

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 28 年 4 月 7 日 (2016.4.7)

【公表番号】特表 2015-508777 (P2015-508777A)

【公表日】平成 27 年 3 月 23 日 (2015.3.23)

【年通号数】公開・登録公報 2015-019

【出願番号】特願 2014-557791 (P2014-557791)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 14/00 Z N A

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成 28 年 2 月 15 日 (2016.2.15)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

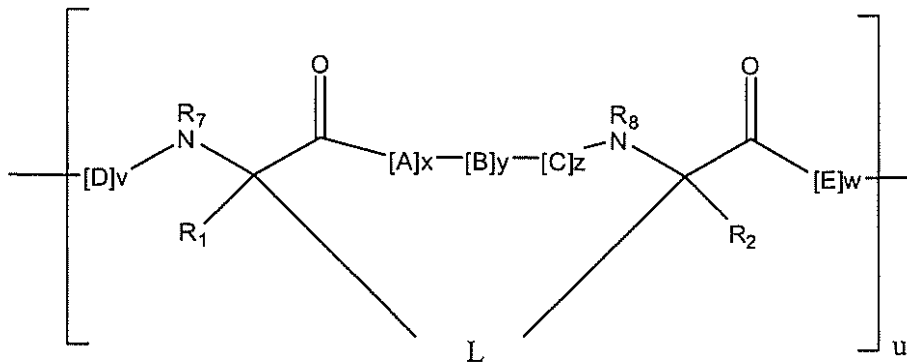
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

表 4、4 a、または 4 b 中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むペプチドミメティック大環状化合物であって、該ペプチドミメティック大環状化合物が次式を有する、前記ペプチドミメティック大環状化合物：

【化 1】



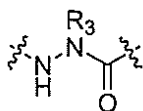
式 (I)

[式中：

それぞれの A、C、D、および E は独立してアミノ酸であり；

それぞれの B はアミノ酸、

【化 2】

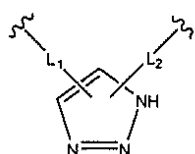


、 $[-NH-L_3-CO-]$ 、 $[-NH-L_3-SO_2-]$ 、または $[-NH-L_3-]$ であり；

それぞれの R_1 および R_2 は独立して-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り、置換されていないか、もしくはハロ-で置換されており；または R_1 および R_2 の少なくとも1つは前記のDもしくはEアミノ酸の1つのアルファ位に連結された大員環形成リンカー L' を形成しており；

それぞれの L および L' は独立して次式の大員環形成リンカーであり；

【化 3】



；

それぞれの L_1 、 L_2 および L_3 は独立してアルキレン、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、それぞれは場合により R_5 で置換されており；

それぞれの R_3 は独立して水素、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、シクロアリール、またはヘテロシクロアリールであり、場合により R_5 で置換されており；

それぞれの R_4 は独立してアルキレン、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；

それぞれの K は独立してO、S、SO、SO₂、CO、CO₂、またはCONR₃であり；

それぞれの R_5 は独立してハロゲン、アルキル、-OR₆、-N(R₆)₂、-SR₆、-SOR₆、-SO₂R₆、-CO₂R₆、蛍光性部分、放射性同位体または療法薬であり；

それぞれの R_6 は独立して-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、蛍光性部分、放射性同位体または療法薬であり；

それぞれの R_7 は独立して-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、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであり、場合により R_5 で置換されており、またはD残基と共に環状構造の一部であり；

それぞれの R_8 は独立して-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、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであり、場合により R_5 で置換されており、またはE残基と共に環状構造の一部であり；

v は独立して1～1000の整数であり；

w は独立して3～1000の整数であり；

u は1～10の整数であり；

それぞれの x 、 y および z は独立して $0 \sim 10$ の整数であり、そして
 n は $1 \sim 5$ の整数である]

または医薬的に許容できる塩。

【請求項 2】

ペプチドミメティック大環状化合物が、 w が 0 、 1 または 2 である対応するペプチドミメティック大環状化合物と対比して MDM 2 または MDM X への向上した結合親和性を有する、請求項 1 に記載のペプチドミメティック大環状化合物または医薬的に許容できる塩。

【請求項 3】

ペプチドミメティック大環状化合物が、 w が 0 、 1 または 2 である対応するペプチドミメティック大環状化合物と対比して向上したインビトロでの p 53 陽性腫瘍細胞株に対する抗腫瘍有効性を有する、請求項 1 に記載のペプチドミメティック大環状化合物または医薬的に許容できる塩。

【請求項 4】

ペプチドミメティック大環状化合物が、 w が 0 、 1 または 2 である対応するペプチドミメティック大環状化合物と対比して向上したインビトロでの p 53 陽性腫瘍細胞株におけるアポトーシスの誘導を示す、請求項 1 に記載のペプチドミメティック大環状化合物または医薬的に許容できる塩。

【請求項 5】

ペプチドミメティック大環状化合物が、 w が 0 、 1 または 2 である対応するペプチドミメティック大環状化合物と対比して向上したインビボでの p 53 陽性腫瘍に対する抗腫瘍有効性を有する、請求項 1 に記載のペプチドミメティック大環状化合物または医薬的に許容できる塩。

【請求項 6】

ペプチドミメティック大環状化合物が、 w が 0 、 1 または 2 である対応するペプチドミメティック大環状化合物と対比して向上したインビボでの p 53 陽性腫瘍におけるアポトーシスの誘導を有する、請求項 1 に記載のペプチドミメティック大環状化合物または医薬的に許容できる塩。

【請求項 7】

ペプチドミメティック大環状化合物が、 w が 0 、 1 または 2 である対応するペプチドミメティック大環状化合物と対比して向上した細胞透過性を有する、請求項 1 に記載のペプチドミメティック大環状化合物または医薬的に許容できる塩。

【請求項 8】

ペプチドミメティック大環状化合物が、 w が 0 、 1 または 2 である対応するペプチドミメティック大環状化合物と対比して向上した可溶性を有する、請求項 1 に記載のペプチドミメティック大環状化合物または医薬的に許容できる塩。

【請求項 9】

それぞれの E が独立して Ala (アラニン)、D-Ala (D-アラニン)、Aib (-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 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のペプチドミメティック大環状化合物または医薬的に許容できる塩。

【請求項 10】

$[D]_v$ が $-Leu_1-Thr_2-Phe_3$ である、いずれかの前記の請求項に記載のペプチドミメティック大環状化合物または医薬的に許容できる塩。

【請求項 11】

w が $3 \sim 10$ である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のペプチドミメティック大環状化合物または医薬的に許容できる塩。

【請求項 12】

v が $1 \sim 10$ である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のペプチドミメティック大環状化合物または医薬的に許容できる塩。

【請求項 13】

アミノ酸アナログである少なくとも 1 個のアミノ酸を含む、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載のペプチドミメティック大環状化合物または医薬的に許容できる塩。

【請求項 14】

表 4、4 a、または 4 b 中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が、配列番号 455 の配列である、請求項 1 に記載のペプチドミメティック大環状化合物または医薬的に許容できる塩。

【請求項 15】

表 4、4 a、または 4 b 中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 80 % 同一である、請求項 1 ～ 14 のいずれか 1 項に記載のペプチドミメティック大環状化合物または医薬的に許容できる塩。

【請求項 16】

表 4、4 a、または 4 b 中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 90 % 同一である、請求項 15 に記載のペプチドミメティック大環状化合物または医薬的に許容できる塩。

【請求項 17】

表 4、4 a、または 4 b 中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 95 % 同一である、請求項 15 に記載のペプチドミメティック大環状化合物または医薬的に許容できる塩。

【請求項 18】

$x + y + z$ の和が 2、3、または 6 である、請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に記載のペプチドミメティック大環状化合物または医薬的に許容できる塩。

【請求項 19】

u が 1 ～ 5 の整数である、請求項 1 ～ 18 のいずれか 1 項に記載のペプチドミメティック大環状化合物または医薬的に許容できる塩。

【請求項 20】

対象においてがんを処置に使用するための、請求項 1 ～ 19 のいずれか 1 項に記載のペプチドミメティック大環状化合物または医薬的に許容できる塩。

【請求項 21】

対象において p53 および / または MDM2 および / または MDMX の活性の調節に使用するための、請求項 1 ～ 19 のいずれか 1 項に記載のペプチドミメティック大環状化合物または医薬的に許容できる塩。

【請求項 22】

対象において p53 および MDM2 の間の、および / または p53 および MDMX タンパク質の間の相互作用の拮抗に使用するための、請求項 1 ～ 19 のいずれか 1 項に記載のペプチドミメティック大環状化合物または医薬的に許容できる塩。

【請求項 23】

請求項 1 ～ 19 のいずれか 1 項に記載のペプチドミメティック大環状化合物または医薬的に許容できる塩を含有する医薬組成物。

【請求項 24】

対象においてがんを処置するための、請求項 23 の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0505

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0505】

実施例 15：ペプチドミメティック大環状化合物に関する可溶性の決定

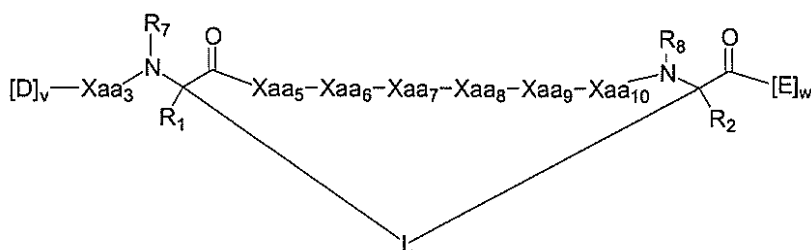
[00300] ペプチドミメティック大環状化合物をまずニート (neat) N, N - ジメチルアセトアミド (DMA, Sigma - Aldrich、38840 - 1L - F) 中で

溶解させて 20 ~ 140 mg / mL の濃度範囲にわたる 20 × ストック溶液を作る。その DMA ストック溶液を 2 % S o l u t o l - H S - 15、25 mM ヒスチジン、45 mg / mL マンニトールを含有する水性ビヒクル中で 20 倍希釈して、5 % D M A、2 % S o l u t o l - H S - 15、25 mM ヒスチジン、45 mg / mL マンニトール中 1 ~ 7 mg / mL のペプチドミメティック大環状化合物の終濃度を得る。その最終溶液をビペッティングまたは軽いボルテックスを繰り返すことにより穏やかに混合し、次いでその最終溶液を室温において超音波水浴中で 10 分間超音波処理する。次いでフードライト (h o o d l i g h t) の下で 7 × 視覚拡大鏡を用いて注意深い目視観測を実施して、沈殿が底の上に、または懸濁液として存在するかどうかを決定する。追加の濃度範囲を必要に応じて試験して、それぞれのペプチドミメティック大環状化合物に関する最大溶解限度を決定する。

本明細書は以下の発明の開示を包含する：

[1] 次式のペプチドミメティック大環状化合物：

【化 74 - 1】



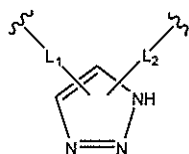
[式中：

X a a 3、X a a 5、X a a 6、X a a 7、X a a 8、X a a 9、および X a a 10 のそれぞれは個々にアミノ酸であり、ここで X a a 3、X a a 5、X a a 6、X a a 7、X a a 8、X a a 9、および X a a 10 の少なくとも 3 つは配列 P h e 3 - X 4 - H i s 5 - T y r 6 - T r p 7 - A l a 8 - G l n 9 - L e u 10 - X 11 - S e r 12 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、ここでそれぞれの X はアミノ酸であり；それぞれの D および E は独立してアミノ酸であり；

R 1 および R 2 は独立して - 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り、置換されていないか、もしくはハロ - で置換されており；または R 1 および R 2 の少なくとも 1 つは前記の D もしくは E アミノ酸の 1 つのアルファ位に連結された大員環形成リンカー L ' を形成しており；

それぞれの L および L ' は独立して次式の大員環形成リンカーであり：

【化 74 - 2】



L 1 および L 2 は独立してアルキレン、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、それぞれは場合により R 5 で置換されており；

それぞれの R 3 は独立して水素、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、シクロアリール、またはヘテロシクロアリールであり、場合により R 5 で置換されており；

それぞれの R 4 は独立してアルキレン、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；

それぞれの K は独立して O、S、SO、SO₂、CO、CO₂、または CONR₃ であり；

それぞれの R₅ は独立してハロゲン、アルキル、-OR₆、-N(R₆)₂、-SR₆、-SOR₆、-SO₂R₆、-CO₂R₆、蛍光性部分、放射性同位体または療法薬であり；

それぞれの R₆ は独立して -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、蛍光性部分、放射性同位体または療法薬であり；

それぞれの R₇ は独立して -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、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであり、場合により R₅ で置換されており、または D 残基と共に環状構造の一部であり；

それぞれの R₈ は独立して -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、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであり、場合により R₅ で置換されており、または E 残基と共に環状構造の一部であり；

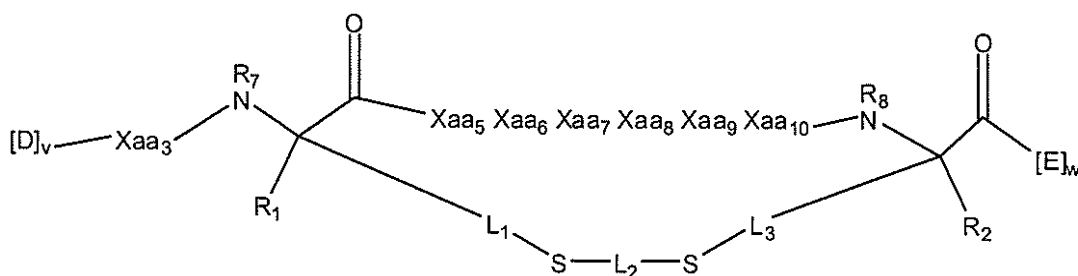
v は 1 ~ 1000、例えば 1 ~ 500、1 ~ 200、1 ~ 100、1 ~ 50、1 ~ 30、1 ~ 20、または 1 ~ 10 の整数であり；

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；そして

n は 1 ~ 5 の整数である】。

[2] 次式のペプチドミメティック大環状化合物：

【化 74 - 3】



[式中：

Xaa₃、Xaa₅、Xaa₆、Xaa₇、Xaa₈、Xaa₉、および Xaa₁₀ のそれぞれは個々にアミノ酸であり、ここで 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 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、ここでそれぞれの X はアミノ酸であり；

それぞれの D および E は独立してアミノ酸であり；

R₁ および R₂ は独立して -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り、置換されていないか、もしくはハロ - で置換されており；または R₁ および R₂ の少なくとも 1 つは前記の D もしくは E アミノ酸の 1 つのアルファ位に連結された大員環形成リンカー L' を形成しており；

それぞれの L または L' は独立して式 - L₁ - L₂ - の大員環形成リンカーであり；

L₁ および L₂ は独立してアルキレン、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 [- R₄ - K - R₄ -]_n であり、それぞれは場合により R₅ で置換されており；

R_3 は水素、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、シクロアリール、またはヘテロシクロアリールであり、場合により R_5 で置換されており；

L_1 、 L_2 、および L_3 は独立してアルキレン、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、それぞれは置換されていないか、または R_5 で置換されており；

それぞれの K は O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 CO_2 、または $CONR_3$ であり；

それぞれの R_4 はアルキレン、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；

それぞれの R_5 は独立してハロゲン、アルキル、 $-OR_6$ 、 $-N(R_6)_2$ 、 $-SR_6$ 、 $-SOR_6$ 、 $-SO_2R_6$ 、 $-CO_2R_6$ 、蛍光性部分、放射性同位体または療法薬であり；

それぞれの R_6 は独立して $-H$ 、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、蛍光性部分、放射性同位体または療法薬であり；

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、シクロアリール、またはヘテロシクロアリールであり、場合により R_5 で置換されており、または D 残基と共に環状構造の一部であり；

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、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであり、場合により R_5 で置換されており、または E 残基と共に環状構造の一部であり；

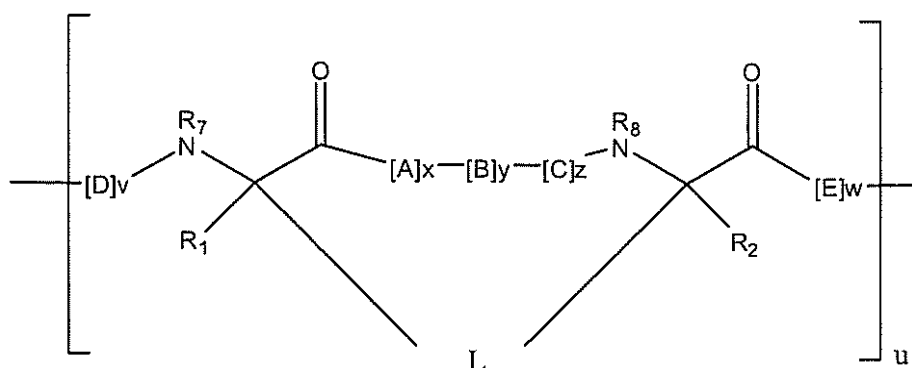
v は $1 \sim 1000$ 、例えば $1 \sim 500$ 、 $1 \sim 200$ 、 $1 \sim 100$ 、 $1 \sim 50$ 、 $1 \sim 30$ 、 $1 \sim 20$ 、または $1 \sim 10$ の整数であり；

w は $3 \sim 1000$ 、例えば $3 \sim 500$ 、 $3 \sim 200$ 、 $3 \sim 100$ 、 $3 \sim 50$ 、 $3 \sim 30$ 、 $3 \sim 20$ 、または $3 \sim 10$ の整数であり；そして

n は $1 \sim 5$ の整数である】。

〔3〕表 4、4 a、または 4 b 中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むペプチドミメティック大環状化合物であって、該ペプチドミメティック大環状化合物が次式を有する、前記ペプチドミメティック大環状化合物：

【化 74 - 4】



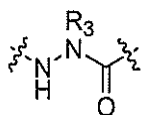
式 (I)

〔式中：

それぞれの A 、 C 、 D 、および E は独立してアミノ酸であり；

B はアミノ酸、

【化 7 4 - 5】

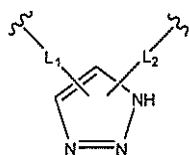


、 $[-NH-L_3-CO-]$ 、 $[-NH-L_3-SO_2-]$ 、または $[-NH-L_3-]$ であり；

R_1 および R_2 は独立して -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り、置換されていないか、もしくはハロ - で置換されており；または R_1 および R_2 の少なくとも 1 つは前記の D もしくは E アミノ酸の 1 つのアルファ位に連結された大員環形成リンカー L' を形成しており；

それぞれの L および L' は独立して次式の大員環形成リンカーであり；

【化 7 4 - 6】



；

L_1 、 L_2 および L_3 は独立してアルキレン、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、それぞれは場合により R_5 で置換されており；

それぞれの R_3 は独立して水素、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、シクロアリール、またはヘテロシクロアリールであり、場合により R_5 で置換されており；

それぞれの R_4 は独立してアルキレン、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；

それぞれの K は独立して O、S、SO、SO₂、CO、CO₂、または CONR₃ であり；

それぞれの R_5 は独立してハロゲン、アルキル、-OR₆、-N(R₆)₂、-SR₆、-SOR₆、-SO₂R₆、-CO₂R₆、蛍光性部分、放射性同位体または療法薬であり；

それぞれの R_6 は独立して -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、蛍光性部分、放射性同位体または療法薬であり；

それぞれの R_7 は独立して -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、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであり、場合により R_5 で置換されており、または D 残基と共に環状構造の一部であり；

それぞれの R_8 は独立して -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、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであり、場合により R_5 で置換されており、または E 残基と共に環状構造の一部であり；

v および w は独立して 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；

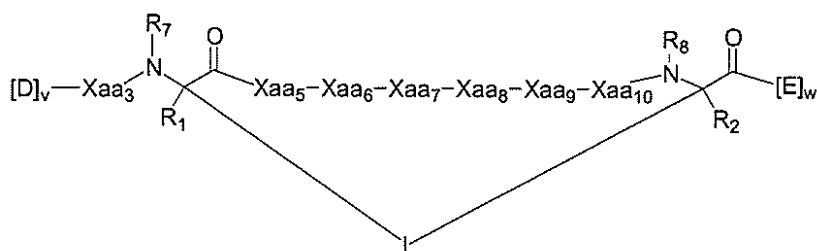
u は 1 ~ 10、例えば 1 ~ 5、1 ~ 3 または 1 ~ 2 の整数であり；

x 、 y および z は独立して $0 \sim 10$ の整数であり、例えば $x + y + z$ の和は 2 、 3 、または 6 であり；そして

n は $1 \sim 5$ の整数である】。

【4】次式のペプチドミメティック大環状化合物：

【化74-7】



【式中：

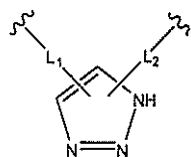
Xaa_3 、 Xaa_5 、 Xaa_6 、 Xaa_7 、 Xaa_8 、 Xaa_9 、および Xaa_{10} のそれぞれは個々にアミノ酸であり、ここで Xaa_3 、 Xaa_5 、 Xaa_6 、 Xaa_7 、 Xaa_8 、 Xaa_9 、および Xaa_{10} の少なくとも3つは配列 $Phe_3 - X_4 - Glu_5 - Tyr_6 - Trp_7 - Ala_8 - Gln_9 - Leu_{10} / Cba_{10} - X_{11} - Ala_{12}$ の対応する位置におけるアミノ酸と同じアミノ酸であり、ここでそれぞれの X はアミノ酸であり；

それぞれの D および E は独立してアミノ酸であり；

R_1 および R_2 は独立して $-H$ 、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り、置換されていないか、もしくはハロ-で置換されており；または R_1 および R_2 の少なくとも1つは前記の D もしくは E アミノ酸の1つのアルファ位に連結された大員環形成リンカー L' を形成しており；

それぞれの L および L' は独立して次式の大員環形成リンカーであり；

【化74-8】



；

L_1 および L_2 は独立してアルキレン、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、それぞれは場合により R_5 で置換されており；

R_3 は水素、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、シクロアリール、またはヘテロシクロアリールであり、場合により R_5 で置換されており；

それぞれの R_4 はアルキレン、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；

それぞれの K は O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 CO_2 、または $CONR_3$ であり；

それぞれの R_5 は独立してハロゲン、アルキル、 $-OR_6$ 、 $-N(R_6)_2$ 、 $-SR_6$ 、 $-SOR_6$ 、 $-SO_2R_6$ 、 $-CO_2R_6$ 、蛍光性部分、放射性同位体または療法薬であり；

それぞれの R_6 は独立して $-H$ 、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、蛍光性部分、放射性同位体または療法薬であり；

R₇ は - H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーールアルキル、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、シクロアリーール、もしくはヘテロシクロアリーールであり、場合により R₅ で置換されており、または D 残基と共に環状構造の一部であり；

R₈ は - H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーールアルキル、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、シクロアリーール、もしくはヘテロシクロアリーールであり、場合により R₅ で置換されており、または E 残基と共に環状構造の一部であり；

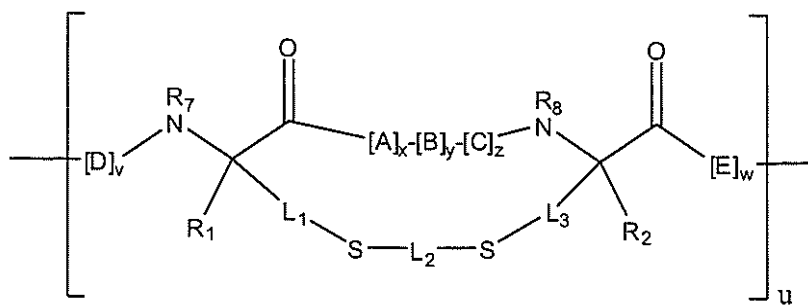
v は 1 ~ 1 0 0 0、例えば 1 ~ 5 0 0、1 ~ 2 0 0、1 ~ 1 0 0、1 ~ 5 0、1 ~ 3 0、1 ~ 2 0、または 1 ~ 1 0 の整数であり；

w は 3 ~ 1 0 0 0、例えば 3 ~ 5 0 0、3 ~ 2 0 0、3 ~ 1 0 0、3 ~ 5 0、3 ~ 3 0、3 ~ 2 0、または 3 ~ 1 0 の整数であり；そして

n は 1 ~ 5 の整数である】。

[5] 表 6 または 6 a 中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 6 0 % 同一であるアミノ酸配列を含むペプチドミメティック大環状化合物であって、該ペプチドミメティック大環状化合物が次式を有し：

【化 7 4 - 9】



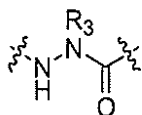
式 (I)

[式中：

それぞれの A、C、D、および E は独立してアミノ酸であり；

B はアミノ酸、

【化 7 4 - 1 0】



、[- NH - L₄ - CO -]、[- NH - L₄ - SO₂ -]、または [- NH - L₄ -] であり；

R₁ および R₂ は独立して - H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーールアルキル、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り、置換されていないか、もしくはハロ - で置換されており；または R₁ および R₂ の少なくとも 1 つは前記の D もしくは E アミノ酸の 1 つのアルファ位に連結された大員環形成リンカー L' を形成しており；

R₃ は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーールアルキル、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、シクロアリーール、またはヘテロシクロアリーールであり、場合により R₅ で置換されており；

L₁、L₂、L₃ および L₄ は独立してアルキレン、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 [- R₄ - K - R₄ -]_n であり、それぞれは置換されていないか、または R₅ で置換されており；

それぞれの K は O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 CO_2 、または $CONR_3$ であり；

それぞれの R_4 はアルキレン、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；

それぞれの R_5 は独立してハロゲン、アルキル、 $-OR_6$ 、 $-N(R_6)_2$ 、 $-SR_6$ 、 $-SOR_6$ 、 $-SO_2R_6$ 、 $-CO_2R_6$ 、蛍光性部分、放射性同位体または療法薬であり；

それぞれの R_6 は独立して $-H$ 、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、蛍光性部分、放射性同位体または療法薬であり；

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、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであり、場合により R_5 で置換されており、または D 残基と共に環状構造の一部であり；

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、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであり、場合により R_5 で置換されており、または E 残基と共に環状構造の一部であり；

v および w は独立して $1 \sim 1000$ 、例えば $1 \sim 500$ 、 $1 \sim 200$ 、 $1 \sim 100$ 、 $1 \sim 50$ 、 $1 \sim 30$ 、 $1 \sim 20$ 、または $1 \sim 10$ の整数であり；

u は $1 \sim 10$ 、例えば $1 \sim 5$ 、 $1 \sim 3$ または $1 \sim 2$ の整数であり；

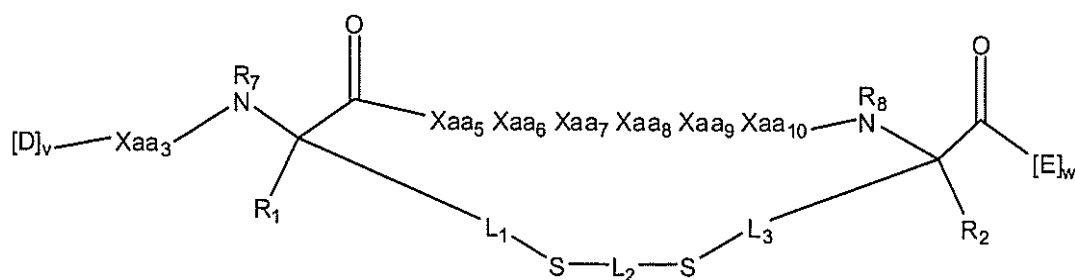
x 、 y および z は独立して $0 \sim 10$ の整数であり、例えば $x + y + z$ の和は 2 、 3 、または 6 であり；そして

n は $1 \sim 5$ の整数である」、

ここで該ペプチドミメティック大環状化合物は表 7、表 7a または表 7b のペプチドミメティック大環状化合物ではない、前記ペプチドミメティック大環状化合物。

[6] 次式のペプチドミメティック大環状化合物：

【化 74 - 11】



[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、ここで 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 $Phe_3 - X_4 - Glu_5 - Tyr_6 - Trp_7 - Ala_8 - Gln_9 - Leu_{10} / Cba_{10} - X_{11} - Ala_{12}$ の対応する位置におけるアミノ酸と同じアミノ酸であり、ここでそれぞれの X はアミノ酸であり；

それぞれの D および E は独立してアミノ酸であり；

R_1 および R_2 は独立して $-H$ 、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り、置換されていないか、もしくはハロ - で置換されており；または R_1 および R_2 の少なくとも 1 つは前記の D もしくは E アミノ酸の 1 つのアルファ位に連結された大員環形成リンカー L' を形成しており；

L_1 、 L_2 、および L_3 は独立してアルキレン、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、それぞれは置換されていないか、または R_5 で置換されており；

それぞれの K は O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 CO_2 、または $CONR_3$ であり；

R_3 は水素、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、シクロアリール、またはヘテロシクロアリールであり、場合により R_5 で置換されており；

それぞれの R_4 はアルキレン、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；

それぞれの R_5 は独立してハロゲン、アルキル、 $-OR_6$ 、 $-N(R_6)_2$ 、 $-SR_6$ 、 $-SOR_6$ 、 $-SO_2R_6$ 、 $-CO_2R_6$ 、蛍光性部分、放射性同位体または療法薬であり；

それぞれの R_6 は独立して $-H$ 、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、蛍光性部分、放射性同位体または療法薬であり；

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、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであり、場合により R_5 で置換されており、または D 残基と共に環状構造の一部であり；

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、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであり、場合により R_5 で置換されており、または E 残基と共に環状構造の一部であり；

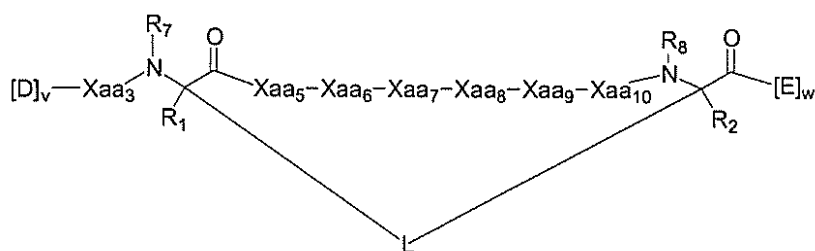
v は $1 \sim 1000$ 、例えば $1 \sim 500$ 、 $1 \sim 200$ 、 $1 \sim 100$ 、 $1 \sim 50$ 、 $1 \sim 30$ 、 $1 \sim 20$ 、または $1 \sim 10$ の整数であり；

w は $3 \sim 1000$ 、例えば $3 \sim 500$ 、 $3 \sim 200$ 、 $3 \sim 100$ 、 $3 \sim 50$ 、 $3 \sim 30$ 、 $3 \sim 20$ 、または $3 \sim 10$ の整数であり；そして

n は $1 \sim 5$ の整数である】。

〔 7 〕 次式のペプチドミメティック大環状化合物：

【化 74 - 12】



〔 式中：

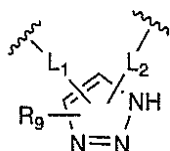
Xaa_3 、 Xaa_5 、 Xaa_6 、 Xaa_7 、 Xaa_8 、 Xaa_9 、および Xaa_{10} のそれぞれは個々にアミノ酸であり、ここで Xaa_3 、 Xaa_5 、 Xaa_6 、 Xaa_7 、 Xaa_8 、 Xaa_9 、および Xaa_{10} の少なくとも3つは配列 $Phe_3 - X_4 - His_5 - Tyr_6 - Trp_7 - Ala_8 - Gln_9 - Leu_{10} - X_{11} - Ser_{12}$ の対応する位置におけるアミノ酸と同じアミノ酸であり、ここでそれぞれの X はアミノ酸であり；

それぞれの D および E は独立してアミノ酸であり；

R_1 および R_2 は独立して $-H$ 、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り、置換されていないか、もしくはハロ - で置換されており；または R_1 および R_2 の少なくとも1つは前記の D もしくは E アミノ酸の1つのアルファ位に連結された大員環形成リンカー L' を形成しており；

それぞれの L および L' は独立して次式の大員環形成リンカーであり；

【化 7 4 - 1 3】



;

L_1 および L_2 は独立してアルキレン、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、それぞれは場合により R_5 で置換されており；

それぞれの R_3 は独立して水素、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、シクロアリール、またはヘテロシクロアリールであり、場合により R_5 で置換されており；

それぞれの R_4 は独立してアルキレン、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；

それぞれの K は独立して O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 CO_2 、または $CONR_3$ であり；

それぞれの R_5 は独立してハロゲン、アルキル、 $-OR_6$ 、 $-N(R_6)_2$ 、 $-SR_6$ 、 $-SOR_6$ 、 $-SO_2R_6$ 、 $-CO_2R_6$ 、蛍光性部分、放射性同位体または療法薬であり；

それぞれの R_6 は独立して $-H$ 、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、蛍光性部分、放射性同位体または療法薬であり；

それぞれの R_7 は独立して $-H$ 、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、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであり、場合により R_5 で置換されており、または D 残基と共に環状構造の一部であり；

それぞれの R_8 は独立して $-H$ 、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、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであり、場合により R_5 で置換されており、または E 残基と共に環状構造の一部であり；

それぞれの R_9 は独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル基であり、置換されていないか、または場合により R_9 および / または R_6 で置換されており；

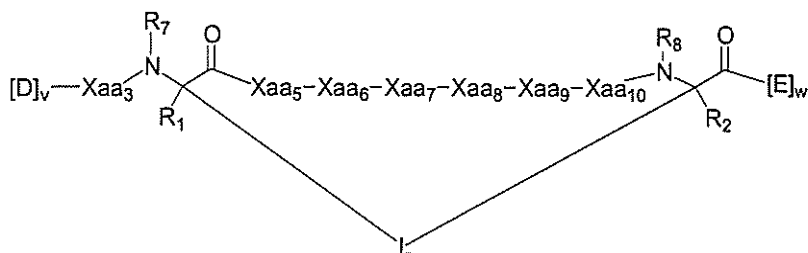
v は $1 \sim 1000$ 、例えば $1 \sim 500$ 、 $1 \sim 200$ 、 $1 \sim 100$ 、 $1 \sim 50$ 、 $1 \sim 30$ 、 $1 \sim 20$ 、または $1 \sim 10$ の整数であり；

w は $3 \sim 1000$ 、例えば $3 \sim 500$ 、 $3 \sim 200$ 、 $3 \sim 100$ 、 $3 \sim 50$ 、 $3 \sim 30$ 、 $3 \sim 20$ 、または $3 \sim 10$ の整数であり；そして

n は $1 \sim 5$ の整数である】。

〔 8 〕 次式のペプチドミメティック大環状化合物：

【化 7 4 - 1 4】



【式中：

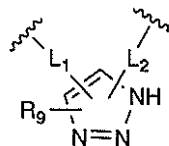
Xaa₃、Xaa₅、Xaa₆、Xaa₇、Xaa₈、Xaa₉、およびXaa₁₀のそれぞれは個々にアミノ酸であり、ここでXaa₃、Xaa₅、Xaa₆、Xaa₇、Xaa₈、Xaa₉、およびXaa₁₀の少なくとも3つは配列Phe₃-X₄-Glu₅-Tyr₆-Trp₇-Ala₈-Gln₉-Leu₁₀/Cba₁₀-X₁₁-Ala₁₂の対応する位置におけるアミノ酸と同じアミノ酸であり、ここでそれぞれのXはアミノ酸であり；

それぞれのDおよびEは独立してアミノ酸であり；

R₁およびR₂は独立して-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り、置換されていないか、もしくはハロ-で置換されており；またはR₁およびR₂の少なくとも1つは前記のDもしくはEアミノ酸の1つのアルファ位に連結された大員環形成リンカーL'を形成しており；

それぞれのLおよびL'は独立して次式の大員環形成リンカーであり；

【化 7 4 - 1 5】



；

L₁およびL₂は独立してアルキレン、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[-R₄-K-R₄-]_nであり、それぞれは場合によりR₅で置換されており；

R₃は水素、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、シクロアリール、またはヘテロシクロアリールであり、場合によりR₅で置換されており；

それぞれのR₄はアルキレン、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；

それぞれのKはO、S、SO、SO₂、CO、CO₂、またはCONR₃であり；

それぞれのR₅は独立してハロゲン、アルキル、-OR₆、-N(R₆)₂、-SR₆、-SOR₆、-SO₂R₆、-CO₂R₆、蛍光性部分、放射性同位体または療法薬であり；

それぞれのR₆は独立して-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、蛍光性部分、放射性同位体または療法薬であり；

R₇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、シクロアリール、またはヘテロシクロアリールであり、場合によりR₅で置換されており、またはD残基と共に環状構造の一部であり；

R₈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、シクロアリール、またはヘテロシクロアリールであり、場合により R_5 で置換されており、または E 残基と共に環状構造の一部であり；

それぞれの R_9 は独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル基であり、置換されていないか、または場合により R_a および / または R_b で置換されており；

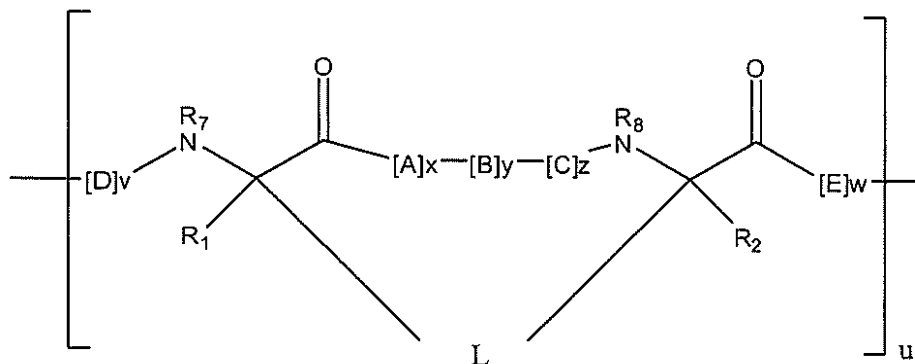
v は 1 ~ 1000、例えば 1 ~ 500、1 ~ 200、1 ~ 100、1 ~ 50、1 ~ 30、1 ~ 20、または 1 ~ 10 の整数であり；

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；そして

n は 1 ~ 5 の整数である】。

〔 9 〕表 4、4 a、または 4 b 中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むペプチドミメティック大環状化合物であって、該ペプチドミメティック大環状化合物が次式を有する、前記ペプチドミメティック大環状化合物：

【化 74 - 16】



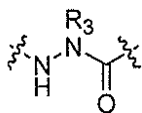
式 (I)

〔 式中：

それぞれの A、C、D、および E は独立してアミノ酸であり；

B はアミノ酸、

【化 74 - 17】

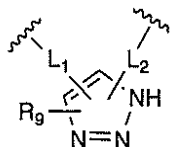


、[- NH - L₃ - CO -]、[- NH - L₃ - SO₂ -]、または [- NH - L₃ -] であり；

R_1 および R_2 は独立して - 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り、置換されていないか、もしくはハロ - で置換されており；または R_1 および R_2 の少なくとも 1 つは前記の D もしくは E アミノ酸の 1 つのアルファ位に連結された大員環形成リンカー L' を形成しており；

それぞれの L および L' は独立して次式の大員環形成リンカーであり；

【化 74 - 18】



;

L_1 、 L_2 および L_3 は独立してアルキレン、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、それぞれは場合により R_5 で置換されており；

それぞれの R_3 は独立して水素、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、シクロアリール、またはヘテロシクロアリールであり、場合により R_5 で置換されており；

それぞれの R_4 は独立してアルキレン、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；

それぞれの K は独立して O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 CO_2 、または $CONR_3$ であり；

それぞれの R_5 は独立してハロゲン、アルキル、 $-OR_6$ 、 $-N(R_6)_2$ 、 $-SR_6$ 、 $-SOR_6$ 、 $-SO_2R_6$ 、 $-CO_2R_6$ 、蛍光性部分、放射性同位体または療法薬であり；

それぞれの R_6 は独立して $-H$ 、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、蛍光性部分、放射性同位体または療法薬であり；

それぞれの R_7 は独立して $-H$ 、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、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであり、場合により R_5 で置換されており、または D 残基と共に環状構造の一部であり；

それぞれの R_8 は独立して $-H$ 、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、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであり、場合により R_5 で置換されており、または E 残基と共に環状構造の一部であり；

それぞれの R_9 は独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル基であり、置換されていないか、または場合により R_a および / または R_b で置換されており；

v および w は独立して $1 \sim 1000$ 、例えば $1 \sim 500$ 、 $1 \sim 200$ 、 $1 \sim 100$ 、 $1 \sim 50$ 、 $1 \sim 30$ 、 $1 \sim 20$ 、または $1 \sim 10$ の整数であり；

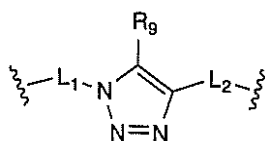
u は $1 \sim 10$ 、例えば $1 \sim 5$ 、 $1 \sim 3$ または $1 \sim 2$ の整数であり；

x 、 y および z は独立して $0 \sim 10$ の整数であり、例えば $x + y + z$ の和は 2 、 3 、または 6 であり；そして

n は $1 \sim 5$ の整数である】。

[10] それぞれの L および L' が独立して次式：

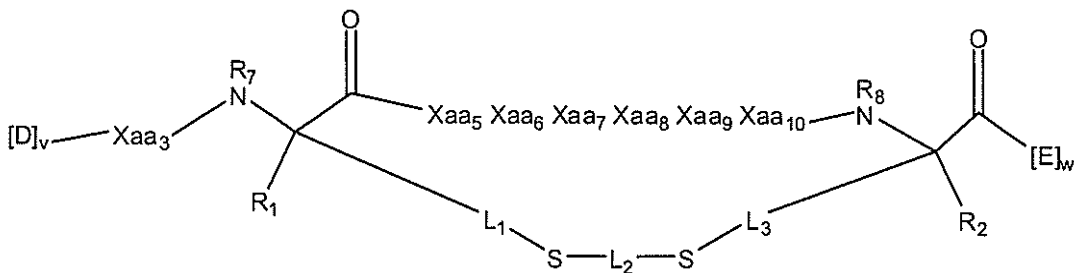
【化 74 - 19】



の大員環形成リンカーである、[7]、[8] または [9] に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

[11] 次式のペプチドミメティック大環状化合物：

【化 7 4 - 2 0】



[式 中 :]

Xaa₃、Xaa₅、Xaa₆、Xaa₇、Xaa₈、Xaa₉、およびXaa₁₀のそれぞれは個々にアミノ酸であり、ここで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、ここでそれぞれのXはアミノ酸であり；
それぞれのDおよびEは独立してアミノ酸であり；

R₁およびR₂は独立して-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り、置換されていないか、もしくはハロ-で置換されており；またはR₁およびR₂の少なくとも1つは前記のDもしくはEアミノ酸の1つのアルファ位に連結された大員環形成リンカーL'を形成しており；

それぞれのLまたはL'は独立して式-L₁-L₂-の大員環形成リンカーであり；

L₁およびL₂は独立してアルキレン、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[-R₄-K-R₄-]_nであり、それぞれは場合によりR₅で置換されており；

R₃は水素、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、シクロアリール、またはヘテロシクロアリールであり、場合によりR₅で置換されており；

L₁、L₂、およびL₃は独立してアルキレン、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[-R₄-K-R₄-]_nであり、それぞれは置換されていないか、またはR₅で置換されており；

それぞれのKはO、S、SO、SO₂、CO、CO₂、またはCONR₃であり；

それぞれのR₄はアルキレン、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；

それぞれのR₅は独立してハロゲン、アルキル、-OR₆、-N(R₆)₂、-SR₆、-SOR₆、-SO₂R₆、-CO₂R₆、蛍光性部分、放射性同位体または療法薬であり；

それぞれのR₆は独立して-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、蛍光性部分、放射性同位体または療法薬であり；

R₇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、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであり、場合によりR₅で置換されており、またはD残基と共に環状構造の一部であり；

R₈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、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであり、場合によりR₅で置換されており、またはE残基と共に環状構造の一部であり；

v は 1 ~ 1 0 0 0、例えば 1 ~ 5 0 0、1 ~ 2 0 0、1 ~ 1 0 0、1 ~ 5 0、1 ~ 3 0、1 ~ 2 0、または 1 ~ 1 0 の整数であり；

w は 3 ~ 1 0 0 0、例えば 3 ~ 5 0 0、3 ~ 2 0 0、3 ~ 1 0 0、3 ~ 5 0、3 ~ 3 0、3 ~ 2 0、または 3 ~ 1 0 の整数であり；そして

n は 1 ~ 5 の整数である】。

[1 2] X a a₅ が G l u またはそのアミノ酸アナログである、[1]、[2]、[4]、[6]、[7]、[8]、または [1 1] のいずれか 1 項に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

[1 3] [1 2] に記載のペプチドミメティック大環状化合物であって、X a a₅ が G l u またはそのアミノ酸アナログであり、該ペプチドミメティック大環状化合物が X a a₅ が A l a である対応するペプチドミメティック大環状化合物と対比して向上した特性、例えば向上した結合親和性、向上した可溶性、向上した細胞有効性、向上したヘリックス性、向上した細胞透過性、向上したインビボもしくはインビトロ抗腫瘍有効性、または向上したアポトーシスの誘導を有する、前記ペプチドミメティック大環状化合物。

[1 4] ペプチドミメティック大環状化合物が、w が 0、1 または 2 である対応するペプチドミメティック大環状化合物と対比して M D M 2 または M D M X への向上した結合親和性を有する、[1] ~ [1 3] のいずれか 1 項に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

[1 5] ペプチドミメティック大環状化合物が、w が 0、1 または 2 である対応するペプチドミメティック大環状化合物と対比して低減した M D M X 対 M D M 2 への結合親和性の比率を有する、[1] ~ [1 3] のいずれか 1 項に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

[1 6] ペプチドミメティック大環状化合物が、w が 0、1 または 2 である対応するペプチドミメティック大環状化合物と対比して向上したインビトロでの p 5 3 陽性腫瘍細胞株に対する抗腫瘍有効性を有する、[1] ~ [1 3] のいずれか 1 項に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

[1 7] ペプチドミメティック大環状化合物が、w が 0、1 または 2 である対応するペプチドミメティック大環状化合物と対比して向上したインビトロでの p 5 3 陽性腫瘍細胞株におけるアポトーシスの誘導を示す、[1] ~ [1 3] のいずれか 1 項に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

[1 8] ペプチドミメティック大環状化合物が、w が 0、1 または 2 である対応するペプチドミメティック大環状化合物と対比して向上した p 5 3 陽性対 p 5 3 陰性または変異体腫瘍細胞株に関するインビトロ抗腫瘍有効性比率を有する、[1] ~ [1 3] のいずれか 1 項に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

[1 9] ペプチドミメティック大環状化合物が、w が 0、1 または 2 である対応するペプチドミメティック大環状化合物と対比して向上したインビボでの p 5 3 陽性腫瘍に対する抗腫瘍有効性を有する、[1] ~ [1 3] のいずれか 1 項に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

[2 0] ペプチドミメティック大環状化合物が、w が 0、1 または 2 である対応するペプチドミメティック大環状化合物と対比して向上したインビボでの p 5 3 陽性腫瘍におけるアポトーシスの誘導を有する、[1] ~ [1 3] のいずれか 1 項に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

[2 1] ペプチドミメティック大環状化合物が、w が 0、1 または 2 である対応するペプチドミメティック大環状化合物と対比して向上した細胞透過性を有する、[1] ~ [1 3] のいずれか 1 項に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

[2 2] ペプチドミメティック大環状化合物が、w が 0、1 または 2 である対応するペプチドミメティック大環状化合物と対比して向上した可溶性を有する、[1] ~ [1 3] のいずれか 1 項に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

[2 3] それぞれの E が独立して A l a (アラニン)、D - A l a (D - アラニン)、A i b (- アミノイソ酪酸)、S a r (N - メチルグリシン)、および S e r (セリン

）から選択されるアミノ酸である、[1] ~ [2 2] のいずれかに記載のペプチドミメティック大環状化合物。

[2 4] [D]_v が - L e u₁ - T h r₂ である、[1] ~ [2 3] のいずれかに記載のペプチドミメティック大環状化合物。

[2 5] w が 3 ~ 1 0 である、[1 2] ~ [2 4] のいずれか 1 項に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

[2 6] w が 3 ~ 6 である、[2 5] に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

[2 7] w が 6 ~ 1 0 である、[2 5] に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

[2 8] w が 6 である、[2 7] に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

[2 9] v が 1 ~ 1 0 である、[1 2] ~ [2 4] のいずれか 1 項に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

[3 0] v が 2 ~ 1 0 である、[2 4] に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

[3 1] v が 2 ~ 5 である、[2 5] に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

[3 2] v が 2 である、[2 6] に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

[3 3] w が 3 ~ 1 0 0 0、例えば 3 ~ 5 0 0、3 ~ 2 0 0、3 ~ 1 0 0、3 ~ 5 0、3 ~ 3 0、3 ~ 2 0、または 3 ~ 1 0 である、[1] ~ [2 4] のいずれか 1 項に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

[3 4] ペプチドミメティック大環状化合物が表 5、表 7、表 7 a、または表 7 b の大環状化合物ではない、[1] ~ [3 3] のいずれかに記載のペプチドミメティック大環状化合物。

[3 5] それぞれの E が S e r もしくは A l a またはそのアナログである、[1] ~ [3 4] のいずれかに記載のペプチドミメティック大環状化合物。

[3 6] アミノ酸アナログである少なくとも 1 個のアミノ酸を含む、[1] ~ [2 4] のいずれか [1] ~ [2 4] のに記載のペプチドミメティック大環状化合物。

[3 7] 対象に [1] ~ [3 6] のいずれか 1 項に記載のペプチドミメティック大環状化合物を投与することを含む、対象において癌を処置する方法。

[3 8] 対象において p 5 3 および / または M D M 2 および / または M D M X の活性を調節する方法であって、該対象に [1] ~ [2 4] のいずれか 1 項に記載のペプチドミメティック大環状化合物を投与することを含む、前記方法。

[3 9] 対象において p 5 3 および M D M 2 の間の、および / または p 5 3 および M D M X タンパク質の間の相互作用に拮抗する方法であって、該対象に [1] ~ [2 4] のいずれか 1 項に記載のペプチドミメティック大環状化合物を投与することを含む、前記方法。

。