

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5270369号  
(P5270369)

(45) 発行日 平成25年8月21日 (2013. 8. 21)

(24) 登録日 平成25年5月17日 (2013. 5. 17)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 F 5/02 (2006. 01)

A 6 1 K 31/69 (2006. 01)

A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 3/10 (2006. 01)

C O 7 F 5/02 C S P C

A 6 1 K 31/69

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 3/10

請求項の数 59 (全 129 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-547342 (P2008-547342)  
 (86) (22) 出願日 平成18年12月15日 (2006. 12. 15)  
 (65) 公表番号 特表2009-521441 (P2009-521441A)  
 (43) 公表日 平成21年6月4日 (2009. 6. 4)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/047853  
 (87) 国際公開番号 W02007/100374  
 (87) 国際公開日 平成19年9月7日 (2007. 9. 7)  
 審査請求日 平成21年12月14日 (2009. 12. 14)  
 (31) 優先権主張番号 60/752, 017  
 (32) 優先日 平成17年12月19日 (2005. 12. 19)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 510300430  
 タフツ ユニバーシティー／トラスティー  
 ズ オブ タフツ カレッジ  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 メ  
 ドフォード バロウ ホール  
 (74) 代理人 100073184  
 弁理士 柳田 征史  
 (74) 代理人 100090468  
 弁理士 佐久間 剛  
 (72) 発明者 ライ, ヒュン－セン  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O  
 1 8 1 0 アンドーヴァー セテン サー  
 クル 1 1

最終頁に続く

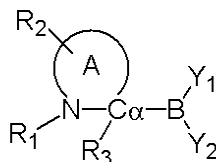
(54) 【発明の名称】 ソフトプロテアーゼ抑制剤およびそのプロソフト型

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式で表される化合物：

【化 1】



式中、

A は、N および C を含む 4 ～ 8 員の複素環を表し、

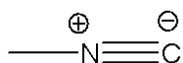
R<sub>1</sub> は、C 末端結合アミノ酸残基、もしくは C 末端結合ペプチド、あるいは

【化 2】

を表し、R<sub>1</sub> および N 間の結合はチオキサミド結合であり、R<sub>2</sub> は欠損しているか、または環 A への 1 つ以上の置換基を表し、その各々が独立して

ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル、カルボキシル、エステル、ホルメート、ケトン、チオカルボニル、チオエステル、チオアセテート、チオホルメート、アミノ、アシルアミノ、アミド、ニトロ、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、 $(CH_2)_m R_7$ 、 $(CH_2)_m OH$ 、 $(CH_2)_m O$  低級アルキル、 $(CH_2)_m O$  低級アルケニル、 $(CH_2)_n O (CH_2)_m R_7$ 、 $(CH_2)_m SH$ 、 $(CH_2)_m S$  低級アルキル、 $(CH_2)_m S$  低級アルケニルまたは  $(CH_2)_n S (CH_2)_m R_7$ 、アジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、

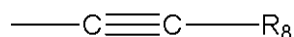
【化 3】



10

あるいは

【化 4】



であり、

$R_3$  は、水素またはハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル、チオカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アミド、ニトロ、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、 $(CH_2)_m R_7$ 、 $(CH_2)_m OH$ 、 $(CH_2)_m O$  低級アルキル、 $(CH_2)_m O$  低級アルケニル、 $(CH_2)_n O (CH_2)_m R_7$ 、 $(CH_2)_m SH$ 、 $(CH_2)_m S$  低級アルキル、 $(CH_2)_m S$  低級アルケニルまたは  $(CH_2)_n S (CH_2)_m R_7$ 、アジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、

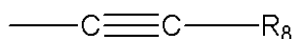
【化 5】



30

あるいは

【化 6】

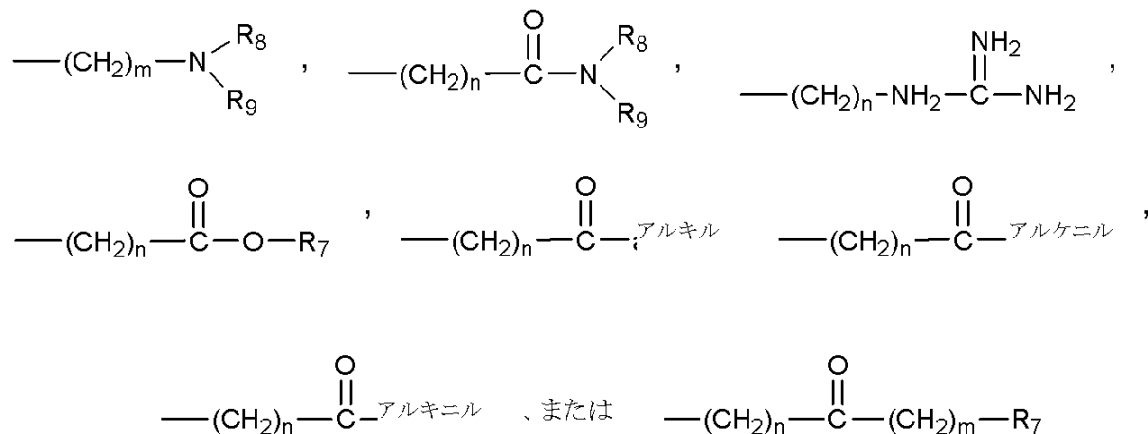


を表し、

$R_6$  は水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $(CH_2)_m R_7$ 、 $(CH_2)_m OH$ 、 $(CH_2)_m O$  アルキル、 $(CH_2)_m O$  アルケニル、 $(CH_2)_m O$  アルキニル、 $(CH_2)_m O (CH_2)_m R_7$ 、 $(CH_2)_m SH$ 、 $(CH_2)_m S$  アルキル、 $(CH_2)_m S$  アルケニル、 $(CH_2)_m S$  アルキニル、 $(CH_2)_m S (CH_2)_m R_7$ 、

40

## 【化 7】



10

を表し、

R<sub>7</sub> は、各出現に対し、置換または非置換アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、あるいは複素環を表し、

R<sub>8</sub> および R<sub>9</sub> は、独立して、水素、CH<sub>3</sub>、または (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub> を表し、

Y<sub>1</sub> および Y<sub>2</sub> は、独立して、OH、または加水分解されてヒドロキシル基になることができる基であるか、あるいは、Y<sub>1</sub> および Y<sub>2</sub> は、2つのヒドロキシル基に加水分解することができる環構造において、5から8までの原子を有する環を介して連結されており、

20

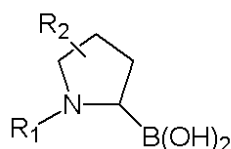
m はゼロ、または 1 から 8 の範囲内の整数であり、

n は 1 から 8 の範囲内の整数である。

## 【請求項 2】

下記式で表されることを特徴とする請求項 1 記載の化合物。

## 【化 8】

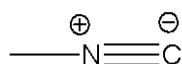


30

## 【請求項 3】

R<sub>2</sub> が存在し、R<sub>2</sub> はアジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、

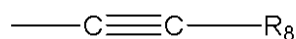
## 【化 9】



40

または

## 【化 10】



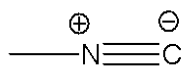
である、請求項 2 記載の化合物。

## 【請求項 4】

R<sub>2</sub> が存在し、R<sub>2</sub> はアジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、または

50

【化 1 1】

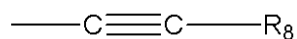


である、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 5】

R<sub>2</sub> が存在し、R<sub>2</sub> は

【化 1 2】



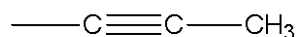
10

である、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 6】

R<sub>2</sub> が存在し、R<sub>2</sub> は

【化 1 3】



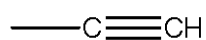
である、請求項 2 記載の化合物。

20

【請求項 7】

R<sub>2</sub> が存在し、R<sub>2</sub> は

【化 1 4】



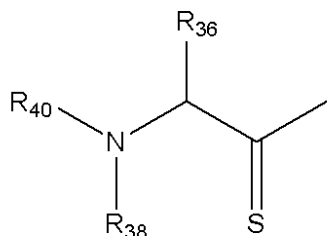
である、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 8】

R<sub>1</sub> は、

【化 1 5】

30



であり、式中、

R<sub>36</sub> は低級アルキルまたはハロゲンであり、

40

R<sub>38</sub> は水素であるか、またはR<sub>36</sub> および R<sub>38</sub> は、前記 N および C 炭素を含む、4 ~ 7 員の複素環を共に形成し

、

R<sub>40</sub> は、C 末端結合アミノ酸残基、もしくは C 末端結合ペプチド、あるいはアミノ保護基を表す、請求項 1 から 7 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

R<sub>2</sub> が欠損しているか、あるいは低級アルキルまたはハロゲンを表す、請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 10】

R<sub>3</sub> が水素である、請求項 1 から 9 いずれか 1 項記載の化合物。

50

## 【請求項 1 1】

前記 C 炭素が、R 配置に存在することを特徴とする、請求項 1 から 1 0 いずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 1 2】

前記 C 炭素が、S 配置に存在することを特徴とする、請求項 1 から 1 0 いずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 1 3】

前記 C 炭素が、R および S 配置のラセミ混合物内に存在することを特徴とする、請求項 1 から 1 0 いずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 1 4】

$Y_1$  および  $Y_2$  が OH である、請求項 1 から 1 3 いずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 1 5】

$R_1$  が、プロリン、グルタミン酸またはアラニン残基である、請求項 1 から 1 4 いずれか 1 項記載の化合物。

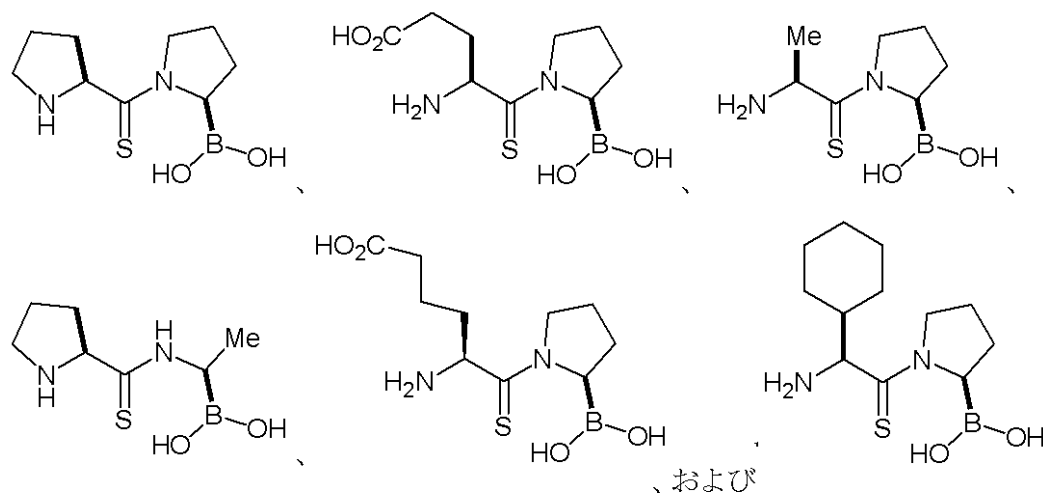
## 【請求項 1 6】

$R_1$  がアラニン残基である、請求項 1 5 記載の化合物。

## 【請求項 1 7】

下記化合物、ならびにそのエナンチオマー、ジアステレオマーおよび塩よりなる群から選択される化合物。

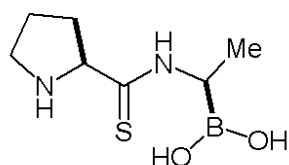
## 【化 1 6】



## 【請求項 1 8】

下記式で表される化合物、あるいはそのエナンチオマーまたはジアステレオマー。

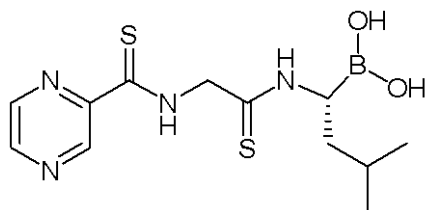
## 【化 1 7】



## 【請求項 1 9】

下記式で表される化合物、あるいはそのエナンチオマーまたはジアステレオマー。

## 【化 18】



## 【請求項 20】

プロテアーゼ阻害剤であることを特徴とする、請求項 1 から 19 いずれか 1 項記載の化合物。

10

## 【請求項 21】

ジペプチジルペプチダーゼ I V を 50 nM 以下の  $K_i$  で阻害することを特徴とする、請求項 20 記載の化合物。

## 【請求項 22】

ジペプチジルペプチダーゼ V I I I および I X を 100  $\mu$ M 以上の  $K_i$  で阻害することを特徴とする、請求項 21 記載の化合物。

## 【請求項 23】

下記式で表される化合物：



20

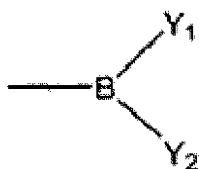
式中、

$Xaa_1'$ 、 $Xaa_2'$ 、および  $Xaa_2$  は、各々独立して、天然アミノ酸を表し、

$Xaa_1$  は、天然アミノ酸であり、 $Xaa_1$  と  $Xaa_2$  との間の結合はチオキサミド結合であり、

W は

## 【化 19】



30

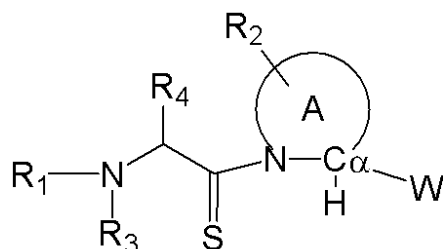
であり、

$Y_1$  および  $Y_2$  は、独立して、OH、または加水分解されてヒドロキシル基になることができる基であるか、あるいは、 $Y_1$  および  $Y_2$  は、2つのヒドロキシル基に加水分解することができる環構造において、5 から 8 までの原子を有する環を介して連結されている。

## 【請求項 24】

下記式で表される化合物：

## 【化 20】



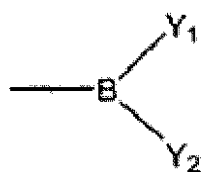
40

式中、

A は、N および C 炭素を含む、4 ~ 8 員の複素環を表し、

50

Wは、  
【化 2 1】

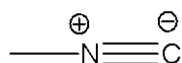


を表し、

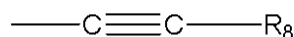
$R_1$  は、活性化酵素に対する基質である C 末端結合ペプチドを表し、

$R_2$  は欠損しているか、または前記環 A への 1 つ以上の置換基を表し、各々が独立してハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル、チオカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アミド、ニトロ、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、 $(CH_2)_m R_6$ 、 $(CH_2)_m OH$ 、 $(CH_2)_m O$  低級アルキル、 $(CH_2)_m O$  低級アルケニル、 $(CH_2)_n O (CH_2)_m R_6$ 、 $(CH_2)_m SH$ 、 $(CH_2)_m S$  低級アルキル、 $(CH_2)_m S$  低級アルケニルまたは  $(CH_2)_n S (CH_2)_m R_6$ 、アジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、

【化 2 2】



あるいは  
【化 2 3】



であり、

$R_3$  は水素または低級アルキルを表し、

$R_4$  は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、または低級アルキニルを表し、

$R_6$  は各出現に対し独立して、置換あるいは非置換アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環を表し、

$R_8$  は水素、 $CH_3$ 、または  $(CH_2)_n CH_3$  を表し、

$Y_1$  および  $Y_2$  は、独立して、 $OH$ 、または加水分解されてヒドロキシル基になることができる基であるか、あるいは、 $Y_1$  および  $Y_2$  は、2 つのヒドロキシル基に加水分解することができる環構造において、5 から 8 までの原子を有する環を介して連結されており、

$m$  はゼロまたは 1 から 8 の範囲内の整数であり、

$n$  は 1 から 8 の範囲内の整数である。

【請求項 2 5】

A が、前記 N および C 炭素を含む 5 員の複素環を表す、請求項 2 4 記載の化合物。

【請求項 2 6】

$R_2$  が欠損しているか、ハロゲンまたは低級アルキルを表す、請求項 2 4 または 2 5 記載の化合物。

【請求項 2 7】

$R_4$  が水素または低級アルキルを表す、請求項 2 4 から 2 6 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 2 8】

10

20

30

40

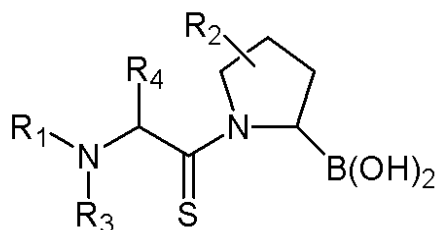
50

$Y_1$  および  $Y_2$  が OH である、請求項 24 から 27 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 29】

下記式で表されることを特徴とする、請求項 24 記載の化合物。

【化 24】

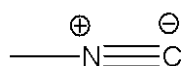


10

【請求項 30】

$R_2$  が欠損しているか、あるいはハロゲン、低級アルキル、アジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、

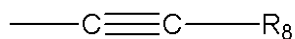
【化 25】



または

20

【化 26】



を表す、請求項 29 記載の化合物。

【請求項 31】

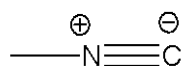
$R_4$  が水素または低級アルキルを表す、請求項 29 記載の化合物。

【請求項 32】

$R_2$  が存在し、 $R_2$  はアジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、

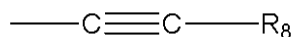
30

【化 27】



または

【化 28】



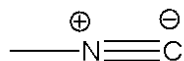
40

である、請求項 29 記載の化合物。

【請求項 33】

$R_2$  が存在し、 $R_2$  はアジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、または

【化 29】



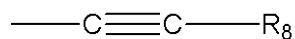
である、請求項 29 記載の化合物。

【請求項 34】

50



$R_2$  が存在し、 $R_2$  は  
【化 3 0】



である、請求項 2 9 記載の化合物。

【請求項 3 5】

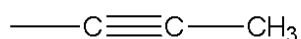
$R_2$  が存在し、 $R_2$  は  
【化 3 1】



10

または

【化 3 2】



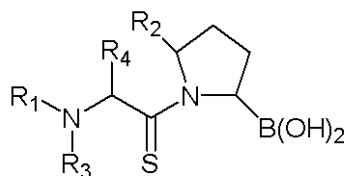
20

である、請求項 2 9 記載の化合物。

【請求項 3 6】

下記式で表されることを特徴とする、請求項 2 4 記載の化合物。

【化 3 3】

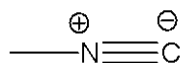


30

【請求項 3 7】

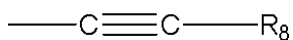
$R_2$  が、水素、ハロゲン、低級アルキル、アジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、

【化 3 4】



または

【化 3 5】



40

を表す、請求項 3 6 記載の化合物。

【請求項 3 8】

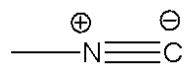
$R_4$  が、水素または低級アルキルを表す、請求項 3 6 記載の化合物。

【請求項 3 9】

$R_2$  が、アジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、

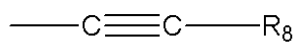
50

【化 3 6】



または

【化 3 7】



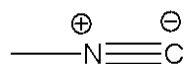
10

である、請求項 3 6 記載の化合物。

【請求項 4 0】

$\text{R}_2$  が、アジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、または

【化 3 8】



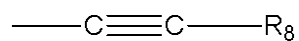
である、請求項 3 6 記載の化合物。

20

【請求項 4 1】

 $\text{R}_2$  が

【化 3 9】



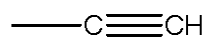
である、請求項 3 6 記載の化合物。

【請求項 4 2】

 $\text{R}_2$  が

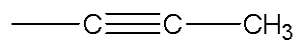
【化 4 0】

30



または

【化 4 1】



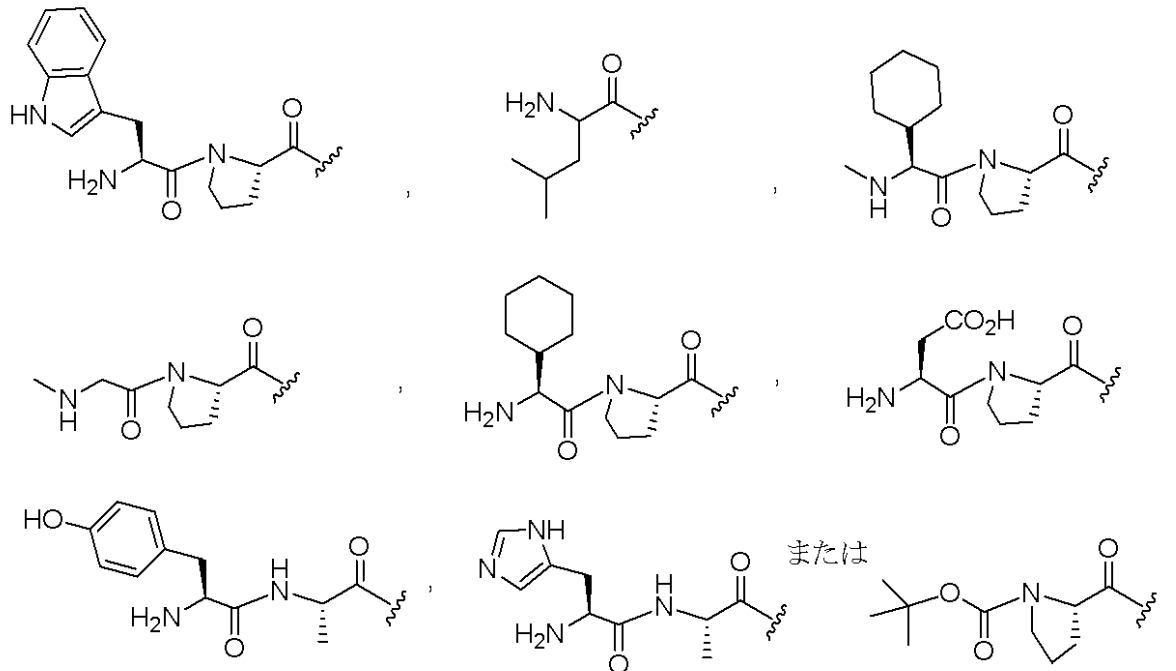
である、請求項 3 6 記載の化合物。

【請求項 4 3】

 $\text{R}_1$  が

40

## 【化 4 2】



10

20

である、請求項 2 4 から 4 2 いずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 4 4】

薬学的に許容される担体、および請求項 1 から 4 3 いずれか 1 項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

## 【請求項 4 5】

ポストプロリン切断酵素のタンパク質分解活性をインビトロで阻害する方法であって、請求項 1 から 4 3 いずれか 1 項記載の化合物を前記酵素にインビトロで接触させる工程を含む方法。

## 【請求項 4 6】

前記酵素が、哺乳類のジペプチジルペプチダーゼ I V ( D P P I V ) である、請求項 4 5 記載の方法。

## 【請求項 4 7】

請求項 1 から 4 3 いずれか 1 項記載の化合物を含有する、患者においてポストプロリン切断酵素のタンパク質分解活性を阻害するための組成物。

## 【請求項 4 8】

前記患者の、グルカゴン様ペプチド、N P Y、P P Y、セクレチン、G L P 1、G L P 2、および G I P からなる群から選択されるペプチドホルモンの血漿中濃度を増加させることを特徴とする、請求項 4 7 記載の組成物。

## 【請求項 4 9】

請求項 1 から 4 3 いずれか 1 項記載の化合物を含有する、患者のグルコース代謝を制御するための組成物。

## 【請求項 5 0】

前記患者が、2 型糖尿病、インスリン抵抗性、耐糖能障害、高血糖症、低血糖症、高インスリン血症、肥満、高脂血症、または高リポ蛋白血症に罹患していることを特徴とする、請求項 4 9 記載の組成物。

## 【請求項 5 1】

インスリン、インスリン分泌促進薬、またはその両方と組み合わせて使用される、請求項 4 9 または 5 0 記載の組成物。

## 【請求項 5 2】

30

40

50

M 1 受容体拮抗薬、プロラクチン阻害剤、細胞の A T P 依存性カリウムチャンネルに作用する薬剤、メトホルミン、グルコシダーゼ阻害剤、またはそれらの任意の組合せと、組み合わせて使用される、請求項 4 9 から 5 1 いずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 5 3】

プロテアソーム、D P 8、D P 9、または前立腺特異抗原のタンパク質分解活性をインビトロで阻害する方法であって、プロテアソーム、D P 8、D P 9、または前立腺特異抗原に、請求項 1 から 4 3 いずれか 1 項記載の化合物をインビトロで接触させる工程を含む方法。

【請求項 5 4】

請求項 1 から 4 3 いずれか 1 項記載の化合物を含有する、患者のプロテアソーム、D P 8、D P 9、または前立腺特異抗原のタンパク質分解活性を阻害するための組成物。

10

【請求項 5 5】

請求項 1 から 4 3 いずれか 1 項記載の化合物およびその使用のための説明書を備える、包装された医薬品。

【請求項 5 6】

前記説明書が、グルコース代謝の制御またはポストプロリン切断酵素の阻害での使用に関連する、請求項 5 5 記載の包装された医薬品。

【請求項 5 7】

前記説明書が、プロテアソーム、D P 8、D P 9、または前立腺特異抗原の阻害での使用に関連する、請求項 5 5 記載の包装された医薬品。

20

【請求項 5 8】

前記化合物が、インスリン、インスリン分泌促進薬、またはその両方と一緒に製剤化されるか、あるいは一緒に包装されることを特徴とする、請求項 5 5 記載の包装された医薬品。

【請求項 5 9】

前記化合物が、M 1 受容体拮抗薬、プロラクチン阻害剤、細胞の A T P 依存性カリウムチャンネルに作用する薬剤、メトホルミン、グルコシダーゼ阻害剤、またはそれらの任意の組合せと一緒に製剤化されるか、あるいは一緒に包装されることを特徴とする、請求項 5 5 記載の包装された医薬品。

【発明の詳細な説明】

30

【関連出願の説明】

【0 0 0 1】

本出願は、2 0 0 5 年 1 2 月 1 9 日出願の米国仮特許出願第 6 0 / 7 5 2 , 0 1 7 号に対する優先権の利益を主張するものである。

【技術分野】

【0 0 0 2】

本発明は、プロテアーゼを抑制するための化合物および方法を提供する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

プロテアーゼは、特異ペプチド結合でタンパク質を切断する酵素である。プロテアーゼは、セリン、チオールまたはシステイニル、酸またはアスパルチル、およびメタロプロテアーゼの 4 つの一般的クラスに分類することができる（非特許文献 1）。プロテアーゼは、消化、血栓の形成および溶解、生殖、ならびに異種細胞および生物に対する免疫反応などの、種々の生物活性に必須である。しかしながら、異常タンパク質分解は、ヒトおよびその他の哺乳類における多数の疾病に関連する。従ってしばしば患者を治療する過程において、1 つ以上のタンパク質分解酵素の機能を中断させることは、しばしば有益となる。

40

【0 0 0 4】

ペプチド基質の結合部位は、酵素の表面に渡る一連の「特異性サブサイト」から成る。用語「特異性サブサイト」は、酵素に対する基質部分と相互作用することができる酵素のポケットまたはその他の部位を指す。例えば、セリンおよびシステインプロテイナーゼと

50

いった、ペプチドのプロテアーゼとの相互作用を議論する際、本出願では、S c h e c h t e r および B e r g e r の命名法を使用する（非特許文献2）。基質または抑制剤の個々のアミノ酸残基はP 1、P 2などとして指定され、酵素の対応するサブサイトはS 1、S 2などとして指定され、切断反応において生成されるカルボキシ末端残基から開始する。基質の裂け易い結合は、基質のP 1～P 1'の間のアミド結合である。ペプチドX a a 1 X a a 2 X a a 3 X a a 4については、それは、X a a 3およびX a a 4残基の間で切断されるが、X a a 3残基はP 1残基と呼ばれ酵素のS 1サブサイトに結合し、X a a 2はP 2残基と呼ばれS 2サブサイトに結合するなどとなる。

#### 【0005】

ジベプチジルペプチダーゼI V（D P I VまたはD P P I V）は、N末端ジベプチドを、好ましくは、例えばP 1位置といった、プロリン残基を最後から2番目の位置に包含するペプチド鎖から切断する、セリンプロテアーゼである。D P I Vは、細胞膜関連ペプチダーゼの基に属し、細胞表面ペプチダーゼの大部分のように、II型膜内在性タンパク質であり、そのシグナル配列によって形質膜に繋ぎ止められている。D P I Vは、C D 4<sup>+</sup>T細胞の表面で特異的に発見されるリンパ系起源のものを含む、種々の分化型哺乳類の上皮、内皮、および造血細胞ならびに組織で発見される。D P I Vは、白血球分化マーカーC D 26として同定されている。

#### 【0006】

プロテアソームは、細胞周期進行など、様々な細胞機能に必要とされる重要な調節タンパク質の加工または分解とともに、損傷、酸化、またはミスフォールドタンパク質の分解を含む、真核細胞における細胞内タンパク質代謝回転の大部分の原因であるプロテアーゼを備える、細胞複合体である。例えば、26Sプロテアソームは、その触媒コアに、およそ700kDaの分子量の多サブユニット複合体である20Sプロテアソームを備える、多触媒性プロテアーゼである。必須の生理的役割を果たす一方、プロテアソームは、正常な細胞プロセスが調整不全となる病理学的条件の結果または原因として生じる、不適切なまたは促進的なタンパク質分解の原因でもある。特徴的一例は癌であり、サイクリン、サイクリン依存性キナーゼ抑制剤、および腫瘍抑制遺伝子を含む、細胞周期調節タンパク質が未調整のプロテアソーム依存分解の結果、促進的で無制御の有糸分裂を引き起こし、それによって、癌の増殖および転移を促進する（非特許文献3～5）。プロテアソーム酵素機能の抑制により、癌または炎症などの疾病における進行の抑止または鈍化が期待される。

#### 【0007】

例えば、ラクタシスチンおよびその類似体といったプロテアソーム抑制剤は、マラリア寄生虫であるマラリア原虫s p pの、前赤内期および赤血球期の発達を遮断することが示されている。その肝臓期および赤血球期の間、寄生虫は根本的な形態変化、および、何巡もの複製を経験するが、それらの事象は、おそらくプロテアソーム活性を必要とする。ラクタシスチンは、プロテアソームの活性部位の触媒N末端スレオニンを共有結合的に修飾し、哺乳類の細胞、原虫、および古細菌のプロテアソームを含む、調べられた全プロテアソームの活性を抑制することが発見されている（非特許文献6）。

#### 【0008】

ヒトの線維芽細胞活性化タンパク質（F A P）は、モノクローナル抗体（m A b m）F 19として最初に同定されたM<sub>r</sub> 95,000細胞表面分子である（非特許文献7、8）。F A P c D N Aは、II型膜内在性タンパク質に対し、大きな細胞外領域、膜貫通領域、および短い細胞質側末端でコードする（非特許文献9、特許文献1）。F A Pは、ジベプチジルペプチダーゼ活性での膜結合型タンパク質であり、ジベプチジルペプチダーゼI V（D P P I V）としても知られる、T細胞活性化抗原C D 26への48%のアミノ酸配列同一性を示す（非特許文献9）。F A Pは酵素活性を有し、セリン624が酵素機能にとって重大な意味を持つ、セリンプロテアーゼファミリーに属する（特許文献1）。膜重層アッセイを使用する研究では、F A P二量体がA l a P r o 7 アミノ4トリフルオロメチルクマリノ、G l y P r o 7 アミノ4トリフルオロ

10

20

30

40

50

メチルクマリン、および L y s P r o 7 アミノ 4 トリフルオロメチルクマリンジペプチドを切断できることが明らかとなった（特許文献 1）。

【 0 0 0 9 】

F A P は、ヒトの上皮癌、治癒中の傷の肉芽組織、ならびに、ある骨および軟部組織の肉腫にある悪性細胞の、多くの組織学的型の反応性間質線維芽細胞において、選択的に発現される。正常な成人組織は、一般的に検出可能な F A P に欠けているが、胎児の間葉組織には、一過的に前記分子を発現するものもある。対照的に、90%を超える乳癌、非小細胞性肺癌、および結腸直腸癌の含む、上皮癌の一般型の大部分は、F A P 反応性間質線維芽細胞を包含する（非特許文献 9）。これらの F A P + 線維芽細胞は、新しく形成される腫瘍血管に付随し、明確な細胞区画を、腫瘍毛細血管内皮および悪性上皮細胞集団の底面の間に形成する（非特許文献 10）。F A P + 間質線維芽細胞が、原発性および転移性癌の両方において発見される一方、乳腺腫および結腸直腸腺腫の線維腺腫など、検査された良性および前癌性上皮病変（非特許文献 10）は、F A P + 間質細胞をまれに包含するに過ぎない。正常組織における F A P の限られた分布パターン、および多くの悪性腫瘍の支持間質におけるその均一な発現に基づき、<sup>131</sup>I 標識 m A b F 19 の臨床試験が、転移性大腸癌の患者で開始されている（非特許文献 10）。

【特許文献 1】国際公開第 97/34927 号パンフレット

【非特許文献 1】Cuyper et al., J. Biol. Chem. 1982, 257, 7086

【非特許文献 2】Biochem. Biophys. Res. Commun. 1967, 27, 157-162

【非特許文献 3】Goldberg et al. Chem. & Biol. 1995, 2, 503-508

【非特許文献 4】Coux et al. Ann. Rev. Biochem., 1996, 65, 801-847

【非特許文献 5】Deshaies, Trends Cell Biol. 1995, 5, 428-434

【非特許文献 6】Gantt et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1998, 42, 2731-2738

【非特許文献 7】Rettig et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1988, 85, 3110-3114

【非特許文献 8】Rettig et al. Cancer Res. 1993, 53, 3327-3335

【非特許文献 9】Scanlan et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91, 5657-5661

【非特許文献 10】Welt et al. J. Clin. Oncol. 1994, 12, 1193-1203

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 0 】

本発明の一態様では、プロテアーゼを抑制する化合物を特徴とする。一部の例では、前記化合物はプロソフト抑制剤である。プロソフト抑制剤は、活性化される、すなわち、「活性化プロテアーゼ」によって切断されると「標的プロテアーゼ」に近接して活性抑制剤成分を放出する不活性薬である。活性化プロテアーゼおよび標的プロテアーゼの実体は、同一であるか、異なりうる。プロソフト抑制剤の活性化の後、活性抑制剤成分は、プロト脱ホウ素化によって、自己不活性化を経験する。本発明の別の態様は、不可逆的なプロト脱ホウ素化ステップにより、改善された安全性特性（より少ない副作用）を得ると期待される、非侵害性のホウ酸を生成することである。

【 0 0 1 1 】

本発明では、広範なプロテアーゼのための抑制剤を特徴とする。例えば、本発明の抑制剤は、ジペプチジルペプチダーゼ I V などのポストプロリン切断酵素（P P C E）を抑制することができる。一部の例では、本発明の抑制剤はプロテアソーム活性を抑制する。その他の例では、本発明は、線維芽細胞活性化タンパク質によって活性化され、前立腺特異抗原（P S A）を抑制する化合物を放出する、プロソフト抑制剤を提供する。さらにその他の例では、本発明は、前立腺特異抗原（P S A）によって活性化され、プロテアソーム活性を抑制する化合物を放出するプロソフト抑制剤を提供する。一部の実施形態では、本発明は、ジペプチジルペプチダーゼ I V などのポストプロリン切断酵素を抑制する、プロソフト抑制剤を提供する。

【 0 0 1 2 】

本発明の一部の化合物は、持続時間が延長している。従って、一部の実施形態では、単

10

20

30

40

50

一用量後少なくとも4時間の間、さらにより好ましくは、単一用量後少なくとも8時間、あるいは、より好ましくは、12時間または、さらに、16時間の間、少なくとも50%で血清DPP-IVレベルを抑制する薬用量を提供するため、抑制剤を選択し、抑制剤の量を処方する。例えば、一部の実施形態では、24時間の期間に渡り、グルコース代謝疾患（例えば、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高血糖症、高インスリン血症、ならびに1型および2型糖尿病）に関連する、1つ以上の異常な指標を改善するための有効量において、薬用量を選択する。

#### 【0013】

本発明の別の態様は、本発明のプロテアーゼ抑制剤を投与することによって、疾患および症状を治療する方法に関する。一部の例では、疾患は、DPP-IVにより仲介されるものである。一部の例では、GLP-1活性を上方制御するために、例えば、それらのホルモンの半減期を増加させることにより、あるいはグルコースレベルおよび/または代謝を制御するための処置の一部として、主題の抑制剤を使用することができる。一部の例では、インスリン抵抗性を減少し、高血糖症、高インスリン血症、肥満、高脂血症、高リポ蛋白血症（カイロミクロン、VLDL、およびLDLなど）を治療し、ならびに/または体脂肪およびより一般的には脂質貯蔵を制御するために、該抑制剤を使用することができる。一部の例では、本発明の抑制剤を、肥満、および粥状動脈硬化症に関連する疾患などの代謝疾患を治療するために使用してもよい。いずれの特定理論によって結合されることは望まない一方、DPP-IVを抑制する化合物が、DPP-IV抑制に関与する機構を介し、糖耐性を改善することができることが観察される。

#### 【0014】

その他の実施形態では、本発明では、肥満に関連する異常指標を改善するための有効量において、DPP-IVプロソフト抑制剤を投与する方法を特徴とする。脂肪細胞は、血流内を脳へ移動し、そこでレプチン受容体を介し、GLP-1の生成を刺激する、ホルモンであるレプチンを放出する。GLP-1は、次に、満腹であるという感覚を生成する。有力な理論は、ほとんどの肥満の人々の脂肪細胞は、おそらく十分なレプチンを生成するが、レプチンは脳内でレプチン受容体を適切に会合することができない場合があり、ゆえにGLP-1の生成を刺激しないというものである。従って、食欲抑制剤としてのGLP-1の調製の利用に関し、研究が大に行なわれている。主題の方法は、肥満に関連する疾患の処置において、内在的および異所的の両方で加えられる、GLP-1の半減期を増加するための手段を提供する。

#### 【0015】

DPP-IV抑制剤は血糖降下および抗糖尿病活性を有し、異常グルコース代謝（貯蔵を含む）によって特徴づけられる、疾患の処置において使用することができる。特定の実施形態では、本発明の抑制剤は、インスリン分泌促進薬として、またはGLP-1のようなかかる分子のインスリン分泌促進作用を増強するのに有用である。この関連で、本発明は、高脂血症、高血糖症、耐糖能機能不全、インスリン抵抗性、および糖尿病性合併症のうち1つ以上を含む、種々の疾患を処置および/または予防するための方法をも提供する。

#### 【0016】

本発明の別の態様では、DPP-IVまたは幾つかのその他のタンパク質分解活性により、1つ以上のペプチドホルモンのタンパク質分解を抑制することによって、種々の異なるポリペプチドホルモンの薬物動態を変えるための、方法およびプロソフト抑制剤化合物を特徴とする。例えば、分泌後代謝は、調節ペプチドの全体的な恒常性において重要な要素であり、これらの過程に関与するその他の酵素は、主題の方法による薬理的介入に対し適する標的であることができる。一部の例では、主題の方法は、グリセンチン（PG169に対応）、オキシントモジュリン（PG3369）、グリセンチン関連膵ポリペプチド（GRPP、PG130）、介在ペプチド2（IP2、PG111122アミド）、およびグルカゴン様ペプチド2（GLP2、PG126158）など、その他のプログルカゴン由来ペプチドの半減期を増加するために使用することができる。

G L P 2 は、例えば、腸上皮の増殖を誘発する原因の要因として同定されている。例として、DruckerらのProc. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93, 7911を参照されたい。D P P I V 抑制剤は、クローン病または炎症性腸疾患（I B D）の処置においてなど、例えば、腸粘膜上皮の成長および修復を強化することが望まれる、腸組織の傷害、炎症、または切除を治療する療法の一部として使用することもできる。

【 0 0 1 7 】

本発明の別の態様は、成長ホルモン欠乏症の子供を治療する、あるいは大人において栄養を改善するか、または体組成（筋肉対脂肪）を変える方法に関する。D P P I V は、成長ホルモン放出因子（G H R F）の代謝および活性化に結び付けられている。G H R F は、グルカゴン、セクレチン、血管活性腸管ペプチド（V I P）、ペプチドヒスチジンイソロイシン（P H I）、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド（P A C A P）、胃抑制ペプチド（G I P）、およびヘロデルミンを含む、相同ペプチドファミリーの一員である。Kubiakら、Peptide Res.1994,7,153。G H R F は視床下部によって分泌され、下垂体前葉からの成長ホルモン（G H）の放出を刺激する。主題の方法は、例えば、より高収率の乳生成およびより高収率でより赤味の多い家畜を発育するため、獣医学の実践においても使用することができる。

【 0 0 1 8 】

本発明のD P P I V 抑制剤は、セクレチン、V I P、P H I、P A C A P、G I P および/またはヘロデルミンの血漿半減期を変更するために使用することができる。一部の例では、D P P I V は、受容体選択性を変える様式において、それらペプチドの加工に関連付けられているので、抑制剤は、膵ポリペプチドファミリーの両メンバーである、ペプチドY Y および神経ペプチドYの薬物動態を変えるためにも使用することができる。その他の実施形態では、D P P I V 抑制剤は、造血発生を刺激するために使用することができる。さらにその他の実施形態では、D P P I V 抑制剤は、形質転換細胞/組織の成長または血管新生を抑制するため、例えば、腫瘍の増殖および転移に関連するなどの細胞増殖を抑制するため、ならびに異常増殖性細胞質量における血管形成を抑制するために、使用することができる。さらにその他の実施形態では、主題のD P P I V 抑制剤は、例えば免疫抑制剤といった、免疫反応を減少するために使用することができる。

【 0 0 1 9 】

さらにその他の例では、本発明によるD P P I V 抑制剤は、脳卒中、腫瘍、虚血、パーキンソン病、記憶喪失、難聴、視力喪失、片頭痛、脳傷害、脊髄損傷、アルツハイマー病、および筋萎縮性側索硬化症（中枢神経系構成成分を有する）などの、中枢神経系病弊を治療するために使用することができる。さらに、D P P I V 抑制剤は、多発性硬化症および糖尿病性神経障害を含む、より末梢性の性質を有する疾患を治療するために使用することができる。

【 0 0 2 0 】

本発明の別の態様では、培養または生体内で、造血細胞を刺激するための方法を提供する。一部の実施形態では、対象D P P I V 抑制促進剤には、骨髄で発現するプロテアーゼに対する基質である、アドレス成分を含む。本発明のD P P I V 抑制剤は、対象における造血細胞数の欠乏を回復または回避するために使用することができる。かかる欠乏は、例えば、遺伝子異常、疾病、ストレス、化学療法、および放射線処置から起こる可能性がある。

【 0 0 2 1 】

本発明の別の態様では、プロテアソーム機能を抑制する化合物を特徴とする。一部の実施形態では、プロソフト抑制剤は、強力で高選択性のプロテアソーム抑制剤である抑制剤成分を提供し、プロテアソーム機能を抑制するために用いることができる。プロテアソーム機能の抑制は、多くの実践的な治療上および予防上の応用を有する。例えば、プロテアソーム抑制促進剤の実施形態には、プロテアーゼに対する基質であるアドレス成分を含むことができ、プロテアーゼは望まない増殖を経験している腫瘍またはその他の細胞で発現するか、腫瘍またはその他の標的増殖性細胞周辺の組織あるいはその他の細胞で発現する

10

20

30

40

50



。

## 【0022】

一部の実施形態では、本発明のプロテアソーム抑制促進剤は、腫瘍抑制因子の分解率を減少する方法を提供する。その他の実施形態では、本発明の化合物は癌細胞の増殖を抑制する。さらにその他の実施形態では、本発明の化合物は、皮膚疾患の処置のため、局所的形態で処方することができる。かかる抑制促進剤は、癌、再狭窄、および乾癬などの細胞増殖性疾患を治療する際、重要な実践的応用を持つように熟慮される。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0023】

## 概説

本発明は、プロテアーゼ抑制剤およびプロテアーゼ抑制剤の使用方法を提供する。本発明では、広範なプロテアーゼのための抑制剤を特徴とする。例えば、プロテアーゼは、ジペプチジルペプチダーゼⅣなどの、ポストプロリン切断酵素（PPCE）であってもよい。本発明は、プロテアソーム活性を抑制する化合物をも提供する。一部の例では、プロテアーゼ抑制剤はプロソフト抑制剤である。プロソフト抑制剤は、活性化される、すなわち、「活性化プロテアーゼ」によって切断される不活性薬であり、「標的プロテアーゼ」に近接して活性抑制剤成分を放出する。活性化プロテアーゼおよび標的プロテアーゼの実体は、同一であるか、異なりうる。プロソフト抑制剤の活性化の後、活性抑制剤成分は、プロト脱ホウ素化によって、自己不活性化を受ける。一部の例では、本発明は、Xaa boropro型ジペプチドボロン酸抑制剤を特徴とし、Xaaはチオキサミド成分を備えるいずれの自然または非自然発生アミノ酸も指し、boroproはC末端カルボキシレートがボロニル基によって置き換えられている、プロリンの類似体を指す。かかる化合物は、ジペプチジルアミノペプチダーゼⅣ型（DPPⅣ）の強力な抑制剤である。ジペプチドボロン酸化合物は、酸性条件下では鎖形態の中に存在するが、中性および塩基性条件でプロト脱ホウ素化を受ける。開鎖形態は、酵素抑制剤として活性があり、プロト脱ホウ素化反応から形成される化合物は、実質的に酵素抑制剤として不活性である。本発明のプロソフト抑制剤は、それ自身でプロト脱ホウ素化を受けず、活性化プロテアーゼによって切断される前には、選択される標的酵素またはその他の酵素を、いずれの有意な程度までも抑制しないよう構成されうる。

## 【0024】

本発明のプロソフト抑制剤分子を、典型的なプロドラッグと異なるものとする特徴の一つは、抑制剤成分が、標的近くで活性形態において発生した後、例えば、標的酵素から離れて拡散するため、時間の経過と共に不活性化を受け、それにより、患者のその他の部位に発生する酵素が抑制されることにより生じ得る有害な副作用の可能性を減少する。標的酵素の近くに活性形態で放出されることと、この「プログラムされた」非活性化機構との、この組み合わせにより、本発明の分子は、それ自体で使用される抑制剤成分に比べ、より特異的で、より効果的、およびより安全（すなわち、より少ない副作用を有する）となる。

## 【0025】

本発明の化合物の有利な特徴には、標的プロテアーゼに対するより少ない毒性および/または改善された特異性に一部よるところの、より良い治療上の指標、経口でのより高い有効性、有効期間の延長、ならびに/あるいは作用の持続時間の延長（4時間、およびさらにより好ましくは8時間、12時間、または16時間より長い間有効な単一経口薬用量の処方など）を含む。一部の例では、本発明の化合物は、約50.0nm以下、より好ましくは10.0nm以下、およびさらにより好ましくは1.0、0.1、または0.01nM以下のDPPⅣ抑制に対する $K_i$ を有する。実際、ピコモルおよびさらにはフェモルモル範囲内に $K_i$ 値を持つ抑制剤を意図している。

## 【0026】

本発明の化合物の有利な別の特徴には、プロト脱ホウ素化により、不可逆的に非侵害性のホウ酸を放出することである。ホウ酸のLD<sub>50</sub>は、通常の食卓塩のそれとおおよそ等

10

20

30

40

50

しい。従って、本発明の化合物での持続的な長期に渡る療法は、改善された安全性特性（より少ない副作用）を得ると期待される。

【0027】

本発明の化合物は、DPIVによって仲介されるものなど、種々の疾患/症状に対する処置の一部として使用することができる。例えば、化合物は、GLP-1活性を上方制御するため、例えば、それらホルモン半減期を増大させることにより、グルコースレベルおよび/または代謝を調節するための処置の一部として、例えば、インスリン耐性を減少し、高血糖症、高インスリン血症、肥満、高脂血症、高リポ蛋白血症（カイルミクロン、VLDLおよびLDLなど）を治療し、ならびに体脂肪およびより一般的には脂質貯蔵を調節するため、さらに一般的には代謝疾患、特に、糖尿病、肥満、および/または粥状動脈硬化症に関連する疾患を改善するため、使用することができる。

10

【0028】

一部の主題の化合物は、持続時間が延長している。従って、一部の実施形態では、単一用量後少なくとも4時間の間、さらにより好ましくは、単一用量後少なくとも8時間、あるいはさらに12時間または16時間の間、少なくとも50%で血清PPCE（例えばDPIV）を抑制する薬用量を提供するため、抑制剤を選択し、抑制剤の量を処方する。

【0029】

例えば、一部の実施形態では、該方法は、好ましくは24時間の期間中の所定時間に、グルコース代謝疾患（例えば、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高血糖症、高インスリン血症、ならびに1型および2型糖尿病）に関連する、1つ以上の異常な指標を改善するための有効量の、DPIV抑制剤投与に關与する。

20

【0030】

その他の実施形態では、該方法は、肥満に関連する異常な指標を改善するための有効量の、DPIV抑制剤投与に關与する。脂肪細胞は、血流内を脳へ移動し、そこでレプチン受容体を介し、GLP-1の生成を刺激する、ホルモンレプチンを放出する。GLP-1は、次に、満腹であるという感覚を生成する。有力な理論は、ほとんどの肥満の人々の脂肪細胞は、おそらく十分なレプチンを生成するが、レプチンは脳内でレプチン受容体を適切に会合することができない場合があり、ゆえにGLP-1の生成を刺激しないというものである。従って、食欲抑制剤としてのGLP-1の調製の利用に関し、研究が大に行なわれている。主題の方法は、肥満に関連する疾患の処置において、内在的および異所的の両方で加えられる、GLP-1の半減期を増加するための手段を提供する。

30

【0031】

より一般的な意味では、本発明は、DPIVまたは幾つかのその他のタンパク質分解活性により、1つ以上のペプチドホルモンのタンパク質分解を抑制することによって、種々の異なるポリペプチドホルモンの薬物動態を変えるための、方法および組成を提供する。分泌後代謝は、調節ペプチドの全体的な恒常性において重要な要素であり、これらの過程に關与するその他の酵素は、主題の方法による薬理的介入に適する標的であることができる。例えば、主題の方法は、グリセンチン（PG1-69に対応）、オキシントモジュリン（PG33-69）、グリセンチン関連膵ポリペプチド（GRPP、PG1-30）、介在ペプチド-2（IP-2、PG111-122アミド）、およびグルカゴン様ペプチド-2（GLP-2、PG126-158）など、その他のプログルカゴン由来ペプチドの半減期を増加するために使用することができる。

40

【0032】

GLP-2は、例えば、腸上皮の増殖を誘発する要因として同定されている。例として、DruckerらのProc. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93, 7911を参照されたい。主題の方法は、クローン病または炎症性腸疾患（IBD）の処置においてなど、例えば、腸粘膜上皮の成長および修復を強化することが望まれる、腸組織の傷害、炎症、または切除を治療する療法の一部として使用することもできる。

【0033】

DPIVは、成長ホルモン放出因子（GHRF）の代謝および不活性化にも結び付けら

50

れている。GHRFは、グルカゴン、セクレチン、血管活性腸管ペプチド(VIP)、ペプチドヒスチジンイソロイシン(PHI)、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド(PACAP)、胃抑制ペプチド(GIP)、およびヘロデルミンを含む、相同ペプチドファミリーの一員である(Kubiakら、Peptide Res.1994, 7, 153)。GHRFは視床下部によって分泌され、下垂体前葉からの成長ホルモン(GH)の放出を刺激する。このように、主題の方法は、一部の成長ホルモン欠乏症の子供のための臨床療法を改善し、および大人臨床療法において、栄養を改善し、体組成(筋肉対脂肪)を変えるために使用することができる。主題の方法は、例えば、より高収率の乳生成およびより高収率でより赤味の多い家畜を発育するため、獣医学の実践においても使用することができる。

【0034】

10

同様に、本主題の発明であるDPP-IV抑制剤は、セクレチン、VIP、PHI、PACAP、GIPおよび/またはヘロデルミンの血漿半減期を変えるために使用することができる。さらに、DPP-IVは、受容体選択性を変える様式において、それらペプチドの加工に関連付けられているため、主題の方法は、膵ポリペプチドファミリーの両メンバーである、ペプチドYYおよび神経ペプチドYの薬物動態を変えるためにも使用することができる。

【0035】

その他の実施形態では、化合物は、造血発生を刺激するために使用することができる。さらにその他の実施形態では、化合物は、形質転換細胞/組織の成長または血管新生を抑制するため、例えば、腫瘍の増殖および転移に関連するなどの細胞増殖を抑制するため、ならびに異常増殖性細胞質量における血管形成を抑制するために、使用することができる。さらにその他の実施形態では、化合物は、例えば免疫抑制剤といった、免疫反応を減少するために使用することができる。

20

【0036】

さらにその他の例では、本発明によるDPP-IV抑制剤は、脳卒中、腫瘍、虚血、パーキンソン病、記憶喪失、難聴、視力喪失、片頭痛、脳傷害、脊髄損傷、アルツハイマー病、および筋萎縮性側索硬化症(中枢神経系構成成分を有する)などの、中枢神経系病弊を治療するために使用することができる。さらに、DPP-IV抑制剤は、多発性硬化症および糖尿病性神経障害を含む、より末梢性の性質を有する疾患を治療するために使用することができる。

30

【0037】

本発明の別の態様は、主題のポストプロリン切断酵素抑制剤、特にDPIV抑制剤の医薬組成物、ならびにペプチドホルモンの恒常性を変えることによって改善することができる、疾患の治療および/または予防におけるそれらの使用に関する。一部の実施形態において、化合物は血糖降下および抗糖尿病活性を有し、異常グルコース代謝(貯蔵を含む)によって特徴づけられる、疾患の処置において使用することができる。特定の実施形態では、主題の方法の組成は、インスリン分泌促進薬として、またはGLP-1のようなかかる分子のインスリン分泌促進作用を増強するのに有用である。この関連で、本組成の一部の実施形態は、高脂血症、高血糖症、肥満、耐糖能機能不全、インスリン抵抗性、および糖尿病性合併症のうち1つ以上を含む、種々の疾患を処置および/または予防に対し有用であることができる。

40

【0038】

一部の例では、主題の方法の化合物は、例えば、7500amuより小さい、好ましくは5000amuより小さい、およびさらにより好ましくは2000amuより小さいか、またはさらに1000amuより小さい分子量を持つ、小分子である。一部の実施形態では、化合物は経口的に活性である。

【0039】

一部の例では、本発明の化合物は、1つ以上の医薬品との組み合わせで使用される。多数の医薬品が当該分野では既知であり、本発明の医薬組成物における使用が受け入れられる。用語「医薬品」は、限定されないが、薬物、ビタミン、ミネラルサプリメント、疾

50

病または病気の処置、防止、診断、治癒、または緩和のために使用される物質、体の構造または機能に影響を与える物質、あるいは所定の生理的環境に置かれた後、生物学的に活性またはより活性となるプロドラッグを含む。

#### 【 0 0 4 0 】

有用な医薬品の広いカテゴリーの非限定的な例には、以下の治療上のカテゴリーを含む。同化剤、酸中和剤、抗ぜんそく薬、抗コレステロール剤および高脂肪剤、抗凝血剤、抗けいれん薬、止瀉薬、制吐薬、抗感染症薬、抗炎症薬、抗躁病薬、嘔吐剤、抗腫瘍薬、抗肥満薬、解熱薬および鎮痛薬、鎮痙薬、抗血栓薬、抗尿路結石薬、抗狭心症薬、抗ヒスタミン剤、鎮咳薬、食欲抑制剤、生物学的製剤、大脳拡張薬、冠動脈拡張薬、充血除去剤、利尿薬、診断用薬、赤血球生成薬、去痰薬、胃腸鎮痛剤、血糖上昇剤、睡眠薬、血糖降下薬、イオン交換樹脂、下剤、ミネラルサプリメント、粘液溶解薬、神経筋薬、末梢血管拡張剤、向精神薬、鎮静薬、刺激薬、甲状腺および抗甲状腺薬、子宮弛緩薬、ビタミン、ならびにプロドラッグ。

10

#### 【 0 0 4 1 】

より具体的には、有用な医薬品の非限定的な例には、以下の治療上のカテゴリーを含む。非ステロイド系抗炎症薬、オピエート作動薬、およびサリチル酸などの鎮痛薬、 $H_1$ 遮断薬および $H_2$ 遮断薬などの抗ヒスタミン剤、駆虫剤、抗嫌気性薬、抗生物質、アミノグリコシド抗生物質、抗真菌性抗生物質、セファロsporin系抗生物質、マクロライド抗生物質、複合型ベータラクタム抗生物質、ペニシリン系抗生物質、キノリン系抗生物質、スルホンアミド系抗生物質、テトラサイクリン系抗生物質、抗抗酸菌薬、抗結核抗抗酸菌薬、抗抗原虫薬、抗マラリア抗原虫薬、抗ウイルス薬、抗レトロウイルス薬、疥癬虫殺虫剤、および尿路抗感染薬などの抗感染症薬、アルキル化剤、ナイトロジェンマスタードアルキル化剤、ニトロソウレア系アルキル化剤、代謝拮抗物質、プリン類似体代謝拮抗物質、ピリミジン類似体代謝拮抗物質、抗腫瘍性ホルモン薬、天然抗新生物薬、天然抗悪性腫瘍薬、およびビンカアルカロイド天然抗新生物薬などの抗腫瘍薬、抗コリン作用薬、抗ムスカリン抗コリン薬、麦角アルカロイド類、副交感神経興奮薬、コリン作動性副交感神経興奮薬、コリンエステラーゼ抑制剤副交感神経興奮薬、交感神経遮断薬、遮断交感神経遮断薬、遮断交感神経遮断薬、交感神経刺激薬、およびアドレナリン作動性交感神経興奮剤などの自律神経薬、抗狭心症剤、遮断抗狭心症薬、カルシウムチャンネル遮断抗狭心症薬、硝酸抗狭心症薬、抗不整脈剤、強心配糖体抗不整脈薬、第1級抗不整脈剤、第2級抗不整脈剤、第3級抗不整脈剤、第4級抗不整脈剤、血圧降下薬、遮断降圧剤、アンジオテンシン変換酵素抑制剤（ACE抑制剤）降圧剤、遮断降圧薬、カルシウムチャンネル遮断降圧剤、中枢性作用薬アドレナリン降圧剤、利尿降圧薬、末梢血管拡張降圧剤、抗高脂血症剤、胆汁酸金属イオン封鎖抗高脂血症剤、HMG CoA還元酵素抑制剤高脂血症用剤、変力物質、強心配糖体変力物質、および血栓溶解薬などの循環器疾患治療薬、抗ヒスタミン剤、抗炎症薬、コルチコステロイド抗炎症薬、止痒/局所麻酔薬、局所性抗感染薬、抗真菌性局所用抗感染薬、抗ウイルス局所性抗感染薬、および局所性抗新生物薬などの外皮用剤、酸性化薬、アルカリ化薬、利尿薬、炭酸脱水酵素抑制利尿薬、ループ利尿薬、浸透圧性利尿薬、カリウム保持性利尿薬、サイアザイド系利尿薬、電解質置換剤、および尿酸排泄薬などの電解および腎臓作用薬、膵酵素および血栓溶解酵素などの酵素、止瀉薬、制吐薬、胃腸抗炎症薬、サリチル酸胃腸抗炎症薬、制酸抗潰瘍薬、胃酸ポンプ抑制抗潰瘍薬、胃粘膜抗潰瘍薬、 $H_2$ ブロッカー抗潰瘍薬、胆石治療薬、消化薬、エメチン、下剤および便柔軟剤、ならびに運動促進薬などの胃腸薬、吸入麻酔薬、ハロゲン化吸入麻酔薬、静脈麻酔薬、バルビツール系静脈麻酔薬、ベンゾジアゼピン系静脈麻酔薬、およびオピエート作動性静脈麻酔薬などの一般の麻酔薬、抗貧血薬、造血抗貧血薬、凝固剤、抗凝血剤、止血凝固剤、抗血小板凝固薬、血栓溶解酵素凝固薬、および血漿増量剤などの血液作用薬、妊娠中絶薬、副腎作用薬、コルチコステロイド副腎剤、アンドロゲン、抗アンドロゲン、抗糖尿病薬、スルホニル尿素抗糖尿病薬、血糖降下薬、経口避妊薬、プロゲスチン避妊薬、エストロゲン、受精剤、分娩促進薬、副甲状腺薬、下垂体ホルモン、プロゲスチン、抗甲状腺薬、甲状腺ホルモン、および早産防止薬などの、ホルモンならびに

20

30

40

50

ホルモン調節剤、免疫グロブリン、免疫抑制薬、類毒素、およびワクチンなどの免疫生物学的薬物、アミド局所麻酔薬およびエステル局所麻酔薬などの局所麻酔薬、抗痛風抗炎症薬、コルチコステロイド抗炎症薬、金化合物抗炎症薬、免疫抑制性抗炎症薬、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）、サリチル酸抗炎症薬、骨格筋弛緩薬、神経筋遮断骨格筋弛緩薬、および逆神経筋遮断骨格筋弛緩薬などの筋骨格系薬剤、抗けいれん薬、バルビツール系抗けいれん薬、ベンゾジアゼピン系抗けいれん薬、抗片頭痛薬、抗パーキンソン病薬、抗眩暈薬、オピエート作動薬、およびオピエート拮抗薬などの神経系薬、抗緑内障薬、

遮断抗緑内障薬、縮瞳抗緑内障薬、散瞳薬、アドレナリン作動性散瞳薬、抗ムスカリン散瞳薬、眼科系麻酔薬、眼科系抗感染薬、眼科系アミノグリコシド抗感染薬、眼科系マクロライド抗感染薬、眼科系キノロン系抗感染薬、眼科系スルホンアミド抗感染薬、眼科系テトラサイクリン系抗感染薬、眼科系抗炎症薬、眼科系コルチコステロイド抗炎症薬、および眼科系非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）などの眼科系薬、抗うつ剤、複素環式抗うつ剤、モノアミン酸化酵素抑制剤（MAOI）、選択的セロトニン再取り込み抑制剤（SSRI）、三環系抗うつ剤、抗躁薬、抗精神病薬、フェノチアジン系抗精神病薬、抗不安薬、鎮静薬、および睡眠薬、バルビツール系鎮静薬、および睡眠薬、ベンゾジアゼピン系抗不安薬、鎮静薬、および睡眠薬、ならびに精神刺激薬などの向精神薬、抗ウイルス局所抗感染薬、気管支拡張薬、アドレナリン作動性気管支拡張薬、抗ムスカリン気管支拡張薬、去痰薬、粘液溶解薬、呼吸器官抗炎症薬、および呼吸器官コルチステロイド抗炎症薬などの呼吸器薬、解毒薬、重金属拮抗薬／重金属キレート薬、薬物乱用薬、薬物乱用抑制剤、および薬物乱用薬離脱薬などの毒性薬剤、ミネラル、さらに、ビタミンA、ビタミンB、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、およびビタミンKなどのビタミン。

#### 【0042】

上記カテゴリーからの有用な医薬品の好ましい種類には、（１）ジクロフェナク、イブプロフェン、ケトプロフェン、およびナプロキセンなどの非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）鎮痛剤、（２）コデイン、フェンタニル、ヒドロモルフォン、およびモルヒネなどのオピエート作動性鎮痛剤、（３）アスピリン（ASA）（腸溶性ASA）などのサリチル酸鎮痛薬、（４）クレマスチンおよびテルフェナジンなどのH<sub>1</sub>遮断抗ヒスタミン剤、（５）シメチジン、ファモチジン、ニザチジン、およびラニチジンなどのH<sub>2</sub>遮断抗ヒスタミン剤、（６）ムピロシンなどの抗感染薬、（７）クロラムフェニコールおよびクリンダマイシンなどの抗嫌気性抗感染薬、（８）アムホテリシンb、クロトリマゾール、フルコナゾール、およびケトコナゾールなどの抗真菌性抗生物質抗感染薬、（９）アジスロマイシンおよびエリスロマイシンなどのマクロライド抗生物質抗感染薬、（１０）アズトレオナムおよびイミペネムなどの種々のベータラクタム抗生物質抗感染薬、（１１）ナフシリン、オキサシリン、ペニシリンG、およびペニシリンVなどのペニシリン系抗生物質抗感染薬、（１２）シプロフロキサシンおよびノルフロキサシンなどのキノリン系抗生物質抗感染薬、（１３）ドキシサイクリン、ミノサイクリン、およびテトラサイクリンなどのテトラサイクリン系抗生物質抗感染薬、（１４）イソニアジド（INH）およびリファンピシンなどの抗結核抗酸菌抗感染薬、（１５）アトバクオンおよびダブソーンなどの抗原虫抗感染薬、（１６）クロロキンおよびピリメタミンなどの抗マラリア抗原虫抗感染薬、（１７）リトナビルおよびジドブジンなどの抗レトロ抗感染薬、（１８）アシクロビル、ガンシクロビル、インターフェロン、およびリマンタジンなどの抗ウイルス抗感染薬、（１９）カルボプラチンおよびシスプラチンなどのアルキル化抗腫瘍薬、（２０）カルムスチン（BCNU）などのニトロソウレア系アルキル化抗腫瘍薬、（２１）メトトレキサートなどの抗悪性腫瘍性代謝拮抗薬、（２２）フルオロウラシル（5-FU）およびゲムシタピンなどのピリミジン類似体抗悪性腫瘍性代謝拮抗薬、（２３）ゴセレリン、ロイプロリド、およびタモキシフェンなどの抗腫瘍性ホルモン薬、（２４）アルデスロイキン、インターロイキン2、ドセタキセル、エトポシド（VP 16）、インターフェロン、パクリタキセル、およびトレチノイン（ATRA）などの天然抗新生物薬、（２５）ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、およびマイトマイシンなどの天然抗悪性腫瘍薬、（２６）ビンブラスチンおよびピンクリス

チンなどのピンカアルカロイド天然抗新生物薬、(27)ニコチンなどの自律神経薬、(28)ベンズトロピンおよびトリヘキシフェニジルなどの抗コリン自律神経薬、(29)アトロピンおよびオキシブチニンなどの抗ムスカリン抗コリン自律神経薬、(30)プロモクリプチンなどの麦角アルカロイド自律神経薬、(31)ピロカルピンなどのコリン作動性副交感神経興奮薬、(32)ピリドスチグミンなどのコリンエステラーゼ抑制副交感神経興奮薬、(33)プラゾシンなどの遮断交感神経遮断薬、(34)アテノロールなどの遮断交感神経遮断薬、(35)アルブテロールおよびドブタミンなどのアドレナリン作動性交感神経興奮剤、(36)アスピリン(ASA)(腸溶性ASA)などの循環器疾患治療薬、(37)アテノロールおよびプロプラノロールなどの遮断抗狭心症薬、(38)ニフェジピンおよびベラパミルなどのカルシウムチャンネル遮断抗狭心症薬、(39)硝酸イソソルビド(ISDN)などの硝酸抗狭心症薬、(40)ジゴキシンなどの強心配糖体抗不整脈薬、(41)リドカイン、メキシレチン、フェニトイン、プロカインアミド、およびキニジンなどの第1級抗不整脈剤、(42)アテノロール、メトプロロール、プロプラノロール、およびチモロールなどの第2級抗不整脈剤、(43)アミオダロンなどの第3級抗不整脈剤、(44)ジルチアゼムおよびベラパミルなどの第4級抗不整脈剤、(45)プラゾシンなどの遮断降圧剤、(46)カプトプリルおよびエナラプリルなどのアンジオテンシン変換酵素抑制剤(ACE抑制剤)降圧剤、(47)アテノロール、メトプロロール、ナドロール、およびプロパノロールなどの遮断降圧薬、(48)ジルチアゼムおよびニフェジピンなどのカルシウムチャンネル遮断血圧降下薬、(49)クロニジンおよびメチルドーパなどの中枢性作用薬アドレナリン降圧剤、(50)アミロリド、フロセミド、ヒドロクロロチアジド(HCTZ)、およびスピロノラクトンなどの利尿降圧薬、(51)ヒドララジンおよびミノキシジルなどの末梢血管拡張降圧剤、(52)ゲムフィブロジルおよびプロブコールなどの抗高脂血症剤、(53)コレステラミンなどの胆汁酸金属イオン封鎖抗高脂血症剤、(54)ロバスタチンおよびプラバスタチンなどのHMG CoA還元酵素抑制剤高脂血症用剤、(55)アムリノン、ドブタミン、およびドーパミンなどの変力物質、(56)ジゴキシンなどの強心配糖体変力物質、(57)アルテプララーゼ(TPA)、アニストレプララーゼ、ストレプトキナーゼ、およびウロキナーゼなどの血栓溶解薬、(58)コルヒチン、イソトレチノイン、メトトレキサート、ミノキシジル、トレチノイン(ATRA)などの外皮用剤、(59)ベータメタゾンおよびデキサメタゾンなどの外皮用コルチコステロイド抗炎症薬、(60)アムホテリシンB、クロトリマゾール、ミコナゾール、およびナイスタチンなどの抗真菌性局所用抗感染薬、(61)アシクロビルなどの抗ウイルス局所性抗感染薬、(62)フルオロウラシル(5-FU)などの局所性抗新生物薬、(63)ラクツロースなどの電解および腎臓作用薬、(64)フロセミドなどのループ利尿薬、(65)トリアムテレンなどのカリウム保持性利尿薬、(66)ヒドロクロロチアジド(HCTZ)などのサイアザイド系利尿薬、(67)プロベネシドなどの尿酸排泄薬、(68)リボヌクレアーゼおよびデオキシリボヌクレアーゼなどの酵素、(69)アルテプララーゼ、アニストレプララーゼ、ストレプトキナーゼ、およびウロキナーゼなどの血栓溶解酵素、(70)プロクロルペラジンなどの制吐薬、(71)スルファサラジンなどのサリチル酸胃腸抗炎症薬、(72)オメプラゾールなどの胃酸ポンプ抑制抗潰瘍薬、(73)シメチジン、ファモチジン、ニザチジン、およびラニチジンなどのH<sub>2</sub>ブロッカー抗潰瘍薬、(74)パンクレリパーゼなどの消化薬、(75)エリスロマイシンなどの運動促進薬、(76)フェンタニルなどのオピエート作動性静脈麻酔薬、(77)エリスロポエチン、フィルグラスチム(G-CSF)、およびサルグラモスチム(GM-CSF)などの造血抗貧血薬、(78)抗血友病因子1 10(AHF 1 10)などの凝固剤、(79)ワルファリンなどの抗凝血剤、(80)アルテプララーゼ、アニストレプララーゼ、ストレプトキナーゼ、およびウロキナーゼなどの血栓溶解酵素凝固薬、(81)プロモクリプチンなどのホルモンおよびホルモン調節剤、(82)メトトレキサートなどの妊娠中絶薬、(83)インスリンなどの抗糖尿病薬、(84)エストロゲンおよびプロゲステロンなどの経口避妊薬、(85)レボノルゲストレルおよびノルゲストレルなどのプロゲステロン避妊薬、(86)共役エストロゲン、ジエチルス

10

20

30

40

50

チルベストロール（DES）、エストロゲン（エストラジオール、エストロン、およびエストロピペート）などのエストロゲン、（８７）クロミフェン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン（HCG）、およびメノトロピンなどの受精剤、（８８）カルシトニンなどの副甲状腺薬、（８９）デスモプレシン、ゴセレリン、オキシトシン、およびバソプレシン（ADH）などの下垂体ホルモン、（９０）メドロキシプロゲステロン、ノルエチンドロン、およびプロゲステロンなどのプロゲステン、（９１）レボチロキシンなどの甲状腺ホルモン、（９２）インターフェロン １bおよびインターフェロン １bなどの免疫生物学的薬物、（９３）免疫グロブリンIM、IMIG、IGIMおよび免疫グロブリンIV、IVIg、IGIVなどの免疫グロブリン、（９４）リドカインなどのアミド局所麻酔薬、（９５）ベンゾカインおよびプロカインなどのエステル局所麻酔薬、（９６）ベクロメタゾン、メタゾン、コルチゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、およびプレドニゾンなどの筋骨格系コルチコステロイド抗炎症薬、（９７）アザチオプリン、シクロホスファミド、およびメトトレキサートなどの筋骨格系抗炎症免疫抑制薬、（９８）ジクロフェナク、イブプロフェン、ケトプロフェン、ケトラク、およびナプロキセンなどの筋骨格系非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）、（９９）バクロフェン、シクロベンザプリン、およびジアゼパムなどの骨格筋弛緩薬、（１００）ピリドスチグミンなどの逆神経筋遮断骨格筋弛緩薬、（１０１）ニモジピン、リルゾール、タクリン、およびチクロピジンなどの神経系薬、（１０２）カルバマゼピン、ガバペンチン、ラモトリジン、フェニトイン、およびバルプロ酸などの抗けいれん薬、（１０３）フェノバルビタールおよびプリミドンなどのバルビツール系抗けいれん薬、（１０４）クロナゼパム、ジアゼパム、およびなどのベンゾジアゼピン系抗けいれん薬、（１０５）プロモクリプチン、レボドパ、カルビドパ、およびペルゴリドなどの抗パーキンソン病薬、（１０６）メクリジンなどの抗眩暈薬、（１０７）コデイン、フェンタニル、ヒドロモルフォン、メタドン、およびモルヒネなどのオピエート作動薬、（１０８）ナロキソンなどのオピエート拮抗薬、（１０９）チモロールなどの遮断抗緑内障薬、（１１０）ピロカルピンなどの縮瞳抗緑内障薬、（１１１）ゲンタマイシン、ネオマイシン、およびトブラマイシンなどの眼科系アミノグリコシド抗感染薬、（１１２）シプロフロキサシン、ノルフロキサシン、およびオフロキサシンなどの眼科系キノロン系抗感染薬、（１１３）デキサメタゾンおよびプレドニゾンなどの眼科系コルチコステロイド抗炎症薬、（１１４）ジクロフェナクなどの眼科系非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、（１１５）クロザピン、ハロペリドール、およびリスペリドンなどの抗精神病薬、（１１６）クロナゼパム、ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、およびプラゼパムなどのベンゾジアゼピン系抗不安薬、鎮静薬、ならびに睡眠薬、（１１７）メチルフェニデートおよびペモリンなどの精神刺激薬、（１１８）コデインなどの抗ウイルス局所抗感染薬、（１１９）テオフィリンなどの気管支拡張薬、（１２０）アルブテロールなどのアドレナリン作動性気管支拡張薬、（１２１）デキサメタゾンなどの呼吸器官コルチステロイド抗炎症薬、（１２２）フルマゼニルおよびナロキソンなどの解毒薬、（１２３）ペニシラミンなどの重金属拮抗薬／重金属キレート薬、（１２４）ジスルフィラム、ナルトレキソン、およびニコチンなどの薬物乱用抑制剤、（１２５）プロモクリプチンなどの薬物乱用薬離脱薬、（１２６）鉄、カルシウム、およびマグネシウムなどのミネラル、（１２７）シアノコバラミン（ビタミンB12）およびナイアシン（ビタミンB3）などのビタミンB化合物、（１２８）アスコルビン酸などのビタミンC化合物、かつ（１２９）カルシトリオールなどのビタミンD化合物を含む。

#### 【００４３】

前述に加え、以下のより通常には使用されない薬を、使用してもよい。クロルヘキシジン、油に入ったシピオン酸エストラジオール、油に入った吉草酸エストラジオール、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンナトリウム、イベルメクチン、レボドパ、ナファレリン、およびソマトロピン。さらに、以下の薬を使用してもよい。組換え グルカン、ウシ型免疫グロブリン濃縮製剤、ウシ型スーパーオキシドジスムターゼ、フルオロウラシル、エピネフリンおよびウシ型コラーゲンを備える製剤、組換えヒルジン（rhIr）、HIV １免疫原、ヒト抗TAC抗体、組換えヒト成長ホルモン（rhGH）、組換え

10

20

30

40

50

ヒトヘモグロビン ( r H b )、組換えヒトメカセルミン ( r I G F 1 )、組換えインターフェロン 1 a、レノグラスチム ( G C S F )、オランザピン、組換え甲状腺刺激ホルモン ( r T S H )、ならびにトポテカン。

#### 【 0 0 4 4 】

その上さらに、以下の静脈製品を使用してもよい。アシクロビルナトリウム、アルデスロイキン、アテノロール、硫酸ブレオマイシン、ヒトカルシトニン、サケカルシトニン、カルボプラチン、カルムスチン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン H C l、ドセタキセル、ドキソルビシン H C l、エポエチンアルファ、エトポシド ( V P 1 6 )、フルオロウラシル ( 5 F U )、ガンシクロビルナトリウム、硫酸ゲンタマイシン、インターフェロン、酢酸ロイプロリド、メペリジン H C l、メタドン H C l、メトトレキサートナトリウム、パクリタキセル、ラニチジン H C l、硫酸ビンブラスチン、およびジドブジン ( A Z T )。

#### 【 0 0 4 5 】

上記カテゴリーからの、有用な医薬品のさらなる特異的例には、( a ) アンドロゲン抑制剤、代謝拮抗物質、細胞傷害性薬物、および免疫調節薬などの抗悪性腫瘍薬、( b ) デキストロメトルフアン、臭化水素酸デキストロメトルフアン、ノスカピン、クエン酸カルベタペンタン、および塩酸クロルフェジアノールなどの鎮咳薬、( c ) マレイン酸クロルフェニラミン、酒石酸フェニダミン、マレイン酸ピリラミン、コハク酸ドキシラミン、およびクエン酸フェニルトロキサミンなどの抗ヒスタミン剤、( d ) 塩酸フェニレフリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸ブソイドエフェドリン、およびエフェドリンなどの充血除去剤、( e ) リン酸コデイン、硫酸コデイン、およびモルヒネなどの様々なアルカロイド類、( f ) 塩化カリウム、塩化亜鉛、炭酸カルシウム、酸化マグネシウム、ならびにその他のアルカリ金属およびアルカリ土類金属塩などのミネラルサプリメント、( g ) コレストリラミンなどのイオン交換樹脂、( h ) N アセチルプロカインアミドなどの抗不整脈薬、( i ) アセトアミノフェン、アスピリン、およびイブプロフェンなどの解熱薬ならびに鎮痛薬、( j ) 塩酸フェニルプロパノールアミンまたはカフェインなどの食欲抑制剤、( k ) グアイフェネシンなどの去痰薬、( l ) 水酸化アルミニウムおよび水酸化マグネシウムなどの酸中和剤、( m ) ペプチド、ポリペプチド、タンパク質およびアミノ酸、ホルモン、インターフェロンまたはサイトカイン、ならびに変異体および類似体を含むインターロイキン 1 1 8、リボヌクレアーゼ、デオキシリボヌクレアーゼ、黄体ホルモン放出ホルモン ( L H R H ) および類似体、生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン ( G n R H )、トランスフォーミング成長因子 ( T G F )、線維芽細胞成長因子 ( F G F )、腫瘍壊死因子 および ( T N F および )、神経成長因子 ( N G F )、成長ホルモン放出因子 ( G H R F )、上皮成長因子 ( E G F )、線維芽細胞成長因子相同因子 ( F G F H F )、肝細胞成長因子 ( H G F )、インスリン成長因子 ( I G F )、浸潤抑制因子 2 ( I I F 2 )、骨形成タンパク質 1 ~ 7 ( B M P 1 ~ 7 )、ソマトスタチン、チモシン 1、グロブリン、スーパーオキシドジスムターゼ ( S O D )、補体因子、h G H、t P A、カルシトニン、A N F、E P O、およびインスリンのようなその他の生理活性ペプチド性化合物などの生物学的製剤、かつ ( n ) 抗真菌薬、抗ウイルス薬、消毒薬、および抗生物質などの抗感染症薬を含む。

#### 【 0 0 4 6 】

代わりに、医薬品は、メトクロプラミド、センサミドまたはノイセンサミド ( O x i g i n e 社製造)、プロフィロマイシン ( V i o n 社製造)、R S R 1 3 ( A l l o s 社製造)、チミタック ( A g o u r o n 社製作)、エタニダゾールまたはロベングアン ( N y c o m e d 製造)、ガドリニウムテキサフリン ( P h a r m a c y c l i c s 社製作)、B u D R / B r o x i n e ( N e o P h a r m 社製作)、I P d R ( S p a r t a 社製作)、C R 2 4 1 2 ( C e l l T h e r a p e u t i c 社製作)、L 1 X ( T e r r a p i n 社製作)などの放射線増感剤でもよい。好ましくは、生物活性物質を、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、アミノ酸、多糖、成長因子、ホルモン、抗血管形成因子、インターフェロンまたはサイトカイン、およびプロドラッグから成る群から選択する。特定

10

20

30

40

50



的な一部の実施形態では、生物活性物質は治療薬またはプロドラッグ、最も好ましくは、パクリタキセル、抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌薬、抗炎症薬、および抗凝血剤などの化学療法薬ならびにその他の抗悪性腫瘍薬から成る群から選択される薬である。

【0047】

生物活性物質は、治療有効量において使用される。生物活性物質の効果的な量は、使用されている特定の物質に拠る一方、約1%から約65%の生物活性物質の量が望ましい場合がある。一部の生物活性物質に対しては、より少ない量を、効果的な処置レベルを達成するために使用してもよい。

【0048】

定義

10

本願で使用される用語「高親和性」は、 $1\text{ }\mu\text{M}$ 未満の解離定数 $K_D$ を持つ、分子間の強い結合親和性を意味する。好ましいのは、 $K_D$ が $100\text{ nM}$ 、 $10\text{ nM}$ 、 $1\text{ nM}$ 、 $100\text{ pM}$ 、またはさらに $10\text{ pM}$ 以下より小さい場合である。さらにある一部の実施形態では、2つの分子は、共有結合的に結び付くことができる( $K_D$ は基本的に0)。

【0049】

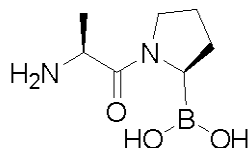
用語「boro Ala」は、カルボキシレート基( $\text{COOH}$ )がボロニル基( $\text{B}(\text{OH})_2$ )で置き換えられるアラニンの類似体を指す。同様に、用語「boro Pro」は、カルボキシレート基( $\text{COOH}$ )がボロニル基( $\text{B}(\text{OH})_2$ )で置き換えられるプロリンの類似体を指す。より一般的には、用語「boro Xaa」は、Xaaがアミノ酸残基である場合、カルボキシレート基( $\text{COOH}$ )がボロニル基( $\text{B}(\text{OH})_2$ )で置き換えられるアミノ酸の類似体を指す。

20

【0050】

用語「Ala boroPro」は、

【化1】



30

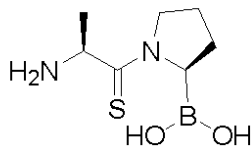
【0051】

を指す。

【0052】

用語「Ala boroProチオキサミド」は、

【化2】



40

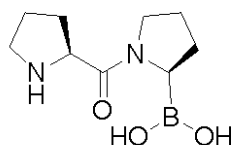
【0053】

を指す。

【0054】

用語「Pro boroPro」は、

## 【化 3】



## 【 0 0 5 5 】

を指す。

## 【 0 0 5 6 】

化学命名法に関連して使用される、用語「チオキサム」は、化合物を指し、少なくとも 1 つのアミド基は、少なくとも 1 つのチオキサミド基によって置き換えられている。例えば、Pro (チオキサム) は、プロリン残基を指し、アミド基はチオキサミド基によって置き換えられている。

10

## 【 0 0 5 7 】

主題の方法により治療される「患者」または「対象」は、ヒトまたは非ヒト対象のいずれかを意味することができる。非ヒト対象は、家畜 (例えば、牛、馬、豚、羊) およびペット (例えば、猫、犬) を含む。

## 【 0 0 5 8 】

用語「ED<sub>50</sub>」は、患者の 50 % における、グルコース応答性、ヘマトクリットの増加、腫瘍量の減少などの生理的測定における、臨床的に関連性のある改善または変化を提供するであろう薬の用量である。

20

## 【 0 0 5 9 】

用語「IC<sub>50</sub>」は、例えば、生体内で、少なくとも 50 % の DP IV (またはその他の PCE) 活性を抑制するのに必要とされる化合物の量といった、50 % で生物活性を抑制する薬の用量を意味する。

## 【 0 0 6 0 】

化合物は、ホルモンインスリンの合成または発現を刺激する、あるいは刺激を引き起こすことができる場合、「インスリン分泌性活性」を有するとされている。

## 【 0 0 6 1 】

本願で使用される用語「相互作用する」は、タンパク質 タンパク質、タンパク質 核酸、核酸 核酸、タンパク質 小分子、核酸 小分子、または小分子 小分子相互作用などの、分子間の全ての相互作用 (例えば、生化学的、化学的、または生物物理学的相互作用) を含むことを意図している。

30

## 【 0 0 6 2 】

用語「LD<sub>50</sub>」は、試験対象の 50 % において致死的な、薬の用量を意味する。

## 【 0 0 6 3 】

用語「予防または治療」処置は、当該分野では認識されており、1 つ以上の対象組成の宿主への投与を含む。望まない症状の臨床所見に先立って投与される (例えば、宿主動物の疾病またはその他の望まない状態) 場合、そのとき処置は予防的であり (すなわち、望まない症状の発展に対し、宿主を保護する)、それに対し、望まない症状の所見の後投与される場合、処置は治療的である (すなわち、存在する望まない症状またはその副作用を、減弱、寛解、または安定化することを意図している)。

40

## 【 0 0 6 4 】

用語「防止すること」は、当該分野では認識されており、局所再発 (例えば、痛み) など、症状に関係して使用される際、癌などの疾病、心不全などの症候群複合体、またはその他いずれの医学的症状は、当該分野ではよく理解され、組成を受けない対象と比較して、ある対象における、医学的症状の頻度を減少するか、発症を遅延させるか、またはその他兆候を抑制する組成の投与を含む。このように、癌の防止は、例えば、処置を受けない対照集団と比較して、予防処置を受ける患者集団において、検出可能な癌の増殖の数を減少させる、ならびに / あるいは統計的におよび / または臨床的に優位な量によってなど、治

50

療集団と対比して、未治療対照集団において、検出可能な癌の増殖の出現を遅延することを含む。感染の防止は、例えば、治療集団と対比して、未治療対照集団における、感染の診断数を減少、ならびに／あるいは治療集団と対比して、未治療対照集団における、感染兆候の発症を遅延させることを含む。痛みの防止は、例えば、治療集団と対比して、未治療対照集団における、対象によって経験される痛みの感覚の大きさを減少するか、またはその代わりに遅延させることを含む。

【0065】

用語「治療係数」は、 $LD_{50} / ED_{50}$ と定義される薬の治療係数を指す。

【0066】

主題の処置方法に関し、本発明のDPIV抑制剤などの化合物の「治療有効量」は、望ましい薬用量の投与計画（哺乳類、好ましくはヒトに対する）の一部として投与される際、例えば、いずれの医学処置に適用可能な合理的な利益／危険性の割合といった、治療される疾患または症状、あるいは美容目的のために臨床的に許容できる標準に従い、兆候を軽減するか、症状を寛解するか、または疾病症状の発症を遅くする、調製における化合物の量を指す。

10

【0067】

「単一経口薬用量処方」は、その薬に対する $EC_{50}$ と少なくとも同程度大きい $LD_{50}$ よりは小さい血清濃度を生成するために、薬の量を提供する薬用量である。単一経口薬用量処方の別の尺度は、その薬に対する $IC_{50}$ と少なくとも同程度大きい $LD_{50}$ よりは小さい血清濃度を生成するために必要な薬の量を提供することである。いずれの尺度によっても、単一経口薬用量処方は、好ましくは、 $LD_{50}$ より少なくとも10%少ない、さらにより好ましくは少なくとも50%、75%、またはさらに90%、 $LD_{50}$ よりも小さい血清濃度を生成する薬の量である。

20

【0068】

脂肪族鎖は、以下に定義するアルキル、アルケニル、およびアルキニルのクラスを備える。直鎖状脂肪族鎖は、分岐していない炭素鎖成分に制限される。本願で使用されるように、用語「脂肪族基」は、直鎖状分岐鎖または環状脂肪族炭化水素基を指し、アルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基などの、飽和または不飽和脂肪族基を含む。

【0069】

「アルキル」は、特定されない限り、特異化される炭素原子の数、または最大30個までの炭素原子の数を有する、完全に飽和した環状あるいは非環状の、分岐または分岐していない炭素鎖成分を指す。例えば、1つから8つまでの炭素原子のアルキルは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、およびオクチル、ならびにこれらの成分の位置異性体であるそれらの成分などの成分を指す。10個から30個までの炭素原子のアルキルは、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ナデシル、エイコシル、ヘンエイコシル、ドコシル、トリコシル、およびテトラコシルを含む。一部の実施形態では、直鎖または分岐鎖アルキルは、その基幹に30個以下（例えば、直鎖については $C_1$   $C_{30}$ 、分岐鎖については $C_3$   $C_{30}$ ）、およびより好ましくは20個以下の炭素原子を有する。同様に、好ましいシクロアルキルは、その環構造に3～10個の炭素原子、およびより好ましくは、環構造に5つ、6つ、または7つの炭素を有する。

30

40

【0070】

炭素の数が、その他で特定されない限り、本願で使用される「低級アルキル」は、上記で定義するようなアルキル基を意味するが、1から10までの炭素、より好ましくは、メチル、エチル、nプロピル、イソプロピル、nブチル、イソブチル、secブチル、およびtertブチルなど、1から6までの炭素原子をその基幹構造に有する。同様に、「低級アルケニル」および「低級アルキニル」は、類似の鎖長を有する。本出願を通じ、好ましいアルキル基は低級アルキルである。一部の実施形態では、アルキルとして本願で指定される置換基は、低級アルキルである。

【0071】

50

用語「アルキルチオ」は、上記で定義されるような、そこに付着する硫黄成分を有するアルキル基を指す。一部の実施形態では、「アルキルチオ」成分は、 $(S)$  アルキル、 $(S)$  アルケニル、 $(S)$  アルキニル、および  $(S) (CH_2)_m R^1$  のうち1つによって表され、 $m$ および $R^1$ は以下に定義されている。典型的アルキルチオ基は、メチルチオ、エチルチオなどを含む。

#### 【0072】

「アルケニル」は、いずれの環状または非環状の、分岐あるいは分岐していない不飽和炭素鎖成分を指し、炭素原子の数に関する制限が特定されていない場合、指定される炭素原子の数、または最大26個まで炭素原子を有し、成分には1つ以上の二重結合を有する。6つから26個の炭素原子のアルケニルは、それらの様々な異性体形態におけるヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ノナデセニル、エイコセニル、ヘンエイコセニル、ドコセニル、トリコセニル、およびテトラコセニルによって例証され、不飽和結合は、成分のどこにでも位置づけることができ、二重結合ににおいて $(Z)$ または $(E)$ 配置のいずれかを有することができる。

10

#### 【0073】

「アルキニル」は、アルケニルが示す範囲のヒドロカルビル成分を指すが、成分に1つ以上の三重結合を有する。

#### 【0074】

20

類似の置換は、例えば、アミノアルケニル、アミノアルキニル、アミドアルケニル、アミドアルキニル、イミノアルケニル、イミノアルキニル、チオアルケニル、チオアルキニル、カルボニル置換アルケニル、またはアルキニルを生成するため、アルケニルおよびアルキニル基に対し行うことができる。

#### 【0075】

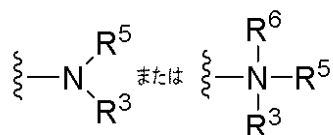
本願で使用される用語「アルコキシル」または「アルコキシ」は、以下に定義されるように、それに付着する酸素成分を有するアルキル基を指す。典型的アルコキシル基は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert ブトキシなどを含む。「エーテル」は、酸素によって共有結合的に結合される、2つの炭化水素である。従って、アルキルをエーテルとするそのアルキルの置換基は、 $O$  アルキル、 $O$  アルケニル、 $O$  アルキニル、 $O (CH_2)_m R^1$  のうち1つによって表すことができるような、アルコキシルであるか、アルコキシルに似ており、 $m$ および $R^1$ を以下に記載する。

30

#### 【0076】

用語「アミン」および「アミノ」は、当該分野では認識され、例えば、以下の式によって表すことができる成分の、置換および非置換の両方のアミンを指し、

#### 【化4】



40

#### 【0077】

式中、 $R^3$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ は、各々独立して水素、アルキル、アルケニル、 $(CH_2)_m R^1$ を表すか、または $R^3$ および $R^5$ は、付着するN原子と共に、環構造に4つから8つの原子を有する複素環を完成し、 $R^1$ は、アルケニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、またはポリシクリルを表し、ならびに $m$ は、ゼロまたは1から8の範囲内の整数である。一部の実施形態では、 $R^3$ またはのうちの1つ、たとえば $R^3$ 、 $R^5$ のみが、カルボニルであることができ、窒素は共にはイミドを形成しない。さらに一部の実施形態では、 $R^3$ および $R^5$ （および任意で $R^6$ ）は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、または $(CH_2)_m R^1$ を表す。このように

50

、本願で使用される用語「アルキルアミン」は、上記に定義するように、アミン基を意味し、それに付着する置換または非置換アルキルを有し、すなわち、 $R_3$  および  $R_5$  のうち少なくとも1つはアルキル基である。一部の実施形態では、アミノ基またはアルキルアミンは塩基性となり、つまり、 $pK_a$  7.00の共役酸を有する、すなわち、これらの官能基のプロトン化された形態は、水と比較して、約7.00高い $pK_a$ を有する。

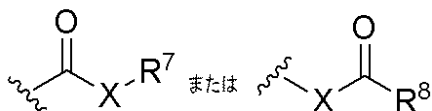
#### 【0078】

本願で使用される用語「アリール」は、5、6、および7員の置換または非置換単一環芳香族基を含み、環の各々の原子は炭素であるか（すなわち、炭素環状アリール）であるか、または1つ以上の原子はヘテロ原子（すなわち、ヘテロアリール）である。用語「アリール」は、2つ以上の炭素が隣接環に共通する2つ以上の環状環を有する、多環状環システムをも含み、環のうち少なくとも1つは芳香族であり、例えば、その他の環状は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および/またはヘテロシクリルであることができる。炭素環状アリール基は、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、フェノール、アニリンなどを含む。ヘテロアリール基は、置換または非置換芳香族の5から7員の環構造、より好ましくは、5から6員の環を含み、その環構造は1つから4つのヘテロ原子を含む。ヘテロアリール基は、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、およびピリミジンなどを含む。

#### 【0079】

用語「カルボニル」は、当該分野では認識されており、以下の式によって表されることができるような成分を含み、

#### 【化5】



#### 【0080】

Xは結合であるか、あるいは酸素または硫黄を表し、 $R^7$ は水素、アルキル、アルケニル、 $(CH_2)_m R^1$ 、または薬学的に許容される塩を表し、 $R^8$ は水素、アルキル、アルケニル、または $(CH_2)_m R^1$ を表し、mおよび $R^1$ は上記に定義されている。Xが酸素であり、 $R^7$ または $R^8$ が水素でない場合、式は「エステル」を表す。Xが酸素であり、 $R^7$ が上記に定義されるようなものの場合、成分は本願ではカルボキシル基と呼ばれ、特に $R^7$ が水素の場合、式は「カルボン酸」を表す。Xが酸素であり、 $R^8$ が水素である場合、式は「ギ酸」を表す。一般的には、上記式の酸素原子が硫黄によって置き換えられている場合、式は「チオカルボニル」基を表す。Xが硫黄であり、 $R^7$ または $R^8$ が水素ではない場合、式は「チオエステル」基を表す。Xが硫黄であり、 $R^7$ が水素である場合、式は「チオカルボン酸」基を表す。Xが硫黄であり、 $R^8$ が水素である場合、式は「チオギ酸」基を表す。その一方、Xが結合であり、 $R^7$ が水素でない場合、上記式は「ケトン」基を表す。Xが結合であり、 $R^7$ が水素の場合、上記式は「アルデヒド」基を表す。

#### 【0081】

用語「ヘテロシクリル」または「複素環式基」は、3から10員の環構造、より好ましくは3から7員の環を指し、その環構造は1つから4つのヘテロ原子を含む。複素環は多環であることもできる。ヘテロシクリル基は、例えば、チオフェン、チアントレン、フラン、ピラン、イソベンゾフラン、クロメン、キサンテン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン

、アクリジン、ピリミジン、フェナントロリン、フェナジン、フェナルサジン、フェノチアジン、フラザン、フェノキサジン、ピロリジン、オキサラン、チオラン、オキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ラクトン、アゼチジノンおよびピロリジノンなどのラクタム、スルタム、スルトンなどを含む。複素環式環は、上記に記載するような、例えば、ハロゲン、アルキル、アラキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、リン酸、ホスホン酸、ホスフィン酸、カルボニル、カルボキシル、シリル、スルファモイル、スルフィニル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル成分、芳香族成分、またはヘテロ芳香族成分、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CN}$ などの置換基で、1つ以上の位置で置換されることができる。

10

#### 【0082】

本願で使用されるように、用語「置換」は、有機化合物の容認できる置換基全てを含むよう意図されている。広範な態様では、容認できる置換基は、非環状および環状、分岐および無分岐、炭素環状および複素環式、芳香族および非芳香族である、有機化合物の置換基を含む。例証的な置換基は、例えば上記に記載されるものを含む。容認できる置換基は1つ以上であることができ、適する有機化合物に対し同一または異なることができる。本発明の目的のため、窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満足させる、本願に記載の有機化合物の水素置換基および/またはいずれの容認できる置換基を有してもよい。本発明は、いかなる形態でも、有機化合物の容認できる置換基によって、制限されることを意図しない。

20

#### 【0083】

用語「ヒドロカルビル」は、水素原子に付着する、最大26個までの炭素原子の炭素鎖または環から成る、一価の炭化水素成分を指す。該用語は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、およびアリール基、飽和および不飽和結合が混ざった基、炭素環状環を含み、また、かかる基の組み合わせを含む。該用語は、直鎖、分岐鎖、環状構造またはその組み合わせを指す。

#### 【0084】

用語「ヒドロカルビレン」は、2価のヒドロカルビル成分を指す。典型的な例は、アルキレン、フェニレン、またはシクロヘキシレンを含む。好ましくは、ヒドロカルビレン鎖は完全に飽和し、および/または1つから10個の炭素原子の鎖を有する。

30

#### 【0085】

本願に使用されるように、用語「ニトロ」は $\text{NO}_2$ を意味し、用語「ハロゲン」はF、Cl、Br、またはIを指定し、用語「スルフヒドリル」はSHを意味し、用語「ヒドロキシル」はOHを意味し、用語「スルホニル」は $\text{SO}_2$ を意味し、用語「アジド」は $\text{N}_3$ を意味し、用語「シアノ」はCNを意味し、用語「イソシアナート」はNCOを意味し、用語「チオシアナート」はSCNを意味し、用語「イソチオシアナート」はNCSを意味し、および用語「シアナート」はOCNを意味する。

#### 【0086】

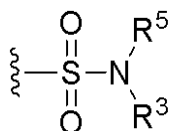
「置換」または「で置換」は、かかる置換は置換原子および置換基の許容される原子価に従い、置換はその結果、例えば、転位、環化、脱離などによる自然の形質転換を受けない、安定した化合物となるという暗黙の条件を含むことは理解されるであろう。

40

#### 【0087】

用語「スルファモイル」は、当該分野では認識されており、以下の式によって表すことができる成分を含み、

#### 【化6】



50

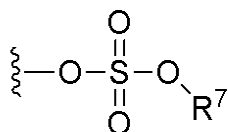
## 【 0 0 8 8 】

R<sup>3</sup> および R<sup>5</sup> は上記で定義されている。

## 【 0 0 8 9 】

用語「スルフェート」は、当該分野では認識されており、以下の式によって表すことができる成分を含み、

## 【 化 7 】



10

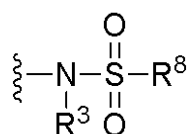
## 【 0 0 9 0 】

R<sup>7</sup> は上記で定義されている。

## 【 0 0 9 1 】

用語「スルホンアミド」は、当該分野では認識されており、以下の式によって表すことができる成分を含み、

## 【 化 8 】



20

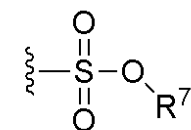
## 【 0 0 9 2 】

R<sup>3</sup> および R<sup>8</sup> は上記で定義されている。

## 【 0 0 9 3 】

用語「スルホネート」は、当該分野では認識されており、以下の式によって表すことができる成分を含み、

## 【 化 9 】



30

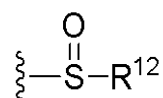
## 【 0 0 9 4 】

R<sup>7</sup> は電子対、水素、アルキル、シクロアルキル、またはアリアルである。

## 【 0 0 9 5 】

本願で使用されるように、用語「スルホキシド」または「スルフィニル」は、以下の式によって表すことができる成分を指し、

## 【 化 10 】



40

## 【 0 0 9 6 】

R<sup>12</sup> は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、またはアリアルから成る群から選択される。

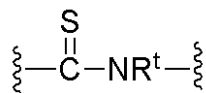
## 【 0 0 9 7 】

本願で使用される用語「チオキサミド」は、以下の式によって表すことができる成分を

50

指し、

【化 1 1】



【0098】

R<sup>t</sup> は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、またはアリール、好ましくは水素またはアルキルから成る群から選択される。さらに、「チオキサミド由来」化合物または「チオキサミド類似体」は、1つ以上のアミド基が1つ以上の対応するチオキサミド基によって置き換えられている化合物を指す。チオキサミドは、当該分野では「チオアミド」と呼ばれてもいる。

10

【0099】

本願で使用されるように、いずれの構造で1度よりも多く発生する際、例えば、アルキル、m、nなど、各発現の定義は、他の同一の構造でもその定義に無関係であることを意図している。

【0100】

「生物加水分解性アミド」は、生理的条件下で、（例えば、ヒドロキシルおよびカルボン酸を形成するため）切断されるアミド成分を指す。生理的条件は、消化管（例えば、胃、腸）の酸性および塩基性環境、酵素切断、代謝、および他の生物学的過程を含み、好ましくは、哺乳類などの脊椎動物における生理的条件を指す。

20

【0101】

「生物加水分解性エステル」は、生理的条件下で、（例えば、ヒドロキシルおよびカルボン酸を形成するため）切断されるエステル成分を指す。生理的条件は、消化管（例えば、胃、腸）の酸性および塩基性環境、酵素切断、代謝、およびその他の生物学的過程を含み、好ましくは、哺乳類などの脊椎動物における生理的条件を指す。

【0102】

「生物加水分解性イミド」は、生理的条件下で、（例えば、ヒドロキシルおよびカルボン酸を形成するため）切断されるイミド成分を指す。生理的条件は、消化管（例えば、胃、腸）の酸性および塩基性環境、酵素切断、代謝、およびその他の生物学的過程を含み、好ましくは、哺乳類などの脊椎動物における生理的条件を指す。

30

【0103】

用語「アミノ酸残基」および「ペプチド残基」は、カルボキシル基のOHを持たないアミノ酸またはペプチド分子を意味する。一般的には、アミノ酸および保護基を指定するための本願で使用される略称は、生化学的命名法に関するIUPAC IUB委員会の推奨に基づく（Biochemistry 1972, 11, 1726~1732参照）。例えば、Met、Ile、Leu、Ala、およびGlyは、メチオニン、イソロイシン、ロイシン、アラニン、およびグリシンの「残基」をそれぞれ表す。残基は、カルボキシル基のOH部分およびアミノ基のH部分を除去することによって、対応するアミノ酸に由来する成分を意味する。

40

用語「アミノ酸側鎖」は、K.D.Kopple, Peptides and Amino Acids, Benjamin, New York 1996の2ページおよび33ページにより定義されるように、CH(NH<sub>2</sub>)COOH部分を除くアミノ酸のその部分であり、通常のアミノ酸のかかる側鎖の例は、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>（メチオニンの側鎖）、CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>（イソロイシンの側鎖）、CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>（ロイシンの側鎖）、またはH（グリシンの側鎖）である。

【0104】

ほとんどの部分に対し、本発明の本出願において使用されるアミノ酸は、タンパク質で見つけられるか、アミノおよびカルボキシル基を包含する、かかるアミノ酸の自然発生同化または異化生成物である、それら自然発生アミノ酸である。特に適するアミノ酸側鎖は

50



、以下のアミノ酸のものから選択される側鎖を含む。グリシン、アラニン、バリン、システイン、ロイシン、イソロイシン、セリン、スレオニン、メチオニン、グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン、アスパラギン、リジン、アルギニン、プロリン、ヒスチジン、フェニルアラニン、チロシン、およびトリプトファン、ならびにペプチジルグリカン細菌細胞壁の構成物として定義されている、それらのアミノ酸およびアミノ酸類似体。

【0105】

アミノ酸残基という用語は、C末端またはN末端保護アミノ酸誘導体（例えば、N末端またはC末端保護基で修飾される）とともに、本願で言及されるいずれの特異的アミノ酸の類似体、誘導体、および同類物もさらに含む。例えば、本発明ではアミノ酸類似体の使用を意図し、適切な官能基を持つ変異側鎖を有するアミノ酸類似体とともに、環化のためのカルボキシル、アミノ、またはその他の反応性前駆官能基をさらに提供する一方、側鎖を長くまたは短くする。例えば、主題の化合物は、例えば、シアノアラニン、カナバニン、ジエンコル酸、ノルロイシン、3-リン酸化セリン、ホモセリン、ジヒドロキシフェニルアラニン、5-ヒドロキシトリプトファン、1-メチルヒスチジン、3-メチルヒスチジン、ジアミノピメリン酸、オルニチン、またはジアミノ酪酸といった、アミノ酸類似体を含むことができる。本願に適する側鎖を有する、他の自然発生アミノ酸代謝物または前駆物質は、当業者によって認識されるであろうし、本発明の範囲内に含まれる。

【0106】

また、アミノ酸の構造が立体異性体形態を許す場合、かかるアミノ酸の（D）および（L）立体異性体も含まれる。本願におけるアミノ酸およびアミノ酸残基の配置は、適切な記号（D）、（L）、または（DL）によって指定されており、さらに、配置を指定しない際には、アミノ酸または残基は配置（D）、（L）、または（DL）を有することができる。本発明の化合物のうち幾つかの構造は、不斉炭素原子を含むことに留意すべきであろう。従って、かかる不斉から起こる異性体を、本発明の範囲内で含むことは理解される。かかる異性体は、古典的な分離技術および立体的に制御される合成によって、実質的に純粋形態で得ることができる。本出願の目的のため、それとは反対に明確に述べられない限り、命名されるアミノ酸は、（D）および（L）立体異性体の両方を含むと解釈されるべきである。

【0107】

本願で使用される語句「保護基」は、反応性官能基を、望ましくない化学反応から保護する置換基を意味する。かかる保護基の例には、カルボン酸およびボロン酸のエステル、アルコールのエーテル、かつアルデヒドならびにケトンのアセタールおよびケタールを含む。例えば、本願で使用される語句「N末端保護基」または「アミノ保護基」は、合成手順中の望ましくない反応に対し、アミノ酸またはペプチドのN末端を保護するよう利用することができる、様々なアミノ保護基を指す。適切な基の例は、例えば、ホルミル、ダンシル、アセチル、ベンゾイル、トリフルオロアセチル、サクシニル、およびメトキシサクシニルといった、アシル保護基、例えば、ベンジルオキシカルボニル（Cbz）といった芳香族ウレタン保護基、ならびにtert-ブトキシカルボニル（Boc）または9-フルオレニルメトキシカルボニル（Fmoc）などの脂肪族ウレタン保護基などを含む。

【0108】

上記のように、本発明の一部の化合物は、特定の幾何的または立体異性形態において存在することができる。本発明では、シスおよびトランス異性体、RおよびSエナンチオマー、ジアステレオマー、（D）異性体、（L）異性体、それらのラセミ混合物、ならびにその他のそれらの混合物を含む、本発明の範囲に含まれる全てのかかる化合物を意図する。さらなる不斉炭素原子が、アルキル基などの置換基に存在してもよい。全てのかかる異性体およびその混合物を、本発明に含むよう意図されている。特定のエナンチオマーが好ましい一部の実施形態では、本発明の化合物は、2つのエナンチオマー各々が50%の程度まで存在するラセミ体とは対照的に、>60%、>70%、>80%、>90%、>95%、あるいは98%または99%よりもさらに大きな好ましいエナンチオマーを有するよう濃縮される。

## 【0109】

例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーが望ましい場合、エナンチオマーは、キラル補助基での不斉合成または誘導によって調製されてもよく、その結果得られるジアステレオマー混合物を分離し、補助基を純粋な望ましいエナンチオマーを提供するよう切断する。代わりに、分子がアミノなどの基礎官能基、またはカルボキシルなどの酸性官能基を包含する場合、ジアステレオマー塩は、適切な光学活性酸または塩基で形成され、続いて当該分野ではよく知られる分別再結晶、または当該分野ではよく知られる、クロマトグラフ的な手段によってこのように形成されるジアステレオマーの分割が続き、純粋なエナンチオマーの回収へと続く。

## 【0110】

本発明の目的のため、化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 67<sup>th</sup> ed., 1986-87の内表紙に従い同定される。

## 【0111】

化合物は、ホルモンインスリンを刺激するか、あるいはホルモンインスリンの合成または発現の刺激を引き起こす場合、「インスリン分泌性の活性」を有するとされている。

## 【0112】

本願で使用される用語「アミノ末端保護基」は、有機合成、とくにペプチド合成において典型的に用いられる、末端アミノ保護基を指す。保護基の既知であるカテゴリーのうちいずれもが、アセチルおよびベンゾイルなどのアシル保護基、ベンジルオキシカルボニルなどの芳香族ウレタン保護基、ならびにtert-ブトキシカルボニルなどの脂肪族ウレタン保護基を含め、用いることができる。例として、Gross and Mienhofer, Eds., The Peptides, Academic Press: New York, 1981, Vol.3, 3-88、およびGreen, T.W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 2<sup>nd</sup> ed, Wiley: New York, 1991を参照されたい。好ましい保護基は、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキル、カルボニル、ならびにスルホニル成分を含む。

## 【0113】

用語「アミノ酸類似体」は、自然発生アミノ酸に構造的に類似する化合物を指し、C末端カルボキシ基、N末端アミノ基、または側鎖官能基のいずれかは化学的に修飾されている。例えば、アスパラギン酸（メチルエステル）はアスパラギン酸のアミノ酸類似体であるか、N-エチルグリシンはグリシンのアミノ酸類似体であるか、またはアラニンカルボキサミドはアラニンのアミノ酸類似体である。

## 【0114】

用語「胃腸炎」、「炎症性腸疾患」、および「胃腸管の炎症」は、食道から、S状結腸曲または直腸内の結腸末端までの、胃腸管のいずれの部分の炎症も意味するよう、本願で互換的に使用される。炎症は急性でありうるが、一般的に本発明の組成は、慢性症状を治療するために使用される。

## 【0115】

「単一経口薬用量処方」は、その薬に対するEC<sub>50</sub>と少なくとも同程度大きい、LD<sub>50</sub>よりも小さい血清濃度を生成するため、薬の量を提供する薬用量である。単一経口薬用量処方の別の尺度は、その薬に対するIC<sub>50</sub>と少なくとも同程度大きい、LD<sub>50</sub>よりも小さい血清濃度を生成するために必要な薬の量を提供することである。いずれの尺度によっても、単一経口薬用量処方は、好ましくは、LD<sub>50</sub>より少なくとも10%少ない、さらにより好ましくは少なくとも50%、75%、またはさらに90%、LD<sub>50</sub>よりも小さい血清濃度を生成する薬の量である。

## 【0116】

語句「薬学的に許容される」は、健全な医学的判断の範囲内で、妥当な利益/危険性の比率と釣り合い、過剰な毒性、過敏、アレルギー反応、またはその他の問題、あるいは合併症なしに、ヒトおよび動物の組織に接触して使用するのに適する、化合物、物質、組成、および/または剤形を指すよう、本願で用いられる。

## 【0117】

本願で使用される語句「薬学的に許容される担体」は、1つの器官または体の部分から、別の器官または体の部分へ、本発明の抑制剤を運ぶか輸送することに関与する液体または固体の注入剤、希釈剤、賦形剤、溶剤、または封入物質などの、薬学的に許容される物質、組成、または媒体を意味する。各担体は、処方その他の構成要素に適合し、患者に有害ではないという意味で「許容され」なくてはならない。薬学的に許容される担体として役立つことができる幾つかの物質の例は、(1)乳糖、グルコース、およびショ糖などの糖、(2)コーンスターチおよびジャガイモデンプンなどのデンプン、(3)ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、および酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体、(4)トラガント末、(5)麦芽、(6)ゼラチン、(7)タルク、(8)カカオバターおよび坐薬ワックスなどの賦形剤、(9)ピーナッツ油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、およびダイズ油などの油、(10)プロピレングリコールなどのグリコール、(11)グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコールなどのポリオール、(12)オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル、(13)寒天、(14)水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤、(15)アルギン酸、(16)無発熱物質水、(17)等張食塩水、(18)リンゲル液、(19)エチルアルコール、(20)リン酸緩衝液、ならびに(21)薬学処方において用いられるその他無毒適合性物質を含む。

10

#### 【0118】

これらの例における、用語「薬学的に許容される塩」は、本発明の化合物の比較的無毒性の、無機および有機塩基付加塩を指す。

20

#### 【0119】

用語「薬学的機能性誘導体」は、例えば、哺乳類への投与の際に、抑制剤を(直接的または間接的に)提供することができる、エステルまたはアミドといった、本発明の抑制剤のいずれの薬学的に許容される誘導体を指す。かかる誘導体は、当業者にとっては、過度の実験なしに認識することが可能である。しかしながら、Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5<sup>th</sup> ed., Vol 1の教示は参考となる。

#### 【0120】

本願で使用されるように、用語「生理的条件」は、生存可能な生物に適合し、および/または生存可能な哺乳類細胞内に典型的に存在する体温、pH、イオン強度、粘性などの生化学的パラメータを指す。

30

#### 【0121】

本願で使用される用語「プロドラッグ」は、生理的条件下で、治療上の活性薬に変換される化合物を網羅する。プロドラッグを作るための通常の方法は、生理的条件下で、望ましい分子を示すため加水分解される、選択される成分を含むことである。他の実施形態では、プロドラッグは、宿主動物の酵素活性によって変換される。

#### 【0122】

用語「有効期間」は、典型的には、抑制剤の性能特徴が頂点で残存するための時間を指す。本願で使用されるように、用語「 $T_{90}$ 」は、主題の抑制剤が、出発試料の活性の90%を有するまで、例えば、10%の減少まで下がるための、調製にかかる時間の量を指す。同様に、用語「 $T_{50}$ 」は、主題の抑制剤が、出発試料の活性の50%を有する点、例えば、50%の減少まで下がるための、調製にかかる時間の量を指す。 $T_{90}$ または $T_{50}$ として報告されていようとも、抑制剤の所定の薬学的調製のための有効期間は、医療サービス提供者または患者による使用のため包装されるので、調製のため測定される。

40

#### 【0123】

本願で使用されるように、用語「実質的に可溶性」は、室温で最低24時間攪拌しないままで放置された際、層に分離せず沈殿物も形成しない、実質的に透明か濁っているような溶液を形成するため、吸入プロペラ混合物内で溶解されうる抑制剤を指す。

#### 【0124】

「経皮貼布」は、皮膚、または口内部に見られる膜などの粘膜を含む、いずれの適する外面を介し、患者へ薬を送達することができる、システムを意味する。かかる送達システ

50

ムは、一般的には柔軟な裏当て、接着剤、および薬保持マトリクスを備え、裏当ては接着剤およびマトリクスを保護し、接着剤はシステム全てを患者の皮膚に付着させする。皮膚に触れると、薬保持マトリクスにより、抑制剤が皮膚に送られ、それから薬は皮膚を介し患者の体内へと通り抜ける。

【0125】

用語「4級化薬」は、4つよりも少ない置換基を有する窒素原子を、4つの置換基を持つ陽性荷電窒素原子に変換する化学物質を指す。「4級化薬」の例は、塩化、臭化、およびヨウ化メチル、エチル、プロピル、およびブチルなどの低ハロゲン化アルキル、硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミルのような硫酸ジアルキル、塩化、臭化、ならびにヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリルなどの長鎖ハロゲン化合物、臭化ベンジルおよびフェネチルのようなハロゲン化アラルキルなど含む。

10

【0126】

用語「治療係数」は、 $LD_{50} / ED_{50}$ として定義した薬の治療係数を指す。

【0127】

例えば、本発明のジペプチジルペプチダーゼ抑制剤といった、化合物の「治療有効量」は、主題の処置方法に関し、望ましい薬用量の投与計画（哺乳類、好ましくはヒトに対する）の一部として投与される際、例えば、いずれの医学処置に適用可能な妥当な利益／危険性の比率といった、治療される疾患または症状、あるいは美容目的のために臨床的に許容できる標準に従い、兆候を軽減するか、症状を寛解するか、または疾病症状の発症を遅くすることをもたらす、調製における化合物の量を指す。

20

【0128】

例えば、本発明の抑制剤といった、化合物の「1日の治療有効量」は、主題の処置方法に関し、望ましい1日の薬用量の投与計画（哺乳類、好ましくはヒトに対する）の一部として投与される際、例えば、いずれの医学処置に適用可能な妥当な利益／危険性の比率といった、治療される疾患または症状、あるいは美容目的のために臨床的に許容できる標準に従い、兆候を軽減するか、症状を寛解するか、または疾病症状の発症を遅くすることをもたらす、調製における化合物の量を指す。

【0129】

本願で述べる全ての一般的な構造は、置換基の適切な組み合わせに関し、結合価および安定性によって許される、それらの実施形態を網羅することを意図することは理解されるであろう。

30

【0130】

例示的实施形態

(i) 化合物

有用な化合物を、以下に様々な式を使用し記述する。各々の場合において、式内の変数は、各個別式に対し特定して定義される。1つの式に対し定義されていない変数は、類似の式のための他のどこかの定義との類似性によって、解釈されてもよいが、1つの式に対する変数の定義を、別の式のために提供された定義を変動するために使用するべきではない。

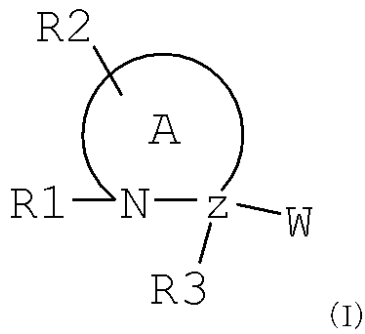
【0131】

40

実施形態 A

本発明の方法に使用する化合物の典型的クラスを、式 I で示す。

## 【化 1 2】



10

## 【 0 1 3 2】

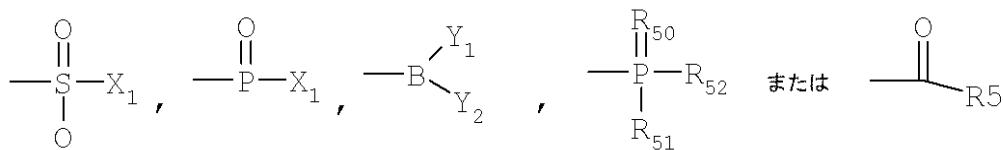
式中、

A は、N および C 炭素を含む、4 から 8 員の複素環を表し、

Z は、C または N を表し、

W は、例えば -CN、-CN=NR<sub>5</sub>、

## 【化 1 3】



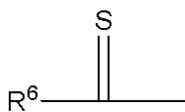
20

## 【 0 1 3 3】

である対象プロテアーゼの活性部位残基に反応する官能基を表し、

R<sub>1</sub> は、C 末端結合アミノ酸残基またはアミノ酸類似体、または C 末端結合ペプチドまたはペプチド類似体、または

## 【化 1 4】



30

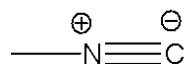
## 【 0 1 3 4】

を表し、R<sub>1</sub> と N との間の結合はチオキサミド結合であり、

R<sub>2</sub> は存在しないか、あるいは環 A への 1 つ以上の置換を表し、それぞれ、独立に、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル（カルボキシル、エステル、ホルメートまたはケトンなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテートまたはチオホルメートなど）、アミノ、アシルアミノ、アミド、ニトロ、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>7</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O 低級アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O 低級アルケニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>7</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SH、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S 低級アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S 低級アルケニル、または (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>7</sub>、アジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、

40

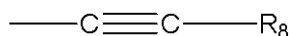
## 【化 15】



## 【0135】

または

## 【化 16】



10

## 【0136】

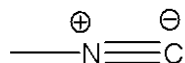
であり、

ZがNである場合、R<sub>3</sub>は存在せず、

ZがCである場合、R<sub>3</sub>は水素またはハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル、チオカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アミド、ニトロ、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>7</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O 低級アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O 低級アルケニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>7</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SH、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S 低級アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S 低級アルケニル、または (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>7</sub>、アジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、

20

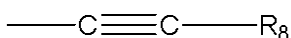
## 【化 17】



## 【0137】

または

## 【化 18】



30

## 【0138】

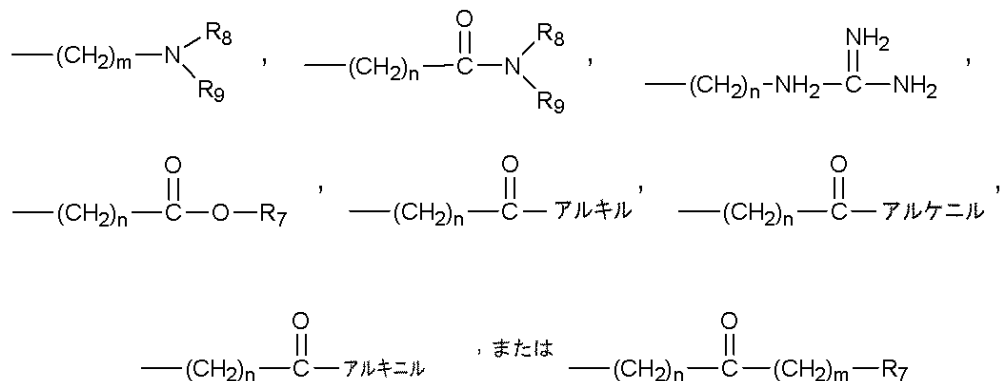
を表し、

R<sub>5</sub>はH、アルキル、アルケニル、アルキニル、C(X<sub>1</sub>)(X<sub>2</sub>)X<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>7</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O アルケニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O アルキニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>7</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SH、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S アルケニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S アルキニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>7</sub>、C(O)C(O)NH<sub>2</sub>、または C(O)C(O)OR'<sub>7</sub>を表し、

40

R<sub>6</sub>は水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>7</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O アルケニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O アルキニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>7</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SH、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S アルケニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S アルキニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>7</sub>、

## 【化 19】



10

## 【0139】

を表し、

R<sub>7</sub> は、各出現に対し、置換または非置換アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環を表し、

R'<sub>7</sub> は、各出現に対し、水素または置換または非置換アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環を表し、

20

Y<sub>1</sub> および Y<sub>2</sub> は独立してあるいは共に OH、またはヒドロキシル基に加水分解できる基であってもよい。Y<sub>1</sub> および Y<sub>2</sub> は、環構造内に 5 から 8 個の原子を有する環を介して結合される環状誘導体を含み（ピナコルまたは類似体など）、

R<sub>50</sub> は O または S を表し、

R<sub>51</sub> は、N<sub>3</sub>、SH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub> または OR'<sub>7</sub> を表し、

R<sub>52</sub> は、水素、低級アルキル、アミン、OR'<sub>7</sub> または薬学的に許容される塩を表し、または R<sub>51</sub> および R<sub>52</sub> は、それが結合するリン原子とともに、環構造内の 5 から 8 個の原子を有する複素環式を完成し、

X<sub>1</sub> はハロゲンを表し、

X<sub>2</sub> および X<sub>3</sub> はそれぞれ水素またはハロゲンを表し、

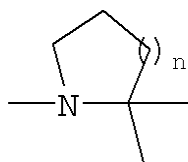
30

m はゼロまたは 1 から 8 の範囲内の整数であり、n は、1 から 8 の範囲内の整数である。

## 【0140】

特定の実施形態には、環 A は、例えば以下で示される 5、6、または 7 員環であり、

## 【化 20】



40

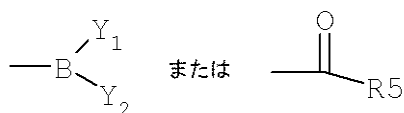
## 【0141】

さらに望ましくは、5 または 6 員環である。任意に、環は、さらに置換されてもよい。

## 【0142】

特定の実施形態において、W は、

## 【化 2 1】



## 【 0 1 4 3 】

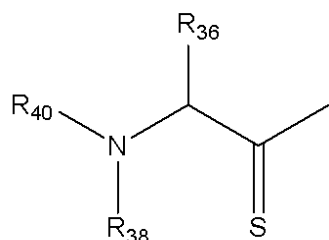
を表す。

## 【 0 1 4 4 】

特定の実施形態において、 $R_1$  は、

10

## 【化 2 2】



## 【 0 1 4 5 】

20

であり、 $R_{36}$  は、低級アルキルまたはハロゲンなどの小さな疎水基であり、 $R_{38}$  は水素であり、または  $R_{36}$  および  $R_{38}$  は、共に、上記 A についての定義のとおり、N および C 炭素を含む、4 から 7 員の複素環を形成し、 $R_{40}$  は、C 末端結合アミノ酸残基またはアミノ酸の類似体、または C 末端結合ペプチドまたはペプチドの類似体、またはアミノ保護基を表す。

## 【 0 1 4 6 】

特定の実施形態において、 $R_2$  は存在しないか、または低級アルキルまたはハロゲンなどの小さな疎水基を表す。

## 【 0 1 4 7 】

特定の実施形態において、 $R_3$  は水素または低級アルキルまたはハロゲンなどの小さな疎水基である。

30

## 【 0 1 4 8 】

特定の実施形態において、 $R_5$  は水素またはハロゲン化した低級アルキルである。

## 【 0 1 4 9 】

特定の実施形態において、 $X_1$  はフッ素であり、ハロゲンの場合、 $X_2$  および  $X_3$  は、フッ素である。

## 【 0 1 5 0 】

加水分解で、ボロン酸エステルおよびハロゲン化物など、いずれかの当該化合物、およびアセタール、ヘミアセタール、ケタール、ヘミケタール、および環状ジペプチド類似体を含むカルボニル同等物に変換できるいかなる化合物も同等と見なされる。

40

## 【 0 1 5 1 】

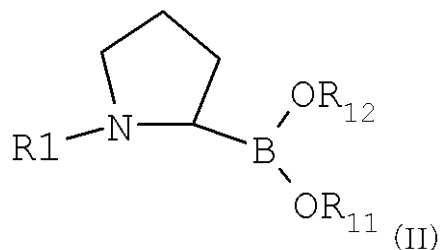
より長いペプチド配列は、特定のプロテアーゼの抑制に必要であり、一部の場合において抑制の特異性を向上する。

## 【 0 1 5 2 】

特定の実施形態において、主題の方法は、DPIV 抑制剤として、アミノ酸またはチオキサミドで修飾されたアミノ酸などのアミノ酸誘導体のボロン酸類似体を使用する。例えば、本発明は、対象方法におけるボロ プロリル誘導体の用途を意図する。本発明の抑制剤から派生する例示的なボロン酸を、式 II で示す。



## 【化 2 3】



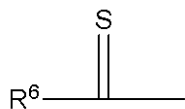
10

## 【 0 1 5 3 】

式中、

$R_1$  は、C 末端結合アミノ酸残基またはアミノ酸類似体、または C 末端結合ペプチドまたはペプチド類似体、または

## 【化 2 4】



20

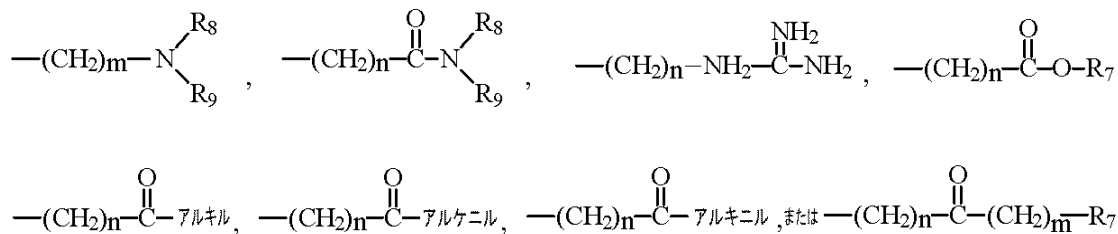
## 【 0 1 5 4 】

を表し、 $R_1$  と N との間の結合は、チオキサミド結合であり、

$R_6$  は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $(CH_2)_m R_7$ 、 $(CH_2)_m OH$ 、 $(CH_2)_m O$  アルキル、 $(CH_2)_m O$  アルケニル、 $(CH_2)_m O$  アルキニル、 $(CH_2)_m O (CH_2)_m R_7$ 、 $(CH_2)_m SH$ 、 $(CH_2)_m S$  アルキル、 $(CH_2)_m S$  アルケニル、 $(CH_2)_m S$  アルキニル、 $(CH_2)_m S (CH_2)_m R_7$ 、

## 【化 2 5】

30



## 【 0 1 5 5 】

40

を表し、

$R_7$  は、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環を表し、

$R_8$  および  $R_9$  は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、 $(CH_2)_m R_7$ 、 $C(=O)$  アルキル、 $C(=O)$  アルケニル、 $C(=O)$  アルキニル、 $C(=O) (CH_2)_m R_7$  を表し、

または、 $R_8$  および  $R_9$  は、それに付着する N 原子と共に、環構造内の 4 から 8 個の原子を有する複素環式環を完成し、

$R_{11}$  および  $R_{12}$  は、それぞれ独立して、水素、アルキルまたは薬学的に許容される塩を表し、または、 $R_{11}$  および  $R_{12}$  は、それらが結合する  $-B=O$  原子と共に、環構造内の 5 から 8 個の原子を有する複素環式環を完成し、

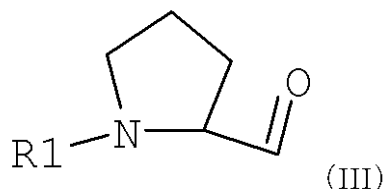
50

m はゼロまたは 1 から 8 の範囲内の整数であり、n は、1 から 8 の範囲内の整数である。

【0156】

別の実施形態において、化合物には、プロリンまたはチオキサミド誘導体などのプロリン誘導体のアルデヒド類似体が含まれる。本発明の例示的なアルデヒドから派生する化合物を、式 III で示す。

【化26】



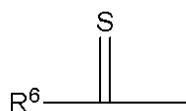
10

【0157】

式中、

R<sub>1</sub> は、C 末端結合アミノ酸残基またはアミノ酸類似体、または C 末端結合ペプチドまたはペプチド類似体、または

【化27】



20

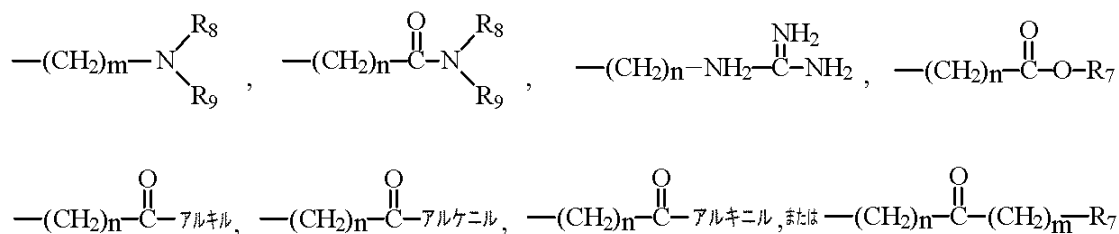
【0158】

を表し、R<sub>1</sub> と N との間の結合はチオキサミド結合であり、

R<sub>6</sub> は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> R<sub>7</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> O アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> O アルケニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> O アルキニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> O (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> R<sub>7</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> SH、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> S アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> S アルケニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> S アルキニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> S (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> R<sub>7</sub>、

30

【化28】



40

【0159】

を表し、

R<sub>7</sub> は、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニルまたは複素環を表し、

R<sub>8</sub> および R<sub>9</sub> は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> C(=O) アルキル、C(=O) アルケニル、C(=O) アルキニル、C(=O) (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> R<sub>7</sub> を表し

または、R<sub>8</sub> および R<sub>9</sub> は、それが付着する N 原子と共に、環構造内の 4 から 8 個の原子を有する複素環式環を完成し、

m はゼロまたは 1 から 8 の範囲内の整数であり、n は、1 から 8 の範囲内の整数である

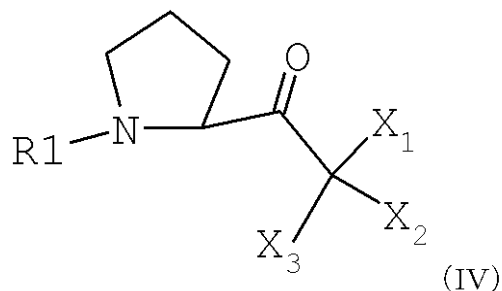
50

。

## 【 0 1 6 0 】

さらなる実施形態において、化合物には、アミノ酸のハロ - メチルケトン類似体またはチオキサミドで修復されたアミノ酸などのアミノ酸誘導体が含まれる。本クラスの例示的化合物を式 I V で示す。

## 【 化 2 9 】



10

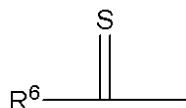
## 【 0 1 6 1 】

式中、

$R_1$  は、C 末端結合アミノ酸残基またはアミノ酸類似体、または C 末端結合ペプチドまたはペプチド類似体、または

20

## 【 化 3 0 】



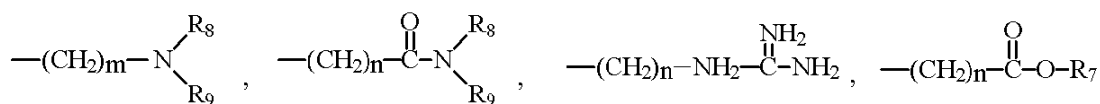
## 【 0 1 6 2 】

を表し、 $R_1$  と N との間の結合は、チオキサミド結合であり、

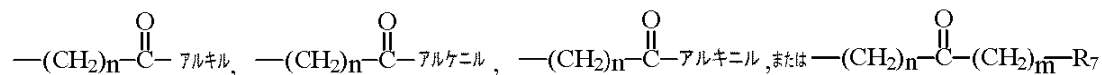
$R_6$  は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $(CH_2)_m$   $R_7$ 、 $(CH_2)_m$  OH、 $(CH_2)_m$  O アルキル、 $(CH_2)_m$  O アルケニル、 $(CH_2)_m$  O アルキニル、 $(CH_2)_m$  O  $(CH_2)_m$   $R_7$ 、 $(CH_2)_m$  SH、 $(CH_2)_m$  S アルキル、 $(CH_2)_m$  S アルケニル、 $(CH_2)_m$  S アルキニル、 $(CH_2)_m$  S  $(CH_2)_m$   $R_7$ 、

30

## 【 化 3 1 】



40



## 【 0 1 6 3 】

を表し、

$R_7$  は、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環を表し、

$R_8$  および  $R_9$  は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、 $(CH_2)_m$   $R_7$ 、 $C(=O)$  アルキル、 $C(=O)$  アルケニル、 $C(=O)$  アルキニル、 $C(=O)$   $(CH_2)_m$   $R_7$  を表し、

または、 $R_8$  および  $R_9$  は、それが付着する N 原子と共に、環構造内の 4 から 8 個の原

50

子を有する複素環式環を完成し、

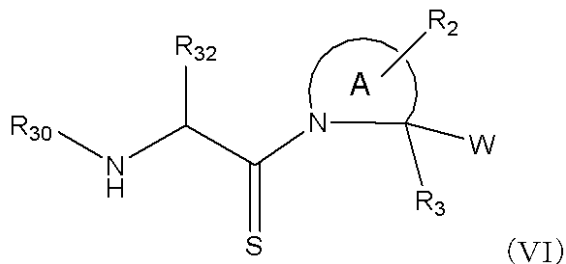
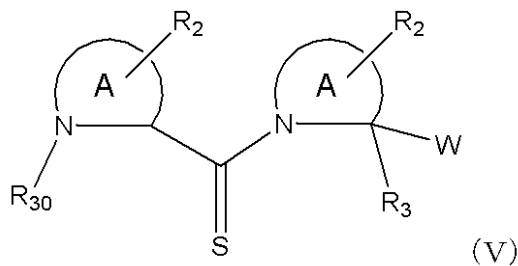
$X_1$ 、 $X_2$  および  $X_3$  は、それぞれ水素またはハロゲンを表し、

$m$  はゼロまたは 1 ~ 8 の範囲内の整数であり、 $n$  は、1 から 8 の範囲内の整数である。

【0164】

特定の実施形態において、化合物は、ペプチドまたはペプチド模倣薬である。P 1 特異性位置にあるプロリル基またはその類似体およびアラニン、ロイシン、イソロイシン、ロイシン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファンまたはメチオニン、またはチオキサミド類似体などのその類似体など、P 2 特異性位置にある無極性アミノ酸を含む。例えば、化合物は、Ala-ProまたはPro-Proジペプチド配列、またはその同等物を含み、式 V および VI で示されてもよい。

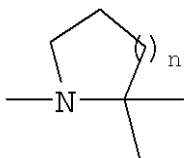
【化32】



【0165】

特定の実施形態において、環 A は、5、6、または 7 員環であり、例えば以下で示される。

【化33】



【0166】

特定の実施形態において、 $R_{32}$  は、低級アルキルまたはハロゲンなどの小さな疎水基である。

【0167】

特定の実施形態において、 $R_{30}$  は C 末端結合アミノ酸残基またはアミノ酸類似体、または C 末端結合ペプチドまたはペプチド類似体、またはアミノ保護基を表し、適用可能な場合、それが付着する  $R_{30}$  と N との間の結合は、任意に、チオキサミド結合である。

【0168】

特定の実施形態において、 $R_{30}$  は H である。

【0169】

特定の実施形態において、 $R_2$  は存在しない、あるいはハロゲン、アジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、

10

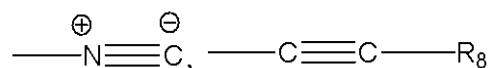
20

30

40

50

## 【化 3 4】



## 【0 1 7 0】

または、低級アルキルなどの小さな疎水基である。

## 【0 1 7 1】

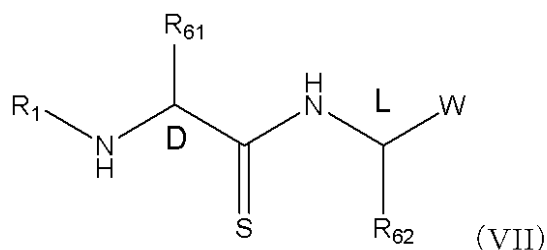
特定の実施形態において、Z は、C であり、R<sub>3</sub> は水素または低級アルキルまたはハロゲンなどの小さな疎水基である。

10

## 【0 1 7 2】

対象方法に使用する化合物の別の典型的クラスには、例えば、1 つ以上のアミド基は 1 つ以上のチオキサミド基により置換されるジアステレオマー配置を保護する (D) A l a (L) A l a のペプチドおよびペプチド模倣薬が含まれる。そのような化合物には、式 V I I で示される化合物が含まれる。

## 【化 3 5】



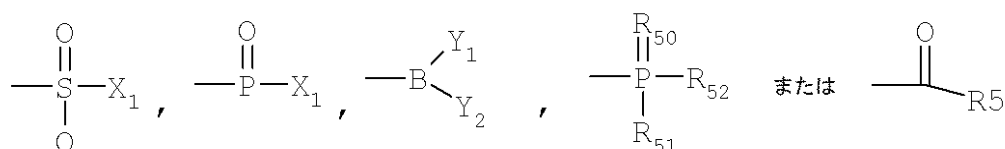
20

## 【0 1 7 3】

式中、

W は、例えば C N、C H = N R<sub>5</sub>、

## 【化 3 6】



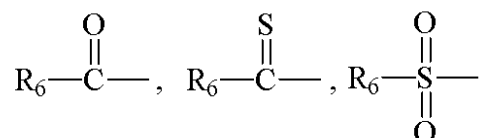
30

## 【0 1 7 4】

である、対象とするプロテアーゼの活性部位残基に反応する官能基を表し、

R<sub>1</sub> は、C 末端結合アミノ酸残基またはアミノ酸類似体、または C 末端結合ペプチドまたはペプチド類似体、またはアミノ保護基、または

## 【化 3 7】



40

## 【0 1 7 5】

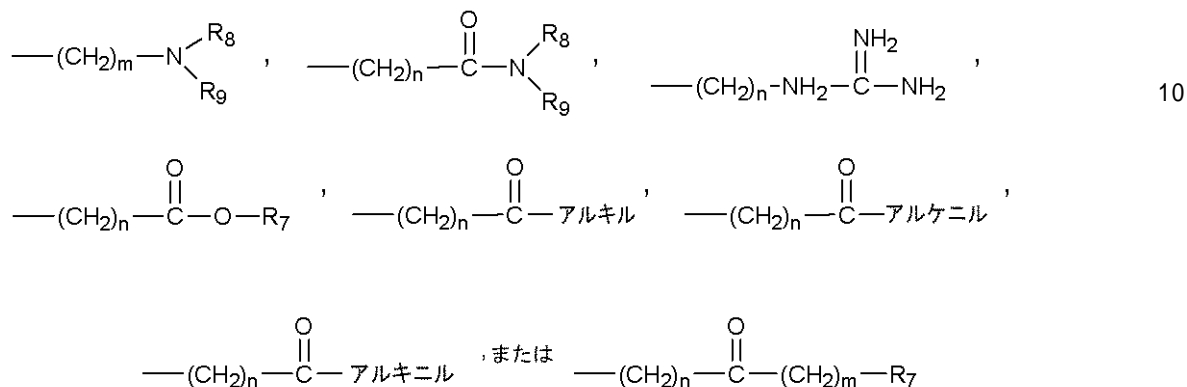
を表し、

適用可能な場合、それが付着する R<sub>1</sub> と N との間の結合は、任意にチオキサミド結合である。

## 【0 1 7 6】

50

$R_6$  は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $(CH_2)_m R_7$ 、 $(CH_2)_m OH$ 、 $(CH_2)_m O$  アルキル、 $(CH_2)_m O$  アルケニル、 $(CH_2)_m O$  アルキニル、 $(CH_2)_m O (CH_2)_m R_7$ 、 $(CH_2)_m SH$ 、 $(CH_2)_m S$  アルキル、 $(CH_2)_m S$  アルケニル、 $(CH_2)_m S$  アルキニル、 $(CH_2)_m S (CH_2)_m R_7$ 、  
 【化 3 8】



【0177】

20

を表し、

$R_7$  は、各出現に対し、置換または非置換アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環を表し、

$R'_7$  は、各出現に対し、水素または置換または非置換アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニルまたは複素環を表し、

$R_{61}$  および  $R_{62}$  は、独立して、小さな疎水基を表し、

$Y_1$  および  $Y_2$  は、独立あるいは共に  $OH$ 、または  $Y_1$  および  $Y_2$  が、環構造内（ピナコルまたは類似体など）に 5 から 8 個の原子を有する環を介して結合する環状誘導体を含むヒドロキシル基に加水分解することができる基であってもよく、

$R_{50}$  は、 $O$  または  $S$  を表し、

30

$R_{51}$  は、 $N_3$ 、 $SH_2$ 、 $NH_2$ 、 $NO_2$  または  $OR'_7$  を表し、

$R_{52}$  は、水素、低級アルキル、アミン、 $OR'_7$ 、または薬学的に許容される塩を表し、または、 $R_{51}$  および  $R_{52}$  は、それが付着するリン原子とともに、環構造内の 5 から 8 個の原子を有する複素環式環を完成し、 $X_1$  はハロゲンを表し、

$X_2$  および  $X_3$  は、それぞれ独立に、水素またはハロゲンを表し、

$m$  は、ゼロまたは 1 から 8 の範囲内の整数であり、

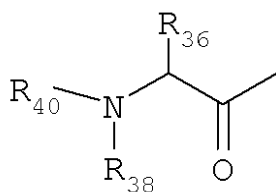
$n$  は、1 から 8 の範囲内の整数である。

【0178】

特定の実施形態において、 $R_1$  は、

【化 3 9】

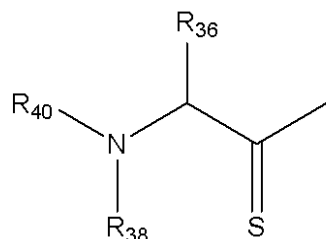
40



【0179】

または

## 【化 4 0】



## 【 0 1 8 0 】

10

であり、

R<sub>36</sub> は、低級アルキルまたはハロゲンなどの小さな疎水基であり、R<sub>38</sub> は、水素であり、または R<sub>36</sub> および R<sub>38</sub> は、上記 A に定義されたとおり、共に N および C 炭素を含む 4 ~ 7 員複素環を形成し、R<sub>40</sub> は、C 末端結合アミノ酸残基またはアミノ酸類似体、または C 末端結合ペプチドまたはペプチド類似体、またはアミノ保護基を表す。

## 【 0 1 8 1 】

特定の実施形態において、Z は C であり、R<sub>3</sub> は水素または低級アルキルまたはハロゲンなどの小さな疎水基である。

## 【 0 1 8 2 】

特定の実施形態において、R<sub>5</sub> は、水素またはハロゲン化された低級アルキルである。

20

## 【 0 1 8 3 】

特定の実施形態において、X<sub>1</sub> は、フッ素であり、ハロゲンの場合、X<sub>2</sub> および X<sub>3</sub> は、フッ素である。

## 【 0 1 8 4 】

特定の実施形態において、R<sub>61</sub> および R<sub>62</sub> は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、タート - ブチルなどの低級アルキルを表す。

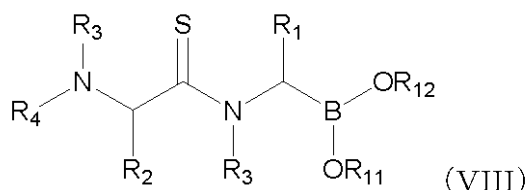
## 【 0 1 8 5 】

実施形態 B

本発明の方法に使用される化合物の別の典型的なクラスを式 V I I I で示す。

## 【化 4 1】

30



## 【 0 1 8 6 】

式中、

R<sub>1</sub> は、水素、ハロゲンまたは低級アルキル、低級アルケニル、または低級アルキニル、望ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシなどの 1 つ以上の小さな置換基により任意に置換されたメチル、エチルなどの低級アルキルを表し、

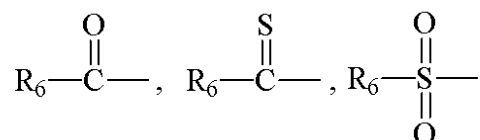
40

R<sub>2</sub> は、分岐低級アルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキル、望ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシなどの 1 つ以上の小さな置換基により任意に置換されたシクロヘキシル、t - ブチルなどの大きな疎水基を表し、

R<sub>3</sub> は、水素またはアミノ保護基、望ましくは水素を表し、

R<sub>4</sub> は、水素、C 末端結合アミノ酸残基またはアミノ酸類似体、C 末端結合ペプチドまたはペプチド類似体、アミノ保護基、または

## 【化 4 2】



## 【 0 1 8 7】

望ましくは水素を表し、適用できる場合、それが付着する  $R_4$  と N との結合は、任意にチオキサミド結合であり、

$R_6$  は水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $(CH_2)_m R_7$ 、 $(CH_2)_m OH$ 、 $(CH_2)_m O$  アルキル、 $(CH_2)_m O$  アルケニル、 $(CH_2)_m O$  アルキニル、 $(CH_2)_m O (CH_2)_m R_7$ 、 $(CH_2)_m SH$ 、 $(CH_2)_m S$  アルキル、 $(CH_2)_m S$  アルケニル、 $(CH_2)_m S$  アルキニル、 $(CH_2)_m S (CH_2)_m R_7$  を表し、

$R_7$  は、各出現に対し、置換または非置換アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環を表し、

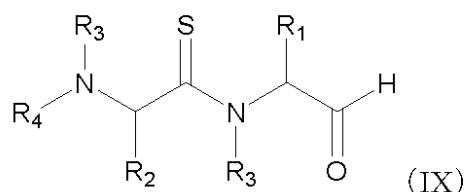
$R_{11}$  および  $R_{12}$  は、それぞれ独立に、水素、アルキル、または薬学的に許容される塩を表し、または、 $R_{11}$  および  $R_{12}$  は、それらが付着する O B O 原子と共に、環構造内の 5 ~ 8 原子を有する複素環式環を完成し、

$m$  は、ゼロまたは 1 ~ 8 の範囲内の整数である。

## 【 0 1 8 8】

別の実施形態において、対象化合物には、アラニンまたはチオキサミドで修飾された誘導体などのアラニル誘導体のアルデヒド類似体が含まれる。本発明の例示的化合物を、式 IX で示す。

## 【化 4 3】



## 【 0 1 8 9】

式中、

$R_1$  は、水素、ハロゲンまたは低級アルキル、低級アルケニル、または低級アルキニル、望ましくはハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシなどの 1 つ以上の小さな置換基で任意に置換されたメチル、エチルなどの低級アルキルを表し、

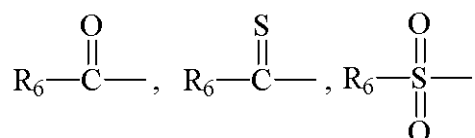
$R_2$  は、分岐低級アルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキル、望ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシなどの 1 つ以上の小さな置換基で任意に置換されたシクロヘキシル、 $t$ -ブチルなどの大きな疎水基を表し、

$R_3$  は、水素またはアミノ保護基、望ましくは、水素を表し、

$R_4$  は、水素、C 末端結合アミノ酸残基またはアミノ酸類似体、C 末端結合ペプチドまたはペプチド類似体、アミノ保護基、または



## 【化 4 4】



## 【 0 1 9 0】

望ましくは、水素を表し、適用可能な場合、それが付着する  $R_4$  と N との結合は、チオキサミド結合である。

10

## 【 0 1 9 1】

$R_6$  は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $(CH_2)_m$   $R_7$ 、 $(CH_2)_m$  OH、 $(CH_2)_m$  O アルキル、 $(CH_2)_m$  O アルケニル、 $(CH_2)_m$  O アルキニル、 $(CH_2)_m$  O  $(CH_2)_m$   $R_7$ 、 $(CH_2)_m$  SH、 $(CH_2)_m$  S アルキル、 $(CH_2)_m$  S アルケニル、 $(CH_2)_m$  S アルキニル、 $(CH_2)_m$  S  $(CH_2)_m$   $R_7$  を表し、

$R_7$  は、各出現に対し、置換または非置換アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環を表し、

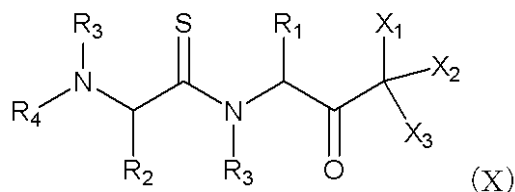
$m$  は、ゼロまたは 1 から 8 の範囲内の整数である。

20

## 【 0 1 9 2】

さらなる実施形態において、化合物は、アミノ酸またはチオキサミドにより修飾されたアミノ酸のハロ - メチルケトン類似体である。本クラスの例示的抑制剤には、式 X で示す化合物が含まれる。

## 【化 4 5】



30

## 【 0 1 9 3】

式中、

$R_1$  は、水素、ハロゲンまたは低級アルキル、低級アルケニル、または低級アルキニル、望ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシなどの 1 つ以上の小さな置換基で任意に置換されたメチル、エチルなどの低級アルキルを表し、

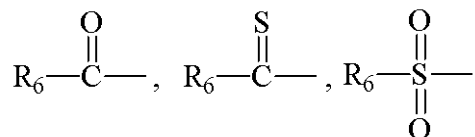
$R_2$  は、分岐低級アルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキル、望ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシなどの 1 つ以上の小さな置換基で任意に置換された、シクロヘキシル、 $t$ -ブチルなどの大きな疎水基を表し、

40

$R_3$  は、水素またはアミノ保護基、望ましくは水素を表し、

$R_4$  は、水素、C 末端結合アミノ酸残基またはアミノ酸類似体、C 末端結合ペプチドまたはペプチド類似体、アミノ保護基、または

## 【化 4 6】



## 【 0 1 9 4 】

望ましくは水素を表し、適用可能な場合、それが付着する  $R_4$  と N との間の結合は、任意にチオキサミド結合であり、

10

$R_6$  は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $(CH_2)_m$   $R_7$ 、 $(CH_2)_m$  OH、 $(CH_2)_m$  O アルキル、 $(CH_2)_m$  O アルケニル、 $(CH_2)_m$  O アルキニル、 $(CH_2)_m$  O  $(CH_2)_m$   $R_7$ 、 $(CH_2)_m$  SH、 $(CH_2)_m$  S アルキル、 $(CH_2)_m$  S アルケニル、 $(CH_2)_m$  S アルキニル、 $(CH_2)_m$  S  $(CH_2)_m$   $R_7$  を表し、

$R_7$  は、各出現に対し、置換または非置換アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環を表し、

$X_1$ 、 $X_2$  および  $X_3$  は、それぞれ、水素またはハロゲンを表し、

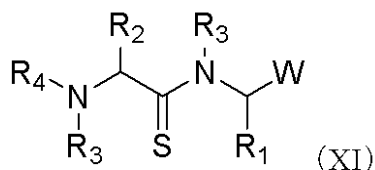
$m$  は、ゼロまたは 1 ~ 8 の範囲内の整数である。

20

## 【 0 1 9 5 】

特定の実施形態において、化合物は、アラニル基または P 1 特異性位置にあるチオキサミド類似体および P 2 特異性位置にある非自然発生アミノ酸、およびチオキサミド類似体などのその類似体を含むペプチド、またはペプチド模倣薬である。例えば、化合物は、シクロヘキシルグリシン-Alaまたは t - ブチルグリシン-Alaジペプチド配列またはその同等物を含み、式 X I で示すことができる。

## 【化 4 7】



30

## 【 0 1 9 6 】

$R_1$  は、水素、ハロゲンまたは低級アルキル、低級アルケニル、または低級アルキニル、望ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシなどの 1 つ以上の小さな置換基で任意に置換されたメチル、エチルなどの低級アルキルを表し、

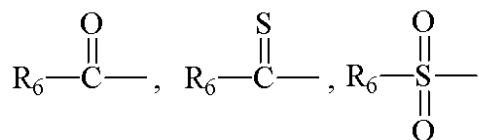
$R_2$  は、分岐低級アルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキル、望ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシなどの 1 つ以上に小さな置換基で任意に置換されたシクロヘキシル、t - ブチルなどの大きな疎水基を表し、

40

$R_3$  は、水素またはアミノ保護基、望ましくは、水素を表し、

$R_4$  は、水素、C 末端結合アミノ酸残基またはアミノ酸類似体、C 末端結合ペプチドまたはペプチド類似体、アミノ保護基、または

## 【化 4 8】



## 【 0 1 9 7】

望ましくは、それが付着する  $R_4$  と N との間の結合が、適用可能な場合、任意にチオキサミド結合である水素を表し、

10

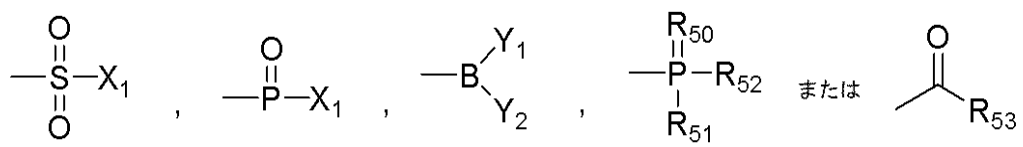
$R_6$  は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $(CH_2)_m R_7$ 、 $(CH_2)_m OH$ 、 $(CH_2)_m O$  アルキル、 $(CH_2)_m O$  アルケニル、 $(CH_2)_m O$  アルキニル、 $(CH_2)_m O (CH_2)_m R_7$ 、 $(CH_2)_m SH$ 、 $(CH_2)_m S$  アルキル、 $(CH_2)_m S$  アルケニル、 $(CH_2)_m S$  アルキニル、 $(CH_2)_m S (CH_2)_m R_7$  を表し、

$R_7$  は、各出現に対し、置換または非置換アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニルまたは複素環を表し、

W は、例えば  $CN$ 、 $CH = NR_{53}$ 、

## 【化 4 9】

20

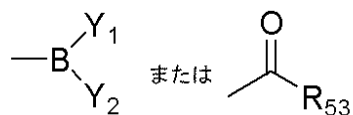


## 【 0 1 9 8】

である、対象プロテアーゼの活性部位残基に反応する官能基を表し、望ましくは、

## 【化 5 0】

30



## 【 0 1 9 9】

であり、

$Y_1$  および  $Y_2$  は、独立して  $OH$  または例えば、生理的状态下で、 $Y_1$  および  $Y_2$  が環構造内の 5 ~ 8 原子を有する環を介して結合する環状誘導体（ピナコルまたは類似体など）を含むアルコキシ、アリールオキシなどのヒドロキシル基に加水分解できる基である。

40

## 【 0 2 0 0】

$R_{50}$  は  $O$  または  $S$  を表し、

$R_{51}$  は、 $N_3$ 、 $SH$ 、 $NH_2$ 、 $NO_2$  または  $OR'_7$  を表し、

$R_{52}$  は、水素、低級アルキル、アミン、 $OR'_7$ 、または薬学的に許容される塩を表し、または、 $R_{51}$  および  $R_{52}$  は、それらが付着するリン原子と共に、環構造内の 5 ~ 8 原子を有する複素環式環を完成し、

$R_{53}$  は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $C(X_1)(X_2)X_3$ 、 $(CH_2)_m R_7$ 、 $(CH_2)_n OH$ 、 $(CH_2)_n O$  アルキル、 $(CH_2)_n O$  アルケニル、 $(CH_2)_n O$  アルキニル、 $(CH_2)_n O (CH_2)_n R_7$ 、 $(CH_2)_n O (CH_2)_n OH$ 、 $(CH_2)_n O (CH_2)_n O$  アルキル、 $(CH_2)_n O (CH_2)_n O$  アルケニル、 $(CH_2)_n O (CH_2)_n O$  アルキニル、 $(CH_2)_n O (CH_2)_n O (CH_2)_n R_7$  を表し、

50

$(CH_2)_m R_7$ 、 $(CH_2)_n SH$ 、 $(CH_2)_n S$  アルキル、 $(CH_2)_n S$  アルケニル、 $(CH_2)_n S$  アルキニル、 $(CH_2)_n S (CH_2)_m R_7$ 、 $C(O)C(O)NH_2$ 、 $C(O)C(O)OR'_7$ 、望ましくは水素、またはハロゲン化された低級アルキルを表し、

$X_1$  は、ハロゲン、望ましくはフッ素を表し、

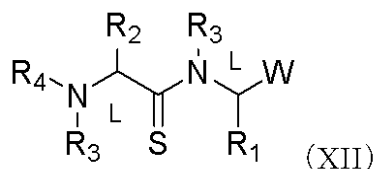
$m$  は、ゼロまたは 1 ~ 8 の範囲内の整数であり、

$n$  は、1 ~ 8 の範囲内の整数である。

#### 【0201】

対象方法に使用する化合物の別の典型的なクラスには、(L) Ala (L) シクロヘキシルグリシンまたは、例えば、部分の立体分布を維持する、そのチオキサミド類似体のペプチドおよびペプチド模倣薬が含まれる。そのような抑制剤には、式 XII で示される化合物が含まれる。

#### 【化51】



#### 【0202】

式中、

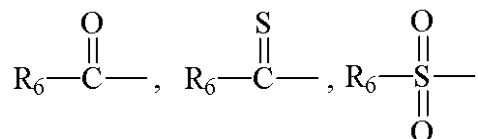
$R_1$  は水素、ハロゲンまたは低級アルキル、低級アルケニル、または低級アルキニル、望ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシなどの 1 つ以上の小さな置換基で、任意に置換されたメチル、エチルなどの低級アルキルを表し、

$R_2$  は、分岐低級アルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキル、望ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシなどの 1 つ以上に小さな置換基で任意に置換されたシクロヘキシル、t ブチルなどの大きな疎水基を表し、

$R_3$  は、水素またはアミノ保護基、望ましくは水素を表し、

$R_4$  は、水素、C 末端結合アミノ酸残基またはアミノ酸類似体、C 末端結合ペプチドまたはペプチド類似体、アミノ保護基、または

#### 【化52】



#### 【0203】

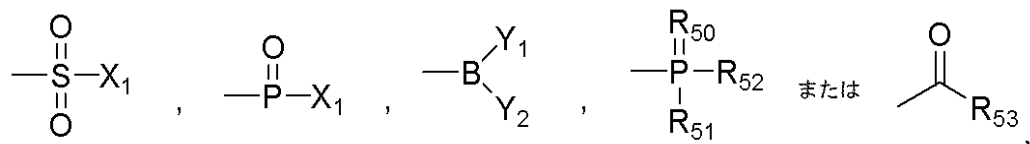
望ましくは、それが付着する  $R_4$  と N との間の結合が、適用可能な場合、任意にチオキサミド結合である水素を表し、

$R_6$  は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $(CH_2)_m R_7$ 、 $(CH_2)_m OH$ 、 $(CH_2)_m O$  アルキル、 $(CH_2)_m O$  アルケニル、 $(CH_2)_m O$  アルキニル、 $(CH_2)_m O (CH_2)_m R_7$ 、 $(CH_2)_m SH$ 、 $(CH_2)_m S$  アルキル、 $(CH_2)_m S$  アルケニル、 $(CH_2)_m S$  アルキニル、 $(CH_2)_m S (CH_2)_m R_7$  を表し、

$R_7$  は、各出現に対し、置換または非置換アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニルまたは複素環を表し、

$W$  は、例えば  $CN$ 、 $CH=NR_{53}$ 、

## 【化 5 3】

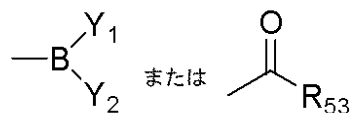


## 【 0 2 0 4】

である、対象プロテアーゼの活性部位残基に反応する官能基を表し、  
望ましくは、

10

## 【化 5 4】



## 【 0 2 0 5】

であり、

$\text{Y}_1$  および  $\text{Y}_2$  は、独立して、OH または例えば生理的状态下で、アルコキシ、アリー  
ルオキシなどのヒドロキシル基に加水分解できる基であり、環構造内の 5 から 8 個の原子  
を有する環を介して結合する環状誘導体（ピナコルまたは類似体など）を含み、

20

$\text{R}_{50}$  は O または S を表し、

$\text{R}_{51}$  は、 $\text{N}_3$ 、SH、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NO}_2$  または  $\text{OR}'_7$  を表し、

$\text{R}_{52}$  は、水素、低級アルキル、アミン、 $\text{OR}'_7$  または薬学的に許容される塩を表し  
、または、 $\text{R}_{51}$  および  $\text{R}_{52}$  は、それらが付着するリン原子と共に環構造内の 5 ~ 8 原  
子を有する複素環式環を完成し、

$\text{R}_{53}$  は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $\text{C}(\text{X}_1)(\text{X}_2)\text{X}_3$ 、  
 $(\text{CH}_2)_m\text{R}_7$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{O}$  アルキル、 $(\text{C}$   
 $\text{H}_2)_n\text{O}$  アルケニル、 $(\text{CH}_2)_n\text{O}$  アルキニル、 $(\text{CH}_2)_n\text{O}$  (  
 $\text{CH}_2)_m\text{R}_7$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{S}$  アルキル、 $(\text{CH}_2$   
 $)_n\text{S}$  アルケニル、 $(\text{CH}_2)_n\text{S}$  アルキニル、 $(\text{CH}_2)_n\text{S}$  ( $\text{C}$   
 $\text{H}_2)_m\text{R}_7$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}'_7$ 、望ましくは水  
素またはハロゲン化された低級アルキルを表し、

30

$\text{X}_1$  は、ハロゲン、望ましくはフッ素を表し、

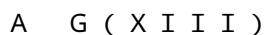
$m$  は、ゼロまたは 1 から 8 の範囲内の整数であり、

$n$  は、1 から 8 の範囲内の整数である。

## 【 0 2 0 6】

実施形態 C

本発明の方法に使用する化合物の典型的クラスは、式 I I I によって示されるか、



40

または、その薬学的に許容される塩であって、

式中、

A は、活性化プロテアーゼに対する基質である、ペプチジル成分を表し、

A および G は、活性化プロテアーゼにより切断される結合によって、共有結合的に結合  
され、

G は、活性化セリンプロテアーゼにより A から切断される際、以下の 1 つまたは両方に  
よって、特徴付けられる標的プロテアーゼの抑制剤を表し、それは、プロト脱ホウ素化を  
受け、および / または標的プロテアーゼを 100 nM 以下の  $K_i$  で抑制することであり、  
ならびに式 X I I I の化合物は、1 つ以上のチオキサミド基を備える。

## 【 0 2 0 7】

50

一部の実施形態では、活性化プロテアーゼは、セリンプロテアーゼ、システインプロテアーゼ、またはメタロプロテアーゼであることができる。同様に、標的プロテアーゼは、セリンプロテアーゼ、システインプロテアーゼ、またはメタロプロテアーゼであることができる。一部の実施形態では、標的および活性化プロテアーゼはセリンプロテアーゼである。

#### 【0208】

一部の実施形態では、活性化プロテアーゼは、DPP IV、DPP II、プロリルオリゴペプチダーゼ (PO)、線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP)、およびプロリルカルボキシペプチダーゼから成る群から選択されるような、プロリル後切断プロテアーゼである。一部の実施形態では、プロリル後切断プロテアーゼはエンドペプチダーゼであり、Aは遮断されたアミノ末端を含む。

10

#### 【0209】

その他の実施形態では、活性化プロテアーゼは、トロンビン (因子X)、マトリプターゼ、ファルシパイン、前立腺特異抗原 (PSA)、およびそれらへのプロテアーゼ相同物から成る群から選択される。

#### 【0210】

一部の実施形態では、標的プロテアーゼは、DPP IV、DPP II、プロリルオリゴペプチダーゼ (PO)、線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP)、およびプロリルカルボキシペプチダーゼから成る群から選択されるような、プロリル後切断プロテアーゼである。

20

#### 【0211】

一部の実施形態では、Gは、例えば、自然発生アミノ酸またはその類似体由来する、ジペプチジル成分である。

#### 【0212】

一部の実施形態では、Gは、活性化セリンプロテアーゼから切断される際、標的プロテアーゼを100 nM以下、一部の実施形態では、10、1、または0.1 nM以下の $K_i$ で抑制する、標的プロテアーゼの抑制剤を表す。

#### 【0213】

一部の実施形態では、抑制剤Gに対する血清での半減期 ( $T_{1/2}$ ) は、24時間よりも少なく、さらに好ましくは10時間、1時間、またはさらに10分よりも少ない。

30

#### 【0214】

一部の実施形態では、アドレス成分Aは、例えば、2~10個のアミノ酸残基、より好ましくは2~4つの残基のC末端結合ペプチドまたはペプチド類似体を表し、活性化酵素のための基質である。一部の実施形態では、Aはジペプチジルまたはトリペプチジル成分である。一部の実施形態では、Aは自然発生アミノ酸またはその類似体由来し、一部の実施形態では、Aの少なくとも1つの残基は、非自然発生アミノ酸類似体である。

#### 【0215】

一部の実施形態では、アドレス成分Aが、DPP IVの基質である際のように、ペプチドまたはペプチド類似体のアミノ末端は、好ましくは、メチル基などの低級アルキルといったアミノ末端保護基で遮断される。

40

#### 【0216】

一部の実施形態では、抑制剤成分Gは、ジペプチジル成分のカルボキシル末端を置き換えるプロテアーゼの活性部位にて、共有結合付加物を残基で形成することができる、ジペプチジル成分および求電子官能基である。例えば、抑制剤成分Gは、式XIVで示すことができ、



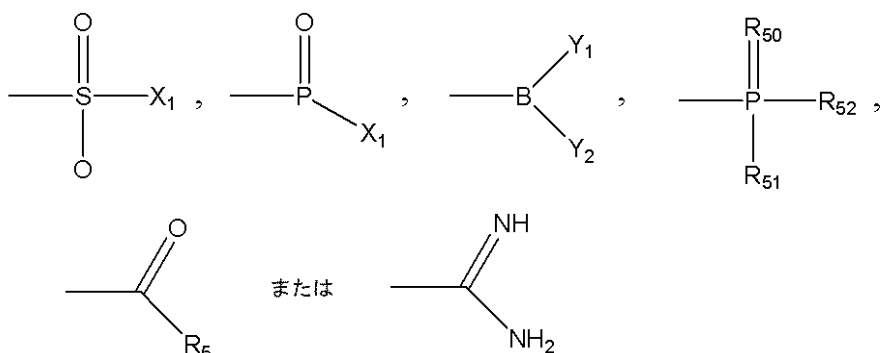
式中、

$Xaa_1$  は、自然発生アミノ酸またはその類似体であり、 $Xaa_1$  はチオキサミド基を包含し、

$Xaa_2$  は、自然発生アミノ酸またはその類似体であり、

50

Wは、標的プロテアーゼの活性部位残基と反応し、例えば、 $CN$ 、 $CH=NR_5$ 、  
【化55】



10

## 【0217】

のような共有結合付加物を形成する官能基を表し、

$R_5$ は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $C(X_1)(X_2)X_3$ 、 $(CH_2)_m R_6$ 、 $(CH_2)_n OH$ 、 $(CH_2)_n O$  アルキル、 $(CH_2)_n O$  アルケニル、 $(CH_2)_n O$  アルキニル、 $(CH_2)_n O (CH_2)_m R_6$ 、 $(CH_2)_n SH$ 、 $(CH_2)_n S$  アルキル、 $(CH_2)_n S$  アルケニル、 $(CH_2)_n S$  アルキニル、 $(CH_2)_n S (CH_2)_m R_6$ 、 $C(O)C(O)NH_2$ 、または  $C(O)C(O)OR_7$  を表し、

$R_6$ は、置換または非置換アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環を表し、

$R_7$ は、各出現に対し独立して、水素、あるいは置換もしくは非置換アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環を表し、

$Y_1$ および $Y_2$ は、独立してあるいは共にOH、または環状誘導体を含む、ヒドロキシル基に加水分解することができる基であることができ、 $Y_1$ および $Y_2$ は、環構造（ピナコールまたは同様のものなど）内で5から8までの原子を有する環を介し連結され、

$R_{50}$ は、OまたはSを表し、

$R_{51}$ は、 $N_3$ 、 $SH_2$ 、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、または  $OR_7$  を表し、

$R_{52}$ は、水素、低級アルキル、アミン、 $OR_7$ 、または薬学的に許容される塩を表すか、あるいは $R_{51}$ および $R_{52}$ は付着するリン原子と共に、環構造において5から8までの原子を有する複素環式環を完成し、

$X_1$ はハロゲンを表し、

$X_2$ および $X_3$ は各々、水素またはハロゲンを表し、

$m$ はゼロまたは1から8の範囲内の整数であり、 $n$ は1から8の範囲内の整数である。

## 【0218】

本発明のプロソフト抑制剤は、それ自身でプロト脱ホウ素化を受けず、活性化プロテアーゼによって切断する前に、選択される標的酵素またはその他の酵素を、いずれの有意な程度までは抑制しないよう構成されうる。すなわち、プロソフト抑制剤は、それ自身は不活性であるが、アドレス成分Aをプロソフト抑制剤から取り除く際、体内で活性抑制剤成分Gを生成する。

## 【0219】

本発明のプロソフト抑制剤分子を、典型的なプロドラッグと異なるものとする特徴の一つは、抑制剤成分が、標的近くで活性形態において発生した後、例えば、標的酵素から離れて拡散し、それにより、患者のその他の部位に発生する酵素が抑制され、その結果起こる有害な副作用の可能性を減少するように、長い時間をかけて不活性化を受けることである。標的酵素の近くに活性形態で、この「プログラム」非活性化機構と共に放出されるこの組み合わせにより、本発明の分子は、それ自身で使用する抑制剤成分に比べ、より特異

50

的で、より効果的、およびより安全（すなわち、より少ない副作用を有する）となる。

【0220】

一部の実施形態では、抑制剤成分Gは、例えば、チオアミド成分を備える自然発生アミノ酸またはアミノ酸類似体由来する、ジペプチジル成分である。

【0221】

一部の実施形態では、抑制剤成分Gは標的プロテアーゼの抑制剤であり、活性化プロテアーゼによりプロソフト抑制剤から切断される際、 $100\text{ nM}$  ( $10^{-7}\text{ M}$ ) 以下の $K_i$ で、さらにより好ましくは、 $25\text{ nM}$ 、 $10\text{ nM}$  ( $10^{-8}\text{ M}$ )、 $1\text{ nM}$  ( $10^{-9}\text{ M}$ )、または $0.1\text{ nM}$  ( $10^{-10}\text{ M}$ ) 未満の $K_i$ で、標的プロテアーゼを抑制する。一部の実施形態では、 $10^{-11}\text{ M}$ およびさらに $10^{-12}$ の $K_i$ を、主題の抑制剤成分に対し測定または推定している。

10

【0222】

一部の実施形態では、プロソフト抑制剤に対する治療係数は、抑制剤成分のみに対する治療係数よりも、少なくとも2倍、さらにより好ましくは5、10、50、または100倍大きい。

【0223】

主題のプロソフト抑制剤の多くについて、抑制剤成分それ自体に関する別の改善は、溶液、油、または固体製剤などの、薬学的調製における安定性の増大である。かかる安定性は、有効期間の上で発現することができる。一部の実施形態では、主題のプロソフト抑制剤は、少なくとも7日、およびさらにより好ましくは少なくとも20、50、100、またはさらに200日の $T_{90}$ を有する。一部の実施形態では、主題のプロソフト抑制剤は、少なくとも20日、およびさらにより好ましくは少なくとも50、100、200、またはさらに400日の $T_{50}$ を有する。一部の実施形態では、主題のプロソフト抑制剤は、少なくとも20、50、100、またはさらに200日の固体、単一、経口薬用量処方として、 $T_{90}$ を有する。一部の実施形態では、主題のプロソフト抑制剤は、少なくとも20、50、100、またはさらに200日の液体、単一薬用量としての、 $T_{90}$ を有する。

20

【0224】

プロソフト抑制剤の好ましい医薬品調製は、実質的に無発熱である。例えば、一部の実施形態では、ゲルクロット経路方法（付録Eの毒素ガイド内に述べるように、FDA限界を許容する最大と比較する限界試験）により検定されるような、主題の調製の内毒素濃度は、 $10\text{ EU/mL}$ または $\text{EU/単一薬用量処方}$ 、およびさらにより好ましくは5、1、ならびにはさらに $0.1\text{ EU/mL}$ または $\text{EU/単一薬用量処方}$ よりも少ない。

30

【0225】

一部の実施形態では、ボラス投与、経口薬用量、または吸入薬用量などの、プロソフト抑制剤の単一投与は、少なくとも4時間、およびさらにより好ましくは少なくとも8、12、またはさらに16時間の期間に対する抑制剤成分Gの治療有効量（ $\text{ED}_{50}$ 濃度）を提供するなど、持続する生体内効果を実現ができる。

【0226】

一部の実施形態では、放出抑制剤成分Gおよび特に不活性化化合物は、血清またはその他の生物学的に関連性のある流体内で、10時間よりも大きな半減期（例えば、低分子量断片への分解に関係）、およびさらにより好ましくは24、48、または120時間よりも大きな半減期を有する。

40

【0227】

本発明の処方は、経口、頬側、親、経皮、吸入、鼻腔内、経粘膜、植え込み式、または直腸内投与用に特に処方されたものを含む。一部の実施形態では、主題の抑制剤は経口的に利用可能であり、ヒトの患者への経口投与に適する、固体の薬用量処方の形態で提供することができる。一部の実施形態では、主題の抑制剤は経皮的に活性であり、外用クリームまたは懸濁液、あるいは経皮貼布の形態で提供されることができる。

【0228】

50



本発明の別の態様では、1つ以上の主題のプロソフト抑制剤、および患者への製剤の投与を記述する説明書（文字または図入り）を含む、医薬品パッケージを提供する。例にすぎないが、例示的パッケージは適切に投与され、代謝性疾患、胃腸疾患、ウイルス性疾患、炎症性疾患、糖尿病、肥満、高脂血症、外皮用または粘膜疾患、乾癬、腸の痛み、便秘、自己免疫性疾患、脳脊髄炎、補体媒介疾患、糸球体腎炎、脂肪萎縮症、組織の損傷、心身、うつ病性、および神経精神医学的疾患、HIV感染、アレルギー、炎症、関節炎、移植片拒絶、高血圧、うっ血性心不全、腫瘍、およびストレス誘発性流産の治療または予防のうち1つ以上に対する説明書を含む。

#### 【0229】

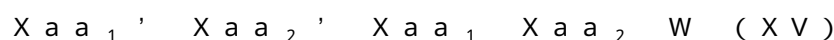
好ましくは、パッケージは、単一経口薬用量処方として提供される、1つ以上のプロソフト抑制剤を含む。

#### 【0230】

プロソフト抑制剤が1つ以上のキラル中心を含む際、一部の実施形態では、プロソフト抑制剤を、少なくとも75モル%、およびさらに好ましくは、少なくとも85、90、95、または99モル%の、そのプロソフト抑制剤のユートマー（ディストマーに関係）として提供する。

#### 【0231】

一部の実施形態では、プロソフト抑制剤は、式XV内に示されるテトラペプチジル成分であり、



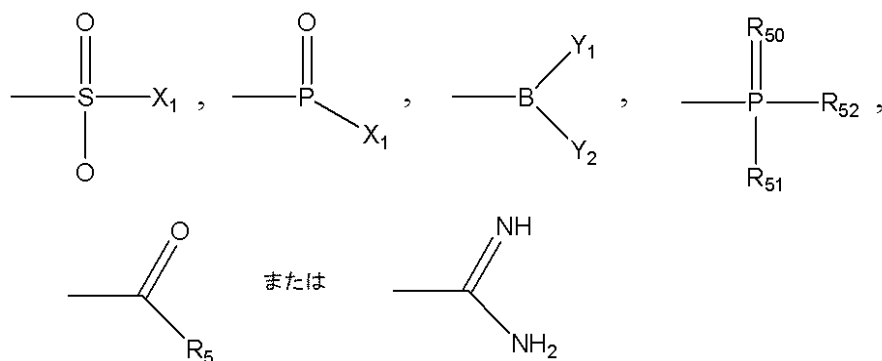
式中、

$Xaa_1'$ 、 $Xaa_2'$ 、および $Xaa_2$ は、各々独立して、自然発生アミノ酸またはその類似体を表し、

$Xaa_1$ は、自然発生アミノ酸またはその類似体であり、 $Xaa_1$ はチオキサミド基を包含し、

Wは、標的プロテアーゼの活性部位残基と反応し、例えば、 $CN$ 、 $CH=NR_5$ 、

#### 【化56】



#### 【0232】

といった、共有結合付加物を形成する官能基を表し、

$R_5$ は、各出現に対し独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $C(X_1)(X_2)X_3$ 、 $(CH_2)_m R_6$ 、 $(CH_2)_n OH$ 、 $(CH_2)_n O$ アルキル、 $(CH_2)_n O$ アルケニル、 $(CH_2)_n O$ アルキニル、 $(CH_2)_n O(CH_2)_m R_6$ 、 $(CH_2)_n SH$ 、 $(CH_2)_n S$ アルキル、 $(CH_2)_n S$ アルケニル、 $(CH_2)_n S$ アルキニル、 $(CH_2)_n S(CH_2)_m R_6$ 、 $C(O)C(O)NH_2$ 、 $OR$ 、 $C(O)C(O)OR_7$ を表し、

$R_6$ は、各出現に対し独立して、置換または非置換アリール、アラルキル、シクロアル

キル、シクロアルケニル、または複素環を表し、

$R_7$  は、各出現に対し独立して、水素、あるいは置換もしくは非置換アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環を表し、

$Y_1$  および  $Y_2$  は、独立してあるいは共に  $OH$ 、または環状誘導体を含む、ヒドロキシル基に加水分解することができる基であることができるか、 $Y_1$  および  $Y_2$  は、環構造（ピナコールまたは同様のものなど）内で 5 から 8 までの原子を有する環を介し連結され、

$R_{50}$  は、 $O$  または  $S$  を表し、

$R_{51}$  は、 $N_3$ 、 $SH_2$ 、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、または  $OR_7$  を表し、

$R_{52}$  は、水素、低級アルキル、アミン、 $OR_7$ 、または薬学的に許容される塩を表すか、あるいは  $R_{51}$  および  $R_{52}$  は付着するリン原子と共に、環構造において 5 から 8 までの原子を有する複素環式環を完成し、

$X_1$  はハロゲンを表し、

$X_2$  および  $X_3$  は各々、水素またはハロゲンを表し、

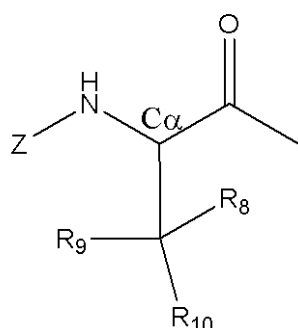
$m$  はゼロまたは 1 から 8 の範囲内の整数であり、 $n$  は 1 から 8 の範囲内の整数である。

#### 【0233】

一部の実施形態では、 $Xaa_1'$  はアミノ末端保護基を含み、

一部の実施形態では、 $Xaa_1'$  は、例えば、そのうちの 1 つも水素ではない 4 つの置換基を有する炭素の、テトラ置換炭素を有するアミノ酸類似体である。例えば、 $Xaa_1'$  は、以下の式に示されるアミノ酸類似体であることができ、

#### 【化57】



#### 【0234】

式中、

$R_8$  および  $R_9$  は、各々独立して、低級アルキルまたはハロゲンを表し、

$R_{10}$  は、低級アルキル、アリール、ヒドロキシル基、または  $(CH_2)_mCOOH$  を表し、

$Z$  は水素またはアミノ末端保護基を表し、

$m$  は 0、1、または 2 である。

#### 【0235】

一部の実施形態では、 $R_8$  および  $R_9$  は、各々独立して、低級アルキル、より好ましくはメチル、エチル、またはプロピル、およびさらにより好ましくは、メチルを表す。一部の実施形態では、 $R_{10}$  は低級アルキル、より好ましくはメチル、エチル、またはプロピル、およびさらにより好ましくはメチルを表す。その他の一部の実施形態では、 $R_{10}$  は、フェニルまたはヒドロキシフェニル（好ましくは、パラヒドロキシ）などの、アリールを表す。さらにその他の一部の実施形態では、 $R_{10}$  はヒドロキシル基を表す。一部の実施形態では、 $R_{10}$  は  $(CH_2)_mCOOH$  を表し、 $m$  は 0、1、または 2 であり、好ましくは、 $m$  は 0 または 1 である。

#### 【0236】

一部の実施形態では、 $W$  は  $B(Y_1)(Y_2)$  である。

#### 【0237】

一部の実施形態では  $R_2$  は欠損しているか、ハロゲンまたは低級アルキルを表す。

【0238】

一部の実施形態では、 $R_4$  は水素または低級アルキルを表す。

【0239】

一部の実施形態では、 $R_5$  はHまたはアルキルを表す。

【0240】

一部の実施形態では、 $Y_1$  および  $Y_2$  はOHである。

【0241】

一部の実施形態では、Wは  $B(OH)_2$  である。

【0242】

一般的には、主題のプロソフト抑制剤を、抑制剤成分の標的酵素と同一または異なる酵素によって活性化されるか否かに基づき、2つの別々の型に分割することができる。第1の型は、1型または標的活性化スマートプロテアーゼ抑制剤(TASPI)、第2の型は2型または標的指向性スマートプロテアーゼ抑制剤(TDSPI)と呼ばれるであろう。プロソフト抑制剤の両実施形態は、抑制剤成分が標的酵素から拡散するに伴い、標的酵素に対し活性構成成分の特異的送達を提供し、抑制剤活性の減弱を提供する。

【0243】

本発明のTDSPIは、標的酵素の組織または細胞の特異的抑制に対し、さらなる見込みを提示する。言い換えれば、TDSPIは、1つの所与の細胞または組織の型において、所与の酵素を抑制し、別の型では抑制しないという見込みを提示する。例えば、体の細胞全てが、プロテアソームプロテアーゼ複合体を包含する。プロテアソーム機能の抑制は、多くの実用的な治療および予防の応用を有する。しかしながら、細胞または組織型の選択的様式で、プロテアソーム活性の抑制を提供するのは困難である。本発明の一部の実施形態では、TDSPIを、選択的様式で、意図される標的細胞または組織内で発現するか、あるいは隣接して発現するプロテアーゼに対する、アドレス成分を有するプロソフト抑制剤を使用することにより、プロテアソーム抑制剤成分を送達するよう構成することができる。例えば、TDSPIを、FAPまたは前立腺特異抗原(PSA)によって活性化することができ、その結果得られる抑制剤成分Gは、プロテアソームの抑制剤である。

【0244】

TDSPIの一部の実施形態では、アドレス成分Aは、標的プロテアーゼに対し効果的な基質ではない。例えば、基質の場合、アドレス成分Aは、好ましくは、標的プロテアーゼに対する基質として、1/秒よりも少ない、およびさらに好ましくは、0.1/秒、0.001/秒、またはさらに0.0001/秒よりも少ない代謝回転数を有する。

【0245】

主題のプロソフト抑制剤の一部の実施形態は、アドレス成分は、セリンプロテアーゼ、システインプロテアーゼ、およびメタロプロテアーゼの中から選択される、活性化プロテアーゼに対する基質である。同様に、抑制剤成分は、セリンプロテアーゼ、システインプロテアーゼ、およびメタロプロテアーゼから選択される、標的プロテアーゼに対するジペプチジル抑制剤であることができる。一部の実施形態では、標的プロテアーゼは、セリンプロテアーゼである。

【0246】

本発明のプロソフト抑制剤を、ジペプチジルペプチダーゼ11(DPPXI)、ジペプチジルペプチダーゼIV(DPPIV)、ジペプチジルペプチダーゼ(DPPVII)、ジペプチジルペプチダーゼ9(DPPIX)、アミノペプチダーゼP、線維芽細胞活性化タンパク質(膜型セリンプロテアーゼ)、プロリルトリペプチジル、ペプチダーゼ、プロリルオリゴペプチダーゼ(エンドプロテイナーゼProC)、アトラクチン(可溶性ジペプチジルアミノペプチダーゼ)、アシルアミノアシルペプチダーゼ(Nアシルペプチドヒドロラーゼ、fMetアミノペプチダーゼ)、およびリソソームProXカルボキシペプチダーゼ(アンジオテンシナーゼC、プロリル、カルボキシペプチダーゼ)を含むが限定されない、標的および活性化セリンプロテアーゼと共に働くよう指定す

10

20

30

40

50

ることができる。

【0247】

本発明のプロソフト抑制剤を、膜型  $\text{Pro-X}$  カルボキシペプチダーゼ（カルボキシペプチダーゼ P）、アンジオテンシン変換酵素（ペプチジル ジペプチダーゼ A マルチペプチダーゼ）、コラゲナーゼ I（間質性コラゲナーゼ、マトリクスメタロプロテイナーゼ 1、MMP 1、Mco1 A）、ADAM10（セクレターゼ、ミエリン関連ディスインテグリンメタロプロテイナーゼ）、ネプリライシン（アトリオペプチダーゼ、CALLA、CD10、エンドペプチダーゼ 24.1.1、エンケファリナーゼ）、マクロファージエラスターゼ（メタロエラスターゼ、マトリクスメタロプロテイナーゼ 12、MMP 12）、マトリリシン（マトリクスメタロプロテイナーゼ 7、MMP 7）、およびニユーロリシン（エンドペプチダーゼ 24.1.6、ミクロソームエンドペプチダーゼ、抗ミトコンドリアオリゴペプチダーゼ）を含む、標的および活性化メタロプロテアーゼと共に働くよう指定することができる。

10

【0248】

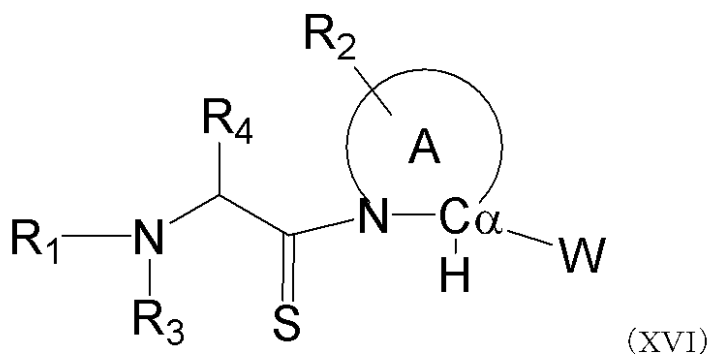
一部の実施形態では、活性化プロテアーゼは、DPP IV、DPP II、プロリルオリゴペプチダーゼ（PO）、線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）、およびプロリルカルボキシペプチダーゼから成る群から選択されるような、プロリル後切断プロテアーゼである。プロリル後切断プロテアーゼがエンドペプチダーゼである、一部の実施形態では、Aのアミノ末端をアミノ末端保護基、好ましくは、メチル基などの低級アルキルで遮断する。

20

【0249】

一部の実施形態では、主題の化合物は式 XVI によって示され、

【化58】



30

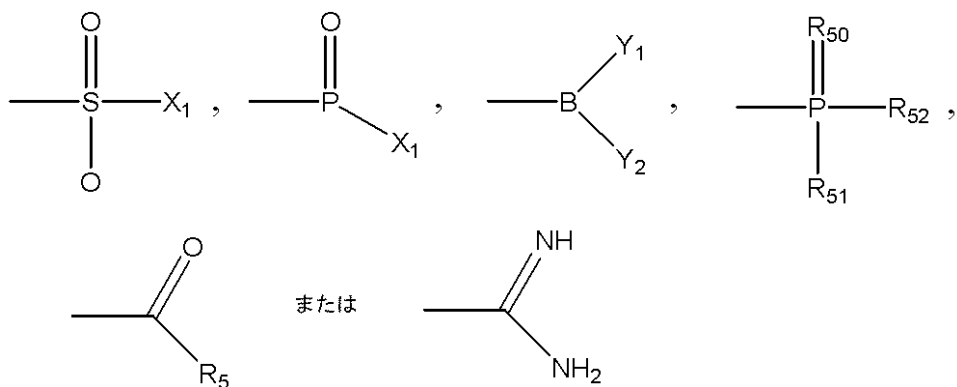
【0250】

式中、

Aは、NおよびC 炭素を含む4～8員の複素環を表し、

Wは、標的プロテアーゼの活性部位残基と反応し、例えば、 $\text{CN}$ 、 $\text{CH}=\text{NR}_5$ 、

## 【化 5 9】



10

## 【 0 2 5 1】

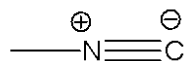
といった、共有結合付加物を形成する官能基を表し、

$R_1$  は、活性化酵素に対する基質である、C末端結合ペプチドまたはペプチド類似体を表し、

$R_2$  は欠損しているか、または環 A への 1 つ以上の置換基を表し、その各々が独立してハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル（カルボキシル、エステル、ギ酸、ケトンなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、チオホルメートなど）、アミノ、アシルアミノ、アミド、ニトロ、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、 $(CH_2)_m R_7$ 、 $(CH_2)_m OH$ 、 $(CH_2)_m O$  低級アルキル、 $(CH_2)_m O$  低級アルケニル、 $(CH_2)_n O (CH_2)_m R_7$ 、 $(CH_2)_m SH$ 、 $(CH_2)_m S$  低級アルキル、 $(CH_2)_m S$  低級アルケニルまたは  $(CH_2)_n S (CH_2)_m R_7$ 、アジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、

20

## 【化 6 0】

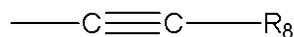


30

## 【 0 2 5 2】

あるいは

## 【化 6 1】



## 【 0 2 5 3】

であり、

$R_3$  は水素、または低級アルキルなどの、それが付着する窒素の電子対を共役しない置換基を表し、

40

$R_4$  は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、またはアラルキルを表し、

$R_5$  は H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $C(X_1)(X_2)X_3$ 、 $(CH_2)_m R_6$ 、 $(CH_2)_n OH$ 、 $(CH_2)_n O$  アルキル、 $(CH_2)_n O$  アルケニル、 $(CH_2)_n O$  アルキニル、 $(CH_2)_n O (CH_2)_m R_6$ 、 $(CH_2)_n SH$ 、 $(CH_2)_n S$  アルキル、 $(CH_2)_n S$  アルケニル、 $(CH_2)_n S$  アルキニル、 $(CH_2)_n S (CH_2)_m R_6$ 、 $C(O)C(O)NH_2$ 、または  $C(O)C(O)OR_7$  を表し、

$R_6$  は各出現に対し独立して、置換あるいは非置換アリール、アラルキル、シクロアル

50

キル、シクロアルケニル、または複素環を表し、

$R_7$  は各出現に対し独立して、水素、あるいは置換もしくは非置換アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環を表し、

$R_8$  は水素、 $CH_3$ 、または  $(CH_2)_n CH_3$  を表し、

$Y_1$  および  $Y_2$  は、独立してあるいは共に  $OH$ 、または環状誘導体を含む、ヒドロキシ基に加水分解することができる基であることができるか、 $Y_1$  および  $Y_2$  は、環構造（ピナコールまたは同様のものなど）内で 5 から 8 までの原子を有する環を介し連結され、

$R_{50}$  は  $O$  または  $S$  を表し、

$R_{51}$  は  $N_3$ 、 $SH_2$ 、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、または  $OR_7$  を表し、

$R_{52}$  は水素、低級アルキル、アミン、 $OR_7$ 、または薬学的に許容される塩を表すか、あるいは  $R_{51}$  および  $R_{52}$  は付着するリン原子と共に、環構造内に 5 から 8 までの原子を有する複素環式環を完成し、

$X_1$  はハロゲンを表し、

$X_2$  および  $X_3$  は各々水素またはハロゲンを表し、

$m$  はゼロまたは 1 から 8 の範囲内の整数であり、 $N$  は 1 から 8 の範囲内の整数である。

【0254】

一部の実施形態では、 $R_2$  は欠損しているか、小さな疎水基を表す。

【0255】

一部の実施形態では、 $A$  は、 $N$  および  $C$  炭素を含む、5 員の複素環を表す。

【0256】

一部の実施形態では、 $W$  は  $B(Y_1)(Y_2)$  である。

【0257】

一部の実施形態では、 $R_2$  は欠損しているか、ハロゲンまたは低級アルキルを表す。

【0258】

一部の実施形態では、 $R_4$  は水素または低級アルキルを表す。

【0259】

一部の実施形態では、 $R_5$  は  $H$  またはアルキルを表す。

【0260】

一部の実施形態では、 $Y_1$  および  $Y_2$  は  $OH$  である。

【0261】

一部の実施形態では、 $W$  は  $B(OH)_2$  である。

【0262】

一部の実施形態では、 $W$  は  $B(OH)_2$  であり、 $A$  は、 $N$  および  $C$  炭素を含む、5 員の複素環を表す。

【0263】

一部の実施形態では、 $W$  は  $B(OH)_2$  であり、 $A$  は、 $N$  および  $C$  炭素を含む、5 員の複素環を表し、 $R_2$  は欠損しているか、ハロゲンまたは低級アルキルを表す。

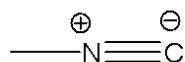
【0264】

一部の実施形態では、 $W$  は  $B(OH)_2$  であり、 $A$  は、 $N$  および  $C$  炭素を含む、5 員の複素環を表し、 $R_2$  は欠損しているか、ハロゲンまたは低級アルキルを表し、 $R_4$  は水素または低級アルキルを表す。

【0265】

その他の実施形態では、 $W$  は  $B(OH)_2$  であり、 $A$  は  $N$  および  $C$  炭素を含む、5 員の複素環を表し、 $R_4$  は水素または低級アルキルを表し、 $R_2$  はアジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、

【化62】



【0266】

10

20

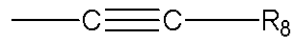
30

40

50

または

【化 6 3】

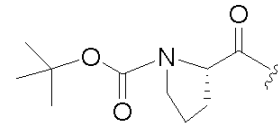
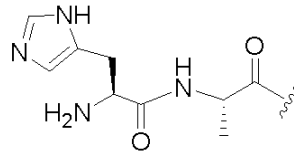
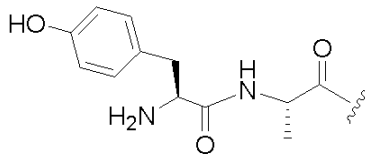
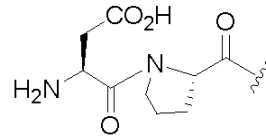
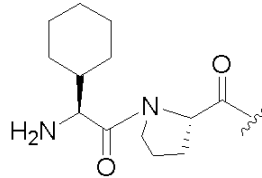
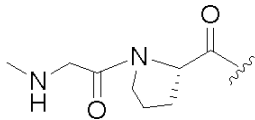
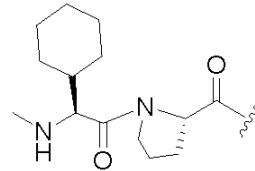
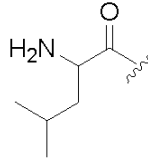
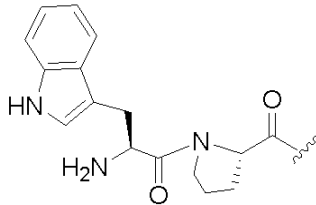


【 0 2 6 7 】

であり、

一部の実施形態では、 $R_1$  は以下のうちの 1 つである。

【化 6 4】



【 0 2 6 8 】

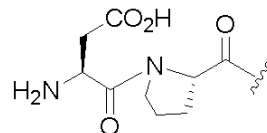
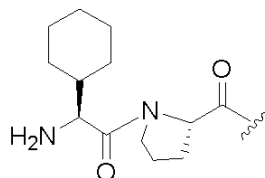
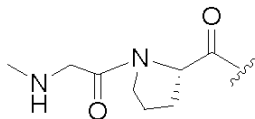
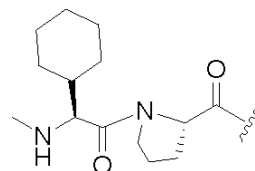
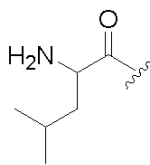
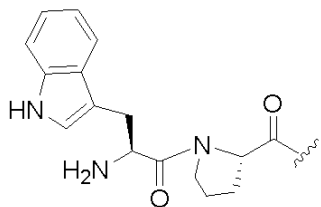
一部の実施形態では、 $W$  は  $B(OH)_2$  であり、 $A$  は、 $N$  および  $C$  炭素を含む、5 員の複素環を表し、 $R_2$  は欠損しているか、ハロゲンまたは低級アルキルを表し、 $R_1$  は

10

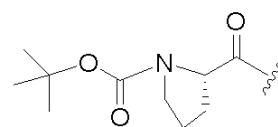
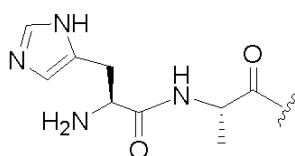
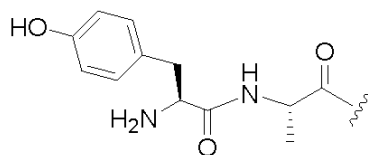
20

30

## 【化 6 5】



10

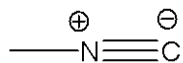


20

## 【 0 2 6 9】

その他の実施形態では、Wは  $B(OH)_2$  であり、Aは、NおよびC 炭素を含む、5 員の複素環を表し、 $R_4$  は水素または低級アルキルを表し、 $R_2$  はアジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、

## 【化 6 6】

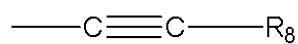


## 【 0 2 7 0】

または

30

## 【化 6 7】

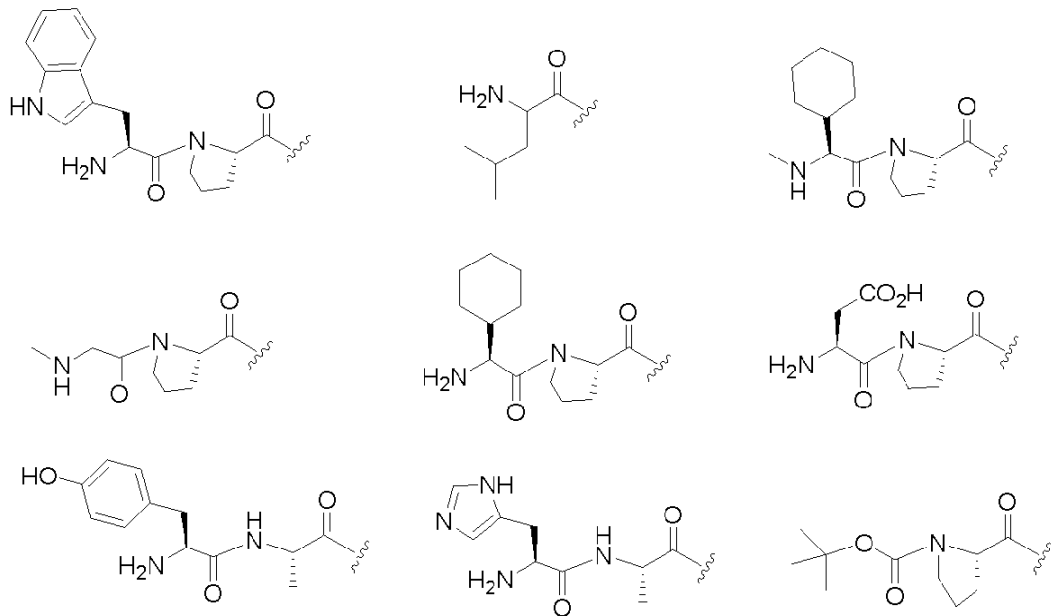


## 【 0 2 7 1】

であり、 $R_1$  は以下のうちの 1 つである。



## 【化 6 8】

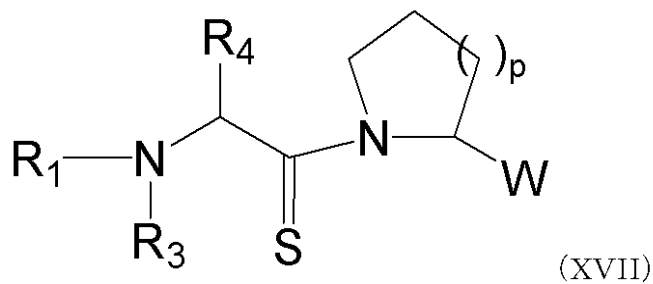


10

## 【 0 2 7 2】

一部の実施形態では、化合物は式 X V I I で示され、

## 【化 6 9】



30

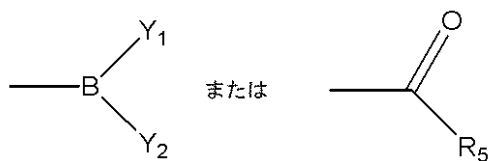
## 【 0 2 7 3】

式中、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、およびWは上記に記載され、 $p$ は1から3までの整数である。  
 一部の実施形態では、 $p$ は1であり、 $R_3$ は各出現において水素である。

## 【 0 2 7 4】

上記化合物構造の一部の実施形態では、Wは、

## 【化 7 0】



40

## 【 0 2 7 5】

上記化合物構造の一部の実施形態では、 $R_5$ は水素または  $C(X_1)(X_2)X_3$  であり、 $X_1$ はフッ素であり、 $X_2$ および $X_3$ は、ハロゲンの場合は、フッ素でもある。

## 【 0 2 7 6】

50

上記化合物構造の一部の実施形態では、 $R_4$  は低級アルキルである。上記化合物構造の一部の実施形態では、 $R_4$  は、Gly、Ala、Val、Ser、Thr、Ile、およびLeuから選択されるアミノ酸残基の側鎖を表す。

【0277】

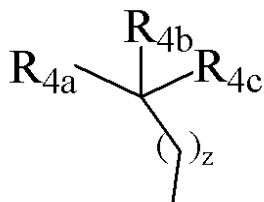
上記化合物構造の一部の実施形態では、 $R_1$  は、ポストプロリン切断酵素に対する基質である、ペプチジル成分である。

【0278】

主題のプロソフト抑制剤構造XVIおよびXVIIの、一部の実施形態では、 $R_4$  は以下の式で表されるアミノ酸残基の側鎖を表し、

【化71】

10



【0279】

式中、

20

$R_{4a}$  および  $R_{4b}$  は、その両方が水素であるか、両方が水素でないことを踏まえ、各々独立して、水素、低級アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシル、カルボキシル、カルボキサミド、カルボニル、またはシアノを表し、

$R_{4c}$  は、ハロゲン、アミン、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、アリール、ヘテロアリール、アルコキシル、カルボキシル、カルボキサミド、カルボニル、またはシアノを表し、

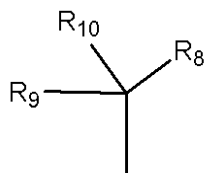
$z$  は、ゼロまたは1から3までの範囲の整数である。

【0280】

構造XIVおよびXVの一部の実施形態では、 $R_4$  は、以下の式で表されるアミノ酸残基の側鎖を表し、

30

【化72】



【0281】

40

式中、 $R_8$  および  $R_9$  は、各々独立して、低級アルキルまたはハロゲンを表し、 $R_{10}$  は、低級アルキル、アリール、ヒドロキシル基、または  $(CH_2)_mCOOH$  を表す。一部の実施形態では、 $R_8$  および  $R_9$  は、各々独立して、低級アルキル、より好ましくはメチル、エチル、またはプロピル、およびさらにより好ましくは、メチルを表す。一部の実施形態では、 $R_{10}$  は低級アルキル、より好ましくはメチル、エチル、またはプロピル、およびさらにより好ましくはメチルを表す。その他の一部の実施形態では、 $R_{10}$  は、フェニルまたはヒドロキシフェニル（好ましくは、パラ ヒドロキシ）などの、アリールを表す。さらにその他の一部の実施形態では、 $R_{10}$  はヒドロキシル基を表す。一部の実施形態では、 $R_{10}$  は  $(CH_2)_mCOOH$  を表し、 $m$  は0、1、または2であり、好ましくは、 $m$  は0または1である。

50

## 【 0 2 8 2 】

一部の実施形態では、プロソフト抑制剤は、1つのプロテアーゼによって活性化され、異なるプロテアーゼを抑制する。例えば、プロソフト抑制剤は、FAPによって活性化することができ、その結果生じる抑制剤Gは、プロテアソームに対し選択的である。上記化合物構造の一部の実施形態では、 $R_1$ は標的プロテアーゼに対し効果的な基質ではない。例えば、基質として、 $R_1$ は、好ましくは、標的プロテアーゼに対する基質として、1/秒よりも少ない、およびさらに好ましくは、0.1/秒、0.001/秒、またはさらに0.0001/秒よりも少ない代謝回転数を有する。

## 【 0 2 8 3 】

一部の実施形態では、Aは2つから5つのアミノ酸残基のペプチジル成分、またはその等価物である。一部の実施形態では、Aは、例えば、自然発生アミノ酸またはその類似体由来する、ジペプチジル成分である。

10

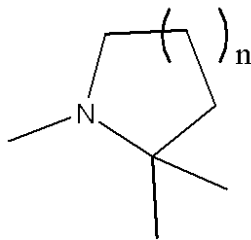
## 【 0 2 8 4 】

一部の実施形態では、ペプチジル成分Aの基幹は、AをGと結ぶ結合を除き、ペプチド結合の1つ以上の非加水分解性類似体を含むことができる。

## 【 0 2 8 5 】

一部の実施形態では、Aは、

## 【 化 7 3 】



20

## 【 0 2 8 6 】

によって表される。

## 【 0 2 8 7 】

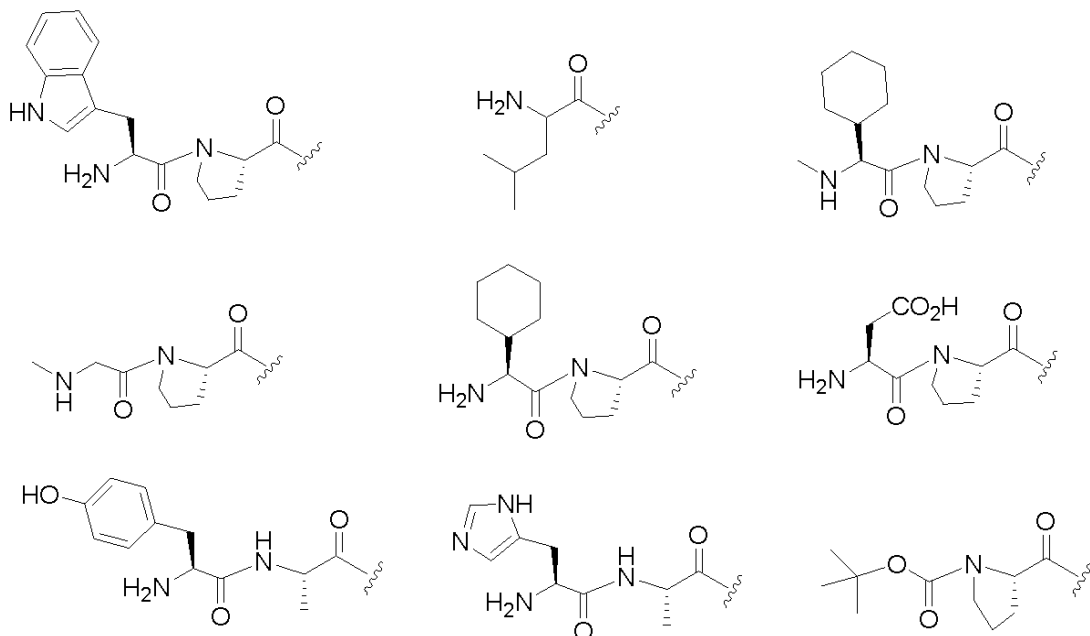
本発明の一部の実施形態では、上記A～Gの式によって示される化合物は、は、選択される標的酵素、またはその他の酵素を感知できる程度まで、抑制することがない。本発明の一部の実施形態では、プロソフト抑制剤はそれ自体不活性であるが、R～A基を取り除き、酵素抑制性成分Gを遊離する際、体内で活性化する。

30

## 【 0 2 8 8 】

一部の実施形態では、本発明は上述の化合物に関し、 $R_1$ は以下のうちの1つである。

## 【化 7 4】



10

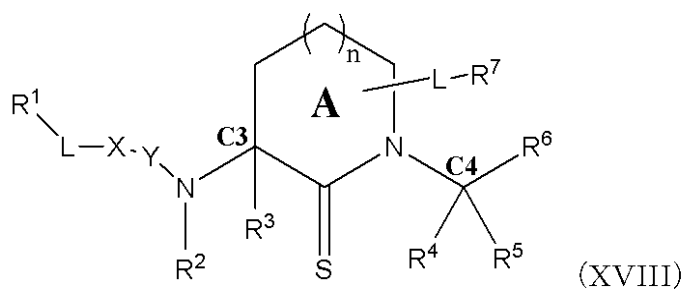
20

## 【 0 2 8 9】

## 実施形態 D

本発明の方法に使用する化合物の典型的クラスは、式 X V I I I によって示されるか、

## 【化 7 5】



30

## 【 0 2 9 0】

または、その薬学的に許容される塩であって、式中、

R<sup>1</sup> は、H、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、シアノ、スルホニルアミノ、アシルオキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、または 1 つから 8 つのアミノ酸残基のポリペプチド鎖を表し、

40

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、各々独立して、H、低級アルキル、およびアラルキルを表すか、または R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が付着する原子と共に、4 から 6 員の複素環式環を形成し、

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、各々独立して H、ハロゲン、またはアルキルを表すか、あるいは R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が付着する炭素と共に、3 から 6 員の炭素環状または複素環式環を形成し、

R<sup>6</sup> は、標的プロテアーゼの活性部位残基と反応し、共有結合付加物を形成する官能基を表し、

R<sup>7</sup> は欠損しているか、あるいは環 A 上の 1 つ以上の置換基を表し、各々が独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシル、オキシ、エーテル、チオエーテル、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、アミノ、アミド、シアノ、ニトロ、アジド、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアシル、シアノ、スルフェート、

50

スルホネート、スルホニル、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、アルコキシカルボニル、アシルオキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、または1つから8つのアミノ酸残基のポリペプチド鎖から選択され、

$R^8$  は、H、アリール、アルキル、アラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、または1つから8つのアミノ酸残基のポリペプチド鎖を表し、

L は欠損しているか、あるいはアルキル、アルケニル、アルキニル、 $(CH_2)_mO$ 、 $(CH_2)_m$ 、 $(CH_2)_mNR_2(CH_2)_m$ 、または $(CH_2)_mS(CH_2)_m$ を表し、

X は欠損しているか、あるいは  $N(R^8)$ 、O、または S を表し、

Y は欠損しているか、あるいは  $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、または  $SO_2$  を表し、

m は各出現に対し独立して、0 から 10 までの整数であり、

n は 0 から 3 までの整数、好ましくは 0 または 1 である。

#### 【0291】

一部の実施形態では、 $R^1$  は H または低級アルキルを表し、 $R^2$  および  $R^3$  は、各々独立して、H、低級アルキル、およびアラルキルを表すか、または  $R^2$  および  $R^3$  が付着する原子と共に、5 員の複素環式環を形成し、 $R^4$  は H または低級アルキルを表し、 $R^5$  は H を表す。

#### 【0292】

さらなる一部の実施形態では、C3 および C4 の立体化学的命名は、それぞれ R および S である。

#### 【0293】

一部のその他実施形態では、 $R^6$  は、シアノ、ボロン酸、 $SO_2Z^1$ 、 $P(=O)Z^1$ 、 $P(=R^9)R^{10}R^{11}$ 、 $C(=NH)NH_2$ 、 $CH=NR^{12}$ 、または  $C(=O)R^{12}$  を表し、式中、

$R^9$  は O または S を表し、

$R^{10}$  は  $N_3$ 、 $SH_2$ 、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、または  $OLR^{13}$  を表し、

$R^{11}$  は低級アルキル、アミノ、 $OLR^{13}$ 、またはそれらの薬学的に許容される塩を表し、あるいは、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  は付着するリンと共に、5 から 8 員の複素環式環を形成するか、

$R^{12}$  は H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $(CH_2)_pR^{13}$ 、 $(CH_2)_qOH$ 、 $(CH_2)_qO$  アルキル、 $(CH_2)_qO$  アルケニル、 $(CH_2)_qO$  アルキニル、 $(CH_2)_qO(CH_2)_pR^{13}$ 、 $(CH_2)_qSH$ 、 $(CH_2)_qS$  アルキル、 $(CH_2)_qS$  アルケニル、 $(CH_2)_qS$  アルキニル、 $(CH_2)_qS(CH_2)_pR^{13}$ 、 $C(O)C(O)NH_2$ 、 $C(O)C(O)OR^{14}$ 、O または  $C(Z^1)(Z^2)(Z^3)$  を表し、

$R^{13}$  は H、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクリルを表し、

$R^{14}$  は H、アルキル、アルケニル、または  $LR^{13}$  を表し、

$Z^1$  はハロゲンを表し、

$Z^2$  および  $Z^3$  は独立して、H またはハロゲンを表し、

p は各出現に対し独立して、0 から 8 までの整数であり、

q は各出現に対し独立して、1 から 8 までの整数である。

#### 【0294】

別の実施形態では、 $R^6$  は  $CN$ 、 $CHO$ 、または  $C(=O)C(Z^1)(Z^2)(Z^3)$  を表し、 $Z^1$  はハロゲンを表し、 $Z^2$  および  $Z^3$  は H またはハロゲンを表す。一部のかかる実施形態では、 $R^6$  は  $C(=O)C(Z^1)(Z^2)(Z^3)$  を表し、 $Z^1$  はフッ素を表し、 $Z^2$  および  $Z^3$  は H またはフッ素を表す。

## 【 0 2 9 5 】

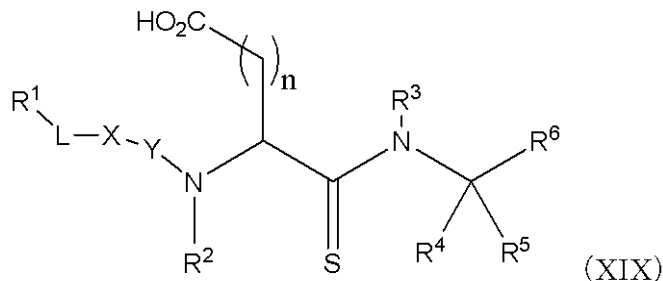
一部の実施形態では、 $R^6$  は  $B(Y^1)(Y^2)$  によって表される基であり、 $Y^1$  および  $Y^2$  は独立して  $OH$ 、または  $OH$  に加水分解可能な基（すなわち、ボロン酸を形成する）であるか、あるいは付着するボロン原子と共に、ボロン酸に加水分解可能な 5 から 8 員の環を形成する。

## 【 0 2 9 6 】

実施形態 E

本発明の方法に使用する化合物の典型的クラスは、式  $XIX$  によって示され、

## 【 化 7 6 】



10

## 【 0 2 9 7 】

式中、

20

$R^1$  は、 $H$ 、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、シアノ、スルホニルアミノ、アシルオキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、または 1 つから 8 つのアミノ酸残基のポリペプチド鎖を表し、

$R^2$  は  $H$ 、低級アルキル、またはアラルキルを表し、

$R^3$  および  $R^4$  は、各々独立して  $H$ 、ハロゲン、またはアルキルを表すか、あるいは  $R^3$  および  $R^4$  が付着する原子と共に、3 から 6 員の複素環式環を形成し、

$R^5$  は  $H$ 、ハロゲン、低級アルキル、またはアラルキルを表し、

$R^6$  は、標的プロテアーゼの活性部位残基と反応し、共有結合付加物を形成する官能基を表し、

30

$R^7$  は、 $H$ 、アリール、アルキル、アラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、または 1 つから 8 つのアミノ酸残基のポリペプチド鎖を表し、

$L$  は欠損しているか、あるいはアルキル、アルケニル、アルキニル、 $(CH_2)_mO$ 、 $(CH_2)_m$ 、 $(CH_2)_mNR_2$ 、 $(CH_2)_mS$ 、および  $(CH_2)_mS(CH_2)_m$  を表し、

$X$  は欠損しているか、あるいは  $N(R^7)$ 、 $O$ 、または  $S$  を表し、

$Y$  は欠損しているか、あるいは  $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、または  $SO_2$  を表し、

$m$  は各出現に対し独立して、0 から 10 までの整数であり、

40

$n$  は 1 から 6 までの整数である。

## 【 0 2 9 8 】

一部の実施形態では、 $R^1$  は  $H$  または低級アルキルを表し、 $R^3$  および  $R^4$  は付着する原子と共に 5 員の環を形成し、 $n$  は 2 である。

## 【 0 2 9 9 】

その他の一部の実施形態では、 $R^1$  は  $H$  または低級アルキルを表し、 $R^3$  は  $H$  を表し、 $R^4$  は  $H$  または低級アルキルを表し、 $R^5$  は  $H$  を表し、 $n$  は 2 である。

## 【 0 3 0 0 】

一部の実施形態では、 $R^1$  は 2 つから 8 つのアミノ酸残基のポリペプチド鎖であり、プロリンは直接付着する残基である。最も好ましい  $R^1$  は、2 つのアミノ酸残基のポリペ

50

チド鎖である。

【0301】

一部の上記実施形態では、 $R^6$  は、シアノ、ボロン酸、 $SO_2Z^1$ 、 $P(=O)Z^1$ 、 $P(=R^8)R^9R^{10}$ 、 $C(=NH)NH_2$ 、 $CH=NR^{11}$ 、および  $C(=O)R^{11}$  を表し、式中、

$R^8$  はOまたはSを表し、

$R^9$  は $N_3$ 、 $SH_2$ 、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、および $OLR^{12}$ を表し、

$R^{10}$  は低級アルキル、アミノ、 $OLR^{12}$ 、またはそれらの薬学的に許容される塩を表すか、あるいは、

$R^9$  および  $R^{10}$  は付着するリンと共に、5 から 8 員の複素環式環を形成し、

$R^{11}$  はH、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $(CH_2)_pR^{12}$ 、 $(CH_2)_qOH$ 、 $(CH_2)_qO$  アルキル、 $(CH_2)_qO$  アルケニル、 $(CH_2)_qO$  アルキニル、 $(CH_2)_qO(CH_2)_pR^{12}$ 、 $(CH_2)_qSH$ 、 $(CH_2)_qS$  アルキル、 $(CH_2)_qS$  アルケニル、 $(CH_2)_qS$  アルキニル、 $(CH_2)_qS(CH_2)_pR^{12}$ 、 $C(O)C(O)NH_2$ 、 $C(O)C(O)OR^{13}$ 、または  $C(Z^1)(Z^2)(Z^3)$  を表し、

$R^{12}$  はH、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびヘテロシクリルを表し、

$R^{13}$  はH、アルキル、アルケニル、および $LR^{12}$ を表し、

$Z^1$  はハロゲンを表し、

$Z^2$  および  $Z^3$  は独立して、Hまたはハロゲンを表し、

p は各出現に対し独立して、0 から 8 までの整数であり、

q は各出現に対し独立して、1 から 8 までの整数である。

【0302】

別の実施形態では、 $R^6$  はCN、CHO、または $C(=O)C(Z^1)(Z^2)(Z^3)$ を表し、 $Z^1$  はハロゲンを表し、 $Z^2$  および  $Z^3$  はHまたはハロゲンを表す。一部のかかる実施形態では、 $R^6$  は $C(=O)C(Z^1)(Z^2)(Z^3)$ を表し、 $Z^1$  はフッ素を表し、 $Z^2$  および  $Z^3$  はHまたはフッ素を表す。

【0303】

一部の実施形態では、 $R^6$  は基、 $B(Y^1)(Y^2)$ を表し、 $Y^1$  および  $Y^2$  は独立してOH、またはOHに加水分解可能な基（すなわち、それによりボロン酸を形成する）であるか、あるいは付着するボロン原子と共に、ボロン酸に加水分解可能な5 から 8 員の環を形成する。

【0304】

一部の実施形態では、 $R^3$  および  $R^4$  は付着する原子と共に、ヒドロキシル、低級アルキル（例えば、メチル）、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルコキシ、低級ヒドロキシアルキル（例えば、ヒドロキシメチル）、および低級アルコキシアルキルから選択される1つ以上の基で置換される、5 員の環を形成する。

【0305】

さらに一部の実施形態では、置換基は低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。より好ましいかかる実施形態では、置換基は環の5 位置に置かれる。

【0306】

さらに一部のその他の実施形態では、置換基は、好ましくは環の4 位置に置かれる、ヒドロキシルである。

【0307】

一部の実施形態では、 $R^3$  および  $R^4$  を包含する5 員の環上の置換基は、低級アルキル（例えば、メチル）、ヒドロキシル、低級ヒドロキシアルキル（例えば、ヒドロキシメチル）、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。一部の好ましいかかる

10

20

30

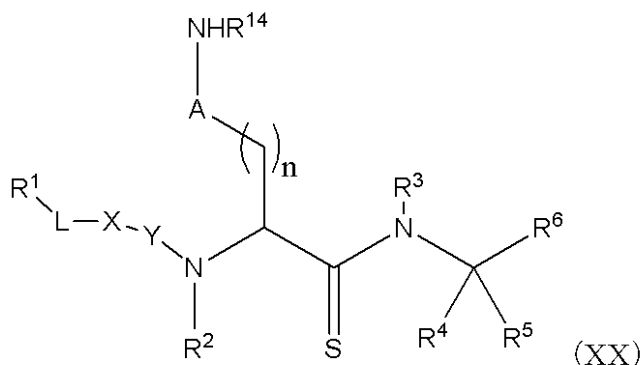
40

50

実施形態では、置換基は、 $R^6$  に対しシスの立体化学的關係的を有する。かかる立体化学的關係は、真上で述べたような、5員の環の4または5位置の置換基を有する化合物に対し、特に有利である。

【0308】

本発明の一部の実施形態では、主題化合物は、式 XX で表わされる構造、  
【化77】



10

【0309】

または、その薬学的に許容される塩を有し、式中、

20

$R^1$  は、H、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、シアノ、スルホニルアミノ、アシルオキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、または1つから8つのアミノ酸残基のポリペプチド鎖を表し、

$R^2$  はH、低級アルキル、またはアラルキルを表し、

$R^3$  および  $R^4$  は、各々独立してH、ハロゲン、またはアルキルを表すか、あるいは  $R^3$  および  $R^4$  が付着する炭素と共に、3から6員の複素環式環を形成し、

$R^5$  はH、ハロゲン、低級アルキル、またはアラルキル、望ましくは、Hまたは低級アルキルを表し、

$R^6$  は、標的プロテアーゼの活性部位残基と反応し、共有結合付加物を形成する官能基を表し、

30

$R^7$  は、H、アリール、アルキル、アラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、または1つから8つのアミノ酸残基のポリペプチド鎖を表し、

$R^{14}$  はH、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アラルキル、望ましくは、Hを表し、

Aは欠損しているか、あるいは  $NHC(=NH)$  を表し、または、それが付着している窒素と共にふく複素環式環を形成し、

Lは欠損しているか、あるいはアルキル、アルケニル、アルキニル、 $(CH_2)_mO(CH_2)_m$ 、 $(CH_2)_mNR_2(CH_2)_m$ 、および  $(CH_2)_mS(CH_2)_m$  を表し、

40

Xは欠損しているか、あるいは  $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、または  $-S-$  を表し、

Yは欠損しているか、あるいは  $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、または  $-SO_2-$  を表し、

mは各出現に対し独立して、0から10までの整数であり、

nは1から6までの整数である。

【0310】

一部の実施形態では、 $R^1$  はHまたは低級アルキルを表し、 $R^3$  および  $R^4$  は付着する原子と共に5員の環を形成し、nは1から4までの整数である。

【0311】

50



一部の実施形態では、Aは欠損し、nは4である。他の一部の実施形態では、 $R^{14}$ はH、Aは $-NHC(=NH)-$ であり、nは3である。

#### 【0312】

一部の実施形態では、Aと $R^{14}$ は、それが付着する窒素と共に、イミダゾール環を形成し、nは1である。

#### 【0313】

一部の上記実施形態では、 $R^6$ は、ボロン酸、 $CN$ 、 $SO_2Z^1$ 、 $P(=O)Z^1$ 、 $P(=R^8)R^9R^{10}$ 、 $C(=NH)NH_2$ 、 $CH=NR^{11}$ 、および $C(=O)R^{11}$ を表し、式中、

$R^8$ はOまたはSであり、

$R^9$ は $N_3$ 、 $SH_2$ 、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、または $OLR^{12}$ を表し、

$R^{10}$ は低級アルキル、アミノ、 $OLR^{12}$ 、またはそれらの薬学的に許容される塩を表すか、あるいは、

$R^9$ および $R^{10}$ は付着するリンと共に、5から8員の複素環式環を形成し、

$R^{11}$ はH、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $NH_2$ 、 $(CH_2)_pR^{12}$ 、 $(CH_2)_qOH$ 、 $(CH_2)_qO$ アルキル、 $(CH_2)_qO$ アルケニル、 $(CH_2)_qO$ アルキニル、 $(CH_2)_qO(CH_2)_pR^{12}$ 、 $(CH_2)_qSH$ 、 $(CH_2)_qS$ アルキル、 $(CH_2)_qS$ アルケニル、 $(CH_2)_qS$ アルキニル、 $(CH_2)_qS(CH_2)_pR^{12}$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)OR^{13}$ 、または $C(Z^1)(Z^2)(Z^3)$ を表し、

$R^{12}$ はH、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびヘテロシクリルを表し、

$R^{13}$ はH、アルキル、アルケニル、あるいは $LR^{12}$ を表し、

$Z^1$ はハロゲンを表し、

$Z^2$ および $Z^3$ は独立して、Hまたはハロゲンを表し、

pは各出現に対し独立して、0から8までの整数であり、

qは各出現に対し独立して、1から8までの整数である。

#### 【0314】

一部の実施形態では、 $R^6$ は $CN$ 、 $CHO$ 、または $C(=O)C(Z^1)(Z^2)(Z^3)$ を表し、 $Z^1$ はハロゲンを表し、 $Z^2$ および $Z^3$ はHまたはハロゲンを表す。一部の実施形態では、 $R^6$ は $C(=O)C(Z^1)(Z^2)(Z^3)$ を表し、 $Z^1$ はフッ素を表し、 $Z^2$ および $Z^3$ はHまたはフッ素を表す。

#### 【0315】

一部の実施形態では、 $R^6$ は基、 $-B(Y^1)(Y^2)$ を表し、 $Y^1$ および $Y^2$ は独立してOH、またはOHに加水分解可能な基であるか、あるいは付着するボロン原子と共に、ボロン酸に加水分解可能な5から8員の環を形成する。

#### 【0316】

一部の実施形態では、 $R^3$ および $R^4$ は付着する原子と共に、ヒドロキシル、低級アルキル（例えば、メチル）、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルコキシ、低級ヒドロキシアルキル（例えば、ヒドロキシメチル）、および低級アルコキシアルキルから選択される1つ以上の基で置換される、5員の環を形成する。

#### 【0317】

さらに一部の実施形態では、置換基は低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。より好ましいかかる実施形態では、置換基は環の5位置に置かれる。

#### 【0318】

さらに一部の他の実施形態では、置換基は、好ましくは環の4位置に置かれる、ヒドロキシルである。

#### 【0319】

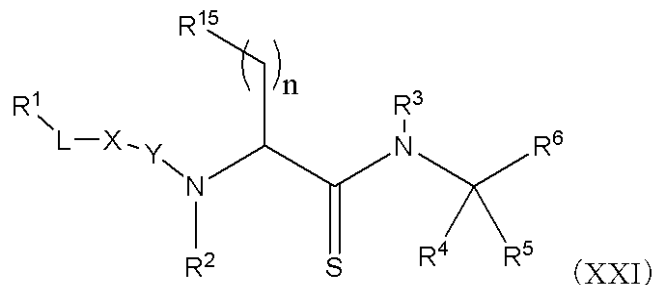
一部の実施形態では、 $R^3$ および $R^4$ を包含する5員の環上の置換基は、低級アルキル

(例えば、メチル)、ヒドロキシル、低級ヒドロキシアルキル(例えば、ヒドロキシメチル)、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。一部の好ましいかかる実施形態では、置換基は、 $R^6$  に対しシスの立体化学的關係的を有する。かかる立体化学的關係は、真上で述べたような、5員の環の4または5位置の置換基を有する化合物に対し、特に有利である。

# 【0320】

本発明の一部の実施形態では、主題化合物は、式XXIで表わされる構造、

# 【化78】



10

# 【0321】

または、その薬学的に許容される塩を有し、式中、

$R^1$  は、H、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、シアノ、スルホニルアミノ、アシルオキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、または1つから8つのアミノ酸残基のポリペプチド鎖を表し、

$R^2$  はH、低級アルキル、またはアラルキルを表し、

$R^3$  および  $R^4$  は、各々独立してH、ハロゲン、またはアルキルを表すか、あるいは  $R^3$  および  $R^4$  が付着する炭素と共に、3から6員の複素環式環を形成し、

$R^5$  はH、ハロゲン、低級アルキル、またはアラルキル、望ましくは、Hまたは低級アルキルを表し、

$R^6$  は、標的プロテアーゼの活性部位残基と反応し、共有結合付加物を形成する官能基を表し、

$R^7$  は、H、アリール、アルキル、アラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、または1つから8つのアミノ酸残基のポリペプチド鎖を表し、

$R^{1-5}$  は生理的pHにおいて、陽、あるいは陰電荷を有する官能基であって、望ましくは、アミンまたはカルボン酸であり、

Lは欠損しているか、あるいはアルキル、アルケニル、アルキニル、 $(CH_2)_mO(CH_2)_m$ 、 $(CH_2)_mNR_2(CH_2)_m$ 、および  $(CH_2)_mS(CH_2)_m$  を表し、

Xは欠損しているか、あるいは  $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、または  $-S-$  を表し、

Yは欠損しているか、あるいは  $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、または  $-SO_2-$  を表し、

mは各出現に対し独立して、0から10までの整数であり、

nは1から6までの整数である。

# 【0322】

一部の実施形態では、 $R^1$  はHまたは低級アルキルを表し、 $R^3$  はH、および  $R^4$  は低級アルキルであるか、または、 $R^3$  および  $R^4$  は付着する原子と共に5員の環を形成し、nは1から4までの整数である。

# 【0323】

一部の実施形態では、nは1から4までの整数であり、 $R^{1-5}$  は生理的pHにおいて、

50

陽、あるいは陰電荷を有する官能基である。さらに一部の実施形態では、 $n$  は 1 から 4 までの整数であり、 $R^{15}$  はアミン、カルボン酸、またはグアニジン官能基からなる群から選択される。

#### 【0324】

一部の上記実施形態では、 $R^6$  は、ボロン酸、 $CN$ 、 $SO_2Z^1$ 、 $P(=O)Z^1$ 、 $P(=R^8)R^9R^{10}$ 、 $C(=NH)NH_2$ 、 $CH=NR^{11}$ 、および  $C(=O)R^{11}$  を表し、式中、

$R^8$  は O または S であり、

$R^9$  は  $N_3$ 、 $SH_2$ 、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、または  $OLR^{12}$  を表し、

$R^{10}$  は低級アルキル、アミノ、 $OLR^{12}$ 、またはそれらの薬学的に許容される塩を表すか、あるいは、

$R^9$  および  $R^{10}$  は付着するリンと共に、5 から 8 員の複素環式環を形成し、

$R^{11}$  は H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $NH_2$ 、 $(CH_2)_pR^{12}$ 、 $(CH_2)_qOH$ 、 $(CH_2)_qO$  アルキル、 $(CH_2)_qO$  アルケニル、 $(CH_2)_qO$  アルキニル、 $(CH_2)_qO(CH_2)_pR^{12}$ 、 $(CH_2)_qSH$ 、 $(CH_2)_qS$  アルキル、 $(CH_2)_qS$  アルケニル、 $(CH_2)_qS$  アルキニル、 $(CH_2)_qS(CH_2)_pR^{12}$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)OR^{13}$ 、または  $C(Z^1)(Z^2)(Z^3)$  を表し、

$R^{12}$  は H、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびヘテロシクリルを表し、

$R^{13}$  は H、アルキル、アルケニル、あるいは  $LR^{12}$  を表し、

$Z^1$  はハロゲンを表し、

$Z^2$  および  $Z^3$  は独立して、H またはハロゲンを表し、

$p$  は各出現に対し独立して、0 から 8 までの整数であり、

$q$  は各出現に対し独立して、1 から 8 までの整数である。

#### 【0325】

一部の実施形態では、 $R^6$  は  $CN$ 、 $CHO$ 、または  $C(=O)C(Z^1)(Z^2)(Z^3)$  を表し、 $Z^1$  はハロゲンを表し、 $Z^2$  および  $Z^3$  は H またはハロゲンを表す。別の一部の実施形態では、 $R^6$  は  $C(=O)C(Z^1)(Z^2)(Z^3)$  を表し、 $Z^1$  はフッ素を表し、 $Z^2$  および  $Z^3$  は H またはフッ素を表す。

#### 【0326】

一部の実施形態では、 $R^6$  は基、 $-B(Y^1)(Y^2)$  を表し、 $Y^1$  および  $Y^2$  は独立して  $OH$ 、または  $OH$  に加水分解可能な基であるか、あるいは付着するボロン原子と共に、ボロン酸に加水分解可能な 5 から 8 員の環を形成する。

#### 【0327】

一部の実施形態では、 $R^3$  および  $R^4$  は付着する原子と共に、ヒドロキシル、低級アルキル（例えば、メチル）、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルコキシ、低級ヒドロキシアルキル（例えば、ヒドロキシメチル）、および低級アルコキシアルキルから選択される 1 つ以上の基で置換される、5 員の環を形成する。

#### 【0328】

さらに一部の実施形態では、置換基は低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。より好ましいかかる実施形態では、置換基は環の 5 位置に置かれる。

#### 【0329】

さらに一部の他の実施形態では、置換基は、好ましくは環の 4 位置に置かれる、ヒドロキシルである。

#### 【0330】

一部の実施形態では、 $R^3$  および  $R^4$  を包含する 5 員の環上の置換基は、低級アルキル（例えば、メチル）、ヒドロキシル、低級ヒドロキシアルキル（例えば、ヒドロキシメチル）、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。一部の好ましいかかる

10

20

30

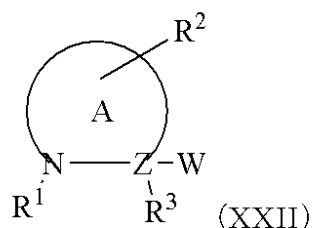
40

50

実施形態では、置換基は、 $R^6$  に対しシスの立体化学的關係的を有する。かかる立体化学的關係は、真上で述べたような、5員の環の4または5位置の置換基を有する化合物に対し、特に有利である。

本発明の他の態様は、式 XXII で表わされる構造を有する抑制剤、

【化 79】



10

【0331】

または、その薬学的に許容される塩であり、式中、

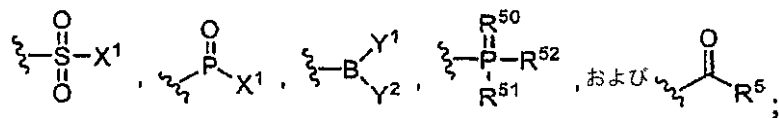
A は、N および C 炭素を含む 4 から 8 員の複素環から成る群から選択され、

Z は C または N であり、

W は、CN、 $CH=NR_5$ 、標的プロテアーゼの活性部位残基と反応する官能基である

【化 80】

20

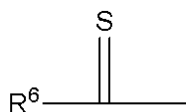


【0332】

から成る群から選択され、

$R^1$  は、C 末端結合アミノ酸残基またはアミノ酸類似体、あるいは

【化 81】



30

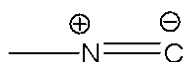
【0333】

から成る群から選択され、 $R^1$  と N 間の結合は、チオキサミド結合であり、

$R^2$  は環 A への 1 つ以上の置換基を表し、その各々が独立してハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル、カルボキシル、エステル、ホルメート、ケトン、チオカルボニル、チオエステル、チオアセテート、チオホルメート、アミノ、アシルアミノ、アミド、ニトロ、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、 $(CH_2)_m R^7$ 、 $(CH_2)_m OH$ 、 $(CH_2)_m O$  低級アルキル、 $(CH_2)_m O$  低級アルケニル、 $(CH_2)_n O (CH_2)_m R^7$ 、 $(CH_2)_m SH$ 、 $(CH_2)_m S$  低級アルキル、 $(CH_2)_m S$  低級アルケニルまたは  $(CH_2)_n S (CH_2)_m R^7$ 、アジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、

40

【化 82】



50

## 【 0 3 3 4 】

あるいは

## 【 化 8 3 】



## 【 0 3 3 5 】

であり、ここで、少なくとも一つの  $R^2$  は、-OH、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択され、望ましくは、低級アルキル（例えばメチル）、低級アルコキシ、低級ヒドロキシアルキル（例えばヒドロキシメチル）、および低級アルコキシアルキルのうちの一つであり、

10

ZがNである場合、 $R^3$ は存在せず、

ZがCである場合、 $R^3$ は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル、チオカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アミド、シアノ、ニトロ、アジド、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、 $(CH_2)_m R^7$ 、 $(CH_2)_m OH$ 、 $(CH_2)_m O$  低級アルキル、 $(CH_2)_m O$  低級アルケニル、 $(CH_2)_n O (CH_2)_m R^7$ 、 $(CH_2)_m SH$ 、 $(CH_2)_m S$  低級アルキル、 $(CH_2)_m S$  低級アルケニル、および  $(CH_2)_n S (CH_2)_m R^7$  から成る群から選択され、

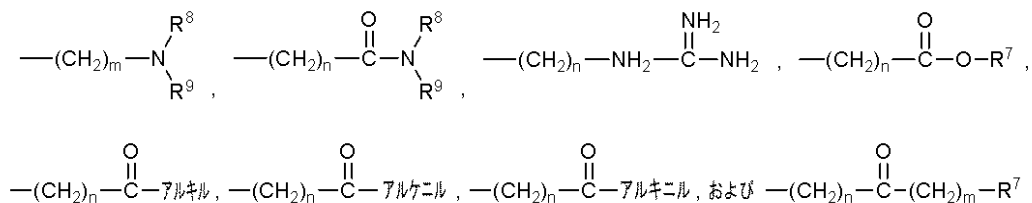
$R^5$ はH、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $C(X^1)(X^2)X^3$ 、 $(CH_2)_m R^7$ 、 $(CH_2)_n OH$ 、 $(CH_2)_n O$  アルキル、 $(CH_2)_n O$  アルケニル、 $(CH_2)_n O$  アルキニル、 $(CH_2)_n O (CH_2)_m R^7$ 、 $(CH_2)_n SH$ 、 $(CH_2)_n S$  アルキル、 $(CH_2)_n S$  アルケニル、 $(CH_2)_n S$  アルキニル、 $(CH_2)_n S (CH_2)_m R^7$ 、 $C(O)C(O)NH_2$ 、または  $C(O)C(O)OR^7$  を表し、

20

$R^6$ は水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $(CH_2)_m R^7$ 、 $(CH_2)_m OH$ 、 $(CH_2)_m O$  アルキル、 $(CH_2)_m O$  アルケニル、 $(CH_2)_m O$  アルキニル、 $(CH_2)_m O (CH_2)_m R^7$ 、 $(CH_2)_m SH$ 、 $(CH_2)_m S$  アルキル、 $(CH_2)_m S$  アルケニル、 $(CH_2)_m S$  アルキニル、 $(CH_2)_m S (CH_2)_m R^7$

30

## 【 化 8 4 】



## 【 0 3 3 6 】

40

から成る群から選択され、

各  $R^7$  は、独立して、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環から選択され、

各  $R^{7'}$  は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環から選択され、

$R^8$  および  $R^9$  は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、 $(CH_2)_m R^7$ 、 $C(=O)$  アルキル、 $C(=O)$  アルケニル、 $C(=O)$  アルキニル、 $C(=O) (CH_2)_m R^7$  から選択されるか、または、

$R^8$  および  $R^9$  は、それに付着するN原子と共に、環構造内の4から8個の原子を有する複素環式環を完成し、

50

$R_{11}$  および  $R_{12}$  は、それぞれ独立して、水素、アルキルまたは薬学的に許容される塩を表し、または、 $R_{11}$  および  $R_{12}$  は、それらが結合する - B = O 原子と共に、環構造内の 5 から 8 個の原子を有する複素環式環を完成し、

$R^{10}$  は水素、-CH<sub>3</sub>、または -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub> を表し、

$R^{50}$  は O または S であり、

$R^{51}$  は、N<sub>3</sub>、SH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub> または OR<sup>7'</sup> から成る群から選択され、

$R^{52}$  は、水素、低級アルキル、アミン、OR<sup>7'</sup> または、その薬学的に許容される塩を表し、または、

$R^{51}$  および  $R^{52}$  は、それが結合する P 原子とともに、環構造内の 5 から 8 個の原子を有する複素環式を完成し、

X<sup>1</sup> はハロゲンであり、

X<sup>2</sup> および X<sup>3</sup> はそれぞれ水素またはハロゲンから選択され、

Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> はそれぞれ、独立して OH、または OH に加水分解できる基から選択され、Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> は、環構造内に 5 から 8 個の原子を有する環を介して結合される環状誘導体を含み、

m はゼロまたは 1 から 8 の範囲内の整数であり、

n は、1 から 8 の範囲内の整数である。

#### 【0337】

一部の実施例では、W は、CN および B(Y<sup>1</sup>)(Y<sup>2</sup>) から成る群から選択される。

一部の実施例では、A は 5 員環であり、Z は C であり、W は B(Y<sup>1</sup>)(Y<sup>2</sup>) である。さらに一部の実施例では、Z は L-プロリンの絶対立体化学構成を有する。

#### 【0338】

一部の実施例では、A は 5 員環であり、Z は C であり、R<sup>2</sup> はヒドロキシル、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。一部のかかる望ましい実施例では、R<sup>2</sup> は低級ヒドロキシアルキルおよび低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。一部のかかるさらに望ましい実施例では、R<sup>2</sup> は環の第 5 位置に位置する。

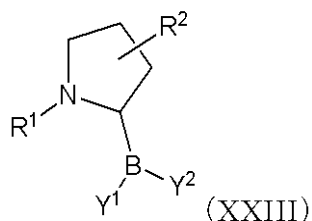
#### 【0339】

一部の実施例では、A は 5 員環であり、Z は C であり、R<sup>2</sup> はヒドロキシル、低級アルキル（メチルなど）、低級ヒドロキシアルキル（ヒドロキシメチルなど）、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。一部のかかる望ましい実施例では、Z は L-プロリンの絶対立体化学構成を有し、R<sup>2</sup> は、低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、および低級アルコキシアルキルについては、環の第 5 位置に位置し、ヒドロキシルについては、環の第 4 位置に位置する。より望ましいかかる実施例では、R<sup>2</sup> は、W に対して、シスの立体化学関係を有する。

#### 【0340】

本発明の他の態様は、式 XXIII で表わされる構造を有する抑制剤、

#### 【化 85】



#### 【0341】

または、その薬学的に許容される塩であり、式中、

R<sup>1</sup> は、C 末端結合アミノ酸残基またはアミノ酸類似体、あるいは

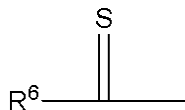
10

20

30

40

## 【化 8 6】



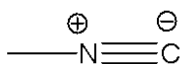
## 【 0 3 4 2】

から成る群から選択され、 $\text{R}^1$  と N 間の結合は、チオキサミド結合であり、

$\text{R}^2$  は環 A への 1 つ以上の置換基を表し、その各々は独立してハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル（カルボキシル、エステル、ホルメート、またはケトンなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど）、アミノ、アシルアミノ、アミド、ニトロ、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、 $(\text{CH}_2)_m \text{R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_m \text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_m \text{O}$  低級アルキル、 $(\text{CH}_2)_m \text{O}$  低級アルケニル、 $(\text{CH}_2)_n \text{O} (\text{CH}_2)_m \text{R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_m \text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_m \text{S}$  低級アルキル、 $(\text{CH}_2)_m \text{S}$  低級アルケニルまたは  $(\text{CH}_2)_n \text{S} (\text{CH}_2)_m \text{R}^7$ 、アジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、

10

## 【化 8 7】

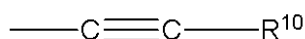


20

## 【 0 3 4 3】

あるいは

## 【化 8 8】



## 【 0 3 4 4】

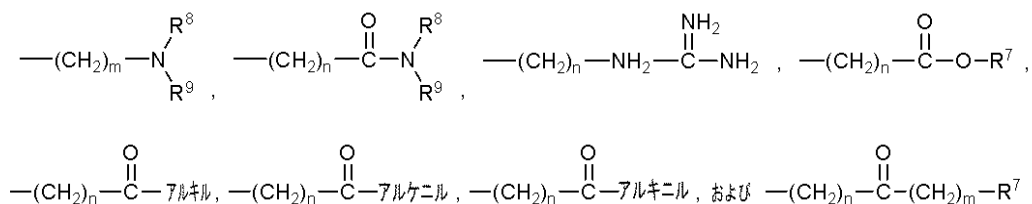
であり、ここで、少なくとも一つの  $\text{R}^2$  は、 $-\text{OH}$ 、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択され、望ましくは、低級アルキル（例えばメチル）、低級アルコキシ、低級ヒドロキシアルキル（例えばヒドロキシメチル）、および低級アルコキシアルキルのうちの一つであり、

30

$\text{R}_6$  は水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $(\text{CH}_2)_m \text{R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_m \text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_m \text{O}$  アルキル、 $(\text{CH}_2)_m \text{O}$  アルケニル、 $(\text{CH}_2)_m \text{O}$  アルキニル、 $(\text{CH}_2)_m \text{O} (\text{CH}_2)_m \text{R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_m \text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_m \text{S}$  アルキル、 $(\text{CH}_2)_m \text{S}$  アルケニル、 $(\text{CH}_2)_m \text{S}$  アルキニル、 $(\text{CH}_2)_m \text{S} (\text{CH}_2)_m \text{R}^7$

40

## 【化 8 9】



## 【 0 3 4 5】

から成る群から選択され、

50

各  $R^7$  は、独立して、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環から選択され、

$R^8$  および  $R^9$  は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、 $(CH_2)_m R^7$ 、 $C(=O)$  アルキル、 $C(=O)$  アルケニル、 $C(=O)$  アルキニル、 $C(=O)(CH_2)_m R^7$  から選択されるか、

または、 $R^8$  および  $R^9$  は、それに付着する N 原子と共に、環構造内の 4 から 8 個の原子を有する複素環式環を完成し、

$R^{10}$  は水素、 $-CH_3$ 、または  $-(CH_2)_n-CH_3$  を表し、

$Y^1$  および  $Y^2$  はそれぞれ、独立して OH、および OH に加水分解できる基から選択され、 $Y^1$  および  $Y^2$  は、環構造内に 5 から 8 個の原子を有する環を介して結合される環状誘導体を含み、

$m$  はゼロまたは 1 から 8 の範囲内の整数であり、

$n$  は、1 から 8 の範囲内の整数である。

#### 【0346】

一部の実施例では、炭素を有する  $B(Y^1)(Y^2)$  は L-プロリンの絶対立体化学構成を有する。一部のかかる好ましい実施例では、 $R^2$  はヒドロキシル、低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。

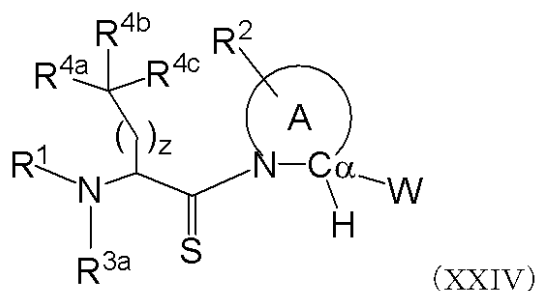
#### 【0347】

一部のかかる更に望ましい実施例では、 $R^2$  は、低級アルキル（メチルなど）、低級ヒドロキシアルキル（ヒドロキシメチルなど）、および低級アルコキシアルキルについては、環の第 5 位置に位置し、ヒドロキシルについては、環の第 4 位置に位置する。最も望ましいかの実施例では、 $R^2$  は、 $B(Y^1)(Y^2)$  に対して、シスの立体化学関係を有する。

#### 【0348】

本発明の他の態様は、式 XXIV で表わされる構造を有する化合物、

#### 【化90】



#### 【0349】

または、その薬学的に許容される塩であり、式中、

A は、N および C 炭素を含む 4 から 8 員の複素環であり、

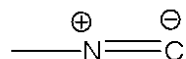
W は、標的プロテアーゼの活性部位残基と反応して共有結合付加体を形成する官能基で、

$R^1$  は、水素、C 末端結合アミノ酸、ペプチド、またはその類似体、およびアミノ保護基から成る群から選択され、任意で、それが付着する  $R^1$  と N 間の結合は、適用される場合、チオキサミド結合であり、

$R^2$  は環 A への 1 つ以上の置換基を表し、その各々は独立してハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル（カルボキシル、エステル、ホルメート、またはケトンなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど）、アミノ、アシルアミノ、アミド、ニトロ、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、 $(CH_2)_m R^7$ 、 $(CH_2)_m OH$ 、 $(CH_2)_m$



O 低級アルキル、 $(CH_2)_m$  O 低級アルケニル、 $(CH_2)_n$  O  $(CH_2)_m$   $R^7$ 、 $(CH_2)_m$  SH、 $(CH_2)_m$  S 低級アルキル、 $(CH_2)_m$  S 低級アルケニルまたは  $(CH_2)_n$  S  $(CH_2)_m$   $R^7$ 、アジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、  
【化 9 1】



【0350】

あるいは

【化 9 2】



【0351】

であり、ここで、少なくとも一つの  $R^2$  は、-OH、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択され、望ましくは、低級アルキル（例えばメチル）、低級アルコキシ、低級ヒドロキシアルキル（例えばヒドロキシメチル）、および低級アルコキシアルキルのうちの一つであり、

$R^{3a}$  は水素、およびそれが吊り下がる窒素の電子対に共役しない置換基から成る群から選択され、

$R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、それぞれ独立して、水素、低級アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシル、カルボキシル、カルボキシアミド、カルボニル、およびシアノから選択され、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  の両方が水素であるか、両方が水素でないことを前提とし、

$R^{4c}$  は、ハロゲン、アミン、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、アリール、ヘテロアリール、アルコキシル、カルボキシル、カルボキサミド、カルボニル、またはシアノから成る群から選択され、

各  $R^6$  は、独立して、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、および複素環から選択され、

$z$  は、ゼロまたは 1 から 3 までの範囲の整数であり、

$m$  は、ゼロまたは 1 から 8 までの範囲の整数であり、および

$n$  は、1 から 8 までの整数である。

【0352】

一部の実施形態では、 $W$  は  $CN$ 、および  $B(Y^1)(Y^2)$  から成る群から選択され、 $Y^1$  および  $Y^2$  は独立して  $OH$ 、または  $OH$  に加水分解可能な基であり、 $Y^1$  および  $Y^2$  は、環構造内に 5 から 8 個の原子を有する環を介して結合される環状誘導体を含む。一部の実施形態では、 $A$  は 5 員環であり、 $W$  は  $B(Y^1)(Y^2)$  である。さらに別の実施形態では、 $C$  は  $L$ -プロリンの絶対立体化学構成を有する。

【0353】

一部の実施形態では、 $A$  は 5 員環であり、 $R^2$  は、ヒドロキシル、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。一部のかかる望ましい実施形態では、 $R^2$  は、低級アルキル（メチルなど）、低級ヒドロキシアルキル（ヒドロキシメチルなど）、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。さらに望ましい、かかる実施形態では、 $R^2$  は、環の第 5 位置に位置する。

【0354】

一部の実施形態では、 $A$  は 5 員環であり、 $R^2$  は、ヒドロキシル、低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。一部の

10

20

30

40

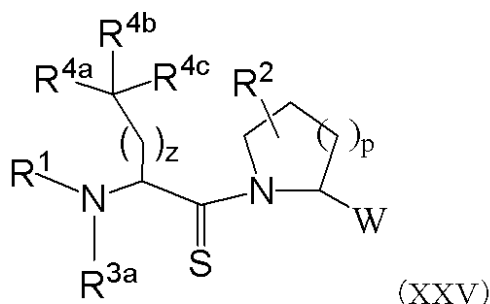
50

かかる望ましい実施形態では、C は L - プロリンの絶対立体化学構成を有し、 $R^2$  は、低級アルキル（メチルなど）、低級ヒドロキシアルキル（ヒドロキシメチルなど）、および低級アルコキシアルキルについては、環の第 5 位置に位置し、あるいは、ヒドロキシルについては、環の第 4 位置に位置する。より望ましいかかる実施例では、 $R^2$  は、W に対して、シスの立体化学関係を有する。

【0355】

本発明の他の態様は、式 XXV で表わされる構造を有する化合物、

【化 93】



10

【0356】

または、その薬学的に許容される塩であり、式中、

20

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$  および W は、上記の、式 XXIV について定義した通りであり、p は 1 から 3 までの整数である。一部の実施形態では、p は 1 で、 $R^{3a}$  は水素である。

【0357】

一部の実施形態では、W は CN、および B( $Y^1$ )( $Y^2$ ) から成る群から選択され、 $Y^1$  および  $Y^2$  は独立して OH、または OH に加水分解可能な基であり、 $Y^1$  および  $Y^2$  は、環構造内に 5 から 8 個の原子を有する環を介して結合される環状誘導体を含む。一部の実施形態では、W は B( $Y^1$ )( $Y^2$ ) である。さらに別の実施形態では、炭素を有する W は L - プロリンの絶対立体化学構成を有する。

【0358】

30

一部の実施形態では、 $R^2$  は、ヒドロキシル、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。一部の実施形態では、 $R^2$  は、低級ヒドロキシアルキル（ヒドロキシメチルなど）、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。さらに望ましい、かかる実施形態では、p は 1 であり、 $R^2$  は、環の第 5 位置に位置する。

【0359】

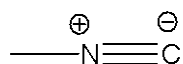
一部の実施形態では、 $R^2$  は、ヒドロキシル、低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。一部のかかる望ましい実施形態では、p は 1 であり、炭素を有する W は L - プロリンの絶対立体化学構成を有し、 $R^2$  は、低級アルキル（メチルなど）、低級ヒドロキシアルキル（ヒドロキシメチルなど）、および低級アルコキシアルキルについては、環の第 5 位置に位置し、あるいは、ヒドロキシルについては、環の第 4 位置に位置する。より望ましいかかる実施例では、 $R^2$  は、W に対して、シスの立体化学関係を有する。

40

【0360】

一部の実施形態では、 $R^2$  は、アジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、

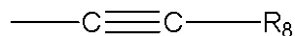
【化 9 4】



【0361】

または

【化 9 5】



10

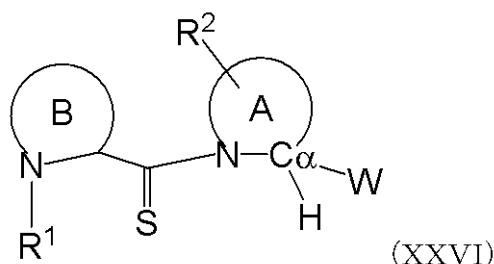
【0362】

である。一部の実施形態では、p は 1 であり、炭素を有する W は L - プロリンの絶対立体化学構成を有し、R<sup>2</sup> は、環の第 5 位置に位置する。

【0363】

さらに、本発明の他の態様は、式 XXVI で表わされる構造を有する化合物、

【化 9 6】



20

【0364】

または、その薬学的に許容される塩に関連し、式中、

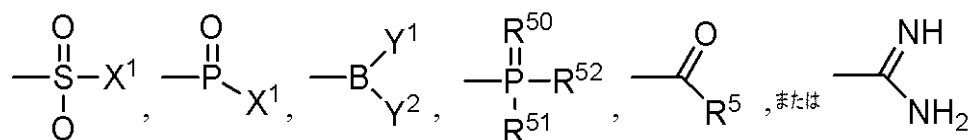
A は、N および C 炭素を含む 3 から 8 員の複素環であり、

B は、C<sub>3</sub> - 8 環、あるいは C<sub>7</sub> - 14 縮合に二重環、あるいは、三重環系であり、

W は、CN、CH = NR<sub>5</sub>、

30

【化 9 7】



【0365】

などの、標的プロテアーゼの活性部位残基と反応する官能基であり、

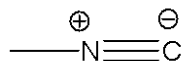
40

R<sup>1</sup> は、水素、C 末端結合アミノ酸またはペプチド、あるいは、その類似体、および、アミノ保護基から成る群から選択され、任意で、それが付着する R<sup>1</sup> と N 間の結合は、適用できる場合、チオキサミド結合であり、

R<sup>2</sup> は環 A への 1 つ以上の置換基を表し、その各々が独立してハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル（カルボキシル、エステル、ホルメート、またはケトンなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど）、アミノ、アシルアミノ、アミド、ニトロ、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O 低級アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O 低級アルケニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SH、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S 低級アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>

50

$m$  S 低級アルケニルまたは  $(CH_2)_n$  S  $(CH_2)_m$  R<sup>7</sup>、アジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、  
【化98】



【0366】

あるいは

【化99】

10



【0367】

であり、ここで、少なくとも一つの R<sup>2</sup> は、-OH、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択され、望ましくは、低級アルキル（例えばメチル）、低級アルコキシ、低級ヒドロキシアルキル（例えばヒドロキシメチル）、および低級アルコキシアルキルのうちの一つであり、

R<sup>5</sup> は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $C(X^1)(X^2)X^3$ 、 $(CH_2)_m$  R<sup>6</sup>、 $(CH_2)_n$  OH、 $(CH_2)_n$  O アルキル、 $(CH_2)_n$  O アルケニル、 $(CH_2)_n$  O アルキニル、 $(CH_2)_n$  O  $(CH_2)_m$  R<sup>6</sup>、 $(CH_2)_n$  SH、 $(CH_2)_n$  S アルキル、 $(CH_2)_n$  S アルケニル、 $(CH_2)_n$  S アルキニル、 $(CH_2)_n$  S  $(CH_2)_m$  R<sup>6</sup>、 $C(O)C(O)NH_2$ 、または  $C(O)C(O)OR^7$  を表し、

各 R<sup>6</sup> は、独立して、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、および複素環から選択され、

各 R<sup>7</sup> は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、および複素環から選択され、

R<sup>8</sup> は、水素、 $CH_3$ 、あるいは  $(CH_2)_n - CH_3$  を表し、

Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> はそれぞれ、独立して OH、または、OH に加水分解できる基から選択され、Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> は、環構造内に 5 から 8 個の原子を有する環（ピナコールなど）を介して結合される環状誘導体を含み、

30

X<sup>1</sup> は水素を表し、

X<sup>2</sup> および X<sup>3</sup> は、それぞれ独立して、水素およびハロゲンから選択され、

m は、ゼロまたは 1 から 8 の範囲内の整数であり、

n は、1 から 8 の範囲内の整数である。

【0368】

一部の実施例では、W は、CN および B(Y<sup>1</sup>)(Y<sup>2</sup>) から成る群から選択され、Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> はそれぞれ、独立して OH、または、OH に加水分解できる基から選択され、Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> は、環構造内に 5 から 8 個の原子を有する環（ピナコールなど）を介して結合される環状誘導体を含む。一部の実施例では、A は 5 員環であり、W は B(Y<sup>1</sup>)(Y<sup>2</sup>) である。さらに一部の実施例では、C は L-プロリンの絶対立体化学構成を有する。

40

【0369】

一部の実施例では、A は 5 員環であり、R<sup>2</sup> はヒドロシル、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。一部のかかる望ましい実施例では、R<sup>2</sup> は低級ヒドロキシアルキル（ヒドロキシメチル）および低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。一部のかかるさらに望ましい実施例では、R<sup>2</sup> は環の第 5 位置に位置する。

【0370】

50

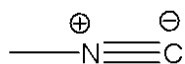
一部の実施例では、Aは5員環であり、R<sup>2</sup>はヒドロキシル、低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。一部のかかる望ましい実施例では、CはL-プロリンの絶対立体化学構成を有し、R<sup>2</sup>は、低級アルキル（メチルなど）、低級ヒドロキシアルキル（ヒドロキシメチル）、および低級アルコキシアルキルについては、環の第5位置に位置し、ヒドロキシルについては、環の第4位置に位置する。より望ましいかかる実施例では、R<sup>2</sup>は、Wに対して、シスの立体化学関係を有する。

【0371】

一部の実施形態では、R<sup>2</sup>は、アジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、

10

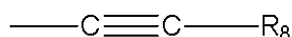
【化100】



【0372】

または

【化101】



20

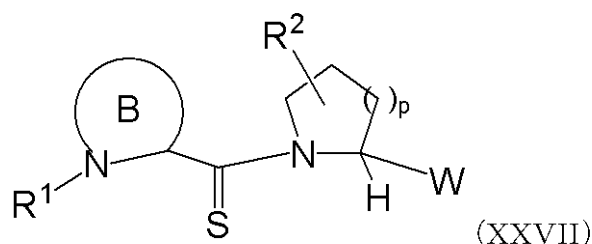
【0373】

である。一部の実施形態では、CはL-プロリンの絶対立体化学構成を有し、R<sup>2</sup>は、環の第5位置に位置する。

【0374】

さらに、本発明の他の態様は、式XXVIIで表わされる構造を有する化合物、

【化102】



30

【0375】

または、その薬学的に許容される塩に関連し、式中、

B、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびWは、上記の、式XXVIIについて定義した通りであり、pは1から3までの整数である。一部の実施形態では、pは1である。

【0376】

一部の実施形態では、WはCN、およびB(Y<sup>1</sup>)(Y<sup>2</sup>)から成る群から選択され、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は独立してOH、またはOHに加水分解可能な基であり、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は、環構造内に5から8個の原子を有する環を介して結合される環状誘導体を含む。一部の実施形態では、WはB(Y<sup>1</sup>)(Y<sup>2</sup>)である。さらに別の実施形態では、炭素を有するWはL-プロリンの絶対立体化学構成を有する。

40

【0377】

一部の実施形態では、R<sup>2</sup>は、ヒドロキシル、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。一部の望ましいかかる実施形態では、R<sup>2</sup>は、低級ヒドロキシアルキル（ヒドロキシメチルなど）、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。さらに望ましい、かかる実施形態では、R<sup>2</sup>は、環の第5位置に位置する。

50

## 【 0 3 7 8 】

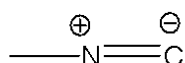
一部の実施形態では、 $R^2$  は、ヒドロキシル、低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。一部のかかる望ましい実施形態では、 $p$  は 1 であり、炭素を有する  $W$  は L - プロリンの絶対立体化学構成を有し、 $R^2$  は、ヒドロキシルについては、環の第 4 位置に位置し、あるいは、低級アルキル（メチルなど）、低級ヒドロキシアルキル（ヒドロキシメチルなど）、および低級アルコキシアルキルについては、環の第 5 位置に位置する。より望ましいかかる実施例では、 $R^2$  は、 $W$  に対して、シスの立体化学関係を有する。

## 【 0 3 7 9 】

一部の実施形態では、 $R^2$  は、アジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、

10

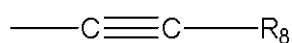
## 【 化 1 0 3 】



## 【 0 3 8 0 】

または

## 【 化 1 0 4 】



20

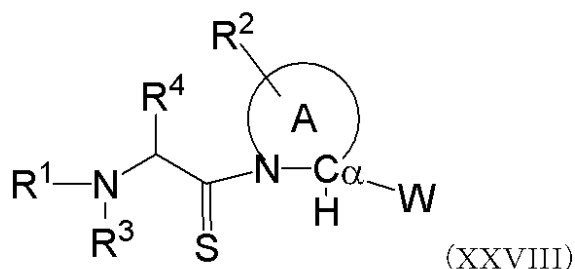
## 【 0 3 8 1 】

である。一部の実施形態では、 $p$  は 1 であり、炭素を有する  $W$  は L - プロリンの絶対立体化学構成を有し、 $R^2$  は、環の第 5 位置に位置する。

## 【 0 3 8 2 】

本発明の他の態様は、式 XXVIII で表わされる構造を有する化合物、

## 【 化 1 0 5 】



30

## 【 0 3 8 3 】

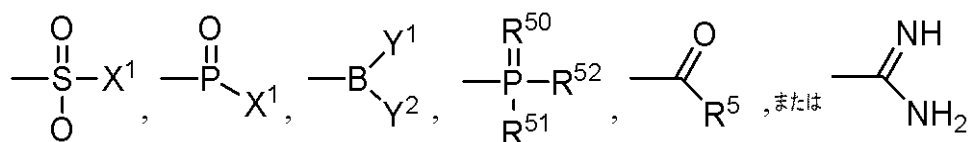
または、その薬学的に許容される塩に関連し、式中、

$A$  は、 $N$  および  $C$  炭素を含む 3 から 8 員の複素環であり、

40

$W$  は、 $CN$ 、 $CH=NR_5$ 、

## 【 化 1 0 6 】



## 【 0 3 8 4 】

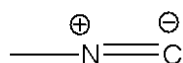
などの、標的プロテアーゼの活性部位残基と反応して共有付加物を形成する官能基であり

50

、  
 $R^1$  は、活性化酵素の基質となる、C末端結合ペプチド、あるいは、ペプチド類似体  
 を表し、それが結合する  $R^1$  とN間の結合は、チオキサミド結合であり、

$R^2$  は環Aへの1つ以上の置換基を表し、その各々が独立してハロゲン、低級アルキル、  
 低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル（カルボキシル、エステル、ホルメート  
 、またはケトンなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、またはチオホル  
 ルメートなど）、アミノ、アシルアミノ、アミド、ニトロ、スルフェート、スルホネート  
 、スルホンアミド、 $(CH_2)_m R^7$ 、 $(CH_2)_m OH$ 、 $(CH_2)_m O$   
 低級アルキル、 $(CH_2)_m O$  低級アルケニル、 $(CH_2)_n O (CH_2)$   
 $(CH_2)_m R^7$ 、 $(CH_2)_m SH$ 、 $(CH_2)_m S$  低級アルキル、 $(CH_2)$   
 $m S$  低級アルケニルまたは  $(CH_2)_n S (CH_2)_m R^7$ 、アジド、シア  
 ノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、

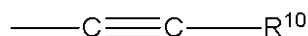
【化107】



【0385】

あるいは

【化108】



【0386】

であり、ここで、少なくとも一つの  $R^2$  は、 $-OH$ 、低級アルキル、低級アルコキシ、低  
 級ヒドロキシアルキル、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択され、望まし  
 くは、低級アルキル（例えばメチル）、低級アルコキシ、低級ヒドロキシアルキル（例え  
 ばヒドロキシメチル）、および低級アルコキシアルキルのうちから選択され、

$R^3$  は水素、および、低級アルキルなどの、それが付着する窒素の電子対を共役しない  
 置換基から成る群から選択され、

$R^4$  は水素、および、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、または低級アルキニ  
 ルなどの、小さい疎水基から成る群から選択され、

$R^5$  は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $C(X^1)(X^2)X^3$ 、 $(CH_2)_m R^6$ 、 $(CH_2)_n OH$ 、 $(CH_2)_n O$  アルキル、 $(CH_2)_n O$  アルケニル、 $(CH_2)_n O$  アルキニル、 $(CH_2)_n O (CH_2)_m R^6$ 、 $(CH_2)_n SH$ 、 $(CH_2)_n S$  アルキル、 $(CH_2)_n S$  アルケニル、 $(CH_2)_n S$  アルキニル、 $(CH_2)_n S (CH_2)_m R^6$ 、 $C(O)C(O)NH_2$ 、または  $C(O)C(O)OR^7$  から成る群から選  
 択され、

各  $R^6$  は、各出現について、置換、あるいは非置換アリール、アラルキル、シクロアル  
 キル、シクロアルケニル、および複素環を表し、

各  $R^7$  は、各出現について、水素、または、置換、あるいは非置換アルキル、アルケニ  
 ル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、および複素環を表し、

$R^8$  は、水素、 $CH_3$ 、あるいは  $(CH_2)_n - CH_3$  を表し、

$Y^1$  および  $Y^2$  はそれぞれ、独立して、または共に、 $OH$ 、または、 $OH$  に加水分解で  
 きる基から選択され、 $Y^1$  および  $Y^2$  は、環構造内に5から8個の原子を有する環（ピナ  
 コールなど）を介して結合される環状誘導体を含み、

$R^{50}$  は、OまたはSであり、

$R^{51}$  は、 $N_3$ 、 $SH_2$ 、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、または  $OR^7$  から成る群から選択され、

$R^{52}$  は、水素、低級アルキル、アミン、 $OR^7$ 、またはその薬学的に許容される塩

10

20

30

40

50

を表すか、あるいは、

$R_{51}$  および  $R_{52}$  は付着するリン原子と共に、環構造において 5 から 8 までの原子を有する複素環式環を完成し、

$X^1$  は水素であり、

$X^2$  および  $X^3$  は、それぞれ独立して、水素およびハロゲンから選択され、

$m$  は、ゼロまたは 1 から 8 の範囲内の整数であり、

$n$  は、1 から 8 の範囲内の整数である。

【0387】

一部の実施例では、 $W$  は、 $CN$  および  $B(Y^1)(Y^2)$  から成る群から選択される。

一部の実施例では、 $A$  は 5 員環であり、 $W$  は  $B(Y^1)(Y^2)$  である。さらに一部の実施例では、 $C$  は  $L$ -プロリンの絶対立体化学構成を有する。

10

【0388】

一部の実施例では、 $A$  は 5 員環であり、 $Z$  は  $C$  であって、 $R^2$  はヒドロキシル、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。一部のかかる望ましい実施例では、 $R^2$  は低級ヒドロキシアルキル（ヒドロキシメチルなど）および低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。一部のかかるさらに望ましい実施例では、 $R^2$  は環の第 5 位置に位置する。

【0389】

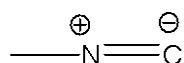
一部の実施例では、 $A$  は 5 員環であり、 $R^2$  はヒドロキシル、低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。一部のかかる望ましい実施例では、 $C$  は  $L$ -プロリンの絶対立体化学構成を有し、 $R^2$  は、ヒドロキシルについては、環の第 4 位置に位置し、低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、および低級アルコキシアルキルについては、環の第 5 位置に位置する。より望ましいかかる実施例では、 $R^2$  は、 $W$  に対して、シスの立体化学関係を有する。

20

【0390】

一部の実施形態では、 $R^2$  は、アジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、

【化109】

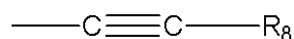


30

【0391】

または

【化110】



【0392】

である。一部の実施形態では、 $C$  は  $L$ -プロリンの絶対立体化学構成を有する。さらに一部の実施形態では、 $R^2$  は、環の第 5 位置に位置する。

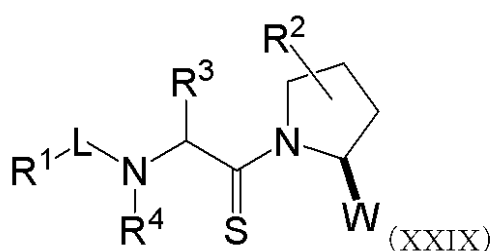
40

【0393】

本発明の他の態様は、式  $XXIX$  で表わされる構造を有する化合物、



## 【化 1 1 1】



10

## 【0 3 9 4】

または、その薬学的に許容される塩に関連し、式中、

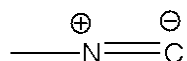
L は、存在しないか、-X C(O)-であり、

R<sup>1</sup> は、H、低級アルキル、低級アシル、低級アラルキル、低級アラシル、低級ヘテロアラシル、カルボシクリル、アリール、および Ar S O<sub>2</sub>- から成る群から選択され、任意で、L は、存在しない場合、それが結合する R<sup>1</sup> と N 間の結合は、チオキサミド結合であり、

R<sup>2</sup> は環 A への 1 つ以上の置換基を表し、その各々が独立してハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル（カルボキシル、エステル、ホルメート、またはケトンなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど）、アミノ、アシルアミノ、アミド、ニトロ、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> R<sup>7</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> O 低級アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> O 低級アルケニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> O (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> R<sup>7</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> SH、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> S 低級アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> S 低級アルケニルまたは (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> S (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> R<sup>7</sup>、アジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、

20

## 【化 1 1 2】

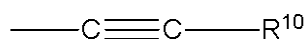


30

## 【0 3 9 5】

あるいは

## 【化 1 1 3】



## 【0 3 9 6】

であり、ここで、少なくとも一つの R<sup>2</sup> は、-OH、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択され、望ましくは、低級アルキル（例えばメチル）、低級アルコキシ、低級ヒドロキシアルキル（例えばヒドロキシメチル）、および低級アルコキシアルキルのうちの一つであり、

40

R<sup>3</sup> は水素、低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、低級チオアルキル、および低級アラルキルから成る群から選択され、

R<sup>4</sup> は H および低級アルキルから成る群から選択され、または、R<sup>1</sup> と R<sup>4</sup> は共にフタロイルであり、それにより環を形成し、

各 R<sup>6</sup> は、各出現について、置換、あるいは非置換アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、および複素環を表し、

R<sub>8</sub> は、水素、CH<sub>3</sub>、あるいは (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub> を表し、

50

Wは、B ( Y <sup>1</sup> ) ( Y <sup>2</sup> ) および C N から成る群から選択され、

Y <sup>1</sup> および Y <sup>2</sup> はそれぞれ、独立して、O H、または、O H に加水分解できる基から選択され、または、共に、それが付着するボロン原子と共に、O H に加水分解できる 5 から 8 員の環をけいせいし、

X は、O および N H から成る群から選択される。

【 0 3 9 7 】

一部の実施例では、WはB ( Y <sup>1</sup> ) ( Y <sup>2</sup> ) である。一部の実施例では、R <sup>2</sup> はヒドロキシル、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。一部のかかるより望ましい実施例では、R <sup>2</sup> は低級ヒドロキシアルキルおよび低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。一部のかかるさらに望ましい実施例では、R <sup>2</sup> は環の第 5 位置に位置する。

10

【 0 3 9 8 】

一部の実施例では、R <sup>2</sup> はヒドロキシル、低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、および低級アルコキシアルキルから成る群から選択される。一部のかかる望ましい実施例では、C は L - プロリンの絶対立体化学構成を有し、R <sup>2</sup> は、ヒドロキシルについては、環の第 4 位置に位置し、低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、および低級アルコキシアルキルについては、環の第 5 位置に位置する。より望ましいかかの実施例では、R <sup>2</sup> は、Wに対して、シスの立体化学関係を有する。

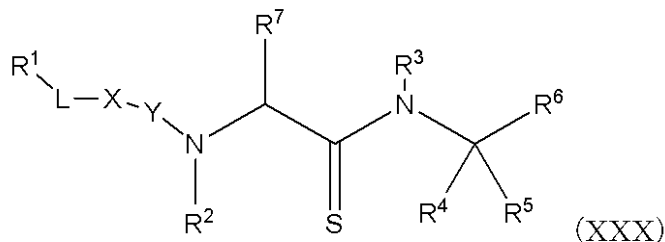
20

【 0 3 9 9 】

実施形態 F

本発明の方法に使用する化合物の典型的クラスは、式 X X X によって示され、

【 化 1 1 4 】



30

【 0 4 0 0 】

式中、

R <sup>1</sup> は、H、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、シアノ、スルホニルアミノ、アシルオキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、および 1 つから 8 つのアミノ酸残基のポリペプチド鎖から成る群から選択され、

R <sup>2</sup> は H、低級アルキル、およびアラルキルから成る群から選択され、

40

R <sup>3</sup> は、以下から成る群から選択され、

( a ) 低級アルキル、

( b ) R <sup>a</sup> R <sup>b</sup> N ( C H <sub>2</sub> ) <sub>m</sub> であって、

R <sup>a</sup> は、( C <sub>1 - 4</sub> ) アルキル、( C <sub>1 - 4</sub> ) アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、またはニトロと任意で置換される、ピリジニルもしくはピリミジニル成分であるか、あるいは ( C <sub>1 - 4</sub> ) アルキル、( C <sub>1 - 4</sub> ) アルコキシ、またはハロゲンと、任意で一置換もしくは独立して二置換されるフェニルであり、

R <sup>b</sup> は水素または ( C <sub>1 - 8</sub> ) アルキルであり、m は 2 または 3 であり、

( c ) 1 位置で ( C <sub>1 - 3</sub> ) ヒドロキシアルキルと任意で一置換される ( C <sub>3 - 12</sub> ) シクロアルキル、

50

(d)  $R^c (CH_2)_n$  であって、 $R^c$  は、フェニル環内で、ヒドロキシメチルで任意に置換される  $(C_{1-4})$  アルキル、 $(C_{1-4})$  アルコキシ、ハロゲン、またはフェニルチオで、任意に置換されるフェニルであるか、 $(C_{1-8})$  アルキル、 $(C_{1-8})$  アルキルで任意に置換される  $[3.1.1]$  二環式炭素環状成分、 $(C_{1-4})$  アルキル、 $(C_{1-4})$  アルコキシ、またはハロゲンで任意に置換されるピリジニルもしくはナフチル成分、シクロヘキセン、あるいはアダマンチルであって、 $n$  は 1 から 3 であり、あるいは、 $R^c$  は、 $(C_{1-4})$  アルキル、 $(C_{1-4})$  アルコキシ、またはハロゲンで任意に置換されるフェノキシであって、 $n$  は 2 または 3 であるかのいずれかであり、

(e)  $(R^d)_2 CH (CH_2)_2$  であって、各  $R^d$  は独立して、 $(C_{1-4})$  アルキル、 $(C_{1-4})$  アルコキシ、またはハロゲンで任意に置換されるフェニルであり、

(f)  $R^e (CH_2)_p$  であって、 $R^e$  は 2-オキソピロリジニルまたは  $(C_{2-4})$  アルコキシであり、 $p$  は 2 から 4 であり、

(g)  $R^g$  であって、 $R^g$  はインダニル、ベンジルで任意に置換される、ピロリジニルまたはピペリジニル成分、 $(C_{1-8})$  アルキルで任意に置換される、 $[2.2.1]$  または  $[3.1.1]$  二環式炭素環状成分、アダマンチル、あるいはヒドロキシ、ヒドロキシメチル、もしくは  $(C_{1-4})$  アルキル、 $(C_{1-4})$  アルコキシ、またはハロゲンで任意に置換される、フェニルで任意に置換される  $(C_{1-8})$  アルキルであり、

$R^4$  は H、ハロゲン、および低級アルキルから成る群から選択され、

$R^5$  は H、ハロゲン、低級アルキル、およびアラルキル、好ましくは H または低級アルキルから成る群から選択され、

$R^6$  は、標的プロテアーゼの活性部位残基と反応し、共有結合付加物を形成する官能基を表し、

$R^7$  はアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アミノアルキル、アミノアシル、アシルオキシ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルから成る群から選択され、

$R^8$  は、H、アリール、アルキル、アラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、および 1 つから 8 つのアミノ酸残基のポリペプチド鎖から成る群から選択され、

L は欠損しているか、またはアルキル、アルケニル、アルキニル、 $(CH_2)_m O (CH_2)_m$ 、 $(CH_2)_m N R_2 (CH_2)_m$ 、および  $(CH_2)_m S (CH_2)_m$  から成る群から選択され、

X は欠損しているか、または  $N (R^8)$ 、 $O$ 、および  $S$  から成る基から選択され、

Y は欠損しているか、または  $C (=O)$ 、 $C (=S)$ 、および  $SO_2$  から成る群から選択され、

$m$  は各出現に対し独立して、0 から 10 までの整数であり、

$n$  は 1 から 6 までの整数である。

#### 【0401】

一部の実施形態では、 $R^1$  は H または低級アルキルであり、 $R^4$  および  $R^5$  は両方水素である。一部のかかる実施形態では、 $R^3$  は低級アルキルである。一部の好ましいかかる実施形態では、 $R^3$  はメチル、エチル、およびイソプロピルから成る群から選択される。

#### 【0402】

一部の実施形態では、 $R^3$  は置換低級アルキルである。一部のかかる実施形態では、 $R^3$  はハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル、チオカルボニル、アルコキシ、アミノ、アミド、アミジン、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールから選択される基で置換される。

#### 【0403】

一部の実施形態では、X、Y、および L は欠損し、 $R^1$  は 2 つから 8 つのアミノ酸残基のポリペプチド鎖である。一部のかかる実施形態では、 $R^1$  は 2 つのアミノ酸残基のポリペプチド鎖である。かかる実施形態では、 $R^1$  および N 間の結合は、チオキサミド結合で

10

20

30

40

50

あってもよい。

【0404】

一部のその他実施形態では、 $R^6$  はボロン酸、 $CN$ 、 $SO_2Z^1$ 、 $P(=O)Z^1$ 、 $P(=R^9)R^{10}R^{11}$ 、 $C(=NH)NH_2$ 、 $CH=NR^{12}$ 、または  $C(=O)R^{12}$  から成る群から選択され、式中、

$R^9$  は、O および S から成る群から選択され、

$R^{10}$  は  $N_3$ 、 $SH_2$ 、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、および  $OLR^{13}$  から成る群から選択され、

$R^{11}$  は、低級アルキル、アミノ、および  $OLR^{13}$ 、またはその薬学的に許容される塩から成る群から選択されるか、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  は付着するリンと共に、5 から 8 員の複素環式環を形成し、

$R^{12}$  は H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $NH_2$ 、 $(CH_2)_pR^{13}$ 、 $(CH_2)_qOH$ 、 $(CH_2)_qO$  アルキル、 $(CH_2)_qO$  アルケニル、 $(CH_2)_qO$  アルキニル、 $(CH_2)_qO(CH_2)_pR^{13}$ 、 $(CH_2)_qSH$ 、 $(CH_2)_qS$  アルキル、 $(CH_2)_qS$  アルケニル、 $(CH_2)_qS$  アルキニル、 $(CH_2)_qS(CH_2)_pR^{13}$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)OR^{14}$ 、および  $C(Z^1)(Z^2)(Z^3)$  から成る群から選択されるか、

$R^{13}$  は H、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびヘテロシクリルから成る群から選択され、

$R^{14}$  は H、アルキル、アルケニル、および  $LR^{13}$  から成る群から選択され、

$Z^1$  はハロゲンであり、

$Z^2$  および  $Z^3$  は、H およびハロゲンから独立して選択され、

p は各出現に対し独立して、0 から 8 までの整数であり、

q は各出現に対し独立して、1 から 8 までの整数である。

【0405】

一部の実施形態では、 $R^6$  は  $CN$ 、 $CHO$ 、および  $C(=O)C(Z^1)(Z^2)(Z^3)$  から成る群から選択され、 $Z^1$  はハロゲンであり、 $Z^2$  および  $Z^3$  は、H およびハロゲンから独立して選択される。別の実施形態では、 $R^6$  は  $C(=O)C(Z^1)(Z^2)(Z^3)$  から成る群から選択され、 $Z^1$  はフッ素であり、 $Z^2$  および  $Z^3$  は、H およびフッ素から独立して選択される。

【0406】

一部の実施形態では、 $R^6$  は基、 $B(Y^1)(Y^2)$  であり、 $Y^1$  および  $Y^2$  は独立して OH、またはボロン酸に加水分解可能な基であるか、あるいは付着するホウ素原子と共に、ボロン酸に加水分解可能な 5 から 8 員の環を形成する。

【0407】

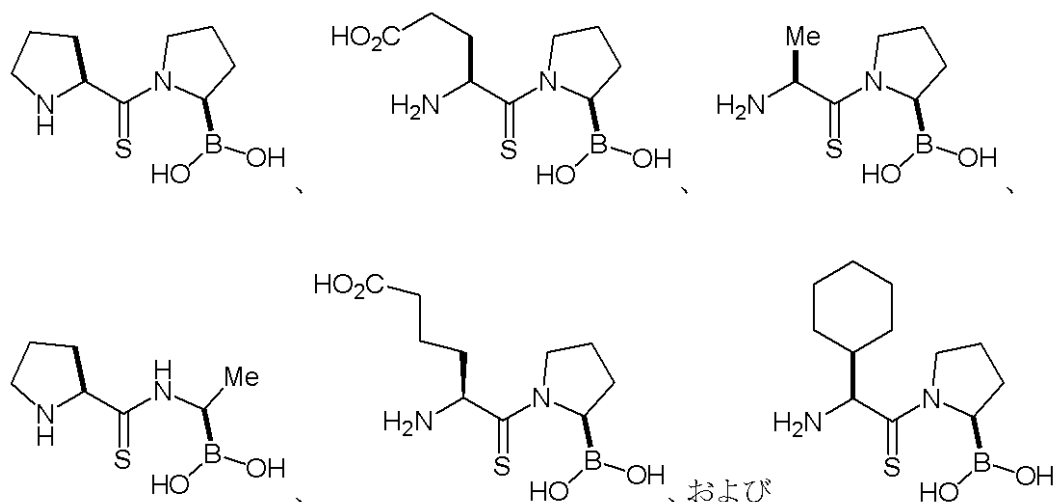
一部の実施形態では、本発明の例示的化合物は、

10

20

30

## 【化 1 1 5】



10

## 【0408】

あるいはそれらのエナンチオマーまたはジアステレオマーを含む。

## 【0409】

また、式 I ~ XXX の化合物を含み、1 つ以上のアミド基が、1 つ以上のチオキサミド基によって置き換えられる。

20

## 【0410】

オレフィン、ホスホン酸、アザ アミノ酸類似体などの、かかるペプチド模倣薬をも含む。

## 【0411】

また、ボロン酸エステルおよびハロゲン化物を含む上述の化合物、ならびにアセタール、ヘミアセタール、ケタールおよびヘミケタールを含むカルボニル等価物、かつ環状ジペプチド類似体のいずれの化合物でも、等価物とみなされる。

## 【0412】

本願で使用されるように、例えば、アルキル、m、n といった各発現の定義は、いずれの構造において1度よりも多く生じる際、同一構造のその他の場所では、その定義と無関係であることを意図する。

30

## 【0413】

主題の化合物の薬学的に許容される塩は、例えば、無毒性有機または無機酸といった、化合物の従来の無毒性塩または4級アンモニウム塩を含む。例えば、かかる従来の無毒性塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、スルファミン酸塩、リン酸塩、硝酸塩などの、無機酸に由来するもの、ならびに酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、グリコール酸塩、ステアリン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、パルミチン酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、フェニル酢酸塩、グルタミン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、スルファニル酸塩、2 アセトキシ安息香酸塩、フマル酸塩、トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンジスルホン酸塩、シュウ酸塩、イソチオン酸塩などの、有機酸から調製される塩を含む。

40

## 【0414】

本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法により塩基または酸成分を包含する、主題の化合物から合成することができる。一般的には、適する溶剤内で、遊離型塩基または酸を、化学量論的または過剰量の望ましい塩を形成する、無機あるいは有機酸または塩基で反応させることによって、塩は調製される。主題の化合物の酸である薬学的に許容される塩もまた、本化合物の酸を、アルカリまたはアルカリ土類水酸化メチル（例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、またはマグネシウム）などの塩基、もしくはアミン、ピペリジン、ピロリジン、ベンジルアミンなどの有機塩基、あるいは水

50

酸化テトラメチルアンモニウムなどの4級水酸化アンモニウムの適切な量で処置するような、従来の手順によって容易に調製される。

【0415】

上記に記載される化合物の熟慮される等価物には、その同一の一般的性質（例えば、GLP-1あるいはその他のペプチドホルモンまたはその前駆物質の、タンパク質分解を抑制する能力）に、そうでなければ対応し、その同一の一般的性質を有する化合物を含み、1つ以上の単純な置換基の相違があり、該相違は、意図された方法での使用において、化合物の有効性に逆の影響は与えない。一般的に、本発明の化合物は、例えば、容易に利用可能な出発物質、試薬、および従来の合成手順を使用する、以下に記述するような、一般的な反応図式において説明される方法、またはその変形によって調製することができる。これらの反応では、それ自身既知だが、ここでは触れられていない変法を利用することも可能である。

10

【0416】

一部の例において、化合物は、10 nm以下、より好ましくは1.0 nm以下、およびさらにより好ましくは0.1 nMまたは0.01 nM以下のDPIV抑制のための、 $K_i$ を持つDPIV抑制剤である。実際に、ピコモルおよびさらにフェムトモル範囲内の $K_i$ 値を持つ抑制剤を意図する。

【0417】

本発明の別の態様は、本願で開示するジベプチジルペプチダーゼ抑制剤の医薬組成物、特に化合物、ならびにペプチドホルモンの恒常性を変化させることにより改善することができる疾患を、処置および/または防止（抑制）する際のそれらの使用に関する。一部の実施形態では、化合物は血糖降下および抗糖尿病活性を有し、異常グルコース代謝（貯蔵など）により特徴付けられる、疾患の処置において使用することができる。特定の実施形態では、主題の方法の組成は、インスリン分泌促進薬として、またはGLP-1のようなかかる分子のインスリン分泌促進作用を増強するのに有用である。この関連で、本方法は高脂血症、高血糖症、肥満、耐糖能機能不全、インスリン抵抗性、および糖尿病性合併症のうち1つ以上を含む、種々の疾患の処置および/または予防に対し、有用であることができる。

20

【0418】

例えば、一部の実施形態では、該方法は、好ましくは24時間の間に所定の間隔で、グルコース代謝疾患（例えば、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高血糖症、高インスリン血症、および2型糖尿病）に関連する、1つ以上の異常指標を改善するのに有効な量における、化合物の投与に関与する。化合物の有効量は、対象の1 kgあたり約0.01、0.1、1、10、30、50、70、100、150、200、500、または1000 mgである場合がある。

30

【0419】

(ii) GLP-1効果の作動性

主題の方法において有用な化合物は、一部の実施形態では、血糖値を低下させ、肥満を緩和し、耐糖能障害を軽減し、肝性グルコース新生を抑制し、ならびに血中脂質レベルを低下およびアルドース還元酵素を抑制する能力を有する。このように、化合物は、高血糖症、肥満、高脂血症、糖尿病性合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患、および動脈硬化症を含む）の防止および/または治療に、さらには肥満関連の高血圧および骨粗鬆症に有用である。

40

【0420】

真性糖尿病は、インスリン分泌の相対的または絶対的減少、インスリン感受性、またはインスリン抵抗性の低下から生じる、高血糖症により特徴付けられる疾病である。この疾病の罹患率および死亡率は、血管性、腎性、および神経性合併症に起因する。経口糖耐性試験は、糖尿病を診断するために使用される臨床試験である。経口糖耐性試験では、糖負荷または誘発に対する、患者の生理的反応が評価される。グルコースを経口摂取した後、グルコース誘発に対する患者の生理的反応を評価する。一般的には、これは幾つかの所定

50

の時点における、患者の血糖値（患者の血漿、血清、または全血内のグルコースの濃度）を判定することにより達成される。

【0421】

一実施形態では、本発明は、GLP 1 活性を刺激するための方法を提供する。腸および後脳内のプレプログルカゴンに由来する、GLP 1 (GLP 1 (7 37) および GLP 1 (7 36)) のアイソフォームが、インスリン分泌性の活性を有する、すなわち、グルコース代謝を調節することが分かっている。DPIV は、アイソフォームを、不活性ペプチドに切断する。このように、一部の実施形態では、本発明の化合物は、生理活性 GLP 1 ペプチドの分解を干渉することにより、インスリン分泌性の活性を刺激することができる。

10

【0422】

(iii) その他のペプチドホルモン効果のアゴニズム

別の実施形態では、主題の薬剤を、例えば、GLP 2、GIP、およびNPY といった、ペプチドホルモンの活性を刺激（例えば、模倣または増強）するために使用することができる。

【0423】

さらに、本発明は、例えば GLP 2 の活性を刺激するための方法を提供する。GLP 2 は栄養性薬剤として作用し、胃腸組織の成長を促進することが分かっている。GLP 2 の効果は、特に小腸の成長を増大させることによって特徴付けられ、それゆえ、本願では「腸栄養性」効果と呼ぶ。DPIV は、GLP 2 を生物学的不活性ペプチドに切断することで知られる。このように、一実施形態では、DPIV の抑制は、GLP 2 の分解に干渉し、それによってそのホルモンの血漿半減期を増大させる。

20

【0424】

さらにその他の実施形態では、主題の方法は、グリセンチン、オキシントモジュリン、グリセンチン関連膵ポリペプチド (GRP P)、および / または介在ペプチド 2 (IP 2) などの、その他のプログルカゴン由来ペプチドの半減期を増大するために使用することができる。例えば、グリセンチンは、腸管粘膜の増殖を引き起こすことが実証されており、また胃の蠕動を抑制し、それゆえ消化管疾患に対する治療薬と同様に有用であることが解明され、このように本発明へと結びついている。

【0425】

このように、一態様では、本発明は胃腸組織、特にその最たるものとして小腸組織の、成長および増殖を促進するための、化合物の治療および関連使用に関する。例えば、主題の方法は、例えば、腸粘膜上皮の成長および修復が望まれる、腸組織の傷害、炎症、または切除を処置するための、療法の一部として使用することができる。

30

【0426】

小腸組織に関しては、かかる成長は従来から、未治療の対照と比較した際の、小腸の質量および長さの増加として測定されている。小腸での化合物の効果もまた、陰窩に加え絨毛軸の高さの増加として顕在化する。かかる活性は、本願では「腸栄養性」活性と呼ぶ。主題の方法の有効性は、陰窩細胞増殖の増加および / または小腸上皮アポトーシスの減少としても検出可能である場合がある。これらの細胞効果は、遠位空腸および特に近位空腸を含む、空腸に関し、ならびに遠位回腸に関しても、最も著しく注目されるかもしれない。試験動物が化合物で治療される際（または、それ自身で発現するよう遺伝的に操作される）際、著しい小腸重量の増加、陰窩に加え絨毛軸の高さの増加、または陰窩細胞増殖の増加、あるいは小腸上皮アポトーシスの減少を示す場合、化合物は「腸栄養性効果」を有するとみなされる。かかる胃腸成長を判定するのに適するモデルは、米国特許第 5, 834, 428 号明細書に記載されている。

40

【0427】

一般的に、増加した小腸質量、および結果的に増大した小腸粘膜機能のいずれかから恩恵を受けるであろう患者は、主題の方法による処置の候補者である。処置できる特定の症状は、小麦の グリアジンに対する中毒反応の結果起こり、腸の絨毛のおびただしい喪

50

失により特徴付けられる腹腔スプルー、感染の結果起こり、絨毛の部分的平板化により特徴付けられる熱帯性スプルー、分類不能原発性免疫不全または低ガンマグロブリン血症の患者に共通して観察され、絨毛高さの著しい減少により特徴付けられる、低ガンマグロブリン血症スプルーを含む、様々な形態のスプルーを含む。処置の治療有効性は、絨毛形態を調べる腸生検、栄養吸収の生化学的評価、患者の体重の増加、またはそれらの症状に関連する兆候の寛解によって、モニターしてもよい。主題の方法によって治療することができるか、または主題の方法が予防的に有用であることができる、その他の症状は、放射線腸炎、感染性または感染後腸炎、限局性腸炎（クローン病）、有毒な薬剤またはその他の化学療法薬による小腸損傷、および短腸症候群の患者を含む。

【0428】

10

より一般的には、本発明は、消化管疾患を処置するための治療方法を提供する。本願で使用する用語「消化管」は、胃および腸を含む、食物が通過する管を意味する。本願で使用する用語「消化管疾患」は、消化管粘膜に定性的または定量的異常を伴う疾病を意味し、例えば、潰瘍性または炎症性疾患、吸収不良症候群を含む、先天性または後天性消化および吸収疾患、腸の粘膜閉鎖機能の喪失により引き起こされる疾病、ならびにタンパク質漏出性胃腸症を含む。潰瘍性疾患は、例えば、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、小腸潰瘍、結腸潰瘍、および直腸潰瘍を含む。炎症性疾患は、例えば、食道炎、胃炎、十二指腸炎、腸炎、大腸炎、クローン病、直腸炎、胃腸ペーチェット、放射線腸炎、放射線大腸炎、放射線直腸炎、腸炎、および薬物性疾患を含む。吸収不良症候群は、二糖分解酵素欠損症、グルコース ガラクトース吸収不良、フルクトース吸収不良などの本態性吸収不良症候群、例

20

【0429】

本願で使用する用語「消化管疾病の治療薬」は、消化管疾病の防止および処置のための薬剤を意味し、例えば、消化管潰瘍の治療薬、炎症性消化管疾病の治療薬、消化管における粘膜萎縮の治療薬、消化管創傷の治療薬、粘膜閉鎖機能の回復の薬剤を含む、消化管機能の寛解薬剤、および消化および吸収機能の寛解薬剤を含む。潰瘍は、消化潰瘍および糜爛、ならびに急性、潰瘍、すなわち急性粘膜病変を含む。

30

【0430】

主題の方法は、腸管粘膜の増殖を促進するため、消化ならびに吸収における、病理学的症状の不全の処置および防止、すなわち、粘膜萎縮の処置および防止、または消化管組織の発育不全の処置、ならびに消化および吸収の改善だけでなく、外科的除去によるこれらの組織の減少において使用することができる。さらに、主題の方法は、腸炎、クローン病、および潰瘍性大腸炎などの炎症性疾患に起因する、病理学的粘膜症状の処置において使用することができる、また、例えば、胃の蠕動の抑制および食物の胃から空腸への迅速な移動と協同する、十二指腸潰瘍の処置だけでなく、ダンピング症候群といった、手術後の消化管機能における減少の処置においても使用することができる。さらに、グリセンチンは、消化管の機能を改善するだけでなく、外科的侵入の治療を促進する際にも、効果的に使用することができる。このように、本発明は、消化管粘膜の萎縮の治療薬、消化管における創傷の治療薬、および活性構成要素としてグリセンチンを備える、消化管機能を改善する薬をも提供する。

40

【0431】

同様に、主題の発明の化合物は、セクレチン、VIP、PHI、PACAP、GIP、および/またはヘロデルミンの血漿半減期を変化させるために使用することができる。さらには、DPIVは、受容体選択性を変化させる様式において、ペプチドYYおよび神経ペプチドY、膵ポリペプチドファミリーの両メンバーの加工に結び付けられるため、主題の方法は、それらのペプチドの薬物動態を変質させることができる。

【0432】

50



神経ペプチドY (NPY) は、血圧の制御だけでなく、血管平滑筋緊張の制御においても作用すると信じられている。NPYは心収縮力をも減少させる。NPYは、最も強い、既知の食欲刺激薬でもある (Wilding et. al, J. Endocrinology 1992, 132, 299-302)。中枢性誘発食物摂取 (食欲刺激) 効果は、NPY Y1 受容体によって主に媒介され、体脂肪貯蔵および肥満の増加を引き起こす (Stanley et. al, Physiology and Behavior 1989, 46, 173-177)。

#### 【0433】

本発明によると、食欲不振の処置に対する方法は、宿主対象に対し化合物の量を投与し、食欲を刺激し、体脂肪貯蔵を増加させ、それにより実質的に食欲不振の兆候を和らげるステップを備える。

10

#### 【0434】

低血圧の処置に対する方法は、宿主対象に、本発明の化合物の有効量を投与し、血管収縮を媒介し、血圧を上昇させ、それにより実質的に低血圧の兆候を和らげるステップを備える。

#### 【0435】

DPIVは、成長ホルモン放出因子 (GHRF) の代謝および活性化にも結び付けられている。GHRFは、グルカゴン、セクレチン、血管活性腸管ペプチド (VIP)、ペプチドヒスチジンイソロイシン (PHI)、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド (PACAP)、胃抑制ペプチド (GIP)、およびヘロデルミンを含む、相同ペプチドファミリーの一員である (Kubiak et. al, Peptide Res. 1994, 7, 153)。GHRFは視床下部によって分泌され、下垂体前葉からの成長ホルモン (GH) の放出を刺激する。このように、主題の方法は、一部の成長ホルモン欠乏症の子供のための臨床治療を改善し、および大人の臨床治療において栄養を改善し、体組成 (筋肉対脂肪) を変質させるために使用することができる。主題の方法は、例えば、より高収率の乳生成およびより高収率でより赤味の多い家畜を発育するため、獣医学の実践においても使用することができる。

20

#### 【0436】

(iv) インスリン分泌性活性のアッセイ

主題の方法において使用するのに適する化合物を選択する際、化合物のインスリン分泌性の性質は、それぞれ、その化合物を動物細胞に提供するか、またはその化合物を動物に注射し、免疫反応性インスリン (IRI) を動物の中膜または循環器系に放出するのをモニターすることにより、判定してもよいことに注目する。IRIの存在は、インスリンを有意に検出することができるラジオイムノアッセイの使用を介し、検出することができる。

30

#### 【0437】

db/dbマウスは、遺伝的に肥満および糖尿病の系のマウスである。db/dbマウスは、その肥満の発達と共に、高血糖症および高インスリン血症を付随して発達させ、このように肥満2型糖尿病 (NIDDM) のモデルとして役立つ。db/dbマウスは、例えば、the Jackson Laboratories社 (米国メイン州バーハーバー) から購入することができる。例示の実施形態では、マウスの化合物を含む療法での処置、または対照のため、眼窩下にある洞の血液試料を、各動物の服用前、およびその後ある時期 (例えば、60分) に採取する。血糖測定は、グルコースメーターを使用するなど、幾つかの従来技術により行うことができる。対照および化合物を服用した動物の血糖値を比較する。

40

#### 【0438】

非糖尿病性または2型糖尿病の対象、および判定される候補化合物の効果の両方においても、外来性GLP-1の代謝的運命に従うことができる。例えば、高圧液体クロマトグラフィー (HPLC)、特異的ラジオイムノアッセイ (RIA)、および酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA) の組み合わせを使用することができ、それによって未変化の生物学的に活性なGLP-1およびその代謝物を検出することができる。例として、Deacon et. al, Diabetes, 1995, 44, 1126-1131を参照されたい。例えば、GLP-1投与の後、未変化のペプチドは、NH<sub>2</sub>末端定方向RIAまたはELISAを使用して測定することがで

50

きる一方、これらのアッセイおよびC O O H末端特異化R I Aの間の濃度の差により、N H<sub>2</sub>末端切断型代謝物を判定することができる。化合物なしでは、皮下G L P 1は、時間依存的に急速に分解され、H P L C上でG L P 1 ( 9 3 6 ) アミドで共溶出し、同一の免疫反応性特性を有する代謝物を形成する。例えば、糖尿業患者 ( n = 8 ) への皮下G L P 1投与後30分で、代謝物は、C O O H末端R I Aにより判定される血漿免疫活性における増加の88.5 + 1.9%を占め、これは健康な対象において測定されるレベル ( 78.4 + 3.2%、n = 8、P < 0.05 ) よりも高かった。上記D e a c o nら、参照。静脈内注入G L P Iも、広範に分解された。

#### 【0439】

( v ) 共同投与

本発明の別の態様は1つ以上のその他の治療薬が化合物と投与される、共同治療を提供する。かかる共同処置は、個々の処置構成成分の同時、連続、または分離服用によって達成されてもよい。

#### 【0440】

一実施形態では、化合物は、共同で、インスリン、あるいはG L P 1などのその他のインスリン分泌促進薬、G L P 2、G I P、またはN P Yなどのペプチドホルモン、もしくは前述の薬およびペプチドホルモンの異所性発現を引き起こす遺伝子治療ベクターと共に投与される。一部の実施形態では、前述の薬またはペプチドホルモンは、1つ以上のアミノ酸が加えられているか、欠落するか、または置換されている、自然発生または合成ペプチドホルモンの変異形であってもよい。

#### 【0441】

別の例証的实施形態では、化合物を共同で、M1受容体拮抗薬と共に投与することができる。コリン作動薬は、ムスカリン受容体を介し作用する、インスリン放出の強力なモジュレーターである。さらに、かかる薬剤の使用は、H D Lレベルを増加させる一方で、コレステロールレベルを減少させる別の利点を有することができる。適するムスカリン受容体拮抗薬は、ムスカリンコリン受容体の活性化を直接的にまたは間接的に遮断する物質を含む。好ましくは、かかる物質は、M1受容体に対し選択性である (または、かかる選択性を促進する量で使用される)。限定されない例には、4級アミン (メタンテリン、イブラトロピウム、およびプロバンテリンなど)、3級アミン (例えば、ジサイクロミンおよびスコポラミン)、ならびに三環系アミン (例えば、テレンゼピン)を含む。ピレンゼピンおよびメチルスコポラミンが好ましい。その他の適するムスカリン受容体拮抗薬は、ベンズトロピン (M e r c kからC O G E N T I Nとして市販)、ヘキサヒドロ シラ ジフェニドールハイドロクロライド (Lambrecht et.al, Trends in Pharmacol. Sci. 1989, 10 (Suppl), 60)に開示される、H H S I Dハイドロクロライド、( + / - ) 3 キヌクリジニルキサンテン 9 カルボキシナートヘミオキサラート (Q N X ヘミオキサラート、Birdsall et al., Trends in Pharmacol.Sci.1983, 4, 459、テレンゼピンジヒドロクロライド (Coruzzi et al., Arch.Int.Pharmacodyn.Ther.1989,302,232およびKawashima et al., Gen.Pharmacol. 1990, 21, 17)、ならびにアトロピンを含む。かかるムスカリン受容体拮抗薬の薬用量は、一般的には、上記に概説するような最適化に供するであろう。脂質代謝疾患の場合、薬用量最適化は、脂質代謝応答性ウィンドウを参照することによって、投与が指定時刻に行われるか否かには無関係であってもよい。

#### 【0442】

インスリンおよび脂質代謝を制御し、前述の疾患を減少する点では、該化合物は、d2ドーパミン拮抗薬 (例えば、プロモクリプチン)などの、プロラクチン抑制剤と使用し、相乗的に作用することができる。従って、主題の方法は、プロラクチン抑制薬角アルカロイドおよびプロラクチン抑制ドーパミン拮抗薬のような、かかるプロラクチン抑制剤の共同投与を含むことができる。適する化合物の例には、2 プロモ エルゴクリプチン、6 メチル 8 カルボベンジルオキシアミノエチル 10 エルゴリン、8 アシルアミノエルゴリン、6 メチル 8 ( N アシル ) アミノ 9 エルゴリン、6 メチル 8 ( N フェニルアセチル ) アミノ 9 エルゴリン、エルゴコ

10

20

30

40

50

ルニン、9, 10 ジヒドロエルゴコルニン、D 2 ハロ 6 アルキル 8 置換エルゴリン、D 2 ブロモ 6 メチル 8 シアノメチルエルゴリン、カルピドパ、ベンセラジド、ならびにその他のドーパ脱炭酸酵素抑制剤、L ドーパ、ドーパミン、およびそれらの無毒性塩を含む。

#### 【0443】

本発明に従って使用される化合物は、グリベンクラミド、グリピジド、グリクラジド、およびA G E E 6 2 3 Z Wなどの細胞のA T P依存性カリウムチャンネルに作用する薬剤と共同で、使用することもできる。該化合物を、メトホルミンおよび関係化合物などの、その他の経口薬剤、または、例えばアカルボースのような、グルコシダーゼ抑制剤との併用において、有利に適用してもよい。

10

#### 【0444】

##### (v i) 造血刺激薬

さらに別の態様では、本発明は、培養内または生体内で、造血細胞を刺激するための方法を提供する。一部の実施形態では、主題のD D P I V抑制促進剤は、骨髄で発現するプロテアーゼに対する基質である、アドレス成分を含む。

#### 【0445】

本発明の一態様により、体外で造血細胞を刺激するための方法を提供する。該方法は、(1) 十分な量のD D P I V抑制促進剤で造血細胞に接触し、造血細胞の数および分化に関して、造血細胞の数および/またはかかる造血細胞の分化を増大するステップに関与する。

20

#### 【0446】

本発明の1つの重要な態様は、対象内の造血細胞数における欠乏を、回復および防止することに関与する。かかる欠乏は、例えば、遺伝子異常、疾病、ストレス、化学療法(例えば、細胞傷害性薬物処置、ステロイド薬処置、免疫抑制薬処置など)および放射線治療から起こりうる。

#### 【0447】

本発明の抑制促進剤は、単独、または症状を治療するために、例えば、前述のリンパ球または造血細胞の、活性化あるいは増殖を刺激する異なる薬剤といった、さらなる薬剤と併用して投与することができる。例えば、抑制促進剤を、特定の成果を達成するために特異的に選択される、外来性成長因子およびサイトカインと協同して、投与することができる。例えば、特定の造血細胞型を刺激することが必要な場合、そのときはかかる細胞型の増殖および分化を刺激する、成長因子およびサイトカインを使用する。

30

#### 【0448】

このように、インターロイキン 1、2、3、4、5、6、7、9、10、11、12、13、および17はリンパ球分化に関与することが知られている。インターロイキン3および4は、マスト細胞分化に関与する。顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(G M C S F)、インターロイキン 3、およびインターロイキン 5は、好酸球分化に関与する。G M C S F、マクロファージコロニー刺激因子(M C S F)、およびI L 3は、マクロファージ分化に関与する。

#### 【0449】

G M C S F、G C S F、およびI L 3は、好中球分化に関与する。G M S C F、I L 3、I L 6、I L 11、およびT P Oは、血小板分化に関与する。F l t 3リガンドは、樹状細胞増殖に関与する。G M C S F、I L 3、およびエリスロポエチンは、赤血球分化に関与する。

40

#### 【0450】

最終的に、造血発生を持続することができる原始的な、多能性前駆細胞の自己複製は、S C F、F l t 3リガンド、G C S F、I L 3、I L 6、およびI L 11を必要とする。望ましい結果を達成するための様々な組み合わせは、当業者には明らかであろう。

#### 【0451】

50

#### (vii) プロテアソーム抑制剤

その他の実施形態では、プロソフト抑制剤は、強力および高選択性のプロテアソーム抑制剤である抑制剤成分を生成し、プロテアソーム機能を抑制するため用いられることができる。プロテアソーム機能の抑制は、多くの実用的な治療および予防の応用を有する。しかしながら、プロテアソームは生細胞に対し遍在性であるため、意図する標的細胞で、またはそれに近接して切断される、主題の抑制促進剤の実施形態を提供したいという願望がある。例えば、プロテアソーム抑制促進剤の実施形態は、プロテアーゼに対する基質であるアドレス成分を含むことができ、プロテアーゼは腫瘍、または望まない増殖が進行しているその他の細胞で発現するか、あるいは腫瘍またはその他の標的増殖性細胞を囲む組織で発現する。例えば、アドレス成分は、腫瘍に隣接する間質層で発現するプロテアーゼに対する基質であることができる。

10

#### 【0452】

一部の実施形態では、本発明のプロテアソーム抑制促進剤は p 5 3 およびその他の腫瘍抑制因子の分解速度を減少させる方法を提供する。

#### 【0453】

かかる抑制促進剤は、癌、再狭窄、および乾癬など、細胞増殖性疾病を治療する際の重要で実用的な応用を有するよう意図される。

#### 【0454】

一部の実施形態では、内部に取り入れられる細胞性またはウイルス性抗原を、動物内で MHC I 分子に結合する抗原ペプチドへ処理するのを抑制するために、プロテアソーム抑制促進剤を使用することができ、それゆえ、自己免疫性疾病を治療し、移植された器官または移植片などの異種組織の拒絶を防止するのに有用である。

20

#### 【0455】

最終的に、本発明は、プロテアソーム機能により、直接的または間接的に、媒介あるいは増悪される動物内で、特異的な症状を治療するための、プロテアソーム抑制促進剤の使用に関する。これらの症状は、組織拒絶、器官拒絶、関節炎、感染、皮膚疾患、炎症性腸疾患、喘息、骨粗鬆症、変形性関節症、かつ狼瘡および多発性硬化症などの自己免疫性疾病などの炎症性症状、癌、乾癬、および再狭窄などの細胞増殖性疾病、ならびに様々な生理的および病理学的症状を付随し、神経傷害、飢餓、熱、酸血症、および一部の内分泌疾患に続く、筋量（萎縮）損失の大部分の原因である促進的な筋タンパク崩壊を含む。

30

#### 【0456】

本発明の化合物は、癌細胞の成長を抑制する。したがって、化合物を、それを必要とする患者の癌、乾癬、再狭窄、またはその他の細胞増殖性疾病を治療するために用いることができる。

#### 【0457】

用語「癌の処置」または「癌を治療」は、本発明の化合物の活性の説明を意図し、その活性により、「癌」として通常知られる病理に関連する、当該分野で既知であるいずれの特異的現象を防止または軽減する。用語「癌」は、悪性腫瘍の転移だけでなく開始または進行に関連する、広範な病理学的兆候を指す。用語「腫瘍」は、本発明の目的のためには、細胞の繁殖が無制御および進行性である、組織の新しい成長を意図する。特に本発明に関連性のある腫瘍は悪性腫瘍であり、そこでは、原始的腫瘍は侵入または転移の性質を有するか、あるいは良性腫瘍より大きな度合いの退形成を示す。

40

#### 【0458】

このように「癌の処置」または「癌を治療」は、いずれの原始的現象（開始、進行、転移）、または疾病に関連する 2 次的兆候を防止、軽減、または寛解する活性を指す。治療可能である癌は癌腫、リンパ腫、および肉腫のカテゴリーに広範に分けられる。本発明の組成により治療することができる癌腫の例には、腺癌、腺房細胞腺癌、副腎皮質癌、肺胞細胞癌腫、未分化癌、類基底癌腫、基底細胞癌、細気管支癌腫、気管支原性肺癌、renal adenoma 癌腫、胎児性癌、類内膜癌腫、線維層板肝細胞癌腫、濾胞性癌腫、巨細胞癌、肝細胞癌、表皮内癌、上皮内癌、軟髄膜癌腫、髄様癌、黒色性癌腫、髄膜癌腫、子宮間膜癌腫

50

、燕麦細胞癌、扁平上皮細胞癌腫、汗腺癌、移行上皮癌、および管状細胞癌腫を含むが、これらに限定されない。本発明の組成により治療することができる肉腫は、エナメル芽細胞肉腫、血管血友病肉腫、ブドウ状肉腫、子宮内膜間質肉腫、ユーイング肉腫、神経束肉腫、巨細胞肉腫、顆粒膜肉腫、免疫芽球肉腫、傍骨性骨肉腫、coppices肉腫、白血球性肉腫（白血病）、リンパ性肉腫（リンパ肉腫）、髄様肉腫、骨髄性肉腫（顆粒球性肉腫）、austriogenci肉腫、骨膜肉腫、細網細胞肉腫（組織球性リンパ腫）、円形細胞肉腫、紡錘細胞肉腫、滑膜肉腫、および末梢血管拡張聴原性肉腫を含むが、これらに限定されない。

【0459】

本発明の組成により治療することができるリンパ腫は、ホジキン病ならびに、パーキットリンパ腫、NPDL、NML、NH、およびびまん性リンパ腫などのリンパ球性リンパ腫を含むが、これらに限定されない。

10

【0460】

その他の実施形態では、本発明の実践において用いられるプロテアソーム抑制促進剤の一部は、NF- $\kappa$ Bのこの活性化を妨げることができる。

【0461】

NF- $\kappa$ B活性の遮断は、例えば、炎症、敗血症、AIDSといった、医学の様々な分野において、重要で実用的な応用を有するとして意図される。

【0462】

一部の実施形態では、本発明の化合物を、乾癬、皮膚炎、扁平苔癬、ざ瘡、および皮膚細胞の過剰増殖により特徴付けられる疾患から選択される皮膚疾患を、処置するための局所形態で処方することができる。

20

【0463】

一部の実施形態では、本発明の化合物を、無制御発毛を処置するための局所形態で処方することができる。

【0464】

(viii) 医薬組成物

本発明の化合物を単独で処方することが可能である一方、一部の場合では、化合物を薬学的処方（組成）として投与することが好ましい。本発明によるプロテアーゼ抑制剤は、人または獣医学における使用に対し、いずれの便利な方法による投与のために、処方されてもよい。一部の実施形態では、薬学的調製に含まれる化合物は、それ自体活性であるか、または、例えば、生理的設定における活性化化合物に変換されることが可能な、プロドラッグであってもよい。

30

【0465】

本願に記載されるように調製される化合物は、当該技術分野でよく知られるように、処置される疾患、ならびに患者の年齢、症状、および体重により、様々な形態で投与することができる。例えば、化合物を経口的に投与する場合は、錠剤、カプセル、顆粒、粉末、またはシロップとして処方されてもよく、非経口投与に対しては、注射薬（静脈、筋肉内、または皮下）、液滴点滴薬調製、あるいは坐薬として処方されてもよい。眼科系粘膜経路による応用に対しては、点眼薬または眼軟膏として処方されてもよい。これらの処方法は、従来の手段によって調製することができ、必要な場合は、活性構成要素を、賦形剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、矯味薬、可溶化剤、懸濁液補助剤、乳化剤、またはコーティング剤など、いずれの従来の添加物と混ぜ合わせてもよい。薬用量は、患者の兆候、年齢、および体重、処置または防止される疾患の本質および重症度、投与の経路、ならびに薬の形態により変わるが、一般的に、化合物の1日の薬用量は、0.01mgから2000mgが、ヒトの成人患者に対し推奨され、これは単一用量または分割された用量で投与されてもよい。

40

【0466】

所与の患者における治療有効性の点で、最も効果的な結果が得られるであろう、投与の正確な時間および/または化合物の量は、特定の化合物、患者の生理的条件（年齢、性別

50

、疾病型および段階、一般的身体症状、所与の薬用量への応答性、および薬物療法型を含む)、投与経路などの、活性、薬物動態、ならびに生物学的利用率に依存するであろう。しかしながら、上記の例えば、投与の最適時間および/または量といった、対象のモニター、ならびに薬用量および/または時期の調節から成る、ただの通例実験を必要とするにすぎない、処置を微調整するための基礎として使用することができる。

#### 【0467】

語句「薬学的に許容される」は、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、過敏、アレルギー反応、ならびにその他の問題または合併症なしで、合理的な利益/危険の比率と釣り合っ、人類および動物の組織と接触して使用するのに適する、それらのリガンド、物質、組成、および/または剤形を指すため、本願で用いられる。

10

#### 【0468】

本願で使用される語句「薬学的に許容される担体」は、液体もしくは固体の注入剤、希釈剤、賦形剤、溶剤、または封入物質など、薬学的に許容される物質、組成、あるいは媒体を意味する。各担体は、処方その他の構成要素に適合し、患者に有害ではないという意味で「許容され」なくてはならない。薬学的に許容される担体として役立つことができる幾つかの物質の例は、(1)乳糖、グルコース、およびショ糖などの糖、(2)コーンスターチおよびジャガイモデンプンなどのデンプン、(3)ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、および酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体、(4)トラガント末、(5)麦芽、(6)ゼラチン、(7)タルク、(8)カカオバターおよび坐薬ワックスなどの賦形剤、(9)ピーナッツ油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、およびダイズ油などの油、(10)プロピレングリコールなどのグリコール、(11)グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコールなどのポリオール、(12)オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル、(13)寒天、(14)水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤、(15)アルギン酸、(16)無発熱物質水、(17)等張食塩水、(18)リンゲル液、(19)エチルアルコール、(20)リン酸緩衝液、ならびに(21)薬学処方において用いられるその他無毒適合性物質を含む。一部の実施形態では、本発明の医薬組成物は非発熱性であり、すなわち患者に投与する際、著しい温度上昇を誘発しない。

20

#### 【0469】

用語「薬学的に許容される塩」は、化合物の比較的無毒性の、無機および有機酸付加塩を指す。化合物の最終単離および純化の間、あるいはその自由塩基形態において、適する有機または無機酸で純化される化合物を、適する有機または無機酸で別々に反応させ、このように形成される塩を単離することによって、これらの塩を生体内原位置で調製することができる。典型的な塩は、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル化物、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、およびラウリルスルホン酸塩などを含む(例えば、Berge et. al, J.Pharm.Sci. 1977, 66, 1-19を参照のこと)。

30

40

#### 【0470】

他の場合では、本発明の方法において有用な化合物は、1つ以上の酸性官能基を包含し、それゆえ、薬学的に許容される塩基で、薬学的に許容される塩を形成することができる。これらの例における用語「薬学的に許容される塩」は、化合物の比較的無毒性の、無機および有機塩基付加塩を指す。化合物の最終単離および純化の間、あるいはその遊離酸形態において、適する有機または無機酸で純化される化合物を、アンモニアを持つ薬学的に許容される金属カチオンの水酸化塩、炭酸塩、または炭酸水素塩、あるいは薬学的に許容される有機1級、2級、または3級アミンなどの、適する塩基で別々に反応させ、これらの塩を同様に、生体内原位置で調製することができる。典型的アルカリまたはアルカリ土類塩は、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびアルミニ

50

ウム塩などを含む。塩基付加塩の形成に有用な典型的有機アミンは、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどを含む（例えば、Bergeら，上記参照）。

【0471】

着色料、離型剤、コーティング剤、甘味料、香料、および香料剤、保存料、ならびに抗酸化剤とともに、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなどの、湿潤剤、乳化剤、ならびに潤滑剤も、組成に存在することができる。

【0472】

薬学的に許容される抗酸化剤の例は、（１）アスコルビン酸、塩酸システイン、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの、水溶性抗酸化剤、（２）パルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチルヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、レシチン、没食子酸プロピル、トコフェロールなどの、油溶性抗酸化剤、（３）クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、ソルビトール、酒石酸、リン酸などの、金属キレート薬を含む。

【0473】

本発明の方法において有用な処方は、経口、経鼻、局所（頬側および舌下を含む）、直腸、膣、エアロゾル、および／または非経口投与に適するそれらを含む。処方を、単位剤形において便利に提示してもよく、薬学の分野で既知のいずれの方法によって調製してもよい。単一剤形を生成するために担体物質と組み合わせることができる活性構成要素の量は、治療される宿主および特定の投与法により異なるであろう。単一剤形を生成するために担体物質と組み合わせることができる活性構成要素の量は、一般的に、治療効果を生ずるであろう化合物のその量であろう。一般的に、１００％のうち、この量は、活性構成要素の約１％から約９９％、好ましくは約５％から約７０％、最も好ましくは約１０％から約３０％の範囲に及ぶであろう。

【0474】

これらの処方または組成を調製する方法は、化合物を、担体、および任意で１つ以上の付属構成要素とを関連させるステップを含む。一般的には、処方ハリガンドを、液体の担体、または細かく分割された固体の担体、あるいは両方と均一および密接に関連させ、その後必要な場合、製品を成型することで調製されるであろう。

【0475】

経口投与に適する処方、カプセル、オブラート、丸剤、錠剤、薬用キャンデー（通常ショ糖、およびアカシアまたはトラガントといった香味基盤を使用）、粉末、顆粒の形態であるか、あるいは水性または非水性の液体溶液または懸濁液、水中油型または油中水型液体乳濁液、エリキシル剤またはシロップ、またはトローチ（ゼラチンおよびグリセリン、またはショ糖およびアカシアなど、不活性塩基を使用）のような、かつ／もしくは口腔洗浄薬のような形態であってもよく、各々は活性構成要素として化合物の所定の量を包含する。化合物をボラス、舐剤、またはペーストとして投与してもよい。

【0476】

経口投与（カプセル、錠剤、丸剤、糖衣錠、粉末、顆粒、および同様のもの）用の固体剤形では、活性構成要素を、クエン酸ナトリウムまたはリン酸ジカルシウム、および／あるいは以下のいずれかなどの、１つ以上の薬学的に許容される担体と混ぜる。（１）デンプン、乳糖、ショ糖、グルコース、マンニトール、および／またはケイ酸などの、注入剤あるいは増量剤、（２）例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖および／またはアカシアといった結合剤、（３）グリセリンなどの湿潤剤、（４）寒天、炭酸カルシウム、じゃがいもまたはタピオカデンプン、アルギン酸塩、一部のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、（５）パラフィンなどの溶液緩染剤、（６）４級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、（７）例えば、アセチルアルコールおよびグリセリンモノステアレートといった湿潤剤、（８）カオリンおよびベントナイト粘土などの吸収剤、（９）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれ

らの混合物などの潤滑剤、ならびに(10)着色料。カプセル、錠剤、および丸剤の場合、医薬組成物は緩衝剤も備えてもよい。類似型の固体組成を、乳糖または乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどのようなかかる賦形剤を使用し、柔軟および高質のゼラチンで充填されたカプセルの注入剤としても用いてもよい。

#### 【0477】

錠剤は、任意で1つ以上の付属構成要素で圧迫または成形し、作られてもよい。圧縮錠剤を、結合剤(例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース)、潤滑剤、不活性希釈剤、保存料、錠剤分解物質(例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース)、表面活性、あるいは分散剤を使用して調製してもよい。成型錠剤は、適する機械で、粉末ペプチドまたは不活性液体希釈剤で湿らせたペプチド模倣の混合物を、成型することによって作られてもよい。

10

#### 【0478】

錠剤、ならびに糖衣錠、カプセル、丸剤、および顆粒などその他の固体剤形は、腸溶性、および薬学処方分野でよく知られるその他のコーティングなどの、コーティングならびに殻で、任意で分割または調整してもよい。それらは、例えば、望ましい放出特性を提供するため、異なる割合のヒドロキシプロピルメチルセルロース、その他のポリマーマトリクス、リボソーム、および/またはミクロスフェアといったそこで使用する活性構成要素の緩慢または制御放出を提供するため、処方されてもよい。それらは、例えば、バクテリア保持フィルターを介する濾過、あるいは、使用する直前に、無菌水または幾つかのその他無菌注射用培地内で溶解することができる無菌固体組成の形態において、無菌化薬剤を取り込むことによって無菌化されてもよい。これらの組成は、任意で不透明化薬剤を包含してもよく、活性構成要素のみ、または優先的に胃腸管の一部分で、任意に遅延させる様式で、放出する組成から成ってもよい。使用することができる包埋組成の例は、重合体物質およびワックスを含む。活性構成要素は、適切な場合、1つ以上の上記賦形剤を有するマイクロカプセル化形態であることもできる。

20

#### 【0479】

経口投与用の液体剤形は、薬学的に許容される乳濁液、微小乳濁液、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシル剤を含む。活性構成要素に加え、液体剤形は、例えば、水またはその他の溶剤と、可溶化剤と、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油(特に、綿実、ラッカセイ、トウモロコシ、胚芽、オリーブ、ヒマシ、およびゴマ油)、グリセリン、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、かつソルピタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物などの乳化剤といった、通常当該分野で使用される不活性希釈剤を含んでもよい。

30

#### 【0480】

不活性希釈剤に加え、経口組成は、湿潤剤、乳化および懸濁剤、甘味料、香味料、着色料、香料、ならびに保存料薬剤などのアジュバントも含むことができる。

#### 【0481】

活性化化合物に加え、懸濁液は、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルピタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガント、ならびにそれらの混合物といった、懸濁剤を含んでもよい。

40

#### 【0482】

直腸または膣投与用の処方は、1つ以上の化合物を、例えば、1つ以上の適する非刺激性賦形剤または担体で混合することによって、調製される場合がある坐薬として提示されてもよく、賦形剤または担体は、体温では液体であるため、直腸または膣の空洞で溶け、活性薬を放出する、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコール、坐薬ワックス、またはサリチル酸を含む。

#### 【0483】

膣投与に適する処方は、当該分野で適切と知られるようなかかる担体を包含するベッサ

50



リー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、気泡、または噴霧処方をも含む。

【0484】

化合物の局所または経皮投与用の剤形は、粉末、噴霧、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ、および吸入薬を含む。活性構成成分を、無菌条件下で、薬学的に許容される担体、および必要とされる場合があるいずれの保存料、緩衝液、または噴霧剤で混合してもよい。

【0485】

軟膏、ペースト、クリーム、およびゲルは、化合物に加え、動物性および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、ならびに酸化亜鉛などの賦形剤、またはそれらの混合物を含んでもよい。

10

【0486】

粉末および噴霧は、化合物に加え、乳糖、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、およびポリアミド粉末などの賦形剤、またはこれら物質の混合物を含むことができる。噴霧はそのうえ、ブタンおよびプロパンなどの、クロロフルオロ炭化水素および揮発性非置換炭化水素のような、習慣的噴霧剤を包含することができる。

【0487】

化合物は、代わりにエアロゾルによって投与されることもできる。これは、化合物を包含する水性エアロゾル、リボソームの調製、または固体粒子を調整することによって達成される。非水性（例えば、フルオロカーボン噴霧剤）懸濁液を使用することが可能である。薬剤が剪断にさらされるのを最小限にし、結果として化合物の分解をもたらすことができるため、音波噴霧器が好ましい。

20

通常は、水性エアロゾルは、薬剤の水性溶液または懸濁液を、従来の薬学的に許容される担体および安定剤と共に、処方することにより作られる。担体および安定剤は、特定の化合物の要件で異なるが、典型的には、非イオン性界面活性剤（Tweens、Pluronic、またはポリエチレングリコール）、血清アルブミンのような非侵害性タンパク質、ソルビタンエステル、オレイン酸、レシチン、グリシンのようなアミノ酸、緩衝液、塩、糖、または糖アルコールを含む。エアロゾルは、一般的には等張液から精製される。

【0488】

本発明による吸入薬またはエアロゾル処方において、投与される場合がある薬物は、選択された噴霧剤システムで、可溶性または実質的に可溶性な形態で調製することができる吸入療法において、有用なプロテアーゼ抑制剤プロドラッグを含む。

30

【0489】

特定薬物の粒子の大きさは、エアロゾル処方を投与すると、実質的に全ての薬物を肺へ吸入することを許容するようなものであるべきであり、したがって、望ましくは20ミクロン、好ましくは1から10ミクロンの範囲内、例えば1から5ミクロンであろう。薬物の粒子の大きさは、例えば、製粉または微粒子化といった従来の手段によって減じられてもよい。

【0490】

薬物の投与は、軽度、中等度、もしくは重篤な急性または慢性の兆候を処置するため、あるいは防処置に指し示されてもよい。当然のことながら、投与される正確な用量は、患者の年齢および症状、使用される特定の粒状薬物、ならびに投与の頻度に依存し、最終的に担当医師の裁量によるであろう。薬物の組み合わせを用いる際、組み合わせの各構成成分の用量は、一般的には、各構成成分が単独で使用される際に用いられる用量であろう。典型的には、投与は1回以上、例えば1日に1回から8回で、各回当たり、例えば1、2、3、または4吹きであってもよい。好ましくは、投与は1日1回であってもよい。

40

【0491】

投与に対し、噴霧器からか、加圧定量噴霧式吸入器からか、乾燥粉末吸入器（例えば、TURBUHALER（登録商標）として販売）から、あるいはゼラチン、プラスチック、またはその他カプセル、もしくはカートリッジまたはブリスター包装を利用する乾燥粉

50

末吸入器から乾燥粉末としてかで、適切に吸入される。

【0492】

一般的に、例えば、乳糖、デキストラン、マンニトール、グルコース、または薬物に望ましい味を与えるであろういずれの添加物といった、薬物に対し無毒性および化学的に不活性な、希釈剤または担体は、粉末薬物に加えることができる。

【0493】

微粉化混合物は、絞り弁で密封し、プラスチックアクチュエータに適合する容器に維持される液体噴霧剤混合物で懸濁または溶解してもよい。使用される噴霧剤は、異なる化学式のハロカーボンであってもよい。最も頻繁に使用されるハロカーボン噴霧剤は、トリクロロフルオロメタン、ジクロロジフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、テトラフルオロエタン、および1,1ジフルオロエタンである。トリオレイン酸ソルビタン、レシチン、ジオクチルスルホコハク酸二ナトリウム、またはオレイン酸などの低濃度の界面活性剤も、身体的安定性を改善するために使用してもよい。

10

【0494】

経皮貼布は、体へ化合物を制御して送達するのを提供するという、追加の利点を有する。かかる剤形は、適切な培地にある薬剤を溶解または撒布することにより、作ることができる。吸収促進剤も、皮膚中に化合物の融剤を増加させるために使用することができる。かかる融剤の速度は、速度制御膜を提供するか、あるいはポリマーマトリクスまたはゲル内でペプチド模倣を分散させるかのいずれかにより、制御することができる。

【0495】

眼科系処方、眼軟膏、粉末、溶液、および同様のものも、本発明の範囲内として意図される。

20

【0496】

非経口投与に適する本発明の医薬組成物は、1つ以上の薬学的に許容される無菌の等張水性もしくは非水性溶液、撒布液、懸濁液、または乳濁液、あるいは使用に先立ち無菌注射用溶液または撒布液に再構成されてもよい無菌粉末で組み合わせる、1つ以上の化合物を有し、意図される受取人の血液、もしくは懸濁または増粘剤と等張となる処方を与える抗酸化剤、緩衝液、静菌薬、溶質を包含してもよい。

【0497】

本発明の医薬組成物内に用いられてもよい、適する水性および非水性担体の例は、水、エタノール、ポリオール（グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、かつ適切なそれらの混合物、オリーブ油などの植物性油、ならびにオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルを含む。適切な流動性を、例えばレシチンなどのコーティング物質の使用、撒布液の場合には必要な粒子の大きさの維持、および界面活性剤の使用によって、維持することができる。

30

【0498】

これらの組成も、保存料、湿潤剤、乳化剤、および分散剤などのアジュバントを包含してもよい。微小生物活性の防止は、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、および同様のものといった、様々な抗細菌および抗真菌性薬剤の包含によって、確実なものとしてもよい。糖、塩化ナトリウムなどの等張薬剤を、組成に含むことも望ましいとしてもよい。加えて、注射用医薬品形態の吸収延長を、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなど、吸収を遅らせる薬剤を含むことで、もたらしてもよい。

40

【0499】

幾つかの場合、薬の効果を延長するため、皮下または筋肉内注射薬からの薬の吸収を遅らせるのが望ましい。これは、水の低溶解性を有する結晶性または無定形物質の、液体懸濁液を使用することで達成してもよい。そうして薬の吸収率はその溶解率に依存し、溶解率は次に結晶の大きさおよび結晶性形態に依存することになる。代わりに、非経口的に投与される剤形の吸収遅延は、油媒体内で薬を溶解または懸濁することで、達成される。

【0500】

注射用持効性製剤形は、ポリ乳酸 ポリグリコール酸などの生分解性ポリマー内で、化

50

合物のマイクロカプセルマトリクスを形成することによって作られる。ポリマーに対する薬の率により、特定のポリマーの性質を用いて、薬放出率を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例は、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)を含む。持効性製剤注射用処方も、リポソームまたは体組織と適合する微小乳濁液に、薬を捕捉することにより調製される。

【0501】

本発明の化合物をヒトおよび動物への医薬品として投与する際、それ自体、または薬学的に許容される担体と組み合わせ、活性構成要素の例えば0.1%から99.5%(より好ましくは、0.5%から90%)を包含する医薬組成物として与えることができる。

【0502】

薬剤の調製を、所与の経口的、非経口的、局所的、または直腸性に与えてもよい。それらはもちろん、各投与経路に適する形態によって与えられる。例えば、それらを注射薬、吸入、眼用ローション、軟膏、坐薬、点滴薬によって、ローションまたは軟膏によって局所的に、および坐薬によって直腸性に、錠剤またはカプセル形態で投与する。経口投与が好ましい。

【0503】

本願で使用する語句「非経口投与」および「非経口的に投与」は、腸内および局所投与以外の、通常注射薬による投与の方式を意味し、静脈、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、関節内、眼窩内、心臓内、真皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節腔内、嚢下、くも膜下、脊髄内、および胸骨内注射薬ならびに点滴薬を含むが、これらに限定されない。

【0504】

本願で使用する語句「全身性投与」「全身に投与」「末梢性投与」および「末梢に投与」は、患者のシステムに入れるため、中枢神経系に直接に投与する以外の、リガンド、薬、またはその他の物質の投与を意味し、したがって、代謝、および例えば皮下投与といった過程のようなその他に供する。

【0505】

これらの化合物は、頬側および舌下を含んで、経口的、経鼻で例えば噴霧によるように、直腸性、腔内、非経口、大槽内、および局所的に粉末、軟膏、または液滴によるように、投与のいずれの適する経路によっても、治療のためヒトおよびその他の動物に投与されてもよい。

【0506】

本発明の活性化合物の動物用飼料への添加は、好ましくは、適切な飼料の予混合物を調製し、有効量の活性化合物を包含し、予混合物を完全な割当量に取り込むことにより達成される。

【0507】

代わりに、活性構成要素を包含する中間濃度物または飼料サプリメントを、飼料に混ぜることができる。かかる飼料予混合物および完全割当量を、調製および投与することができる方法は、参考文献に記載されている(Applied Animal Nutrition, San Francisco: Freedman, 1969、またはLivestock Feeds and Feeding, Corvallis: O & B Books, 1977など)。

【0508】

選択される投与の経路に関わらず、適する水和形態および/または本発明の医薬組成物において使用されてもよい化合物は、当業者に知られる従来の方法によって、薬学的に許容される剤形に処方される。

【0509】

本発明の医薬組成物における活性構成要素の実際の薬用量レベルは、患者に対し害になることなく、特定の患者、組成、および投与のモードに対する望ましい治療反応を達成するのに有効な活性構成要素の量を得るため、変えてもよい。

【0510】

(ix) 医薬品パッケージおよび製造

10

20

30

40

50

本発明の一態様は、薬学的に許容される賦形剤において処方される、本発明の1つ以上の抑制剤を備える包装された医薬品を、推奨される患者への薬用量および/または処方の投与を説明する説明書(文字および/または図入り)と関連して提供する。かかる説明書は、疾病の治療または防止のための詳細、ならびに任意で可能性のある副作用、および薬薬または薬食物の相互作用の警告を含んでもよい。

【0511】

本発明の別の態様は、抑制剤成分Gの標的プロテアーゼを抑制することで、患者への治療利益を提供する、疾患の処置のための薬物製造における、主題の抑制剤の使用に関する。例示的疾患を以下に列挙する。

【0512】

しかし、本発明の別の態様は、以下を含む、医薬品事業を行うための方法に関する。

【0513】

a. 1つ以上の主題の抑制剤の製造、および  
b. 医療サービス提供者への、本願で述べる疾病または適応症のいずれを処置あるいは防止するため、調製を使用する利益の販売。

【0514】

一部の実施形態では、主題の事業方法は、調製を販売するための分配網を提供するステップを含むことができる。該方法は、本願で述べる疾病または適応症のいずれを処置あるいは防止する調製を使用するための、患者または医師への説明材料を提供するステップをも含んでもよい。

【0515】

(x) コンビナトリアルライブラリー

本発明の化合物、特に置換基の様々な典型的クラスを有する変異のライブラリーは、コンビナトリアルケミストリーおよびその他の平行合成図式を受け入れることが可能である(例えば、PCT WO 94/08051を参照)。結果は、例えば、多様な化合物のライブラリーといった、上記に示す関連化合物の大規模ライブラリーを、リード化合物の特異性、毒性、および/または細胞傷害性動力学的特性を精密化させるとともに、潜在的プロテアーゼ抑制剤リード化合物を同定するため、高処理アッセイで迅速に選別することができるというものである。

【0516】

簡単に説明すると、本発明の目的のためのコンビナトリアルライブラリーは、望ましい性質に対し、共に選別されてもよい化学的関係化合物の混合物である。単一反応における多くの関係化合物の調製は、実行される必要のある過程を選別する数を、大いに減少または単純化する。適切な物的性質のための選別は、従来の方法によって行うことができる。

【0517】

ライブラリーにおける多様性を、種々の異なるレベルで創造することができる。例えば、コンビナトリアル反応で使用される基質のアリール基は、例えば、環構造の点でふ入りであるといった、主要アリール成分の点で多様であることができ、および/またはその他の置換基に関しては変動させることができる。

【0518】

種々の技術が、主題のプロテアーゼ抑制剤などの小有機分子のコンビナトリアルライブラリーを産生するため、当該分野で利用できる。例えば、Blondelle, et. al, Trends Anal. Chem. 1995, 14, 83、Affymaxの米国特許第5,359,115号および同第5,362,899号の各明細書; Ellemanの米国特許第5,288,514号明細書; Stillらの国際公開第94/08051号パンフレット、ArQuleの米国特許第5,736,412号および同第5,712,171号の各明細書、Chen et. al, J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 2661; Kerr et. al, J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 252、国際公開第92/10092号、同第93/09668号、および同第91/07087号の各パンフレット、ならびに Lernerらの国際公開第93/20242号パンフレットを参照のこと。従って、主題のプロテアーゼ抑制剤うち、約100から1,000,000台以上までのダイバーソマーと

10

20

30

40

50

類似した種々のライブラリーを、特定の活性または性質に対し、合成および選別することができる。

【0519】

例示の実施形態では、候補のプロテアーゼ抑制剤ダイバーソマーのライブラリーを、例えば、加水分解性または光分解可能な基により、ポリマービーズに結合させ、候補拮抗薬または合成中間置換基の少なくとも1つの位置に任意で位置する、Stillらの国際公開第94/08051号パンフレットに記載の技術に順応する図式を利用し合成することができる。Stillらの技術によると、ライブラリーを1組のビーズ上に合成し、各ビーズは、そのビーズ上で特定のダイバーソマーを同定する1組のタグを含む。ビーズライブラリーは、それから抑制剤を探すため、プロテアーゼと共に「蒔いて培養」されることができる。ダイバーソマーは、例えば加水分解によって、ビーズから放出されることができる。

10

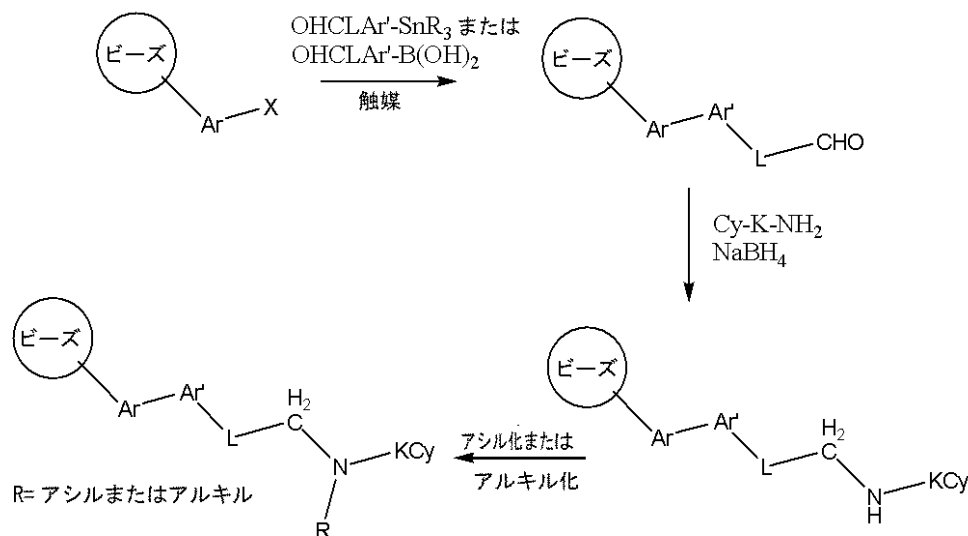
【0520】

本発明において有用な化合物の構造により、自身に効果的な合成が容易に与えられる。主題化合物の構造の性質により、上記で概して説明したように、かかる化合物の急速なコンビナトリアル構築が可能となる。例えば、下に説明する図式のように、アリールトリフレートまたは臭化物などの、ビーズまたはその他の固体支持に付着する活性化アリール基は、アリールスタンナンまたはアリールボロン酸とStilleまたはSuzuki結合を実行することにより、別のアリール基へ結合されることができる。第2のアリール基をアルデヒドで官能化する場合、アミン置換基は、還元的アミノ化を介し、添加することができる。代わりに、第2のアリール基が、トリフレート、トシル化物、またはハロゲン化物などの、アミンによって代えられる脱離基と共に官能化する可能性がある。または、第2のアリール基を、例えばCy-K-NH<sub>2</sub>といった、アミンでの還元的アミノ化を受けることができるアミン基と共に官能化させてもよい。他の可能な結合技術は、遷移金属媒介アミンアリール化反応を含む。その結果得られる2級アミンは、その後アシル化、アルキル化、またはアリール化によって、さらに官能化され、その後樹脂または支持から切断されることができる3級アミンまたはアミドを産生することができる。これらの反応は、概してかなり軽度であり、コンビナトリアル固体相合成図式において、うまく適用されている。さらに、これらの反応に適し利用可能である広範の基質および結合相手により、本願で説明するアッセイでの試験のため、化合物の大規模で多様なライブラリーの急速な構築が可能となる。一部の図式、および主題の化合物の様々な置換基上の一部の置換に対し、当業者は一部の官能基を適する保護基で遮蔽する必要性を認識するであろう。かかる技術は当該分野では既知であり、コンビナトリアル合成図式に簡易に適用される。

20

30

【0521】



40

50

## 【 0 5 2 2 】

上記の多くの変更および関係経路により、プロテアーゼ抑制剤として試験されることが  
できる化合物の、広く多様なライブラリーの合成が許容される。

## 【 0 5 2 3 】

本発明の精神および範囲から逸脱することなく、当業者は、本願に記載されるものの変  
更、修正、およびその他の実施を行うであろう。従って、本発明は、先行の例示的説明  
にのみ限定されるものではない。本願で述べた実施形態を含む、本発明で使用されてもよ  
いさらなる例示的特色に関しては、本願の上記に挙げる、全体として参照することにより  
本願に含まれる、書類を参照されたい。上記の例示的实施形態および以下で説明するそれ  
らの特色の、全ての操作的組み合わせは、本発明の潜在的に特許性のある実施形態として  
考慮される。

10

## 【実施例】

## 【 0 5 2 4 】

本発明は一般的に記述されたが、本発明の特定の態様および実施形態を単に例証する目  
的で含まれ、本発明を制限することを意図するものではない以下の実施例を参照してさら  
に容易に理解できるであろう。

## 【 0 5 2 5 】

## 実施例 1

チオキサミド - 含有 D i ペプチド ( ボロ ) アミノ - 酸 - 含有類似体 ( X a a - ( C ( S ) )  
) - ( ボロ ) X a a ' の合成の基本手順

20

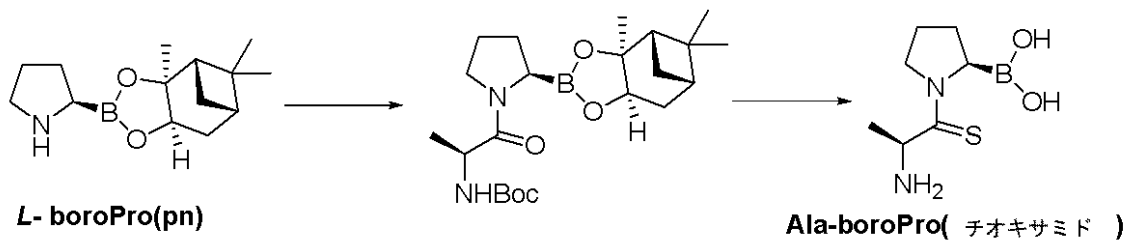
## 概要

始めに、( ボロ ) アミノ酸類似体の B 末端保護型は、B - 保護および N - 保護 ( ボロ )  
アミノ酸 - 含有ジペプチド ( またはオリゴペプチド ) 類似体を提供するために、N 保護  
アミノ酸 ( またはオリゴペプチド ) の活性型でアシル化する。次いで、B - 保護および N  
- 保護 ( ボロ ) アミノ酸類似体は、ローソン試薬を用いて対応するチオキサミド化合物に  
転換する。最後に、チオキサミド - 含有 ( ボロ ) アミノ酸ジペプチド ( またはオリゴペプ  
チド ) 類似体を脱保護し、チオキサミド - 含有 ( ボロ ) アミノ酸時ペプチド ( またはオリ  
ゴペプチド ) を提供する。

## 【 0 5 2 6 】

A l a - b o r o P r o ( チオキサミド ) 調製の応用

30



無水DMF ( 3 0 m L ) 中の N - B o c L - アラニン ( 1 . 9 g , 1 0 m m o l ) お  
よび L - b o r o P r o ( p n ) . H C l ( 2 . 9 g , 1 0 m m o l ) を溶液に、アルゴ  
ン雰囲気下、0 で、H A T U ( 4 . 0 m g , 1 0 . 5 m m o l ) および N、N - ジイソ  
プロピルエチルアミン ( D D I P E A、4 . 0 m L、2 3 m m o l ) に添加した。冷却槽  
を取り除き、得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、3 0 以下の真空で濃縮し  
た。残留物を、酢酸エチル ( 1 0 m L ) 中に溶解し、K H S O<sub>4</sub>、N a H C O<sub>3</sub> 水溶液 ( 5 %、3 × 1 0 m L )、塩水 ( 3 × 1 0 m L ) で順次洗浄し、乾燥し ( M g S O<sub>4</sub> )、蒸  
発した。粗生成物を、シリカゲル ( 1 : 1 のヘキサン / E t O A c ) を用いたフラッシュ  
カラムクロマトグラフィで精製し、白色の粉末として純粋なカップリング生成物を得、  
粉末を、室温で、無水トルエン ( 1 0 0 m L ) 中のローソン試薬 ( 1 . 8 g、4 . 5 m m  
o l ) の攪拌懸濁液に添加した。次いで、得られた混合物を、8 0 で4時間攪拌した。  
溶媒の除去後、粗生成物を、シリカゲル ( 2 : 1 のヘキサン / E t O A c ) を用いたフラ

40

50

ツシュカラムクロマトグラフィで精製し、白色粉末のN - B o c - A l a - B o r o p r o ( p n ) ( チオキサミド ) を得た。3 . 1 g のこのチオキサミド ( 7 . 1 m m o l ) を、無水ジクロロメタン ( 4 0 m L ) 中に溶解し、- 7 8 °C まで冷却し、ジクロロメタンと三塩化ホウ素の溶液 ( 3 5 m L 、 1 . 0 M ) を添加し、一時間攪拌した。得られた混合物を、減圧下で、乾燥するまで蒸発し、無水メタノール ( 3 × 1 5 m L ) を使用して、共蒸発した。次いで、残留物を、水 ( 3 0 m L ) とエーテル ( 3 0 m L ) 間で区分した。水相を分離し、エーテル ( 2 × 2 0 m L ) で洗浄した。次いで、真空で濃縮した水相を、凍結乾燥した半調整 R p - H P L C により精製し、白色粉末として対象化合物の A l a - b o r o p r o ( チオキサミド ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( D<sub>2</sub> O 、 p H 2 . 0 1 、 ) : 1 . 5 1 ( d 、 J = 6 . 7 H z 、 3 H 、 C H<sub>3</sub> ) 、 1 . 8 3 - 1 . 9 0 ( m 、 1 H 、 C H<sub>2</sub> C H<sub>A</sub> H<sub>B</sub> C H B ) 、 2 . 0 8 - 2 . 2 5 ( m 、 3 H 、 C H<sub>2</sub> C H<sub>A</sub> H<sub>B</sub> C H B ) 、 3 . 5 0 - 3 . 5 6 ( m 、 1 H 、 C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H B ) 、 3 . 6 2 - 3 . 6 9 ( m 、 1 H 、 N C C H<sub>A</sub> H<sub>B</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> ) 、 3 . 9 2 - 4 . 0 0 ( m 、 1 H 、 N C H<sub>A</sub> H<sub>B</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> ) 、 4 . 5 5 ( q 、 J = 6 . 6 H z 、 1 H 、 C H<sub>3</sub> C H N H<sub>2</sub> ) 、<sup>1</sup> <sup>1</sup> B N M R ( D<sub>2</sub> O 、 p H 2 . 0 1 、 ) : 9 . 5 、 L C M S ( E S I + ) 、 C<sub>7</sub> H<sub>15</sub> B N<sub>2</sub> O<sub>2</sub> S m / z ( 相対強度 ) : 3 6 9 . 2 ( [ 2 × ( M - H<sub>2</sub> O ) + H ]<sup>+</sup> 、 2 1 ) 、 2 0 3 . 1 ( [ M + H ]<sup>+</sup> 、 5 8 ) 、 1 8 6 . 1 ( [ M - N H<sub>2</sub> ]<sup>+</sup> 、 1 0 0 ) 。 H R M S : c a l c d 、 C<sub>7</sub> H<sub>16</sub> B N<sub>2</sub> O<sub>2</sub> S 、 [ M + H ]<sup>+</sup> 、 2 0 3 . 1 0 2 6 、 2 0 3 . 1 0 3 0

10

## 実施例 2

20

### D P I V 抑制アッセイ

抑制剤の溶液を、溶液の濃度が 1、g / 1 0 m L に等しくなるように、3 ~ 5 m g の抑制剤を p H 2 溶液 ( 0 . 0 1 N の H C l ) 中に溶解して調製する。次いで、この溶液の 1 0 μ L の試料を、9 9 0 μ L の p H 8 バッファ ( 0 . 1 M H E P E S 、 0 . 1 4 M N a C l ) に添加し、溶液を、室温で一晩放置する。

#### 【 0 5 2 7 】

酵素溶液を、2 0 μ L の D P I V ( 濃度 2 . 5 μ M ) を 4 0 m L の p H 8 バッファに希釈して調製する。

#### 【 0 5 2 8 】

基質溶液を、2 . 0 m g のアラニル - L - プロリン - パラ - ニトロアリニドを 2 0 m L の p H 8 バッファに溶解して調整する。

30

#### 【 0 5 2 9 】

2 5 0 μ L の酵素溶液を、9 6 ウェルプレートのウェル # B 1 から # H 1 、 # A 2 から # H 2 、 # A 3 から # H 3 に添加し、ウェル # A 1 は、酵素溶液の代わりに、2 5 0 μ L の p H 8 バッファを受け取る。次いで、9 0 μ L の p H 8 バッファを、カラム 5 に添加する ( ウェル # A 5 から # H 5 へ ) 。

#### 【 0 5 3 0 】

次いで、1 : 1 0 の希釈は、抑制剤溶液を # A 5 に添加して行われ、この溶液の 1 0 μ L を # A 5 から # B 5 に移動する前に該溶液を十分に混合する。次いで、# B 5 内の溶液は、この溶液の 1 0 μ L を # B 5 から # C 5 に移動する前に、十分に混合する。次いで、# C 5 内の溶液は、この溶液の 1 0 μ L を # C 5 から # D 5 に移動する前に、十分に混合する。# D 5 内の溶液は、この溶液の 1 0 μ L を # D 5 から # E 5 に移動する前に、十分に混合する。# E 5 内の溶液は、この溶液の 1 0 μ L を # E 5 から # F 5 に移動する前に、十分に混合する。# F 5 内の溶液は、この溶液の 1 0 μ L を # F 5 から # G 5 に移動する前に、十分に混合する。# G 5 内の溶液は、この溶液の 1 0 μ L を # G 5 から # H 5 に移動する前に、十分に混合する。

40

#### 【 0 5 3 1 】

次いで、3 0 μ L のアリコートを、H 列で # H 5 から # H 3 に移動し、内容物を、十分に混合する。類似の手順を、G、F、E、D、C、B、および A 列で順次、反復する。次いで、プレートをプレート振盪器で 5 分間振盪し、プレートをさらに 5 分間室温で培養さ

50

せる。

【0532】

プレートが培養できるようになると、30  $\mu$ Lの基質がウェル# A 1を除くすべてのウェルに添加される。次いで、プレートを5分間プレート振盪器に配置し、プレートを室温で25分間培養させる。次いで、吸収度を、410 nmの波長で即座に測定する。

【0533】

実施例3

ジペプチジルペプチダーゼアイソフォームの選択

実施例2に記載のアッセイは、本発明の複数の化合物の $IC_{50}$ 値を決定するために使用される。本実施例において、アッセイは、DPIVおよびDP8またはDP9について行う。各試験された化合物の $IC_{50}$ 値の比率は、DPIVアイソフォームの選択を決定するために算出される。 $IC_{50}$ 値は、アッセイ中、同一のpHで測定された。

10

【0534】

本発明の望ましい化合物は、DP8および/またはDP9を抑制するよりも、10倍、望ましくは100倍より強くDPIVを抑制し、すなわち、DP8および/またはDP9に対するよりもDPIVに対して少なくとも10（または100）倍より少ない $IC_{50}$ を有する。



【表 1】

表 1

IC <sub>50</sub>	DPP IV		比率	DP8		比率	DP9		比率	DPIV に対する DPP8 の比 (pH 2)	DPIV に対する DPP9 の比 (pH 2)
抑制剤	pH 2	pH 7.8		pH 2	pH 7.8		pH 2	pH 7.8			
Pro-boroPro (チオキサム)	0.75 nM	nd		2.5 nM	1.8 $\mu$ M	720	1.9 nM	340 nM	180	3.2	2.5
Pro-boroAla (チオキサム)	76 nM	310 nM	4.1	140 nM	310 nM	2.2	85 nM	110 nM	1.3	1.8	1.1
Glu-boroPro (チオキサム)	4.6 nM	890 nM	190	16 nM	2.0 $\mu$ M	130	8.7 nM	1.8 $\mu$ M	180	3.4	1.9
Ala-boroPro (チオキサム)	0.74 nM	1.3 $\mu$ M	1700	3.8 nM	2.4 $\mu$ M	630	8.4 nM	4.2 $\mu$ M	500	5	11

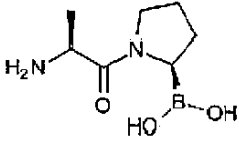
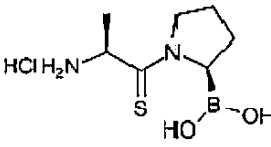
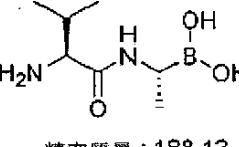
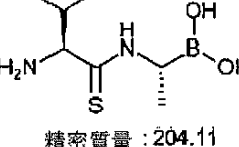
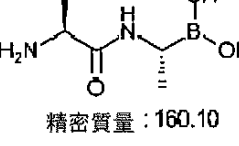
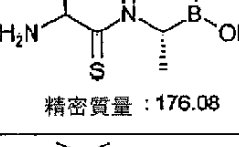
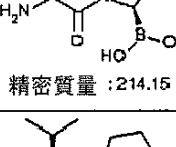
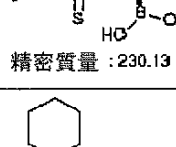
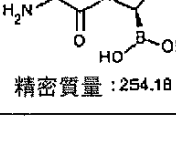
実施例 4

## D P P I V 抑制：チオキサミド対オキソアミド

化合物の抑制活性は、容易に試験することができる。D P - I V は、Barthら (Acta Biol. Med. Germ. 32: 157, 1974) およびWolfら (Acta Biol. Med. Germ. 37: 409, 1978) の方法により、ブタ肝臓皮質および、Puschelら (Eur. J. Biochem. 126: 359, 1982) の方法によりヒト胎盤から精製された。次いで、化合物を、自然基質についてプロテアーゼ活性を抑制する能力について検査した。例えば、Wolfら (ACTA Bio. Mes. Ger. 37: 409, 1972) の方法によりブタの腎臓から単離したD P - I V の活性は、基質として、Ala Pro p ニトロアリニドを使用して測定された。要約すると、反応物は、1.0 mL の総量中に、50 マイクロモルのナトリウムHepes (pH 7.8)、10 マイクロモルのAla Pro p ニトロアリニド、6 ミリユニットのD P - I V および2% (vol/vol) のジメチルホルムアミドを含む。反応物は、酵素の添加により開始され、反応速度は、25 で測定され、試験化合物の有無での反応生成物の形成 (パラ - ニトロアリニド) は例えば410 nmで、光度的に検出することができる。

【表 2 - 1】

表2-1

抑制剤		IC <sub>50</sub> (pH2.0)	IC <sub>50</sub> (pH8.0)	不活性化指数
Ala-boroPro	 精密質量 : 186.12	0.26 nM	1.4 μM	5,400
Ala-boroPro チオキサミド	 精密質量 : 238.07	0.35 nM	20 μM	57,000
Val-boroAla	 精密質量 : 188.13	3.5 nM	9.0 nM	2.6
Val-boroAla チオキサミド	 精密質量 : 204.11	73 nM	220 nM	3.0
Ala-boroAla	 精密質量 : 160.10	63 nM	440 nM	7.0
Ala-boroAla チオキサミド	 精密質量 : 176.08	6.5 μM	7.7 μM	1.2
Val-boroPro	 精密質量 : 214.15	1.7 nM	1.2 μM	710
Val-boroPro チオキサミド	 精密質量 : 230.13	44 nM	5.9 μM	130
Chg-boroPro	 精密質量 : 254.18	1 nM	380 nM	380

10

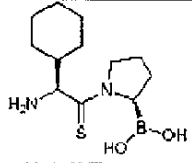
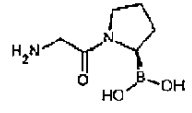
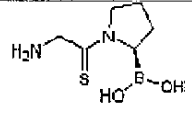
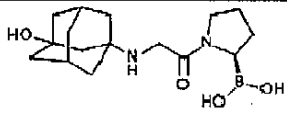
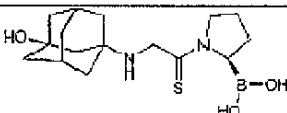
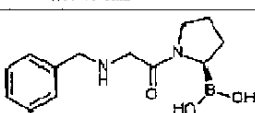
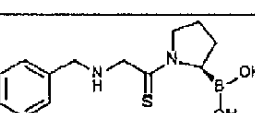
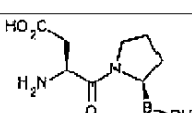
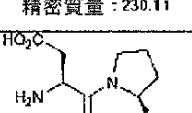
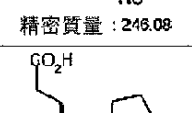
20

30

40

【表 2 - 2】

表2-2

抑制剤		IC <sub>50</sub> (pH2.0)	IC <sub>50</sub> (pH8.0)	不活性化指数
Chg-boroPro チオキサミド	 精密質量 : 270.10	4 nM	9 μM	2,300
Gly-boroPro	 精密質量 : 172.10	1 nM	7 μM	7,000
Gly-boroPro チオキサミド	 精密質量 : 188.08	3 nM	1.9 μM	630
NVP-LAF237 類似体	 精密質量 : 322.21	42 nM	72 nM	1.7
NVP-LAF237 類似体 チオキサミド	 精密質量 : 338.18	160 nM	40 μM	250
N-(ベンジル)- Gly-boroPro	 精密質量 : 262.15	9.5 nM	69 μM	7,300
N-(ベンジル)- Gly-boroPro チオキサミド	 精密質量 : 278.13	24 nM	170 nM	7.1
Asp-boroPro	 精密質量 : 230.11	200 nM	35 μM	180
Asp-boroPro チオキサミド	 精密質量 : 246.08	17 nM	28 μM	1,700
Glu-boroPro	 精密質量 : 244.12	6 nM	3 μM	500

10

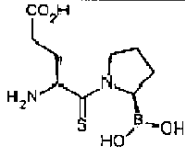
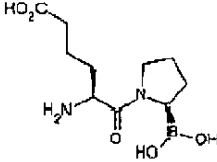
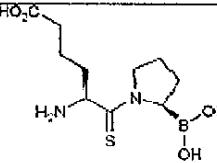
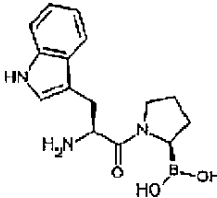
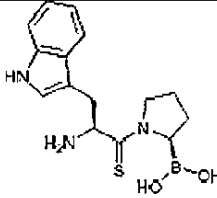
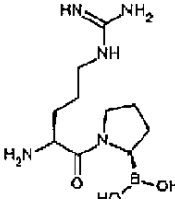
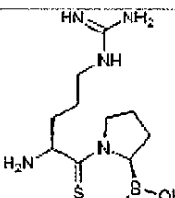
20

30

40

【表 2 - 3】

表2-3

抑制剤		IC <sub>50</sub> (pH2.0)	IC <sub>50</sub> (pH8.0)	不活性化指数
Glu-boroPro チオキサミド	 <p>精密質量 : 260.10</p>	4.6 nM	890 nM	190
Aad-boroPro	 <p>精密質量 : 258.14</p>	4.5nM	7.4 μM	1,600
Aad-boroPro チオキサミド	 <p>精密質量 : 274.12</p>	1.6 nM	19 μM	12,000
Trp-boroPro	 <p>精密質量 : 301.16</p>	2 nM	3 μM	1,500
Trp-boroPro チオキサミド	 <p>精密質量 : 317.14</p>	1.6 nM	700 nM	440
Arg-boroPro	 <p>精密質量 : 271.18</p>	1.8 nM	7.1 μM	3,900
Arg-boroPro チオキサミド	 <p>精密質量 : 287.16</p>	1.2 nM	抑制なし	N/A

10

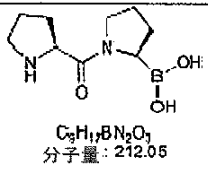
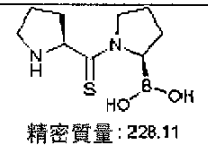
20

30

40

【表 2 - 4】

表2-4

抑制剤		IC <sub>50</sub> (pH2.0)	IC <sub>50</sub> (pH8.0)	不活性化指数
Pro-boroPro	 $C_9H_{17}BN_2O_3$ 分子重量: 212.05	1.1 nM	23 $\mu$ M	21,000
Pro-boroPro チオキサミド	 精密質量: 228.11	6.4 nM	7 $\mu$ M	1,100

10

## 実施例 5

X B o r o L e u プロテアソーム抑制：チオキサミド対オキサミド

2 6 S プロテアソームは、真核性細胞の細胞内プロテインの代謝回転のほとんどの原因となる多重触媒プロテアーゼであり、損傷、酸化またはミスフォールドしたプロテインのプロテイン分解ならびに様々な細胞機能に必要とされる主な調節プロテインの処理または分解 (Chiechnover, Cell 79: 13-21 (1994)、Coux et. al, Ann. Rev. Biochem. 65: 801-847 (1995)、Goldberg et. al, Chemistry & Biology 2: 5-3-508 (1995)を含む。タンパク質は、まず共有結合の共役により、小さなプロテイン、ユビキチンの複数の分子への分解に対してマークされる。次いで、得られたポリユビキチン化されたタンパク質は、2 6 S プロテアソームにより認識され、分解される。

20

## 【 0 5 3 6 】

約 7 0 0 k D a 分子量のマルチサブユニット複合体は、2 6 S プロテアソームの触媒コアを構成する。Couxら (Ann. Rev. Biochem. 65: 801-847 (1995)) は、2 0 S プロテアソームは、それ自体でユビキチン化されたプロテインを分解しないが、複数のペプチド活性を有すると、教示している。基質の選択により、C o u x らは、これらの活性を、キモトリプシン様、トリプシン様、グルタミルヒドロラーゼ後、分枝鎖アミノ酸選択性、および小さな中性アミノ酸選択性として特徴付ける。また C o u x らは、2 0 S プロテアソームの大幅な活性は、5 5 度まで加熱、基本的なポリペプチド、ペプチド、ドテシル硫酸ナトリウム (S D S)、グアニジン H C I または脂肪酸で培養、水に対する透析、または P A 2 8 または P A 7 0 0 などの生理的調節による様々な体外処理により誘発することができるということをも教示している。McCormackら (Biochemistry 37: 7792-7800 (1998)) は、S u c が N - スクシニル、A M C が 7 - アミノ - 4 - メチルクマリンであり、2 N A が 2 - ナフチルアミンである、S u c L e u L e u V a l T y r A M C、Z L e u L e u A r g A M C、および Z L e u L e u G l u 2 N A を含む各種のペプチド基質は、2 0 S プロテアソームにより開裂されると教示している。

30

40

## 【 0 5 3 7 】

ユビキチンプロテアソーム経路は、数多くの生理的過程における中心的役割を担う。De shaies (Trends in Cell Biol. 5: 428-434 (1995))、および Hoyt (Cell 91: 149-151 (1997)) は、サイクリン、サイクリン依存性キナーゼ、および腫瘍抑制タンパク質を含む、細胞周期プロテインの調節されたタンパク質分解は、制御された細胞周期の進行に必要であり、これらのタンパク質のタンパク質分解はユビキチンプロテアソーム経路を介して生じると、教示している。Palombellaらの国際公開第 9 5 / 2 5 5 3 3 号パンフレットは、免疫および炎症反応に関与する遺伝子を調整する上で中心的役割を担う転写因子 N F -

50

カップ - B の活性は、抑制性タンパク質、I K a p p a - B - アルファのプロテアソーム介在性分解に依存する。GoldbergおよびRockらの国際公開第94 / 17816号パンフレットは、ユビクチンプロテアソーム経路により細胞プロテインの継続的代謝回転は、抗原提示において重要な役割を担うことを開示する。

【0538】

したがって、プロテアソーム活性の抑制は、タンパク質分解により直接または間接的に介在されたプロテアソームのこれらおよび別の状態における治療的介入の有望な新しいアプローチを提供する。Goldbergら (Chemistry & Biology 2: 503-508 (1995)) は、プロテアソーム抑制剤は、ヒト疾患の動物モデルの体内の炎症反応を抑制すると教示している。

10

【0539】

化合物は、そのATPユビキチン依存性分解過程を抑制できる能力は、培養細胞内のタンパク質分解を測定して試験することができる (Rock et.al, Cell, vol. 78: 761 (1994))。例えば、長期生存した細胞内プロテインの分解は、マウスのC2C12筋芽細胞内で測定することができる。細胞は、長期生存したプロテインを標識するために、<sup>35</sup>S - メチオニンで48時間培養され、次いで、非標識メチオニンを含む媒体で2時間追跡される。追跡期間後、細胞は、試験化合物の有無で4時間培養される。細胞内のプロテイン分解量は、事前に標識されたプロテインから成長培地に放出されたトリクロロ酢酸溶解性放射能を定量して測定することができる (細胞内タンパク質分解の指標)。

【0540】

20

化合物は、体内の筋萎縮を低減する能力の試験することもできる。尿中の修飾されたアミノ酸3 - メチルヒスチジン (3 - MH) は、おそらく、最も特性化された体内の筋細線維プロテインの分解を研究する方法である (Young and Munro, Federation, Proc. 37: 229-2300 (1978)を参照)。

【0541】

3 - メチルヒスチジンは、プロテイン合成に再使用できない翻訳後に修飾されたアミノ酸であり、アクチンおよびミオシンで生じることのみが知られている。それは、多くの異なる細胞の種類からの細胞質アクチンを含む、すべての発生源から単離したアクチン内で生じる。ミオシン重鎖の速筋線維 (白色、タイプII) 内で生じるが、心筋のミオシンおよび遅筋線維 (赤色、タイプI) のミオシンでは欠乏する。骨格筋以外の他の組織のアクチンに存在するため、他の組織は、尿3 - MHの一因となる。骨格筋は、正常ラットの38 - 74 % の尿3 - MHおよびコルチコステロン (皮下に、100 mg / kg / 日) で2から4日処置が施されたラットの79 % から89 % の尿3 - MHをもたらすと推測されている (Millward and Bates, Biochem. J. 214: 607-615 (1983)、Kayali, et al, Am. J. Physiol. 252: E621-E626 (1987))。

30

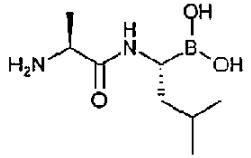
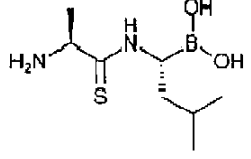
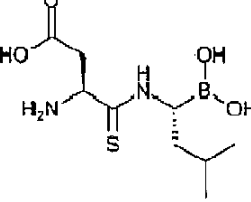
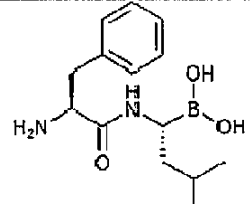
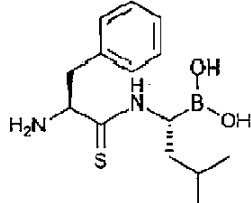
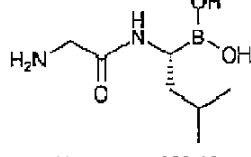
【0542】

高用量グルココルチコイド処置は、ラットの筋萎縮の状態を誘発するために使用することができる。毎日、コルチコステロン (100 mg / kg) の皮下注入でラットを処理することにより、尿3 - MHにおいて約2倍の増加が引き起こす。30MH排泄の増加は、一時的であり、処置後2 ~ 4日後にピークが増加し、処理後6 ~ 7日後に基底値にもどる (Odedra, et al, Biochem. J. 214: 617-627 (1983)、Kayali et al., Am. J. Physiol. 252: E621-626 (1987))。グルココルチコイドは、骨格筋内のATP - ユビキチン - 依存性タンパク質分解経路を活性化することが明らかになっており (Wing and Goldberg, Am. J. Physiol. 264: E668-E676 (1993))、したがって、プロテアソーム抑制剤は、グルココルチコイド処理後に生じる筋萎縮を抑制することが期待される。

40

【表 3 - 1】

表3-1

抑制剤		IC <sub>50</sub> (pH2.0)	IC <sub>50</sub> (pH7.6)	不活性化指数
Ala-boroLeu	 <p>精密質量 : 202.15</p>	31nM	100nM	3.2
Ala-boroLeu チオキサミド	 <p>精密質量 : 218.13</p>	0.85 μ M	92 μ M	110
Asp-boroLeu チオキサミド	 <p>精密質量 : 262.12</p>	4.6 μ M	10 μ M	2.2
Phe-boroLeu (ペルケイドなし)	 <p>精密質量 : 278.18</p>	16nM	120nM	7.5
Phe-boroLeu チオキサミド	 <p>精密質量 : 294.16</p>	0.71 μ M	14 μ M	20
Gly-boroLeu	 <p>精密質量 : 188.13</p>	14nM	160nM	11

10

20

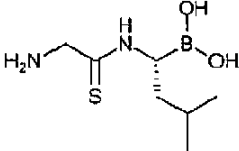
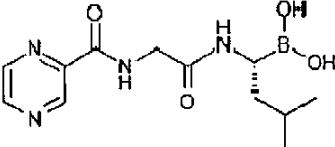
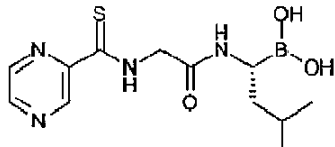
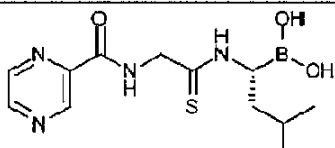
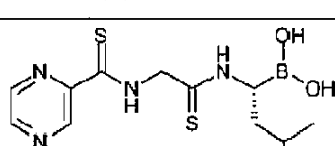
30

40



【表 3 - 2】

表3-2

抑制剤		IC <sub>50</sub> (pH2.0)	IC <sub>50</sub> (pH7.6)	不活性化指数
Gly-boroLeu チオキサミド	 精密質量 : 204.11	4.9 μM	100 μM	20
Pyz-Gly-boroLeu	 精密質量 : 294.15	100nM	120nM	1.2
N-(ピラジン-2-(カルボチオ)-Gly-boroLeu	 精密質量 : 310.13	77nM	350nM	4.5
N-(ピラジン-2-カルボニル)-Gly-boroLeu チオキサミド	 精密質量 : 310.13	5.8 μM	22 μM	3.8
Pyz-Gly-boroLeuPer チオキサミド	 精密質量 : 326.10	3.9 μM	2.4mM	620

引用による補充

本願に引用したすべての米国特許および米国特許出願公表は、参照することにより本願に組み込まれる。

【0543】

同等物

当業者は、本願に記述された多くの本発明の特定の実施形態と同等物を認識し、または日常の実験のみによって解明することができるであろう。そのような同等物は、以下の特許請求に含まれることを意図する。

【図面の簡単な説明】

【0544】

【図1】Ala-BoroProチオキサミドを示す。

【図2】Ala-BoroProチオキサミドおよびAla-BoroProのpH依存挙動を示す。

【図3】DPP IV、DP8およびDP9に対するAla-BoroProチオキサミド

10

20

30

40

50

ドの  $IC_{50}$  値の比較を示す。DPP IV、DP8およびDP9のAla-boroProチオキサミド抑制剤  $IC_{50}$  値は、pH 7.8での50 mMのリン酸ナトリウム中で測定された。抑制剤および酵素は、各酵素の  $K_m$  と等しい濃度の基質Ala-Proパラニトロアナリドの添加前の様々な抑制剤の濃度で培養された。(DPP IV用20 M、DP8およびDP9用100 M)。反応混合物は、37℃で30分間培養され、次いで410 nmにおける吸収度が示された。データは、各酵素の無抑制反応速度で標準化された。

【図4】DPP IVの抑制を測定するアッセイ内のAla-BoroProチオキサミド  $K_i$  のを示す。ヒトの胎盤からの精製DPP IVは、完全に結合するように23℃で50 mMのHEPES, pH 8.0、0.14 MのNaClで培養された。発色基質Ala-Pro-パラニトロアナリドは、酵素抑制剤錯体に  $K_m$  値の5倍の量が添加され、2分間410 nmでの吸収性を測定して反応が監視された。酵素濃度は、単独に決定された。速度対抑制剤濃度は、 $K_i$  値を得るための単純な平衡モデルにフィットさせた (Gutheil and Bachovchin, 1993 Biochemistry 32 (34) 8723 - 8731)。

【図5】Ala-BoroProチオキサミドを使用した経口グルコースチャレンジの結果を示す。一晚絶食後、7匹のC57BL/6マウスは、5 g/kgグルコースの経口投与2時間前に、強制経口により、薬剤または媒体(0.25%メチルセルロース)が与えられた。尾静脈から血液が採取され、グルコースは、投薬直前、グルコース投与前、およびグルコース投与後20分、40分、60分および120分で、フリースタイルの血糖測定器により測定された。AUCは、ゼロから120分のデータについて算出された。

【図6】Ala-BoroProチオキサミドを使用したラットの血漿DPP IV抑制の結果を示す。4匹のラットのグループは、Ala-Proチオキサミドが一回分投与された。血液試料は、尾静脈から採取され、血漿DPP IVは、10  $\mu$ Lの血漿を、50 mMのHEPES、pH 8.0、0.14 M NaCl中の150  $\mu$ Lの30  $\mu$ MのAla-Proパラニトロアナリドに添加して測定された。一時間後、410 nmにおける吸収度の変化が記録された。データは各グループの平均投与前値に正規化された。

【図7】pH 7.8でのAla-BoroProチオキサミドの不活性化を示す。Ala-BoroProチオキサミドは、pH 2で事前に平衡され、次いで、pHは0.6 Mリン酸ナトリウムバッファの添加により、pH 7.8に急上昇した。 $^1H$  NMRスペクトルは、pH 7.8において時間の関数として記録された。薬剤の活性(pH 2)および非活性(pH 7.8)形を示す2つの十分な分解共鳴は、統合され、時間の関数としての積分は、単一の指数関数にフィットした。Ala-BoroProの不活性化において同様の手順が続いた。反応物の半減期は、Ala-BoroProチオキサミドでは60分であり、Ala-BoroProでは30分であった。

【図8】pH 7.8でのAla-BoroProチオキサミドの不活性化を示す。Ala-BoroProおよびAla-BoroProチオキサミドは、事前にpH 2に平衡され、次いで、pHは、0.5 Mのリン酸ナトリウムバッファの添加によりpH 7.8に急上昇した。DPP IV抑制は、pHの急上昇後、異なる時間で測定され、 $IC_{50}$  値は時間の関数としてプロットされた。pH 2試料が100%活性であると仮定して、 $IC_{50}$  値から、活性抑制剤のモル分率が算出された。この値は、単一の指数関数にフィットした。これらのフィットから得た半減期は、Ala-BoroProチオキサミドでは47分であり、Ala-BoroProでは24分であった。

【図9】Ala-BoroProチオキサミドの $^1H$  NMR分析の結果を示す。

【図10】Ala-BoroProチオキサミドの  $K_i$  測定を示す。

【図11】Ala-BoroProおよびAla-BoroProチオキサミドの失活速度の比較を示す。

【図12】Ala-BoroProチオキサミドのOGTTを示す。

【図13】DPP IVに対するAla-BoroProおよびAla-BoroProチオキサミドの比較を示す。

【図14】Ala-BoroProチオキサミド存在下のラット血漿DPP IVの活性

10

20

30

40

50

を示す。

【図15】Ala-BoroProチオキサミド、NVP LAF327、およびMK0431を示す。

【図16】ラット血漿DPP IVの抑制を測定するアッセイのAla-BoroProチオキサミド、NVP LAF327およびMK0431の結果を示す。

【図17】グルコースエクスカーションの抑制を測定するアッセイのAla-BoroProチオキサミド、NVP LAF327、およびMK0431の結果を示す。

【図18】Ala-BoroProチオキサミド、NVP LAF327、およびMK0431の $K_i$ および $IC_{50}$ 値を示す。

【図19】単一経口投与(1mg/kg)後のラット血漿DPP IV活性を測定するアッセイのAla-BoroProチオキサミド、NVP LAF327およびMK0431の結果を示す。

10

【図20】ラット血漿DPP IVの抑制を測定するアッセイのAla-BoroProチオキサミド、NVP LAF327およびMK0431の結果を示す。

【図21】Ala-BoroProチオキサミドおよびLAF327のOGTTを示す。

【図22】正常なマウスにおける経口グルコースチャレンジアッセイのAla-BoroProチオキサミドの結果を示す。

【図23】正常なマウスにおける経口グルコースチャレンジアッセイのNVP LAF327の結果を示す。

【図24】正常なマウスにおける経口グルコースチャレンジアッセイMK0431の結果を示す。Kim et.al, J. Med. Chem. 2005, 48, 141-51を参照のこと。

20

【図25】AbpチオキサミドおよびNVP LAF237の $K_i$ を示す。

【図26】MK0431の $K_i$ を示す。

【図27】MK0431とDPP IVの結合/放出を示す。オンレート：酵素、基質および抑制剤を同時に混合する。曲線反応は、ゆっくりとした結合を示す。オフレート：高濃度で抑制剤により酵素を事前に培養する。次いで、混合物を希釈し、基質を添加する。曲線は、希釈後の抑制剤の除放を反映する。

【図28】本発明の特定の化合物を示す。

【図29】本発明の特定の化合物を示す。

【図30】本発明の特定の化合物を示す。

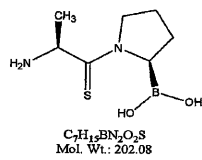
30

【図31】本発明の特定の化合物を示す。

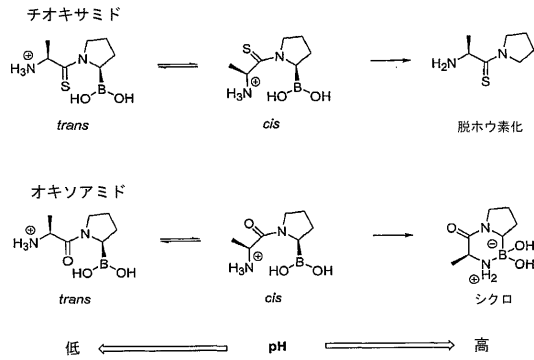
【図32】本発明の特定の化合物を示す。

【図 1】

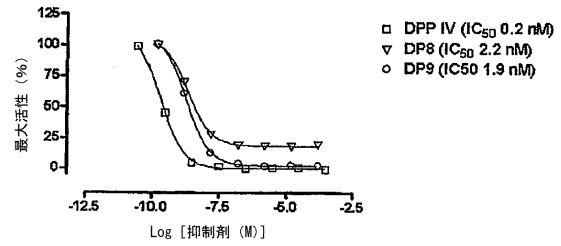
Figure 1



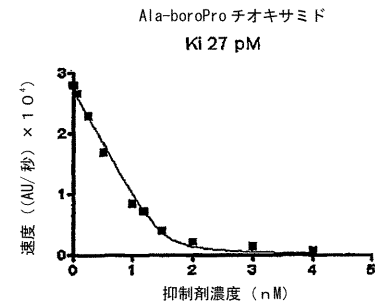
【図 2】



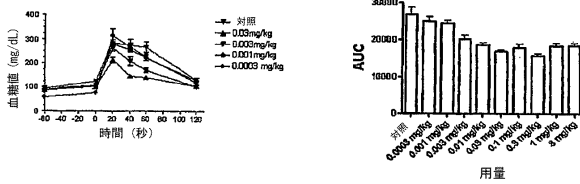
【図 3】



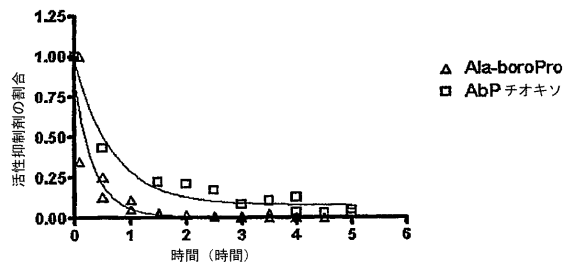
【図 4】



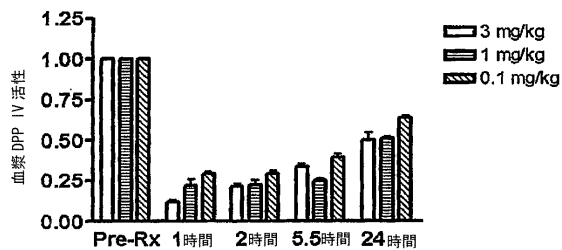
【図 5】



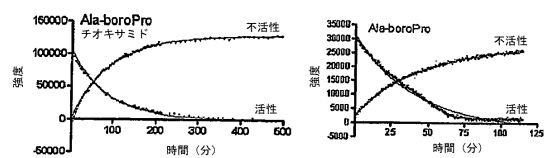
【図 8】



【図 6】

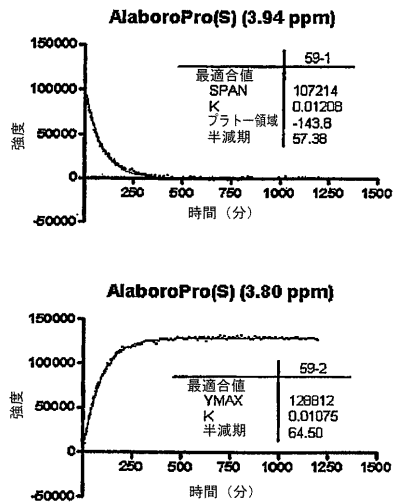


【図 7】

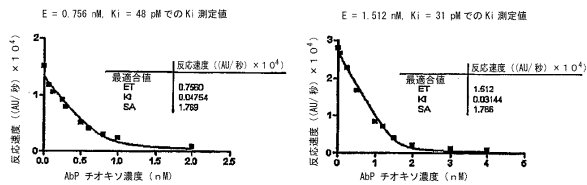


【図 9】

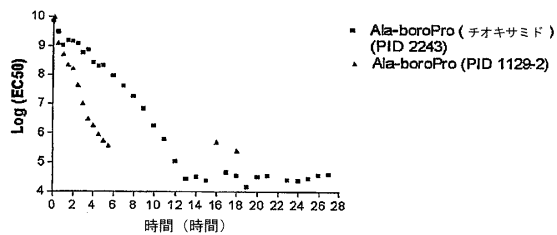
PID 2243: Ala-boroPro チオキサミド



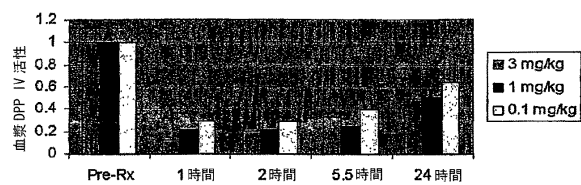
【図 10】



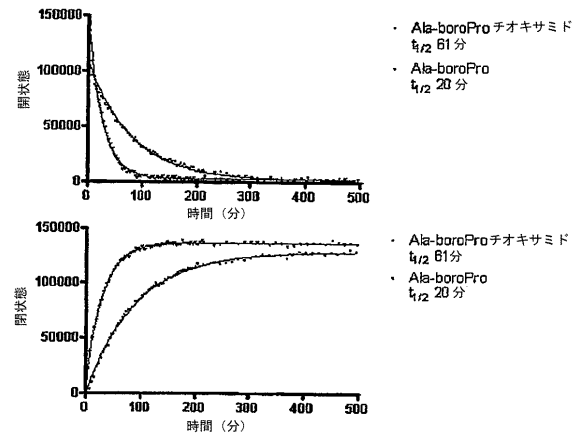
【図 13】



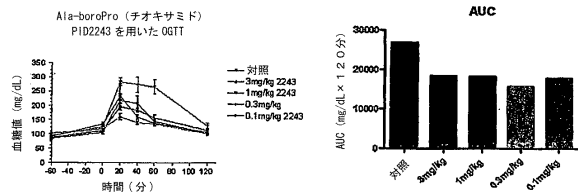
【図 14】



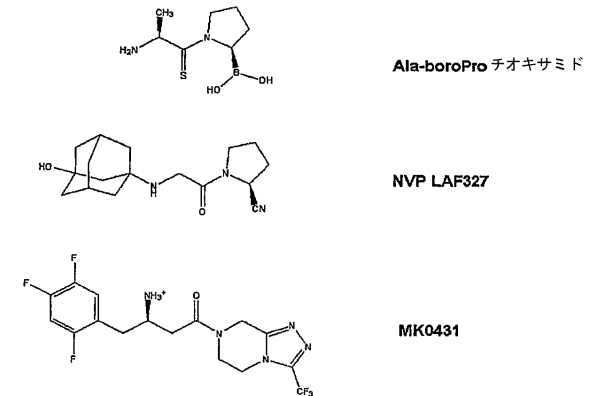
【図 11】



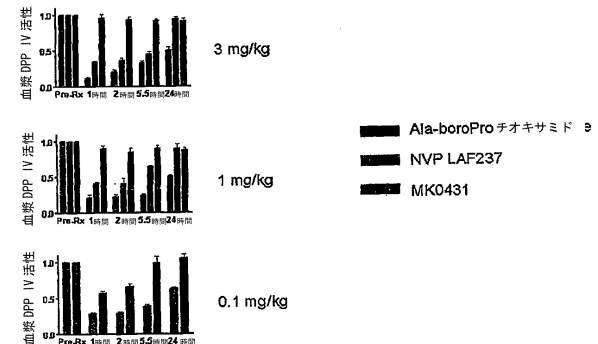
【図 12】



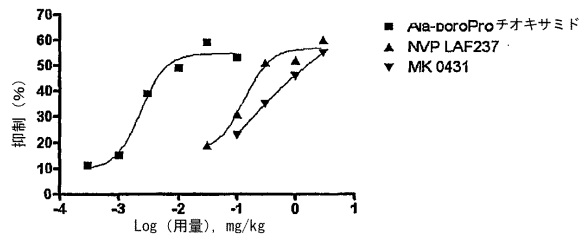
【図 15】



【図 16】



【図 17】

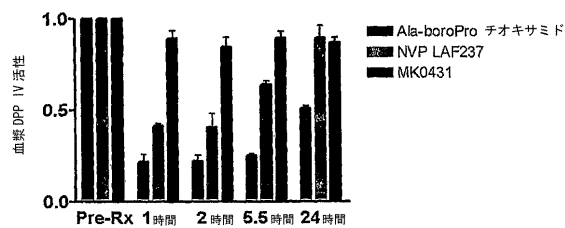


【図 18】

	$K_i$ (DPP IV)	$IC_{50}$ DPP IV	$IC_{50}$ DP8	$IC_{50}$ DP9
Ala-boroPro チオキサミド	27 pM	0.7 nM	3.8 nM	8.4 nM
NVP LAF237	27 nM	58 nM	140 nM	110 nM
MK0431	15 nM	71 nM	10 $\mu$ M	25 $\mu$ M

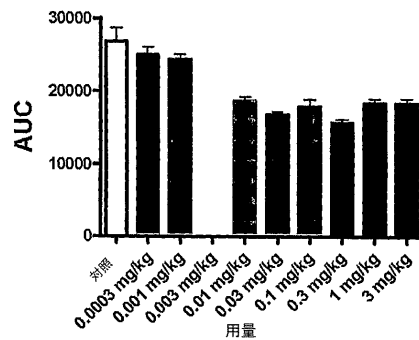
【図 19】

単回経口投与 (1mg/kg) 後の  
ラット血漿 DPP IV 活性

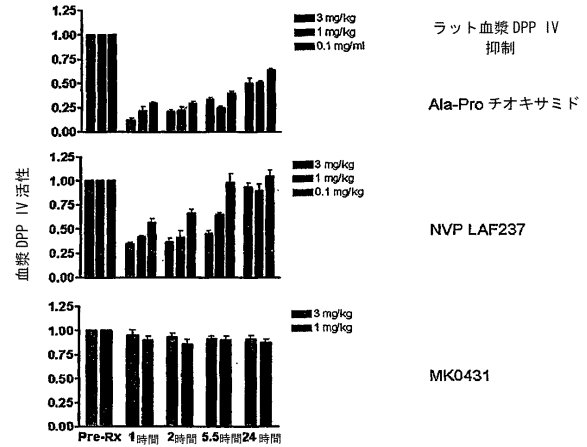


【図 22】

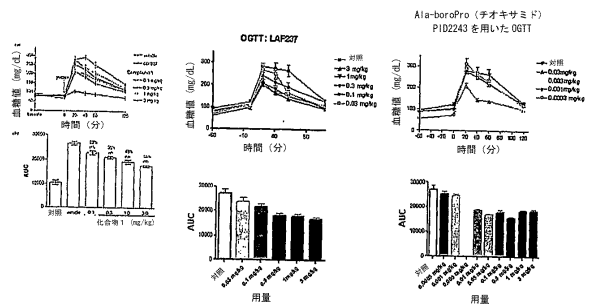
Ala-boroPro チオキサミド :  
正常マウスにおける経口グルコースチャレンジ



【図 20】

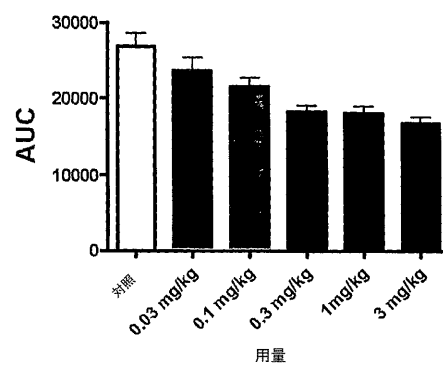


【図 21】

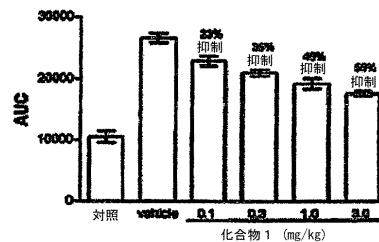


【図 23】

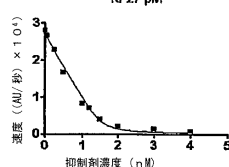
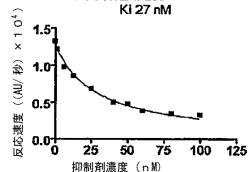
NVP LAF237 :  
正常マウスにおける経口グルコースチャレンジ



【図 24】



【図 25】

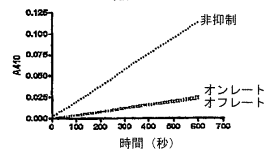
DPP IV/Ala-boroPro チオキサミド滴定  
Ki 27 pMDPP IV/LAF237 滴定  
Ki 27 nM

【図 27】

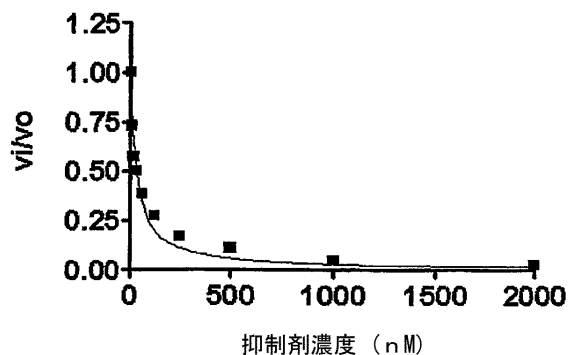
2243: Ala-boroPro チオキサミド



MK0431

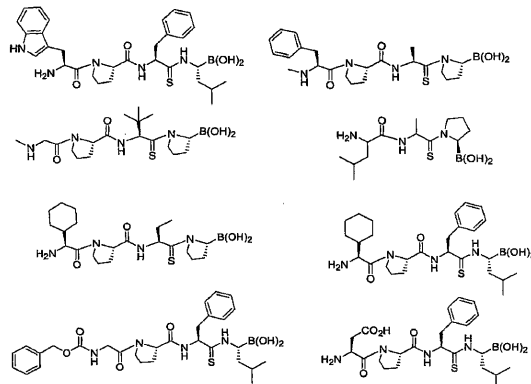


【図 26】

DPP IV/MK0431 滴定  
Ki 15 nM

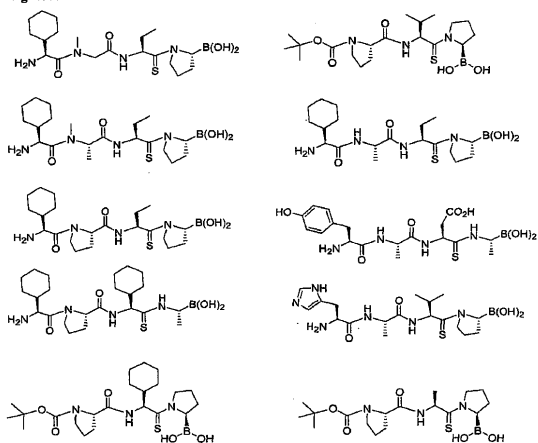
【図 28】

Figure 28



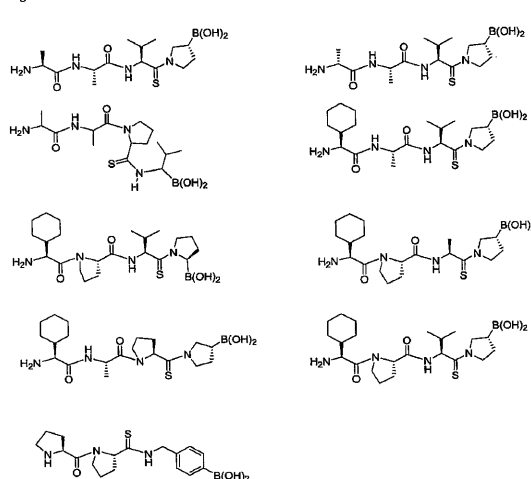
【図 29】

Figure 29



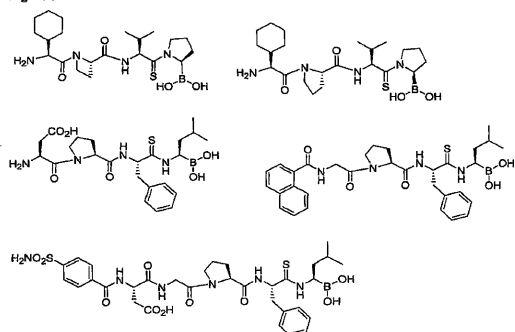
【図 31】

Figure 31

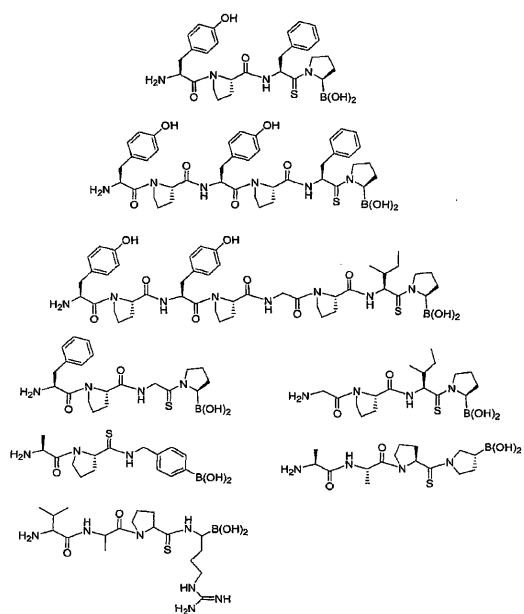


【図 30】

Figure 30



**Figure 32**





## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
**A 6 1 P 3/08 (2006.01)** A 6 1 P 3/08  
**A 6 1 P 5/50 (2006.01)** A 6 1 P 5/50  
**A 6 1 P 3/04 (2006.01)** A 6 1 P 3/04  
**A 6 1 P 3/06 (2006.01)** A 6 1 P 3/06  
A 6 1 P 43/00 1 2 1

(72)発明者 ウー, ウェンゲン  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 5 5 メドフォード ナインス ストリート 2 8  
ナンバー 5 0 8

(72)発明者 バチョヴチン, ウィリアム ダヴリュ  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 4 2 ケンブリッジ ケンブリッジ パークウェイ  
7 5 アpartment イー 6 0 9

審査官 小久保 敦規

(56)参考文献 特表平 0 7 - 5 0 1 0 7 8 ( J P , A )  
特表 2 0 0 5 - 5 1 1 6 3 6 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 0 4 / 1 0 3 9 9 3 ( W O , A 1 )  
特表 2 0 0 5 - 5 1 4 3 7 7 ( J P , A )  
Bachovchin, William W. et al., Inhibition of IgA1 Proteinase from Neisseria gonorrhoea  
e and Hemophilus inflienzae by Peptide Prolyl Boronic Acids, The Journal of Biological  
Chemistry, 米国, 1 9 9 0 年, 265(7), 3738-3743

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)  
C 0 7 F 5 / 0 2  
C A p l u s ( S T N )  
R E G I S T R Y ( S T N )  
M A R P A T ( S T N )