。置換は、ｉおよびｉ＋４位置、ならびにｉおよびｉ＋７位置で行った。ペプチド合成を、手動または自動化ペプチド合成機（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ、モデル４３３Ａ）のいずれかで、固相条件、ｒｉｎｋ　ａｍｉｄｅ　ＡＭ樹脂（Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ）、およびＦｍｏｃ主鎖保護基化学を使用して実施した。天然Ｆｍｏｃ－保護アミノ酸（Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ）のカップリングのために、１０当量のアミノ酸および１：１：２モル比のカップリング試薬ＨＢＴＵ／ＨＯＢｔ（Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ）／ＤＩＥＡを用いた。非天然アミノ酸（４当量）を、１：１：２モル比のＨＡＴＵ（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）／ＨＯＢｔ／ＤＩＥＡとカップリングさせた。合成ペプチドのＮ－末端を、アセチル化し、Ｃ－末端をアミド化した。

【０５４２】

架橋化合物の精製は、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）（Ｖａｒｉａｎ　ＰｒｏＳｔａｒ）によって、逆相Ｃ１８カラム（Ｖａｒｉａｎ）上で達成して、純粋な化合物を得た。純粋な生成物の化学組成を、ＬＣ／ＭＳ質量分析（Ａｇｉｌｅｎｔ　１１００ＨＰＬＣ系と連結させたＭｉｃｒｏｍａｓｓＬＣＴ）およびアミノ酸分析（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ、モデル４２０Ａ）によって確認した。

【０５４３】

以下のプロトコル（ｐｒｏｔｏｃｏｌ）を、ＳＰ６６２、ＳＰ６６３およびＳＰ６６４を含むジアルキン架橋ペプチド模倣大環状分子の合成において使用した。完全に保護された樹脂結合ペプチドを、ＰＥＧ－ＰＳ樹脂（負荷０．４５ｍｍｏｌ／ｇ）上で０．２ｍｍｏｌのスケールで合成した。一時的Ｆｍｏｃ基の脱保護を、ＤＭＦ中２０％（ｖ／ｖ）ピペリジンで樹脂結合ペプチドを３×１０分間処理することによって達成した。ＮＭＰ（３×）、ジクロロメタン（３×）およびＮＭＰ（３×）で洗浄した後、連続的な各アミノ酸のカップリングを、予め活性化させた適切なＦｍｏｃ－アミノ酸誘導体と共に１×６０分間インキュベーションして達成した。すべての保護アミノ酸（０．４ｍｍｏｌ）を、ＮＭＰ中に溶解させ、ＨＣＴＵ（０．４ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．８ｍｍｏｌ）で活性化させた後、カップリング溶液を脱保護した樹脂結合ペプチドに移した。カップリングが完了した後、樹脂を、次の脱保護／カップリングサイクルに備えて洗浄した。アミノ末端のアセチル化を、ＮＭＰ中、無水酢酸／ＤＩＥＡの存在下で実施した。各カップリングの完了を検証するために、完全に構築された樹脂結合ペプチドのアリコートから得た、切断し脱保護した試料のＬＣ－ＭＳ分析を達成した。典型的な例では、テトラヒドロフラン（４ｍｌ）
およびトリエチルアミン（２ｍｌ）を、４０ｍｌのガラスバイアルに入れたペプチド樹脂（０．２ｍｍｏｌ）に添加し、１０分間振とうした。次に、Ｐｄ（ＰＰｈ３）２Ｃｌ２（０．０１４ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）およびヨウ化銅（０．００８ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を、大気に開放した状態で機械的に１６時間振とうした。ジイン環化樹脂結合ペプチドを脱保護し、ＴＦＡ／Ｈ２Ｏ／ＴＩＳ（９５／５／５　ｖ／ｖ）で室温において２．５時間処理することによって、固体支持体から切断した。樹脂を濾過した後、ＴＦＡ溶液を冷ジエチルエーテル中で沈殿させ、それを遠心分離して、所望の生成物を固体として得た。粗製生成物を、分取ＨＰＬＣによって精製した。

【０５４４】

以下のプロトコルを、ＳＰ６６５を含む単一のアルキン架橋ペプチド模倣大環状分子の合成に使用した。完全に保護された樹脂結合ペプチドを、Ｒｉｎｋ　ａｍｉｄｅ　ＭＢＨＡ樹脂（負荷０．６２ｍｍｏｌ／ｇ）上で０．１ｍｍｏｌのスケールで合成した。一時的なＦｍｏｃ基の脱保護を、ＮＭＰ中２５％（ｖ／ｖ）ピペリジンで樹脂結合ペプチドを２×２０分間処理することによって達成した。ＮＭＰおよびジクロロメタンで十分に洗い流した後、連続的な各アミノ酸のカップリングを、予め活性化させた適切なＦｍｏｃ－アミノ酸誘導体と共に１×６０分間インキュベーションして達成した。すべての保護アミノ酸（１ｍｍｏｌ）を、ＮＭＰ中に溶解させ、ＨＣＴＵ（１ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１ｍｍｏｌ）で活性化させた後、カップリング溶液を脱保護した樹脂結合ペプチドに移した。

カップリングが完了した後、樹脂を、次の脱保護／カップリングサイクルに備えて十分に洗い流した。アミノ末端のアセチル化を、ＮＭＰ／ＮＭＭ中、無水酢酸／ＤＩＥＡの存在下で実施した。各カップリングの完了を検証するために、完全に構築された樹脂結合ペプチドのアリコートから得た、切断し脱保護した試料のＬＣ－ＭＳ分析を達成した。典型的な例では、ペプチド樹脂（０．１ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭで洗浄した。樹脂を、マイクロ波バイアルに入れた。容器を排気し、窒素でパージした。ヘキサカルボニルモリブデン（０．０１当量、Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ　１９９９５９）を添加した。無水クロロベンゼンを、反応容器に添加した。次に、２－フルオロフェノール（１当量、Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｆ１２８０４）を添加した。次に、反応物をマイクロ波バイアルに入れ、１３０℃で１０分間保持した。反応は、完了するためにその後の時間進める必要がある場合がある。アルキンメタセシス化された（ｍｅｔａｔｈｅｓｉｚｅｄ）樹脂結合ペプチドを脱保護し、ＴＦＡ／Ｈ２Ｏ／ＴＩＳ（９４／３／３　ｖ／ｖ）で室温において３時間処理することによって、固体支持体から切断した。樹脂を濾過した後、ＴＦＡ溶液を冷ジエチルエーテル中で沈殿させ、遠心分離して、所望の生成物を固体として得た。粗製生成物を、分取ＨＰＬＣによって精製した。

【０５４５】

表３は、調製したペプチド模倣大環状分子の一覧を示す。

【表１－１】

表1

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
SP1	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AAA-NH_2	10		1456.78	729.44	1457.79	729.4	486.6
SP2	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AAibA-NH_2	11		1470.79	736.4	1471.8	736.4	491.27
SP3	Ac-LTF$r8AYWAQL$SANle-NH_2	12		1715.97	859.02	1716.98	858.99	573
SP4	Ac-LTF$r8AYWAQL$SAL-NH_2	13		1715.97	859.02	1716.98	858.99	573
SP5	Ac-LTF$r8AYWAQL$SAM-NH_2	14		1733.92	868.48	1734.93	867.97	578.98
SP6	Ac-LTF$r8AYWAQL$SAhL-NH_2	15		1729.98	865.98	1730.99	866	577.67
SP7	Ac-LTF$r8AYWAQL$SAF-NH_2	16		1749.95	876.36	1750.96	875.98	584.32
SP8	Ac-LTF$r8AYWAQL$SAI-NH_2	17		1715.97	859.02	1716.98	858.99	573
SP9	Ac-LTF$r8AYWAQL$SAChg-NH_2	18		1741.98	871.98	1742.99	872	581.67
SP10	Ac-LTF$r8AYWAQL$SAAib-NH_2	19		1687.93	845.36	1688.94	844.97	563.65
SP11	Ac-LTF$r8AYWAQL$SAA-NH_2	20		1673.92	838.01	1674.93	837.97	558.98
SP12	Ac-LTF$r8AYWA$LSNle-NH_2	21		1767.04	884.77	1768.05	884.53	590.02
SP13	Ac-LTF$r8AYWA$LSA-NH_2	22		1724.99	864.23	1726	863.5	576
SP14	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AANle-NH_2	23		1498.82	750.46	1499.83	750.42	500.61
SP15	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AAL-NH_2	24		1498.82	750.46	1499.83	750.42	500.61
SP16	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AAM-NH_2	25		1516.78	759.41	1517.79	759.4	506.6
SP17	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AAhL-NH_2	26		1512.84	757.49	1513.85	757.43	505.29
SP18	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AAF-NH_2	27		1532.81	767.48	1533.82	767.41	511.94
SP19	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AAI-NH_2	28		1498.82	750.39	1499.83	750.42	500.61
SP20	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AAChg-NH_2	29		1524.84	763.48	1525.85	763.43	509.29
SP21	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AACha-NH_2	30		1538.85	770.44	1539.86	770.43	513.96
SP22	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AAAib-NH_2	31		1470.79	736.84	1471.8	736.4	491.27
SP23	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAAibV-NH_2	32		1771.01	885.81	1772.02	886.51	591.34
SP24	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAAibV-NH_2	33	iso2	1771.01	886.26	1772.02	886.51	591.34

【表１－２】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
SP25	Ac-LTF$r8AYWAQL$SAibAA-NH_2	34		1758.97	879.89	1759.98	880.49	587.33
SP26	Ac-LTF$r8AYWAQL$SAibAA-NH_2	35	iso2	1758.97	880.34	1759.98	880.49	587.33
SP27	Ac-HLTF$r8HHWHQL$AANleNle-NH_2	36		2056.15	1028.86	2057.16	1029.08	686.39
SP28	Ac-DLTF$r8HHWHQL$RRLV-NH_2	37		2190.23	731.15	2191.24	1096.12	731.08
SP29	Ac-HHTF$r8HHWHQL$AAML-NH_2	38		2098.08	700.43	2099.09	1050.05	700.37
SP30	Ac-F$r8HHWHQL$RRDCha-NH_2	39		1917.06	959.96	1918.07	959.54	640.03
SP31	Ac-F$r8HHWHQL$HRFV-NH_2	40		1876.02	938.65	1877.03	939.02	626.35
SP32	Ac-HLTF$r8HHWHQL$AAhLA-NH_2	41		2028.12	677.2	2029.13	1015.07	677.05
SP33	Ac-DLTF$r8HHWHQL$RRChgl-NH_2	42		2230.26	1115.89	2231.27	1116.14	744.43
SP34	Ac-DLTF$r8HHWHQL$RRChgl-NH_2	43	iso2	2230.26	1115.96	2231.27	1116.14	744.43
SP35	Ac-HHTF$r8HHWHQL$AAChav-NH_2	44		2106.14	1053.95	2107.15	1054.08	703.05
SP36	Ac-F$r8HHWHQL$RRDa-NH_2	45		1834.99	918.3	1836	918.5	612.67
SP37	Ac-F$r8HHWHQL$HRAibG-NH_2	46		1771.95	886.77	1772.96	886.98	591.66
SP38	Ac-F$r8AYWAQL$HHNleL-NH_2	47		1730.97	866.57	1731.98	866.49	578
SP39	Ac-F$r8AYWSAL$HQANle-NH_2	48		1638.89	820.54	1639.9	820.45	547.3
SP40	Ac-F$r8AYWVQL$QHChgl-NH_2	49		1776.01	889.44	1777.02	889.01	593.01
SP41	Ac-F$r8AYWTAL$QQNlev-NH_2	50		1671.94	836.97	1672.95	836.98	558.32
SP42	Ac-F$r8AYWYQL$HAibAa-NH_2	51		1686.89	844.52	1687.9	844.45	563.3
SP43	Ac-LTF$r8AYWAQL$HHLa-NH_2	52		1903.05	952.27	1904.06	952.53	635.36
SP44	Ac-LTF$r8AYWAQL$HHLa-NH_2	53	iso2	1903.05	952.27	1904.06	952.53	635.36
SP45	Ac-LTF$r8AYWAQL$HQNlev-NH_2	54		1922.08	962.48	1923.09	962.05	641.7
SP46	Ac-LTF$r8AYWAQL$HQNlev-NH_2	55	iso2	1922.08	962.4	1923.09	962.05	641.7
SP47	Ac-LTF$r8AYWAQL$QQMl-NH_2	56		1945.05	973.95	1946.06	973.53	649.36

【表１－３】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
SP48	Ac-LTF$r8AYWAQL$QQMl-NH_2	57	iso2	1945.05	973.88	1946.06	973.53	649.36
SP49	Ac-LTF$r8AYWAQL$HAibhLV-NH_2	58		1893.09	948.31	1894.1	947.55	632.04
SP50	Ac-LTF$r8AYWAQL$AHFA-NH_2	59		1871.01	937.4	1872.02	936.51	624.68
SP51	Ac-HLTF$r8HHWHQL$AANlel-NH_2	60		2056.15	1028.79	2057.16	1029.08	686.39
SP52	Ac-DLTF$r8HHWHQL$RRLa-NH_2	61		2162.2	721.82	2163.21	1082.11	721.74
SP53	Ac-HHTF$r8HHWHQL$AAMv-NH_2	62		2084.07	1042.92	2085.08	1043.04	695.7
SP54	Ac-F$r8HHWHQL$RRDA-NH_2	63		1834.99	612.74	1836	918.5	612.67
SP55	Ac-F$r8HHWHQL$HRFCha-NH_2	64		1930.06	966.47	1931.07	966.04	644.36
SP56	Ac-F$r8AYWEAL$AA-NHAm	65		1443.82	1445.71	1444.83	722.92	482.28
SP57	Ac-F$r8AYWEAL$AA-NHiAm	66		1443.82	723.13	1444.83	722.92	482.28
SP58	Ac-F$r8AYWEAL$AA-NHnPr3Ph	67		1491.82	747.3	1492.83	746.92	498.28
SP59	Ac-F$r8AYWEAL$AA-NHnBu33Me	68		1457.83	1458.94	1458.84	729.92	486.95
SP60	Ac-F$r8AYWEAL$AA-NHnPr	69		1415.79	709.28	1416.8	708.9	472.94
SP61	Ac-F$r8AYWEAL$AA-NHnEt2Ch	70		1483.85	1485.77	1484.86	742.93	495.62
SP62	Ac-F$r8AYWEAL$AA-NHnEt2Cp	71		1469.83	1470.78	1470.84	735.92	490.95
SP63	Ac-F$r8AYWEAL$AA-NHHex	72		1457.83	730.19	1458.84	729.92	486.95
SP64	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAIA-NH_2	73		1771.01	885.81	1772.02	886.51	591.34
SP65	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAIA-NH_2	74	iso2	1771.01	866.8	1772.02	886.51	591.34
SP66	Ac-LTF$r8AYWAAL$AAMA-NH_2	75		1731.94	867.08	1732.95	866.98	578.32
SP67	Ac-LTF$r8AYWAAL$AAMA-NH_2	76	iso2	1731.94	867.28	1732.95	866.98	578.32
SP68	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleA-NH_2	77		1771.01	867.1	1772.02	886.51	591.34
SP69	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleA-NH_2	78	iso2	1771.01	886.89	1772.02	886.51	591.34
SP70	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAIa-NH_2	79		1771.01	886.8	1772.02	886.51	591.34

【表１－４】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
SP71	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAIa-NH_2	80	iso2	1771.01	887.09	1772.02	886.51	591.34
SP72	Ac-LTF$r8AYWAAL$AAMa-NH_2	81		1731.94	867.17	1732.95	866.98	578.32
SP73	Ac-LTF$r8AYWAAL$AAMa-NH_2	82	iso2	1731.94	867.37	1732.95	866.98	578.32
SP74	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANlea-NH_2	83		1771.01	887.08	1772.02	886.51	591.34
SP75	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANlea-NH_2	84	iso2	1771.01	887.08	1772.02	886.51	591.34
SP76	Ac-LTF$r8AYWAAL$AAIv-NH_2	85		1742.02	872.37	1743.03	872.02	581.68
SP77	Ac-LTF$r8AYWAAL$AAIv-NH_2	86	iso2	1742.02	872.74	1743.03	872.02	581.68
SP78	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAMv-NH_2	87		1817	910.02	1818.01	909.51	606.67
SP79	Ac-LTF$r8AYWAAL$AANlev-NH_2	88		1742.02	872.37	1743.03	872.02	581.68
SP80	Ac-LTF$r8AYWAAL$AANlev-NH_2	89	iso2	1742.02	872.28	1743.03	872.02	581.68
SP81	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAIl-NH_2	90		1813.05	907.81	1814.06	907.53	605.36
SP82	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAIl-NH_2	91	iso2	1813.05	907.81	1814.06	907.53	605.36
SP83	Ac-LTF$r8AYWAAL$AAMl-NH_2	92		1773.99	887.37	1775	888	592.34
SP84	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANlel-NH_2	93		1813.05	907.61	1814.06	907.53	605.36
SP85	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANlel-NH_2	94	iso2	1813.05	907.71	1814.06	907.53	605.36
SP86	Ac-F$r8AYWEAL$AAMA-NH_2	95		1575.82	789.02	1576.83	788.92	526.28
SP87	Ac-F$r8AYWEAL$AANleA-NH_2	96		1557.86	780.14	1558.87	779.94	520.29
SP88	Ac-F$r8AYWEAL$AAIa-NH_2	97		1557.86	780.33	1558.87	779.94	520.29
SP89	Ac-F$r8AYWEAL$AAMa-NH_2	98		1575.82	789.3	1576.83	788.92	526.28
SP90	Ac-F$r8AYWEAL$AANlea-NH_2	99		1557.86	779.4	1558.87	779.94	520.29
SP91	Ac-F$r8AYWEAL$AAIv-NH_2	100		1585.89	794.29	1586.9	793.95	529.64
SP92	Ac-F$r8AYWEAL$AAMv-NH_2	101		1603.85	803.08	1604.86	802.93	535.62
SP93	Ac-F$r8AYWEAL$AANlev-NH_2	102		1585.89	793.46	1586.9	793.95	529.64
SP94	Ac-F$r8AYWEAL$AAIl-NH_2	103		1599.91	800.49	1600.92	800.96	534.31
SP95	Ac-F$r8AYWEAL$AAMl-NH_2	104		1617.86	809.44	1618.87	809.94	540.29
SP96	Ac-F$r8AYWEAL$AANlel-NH_2	105		1599.91	801.7	1600.92	800.96	534.31

【表１－５】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
SP97	Ac-F$r8AYWEAL$AANle1-NH_2	106	iso2	1599.91	801.42	1600.92	800.96	534.31
SP98	Ac-LTF$r8AY6c1WAQL$SAA-NH_2	107		1707.88	855.72	1708.89	854.95	570.3
SP99	Ac-LTF$r8AY6c1WAQL$SAA-NH_2	108	iso2	1707.88	855.35	1708.89	854.95	570.3
SP100	Ac-WTF$r8FYWSQL$AVAa-NH_2	109		1922.01	962.21	1923.02	962.01	641.68
SP101	Ac-WTF$r8FYWSQL$AVAa-NH_2	110	iso2	1922.01	962.49	1923.02	962.01	641.68
SP102	Ac-WTF$r8VYWSQL$AVA-NH_2	111		1802.98	902.72	1803.99	902.5	602
SP103	Ac-WTF$r8VYWSQL$AVA-NH_2	112	iso2	1802.98	903	1803.99	902.5	602
SP104	Ac-WTF$r8FYWSQL$SAAa-NH_2	113		1909.98	956.47	1910.99	956	637.67
SP105	Ac-WTF$r8FYWSQL$SAAa-NH_2	114	iso2	1909.98	956.47	1910.99	956	637.67
SP106	Ac-WTF$r8VYWSQL$AVAaa-NH_2	115		1945.05	974.15	1946.06	973.53	649.36
SP107	Ac-WTF$r8VYWSQL$AVAaa-NH_2	116	iso2	1945.05	973.78	1946.06	973.53	649.36
SP108	Ac-LTF$r8AYWAQL$AVG-NH_2	117		1671.94	837.52	1672.95	836.98	558.32
SP109	Ac-LTF$r8AYWAQL$AVG-NH_2	118	iso2	1671.94	837.21	1672.95	836.98	558.32
SP110	Ac-LTF$r8AYWAQL$AVQ-NH_2	119		1742.98	872.74	1743.99	872.5	582
SP111	Ac-LTF$r8AYWAQL$AVQ-NH_2	120	iso2	1742.98	872.74	1743.99	872.5	582
SP112	Ac-LTF$r8AYWAQL$SAa-NH_2	121		1673.92	838.23	1674.93	837.97	558.98
SP113	Ac-LTF$r8AYWAQL$SAa-NH_2	122	iso2	1673.92	838.32	1674.93	837.97	558.98
SP114	Ac-LTF$r8AYWAQhL$SAA-NH_2	123		1687.93	844.37	1688.94	844.97	563.65
SP115	Ac-LTF$r8AYWAQhL$SAA-NH_2	124	iso2	1687.93	844.81	1688.94	844.97	563.65
SP116	Ac-LTF$r8AYWEQLStSA$-NH_2	125		1826	905.27	1827.01	914.01	609.67
SP117	Ac-LTF$r8AYWAQL$SLA-NH_2	126		1715.97	858.48	1716.98	858.99	573
SP118	Ac-LTF$r8AYWAQL$SLA-NH_2	127	iso2	1715.97	858.87	1716.98	858.99	573
SP119	Ac-LTF$r8AYWAQL$SWA-NH_2	128		1788.96	895.21	1789.97	895.49	597.33
SP120	Ac-LTF$r8AYWAQL$SWA-NH_2	129	iso2	1788.96	895.28	1789.97	895.49	597.33
SP121	Ac-LTF$r8AYWAQL$SVS-NH_2	130		1717.94	859.84	1718.95	859.98	573.65
SP122	Ac-LTF$r8AYWAQL$SAS-NH_2	131		1689.91	845.85	1690.92	845.96	564.31
SP123	Ac-LTF$r8AYWAQL$SVG-NH_2	132		1687.93	844.81	1688.94	844.97	563.65
SP124	Ac-ETF$r8VYWAQL$SAa-NH_2	133		1717.91	859.76	1718.92	859.96	573.64
SP125	Ac-ETF$r8VYWAQL$SAA-NH_2	134		1717.91	859.84	1718.92	859.96	573.64
SP126	Ac-ETF$r8VYWAQL$SVA-NH_2	135		1745.94	873.82	1746.95	873.98	582.99

【表１－６】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
SP127	Ac-ETF$r8VYWAQL$SLA-NH_2	136		1759.96	880.85	1760.97	880.99	587.66
SP128	Ac-ETF$r8VYWAQL$SWA-NH_2	137		1832.95	917.34	1833.96	917.48	611.99
SP129	Ac-ETF$r8KYWAQL$SWA-NH_2	138		1861.98	931.92	1862.99	932	621.67
SP130	Ac-ETF$r8VYWAQL$SVS-NH_2	139		1761.93	881.89	1762.94	881.97	588.32
SP131	Ac-ETF$r8VYWAQL$SAS-NH_2	140		1733.9	867.83	1734.91	867.96	578.97
SP132	Ac-ETF$r8VYWAQL$SVG-NH_2	141		1731.92	866.87	1732.93	866.97	578.31
SP133	Ac-LTF$r8VYWAQL$SSa-NH_2	142		1717.94	859.47	1718.95	859.98	573.65
SP134	Ac-ETF$r8VYWAQL$SSa-NH_2	143		1733.9	867.83	1734.91	867.96	578.97
SP135	Ac-LTF$r8VYWAQL$SNa-NH_2	144		1744.96	873.38	1745.97	873.49	582.66
SP136	Ac-ETF$r8VYWAQL$SNa-NH_2	145		1760.91	881.3	1761.92	881.46	587.98
SP137	Ac-LTF$r8VYWAQL$SAa-NH_2	146		1701.95	851.84	1702.96	851.98	568.32
SP138	Ac-LTF$r8VYWAQL$SVA-NH_2	147		1729.98	865.53	1730.99	866	577.67
SP139	Ac-LTF$r8VYWAQL$SVA-NH_2	148	iso2	1729.98	865.9	1730.99	866	577.67
SP140	Ac-LTF$r8VYWAQL$SWA-NH_2	149		1816.99	909.42	1818	909.5	606.67
SP141	Ac-LTF$r8VYWAQL$SVS-NH_2	150		1745.98	873.9	1746.99	874	583
SP142	Ac-LTF$r8VYWAQL$SVS-NH_2	151	iso2	1745.98	873.9	1746.99	874	583
SP143	Ac-LTF$r8VYWAQL$SAS-NH_2	152		1717.94	859.84	1718.95	859.98	573.65
SP144	Ac-LTF$r8VYWAQL$SAS-NH_2	153	iso2	1717.94	859.91	1718.95	859.98	573.65
SP145	Ac-LTF$r8VYWAQL$SVG-NH_2	154		1715.97	858.87	1716.98	858.99	573
SP146	Ac-LTF$r8VYWAQL$SVG-NH_2	155	iso2	1715.97	858.87	1716.98	858.99	573
SP147	Ac-LTF$r8EYWAQCha$SAA-NH_2	156		1771.96	886.85	1772.97	886.99	591.66
SP148	Ac-LTF$r8EYWAQCha$SAA-NH_2	157	iso2	1771.96	886.85	1772.97	886.99	591.66
SP149	Ac-LTF$r8EYWAQCpg$SAA-NH_2	158		1743.92	872.86	1744.93	872.97	582.31
SP150	Ac-LTF$r8EYWAQCpg$SAA-NH_2	159	iso2	1743.92	872.86	1744.93	872.97	582.31
SP151	Ac-LTF$r8EYWAQF$SAA-NH_2	160		1765.91	883.44	1766.92	883.96	589.64
SP152	Ac-LTF$r8EYWAQF$SAA-NH_2	161	iso2	1765.91	883.89	1766.92	883.96	589.64
SP153	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2	162		1743.92	872.42	1744.93	872.97	582.31
SP154	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2	163	iso2	1743.92	873.39	1744.93	872.97	582.31
SP155	Ac-LTF3Cl$r8EYWAQL$SAA-NH_2	164		1765.89	883.89	1766.9	883.95	589.64
SP156	Ac-LTF3Cl$r8EYWAQL$SAA-NH_2	165	iso2	1765.89	883.96	1766.9	883.95	589.64

【表１－７】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
SP157	Ac-LTF34F2$r8EYWAQL$SAA-NH_2	166		1767.91	884.48	1768.92	884.96	590.31
SP158	Ac-LTF34F2$r8EYWAQL$SAA-NH_2	167	iso2	1767.91	884.48	1768.92	884.96	590.31
SP159	Ac-LTF34F2$r8EYWAQhL$SAA-NH_2	168		1781.92	891.44	1782.93	891.97	594.98
SP160	Ac-LTF34F2$r8EYWAQhL$SAA-NH_2	169	iso2	1781.92	891.88	1782.93	891.97	594.98
SP161	Ac-ETF$r8EYWAQL$SAA-NH_2	170		1747.88	874.34	1748.89	874.95	583.63
SP162	Ac-LTF$r8AYWVQL$SAA-NH_2	171		1701.95	851.4	1702.96	851.98	568.32
SP163	Ac-LTF$r8AHWAQL$SAA-NH_2	172		1647.91	824.83	1648.92	824.96	550.31
SP164	Ac-LTF$r8AEWAQL$SAA-NH_2	173		1639.9	820.39	1640.91	820.96	547.64
SP165	Ac-LTF$r8ASWAQL$SAA-NH_2	174		1597.89	799.38	1598.9	799.95	533.64
SP166	Ac-LTF$r8AEWAQL$SAA-NH_2	175	iso2	1639.9	820.39	1640.91	820.96	547.64
SP167	Ac-LTF$r8ASWAQL$SAA-NH_2	176	iso2	1597.89	800.31	1598.9	799.95	533.64
SP168	Ac-LTF$r8AF4coohWAQL$SAA-NH_2	177		1701.91	851.4	1702.92	851.96	568.31
SP169	Ac-LTF$r8AF4coohWAQL$SAA-NH_2	178	iso2	1701.91	851.4	1702.92	851.96	568.31
SP170	Ac-LTF$r8AHWAQL$AAIa-NH_2	179		1745	874.13	1746.01	873.51	582.67
SP171	Ac-ITF$r8FYWAQL$AAIa-NH_2	180		1847.04	923.92	1848.05	924.53	616.69
SP172	Ac-ITF$r8EHWAQL$AAIa-NH_2	181		1803.01	903.17	1804.02	902.51	602.01
SP173	Ac-ITF$r8EHWAQL$AAIa-NH_2	182	iso2	1803.01	903.17	1804.02	902.51	602.01
SP174	Ac-ETF$r8EHWAQL$AAIa-NH_2	183		1818.97	910.76	1819.98	910.49	607.33
SP175	Ac-ETF$r8EHWAQL$AAIa-NH_2	184	iso2	1818.97	910.85	1819.98	910.49	607.33
SP176	Ac-LTF$r8AHWVQL$AAIa-NH_2	185		1773.03	888.09	1774.04	887.52	592.02
SP177	Ac-ITF$r8FYWVQL$AAIa-NH_2	186		1875.07	939.16	1876.08	938.54	626.03
SP178	Ac-ITF$r8EYWVQL$AAIa-NH_2	187		1857.04	929.83	1858.05	929.53	620.02
SP179	Ac-ITF$r8EHWVQL$AAIa-NH_2	188		1831.04	916.86	1832.05	916.53	611.35
SP180	Ac-LTF$r8AEWAQL$AAIa-NH_2	189		1736.99	869.87	1738	869.5	580
SP181	Ac-LTF$r8AF4coohWAQL$AAIa-NH_2	190		1799	900.17	1800.01	900.51	600.67

【表１－８】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
SP182	Ac-LTF$r8AF4coohWAQL$AAIa-NH_2	191	iso2	1799	900.24	1800.01	900.51	600.67
SP183	Ac-LTF$r8AHWAQL$AHFA-NH_2	192		1845.01	923.89	1846.02	923.51	616.01
SP184	Ac-ITF$r8FYWAQL$AHFA-NH_2	193		1947.05	975.05	1948.06	974.53	650.02
SP185	Ac-ITF$r8FYWAQL$AHFA-NH_2	194	iso2	1947.05	976.07	1948.06	974.53	650.02
SP186	Ac-ITF$r8FHWAQL$AEFA-NH_2	195		1913.02	958.12	1914.03	957.52	638.68
SP187	Ac-ITF$r8FHWAQL$AEFA-NH_2	196	iso2	1913.02	957.86	1914.03	957.52	638.68
SP188	Ac-ITF$r8EHWAQL$AHFA-NH_2	197		1903.01	952.94	1904.02	952.51	635.34
SP189	Ac-ITF$r8EHWAQL$AHFA-NH_2	198	iso2	1903.01	953.87	1904.02	952.51	635.34
SP190	Ac-LTF$r8AHWVQL$AHFA-NH_2	199		1873.04	937.86	1874.05	937.53	625.35
SP191	Ac-ITF$r8FYWVQL$AHFA-NH_2	200		1975.08	988.83	1976.09	988.55	659.37
SP192	Ac-ITF$r8EYWVQL$AHFA-NH_2	201		1957.05	979.35	1958.06	979.53	653.36
SP193	Ac-ITF$r8EHWVQL$AHFA-NH_2	202		1931.05	967	1932.06	966.53	644.69
SP194	Ac-ITF$r8EHWVQL$AHFA-NH_2	203	iso2	1931.05	967.93	1932.06	966.53	644.69
SP195	Ac-ETF$r8EYWAAL$SAA-NH_2	204		1690.86	845.85	1691.87	846.44	564.63
SP196	Ac-LTF$r8AYWVAL$SAA-NH_2	205		1644.93	824.08	1645.94	823.47	549.32
SP197	Ac-LTF$r8AHWAAL$SAA-NH_2	206		1590.89	796.88	1591.9	796.45	531.3
SP198	Ac-LTF$r8AEWAAL$SAA-NH_2	207		1582.88	791.9	1583.89	792.45	528.63
SP199	Ac-LTF$r8AEWAAL$SAA-NH_2	208	iso2	1582.88	791.9	1583.89	792.45	528.63
SP200	Ac-LTF$r8ASWAAL$SAA-NH_2	209		1540.87	770.74	1541.88	771.44	514.63
SP201	Ac-LTF$r8ASWAAL$SAA-NH_2	210	iso2	1540.87	770.88	1541.88	771.44	514.63
SP202	Ac-LTF$r8AYWAAL$AAIa-NH_2	211		1713.99	857.39	1715	858	572.34
SP203	Ac-LTF$r8AYWAAL$AAIa-NH_2	212	iso2	1713.99	857.84	1715	858	572.34
SP204	Ac-LTF$r8AYWAAL$AHFA-NH_2	213		1813.99	907.86	1815	908	605.67
SP205	Ac-LTF$r8EHWAQL$AHIa-NH_2	214		1869.03	936.1	1870.04	935.52	624.02
SP206	Ac-LTF$r8EHWAQL$AHIa-NH_2	215	iso2	1869.03	937.03	1870.04	935.52	624.02
SP207	Ac-LTF$r8AHWAQL$AHIa-NH_2	216		1811.03	906.87	1812.04	906.52	604.68
SP208	Ac-LTF$r8EYWAQL$AHIa-NH_2	217		1895.04	949.15	1896.05	948.53	632.69
SP209	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAFa-NH_2	218		1804.99	903.2	1806	903.5	602.67
SP210	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAFa-NH_2	219	iso2	1804.99	903.28	1806	903.5	602.67
SP211	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAWa-NH_2	220		1844	922.81	1845.01	923.01	615.67

【表１－９】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
SP212	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAVa-NH_2	221		1756.99	878.86	1758	879.5	586.67
SP213	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAVa-NH_2	222	iso2	1756.99	879.3	1758	879.5	586.67
SP214	Ac-LTF$r8AYWAQL$AALa-NH_2	223		1771.01	886.26	1772.02	886.51	591.34
SP215	Ac-LTF$r8AYWAQL$AALa-NH_2	224	iso2	1771.01	886.33	1772.02	886.51	591.34
SP216	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAIa-NH_2	225		1829.01	914.89	1830.02	915.51	610.68
SP217	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAIa-NH_2	226	iso2	1829.01	915.34	1830.02	915.51	610.68
SP218	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAFa-NH_2	227		1863	932.87	1864.01	932.51	622.01
SP219	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAFa-NH_2	228	iso2	1863	932.87	1864.01	932.51	622.01
SP220	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAVa-NH_2	229		1815	908.23	1816.01	908.51	606.01
SP221	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAVa-NH_2	230	iso2	1815	908.31	1816.01	908.51	606.01
SP222	Ac-LTF$r8EHWAQL$AAIa-NH_2	231		1803.01	903.17	1804.02	902.51	602.01
SP223	Ac-LTF$r8EHWAQL$AAIa-NH_2	232	iso2	1803.01	902.8	1804.02	902.51	602.01
SP224	Ac-LTF$r8EHWAQL$AAWa-NH_2	233		1876	939.34	1877.01	939.01	626.34
SP225	Ac-LTF$r8EHWAQL$AAWa-NH_2	234	iso2	1876	939.62	1877.01	939.01	626.34
SP226	Ac-LTF$r8EHWAQL$AALa-NH_2	235		1803.01	902.8	1804.02	902.51	602.01
SP227	Ac-LTF$r8EHWAQL$AALa-NH_2	236	iso2	1803.01	902.9	1804.02	902.51	602.01
SP228	Ac-ETF$r8EHWVQL$AALa-NH_2	237		1847	924.82	1848.01	924.51	616.67
SP229	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAAa-NH_2	238		1728.96	865.89	1729.97	865.49	577.33
SP230	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAAa-NH_2	239	iso2	1728.96	865.89	1729.97	865.49	577.33
SP231	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAAibA-NH_2	240		1742.98	872.83	1743.99	872.5	582
SP232	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAAibA-NH_2	241	iso2	1742.98	872.92	1743.99	872.5	582
SP233	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAAAa-NH_2	242		1800	901.42	1801.01	901.01	601.01
SP234	Ac-LTF$r5AYWAQL$s8AAIa-NH_2	243		1771.01	887.17	1772.02	886.51	591.34
SP235	Ac-LTF$r5AYWAQL$s8SAA-NH_2	244		1673.92	838.33	1674.93	837.97	558.98
SP236	Ac-LTF$r8AYWAQCba$AANleA-NH_2	245		1783.01	892.64	1784.02	892.51	595.34
SP237	Ac-ETF$r8AYWAQCba$AANleA-NH_2	246		1798.97	900.59	1799.98	900.49	600.66
SP238	Ac-LTF$r8EYWAQCba$AANleA-	247		1841.01	922.05	1842.02	921.51	614.68

【表１－１０】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
	NH_2							
SP239	Ac-LTF$r8AYWAQCba$AWNleA-NH_2	248		1898.05	950.46	1899.06	950.03	633.69
SP240	Ac-ETF$r8AYWAQCba$AWNleA-NH_2	249		1914.01	958.11	1915.02	958.01	639.01
SP241	Ac-LTF$r8EYWAQCba$AWNleA-NH_2	250		1956.06	950.62	1957.07	979.04	653.03
SP242	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAFA-NH_2	251		1890.99	946.55	1892	946.5	631.34
SP243	Ac-LTF34F2$r8EYWAQCba$SANleA-NH_2	252		1892.99	947.57	1894	947.5	632
SP244	Ac-LTF$r8EF4coohWAQCba$SANleA-NH_2	253		1885	943.59	1886.01	943.51	629.34
SP245	Ac-LTF$r8EYWSQCba$SANleA-NH_2	254		1873	937.58	1874.01	937.51	625.34
SP246	Ac-LTF$r8EYWWQCba$SANleA-NH_2	255		1972.05	987.61	1973.06	987.03	658.36
SP247	Ac-LTF$r8EYWAQCba$AAIa-NH_2	256		1841.01	922.05	1842.02	921.51	614.68
SP248	Ac-LTF34F2$r8EYWAQCba$AAIa-NH_2	257		1876.99	939.99	1878	939.5	626.67
SP249	Ac-LTF$r8EF4coohWAQCba$AAIa-NH_2	258		1869.01	935.64	1870.02	935.51	624.01
SP250	Pam-ETF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2	259		1956.1	979.57	1957.11	979.06	653.04
SP251	Ac-LThF$r8EFWAQCba$SAA-NH_2	260		1741.94	872.11	1742.95	871.98	581.65
SP252	Ac-LTA$r8EYWAQCba$SAA-NH_2	261		1667.89	835.4	1668.9	834.95	556.97
SP253	Ac-LTF$r8EYAAQCba$SAA-NH_2	262		1628.88	815.61	1629.89	815.45	543.97

【表１－１１】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
SP254	Ac-LTF$r8EY2NalAQCba$SAA-NH_2	263		1754.93	879.04	1755.94	878.47	585.98
SP255	Ac-LTF$r8AYWAQCba$SAA-NH_2	264		1685.92	844.71	1686.93	843.97	562.98
SP256	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAF-NH_2	265		1819.96	911.41	1820.97	910.99	607.66
SP257	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAFa-NH_2	266		1890.99	947.41	1892	946.5	631.34
SP258	Ac-LTF$r8AYWAQCba$SAF-NH_2	267		1761.95	882.73	1762.96	881.98	588.32
SP259	Ac-LTF34F2$r8AYWAQCba$SAF-NH_2	268		1797.93	900.87	1798.94	899.97	600.32
SP260	Ac-LTF$r8AF4coohWAQCba$SAF-NH_2	269		1789.94	896.43	1790.95	895.98	597.65
SP261	Ac-LTF$r8EY6clWAQCba$SAF-NH_2	270		1853.92	929.27	1854.93	927.97	618.98
SP262	Ac-LTF$r8AYWSQCba$SAF-NH_2	271		1777.94	890.87	1778.95	889.98	593.65
SP263	Ac-LTF$r8AYWWQCba$SAF-NH_2	272		1876.99	939.91	1878	939.5	626.67
SP264	Ac-LTF$r8AYWAQCba$AAIa-NH_2	273		1783.01	893.19	1784.02	892.51	595.34
SP265	Ac-LTF34F2$r8AYWAQCba$AAIa-NH_2	274		1818.99	911.23	1820	910.5	607.34
SP266	Ac-LTF$r8AY6clWAQCba$AAIa-NH_2	275		1816.97	909.84	1817.98	909.49	606.66
SP267	Ac-LTF$r8AF4coohWAQCba$AAIa-NH_2	276		1811	906.88	1812.01	906.51	604.67
SP268	Ac-LTF$r8EYWAQCba$AAFa-NH_2	277		1875	938.6	1876.01	938.51	626.01
SP269	Ac-LTF$r8EYWAQCba$AAFa-NH_2	278	iso2	1875	938.6	1876.01	938.51	626.01
SP270	Ac-ETF$r8AYWAQCba$AWNlea-	279		1914.01	958.42	1915.02	958.01	639.01

【表１－１２】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
	NH_2							
SP271	Ac-LTF$r8EYWAQCba$AWNlea-NH_2	280		1956.06	979.42	1957.07	979.04	653.03
SP272	Ac-ETF$r8EYWAQCba$AWNlea-NH_2	281		1972.01	987.06	1973.02	987.01	658.34
SP273	Ac-ETF$r8EYWAQCba$AWNlea-NH_2	282	iso2	1972.01	987.06	1973.02	987.01	658.34
SP274	Ac-LTF$r8AYWAQCba$SAFa-NH_2	283		1832.99	917.89	1834	917.5	612
SP275	Ac-LTF$r8AYWAQCba$SAFa-NH_2	284	iso2	1832.99	918.07	1834	917.5	612
SP276	Ac-ETF$r8AYWAQL$AWNlea-NH_2	285		1902.01	952.22	1903.02	952.01	635.01
SP277	Ac-LTF$r8EYWAQL$AWNlea-NH_2	286		1944.06	973.5	1945.07	973.04	649.03
SP278	Ac-ETF$r8EYWAQL$AWNlea-NH_2	287		1960.01	981.46	1961.02	981.01	654.34
SP279	Dmaac-LTF$r8EYWAQhL$SAA-NH_2	288		1788.98	896.06	1789.99	895.5	597.33
SP280	Hexac-LTF$r8EYWAQhL$SAA-NH_2	289		1802	902.9	1803.01	902.01	601.67
SP281	Napac-LTF$r8EYWAQhL$SAA-NH_2	290		1871.99	937.58	1873	937	625
SP282	Decac-LTF$r8EYWAQhL$SAA-NH_2	291		1858.06	930.55	1859.07	930.04	620.36
SP283	Admac-LTF$r8EYWAQhL$SAA-NH_2	292		1866.03	934.07	1867.04	934.02	623.02
SP284	Tmac-LTF$r8EYWAQhL$SAA-NH_2	293		1787.99	895.41	1789	895	597
SP285	Pam-LTF$r8EYWAQhL$SAA-NH_2	294		1942.16	972.08	1943.17	972.09	648.39
SP286	Ac-LTF$r8AYWAQCba$AANleA-NH_2	295	iso2	1783.01	892.64	1784.02	892.51	595.34
SP287	Ac-	296	iso2	1876.99	939.62	1878	939.5	626.67

【表１－１３】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
	LTF34F2$r8EYWAQCba$AAIa-NH_2							
SP288	Ac-LTF34F2$r8EYWAQCba$SAA-NH_2	297		1779.91	892.07	1780.92	890.96	594.31
SP289	Ac-LTF34F2$r8EYWAQCba$SAA-NH_2	298	iso2	1779.91	891.61	1780.92	890.96	594.31
SP290	Ac-LTF$r8EF4coohWAQCba$SAA-NH_2	299		1771.92	887.54	1772.93	886.97	591.65
SP291	Ac-LTF$r8EF4coohWAQCba$SAA-NH_2	300	iso2	1771.92	887.63	1772.93	886.97	591.65
SP292	Ac-LTF$r8EYWSQCba$SAA-NH_2	301		1759.92	881.9	1760.93	880.97	587.65
SP293	Ac-LTF$r8EYWSQCba$SAA-NH_2	302	iso2	1759.92	881.9	1760.93	880.97	587.65
SP294	Ac-LTF$r8EYWAQhL$SAA-NH_2	303		1745.94	875.05	1746.95	873.98	582.99
SP295	Ac-LTF$r8AYWAQhL$SAF-NH_2	304		1763.97	884.02	1764.98	882.99	589
SP296	Ac-LTF$r8AYWAQhL$SAF-NH_2	305	iso2	1763.97	883.56	1764.98	882.99	589
SP297	Ac-LTF34F2$r8AYWAQhL$SAA-NH_2	306		1723.92	863.67	1724.93	862.97	575.65
SP298	Ac-LTF34F2$r8AYWAQhL$SAA-NH_2	307	iso2	1723.92	864.04	1724.93	862.97	575.65
SP299	Ac-LTF$r8AF4coohWAQhL$SAA-NH_2	308		1715.93	859.44	1716.94	858.97	572.98
SP300	Ac-LTF$r8AF4coohWAQhL$SAA-NH_2	309	iso2	1715.93	859.6	1716.94	858.97	572.98
SP301	Ac-LTF$r8AYWSQhL$SAA-NH_2	310		1703.93	853.96	1704.94	852.97	568.98
SP302	Ac-LTF$r8AYWSQhL$SAA-NH_2	311	iso2	1703.93	853.59	1704.94	852.97	568.98
SP303	Ac-LTF$r8EYWAQL$AANleA-NH_2	312		1829.01	915.45	1830.02	915.51	610.68

【表１－１４】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
SP304	Ac-LTF34F2$r8AYWAQL$AANleA-NH_2	313		1806.99	904.58	1808	904.5	603.34
SP305	Ac-LTF$r8AF4coohWAQL$AANleA-NH_2	314		1799	901.6	1800.01	900.51	600.67
SP306	Ac-LTF$r8AYWSQL$AANleA-NH_2	315		1787	894.75	1788.01	894.51	596.67
SP307	Ac-LTF34F2$r8AYWAQhL$AANleA-NH_2	316		1821	911.79	1822.01	911.51	608.01
SP308	Ac-LTF34F2$r8AYWAQhL$AANleA-NH_2	317	iso2	1821	912.61	1822.01	911.51	608.01
SP309	Ac-LTF$r8AF4coohWAQhL$AANleA-NH_2	318		1813.02	907.95	1814.03	907.52	605.35
SP310	Ac-LTF$r8AF4coohWAQhL$AANleA-NH_2	319	iso2	1813.02	908.54	1814.03	907.52	605.35
SP311	Ac-LTF$r8AYWSQhL$AANleA-NH_2	320		1801.02	901.84	1802.03	901.52	601.35
SP312	Ac-LTF$r8AYWSQhL$AANleA-NH_2	321	iso2	1801.02	902.62	1802.03	901.52	601.35
SP313	Ac-LTF$r8AYWAQhL$AAAAa-NH_2	322		1814.01	908.63	1815.02	908.01	605.68
SP314	Ac-LTF$r8AYWAQhL$AAAAa-NH_2	323	iso2	1814.01	908.34	1815.02	908.01	605.68
SP315	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAAAAa-NH_2	324		1871.04	936.94	1872.05	936.53	624.69
SP316	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAAAAAa-NH_2	325	iso2	1942.07	972.5	1943.08	972.04	648.37
SP317	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAAAAAa-	326	iso1	1942.07	972.5	1943.08	972.04	648.37

【表１－１５】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
	NH_2							
SP318	Ac-LTF$r8EYWAQhL$AANleA-NH_2	327		1843.03	922.54	1844.04	922.52	615.35
SP319	Ac-AATF$r8AYWAQL$AANleA-NH_2	328		1800	901.39	1801.01	901.01	601.01
SP320	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleAA-NH_2	329		1842.04	922.45	1843.05	922.03	615.02
SP321	Ac-ALTF$r8AYWAQL$AANleAA-NH_2	330		1913.08	957.94	1914.09	957.55	638.7
SP322	Ac-LTF$r8AYWAQCba$AANleAA-NH_2	331		1854.04	928.43	1855.05	928.03	619.02
SP323	Ac-LTF$r8AYWAQhL$AANleAA-NH_2	332		1856.06	929.4	1857.07	929.04	619.69
SP324	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAAA-NH_2	333		1814.96	909.37	1815.97	908.49	605.99
SP325	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAAA-NH_2	334	iso2	1814.96	909.37	1815.97	908.49	605.99
SP326	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAAAA-NH_2	335		1886	944.61	1887.01	944.01	629.67
SP327	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAAAA-NH_2	336	iso2	1886	944.61	1887.01	944.01	629.67
SP328	Ac-ALTF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2	337		1814.96	909.09	1815.97	908.49	605.99
SP329	Ac-ALTF$r8EYWAQCba$SAAA-NH_2	338		1886	944.61	1887.01	944.01	629.67
SP330	Ac-ALTF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2	339	iso2	1814.96	909.09	1815.97	908.49	605.99
SP331	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	340	iso2	1929.04	966.08	1930.05	965.53	644.02
SP332	Ac-LTF$r8EY6clWAQCba$SAA-NH_2	341		1777.89	890.78	1778.9	889.95	593.64
SP333	Ac-	342		1918.96	961.27	1919.97	960.49	640.66

【表１－１６】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
	LTF$r8EF4cooh6clWAQCba$SANleA-NH_2							
SP334	Ac-LTF$r8EF4cooh6clWAQCba$SANleA-NH_2	343	iso2	1918.96	961.27	1919.97	960.49	640.66
SP335	Ac-LTF$r8EF4cooh6clWAQCba$AAIa-NH_2	344		1902.97	953.03	1903.98	952.49	635.33
SP336	Ac-LTF$r8EF4cooh6clWAQCba$AAIa-NH_2	345	iso2	1902.97	953.13	1903.98	952.49	635.33
SP337	Ac-LTF$r8AY6clWAQL$AAAAAa-NH_2	346		1905	954.61	1906.01	953.51	636.01
SP338	Ac-LTF$r8AY6clWAQL$AAAAAa-NH_2	347	iso2	1905	954.9	1906.01	953.51	636.01
SP339	Ac-F$r8AY6clWEAL$AAAAAAa-NH_2	348		1762.89	883.01	1763.9	882.45	588.64
SP340	Ac-ETF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	349		1945	974.31	1946.01	973.51	649.34
SP341	Ac-ETF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	350	iso2	1945	974.49	1946.01	973.51	649.34
SP342	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAAa-NH_2	351		2000.08	1001.6	2001.09	1001.05	667.7
SP343	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAAa-NH_2	352	iso2	2000.08	1001.6	2001.09	1001.05	667.7
SP344	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleAAa-NH_2	353		1913.08	958.58	1914.09	957.55	638.7
SP345	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleAAa-NH_2	354	iso2	1913.08	958.58	1914.09	957.55	638.7
SP346	Ac-LTF$r8EYWAQCba$AAAAAa-NH_2	355		1941.04	972.55	1942.05	971.53	648.02

【表１－１７】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
SP347	Ac-LTF$r8EYWAQCba$AAAAAa-NH_2	356	iso2	1941.04	972.55	1942.05	971.53	648.02
SP348	Ac-LTF$r8EF4coohWAQCba$AAAAAa-NH_2	357		1969.04	986.33	1970.05	985.53	657.35
SP349	Ac-LTF$r8EF4coohWAQCba$AAAAAa-NH_2	358	iso2	1969.04	986.06	1970.05	985.53	657.35
SP350	Ac-LTF$r8EYWSQCba$AAAAAa-NH_2	359		1957.04	980.04	1958.05	979.53	653.35
SP351	Ac-LTF$r8EYWSQCba$AAAAAa-NH_2	360	iso2	1957.04	980.04	1958.05	979.53	653.35
SP352	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAAa-NH_2	361		1814.96	909	1815.97	908.49	605.99
SP353	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAAa-NH_2	362	iso2	1814.96	909	1815.97	908.49	605.99
SP354	Ac-ALTF$r8EYWAQCba$SAAa-NH_2	363		1886	944.52	1887.01	944.01	629.67
SP355	Ac-ALTF$r8EYWAQCba$SAAa-NH_2	364	iso2	1886	944.98	1887.01	944.01	629.67
SP356	Ac-ALTF$r8EYWAQCba$SAAAa-NH_2	365		1957.04	980.04	1958.05	979.53	653.35
SP357	Ac-ALTF$r8EYWAQCba$SAAAa-NH_2	366	iso2	1957.04	980.04	1958.05	979.53	653.35
SP358	Ac-AALTF$r8EYWAQCba$SAAAa-NH_2	367		2028.07	1016.1	2029.08	1015.04	677.03
SP359	Ac-AALTF$r8EYWAQCba$SAAAa-NH_2	368	iso2	2028.07	1015.57	2029.08	1015.04	677.03
SP360	Ac-RTF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2	369		1786.94	895.03	1787.95	894.48	596.65
SP361	Ac-LRF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2	370		1798.98	901.51	1799.99	900.5	600.67
SP362	Ac-LTF$r8EYWRQCba$SAA-NH_2	371		1828.99	916.4	1830	915.5	610.67

【表１－１８】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
SP363	Ac-LTF$r8EYWARCba$SAA-NH_2	372		1771.97	887.63	1772.98	886.99	591.66
SP364	Ac-LTF$r8EYWAQCba$RAA-NH_2	373		1812.99	908.08	1814	907.5	605.34
SP365	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SRA-NH_2	374		1828.99	916.12	1830	915.5	610.67
SP366	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAR-NH_2	375		1828.99	916.12	1830	915.5	610.67
SP367	5-FAM-BaLTF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2	376		2131	1067.09	2132.01	1066.51	711.34
SP368	5-FAM-BaLTF$r8AYWAQL$AANleA-NH_2	377		2158.08	1080.6	2159.09	1080.05	720.37
SP369	Ac-LAF$r8EYWAQL$AANleA-NH_2	378		1799	901.05	1800.01	900.51	600.67
SP370	Ac-ATF$r8EYWAQL$AANleA-NH_2	379		1786.97	895.03	1787.98	894.49	596.66
SP371	Ac-AAF$r8EYWAQL$AANleA-NH_2	380		1756.96	880.05	1757.97	879.49	586.66
SP372	Ac-AAAF$r8EYWAQL$AANleA-NH_2	381		1827.99	915.57	1829	915	610.34
SP373	Ac-AAAAF$r8EYWAQL$AANleA-NH_2	382		1899.03	951.09	1900.04	950.52	634.02
SP374	Ac-AATF$r8EYWAQL$AANleA-NH_2	383		1858	930.92	1859.01	930.01	620.34
SP375	Ac-AALTF$r8EYWAQL$AANleA-NH_2	384		1971.09	987.17	1972.1	986.55	658.04
SP376	Ac-AAALTF$r8EYWAQL$AANleA-NH_2	385		2042.12	1023.15	2043.13	1022.07	681.71
SP377	Ac-LTF$r8EYWAQL$AANleAA-NH_2	386		1900.05	952.02	1901.06	951.03	634.36
SP378	Ac-ALTF$r8EYWAQL$AANleAA-NH_2	387		1971.09	987.63	1972.1	986.55	658.04
SP379	Ac-AALTF$r8EYWAQL$AANleAA-NH_2	388		2042.12	1022.69	2043.13	1022.07	681.71
SP380	Ac-	389		1912.05	958.03	1913.06	957.03	638.36

【表１－１９】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
	LTF$r8EYWAQCba$AANleAA-NH_2							
SP381	Ac-LTF$r8EYWAQhL$AANleAA-NH_2	390		1914.07	958.68	1915.08	958.04	639.03
SP382	Ac-ALTF$r8EYWAQhL$AANleAA-NH_2	391		1985.1	994.1	1986.11	993.56	662.71
SP383	Ac-LTF$r8ANmYWAQL$AANleA-NH_2	392		1785.02	894.11	1786.03	893.52	596.01
SP384	Ac-LTF$r8ANmYWAQL$AANleA-NH_2	393	iso2	1785.02	894.11	1786.03	893.52	596.01
SP385	Ac-LTF$r8AYNmWAQL$AANleA-NH_2	394		1785.02	894.11	1786.03	893.52	596.01
SP386	Ac-LTF$r8AYNmWAQL$AANleA-NH_2	395	iso2	1785.02	894.11	1786.03	893.52	596.01
SP387	Ac-LTF$r8AYAmwAQL$AANleA-NH_2	396		1785.02	894.01	1786.03	893.52	596.01
SP388	Ac-LTF$r8AYAmwAQL$AANleA-NH_2	397	iso2	1785.02	894.01	1786.03	893.52	596.01
SP389	Ac-LTF$r8AYWAibQL$AANleA-NH_2	398		1785.02	894.01	1786.03	893.52	596.01
SP390	Ac-LTF$r8AYWAibQL$AANleA-NH_2	399	iso2	1785.02	894.01	1786.03	893.52	596.01
SP391	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAibNleA-NH_2	400		1785.02	894.38	1786.03	893.52	596.01
SP392	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAibNleA-NH_2	401	iso2	1785.02	894.38	1786.03	893.52	596.01
SP393	Ac-LTF$r8AYWAQL$AaNleA-NH_2	402		1771.01	887.54	1772.02	886.51	591.34
SP394	Ac-LTF$r8AYWAQL$AaNleA-NH_2	403	iso2	1771.01	887.54	1772.02	886.51	591.34
SP395	Ac-LTF$r8AYWAQL$ASarNleA-NH_2	404		1771.01	887.35	1772.02	886.51	591.34

【表１－２０】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
SP396	Ac-LTF$r8AYWAQL$ASarNleA-NH_2	405	iso2	1771.01	887.35	1772.02	886.51	591.34
SP397	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleAib-NH_2	406		1785.02	894.75	1786.03	893.52	596.01
SP398	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleAib-NH_2	407	iso2	1785.02	894.75	1786.03	893.52	596.01
SP399	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleNmA-NH_2	408		1785.02	894.6	1786.03	893.52	596.01
SP400	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleNmA-NH_2	409	iso2	1785.02	894.6	1786.03	893.52	596.01
SP401	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleSar-NH_2	410		1771.01	886.98	1772.02	886.51	591.34
SP402	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleSar-NH_2	411	iso2	1771.01	886.98	1772.02	886.51	591.34
SP403	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleAAib-NH_2	412		1856.06		1857.07	929.04	619.69
SP404	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleAAib-NH_2	413	iso2	1856.06		1857.07	929.04	619.69
SP405	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleANmA-NH_2	414		1856.06	930.37	1857.07	929.04	619.69
SP406	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleANmA-NH_2	415	iso2	1856.06	930.37	1857.07	929.04	619.69
SP407	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleAa-NH_2	416		1842.04	922.69	1843.05	922.03	615.02
SP408	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleAa-NH_2	417	iso2	1842.04	922.69	1843.05	922.03	615.02
SP409	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleASar-NH_2	418		1842.04	922.6	1843.05	922.03	615.02

【表１－２１】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
SP410	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleASar-NH_2	419	iso2	1842.04	922.6	1843.05	922.03	615.02
SP411	Ac-LTF$/r8AYWAQL$/AANleA-NH_2	420		1799.04	901.14	1800.05	900.53	600.69
SP412	Ac-LTFAibAYWAQLAibAANleA-NH_2	421		1648.9	826.02	1649.91	825.46	550.64
SP413	Ac-LTF$r8Cou4YWAQL$AANleA-NH_2	422		1975.05	989.11	1976.06	988.53	659.36
SP414	Ac-LTF$r8Cou4YWAQL$AANleA-NH_2	423	iso2	1975.05	989.11	1976.06	988.53	659.36
SP415	Ac-LTF$r8AYWCou4QL$AANleA-NH_2	424		1975.05	989.11	1976.06	988.53	659.36
SP416	Ac-LTF$r8AYWAQL$Cou4ANleA-NH_2	425		1975.05	989.57	1976.06	988.53	659.36
SP417	Ac-LTF$r8AYWAQL$Cou4ANleA-NH_2	426	iso2	1975.05	989.57	1976.06	988.53	659.36
SP418	Ac-LTF$r8AYWAQL$ACou4NleA-NH_2	427		1975.05	989.57	1976.06	988.53	659.36
SP419	Ac-LTF$r8AYWAQL$ACou4NleA-NH_2	428	iso2	1975.05	989.57	1976.06	988.53	659.36
SP420	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleA-OH	429		1771.99	887.63	1773	887	591.67
SP421	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleA-OH	430	iso2	1771.99	887.63	1773	887	591.67
SP422	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleA-NHnPr	431		1813.05	908.08	1814.06	907.53	605.36
SP423	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleA-	432	iso2	1813.05	908.08	1814.06	907.53	605.36

【表１－２２】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
	NHnPr							
SP424	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleA-NHnBu33Me	433		1855.1	929.17	1856.11	928.56	619.37
SP425	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleA-NHnBu33Me	434	iso2	1855.1	929.17	1856.11	928.56	619.37
SP426	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleA-NHHex	435		1855.1	929.17	1856.11	928.56	619.37
SP427	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleA-NHHex	436	iso2	1855.1	929.17	1856.11	928.56	619.37
SP428	Ac-LTA$r8AYWAQL$AANleA-NH_2	437		1694.98	849.33	1695.99	848.5	566
SP429	Ac-LThL$r8AYWAQL$AANleA-NH_2	438		1751.04	877.09	1752.05	876.53	584.69
SP430	Ac-LTF$r8AYAAQL$AANleA-NH_2	439		1655.97	829.54	1656.98	828.99	553
SP431	Ac-LTF$r8AY2NalAQL$AANleA-NH_2	440		1782.01	892.63	1783.02	892.01	595.01
SP432	Ac-LTF$r8EYWCou4QCba$SAA-NH_2	441		1947.97	975.8	1948.98	974.99	650.33
SP433	Ac-LTF$r8EYWCou7QCba$SAA-NH_2	442		16.03	974.9	17.04	9.02	6.35
SP434	Ac-LTF%r8EYWAQCba%SAA-NH_2	443		1745.94	874.8	1746.95	873.98	582.99
SP435	Dmaac-LTF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2	444		1786.97	894.8	1787.98	894.49	596.66
SP436	Dmaac-LTF$r8AYWAQL$AAAAAa-NH_2	445		1914.08	958.2	1915.09	958.05	639.03
SP437	Dmaac-LTF$r8AYWAQL$AAAAAa-NH_2	446	iso2	1914.08	958.2	1915.09	958.05	639.03
SP438	Dmaac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	447		1972.08	987.3	1973.09	987.05	658.37
SP439	Dmaac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	448	iso2	1972.08	987.3	1973.09	987.05	658.37

【表１－２３】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
SP440	Dmaac-LTF$r8EF4coohWAQCba$AAIa-NH_2	449		1912.05	957.4	1913.06	957.03	638.36
SP441	Dmaac-LTF$r8EF4coohWAQCba$AAIa-NH_2	450	iso2	1912.05	957.4	1913.06	957.03	638.36
SP442	Dmaac-LTF$r8AYWAQL$AANleA-NH_2	451		1814.05	908.3	1815.06	908.03	605.69
SP443	Dmaac-LTF$r8AYWAQL$AANleA-NH_2	452	iso2	1814.05	908.3	1815.06	908.03	605.69
SP444	Ac-LTF%r8AYWAQL%AANleA-NH_2	453		1773.02	888.37	1774.03	887.52	592.01
SP445	Ac-LTF%r8EYWAQL%AAAAAa-NH_2	454		1931.06	966.4	1932.07	966.54	644.69
SP446	Cou6BaLTF$r8EYWAQhL$SAA-NH_2	455		2018.05	1009.9	2019.06	1010.03	673.69
SP447	Cou8BaLTF$r8EYWAQhL$SAA-NH_2	456		1962.96	982.34	1963.97	982.49	655.32
SP448	Ac-LTF4I$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	457		2054.93	1028.68	2055.94	1028.47	685.98
SP449	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	458		1929.04	966.17	1930.05	965.53	644.02
SP550	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAa-OH	459		1930.02	966.54	1931.03	966.02	644.35
SP551	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAa-OH	460	iso2	1930.02	965.89	1931.03	966.02	644.35
SP552	Ac-LTF$r8EYWAEL$AAAAAa-NH_2	461		1930.02	966.82	1931.03	966.02	644.35
SP553	Ac-LTF$r8EYWAEL$AAAAAa-NH_2	462	iso2	1930.02	966.91	1931.03	966.02	644.35
SP554	Ac-LTF$r8EYWAEL$AAAAAa-OH	463		1931.01	967.28	1932.02	966.51	644.68
SP555	Ac-LTF$r8EY6clWAQL$AAAAAa-NH_2	464		1963	983.28	1964.01	982.51	655.34
SP556	Ac-	465		1957.05	980.04	1958.06	979.53	653.36

【表１－２４】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
	LTF$r8EF4bOH2WAQL$AAAAAa-NH_2							
SP557	Ac-AAALTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	466		2142.15	1072.83	2143.16	1072.08	715.06
SP558	Ac-LTF34F2$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	467		1965.02	984.3	1966.03	983.52	656.01
SP559	Ac-RTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	468		1972.06	987.81	1973.07	987.04	658.36
SP560	Ac-LTA$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	469		1853.01	928.33	1854.02	927.51	618.68
SP561	Ac-LTF$r8EYWAibQL$AAAAAa-NH_2	470		1943.06	973.48	1944.07	972.54	648.69
SP562	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAibAAAa-NH_2	471		1943.06	973.11	1944.07	972.54	648.69
SP563	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAibAAa-NH_2	472		1943.06	973.48	1944.07	972.54	648.69
SP564	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAibAa-NH_2	473		1943.06	973.48	1944.07	972.54	648.69
SP565	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAiba-NH_2	474		1943.06	973.38	1944.07	972.54	648.69
SP566	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAiba-NH_2	475	iso2	1943.06	973.38	1944.07	972.54	648.69
SP567	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAAib-NH_2	476		1943.06	973.01	1944.07	972.54	648.69
SP568	Ac-LTF$r8EYWAQL$AaAAAa-NH_2	477		1929.04	966.54	1930.05	965.53	644.02
SP569	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAaAAa-NH_2	478		1929.04	966.35	1930.05	965.53	644.02
SP570	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAaAa-NH_2	479		1929.04	966.54	1930.05	965.53	644.02
SP571	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAaAa-	480	iso2	1929.04	966.35	1930.05	965.53	644.02

【表１－２５】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
	NH_2							
SP572	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAaa-NH_2	481		1929.04	966.35	1930.05	965.53	644.02
SP573	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAA-NH_2	482		1929.04	966.35	1930.05	965.53	644.02
SP574	Ac-LTF$r8EYWAQL$ASarAAAa-NH_2	483		1929.04	966.54	1930.05	965.53	644.02
SP575	Ac-LTF$r8EYWAQL$AASarAAa-NH_2	484		1929.04	966.35	1930.05	965.53	644.02
SP576	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAASarAa-NH_2	485		1929.04	966.35	1930.05	965.53	644.02
SP577	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAASara-NH_2	486		1929.04	966.35	1930.05	965.53	644.02
SP578	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAASar-NH_2	487		1929.04	966.08	1930.05	965.53	644.02
SP579	Ac-7LTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	488		1918.07	951.99	1919.08	960.04	640.37
SP581	Ac-TF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	489		1815.96	929.85	1816.97	908.99	606.33
SP582	Ac-F$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	490		1714.91	930.92	1715.92	858.46	572.64
SP583	Ac-LVF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	491		1927.06	895.12	1928.07	964.54	643.36
SP584	Ac-AAF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	492		1856.98	859.51	1857.99	929.5	620
SP585	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAa-NH_2	493		1858	824.08	1859.01	930.01	620.34
SP586	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAa-NH_2	494		1786.97	788.56	1787.98	894.49	596.66
SP587	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAa-NH_2	495		1715.93	1138.57	1716.94	858.97	572.98
SP588	Ac-LTF$r8EYWAQL$Aa-NH_2	496		1644.89	1144.98	1645.9	823.45	549.3
SP589	Ac-LTF$r8EYWAQL$a-NH_2	497		1573.85	1113.71	1574.86	787.93	525.62
SP590	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAA-OH	498		1716.91	859.55	1717.92	859.46	573.31
SP591	Ac-LTF$r8EYWAQL$A-OH	499		1574.84	975.14	1575.85	788.43	525.95

【表１－２６】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
SP592	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAA-NH_2	500		1715.93	904.75	1716.94	858.97	572.98
SP593	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAA-OH	501		1744.91	802.49	1745.92	873.46	582.64
SP594	Ac-LTF$r8EYWAQCba$S-OH	502		1602.83	913.53	1603.84	802.42	535.28
SP595	Ac-LTF$r8EYWAQCba$S-NH_2	503		1601.85	979.58	1602.86	801.93	534.96
SP596	4-FBzl-LTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	504		2009.05	970.52	2010.06	1005.53	670.69
SP597	4-FBzl-LTF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2	505		1823.93	965.8	1824.94	912.97	608.98
SP598	Ac-LTF$r8RYWAQL$AAAAAa-NH_2	506		1956.1	988.28	1957.11	979.06	653.04
SP599	Ac-LTF$r8HYWAQL$AAAAAa-NH_2	507		1937.06	1003.54	1938.07	969.54	646.69
SP600	Ac-LTF$r8QYWAQL$AAAAAa-NH_2	508		1928.06	993.92	1929.07	965.04	643.69
SP601	Ac-LTF$r8CitYWAQL$AAAAAa-NH_2	509		1957.08	987	1958.09	979.55	653.37
SP602	Ac-LTF$r8GlaYWAQL$AAAAAa-NH_2	510		1973.03	983	1974.04	987.52	658.68
SP603	Ac-LTF$r8F4gYWAQL$AAAAAa-NH_2	511		2004.1	937.86	2005.11	1003.06	669.04
SP604	Ac-LTF$r82mRYWAQL$AAAAAa-NH_2	512		1984.13	958.58	1985.14	993.07	662.38
SP605	Ac-LTF$r8ipKYWAQL$AAAAAa-NH_2	513		1970.14	944.52	1971.15	986.08	657.72
SP606	Ac-LTF$r8F4$NH_2$YWAQL$AAAAAa-NH_2	514		1962.08	946	1963.09	982.05	655.03
SP607	Ac-LTF$r8EYWAAL$AAAAAa-NH_2	515		1872.02	959.32	1873.03	937.02	625.01
SP608	Ac-LTF$r8EYWALL$AAAAAa-NH_2	516		1914.07	980.88	1915.08	958.04	639.03
SP609	Ac-LTF$r8EYWAAibL$AAAAAa-NH_2	517		1886.03	970.61	1887.04	944.02	629.68

【表１－２７】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
SP610	Ac-LTF$r8EYWASL$AAAAAa-NH_2	518		1888.01	980.51	1889.02	945.01	630.34
SP611	Ac-LTF$r8EYWANL$AAAAAa-NH_2	519		1915.02	1006.41	1916.03	958.52	639.35
SP612	Ac-LTF$r8EYWACitL$AAAAAa-NH_2	520		1958.07		1959.08	980.04	653.7
SP613	Ac-LTF$r8EYWAHL$AAAAAa-NH_2	521		1938.04	966.24	1939.05	970.03	647.02
SP614	Ac-LTF$r8EYWARL$AAAAAa-NH_2	522		1957.08		1958.09	979.55	653.37
SP615	Ac-LTF$r8EpYWAQL$AAAAAa-NH_2	523		2009.01		2010.02	1005.51	670.68
SP616	Cbm-LTF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2	524		1590.85		1591.86	796.43	531.29
SP617	Cbm-LTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	525		1930.04		1931.05	966.03	644.35
SP618	Ac-LTF$r8EYWAQL$SAAAAa-NH_2	526		1945.04	1005.11	1946.05	973.53	649.35
SP619	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAASa-NH_2	527		1945.04	986.52	1946.05	973.53	649.35
SP620	Ac-LTF$r8EYWAQL$SAAASa-NH_2	528		1961.03	993.27	1962.04	981.52	654.68
SP621	Ac-LTF$r8EYWAQTba$AAAAAa-NH_2	529		1943.06	983.1	1944.07	972.54	648.69
SP622	Ac-LTF$r8EYWAQAdm$AAAAAa-NH_2	530		2007.09	990.31	2008.1	1004.55	670.04
SP623	Ac-LTF$r8EYWAQCha$AAAAAa-NH_2	531		1969.07	987.17	1970.08	985.54	657.36
SP624	Ac-LTF$r8EYWAQhCha$AAAAAa-NH_2	532		1983.09	1026.11	1984.1	992.55	662.04
SP625	Ac-LTF$r8EYWAQF$AAAAAa-NH_2	533		1963.02	957.01	1964.03	982.52	655.35

【表１－２８】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
SP626	Ac-LTF$r8EYWAQhF$AAAAAa-NH_2	534		1977.04	1087.81	1978.05	989.53	660.02
SP627	Ac-LTF$r8EYWAQL$AANleAAa-NH_2	535		1971.09	933.45	1972.1	986.55	658.04
SP628	Ac-LTF$r8EYWAQAdm$AANleAAa-NH_2	536		2049.13	1017.97	2050.14	1025.57	684.05
SP629	4-FBz-BaLTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	537		2080.08		2081.09	1041.05	694.37
SP630	4-FBz-BaLTF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2	538		1894.97		1895.98	948.49	632.66
SP631	Ac-LTF$r5EYWAQL$s8AAAAAa-NH_2	539		1929.04	1072.68	1930.05	965.53	644.02
SP632	Ac-LTF$r5EYWAQCba$s8SAA-NH_2	540		1743.92	1107.79	1744.93	872.97	582.31
SP633	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAhhLAAa-NH_2	541		1999.12		2000.13	1000.57	667.38
SP634	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAAAa-NH_2	542		2071.11		2072.12	1036.56	691.38
SP635	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAAAAa-NH_2	543		2142.15	778.1	2143.16	1072.08	715.06
SP636	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAAAAAa-NH_2	544		2213.19	870.53	2214.2	1107.6	738.74
SP637	Ac-LTA$r8EYAAQCba$SAA-NH_2	545		1552.85		1553.86	777.43	518.62
SP638	Ac-LTA$r8EYAAQL$AAAAAa-NH_2	546		1737.97	779.45	1738.98	869.99	580.33
SP639	Ac-LTF$r8EPmpWAQL$AAAAAa-NH_2	547		2007.03	779.54	2008.04	1004.52	670.02
SP640	Ac-LTF$r8EPmpWAQCba$SAA-NH_2	548		1821.91	838.04	1822.92	911.96	608.31
SP641	Ac-ATF$r8HYWAQL$S-NH_2	549		1555.82	867.83	1556.83	778.92	519.61

【表１－２９】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
SP642	Ac-LTF$r8HAWAQL$S-NH_2	550		1505.84	877.91	1506.85	753.93	502.95
SP643	Ac-LTF$r8HYWAQA$S-NH_2	551		1555.82	852.52	1556.83	778.92	519.61
SP644	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SA-NH_2	552		1672.89	887.18	1673.9	837.45	558.64
SP645	Ac-LTF$r8EYWAQL$SAA-NH_2	553		1731.92	873.32	1732.93	866.97	578.31
SP646	Ac-LTF$r8HYWAQCba$SAA-NH_2	554		1751.94	873.05	1752.95	876.98	584.99
SP647	Ac-LTF$r8SYWAQCba$SAA-NH_2	555		1701.91	844.88	1702.92	851.96	568.31
SP648	Ac-LTF$r8RYWAQCba$SAA-NH_2	556		1770.98	865.58	1771.99	886.5	591.33
SP649	Ac-LTF$r8KYWAQCba$SAA-NH_2	557		1742.98	936.57	1743.99	872.5	582
SP650	Ac-LTF$r8QYWAQCba$SAA-NH_2	558		1742.94	930.93	1743.95	872.48	581.99
SP651	Ac-LTF$r8EYWAACba$SAA-NH_2	559		1686.9	1032.45	1687.91	844.46	563.31
SP652	Ac-LTF$r8EYWAQCba$AAA-NH_2	560		1727.93	895.46	1728.94	864.97	576.98
SP653	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAA-OH	561		1858.99	824.54	1860	930.5	620.67
SP654	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAA-OH	562		1787.95	894.48	1788.96	894.98	596.99
SP655	Ac-LTF$r8EYWAQL$AA-OH	563		1645.88	856	1646.89	823.95	549.63
SP656	Ac-LTF$r8AF4bOH2WAQL$AAAAAa-NH_2	564						
SP657	Ac-LTF$r8AF4bOH2WAAL$AAAAAa-NH_2	565						
SP658	Ac-LTF$r8EF4bOH2WAQCba$SAA-NH_2	566						
SP659	Ac-LTF$r8ApYWAQL$AAAAAa-NH_2	567						
SP660	Ac-LTF$r8ApYWAAL$AAAAAa-NH_2	568						
SP661	Ac-LTF$r8EpYWAQCba$SAA-NH_2	569						
SP662	Ac-LTF$rda6AYWAQL$da5AAAAAa-NH_2	570		1974.06	934.44			

【表１－３０】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
SP663	Ac-LTF$rda6EYWAQCba$da5SAA-NH_2	571		1846.95	870.52		869.94	
SP664	Ac-LTF$rda6EYWAQL$da5AAAAAa-NH_2	572						
SP665	Ac-LTF$ra9EYWAQL$a6AAAAAa-NH_2	573			936.57		935.51	
SP666	Ac-LTF$ra9EYWAQL$a6AAAAAa-NH_2	574						
SP667	Ac-LTF$ra9EYWAQCba$a6SAA-NH_2	575						
SP668	Ac-LTA$ra9EYWAQCba$a6SAA-NH_2	576						
SP669	5-FAM-BaLTF$ra9EYWAQCba$a6SAA-NH_2	577						
SP670	5-FAM-BaLTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	578		2316.11				
SP671	5-FAM-BaLTF$/r8EYWAQL$/AAAAAa-NH_2	579		2344.15				
SP672	5-FAM-BaLTA$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	580		2240.08				
SP673	5-FAM-BaLTF$r8AYWAQL$AAAAAa-NH_2	581		2258.11				
SP674	5-FAM-BaATF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	582		2274.07				
SP675	5-FAM-BaLAF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	583		2286.1				
SP676	5-FAM-	584		2224.09				

【表１－３１】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
	BaLTF$r8EAWAQL$AAAAAa-NH_2							
SP677	5-FAM-BaLTF$r8EYAAQL$AAAAAa-NH_2	585		2201.07				
SP678	5-FAM-BaLTA$r8EYAAQL$AAAAAa-NH_2	586		2125.04				
SP679	5-FAM-BaLTF$r8EYWAAL$AAAAAa-NH_2	587		2259.09				
SP680	5-FAM-BaLTF$r8EYWAQA$AAAAAa-NH_2	588		2274.07				
SP681	5-FAM-BaLTF$/r8EYWAQCba$/SAA-NH_2	589		2159.03				
SP682	5-FAM-BaLTA$r8EYWAQCba$SAA-NH_2	590		2054.97				
SP683	5-FAM-BaLTF$r8EYAAQCba$SAA-NH_2	591		2015.96				
SP684	5-FAM-BaLTA$r8EYAAQCba$SAA-NH_2	592		1939.92				
SP685	5-FAM-BaQSQQTF$r8NLWRLL$QN-NH_2	593		2495.23				
SP686	5-TAMRA-BaLTF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2	594		2186.1				
SP687	5-TAMRA-BaLTA$r8EYWAQCba$SAA-NH_2	595		2110.07				
SP688	5-TAMRA-BaLTF$r8EYAAQCba$SAA-NH_2	596		2071.06				
SP689	5-TAMRA-BaLTA$r8EYAAQCba$SAA-NH_2	597		1995.03				
SP690	5-TAMRA-BaLTF$/r8EYWAQCba$/SAA-NH_2	598		2214.13				
SP691	5-TAMRA-BaLTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	599		2371.22				

【表１－３２】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
SP692	5-TAMRA-BaLTA$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	600		2295.19				
SP693	5-TAMRA-BaLTF$/r8EYWAQL$/AAAAAa-NH_2	601		2399.25				
SP694	Ac-LTF$r8EYWCou7QCba$SAA-OH	602		1947.93				
SP695	Ac-LTF$r8EYWCou7QCba$S-OH	603		1805.86				
SP696	Ac-LTA$r8EYWCou7QCba$SAA-NH_2	604		1870.91				
SP697	Ac-LTF$r8EYACou7QCba$SAA-NH_2	605		1831.9				
SP698	Ac-LTA$r8EYACou7QCba$SAA-NH_2	606		1755.87				
SP699	Ac-LTF$/r8EYWCou7QCba$/SAA-NH_2	607		1974.98				
SP700	Ac-LTF$r8EYWCou7QL$AAAAAa-NH_2	608		2132.06				
SP701	Ac-LTF$/r8EYWCou7QL$/AAAAAa-NH_2	609		2160.09				
SP702	Ac-LTF$r8EYWCou7QL$AAAAA-OH	610		2062.01				
SP703	Ac-LTF$r8EYWCou7QL$AAAA-OH	611		1990.97				
SP704	Ac-LTF$r8EYWCou7QL$AAA-OH	612		1919.94				
SP705	Ac-LTF$r8EYWCou7QL$AA-OH	613		1848.9				
SP706	Ac-LTF$r8EYWCou7QL$A-OH	614		1777.86				
SP707	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAASa-NH_2	615	iso2		974.4		973.53	
SP708	Ac-LTF$r8AYWAAL$AAAAAa-	616	iso2	1814.01	908.82	1815.02	908.01	605.68

【表１－３３】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
	NH_2							
SP709	Biotin-BaLTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	617		2184.14	1093.64	2185.15	1093.08	729.05
SP710	Ac-LTF$r8HAWAQL$S-NH_2	618	iso2	1505.84	754.43	1506.85	753.93	502.95
SP711	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SA-NH_2	619	iso2	1672.89	838.05	1673.9	837.45	558.64
SP712	Ac-LTF$r8HYWAQCba$SAA-NH_2	620	iso2	1751.94	877.55	1752.95	876.98	584.99
SP713	Ac-LTF$r8SYWAQCba$SAA-NH_2	621	iso2	1701.91	852.48	1702.92	851.96	568.31
SP714	Ac-LTF$r8RYWAQCba$SAA-NH_2	622	iso2	1770.98	887.45	1771.99	886.5	591.33
SP715	Ac-LTF$r8KYWAQCba$SAA-NH_2	623	iso2	1742.98	872.92	1743.99	872.5	582
SP716	Ac-LTF$r8EYWAQCba$AAA-NH_2	624	iso2	1727.93	865.71	1728.94	864.97	576.98
SP717	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAaBaC-NH_2	625		2103.09	1053.12	2104.1	1052.55	702.04
SP718	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAadPeg4C-NH_2	626		2279.19	1141.46	2280.2	1140.6	760.74
SP719	Ac-LTA$r8AYWAAL$AAAAAa-NH_2	627		1737.98	870.43	1738.99	870	580.33
SP720	Ac-LTF$r8AYAAAL$AAAAAa-NH_2	628		1698.97	851	1699.98	850.49	567.33
SP721	5-FAM-BaLTF$r8AYWAAL$AAAAAa-NH_2	629		2201.09	1101.87	2202.1	1101.55	734.7
SP722	Ac-LTA$r8AYWAQL$AAAAAa-NH_2	630		1795	898.92	1796.01	898.51	599.34
SP723	Ac-LTF$r8AYAAQL$AAAAAa-NH_2	631		1755.99	879.49	1757	879	586.34
SP724	Ac-LTF$rda6AYWAAL$da5AAAAAa-NH_2	632		1807.97		1808.98	904.99	603.66
SP725	FITC-BaLTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	633		2347.1	1174.49	2348.11	1174.56	783.37
SP726	FITC-BaLTF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2	634		2161.99	1082.35	2163	1082	721.67

【表１－３４】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
SP733	Ac-LTF$r8EYWAQL$EAAAAa-NH_2	635		1987.05	995.03	1988.06	994.53	663.36
SP734	Ac-LTF$r8AYWAQL$EAAAAa-NH_2	636		1929.04	966.35	1930.05	965.53	644.02
SP735	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAaBaKbio-NH_2	637		2354.25	1178.47	2355.26	1178.13	785.76
SP736	Ac-LTF$r8AYWAAL$AAAAAa-NH_2	638		1814.01	908.45	1815.02	908.01	605.68
SP737	Ac-LTF$r8AYAAAL$AAAAAa-NH_2	639	iso2	1698.97	850.91	1699.98	850.49	567.33
SP738	Ac-LTF$r8AYAAQL$AAAAAa-NH_2	640	iso2	1755.99	879.4	1757	879	586.34
SP739	Ac-LTF$r8EYWAQL$EAAAAa-NH_2	641	iso2	1987.05	995.21	1988.06	994.53	663.36
SP740	Ac-LTF$r8AYWAQL$EAAAAa-NH_2	642	iso2	1929.04	966.08	1930.05	965.53	644.02
SP741	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAAAAa-NH_2	643		1957.04	980.04	1958.05	979.53	653.35
SP742	Ac-LTF$r8EYWAQLStAAA$r5AA-NH_2	644		2023.12	1012.83	2024.13	1012.57	675.38
SP743	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAA-NH_2	645		2108.17	1055.44	2109.18	1055.09	703.73
SP744	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAA-NH_2	646		2179.21	1090.77	2180.22	1090.61	727.41
SP745	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAAA-NH_2	647		2250.25	1126.69	2251.26	1126.13	751.09
SP746	Ac-AAALTF$r8EYWAQL$AAA-OH	648		1930.02		1931.03	966.02	644.35
SP747	Ac-AAALTF$r8EYWAQL$AAA-NH_2	649		1929.04	965.85	1930.05	965.53	644.02
SP748	Ac-AAAALTF$r8EYWAQL$AAA-	650		2000.08	1001.4	2001.09	1001.05	667.7

【表１－３５】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
	NH_2							
SP749	Ac-AAAAALTF$r8EYWAQL$AAA-NH_2	651		2071.11	1037.13	2072.12	1036.56	691.38
SP750	Ac-AAAAAALTF$r8EYWAQL$AAA-NH_2	652		2142.15		2143.16	1072.08	715.06
SP751	Ac-LTF$rda6EYWAQCba$da6SAA-NH_2	653	iso2	1751.89	877.36	1752.9	876.95	584.97
SP752	Ac-t$r5wya$r5f4CF3ekllr-NH_2	654			844.25			
SP753	Ac-tawy$r5nf4CF3e$r5llr-NH_2	655			837.03			
SP754	Ac-tawya$r5f4CF3ek$r5lr-NH_2	656			822.97			
SP755	Ac-tawyanf4CF3e$r5llr$r5a-NH_2	657			908.35			
SP756	Ac-t$s8wyanf4CF3e$r5llr-NH_2	658			858.03			
SP757	Ac-tawy$s8nf4CF3ekll$r5a-NH_2	659			879.86			
SP758	Ac-tawya$s8f4CF3ekllr$r5a-NH_2	660			936.38			
SP759	Ac-tawy$s8naekll$r5a-NH_2	661			844.25			
SP760	5-FAM-Batawy$s8nf4CF3ekll$r5a-NH_2	662						
SP761	5-FAM-Batawy$s8naekll$r5a-NH_2	663						
SP762	Ac-tawy$s8nf4CF3eall$r5a-NH_2	664						

【表１－３６】

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
SP763	Ac-tawy$s8nf4CF3ekll$r5aaaaa-NH_2	665						
SP764	Ac-tawy$s8nf4CF3eall$r5aaaaa-NH_2	666						

【０５４６】

表１ａは、ペプチド模倣大環状分子の選択を示す。

【表１ａ】

表 1a

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値 (M+1)/1	計算値 (M+2)/2	計算値 (M+3)/3
SP244	Ac-LTF$r8EF4coohWAQCba$SANleA-NH_2	667		1885	943.59	1886.01	943.51	629.34
SP331	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	668	iso2	1929.04	966.08	1930.05	965.53	644.02
SP555	Ac-LTF$r8EY6clWAQL$AAAAAa-NH_2	669		1963	983.28	1964.01	982.51	655.34
SP557	Ac-AAALTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	670		2142.15	1072.83	2143.16	1072.08	715.06
SP558	Ac-LTF34F2$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	671		1965.02	984.3	1966.03	983.52	656.01
SP562	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAibAAAa-NH_2	672		1943.06	973.11	1944.07	972.54	648.69
SP564	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAibAa-NH_2	673		1943.06	973.48	1944.07	972.54	648.69
SP566	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAiba-NH_2	674	iso2	1943.06	973.38	1944.07	972.54	648.69
SP567	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAAib-NH_2	675		1943.06	973.01	1944.07	972.54	648.69
SP572	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAaa-NH_2	676		1929.04	966.35	1930.05	965.53	644.02
SP573	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAA-NH_2	677		1929.04	966.35	1930.05	965.53	644.02
SP578	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAASar-NH_2	678		1929.04	966.08	1930.05	965.53	644.02
SP551	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAa-OH	679	iso2	1930.02	965.89	1931.03	966.02	644.35
SP662	Ac-LTF$rda6AYWAQL$da5AAAAAa-NH_2	680		1974.06	934.44		933.49	
SP367	5-FAM-BaLTF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2	681		2131	1067.09	2132.01	1066.51	711.34
SP349	Ac-LTF$r8EF4coohWAQCba$AAAAAa-NH_2	682	iso2	1969.04	986.06	1970.05	985.53	657.35
SP347	Ac-LTF$r8EYWAQCba$AAAAAa-NH_2	683	iso2	1941.04	972.55	1942.05	971.53	648.02

【０５４７】

表１ｂは、ペプチド模倣大環状分子のさらなる選択を示す。

【表１ｂ】

表 1b

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
SP581	Ac-TF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	684		1815.96	929.85	1816.97	908.99	606.33
SP582	Ac-F$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	685		1714.91	930.92	1715.92	858.46	572.64
SP583	Ac-LVF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	686		1927.06	895.12	1928.07	964.54	643.36
SP584	Ac-AAF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	687		1856.98	859.51	1857.99	929.5	620
SP585	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAa-NH_2	688		1858	824.08	1859.01	930.01	620.34
SP586	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAa-NH_2	689		1786.97	788.56	1787.98	894.49	596.66
SP587	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAa-NH_2	690		1715.93	1138.57	1716.94	858.97	572.98
SP588	Ac-LTF$r8EYWAQL$Aa-NH_2	691		1644.89	1144.98	1645.9	823.45	549.3
SP589	Ac-LTF$r8EYWAQL$a-NH_2	692		1573.85	1113.71	1574.86	787.93	525.62

【０５４８】

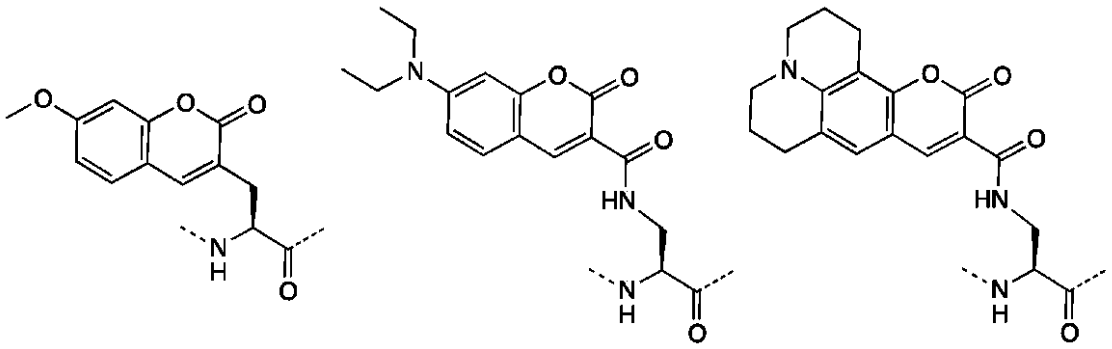
上および他所に示されている配列には、以下の略語が使用される。「Ｎｌｅ」はノルロイシンを表し、「Ａｉｂ」は２－アミノイソ酪酸を表し、「Ａｃ」はアセチルを表し、「Ｐｒ」はプロピオニルを表す。「$」と表されるアミノ酸は、１つの二重結合を含む全炭素クロスリンカーによって結合しているアルファ－Ｍｅ　Ｓ５－ペンテニル－アラニンオレフィンアミノ酸である。「$ｒ５」と表されるアミノ酸は、１つの二重結合を含む全炭素によって結合しているアルファ－Ｍｅ　Ｒ５－ペンテニル－アラニンオレフィンアミノ酸である。「$ｓ８」と表されるアミノ酸は、１つの二重結合を含む全炭素クロスリンカーによって結合しているアルファ－Ｍｅ　Ｓ８－オクテニル－アラニンオレフィンアミノ酸である。「$ｒ８」と表されるアミノ酸は、１つの二重結合を含む全炭素クロスリンカーによって結合しているアルファ－Ｍｅ　Ｒ８－オクテニル－アラニンオレフィンアミノ酸である。「Ａｈｘ」は、アミノシクロヘキシルリンカーを表す。クロスリンカーは、各アミノ酸のアルファ炭素の間に８個または１１個の炭素原子を含む、直鎖全炭素クロスリンカーである。「$／」と表されるアミノ酸は、いかなるクロスリンカーによっても結合していないアルファ－Ｍｅ　Ｓ５－ペンテニル－アラニンオレフィンアミノ酸である。「$／ｒ５」と表されるアミノ酸は、いかなるクロスリンカーによっても結合していないアルファ－Ｍｅ　Ｒ５－ペンテニル－アラニンオレフィンアミノ酸である。「$／ｓ８」と表されるアミノ酸は、いかなるクロスリンカーによっても結合していないアルファ－Ｍｅ　Ｓ８－オクテニル－アラニンオレフィンアミノ酸である。「$／ｒ８」と表されるアミノ酸は、いかなるクロスリンカーによっても結合していないアルファ－Ｍｅ　Ｒ８－オクテニル－アラニンオレフィンアミノ酸である。「Ａｍｗ」と表されるアミノ酸は、アルファ－Ｍｅトリプトファンアミノ酸である。「Ａｍｌ」と表されるアミノ酸は、アルファ－Ｍｅロイシンアミノ酸である。「Ａｍｆ」と表されるアミノ酸は、アルファ－Ｍｅフェニルアラニンアミノ酸である。「２ｆｆ」と表されるアミノ酸は、２－フルオロ－フェニルアラニンアミノ酸である。「３ｆｆ」と表されるアミノ酸は、３－フルオロ－フェニルアラニンアミノ酸である。「Ｓｔ」と表されるアミノ酸は、それぞれが示されている通り別のアミノ酸に架橋されている２つのペンテニル－アラニンオレフィン側鎖を含むアミノ酸である。「Ｓｔ／／」と表されるアミノ酸は、架橋されていない２つのペンテニル－アラニンオレフィン側鎖を含むアミノ酸である。「％Ｓｔ」と表されるアミノ酸は、それぞれが示されている通り完全に飽和した炭化水素架橋を介して別のアミノ酸に架橋されている２つのペンテニル－アラニンオレフィン側鎖を含むアミノ酸である。「Ｂａ」と表されるアミノ酸は、ベーター－アラニンである。架橋アミノ酸の命名（例えば「$ｅｒ８」または

「＄ｚｒ８」）における小文字「ｅ」または「ｚ」は、二重結合の立体配置を表す（それぞれＥまたはＺ）。他の文脈では、「ａ」または「ｆ」などの小文字は、Ｄアミノ酸（例えば、それぞれＤ－アラニンまたはＤ－フェニルアラニン）を表す。「ＮｍＷ」と指定されるアミノ酸は、Ｎ－メチルトリプトファンを表す。「ＮｍＹ」と指定されるアミノ酸は、Ｎ－メチルチロシンを表す。「ＮｍＡ」と指定されるアミノ酸は、Ｎ－メチルアラニンを表す。「Ｋｂｉｏ」は、リシン残基の側鎖アミノ基に結合しているビオチン基を表す。「Ｓａｒ」と指定されるアミノ酸は、サルコシンを表す。「Ｃｈａ」と指定されるアミノ酸は、シクロヘキシルアラニンを表す。「Ｃｐｇ」と指定されるアミノ酸は、シクロペンチルグリシンを表す。「Ｃｈｇ」と指定されるアミノ酸は、シクロヘキシルグリシンを表す。「Ｃｂａ」と指定されるアミノ酸は、シクロブチルアラニンを表す。「Ｆ４Ｉ」と指定されるアミノ酸は、４－ヨードフェニルアラニンを表す。「７Ｌ」は、Ｎ１５同位体ロイシンを表す。「Ｆ３Ｃｌ」と指定されるアミノ酸は、３－クロロフェニルアラニンを表す。「Ｆ４ｃｏｏｈ」と指定されるアミノ酸は、４－カルボキシフェニルアラニンを表す。「Ｆ３４Ｆ２」と指定されるアミノ酸は、３，４－ジフルオロフェニルアラニンを表す。「６ｃｌＷ」と指定されるアミノ酸は、６－クロロトリプトファンを表す。「＄ｒｄａ６」と指定されるアミノ酸は、第２のアルキニルアミノ酸とのジアルキン結合を介して架橋されたアルファ－Ｍｅ　Ｒ６－ヘキシニル－アラニンアルキニルアミノ酸を表す。「＄ｄａ５」と指定されるアミノ酸は、アルファ－Ｍｅ　Ｓ５－ペンチニル－アラニンアルキニルアミノ酸を表し、ここでアルキンは、第２のアルキニルアミノ酸とのジアルキン結合の半分を形成する。「＄ｒａ９」と指定されるアミノ酸は、第２のアルキニルアミノ酸とのアルキンメタセシス反応を介して架橋されたアルファ－Ｍｅ　Ｒ９－ノニニル－アラニンアルキニルアミノ酸を表す。「＄ａ６」と指定されるアミノ酸は、第２のアルキニルアミノ酸とのアルキンメタセシス反応を介して架橋されたアルファ－Ｍｅ　Ｓ６－ヘキシニル－アラニンアルキニルアミノ酸を表す。名称「ｉｓｏ１」または「ｉｓｏ２」は、ペプチド模倣大環状分子が、単一異性体であることを示す。

【０５４９】

「Ｃｉｔ」と指定されるアミノ酸は、シトルリンを表す。「Ｃｏｕ４」、「Ｃｏｕ６」、「Ｃｏｕ７」および「Ｃｏｕ８」と指定されるアミノ酸は、それぞれ以下の構造を表す：

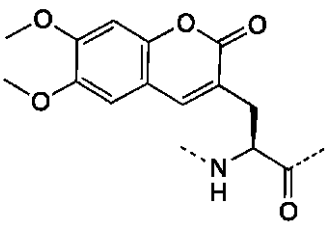
【化５２】



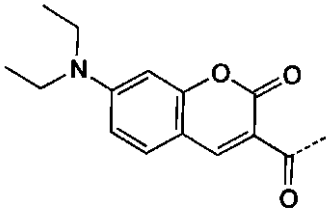
Cou

Cou2

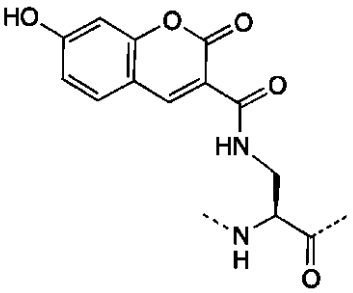
Cou3



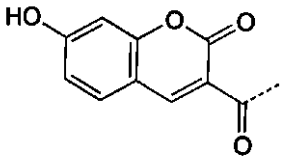
Cou4



Cou6



Cou7



Cou8

【０５５０】

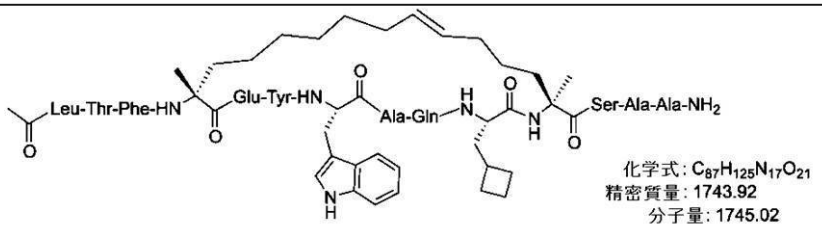
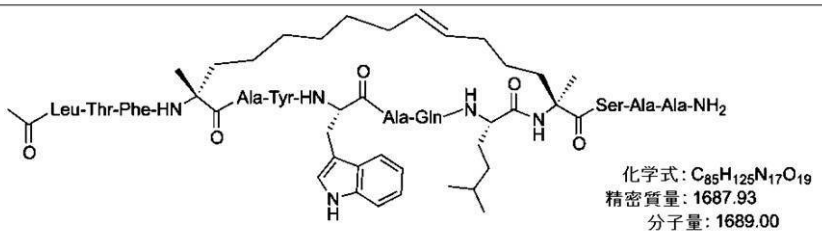
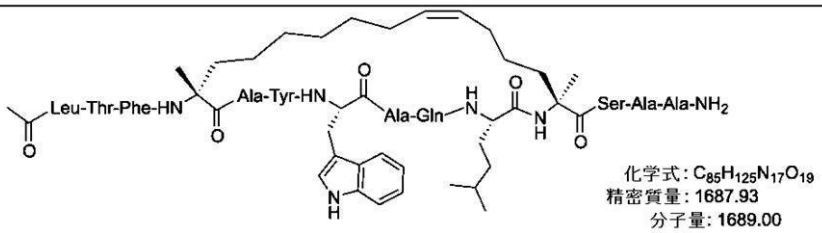
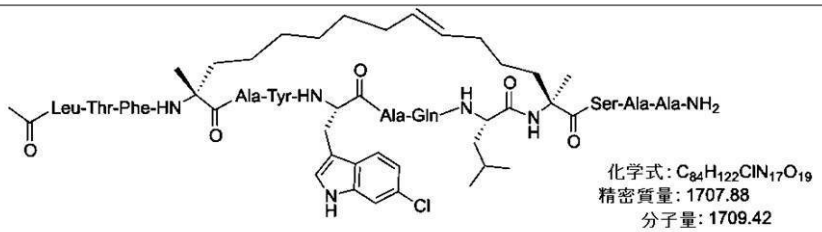
一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、例えば、架橋の構造内の二重結合の立体配置（Ｅ対Ｚ）に起因して、２つ以上の異性体で得られる。このような異性体は、従来のクロマトグラフィーによる方法によって分離することができ、または分離できない場合がある。一部の実施形態では、一方の異性体は、他方の異性体と比較して改善された生物学的な特性を有する。一実施形態では、ペプチド模倣大環状分子のＥの架橋オレフィン異性体は、そのＺの対応物と比較して、より良好な溶解度、より良好な標的親和性、より良好なｉｎ　ｖｉｖｏもしくはｉｎ　ｖｉｔｒｏ有効性、より高いヘリシティ、または改善された細胞透過性を有する。別の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子のＺの架橋オレフィン異性体は、そのＥの対応物と比較して、より良好な溶解度、より良好な標的親和性、より良好なｉｎ　ｖｉｖｏもしくはｉｎ　ｖｉｔｒｏ有効性、より高いヘリシティ、または改善された細胞透過性を有する。

【０５５１】

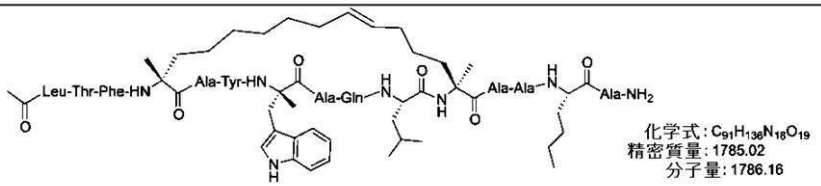
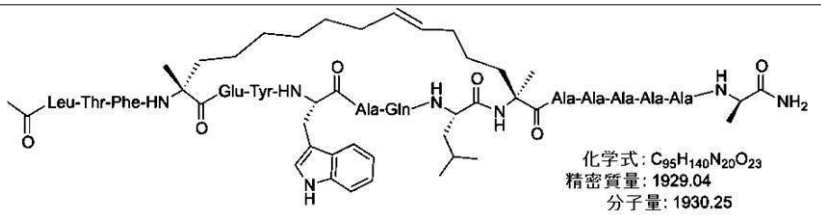
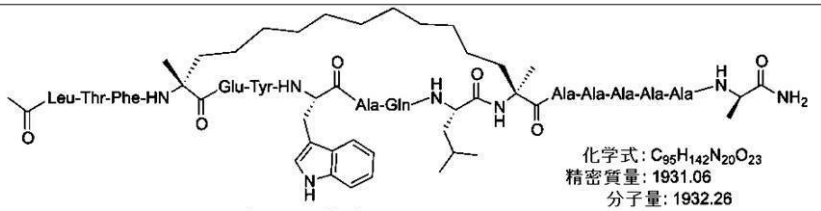
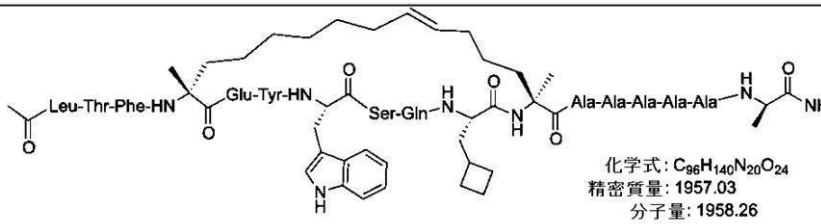
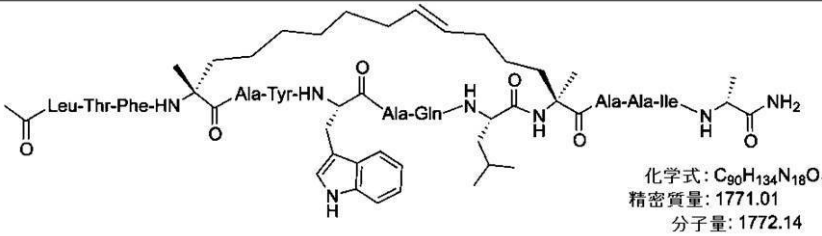
表１ｃは、例示的なペプチド模倣大環状分子を示す：

【表１ｃ－１】

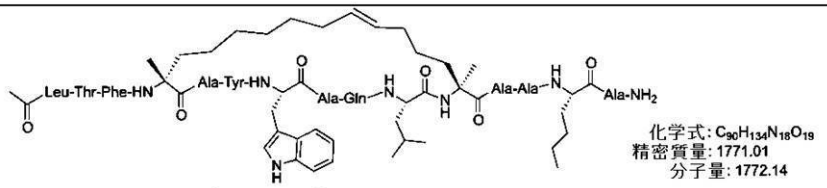
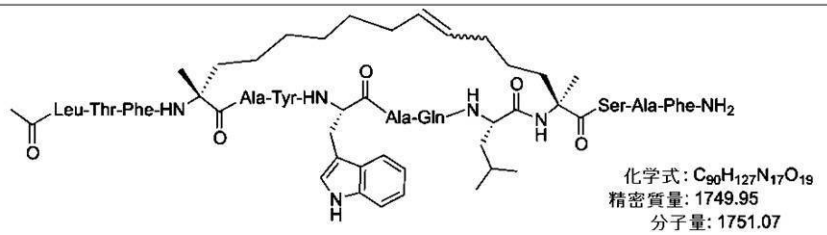
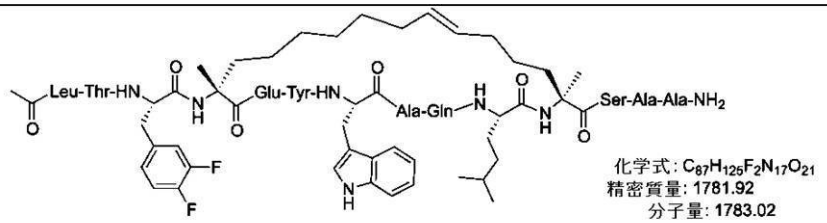
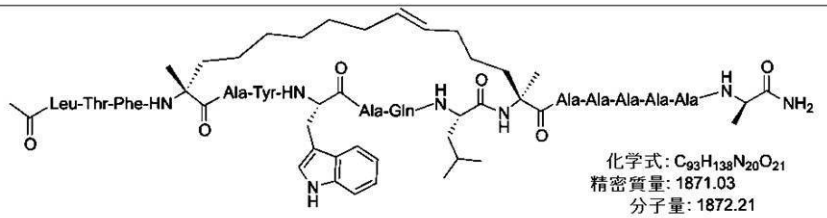
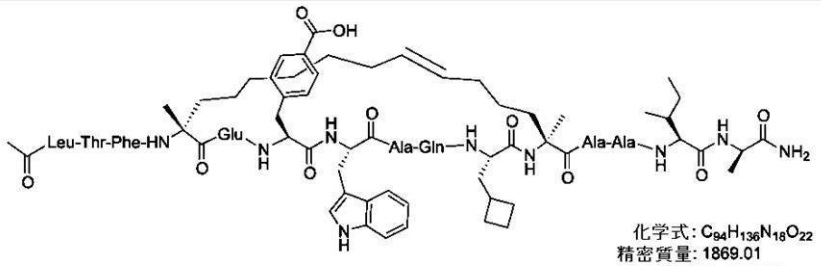
表 1c

SP#	配列番号	構造
SP154	163	 化学式：$C_{87}H_{125}N_{17}O_{21}$ 精密質量：1743.92 分子量：1745.02 Ac-L T F $er8 E Y W A Q Cba $e S A A -NH2
SP115	124	 化学式：$C_{85}H_{125}N_{17}O_{19}$ 精密質量：1687.93 分子量：1689.00 Ac-L T F $er8 A Y W A Q hL $e S A A -NH2
SP114	123	 化学式：$C_{85}H_{125}N_{17}O_{19}$ 精密質量：1687.93 分子量：1689.00 Ac-L T F $zr8 A Y W A Q hL $z S A A -NH2
SP99	108	 化学式：$C_{84}H_{122}ClN_{17}O_{19}$ 精密質量：1707.88 分子量：1709.42 Ac-L T F $er8 A Y6clW A Q L $e S A A -NH2

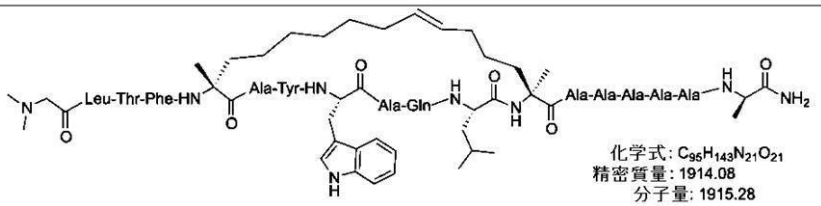
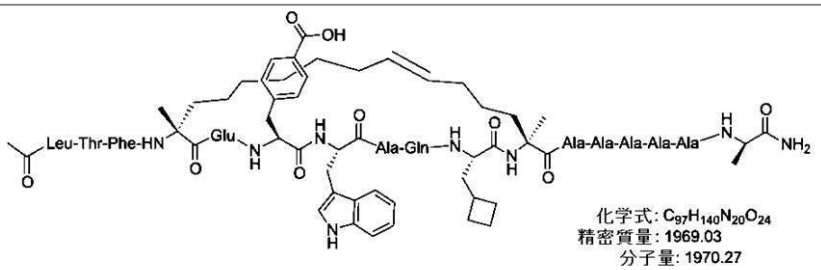
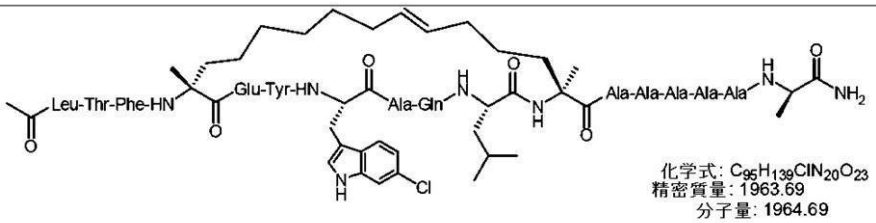
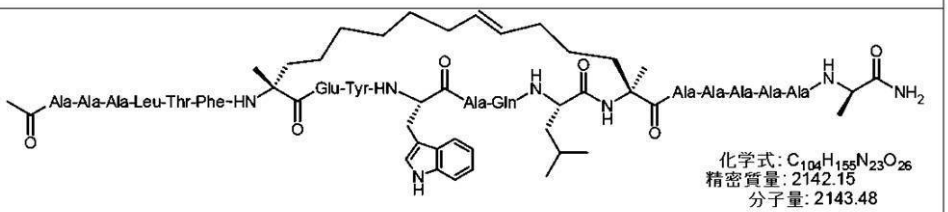
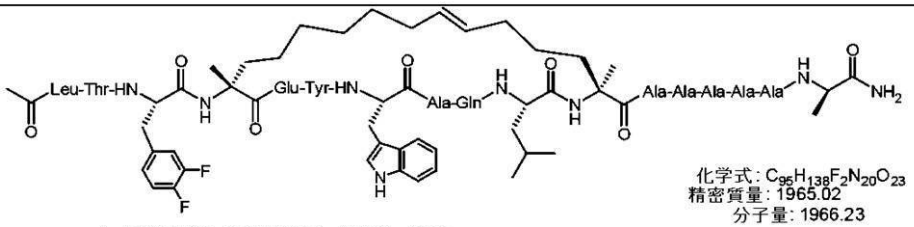
【表１ｃ－２】

SP388	397	 化学式：$C_{91}H_{136}N_{16}O_{19}$ 精密質量：1785.02 分子量：1786.16 Ac-L T F $er8 A Y Amw AQL $e AA Nle A-NH2
SP331	340	 化学式：$C_{95}H_{140}N_{20}O_{23}$ 精密質量：1929.04 分子量：1930.25 Ac-L T F $er8 E Y W AQL $e AA A A A a-NH2
SP445	454	 化学式：$C_{95}H_{142}N_{20}O_{23}$ 精密質量：1931.06 分子量：1932.26 Ac-L T F %r8 E Y W AQL % AA A A A a-NH2
SP351	360	 化学式：$C_{96}H_{140}N_{20}O_{24}$ 精密質量：1957.03 分子量：1958.26 Ac-L T F $er8 E Y W SQ Cba $e A A A A A a-NH2
SP71	80	 化学式：$C_{90}H_{134}N_{18}O_{19}$ 精密質量：1771.01 分子量：1772.14 Ac-L T F $er8 A Y W AQL $e AA I a-NH2

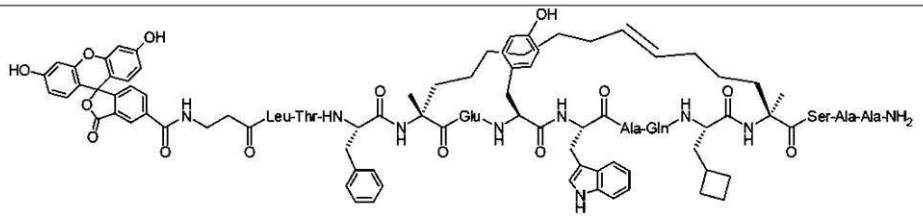
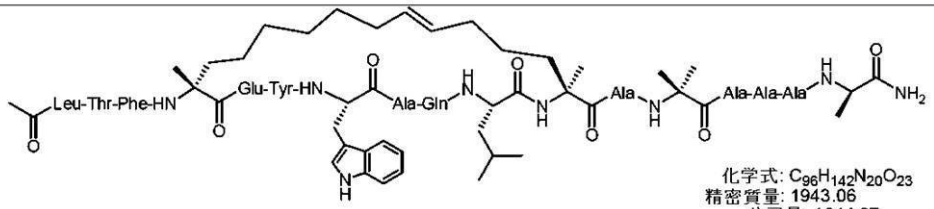
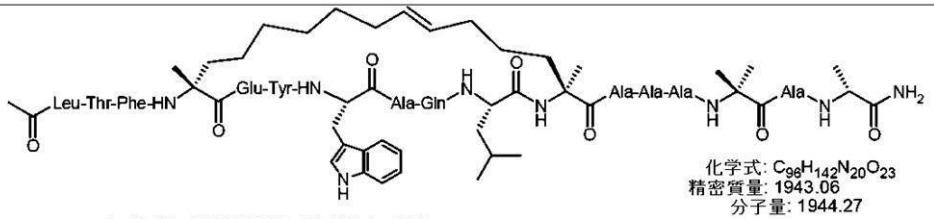
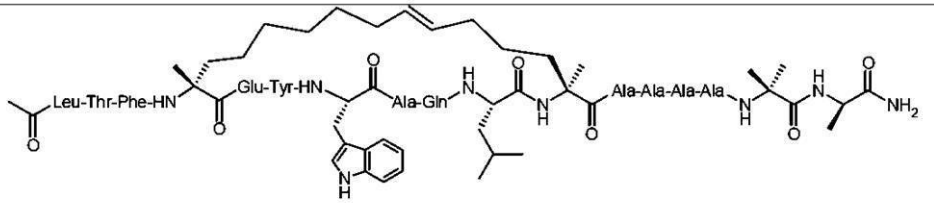
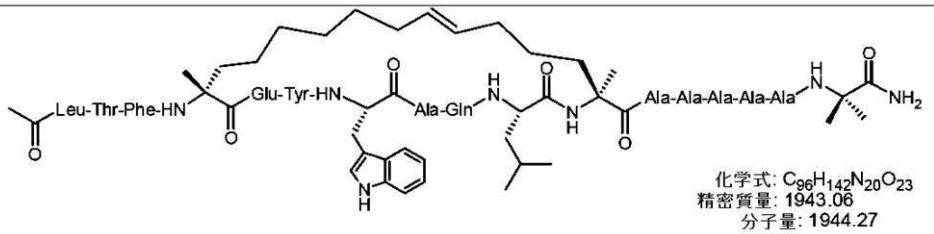
【表１ｃ－３】

SP69	78	 化学式：$C_{90}H_{134}N_{18}O_{19}$ 精密質量：1771.01 分子量：1772.14 Ac-L T F$er8A YWAQL$e AA Nle A-NH2
SP7	16	 化学式：$C_{90}H_{127}N_{17}O_{19}$ 精密質量：1749.95 分子量：1751.07 Ac-L T F $r8A YWAQL $SA F-NH2
SP160	169	 化学式：$C_{87}H_{125}F_2N_{17}O_{21}$ 精密質量：1781.92 分子量：1783.02 Ac-L T F34F2$er8E YWAQhL$e SAA -NH2
SP315	324	 化学式：$C_{93}H_{138}N_{20}O_{21}$ 精密質量：1871.03 分子量：1872.21 Ac-L T F$er8A YWAQL$e AAAAA a-NH2
SP249	258	 化学式：$C_{94}H_{136}N_{18}O_{22}$ 精密質量：1869.01 分子量：1870.19 Ac-L T F$er8E F4cooh WAQCba$e AA-l-a -NH2

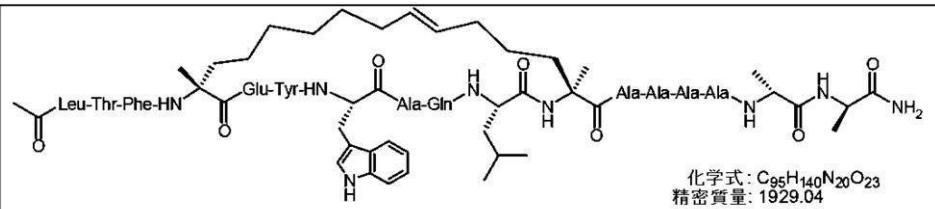
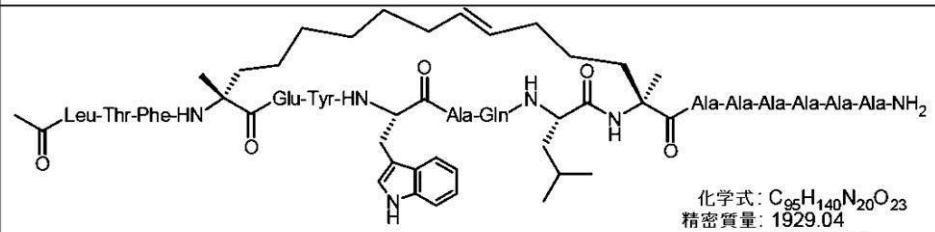
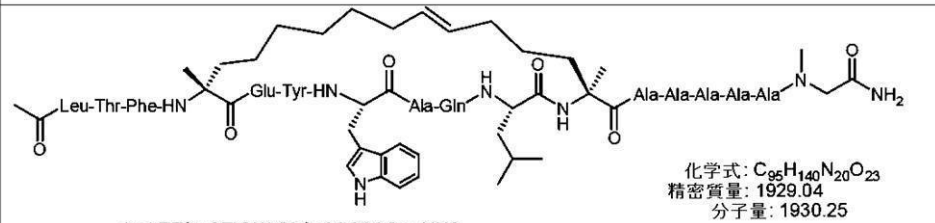
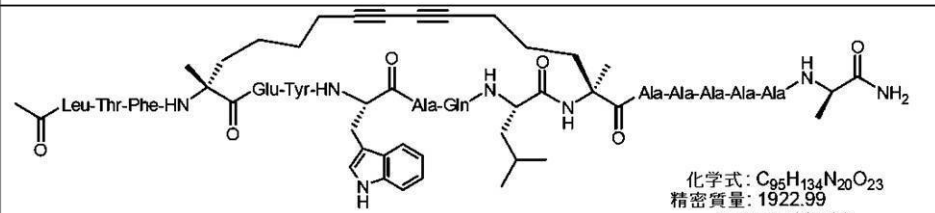
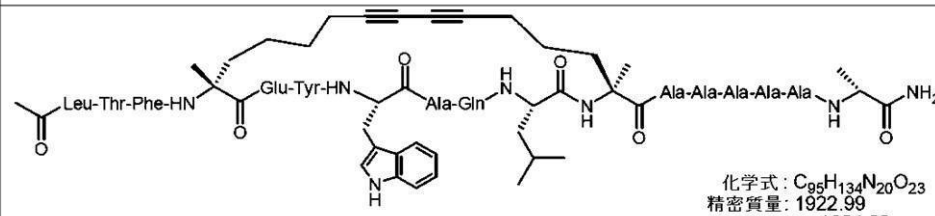
【表１ｃ－４】

SP437	446	 Dmaac- L T F $er8 A Y W A Q L $e A A A A A a -NH2
SP349	358	 Ac-L T F $er8 E F4cooh W A Q Cba $e A A A A A a-NH2
SP555	464	 Ac-LTF$er8EY6clWAQL$eAAAAAa-NH2
SP557	466	 Ac-AAALTF$er8EYWAQL$eAAAAAa-NH2
SP558	467	 Ac-LTF34F2$er8EYWAQL$eAAAAAa-NH2

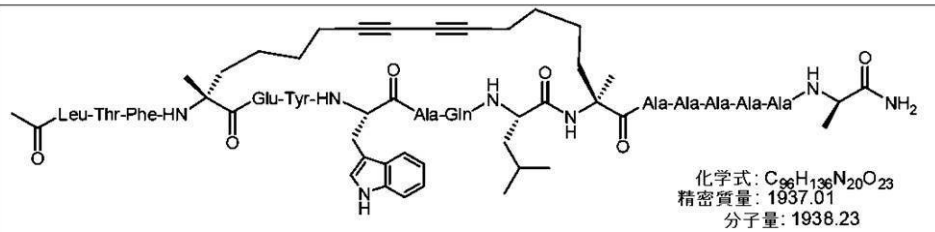
【表１ｃ－５】

SP367	376	 5-FAM-BaLTF$er8EYWAQCba$eSAA-NH2
SP562	471	 化学式: $C_{96}H_{142}N_{20}O_{23}$ 精密質量: 1943.06 分子量: 1944.27 Ac-LTF$er8EYWAQL$eAAibAAAa-NH2
SP564	473	 化学式: $C_{96}H_{142}N_{20}O_{23}$ 精密質量: 1943.06 分子量: 1944.27 Ac-LTF$er8EYWAQL$eAAAAibAa-NH2
SP566	475	
SP567	476	 化学式: $C_{96}H_{142}N_{20}O_{23}$ 精密質量: 1943.06 分子量: 1944.27 Ac-LTF$er8EYWAQL$eAAAAAAib-NH2

【表１ｃ－６】

SP572	481	 Ac-LTF$er8EYWAQL$eAAAAaa-NH2 化学式: $C_{95}H_{140}N_{20}O_{23}$ 精密質量: 1929.04 分子量: 1930.25
SP573	482	 Ac-LTF$er8EYWAQL$eAAAAAA-NH2 化学式: $C_{95}H_{140}N_{20}O_{23}$ 精密質量: 1929.04 分子量: 1930.25
SP578	487	 Ac-LTF$er8EYWAQL$eAAAAASar-NH2 化学式: $C_{95}H_{140}N_{20}O_{23}$ 精密質量: 1929.04 分子量: 1930.25
SP664	572	 Ac-LTF$rda6EYWAQL$da5AAAAAa-NH2 化学式: $C_{95}H_{134}N_{20}O_{23}$ 精密質量: 1922.99 分子量: 1924.20
SP662	572	 Ac-LTF$rda6EYWAQL$da5AAAAAa-NH2 化学式: $C_{95}H_{134}N_{20}O_{23}$ 精密質量: 1922.99 分子量: 1924.20

【表１ｃ－７】

	1500	 化学式: $C_{96}H_{136}N_{20}O_{23}$ 精密質量: 1937.01 分子量: 1938.23

【０５５２】

一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、表２ａに示されているペプチド模倣大環状分子を除外する：

【表２ａ－１】

表 2a

配列	配列番号
L$r5QETFSD$s8WKLLPEN	693
LSQ$r5TFSDLW$s8LLPEN	694
LSQE$r5FSDLWK$s8LPEN	695
LSQET$r5SDLWKL$s8PEN	696
LSQETF$r5DLWKLL$s8EN	697
LXQETFS$r5LWKLLP$s8N	698
LSQETFSD$r5WKLLPE$s8	699
LSQQTF$r5DLWKLL$s8EN	700
LSQETF$r5DLWKLL$s8QN	701
LSQQTF$r5DLWKLL$s8QN	702
LSQETF$r5NLWKLL$s8QN	703
LSQQTF$r5NLWKLL$s8QN	704
LSQQTF$r5NLWRLL$s8QN	705
QSQQTF$r5NLWKLL$s8QN	706
QSQQTF$r5NLWRLL$s8QN	707
QSQQTA$r5NLWRLL$s8QN	708
L$r8QETFSD$WKLLPEN	709
LSQ$r8TFSDLW$LLPEN	710
LSQE$r8FSDLWK$LPEN	711
LSQET$r8SDLWKL$PEN	712
LSQETF$r8DLWKLL$EN	713
LXQETFS$r8LWKLLP$N	714
LSQETFSD$r8WKLLPE$	715
LSQQTF$r8DLWKLL$EN	716
LSQETF$r8DLWKLL$QN	717
LSQQTF$r8DLWKLL$QN	718
LSQETF$r8NLWKLL$QN	719
LSQQTF$r8NLWKLL$QN	720
LSQQTF$r8NLWRLL$QN	721
QSQQTF$r8NLWKLL$QN	722
QSQQTF$r8NLWRLL$QN	723
QSQQTA$r8NLWRLL$QN	724
QSQQTF$r8NLWRKK$QN	725

【表２ａ－２】

QQTF$r8DLWRLL$EN	726
QQTF$r8DLWRLL$	727
LSQQTFDLWLL	728
QQTFDLWLL	729
QQTA$r8DLWRLL$EN	730
QSQQTF$r5NLWRLL$s8QN (dihydroxylated olefin)	731
QSQQTA$r5NLWRLL$s8QN (dihydroxylated olefin)	732
QSQQTF$r8DLWRLL$QN	733
QTF$r8NLWRLL$	734
QSQQTFNLWLLPQN	735
QSQTFNLWRLLPQN	736
TFSLWKLL	737
ETFDLWLL	738
QTFNLWLL	739
SQEFSNLWKLL	740

【０５５３】

表２ａでは、Ｘは、Ｓまたは任意のアミノ酸を表す。示されているペプチドは、アセチルなどのＮ末端キャッピング基を含むことができ、またはそのキャッピング基とペプチド配列開始部の間に、ベーターアラニンなどの追加のリンカーを含むことができる。

【０５５４】

一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、表２ａに示されているペプチド模倣大環状分子構造を含まない。

【０５５５】

一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、表２ｂに示されているものを除外する：

【表２ｂ－１】

表 2b

番号	配列	配列番号	精密質量	M+2	観測質量 (m/e)
1	Ac-LSQETF$r8DLWKLL$EN-NH_2	741	2068.13	1035.07	1035.36
2	Ac-LSQETF$r8NLWKLL$QN-NH_2	742	2066.16	1034.08	1034.31
3	Ac-LSQQTF$r8NLWRLL$QN-NH_2	743	2093.18	1047.59	1047.73
4	Ac-QSQQTF$r8NLWKLL$QN-NH_2	744	2080.15	1041.08	1041.31
5	Ac-QSQQTF$r8NLWRLL$QN-NH_2	745	2108.15	1055.08	1055.32
6	Ac-QSQQTA$r8NLWRLL$QN-NH_2	746	2032.12	1017.06	1017.24
7	Ac-QAibQQTF$r8NLWRLL$QN-NH_2	747	2106.17	1054.09	1054.34
8	Ac-QSQQTFSNLWRLLPQN-NH_2	748	2000.02	1001.01	1001.26
9	Ac-QSQQTF$/r8NLWRLL$/QN-NH_2	749	2136.18	1069.09	1069.37
10	Ac-QSQAibTF$r8NLWRLL$QN-NH_2	750	2065.15	1033.58	1033.71
11	Ac-QSQQTF$r8NLWRLL$AN-NH_2	751	2051.13	1026.57	1026.70
12	Ac-ASQQTF$r8NLWRLL$QN-NH_2	752	2051.13	1026.57	1026.90
13	Ac-QSQQTF$r8ALWRLL$QN-NH_2	753	2065.15	1033.58	1033.41
14	Ac-QSQETF$r8NLWRLL$QN-NH_2	754	2109.14	1055.57	1055.70
15	Ac-RSQQTF$r8NLWRLL$QN-NH_2	755	2136.20	1069.10	1069.17
16	Ac-RSQQTF$r8NLWRLL$EN-NH_2	756	2137.18	1069.59	1069.75
17	Ac-LSQETFSDLWKLLPEN-NH_2	757	1959.99	981.00	981.24
18	Ac-QSQTFSLWRLLPQN-NH_2	758	2008.09	1005.05	1004.97
19	Ac-QSQQFSNWRLLPQN-NH_2	759	2036.06	1019.03	1018.86
20	Ac-QSQQTSNLRLLPQN-NH_2	760	1917.04	959.52	959.32
21	Ac-QSQQTFNLWLLPQN-NH_2	761	2007.06	1004.53	1004.97
22	Ac-RTQATF$r8NQWAibANle$TNAibTR-NH_2	762	2310.26	1156.13	1156.52
23	Ac-QSQQTF$r8NLWRLL$RN-NH_2	763	2136.20	1069.10	1068.94
24	Ac-QSQRTF$r8NLWRLL$QN-NH_2	764	2136.20	1069.10	1068.94
25	Ac-QSQQTF$r8NNleWRLL$QN-NH_2	765	2108.15	1055.08	1055.44
26	Ac-QSQQTF$r8NLWRNleL$QN-NH_2	766	2108.15	1055.08	1055.84
27	Ac-QSQQTF$r8NLWRLNle$QN-NH_2	767	2108.15	1055.08	1055.12
28	Ac-QSQQTY$r8NLWRLL$QN-NH_2	768	2124.15	1063.08	1062.92
29	Ac-RAibQQTF$r8NLWRLL$QN-NH_2	769	2134.22	1068.11	1068.65
30	Ac-MPRFMDYWEGLN-NH_2	770	1598.70	800.35	800.45

【表２ｂ－２】

31	Ac-RSQQRF$r8NLWRLL$QN-NH_2	771	2191.25	1096.63	1096.83
32	Ac-QSQQRF$r8NLWRLL$QN-NH_2	772	2163.21	1082.61	1082.87
33	Ac-RAibQQRF$r8NLWRLL$QN-NH_2	773	2189.27	1095.64	1096.37
34	Ac-RSQQRF$r8NFWRLL$QN-NH_2	774	2225.23	1113.62	1114.37
35	Ac-RSQQRF$r8NYWRLL$QN-NH_2	775	2241.23	1121.62	1122.37
36	Ac-RSQQTF$r8NLWQLL$QN-NH_2	776	2108.15	1055.08	1055.29
37	Ac-QSQQTF$r8NLWQAmlL$QN-NH_2	777	2094.13	1048.07	1048.32
38	Ac-QSQQTF$r8NAmlWRLL$QN-NH_2	778	2122.17	1062.09	1062.35
39	Ac-NlePRF$r8DYWEGL$QN-NH_2	779	1869.98	935.99	936.20
40	Ac-NlePRF$r8NYWRLL$QN-NH_2	780	1952.12	977.06	977.35
41	Ac-RF$r8NLWRLL$Q-NH_2	781	1577.96	789.98	790.18
42	Ac-QSQQTF$r8N2ffWRLL$QN-NH_2	782	2160.13	1081.07	1081.40
43	Ac-QSQQTF$r8N3ffWRLL$QN-NH_2	783	2160.13	1081.07	1081.34
44	Ac-QSQQTF#r8NLWRLL#QN-NH_2	784	2080.12	1041.06	1041.34
45	Ac-RSQQTA$r8NLWRLL$QN-NH_2	785	2060.16	1031.08	1031.38
46	Ac-QSQQTF%r8NLWRLL%QN-NH_2	786	2110.17	1056.09	1056.55
47	HepQSQ$TFSNLWRLLPQN-$NH_2$	787	2051.10	1026.55	1026.82
48	HepQSQTFr8NLWRLL$QN-$NH_2$	788	2159.23	1080.62	1080.89
49	Ac-QSQQTF$r8NL6clWRLL$QN-NH_2	789	2142.11	1072.06	1072.35
50	Ac-QSQQTF$r8NLMe6clwRLL$QN-NH_2	790	2156.13	1079.07	1079.27
51	Ac-LTFEHYWAQLTS-NH_2	791	1535.74	768.87	768.91
52	Ac-LTFHYWQLTS-NH_2	792	1585.83	793.92	794.17
53	Ac-LTFEYWALTS-NH_2	793	1520.79	761.40	761.67
54	Ac-LTF$zr8HYWAQL$zS-NH_2	794	1597.87	799.94	800.06
55	Ac-LTF$r8HYWRQL$S-NH_2	795	1682.93	842.47	842.72
56	Ac-QS$QTFStNLWRLL$s8QN-NH_2	796	2145.21	1073.61	1073.90
57	Ac-QSQQTASNLWRLLPQN-NH_2	797	1923.99	963.00	963.26
58	Ac-QSQQTA$/r8NLWRLL$/QN-NH_2	798	2060.15	1031.08	1031.24
59	Ac-ASQQTF$/r8NLWRLL$/QN-NH_2	799	2079.16	1040.58	1040.89
60	Ac-SQQFSNLWRLLAibQN-NH_2	800	2009.09	1005.55	1005.86
61	Ac-QSQTFNLWRLLAibQN-NH_2	801	2023.10	1012.55	1012.79
62	Ac-QSQQFSNWRLLAibQN-NH_2	802	2024.06	1013.03	1013.31
63	Ac-QSQQTFNLWLLAibQN-NH_2	803	1995.06	998.53	998.87

【表２ｂ－３】

64	Ac-QSQQTFSLWRLAibQN-NH_2	804	2011.06	1006.53	1006.83
65	Ac-QSQQTFSNLWLLAN-NH_2	805	1940.02	971.01	971.29
66	Ac-$/SQQ$/FSNLWRLLAibQN-NH_2	806	2037.12	1019.56	1019.78
67	Ac-QS$/QTF$/NLWRLLAibQN-NH_2	807	2051.13	1026.57	1026.90
68	Ac-QSQQ$/FSN$/WRLLAibQN-NH_2	808	2052.09	1027.05	1027.36
69	Ac-QSQQTF$/NLW$/LLAibQN-NH_2	809	2023.09	1012.55	1013.82
70	Ac-QSQTFSLWRLLAibQN-NH_2	810	1996.09	999.05	999.39
71	Ac-QSQ$/TFS$/LWRLLAibQN-NH_2	811	2024.12	1013.06	1013.37
72	Ac-QS$/QTFSt//NLWRLL$/s8QN-NH_2	812	2201.27	1101.64	1102.00
73	Ac-$r8SQQTFS$LWRLLAibQN-NH_2	813	2038.14	1020.07	1020.23
74	Ac-QSQ$r8TFSNLW$LLAibQN-NH_2	814	1996.08	999.04	999.32
75	Ac-QSQQTFS$r8LWRLLA$N-NH_2	815	2024.12	1013.06	1013.37
76	Ac-QS$r5QTFStNLW$LLAibQN-NH_2	816	2032.12	1017.06	1017.39
77	Ac-$/r8SQQTFS$/LWRLLAibQN-NH_2	817	2066.17	1034.09	1034.80
78	Ac-QSQ$/r8TFSNLW$/LLAibQN-NH_2	818	2024.11	1013.06	1014.34
79	Ac-QSQQTFS$/r8LWRLLA$/N-NH_2	819	2052.15	1027.08	1027.16
80	Ac-QS$/r5QTFSt//NLW$/LLAibQN-NH_2	820	2088.18	1045.09	1047.10
81	Ac-QSQQTFSNLWRLLAibQN-NH_2	821	1988.02	995.01	995.31
82	Hep/QSQ$/TF$/r8NLWRLL$/QN-$NH_2$	822	2215.29	1108.65	1108.93
83	Ac-ASQQTF$r8NLRWLL$QN-NH_2	823	2051.13	1026.57	1026.90
84	Ac-QSQQTF$/r8NLWRLL$/Q-NH_2	824	2022.14	1012.07	1012.66
85	Ac-QSQQTF$r8NLWRLL$Q-NH_2	825	1994.11	998.06	998.42
86	Ac-AAARAA$r8AAARAA$AA-NH_2	826	1515.90	758.95	759.21
87	Ac-LTFEHYWAQLTSA-NH_2	827	1606.78	804.39	804.59
88	Ac-LTF$r8HYWAQL$SA-NH_2	828	1668.90	835.45	835.67
89	Ac-ASQQTFSNLWRLLPQN-NH_2	829	1943.00	972.50	973.27
90	Ac-QS$QTFStNLW$r5LLAibQN-NH_2	830	2032.12	1017.06	1017.30
91	Ac-QSQQTFAibNLWRLLAibQN-NH_2	831	1986.04	994.02	994.19
92	Ac-QSQQTFNleNLWRLLNleQN-NH_2	832	2042.11	1022.06	1022.23
93	Ac-QSQQTF$/r8NLWRLLAibQN-$NH_2$	833	2082.14	1042.07	1042.23
94	Ac-QSQQTF$/r8NLWRLLNleQN-$NH_2$	834	2110.17	1056.09	1056.29
95	Ac-QSQQTFAibNLWRLL$/QN-$NH_2$	835	2040.09	1021.05	1021.25
96	Ac-QSQQTFNleNLWRLL$/QN-$NH_2$	836	2068.12	1035.06	1035.31

【表２ｂ－４】

97	Ac-QSQQTF%r8NL6clWRNleL%QN-NH_2	837	2144.13	1073.07	1073.32
98	Ac-QSQQTF%r8NLMe6clWRLL%QN-NH_2	838	2158.15	1080.08	1080.31
101	Ac-FNleYWEL-NH_2	839	1160.63	-	1161.70
102	Ac-F$r8AYWELL$A-NH_2	840	1344.75	-	1345.90
103	Ac-F$r8AYWQLL$A-NH_2	841	1343.76	-	1344.83
104	Ac-NlePRF$r8NYWELL$QN-NH_2	842	1925.06	963.53	963.69
105	Ac-NlePRF$r8DYWRLL$QN-NH_2	843	1953.10	977.55	977.68
106	Ac-NlePRF$r8NYWRLL$Q-NH_2	844	1838.07	920.04	920.18
107	Ac-NlePRF$r8NYWRLL$-NH_2	845	1710.01	856.01	856.13
108	Ac-QSQQTF$r8DLWRLL$QN-NH_2	846	2109.14	1055.57	1055.64
109	Ac-QSQQTF$r8NLWRLL$EN-NH_2	847	2109.14	1055.57	1055.70
110	Ac-QSQQTF$r8NLWRLL$QD-NH_2	848	2109.14	1055.57	1055.64
111	Ac-QSQQTF$r8NLWRLL$S-NH_2	849	1953.08	977.54	977.60
112	Ac-ESQQTF$r8NLWRLL$QN-NH_2	850	2109.14	1055.57	1055.70
113	Ac-LTF$r8NLWRNleL$Q-NH_2	851	1635.99	819.00	819.10
114	Ac-LRF$r8NLWRNleL$Q-NH_2	852	1691.04	846.52	846.68
115	Ac-QSQQTF$r8NWWRNleL$QN-NH_2	853	2181.15	1091.58	1091.64
116	Ac-QSQQTF$r8NLWRNleL$Q-NH_2	854	1994.11	998.06	998.07
117	Ac-QTF$r8NLWRNleL$QN-NH_2	855	1765.00	883.50	883.59
118	Ac-NlePRF$r8NWWRLL$QN-NH_2	856	1975.13	988.57	988.75
119	Ac-NlePRF$r8NWWRLL$A-NH_2	857	1804.07	903.04	903.08
120	Ac-TSFAEYWNLLNH$_2$	858	1467.70	734.85	734.90
121	Ac-QTF$r8HWWSQL$S-NH_2	859	1651.85	826.93	827.12
122	Ac-FMYWEL-NH_2	860	1178.58	-	1179.64
123	Ac-QTFEHWWSQLLS-NH_2	861	1601.76	801.88	801.94
124	Ac-QSQQTF$r8NLAmwRLNle$QN-NH_2	862	2122.17	1062.09	1062.24
125	Ac-FMAibY6clWEAc3cL-NH_2	863	1130.47	-	1131.53
126	Ac-FNle$Y6clWE$L-NH_2	864	1194.59	-	1195.64
127	Ac-F$zr8AY6clWEAc3cL$z-NH_2	865	1277.63	639.82	1278.71
128	Ac-F$r8AY6clWEAc3cL$A-NH_2	866	1348.66	-	1350.72
129	Ac-NlePRF$r8NY6clWRLL$QN-NH_2	867	1986.08	994.04	994.64
130	Ac-AF$r8AAWALA$A-NH_2	868	1223.71	-	1224.71
131	Ac-TF$r8AAWRLA$Q-NH_2	869	1395.80	698.90	399.04

【表２ｂ－５】

132	Pr-TF$r8AAWRLA$Q-NH_2	870	1409.82	705.91	706.04
133	Ac-QSQQTF%r8NLWRNleL%QN-NH_2	871	2110.17	1056.09	1056.22
134	Ac-LTF%r8HYWAQL%SA-NH_2	872	1670.92	836.46	836.58
135	Ac-NlePRF%r8NYWRLL%QN-NH_2	873	1954.13	978.07	978.19
136	Ac-NlePRF%r8NY6clWRLL%QN-NH_2	874	1988.09	995.05	995.68
137	Ac-LTF%r8HY6clWAQL%S-NH_2	875	1633.84	817.92	817.93
138	Ac-QS%QTF%StNLWRLL%s8QN-NH_2	876	2149.24	1075.62	1075.65
139	Ac-LTF%r8HY6clWRQL%S-NH_2	877	1718.91	860.46	860.54
140	Ac-QSQQTF%r8NL6clWRLL%QN-NH_2	878	2144.13	1073.07	1073.64
141	Ac-%r8SQQTFS%LWRLLAibQN-NH_2	879	2040.15	1021.08	1021.13
142	Ac-LTF%r8HYWAQL%S-NH_2	880	1599.88	800.94	801.09
143	Ac-TSF%r8QYWNLL%P-NH_2	881	1602.88	802.44	802.58
147	Ac-LTFEHYWAQLTS-NH_2	882	1535.74	768.87	769.5
152	Ac-F$er8AY6clWEAc3cL$e-NH_2	883	1277.63	639.82	1278.71
153	Ac-AF$r8AAWALA$A-NH_2	884	1277.63	639.82	1277.84
154	Ac-TF$r8AAWRLA$Q-NH_2	885	1395.80	698.90	699.04
155	Pr-TF$r8AAWRLA$Q-NH_2	886	1409.82	705.91	706.04
156	Ac-LTF$er8HYWAQL$eS-NH_2	887	1597.87	799.94	800.44
159	Ac-CCPGCCBaQSQQTF$r8NLWRLL$QN-NH_2	888	2745.30	1373.65	1372.99
160	Ac-CCPGCCBaQSQQTA$r8NLWRLL$QN-NH_2	889	2669.27	1335.64	1336.09
161	Ac-CCPGCCBaNlePRF$r8NYWRLL$QN-NH_2	890	2589.26	1295.63	1296.2
162	Ac-LTF$/r8HYWAQL$/S-NH_2	891	1625.90	813.95	814.18
163	Ac-F%r8HY6clWRAc3cL%-NH_2	892	1372.72	687.36	687.59
164	Ac-QTF%r8HWWSQL%S-NH_2	893	1653.87	827.94	827.94
165	Ac-LTA$r8HYWRQL$S-NH_2	894	1606.90	804.45	804.66
166	Ac-Q$r8QQTFSN$WRLLAibQN-NH_2	895	2080.12	1041.06	1041.61
167	Ac-QSQQ$r8FSNLWR$LAibQN-NH_2	896	2066.11	1034.06	1034.58
168	Ac-F$r8AYWEAc3cL$A-NH_2	897	1314.70	658.35	1315.88
169	Ac-F$r8AYWEAc3cL$S-NH_2	898	1330.70	666.35	1331.87
170	Ac-F$r8AYWEAc3cL$Q-NH_2	899	1371.72	686.86	1372.72
171	Ac-F$r8AYWEAibL$S-NH_2	900	1332.71	667.36	1334.83
172	Ac-F$r8AYWEAL$S-NH_2	901	1318.70	660.35	1319.73
173	Ac-F$r8AYWEQL$S-NH_2	902	1375.72	688.86	1377.53

【表２ｂ－６】

174	Ac-F$r8HYWEQL$S-NH_2	903	1441.74	721.87	1443.48
175	Ac-F$r8HYWAQL$S-NH_2	904	1383.73	692.87	1385.38
176	Ac-F$r8HYWAAc3cL$S-NH_2	905	1338.71	670.36	1340.82
177	Ac-F$r8HYWRAc3cL$S-NH_2	906	1423.78	712.89	713.04
178	Ac-F$r8AYWEAc3cL#A-$NH_2$	907	1300.69	651.35	1302.78
179	Ac-NlePTF%r8NYWRLL%QN-NH_2	908	1899.08	950.54	950.56
180	Ac-TF$r8AAWRAL$Q-NH_2	909	1395.80	698.90	699.13
181	Ac-TSF%r8HYWAQL%S-NH_2	910	1573.83	787.92	787.98
184	Ac-F%r8AY6clWEAc3cL%A-NH_2	911	1350.68	676.34	676.91
185	Ac-LTF$r8HYWAQI$S-NH_2	912	1597.87	799.94	800.07
186	Ac-LTF$r8HYWAQNle$S-NH_2	913	1597.87	799.94	800.07
187	Ac-LTF$r8HYWAQL$A-NH_2	914	1581.87	791.94	792.45
188	Ac-LTF$r8HYWAQL$Abu-NH_2	915	1595.89	798.95	799.03
189	Ac-LTF$r8HYWAbuQL$S-NH_2	916	1611.88	806.94	807.47
190	Ac-LTF$er8AYWAQL$eS-NH_2	917	1531.84	766.92	766.96
191	Ac-LAF$r8HYWAQL$S-NH_2	918	1567.86	784.93	785.49
192	Ac-LAF$r8AYWAQL$S-NH_2	919	1501.83	751.92	752.01
193	Ac-LTF$er8AYWAQL$eA-NH_2	920	1515.85	758.93	758.97
194	Ac-LAF$r8AYWAQL$A-NH_2	921	1485.84	743.92	744.05
195	Ac-LTF$r8NLWANleL$Q-NH_2	922	1550.92	776.46	776.61
196	Ac-LTF$r8NLWANleL$A-NH_2	923	1493.90	747.95	1495.6
197	Ac-LTF$r8ALWANleL$Q-NH_2	924	1507.92	754.96	755
198	Ac-LAF$r8NLWANleL$Q-NH_2	925	1520.91	761.46	761.96
199	Ac-LAF$r8ALWANleL$A-NH_2	926	1420.89	711.45	1421.74
200	Ac-A$r8AYWEAc3cL$A-NH_2	927	1238.67	620.34	1239.65
201	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AA-NH_2	928	1385.74	693.87	1386.64
202	Ac-F$r8AYWEAc3cL$Abu-NH_2	929	1328.72	665.36	1330.17
203	Ac-F$r8AYWEAc3cL$Nle-NH_2	930	1356.75	679.38	1358.22
204	Ac-F$r5AYWEAc3cL$s8A-NH_2	931	1314.70	658.35	1315.51
205	Ac-F$AYWEAc3cL$r8A-NH_2	932	1314.70	658.35	1315.66
206	Ac-F$r8AYWEAc3cI$A-NH_2	933	1314.70	658.35	1316.18
207	Ac-F$r8AYWEAc3cNle$A-NH_2	934	1314.70	658.35	1315.66
208	Ac-F$r8AYWEAmIL$A-NH_2	935	1358.76	680.38	1360.21

【表２ｂ－７】

209	Ac-F$r8AYWENleL$A-NH_2	936	1344.75	673.38	1345.71
210	Ac-F$r8AYWQAc3cL$A-NH_2	937	1313.72	657.86	1314.7
211	Ac-F$r8AYWAAc3cL$A-NH_2	938	1256.70	629.35	1257.56
212	Ac-F$r8AYWAbuAc3cL$A-NH_2	939	1270.71	636.36	1272.14
213	Ac-F$r8AYWNleAc3cL$A-NH_2	940	1298.74	650.37	1299.67
214	Ac-F$r8AbuYWEAc3cL$A-NH_2	941	1328.72	665.36	1329.65
215	Ac-F$r8NleYWEAc3cL$A-NH_2	942	1356.75	679.38	1358.66
216	5-FAM-BaLTFEHYWAQLTS-NH_2	943	1922.82	962.41	962.87
217	5-FAM-BaLTF%r8HYWAQL%S-NH_2	944	1986.96	994.48	994.97
218	Ac-LTF$r8HYWAQhL$S-NH_2	945	1611.88	806.94	807
219	Ac-LTF$r8HYWAQTle$S-NH_2	946	1597.87	799.94	799.97
220	Ac-LTF$r8HYWAQAdm$S-NH_2	947	1675.91	838.96	839.09
221	Ac-LTF$r8HYWAQhCha$S-NH_2	948	1651.91	826.96	826.98
222	Ac-LTF$r8HYWAQCha$S-NH_2	949	1637.90	819.95	820.02
223	Ac-LTF$r8HYWAc6cQL$S-NH_2	950	1651.91	826.96	826.98
224	Ac-LTF$r8HYWAc5cQL$S-NH_2	951	1637.90	819.95	820.02
225	Ac-LThF$r8HYWAQL$S-NH_2	952	1611.88	806.94	807
226	Ac-LTIgl$r8HYWAQL$S-NH_2	953	1625.90	813.95	812.99
227	Ac-LTF$r8HYWAQChg$S-NH_2	954	1623.88	812.94	812.99
228	Ac-LTF$r8HYWAQF$S-NH_2	955	1631.85	816.93	816.99
229	Ac-LTF$r8HYWAQIgl$S-NH_2	956	1659.88	830.94	829.94
230	Ac-LTF$r8HYWAQCba$S-NH_2	957	1609.87	805.94	805.96
231	Ac-LTF$r8HYWAQCpg$S-NH_2	958	1609.87	805.94	805.96
232	Ac-LTF$r8HhYWAQL$S-NH_2	959	1611.88	806.94	807
233	Ac-F$r8AYWEAc3chL$A-NH_2	960	1328.72	665.36	665.43
234	Ac-F$r8AYWEAc3cTle$A-NH_2	961	1314.70	658.35	1315.62
235	Ac-F$r8AYWEAc3cAdm$A-NH_2	962	1392.75	697.38	697.47
236	Ac-F$r8AYWEAc3chCha$A-NH_2	963	1368.75	685.38	685.34
237	Ac-F$r8AYWEAc3cCha$A-NH_2	964	1354.73	678.37	678.38
238	Ac-F$r8AYWEAc6cL$A-NH_2	965	1356.75	679.38	679.42
239	Ac-F$r8AYWEAc5cL$A-NH_2	966	1342.73	672.37	672.46
240	Ac-hF$r8AYWEAc3cL$A-NH_2	967	1328.72	665.36	665.43
241	Ac-Igl$r8AYWEAc3cL$A-NH_2	968	1342.73	672.37	671.5

【表２ｂ－８】

243	Ac-F$r8AYWEAc3cF$A-NH_2	969	1348.69	675.35	675.35
244	Ac-F$r8AYWEAc3cIgI$A-NH_2	970	1376.72	689.36	688.37
245	Ac-F$r8AYWEAc3cCba$A-NH_2	971	1326.70	664.35	664.47
246	Ac-F$r8AYWEAc3cCpg$A-NH_2	972	1326.70	664.35	664.39
247	Ac-F$r8AhYWEAc3cL$A-NH_2	973	1328.72	665.36	665.43
248	Ac-F$r8AYWEAc3cL$Q-NH_2	974	1371.72	686.86	1372.87
249	Ac-F$r8AYWEAibL$A-NH_2	975	1316.72	659.36	1318.18
250	Ac-F$r8AYWEAL$A-NH_2	976	1302.70	652.35	1303.75
251	Ac-LAF$r8AYWAAL$A-NH_2	977	1428.82	715.41	715.49
252	Ac-LTF$r8HYWAAc3cL$S-NH_2	978	1552.84	777.42	777.5
253	Ac-NleTF$r8HYWAQL$S-NH_2	979	1597.87	799.94	800.04
254	Ac-VTF$r8HYWAQL$S-NH_2	980	1583.85	792.93	793.04
255	Ac-FTF$r8HYWAQL$S-NH_2	981	1631.85	816.93	817.02
256	Ac-WTF$r8HYWAQL$S-NH_2	982	1670.86	836.43	836.85
257	Ac-RTF$r8HYWAQL$S-NH_2	983	1640.88	821.44	821.9
258	Ac-KTF$r8HYWAQL$S-NH_2	984	1612.88	807.44	807.91
259	Ac-LNleF$r8HYWAQL$S-NH_2	985	1609.90	805.95	806.43
260	Ac-LVF$r8HYWAQL$S-NH_2	986	1595.89	798.95	798.93
261	Ac-LFF$r8HYWAQL$S-NH_2	987	1643.89	822.95	823.38
262	Ac-LWF$r8HYWAQL$S-NH_2	988	1682.90	842.45	842.55
263	Ac-LRF$r8HYWAQL$S-NH_2	989	1652.92	827.46	827.52
264	Ac-LKF$r8HYWAQL$S-NH_2	990	1624.91	813.46	813.51
265	Ac-LTF$r8NleYWAQL$S-NH_2	991	1573.89	787.95	788.05
266	Ac-LTF$r8VYWAQL$S-NH_2	992	1559.88	780.94	780.98
267	Ac-LTF$r8FYWAQL$S-NH_2	993	1607.88	804.94	805.32
268	Ac-LTF$r8WYWAQL$S-NH_2	994	1646.89	824.45	824.86
269	Ac-LTF$r8RYWAQL$S-NH_2	995	1616.91	809.46	809.51
270	Ac-LTF$r8KYWAQL$S-NH_2	996	1588.90	795.45	795.48
271	Ac-LTF$r8HNleWAQL$S-NH_2	997	1547.89	774.95	774.98
272	Ac-LTF$r8HVWAQL$S-NH_2	998	1533.87	767.94	767.95
273	Ac-LTF$r8HFWAQL$S-NH_2	999	1581.87	791.94	792.3
274	Ac-LTF$r8HWWAQL$S-NH_2	1000	1620.88	811.44	811.54
275	Ac-LTF$r8HRWAQL$S-NH_2	1001	1590.90	796.45	796.52

【表２ｂ－９】

276	Ac-LTF$r8HKWAQL$S-NH_2	1002	1562.90	782.45	782.53
277	Ac-LTF$r8HYWNleQL$S-NH_2	1003	1639.91	820.96	820.98
278	Ac-LTF$r8HYWVQL$S-NH_2	1004	1625.90	813.95	814.03
279	Ac-LTF$r8HYWFQL$S-NH_2	1005	1673.90	837.95	838.03
280	Ac-LTF$r8HYWWQL$S-NH_2	1006	1712.91	857.46	857.5
281	Ac-LTF$r8HYWKQL$S-NH_2	1007	1654.92	828.46	828.49
282	Ac-LTF$r8HYWANleL$S-NH_2	1008	1582.89	792.45	792.52
283	Ac-LTF$r8HYWAVL$S-NH_2	1009	1568.88	785.44	785.49
284	Ac-LTF$r8HYWAFL$S-NH_2	1010	1616.88	809.44	809.47
285	Ac-LTF$r8HYWAWL$S-NH_2	1011	1655.89	828.95	829
286	Ac-LTF$r8HYWARL$S-NH_2	1012	1625.91	813.96	813.98
287	Ac-LTF$r8HYWAQL$Nle-NH_2	1013	1623.92	812.96	813.39
288	Ac-LTF$r8HYWAQL$V-NH_2	1014	1609.90	805.95	805.99
289	Ac-LTF$r8HYWAQL$F-NH_2	1015	1657.90	829.95	830.26
290	Ac-LTF$r8HYWAQL$W-NH_2	1016	1696.91	849.46	849.5
291	Ac-LTF$r8HYWAQL$R-NH_2	1017	1666.94	834.47	834.56
292	Ac-LTF$r8HYWAQL$K-NH_2	1018	1638.93	820.47	820.49
293	Ac-Q$r8QQTFSN$WRLLAibQN-NH_2	1019	2080.12	1041.06	1041.54
294	Ac-QSQQ$r8FSNLWR$LAibQN-NH_2	1020	2066.11	1034.06	1034.58
295	Ac-LT2Pal$r8HYWAQL$S-NH_2	1021	1598.86	800.43	800.49
296	Ac-LT3Pal$r8HYWAQL$S-NH_2	1022	1598.86	800.43	800.49
297	Ac-LT4Pal$r8HYWAQL$S-NH_2	1023	1598.86	800.43	800.49
298	Ac-LTF2CF3$r8HYWAQL$S-NH_2	1024	1665.85	833.93	834.01
299	Ac-LTF2CN$r8HYWAQL$S-NH_2	1025	1622.86	812.43	812.47
300	Ac-LTF2Me$r8HYWAQL$S-NH_2	1026	1611.88	806.94	807
301	Ac-LTF3Cl$r8HYWAQL$S-NH_2	1027	1631.83	816.92	816.99
302	Ac-LTF4CF3$r8HYWAQL$S-NH_2	1028	1665.85	833.93	833.94
303	Ac-LTF4tBu$r8HYWAQL$S-NH_2	1029	1653.93	827.97	828.02
304	Ac-LTF5F$r8HYWAQL$S-NH_2	1030	1687.82	844.91	844.96
305	Ac-LTF$r8HY3BthAAQL$S-NH_2	1031	1614.83	808.42	808.48
306	Ac-LTF2Br$r8HYWAQL$S-NH_2	1032	1675.78	838.89	838.97
307	Ac-LTF4Br$r8HYWAQL$S-NH_2	1033	1675.78	838.89	839.86
308	Ac-LTF2Cl$r8HYWAQL$S-NH_2	1034	1631.83	816.92	816.99

【表２ｂ－１０】

309	Ac-LTF4Cl$r8HYWAQL$S-NH_2	1035	1631.83	816.92	817.36
310	Ac-LTF3CN$r8HYWAQL$S-NH_2	1036	1622.86	812.43	812.47
311	Ac-LTF4CN$r8HYWAQL$S-NH_2	1037	1622.86	812.43	812.47
312	Ac-LTF34Cl2$r8HYWAQL$S-NH_2	1038	1665.79	833.90	833.94
313	Ac-LTF34F2$r8HYWAQL$S-NH_2	1039	1633.85	817.93	817.95
314	Ac-LTF35F2$r8HYWAQL$S-NH_2	1040	1633.85	817.93	817.95
315	Ac-LTDip$r8HYWAQL$S-NH_2	1041	1673.90	837.95	838.01
316	Ac-LTF2F$r8HYWAQL$S-NH_2	1042	1615.86	808.93	809
317	Ac-LTF3F$r8HYWAQL$S-NH_2	1043	1615.86	808.93	809
318	Ac-LTF4F$r8HYWAQL$S-NH_2	1044	1615.86	808.93	809
319	Ac-LTF4I$r8HYWAQL$S-NH_2	1045	1723.76	862.88	862.94
320	Ac-LTF3Me$r8HYWAQL$S-NH_2	1046	1611.88	806.94	807.07
321	Ac-LTF4Me$r8HYWAQL$S-NH_2	1047	1611.88	806.94	807
322	Ac-LT1Nal$r8HYWAQL$S-NH_2	1048	1647.88	824.94	824.98
323	Ac-LT2Nal$r8HYWAQL$S-NH_2	1049	1647.88	824.94	825.06
324	Ac-LTF3CF3$r8HYWAQL$S-NH_2	1050	1665.85	833.93	834.01
325	Ac-LTF4NO2$r8HYWAQL$S-NH_2	1051	1642.85	822.43	822.46
326	Ac-LTF3NO2$r8HYWAQL$S-NH_2	1052	1642.85	822.43	822.46
327	Ac-LTF$r82ThiYWAQL$S-NH_2	1053	1613.83	807.92	807.96
328	Ac-LTF$r8HBipWAQL$S-NH_2	1054	1657.90	829.95	830.01
329	Ac-LTF$r8HF4tBuWAQL$S-NH_2	1055	1637.93	819.97	820.02
330	Ac-LTF$r8HF4CF3WAQL$S-NH_2	1056	1649.86	825.93	826.02
331	Ac-LTF$r8HF4ClWAQL$S-NH_2	1057	1615.83	808.92	809.37
332	Ac-LTF$r8HF4MeWAQL$S-NH_2	1058	1595.89	798.95	799.01
333	Ac-LTF$r8HF4BrWAQL$S-NH_2	1059	1659.78	830.89	830.98
334	Ac-LTF$r8HF4CNWAQL$S-NH_2	1060	1606.87	804.44	804.56
335	Ac-LTF$r8HF4NO2WAQL$S-NH_2	1061	1626.86	814.43	814.55
336	Ac-LTF$r8H1NalWAQL$S-NH_2	1062	1631.89	816.95	817.06
337	Ac-LTF$r8H2NalWAQL$S-NH_2	1063	1631.89	816.95	816.99
338	Ac-LTF$r8HWAQL$S-NH_2	1064	1434.80	718.40	718.49
339	Ac-LTF$r8HY1NalAQL$S-NH_2	1065	1608.87	805.44	805.52
340	Ac-LTF$r8HY2NalAQL$S-NH_2	1066	1608.87	805.44	805.52
341	Ac-LTF$r8HYWAQI$S-NH_2	1067	1597.87	799.94	800.07

【表２ｂ－１１】

342	Ac-LTF$r8HYWAQNle$S-NH_2	1068	1597.87	799.94	800.44
343	Ac-LTF$er8HYWAQL$eA-NH_2	1069	1581.87	791.94	791.98
344	Ac-LTF$r8HYWAQL$Abu-NH_2	1070	1595.89	798.95	799.03
345	Ac-LTF$r8HYWAbuQL$S-NH_2	1071	1611.88	806.94	804.47
346	Ac-LAF$r8HYWAQL$S-NH_2	1072	1567.86	784.93	785.49
347	Ac-LTF$r8NLWANleL$Q-NH_2	1073	1550.92	776.46	777.5
348	Ac-LTF$r8ALWANleL$Q-NH_2	1074	1507.92	754.96	755.52
349	Ac-LAF$r8NLWANleL$Q-NH_2	1075	1520.91	761.46	762.48
350	Ac-F$r8AYWAAc3cL$A-NH_2	1076	1256.70	629.35	1257.56
351	Ac-LTF$r8AYWAAL$S-NH_2	1077	1474.82	738.41	738.55
352	Ac-LVF$r8AYWAQL$S-NH_2	1078	1529.87	765.94	766
353	Ac-LTF$r8AYWAbuQL$S-NH_2	1079	1545.86	773.93	773.92
354	Ac-LTF$r8AYWNleQL$S-NH_2	1080	1573.89	787.95	788.17
355	Ac-LTF$r8AbuYWAQL$S-NH_2	1081	1545.86	773.93	773.99
356	Ac-LTF$r8AYWHQL$S-NH_2	1082	1597.87	799.94	799.97
357	Ac-LTF$r8AYWKQL$S-NH_2	1083	1588.90	795.45	795.53
358	Ac-LTF$r8AYWOQL$S-NH_2	1084	1574.89	788.45	788.5
359	Ac-LTF$r8AYWRQL$S-NH_2	1085	1616.91	809.46	809.51
360	Ac-LTF$r8AYWSQL$S-NH_2	1086	1547.84	774.92	774.96
361	Ac-LTF$r8AYWRAL$S-NH_2	1087	1559.89	780.95	780.95
362	Ac-LTF$r8AYWRQL$A-NH_2	1088	1600.91	801.46	801.52
363	Ac-LTF$r8AYWRAL$A-NH_2	1089	1543.89	772.95	773.03
364	Ac-LTF$r5HYWAQL$s8S-NH_2	1090	1597.87	799.94	799.97
365	Ac-LTF$HYWAQL$r8S-NH_2	1091	1597.87	799.94	799.97
366	Ac-LTF$r8HYWAAL$S-NH_2	1092	1540.84	771.42	771.48
367	Ac-LTF$r8HYWAAbuL$S-NH_2	1093	1554.86	778.43	778.51
368	Ac-LTF$r8HYWALL$S-NH_2	1094	1582.89	792.45	792.49
369	Ac-F$r8AYWHAL$A-NH_2	1095	1310.72	656.36	656.4
370	Ac-F$r8AYWAAL$A-NH_2	1096	1244.70	623.35	1245.61
371	Ac-F$r8AYWSAL$A-NH_2	1097	1260.69	631.35	1261.6
372	Ac-F$r8AYWRAL$A-NH_2	1098	1329.76	665.88	1330.72
373	Ac-F$r8AYWKAL$A-NH_2	1099	1301.75	651.88	1302.67
374	Ac-F$r8AYWOAL$A-NH_2	1100	1287.74	644.87	1289.13

【表２ｂ－１２】

375	Ac-F$r8VYWEAc3cL$A-NH_2	1101	1342.73	672.37	1343.67
376	Ac-F$r8FYWEAc3cL$A-NH_2	1102	1390.73	696.37	1392.14
377	Ac-F$r8WYWEAc3cL$A-NH_2	1103	1429.74	715.87	1431.44
378	Ac-F$r8RYWEAc3cL$A-NH_2	1104	1399.77	700.89	700.95
379	Ac-F$r8KYWEAc3cL$A-NH_2	1105	1371.76	686.88	686.97
380	Ac-F$r8ANleWEAc3cL$A-NH_2	1106	1264.72	633.36	1265.59
381	Ac-F$r8AVWEAc3cL$A-NH_2	1107	1250.71	626.36	1252.2
382	Ac-F$r8AFWEAc3cL$A-NH_2	1108	1298.71	650.36	1299.64
383	Ac-F$r8AWWEAc3cL$A-NH_2	1109	1337.72	669.86	1338.64
384	Ac-F$r8ARWEAc3cL$A-NH_2	1110	1307.74	654.87	655
385	Ac-F$r8AKWEAc3cL$A-NH_2	1111	1279.73	640.87	641.01
386	Ac-F$r8AYWVAc3cL$A-NH_2	1112	1284.73	643.37	643.38
387	Ac-F$r8AYWFAc3cL$A-NH_2	1113	1332.73	667.37	667.43
388	Ac-F$r8AYWWAc3cL$A-NH_2	1114	1371.74	686.87	686.97
389	Ac-F$r8AYWRAc3cL$A-NH_2	1115	1341.76	671.88	671.94
390	Ac-F$r8AYWKAc3cL$A-NH_2	1116	1313.75	657.88	657.88
391	Ac-F$r8AYWEVL$A-NH_2	1117	1330.73	666.37	666.47
392	Ac-F$r8AYWEFL$A-NH_2	1118	1378.73	690.37	690.44
393	Ac-F$r8AYWEWL$A-NH_2	1119	1417.74	709.87	709.91
394	Ac-F$r8AYWERL$A-NH_2	1120	1387.77	694.89	1388.66
395	Ac-F$r8AYWEKL$A-NH_2	1121	1359.76	680.88	1361.21
396	Ac-F$r8AYWEAc3cL$V-NH_2	1122	1342.73	672.37	1343.59
397	Ac-F$r8AYWEAc3cL$F-NH_2	1123	1390.73	696.37	1392.58
398	Ac-F$r8AYWEAc3cL$W-NH_2	1124	1429.74	715.87	1431.29
399	Ac-F$r8AYWEAc3cL$R-NH_2	1125	1399.77	700.89	700.95
400	Ac-F$r8AYWEAc3cL$K-NH_2	1126	1371.76	686.88	686.97
401	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AV-NH_2	1127	1413.77	707.89	707.91
402	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AF-NH_2	1128	1461.77	731.89	731.96
403	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AW-NH_2	1129	1500.78	751.39	751.5
404	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AR-NH_2	1130	1470.80	736.40	736.47
405	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AK-NH_2	1131	1442.80	722.40	722.41
406	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AH-NH_2	1132	1451.76	726.88	726.93
407	Ac-LTF2NO2$r8HYWAQL$S-NH_2	1133	1642.85	822.43	822.54

【表２ｂ－１３】

408	Ac-LTA$r8HYAAQL$S-NH_2	1134	1406.79	704.40	704.5
409	Ac-LTF$r8HYAAQL$S-NH_2	1135	1482.82	742.41	742.47
410	Ac-QSQQTF$r8NLWALL$AN-NH_2	1136	1966.07	984.04	984.38
411	Ac-QAibQQTF$r8NLWALL$AN-NH_2	1137	1964.09	983.05	983.42
412	Ac-QAibQQTF$r8ALWALL$AN-NH_2	1138	1921.08	961.54	961.59
413	Ac-AAAATF$r8AAWAAL$AA-NH_2	1139	1608.90	805.45	805.52
414	Ac-F$r8AAWRAL$Q-NH_2	1140	1294.76	648.38	648.48
415	Ac-TF$r8AAWAAL$Q-NH_2	1141	1310.74	656.37	1311.62
416	Ac-TF$r8AAWRAL$A-NH_2	1142	1338.78	670.39	670.46
417	Ac-VF$r8AAWRAL$Q-NH_2	1143	1393.82	697.91	697.99
418	Ac-AF$r8AAWAAL$A-NH_2	1144	1223.71	612.86	1224.67
420	Ac-TF$r8AAWKAL$Q-NH_2	1145	1367.80	684.90	684.97
421	Ac-TF$r8AAWOAL$Q-NH_2	1146	1353.78	677.89	678.01
422	Ac-TF$r8AAWSAL$Q-NH_2	1147	1326.73	664.37	664.47
423	Ac-LTF$r8AAWRAL$Q-NH_2	1148	1508.89	755.45	755.49
424	Ac-F$r8AYWAQL$A-NH_2	1149	1301.72	651.86	651.96
425	Ac-F$r8AWWAAL$A-NH_2	1150	1267.71	634.86	634.87
426	Ac-F$r8AWWAQL$A-NH_2	1151	1324.73	663.37	663.43
427	Ac-F$r8AYWEAL$-NH_2	1152	1231.66	616.83	1232.93
428	Ac-F$r8AYWAAL$-NH_2	1153	1173.66	587.83	1175.09
429	Ac-F$r8AYWKAL$-NH_2	1154	1230.72	616.36	616.44
430	Ac-F$r8AYWOAL$-NH_2	1155	1216.70	609.35	609.48
431	Ac-F$r8AYWQAL$-NH_2	1156	1230.68	616.34	616.44
432	Ac-F$r8AYWAQL$-NH_2	1157	1230.68	616.34	616.37
433	Ac-F$r8HYWDQL$S-NH_2	1158	1427.72	714.86	714.86
434	Ac-F$r8HFWEQL$S-NH_2	1159	1425.74	713.87	713.98
435	Ac-F$r8AYWHQL$S-NH_2	1160	1383.73	692.87	692.96
436	Ac-F$r8AYWKQL$S-NH_2	1161	1374.77	688.39	688.45
437	Ac-F$r8AYWOQL$S-NH_2	1162	1360.75	681.38	681.49
438	Ac-F$r8HYWSQL$S-NH_2	1163	1399.73	700.87	700.95
439	Ac-F$r8HWWEQL$S-NH_2	1164	1464.76	733.38	733.44
440	Ac-F$r8HWWAQL$S-NH_2	1165	1406.75	704.38	704.43
441	Ac-F$r8AWWHQL$S-NH_2	1166	1406.75	704.38	704.43

【表２ｂ－１４】

442	Ac-F$r8AWWKQL$S-NH_2	1167	1397.79	699.90	699.92
443	Ac-F$r8AWWOQL$S-NH_2	1168	1383.77	692.89	692.96
444	Ac-F$r8HWWSQL$S-NH_2	1169	1422.75	712.38	712.42
445	Ac-LTF$r8NYWANleL$Q-NH_2	1170	1600.90	801.45	801.52
446	Ac-LTF$r8NLWAQL$Q-NH_2	1171	1565.90	783.95	784.06
447	Ac-LTF$r8NYWANleL$A-NH_2	1172	1543.88	772.94	773.03
448	Ac-LTF$r8NLWAQL$A-NH_2	1173	1508.88	755.44	755.49
449	Ac-LTF$r8AYWANleL$Q-NH_2	1174	1557.90	779.95	780.06
450	Ac-LTF$r8ALWAQL$Q-NH_2	1175	1522.89	762.45	762.45
451	Ac-LAF$r8NYWANleL$Q-NH_2	1176	1570.89	786.45	786.5
452	Ac-LAF$r8NLWAQL$Q-NH_2	1177	1535.89	768.95	769.03
453	Ac-LAF$r8AYWANleL$A-NH_2	1178	1470.86	736.43	736.47
454	Ac-LAF$r8ALWAQL$A-NH_2	1179	1435.86	718.93	719.01
455	Ac-LAF$r8AYWAAL$A-NH_2	1180	1428.82	715.41	715.41
456	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AAib-NH_2	1181	1399.75	700.88	700.95
457	Ac-F$r8AYWAQL$AA-NH_2	1182	1372.75	687.38	687.78
458	Ac-F$r8AYWAAc3cL$AA-NH_2	1183	1327.73	664.87	664.84
459	Ac-F$r8AYWSAc3cL$AA-NH_2	1184	1343.73	672.87	672.9
460	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AS-NH_2	1185	1401.73	701.87	701.84
461	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AT-NH_2	1186	1415.75	708.88	708.87
462	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AL-NH_2	1187	1427.79	714.90	714.94
463	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AQ-NH_2	1188	1442.76	722.38	722.41
464	Ac-F$r8AFWEAc3cL$AA-NH_2	1189	1369.74	685.87	685.93
465	Ac-F$r8AWWEAc3cL$AA-NH_2	1190	1408.75	705.38	705.39
466	Ac-F$r8AYWEAc3cL$SA-NH_2	1191	1401.73	701.87	701.99
467	Ac-F$r8AYWEAL$AA-NH_2	1192	1373.74	687.87	687.93
468	Ac-F$r8AYWENleL$AA-NH_2	1193	1415.79	708.90	708.94
469	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AbuA-NH_2	1194	1399.75	700.88	700.95
470	Ac-F$r8AYWEAc3cL$NleA-NH_2	1195	1427.79	714.90	714.86
471	Ac-F$r8AYWEAibL$NleA-NH_2	1196	1429.80	715.90	715.97
472	Ac-F$r8AYWEAL$NleA-NH_2	1197	1415.79	708.90	708.94
473	Ac-F$r8AYWENleL$NleA-NH_2	1198	1457.83	729.92	729.96
474	Ac-F$r8AYWEAibL$Abu-NH_2	1199	1330.73	666.37	666.39

【表２ｂ－１５】

475	Ac-F$r8AYWENleL$Abu-NH_2	1200	1358.76	680.38	680.39
476	Ac-F$r8AYWEAL$Abu-NH_2	1201	1316.72	659.36	659.36
477	Ac-LTF$r8AFWAQL$S-NH_2	1202	1515.85	758.93	759.12
478	Ac-LTF$r8AWWAQL$S-NH_2	1203	1554.86	778.43	778.51
479	Ac-LTF$r8AYWAQI$S-NH_2	1204	1531.84	766.92	766.96
480	Ac-LTF$r8AYWAQNle$S-NH_2	1205	1531.84	766.92	766.96
481	Ac-LTF$r8AYWAQL$SA-NH_2	1206	1602.88	802.44	802.48
482	Ac-LTF$r8AWWAQL$A-NH_2	1207	1538.87	770.44	770.89
483	Ac-LTF$r8AYWAQI$A-NH_2	1208	1515.85	758.93	759.42
484	Ac-LTF$r8AYWAQNle$A-NH_2	1209	1515.85	758.93	759.42
485	Ac-LTF$r8AYWAQL$AA-NH_2	1210	1586.89	794.45	794.94
486	Ac-LTF$r8HWWAQL$S-NH_2	1211	1620.88	811.44	811.47
487	Ac-LTF$r8HRWAQL$S-NH_2	1212	1590.90	796.45	796.52
488	Ac-LTF$r8HKWAQL$S-NH_2	1213	1562.90	782.45	782.53
489	Ac-LTF$r8HYWAQL$W-NH_2	1214	1696.91	849.46	849.5
491	Ac-F$r8AYWAbuAL$A-NH_2	1215	1258.71	630.36	630.5
492	Ac-F$r8AbuYWEAL$A-NH_2	1216	1316.72	659.36	659.51
493	Ac-NlePRF%r8NYWRLL%QN-NH_2	1217	1954.13	978.07	978.54
494	Ac-TSF%r8HYWAQL%S-NH_2	1218	1573.83	787.92	787.98
495	Ac-LTF%r8AYWAQL%S-NH_2	1219	1533.86	767.93	768
496	Ac-HTF$r8HYWAQL$S-NH_2	1220	1621.84	811.92	811.96
497	Ac-LHF$r8HYWAQL$S-NH_2	1221	1633.88	817.94	818.02
498	Ac-LTF$r8HHWAQL$S-NH_2	1222	1571.86	786.93	786.94
499	Ac-LTF$r8HYWHQL$S-NH_2	1223	1663.89	832.95	832.38
500	Ac-LTF$r8HYWAHL$S-NH_2	1224	1606.87	804.44	804.48
501	Ac-LTF$r8HYWAQL$H-NH_2	1225	1647.89	824.95	824.98
502	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHPr	1226	1639.91	820.96	820.98
503	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHsBu	1227	1653.93	827.97	828.02
504	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHiBu	1228	1653.93	827.97	828.02
505	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHBn	1229	1687.91	844.96	844.44
506	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHPe	1230	1700.92	851.46	851.99
507	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHChx	1231	1679.94	840.97	841.04
508	Ac-ETF$r8AYWAQL$S-NH_2	1232	1547.80	774.90	774.96

【表２ｂ－１６】

509	Ac-STF$r8AYWAQL$S-NH_2	1233	1505.79	753.90	753.94
510	Ac-LEF$r8AYWAQL$S-NH_2	1234	1559.84	780.92	781.25
511	Ac-LSF$r8AYWAQL$S-NH_2	1235	1517.83	759.92	759.93
512	Ac-LTF$r8EYWAQL$S-NH_2	1236	1589.85	795.93	795.97
513	Ac-LTF$r8SYWAQL$S-NH_2	1237	1547.84	774.92	774.96
514	Ac-LTF$r8AYWEQL$S-NH_2	1238	1589.85	795.93	795.9
515	Ac-LTF$r8AYWAEL$S-NH_2	1239	1532.83	767.42	766.96
516	Ac-LTF$r8AYWASL$S-NH_2	1240	1490.82	746.41	746.46
517	Ac-LTF$r8AYWAQL$E-NH_2	1241	1573.85	787.93	787.98
518	Ac-LTF2CN$r8HYWAQL$S-NH_2	1242	1622.86	812.43	812.47
519	Ac-LTF3Cl$r8HYWAQL$S-NH_2	1243	1631.83	816.92	816.99
520	Ac-LTDip$r8HYWAQL$S-NH_2	1244	1673.90	837.95	838.01
521	Ac-LTF$r8HYWAQTle$S-NH_2	1245	1597.87	799.94	800.04
522	Ac-F$r8AY6clWEAL$A-NH_2	1246	1336.66	669.33	1338.56
523	Ac-F$r8AYdl6brWEAL$A-NH_2	1247	1380.61	691.31	692.2
524	Ac-F$r8AYdl6fWEAL$A-NH_2	1248	1320.69	661.35	1321.61
525	Ac-F$r8AYdl4mWEAL$A-NH_2	1249	1316.72	659.36	659.36
526	Ac-F$r8AYdl5clWEAL$A-NH_2	1250	1336.66	669.33	669.35
527	Ac-F$r8AYdl7mWEAL$A-NH_2	1251	1316.72	659.36	659.36
528	Ac-LTF%r8HYWAQL%A-NH_2	1252	1583.89	792.95	793.01
529	Ac-LTF$r8HCouWAQL$S-NH_2	1253	1679.87	840.94	841.38
530	Ac-LTFEHCouWAQLTS-NH_2	1254	1617.75	809.88	809.96
531	Ac-LTA$r8HCouWAQL$S-NH_2	1255	1603.84	802.92	803.36
532	Ac-F$r8AYWEAL$AbuA-NH_2	1256	1387.75	694.88	694.88
533	Ac-F$r8AYWEAI$AA-NH_2	1257	1373.74	687.87	687.93
534	Ac-F$r8AYWEANle$AA-NH_2	1258	1373.74	687.87	687.93
535	Ac-F$r8AYWEAmlL$AA-NH_2	1259	1429.80	715.90	715.97
536	Ac-F$r8AYWQAL$AA-NH_2	1260	1372.75	687.38	687.48
537	Ac-F$r8AYWAAL$AA-NH_2	1261	1315.73	658.87	658.92
538	Ac-F$r8AYWAbuAL$AA-NH_2	1262	1329.75	665.88	665.95
539	Ac-F$r8AYWNleAL$AA-NH_2	1263	1357.78	679.89	679.94
540	Ac-F$r8AbuYWEAL$AA-NH_2	1264	1387.75	694.88	694.96
541	Ac-F$r8NleYWEAL$AA-NH_2	1265	1415.79	708.90	708.94

【表２ｂ－１７】

542	Ac-F$r8FYWEAL$AA-NH_2	1266	1449.77	725.89	725.97
543	Ac-LTF$r8HYWAQhL$S-NH_2	1267	1611.88	806.94	807
544	Ac-LTF$r8HYWAQAdm$S-NH_2	1268	1675.91	838.96	839.04
545	Ac-LTF$r8HYWAQIgl$S-NH_2	1269	1659.88	830.94	829.94
546	Ac-F$r8AYWAQL$AA-NH_2	1270	1372.75	687.38	687.48
547	Ac-LTF$r8ALWAQL$Q-NH_2	1271	1522.89	762.45	762.52
548	Ac-F$r8AYWEAL$AA-NH_2	1272	1373.74	687.87	687.93
549	Ac-F$r8AYWENleL$AA-NH_2	1273	1415.79	708.90	708.94
550	Ac-F$r8AYWEAibL$Abu-NH_2	1274	1330.73	666.37	666.39
551	Ac-F$r8AYWENleL$Abu-NH_2	1275	1358.76	680.38	680.38
552	Ac-F$r8AYWEAL$Abu-NH_2	1276	1316.72	659.36	659.36
553	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AbuA-NH_2	1277	1399.75	700.88	700.95
554	Ac-F$r8AYWEAc3cL$NleA-NH_2	1278	1427.79	714.90	715.01
555	H-LTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1279	1489.83	745.92	745.95
556	mdPEG3-LTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1280	1679.92	840.96	840.97
557	mdPEG7-LTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1281	1856.02	929.01	929.03
558	Ac-F$r8ApmpEt6clWEAL$A-NH_2	1282	1470.71	736.36	788.17
559	Ac-LTF3Cl$r8AYWAQL$S-NH_2	1283	1565.81	783.91	809.18
560	Ac-LTF3Cl$r8HYWAQL$A-NH_2	1284	1615.83	808.92	875.24
561	Ac-LTF3Cl$r8HYWWQL$S-NH_2	1285	1746.87	874.44	841.65
562	Ac-LTF3Cl$r8AYWWQL$S-NH_2	1286	1680.85	841.43	824.63
563	Ac-LTF$r8AYWWQL$S-NH_2	1287	1646.89	824.45	849.98
564	Ac-LTF$r8HYWWQL$A-NH_2	1288	1696.91	849.46	816.67
565	Ac-LTF$r8AYWWQL$A-NH_2	1289	1630.89	816.45	776.15
566	Ac-LTF4F$r8AYWAQL$S-NH_2	1290	1549.83	775.92	776.15
567	Ac-LTF2F$r8AYWAQL$S-NH_2	1291	1549.83	775.92	776.15
568	Ac-LTF3F$r8AYWAQL$S-NH_2	1292	1549.83	775.92	785.12
569	Ac-LTF34F2$r8AYWAQL$S-NH_2	1293	1567.83	784.92	785.12
570	Ac-LTF35F2$r8AYWAQL$S-NH_2	1294	1567.83	784.92	1338.74
571	Ac-F3Cl$r8AYWEAL$A-NH_2	1295	1336.66	669.33	705.28
572	Ac-F3Cl$r8AYWEAL$AA-NH_2	1296	1407.70	704.85	680.11
573	Ac-F$r8AY6clWEAL$AA-NH_2	1297	1407.70	704.85	736.83
574	Ac-F$r8AY6clWEAL$-NH_2	1298	1265.63	633.82	784.1

【表２ｂ－１８】

575	Ac-LTF$r8HYWAQLSt/S-$NH_2$	1299	16.03	9.02	826.98
576	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHsBu	1300	1653.93	827.97	828.02
577	Ac-STF$r8AYWAQL$S-NH_2	1301	1505.79	753.90	753.94
578	Ac-LTF$r8AYWAEL$S-NH_2	1302	1532.83	767.42	767.41
579	Ac-LTF$r8AYWAQL$E-NH_2	1303	1573.85	787.93	787.98
580	mdPEG3-LTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1304	1679.92	840.96	840.97
581	Ac-LTF$r8AYWAQhL$S-NH_2	1305	1545.86	773.93	774.31
583	Ac-LTF$r8AYWAQCha$S-NH_2	1306	1571.88	786.94	787.3
584	Ac-LTF$r8AYWAQChg$S-NH_2	1307	1557.86	779.93	780.4
585	Ac-LTF$r8AYWAQCba$S-NH_2	1308	1543.84	772.92	780.13
586	Ac-LTF$r8AYWAQF$S-NH_2	1309	1565.83	783.92	784.2
587	Ac-LTF4F$r8HYWAQhL$S-NH_2	1310	1629.87	815.94	815.36
588	Ac-LTF4F$r8HYWAQCha$S-NH_2	1311	1655.89	828.95	828.39
589	Ac-LTF4F$r8HYWAQChg$S-NH_2	1312	1641.87	821.94	821.35
590	Ac-LTF4F$r8HYWAQCba$S-NH_2	1313	1627.86	814.93	814.32
591	Ac-LTF4F$r8AYWAQhL$S-NH_2	1314	1563.85	782.93	782.36
592	Ac-LTF4F$r8AYWAQCha$S-NH_2	1315	1589.87	795.94	795.38
593	Ac-LTF4F$r8AYWAQChg$S-NH_2	1316	1575.85	788.93	788.35
594	Ac-LTF4F$r8AYWAQCba$S-NH_2	1317	1561.83	781.92	781.39
595	Ac-LTF3Cl$r8AYWAQhL$S-NH_2	1318	1579.82	790.91	790.35
596	Ac-LTF3Cl$r8AYWAQCha$S-NH_2	1319	1605.84	803.92	803.67
597	Ac-LTF3Cl$r8AYWAQChg$S-NH_2	1320	1591.82	796.91	796.34
598	Ac-LTF3Cl$r8AYWAQCba$S-NH_2	1321	1577.81	789.91	789.39
599	Ac-LTF$r8AYWAQhF$S-NH_2	1322	1579.84	790.92	791.14
600	Ac-LTF$r8AYWAQF3CF3$S-NH_2	1323	1633.82	817.91	818.15
601	Ac-LTF$r8AYWAQF3Me$S-NH_2	1324	1581.86	791.93	791.32
602	Ac-LTF$r8AYWAQ1Nal$S-NH_2	1325	1615.84	808.92	809.18
603	Ac-LTF$r8AYWAQBip$S-NH_2	1326	1641.86	821.93	822.13
604	Ac-LTF$r8FYWAQL$A-NH_2	1327	1591.88	796.94	797.33
605	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHAm	1328	1667.94	834.97	835.92
606	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHiAm	1329	1667.94	834.97	835.55
607	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHnPr3Ph	1330	1715.94	858.97	859.79
608	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHnBu3,3Me	1331	1681.96	841.98	842.49

【表２ｂ－１９】

610	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHnPr	1332	1639.91	820.96	821.58
611	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHnEt2Ch	1333	1707.98	854.99	855.35
612	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHHex	1334	1681.96	841.98	842.4
613	Ac-LTF$r8AYWAQL$S-NHmdPeg2	1335	1633.91	817.96	818.35
614	Ac-LTF$r8AYWAQL$A-NHmdPeg2	1336	1617.92	809.96	810.3
615	Ac-LTF$r8AYWAQL$A-NHmdPeg4	1337	1705.97	853.99	854.33
616	Ac-F$r8AYdl4mWEAL$A-NH_2	1338	1316.72	659.36	659.44
617	Ac-F$r8AYdl5clWEAL$A-NH_2	1339	1336.66	669.33	669.43
618	Ac-LThF$r8AYWAQL$S-NH_2	1340	1545.86	773.93	774.11
619	Ac-LT2Nal$r8AYWAQL$S-NH_2	1341	1581.86	791.93	792.43
620	Ac-LTA$r8AYWAQL$S-NH_2	1342	1455.81	728.91	729.15
621	Ac-LTF$r8AYWVQL$S-NH_2	1343	1559.88	780.94	781.24
622	Ac-LTF$r8HYWAAL$A-NH_2	1344	1524.85	763.43	763.86
623	Ac-LTF$r8VYWAQL$A-NH_2	1345	1543.88	772.94	773.37
624	Ac-LTF$r8IYWAQL$S-NH_2	1346	1573.89	787.95	788.17
625	Ac-FTF$r8VYWSQL$S-NH_2	1347	1609.85	805.93	806.22
626	Ac-ITF$r8FYWAQL$S-NH_2	1348	1607.88	804.94	805.2
627	Ac-2NalTF$r8VYWSQL$S-NH_2	1349	1659.87	830.94	831.2
628	Ac-ITF$r8LYWSQL$S-NH_2	1350	1589.89	795.95	796.13
629	Ac-FTF$r8FYWAQL$S-NH_2	1351	1641.86	821.93	822.13
630	Ac-WTF$r8VYWAQL$S-NH_2	1352	1632.87	817.44	817.69
631	Ac-WTF$r8WYWAQL$S-NH_2	1353	1719.88	860.94	861.36
632	Ac-VTF$r8AYWSQL$S-NH_2	1354	1533.82	767.91	768.19
633	Ac-WTF$r8FYWSQL$S-NH_2	1355	1696.87	849.44	849.7
634	Ac-FTF$r8IYWAQL$S-NH_2	1356	1607.88	804.94	805.2
635	Ac-WTF$r8VYWSQL$S-NH_2	1357	1648.87	825.44	824.8
636	Ac-FTF$r8LYWSQL$S-NH_2	1358	1623.87	812.94	812.8
637	Ac-YTF$r8FYWSQL$S-NH_2	1359	1673.85	837.93	837.8
638	Ac-LTF$r8AY6clWEAL$A-NH_2	1360	1550.79	776.40	776.14
639	Ac-LTF$r8AY6clWSQL$S-NH_2	1361	1581.80	791.90	791.68
640	Ac-F$r8AY6clWSAL$A-NH_2	1362	1294.65	648.33	647.67
641	Ac-F$r8AY6clWQAL$AA-NH_2	1363	1406.72	704.36	703.84
642	Ac-LHF$r8AYWAQL$S-NH_2	1364	1567.86	784.93	785.21

【表２ｂ－２０】

643	Ac-LTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1365	1531.84	766.92	767.17
644	Ac-LTF$r8AHWAQL$S-NH_2	1366	1505.84	753.92	754.13
645	Ac-LTF$r8AYWAHL$S-NH_2	1367	1540.84	771.42	771.61
646	Ac-LTF$r8AYWAQL$H-NH_2	1368	1581.87	791.94	792.15
647	H-LTF$r8AYWAQL$A-NH_2	1369	1473.84	737.92	737.29
648	Ac-HHF$r8AYWAQL$S-NH_2	1370	1591.83	796.92	797.35
649	Ac-aAibWTF$r8VYWSQL$S-NH_2	1371	1804.96	903.48	903.64
650	Ac-AibWTF$r8HYWAQL$S-NH_2	1372	1755.91	878.96	879.4
651	Ac-AibAWTF$r8HYWAQL$S-NH_2	1373	1826.95	914.48	914.7
652	Ac-fWTF$r8HYWAQL$S-NH_2	1374	1817.93	909.97	910.1
653	Ac-AibWWTF$r8HYWAQL$S-NH_2	1375	1941.99	972.00	972.2
654	Ac-WTF$r8LYWSQL$S-NH_2	1376	1662.88	832.44	832.8
655	Ac-WTF$r8NleYWSQL$S-NH_2	1377	1662.88	832.44	832.6
656	Ac-LTF$r8AYWSQL$a-NH_2	1378	1531.84	766.92	767.2
657	Ac-LTF$r8EYWARL$A-NH_2	1379	1601.90	801.95	802.1
658	Ac-LTF$r8EYWAHL$A-NH_2	1380	1582.86	792.43	792.6
659	Ac-aTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1381	1489.80	745.90	746.08
660	Ac-AibTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1382	1503.81	752.91	753.11
661	Ac-AmfTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1383	1579.84	790.92	791.14
662	Ac-AmwTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1384	1618.86	810.43	810.66
663	Ac-NmLTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1385	1545.86	773.93	774.11
664	Ac-LNmTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1386	1545.86	773.93	774.11
665	Ac-LSarF$r8AYWAQL$S-NH_2	1387	1501.83	751.92	752.18
667	Ac-LGF$r8AYWAQL$S-NH_2	1388	1487.82	744.91	745.15
668	Ac-LTNmF$r8AYWAQL$S-NH_2	1389	1545.86	773.93	774.2
669	Ac-TF$r8AYWAQL$S-NH_2	1390	1418.76	710.38	710.64
670	Ac-ETF$r8AYWAQL$A-NH_2	1391	1531.81	766.91	767.2
671	Ac-LTF$r8EYWAQL$A-NH_2	1392	1573.85	787.93	788.1
672	Ac-LT2Nal$r8AYWSQL$S-NH_2	1393	1597.85	799.93	800.4
673	Ac-LTF$r8AYWAAL$S-NH_2	1394	1474.82	738.41	738.68
674	Ac-LTF$r8AYWAQhCha$S-NH_2	1395	1585.89	793.95	794.19
675	Ac-LTF$r8AYWAQChg$S-NH_2	1396	1557.86	779.93	780.97
676	Ac-LTF$r8AYWAQCba$S-NH_2	1397	1543.84	772.92	773.19

【表２ｂ－２１】

677	Ac-LTF$r8AYWAQF3CF3$S-NH_2	1398	1633.82	817.91	818.15
678	Ac-LTF$r8AYWAQ1Nal$S-NH_2	1399	1615.84	808.92	809.18
679	Ac-LTF$r8AYWAQBip$S-NH_2	1400	1641.86	821.93	822.32
680	Ac-LT2Nal$r8AYWAQL$S-NH_2	1401	1581.86	791.93	792.15
681	Ac-LTF$r8AYWVQL$S-NH_2	1402	1559.88	780.94	781.62
682	Ac-LTF$r8AWWAQL$S-NH_2	1403	1554.86	778.43	778.65
683	Ac-FTF$r8VYWSQL$S-NH_2	1404	1609.85	805.93	806.12
684	Ac-ITF$r8FYWAQL$S-NH_2	1405	1607.88	804.94	805.2
685	Ac-ITF$r8LYWSQL$S-NH_2	1406	1589.89	795.95	796.22
686	Ac-FTF$r8FYWAQL$S-NH_2	1407	1641.86	821.93	822.41
687	Ac-VTF$r8AYWSQL$S-NH_2	1408	1533.82	767.91	768.19
688	Ac-LTF$r8AHWAQL$S-NH_2	1409	1505.84	753.92	754.31
689	Ac-LTF$r8AYWAQL$H-NH_2	1410	1581.87	791.94	791.94
690	Ac-LTF$r8AYWAHL$S-NH_2	1411	1540.84	771.42	771.61
691	Ac-aAibWTF$r8VYWSQL$S-NH_2	1412	1804.96	903.48	903.9
692	Ac-AibWTF$r8HYWAQL$S-NH_2	1413	1755.91	878.96	879.5
693	Ac-AibAWTF$r8HYWAQL$S-NH_2	1414	1826.95	914.48	914.7
694	Ac-fWTF$r8HYWAQL$S-NH_2	1415	1817.93	909.97	910.2
695	Ac-AibWWTF$r8HYWAQL$S-NH_2	1416	1941.99	972.00	972.7
696	Ac-WTF$r8LYWSQL$S-NH_2	1417	1662.88	832.44	832.7
697	Ac-WTF$r8NleYWSQL$S-NH_2	1418	1662.88	832.44	832.7
698	Ac-LTF$r8AYWSQL$a-NH_2	1419	1531.84	766.92	767.2
699	Ac-LTF$r8EYWARL$A-NH_2	1420	1601.90	801.95	802.2
700	Ac-LTF$r8EYWAHL$A-NH_2	1421	1582.86	792.43	792.6
701	Ac-aTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1422	1489.80	745.90	746.1
702	Ac-AibTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1423	1503.81	752.91	753.2
703	Ac-AmfTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1424	1579.84	790.92	791.2
704	Ac-AmwTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1425	1618.86	810.43	810.7
705	Ac-NmLTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1426	1545.86	773.93	774.1
706	Ac-LNmTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1427	1545.86	773.93	774.4
707	Ac-LSarF$r8AYWAQL$S-NH_2	1428	1501.83	751.92	752.1
708	Ac-TF$r8AYWAQL$S-NH_2	1429	1418.76	710.38	710.8
709	Ac-ETF$r8AYWAQL$A-NH_2	1430	1531.81	766.91	767.4

【表２ｂ－２２】

710	Ac-LTF$r8EYWAQL$A-NH_2	1431	1573.85	787.93	788.2
711	Ac-WTF$r8VYWSQL$S-NH_2	1432	1648.87	825.44	825.2
713	Ac-YTF$r8FYWSQL$S-NH_2	1433	1673.85	837.93	837.3
714	Ac-F$r8AY6clWSAL$A-NH_2	1434	1294.65	648.33	647.74
715	Ac-ETF$r8EYWVQL$S-NH_2	1435	1633.84	817.92	817.36
716	Ac-ETF$r8EHWAQL$A-NH_2	1436	1563.81	782.91	782.36
717	Ac-ITF$r8EYWAQL$S-NH_2	1437	1589.85	795.93	795.38
718	Ac-ITF$r8EHWVQL$A-NH_2	1438	1575.88	788.94	788.42
719	Ac-ITF$r8EHWAQL$S-NH_2	1439	1563.85	782.93	782.43
720	Ac-LTF4F$r8AYWAQCba$S-NH_2	1440	1561.83	781.92	781.32
721	Ac-LTF3Cl$r8AYWAQhL$S-NH_2	1441	1579.82	790.91	790.64
722	Ac-LTF3Cl$r8AYWAQCha$S-NH_2	1442	1605.84	803.92	803.37
723	Ac-LTF3Cl$r8AYWAQChg$S-NH_2	1443	1591.82	796.91	796.27
724	Ac-LTF3Cl$r8AYWAQCba$S-NH_2	1444	1577.81	789.91	789.83
725	Ac-LTF$r8AY6clWSQL$S-NH_2	1445	1581.80	791.90	791.75
726	Ac-LTF4F$r8HYWAQhL$S-NH_2	1446	1629.87	815.94	815.36
727	Ac-LTF4F$r8HYWAQCba$S-NH_2	1447	1627.86	814.93	814.32
728	Ac-LTF4F$r8AYWAQhL$S-NH_2	1448	1563.85	782.93	782.36
729	Ac-LTF4F$r8AYWAQChg$S-NH_2	1449	1575.85	788.93	788.35
730	Ac-ETF$r8EYWVAL$S-NH_2	1450	1576.82	789.41	788.79
731	Ac-ETF$r8EHWAAL$A-NH_2	1451	1506.79	754.40	754.8
732	Ac-ITF$r8EYWAAL$S-NH_2	1452	1532.83	767.42	767.75
733	Ac-ITF$r8EHWVAL$A-NH_2	1453	1518.86	760.43	760.81
734	Ac-ITF$r8EHWAAL$S-NH_2	1454	1506.82	754.41	754.8
735	Pam-LTF$r8EYWAQL$S-NH_2	1455	1786.07	894.04	894.48
736	Pam-ETF$r8EYWAQL$S-NH_2	1456	1802.03	902.02	902.34
737	Ac-LTF$r8AYWLQL$S-NH_2	1457	1573.89	787.95	787.39
738	Ac-LTF$r8EYWLQL$S-NH_2	1458	1631.90	816.95	817.33
739	Ac-LTF$r8EHWLQL$S-NH_2	1459	1605.89	803.95	804.29
740	Ac-LTF$r8VYWAQL$S-NH_2	1460	1559.88	780.94	781.34
741	Ac-LTF$r8AYWSQL$S-NH_2	1461	1547.84	774.92	775.33
742	Ac-ETF$r8AYWAQL$S-NH_2	1462	1547.80	774.90	775.7
743	Ac-LTF$r8EYWAQL$S-NH_2	1463	1589.85	795.93	796.33

【表２ｂ－２３】

744	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHAm	1464	1667.94	834.97	835.37
745	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHiAm	1465	1667.94	834.97	835.27
746	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHnPr3Ph	1466	1715.94	858.97	859.42
747	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHnBu3,3Me	1467	1681.96	841.98	842.67
748	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHnBu	1468	1653.93	827.97	828.24
749	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHnPr	1469	1639.91	820.96	821.31
750	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHnEt2Ch	1470	1707.98	854.99	855.35
751	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHHex	1471	1681.96	841.98	842.4
752	Ac-LTF$r8AYWAQL$S-NHmdPeg2	1472	1633.91	817.96	855.35
753	Ac-LTF$r8AYWAQL$A-NHmdPeg2	1473	1617.92	809.96	810.58
754	Ac-LTF$r5AYWAAL$s8S-NH_2	1474	1474.82	738.41	738.79
755	Ac-LTF$r8AYWCouQL$S-NH_2	1475	1705.88	853.94	854.61
756	Ac-LTF$r8CouYWAQL$S-NH_2	1476	1705.88	853.94	854.7
757	Ac-CouTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1477	1663.83	832.92	833.33
758	H-LTF$r8AYWAQL$A-NH_2	1478	1473.84	737.92	737.29
759	Ac-HHF$r8AYWAQL$S-NH_2	1479	1591.83	796.92	797.72
760	Ac-LT2Nal$r8AYWSQL$S-NH_2	1480	1597.85	799.93	800.68
761	Ac-LTF$r8HCouWAQL$S-NH_2	1481	1679.87	840.94	841.38
762	Ac-LTF$r8AYWCou2QL$S-NH_2	1482	1789.94	895.97	896.51
763	Ac-LTF$r8Cou2YWAQL$S-NH_2	1483	1789.94	895.97	896.5
764	Ac-Cou2TF$r8AYWAQL$S-NH_2	1484	1747.90	874.95	875.42
765	Ac-LTF$r8ACou2WAQL$S-NH_2	1485	1697.92	849.96	850.82
766	Dmaac-LTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1486	1574.89	788.45	788.82
767	Hexac-LTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1487	1587.91	794.96	795.11
768	Napac-LTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1488	1657.89	829.95	830.36
769	Pam-LTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1489	1728.06	865.03	865.45
770	Ac-LT2Nal$r8HYAAQL$S-NH_2	1490	1532.84	767.42	767.61
771	Ac-LT2Nal$/r8HYWAQL$/S-NH_2	1491	1675.91	838.96	839.1
772	Ac-LT2Nal$r8HYFAQL$S-NH_2	1492	1608.87	805.44	805.9
773	Ac-LT2Nal$r8HWAAQL$S-NH_2	1493	1555.86	778.93	779.08
774	Ac-LT2Nal$r8HYAWQL$S-NH_2	1494	1647.88	824.94	825.04
775	Ac-LT2Nal$r8HYAAQW$S-NH_2	1495	1605.83	803.92	804.05
776	Ac-LTW$r8HYWAQL$S-NH_2	1496	1636.88	819.44	819.95

【表２ｂ－２４】

777	Ac-LT1Nal$r8HYWAQL$S-NH_2	1497	1647.88	824.94	825.41

【０５５６】

一部の実施形態では、本明細書において開示されているペプチド模倣大環状分子は、表２ｂに示されている通りのペプチド模倣大環状分子構造を含まない。

【０５５７】

表２ｃは、Ｄ－アミノ酸を含む非架橋ポリペプチドの例を示す。

【表２ｃ】

表 2c

SP	配列	配列番号	異性体	精密質量	実測質量	計算値 (M+1)/1	計算値 (M+2)/2	計算値 (M+3)/3
SP765	Ac-tawyanfekllr-NH_2	1498			777.46			
SP766	Ac-tawyanf4CF3ekllr-NH_2	1499			811.41			

（実施例３）

ＭＤＭＸとの複合体におけるペプチド模倣大環状分子のＸ線共結晶学

【０５５８】

ペプチド４６との共結晶化（表２ｂ）のため、ＤＭＳＯ中１００ｍＭの原液から化学量論量の化合物を、ゼブラフィッシュＭＤＭＸタンパク質溶液に添加し、終夜４℃で静置させておいた後、結晶化実験を設定した。手順は、Ｐｏｐｏｗｉｃｚらによって記載されているものと同様であり、以下に注記されている通り一部の変更があった。タンパク質（残基１５～１２９、Ｌ４６Ｖ／Ｖ９５Ｌ）を、Ｅ．Ｃｏｌｉ　ＢＬ２１（ＤＥ３）発現系から、ｐＥＴ１５ｂベクターを使用して得た。細胞を３７℃で成長させ、０．７のOD_{600}で１ｍＭのＩＰＴＧを用いて誘発した。細胞をさらに１８時間２３℃で成長させた。Ｎｉ－ＮＴアガロースを使用して、続いて、５０ｍＭの$NaPO_4$、ｐＨ８．０、１５０ｍＭのＮａＣｌ、２ｍＭのＴＣＥＰで緩衝されたＳｕｐｅｒｄｅｘ　７５によって、タンパク質を精製し、次いで２４ｍｇ／ｍｌに濃縮した。緩衝液を結晶化実験のために２０ｍＭのトリス、ｐＨ８．０、５０ｍＭのＮａＣｌ、２ｍＭのＤＴＴに交換した。初期の結晶がＮｅｘｔａｌ（Ｑｉａｇｅｎ）ＡＭＳスクリーン番号９４で得られ、最終の最適化リザーバーは、２．６ＭのＡＭＳ、７５ｍＭのＨｅｐｅｓ、ｐＨ７．５であった。結晶は、薄いプレートとして４℃で慣用的に成長し、濃縮（３．４Ｍ）マロネートを含有する溶液を介してそれらを引くこと、続いて、フラッシュ冷却、貯蔵、および液体窒素中での船積みによって凍結保護した。

【０５５９】

データ収集をＡＰＳでビームライン３１－ＩＤ（ＳＧＸ－ＣＡＴ）にて１００°Ｋおよび波長０．９７９２９Åで行った。ビームラインには、Ｒａｙｏｎｉｘ　２２５－ＨＥ検出器が備えられていた。データ収集のため、結晶を、０．８秒の曝露時間を使用して１°ずつの増分で１８０°回転させた。Ｍｏｓｆｌｍ／ｓｃａｌａ（ＣＣＰ４；Ｔｈｅ　ＣＣＰ４　Ｓｕｉｔｅ：　Ｐｒｏｇｒａｍｓ　ｆｏｒ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒａｐｈｙ．　Ａｃｔａ　Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ．　Ｄ５０巻、７６０～７６３頁（１９９４年）；Ｐ．Ｒ．Ｅｖａｎｓ．Ｊｏｉｎｔ　ＣＣＰ４　ａｎｄ　ＥＳＦ－ＥＡＣＢＭ　Ｎｅｗｓｌｅｔｔｅｒ　３３巻、２２～２４頁（１９９７年）を参照されたい）を使用し、空間群Ｃ２（単位格子：ａ＝１０９．２７８６、ｂ＝８１．０８３６、ｃ＝３０．９０５８Å、α＝９０、β＝８９．８５７７、γ＝９０°）において、データを加工および縮尺した。プログラムＭｏｌｒｅｐ（ＣＣＰ４；Ａ．ＶａｇｉｎおよびＡ．　Ｔｅｐｌｙａｋｏｖ．　Ｊ．　Ａｐｐｌ．　Ｃｒｙｓｔ．　３０巻、１０２２～１０２５頁（１９９７年）を参照されたい）を用いる分子置換をＰｏｐｏｗｉｃｚら（２Ｚ５Ｓ；Ｇ．Ｍ．　Ｐｏｐｏｗｉｃｚ、Ａ．　Ｃｚａｒｎａ、Ｕ．　Ｒｏｔｈｗｅｉｌｅｒ、Ａ．　Ｓｚｗａｇｉｅｒｃｚａｋ、Ｍ．　Ｋｒａｊｅｗｓｋｉ、Ｌ．　ＷｅｂｅｒおよびＴ．Ａ．　Ｈｏｌａｋ．　Ｃｅｌｌ　Ｃｙｃｌｅ　６巻、２３８６～２３９２頁（２００７年）を参照されたい）によって決定された構造のＭＤＭＸ構成成分で行い、非対称ユニットにおける２個の分子を同定した。プログラムＲｅｆｍａｃ（ＣＣＰ４；Ｇ．Ｎ．　Ｍｕｒｓ

ｈｕｄｏｖ、Ａ．Ａ．　ＶａｇｉｎおよびＥ．Ｊ．　Ｄｏｄｓｏｎ．　Ａｃｔａ　Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ．　Ｄ５３巻、２４０～２５５頁（１９９７年）を参照されたい）を用いる、ゼブラフィッシュＭＤＭＸの２個の分子だけの初期精密化は、０．３４２４（R_{free}＝０．３７１２）のＲ－因子ならびに結合（０．０１８Å）および角度（１．６９８°）についてのｒｍｓｄ値をもたらした。Ｇｌｎ^{19}で出発するとともに脂肪族ステープルの全てを含むステープルペプチド構成成分についての電子密度は、非常に明らかであった。２．３Å解像度までのデータを使用するＣＮＸ（Ａｃｃｅｌｒｙｓ）を用いるさらなる精密化は、よく精製されている（R_f＝０．２６０１、R_{free}＝０．３１６２、ｒｍｓｄ結合＝０．００７Åおよびｒｍｓｄ角度＝０．９１６°）モデル（ＭＤＭＸからの１４４８個の原子、ステープルペプチドからの２７２個の原子および４６個の水分子から構成されている）をもたらした。

【０５６０】

この実施例からの結果は、図１３および１４に示されている。

（実施例４）

アルファ－ヘリシティの円偏光二色性（ＣＤ）分析

【０５６１】

ペプチド溶液を、Ｊａｓｃｏ　Ｓｐｅｃｔｒａ　Ｍａｎａｇｅｒ　Ｖｅｒ．２システムソフトウェアを用いるＪａｓｃｏ　Ｊ－８１５分光偏光計（Ｊａｓｃｏ　Ｉｎｃ．、Ｅａｓｔｏｎ、ＭＤ）を使用するＣＤ分光法によって分析した。ペルチェ温度制御器を使用して、光学セルの温度制御を維持した。結果は、式［θ］＝θｏｂｓ・ＭＲＷ／１０＊ｌ＊ｃから算出された通りの平均モル楕円率［θ］（ｄｅｇ　ｃｍ^{2}　ｄｍｏｌ$^{-1}$）として表され、ここで、θｏｂｓはミリ度の観測楕円率であり、ＭＲＷはペプチドの平均残基重量（残基のペプチド分子量／数）であり、ｌはセンチメートルのセルの光路長であり、ｃはｍｇ／ｍｌのペプチド濃度である。ペプチド濃度をアミノ酸分析によって決定した。ペプチドの原液を穏和な（ｂｅｎｉｇｎ）ＣＤ緩衝液（２０ｍＭのリン酸、ｐＨ２）中で調製した。該原液（ｓｔｏｃｋ）を使用して、穏和なＣＤ緩衝液または５０％トリフルオロエタノール（ＴＦＥ）を有するＣＤ緩衝液のいずれか中で０．０５ｍｇ／ｍｌのペプチド溶液を、１０ｍｍ路長セルにおける分析のために調製した。ペプチド溶液の可変波長測定を、４℃で、０．２ｎｍずつの増分で１９５ｎｍから２５０ｎｍ、および１分当たり走査速度５０ｎｍにて走査した。６つの走査の平均を報告した。

【０５６２】

表３は、選択されたペプチド模倣大環状分子についての円偏光二色性データを示す：

【表３】

表 3

SP番号	モル楕円率穏和(0%TFE中222)	モル楕円率50%TFE(50%TFE中222)	モル楕円率TFE-モル楕円率穏和	50%TFE親(CD)と比較した%ヘリックス50%TFE	50%TFE親(CD)と比較して穏和な%ヘリックス
7	124	-19921.4	-20045.4	137.3	-0.9
11	-398.2	-16623.4	16225.2	106.1	2.5
41	-909	-21319.4	20410.4	136	5.8
43	-15334.5	-18247.4	2912.9	116.4	97.8
69	-102.6	-21509.7	-21407.1	148.2	0.7
71	-121.2	-17957	-17835.9	123.7	0.8
154	-916.2	-30965.1	-30048.9	213.4	6.3
230	-213.2	-17974	-17760.8	123.9	1.5
233	-477.9	-19032.6	-18554.7	131.2	3.3

（実施例５）

蛍光偏光（ＦＰ）を用いる直接結合アッセイＭＤＭ２

【０５６３】

該アッセイを以下の一般的プロトコルに従って行った：
１．ＭＤＭ２（自家製、４１ｋＤ）をＦＰ緩衝液（高塩緩衝液－２００ｍＭのＮａｃｌ、５ｍＭのＣＨＡＰＳ、ｐＨ７．５）中に希釈して、１０μＭの作業用原液（ｗｏｒｋｉｎｇ　ｓｔｏｃｋ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ）を作製する。
２．１０μＭのタンパク質原液３０μｌを、９６ウェル黒色ＨＥマイクロプレート（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）のＡ１およびＢ１ウェル中に添加する。
３．ＦＰ緩衝液３０μｌを、カラムＡ２からＡ１２、Ｂ２からＢ１２、Ｃ１からＣ１２、およびＤ１からＤ１２に充填する。
４．最後の希釈点で１桁のｎＭ濃度に達するまで、Ａ１、Ｂ１からＡ２、Ｂ２；Ａ２、Ｂ２からＡ３、Ｂ３；…へのタンパク質原液の２倍または３倍の連続希釈。
５．１ｍＭ（１００％ＤＭＳＯ中）のＦＡＭ標識線状ペプチドをＤＭＳＯで１００μＭに希釈する（希釈度１：１０）。次いで、水で１００μＭから１０μＭに希釈し（希釈度１：１０）、次いで、ＦＰ緩衝液で１０μＭから４０ｎＭに希釈する（希釈度１：２５０）。これは、ウェル中で１０ｎＭ濃度になる作業用溶液である（希釈度１：４）。希釈されたＦＡＭ標識ペプチドを暗所にて使用まで保持する。
６．１０ｎＭのＦＡＭ標識ペプチド１０μｌを、各ウェルに添加し、インキュベートし、異なる時点で読み取る。５－ＦＡＭ－ＢａＬＴＦＥＨＹＷＡＱＬＴＳ－ＮＨ$_2$（配列番号９４３）とのＫ$_D$は、約１３．３８ｎＭである。

（実施例６）
ＭＤＭ２についての競合蛍光偏光アッセイ

【０５６４】
該アッセイを以下の一般的プロトコルに従って行った：
１．ＭＤＭ２（自家製、４１ｋＤ）をＦＰ緩衝液（高塩緩衝液－２００ｍＭのＮａｃｌ、５ｍＭのＣＨＡＰＳ、ｐＨ７．５）中に希釈して、８４ｎＭ（２Ｘ）の作業用原液を作製する。
２．８４ｎＭ（２Ｘ）のタンパク質原液２０μｌを、９６ウェル黒色ＨＥマイクロプレート（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）の各ウェル中に添加する。
３．１ｍＭ（１００％ＤＭＳＯ中）のＦＡＭ標識線状ペプチドをＤＭＳＯで１００μＭに希釈する（希釈度１：１０）。次いで、１００μＭから１０μＭに水で希釈し（希釈度１：１０）、次いで、ＦＰ緩衝液で１０μＭから４０ｎＭに希釈する（希釈度１：２５０）。これは、ウェル中で１０ｎＭ濃度になる作業用溶液である（希釈度１：４）。希釈されたＦＡＭ標識ペプチドを暗所にて使用まで保持する。
４．ＦＰ緩衝液を用いて非標識ペプチド用量プレートを作製して、ペプチド１μＭ（最終）で出発し、以下の希釈スキームを使用して５倍連続希釈で６点を作製する。１０ｍＭ（１００％ＤＭＳＯ中）をＤＭＳＯで５ｍＭに希釈する（希釈度１：２）。次いで、５ｍＭから５００μＭにＨ$_2$Ｏで希釈し（希釈度１：１０）、次いで、ＦＰ緩衝液で５００μＭから２０μＭに希釈する（希釈度１：２５）。４μＭ（４Ｘ）から５倍連続希釈で６点を作製する。
５．連続希釈された非標識ペプチド１０μｌを、８４ｎＭのタンパク質２０μｌが充填されている各ウェルに移す。
６．１０ｎＭ（４Ｘ）のＦＡＭ標識ペプチド１０μｌを各ウェル中に添加し、３時間の間インキュベートして、読み取る。

（実施例７）
蛍光偏光（ＦＰ）を用いる直接結合アッセイＭＤＭＸ

【０５６５】
該アッセイを以下の一般的プロトコルに従って行った：
１．ＭＤＭＸ（自家製、４０ｋＤ）をＦＰ緩衝液（高塩緩衝液－２００ｍＭのＮａｃｌ，５ｍＭのＣＨＡＰＳ、ｐＨ７．５）中に希釈して、１０μＭの作業用原液を作製する。
２．１０μＭのタンパク質原液３０μｌを、９６ウェル黒色ＨＥマイクロプレート（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）のＡ１およびＢ１ウェル中に添加する。

３．ＦＰ緩衝液３０μｌをカラムＡ２からＡ１２、Ｂ２からＢ１２、Ｃ１からＣ１２、およびＤ１からＤ１２中に充填する。
４．最後の希釈点で１桁のｎＭ濃度に達するまで、Ａ１、Ｂ１からＡ２、Ｂ２；Ａ２、Ｂ２からＡ３、Ｂ３；…へのタンパク質原液の２倍または３倍の連続希釈。
５．１ｍＭ（１００％ＤＭＳＯ中）のＦＡＭ標識線状ペプチドをＤＭＳＯで、１００μＭに希釈する（希釈度１：１０）。次いで、１００μＭから１０μＭに水で希釈し（希釈度１：１０）、次いで、ＦＰ緩衝液で１０μＭから４０ｎＭに希釈する（希釈度１：２５０）。これは、ウェル中で１０ｎＭ濃度になる作業用溶液である（希釈度１：４）。希釈されたＦＡＭ標識ペプチドを暗所にて使用まで保持する。
６．１０ｎＭのＦＡＭ標識ペプチド１０μｌを各ウェル中に添加し、インキュベートし、異なる時点で読み取る。５－ＦＡＭ－ＢａＬＴＦＥＨＹＷＡＱＬＴＳ－NH_2（配列番号９４３）とのK_Dは、約５１ｎＭである。

（実施例８）
ＭＤＭＸについての競合蛍光偏光アッセイ
【０５６６】
該アッセイを以下の一般的プロトコルに従って行った：
１．ＭＤＭＸ（自家製、４０ｋＤ）をＦＰ緩衝液（高塩緩衝液－２００ｍＭのＮａＣｌ、５ｍＭのＣＨＡＰＳ、ｐＨ７．５．）中に希釈して、３００ｎＭ（２Ｘ）の作業用原液を作製する。
２．３００ｎＭ（２Ｘ）のタンパク質原液２０μｌを、９６ウェル黒色ＨＥマイクロプレート（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）の各ウェル中に添加する
３．１ｍＭ（１００％ＤＭＳＯ中）のＦＡＭ標識線状ペプチドをＤＭＳＯで１００μＭに希釈する（希釈度１：１０）。次いで、１００μＭから１０μＭに水で希釈し（希釈度１：１０）、次いで、ＦＰ緩衝液で１０μＭから４０ｎＭに希釈する（希釈度１：２５０）。これは、ウェル中で１０ｎＭ濃度になる作業用溶液である（希釈度１：４）。希釈されたＦＡＭ標識ペプチドを暗所にて使用まで保持する。
４．ＦＰ緩衝液を用いて非標識ペプチド用量プレートを作製して、５μＭ（最終）のペプチドで出発するとともに以下の希釈スキームを使用して５倍連続希釈で６点を作製する。
５．１０ｍＭ（１００％ＤＭＳＯ中）をＤＭＳＯで５ｍＭに希釈する（希釈度１：２）。次いで、５ｍＭから５００μＭにH_2Oで希釈し（希釈度１：１０）、次いで、ＦＰ緩衝液で５００μＭから２０μＭに希釈する（希釈度１：２５）。２０μＭ（４Ｘ）から５倍連続希釈で６点を作製する。
６．連続希釈された非標識ペプチド１０μｌを、３００ｎＭのタンパク質２０μｌが充填されている各ウェルに移す。
７．１０ｎＭ（４Ｘ）のＦＡＭ標識ペプチド１０μｌを各ウェル中に添加し、３時間インキュベートして読み取る。実施例５～８からの結果は表４に示されている。以下のスケールが使用される：「＋」は、１０００ｎＭよりも大きい値を表し、「＋＋」は、１００ｎＭよりも大きく１０００ｎＭよりも小さいかまたはそれに等しい値を表し、「＋＋＋」は、１０ｎＭよりも大きく１００ｎＭよりも小さいまたはそれに等しい値を表し、「＋＋＋＋」は、１０ｎＭよりも小さいまたはそれに等しい値を表す。
【表４－１】

表 4

SP番号	IC_{50} (MDM2)	IC_{50} (MDMX)	Ki (MDM2)	Ki (MDMX)
3	++	++	+++	+++
4	+++	++	++++	+++
5	+++	++	++++	+++
6	++	++	+++	+++
7	+++	+++	++++	+++
8	++	++	+++	+++

【表４－２】

9	++	++	+++	+++
10	++	++	+++	+++
11	+++	++	++++	+++
12	+	+	+++	++
13	++	++	+++	++
14	+++	+++	++++	++++
15	+++	++	+++	+++
16	+++	+++	++++	+++
17	+++	+++	++++	+++
18	+++	+++	++++	++++
19	++	+++	+++	+++
20	++	++	+++	+++
21	++	+++	+++	+++
22	+++	+++	++++	+++
23	++	++	+++	+++
24	+++	++	++++	+++
26	+++	++	++++	+++
28	+++	+++	++++	+++
30	++	++	+++	+++
32	+++	++	++++	+++
38	+	++	++	+++
39	+	++	++	++
40	++	++	++	+++
41	++	+++	+++	+++
42	++	++	+++	++
43	+++	+++	++++	+++
45	+++	+++	++++	++++
46	+++	+++	++++	+++
47	++	++	+++	+++
48	++	++	+++	+++
49	++	++	+++	+++
50	+++	++	++++	+++
52	+++	+++	++++	++++
54	++	++	+++	+++
55	+	+	++	++
65	+++	++	++++	+++
68	++	++	+++	+++
69	+++	++	++++	+++
70	++	++	++++	+++
71	+++	++	++++	+++
75	+++	++	++++	+++
77	+++	++	++++	+++
80	+++	++	++++	+++
81	++	++	+++	+++
82	++	++	+++	+++
85	+++	++	++++	+++
99	++++	++	++++	+++
100	++	++	++++	+++
101	+++	++	++++	+++
102	++	++	++++	+++
103	++	++	++++	+++
104	+++	++	++++	+++
105	+++	++	++++	+++

【表４－３】

106	++	++	+++	+++
107	++	++	+++	+++
108	+++	++	++++	+++
109	+++	++	++++	+++
110	++	++	++++	+++
111	++	++	++++	+++
112	++	++	+++	+++
113	++	++	+++	+++
114	+++	++	++++	+++
115	++++	++	++++	+++
116	+	+	++	++
118	++++	++	++++	+++
120	+++	++	++++	+++
121	++++	++	++++	+++
122	++++	++	++++	+++
123	++++	++	++++	+++
124	++++	++	++++	+++
125	++++	++	++++	+++
126	++++	++	++++	+++
127	++++	++	++++	+++
128	++++	++	++++	+++
129	++++	++	++++	+++
130	++++	++	++++	+++
133	++++	++	++++	+++
134	++++	++	++++	+++
135	++++	++	++++	+++
136	++++	++	++++	+++
137	++++	++	++++	+++
139	++++	++	++++	+++
142	++++	+++	++++	+++
144	++++	++	++++	+++
146	++++	++	++++	+++
148	++++	++	++++	+++
150	++++	++	++++	+++
153	++++	+++	++++	+++
154	++++	+++	++++	++++
156	++++	++	++++	+++
158	++++	++	++++	+++
160	++++	++	++++	+++
161	++++	++	++++	+++
166	++++	++	++++	+++
167	+++	++	++++	++
169	++++	+++	++++	+++
170	++++	++	++++	+++
173	++++	++	++++	+++
175	++++	++	++++	+++
177	+++	++	++++	+++
180	+++	++	++++	+++
182	++++	++	++++	+++
185	+++	+	++++	++
186	+++	++	++++	+++
189	+++	++	++++	+++
192	+++	++	++++	+++

【表４－４】

194	+++	++	++++	++
196	+++	++	++++	+++
197	++++	++	++++	+++
199	+++	++	++++	++
201	+++	++	++++	++
203	+++	++	++++	+++
204	+++	++	++++	+++
206	+++	++	++++	+++
207	++++	++	++++	+++
210	++++	++	++++	+++
211	++++	++	++++	+++
213	++++	++	++++	+++
215	+++	++	++++	+++
217	++++	++	++++	+++
218	++++	++	++++	+++
221	++++	+++	++++	+++
227	++++	++	++++	+++
230	++++	+++	++++	++++
232	++++	++	++++	+++
233	++++	+++	++++	+++
236	+++	++	++++	+++
237	+++	++	++++	+++
238	+++	+++	++++	+++
239	+++	++	+++	+++
240	+++	++	++++	+++
241	+++	++	++++	+++
242	+++	++	++++	+++
243	+++	+++	++++	+++
244	+++	+++	++++	++++
245	+++	+++	++++	+++
246	+++	++	++++	+++
247	+++	+++	++++	+++
248	+++	+++	++++	+++
249	+++	+++	++++	++++
250	++	+	++	+
252	++	+	++	+
254	+++	++	++++	+++
255	+++	+++	++++	+++
256	+++	+++	++++	+++
257	+++	+++	++++	+++
258	+++	++	++++	+++
259	+++	+++	++++	+++
260	+++	+++	++++	+++
261	+++	++	++++	+++
262	+++	++	++++	+++
263	+++	++	++++	+++
264	+++	+++	++++	+++
266	+++	++	++++	+++
267	+++	+++	++++	++++
270	++++	+++	++++	+++
271	++++	+++	++++	++++
272	++++	+++	++++	++++
276	+++	+++	++++	++++

【表４－５】

277	+++	+++	++++	++++
278	+++	+++	++++	++++
279	++++	+++	++++	+++
280	+++	++	++++	+++
281	+++	+	+++	++
282	++	+	+++	+
283	+++	++	+++	++
284	+++	++	++++	+++
289	+++	+++	++++	+++
291	+++	+++	++++	++++
293	++++	+++	++++	+++
306	++++	++	++++	+++
308	++	++	+++	+++
310	+++	+++	++++	+++
312	+++	++	+++	+++
313	++++	++	++++	+++
314	++++	+++	++++	++++
315	+++	+++	++++	+++
316	++++	++	++++	+++
317	+++	++	+++	+++
318	+++	++	+++	+++
319	+++	++	+++	++
320	+++	++	+++	++
321	+++	++	++++	+++
322	+++	++	+++	++
323	+++	+	+++	++
328	+++	+++	++++	+++
329	+++	+++	++++	+++
331	++++	+++	++++	++++
332	++++	+++	++++	++++
334	++++	+++	++++	++++
336	++++	+++	++++	++++
339	++++	++	++++	+++
341	+++	+++	++++	++++
343	+++	+++	++++	++++
347	+++	+++	++++	+++
349	++++	+++	++++	++++
351	++++	+++	++++	++++
353	++++	+++	++++	++++
355	++++	+++	++++	++++
357	++++	+++	++++	++++
359	++++	+++	++++	+++
360	++++	++++	++++	++++
363	+++	+++	++++	++++
364	+++	+++	++++	++++
365	+++	+++	++++	++++
366	+++	+++	++++	+++
369	++	++	+++	+++
370	+++	+++	++++	+++
371	++	++	+++	+++
372	++	++	+++	+++
373	+++	+++	+++	+++
374	+++	+++	++++	++++

【表４－６】

375	+++	+++	++++	++++
376	+++	+++	++++	++++
377	+++	+++	++++	+++
378	+++	+++	++++	+++
379	+++	+++	++++	+++
380	+++	+++	++++	+++
381	+++	+++	++++	+++
382	+++	+++	++++	++++
384	++	+	++	+
386	++	+	++	+
388	++	+++	+++	++++
390	+++	+++	++++	+++
392	+++	+++	++++	++++
394	++++	+++	++++	++++
396	++++	++++	++++	++++
398	+++	+++	++++	+++
402	++++	++++	++++	++++
404	+++	+++	++++	++++
408	+++	+++	++++	+++
410	++++	++++	++++	++++
411	++	+	++	+
412	++++	+++	++++	++++
415	++++	++++	++++	++++
416	+++	+++	++++	+++
417	+++	+++	++++	+++
418	++++	+++	++++	++++
419	+++	+++	+++	++++
421	++++	++++	++++	++++
423	+++	+++	++++	+++
425	+++	+++	+++	+++
427	++	++	+++	+++
432	++++	+++	++++	++++
434	+++	+++	++++	+++
435	++++	+++	++++	++++
437	+++	+++	++++	+++
439	++++	+++	++++	++++
441	++++	++++	++++	++++
443	+++	+++	++++	+++
445	+++	++	++++	+++
446	+++	+	++++	+
447	++	+	++	+
551	N/A	N/A	++++	+++
555	N/A	N/A	++++	+++
556	N/A	N/A	++++	+++
557	N/A	N/A	+++	+++
558	N/A	N/A	+++	+++
559	N/A	N/A	+++	+++
560	N/A	N/A	+	+
561	N/A	N/A	++++	+++
562	N/A	N/A	+++	+++
563	N/A	N/A	+++	+++
564	N/A	N/A	++++	+++
565	N/A	N/A	+++	+++

【表４－７】

566	N/A	N/A	++++	+++
567	N/A	N/A	++++	+++
568	N/A	N/A	++++	++++
569	N/A	N/A	++++	+++
570	N/A	N/A	++++	+++
571	N/A	N/A	++++	+++
572	N/A	N/A	+++	+++
573	N/A	N/A	+++	+++
574	N/A	N/A	++++	+++
575	N/A	N/A	++++	+++
576	N/A	N/A	++++	+++
577	N/A	N/A	++++	+++
578	N/A	N/A	++++	+++
585	N/A	N/A	+++	+++
586	N/A	N/A	++++	+++
587	N/A	N/A	++++	++++
589	N/A	N/A	++++	
594	N/A	N/A	++++	++++
596	N/A	N/A	++++	+++
597	N/A	N/A	++++	+++
598	N/A	N/A	++++	+++
600	N/A	N/A	++++	++++
602	N/A	N/A	++++	++++
603	N/A	N/A	++++	++++
604	N/A	N/A	+++	+++
608	N/A	N/A	++++	+++
609	N/A	N/A	++++	+++
610	N/A	N/A	++++	+++
611	N/A	N/A	++++	+++
612	N/A	N/A	++++	+++
613	N/A	N/A	++++	+++
615	N/A	N/A	++++	++++
433	N/A	N/A	++++	+++
686	N/A	N/A	++++	+++
687	N/A	N/A	++	++
595	N/A	N/A	+	N/A
665	N/A	N/A	+++	N/A
708	N/A	N/A	+++	+++
710	N/A	N/A	+++	+++
711	N/A	N/A	+++	++
712	N/A	N/A	++++	++++
713	N/A	N/A	++++	++++
716	N/A	N/A	++++	++++
765	+	+		
766	+++	+		
752	++	+		
753	+++	+		
754	++	+		
755	++++	+		
756	+++	+		
757	++++	+		
758	+++	+		

（実施例９）

競合結合ＥＬＩＳＡ（ＭＤＭ２＆ＭＤＭＸ）

【０５６７】

ｐ５３－Ｈｉｓ６タンパク質（３０ｎＭ／ウェル）を終夜室温で９６ウェルＩｍｍｕｌｏｎプレートのウェル中にてコーティングする。実験当日に、自動ＥＬＩＳＡプレート洗浄器を使用して１ＸのＰＢＳ－Ｔｗｅｅｎ２０（０．０５％）でプレートを洗浄し、ＥＬ

ＩＳＡ Ｍｉｃｒｏ ｗｅｌｌ Ｂｌｏｃｋｉｎｇにて３０分間室温でブロッキングし；１Ｘ ＰＢＳ－Ｔｗｅｅｎ２０（０．０５％）でプレートを洗浄することによって、過剰のブロッキング剤を洗い流す。ペプチドを１０ｍＭのＤＭＳＯ原液から５００μＭの作業用原液に滅菌水中で希釈し、さらなる希釈を０．５％ＤＭＳＯ中で行って、ＤＭＳＯの濃度を全試料にわたって一定に保持する。ペプチドをウェルに２Ｘ所望濃度にて５０μＬ体積で添加し、その後、希釈されたＧＳＴ－ＭＤＭ２またはＧＳＴ－ＨＭＤＸタンパク質（最終濃度：１０ｎＭ）の添加が続く。試料を室温で２時間インキュベートし、プレートをＰＢＳ－Ｔｗｅｅｎ２０（０．０５％）で洗浄した後、ＨＲＰ安定化緩衝液中で０．５μｇ／ｍｌに希釈されたＨＲＰコンジュゲート抗ＧＳＴ抗体［Ｈｙｐｒｏｍａｔｒｉｘ、ＩＮＣ］１００μＬを添加する。検出抗体との３０分のインキュベーション後、プレートを洗浄し、１ウェル当たり１００μＬのＴＭＢ－Ｅ基質溶液で最大３０分までインキュベートし；１ＭのＨＣＬを使用して反応を停止させ、吸光度を４５０ｎｍでマイクロプレートリーダー上にて測定する。グラフパッドプリズムソフトウェアを使用して、データを分析する。

（実施例１０）

細胞生存率アッセイ

【０５６８】

該アッセイを以下の一般的プロトコルに従って行った：

細胞平板培養：細胞を所定の密度で９６ウェルプレートにおいてアッセイの前日に、トリプシン処理、カウントおよび播種する。以下の細胞密度が各細胞株に使用時に使用される：

・ＳＪＳＡ－１：７５００細胞／ウェル
・ＲＫＯ：５０００細胞／ウェル
・ＲＫＯ－Ｅ６：５０００細胞／ウェル
・ＨＣＴ－１１６：５０００細胞／ウェル
・ＳＷ－４８０：２０００細胞／ウェル
・ＭＣＦ－７：５０００細胞／ウェル

【０５６９】

研究当日に、培地を、１１％ＦＢＳを有する新鮮な培地（アッセイ培地）と室温で置き換える。１ウェル当たり１８０μＬのアッセイ培地を添加する。細胞のない対照ウェルは、２００μＬの培地を受ける。

【０５７０】

ペプチド希釈：全ての希釈を室温で行い、細胞に室温で添加する。

・ＤＭＳＯ中にペプチド１０ｍＭ原液を調製する。１：３希釈スキームを使用して原液を連続希釈して、希釈剤としてＤＭＳＯを使用する１０ｍＭ、３．３ｍＭ、１．１ｍＭ、０．３３ｍＭ、０．１１ｍＭ、０．０３ｍＭ、０．０１ｍＭの溶液を得る。滅菌水を使用して、連続ＤＭＳＯ希釈ペプチドを３３．３倍に希釈する。これは１０Ｘ作業用原液の範囲を与える。その上、対照ウェル用のＤＭＳＯ／滅菌水（３％ＤＭＳＯ）ミックスを調製する。

・したがって、作業用原液濃度範囲μＭは、３００μＭ、１００μＭ、３０μＭ、１０μＭ、３μＭ、１μＭ、０．３μＭおよび０μＭになる。多チャネルを使用して、ウェルを各希釈ステップで混合する。

・Ｈ列は対照を有する。Ｈ１～Ｈ３は、アッセイ培地２０μＬを受ける。Ｈ４～Ｈ９は、２０μＬの３％ＤＭＳＯ－水ビヒクルを受ける。Ｈ１０～Ｈ１２は、細胞のない培地単独の対照を有する。

・陽性対照：ＭＤＭ２小分子阻害剤ヌトリン－３ａ（１０ｍＭ）を、陽性対照として使用する。ペプチドと同じ希釈スキームを使用して、ヌトリンを希釈した。

【０５７１】

細胞への作業用原液の添加：

・１０Ｘ所望濃度２０μＬを適切なウェルに添加して、ウェル中合計２００μＬ体積

で最終濃度を達成する。（培地中３００μＭペプチド２０μＬ＋細胞１８０μＬ＝ウェル中２００μＬ体積で３０μＭ最終濃度）。ピペットを使用して、穏やかに数回混合する。したがって、使用される最終濃度範囲は、３０μＭ、１０μＭ、３μＭ、１μＭ、０．３μＭ、０．１μＭ、０．０３μＭ＆０μＭになる（強力なペプチドについて、さらなる希釈度が含まれる）。

・対照としては、ペプチドはないがペプチドを含有するウェルと同じ濃度のＤＭＳＯを含有するウェル、および細胞を含有しないウェルが挙げられる。

・７２時間の間３７℃で、加湿された５％のCO_2雰囲気中にてインキュベートする。

・ＰｒｏｍｅｇａからのＭＴＴ試薬を使用して、細胞の生存率を決定する。３日目にＳＪＳＡ－１、ＲＫＯ、ＲＫＯ－Ｅ６、ＨＣＴ－１１６細胞、５日目にＭＣＦ－７細胞、および６日目にＳＷ－４８０細胞の生存率を決定する。指定されたインキュベーション時間の終わりに、プレートを室温にさせておく。アッセイ培地８０μＬを各ウェルから除去する。解凍ＭＴＴ試薬１５μＬを各ウェルに添加する。

・プレートを２時間の間３７℃で、加湿された５％のCO_2雰囲気中にてインキュベートさせ、製造者のプロトコルの通りに１００μＬの可溶化試薬を添加する。かき混ぜながら１時間室温でインキュベートし、Ｓｙｎｅｒｇｙ　Ｂｉｏｔｅｋマルチプレートリーダー上で吸光度について５７０ｎＭで読み取る。

・ＧｒａｐｈＰａｄ　ＰＲＩＳＭ分析ツールを使用して、ＤＭＳＯ対照に対する細胞生存率を分析する。

【０５７２】

試薬：

・Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ細胞培養培地

・Ｆａｌｃｏｎ　９６ウェルの透明な細胞培養処理プレート（Ｎｕｎｃ　３５３０７２）

・ＤＭＳＯ（Ｓｉｇｍａ　Ｄ　２６５０）

・ＲＰＭＩ　１６４０（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　７２４００）

・ＭＴＴ（Ｐｒｏｍｅｇａ　Ｇ４０００）

【０５７３】

機器：吸光度読み取りのためのマルチプレートリーダー（Ｓｙｎｅｒｇｙ　２）。

【０５７４】

細胞生存率アッセイからの結果は、表５および６に示されている。以下のスケールが使用される：「＋」は、３０μＭよりも大きい値を表し、「＋＋」は、１５μＭよりも大きく３０μＭよりも小さいまたはそれに等しい値を表し、「＋＋＋」は、５μＭよりも大きく１５μＭよりも小さいまたはそれに等しい値を表し、「＋＋＋＋」は、５μＭよりも小さいまたはそれに等しい値を表す。「ＩＣ５０比」は、ｐ５３－／－細胞における平均ＩＣ５０に対するｐ５３＋／＋細胞における平均ＩＣ５０の比を表す。

【表５－１】

表 5

SP番号	SJSA-1 EC50(72時間)	SP番号	SJSA-1 EC50(72時間)	SP番号	SJSA-1 EC50(72時間)	SP番号	SJSA-1 EC50 (72 時間)
3	+++	170	++++	295	+++	443	++++
4	+++	171	++	296	++++	444	+++
5	++++	173	+++	297	+++	445	++++
6	++	174	++++	298	++++	449	++++

【表５－２】

SP番号	SJSA-1 EC50(72時間)	SP番号	SJSA-1 EC50(72時間)	SP番号	SJSA-1 EC50(72時間)	SP番号	SJSA-1 EC50 (72時間)
7	++++	175	+++	300	++++	551	++++
8	+++	176	+++	301	++++	552	++++
9	+++	177	++++	302	++++	554	+
10	+++	179	+++	303	++++	555	++++
11	++++	180	+++	304	++++	586	++++
12	++	181	+++	305	++++	587	++++
13	+++	182	++++	306	++++	588	++++
14	+	183	++++	307	+++	589	+++
15	++	184	+++	308	++++	432	++++
16	+	185	+++	309	+++	672	+
17	+	186	++	310	++++	673	++
18	+	188	++	312	++++	682	+
19	++	190	++++	313	++++	686	+
20	+	192	+++	314	++++	557	++++
21	+	193	++	315	++++	558	++++
22	+	194	+	316	++++	560	+
24	+++	195	++++	317	++++	561	++++
26	++++	196	++++	318	++++	562	++++
28	+	197	++++	319	++++	563	++++
29	+	198	++	320	++++	564	++++
30	+	199	+++	321	++++	566	++++
32	++	200	+++	322	++++	567	++++
38	+	201	++++	323	++++	568	+++
39	+	202	+++	324	++++	569	++++
40	+	203	++++	326	++++	571	++++
41	+	204	++++	327	++++	572	++++
42	+	205	++	328	++++	573	++++
43	++	206	++	329	++++	574	++++
45	+	207	+++	330	++++	575	++++
46	+	208	+++	331	++++	576	++++
47	+	209	++++	332	++++	577	++++
48	+	210	+++	333	++	578	++++
49	+++	211	++++	334	+++	585	++++
50	++++	213	++++	335	++++	687	+
52	+	214	++++	336	++++	662	++++
54	+	215	++++	337	++++	663	++++
55	+	216	++++	338	++++	553	+++
65	++++	217	++++	339	++++	559	++++
68	++++	218	++++	340	++++	579	++++
69	++++	219	++++	341	++++	581	++++
70	++++	220	+++	342	++++	582	++
71	++++	221	++++	343	++++	582	++++
72	++++	222	+++	344	++++	584	+++
74	++++	223	++++	345	++++	675	++++
75	++++	224	++	346	++++	676	++++
77	++++	225	+++	347	++++	677	+
78	++	226	++	348	++++	679	++++
80	++++	227	+++	349	++++	700	+++
81	+++	228	++++	350	++++	704	+++
82	+++	229	++++	351	++++	591	+
83	+++	230	++++	352	++++	706	++

【表５－３】

SP番号	SJSA-1 EC50(72時間)	SP番号	SJSA-1 EC50(72時間)	SP番号	SJSA-1 EC50(72時間)	SP番号	SJSA-1 EC50 (72時間)
84	+	231	++++	353	++++	695	++
85	+++	232	++++	355	++++	595	++++
99	++++	233	++++	357	++++	596	++++
102	+++	234	++++	358	++++	597	+++
103	+++	235	++++	359	++++	598	+++
104	+++	236	++++	360	++++	599	++++
105	+++	237	++++	361	+++	600	++++
108	+++	238	++++	362	++++	601	+++
109	+++	239	+++	363	++++	602	+++
110	+++	240	++	364	++++	603	+++
111	++	241	+++	365	+++	604	+++
114	++++	242	++++	366	++++	606	++++
115	++++	243	++++	367	++++	607	++++
118	++++	244	++++	368	+	608	++++
120	++++	245	++++	369	++++	610	++++
121	++++	246	+++	370	++++	611	++++
122	++++	247	++++	371	++++	612	++++
123	++++	248	++++	372	+++	613	+++
124	+++	249	++++	373	+++	614	+++
125	++++	250	++	374	++++	615	++++
126	++++	251	+	375	++++	618	++++
127	++++	252	+	376	++++	619	++++
128	+++	253	+	377	++++	707	++++
129	++	254	+++	378	++++	620	++++
130	++++	255	+++	379	++++	621	++++
131	+++	256	++	380	++++	622	++++
132	++++	257	+++	381	++++	623	++++
133	+++	258	+++	382	++++	624	++++
134	+++	259	++	386	+++	625	++++
135	+++	260	++	388	++	626	+++
136	++	261	++	390	++++	631	++++
137	+++	262	+++	392	+++	633	++++
139	++++	263	++	394	+++	634	++++
142	+++	264	++++	396	+++	635	+++
144	++++	266	+++	398	+++	636	+++
147	++++	267	++++	402	+++	638	+
148	++++	270	++	404	+++	641	+++
149	++++	271	++	408	++++	665	++++
150	++++	272	++	410	+++	708	++++
152	+++	276	++	411	+++	709	+++
153	++++	277	++	412	+	710	+
154	++++	278	++	421	+++	711	++++
155	++	279	++++	423	++++	712	++++
156	+++	280	+++	425	++++	713	++++
157	+++	281	++	427	++++	714	+++
158	+++	282	++	434	+++	715	+++
160	++++	283	++	435	++++	716	++++
161	++++	284	++++	436	++++	765	+
162	+++	289	++++	437	++++	753	+
163	+++	290	+++	438	++++	754	+
166	++	291	++++	439	++++	755	+

【表５－４】

SP番号	SJSA-1 EC50(72時間)	SP番号	SJSA-1 EC50(72時間)	SP番号	SJSA-1 EC50(72時間)	SP番号	SJSA-1 EC50 (72時間)
167	+++	292	++++	440	++++	756	+
168	++	293	++++	441	++++	757	++++
169	++++	294	++++	442	++++	758	+++

【表６－１】

表 6

SP 番号	HCT-116 EC50 (72時間)	RKO EC_{50} (72時間)	RKO-E6 EC_{50} (72時間)	SW480 EC50 (6日)	IC_{50} 比
4	++++	++++	+++	++++	
5	++++	++++	+++	++++	
7	++++	++++	+++	++++	
10	++++	+++	+++	+++	
11	++++	++++	++	+++	
50	++++	++++	++	+++	
65	+++	+++	+++	+++	
69	++++	++++	+	++++	
70	++++	++++	++	+++	
71	++++	++++	+++	+++	
81	+++	+++	+++	+++	
99	++++	++++	+++	++++	
109	++++	++++	++	+++	
114		+++	+	+++	
115		+++	+	+++	1-29
118	+++	++++	+	++++	
120	++++	++++	+	++++	
121	++++	++++	+	++++	
122		+++	+	+++	1-29
125	+++	+++	+	+	
126	+	+	+	+	
148		++	+	+	
150		++	+	+	
153	+++		+		
154	+++	+++	+	+	30-49
158	+	+	+	+	
160	+++	+	+	+	1-29
161	+++	+	+	+	
175	+	+	+	+	
196	++++	++++	+++	++++	
219	++++	+++	+	+	1-29
233	++++				
237	++++		+	+	
238	++++		+	+	
243	++++		+	+	
244	++++		+	+	≥50
245	++++		+	+	
247	++++		+	+	
249	++++	++++	+	+	≥50
255	++++		+		
291			+		
293	+++		+		
303	+++		+		1-29
305			+		

【表６－２】

SP 番号	HCT-116 EC50 (72時間)	RKO EC_{50} (72時間)	RKO-E6 EC_{50} (72時間)	SW480 EC50 (6日)	IC_{50} 比
306	++++		+		
310	++++		+		
312	++++				
313	++++		++		
314			+		
315	++++	++++	++	++++	≥50
316	++++	++++	+	+++	≥50
317	+++		+	++	
321	++++		+		
324	+++		+		
325	+++				
326	+++		+		
327	+++		+		
328	+++		++		
329	++++		+		
330			+		
331	++++	++++	+	+	≥50
338	++++	++++	++	+++	
341	+++	++	+	+	
343	+++		+	+	
346	++++		+	+	
347	+++		+	+	
349	++++	+++	+	+	30-49
350	++++		+	+	
351	++++	+++	+	+	30-49
353	++	++	+	+	
355	++++	++	+	+	1-29
357	++++	++++	+	+	
358	++++	++	+	+	
359	++++	++	+	+	
367	++++		+	+	30-49
386	++++	++++	++++	++++	
388	++	++	+	+++	1-29
390	++++	++++	+++	++++	
435	+++	++	+		
436	++++	++++	++		
437	++++	++++	++	++++	30-49
440	++	++	+		
442	++++	++++	++		
444	++++	++++	+++		
445	++++	+++	+	+	≥50
555					≥50
557					≥50
558					30-49
562					30-49
564					30-49
566					30-49
567					≥50
572					≥50
573					30-49
578					30-49
662					≥50

【表６－３】

SP 番号	HCT-116 EC50 (72時間)	RKO EC_{50} (72時間)	RKO-E6 EC_{50} (72時間)	SW480 EC50 (6日)	IC_{50} 比
379					1-29
375					1-29
559					≥50
561					1-29
563					1-29
568					1-29
569					1-29
571					1-29
574					1-29
575					1-29
576					1-29
577					30-49
433					1-29
551					30-49
553					1-29
710				+	
711				+	
712				++	
713				++	
714				+++	
715				+++	
716				+	

（実施例１１）

ｐ２１　ＥＬＩＳＡアッセイ

【０５７５】

該アッセイを以下の一般的プロトコルに従って行った：

細胞平板培養：

・ＳＪＳＡ１細胞を９６ウェルプレート中７５００細胞／１００μＬ／ウェルの密度でアッセイの前日に、トリプシン処理、カウントおよび播種する。

・研究当日に、培地を新鮮なＲＰＭＩ－１１％ＦＢＳ（アッセイ培地）と置き換える。１ウェル当たり９０μＬのアッセイ培地を添加する。細胞のない対照ウェルは、１００μＬの培地を受ける。

【０５７６】

ペプチド希釈：

・ＤＭＳＯ中のペプチド１０ｍＭ原液を調製する。１：３希釈スキームを使用して原液を連続希釈して、希釈剤としてＤＭＳＯを使用する１０ｍＭ、３．３ｍＭ、１．１ｍＭ、０．３３ｍＭ、０．１１ｍＭ、０．０３ｍＭ、０．０１ｍＭ溶液を得る。滅菌水を使用して、連続ＤＭＳＯ希釈ペプチドを３３．３倍に希釈する。これは、１０Ｘ作業用原液の範囲を与える。その上、対照ウェルのためのＤＭＳＯ／滅菌水（３％ＤＭＳＯ）ミックスを調製する。

・したがって、作業用原液濃度範囲μＭは、３００μＭ、１００μＭ、３０μＭ、１０μＭ、３μＭ、１μＭ、０．３μＭおよび０μＭになる。多チャネルを使用して、ウェルを各希釈ステップで混合する。

・Ｈ列は対照を有する。Ｈ１～Ｈ３は、アッセイ培地１０μＬを受ける。Ｈ４～Ｈ９は、１０μＬの３％ＤＭＳＯ－水ビヒクルを受ける。Ｈ１０～Ｈ１２は、細胞のない培地単独対照を有する。

・陽性対照：ＭＤＭ２小分子阻害剤、ヌトリン－３ａ（１０ｍＭ）を陽性対照として使用する。ペプチドと同じ希釈スキームを使用して、ヌトリンを希釈した。

【０５７７】

細胞への作業用原液の添加：

・１０Ｘ所望濃度１０μＬを適切なウェルに添加して、ウェル中合計１００μＬ体積で最終濃度を達成する。（培地中３００μＭペプチド１０μＬ＋細胞９０μＬ＝ウェル中１００μＬ体積で３０μＭ最終濃度）。したがって、使用される最終濃度範囲は、３０μＭ、１０μＭ、３μＭ、１μＭ、０．３μＭおよび０μＭになる。

・対照としては、ペプチドはないがペプチドを含有するウェルと同じ濃度のＤＭＳＯを含有するウェル、および細胞を含有しないウェルが挙げられる。

・インキュベーションの２０時間後、培地を吸引し；細胞を、１ＸのＰＢＳ（Ca^{++}／Mg^{++}なし）で洗浄し、１Ｘ細胞溶解緩衝液（１Ｘに希釈され、プロテアーゼ阻害剤およびホスファターゼ阻害剤が補充されたＣｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ １０Ｘ緩衝液）６０μＬ中に氷上で３０分間溶解する。

・プレートを５０００ｒｐｍ速度にて４℃で８分間遠心分離し；清澄な上澄みを収集し、さらなる使用まで－８０℃で凍結する。

【０５７８】

タンパク質概算：

・ＴｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒからのＢＣＡタンパク質検出キットおよびＢＳＡ標準物質を使用して、溶解物の総タンパク質含量を測定する。１ウェル当たり、典型的に約６～７μｇのタンパク質が予想される。

・１ウェル当たり５０μＬの溶解物を使用して、ｐ２１のＥＬＩＳＡを設定する。

【０５７９】

ヒト総ｐ２１ ＥＬＩＳＡ：製造者の指示の通りに、ＥＬＩＳＡアッセイプロトコルに従う。５０μＬの溶解物を各ウェルに使用し、各ウェルを三連で設定する。

【０５８０】

試薬：

・－ 細胞ベースのアッセイ（－）－ヌトリン－３（１０ｍＭ）：Ｃａｙｍａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ、カタログ番号６０００３４

・－ ＯｐｔｉＭＥＭ、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎカタログ番号５１９８５

・－ 細胞シグナリング溶解緩衝液（１０Ｘ）、Ｃｅｌｌ ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、カタログ番号９８０３

・－ プロテアーゼ阻害剤カクテル錠（ミニ）、Ｒｏｃｈｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ、カタログ番号０４６９３１２４００１

・－ ホスファターゼ阻害剤カクテル錠、Ｒｏｃｈｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ、カタログ番号０４９０６８３７００１

・－ ヒト総ｐ２１ ＥＬＩＳＡキット、Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ、ＤＹＣ１０４７－５

・－ ＳＴＯＰ溶液（１ＭのＨＣＬ）、Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ番号７００２

【０５８１】

機器：マイクロ遠心分離機－Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ ５４１５Ｄおよび吸光度読み取りのためのマルチプレートリーダー（Ｓｙｎｅｒｇｙ ２）。

（実施例１２）

カスパーゼ３検出アッセイ

【０５８２】

該アッセイを以下の一般的プロトコルに従って行った：

細胞平板培養：ＳＪＳＡ１細胞を７５００細胞／１００μＬ／ウェルの密度で９６ウェルプレートにおいてアッセイの前日に、トリプシン処理、カウントおよび播種する。研究当日に、培地を新鮮なＲＰＭＩ－１１％ＦＢＳ（アッセイ培地）と置き換える。１ウェル当たり１８０μＬのアッセイ培地を添加する。細胞のない対照ウェルは、２００μＬの培地を受ける。

【０５８３】

ペプチド希釈：

・ＤＭＳＯ中ペプチドの１０ｍＭ原液を調製する。１：３希釈スキームを使用して原液を連続希釈して、希釈剤としてＤＭＳＯを使用する１０ｍＭ、３．３ｍＭ、１．１ｍＭ、０．３３ｍＭ、０．１１ｍＭ、０．０３ｍＭ、０．０１ｍＭ溶液を得る。滅菌水を使用して、連続ＤＭＳＯ希釈ペプチドを３３．３倍に希釈する。これは、１０Ｘ作業用原液の範囲を与える。その上、対照ウェル用のＤＭＳＯ／滅菌水（３％ＤＭＳＯ）ミックスを調製する。

・したがって、作業用原液濃度範囲μＭは、３００μＭ、１００μＭ、３０μＭ、１０μＭ、３μＭ、１μＭ、０．３μＭおよび０μＭになる。多チャネルを使用して、ウェルを各希釈ステップで混合する。１０Ｘ作業用原液２０μＬを適切なウェルに添加する。

・Ｈ列は対照を有する。Ｈ１～Ｈ３は、アッセイ培地２０μＬを受ける。Ｈ４～Ｈ９は、２０μＬの３％ＤＭＳＯ－水ビヒクルを受ける。Ｈ１０～Ｈ１２は、細胞のない培地単独で対照を有する。

・陽性対照：ＭＤＭ２小分子阻害剤ヌトリン－３ａ（１０ｍＭ）を陽性対照として使用する。ペプチドと同じ希釈スキームを使用して、ヌトリンを希釈した。

【０５８４】

細胞への作業用原液の添加：

・１０Ｘ所望濃度１０μＬを適切なウェルに添加して、ウェル中合計１００μＬ体積で最終濃度を達成する。（培地中３００μＭペプチド１０μＬ＋細胞９０μＬ＝ウェル中１００μＬ体積で３０μＭ最終濃度）。したがって、使用される最終濃度範囲は、３０μＭ、１０μＭ、３μＭ、１μＭ、０．３μＭ＆０μＭになる。

・対照としては、ペプチドはないがペプチドを含有するウェルと同じ濃度のＤＭＳＯを含有するウェル、および細胞を含有しないウェルが挙げられる。

・インキュベーションの４８時間後、８０μＬの培地を各ウェルから吸引し；１ウェル当たり１００μＬのカスパーゼ３／７Ｇｌｏアッセイ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ　Ｃａｓｐａｓｅ　３／７　ｇｌｏアッセイ系、Ｇ８０９２）を添加し、穏やかに振盪しながら１時間室温でインキュベートする。

・発光についてＳｙｎｅｒｇｙ　Ｂｉｏｔｅｋマルチプレートリーダー上で読み取る。

・データをＤＭＳＯ処置細胞上のカスパーゼ３活性化として分析する。

【０５８５】

実施例１１および１２からの結果は、表７に示されている：

【表７－１】

表 7

SP 番号	カスパーゼ 0.3μM	カスパーゼ 1μM	カスパーゼ 3μM	カスパーゼ 10μM	カスパーゼ 30μM	p21 0.3μM	p21 1μM	p21 3μM	p21 10μM	p21 30μM
4			9	37	35			317	3049	3257
7	0.93	1.4	5.08	21.7	23.96		18	368	1687	2306
8			1	19	25			34	972	2857
10	1		1	17	32		10	89	970	2250
11	1		5	23	33.5		140	350	2075.5	3154
26	1		1	3	14					
50			8	29	29		44	646	1923	1818
65	1		6	28	34	-69	-24	122	843	1472
69	4.34	9.51	16.39	26.59	26.11	272	458.72	1281.39	2138.88	1447.22
70			1	9	26		-19	68	828	1871
71	0.95	1.02	3.68	14.72	23.52		95	101	1204	2075
72	1		1	4	10	-19	57	282	772	1045
77	1		2	19	23					
80	1		2	13	20					
81	1		1	6	21		0	0	417	1649
99	1		7	31	33	-19	117	370	996	1398
109			4	16	25		161	445	1221	1680

【表７－２】

SP 番号	カスパーゼ 0.3μM	カスパーゼ 1μM	カスパーゼ 3μM	カスパーゼ 10μM	カスパーゼ 30μM	p21 0.3μM	p21 1μM	p21 3μM	p21 10μM	p21 30μM
114	1		6	28	34	-21	11	116	742	910
115	1		10	26	32	-10	36	315	832	1020
118	1		2	18	27	-76	-62	-11	581	1270
120	2		11	20	30	-4	30	164	756	1349
121	1		5	19	30	9	33	81	626	1251
122	1		2	15	30	-39	-18	59	554	1289
123	1		1	6	14					
125	1		3	9	29	50	104	196	353	1222
126	1		1	6	30	-47	-10	90	397	1443
127	1		1	4	13					
130	1		2	6	17					
139	1		2	9	18					
142	1		2	15	20					
144	1		4	10	16					
148	1		11	23	31	-23	55	295	666	820
149	1		2	4	10	35	331	601	1164	1540
150	2		11	19	35	-37	24	294	895	906
153	2		10	15	20					
154	2.68	4	13.93	19.86	30.14	414.04	837.45	1622.42	2149.51	2156.98
158	1		1.67	5	16.33	-1.5	95	209.5	654	1665.5
160	2		10	16	31	-43	46	373	814	1334
161	2		8	14	22	13	128	331	619	1078
170	1		1	16	20					
175	1		5	12	21	-65	1	149	543	1107
177	1		1	8	20					
183	1		1	4	8	-132	-119	-14	1002	818
196	1		4	33	26	-49	-1	214	1715	687
197	1		1	10	20					
203	1		3	12	10	77	329	534	1805	380
204	1		4	10	10	3	337	928	1435	269
218	1		2	8	18					
219	1		5	17	34	28	53	289	884	1435
221	1		3	6	12	127	339	923	1694	1701
223	1		1	5	18					
230	1		2	3	11	245.5	392	882	1549	2086
233	6	8	17	22	23	2000	2489	3528	3689	2481
237	1		5	9	15	0	0	2	284	421
238	1		2	4	21	0	149	128	825	2066
242	1		4	5	18	0	0	35	577	595
243	1		2	5	23	0	0	0	456	615
244	1		2	7	17	0	178	190	708	1112
245	1		3	9	16	0	0	0	368	536
247	1		3	11	24	0	0	49	492	699
248						0	50	22	174	1919
249	2		5	11	23	0	0	100	907	1076
251						0	0	0	0	0
252						0	0	0	0	0
253						0	0	0	0	0
254	1	3	7	14	22	118	896	1774	3042	3035
286	1	4	11	20	22	481	1351	2882	3383	2479
287	1	1	3	11	23	97	398	986	2828	3410

【表７－３】

SP 番号	カスパーゼ 0.3μM	カスパーゼ 1μM	カスパーゼ 3μM	カスパーゼ 10μM	カスパーゼ 30μM	p21 0.3μM	p21 1μM	p21 3μM	p21 10μM	p21 30μM
315	11	14.5	25.5	32	34	2110	2209	2626	2965	2635
316	6.5	10.5	21	32	32.5	1319	1718	2848	2918	2540
317	3	4	9	26	35	551	624	776	1367	1076
331	4.5	8	11	14.5	30.5	1510	1649	2027	2319	2509
338	1	5	23	20	29	660.37	1625.38	3365.87	2897.62	2727
341	3	8	11	14	21	1325.62	1873	2039.75	2360.75	2574
343	1	1	2	5	29	262	281	450	570	1199
346						235.86	339.82	620.36	829.32	1695.78
347	2	3	5	8	29	374	622	659	905	1567
349	1	8	11	16	24	1039.5	1598.88	1983.75	2191.25	2576.38
351	3	9	13	15	24	1350.67	1710.67	2030.92	2190.67	2668.54
353	1	2	5	7	30	390	490	709	931	1483
355	1	4	11	13	30	191	688	1122	1223	1519
357	2	7	11	15	23	539	777	1080	1362	1177
358	1	2	3	6	24	252	321	434	609	1192
359	3	9	11	13	23	1163.29	1508.79	1780.29	2067.67	2479.29
416						33.74	39.82	56.57	86.78	1275.28
417						0	0	101.13	639.04	2016.58
419						58.28	97.36	221.65	1520.69	2187.94
432						54.86	68.86	105.11	440.28	1594.4

（実施例１３）

ペプチド模倣大環状分子による細胞溶解

【０５８６】

ＳＪＳＡ－１細胞を、１日前に透明な平底プレート（Ｃｏｓｔａｒ、カタログ番号３５３０７２）中に７５００細胞／成長培地１００ｕｌ／ウェルを有するウェルで平板培養し、培地単独用にH列カラム１０～１２を空にしておいた。アッセイ当日に、培地をＲＰＭＩ　１％ＦＢＳ培地と１ウェル当たり９０ｕＬの培地で交換した。

【０５８７】

ペプチド模倣大環状分子の１０ｍM原液を１００％ＤＭＳＯ中で調製した。ペプチド模倣大環状分子を次いで１００％ＤＭＳＯ中に連続的に希釈し、次いで、滅菌水中２０倍にさらに希釈して、各ペプチド模倣大環状分子の５％ＤＭＳＯ／水中作業用原液を、５００μMから６２．５μMを範囲とする濃度で調製した。

【０５８８】

各化合物１０μＬをＳＪＳＡ－１細胞９０ｕＬに添加して、０．５％ＤＭＳＯ含有培地中５０μMから６．２５μMの最終濃度を得た。陰性対照（非溶解性）試料は０．５％ＤＭＳＯ単独であり、陽性対照（溶解性）試料は、１０μMのメリチンおよび１％のトリトンＸ－１００を含む。

【０５８９】

細胞プレートを１時間３７℃でインキュベートした。１時間のインキュベーション後、細胞の形態を顕微鏡によって検査し、次いで、プレートを１２００ｒｐｍにて５分間室温で遠心分離した。各ペプチド模倣大環状分子および対照試料について上澄み４０μＬを透明なアッセイプレートに移す。Ｃａｙｍｅｎ製、カタログ番号１０００８８２のＬＤＨ細胞毒性アッセイキットを使用して、ＬＤＨ放出を測定する。結果は表８に示されている：

【表８－１】

表 8

SP番号	6.25 μM % 溶解細胞 (1h LDH)	12.5 μM % 溶解細胞 (1h LDH)	25 μM % 溶解細胞 (1h LDH)	50 μM % 溶解細胞 (1h LDH)
3	1	0	1	3
4	-2	1	1	2
6	1	1	1	1
7	0	0	0	0

【表８－２】

SP番号	6.25 μM % 溶解細胞 (1h LDH)	12.5 μM % 溶解細胞 (1h LDH)	25 μM % 溶解細胞 (1h LDH)	50 μM % 溶解細胞 (1h LDH)
8	-1	0	1	1
9	-3	0	0	2
11	-2	1	2	3
15	1	2	2	5
18	0	1	2	4
19	2	2	3	21
22	0	-1	0	0
26	2	5	-1	0
32	0	0	2	0
39	0	-1	0	3
43	0	0	-1	-1
55	1	5	9	13
65	0	0	0	2
69	1	0.5	-0.5	5
71	0	0	0	0
72	2	1	0	3
75	-1	3	1	1
77	-2	-2	1	-1
80	0	1	1	5
81	1	1	0	0
82	0	0	0	1
99	1.5	3	2	3.5
108	0	0	0	1
114	3	-1	4	9
115	0	1	-1	6
118	4	2	2	4
120	0	-1	0	6
121	1	0	1	7
122	1	3	0	6
123	-2	2	5	3
125	0	1	0	2
126	1	2	1	1
130	1	3	0	-1
139	-2	-3	-1	-1
142	1	0	1	3
144	1	2	-1	2
147	8	9	16	55
148	0	1	-1	0
149	6	7	7	21
150	-1	-2	0	2
153	4	3	2	3
154	-1	-1.5	-1	-1
158	0	-6	-2	
160	-1	0	-1	1
161	1	1	-1	0
169	2	3	3	7
170	2	2	1	-1
174	5	3	2	5
175	3	2	1	0
177	-1	-1	0	1
182	0	2	3	6

【表８－３】

SP番号	6.25 μM % 溶解 細胞 (1h LDH)	12.5 μM % 溶解 細胞 (1h LDH)	25 μM % 溶解 細胞 (1h LDH)	50 μM % 溶解 細胞 (1h LDH)
183	2	1	0	3
190	-1	-1	0	1
196	0	-2	0	3
197	1	-4	-1	-2
203	0	-1	2	2
204	4	3	2	0
211	5	4	3	1
217	2	1	1	2
218	0	-3	-4	1
219	0	0	-1	2
221	3	3	3	11
223	-2	-2	-4	-1
230	0.5	-0.5	0	3
232	6	6	5	5
233	2.5	4.5	3.5	6
237	0	3	7	55
243	4	23	39	64
244	0	1	0	4
245	1	14	11	56
247	0	0	0	4
249	0	0	0	0
254	11	34	60	75
279	6	4	5	6
280	5	4	6	18
284	5	4	5	6
286	0	0	0	0
287	0	6	11	56
316	0	1	0	1
317	0	1	0	0
331	0	0	0	0
335	0	0	0	1
336	0	0	0	0
338	0	0	0	1
340	0	2	0	0
341	0	0	0	0
343	0	1	0	0
347	0	0	0	0
349	0	0	0	0
351	0	0	0	0
353	0	0	0	0
355	0	0	0	0
357	0	0	0	0
359	0	0	0	0
413	5	3	3	3
414	3	3	2	2
415	4	4	2	2

（実施例１４）

ｐ５３　ＧＲＩＰアッセイ

【０５９０】

Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ＊　ＢｉｏＩｍａｇｅ　ｐ５３－ＭＤＭ２　Ｒｅｄｉｓｔｒｉｂｕｔｉｏｎ　Ａｓｓａｙは、薬物化合物への応答または他の刺激において、ＭＤＭ２とのタンパク質相互作用およびＧＦＰタグ化ｐ５３の細胞転移をモニタリングする。組換えＣＨＯ－ｈＩＲ細胞は、増強緑色蛍光タンパク質（ＥＧＦＰ）およびＰＤＥ４Ａ４－ＭＤＭ２（１－１２４）である、ＰＤＥ４Ａ４とＭＤＭ２（１－１２４）との間の融合タンパク質のＣ末端に融合されたヒトｐ５３（１－３１２）を安定して発現する。それらは、ｐ５３とＭＤＭ２との相互作用に対する実験条件の効果を測定するための使用

準備済アッセイ系を提供する。画像化および分析は、ＨＣＳプラットフォームで行うことができる。

【０５９１】

ＣＨＯ－ｈＩＲ細胞を、１％のペニシリン－ストレプトマイシン、０．５ｍｇ／ｍｌのジェネテシン、１ｍｇ／ｍｌのゼオシンおよび１０％のＦＢＳが補充されたＨａｍ’ｓＦ１２培地中で定期的に維持する。細胞を９６ウェルプレート中に１ウェル当たり７０００細胞／１００μＬの密度で、培養培地を使用するアッセイを実行する１８～２４時間前に播種する。翌日、培地を再び新しくし、ＰＤ－１７７を３μＭの最終濃度まで細胞に添加して病巣形成を活性化する。対照ウェルをＰＤ－１７７溶液なしで保持する。ＰＤ－１７７を用いる刺激の２４時間後、細胞をＯｐｔｉ－ＭＥＭ培地で１回洗浄し、ＰＤ－１７７（６μＭ）が補充されたＯｐｔｉ－ＭＥＭ培地５０μＬを細胞に添加する。ペプチドを１０ｍＭのＤＭＳＯ原液から滅菌水中５００μＭの作業用原液に希釈し、さらなる希釈を０．５％ＤＭＳＯ中で行って、ＤＭＳＯの濃度を全試料にわたって一定に保持する。最終の最も高いＤＭＳＯ濃度は０．５％であり、陰性対照として使用される。Ｃａｙｍａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ細胞ベースのアッセイ（－）－ヌトリン－３（１０ｍＭ）を陽性対照として使用する。ペプチドと同じ希釈スキームを使用して、ヌトリンを希釈した。２Ｘ所望濃度５０μＬを適切なウェルに添加して、最終の所望濃度を達成する。細胞を次いで、ペプチドとともに６時間の間３７℃で、加湿された５％のＣＯ２雰囲気中にてインキュベートする。インキュベーション期間後、培地を穏やかに吸引すること、および１ウェル当たり１５０μＬの固定用溶液を２０分間室温で添加することによって、細胞を固定する。固定細胞を、各回１ウェル当たり２００μＬのＰＢＳで４回洗浄する。最後の洗浄の終わりに、１μＭのＨｏｅｃｈｓｔ染色用溶液１００μＬを添加する。密閉プレートを少なくとも３０分間暗所にてインキュベートし、ＰＢＳで洗浄して過剰の染色を除去し、ＰＢＳを各ウェルに添加する。プレートは、４℃で暗所にて最大３日まで貯蔵することができる。ＨｏｅｃｈｓｔおよびＧＦＰ用に１０倍対物レンズ、ＸＦ－１００フィルターセットを使用するＣｅｌｌｏｍｉｃｓ Ａｒｒａｙｓｃａｎ機器上の分子転移モジュールを使用して、ｐ５３／ＭＤＭ２の転移を画像化する。出力パラメーターは、Ｍｅａｎ－ＣｉｒｃＲＩＮＧＡｖｅＩｎｔｅｎＲａｔｉｏ（核および細胞質平均蛍光強度の比（ウェル平均））であった。画像解析のために使用された１ウェル当たり最小許容数の細胞を５００細胞に設定した。

（実施例１５）

ＳＰ３１５、ＳＰ２４９およびＳＰ１５４を使用するＭＣＦ－７乳がん研究

【０５９２】

ＭＣＦ－７乳がん異種移植片モデルにおいて無胸腺マウスにおける腫瘍成長を阻害する際のＳＰ３１５、ＳＰ２４９およびＳＰ１５４の効力を試験するため、異種移植片研究を行った。ＳＰ１５４の点変異（１９位でＦからＡ）である陰性対照ステープルペプチドＳＰ２５２も、１つの群で試験し、このペプチドは、ＳＪＳＡ－１ｉｎ ｖｉｔｒｏ生存率アッセイにおいて活性を示していなかった。徐放９０日の０．７２ｍｇの１７β－エストラジオールペレット（Ｉｎｎｏｖａｔｉｖｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ、Ｓａｒａｓｏｔａ、ＦＬ）を、腫瘍細胞移植の１日前（－１日目）に、首筋の皮下に（ｓｃ）移植した。０日目に、ＭＣＦ－７腫瘍細胞を、雌性ヌード（Ｃｒｌ：ＮＵ－Ｆｏｘｎ１ｎｕ）マウスの側腹部のｓｃに移植した。１８日目に、その結果得られたｓｃ腫瘍を、ノギスを使用して測定して、それらの長さおよび幅を決定し、マウスを秤量した。式（長さ×幅^2）／２を使用して腫瘍サイズを算出し、立方ミリメートル（ｍｍ^3）として表した。８５．３ｍｍ^{3}より小さいまたは４１７．４ｍｍ^{3}より大きい腫瘍を有するマウスを、後続の群形成から除外した。１群当たり１０匹のマウスの１３のマウス群を無作為によって形成することで、群平均腫瘍サイズは本質的に同等であった（群の平均±群の標準偏差＝１８０．７±１７．５ｍｍ^3）。

【０５９３】

ＭＰＥＧ（２Ｋ）－ＤＳＰＥを５０ｍｇ／ｍＬ濃度で１０ｍＭのヒスチジン緩衝生理食

塩水中にｐＨ７で含有するビヒクルに製剤化されたペプチドから、ＳＰ３１５、ＳＰ２４９、ＳＰ１５４およびＳＰ２５２投薬用溶液を調製した。この製剤を研究の持続期間の間１回調製した。このビヒクルを後続の研究においてビヒクル対照として使用した。

【０５９４】

各群を異なる処置レジメンに割り当てた。群１は、ビヒクル陰性対照群として、８ｍＬ／ｋｇ体重で静脈内に（ｉｖ）１週当たり３回１８～３９日目に投与されるビヒクルを受けた。群２および３は、ＳＰ１５４をｉｖ注射としてそれぞれ３０ｍｇ／ｋｇで１週当たり３回または４０ｍｇ／ｋｇで週２回受けた。群４は、６．７ｍｇ／ｋｇのＳＰ２４９をｉｖ注射として１週当たり３回受けた。群５、群６、群７および８群は、ＳＰ３１５を２６．７ｍｇ／ｋｇのｉｖ注射としてそれぞれ１週当たり３回、２０ｍｇ／ｋｇを１週当たり２回、３０ｍｇ／ｋｇを１週当たり２回、または４０ｍｇ／ｋｇを１週当たり２回受けた。群９は、３０ｍｇ／ｋｇのＳＰ２５２をｉｖ注射として１週当たり３回受けた。

【０５９５】

投薬期間中、マウスを秤量し、腫瘍を１週当たり１～２回測定した。腫瘍体積の点における結果は図１５～１８に示されており、ビヒクル群と比較した腫瘍成長阻害、体重変化、および≧２０％の体重減少を有するマウスまたは死亡の数は、表９に示されている。腫瘍成長阻害（ＴＧＩ）を、％ＴＧＩ＝１００－［（$TuVol_{処置－x日目}$－$TuVol_{処置－18日目}$）／（$TuVol_{ビヒクル陰性対照－x日目}$－$TuVol_{ビヒクル陰性対照－18日目}$）＊１００として算出したが、ここで、ｘ＝処置の効果が評価されている日である。ビヒクル陰性対照群である群１は、この腫瘍モデルに対して良好な腫瘍成長率を示した。

【０５９６】

ＳＰ１５４について、４０ｍｇ／ｋｇで週２回投薬された群において、２匹のマウスが処置中に死亡し、この投薬レジメンが忍容性でないことを示した。１週当たり３回３０ｍｇ／ｋｇのＳＰ１５４の投薬レジメンは、良好な忍容性を示し、８４％のＴＧＩを得た。

【０５９７】

ＳＰ２４９について、６．７ｍｇ／ｋｇで１週当たり３回投薬された群において、４匹のマウスが処置中に死亡し、この投薬レジメンが忍容性でないことを示した。

【０５９８】

ＳＰ３１５について使用された全ての投薬レジメンは、良好な忍容性を示し、体重減少または死亡が認められなかった。４０ｍｇ／ｋｇのＳＰ３１５を１週当たり２回投薬することは、最も高いＴＧＩ（９２％）を起こした。１週当たり３回２６．７ｍｇ／ｋｇのＳＰ３１５、１週当たり２回２０ｍｇ／ｋｇ、１週当たり２回３０ｍｇ／ｋｇの投薬レジメンは、それぞれ８６、８２％、および８５％のＴＧＩを起こした。

【０５９９】

ｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイにおいて認識可能な活性を示さないＳＰ１５４の点変異であるＳＰ２５２について、３０ｍｇ／ｋｇで１週当たり３回投薬することは、良好な忍容性を示し、体重減少または死亡が認められなかった。８８％のＴＧＩが３２日目までに認められたが、そのＴＧＩは３９日目までに４１％に低減された。

【０６００】

この実施例からの結果は、図１５～１８に示されており、表９に要約されている。

【表９】

表９

群番号	処置群	BW変化%	≧10%のBW減少の数	≧20%のBW減少または死亡の数	% TGI
1	ビヒクル	+8.6	0/10	0/10	-
2	SP154 30 mg/kg 3x/wk iv	+5.7	0/10	0/10	*84
3	SP154 40 mg/kg 2x/wk iv	該当なし	0/10	2/10 (2匹死亡)	忍容性が示されないレジメン
4	SP249 6.7 mg/kg 3x/wk iv	該当なし	6/10	4/10	忍容性が示されないレジメン
5	SP315 26.7 mg/kg 3x/wk iv	+3.7	0/10	0/10	*86
6	SP315 20 mg/kg 2x/wk iv	+3.9	0/10	0/10	*82
7	SP315 30 mg/kg 2x/wk iv	+8.0	0/10	0/10	*85
8	SP315 40 mg/kg 2x/wk iv	+2.1	0/10	0/10	*92
9	SP252 30 mg/kg 3x/wk iv	+3.3	0/10	0/10	*41

*p ≤ 0.05 Vsビヒクル対照

（実施例１６）

ペプチド模倣大環状分子についての溶解度決定

【０６０１】

ペプチド模倣大環状分子を最初に無希釈Ｎ、Ｎ－ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、３８８４０－１Ｌ－Ｆ）中に溶解させて、２０～１４０ｍｇ／ｍＬの濃度範囲にわたる２０Ｘ原液を作製する。ＤＭＡ原液を２％のＳｏｌｕｔｏｌ－ＨＳ－１５、２５ｍＭのヒスチジン、４５ｍｇ／ｍＬのマンニトールを含有する水性ビヒクル中に２０倍希釈して、５％のＤＭＡ、２％のＳｏｌｕｔｏｌ－ＨＳ－１５、２５ｍＭのヒスチジン、４５ｍｇ／ｍＬのマンニトール中でペプチド模倣大環状分子１～７ｍｇ／ｍｌの最終濃度を得る。最終溶液を反復ピペット操作すること、または軽くボルテックスすることによって穏やかに混合し、次いで、最終溶液を１０分間室温で超音波水浴中にて超音波処理する。次いで、慎重な目視観察をフード光下で７×視覚増幅器（ｖｉｓｕａｌ ａｍｐｌｉｆｉｅｒ）を使用して行って、沈殿物が底にまたは懸濁液として存在するかを決定する。各ペプチド模倣大環状分子について最大溶解度限界を決定する必要に応じて、追加の濃度範囲を試験する。

【０６０２】

この実施例からの結果は、図１９に示されている。

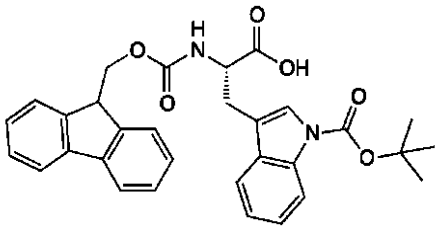
（実施例１７）

Ｂｏｃ－保護アミノ酸を使用するペプチド模倣大環状分子の調製

【０６０３】

「ｉ」位でＲ８アミノ酸および「ｉ＋７」位でＳ５アミノ酸を含むペプチド模倣大環状分子前駆体を、実施例２に記載されている通りに調製した。「ｉ＋３」位のアミノ酸は、固相合成中に組み込まれたＢｏｃ保護トリプトファンであった。具体的には、下記に示されている（および例えば、Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍから市販されている）Ｂｏｃ保護トリプトファンアミノ酸を、固相合成中に使用した：

【化５３】



【０６０４】

開裂ステップおよび脱保護ステップの前にルテニウム触媒を使用して、メタセシスを行った。環化に続いて得られた組成物は、ＨＰＬＣ分析によって、トランスオレフィン（Ｅ立体配置に二重結合を含む「ｉｓｏ２」）を含むクロスリンカーを有するペプチド模倣大環状分子を主に含有すると決定された。予想外にも、ｔｒａｎｓおよびｃｉｓ生成物についてそれぞれ９０：１０の比が観察された。

（実施例１８）

免疫チェックポイントタンパク質発現を低減するか、または免疫チェックポイントタンパク質活性を阻害する能力についてのペプチド模倣大環状分子の試験

【０６０５】

ｐ５３^{WT}である（しかしｐ５３ヌルでない）ＨＣＴ－１１６細胞は、ヌトリン３との投薬への応答において、ｐ５３を上方制御し、ＰＤ－Ｌ１を下方制御する。ＰＤ－Ｌ１に対するｐ５３効果は、ｍｉＲ－３４ａ、ｍｉＲ－３４ｂおよびｍｉＲ－３４ｃの転写によって媒介される。本明細書に記載されているペプチド模倣大環状分子は、がん細胞においてｐ５３レベルを増加させることができる。ｐ５３発現は、ＮＳＣＬＣを有する患者においてＰＤ－Ｌ１と逆に相関し、ＰＤ－Ｌ１発現は、ｐ５３^{WT}と比較して変異体ｐ５３を有する患者においてより高い。低いＰＤ－Ｌ１発現および高いｐ５３発現を有する患者は、高いＰＤ－Ｌ１発現および低いｐ５３発現を有する患者と比較して、より良好な生存を有する。ｐ５３はＰＤ－Ｌ１を制御し、ｍｉＲ－３４ファミリーはＰＤ－Ｌ１を直接阻止することによってＰＤ－Ｌ１発現を下方制御する。さらに、ｍｉＲ－３４ａの治療的送達は、ｉｎ　ｖｉｖｏでＰＤ－Ｌ１を阻止し、ｍｉＲ－３４ａの治療的送達は、単独でまたはＸＲＴとの組合せにおいて、ＣＤ８＋Ｔ細胞を増加させる。ｍｉＲ－３４ａの治療的送達はまた、腫瘍成長遅延を促進するＩＦＮ－γも増加させる。ｍｉＲ－３４ａは、ｐ５３によって直接トランス活性化されて、腫瘍免疫回避を含めて、がんにおけるいくつかの経路を制御する。

【０６０６】

ペプチド模倣大環状分子がＰＤ－Ｌ１活性または発現を軽減することができるかどうかを決定するために、アッセイを行った。簡潔には、ＨＣＴ－１１６ｐ５３$^{+/+}$細胞およびＨＣＴ－１１６ｐ５３$^{-/-}$細胞を、図２２に示されている通り、ＤＭＳＯまたは１０μＭのＳＰもしくは２０μＭのＳＰで処置した。図２２に示されている通り、ＳＰ処置は、ＨＣＴ－１１６ｐ５３$^{+/+}$細胞においてＰＤ－Ｌ１発現の減少に至ったが、ＨＣＴ－１１６ｐ５３$^{-/-}$細胞には至らなかった。同様のアッセイを、より高いレベルのＰＤ－Ｌ１を発現する細胞株、例えばＡ５４９細胞、Ｈ４６０細胞、および同系マウス細胞株において行う。

【０６０７】

ペプチド模倣大環状分子がｍｉＲ－３４ａを介してＰＤ－Ｌ１活性または発現を軽減して、腫瘍に対する免疫応答を増強することができるかどうかを決定するために、アッセイを行う。本発明のペプチド模倣大環状分子が抗ＰＤ－１および／または抗ＰＤ－Ｌ１薬剤（細胞の周期停止およびアポトーシスの付加利益を有する）の免疫増強効果を模倣するかどうかを決定するために、アッセイを行う。簡潔には、異なる系譜ＭＣＦ－７（乳房）、ＨＣＴ－１１６（大腸）、ＭＶ４－１１（白血病）、ＤＯＨＨ２およびＡ３７５（メラノーマ）からのがん細胞に、ペプチド模倣大環状分子を投薬する。これらの細胞株および他

は、高レベルのＰＤ－Ｌ１発現を有する細胞株および低レベルのＰＤ－Ｌ１発現を有する他を含むように選択される。ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１およびｍｉＲ－３４ａ（ならびに対照としてのｐ５３およびｐ２１）のタンパク質およびｍＲＮＡのレベルにおける変化を、例えばフローサイトメトリーを使用して測定する。フローサイトメトリー測定と平行してＦｌｏｗＭｅｔｒｉｃによって採取された試料におけるｍｉＲ－３４ａ、ｍｉＲ－３４ｂおよび／またはｍｉＲ－３４ｃのレベルを定量化するために、ＲＴ－ＰＣＲアッセイを行う。完全な用量応答曲線を投薬の２４時間後、４８時間後および７２時間後にとる。追加として、アポトーシス測定を平行して行う。

（実施例１９）

ＷＳＴ－１細胞増殖アッセイ

【０６０８】

ヒト腫瘍細胞株ＭＣＦ－７およびＭＯＬＴ－３をアメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション（ＡＴＣＣ）から得て、ＥＭＥＭおよびＲＰＭＩ１６４０中でそれぞれ成長させた。全ての培地に、１０％（ｖ／ｖ）のウシ胎児血清、１００単位のペニシリンおよび１００μｇ／ｍｌのストレプトマイシンを３７℃および５％のCO_2で補充した。投薬の前に、ＭＣＦ－７細胞を無血清培地に切り換え、３７℃で終夜成長させた。

【０６０９】

アッセイの１日前に、細胞をトリプシン処理し、カウントし、所定の密度で９６ウェルプレート中に以下の通りに播種した：ＭＣＦ－７、５０００細胞／ウェル／２００μｌ；ＭＯＬＴ－３、３０，０００細胞／ウェル／２００μｌ。細胞にＡｉｌｅｒｏｎペプチド１、パルボシクリブ、エベロリムス、フルベストラント、またはロミデプシンを単独でもしくはＡｉｌｅｒｏｎペプチド１との組合せで投薬し、3日間から5日間インキュベートした。ＭＴＴアッセイのＷＳＴ－１バリアント（ＷＳＴ－１　ｖａｒｉａｎｔ）を使用して、製造者のプロトコルに従って細胞生存率を測定した。ＷＳＴ－１は、細胞を死滅させることなく細胞生存率を検査するために使用することができる細胞不透過性のスルホン化テトラゾリウム塩である。結果は、図２３（ＭＣＦ－７細胞、処置なし）、図２４Ａおよび２４Ｂ（ＭＣＦ－７またはＭＯＬＴ－３細胞、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１）、図２５Ａ（フルベストラント）および２５Ｂ（エベロリムス）、図２６、２７Ａ、２７Ｂ、２８Ａ、および２８Ｂ（フルベストラント）、図２９、３０Ａ、３０Ｂ、３１Ａ、および３１Ｂ（エベロリムス）、図３２、３３Ａ、３３Ｂ、３４Ａ、３４Ｂ、および３４Ｃ（ロミデプシン）、および図３５、３６Ａ、３６Ｂ、３７Ａ、および３４Ｂ（パルボシクリブ）で見ることができる。

（実施例２０）

Ｂ－Ｒａｆ－変異体メラノーマ細胞株Ａ３７５およびＭｅｌ－Ｈｏ（Ｖ６００Ｅ）にはあるがＭｅｌ－Ｊｕｓｏ（Ｈ－＆Ｎ－Ｒａｓ変異、ＣＯＳＭＩＣ）にはない、ＰＬＸ４０３２と本開示のペプチド模倣大環状分子との間の相乗作用

【０６１０】

本開示の代表的なペプチド模倣大環状分子（９５０～９７５ｍ／ｅの観測質量を有するｐ５３炭化水素架橋ポリペプチド大環状分子）および市販されている標的化剤ＰＬＸ４０３２　ＢＲＡＦ阻害剤の組合せを、様々な薬物用量で試験した。Ａ３７５細胞に対するＡｉｌｅｒｏｎペプチド１のEC_{50}は７０ｎＭであると決定した。図２０に見られる通り、ペプチド模倣大環状分子は、Ｂ－Ｒａｆ－変異体メラノーマ細胞株Ａ３７５におけるＰＬＸ４０３２との相乗作用を呈した。図２１に見られる通り、ペプチド模倣大環状分子は、Ｍｅｌ－Ｈｏ（Ｖ６００Ｅ）においてＰＬＸ４０３２との相乗作用も呈したが、Ｍｅｌ－Ｊｕｓｏ（Ｈ－＆Ｎ－Ｒａｓ変異、ＣＯＳＭＩＣ）においては呈しなかった。

（実施例２１）

ＭＣＦ－７乳がん細胞株におけるフルベストラント（ｆｌｕｖｅｓｔａｎｔ）と本開示のペプチド模倣大環状分子との間の相乗作用

【０６１１】

本開示の代表的なペプチド模倣大環状分子（９５０～９７５ｍ／ｅの観測質量を有する

ｐ５３炭化水素架橋ポリペプチド大環状分子）および市販されている標的化剤フルベストラントの組合せを、様々な薬物用量で試験した。最初に、様々なＭＣＦ－７細胞数を平板培養し、３～７日後に評価して、平板培養されるべき細胞の最適な数および処置持続期間を決定した（図２３）。次に、細胞の最適な数を平板培養し、様々な濃度のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１でまたは様々な濃度のフルベストラント単独で処置した。処置を開始した３～７日後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価した（図２４Ａおよび２６）。ペプチド模倣大環状分子のＩＣ$_{50}$周辺のいくつかの濃度およびフルベストラントのＩＣ$_{50}$周辺のいくつかの濃度を次いで決定した。

【表１０】

	IC_{50} (nM)
FUL	0.768
FUL+0.13 μM Aileron ペプチド 1	0.4428
FUL+0.4 μM Aileron ペプチド 1	0.2609
FUL+1.2 μM Aileron ペプチド 1	0.2621

【０６１２】

ＭＣＦ－７細胞に対するＡｉｌｅｒｏｎペプチド１のＥＣ$_{50}$は４１０ｎＭであると決定した。これらの選択濃度をＭＣＦ－７細胞で、フルベストラントとの組合せにおけるＡｉｌｅｒｏｎペプチド１について試験した。ＭＣＦ－７細胞の最適な数を平板培養し、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１およびフルベストラントの組合せで処置した。Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１をフルベストラントと同時に細胞に添加した。同時処置を開始した３～７日後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価した（図２５、２７および２８）。図２６に見られる通り、フルベストラントは、ＭＣＦ－７乳がん細胞増殖を阻害し、単剤として細胞死滅を制限した。しかしながら、図２５、２７および２８において見られる通り、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１は、ＭＣＦ－７乳がん細胞株においてフルベストラントとの相乗作用を呈した。ＣｏｍｐｕＳｙｎソフトウェアを使用して、組合せインデックス（ＣＩ）値を算出した。データをｌｏｇ（ＣＩ）として表した。ＣＩ値：０～０．１、非常に強い相乗作用；０．１～０．３、強い相乗作用；０．３～０．７、相乗作用；０．７～０．８５、中程度の相乗作用；０．８５～０．９０、軽度の相乗作用；０．９０～１．１０、ほぼ相加的；１．１０～１．２０、軽度の拮抗作用；１．２０～１．４５、中程度の拮抗作用；１．４５～３．３、拮抗作用；３．３～１０、強い拮抗作用；１０、非常に強い拮抗作用。

【０６１３】

例示的な協同性インデックス算出は、下記の表に示されている：

【表１１－１】

Aileronペプチド1用量 (μM)	フルベストラント用量 (nM)	効果	CI
0.001	3.0	0.323	0.14159
0.003	3.0	0.402	0.09317
0.01	3.0	0.418	0.10712
0.03	3.0	0.482	0.12223
0.1	3.0	0.588	0.17027
0.3	3.0	0.644	0.34356
1.0	3.0	0.709	0.77439
3.0	3.0	0.755	1.74401
10.0	3.0	0.901	1.62697
30.0	3.0	0.92	3.70727
0.001	10.0	0.429	0.23789
0.003	10.0	0.414	0.26661
0.01	10.0	0.466	0.21426
0.03	10.0	0.519	0.19805
0.1	10.0	0.594	0.22753
0.3	10.0	0.701	0.28387
1.0	10.0	0.737	0.68105
3.0	10.0	0.786	1.43567

【表１１－２】

10.0	10.0	0.911	1.42122
30.0	10.0	0.946	2.26507
0.001	30.0	0.43	0.70343
0.003	30.0	0.418	0.76190
0.01	30.0	0.443	0.67686
0.03	30.0	0.478	0.60025
0.1	30.0	0.586	0.42426
0.3	30.0	0.6	0.66109
1.0	30.0	0.718	0.84264
3.0	30.0	0.758	1.79040
10.0	30.0	0.897	1.73116
30.0	30.0	0.917	3.89829
0.13	0.03	0.269	0.90978
0.13	0.1	0.321	0.68139
0.13	0.3	0.486	0.30536
0.13	1.0	0.552	0.23162
0.13	3.0	0.63	0.17212
0.13	10.0	0.61	0.24727
0.13	30.0	0.611	0.40656
0.13	100.0	0.594	1.07046
0.13	300.0	0.58	3.09815
0.13	900.0	0.627	6.70074
0.4	0.03	0.492	0.89889
0.4	0.1	0.524	0.77451
0.4	0.3	0.58	0.59564
0.4	1.0	0.666	0.39101
0.4	3.0	0.675	0.38341
0.4	10.0	0.693	0.38057
0.4	30.0	0.685	0.49815
0.4	100.0	0.66	0.98770
0.4	300.0	0.679	1.92173
0.4	900.0	0.667	5.45686

（実施例２２）

ＭＣＦ－７乳がん細胞株におけるエベロリムスと本開示のペプチド模倣大環状分子との間の相乗作用

【０６１４】

本開示の代表的なペプチド模倣大環状分子（９５０～９７５ｍ／ｅの観測質量を有するｐ５３炭化水素架橋ポリペプチド大環状分子）および市販されている標的化剤エベロリム

スの組合せを様々な薬物用量で試験した。最初に、様々なＭＣＦ－７細胞数を平板培養し、３～７日後に評価して、平板培養するべき細胞の最適な数および処置持続期間を決定した（図２３）。次に、細胞の最適な数を平板培養し、様々な濃度のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１でまたは様々な濃度のエベロリムス単独で処置した。処置を開始した３～７日後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価した（図２４Ａおよび２９）。ペプチド模倣大環状分子のIC_{50}周辺のいくつかの濃度およびエベロリムスのIC_{50}周辺のいくつかの濃度を次いで決定した。ＭＣＦ－７細胞に対するＡｉｌｅｒｏｎペプチド１のEC_{50}は４１０ｎＭであると決定した。これらの選択濃度をＭＣＦ－７細胞でエベロリムスとの組合せにおけるＡｉｌｅｒｏｎペプチド１について試験した。ＭＣＦ－７細胞の最適な数を平板培養し、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１およびエベロリムスの組合せで処置した。Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１をエベロリムスと同時に細胞に添加した。同時処置を開始した３～７日後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価した（図２５、３０および３１）。図２９に見られる通り、エベロリムスは、ＭＣＦ－７乳がん細胞増殖を阻害し、単剤として細胞死滅を制限した。しかしながら、図２５、３０および３１において見られる通り、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１は、ＭＣＦ－７乳がん細胞株においてエベロリムスとの相乗作用を呈した。

【０６１５】

例示的な協同性インデックス算出は、下記の表に示されている：

【表１２－１】

Aileronペプチド1用量 (μM)	エベロリムス用量 (μM)	効果	CI
0.001	0.001	0.363	0.46998
0.003	0.001	0.365	0.45978
0.01	0.001	0.406	0.23282
0.03	0.001	0.429	0.21862
0.1	0.001	0.516	0.22558
0.3	0.001	0.703	0.23698
1.0	0.001	0.811	0.39235
3.0	0.001	0.864	0.74302
10.0	0.001	0.952	0.65211
30.0	0.001	0.964	1.37599
0.001	0.003	0.469	0.18255
0.003	0.003	0.495	0.11727
0.01	0.003	0.508	0.10758
0.03	0.003	0.557	0.08415
0.1	0.003	0.609	0.14138
0.3	0.003	0.722	0.21318

【表１２－２】

1.0	0.003	0.819	0.36874
3.0	0.003	0.871	0.69183
10.0	0.003	0.945	0.77158
30.0	0.003	0.952	1.95633
0.001	0.01	0.524	0.21623
0.003	0.01	0.537	0.17334
0.01	0.01	0.525	0.22955
0.03	0.01	0.554	0.17216
0.1	0.01	0.623	0.15213
0.3	0.01	0.716	0.22398
1.0	0.01	0.799	0.42963
3.0	0.01	0.854	0.81864
10.0	0.01	0.933	0.98709
30.0	0.01	0.953	1.90630
0.001	0.1	0.515	2.53851
0.003	0.1	0.541	1.56244
0.01	0.1	0.522	2.24431
0.03	0.1	0.563	1.07533
0.1	0.1	0.645	0.31323
0.3	0.1	0.735	0.22476
1.0	0.1	0.783	0.48900
3.0	0.1	0.844	0.89820
10.0	0.1	0.909	1.45716
30.0	0.1	0.925	3.41419
0.13	0.0001	0.477	0.31844
0.13	0.0003	0.548	0.22849
0.13	0.001	0.567	0.21454
0.13	0.003	0.626	0.16282
0.13	0.01	0.673	0.13216
0.13	0.03	0.699	0.12434
0.13	0.1	0.717	0.13805
0.13	0.3	0.743	0.15137
0.13	1.0	0.762	0.21739
0.13	3.0	0.789	0.27115

【表１２－３】

0.4	0.0001	0.633	0.45701
0.4	0.0003	0.664	0.38983
0.4	0.001	0.673	0.37246
0.4	0.003	0.723	0.28218
0.4	0.01	0.74	0.25644
0.4	0.03	0.746	0.25127
0.4	0.1	0.76	0.23938
0.4	0.3	0.8	0.18580
0.4	1.0	0.804	0.21110
0.4	3.0	0.828	0.20196
1.2	0.0001	0.703	0.94557
1.2	0.0003	0.746	0.73428
1.2	0.001	0.768	0.63825
1.2	0.003	0.783	0.57706
1.2	0.01	0.798	0.51924
1.2	0.03	0.798	0.52033
1.2	0.1	0.816	0.45611
1.2	0.3	0.832	0.40364
1.2	1.0	0.814	0.49378
1.2	3.0	0.845	0.39182

【０６１６】

分析をＣｈｏｕら、Ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｅ Ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ、２２巻：２７～５５頁（１９８４年）およびＺｈａｎｇら、Ａｍ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．、６巻：９７～１０４頁（２０１６年）に従って行った。ＣｏｍｐｕＳｙｎソフトウェアを使用して、組合せインデックス（ＣＩ）値を算出した。データをｌｏｇ（ＣＩ）として表した。ＣＩ値：０～０．１、非常に強い相乗作用；０．１～０．３、強い相乗作用；０．３～０．７、相乗作用；０．７～０．８５、中程度の相乗作用；０．８５～０．９０、軽度の相乗作用；０．９０～１．１０、ほぼ相加的；１．１０～１．２０、軽度の拮抗作用；１．２０～１．４５、中程度の拮抗作用；１．４５～３．３、拮抗作用；３．３～１０、強い拮抗作用；１０、非常に強い拮抗作用。

（実施例２３）

ヒトＭＯＬＴ－３Ｔ－リンパ系細胞株におけるロミデプシンおよび本開示のペプチド模倣大環状分子を用いる処置

【０６１７】

Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１および市販されている標的化剤ロミデプシンの組合せを様々な薬物用量で試験した。最初に、様々なＭＯＬＴ－３細胞数を平板培養し、３～７日後に評価して、平板培養するべき細胞の最適な数および処置持続期間を決定した。次に、細胞の最適な数を平板培養し、様々な濃度のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１でまたは様々な濃度のロミデプシン単独で処置した。処置を開始した３～７日後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価した（図２４Ｂおよび３２）。ペプチド模倣大環状分子のＩＣ$_{50}$周辺のいくつかの濃度およびロミデプシンのＩＣ$_{50}$周辺のいくつかの濃度を次いで決定した。

【表１３】

	IC_{50} (μM)
Aileron ペプチド 1	0.088
Aileron ペプチド 1+0.5 nM ロミデプシン	0.1014
Aileron ペプチド 1+1.5 nM ロミデプシン	0.038
Aileron ペプチド 1+3 nM ロミデプシン	0.028

【０６１８】

ＭＯＬＴ－３細胞に対するＡｉｌｅｒｏｎペプチド１のＥＣ$_{50}$は２１０ｎＭであると決定した。これらの選択濃度をＭＯＬＴ－３細胞でロミデプシンとの組合せにおけるペプチド模倣大環状分子について試験した。ＭＯＬＴ－３細胞の最適な数を平板培養し、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１およびロミデプシンの組合せで処置した。Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１をロミデプシンの添加の２時間前に細胞に添加した。逐次的な処置を開始した３～７日後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価した（図３３および３４）。

（実施例２４）

ＭＣＦ－７乳がん細胞株においてパルボシクリブおよび本開示のペプチド模倣大環状分子を用いる処置

【０６１９】

Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１および市販されている標的化剤パルボシクリブの組合せを様々な薬物用量で試験した。最初に、様々なＭＣＦ－７細胞数を平板培養し、３～７日後に評価して、平板培養するべき細胞の最適な数および処置持続期間を決定した（図２３）。次に、細胞の最適な数を平板培養し、様々な濃度のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１でまたは様々な濃度のパルボシクリブ単独で処置した。処置を開始した３～７日後または１２０時間後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価した（図２４Ａおよび３５）。ペプチド模倣大環状分子のＩＣ$_{50}$周辺のいくつかの濃度およびパルボシクリブのＩＣ$_{50}$周辺のいくつかの濃度を次いで決定した。ＭＣＦ－７細胞に対するＡｉｌｅｒｏｎペプチド１のＥＣ$_{50}$は４１０ｎＭであると決定した。これらの選択濃度をＭＣＦ－７細胞でパルボシクリブとの組合せにおけるＡｉｌｅｒｏｎペプチド１について試験した。ＭＣＦ－７細胞の最適な数を平板培養し、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１およびパルボシクリブの組合せで処置した。Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１を細胞にパルボシクリブと同時に添加した。同時処置を開始した３～７日後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価した（図３６および３７）。

【０６２０】

例示的な協同性インデックス算出は、下記の表に示されている：

【表１４】

Aileronペプチド1用量 (μM)	パルボシクリブ用量 (μM)	効果	CI
0.001	0.3	0.178	0.59570
0.003	0.3	0.184	0.59898
0.01	0.3	0.223	0.54530
0.03	0.3	0.25	0.62998
0.1	0.3	0.325	0.79278
0.3	0.3	0.532	0.68885
1.0	0.3	0.65	1.13080
3.0	0.3	0.743	1.92593
10.0	0.3	0.924	1.17267
30.0	0.3	0.945	2.32597
0.4	0.001	0.585	0.57898
0.4	0.003	0.553	0.67550
0.4	0.01	0.55	0.68802
0.4	0.03	0.545	0.71276
0.4	0.1	0.556	0.70459
0.4	0.3	0.608	0.61579
0.4	1.0	0.592	0.90805
0.4	3.0	0.614	1.46501
0.4	10.0	0.698	2.61449
0.4	30.0	0.999	0.02893

【０６２１】

処置を開始した後に、細胞を生存率についてＣｙＱＵＡＮＴ方法を使用しても評価した（図７８Ａおよび７９Ａ）。同時処置を開始した後に、細胞を生存率についてＣｙＱＵＡＮＴ方法を使用して評価した（図７８Ｂおよび７９Ｂ）。分析をＣｈｏｕら、Ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｅ Ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ、２２巻：２７～５５頁（１９８４年）およびＺｈａｎｇら、Ａｍ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．、６巻：９７～１０４頁（２０１６年）に従って行った。ＣｏｍｐｕＳｙｎソフトウェアを使用して、組合せインデックス（ＣＩ）値を算出した。データをｌｏｇ（ＣＩ）として表した。ＣＩ値：０～０．１、非常に強い相乗作用；０．１～０．３、強い相乗作用；０．３～０．７、相乗作用；０．７～０．８５、中程度の相乗作用；０．８５～０．９０、軽度の相乗作用；０．９０～１．１０、ほぼ相加的；１．１０～１．２０、軽度の拮抗作用；１．２０～１．４５、中程度の拮抗作用；１．４５～３．３、拮抗作用；３．３～１０、強い拮抗作用；１０、非常に強い拮抗作用。

（実施例２５）

ＤＯＨＨ－２ヒトリンパ腫Ｂ細胞株においてデキサメタゾンおよび本開示のペプチド模倣大環状分子を用いる処置

【０６２２】

本開示の１つまたは複数の代表的なペプチド模倣大環状分子および市販されている標的化剤デキサメタゾンの組合せを、様々な薬物用量で試験する。最初に、様々なＤＯＨＨ－２細胞数を平板培養し、３～７日後に評価して、平板培養するべき細胞の最適な数および

処置持続期間を決定する。次に、細胞の最適な数を平板培養し、様々な濃度の本開示の代表的なペプチド模倣大環状分子でまたは様々な濃度のデキサメタゾン単独で処置する。処置を開始した３～７日後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価する。ペプチド模倣大環状分子のＩＣ$_{50}$周辺のいくつかの濃度およびデキサメタゾンのＩＣ$_{50}$周辺のいくつかの濃度を次いで決定する。ＤＯＨＨ－２細胞に対するＡｉｌｅｒｏｎペプチド１のＥＣ$_{50}$は６０ｎＭであると決定した。これらの選択濃度をＤＯＨＨ－２細胞でデキサメタゾンとの組合せにおけるペプチド模倣大環状分子について試験する。ＤＯＨＨ－２細胞の最適な数を平板培養し、本開示の代表的なペプチド模倣大環状分子およびデキサメタゾンの組合せで処置する。一部の場合において、ペプチド模倣大環状分子をデキサメタゾンと同時に細胞に添加する。一部の場合において、ペプチド模倣大環状分子をデキサメタゾンの添加前に細胞に添加する。一部の場合において、ペプチド模倣大環状分子をデキサメタゾンの添加後に細胞に添加する。同時または逐次の処置を開始した３～７日後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価する。

（実施例２６）

Ａ３７５ヒトメラノーマ細胞株においてトラメチニブおよび本開示のペプチド模倣大環状分子を用いる処置

【０６２３】

本開示の１つまたは複数の代表的なペプチド模倣大環状分子および市販されている標的化剤トラメチニブの組合せを、様々な薬物用量で試験する。最初に、様々なＡ３７５細胞数を平板培養し、３～７日後に評価して、平板培養するべき細胞の最適な数および処置持続期間を決定する。次に、細胞の最適な数を平板培養し、様々な濃度の本開示の代表的なペプチド模倣大環状分子でまたは様々な濃度のトラメチニブ単独で処置する。処置を開始した３～７日後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価する。ペプチド模倣大環状分子のＩＣ$_{50}$周辺のいくつかの濃度およびトラメチニブのＩＣ$_{50}$周辺のいくつかの濃度を次いで決定する。Ａ３７５細胞に対するＡｉｌｅｒｏｎペプチド１のＥＣ$_{50}$は７０ｎＭであると決定した。これらの選択濃度をＡ３７５細胞でトラメチニブとの組合せにおけるペプチド模倣大環状分子について試験する。Ａ３７５細胞の最適な数を平板培養し、本開示の代表的なペプチド模倣大環状分子およびトラメチニブの組合せで処置する。一部の場合において、ペプチド模倣大環状分子をトラメチニブと同時に細胞に添加する。一部の場合において、ペプチド模倣大環状分子をトラメチニブの添加前に細胞に添加する。一部の場合において、ペプチド模倣大環状分子をトラメチニブの添加後に細胞に添加する。同時または逐次の処置を開始した３～７日後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価する。

（実施例２７）

ＤＯＨＨ－２ヒトリンパ腫Ｂ細胞株においてリツキシマブおよび本開示のペプチド模倣大環状分子を用いる処置

【０６２４】

本開示の１つまたは複数の代表的なペプチド模倣大環状分子および市販されている標的化剤リツキシマブの組合せを、様々な薬物用量で試験した。最初に、様々なＤＯＨＨ－２細胞数を平板培養し、３～７日後に評価して、平板培養するべき細胞の最適な数および処置持続期間を決定した。次に、細胞の最適な数を平板培養し、様々な濃度の本開示の代表的なペプチド模倣大環状分子でまたは様々な濃度のリツキシマブ単独で処置した。処置を開始した３～７日後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価した。ペプチド模倣大環状分子のＩＣ$_{50}$周辺のいくつかの濃度およびリツキシマブのＩＣ$_{50}$周辺のいくつかの濃度を次いで決定した。ＤＯＨＨ－２細胞に対するＡｉｌｅｒｏｎペプチド１のＥＣ$_{50}$は６０ｎＭであると決定した。これらの選択濃度をＤＯＨＨ－２細胞でリツキシマブとの組合せにおけるペプチド模倣大環状分子について試験した。ＤＯＨＨ－２細胞の最適な数を平板培養し、本開示の代表的なペプチド模倣大環状分子およびリツキシマブの組合せで処置した。一部の場合において、ペプチド模倣大環

状分子をリツキシマブと同時に細胞に添加した。一部の場合において、ペプチド模倣大環状分子をリツキシマブの添加前に細胞に添加した。一部の場合において、ペプチド模倣大環状分子をリツキシマブの添加後に細胞に添加した。同時または逐次の処置を開始した３～７日後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価した。

（実施例２８）

ＤＯＨＨ－２ヒトリンパ腫Ｂ細胞株においてオビヌツズマブおよび本開示のペプチド模倣大環状分子を用いる処置

【０６２５】

本開示の１つまたは複数の代表的なペプチド模倣大環状分子および市販されている標的化剤オビヌツズマブの組合せを、様々な薬物用量で試験する。最初に、様々なＤＯＨＨ－２細胞数を平板培養し、３～７日後に評価して、平板培養するべき細胞の最適な数および処置持続期間を決定する。次に、細胞の最適な数を平板培養し、様々な濃度の本開示の代表的なペプチド模倣大環状分子でまたは様々な濃度のオビヌツズマブ単独で処置する。処置を開始した３～７日後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価する。ペプチド模倣大環状分子のIC_{50}周辺のいくつかの濃度およびオビヌツズマブのIC_{50}周辺のいくつかの濃度を次いで決定する。ＤＯＨＨ－２細胞に対するＡｉｌｅｒｏｎペプチド１のEC_{50}は６０ｎＭであると決定した。これらの選択濃度をＤＯＨＨ－２細胞でオビヌツズマブとの組合せにおけるペプチド模倣大環状分子について試験する。ＤＯＨＨ－２細胞の最適な数を平板培養し、本開示の代表的なペプチド模倣大環状分子およびオビヌツズマブの組合せで処置する。一部の場合において、ペプチド模倣大環状分子をオビヌツズマブと同時に細胞に添加する。一部の場合において、ペプチド模倣大環状分子をオビヌツズマブの添加前に細胞に添加する。一部の場合において、ペプチド模倣大環状分子をオビヌツズマブの添加後に細胞に添加する。同時または逐次の処置を開始した３～７日後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価する。

（実施例２９）

Ａ３７５ヒトメラノーマ細胞株においてダブラフェニブおよび本開示のペプチド模倣大環状分子を用いる処置

【０６２６】

本開示の１つまたは複数の代表的なペプチド模倣大環状分子および市販されている標的化剤ダブラフェニブの組合せを、様々な薬物用量で試験する。最初に、様々なＡ３７５細胞数を平板培養し、３～７日後に評価して、平板培養するべき細胞の最適な数および処置持続期間を決定する。次に、細胞の最適な数を平板培養し、様々な濃度の本開示の代表的なペプチド模倣大環状分子でまたは様々な濃度のダブラフェニブ単独で処置する。処置を開始した３～７日後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価する。ペプチド模倣大環状分子のIC_{50}周辺のいくつかの濃度およびダブラフェニブのIC_{50}周辺のいくつかの濃度を次いで決定する。Ａ３７５細胞に対するＡｉｌｅｒｏｎペプチド１のEC_{50}は７０ｎＭであると決定した。これらの選択濃度をＡ３７５細胞でダブラフェニブとの組合せにおけるペプチド模倣大環状分子について試験する。Ａ３７５細胞の最適な数を平板培養し、本開示の代表的なペプチド模倣大環状分子およびダブラフェニブの組合せで処置する。一部の場合において、ペプチド模倣大環状分子をダブラフェニブと同時に細胞に添加する。一部の場合において、ペプチド模倣大環状分子をダブラフェニブの添加前に細胞に添加する。一部の場合において、ペプチド模倣大環状分子をダブラフェニブの添加後に細胞に添加する。同時または逐次の処置を開始した３～７日後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価する。

（実施例３０）

Ａ３７５ヒトメラノーマ細胞株においてベムラフェニブおよび本開示のペプチド模倣大環状分子を用いる処置

【０６２７】
本開示の１つまたは複数の代表的なペプチド模倣大環状分子および市販されている標的化剤ベムラフェニブの組合せを、様々な薬物用量で試験する。最初に、様々なＡ３７５細胞数を平板培養し、３～７日後に評価して、平板培養するべき細胞の最適な数および処置持続期間を決定する。次に、細胞の最適な数を平板培養し、様々な濃度の本開示の代表的なペプチド模倣大環状分子でまたは様々な濃度のベムラフェニブ単独で処置する。処置を開始した３～７日後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価する。ペプチド模倣大環状分子のＩＣ$_{50}$周辺のいくつかの濃度およびベムラフェニブのＩＣ$_{50}$周辺のいくつかの濃度を次いで決定する。Ａ３７５細胞に対するＡｉｌｅｒｏｎペプチド１のＥＣ$_{50}$は７０ｎＭであると決定した。これらの選択濃度をＡ３７５細胞でベムラフェニブとの組合せにおけるペプチド模倣大環状分子について試験する。Ａ３７５細胞の最適な数を平板培養し、本開示の代表的なペプチド模倣大環状分子およびベムラフェニブの組合せで処置する。一部の場合において、ペプチド模倣大環状分子をベムラフェニブと同時に細胞に添加する。一部の場合において、ペプチド模倣大環状分子をベムラフェニブの添加前に細胞に添加する。一部の場合において、ペプチド模倣大環状分子をベムラフェニブの添加後に細胞に添加する。同時または逐次の処置を開始した３～７日後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価する。

（実施例３１）
Ａ３７５ヒトメラノーマ細胞株においてダブラフェニブ、ベムラフェニブおよび本開示のペプチド模倣大環状分子を用いる処置

【０６２８】
本開示の１つまたは複数の代表的なペプチド模倣大環状分子ならびに市販されている標的化剤ダブラフェニブおよびベムラフェニブの組合せを、様々な薬物用量で試験する。最初に、様々なＡ３７５細胞数を平板培養し、３～７日後に評価して、平板培養される細胞の最適な数および処置持続期間を決定する。次に、細胞の最適な数を平板培養し、様々な濃度の本開示の代表的なペプチド模倣大環状分子で、または様々な濃度のベムラフェニブ単独で、もしくは様々な濃度のダブラフェニブ単独で処置する。処置を開始した３～７日後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価する。ペプチド模倣大環状分子のＩＣ$_{50}$周辺のいくつかの濃度ならびにダブラフェニブおよびベムラフェニブのＩＣ$_{50}$周辺のいくつかの濃度を次いで決定する。Ａ３７５細胞に対するＡｉｌｅｒｏｎペプチド１のＥＣ$_{50}$は７０ｎＭであると決定する。これらの選択濃度をＡ３７５細胞でダブラフェニブおよびベムラフェニブとの組合せにおけるペプチド模倣大環状分子について試験する。Ａ３７５細胞の最適な数を平板培養し、本開示の代表的なペプチド模倣大環状分子ならびにダブラフェニブおよびベムラフェニブの組合せで処置する。一部の場合において、ペプチド模倣大環状分子をダブラフェニブおよびベムラフェニブと同時に細胞に添加する。一部の場合において、ペプチド模倣大環状分子をダブラフェニブおよびベムラフェニブの添加前に細胞に添加する。一部の場合において、ペプチド模倣大環状分子をダブラフェニブおよびベムラフェニブの添加後に細胞に添加する。同時または逐次の処置を開始した３～７日後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価する。

（実施例３２）
ＭＶ４－１１白血病がん細胞株において本開示のペプチド模倣大環状分子とともにシタラビン（Ａｒａ－Ｃ）、アザシチジン、デシタビンおよびミドスタウリンを用いる処置。

【０６２９】
Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１（ＡＰ１）ならびに市販されているＡｒａ－Ｃ（図３８Ａ）、アザシチジン（図３９Ａ）、デシタビン（図４０Ａ）およびミドスタウリン（図４１Ａ）の組合せを、様々な薬物用量で試験した。最初に、様々なＭＶ４－１１細胞数を平板培養し、３～７日後に評価して、平板培養するべき細胞の最適な数および処置持続期間を決定した。

【０６３０】
次に、細胞の最適な数を平板培養し、様々な濃度のＡＰ１でまたは様々な濃度のＡｒａ－Ｃ、アザシチジン、デシタビンまたはミドスタウリン単独で処置した。処置を開始した３～７日後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価した。Ａｒａ－Ｃ（図３８Ｂ）、アザシチジン（図３９Ｂ）、デシタビン（図４０Ｂ）またはミドスタウリン（図４１Ｂ）との組合せにおけるＡＰ１。全てが相補的ｉｎ　ｖｉｔｒｏ抗がん活性を示した。Ａｒａ－Ｃ、アザシチジン、デシタビンまたはミドスタウリンとの組合せは、がん細胞増殖および細胞死滅のＡＰ１阻害を増強した。
【０６３１】
薬物組合せインデックスプロットを使用して、各組合せ処置の相乗的、相加的または拮抗的な特性を評価した。Ａｒａ－ＣおよびＡＰ１組合せの抗増殖効果は主に、ある程度の相乗作用と相加的であった（図３８Ｃ）。アザシチジンおよびＡＰ１組合せの抗増殖効果は主に、一部の相乗作用と相加的であった（図３９Ｃ）。デシタビンおよびＡＰ１組合せの抗増殖効果は主に相加的であった（図４０Ｃ）。ミドスタウリンおよびＡＰ１組合せの抗増殖効果は主に相乗的であった（図４１Ｃ）。ＣｏｍｐｕＳｙｎソフトウェアを使用して、組合せインデックス（ＣＩ）値を算出した。データをｌｏｇ（ＣＩ）として表した。ＣＩ値：０～０．１、非常に強い相乗作用；０．１～０．３、強い相乗作用；０．３～０．７、相乗作用；０．７～０．８５、中程度の相乗作用；０．８５～０．９０、軽度の相乗作用；０．９０～１．１０、ほぼ相加的；１．１０～１．２０、軽度の拮抗作用；１．２０～１．４５、中程度の拮抗作用；１．４５～３．３、拮抗作用；３．３～１０、強い拮抗作用；１０、非常に強い拮抗作用。
（実施例３３）
ＤＯＨＨ－２リンパ腫Ｂ細胞がん細胞株において本開示のペプチド模倣大環状分子とともにビンクリスチン（ＶＣＲ）およびシクロホスファミド（ＣＴＸ）を用いる処置
【０６３２】
ＡＰ１ならびに市販されているＶＣＲ（図４２Ａ）およびＣＴＸ（図４４Ａ）の組合せを、様々な薬物用量で試験した。最初に、様々なＤＯＨＨ－２細胞数を平板培養し、３～７日後に評価して、平板培養するべき細胞の最適な数および処置持続期間を決定した。
【０６３３】
次に、細胞の最適な数を平板培養し、様々な濃度のＡＰ１でまたは様々な濃度のＶＣＲもしくはＣＴＸ単独で処置した。ＶＣＲ（図４２Ｂ）またはＣＴＸ（図４４Ｂ）で処置を開始した７２時間後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価した。ＶＣＲとの組合せにおけるＡＰ１は、相補的ｉｎ　ｖｉｔｒｏ抗がん活性を示した（図４３）。ＣＴＸとの組合せにおけるＡＰ１は相補的ｉｎ　ｖｉｔｒｏ抗がん活性を示した（図４５）。
【０６３４】
薬物組合せインデックスプロットを使用して、各組合せ処置の相乗的、相加的または拮抗的な特性を評価した。ＶＣＲおよびＡＰ１組合せの抗増殖効果は主に相乗的であった（図４２Ｃ）。ＣＴＸおよびＡＰ１組合せの抗増殖効果は相乗的であった（図４４Ｃ）。ＣｏｍｐｕＳｙｎソフトウェアを使用して、組合せインデックス（ＣＩ）値を算出した。データをｌｏｇ（ＣＩ）として表した。ＣＩ値：０～０．１、非常に強い相乗作用；０．１～０．３、強い相乗作用；０．３～０．７、相乗作用；０．７～０．８５、中程度の相乗作用；０．８５～０．９０、軽度の相乗作用；０．９０～１．１０、ほぼ相加的；１．１０～１．２０、軽度の拮抗作用；１．２０～１．４５、中程度の拮抗作用；１．４５～３．３、拮抗作用；３．３～１０、強い拮抗作用；１０、非常に強い拮抗作用。
【０６３５】
ペプチド模倣大環状分子のＩＣ$_{50}$周辺のいくつかの濃度およびＶＣＲのＩＣ$_{50}$周辺のいくつかの濃度を次いで決定した。

【表１５】

	IC_{50} (μM)
AP1	0.3095
AP1 + 0.3 nM VCR	0.2520
AP1 + 3 nM VCR	0.082

【０６３６】

ペプチド模倣大環状分子のＩＣ５０周辺のいくつかの濃度およびＣＴＸのＩＣ５０周辺のいくつかの濃度を次いで決定した。

【表１６】

	IC_{50} (mM)
CTX	1.981
CTX + 0.07 μM AP1	0.4109
CTX + 0.2 μM AP1	0.1718
CTX + 0.6 μM AP1	0.2579

（実施例３４）

ＶＣＲとの組合せにおける様々な濃度のＡＰ１を使用するＤＯＨＨ－２細胞生存率に対する添加順序効果。

【０６３７】

組合せ処置の抗がん活性を、薬物の添加順序に基づいて評価した。ＤＯＨＨ－２細胞を、様々な濃度のＡＰ１およびＶＣＲによって７２時間逐次的に処置した（図４６）。ＡＰ１は、ＶＣＲの有無にかかわらずＤＯＨＨ－２細胞成長を抑制した（図４７）。同様に、ＶＣＲは、ＡＰ１の有無にかかわらずＤＯＨＨ－２細胞成長を抑制した（図４８）。

（実施例３５）

ＣＴＸとの組合せにおける様々な濃度のＡＰ１を使用するＤＯＨＨ－２細胞生存率に対する添加順序効果。

【０６３８】

組合せ処置の抗がん活性を、薬物の添加順序に基づいて評価した。ＤＯＨＨ－２細胞を、様々な濃度のＡＰ１およびＣＴＸによって７２時間逐次的に処置した（図４９）。ＡＰ１は、ＣＴＸの有無にかかわらずＤＯＨＨ－２細胞成長を抑制した（図５０）。同様に、ＣＴＸは、ＡＰ１の有無にかかわらずＤＯＨＨ－２細胞成長を抑制した（図５１）。

（実施例３６）

ミドスタウリンとの組合せにおける様々な濃度のＡＰ１を使用するＭＶ４－１１細胞生存率に対する添加順序効果。

【０６３９】

組合せ処置の抗がん活性を、薬物の添加順序に基づいて評価した。ＭＶ４－１１細胞を、様々な濃度のＡＰ１およびミドスタウリンによって７２時間逐次的に処置した（図５２）。ＡＰ１は、ミドスタウリンの有無にかかわらずＭＶ４－１１細胞成長を抑制した（図５３）。同様に、ミドスタウリンは、ＡＰ１の有無にかかわらずＭＶ４－１１細胞成長を抑制した（図５４）。

（実施例３７）

デシタビンとの組合せにおける様々な濃度のＡＰ１を使用するＭＶ４－１１細胞生存率に対する添加順序効果。

【０６４０】

組合せ処置の抗がん活性を、薬物の添加順序に基づいて評価した。ＭＶ４－１１細胞を、様々な濃度のＡＰ１およびデシタビンによって７２時間逐次的に処置した（図５５）。ＡＰ１は、デシタビンの有無にかかわらずＭＶ４－１１細胞成長を抑制した（図５６）。

同様に、デシタビンは、ＡＰ１の有無にかかわらずＭＶ４－１１細胞成長を抑制した（図５７）。

（実施例３８）

Ａｒａ－Ｃとの組合せにおける様々な濃度のＡＰ１を使用するＭＶ４－１１細胞生存率に対する添加順序効果。

【０６４１】

組合せ処置の抗がん活性を、薬物の添加順序に基づいて評価した。ＭＶ４－１１細胞を、様々な濃度のＡＰ１およびＡｒａ－Ｃによって７２時間逐次的に処置した（図５８）。ＡＰ１は、Ａｒａ－Ｃの有無にかかわらずＭＶ４－１１細胞成長を抑制した（図５９）。同様に、Ａｒａ－Ｃは、ＡＰ１の有無にかかわらずＭＶ４－１１細胞成長を抑制した（図６０）。

（実施例３９）

アザシチジンとの組合せにおける様々な濃度のＡＰ１を使用するＭＶ４－１１細胞生存率に対する添加順序効果。

【０６４２】

組合せ処置の抗がん活性を、薬物の添加順序に基づいて評価した。ＭＶ４－１１細胞を、様々な濃度のＡＰ１およびアザシチジンによって７２時間逐次的に処置した（図６１）。ＡＰ１は、アザシチジンの有無にかかわらずＭＶ４－１１細胞成長を抑制した（図６２）。同様に、アザシチジンは、ＡＰ１の有無にかかわらずＭＶ４－１１細胞成長を抑制した（図６３）。

（実施例４０）

ＭＣＦ－７乳がん細胞株において本開示のペプチド模倣大環状分子とともにフルベストラント（ＦＵＬ）およびエベロリムスを用いる処置。

【０６４３】

ＡＰ１ならびに市販されているフルベストラント（図６４Ａおよび６５Ａ）およびエベロリムス（図６６Ａおよび６７Ａ）の組合せを、様々な薬物用量で試験した。最初に、様々なＭＣＦ－７細胞数を平板培養し、３～７日後に評価して、平板培養するべき細胞の最適な数および処置持続期間を決定した。

【０６４４】

次に、細胞の最適な数を平板培養し、様々な濃度のＡＰ１でまたは様々な濃度のフルベストラントもしくはエベロリムス単独で処置した。処置を開始した１２０時間後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価した。ＡＰ１は、フルベストラントの有無にかかわらずＭＣＦ－７細胞成長を抑制した（図６４Ｂおよび６５Ｂ）。ＡＰ１は、エベロリムスの有無にかかわらずＭＣＦ－７細胞成長を抑制した（図６６Ｂおよび６７Ｂ）。

【０６４５】

ペプチド模倣大環状分子のＩＣ$_{50}$周辺のいくつかの濃度およびＦＵＬのＩＣ$_{50}$周辺のいくつかの濃度を次いで決定した。

【表１７】

	IC_{50} (nM)
FUL	0.768
FUL + 0.13 μM AP1	0.4428
FUL + 0.4 μM AP1	0.2609
FUL + 1.2 μM AP1	0.2621

（実施例４１）

ＭＯＬＴ－３Ｔ－リンパ系がん細胞株において本開示のペプチド模倣大環状分子とともにリツキシマブおよびロミデプシンを用いる処置。

【０６４６】

ＡＰ１ならびに市販されているリツキシマブ（図６８Ａおよび６９Ａ）およびロミデプシン（図７１Ａおよび７２Ａ）の組合せを、様々な薬物用量で試験した。最初に、様々なＭＯＬＴ－３細胞数を平板培養し、３～７日後に評価して、平板培養するべき細胞の最適な数および処置持続期間を決定した。

【０６４７】

次に、細胞の最適な数を平板培養し、様々な濃度のＡＰ１でまたは様々な濃度のリツキシマブもしくはロミデプシン単独で処置した。リツキシマブ（図６８Ｂおよび６９Ｂ）またはロミデプシン（図７１Ｂおよび７２Ｂ）で処置を開始した３～７日後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価した。リツキシマブとの組合せにおけるＡＰ１は、相補的ｉｎ　ｖｉｔｒｏ抗がん活性（図７０）を示した。ロミデプシンとの組合せにおけるＡＰ１は、相補的ｉｎ　ｖｉｔｒｏ抗がん活性を示した（図７３）。ＡＰＩ単独の、および様々な濃度のロミデプシンとのＡＰＩのIC_{50}値は、図７２Ｃに示される。

（実施例４２）

ＭＣＦ－７乳がん細胞株において本開示のペプチド模倣大環状分子とともにリツキシマブおよびロミデプシンを用いる処置。

【０６４８】

ＡＰ１ならびに市販されているリボシクリブ（図７４Ａおよび７５Ａ）およびアベマシクリブ（図７６Ａおよび７７Ａ）の組合せを、様々な薬物用量で試験した。最初に、様々なＭＣＦ－７細胞数を平板培養し、３～７日後に評価して、平板培養するべき細胞の最適な数および処置持続期間を決定した。

【０６４９】

次に、細胞の最適な数を平板培養し、様々な濃度のＡＰ１でまたは様々な濃度のリボシクリブもしくはアベマシクリブ単独で処置した。リツキシマブ（図７４Ｂおよび７５Ｂ）またはロミデプシン（図７６Ｂおよび７７Ｂ）で処置を開始した７２時間後または１２０時間後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価した。

（実施例４３）

ＣｙＱＵＡＮＴ方法を使用する、パルボシクリブとの組合せにおける様々な濃度のＡＰ１を使用するＭＣＦ－７細胞生存率に対する添加順序効果。

【０６５０】

組合せ処置の抗がん活性を、薬物の添加順序に基づいて判定した。ＭＣＦ－７細胞を、様々な濃度のＡＰ１およびパルボシクリブによって７２時間逐次的に処置した（図８０）。ＡＰ１は、パルボシクリブの有無にかかわらずＭＣＦ－７細胞成長を抑制した（図８１）。同様に、パルボシクリブは、ＡＰ１の有無にかかわらずＭＣＦ－７細胞成長を抑制した（図８２）。

（実施例４４）

ＭＣＦ－７乳がん細胞株において本開示のペプチド模倣大環状分子とともにデキサメタゾンを用いる処置。

【０６５１】

ＡＰ１および市販されているデキサメタゾンの組合せを、様々な薬物用量で１２０時間試験した。細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイによって評価した。ＡＰ１は、デキサメタゾンの有無にかかわらずＭＣＦ－７細胞成長を抑制した（図８３）。

（実施例４５）

Ａ３７５メラノーマがん細胞株において本開示のペプチド模倣大環状分子とともにｚｅｌｂｏｒａｆ、ｔａｆｉｎｌａｒおよびｍｅｋｉｎｉｓｔを用いる処置。

【０６５２】

ＡＰ１ならびに市販されているｚｅｌｂｏｒａｆ（図８４Ａおよび８５Ａ）、ｔａｆｉｎｌａｒ（図８６Ａおよび８７Ａ）およびｍｅｋｉｎｉｓｔ（図８８Ａおよび８９Ａ）の組合せを、様々な薬物用量で試験した。最初に、様々なＡ３７５細胞数を平板培養し、３

～７日後に評価して、平板培養するべき細胞の最適な数および処置持続期間を決定した。
【０６５３】
次に、細胞の最適な数を平板培養し、様々な濃度のＡＰ１でまたは様々な濃度のｚｅｌｂｏｒａｆまたはｔａｆｉｎｌａｒ単独で処置した。ｚｅｌｂｏｒａｆ（図８４Ｂおよび８５Ｂ）、ｔａｆｉｎｌａｒ（図８６Ｂおよび８７Ｂ）またはｍｅｋｉｎｉｓｔ（図８８Ｂおよび８９Ｂ）で処置を開始した７２時間後に、細胞を生存率についてＷＳＴ－１アッセイまたはＭＴＴアッセイによって評価した。
（実施例４６）
ＭＣＦ－７細胞におけるフルベストラント、エベロリムス、パルボシクリブ（ＷＳＴ－１）、パルボシクリブ（ＷＳＴ－１）およびロミデプシンの組合せインデックスプロット。
【０６５４】
組合せインデックスプロットは、フルベストラント（図９０Ａ）、エベロリムス（図９０Ｂ）、ＷＳＴ－１を介するパルボシクリブ（図９０Ｃ）、ＣｙＱＵＡＮＴを介するパルボシクリブ（図９０Ｄ）、およびロミデプシン（図９０Ｅ）を使用するＭＣＦ－７細胞におけるＡＰ１について相加的またはより良好な相補性を示唆している。ＣｏｍｐｕＳｙｎソフトウェアを使用して、組合せインデックス（ＣＩ）値を算出した。データをｌｏｇ（ＣＩ）として表した。ＣＩ値：０～０．１、非常に強い相乗作用；０．１～０．３、強い相乗作用；０．３～０．７、相乗作用；０．７～０．８５、中程度の相乗作用；０．８５～０．９０、軽度の相乗作用；０．９０～１．１０、ほぼ相加的；１．１０～１．２０、軽度の拮抗作用；１．２０～１．４５、中程度の拮抗作用；１．４５～３．３、拮抗作用；３．３～１０、強い拮抗作用；１０、非常に強い拮抗作用。
（実施例４７）
ＭＶ４－１１細胞におけるＡｒａ－Ｃ、デシタビン、アザシチジンおよびミドスタウリンの組合せインデックスプロット
【０６５５】
組合せインデックスプロットは、Ａｒａ－Ｃ（図９１Ａ）、デシタビン（図９１Ｂ）、アザシチジン（図９１Ｃ）およびミドスタウリン（図９１Ｄ）を使用するＭＶ４－１１細胞におけるＡＰ１について相加的またはより良好な相補性を示唆している。ＣｏｍｐｕＳｙｎソフトウェアを使用して、組合せインデックス（ＣＩ）値を算出した。データをｌｏｇ（ＣＩ）として表した。ＣＩ値：０～０．１、非常に強い相乗作用；０．１～０．３、強い相乗作用；０．３～０．７、相乗作用；０．７～０．８５、中程度の相乗作用；０．８５～０．９０、軽度の相乗作用；０．９０～１．１０、ほぼ相加的；１．１０～１．２０、軽度の拮抗作用；１．２０～１．４５、中程度の拮抗作用；１．４５～３．３、拮抗作用；３．３～１０、強い拮抗作用；１０、非常に強い拮抗作用。
（実施例４８）
ＤＯＨＨ－２細胞におけるビンクリスチン、シクロホスファミドおよびリツキシマブの組合せインデックスプロット。
【０６５６】
組合せインデックスプロットは、ビンクリスチン（図９２Ａ）、シクロホスファミド（図９２Ｂ）およびリツキシマブ（図９２Ｃ）を使用するＤＯＨＨ－２細胞におけるＡＰ１について相加的またはより良好な相補性を示唆している。ＣｏｍｐｕＳｙｎソフトウェアを使用して、組合せインデックス（ＣＩ）値を算出した。データをｌｏｇ（ＣＩ）として表した。ＣＩ値：０～０．１、非常に強い相乗作用；０．１～０．３、強い相乗作用；０．３～０．７、相乗作用；０．７～０．８５、中程度の相乗作用；０．８５～０．９０、軽度の相乗作用；０．９０～１．１０、ほぼ相加的；１．１０～１．２０、軽度の拮抗作用；１．２０～１．４５、中程度の拮抗作用；１．４５～３．３、拮抗作用；３．３～１０、強い拮抗作用；１０、非常に強い拮抗作用。
（実施例４９）
ＭＯＬＴ－３細胞におけるロミデプシンの組合せインデックスプロット。
【０６５７】

組合せインデックスプロットは、ロミデプシンを使用するＭＯＬＴ－３細胞におけるＡＰ１について主に相加的相補性を示唆している（図９３）。ＣｏｍｐｕＳｙｎソフトウェアを使用して、組合せインデックス（ＣＩ）値を算出した。データをｌｏｇ（ＣＩ）として表した。ＣＩ値：０～０．１、非常に強い相乗作用；０．１～０．３、強い相乗作用；０．３～０．７、相乗作用；０．７～０．８５、中程度の相乗作用；０．８５～０．９０、軽度の相乗作用；０．９０～１．１０、ほぼ相加的；１．１０～１．２０、軽度の拮抗作用；１．２０～１．４５、中程度の拮抗作用；１．４５～３．３、拮抗作用；３．３～１０、強い拮抗作用；１０、非常に強い拮抗作用。

（実施例５０）

Ａ３７５細胞におけるビンクリスチン、シクロホスファミドおよびリツキシマブの組合せインデックスプロット。

【０６５８】

組合せインデックスプロットは、ｍｅｋｉｎｉｓｔ（図９４Ａ）、ｚｅｌｂｏｒａｆ（図９４Ｂ）およびｔａｆｉｎｌａｒ（図９４Ｃ）を使用するＡ３７５細胞におけるＡＰ１について相加的またはより良好な相補性を示唆している。ＣｏｍｐｕＳｙｎソフトウェアを使用して、組合せインデックス（ＣＩ）値を算出した。データをｌｏｇ（ＣＩ）として表した。ＣＩ値：０～０．１、非常に強い相乗作用；０．１～０．３、強い相乗作用；０．３～０．７、相乗作用；０．７～０．８５、中程度の相乗作用；０．８５～０．９０、軽度の相乗作用；０．９０～１．１０、ほぼ相加的；１．１０～１．２０、軽度の拮抗作用；１．２０～１．４５、中程度の拮抗作用；１．４５～３．３、拮抗作用；３．３～１０、強い拮抗作用；１０、非常に強い拮抗作用。

（実施例５１）

ＡＭＬ細胞株におけるｐ５３経路のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１活性化

【０６５９】

Ｍｏｌｍ１３細胞株を漸増量のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１（０．１μＭ、０．２μＭ、０．４μＭ、０．５μＭ、１．０μＭ、２．５μＭ、５．０μＭまたは１０．０μＭ）で処置した（図１Ａ）。溶解物をＳＤＳ－ＰＡＧＥにかけ、ＭＤＭ２、ｐ５３、ｐ２１およびβ－アクチンに特異的な抗体を用いるウエスタンブロッティングによってプローブした。結果は、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１がＭｏｌｍ１３細胞株においてｐ５３経路を活性化することを実証している。

【０６６０】

ＯＣＩ／ＡＭＬ３細胞株を漸増量のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１（０．１μＭ、０．２μＭ、０．４μＭ、０．５μＭ、１．０μＭ、２．５μＭ、５．０μＭまたは１０．０μＭ）で処置した（図１Ｂ）。溶解物をＳＤＳ－ＰＡＧＥにかけ、ＭＤＭ２、ｐ５３、ｐ２１およびβ－アクチンに特異的な抗体を用いるウエスタンブロッティングによってプローブした。結果は、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１がＯＣＩ／ＡＭＬ３細胞株においてｐ５３経路を活性化することを実証している。

【０６６１】

ＨＬ６０細胞株を漸増量のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１（０．１μＭ、０．２μＭ、０．４μＭ、０．５μＭ、１．０μＭ、２．５μＭ、５．０μＭまたは１０．０μＭ）で処置した（図１Ｃ）。溶解物をＳＤＳ－ＰＡＧＥにかけ、ＭＤＭ２、ｐ５３、ｐ２１およびβ－アクチンに特異的な抗体を用いるウエスタンブロッティングによってプローブした。結果は、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１がｐ５３ヌルＨＬ６０細胞株においてｐ５３経路を活性化しないことを実証している。

【０６６２】

Ｍｏｌｍ１３、ＯＣＩ／ＡＭＬ３、Ｍｏｌｍ１４およびＭＬ２細胞株を、ビヒクルまたは１．０μＭのＡｉｌｅｒｏｎペプチドで処置した（図１Ｂ）。溶解物をＳＤＳ－ＰＡＧＥにかけ、ＭＤＭ２、ｐ５３、ｐ２１およびβ－アクチンに特異的な抗体を用いるウエスタンブロッティングによってプローブした。結果は、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１がこれらの細胞株においてｐ５３経路を活性化することを実証している。

【０６６３】
ｐ２１、ＭＤＭ２、Ｐｕｍａ、ＢａｘおよびＧａｄｄ４５ａのｍＲＮＡ発現も、漸増量のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１（０．１μＭ、０．２μＭ、０．４μＭ、０．５μＭ、１．０μＭ、２．５μＭ、５．０μＭまたは１０．０μＭ）を用いる処置に続いてＭｏｌｍ１３およびＯｃｉ／ＡＭＬ３細胞株において決定した（図２）。発現レベルをＧＡＰＤＨｍＲＮＡ発現レベルに正規化した。結果は、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１がこれらの細胞株においてｐ５３経路を活性化することを実証している。
（実施例５２）
初代ＡＭＬ細胞におけるｐ５３経路のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１活性化
【０６６４】
２つの初代ＡＭＬ細胞株を、ビヒクルまたは１．０μＭのＡｉｌｅｒｏｎペプチド１または５．０μＭのＡｉｌｅｒｏｎペプチド１で処置した（図１Ｃ）。溶解物をＳＤＳ－ＰＡＧＥにかけ、ＭＤＭ２、ｐ５３、ｐ２１およびβ－アクチンに特異的な抗体を用いるウエスタンブロッティングによってプローブした。結果は、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１が初代ＡＭＬ細胞においてｐ５３経路を活性化することを実証している。
（実施例５３）
Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１はＡＭＬ細胞においてｐ５３を安定化する
【０６６５】
Ｍｏｌｍ１３、ＯＣＩ／ＡＭＬ３、Ｍｏｌｍ１４、ＨＬ６０およびＭＬ２細胞株を、ビヒクルまたは漸増量のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１（０．１μＭ、０．２μＭ、０．４μＭ、０．５μＭ、１．０μＭ、２．５μＭ、５．０μＭまたは１０．０μＭ）で（図３Ａおよび３Ｂ）２４時間、４８時間または７２時間処置した。溶解物をＳＤＳ－ＰＡＧＥにかけ、ＭＤＭ２、ｐ５３、ｐ２１およびβ－アクチンに特異的な抗体を用いるウエスタンブロッティングによってプローブした。結果は、ＡＭＬｐ５３野生型細胞株が試験された時間および用量依存的方式にて、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１がｐ５３を安定化することを実証している。
（実施例５４）
ＡＭＬ細胞における免疫沈殿アッセイ
【０６６６】
ＡＭＬｐ５３野生型細胞株を、ビヒクルまたは１０．０μＭのＡｉｌｅｒｏｎペプチドで処置した（図４Ａ、４Ｂ、および４Ｃ）。溶解物を、ＭＤＭＸ特異的抗体（図４Ａ）、ｐ５３特異的抗体（図４Ｂ）、またはＭＤＭ２特異的抗体（図４Ｃ）を用いる免疫沈殿にかけた。免疫沈降物を洗浄し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥにかけ、ＭＤＭ２、ＭＤＭＸ、ｐ５３および／またはβ－アクチンに特異的な抗体を用いるウエスタンブロッティングによってプローブした。結果は、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１がｐ５３－ＭＤＭＸおよびｐ５３－ＭＤＭ２相互作用を阻害することを実証している。
（実施例５５）
ＡＭＬ細胞の細胞増殖アッセイ
【０６６７】
Ｍｏｌｍ１３、ＯＣＩ／ＡＭＬ３、Ｍｏｌｍ１４、ＨＬ６０およびＭＬ２細胞株を公知の密度（細胞／ｍＬ）で平板培養し、ビヒクルまたは漸増量のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１（０．１μＭ、０．２μＭ、０．４μＭ、０．５μＭ、１．０μＭ、２．５μＭ、５．０μＭまたは１０．０μＭ）で処置した（図５Ａ～５Ｄ）。細胞増殖を、様々な時点で生細胞数／ｍＬをカウントすることによって経時的に測定し、プロットした。Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１で処置された全てのｐ５３野生型細胞株は、ビヒクル単独と比較して経時的な細胞増殖レベルの低減を実証した。
（実施例５６）
ＡＭＬ細胞株に対するクローン形成能アッセイ
【０６６８】
Ｍｏｌｍ１３、ＯＣＩ／ＡＭＬ３、Ｍｏｌｍ１４、ＨＬ６０およびＭＬ２細胞株を、ビ

ヒクルまたは１．０μＭのＡｉｌｅｒｏｎペプチド１で処置した。クローン形成能アッセイを次いで行い、コロニーの数をカウントした（図６）。結果は、試験されたｐ５３野生型細胞株におけるＡｉｌｅｒｏｎペプチド１処置が、それらのクローン原性能力を阻害したことを実証した。

（実施例５７）

ＡＭＬ細胞株の細胞増殖アッセイ

【０６６９】

ＯＣＩ／ＡＭＬ３、ＨＬ６０およびＫａｓｕｍｉ－１細胞株を公知の密度（細胞／ｍＬ）で平板培養し、ビヒクルまたは１０．０μＭのＡｉｌｅｒｏｎペプチド１で処置した（図７Ａおよび７Ｂ）。細胞増殖を、様々な時点で生細胞数／ｍＬをカウントすることによって経時的に測定し、プロットした。Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１で処置されたｐ５３野生型ＯＣＩ／ＡＭＬ３は、ビヒクル単独と比較して経時的な細胞増殖レベルの低減を実証したが、ｐ５３ヌルＨＬ６０またはｐ５３Ｒ２４８Ｑ　Ｋａｓｕｍｉ－１細胞株は実証しなかった。

（実施例５８）

ＡＭＬ細胞株のアポトーシスアッセイ

【０６７０】

Ｍｏｌｍ１３、ＯＣＩ／ＡＭＬ３、Ｍｏｌｍ１４、ＨＬ６０およびＭＬ２細胞株を、ビヒクルまたは漸増量のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１（１．０μＭ、５．０μＭまたは１０．０μＭ）で処置した（図８Ａ～８Ｅ）。細胞をＤＡＰＩおよびＦＩＴＣ標識抗アネキシンＶ抗体でプローブした。ＦＡＣＳ分析を行って、生細胞の数、ならびに早期アポトーシス、後期アポトーシスにおけるおよび壊死を受ける細胞の数を決定し、結果をプロットした。結果は、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１が、試験されたｐ５３野生型ＡＭＬ細胞株においてアポトーシス細胞死を誘導することを実証している。

（実施例５９）

Ａｒａ－Ｃで処置されたＡＭＬ細胞における細胞増殖

【０６７１】

ＡＭＬ細胞株を公知の密度（細胞／ｍＬ）で平板培養し、ビヒクルまたは漸増量のＡｒａ－Ｃ単独で（図９Ａ）；ビヒクル、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１単独で、またはＡｒａ－ＣおよびＡｉｌｅｒｏｎペプチド１（図９Ｂ）で；またはビヒクル、Ａｒａ－Ｃ単独で、もしくはＡｒａ－Ｃおよび漸増量のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１（図９Ｃ）で処置した。細胞増殖を、様々な時点で生細胞数／ｍＬをカウントすることによって経時的に測定し、プロットした。結果は、シタラビン（Ａｒａ－Ｃ）処置がＡＭＬ細胞株の増殖を阻害すること、およびＡｒａ－ＣがＡＰ１と協同してＡＭＬ細胞株の増殖を阻害することを実証している。

（実施例６０）

初代ＡＭＬ細胞の細胞増殖アッセイおよびクローン形成能アッセイ

【０６７２】

初代ＡＭＬ細胞株を公知の密度（細胞／ｍＬ）で平板培養し、ビヒクルまたは漸増量のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１（１．０μＭ、５．０μＭまたは１０．０μＭ）で処置した（図１０Ａ～１０Ｄ）。細胞増殖を、様々な時点で生細胞数／ｍＬをカウントすることによって経時的に測定し、プロットした。Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１で処置された初代ＡＭＬ細胞株は、ビヒクル単独と比較して経時的な細胞増殖レベルの低減を実証した。

（実施例６１）

初代ＡＭＬ細胞株に対するクローン形成能アッセイ

【０６７３】

寛解における患者からの初代ＡＭＬ細胞株および初代ＡＭＬ細胞株を、ビヒクルまたは漸増量のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１（０．１μＭ、０．２５μＭ、０．５μＭまたは１．０μＭ）で処置した（図１１Ａおよび１１Ｂ）。クローン形成能アッセイを次いで行い、コロニーの数をカウントした。結果は、試験された初代ＡＭＬ細胞株におけるＡｉｌｅｒ

ｏｎペプチド１処置が、寛解における患者からの初代ＡＭＬ細胞株および健康なドナーからの細胞よりも高い程度に、それのクローン原性能力を阻害することを実証した。

（実施例６２）

初代ＡＭＬ細胞株におけるアポトーシスアッセイ

【０６７４】

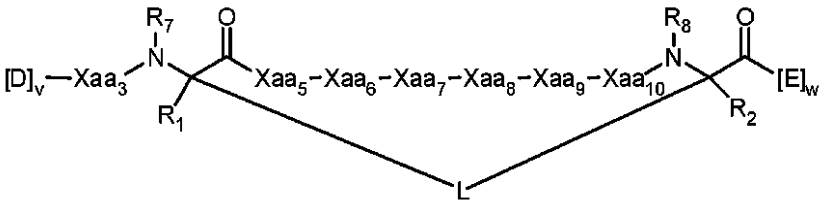
初代ＡＭＬ細胞株をビヒクルまたは漸増量のＡｉｌｅｒｏｎペプチド１（１．０μＭ、５．０μＭまたは１０．０μＭ）で処置した（図１２）。細胞をＤＡＰＩおよびＦＩＴＣ標識抗アネキシンＶ抗体でプローブした。ＦＡＣＳ分析を行って、生細胞の数、ならびに早期アポトーシス、後期アポトーシスにおけるおよび壊死を受ける細胞の数を決定し、結果をプロットした。結果は、Ａｉｌｅｒｏｎペプチド１が、初代ＡＭＬ細胞におけるアポトーシス細胞死を誘導することを実証している。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目１)

それを必要としている被験体のがんを処置する方法であって、前記被験体に、治療有効量のペプチド模倣大環状分子および少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤を投与するステップを含み、前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化５４】



（式中、

－Ｘａａ$_3$、Ｘａａ$_5$、Ｘａａ$_6$、Ｘａａ$_7$、Ｘａａ$_8$、Ｘａａ$_9$、およびＸａａ$_{10}$のそれぞれは、個々にアミノ酸であり、Ｘａａ$_3$、Ｘａａ$_5$、Ｘａａ$_6$、Ｘａａ$_7$、Ｘａａ$_8$、Ｘａａ$_9$、およびＸａａ$_{10}$の少なくとも３つは、配列Ｐｈｅ$_3$－Ｘ$_4$－Ｈｉｓ$_5$－Ｔｙｒ$_6$－Ｔｒｐ$_7$－Ａｌａ$_8$－Ｇｌｎ$_9$－Ｌｅｕ$_{10}$－Ｘ$_{11}$－Ｓｅｒ$_{12}$の対応する位置のアミノ酸と同じアミノ酸であり、各Ｘは、アミノ酸であり、

－各ＤおよびＥは、独立に、アミノ酸であり、

－Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（非置換であるか、またはハロ－で置換されている）、またはＲ$_1$およびＲ$_2$の少なくとも１つは、前記ＤもしくはＥアミノ酸の１つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーＬ’を形成し、

－各ＬおよびＬ’は、独立に、式－Ｌ$_1$－Ｌ$_2$－の大環状分子を形成するリンカーであり、

－各Ｌ$_1$およびＬ$_2$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－Ｒ$_4$－Ｋ－Ｒ$_4$－］$_n$であり、それぞれＲ$_5$により必要に応じて置換されており、

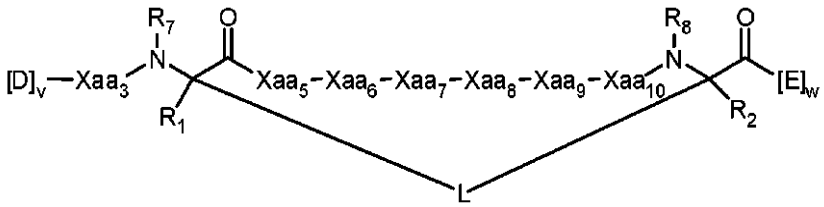
－各Ｒ$_4$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

－各Ｋは、独立に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＣＯ、ＣＯ$_2$、またはＣＯＮＲ$_3$であり、

－各Ｒ$_5$は、独立に、ハロゲン、アルキル、－ＯＲ$_6$、－Ｎ（Ｒ$_6$）$_2$、－ＳＲ$_6$、－ＳＯＲ$_6$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_6$、－ＣＯ$_2$Ｒ$_6$、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、

－各Ｒ$_6$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、

－R_7は、－H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（R_5により必要に応じて置換されている）、またはD残基を有する環式構造の一部であり、
－R_8は、－H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（R_5により必要に応じて置換されている）、またはE残基を有する環式構造の一部であり、
－vは、１～１０００の整数であり、
－wは、３～１０００の整数であり、
－nは、１～５の整数である）
を有する、方法。
(項目２)
それを必要としている被験体のがんを処置する方法であって、前記被験体に、治療有効量のペプチド模倣大環状分子および少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤を投与するステップを含み、前記ペプチド模倣大環状分子が、式
【化５５】



（式中、
－Xaa_3、Xaa_5、Xaa_6、Xaa_7、Xaa_8、Xaa_9、およびXaa_{10}のそれぞれは、個々にアミノ酸であり、Xaa_3、Xaa_5、Xaa_6、Xaa_7、Xaa_8、Xaa_9、およびXaa_{10}の少なくとも３つは、配列Phe_3－X_4－Glu_5－Tyr_6－Trp_7－Ala_8－Gln_9－Leu_{10}／Cba_{10}－X_{11}－Ala_{12}の対応する位置のアミノ酸と同じアミノ酸であり、各Xは、アミノ酸であり、
－各DおよびEは、独立に、アミノ酸であり、
－R_1およびR_2は、独立に、－H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（非置換であるか、またはハロ－で置換されている）、またはR_1およびR_2の少なくとも１つは、前記DもしくはEアミノ酸の１つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーL’を形成し、
－各LおよびL’は、独立に、式－L_1－L_2－の大環状分子を形成するリンカーであり、
－各L_1およびL_2は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－R_4－K－R_4－］$_n$であり、それぞれR_5により必要に応じて置換されており、
－各R_4は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、
－各Kは、独立に、O、S、SO、SO_2、CO、CO_2、または$CONR_3$であり、
－各R_5は、独立に、ハロゲン、アルキル、－OR_6、－$N(R_6)_2$、－SR_6、－SOR_6、－SO_2R_6、－CO_2R_6、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各R_6は、独立に、－H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、

－R_7は、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（R_5により必要に応じて置換されている）、またはＤ残基を有する環式構造の一部であり、
－R_8は、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（R_5により必要に応じて置換されている）、またはＥ残基を有する環式構造の一部であり、
－ｖは、１～１０００の整数であり、
－ｗは、３～１０００の整数であり、
－ｎは、１～５の整数である）
を有する、方法。
(項目３)
前記ペプチド模倣大環状分子が、ｗが０、１または２である対応するペプチド模倣大環状分子と比較して、ＭＤＭ２またはＭＤＭＸとの結合親和性が改善されている、項目１または２に記載の方法。
(項目４)
前記ペプチド模倣大環状分子が、ｗが０、１または２である対応するペプチド模倣大環状分子と比較して、ＭＤＭＸ対ＭＤＭ２との結合親和性の比が低減されている、項目１または２に記載の方法。
(項目５)
前記ペプチド模倣大環状分子が、ｗが０、１または２である対応するペプチド模倣大環状分子と比較して、ｐ５３陽性腫瘍細胞株に対するｉｎ　ｖｉｔｒｏ抗腫瘍有効性が改善されている、項目１または２に記載の方法。
(項目６)
前記ペプチド模倣大環状分子が、ｗが０、１または２である対応するペプチド模倣大環状分子と比較して、ｐ５３陽性腫瘍細胞株におけるアポトーシスのｉｎ　ｖｉｔｒｏ誘導が改善されている、項目１または２に記載の方法。
(項目７)
前記ペプチド模倣大環状分子が、ｗが０、１または２である対応するペプチド模倣大環状分子と比較して、ｐ５３陽性対ｐ５３陰性または変異腫瘍細胞株に対するｉｎ　ｖｉｔｒｏ抗腫瘍有効性の比が改善されている、項目１または２に記載の方法。
(項目８)
前記ペプチド模倣大環状分子が、ｗが０、１または２である対応するペプチド模倣大環状分子と比較して、ｐ５３陽性腫瘍に対するｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍有効性が改善されている、項目１または２に記載の方法。
(項目９)
前記ペプチド模倣大環状分子が、ｗが０、１または２である対応するペプチド模倣大環状分子と比較して、ｐ５３陽性腫瘍におけるアポトーシスのｉｎ　ｖｉｖｏ誘導が改善されている、項目１または２に記載の方法。
(項目１０)
前記ペプチド模倣大環状分子が、ｗが０、１または２である対応するペプチド模倣大環状分子と比較して、細胞透過性が改善されている、項目１または２に記載の方法。
(項目１１)
前記ペプチド模倣大環状分子が、ｗが０、１または２である対応するペプチド模倣大環状分子と比較して、溶解度が改善されている、項目１または２に記載の方法。
(項目１２)
Xaa_5が、Ｇｌｕまたはそのアミノ酸類似体である、項目１から１１のいずれか一項に記載の方法。
(項目１３)

Ｘａａ$_5$が、Ｇｌｕまたはそのアミノ酸類似体であり、前記ペプチド模倣大環状分子が、Ｘａａ$_5$がＡｌａである対応するペプチド模倣大環状分子と比較して、結合親和性が改善され、溶解度が改善され、細胞有効性が改善され、ヘリシティが改善され、細胞透過性が改善され、ｉｎ　ｖｉｖｏもしくはｉｎ　ｖｉｔｒｏ抗腫瘍有効性が改善され、またはアポトーシス誘導が改善されている、項目１２に記載の方法。

(項目１４)

各Ｅは、独立に、Ａｌａ（アラニン）、Ｄ－Ａｌａ（Ｄ－アラニン）、Ａｉｂ（α－アミノイソ酪酸）、Ｓａｒ（Ｎ－メチルグリシン）、およびＳｅｒ（セリン）から選択されるアミノ酸である、項目１または２に記載の方法。

(項目１５)

［Ｄ］$_v$が、－Ｌｅｕ$_1$－Ｔｈｒ$_2$である、項目１または２に記載の方法。

(項目１６)

ｗが、３～１０である、項目１から１５のいずれか一項に記載の方法。

(項目１７)

ｗが、３～６である、項目１６に記載の方法。

(項目１８)

ｗが、６～１０である、項目１６に記載の方法。

(項目１９)

ｗが、６である、項目１６に記載の方法。

(項目２０)

ｖが、１～１０である、項目１から１９のいずれか一項に記載の方法。

(項目２１)

ｖが、２～１０である、項目２０に記載の方法。

(項目２２)

ｖが、２～５である、項目２０に記載の方法。

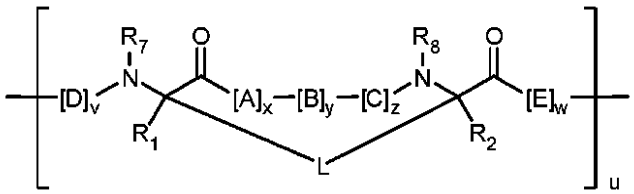
(項目２３)

ｖが、２である、項目２０に記載の方法。

(項目２４)

それを必要としている被験体のがんを処置する方法であって、前記被験体に、治療有効量のペプチド模倣大環状分子および少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤を投与するステップを含み、前記ペプチド模倣大環状分子が、表１、表１ａ、表１ｂ、または表１ｃのアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約６０％同一であるアミノ酸配列を含み、前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化５６】



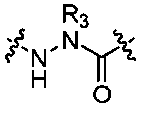
式 (I)

（式中、

－各Ａ、Ｃ、Ｄ、およびＥは、独立に、アミノ酸であり、

－各Ｂは、独立に、アミノ酸、アミノ酸類似体、

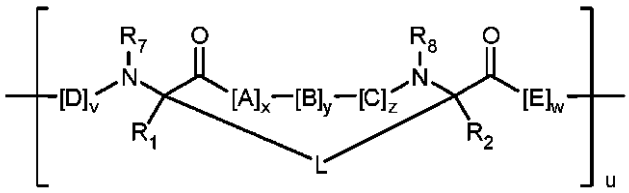
【化５７】



,

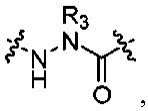
［－ＮＨ－Ｌ$_3$－ＣＯ－］、［－ＮＨ－Ｌ$_3$－ＳＯ$_2$－］、または［－ＮＨ－Ｌ$_3$－］であり、
－各Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（非置換であるか、またはハロ－で置換されている）、またはＲ$_1$およびＲ$_2$の少なくとも１つは、前記Ｄもしくは Ｅアミノ酸の１つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーＬ’を形成し、
－各Ｒ$_3$は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり（Ｒ$_5$により必要に応じて置換されている）、
－各ＬおよびＬ’は、独立に、式－Ｌ$_1$－Ｌ$_2$－の大環状分子を形成するリンカーであり、
－各Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、およびＬ$_3$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－Ｒ$_4$－Ｋ－Ｒ$_4$－］$_n$であり、それぞれＲ$_5$により必要に応じて置換されており、
－各Ｒ$_4$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、
－各Ｋは、独立に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＣＯ、ＣＯ$_2$、またはＣＯＮＲ$_3$であり、
－各Ｒ$_5$は、独立に、ハロゲン、アルキル、－ＯＲ$_6$、－Ｎ（Ｒ$_6$）$_2$、－ＳＲ$_6$、－ＳＯＲ$_6$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_6$、－ＣＯ$_2$Ｒ$_6$、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各Ｒ$_6$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各Ｒ$_7$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（Ｒ$_5$により必要に応じて置換されている）、またはＤ残基を有する環式構造の一部であり、
－各Ｒ$_8$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（Ｒ$_5$により必要に応じて置換されている）、またはＥ残基を有する環式構造の一部であり、
－各ｖおよびｗは、独立に、１～１０００の整数であり、
－ｕは、１～１０の整数であり、
－各ｘ、ｙ、およびｚは、独立に、０～１０の整数であり、
－ｎは、１～５の整数である）
を有し、前記ペプチド模倣大環状分子が、表２ａまたは２ｂのペプチド模倣大環状分子ではない、方法。
(項目２５)
それを必要としている被験体のがんを処置する方法であって、前記被験体に、治療有効量のペプチド模倣大環状分子および少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤を投与するステップを含み、前記ペプチド模倣大環状分子が、表１、表１ａ、表１ｂ、または表１ｃのアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約６０％同一であるアミノ酸配列を含み、前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化５８】



式 (I)

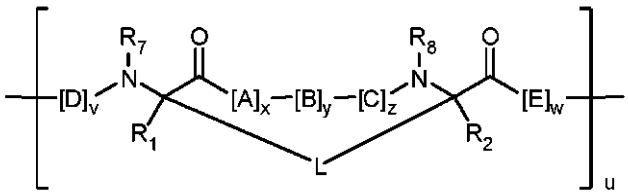
（式中、
－各Ａ、Ｃ、Ｄ、およびＥは、独立に、アミノ酸であり、
－各Ｂは、独立に、アミノ酸、アミノ酸類似体、
【化５９】



，

［－ＮＨ－Ｌ$_3$－ＣＯ－］、［－ＮＨ－Ｌ$_3$－ＳＯ$_2$－］、または［－ＮＨ－Ｌ$_3$－］であり、
－各Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（非置換であるか、またはハロ－で置換されている）、またはＲ$_1$およびＲ$_2$の少なくとも１つは、前記ＤもしくはＥアミノ酸の１つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーＬ’を形成し、
－各Ｒ$_3$は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり（Ｒ$_5$により必要に応じて置換されている）、
－各ＬおよびＬ’は、独立に、式－Ｌ$_1$－Ｌ$_2$－の大環状分子を形成するリンカーであり、
－各Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、およびＬ$_3$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－Ｒ$_4$－Ｋ－Ｒ$_4$－］$_n$であり、それぞれＲ$_5$により必要に応じて置換されており、
－各Ｒ$_4$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、
－各Ｋは、独立に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＣＯ、ＣＯ$_2$、またはＣＯＮＲ$_3$であり、
－各Ｒ$_5$は、独立に、ハロゲン、アルキル、－ＯＲ$_6$、－Ｎ（Ｒ$_6$）$_2$、－ＳＲ$_6$、－ＳＯＲ$_6$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_6$、－ＣＯ$_2$Ｒ$_6$、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各Ｒ$_6$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各Ｒ$_7$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（Ｒ$_5$により必要に応じて置換されている）、またはＤ残基を有する環式構造の一部であり、
－各Ｒ$_8$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（Ｒ$_5$により必要に応じて置換されている）、また

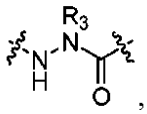
はＥ残基を有する環式構造の一部であり、
－各ｖおよびｗは、独立に、１～１０００の整数であり、
－ｕは、１～１０の整数であり、
－各ｘ、ｙ、およびｚは、独立に、０～１０の整数であり、
－ｎは、１～５の整数であり、
ｗ＞２であり、
Ｅによって表される最初の２つのアミノ酸のそれぞれは、無電荷側鎖または負電荷側鎖を含む）
を有し、
ただし前記ペプチド模倣大環状分子が、表２ａのペプチド模倣大環状分子ではなく、配列
Ａｃ－ＲＴＱＡＴＦ＄ｒ８ＮＱＷＡｉｂＡＮｌｅ＄ＴＮＡｉｂＴＲ－ＮＨ$_2$、
Ａｃ－＄ｒ８ＳＱＱＴＦＳ＄ＬＷＲＬＬＡｉｂＱＮ－ＮＨ$_2$、
Ａｃ－ＱＳＱ＄ｒ８ＴＦＳＮＬＷ＄ＬＬＡｉｂＱＮ－ＮＨ$_2$、
Ａｃ－ＱＳ＄ｒ５ＱＴＦＳｔＮＬＷ＄ＬＬＡｉｂＱＮ－ＮＨ$_2$、または
Ａｃ－ＱＳＱＱ＄ｒ８ＦＳＮＬＷＲ＄ＬＡｉｂＱＮ－ＮＨ$_2$
（式中、Ａｉｂは、２－アミノイソ酪酸を表し、＄は、１つの二重結合を含むすべて炭素のクロスリンカーによって別のアミノ酸側鎖に結合しているアルファ－Ｍｅ　Ｓ５－ペンテニル－アラニンオレフィンアミノ酸を表し、＄ｒ５は、１つの二重結合を含むすべて炭素のクロスリンカーによって別のアミノ酸側鎖に結合しているアルファ－Ｍｅ　Ｒ５－ペンテニル－アラニンオレフィンアミノ酸を表し、＄ｒ８は、１つの二重結合を含むすべて炭素のクロスリンカーによって別のアミノ酸側鎖に結合している、アルファ－Ｍｅ　Ｒ８－オクテニル－アラニンオレフィンアミノ酸を表す）
を有していない、方法。
（項目２６）
各Ｅが、独立に、Ａｌａ（アラニン）、Ｄ－Ａｌａ（Ｄ－アラニン）、Ａｉｂ（α－アミノイソ酪酸）、Ｓａｒ（Ｎ－メチルグリシン）、およびＳｅｒ（セリン）から選択されるアミノ酸である、項目２４または２５に記載の方法。
（項目２７）
Ｅによって表される第１のＣ末端アミノ酸および／または第２のＣ末端アミノ酸が、疎水性側鎖を含む、項目２４から２６のいずれか一項に記載の方法。
（項目２８）
前記疎水性鎖が、大きい疎水性側鎖である、項目２７に記載の方法。
（項目２９）
それを必要としている被験体のがんを処置する方法であって、前記被験体に、治療有効量のペプチド模倣大環状分子および少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤を投与するステップを含み、前記ペプチド模倣大環状分子が、表１、表１ａ、表１ｂ、または表１ｃのアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約６０％同一であるアミノ酸配列を含み、前記ペプチド模倣大環状分子が、式
【化６０】



式（Ｉ）

（式中、
－各Ａ、Ｃ、Ｄ、およびＥは、独立に、アミノ酸であり、
－各Ｂは、独立に、アミノ酸、アミノ酸類似体、

【化６１】



，

［－ＮＨ－Ｌ$_3$－ＣＯ－］、［－ＮＨ－Ｌ$_3$－ＳＯ$_2$－］、または［－ＮＨ－Ｌ$_3$－］であり、
－各Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（非置換であるか、またはハロ－で置換されている）、またはＲ$_1$およびＲ$_2$の少なくとも１つは、前記Ｄもしくは Ｅアミノ酸の１つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーＬ’を形成し、
－各Ｒ$_3$は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり（Ｒ$_5$により必要に応じて置換されている）、
－各ＬおよびＬ’は、独立に、式－Ｌ$_1$－Ｌ$_2$－の大環状分子を形成するリンカーであり、
－各Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、およびＬ$_3$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－Ｒ$_4$－Ｋ－Ｒ$_4$－］$_n$であり、それぞれＲ$_5$により必要に応じて置換されており、
－各Ｒ$_4$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、
－各Ｋは、独立に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＣＯ、ＣＯ$_2$、またはＣＯＮＲ$_3$であり、
－各Ｒ$_5$は、独立に、ハロゲン、アルキル、－ＯＲ$_6$、－Ｎ（Ｒ$_6$）$_2$、－ＳＲ$_6$、－ＳＯＲ$_6$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_6$、－ＣＯ$_2$Ｒ$_6$、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各Ｒ$_6$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各Ｒ$_7$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（Ｒ$_5$により必要に応じて置換されている）、またはＤ残基を有する環式構造の一部であり、
－各Ｒ$_8$は、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（Ｒ$_5$により必要に応じて置換されている）、またはＥ残基を有する環式構造の一部であり、
－各ｖおよびｗは、独立に、１～１０００の整数であり、
－ｕは、１～１０の整数であり、
－各ｘ、ｙ、およびｚは、独立に、０～１０の整数であり、
－ｎは、１～５の整数であり、
－ｗ＞２である）
を有し、
Ｅによって表される第３のアミノ酸が、大きい疎水性側鎖を含み、
ただし前記ペプチド模倣大環状分子が、表２ａのペプチド模倣大環状分子ではなく、配列Ａｃ－Ｑ＄ｒ８ＱＱＴＦＳＮ＄ＷＲＬＬＡｉｂＱＮ－ＮＨ$_2$を有していない、方法。
（項目３０）
Ｅによって表される前記第３のアミノ酸以外の各Ｅが、Ａｌａ（アラニン）、Ｄ－Ａｌ

ａ（Ｄ－アラニン）、Ａｉｂ（α－アミノイソ酪酸）、Ｓａｒ（Ｎ－メチルグリシン）、およびＳｅｒ（セリン）から選択されるアミノ酸である、項目２９に記載の方法。
(項目３１)
ｗが、３～１０である、項目３４から３０のいずれか一項に記載の方法。
(項目３２)
ｗが、３～６である、項目３１に記載の方法。
(項目３３)
ｗが、６～１０である、項目３１に記載の方法。
(項目３４)
ｗが、６である、項目３１に記載の方法。
(項目３５)
ｖが、１～１０である、項目２４から３４のいずれか一項に記載の方法。
(項目３６)
ｖが、３～１０である、項目３５に記載の方法。
(項目３７)
ｖが、３～５である、項目３５に記載の方法。
(項目３８)
ｖが、３である、項目３５に記載の方法。
(項目３９)
［Ｄ］$_{v}$が、－Ｌｅｕ$_{1}$－Ｔｈｒ$_{2}$－Ｐｈｅ$_{3}$である、項目３４から３８のいずれか一項に記載の方法。
(項目４０)
Ｅによって表される最初の２つのアミノ酸のそれぞれが、無電荷側鎖または負電荷側鎖を含む、項目２９から３９のいずれか一項に記載の方法。
(項目４１)
Ｅによって表される前記第３のアミノ酸が、イソロイシン（Ｉ）、ロイシン（Ｌ）、メチオニン（Ｍ）、フェニルアラニン（Ｆ）、トリプトファン（Ｗ）、およびチロシン（Ｙ）からなる群から選択されるアミノ酸である、項目２９から３９のいずれか一項に記載の方法。
(項目４２)
Ｌ$_{1}$およびＬ$_{2}$が、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、それぞれＲ$_{5}$により必要に応じて置換されている、項目１から４１のいずれか一項に記載の方法。
(項目４３)
Ｌ$_{1}$およびＬ$_{2}$が、独立に、アルキレンまたはアルケニレンである、項目１から４１のいずれか一項に記載の方法。
(項目４４)
Ｌが、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンである、項目１から４１のいずれか一項に記載の方法。
(項目４５)
Ｌが、アルキレンである、項目４４に記載の方法。
(項目４６)
Ｌが、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{16}$アルキレンである、項目４５に記載の方法。
(項目４７)
Ｌが、Ｃ$_{10}$～Ｃ$_{14}$アルキレンである、項目４６に記載の方法。
(項目４８)
Ｒ$_{1}$およびＲ$_{2}$が、独立に、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである（非置換であるか、またはハロで置換されている）、項目１から４７のい

ずれか一項に記載の方法。
(項目４９)
R_1およびR_2が、Ｈである、項目４８に記載の方法。
(項目５０)
R_1およびR_2が、独立に、アルキルである、項目４８に記載の方法。
(項目５１)
R_1およびR_2が、メチルである、項目５０に記載の方法。
(項目５２)
ｘ＋ｙ＋ｚ＝６である、項目１から５１のいずれか一項に記載の方法。
(項目５３)
ｕが、１である、項目１から５２のいずれか一項に記載の方法。
(項目５４)
前記ペプチド模倣大環状分子が、表２ａまたは表２ｂの大環状分子ではない、項目１から５３のいずれか一項に記載の方法。
(項目５５)
各Ｅが、ＳｅｒまたはＡｌａまたはその類似体である、項目１から５４のいずれか一項に記載の方法。
(項目５６)
アミノ酸類似体である少なくとも１つのアミノ酸を含む、項目１から５５のいずれか一項に記載の方法。
(項目５７)
それを必要としている被験体のがんを処置する方法であって、前記被験体に、
（ａ）（ｉ）ｐ５３とＭＤＭ２の間の相互作用および／もしくはｐ５３とＭＤＭＸの間の相互作用を阻害し、かつ／または
（ｉｉ）ｐ５３および／もしくはＭＤＭ２および／もしくはＭＤＭＸの活性をモジュレートする、
治療有効量のｐ５３薬剤、ならびに
（ｂ）（ｉ）ＣＤＫ４および／もしくはＣＤＫ６の活性をモジュレートし、かつ／または
（ｉｉ）ＣＤＫ４および／もしくはＣＤＫ６を阻害する、
少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤
を投与するステップを含む、方法。
(項目５８)
前記ｐ５３薬剤が、ｐ５３タンパク質とＭＤＭ２タンパク質の間の相互作用および／またはｐ５３タンパク質とＭＤＭＸタンパク質の間の相互作用を拮抗する、項目５７に記載の方法。
(項目５９)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＣＤＫ４および／またはＣＤＫ６に結合する、項目５７または５８に記載の方法。
(項目６０)
前記ｐ５３薬剤が、有機または無機小分子；サッカリン；オリゴ糖；多糖；ペプチド、タンパク質、ペプチド類似体、ペプチド誘導体；抗体、抗体フラグメント、ペプチド模倣薬；項目１から５６のいずれか一項に記載のペプチド模倣大環状分子；核酸；核酸類似体、核酸誘導体；生物学的材料から作成されたエキス；天然に存在するまたは合成の組成物；およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、項目５７から５９のいずれか一項に記載の方法。
(項目６１)
前記ｐ５３薬剤が、ＲＧ７３８８（ＲＯ５５０３７８１、イダサヌトリン）；ＲＧ７１１２（ＲＯ５０４５３３７）；ヌトリン３ａ；ヌトリン３ｂ；ヌトリン３；ヌトリン２；スピロオキシインドール含有小分子；１，４－ジアゼピン；１，４－ベンゾジアゼピン－２，５－ジオン化合物；ＷＫ２３；ＷＫ２９８；ＳＪ１７２５５０；ＲＯ２４４３；ＲＯ

５９６３；ＲＯ５３５３；ＲＯ２４６８；ＭＫ８２４２（ＳＣＨ９００２４２）；ＭＩ８８８；ＭＩ７７３（ＳＡＲ４０５８３８）；ＮＶＰＣＧＭ０９７；ＤＳ３０３２ｂ；ＡＭ８５５３；ＡＭＧ２３２；ＮＳＣ２０７８９５（ＸＩ００６）；ＪＮＪ２６８５４１６５（セルデメタン）；ＲＩＴＡ（ＮＳＣ６５２２８７）；ＹＨ２３９ＥＥ；およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、項目５７から６０のいずれか一項に記載の方法。

(項目６２)

前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、有機または無機小分子；サッカリン；オリゴ糖；多糖；ペプチド、タンパク質、ペプチド類似体、ペプチド誘導体；抗体、抗体フラグメント、ペプチド模倣薬；項目１から５６のいずれか一項に記載のペプチド模倣大環状分子；核酸；核酸類似体、核酸誘導体；生物学的材料から作成されたエキス；天然に存在するまたは合成の組成物；およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、項目５７から６１のいずれか一項に記載の方法。

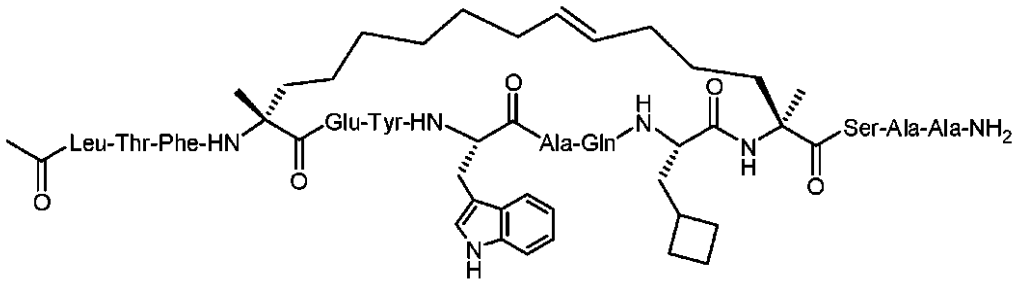
(項目６３)

前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、パルボシクリブ（ＰＤ０３３２９９１）；アベマシクリブ（ＬＹ２８３５２１９）；リボシクリブ（ＬＥＥ０１１）；ボルシクリブ（Ｐ１４４６Ａ－０５）；ファスカプリシン；アルシリアフラビン；２－ブロモ－１２，１３－ジヒドロ－５Ｈ－インドロ［２，３－ａ］ピロロ［３，４－ｃ］カルバゾール－５，７（６Ｈ）－ジオン；３－アミノチオアクリドン（３－ＡＴＡ）、ｔｒａｎｓ－４－（（６－（エチルアミノ）－２－（（１－（フェニルメチル）－１Ｈ－インドール－５－イル）アミノ）－４－ピリミジニル）アミノ）－シクロヘキサノ（ＣＩＮＫ４）；１，４－ジメトキシアクリジン－９（１０Ｈ）－チオン（ＮＳＣ６２５９８７）；２－メチル－５－（ｐ－トリルアミノ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－４，７－ジオン（リュビジン）；およびフラボピリドール（アルボシジブ）；ならびにそれらの任意の組合せからなる群から選択される、項目５７から６２のいずれか一項に記載の方法。

(項目６４)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化６２】

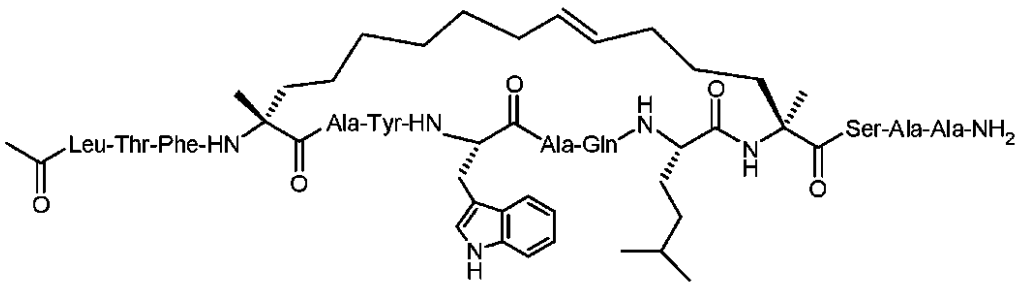


または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。

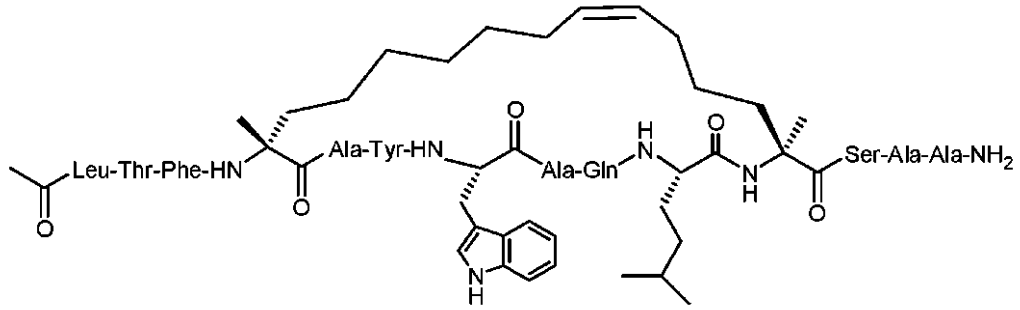
(項目６５)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

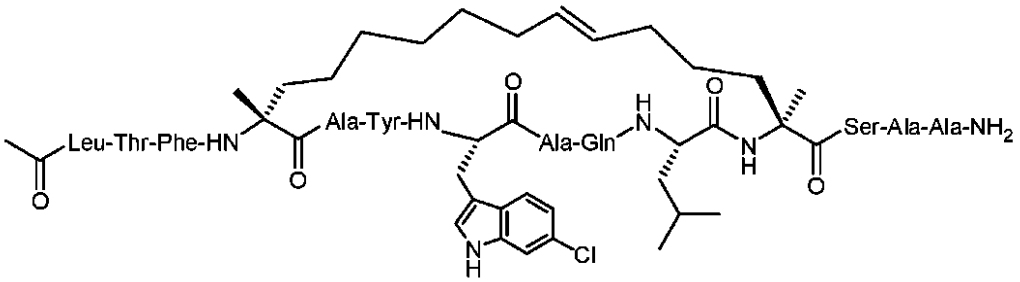
【化６３】



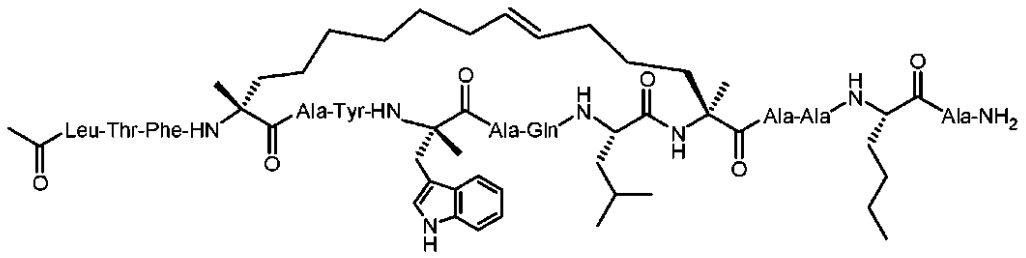
または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。
(項目６６)
前記ペプチド模倣大環状分子が、
【化６４】



または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。
(項目６７)
前記ペプチド模倣大環状分子が、
【化６５】

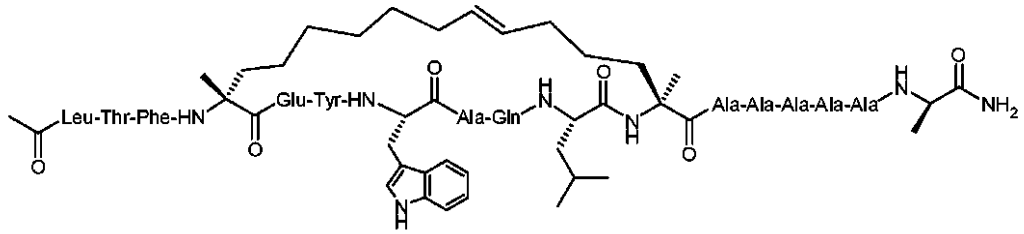


または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。
(項目６８)
前記ペプチド模倣大環状分子が、
【化６６】



または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。
(項目６９)
前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化６７】

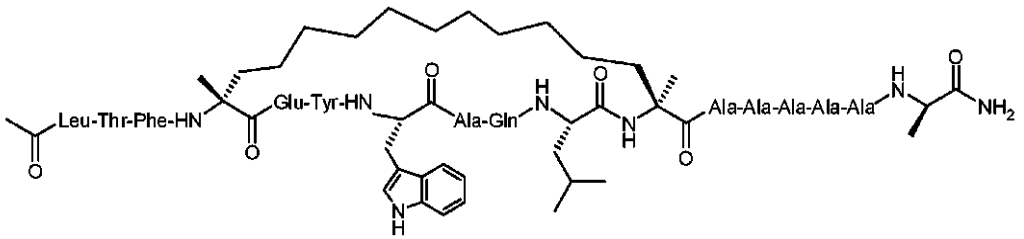


または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。

(項目７０)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化６８】

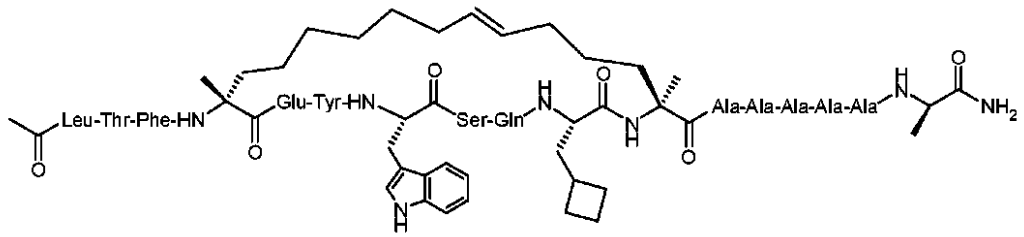


または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。

(項目７１)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化６９】

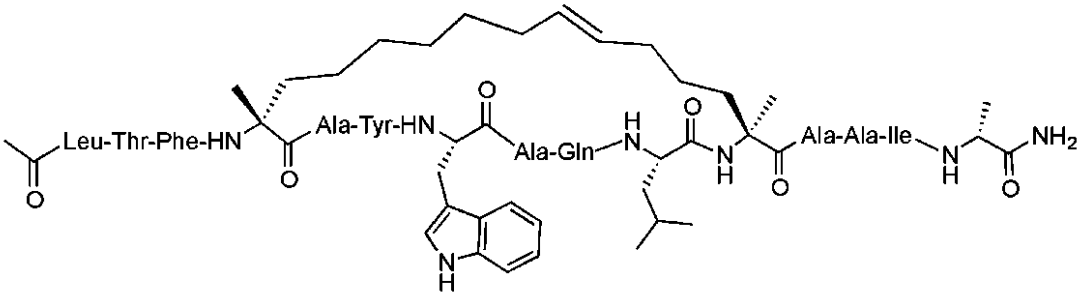


または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。

(項目７２)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化７０】

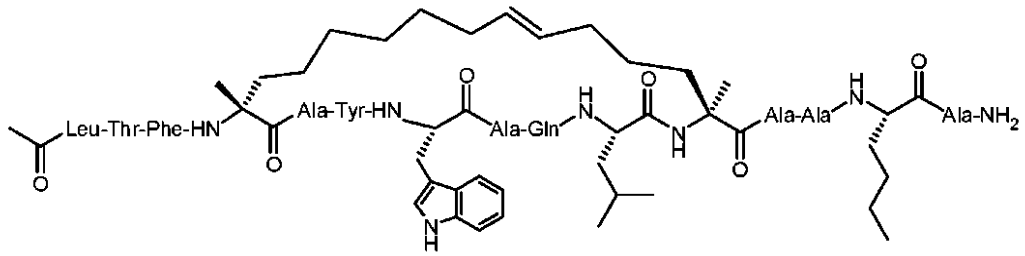


または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。

(項目７３)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化７１】

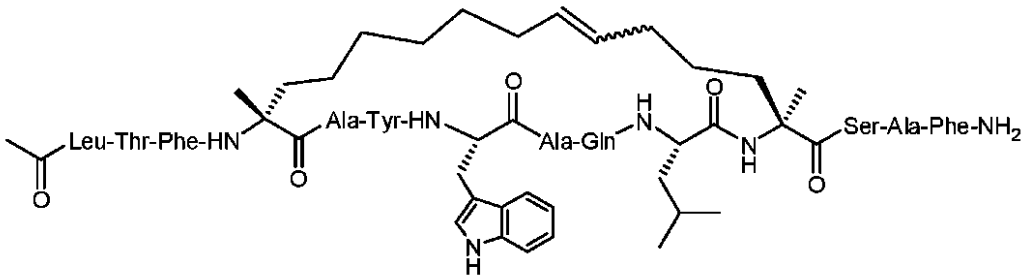


または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。

(項目７４)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化７２】

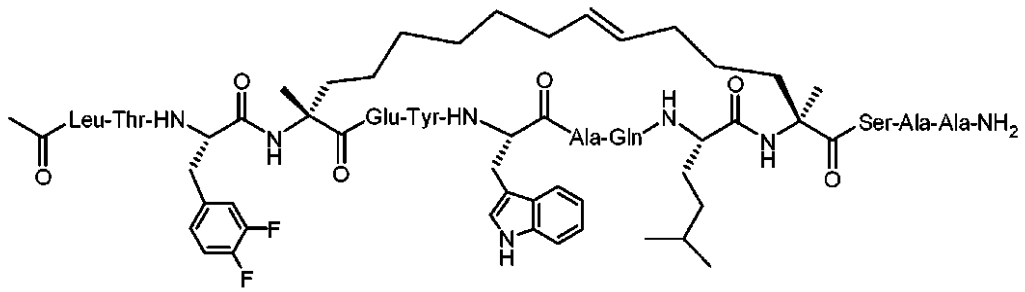


または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。

(項目７５)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化７３】

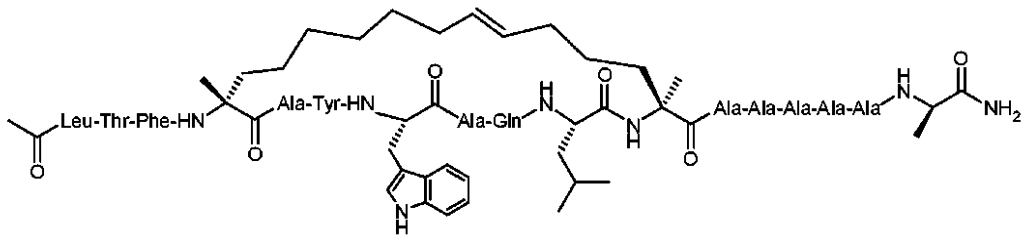


または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。

(項目７６)

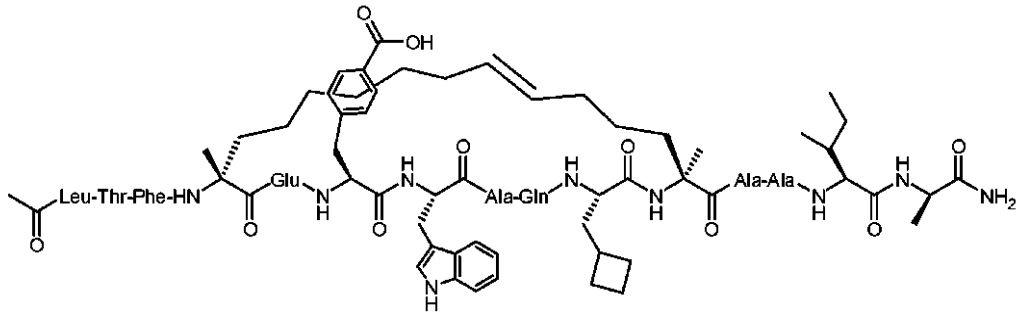
前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化７４】

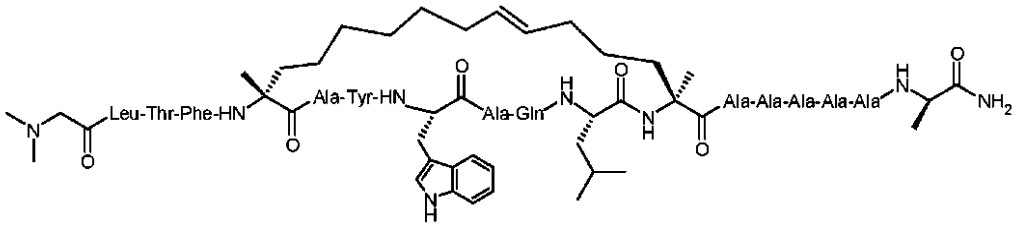


または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。

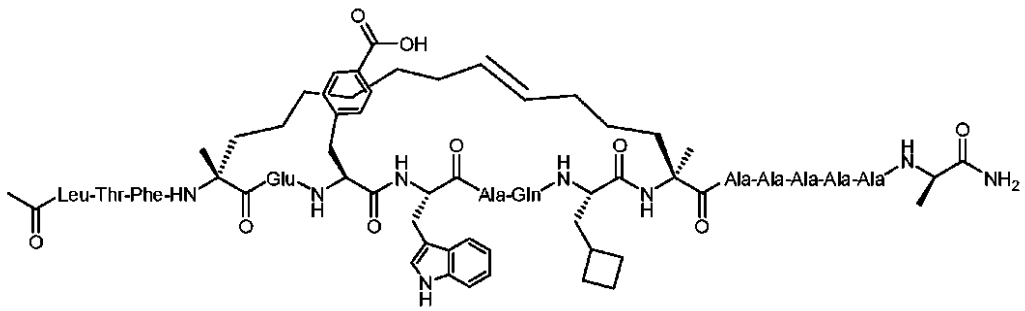
(項目７７)
前記ペプチド模倣大環状分子が、
【化７５】



または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。
(項目７８)
前記ペプチド模倣大環状分子が、
【化７６】

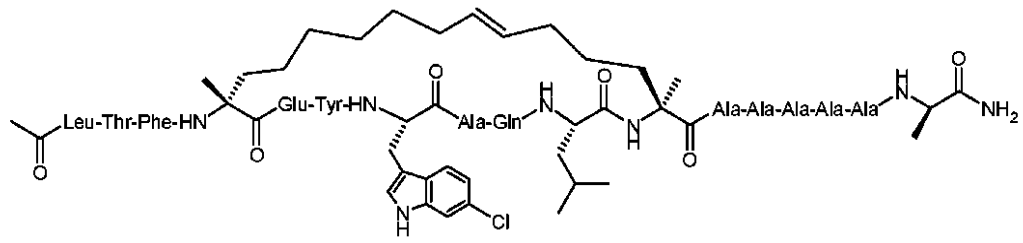


または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。
(項目７９)
前記ペプチド模倣大環状分子が、
【化７７】



または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。
(項目８０)
前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化７８】

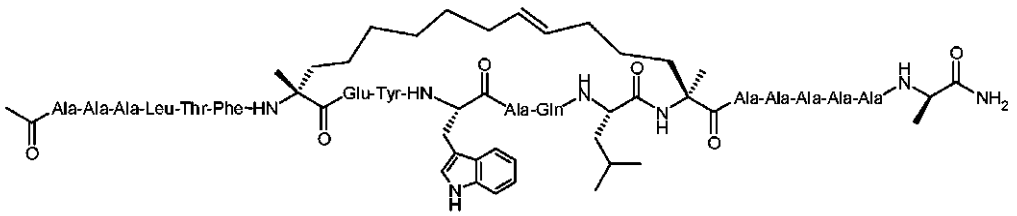


または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。

(項目８１)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化７９】

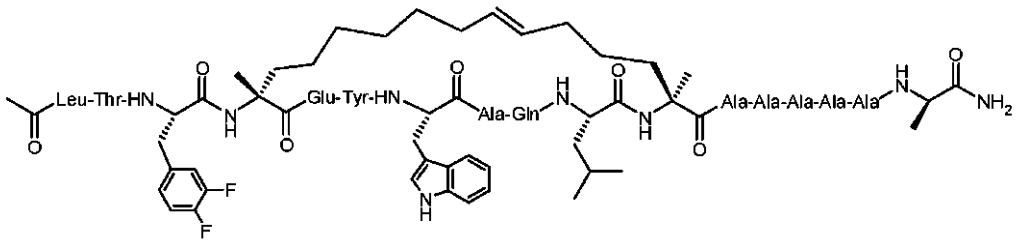


または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。

(項目８２)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化８０】

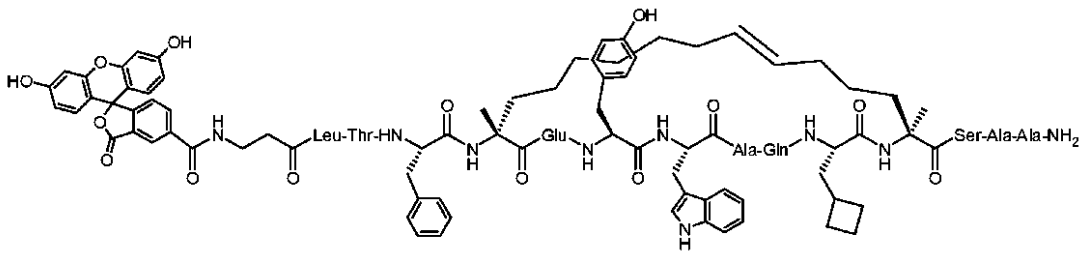


または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。

(項目８３)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化８１】

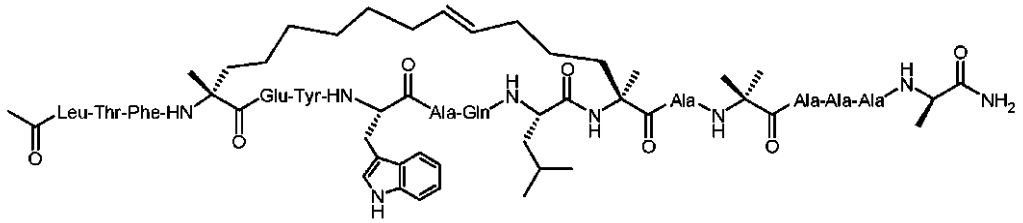


または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。

(項目８４)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化８２】

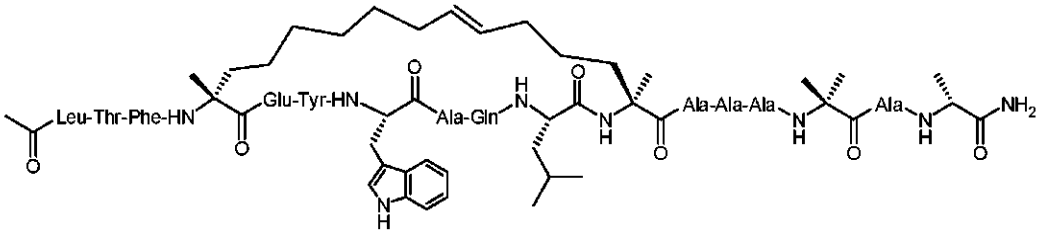


または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。

(項目８５)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化８３】

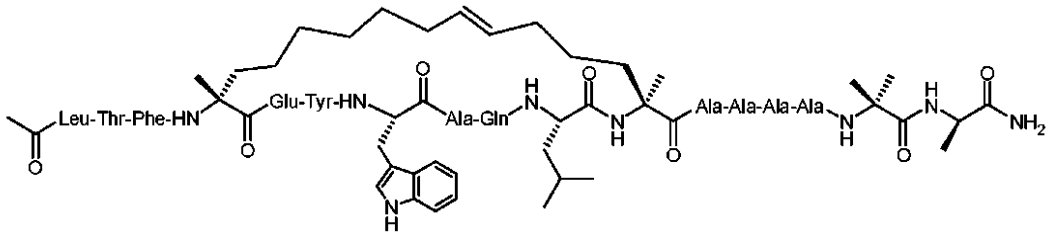


または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。

(項目８６)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化８４】

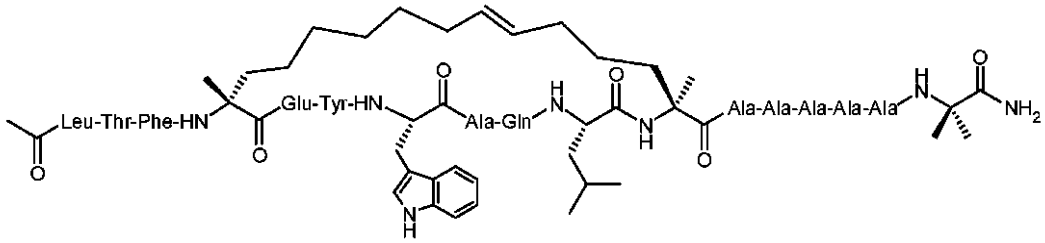


または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。

(項目８７)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化８５】

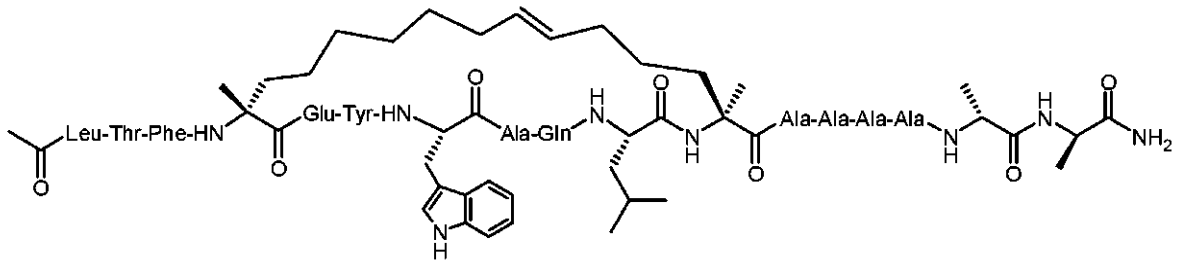


または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。

(項目８８)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化８６】

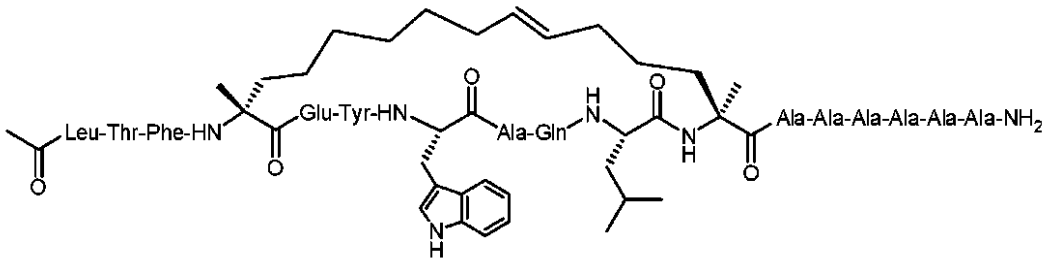


または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。

(項目８９)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化８７】

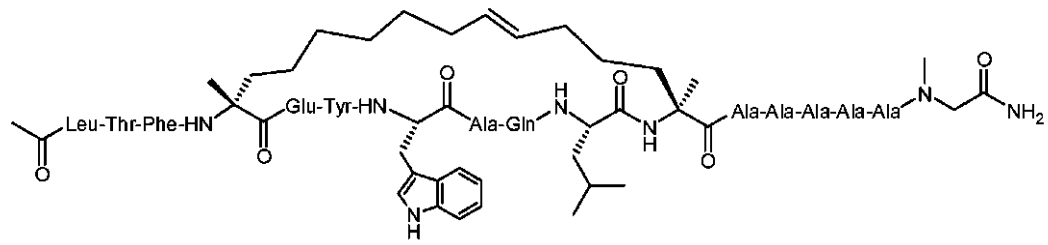


または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。

(項目９０)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化８８】

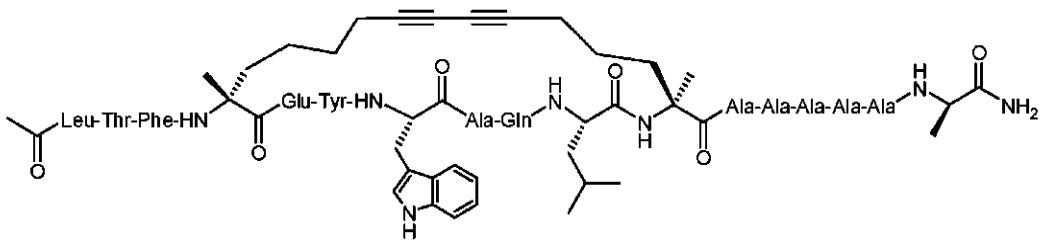


または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。

(項目９１)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化８９】

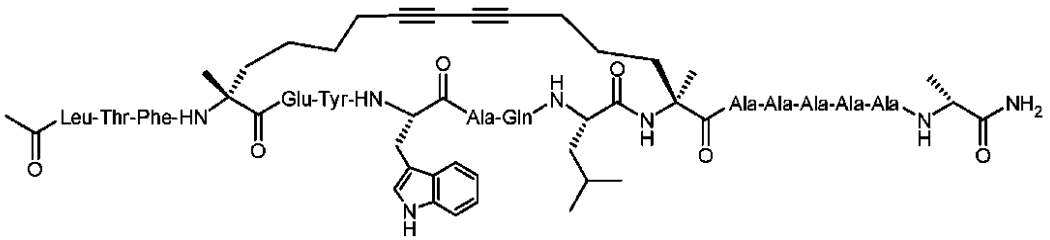


または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。

(項目９２)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化９０】

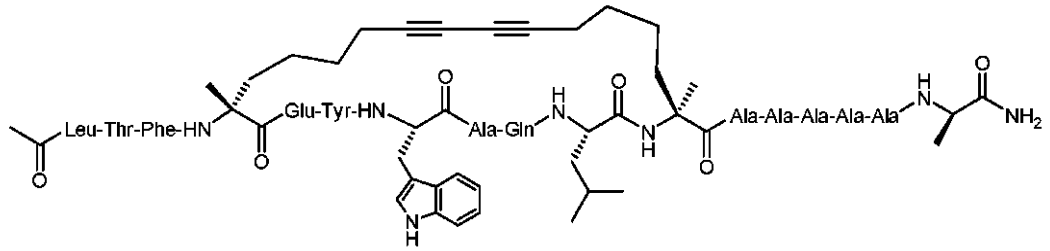


または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。

(項目９３)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化９１】

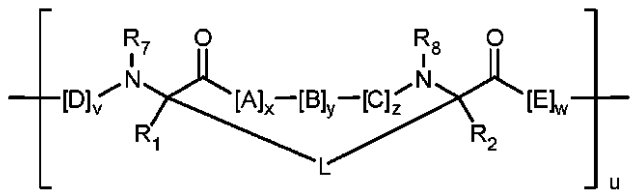


または薬学的に許容されるその塩である、項目１または２に記載の方法。

(項目９４)

それを必要としている被験体におけるｐ５３および／またはＭＤＭ２および／またはＭＤＭＸの活性をモジュレートする方法であって、前記被験体に、治療有効量のペプチド模倣大環状分子および少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤を投与するステップを含み、前記ペプチド模倣大環状分子が、表１、表１ａ、表１ｂ、および表１ｃのいずれかのアミノ酸配列と少なくとも約６０％同一であるアミノ酸配列を含み、前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化９２】



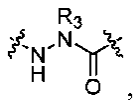
式 (I)

または薬学的に許容されるその塩（式中、

－各Ａ、Ｃ、Ｄ、およびＥは、独立に、アミノ酸であり、

－各Ｂは、独立に、アミノ酸、

【化９３】

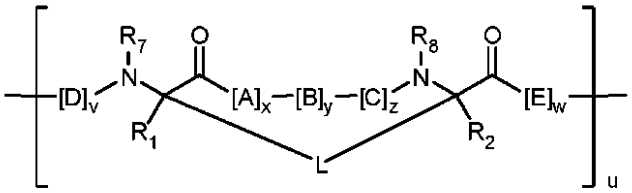


、［－ＮＨ－Ｌ$_3$－ＣＯ－］、［－ＮＨ－Ｌ$_3$－ＳＯ$_2$－］、または［－ＮＨ－Ｌ$_3$－］であり、

－各Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールア

ルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（非置換であるか、またはハロ－で置換されている）、または前記Ｄもしくはアミノ酸の１つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーＬ’を形成し、
－各R_3は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり（R_5により必要に応じて置換されている）、
－各ＬおよびＬ’は、独立に、式－L_1－L_2－の大環状分子を形成するリンカーであり、
－各L_1、L_2、およびL_3は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－R_4－Ｋ－R_4－］$_n$であり、それぞれR_5により必要に応じて置換されており、
－各R_4は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、
－各Ｋは、独立に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、ＣＯ、CO_2、またはＣＯＮR_3であり、
－各R_5は、独立に、ハロゲン、アルキル、－OR_6、－Ｎ（R_6）$_2$、－SR_6、－SOR_6、－SO_2R_6、－CO_2R_6、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各R_6は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各R_7は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（R_5により必要に応じて置換されている）、またはＤ残基を有する環式構造の一部であり、
－各R_8は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（R_5により必要に応じて置換されている）、またはＥ残基を有する環式構造の一部であり、
－各ｖは、独立に、１～１０００の整数であり、
－各ｗは、独立に、１～１０００の整数であり、
－ｕは、１～１０の整数であり、
－各ｘ、ｙおよびｚは、独立に、０～１０の整数であり、
各ｎは、独立に、１～５の整数である）
を有する、方法。
（項目９５）
それを必要としている被験体におけるｐ５３タンパク質とＭＤＭ２タンパク質の間の相互作用および／またはｐ５３タンパク質とＭＤＭＸタンパク質の間の相互作用を拮抗する方法であって、前記被験体に、治療有効量のペプチド模倣大環状分子および少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤を投与するステップを含み、前記ペプチド模倣大環状分子が、表１、表１ａ、表１ｂ、および表１ｃのいずれかのアミノ酸配列と少なくとも約６０％同一であるアミノ酸配列を含み、前記ペプチド模倣大環状分子が、式

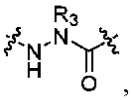
【化９４】



式 (I)

または薬学的に許容されるその塩（式中、
－各Ａ、Ｃ、Ｄ、およびＥは、独立に、アミノ酸であり、
－各Ｂは、独立に、アミノ酸、

【化９５】



，

［－ＮＨ－Ｌ$_3$－ＣＯ－］、［－ＮＨ－Ｌ$_3$－ＳＯ$_2$－］、または［－ＮＨ－Ｌ$_3$－］であり、
－各Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（非置換であるか、またはハロ－で置換されている）、または前記Ｄもしくはアミノ酸の１つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーＬ’を形成し、
－各Ｒ$_3$は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり（Ｒ$_5$により必要に応じて置換されている）、
－各ＬおよびＬ’は、独立に、式－Ｌ$_1$－Ｌ$_2$－の大環状分子を形成するリンカーであり、
－各Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、およびＬ$_3$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－Ｒ$_4$－Ｋ－Ｒ$_4$－］$_n$であり、それぞれＲ$_5$により必要に応じて置換されており、
－各Ｒ$_4$は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、
－各Ｋは、独立に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＣＯ、ＣＯ$_2$、またはＣＯＮＲ$_3$であり、
－各Ｒ$_5$は、独立に、ハロゲン、アルキル、－ＯＲ$_6$、－Ｎ（Ｒ$_6$）$_2$、－ＳＲ$_6$、－ＳＯＲ$_6$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_6$、－ＣＯ$_2$Ｒ$_6$、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各Ｒ$_6$は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、
－各Ｒ$_7$は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（Ｒ$_5$により必要に応じて置換されている）、またはＤ残基を有する環式構造の一部であり、
－各Ｒ$_8$は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか（Ｒ$_5$により必要に応じて置換されている）、またはＥ残基を有する環式構造の一部であり、

－各ｖは、独立に、１～１０００の整数であり、
－各ｗは、独立に、１～１０００の整数であり、
－ｕは、１～１０の整数であり、
－各ｘ、ｙおよびｚは、独立に、０～１０の整数であり、
各ｎは、独立に、１～５の整数である）
を有する、方法。
(項目９６)
がんが、頭頸部がん、メラノーマ、肺がん、乳がん、結腸がん、卵巣がん、ＮＳＣＬＣ、胃がん、前立腺がん、白血病、リンパ腫、中皮腫、腎臓がん、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、および神経膠腫からなる群から選択される、項目１から９５のいずれか一項に記載の方法。
(項目９７)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ヌクレオシド代謝阻害剤、微小管阻害剤、白金に基づく薬物、低メチル化剤、タンパク質キナーゼ阻害剤、ブルトンチロシンキナーゼ阻害剤、ＣＤＫ４および／もしくはＣＤＫ６阻害剤、Ｂ－ｒａｆ阻害剤、Ｋ－ｒａｓ阻害剤、ＭＥＫ－１および／もしくはＭＥＫ－２阻害剤、エストロゲン受容体アンタゴニスト、ＨＤＡＣ阻害剤、抗ＣＤ２０モノクローナル抗体、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体、ホルモンアンタゴニスト、ＣＤＫ２ＮＡ欠失を軽減する薬剤、ＣＤＫ９異常を軽減する薬剤、ＡＭＴ制御因子、ＡＫＴ活性化を軽減する薬剤、ＰＴＥＮ欠失を軽減する薬剤、Ｗｉｐ－１アルファ過剰発現を軽減する薬剤、ＢＩＭを上方制御する薬剤、またはアロマターゼ阻害剤である、項目１から９６のいずれか一項に記載の方法。
(項目９８)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、Ｂ－ｒａｆに結合するか、またはそれをモジュレートする、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目９９)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、Ｂ－ｒａｆ阻害剤である、項目９８に記載の方法。
(項目１００)
前記Ｂ－ｒａｆ阻害剤が、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、ソラフェニブ、Ｃ－１、またはＮＶＰ－ＬＧＸ８１８である、項目９９に記載の方法。
(項目１０１)
前記Ｂ－ｒａｆ阻害剤が、ベムラフェニブまたはダブラフェニブであり、がんが、メラノーマである、項目９９に記載の方法。
(項目１０２)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ヌクレオシド代謝制御因子またはモジュレーターである、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１０３)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ヌクレオシド代謝阻害剤である、項目１０２に記載の方法。
(項目１０４)
前記ヌクレオシド代謝阻害剤が、カペシタビン、ゲムシタビンまたはシタラビンである、項目１０３に記載の方法。
(項目１０５)
前記ヌクレオシド代謝阻害剤が、カペシタビンであり、がんが、結腸がんまたは乳がんである、項目１０３に記載の方法。
(項目１０６)
前記ヌクレオシド代謝阻害剤が、ゲムシタビンであり、がんが、卵巣がん、ＮＳＣＬＣ、または乳がんである、項目１０３に記載の方法。
(項目１０７)
前記ヌクレオシド代謝阻害剤が、シタラビンであり、がんが、白血病またはリンパ腫で

ある、項目１０３に記載の方法。
(項目１０８)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、エストロゲン受容体アンタゴニストである、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１０９)
前記エストロゲン受容体アンタゴニストが、フルベストラントである、項目１０８に記載の方法。
(項目１１０)
がんが、乳がんである、項目１０８に記載の方法。
(項目１１１)
がんが、エストロゲン受容体陽性乳がんである、項目１０８に記載の方法。
(項目１１２)
がんが、Ｈｅｒ２陰性陽性乳がんである、項目１０８に記載の方法。
(項目１１３)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、微小管制御因子またはモジュレーターである、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１１４)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、微小管阻害剤である、項目１１３に記載の方法。
(項目１１５)
前記微小管阻害剤が、パクリタキセル、アブラキサンまたはドセタキセルである、項目１１４に記載の方法。
(項目１１６)
前記微小管阻害剤が、パクリタキセルであり、がんが、卵巣がんである、項目１１４に記載の方法。
(項目１１７)
前記微小管阻害剤が、アブラキサンであり、がんが、卵巣がんである、項目１１４に記載の方法。
(項目１１８)
前記微小管阻害剤が、ドセタキセルであり、がんが、ＮＳＣＬＣ、乳がん、前立腺がんまたは胃がんである、項目１１４に記載の方法。
(項目１１９)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、白金に基づく薬物である、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１２０)
前記白金に基づく薬物が、カルボプラチンまたはシスプラチンである、項目１１９に記載の方法。
(項目１２１)
前記白金に基づく薬物が、カルボプラチンであり、がんが、ＮＳＣＬＣまたは卵巣がんである、項目１１９に記載の方法。
(項目１２２)
前記白金に基づく薬物が、シスプラチンであり、がんが、ＮＳＣＬＣ、中皮腫または卵巣がんである、項目１１９に記載の方法。
(項目１２３)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、低メチル化剤である、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１２４)
前記低メチル化剤が、アザシチジンまたはｄａｃｏｇｅｎである、項目１２３に記載の方法。
(項目１２５)

前記低メチル化剤が、アザシチジンまたはｄａｃｏｇｅｎであり、がんが、骨髄異形成症候群である、項目１２３に記載の方法。
(項目１２６)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、タンパク質キナーゼに結合するか、またはそれをモジュレートする、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１２７)
前記追加の薬学的に活性な薬剤が、タンパク質キナーゼ阻害剤である、項目１２６に記載の方法。
(項目１２８)
前記タンパク質キナーゼ阻害剤が、ソラフェニブ、ミドスタウリン（ＰＫＣ４１２）、またはキザルチニブである、項目１２７に記載の方法。
(項目１２９)
前記タンパク質キナーゼ阻害剤が、ソラフェニブであり、がんが、腎臓がんまたは肝臓がんである、項目１２７に記載の方法。
(項目１３０)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ブルトンチロシンキナーゼに結合するか、またはそれをモジュレートする、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１３１)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ブルトンチロシンキナーゼ阻害剤である、項目１３０に記載の方法。
(項目１３２)
前記ブルトンチロシンキナーゼ阻害剤が、イブルチニブである、項目１３１に記載の方法。
(項目１３３)
前記ブルトンチロシンキナーゼ阻害剤が、イブルチニブであり、がんが、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）である、項目１３１に記載の方法。
(項目１３４)
前記ブルトンチロシンキナーゼ阻害剤が、イブルチニブであり、がんが、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）である、項目１３１に記載の方法。
(項目１３５)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＣＤＫ４および／またはＣＤＫ６に結合するか、またはそれらをモジュレートする、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１３６)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＣＤＫ４および／またはＣＤＫ６阻害剤である、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１３７)
前記ＣＤＫ４および／またはＣＤＫ６阻害剤が、パルボシクリブである、項目１３６に記載の方法。
(項目１３８)
前記ＣＤＫ４および／またはＣＤＫ６阻害剤が、パルボシクリブであり、がんが、乳がんである、項目１３６に記載の方法。
(項目１３９)
がんが、乳がんである、項目１３６に記載の方法。
(項目１４０)
がんが、エストロゲン受容体陽性乳がんである、項目１３６に記載の方法。
(項目１４１)
がんが、Ｈｅｒ２陰性陽性乳がんである、項目１３６に記載の方法。
(項目１４２)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＭＥＫ－１および／またはＭＥＫ

－２に結合するか、またはそれらをモジュレートする、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１４３)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＭＥＫ－１および／またはＭＥＫ－２阻害剤である、項目１４２に記載の方法。
(項目１４４)
前記ＭＥＫ－１および／またはＭＥＫ－２阻害剤が、トラメチニブ、ピマセルチブ、ＰＤ０３２５９０１またはセルメチニブである、項目１４３に記載の方法。
(項目１４５)
前記ＭＥＫ－１および／またはＭＥＫ－２阻害剤が、トラメチニブであり、がんが、メラノーマである、項目１４３に記載の方法。
(項目１４６)
前記ＭＥＫ－１および／またはＭＥＫ－２阻害剤が、ピマセルチブである、項目１４３に記載の方法。
(項目１４７)
前記ＭＥＫ－１および／またはＭＥＫ－２阻害剤が、ピマセルチブであり、がんが、ＮＳＣＬＣである、項目１４３に記載の方法。
(項目１４８)
前記ＭＥＫ－１および／またはＭＥＫ－２阻害剤が、ＰＤ０３２５９０１である、項目１４３に記載の方法。
(項目１４９)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、抗ＣＤ２０モノクローナル抗体である、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１５０)
前記抗ＣＤ２０モノクローナル抗体が、リツキシマブまたはオビヌツズマブである、項目１４９に記載の方法。
(項目１５１)
がんが、ＮＨＬまたはＢ細胞リンパ腫である、項目１４９に記載の方法。
(項目１５２)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体である、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１５３)
前記抗ＰＤ－１モノクローナル抗体が、ペンブロリズマブまたはニボルマブである、項目１５２に記載の方法。
(項目１５４)
前記抗ＰＤ－１モノクローナル抗体が、ペンブロリズマブまたはニボルマブであり、がんが、メラノーマまたはＮＳＣＬＣである、項目１５２に記載の方法。
(項目１５５)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、アロマターゼ阻害剤である、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１５６)
前記アロマターゼ阻害剤が、レトロゾールまたはエキセメスタンである、項目１５５に記載の方法。
(項目１５７)
前記アロマターゼ阻害剤が、レトロゾールまたはエキセメスタンであり、がんが、乳がんである、項目１５５に記載の方法。
(項目１５８)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、トポイソメラーゼＩまたはＩＩに結合するか、またはそれをモジュレートする、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。

(項目１５９)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、トポイソメラーゼＩまたはＩＩの阻害剤である、項目１５８に記載の方法。
(項目１６０)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、トポテカン、イリノテカン、イダルビシン、テニポシドまたはエピルビシンである、項目１５８に記載の方法。
(項目１６１)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、トポテカン、イリノテカンまたはエピルビシンである、項目１５８に記載の方法。
(項目１６２)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＢＣＲ－ＡＢＬキナーゼまたはＢＣＲ－ＡＢＬおよびＳｒｃファミリーのチロシンキナーゼに結合するか、またはそれらをモジュレートする、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１６３)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＢＣＲ－ＡＢＬキナーゼまたはＢＣＲ－ＡＢＬおよびＳｒｃファミリーのチロシンキナーゼの阻害剤である、項目１６２に記載の方法。
(項目１６４)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ニロチニブ、ボスチニブ、ダサチニブまたはイマチニブである、項目１６２に記載の方法。
(項目１６５)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＰＩ３Ｋに結合するか、またはそれをモジュレートする、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１６６)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＰＩ３Ｋ阻害剤である、項目１６５に記載の方法。
(項目１６７)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＧＤＣ－０９４１またはＡＭＧ５１１である、項目１６５に記載の方法。
(項目１６８)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ホルモンアンタゴニストである、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１６９)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、レトロゾールまたはカソデックスである、項目１６８に記載の方法。
(項目１７０)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、フルオロウラシルである、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１７１)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、プリン類似体である、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１７２)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ｍＴＯＲに結合するか、またはそれをモジュレートする、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１７３)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ｍＴＯＲ阻害剤である、項目１７２に記載の方法。
(項目１７４)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＡＤ８００５である、項目１７２に記載の方法。

(項目１７５)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、エベロリムスである、項目１７２に記載の方法。
(項目１７６)
がんが、乳がんである、項目１７２に記載の方法。
(項目１７７)
がんが、エストロゲン受容体陽性乳がんである、項目１７２に記載の方法。
(項目１７８)
がんが、Ｈｅｒ２陰性陽性乳がんである、項目１７２に記載の方法。
(項目１７９)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲキナーゼの両方に結合するか、またはそれらをモジュレートする、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１８０)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、二重ＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲキナーゼ阻害剤である、項目１７９に記載の方法。
(項目１８１)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＢＥＺ２３５である、項目１７９に記載の方法。
(項目１８２)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＢＣＬ－２および／またはＢＣＬ－ＸＬの両方に結合するか、またはそれらをモジュレートする、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１８３)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＢＣＬ－２および／またはＢＣＬ－ＸＬ阻害剤である、項目１８２に記載の方法。
(項目１８４)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ベネトクラックス（ＡＢＴ－１９９）またはＡＢＴ－２６３である、項目１８２に記載の方法。
(項目１８５)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、プリン類似体である、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１８６)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、フルダラビンである、項目１８５に記載の方法。
(項目１８７)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、野生型または変異体Ｋ－ｒａｓに結合するか、またはそれをモジュレートする、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１８８)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、放射線である、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１８９)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、複数標的化チロシンキナーゼモジュレーターまたは結合剤である、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１９０)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、複数標的化チロシンキナーゼ阻害剤である、項目１８９に記載の方法。
(項目１９１)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ポナチニブである、項目１８９に

記載の方法。
(項目１９２)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、パン－ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）モジュレーターまたは結合剤である、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１９３)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、パン－ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤である、項目１９２に記載の方法。
(項目１９４)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ロミデプシンである、項目１９２に記載の方法。
(項目１９５)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、パノビノスタットである、項目１９２に記載の方法。
(項目１９６)
がんが、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫（ＡＴＬ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）、または末梢Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）である、項目１９２に記載の方法。
(項目１９７)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＡＫＴキナーゼに結合するか、またはそれをモジュレートする、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１９８)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＡＫＴキナーゼ阻害剤である、項目１９７に記載の方法。
(項目１９９)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＭＫ－２２０６である、項目１９７に記載の方法。
(項目２００)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＣＤＫＮ２Ａ（サイクリン依存性キナーゼ阻害剤２Ａ）欠失を軽減する、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目２０１)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＣＤＫ９（サイクリン依存性キナーゼ９）異常を軽減する、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目２０２)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＡＴＭ欠損を軽減する、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目２０３)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＡＫＴ活性化を軽減する、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目２０４)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＰＴＥＮ欠失を軽減する、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目２０５)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、Ｗｉｐ－１アルファ過剰発現を軽減する、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目２０６)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＢＩＭを上方制御するか、またはＢＩＭ模倣薬である、項目１から９７のいずれか一項に記載の方法。
(項目２０７)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ペグ化ＩＦＮ２ａ、ビンブラスチン、デキサメタゾン、またはアスパラギナーゼである、項目１から９７のいずれか一項に

記載の方法。
(項目２０８)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、デキサメタゾンである、項目２０７に記載の方法。
(項目２０９)
がんが、Ｂ細胞リンパ腫である、項目２０７に記載の方法。
(項目２１０)
前記ペプチド模倣大環状分子および前記追加の薬学的に活性な薬剤が、単一製剤で存在する、項目１から２０９のいずれか一項に記載の方法。
(項目２１１)
前記ペプチド模倣大環状分子および前記追加の薬学的に活性な薬剤が、２つの異なる製剤で存在する、項目１から２０９のいずれか一項に記載の方法。
(項目２１２)
前記２つの異なる製剤が、同時に投与される、項目２１１に記載の方法。
(項目２１３)
前記２つの異なる製剤が、逐次的に投与される、項目２１１に記載の方法。
(項目２１４)
治療量以下の用量の追加の治療剤が投与される、項目１から２１３のいずれか一項に記載の方法。
(項目２１５)
治療有効量の追加の治療剤が投与される、項目１から２１３のいずれか一項に記載の方法。
(項目２１６)
前記被験体が、ＰＤ－Ｌ１を過剰発現するがん細胞を含む、項目１から２１５のいずれか一項に記載の方法。
(項目２１７)
前記被験体が、ＰＤ－１を過剰発現するがん細胞を含む、項目１から２１６のいずれか一項に記載の方法。
(項目２１８)
前記被験体が、ｍｉＲ－３４を過剰発現するがん細胞を含む、項目１から２１７のいずれか一項に記載の方法。
(項目２１９)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＰＤ－１アンタゴニストである、項目１から２１８のいずれか一項に記載の方法。
(項目２２０)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＰＤ－Ｌ１アンタゴニストである、項目１から２１９のいずれか一項に記載の方法。
(項目２２１)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＰＤ－１とのＰＤ－Ｌ１の結合を妨害する薬剤である、項目１から２２０のいずれか一項に記載の方法。
(項目２２２)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＰＤ－１に特異的に結合する、項目１から２２１のいずれか一項に記載の方法。
(項目２２３)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ＰＤ－Ｌ１に特異的に結合する、項目１から２２２のいずれか一項に記載の方法。
(項目２２４)
ＰＤ－Ｌ１発現が、下方制御される、項目１から２２３のいずれか一項に記載の方法。
(項目２２５)
ＰＤ－１発現が、下方制御される、項目１から２２４のいずれか一項に記載の方法。

(項目２２６)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、ベネトクラックス（ＡＢＴ－１９９）、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ドキソルビシン、メシル酸イマチニブ、メトトレキセート、プレドニゾン、ビンクリスチン、アザシチジン、シクロホスファミド、シタラビン、ダブラフェニブ、デシタビン、ドキソルビシン、エトポシド、ビンクリスチン、ドキソルビシン、メトトレキセート、カペシタビン、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキソルビシン、メシル酸エリブリン、エベロリムス、エキセメスタン、フルオロウラシル、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲムシタビン、酢酸ゴセレリン、レトロゾール、酢酸メゲストロール、メトトレキセート、パクリタキセル、パルボシクリブ、ペルツズマブ、クエン酸タモキシフェン、トラスツズマブ、カペシタビン、セツキシマブ、フルオロウラシル、イリノテカン、ラムシルマブ、カルボプラチン、シスプラチン、ドキソルビシン、酢酸メゲストロール、パクリタキセル、ドセタキセル、ドキソルビシン、フルオロウラシル、ラムシルマブ、トラスツズマブ、アキシチニブ、エベロリムス、パゾパニブ、トシル酸ソラフェニブ、トシル酸ソラフェニブ、ダカルバジン、パクリタキセル、トラメチニブ、ベムラフェニブ、シスプラチン、ペメトレキセド、ベンダムスチン、ボルテゾミブ、ブレンツキシマブベドチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、デキサメタゾン、ドキソルビシン、イブルチニブ、レナリドミド、メトトレキセート、プレドニゾン、リツキシマブ、ビンクリスチン、二マレイン酸アファチニブ、カルボプラチン、シスプラチン、クリゾチニブ、ドセタキセル、エルロチニブ、ゲムシタビン、メトトレキセート、パクリタキセル、ペメトレキセド、ラムシルマブ、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ゲムシタビン、オラパリブ、パクリタキセル、トポテカン、アビラテロン、カバジタキセル、ドセタキセル、エンザルタミド、酢酸ゴセレリン、プレドニゾン、ドキソルビシン、メシル酸イマチニブ、ロミデプシン、オビヌツズマブ、パゾパニブ、セルメチニブ、ミドスタウリン（ＰＫＣ４１２）、ベネトクラックスおよびそれらの組合せからなる群から選択される、項目１から２２５のいずれか一項に記載の方法。
(項目２２７)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、Ｓ期を阻害する、項目１から２２６のいずれか一項に記載の方法。
(項目２２８)
前記少なくとも１種の追加の薬学的に活性な薬剤が、Ｍ期を阻害する、項目１から２２７のいずれか一項に記載の方法。
(項目２２９)
前記ペプチド模倣大環状分子が、ｐ５３タンパク質とＭＤＭ２タンパク質の間の相互作用を拮抗する、項目１から２２８のいずれか一項に記載の方法。
(項目２３０)
前記ペプチド模倣大環状分子が、ｐ５３タンパク質とＭＤＭＸタンパク質の間の相互作用を拮抗する、項目１から２２９のいずれか一項に記載の方法。
(項目２３１)
前記ペプチド模倣大環状分子が、ｐ５３タンパク質とＭＤＭ２タンパク質の間の相互作用およびｐ５３タンパク質とＭＤＭＸタンパク質の間の相互作用を拮抗する、項目１から２３０のいずれか一項に記載の方法。
(項目２３２)
前記ペプチド模倣大環状分子が、ｐ５３タンパク質とＭＤＭ２タンパク質の間の相互作用およびｐ５３タンパク質とＭＤＭＸタンパク質の間の相互作用を拮抗する、項目１から２３１のいずれか一項に記載の方法。
(項目２３３)
ＰＤ－Ｌ１発現を低減するペプチド模倣大環状分子を選択する方法であって、
（ａ）第１のレベルのＰＤ－Ｌ１を発現するがん細胞株を、第１のアミノ酸および第２のアミノ酸を結合するクロスリンカーを有するポリペプチドを含むペプチド模倣大環状分子

と接触させるステップと、
（ｂ）前記がん細胞株を、インキュベーション期間にわたってインキュベートするステップと、
（ｃ）前記インキュベーション期間後に、第２のレベルのＰＤ－Ｌ１発現を測定するステップと、
（ｄ）前記第２のレベルのＰＤ－Ｌ１発現が、前記第１のレベルのＰＤ－Ｌ１発現よりも、少なくとも１．１、１．５、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２５、５０、または１００分の１低い場合、前記ペプチド模倣大環状分子を、ＰＤ－Ｌ１発現を低減するペプチド模倣大環状分子として選択するステップと
を含む、方法。
(項目２３４)
前記測定するステップが、フローサイトメトリーを含む、項目２３３に記載の方法。
(項目２３５)
前記がん細胞株が、ＭＣＦ－７、ＨＣＴ－１１６、ＭＶ４－１１、ＤＯＨＨ２、ＭＥＬ－ＨＯ、ＭＥＬ－ＪＵＳＯ、ＳＫ－ＭＥＬ－５、ＨＴ１０８０、ＭＥＳ－ＳＡ、ＳＲ、ＭＤＡ－ＭＢ－１３４－ＶＩ、ＺＲ－７５－１、Ａ４２７、Ａ５４９、ＭＯＬＭ－１３、ＳＪＳＡ－１、Ｕ２ＯＳ、ＲＫＯ、Ａ４９８、Ｃａｋｉ－２、２２ＲＶ１、ＭＳＴＯ－２１１Ｈ、Ｃ３Ａ、ＡＧＳ、ＳＮＵ－１、ＲＭＧ－１、ＨＥＣ－１５１、ＨＥＣ－２６５、ＭＯＬＴ－３およびＡ３７５からなる群から選択される、項目２３３または２３４に記載の方法。
(項目２３６)
（ａ）の前、（ｂ）の後、またはその両方においてｐ５３発現レベルを測定するステップをさらに含む、項目２３３から２３５のいずれか一項に記載の方法。
(項目２３７)
（ａ）の前、（ｂ）の後、またはその両方においてｐ２１発現レベルを測定するステップをさらに含む、項目２３３から２３６のいずれか一項に記載の方法。
(項目２３８)
（ａ）の前、（ｂ）の後、またはその両方においてｍｉＲ－３４発現レベルを測定するステップをさらに含む、項目２３３から２３７のいずれか一項に記載の方法。
(項目２３９)
前記ｍｉＲ－３４が、ｍｉＲ－３４ａ、ｍｉＲ－３４ｂ、ｍｉＲ－３４ｃ、またはそれらの組合せである、項目２３８に記載の方法。
(項目２４０)
がん細胞株における第１のレベルのＰＤ－Ｌ１発現が、高度である、項目１から２３９のいずれか一項に記載の方法。
(項目２４１)
がん細胞株における第１のレベルのＰＤ－Ｌ１発現が、低度である、項目１から２４０のいずれか一項に記載の方法。
(項目２４２)
がん細胞株が、ｐ５３野生型である、項目１から２４１のいずれか一項に記載の方法。
(項目２４３)
インキュベーション期間が、接触後、約２４時間、４８時間、または７２時間である、項目１から２４２のいずれか一項に記載の方法。
(項目２４４)
インキュベーション期間が、接触後、少なくとも６時間、１２時間、２４時間、３６時間、４８時間、６０時間、または７２時間である、項目１から２４３のいずれか一項に記載の方法。
(項目２４５)
インキュベーション期間後に、アポトーシスのレベルを測定するステップをさらに含む、項目１から２４４のいずれか一項に記載の方法。

【図１Ａ】

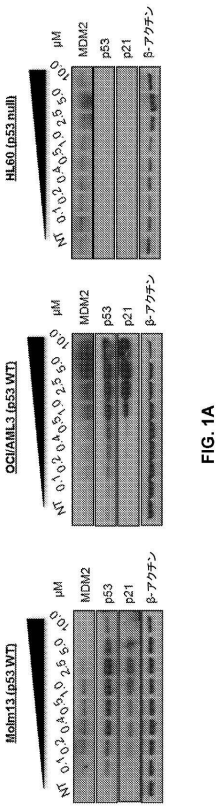


FIG. 1A

【図１Ｂ】

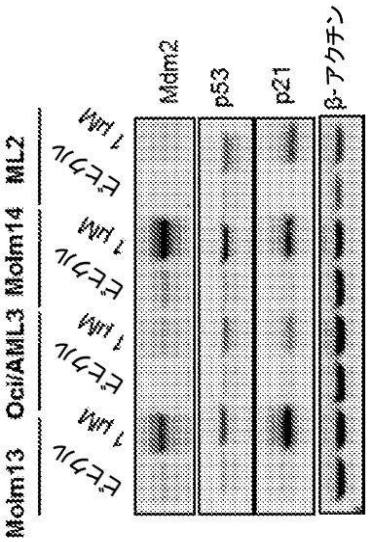


FIG. 1B

【図１Ｃ】

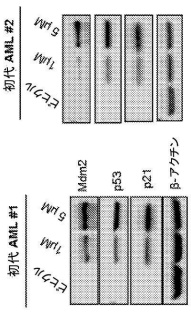


FIG. 1C

【図２】

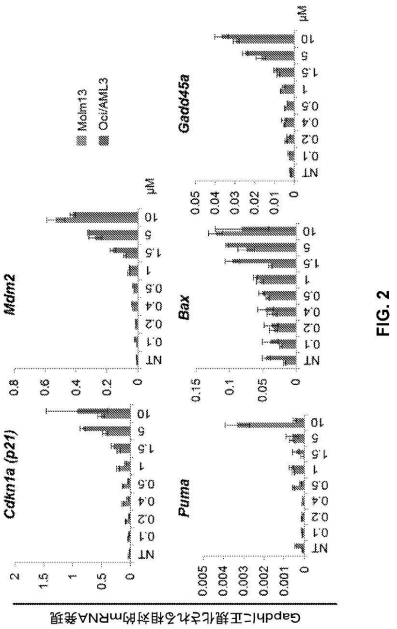


FIG. 2

【図３Ａ】

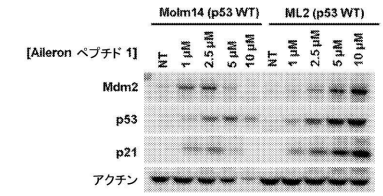


FIG. 3A

【図３Ｂ】

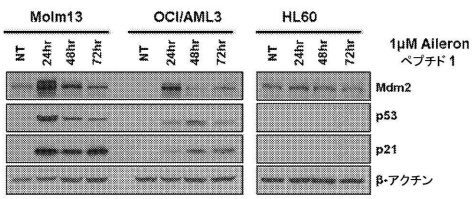


FIG. 3B

【図４Ａ】

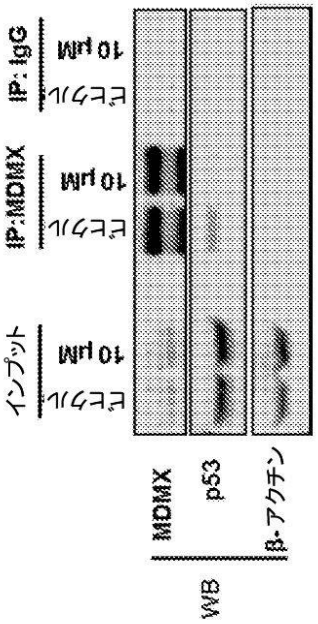


FIG. 4A

【図４Ｂ】

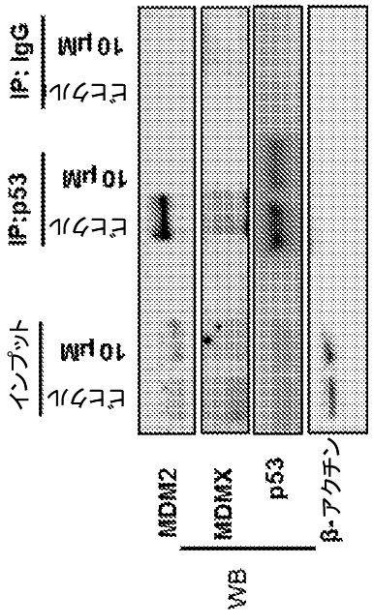


FIG. 4B

【図４Ｃ】

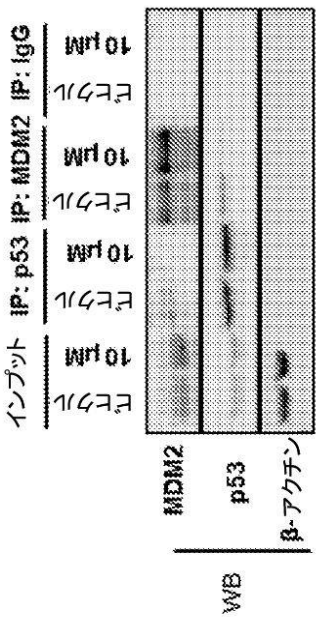


FIG. 4C

【図５Ａ】

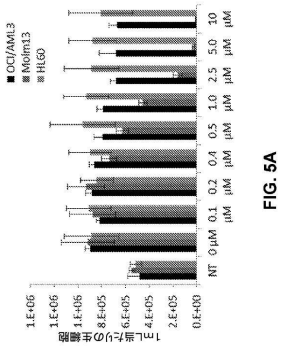


FIG. 5A

【図５Ｂ】

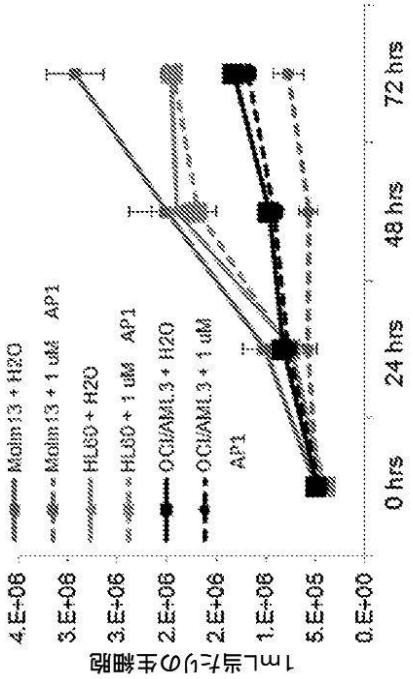


FIG. 5B

【図５Ｃ】

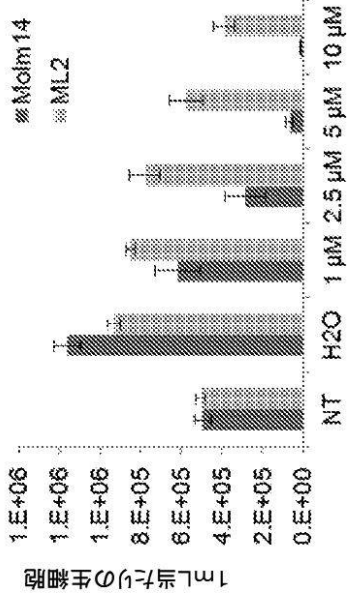


FIG. 5C

【図５Ｄ】

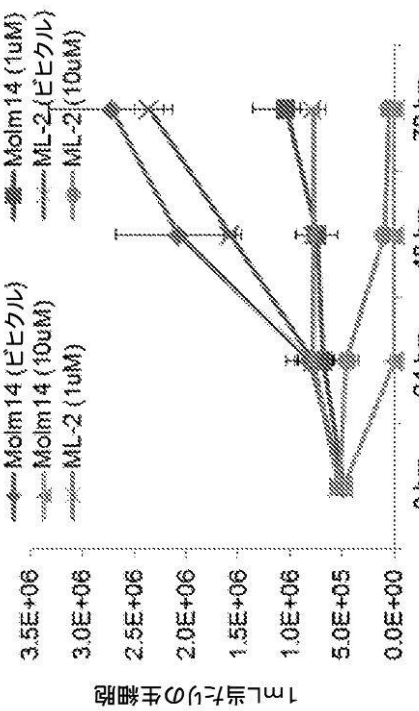


FIG. 5D

【図６】

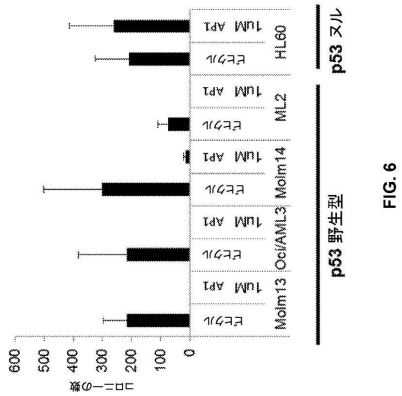


FIG. 6

【図７Ａ】

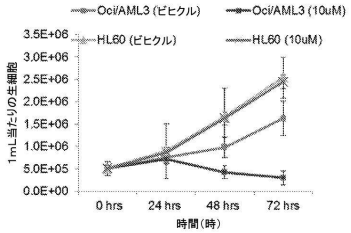
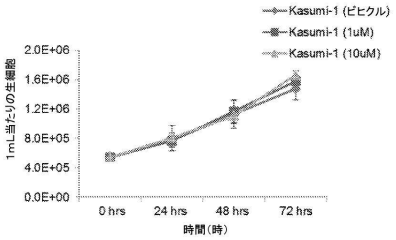


FIG. 7A

【図７Ｂ】



*注：Kasumi－1細胞はホットスポットp53変異体（R248Q）を発現する。

FIG. 7B

【図８Ａ】

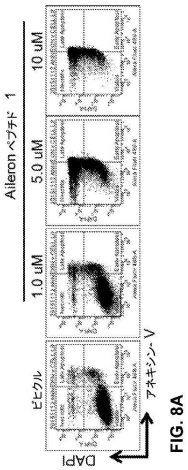
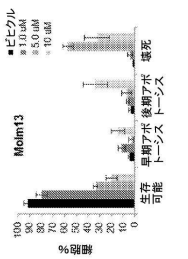


FIG. 8A



【図８Ｂ】

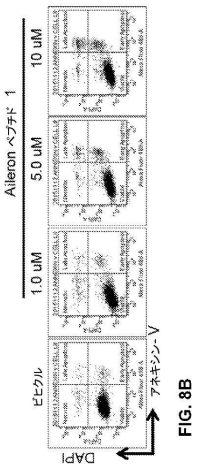
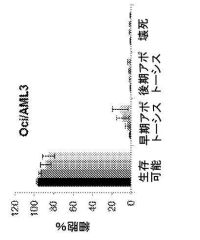


FIG. 8B



【図８Ｃ】

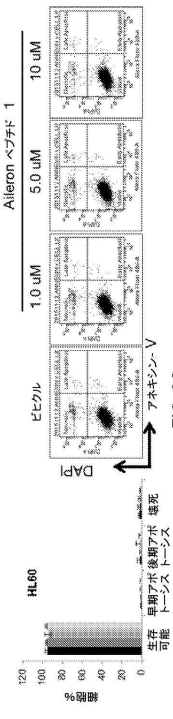


FIG. 8C

【図８Ｄ】

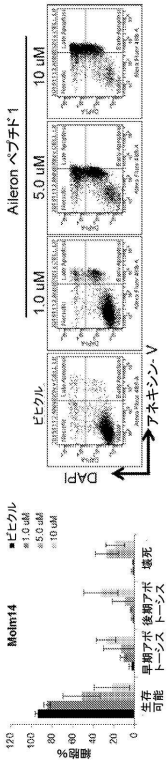


FIG. 8D

【図８Ｅ】

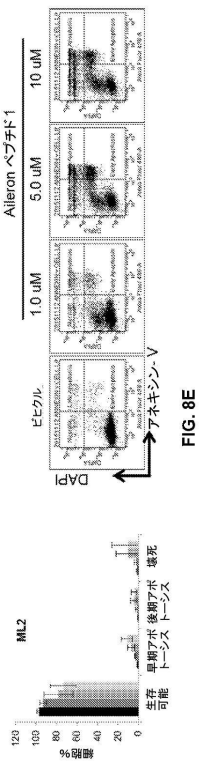


FIG. 8E

【図９Ａ】

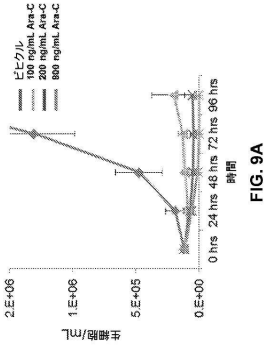


FIG. 9A

【図９Ｂ】

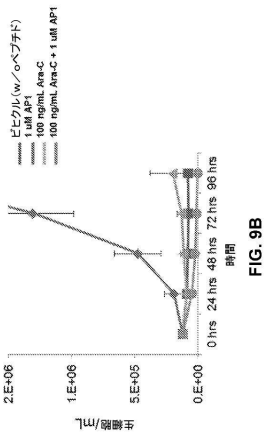


FIG. 9B

【図９Ｃ】

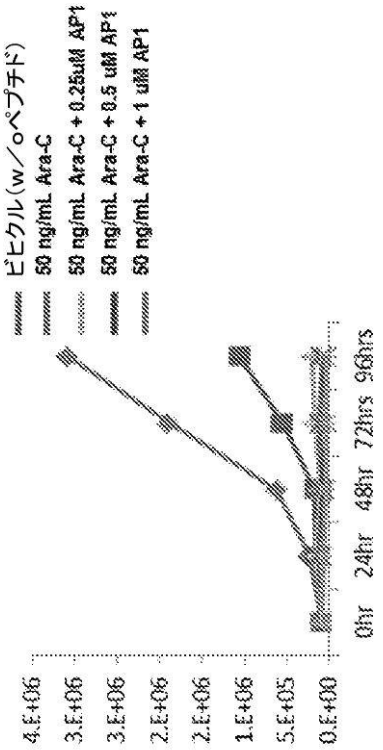


FIG. 9C

【図１０Ａ】

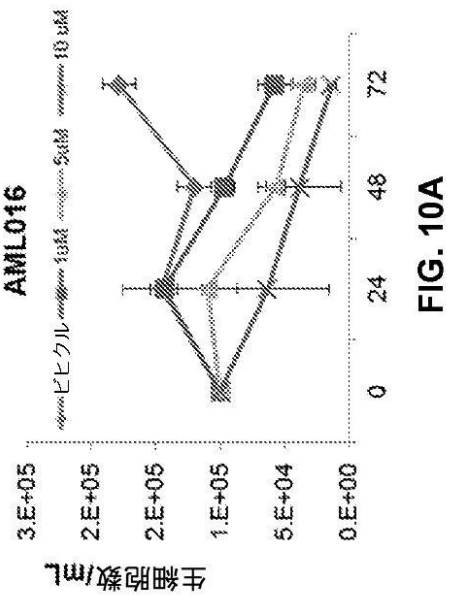


FIG. 10A

【図１０Ｂ】

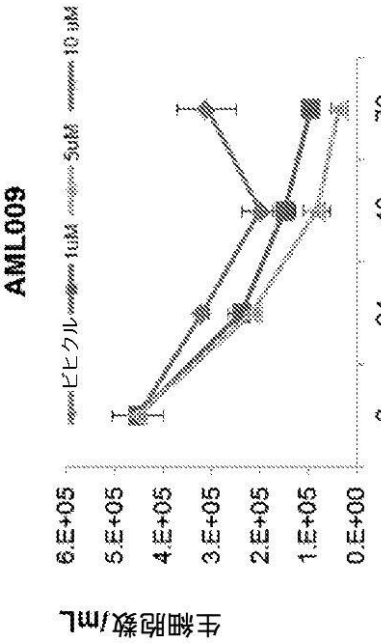


FIG. 10B

【図１０Ｃ】

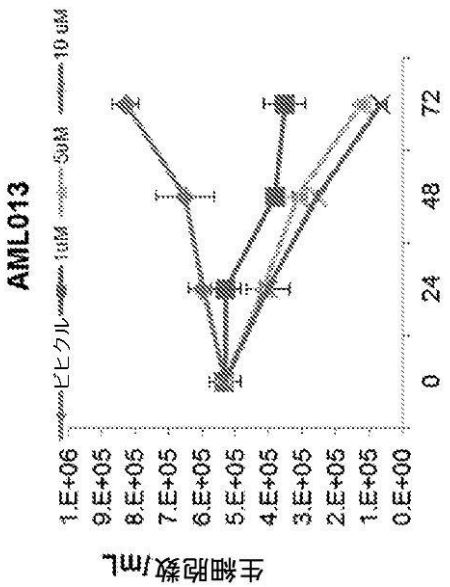


FIG. 10C

【図１０Ｄ】

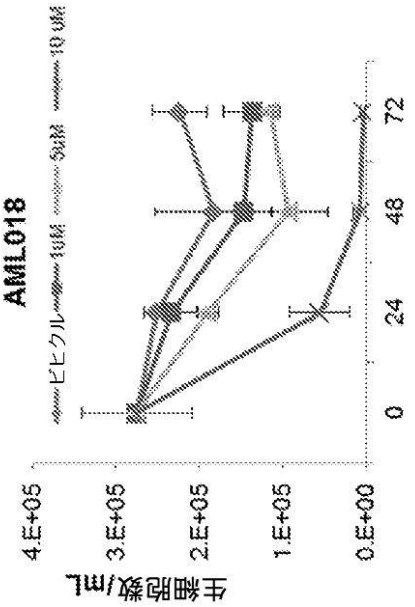


FIG. 10D

【図１１Ａ】

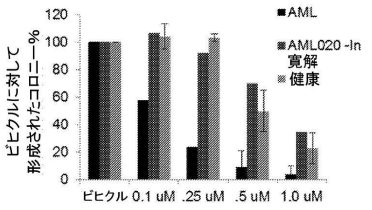


FIG. 11A

【図１１Ｂ】

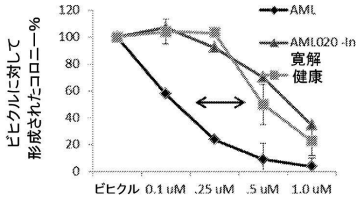


FIG. 11B

【図１２】

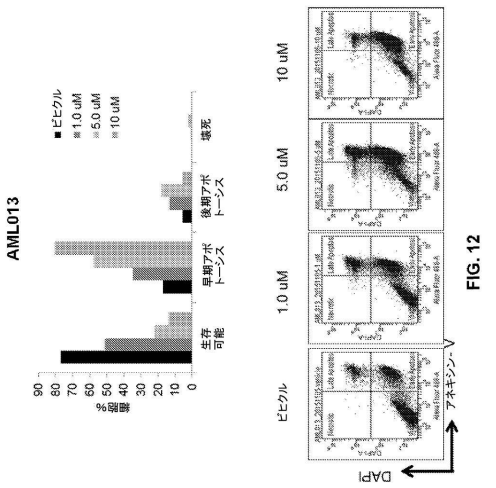


FIG. 12

【図１３】

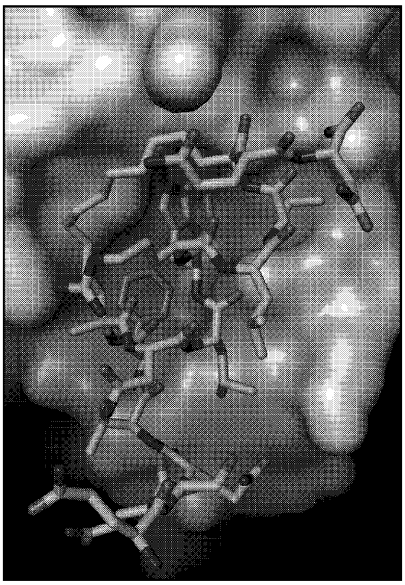


FIG. 13

【図１４】

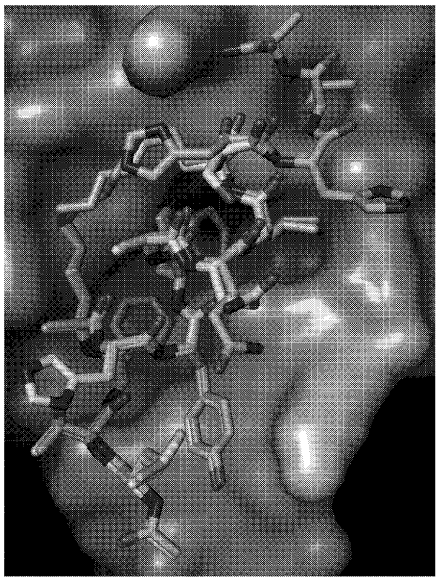


FIG. 14

【図１５】

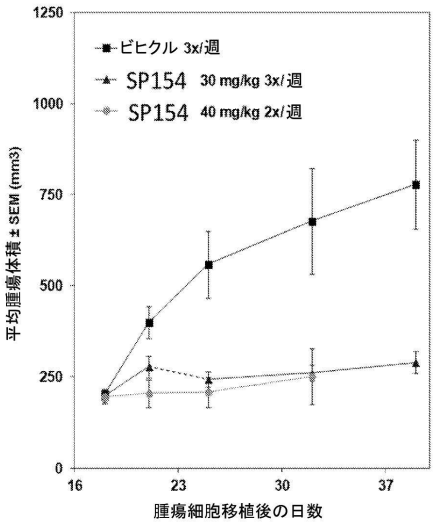


FIG. 15

【図１６】

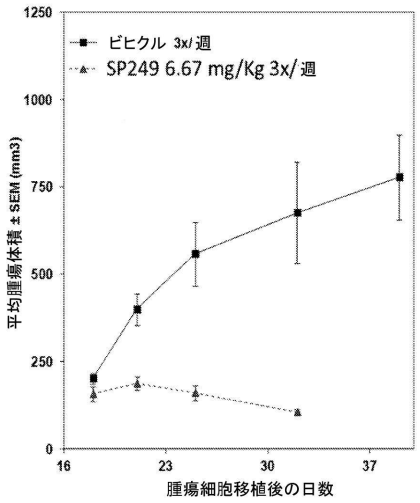


FIG. 16

【図１７】

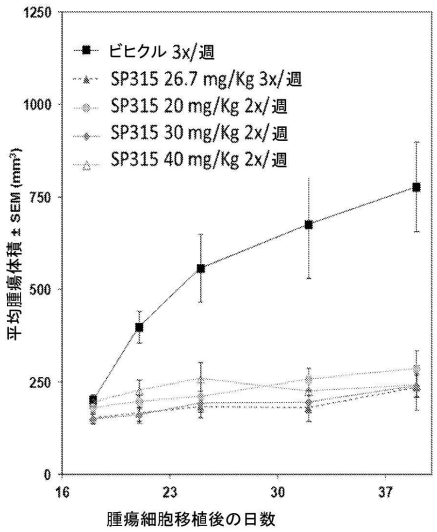


FIG. 17

【図１８】

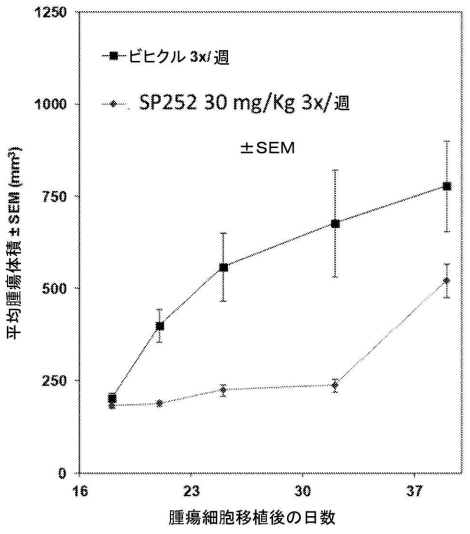


FIG. 18

【図１９】

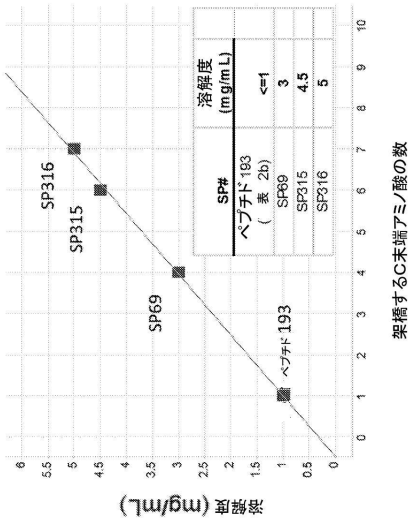


FIG. 19

【図２０】

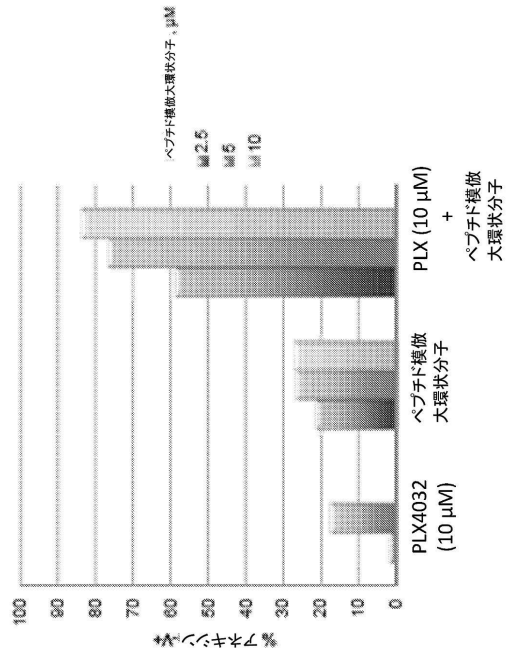


FIG. 20

【図２１】

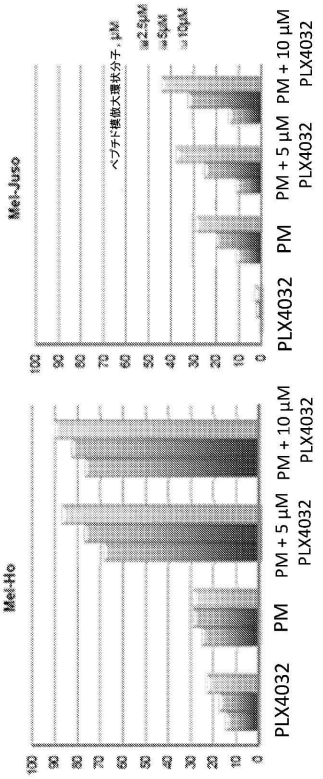


FIG. 21

【図２２】

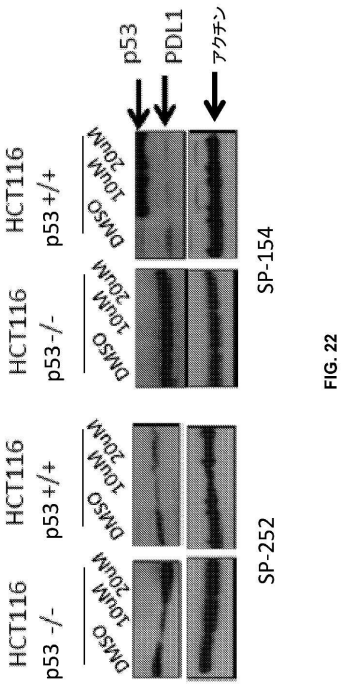


FIG. 22

【図２３】

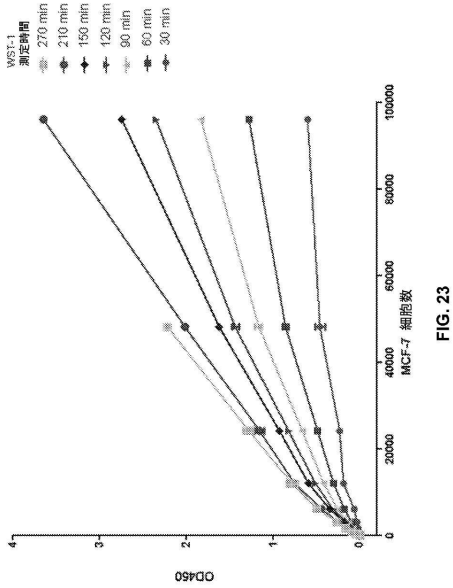


FIG. 23

【図２４Ａ】

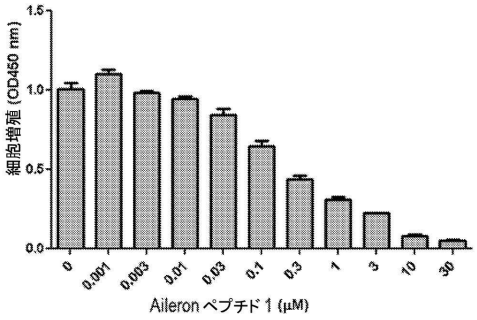


FIG. 24A

【図２４Ｂ】

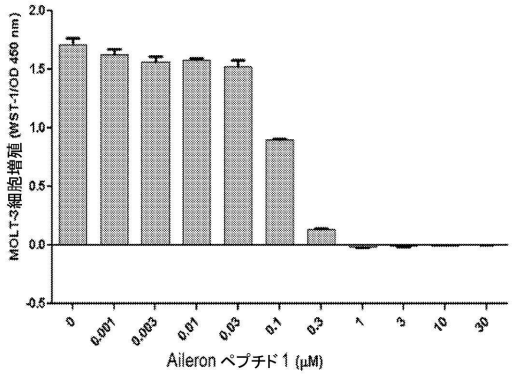


FIG. 24B

【図２５Ａ】

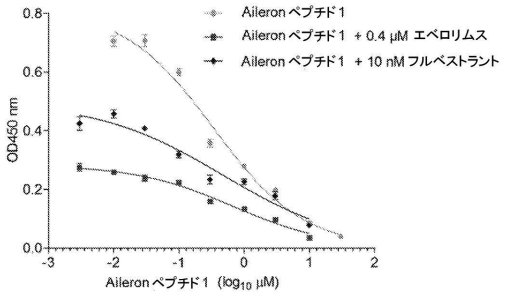


FIG. 25A

【図２５Ｂ】

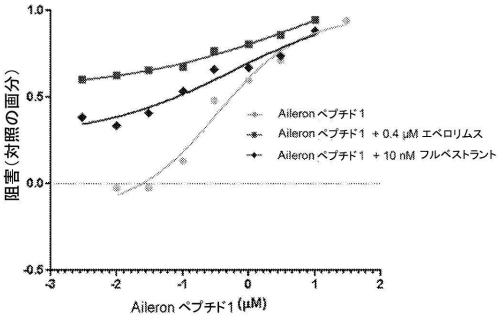


FIG. 25B

【図２６】

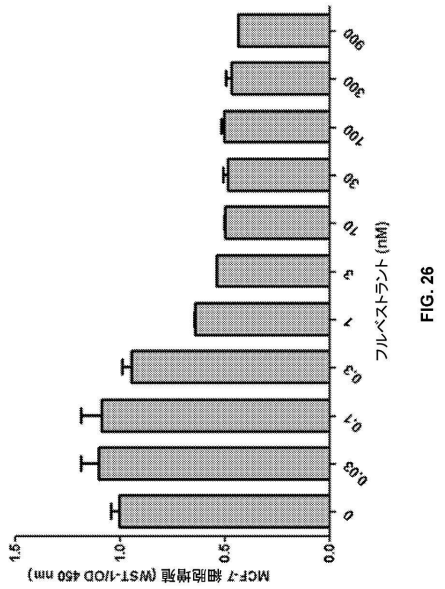


FIG. 26

【図２７Ａ】

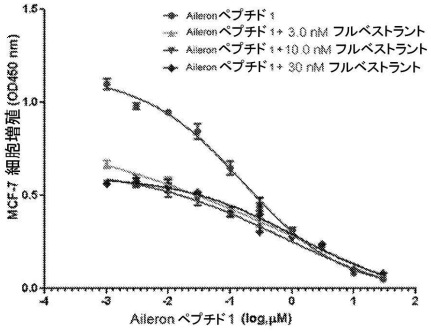


FIG. 27A

【図２７Ｂ】

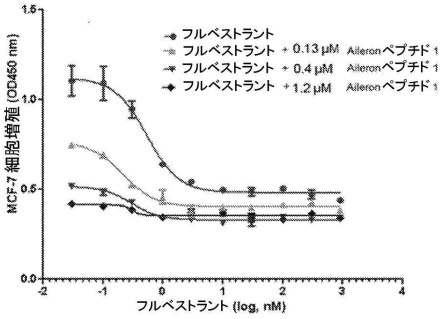


FIG. 27B

【図２８Ａ】

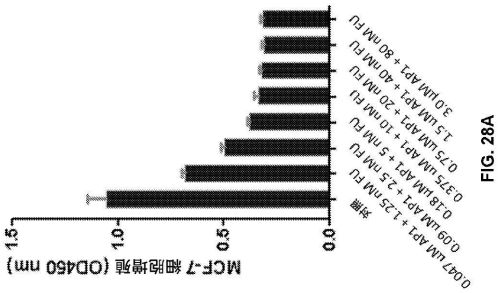


FIG. 28A

【図２８Ｂ】

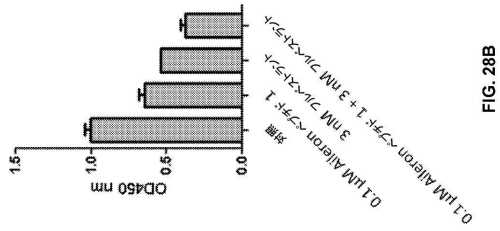


FIG. 28B

【図２９】

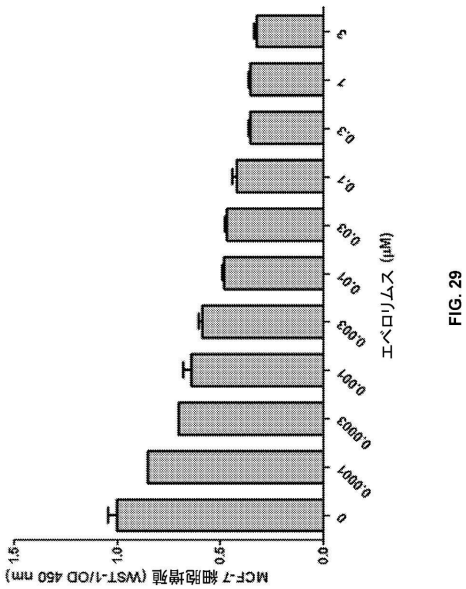


FIG. 29

【図３０Ａ】

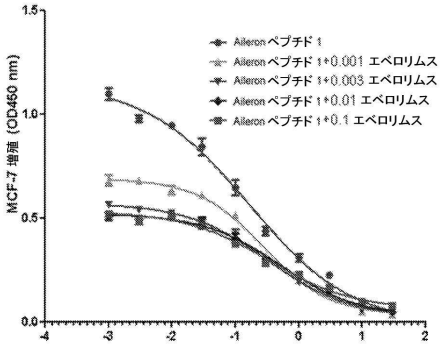


FIG. 30A

【図３０Ｂ】

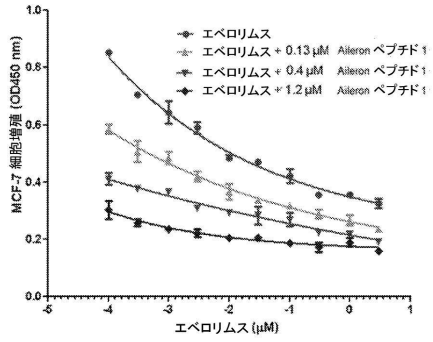


FIG. 30B

【図３１Ａ】

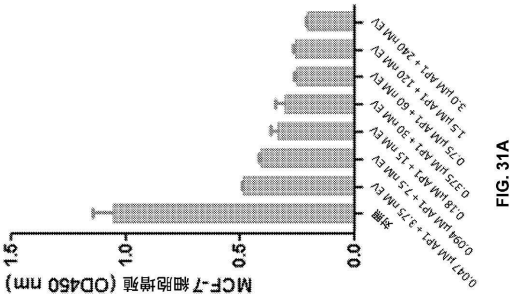


FIG. 31A

【図３１Ｂ】

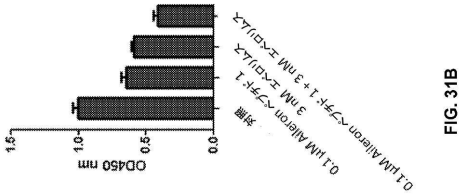


FIG. 31B

【図３２】

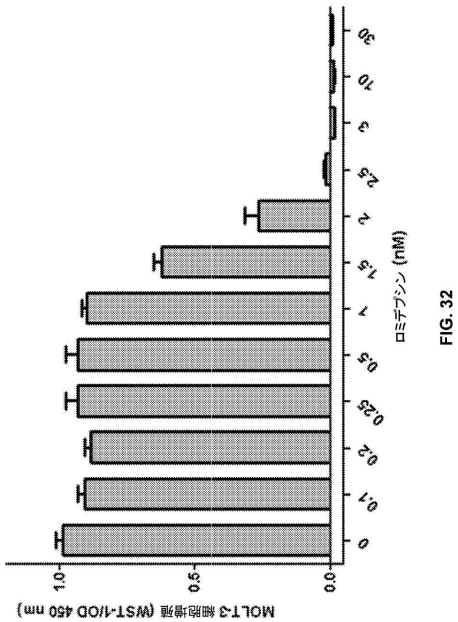


FIG. 32

【図３３Ａ】

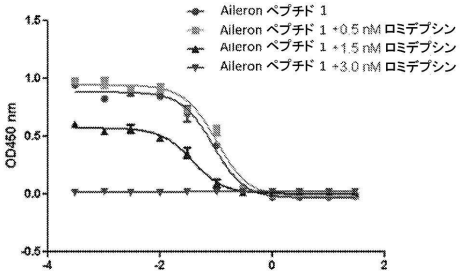


FIG. 33A

【図３３Ｂ】

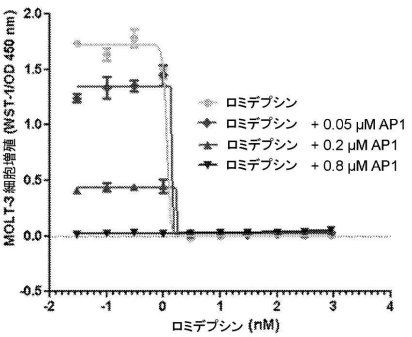


FIG. 33B

【図３４Ａ】

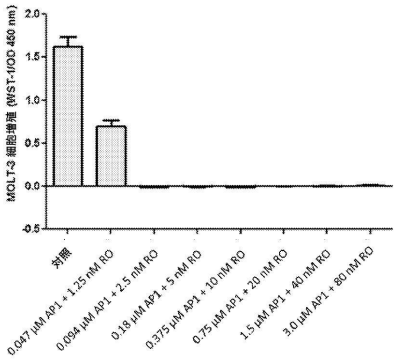


FIG. 34A

【図３４Ｂ】

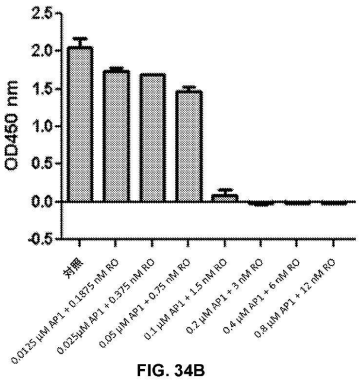


FIG. 34B

【図３４Ｃ】

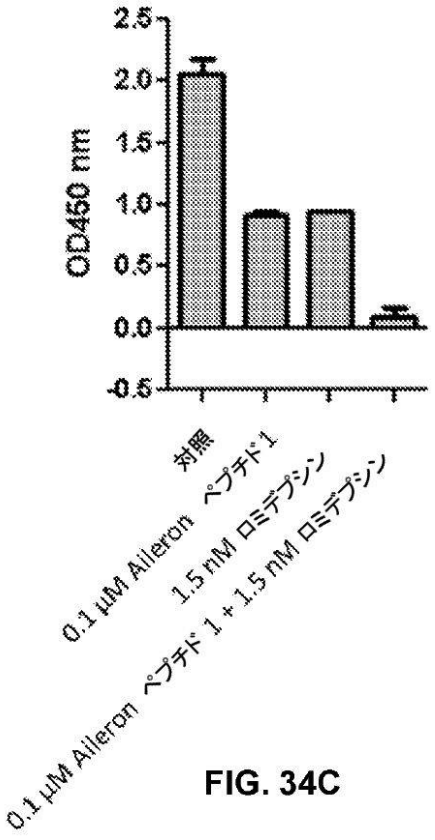


FIG. 34C

【図３５】

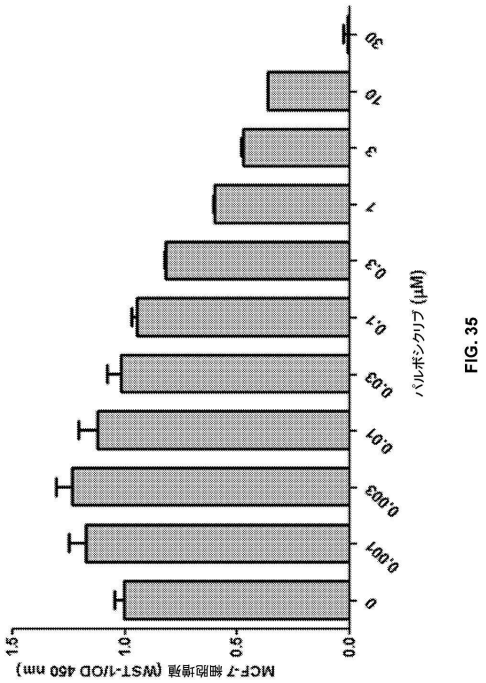


FIG. 35

【図３６Ａ】

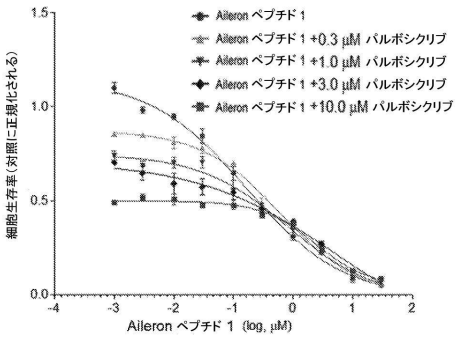


FIG. 36A

【図３６Ｂ】

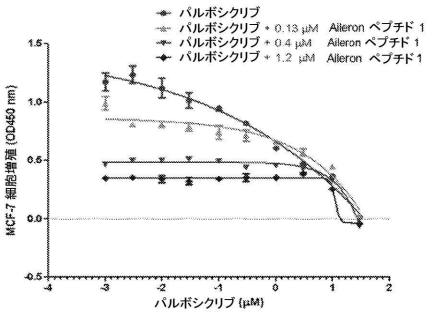


FIG. 36B

【図３７Ａ】

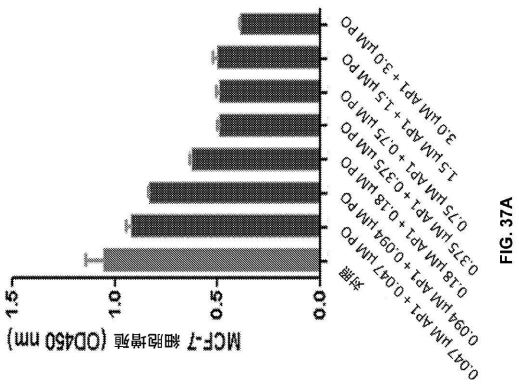


FIG. 37A

【図３７Ｂ】

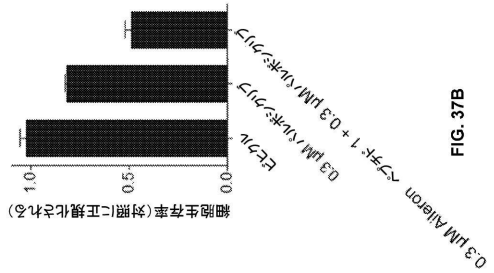


FIG. 37B

【図３８Ａ】

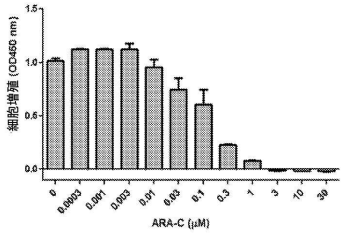


FIG. 38A

【図３８Ｂ】

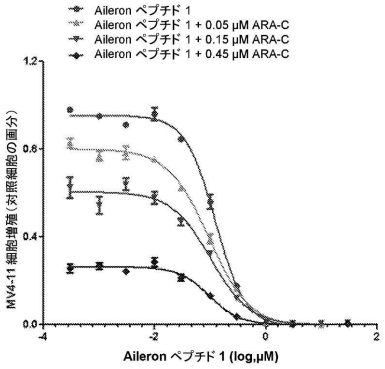


FIG. 38B

【図３８Ｃ】

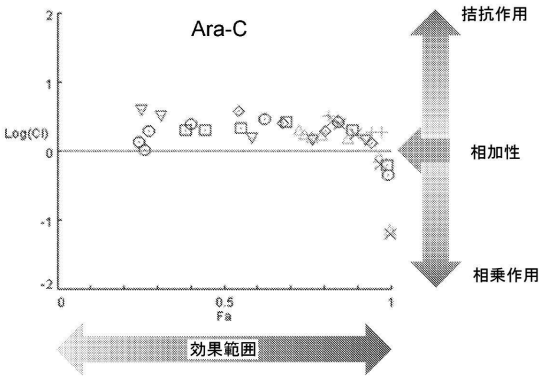


FIG. 38C

【図３９Ｂ】

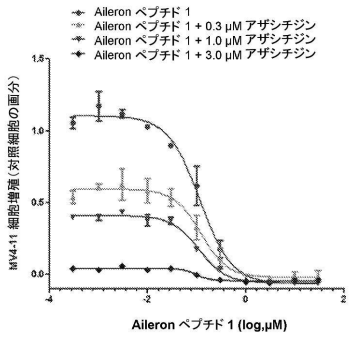


FIG. 39B

【図３９Ａ】

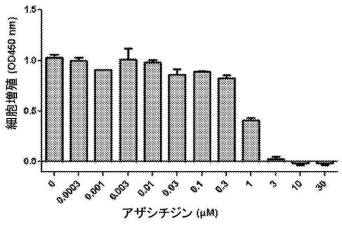


FIG. 39A

【図３９Ｃ】

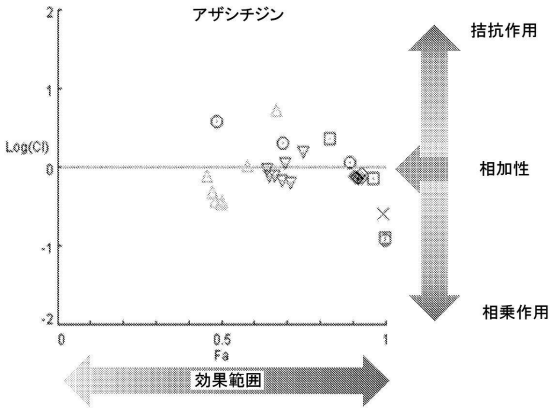


FIG. 39C

【図４０Ａ】

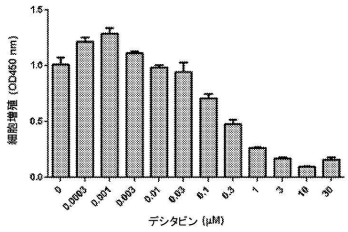


FIG. 40A

【図４０Ｂ】

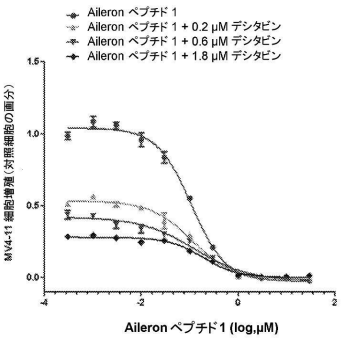


FIG. 40B

【図４０Ｃ】

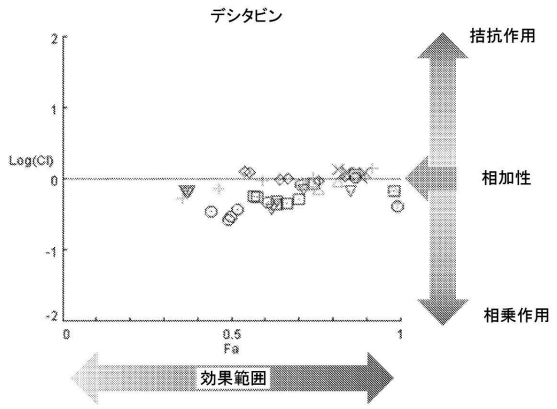


FIG. 40C

【図４１Ａ】

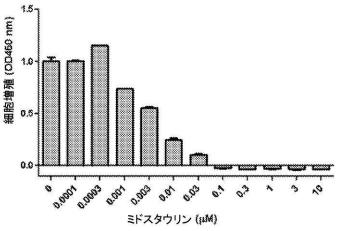


FIG. 41A

【図４１Ｂ】

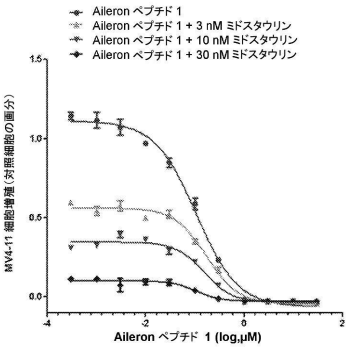


FIG. 41B

【図４１Ｃ】

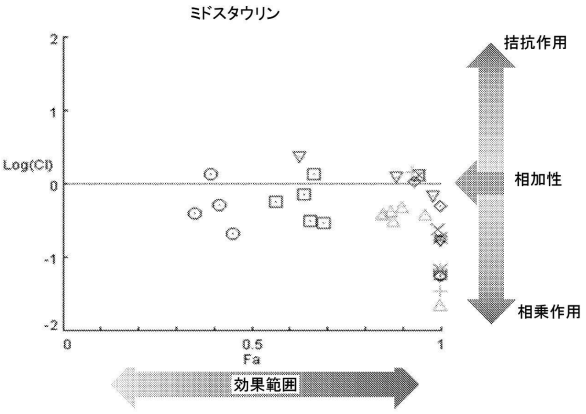


FIG. 41C

【図４２Ｂ】

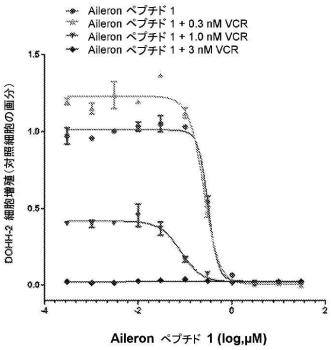


FIG. 42B

【図４２Ａ】

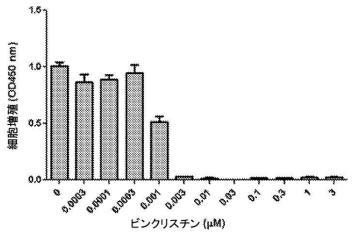


FIG. 42A

【図４２Ｃ】

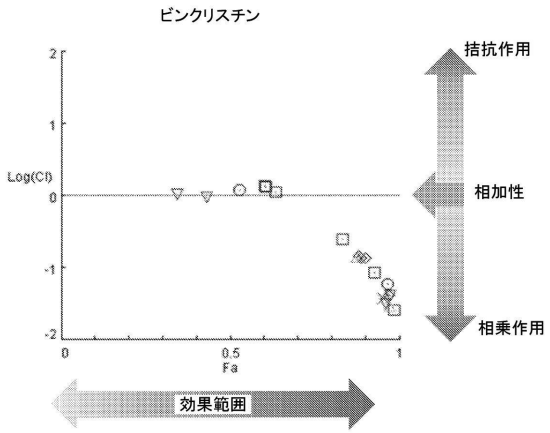


FIG. 42C

【図４３】

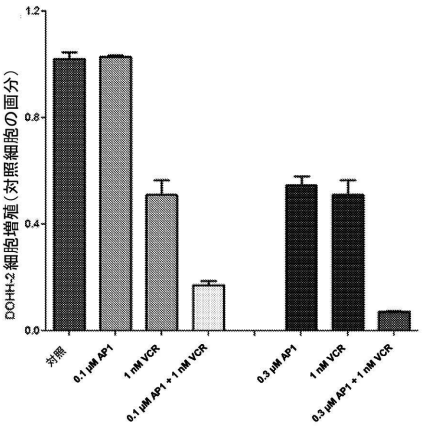


FIG. 43

【図４４Ａ】

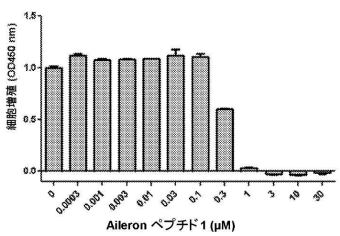


FIG. 44A

【図４４Ｂ】

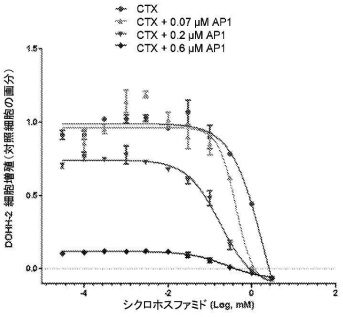


FIG. 44B

【図４４Ｃ】

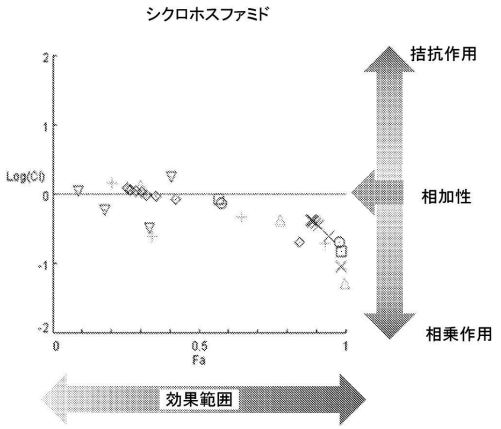


FIG. 44C

	IC_{50} (mM)
CTX	1.981
CTX + 0.07 μM AP1	0.4109
CTX + 0.2 μM AP1	0.1718
CTX + 0.6 μM AP1	0.2579

【図４５】

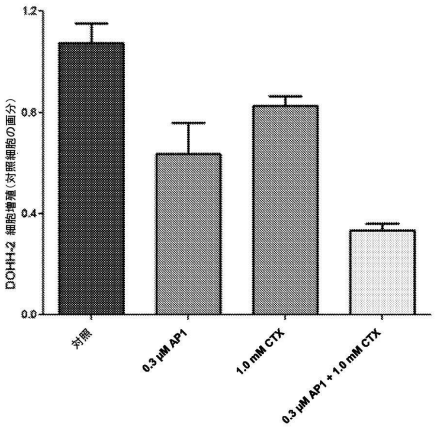


FIG. 45

【図４６】

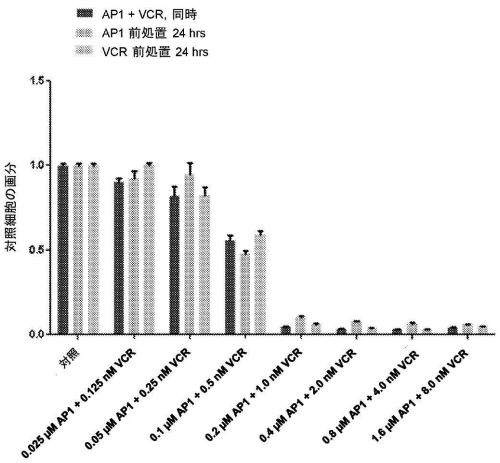


FIG. 46

【図４７】

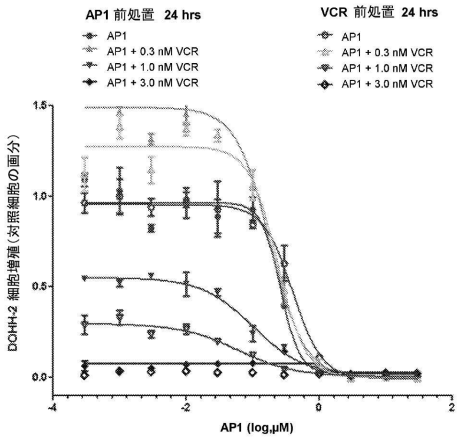


FIG. 47

【図４８】

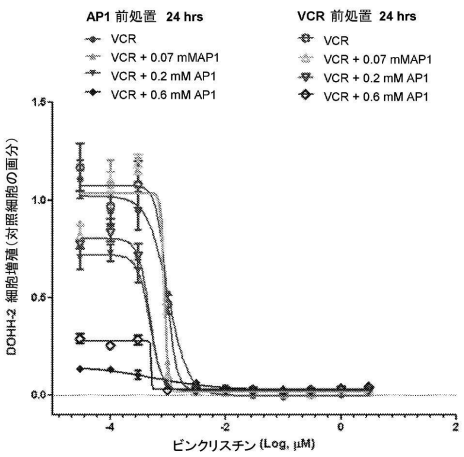


FIG. 48

【図４９】

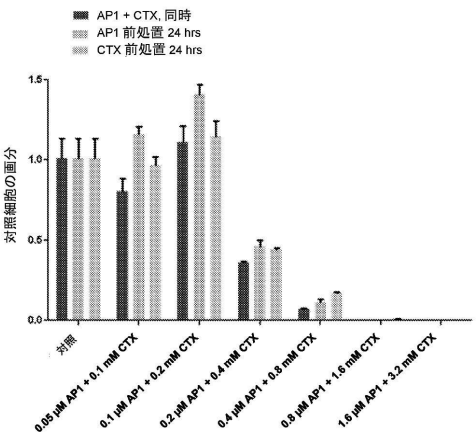


FIG. 49

【図５０】

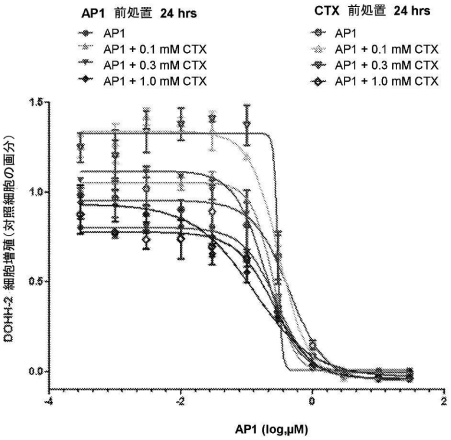


FIG. 50

【図５１】

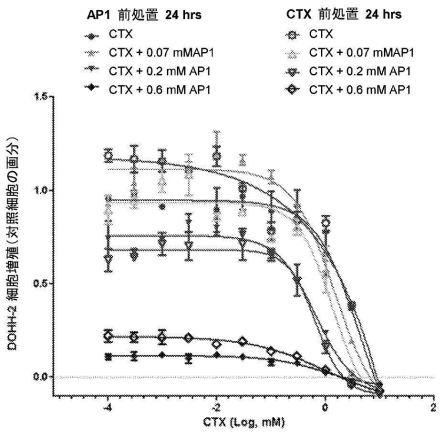


FIG. 51

【図５２】

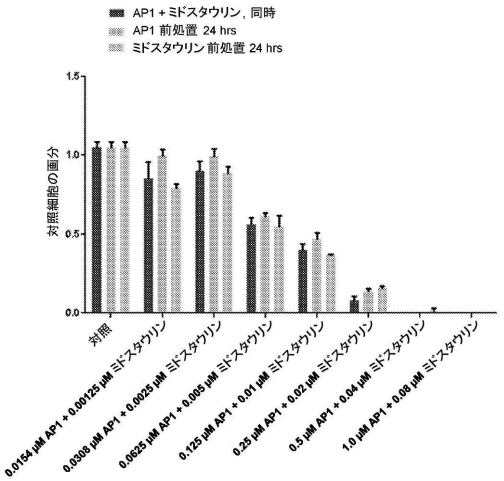


FIG. 52

【図５３】

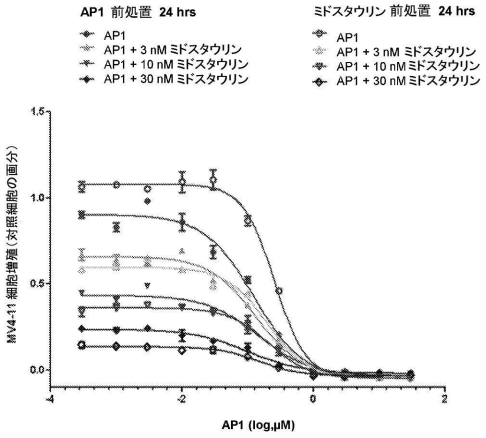


FIG. 53

【図５４】

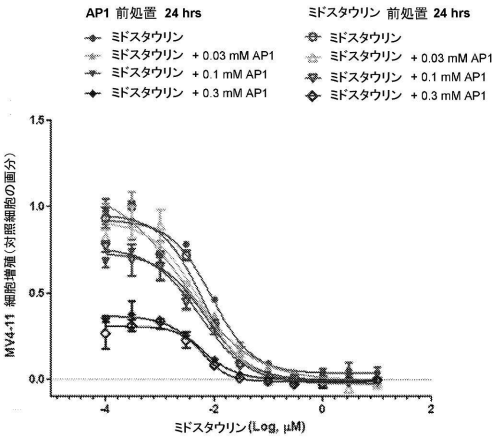


FIG. 54

【図５５】

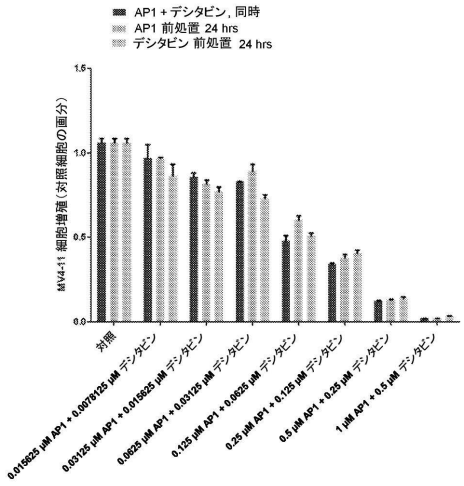


FIG. 55

【図５６】

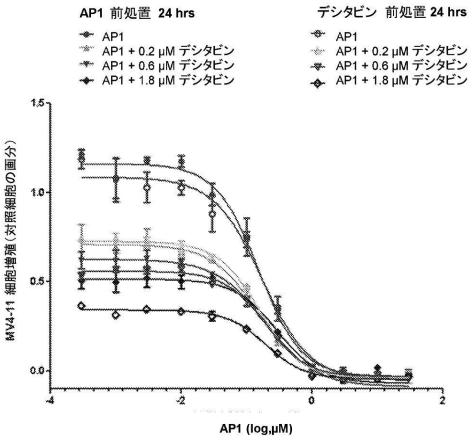


FIG. 56

【図５７】

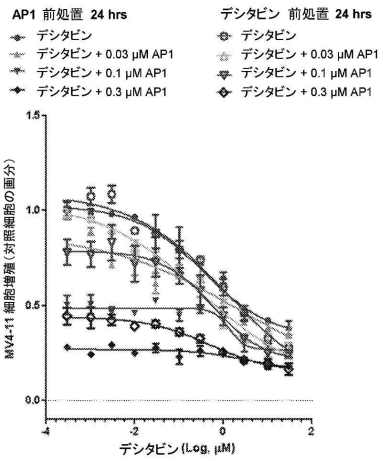


FIG. 57

【図５８】

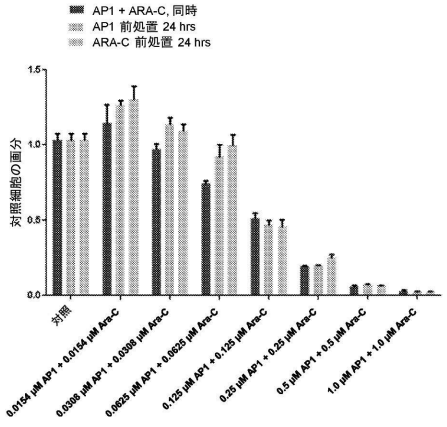


FIG. 58

【図５９】

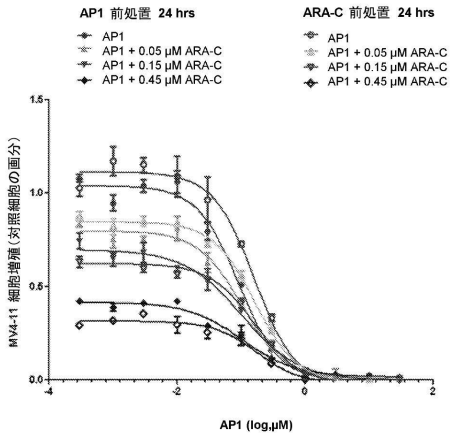


FIG. 59

【図６０】

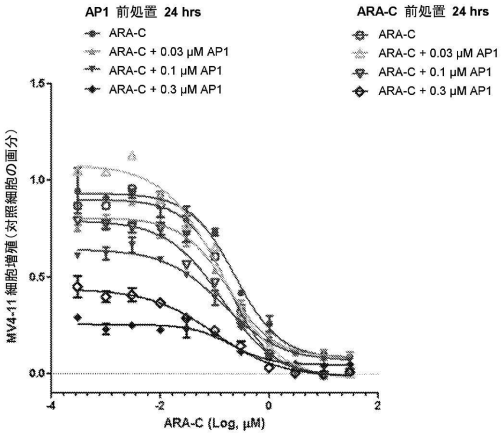


FIG. 60

【図６１】

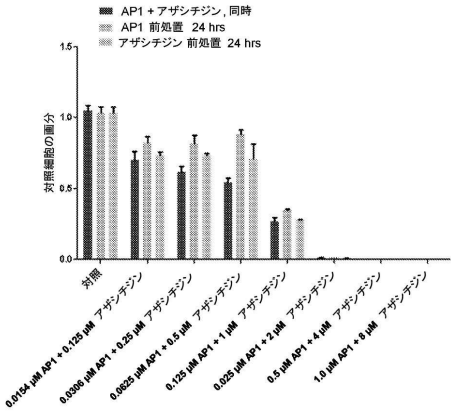


FIG. 61

【図６２】

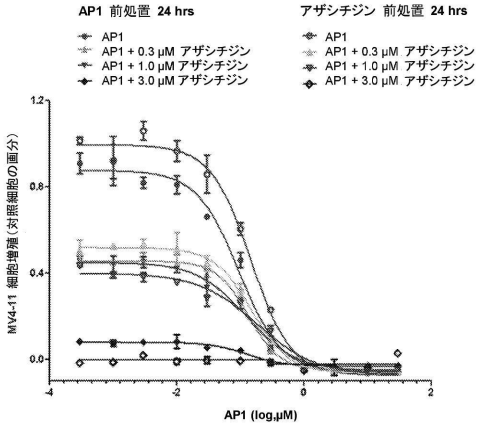


FIG. 62

【図６３】

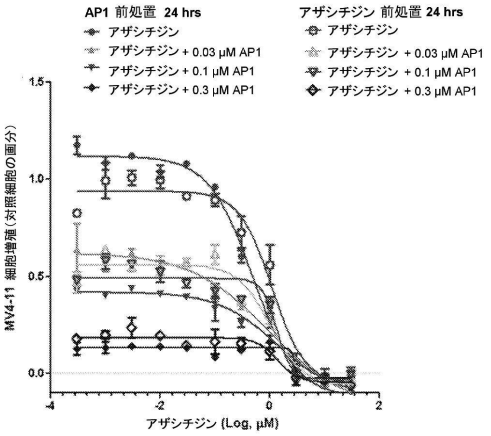


FIG. 63

【図６４Ａ】

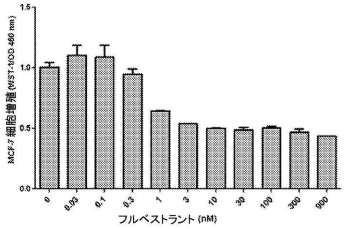


FIG. 64A

【図６４Ｂ】

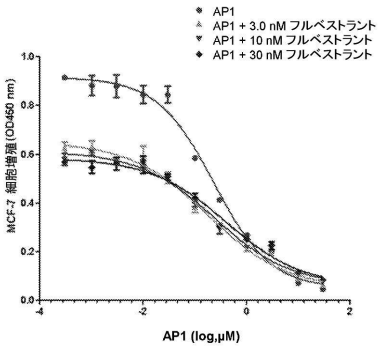


FIG. 64B

【図６５Ａ】

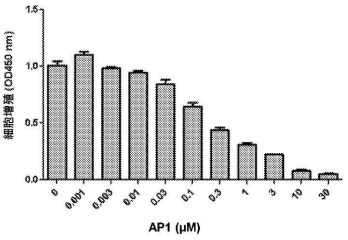


FIG. 65A

【図６５Ｂ】

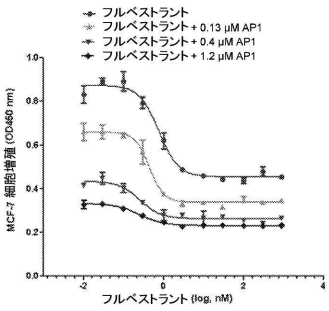


FIG. 65B

【図６６Ａ】

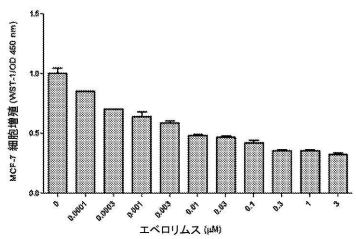


FIG. 66A

【図６６Ｂ】

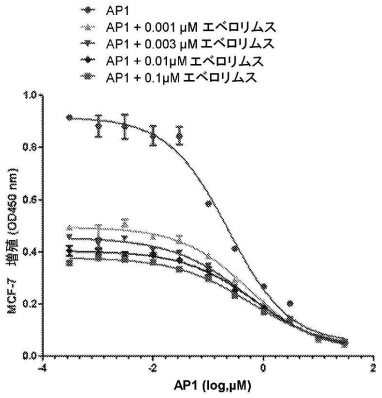


FIG. 66B

【図６７Ａ】

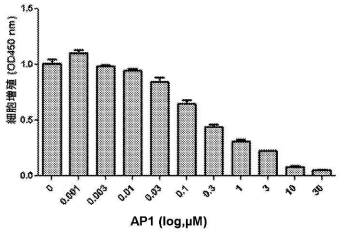


FIG. 67A

【図６７Ｂ】

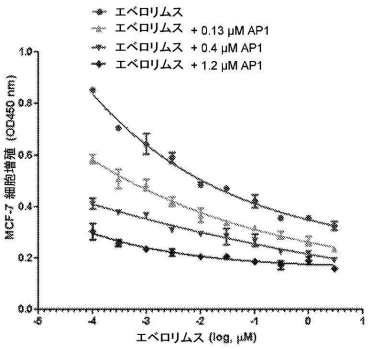


FIG. 67B

【図６８Ａ】

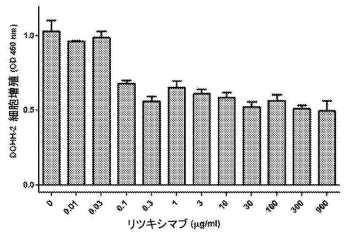


FIG. 68A

【図６８Ｂ】

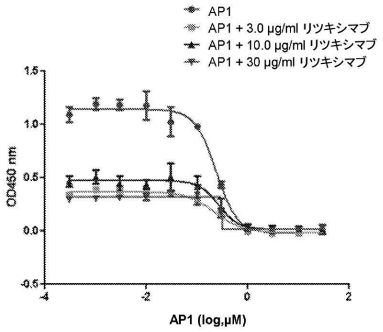


FIG. 68B

【図６９Ａ】

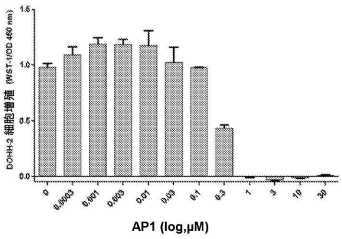


FIG. 69A

【図６９Ｂ】

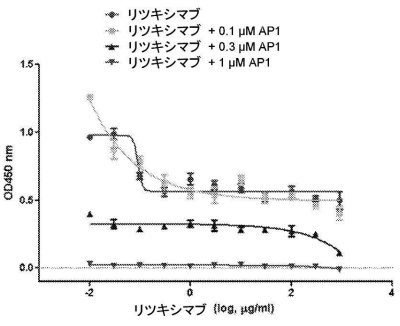


FIG. 69B

【図７０】

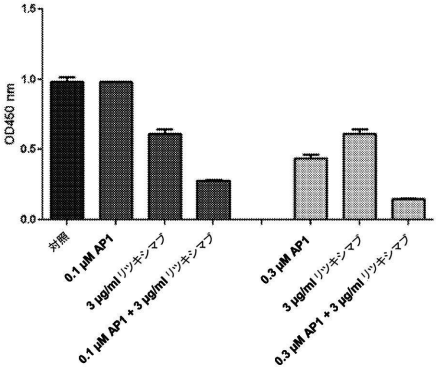


FIG. 70

【図７１Ａ】

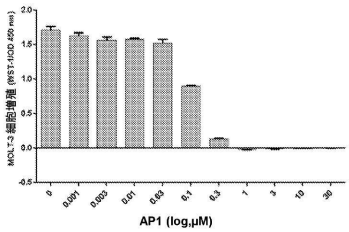


FIG. 71A

【図７１Ｂ】

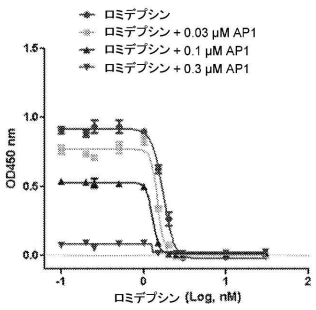


FIG. 71B

【図７２Ｂ】

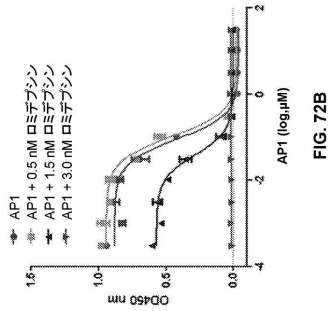


FIG. 72B

【図７２Ａ】

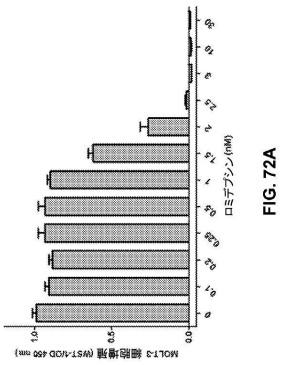


FIG. 72A

【図７２Ｃ】

	IC_{50} (μM)
AP1	0.088
AP1+ 0.5 nM ロミデプシン	0.1014
AP1+ 1.5 nM ロミデプシン	0.038
AP1+ 3 nM ロミデプシン	0.028

FIG. 72C

【図７３】

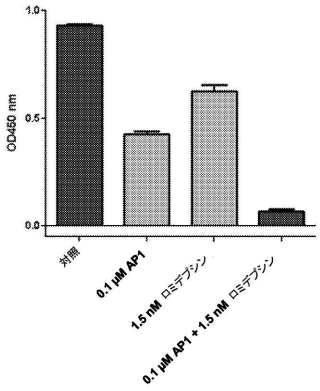


FIG. 73

【図７４Ａ】

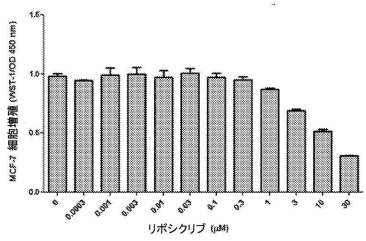


FIG. 74A

【図７４Ｂ】

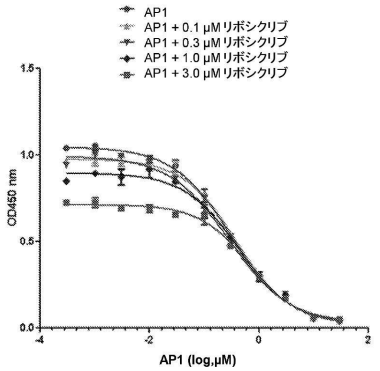


FIG. 74B

【図７５Ｂ】

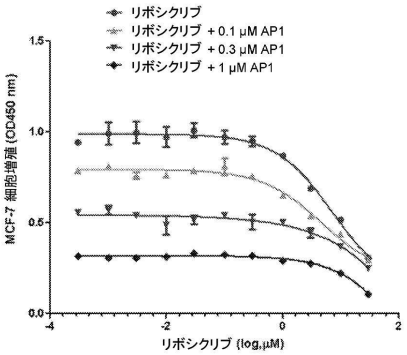


FIG. 75B

【図７５Ａ】

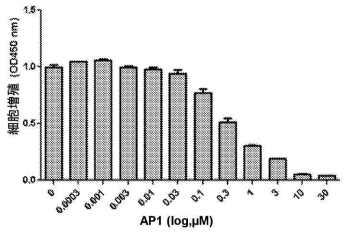


FIG. 75A

【図７６Ａ】

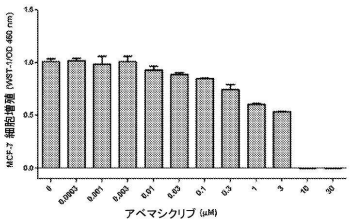


FIG. 76A

【図７６Ｂ】

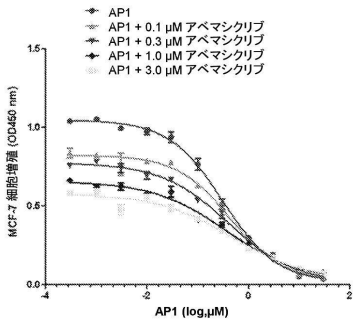


FIG. 76B

【図７７Ｂ】

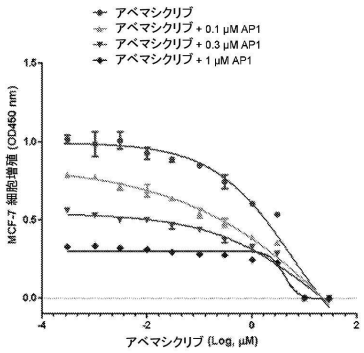


FIG. 77B

【図７７Ａ】

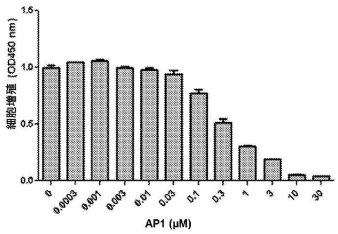


FIG. 77A

【図７８Ａ】

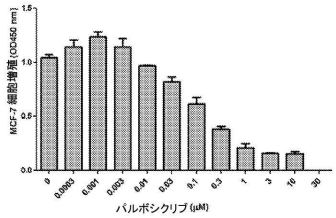


FIG. 78A

【図７８Ｂ】

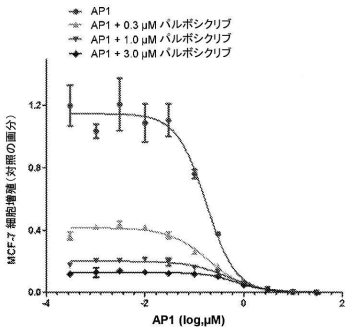


FIG. 78B

【図７９Ａ】

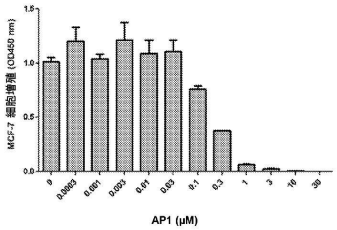


FIG. 79A

【図７９Ｂ】

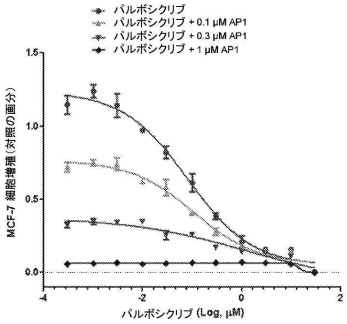


FIG. 79B

【図８０】

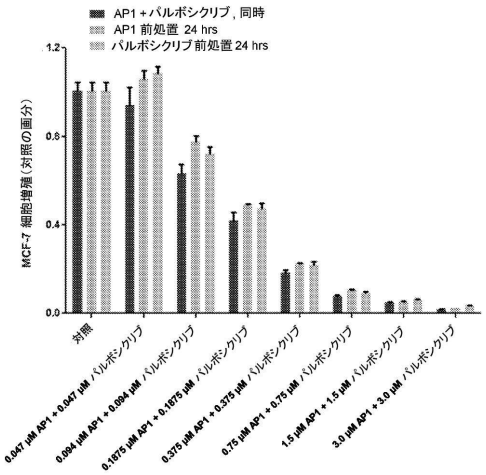


FIG. 80

【図８１】

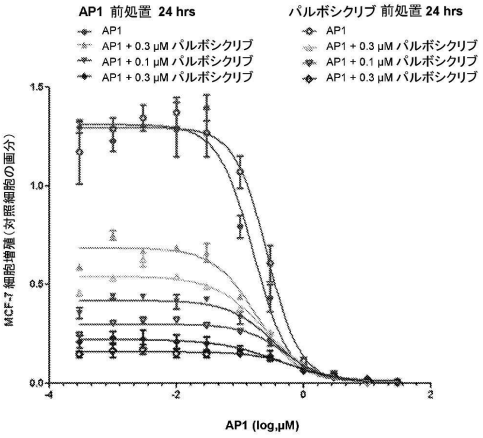


FIG. 81

【図８２】

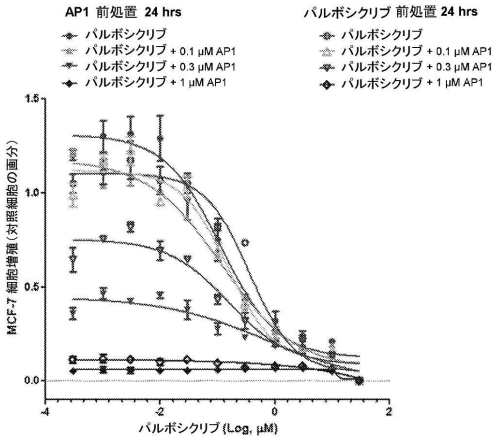


FIG. 82

【図８３】

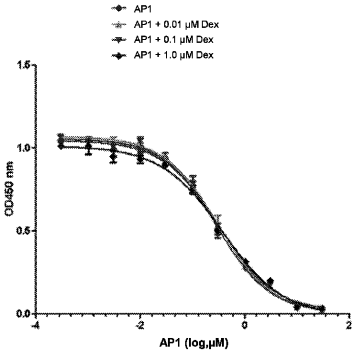


FIG. 83

【図８４Ａ】

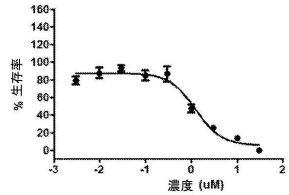


FIG. 84A

【図８４Ｂ】

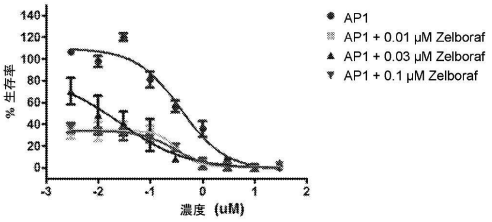


FIG. 84B

【図８５Ｂ】

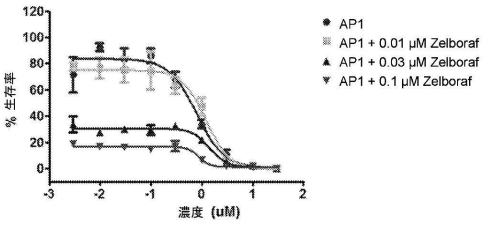


FIG. 85B

【図８５Ａ】

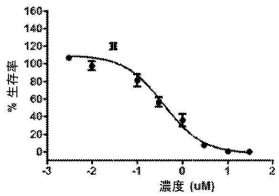


FIG. 85A

【図８６Ａ】

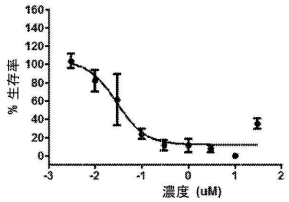


FIG. 86A

【図８６Ｂ】

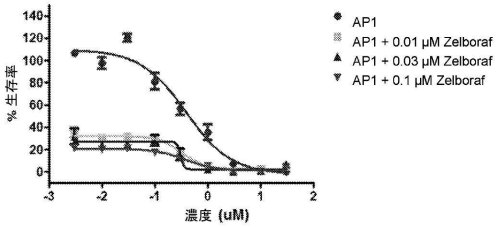


FIG. 86B

【図８７Ａ】

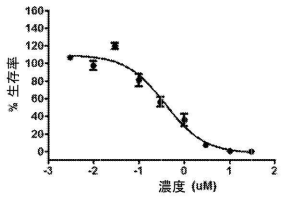


FIG. 87A

【図８７Ｂ】

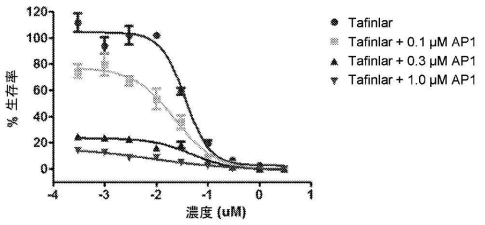


FIG. 87B

【図８８Ａ】

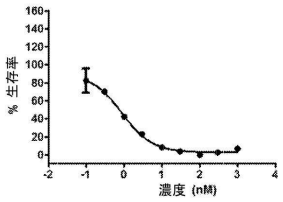


FIG. 88A

【図８８Ｂ】

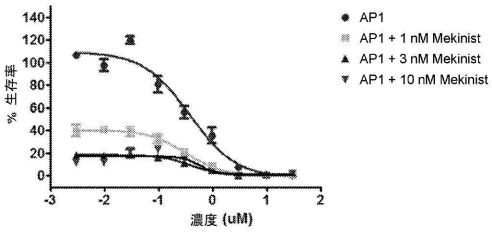


FIG. 88B

【図８９Ｂ】

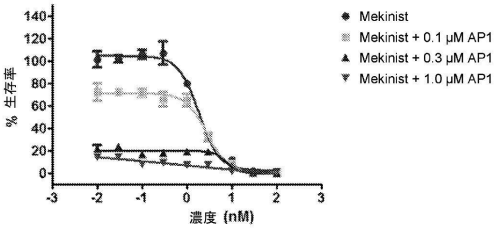


FIG. 89B

【図８９Ａ】

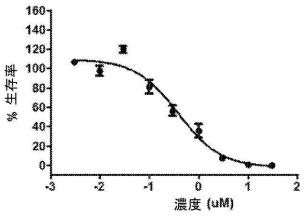


FIG. 89A

【図９０Ａ】

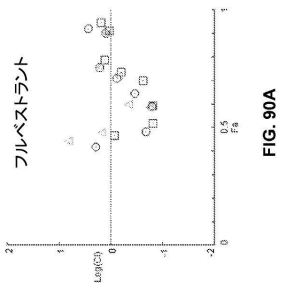


FIG. 90A

【図９０Ｂ】

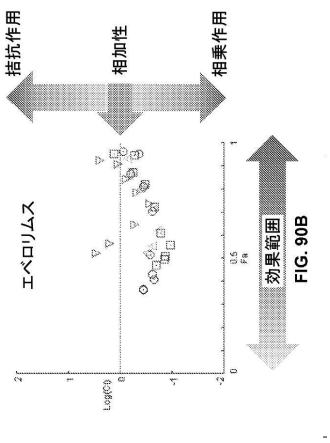


FIG. 90B

【図９０Ｃ】

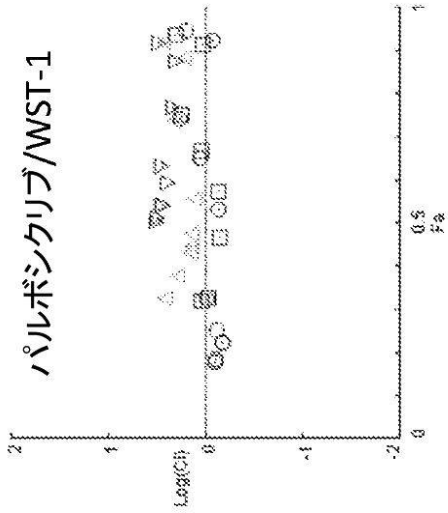


FIG. 90C

【図９０Ｄ】

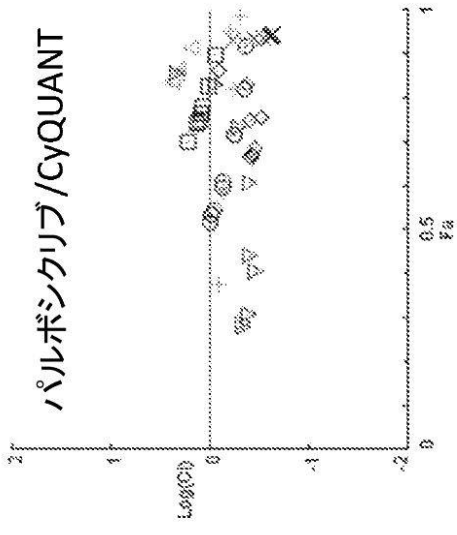


FIG. 90D

【図９０Ｅ】

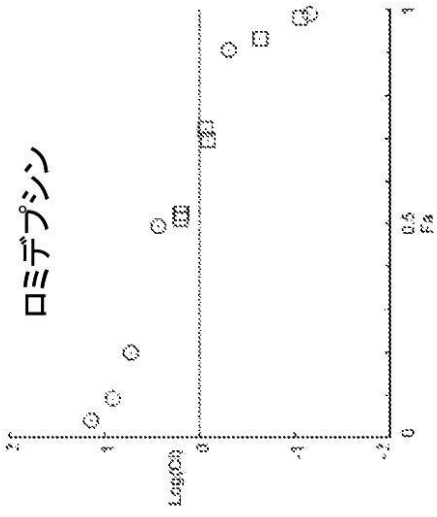


FIG. 90E

【図９１Ａ】

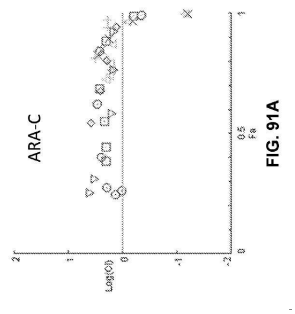


FIG. 91A

【図９１Ｂ】

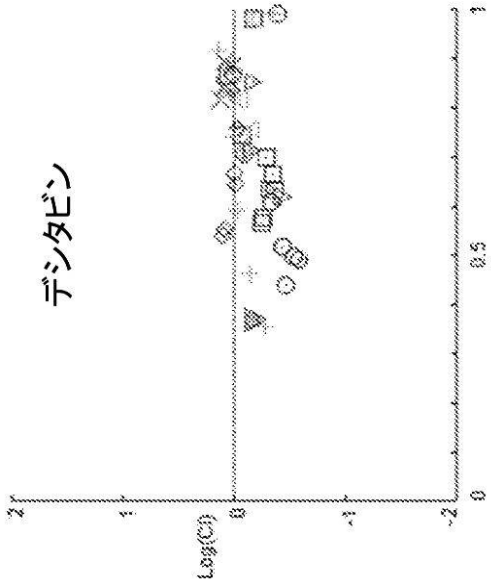


FIG. 91B

【図９１Ｃ】

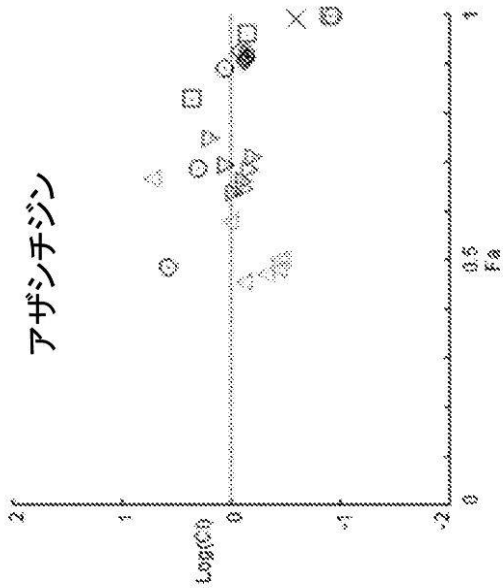


FIG. 91C

【図９１Ｄ】

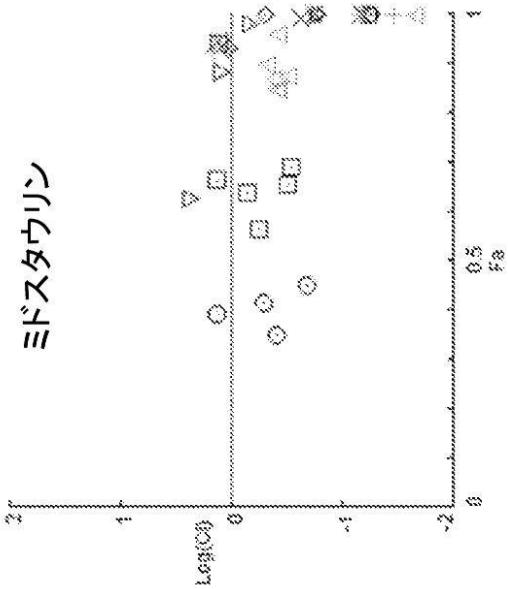


FIG. 91D

【図９２Ａ】

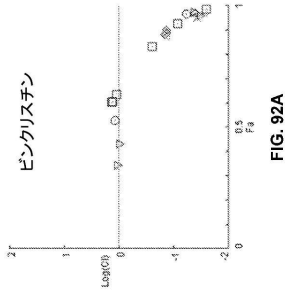


FIG. 92A

【図９２Ｂ】

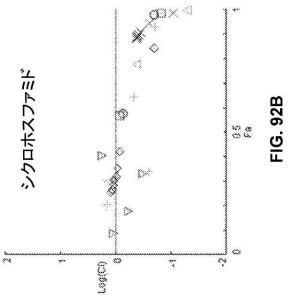


FIG. 92B

【図９２Ｃ】

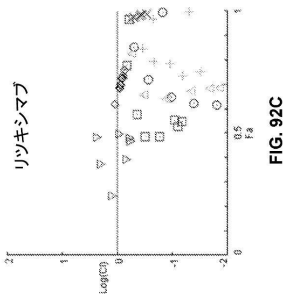


FIG. 92C

【図９３】

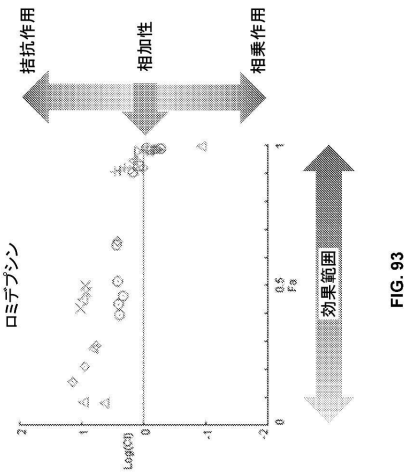


FIG. 93

【図９４Ａ】

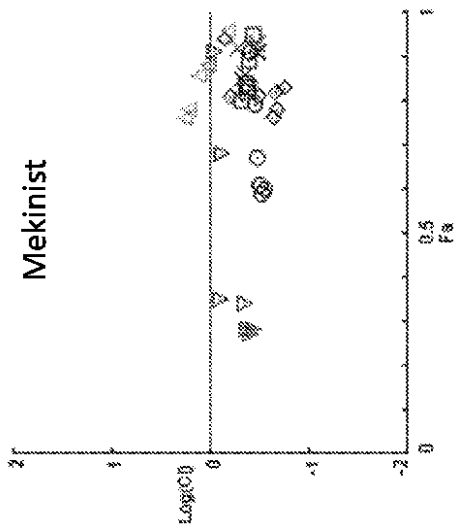


FIG. 94A

【図９４Ｂ】

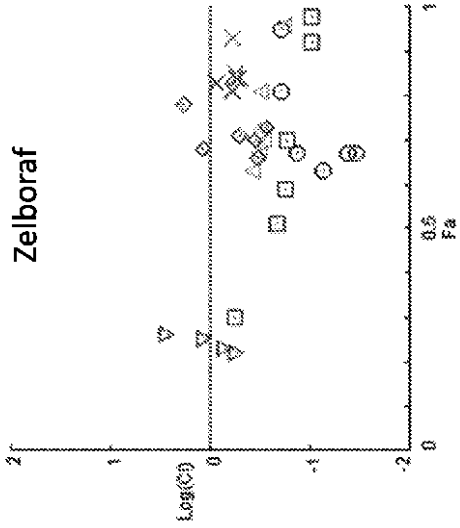


FIG. 94B

【図９４Ｃ】

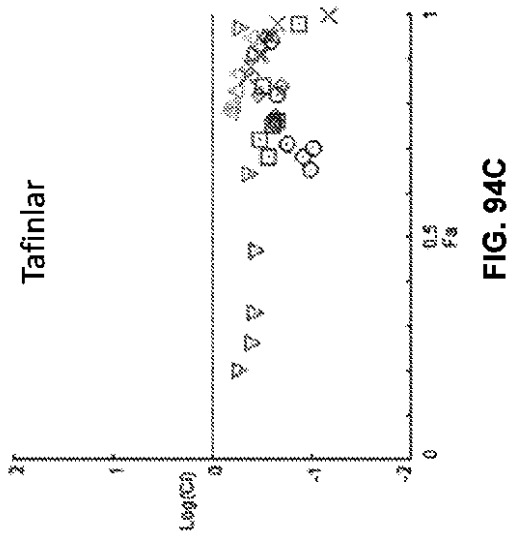


FIG. 94C

【配列表】
0006971970000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
A61K	***31/565***	***(2006.01)***	A61K	31/437	
A61K	***31/506***	***(2006.01)***	A61K	31/565	
A61K	***38/07***	***(2006.01)***	A61K	31/506	
A61K	***31/519***	***(2006.01)***	A61K	38/07	
A61K	***31/522***	***(2006.01)***	A61K	31/519	
A61K	***31/675***	***(2006.01)***	A61K	31/522	
A61K	***39/395***	***(2006.01)***	A61K	31/675	
C07K	*7/54*	*(2006.01)*	A61K	39/395	T
			C07K	7/54	

(31)優先権主張番号 62/344,651
(32)優先日 平成28年6月2日(2016.6.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/344,791
(32)優先日 平成28年6月2日(2016.6.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(74)代理人 100181641
弁理士 石川 大輔
(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
(72)発明者 アイバドー, マニュエル
アメリカ合衆国 ペンシルベニア １９４２５, チェスター スプリングス, マグノリア ドライブ １２７
(72)発明者 ゲラヴァイス, ヴァンサン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４７６, アーリントン, ケニルワース ロード ４３
(72)発明者 オルソン, カレン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４５１, ウォルサム, レイクビュー アベニュー １７４

審査官 柴原 直司

(56)参考文献 特表２０１５－５０９９４０（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ３８／００－３８／５８
Ｃ０７Ｋ １／００－１９／００
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）