

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 18 年 1 月 19 日 (2006.1.19)

【公表番号】特表 2005-511636 (P2005-511636A)

【公表日】平成 17 年 4 月 28 日 (2005.4.28)

【年通号数】公開・登録公報 2005-017

【出願番号】特願 2003-546737 (P2003-546737)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/69	(2006.01)
A 6 1 P	1/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	5/14	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	19/04	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/69	
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/04	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	37/02	

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 11 月 21 日 (2005.11.21)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ジペプチジルペプチダーゼIV (DP IV) によってプロセッシングされるペプチドホルモンに
 応答する組織を含む動物の自己免疫疾患の治療用組成物であって、該自己免疫疾患
 の標的となる組織の組織再生を促進させるのに十分な量の1種以上のDP IV 阻害剤を含
 む、前記動物の自己免疫疾患の治療用組成物。

【請求項 2】

自己免疫疾患が1型糖尿病、敗血症ショック、多発性硬化症、炎症性腸疾患 (IBD) 及
 びクローン病から選択される請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

ペプチドホルモンがグルカゴン、グルカゴン様ペプチド - 1 (GLP - 1)、グルカゴン
 様ペプチド - 2 (GLP - 2、PG 126 ~ 158)、グリセンチン (PG 1 ~ 69 に
 相当する)、オキシントモジュリン (PG 33 ~ 69)、グリセンチン類縁膵臓ポリペプ
 チド (GRPP、PG 1 ~ 30)、介在ペプチド - 2 (IP - 2、PG 111 ~ 122 ア
 ミド)、グルコース依存性インスリン分泌性ペプチド、血管作動性腸管ポリペプチド (V
 IP)、バソスタチン I 及び II、ペプチドヒスチジンメチオニン (PHM)、ペプチドヒ
 スチジンイソロイシン (PHI)、セクレチン、胃抑制ペプチド、ガストリン産生ペプチ
 ド (GPP)、成長ホルモン放出ホルモン (GHRH)、ヘロスぺクチン、ヘロデルミン
 、下垂体細胞アデニレートシクラーゼ活性ペプチド (PACAP、PACAP 27 及び P
 ACAP 38)、PACAP 類縁ペプチド (PRP)、ペプチド YY (PYY)、神経ペ
 プチド Y (NPY)、胃抑制ペプチド (GIP)、ヘロデルミン、ペプチドヒスチジンイ
 ソロイシン (PHI) 並びにカルシトニン及びセクレチンから選択される請求項 1 に記載
 の組成物。

【請求項 4】

阻害剤が Pro - Pro、Ala - Pro 及び (D) - Ala - (L) - Ala よりな
 る群から選択されるペプチドのペプチドミメティックである請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

阻害剤が 7500 amu 以下の分子量を有する請求項 1 に記載の組成物。

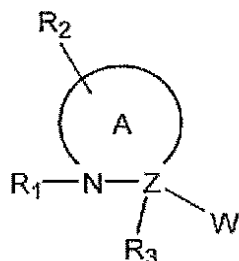
【請求項 6】

阻害剤が経口で有効である請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

阻害剤が次の一般式：

【化 1】



(式中、

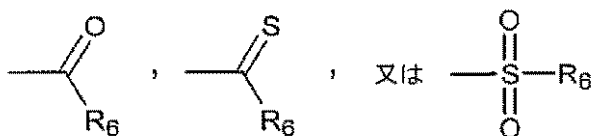
A は N 及び C 炭素を含む 4 ~ 8 員の複素環を表し、

Z は C 又は N を表し、

W は標的プロテアーゼの活性部位残基と反応する官能基を表し、

R₁ は、C 末端結合アミノ酸残基若しくはアミノ酸アナログ又は C 末端結合ペプチド若
 しくはペプチドアナログ又はアミノ保護基又は

【化 2】



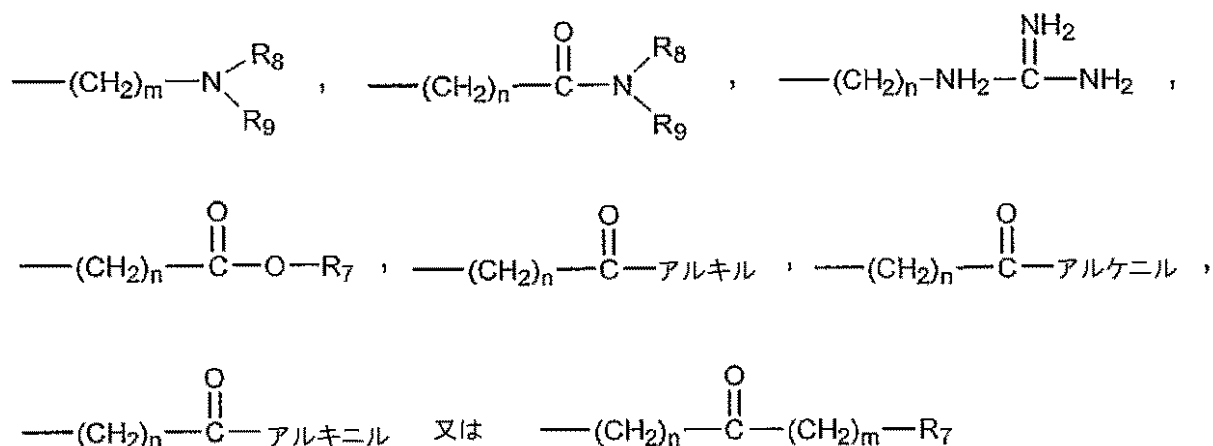
を表し、

R_2 は存在せず又は環Aに対する1個以上の置換基を表し、そのそれぞれは、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、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、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$ 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、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$ であることができ、

XがNであるならば、 R_3 は水素を表し、XがCであるならば、 R_3 は水素又はハロゲン、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、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、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$ 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、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$ 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、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$ 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、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-$ アルキニル又は $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$ 、

【化 3】



を表し、

R_7 は、それぞれの存在について独立して、置換又は非置換のアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環を表し、

mはゼロ又は1～8の範囲の整数であり、

nは1～8の範囲の整数である)

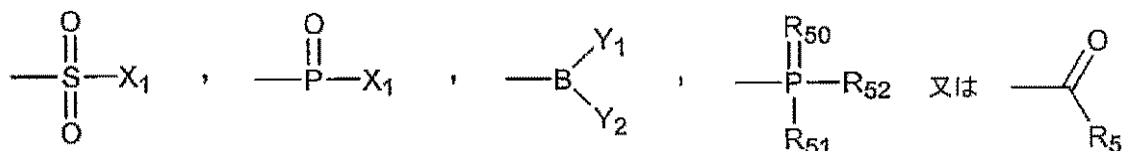
で表される、請求項1に記載の組成物。

【請求項 8】

前記式において、

Wは、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_5$ 、

【化 4】



を表し、

R_5 は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-\text{C}(\text{X}_1)(\text{X}_2)\text{X}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{アルケニル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{アルキニル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-\text{アルキル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-\text{アルケニル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-\text{アルキニル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}'_7$ を表し、

R_7 は、それぞれの存在について独立して、置換又は非置換のアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環を表し、

R'_7 は、それぞれの存在について、水素又は置換若しくは非置換のアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環を表し、

Y_1 及び Y_2 は、独立して、OH又は、 Y_1 と Y_2 が共に環であってその環構造中に5～8個の原子を有するものを形成する場合には環状誘導体を含めて、ヒドロキシル基に加水分解され得る基であることができ、

R_{50} はO又はSを表し、

R_{51} は N_3 、 SH_2 、 NH_2 、 NO_2 又は OR'_7 を表し、

R_{52} は、水素、低級アルキル、アミン、 OR'_7 若しくは製薬上許容できる塩を表し、又は R_{51} と R_{52} は、これらのものが結合する燐原子と共に複素環であってその環構造に5～8個の原子を有するものを完成させ、

X_1 はハロゲンを表し、

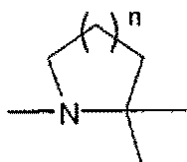
X_2 及び X_3 は、それぞれ独立して水素又はハロゲンを表す、

請求項7に記載の組成物。

【請求項9】

環Aが次の一般式；

【化 5】



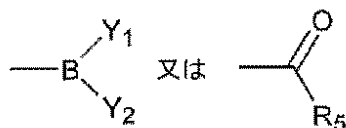
(n は1又は2の整数である)

で表される請求項8に記載の組成物。

【請求項10】

Wが次式：

【化 6】

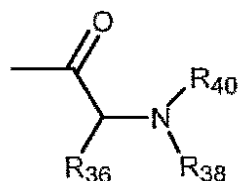


を表す請求項8に記載の組成物。

【請求項11】

R_1 が次式：

【化 7】



(式中、

R_{36} は小疎水性基であり、 R_{38} は水素であり、又は R_{36} と R_{38} は、Aについて上に定義したように、共にN及びC炭素を含む4～7員の複素環を形成し、

R_{40} はC末端結合アミノ酸残基若しくはアミノ酸アナログ又はC末端結合ペプチド若しくはペプチドアナログ又はアミノ保護基を表す)

を表す請求項8に記載の組成物。

【請求項12】

R_2 が存在せず又は小疎水性基を表す請求項8に記載の組成物。

【請求項13】

R_3 が水素又は小疎水性基である請求項8に記載の組成物。

【請求項14】

R_5 が水素又はハロゲン化低級アルキルである請求項8に記載の組成物。

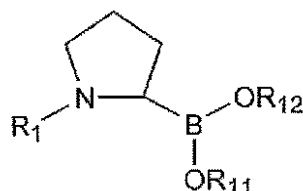
【請求項15】

X_1 が弗素であり、 X_2 と X_3 がハロゲンである場合には弗素である請求項8に記載の組成物。

【請求項16】

阻害剤が次の一般式：

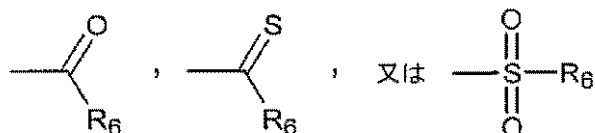
【化 8】



(式中、

R_1 は、C末端結合アミノ酸残基若しくはアミノ酸アナログ又はC末端結合ペプチド若しくはペプチドアナログ又はアミノ保護基又は

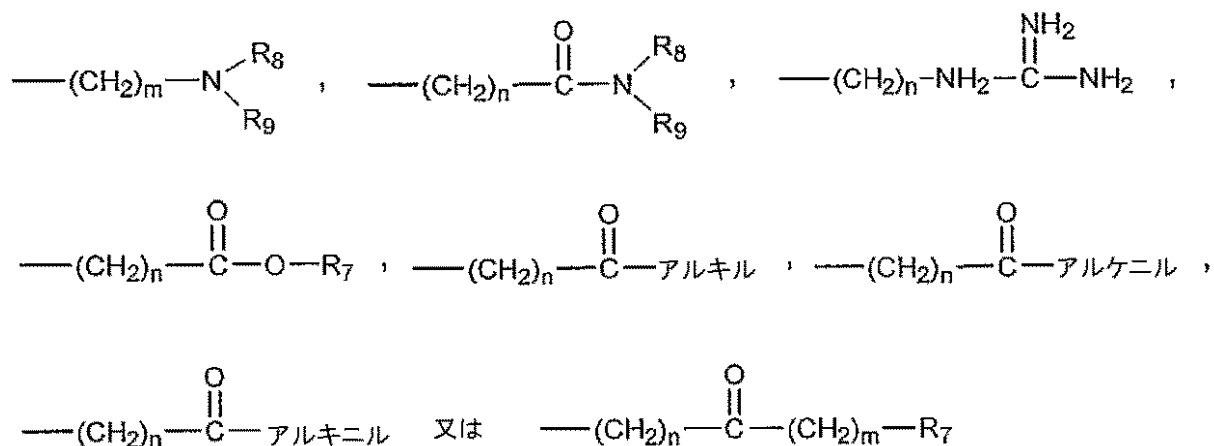
【化 9】



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 、次式：

【化 1 0】



を表し、

R_7 はアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環を表し、

R_8 及び 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、又は R_8 と R_9 は、これらのものが結合する N 原子と共に複素環であってその環構造中に 4 ~ 8 個の原子を有するものを完成させ、

R_{11} 及び R_{12} は、それぞれ独立して、水素、アルキル若しくは製薬上許容できる塩を表し、又は R_{11} と R_{12} は、これらのものが結合する O - B - O 原子と共に複素環であってその環構造中に 5 ~ 8 個の原子を有するものを完成させ、

m はゼロ又は 1 ~ 8 の範囲の整数であり、

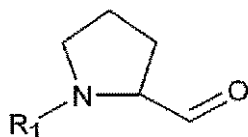
n は 1 ~ 8 の範囲の整数である)

で表される請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 17】

阻害剤が次の一般式：

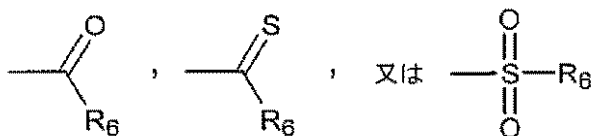
【化 1 1】



(式中、

R_1 は、C 末端結合アミノ酸残基若しくはアミノ酸アナログ又は C 末端結合ペプチド若しくはペプチドアナログ又はアミノ保護基又は

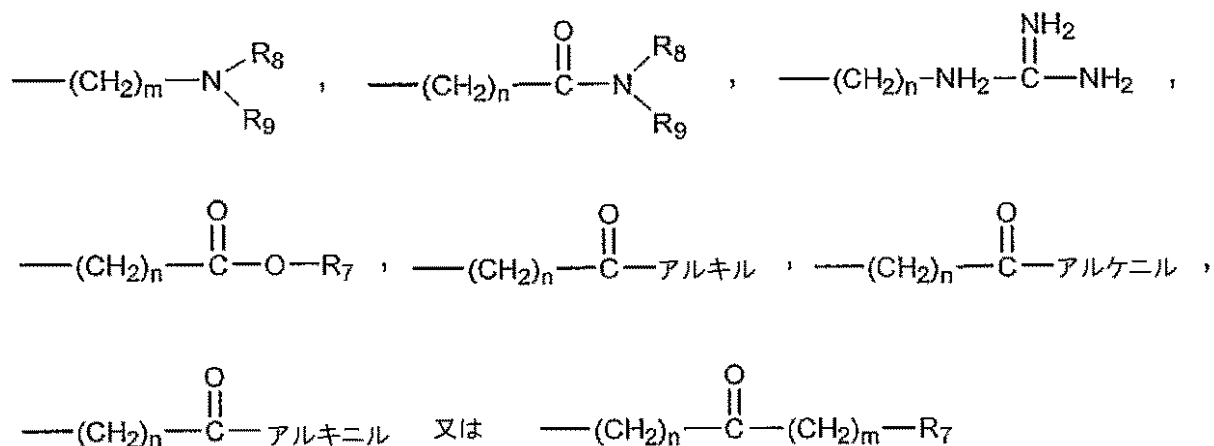
【化 1 2】



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、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_m-R_7$ 、次式：

【化 1 3】



を表し、

R_7 はアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環を表し、

R_8 及び 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、又は R_8 と R_9 は、これらのものが結合する N 原子と共に複素環であってその環構造中に 4 ~ 8 個の原子を有するものを完成させ、

m はゼロ又は 1 ~ 8 の範囲の整数であり、

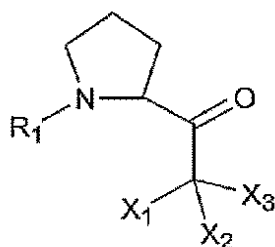
n は 1 ~ 8 の範囲の整数である)

で表される請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

阻害剤が次の一般式：

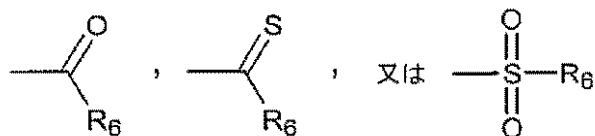
【化 1 4】



(式中、

R_1 は、C 末端結合アミノ酸残基若しくはアミノ酸アナログ又は C 末端結合ペプチド若しくはペプチドアナログ又はアミノ保護基又は

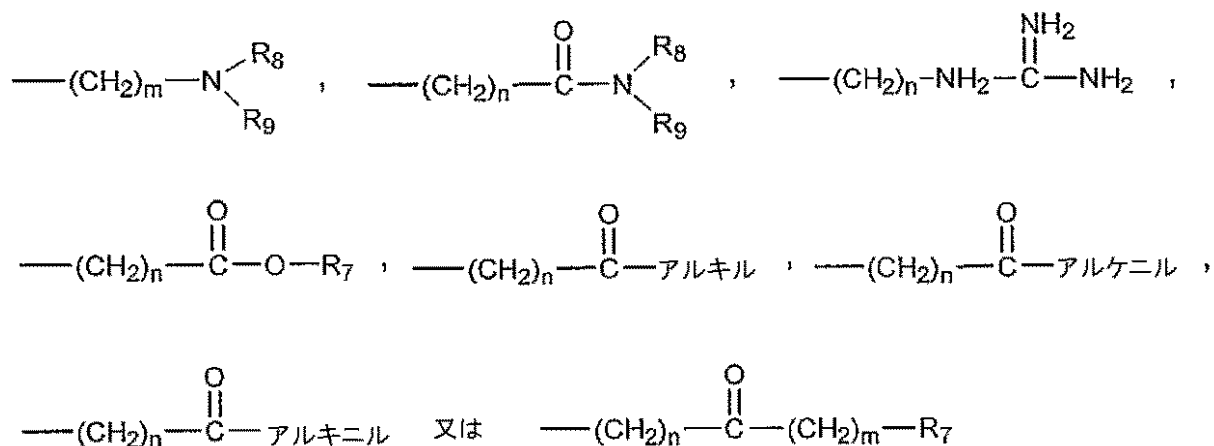
【化 1 5】



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、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_m-R_7$ 又は次式：

【化 1 6】



を表し、

R_7 は、それぞれの存在について独立して、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環を表し、

R_8 及び 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、又は R_8 と R_9 は、これらのものが結合するN原子と共に複素環であってその環構造中に4～8個の原子を有するものを完成させ、

X_1 、 X_2 及び X_3 は、それぞれ水素又はハロゲンを表し、

m はゼロ又は1～8の範囲の整数であり、

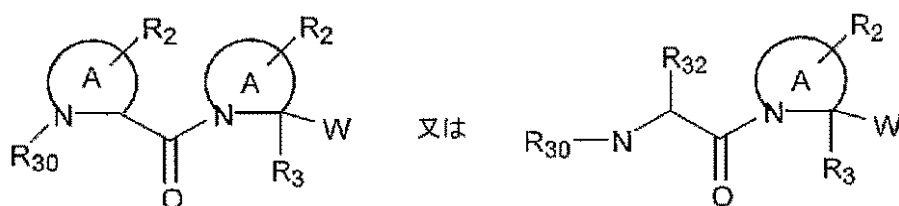
n は1～8の範囲の整数である)

で表される請求項1に記載の組成物。

【請求項 1 9】

阻害剤が次の一般式：

【化 1 7】



(式中、

R_{32} は小疎水性基であり、

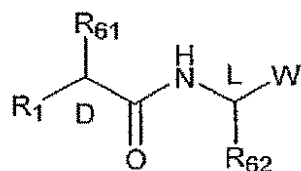
R_{30} はC末端結合アミノ酸残基若しくはアミノ酸アナログ又はC末端結合ペプチド若しくはペプチドアナログ又はアミノ保護基を表す)

で表される請求項1に記載の組成物。

【請求項 2 0】

阻害剤が次の一般式：

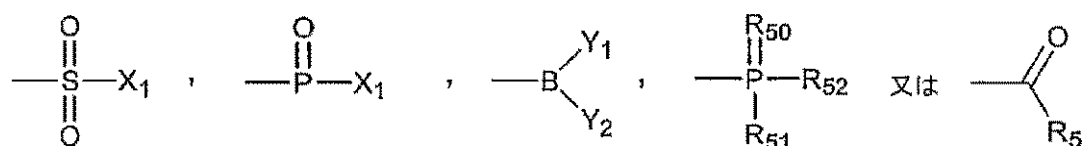
【化 18】



(式中、

Wは、標的プロテアーゼの活性部位残基と反応する官能基、例えば、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_5$ 、次式：

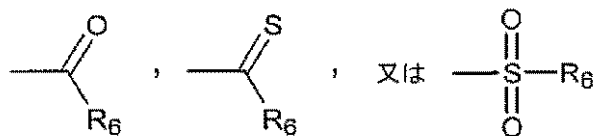
【化 19】



を表し、

R_1 は、C末端結合アミノ酸残基若しくはアミノ酸アナログ又はC末端結合ペプチド若しくはペプチドアナログ又は

【化 20】



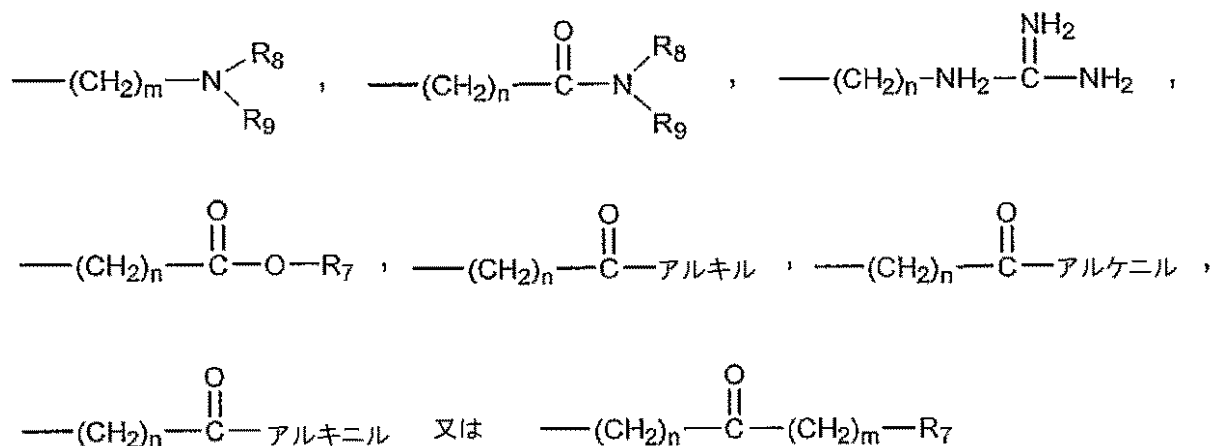
を表し、

R_3 は、水素又はハロゲン、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、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、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$ 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、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$ を表し、

R_5 は、H、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、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ 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、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}'_7$ 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、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$ 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、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$ 、次式：

【化 2 1】



を表し、

R_7 は、それぞれの存在について、置換又は非置換のアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環を表し、

R'_7 は、それぞれの存在について、水素又は置換若しくは非置換のアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環を表し、

R_{61} 及び R_{62} は、独立して、小疎水性基を表し、

Y_1 及び Y_2 は、独立して、OH又は、 Y_1 と Y_2 が共に環であってその環構造中に5～8個の原子を有するものを形成する場合には環状誘導体を含めて、ヒドロキシル基に加水分解され得る基であり、

R_{50} はO又はSを表し、

R_{51} は N_3 、 SH_2 、 NH_2 、 NO_2 又は OR'_7 を表し、

R_{52} は、水素、低級アルキル、アミン、 OR'_7 若しくは製薬上許容できる塩を表し、又は R_{51} と R_{52} は、これらのものが結合する燐原子と共に複素環であってその環構造に5～8個の原子を有するものを完成させ、

X_1 はハロゲンを表し、

X_2 及び X_3 は、それぞれ独立して水素又はハロゲンを表し、

m はゼロ又は1～8の範囲の整数であり、

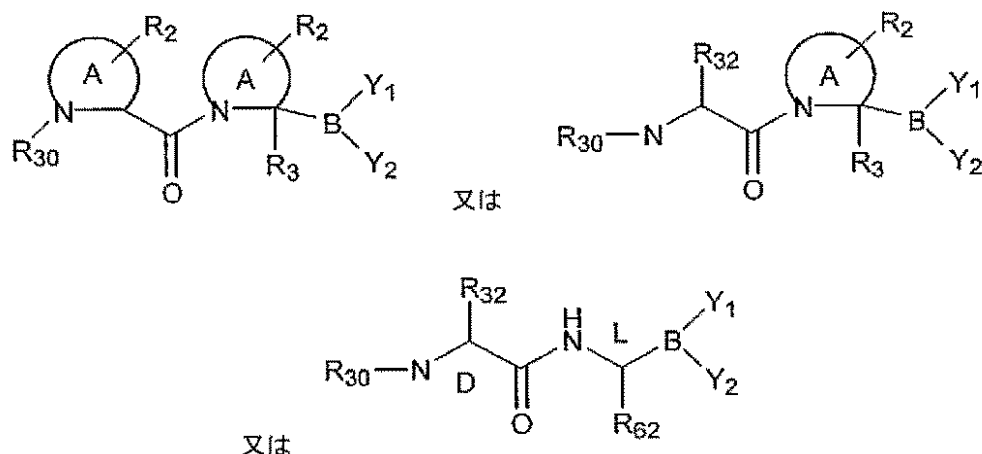
n は1～8の範囲の整数である)

で表される請求項1に記載の組成物。

【請求項 2 1】

ボロニルペプチドミメティックが次の一般式：

【化 2 2】



(式中、

それぞれの A は独立して N 及び C 炭素を含む 4 ~ 8 員の複素環を表し、

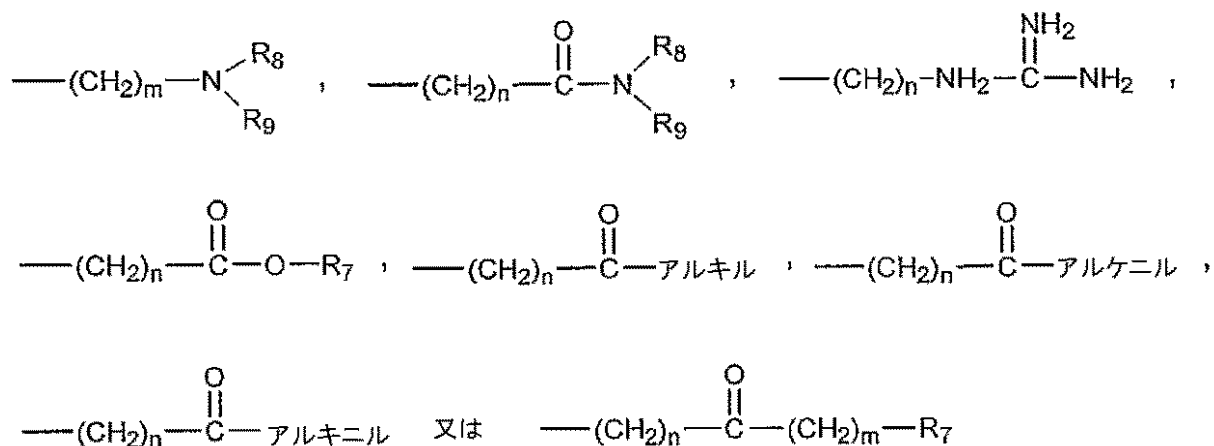
R_2 は存在せず又は環 A に対する 1 個以上の置換基を表し、そのそれぞれは、独立してハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル、チオカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アミド、シアノ、ニトロ、アジド、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、 $-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_m-O$ - 低級アルキル、 $-(CH_2)_m-O$ - 低級アルケニル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_m-SH$ 、 $-(CH_2)_m-S$ - 低級アルキル、 $-(CH_2)_m-S$ - 低級アルケニル、 $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-R_7$ であることができ、

R_3 は水素又はハロゲン、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、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、 $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-R_7$ を表し、

R_5 は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-C(X_1)(X_2)X_3$ 、 $-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-O$ - 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、 $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-C(O)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)C(O)OR'_7$ 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、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_m-R_7$ 、次式：

【化 2 3】

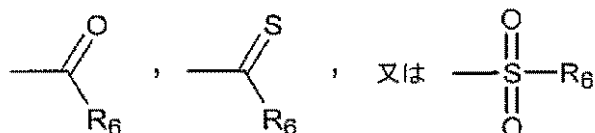


を表し、

R_7 はそれぞれの存在について置換又は非置換のアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環を表し、

R_{30} はC末端結合アミノ酸残基若しくはアミノ酸アナログ又はC末端結合ペプチド若しくはペプチドアナログ又はアミノ保護基又は

【化 2 4】



を表し、

R_{32} 及び R_{61} は、独立して、小疎水性基、好ましくは低級アルキル、さらに好ましくはメチルを表し、

Y_1 及び Y_2 は、独立して、OH又は、 Y_1 と Y_2 が共に環であってその環構造中に5～8個の原子を有するものを形成する場合には環状誘導体を含めて、ヒドロキシル基に加水分解され得る基であり、

m はゼロ又は1～8の範囲の整数であり、

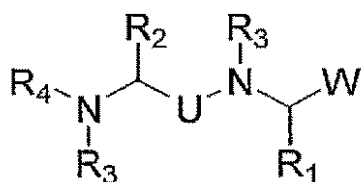
n は1～8の範囲の整数である)

で表される請求項4に記載の組成物。

【請求項 2 2】

阻害剤が次の一般式：

【化 2 5】



(式中、

R_1 は、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル又は低級アルキニルを表し、

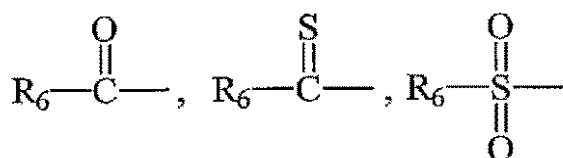
R_2 は、分岐低級アルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを表し、

R_3 は、水素又はアミノ保護基を表し、

R_4 は、水素、C末端結合アミノ酸残基若しくはアミノ酸アナログ、C末端結合ペプチ

ド若しくはペプチドアナログ、アミノ保護基又は次式：

【化 2 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 を表し、

R_7 は、それぞれの存在について、置換又は非置換のアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環を表し、

R'_7 は、それぞれの存在について、水素又は置換若しくは非置換のアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環を表し、

U は存在せず、又は $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-P(=O)(OR_8)-$ 、 $-S(O_2)-$ 又は $-S(O)-$ を表し、

W は、標的プロテアーゼの活性部位残基と反応する官能基を表し、

m はゼロ又は 1 ~ 8 の範囲の整数である)

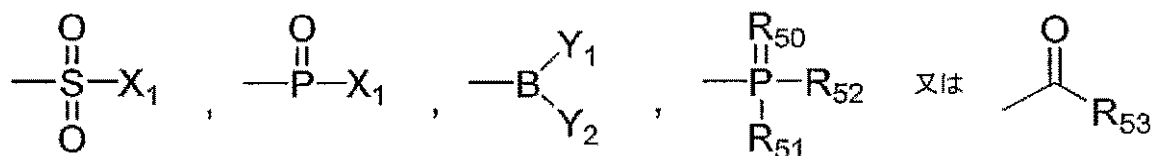
で表される請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記式において、

W は、 $-CN$ 、 $-CH=NR_{53}$ 、

【化 2 7】



を表し、

Y_1 及び Y_2 は、独立して、 OH 又はヒドロキシル基に加水分解され得る基であり、

U は $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 又は $-S(O_2)-$ を表し

R_{50} は O 又は S を表し、

R_{51} は N_3 、 SH 、 NH_2 、 NO_2 又は OR'_7 を表し、

R_{52} は、水素、低級アルキル、アミン、 OR'_7 若しくは製薬上許容できる塩を表し、又は R_{51} と R_{52} は、これらのものが結合する燐原子と共に複素環であってその環構造中に 5 ~ 8 個の原子を有するものを完成させ、

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) $_m$ - 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 、 $-C(O)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)C(O)OR'_7$ を表し、

X_1 はハロゲンを表し、

X_2 及び X_3 は、それぞれ水素又はハロゲンを表し、

m はゼロ又は 1 ~ 8 の範囲の整数であり、

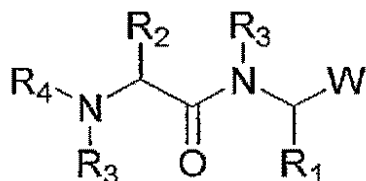
n は 1 ~ 8 の整数である

請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 24】

阻害剤が次の一般式：

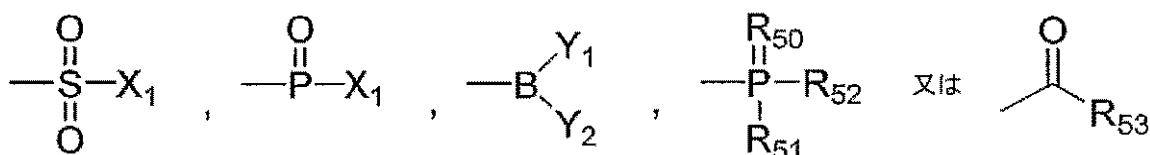
【化 28】



(式中、

W は、-CN、-CH=NR₅₃、

【化 29】



を表し、

Y₁ 及び Y₂ は、独立して、OH 又はヒドロキシル基に加水分解され得る基であり、

R₅₀ は O 又は S を表し、

R₅₁ は N₃、SH、NH₂、NO₂ 又は OR'₇ を表し、

R₅₂ は、水素、低級アルキル、アミン、OR'₇ 若しくは製薬上許容できる塩を表し、又は R₅₁ と R₅₂ は、これらのものが結合する燐原子と共に複素環であってその環構造中に 5 ~ 8 個の原子を有するものを完成させ、

R₅₃ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、-C(X₁)(X₂)X₃、-(CH₂)_m-R₇、-(CH₂)_n-OH、-(CH₂)_n-O-アルキル、-(CH₂)_n-O-アルケニル、-(CH₂)_n-O-アルキニル、-(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R₇、-(CH₂)_n-SH、-(CH₂)_n-S-アルキル、-(CH₂)_n-S-アルケニル、-(CH₂)_n-S-アルキニル、-(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R₇、-C(O)C(O)NH₂、-C(O)C(O)OR'₇ を表し、

X₁ はハロゲンを表し、

X₂ 及び X₃ はそれぞれ水素又はハロゲンを表し

m はゼロ又は 1 ~ 8 の範囲の整数であり、

n は 1 ~ 8 の範囲の整数である)

で表される請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 25】

Y₁ と Y₂ が環であってその環構造中に 5 ~ 8 個の原子を有するものを介して結合している請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

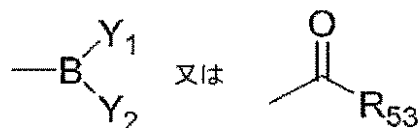
Y₁ 及び Y₂ がピナコールである請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記式において、

W は、次式：

【化 3 0】



を表し、

R_{53} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-\text{C}(\text{X}_1)(\text{X}_2)\text{X}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{アルケニル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{アルキニル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-\text{アルキル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-\text{アルケニル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-\text{アルキニル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ を表し、

R_7 は、それぞれの存在について、置換又は非置換のアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環を表し、

R'_7 は、それぞれの存在について、水素又は置換若しくは非置換のアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環を表し、

X_1 はハロゲンを表し、

X_2 及び X_3 は、独立して且つそれぞれの存在について、水素又はハロゲンを表し、

m はゼロ又は1～8の範囲の整数であり、

n は1～8の範囲の整数である

請求項24に記載の組成物。

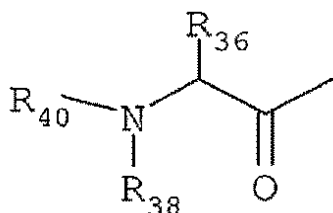
【請求項28】

X_1 が弗素を表し、 X_2 及び X_3 がそれぞれ独立して水素又は弗素を表す、請求項27に記載の組成物。

【請求項29】

R_4 が次式：

【化 3 1】



(式中、

R_{36} は小疎水性基であり、 R_{38} は水素であり、又は R_{36} と R_{38} は共に4～7員の複素環を形成し、

R_{40} はC末端結合アミノ酸残基若しくはアミノ酸アナログ又はC末端結合ペプチド若しくはペプチドアナログ又はアミノ酸保護基である)

を表す請求項24に記載の組成物。

【請求項30】

R_1 が低級アルキルを表す請求項24に記載の組成物。

【請求項31】

R_1 がメチルを表す請求項30に記載の組成物。

【請求項32】

R_2 が嵩高疎水性基を表す請求項24に記載の組成物。

【請求項33】

嵩高疎水性基が分岐アルキル、分岐アルケニル、分岐アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル又はビスシク

ロアルキニルである請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

嵩高疎水性基が *t*-ブチル又はシクロヘキシルである請求項 3 3 に記載の組成物。

【請求項 3 5】

R_3 が水素を表す請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

R_{53} が水素又はハロゲン化低級アルキルを表す請求項 2 4 に記載の組成物。

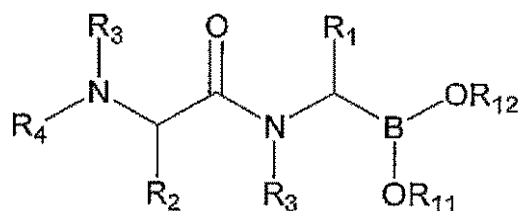
【請求項 3 7】

X_1 が弗素であり、 X_2 及び X_3 がハロゲンである場合には弗素である、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 3 8】

次の一般式：

【化 3 2】



(式中、

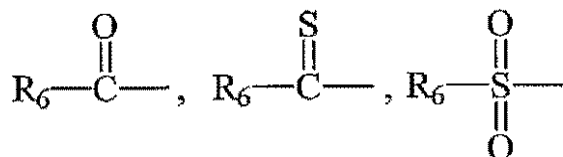
R_1 は、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル又は低級アルキニルを表し、

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、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを表し、

R_3 は水素又はアミノ保護基を表し、

R_4 は、水素、C末端結合アミノ酸残基若しくはアミノ酸アナログ、C末端結合ペプチド若しくはペプチドアナログ、アミノ保護基又は次式：

【化 3 3】



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、ここで、 R_7 は、それぞれの存在について、置換又は非置換のアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環を表し、

R_7 は、それぞれの存在について、置換又は非置換のアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環を表し、

R'_7 は、それぞれの存在について、水素又は置換若しくは非置換のアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環を表し、

R_{11} 及び R_{12} は、それぞれ独立して、水素、アルキル若しくは製薬上許容できる塩を表し、又は R_{11} と R_{12} は、これらのものが結合する $O-B-O$ 原子と共に複素環であってその環構造中に 5 ~ 8 個の原子を有するものを完成させ、

m はゼロ又は 1 ~ 8 の範囲の整数である)

で表される、請求項 24 に記載の組成物。

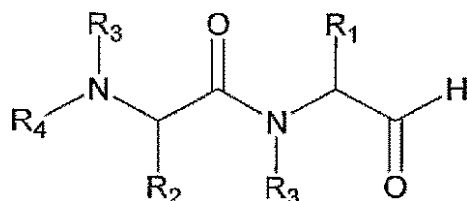
【請求項 39】

R_1 がメチルを表し、 R_2 がシクロヘキシルを表し、 R_3 、 R_4 、 R_{11} 及び R_{12} が独立して且つそれぞれの存在について水素を表す、請求項 38 に記載の組成物。

【請求項 40】

次の一般式：

【化 34】



(式中、

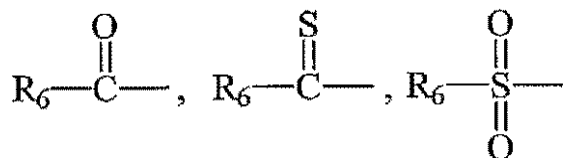
R_1 は、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル又は低級アルキニルを表し、

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、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを表し、

R_3 は水素又はアミノ保護基を表し、

R_4 は、水素、C末端結合アミノ酸残基若しくはアミノ酸アナログ、C末端結合ペプチド若しくはペプチドアナログ、アミノ保護基又は次式；

【化 35】



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、 $-(CH_2)_m - R_7$ 、 $-(CH_2)_m - OH$ 、 $-(CH_2)_m - O - \text{アルキル}$ 、 $-(CH_2)_m - O - \text{アルケニル}$ 、 $-(CH_2)_m - O - \text{アルキニル}$ 、 $-(CH_2)_m - O - (CH_2)_m - R_7$ 、 $-(CH_2)_m - SH$ 、 $-(CH_2)_m - S - \text{アルキル}$ 、 $-(CH_2)_m - S - \text{アルケニル}$ 、 $-(CH_2)_m - S - \text{アルキニル}$ 、 $-(CH_2)_m - S - (CH_2)_m - R_7$ を表し、ここで、 R_7 は、それぞれの存在について、置換又は非置換のアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環を表し、

R_7 は、それぞれの存在について、置換又は非置換のアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環を表し、

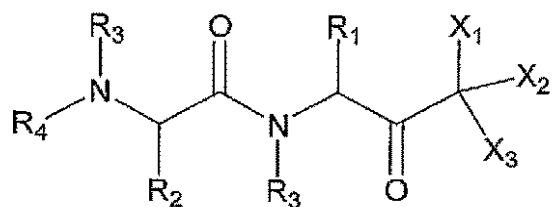
R'_7 は、それぞれの存在について、水素、置換若しくは非置換のアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環を表す)

で表される、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 41】

次の一般式：

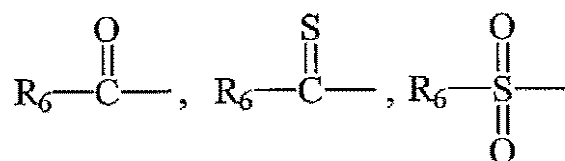
【化 3 6】



(式中、

 R_1 は、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル又は低級アルキニルを表し、 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、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを表し、 R_3 は水素又はアミノ保護基を表し、 R_4 は、水素、C末端結合アミノ酸残基若しくはアミノ酸アナログ、C末端結合ペプチド若しくはペプチドアナログ、アミノ保護基又は次式；

【化 3 7】



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、 $-(CH_2)_m$ 、 $-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_m-O$ -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、ここで、 R_7 は、それぞれの存在について、置換又は非置換のアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環を表し、 R_7 は、それぞれの存在について、置換又は非置換のアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環を表し、 R'_7 は、それぞれの存在について、水素又は置換若しくは非置換のアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環を表し、 X_1 、 X_2 及び X_3 は、それぞれ水素又はハロゲンを表す)

で表される、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 42】

阻害剤の (L) - Ala、(L) - Xaa ジアステレオマーが次の一般式：

【化 3 8】

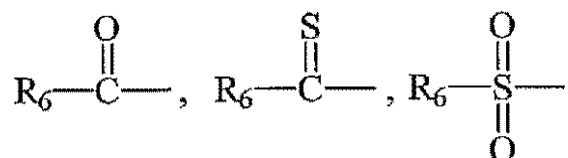


(式中、

 R_2 は、例えば、随意としてハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシなどのような 1 個以上の置換基で置換された分岐低級アルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを表し、 R_3 は水素又はアミノ保護基を表し、

R_4 は、水素、C末端結合アミノ酸残基若しくはアミノ酸アナログ、C末端結合ペプチド若しくはペプチドアナログ、アミノ保護基又は次式；

【化39】



を表し、

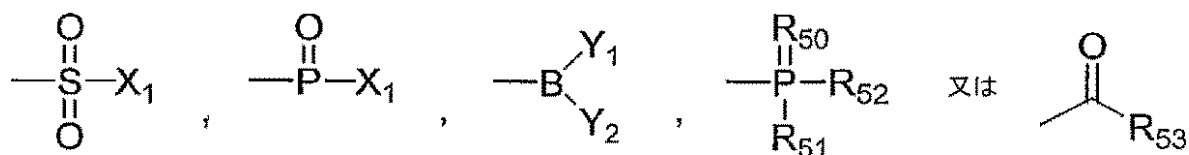
R_6 は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $-(\text{CH}_2)_m-R_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{アルケニル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{アルキニル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-R_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-\text{アルキル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-\text{アルケニル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-\text{アルキニル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-R_7$ を表し、

R_7 は、それぞれの存在について、置換又は非置換のアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環を表し、

R'_7 は、それぞれの存在について、水素又は置換若しくは非置換のアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環を表し、

W は、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CN}=\text{NR}_{53}$ 、

【化40】



を表し、

Y_1 及び Y_2 は、独立して、OH又はヒドロキシル基に加水分解され得る基であり、

R_{50} はO又はSを表し、

R_{51} は N_3 、SH、 NH_2 、 NO_2 又は OR'_7 を表し、

R_{52} は、水素、低級アルキル、アミン、 OR'_7 若しくは製薬上許容できる塩を表し、又は R_{51} と R_{52} は、これらのものが結合する燐原子と共に複素環であってその環構造中に5～8個の原子を有するものを完成させ、

R_{53} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-\text{C}(\text{X}_1)(\text{X}_2)\text{X}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-R_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{アルケニル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{アルキニル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-R_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-\text{アルキル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-\text{アルケニル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-\text{アルキニル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-R_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}'_7$ を表し、

X_1 はハロゲンを表し、

X_2 及び X_3 はそれぞれ水素又はハロゲンを表し、

m はゼロ又は1～8の範囲の整数であり、

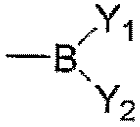
n は1～8の範囲の整数である)

で表される請求項24に記載の組成物。

【請求項43】

W が次式：

【化 4 1】



を表し、 Y_1 及び Y_2 がそれぞれ独立してヒドロキシルを表し、 R_2 がシクロヘキシルを表し、 R_3 及び R_4 が独立して且つそれぞれの存在について水素を表す、請求項 4 2 に記載の組成物。