(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2006-516624
(P2006-516624A)
(43)公表日　平成18年7月6日(2006.7.6)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 38/00	(2006.01)	A61K	37/02	ZNA	4C084
A61P 25/00	(2006.01)	A61P	25/00	101	4C086
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00		4C206
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	121	
A61K 38/21	(2006.01)	A61K	37/66	G	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 414 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2006-502997 (P2006-502997)
(86)(22)出願日　平成16年1月26日 (2004.1.26)
(85)翻訳文提出日　平成17年9月26日 (2005.9.26)
(86)国際出願番号　PCT/US2004/002028
(87)国際公開番号　WO2004/066931
(87)国際公開日　平成16年8月12日 (2004.8.12)
(31)優先権主張番号　60/442,171
(32)優先日　平成15年1月24日 (2003.1.24)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　60/500,316
(32)優先日　平成15年9月5日 (2003.9.5)
(33)優先権主張国　米国(US)

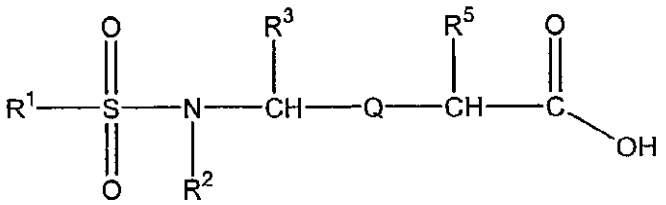
(71)出願人　399013971
エラン　ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０，サウス　サンフランシスコ，ゲイトウェイ　ブールバード　８００
(74)代理人　100076428
弁理士　大塚　康徳
(74)代理人　100112508
弁理士　高柳　司郎
(74)代理人　100115071
弁理士　大塚　康弘
(74)代理人　100116894
弁理士　木村　秀二

最終頁に続く

(54)【発明の名称】脱髄疾患および麻痺のための組成物ならびに再有髄化剤を投与することによるそれらの治療

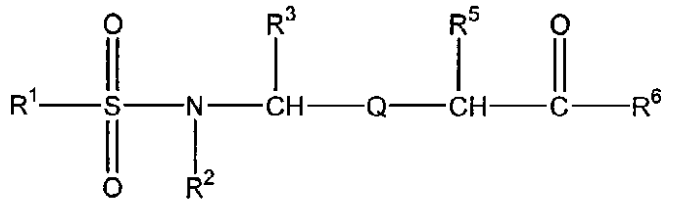
(57)【要約】
本出願は、その必要のある被験者での脱髄化を阻害し、再有髄化を促進し、および／または麻痺を治療するための方法および組成物を提供する。好ましくは、このような組成物は、有効量で投与されると、患者の脱髄化を阻害し、および／または再有髄化を促進する免疫グロブリン（例えば、抗体、抗体断片および組換えにより製造された抗体または断片）、ポリペプチド（例えば、インテグリンに対するリガンドタンパク質の可溶性形態）および小分子を含有する。本願明細書に記載の組成物および方法は、脱髄化に随伴する状態および疾患を軽減するために使用される他の抗炎症剤を利用することもできる。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
脱髄疾患を治療するために、哺乳類の神経細胞の再有髄化を促進する量の化合物で薬剤を調製するための化合物の使用方法であって、前記化合物が、下記の式Ｉでありかつ薬学的に許容できるその塩であることを特徴とする化合物の使用方法。
【化１】



Ⅰ

上式中、
R^1は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；
R^2は、水素、アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールからなる群から選択され、R^1およびR^2は、R^2に結合している窒素原子およびR^1に結合しているSO_2基と共に複素環式または置換複素環式基を形成することができ；
R^3は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、R^2がR^1と共に複素環式基を形成しない場合、R^2およびR^3はR^2に結合している窒素原子およびR^3に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成することができ；
R^5は、$-(CH_2)_x-Ar-R^{5'}$であり、ここで、$R^{5'}$は、$-O-Z-NR^8R^{8'}$および$-O-Z-R^{8''}$からなる群から選択され、ここで、R^8および$R^{8'}$は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環からなる群から独立に選択され、ここで、R^8および$R^{8'}$は結合して、複素環または置換複素環を形成し、$R^{8''}$は、複素環および置換複素環からなる群から選択され、Ｚは、$-C(O)-$および$-SO_2-$からなる群から選択され；
Ａｒは、アリール、ヘテロアリール、置換アリールまたは置換ヘテロアリールであり；
ｘは、１から４の整数であり；
Ｑは、$-C(X)NR^7-$であり、ここで、R^7は、水素およびアルキルからなる群から選択され；Ｘは、酸素およびイオウからなる群から選択される。
【請求項２】
脱髄疾患を治療するために、哺乳類の神経細胞の再有髄化を促進する量の化合物で薬剤を調製するための化合物の使用方法であって、前記化合物が、下記の式ＩＡでありかつ薬学的に許容できるその塩を有することを特徴とする化合物の使用方法。
【化２】



ⅠA

上式中、

R^1は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^2は、水素、アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールからなる群から選択され、R^1およびR^2は、R^2に結合している窒素原子およびR^1に結合しているSO_2基と共に複素環式または置換複素環式基を形成することができ；

R^3は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、R^2がR^1と共に複素環式基を形成しない場合、R^2およびR^3はR^2に結合している窒素原子およびR^3に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成することができ；

R^5は、－（CH_2）$_x$－Ａｒ－$R^{5'}$であり、ここで、$R^{5'}$は、－Ｏ－Ｚ－$NR^8R^{8'}$および－Ｏ－Ｚ－$R^{8''}$からなる群から選択され、ここで、R^8および$R^{8'}$は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環からなる群から独立に選択され、ここで、R^8および$R^{8'}$は結合して、複素環または置換複素環を形成し、$R^{8''}$は、複素環および置換複素環からなる群から選択され、Ｚは、－Ｃ（Ｏ）－および－SO_2－からなる群から選択され；

Ａｒは、アリール、ヘテロアリール、置換アリールまたは置換ヘテロアリールであり；

ｘは、１から４の整数であり；

R^6は、２，４－ジオキソ－テトラヒドロフラン－３－イル（３，４－エノール）、アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、－Ｏ－（Ｎ－スクシンイミジル）、－ＮＨ－アダマンチル、－Ｏ－コレスト－５－エン－３－β－イル、－ＮＨＯＹ（ここで、Ｙは、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールである）、－ＮＨ（CH_2）$_p$ＣＯＯＹ（ここで、ｐは、１から８の整数であり、Ｙは、前記と同様に定義される）、－$OCH_2NR^9R^{10}$（ここで、R^9は－Ｃ（Ｏ）－アリールおよび－Ｃ（Ｏ）－置換アリールからなる群から選択され、R^{10}は、水素および－CH_2COOR^{11}（ここで、R^{11}は、アルキルである）からなる群から選択される）および－$NHSO_2Z'$（ここで、Ｚ’は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環である）からなる群から選択され；

Ｑは、－Ｃ（Ｘ）NR^7－であり、ここで、R^7は、水素およびアルキルからなる群から選択され；Ｘは、酸素およびイオウからなる群から選択され、

前記化合物は、

（Ａ）R^1およびR^2が、R^1に懸垂しているSO_2基およびR^2に懸垂している窒素と共にサッカリン－２－イル基を形成しており、R^3が－CH_3であり、R^5がｐ－［（CH_3）$_2$ＮＣ（Ｏ）Ｏ－］ベンジルであり、Ｑが－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－である場合、R^6は－ＯＣ（CH_3）$_3$ではなく；

（Ｂ）R^1がｐ－メチルフェニルであり、R^2およびR^3が、R^2に懸垂している窒素原子およびR^3に懸垂している炭素原子と共にＤ－プロリンに由来するピロリジニル環を形成し；R^5がＤ－フェニルアラニンに由来するｐ－［（４－メチルピペラジン－１－イル）ＮＣ（Ｏ）Ｏ－］ベンジルであり、Ｑが－Ｃ（Ｏ）ＮＨである場合、R^6は、－ＯＣ（CH_3）$_3$ではなく；

（Ｃ）R^1がピリミジン－２－イルであり、R^2およびR^3が、R^2に結合している窒素原子およびR^3に結合している炭素原子と共にピロリジニル環を形成し、R^5がｐ－［（CH_3）$_2$ＮＣ（Ｏ）Ｏ－］ベンジルであり、Ｑが－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－である場合、R^6は、－ＯＣ（CH_3）$_3$ではなく；

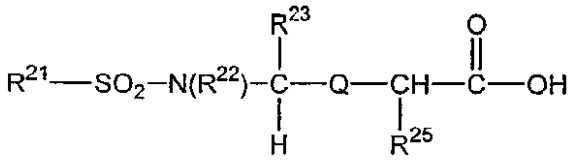
（Ｄ）R^1がｐ－メチルフェニルであり、R^2およびR^3が、R^2に懸垂している窒素原子およびR^3に懸垂している炭素原子と共に（２Ｓ）－ピペラジン－２－カルボニル環を形

成しており；R^5がｐ－［（CH_3）$_2$ＮＣ（Ｏ）Ｏ－］ベンジルであり、Ｑが－Ｃ（Ｏ）ＮＨである場合、R^6は、－ＯＣ（CH_3）$_3$ではない。

【請求項３】

脱髄疾患を治療するために、哺乳類の神経細胞の再有髄化を促進する量の化合物で薬剤を調製するための化合物の使用方法であって、前記化合物が、下記の式ＩＩでありかつ薬学的に許容できるその塩を有することを特徴とする化合物の使用方法。

【化３】



Ⅱ

上式中、

R^{21}は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{22}は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールからなる群から選択され、R^{21}およびR^{22}は、R^{22}に結合している窒素原子およびR^{21}に結合しているSO_2基と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

R^{23}は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、R^{22}およびR^{23}は、R^{22}に結合している窒素原子およびR^{23}に結合している炭素原子と共に飽和複素環式基または飽和置換複素環式基を形成するが、モノ置換の場合には、前記飽和置換複素環式基上の置換基は、カルボキシルではなく；

Ｑは、－Ｃ（Ｘ）ＮＲ^7－であり、ここで、R^7は、水素およびアルキルからなる群から選択され；

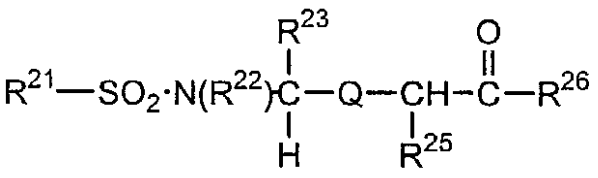
Ｘは、酸素およびイオウからなる群から選択され；

R^{25}は、－CH_2Ａｒ^{22}－$R^{25'}$であり、ここで、Ａｒ^{22}は、アリールまたはヘテロアリールであり、$R^{25'}$は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アラルコキシ、置換アラルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロ環式－Ｏ－、置換複素環－Ｏ－、ヘテロアラルコキシおよび置換ヘテロアラルコキシからなる群から選択される。

【請求項４】

脱髄疾患を治療するために、哺乳類の神経細胞の再有髄化を促進する量の化合物で薬剤を調製するための化合物の使用方法であって、前記化合物が、下記の式ＩＩＡでありかつ薬学的に許容できるその塩を有することを特徴とする化合物の使用方法。

【化４】



ⅡA

上式中、

R^{21}は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{22}は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され、R^{21}およびR^{22}は、R^{22}に結合している窒素原子およびR^{21}に結合しているSO_2基と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

R^{23}は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択され、R^{22}およびR^{23}は、R^{22}に結合している窒素原子およびR^{23}に結合している炭素原子と共に飽和複素環式基または飽和置換複素環式基を形成するが、モノ置換の場合には、前記飽和置換複素環基上の置換基は、カルボキシルではなく；

R^{25}は、$-CH_2Ar^{22}-R^{25'}$であり、ここで、Ar^{22}は、アリールまたはヘテロアリールであり、$R^{25'}$は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アラルコキシ、置換アラルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロ環－Ｏ－、置換複素環－Ｏ－、ヘテロアラルコキシおよび置換ヘテロアラルコキシからなる群から選択され；

R^{26}は、２，４－ジオキソ－テトラヒドロフラン－３－イル（３，４－エノール）、アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、－Ｏ－（Ｎ－スクシンイミジル）、－ＮＨ－アダマンチル、－Ｏ－コレスト－５－エン－３－β－イル、－ＮＨＯＹ（ここで、Ｙは、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールである）、$-NH(CH_2)_pCOOY$（ここで、ｐは、１から８の整数であり、Ｙは、前記と同様に定義される）、$-OCH_2NR^{29}R^{30}$（ここで、R^{29}は－Ｃ（Ｏ）－アリールおよび－Ｃ（Ｏ）－置換アリールからなる群から選択され、R^{30}は、水素および$-CH_2COOR^{31}$（ここで、R^{31}は、アルキルである）からなる群から選択される）および$-NHSO_2Z'$（ここで、Ｚ’は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環である）からなる群から選択され；

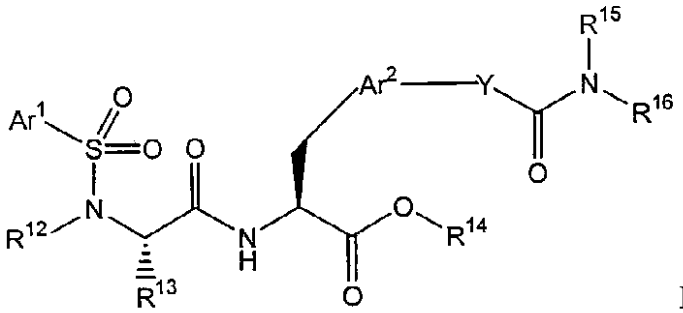
Ｑは、－Ｃ（Ｘ）NR^7－であり、ここで、R^7は、水素およびアルキルからなる群から選択され；

Ｘは、酸素およびイオウからなる群から選択される。

【請求項５】

脱髄疾患を治療するために、哺乳類の神経細胞の再有髄化を促進する量の化合物で薬剤を調製するための化合物の使用方法であって、前記化合物が、下記の式ＩＢでありかつ薬学的に許容できるその塩であることを特徴とする化合物の使用方法。

【化５】



ＩＢ

上式中、

Ar^1は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

Ar^2は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{12}は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルからなる群から選択されるか、R^{12}およびR^{13}は、R^{12}に結合している窒素原子およびR^{13}に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

R^{13}は、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、またはR^{12}およびR^{13}は、R^{12}に結合している窒素原子およびR^{13}に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

R^{14}は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリールおよび置換アリールからなる群から選択され；

R^{15}は、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、R^{15}およびR^{16}は、それらが結合している窒素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

R^{16}は、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、R^{15}およびR^{16}は、それらが結合している窒素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

Yは、－Ｏ－、－NR^{100}－および－CH_2－からなる群から選択され、ここで、R^{100}は、水素またはアルキルである。

【請求項６】

R^{12}は、アルキル、置換アルキルであるか、R^{12}およびR^{13}は、R^{12}に結合している窒素原子およびR^{13}に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；R^{14}は、水素またはアルキルであることを特徴とする請求項５に記載の化合物の使用方法。

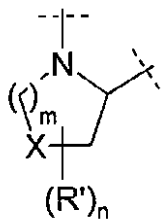
【請求項７】

Ar^1は、フェニル、４－メチルフェニル、４－ｔ－ブチルフェニル、２，４，６－トリメチルフェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、４－フルオロフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、３，４－ジフルオロフェニル、３，５－ジフルオロフェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル、４－クロロフェニル、３，４－ジクロロフェニル、３，５－ジクロロフェニル、３－クロロ－４－フルオロフェニル、４－ブロモフェニル、２－メトキシフェニル、３－メトキシフェニル、４－メトキシフェニル、３，４－ジメトキシフェニル、４－ｔ－ブトキシフェニル、４－（３’－ジメチルアミノ－ｎ－プロポキシ）－フェニル、２－カルボキシフェニル、２－（メトキシカルボニル）フェニル、４－（H_2NC（Ｏ）－）フェニル、４－（H_2NC（Ｓ）－）フェニル、４－シアノフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、４－トリフルオロメトキシフェニル、３，５－ジ－（トリフルオロメチル）フェニル、４－ニトロフェニル、４－アミノフェニル、４－（CH_3C（Ｏ）ＮＨ－）フェニル、４－（ＰｈＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－）フェニル、４－アミジノフェニル、４－メチルアミジノフェニル、４－（CH_3SC（＝ＮＨ）－）フェニル、４－クロロ－３－（H_2NS（Ｏ）$_2$－）フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリミジン－２－イル、キノリン－８－イル、２－（トリフルオロアセチル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル、モルホリン－４－イル、２－チエニル、５－クロロ－２－チエニル、２，５－ジクロロ－４－チエニル、１－Ｎ－メチルイミダゾール－４－イル、１－Ｎ－メチルピラゾール－３－イル、１－Ｎ－メチルピラゾール－４－イル、１－Ｎ－ブチルピラゾール－４－イル、１－Ｎ－メチル－３－メチル－５－クロロピラゾール－４－イル、１－Ｎ－メチル－５－メチル－３－クロロピラゾール－４－イル、２－チアゾリルおよび５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イルからなる群から選択されることを特徴とする請求項５に記載の化合物の使用方法。

【請求項８】

R^{12}およびR^{13}は、R^{12}に結合している窒素原子およびR^{13}に結合している炭素原子と共に下式の複素環式または置換複素環式基を形成していることを特徴とする請求項５に記載の化合物の使用方法。

【化６】



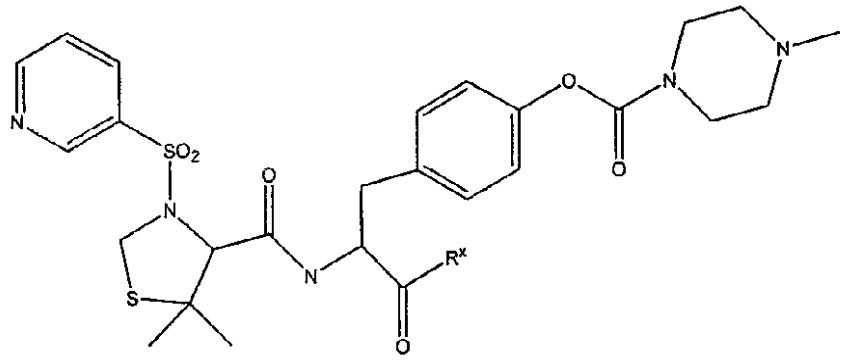
上式中、
Ｘは、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2および場合によって置換されている－CH_2－からなる群から選択され；
ｍは、０から１２の整数であり；
ｎは、０から２の整数であり；
R^1は、アルキル、置換アルキルおよびアミノからなる群から選択される。
【請求項９】
ｍは、１であり、Ｘは、－Ｓ－または－CH_2－であり、Ｒ’は、アルキルまたは置換アルキルであることを特徴とする請求項８に記載の化合物の使用方法。
【請求項１０】
R^{12}およびR^{13}は、R^{12}に結合している窒素原子およびR^{13}に結合している炭素原子と共にアゼチジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、４－ヒドロキシピロリジニル、４－オキソピロリジニル、４－フルオロピロリジニル、４，４－ジフルオロピロリジニル、４－（チオモルホリン－４－イルＣ（Ｏ）Ｏ－）ピロリジニル、４－［$CH_3S(O)_2O$－］ピロリジニル、３－フェニルピロリジニル、３－チオフェニルピロリジニル、４－アミノピロリジニル、３－メトキシピロリジニル、４，４－ジメチルピロリジニル、４－Ｎ－Ｃｂｚ－ピペラジニル、４－［$CH_3S(O)_2$－］ピペラジニル、チアゾリジン－３－イル、５，５－ジメチル－チアゾリジン－３－イル、５，５－ジメチルチアゾリジン－４－イル、１，１－ジオキソチアゾリジニル、１，１－ジオキソ－５，５－ジメチルチアゾリジン－２－イルおよび１，１－ジオキソチオモルホリニルからなる群から選択される複素環式または置換複素環式基を形成することを特徴とする請求項８に記載の化合物の使用方法。
【請求項１１】
Ar^2は、フェニル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジルおよび４－ピリド－２－オニルからなる群から選択されることを特徴とする請求項５に記載の化合物の使用方法。
【請求項１２】
Ｙは、－Ｏ－であり、Ｙが－Ｏ－である場合、基－ＯＣ（Ｏ）$NR^{15}R^{16}$が、（CH_3）$_2$ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、（ピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－ホルミルオキシピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－エトキシカルボニルピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－カルボキシルピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（３－ヒドロキシメチルピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－ヒドロキシメチルピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－ピペリドン－１－イルエチレンケタール）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（ピペラジン－１－イル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（１－Ｂｏｃ－ピペラジン－４－イル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－メチルピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－メチルホモピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－フェニルピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（ピリジン－２－イル）ピペラジン－１］－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（４－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（ピリミジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－アセチルピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（フェニルＣ（Ｏ）－）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（ピリジン－４’－イ

ルＣ（Ｏ）－）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ、（４－（フェニルＮＨＣ（Ｏ）－）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（フェニルＮＨＣ（Ｓ）－）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－メタンスルホニルピペラジン－１－イル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－トリフルオロメタンスルホニルピペラジン－１－イル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（モルホリン－４－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（チオモルホリン－４－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（チオモルホリン－４’－イルスルホン）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（ピロリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（２－メチルピロリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（２－（メトキシカルボニル）ピロリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）（CH_3）ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、（２－（Ｎ－メチル－Ｎ－トルエン－４－スルホニルアミノ）エチル）（CH_3）Ｎ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（２－（モルホリン－４－イル）エチル）（CH_3）ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、（２－（ヒドロキシ）エチル）（CH_3）ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、ビス（２－（ヒドロキシ）エチル）ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、（２－（ホルミルオキシ）エチル）（CH_3）ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、（CH_3OC（Ｏ）CH_2）ＨＮＣ（Ｏ）Ｏ－、および２－［（フェニルＮＨＣ（Ｏ）Ｏ－）エチル－］ＨＮＣ（Ｏ）Ｏ－からなる群から選択されることを特徴とする請求項５に記載の化合物の使用方法。

【請求項１３】

脱髄疾患を治療するために、哺乳類の神経細胞の再有髄化を促進する量の化合物で薬剤を調製するための化合物の使用方法であって、前記化合物が、下記の式ＩＣでありかつ薬学的に許容できるその塩を有することを特徴とする化合物の使用方法。

【化７】



IC

上式中、

R^xは、ヒドロキシまたはC_1～C_5アルコキシである。

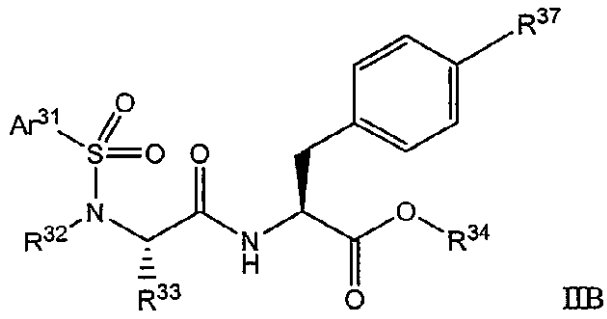
【請求項１４】

前記化合物は、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルであることを特徴とする請求項１３に記載の化合物の使用方法。

【請求項１５】

脱髄疾患を治療するために、哺乳類の神経細胞の再有髄化を促進する量の化合物で薬剤を調製するための化合物の使用方法であって、前記化合物が、下記の式ＩＩＢでありかつ薬学的に許容できるその塩であることを特徴とする化合物の使用方法。

【化８】



IIB

上式中、
Ａｒ[31]は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；
Ｒ[32]は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルからなる群から選択されるか、Ｒ[32]およびＲ[33]は、Ｒ[32]に結合している窒素原子およびＲ[33]に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；
Ｒ[33]は、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、またはＲ[32]およびＲ[33]は、Ｒ[32]に結合している窒素原子およびＲ[33]に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；
Ｒ[34]は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリールおよび置換アリールからなる群から選択され；
Ｒ[37]は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アラルコキシ、置換アラルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシである。

【請求項１６】
Ｒ[32]は、アルキル、置換アルキルであるか、Ｒ[32]およびＲ[33]は、Ｒ[32]に結合している窒素原子およびＲ[33]に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成しており；Ｒ[34]は、水素またはアルキルであることを特徴とする請求項１５に記載の化合物の使用方法。

【請求項１７】
Ｒ[37]は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環または置換複素環であることを特徴とする請求項１５に記載の化合物の使用方法。

【請求項１８】
Ｒ[37]は、アルキルおよびアルコキシからなる群から独立に選択される１個から３個の置換基で、そのアリールが置換されている置換アリール；またはアルキル、アルコキシおよびオキソからなる群から独立に選択される１から３個の置換基で、そのヘテロアリールが置換されている置換ヘテロアリールであることを特徴とする請求項１７に記載の化合物の使用方法。

【請求項１９】
Ｒ[37]は、置換アリールまたは置換ヘテロアリールであり、アリールまたはヘテロアリールは、２，６－ジ－置換されていることを特徴とする請求項１７に記載の化合物の使用方法。

【請求項２０】
Ｒ[37]は、２，６－ジアルコキシアリール、２，６－ジアルコキシヘテロアリール、２－アルキル－６－アルコキシアリール、２－アルキル－６－アルコキシヘテロアリール、２－オキソ－６－アルコキシヘテロアリール、２－オキソ－６－アルキルヘテロアリールおよび置換されていてもよいイミダゾリジン－２，４－ジオン－３－イルからなる群から選

択されることを特徴とする請求項１９に記載の化合物の使用方法。
【請求項２１】
Ａｒ^{31}は、４－メチルフェニル、４－クロロフェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、４－メトキシフェニル、フェニル、２，４，６－トリメチルフェニル、２－（メトキシカルボニル）フェニル、２－カルボキシフェニル、３，５－ジクロロフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、３，４－ジクロロフェニル、３，４－ジメトキシフェニル、４－（CH_3C（Ｏ）ＮＨ－）フェニル、４－トリフルオロメトキシフェニル、４－シアノフェニル、３，５－ジ－（トリフルオロメチル）フェニル、４－ｔ－ブチルフェニル、４－ｔ－ブトキシフェニル、４－ニトロフェニル、２－チエニル、１－Ｎ－メチル－３－メチル－５－クロロピラゾール－４－イル、１－Ｎ－メチルイミダゾール－４－イル、４－ブロモフェニル、４－アミジノフェニル、４－メチルアミジノフェニル、４－［CH_3SC（＝ＮＨ）］フェニル、５－クロロ－２－チエニル、２，５－ジクロロ－４－チエニル、１－Ｎ－メチル－４－ピラゾリル、２－チアゾリル、５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル、４－［H_2NC（Ｓ）］フェニル、４－アミノフェニル、４－フルオロフェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、３，５－ジフルオロフェニル、ピリジン－３－イル、ピリミジン－２－イル、４－（３’－ジメチルアミノ－ｎ－プロポキシ）－フェニル、および１－メチルピラゾール－４－イルからなる群から選択されることを特徴とする請求項１５に記載の化合物の使用方法。
【請求項２２】
脱髄疾患を治療するために、哺乳類の神経細胞の再有髄化を促進する量の化合物で薬剤を調製するための化合物の使用方法であって、前記化合物が、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｎ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンシクロペンチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｎ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンシクロペンチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（イソニペコトイルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（α－トルエンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－メチルイソニペコトイルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（α－トルエンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－

１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（１－ｔｅｒｔ－ブチルカルボニルオキシ－４－フェニルピペリジン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－［（１，１－ジオキソ）チアモルホリン－３－カルボニル］－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－［（１，１－ジオキソ）チアモルホリン－３－カルボニル］－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－イメチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－アミノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（α－トルエンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（ピペラジン－２－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（α－トルエンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（ピペラジン－２－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－ベンジルオキシカルボニルピペラジン－２－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（イソニペコトイルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－［（１，１－ジオキソ）チアモルホリン－３

－カルボニル］－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－［（１，１－ジオキソ）チアモルホリン－３－カルボニル］－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ－５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ－５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｄ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－Ｎ－メチルアラニル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－ニトロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－Ｎ－メチルアラニル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（イソニペコトイルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ピロリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンネオペンチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンネオペンチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（モルホリン－４－イル

カルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－Ｎ－メチルアラニル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－Ｎ－メチルアラニル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（ピリミジン－２－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－ニトロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－シアノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（１－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－

ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－アセチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メタンスルホニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）－３－ニトロフェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（１－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－Ｎ－メチル－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）グリシニル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
３－［Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｎ－メチルアミノ］－１－［１－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル－２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルエチル］アゼチジン－２－オン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ－５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ－５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カ

ルボニル）－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（ピリミジン－２－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
３－［Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｎ－メチルアミノ］－１－［１－カルボキシ－２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルエチル］アゼチジン－２－オン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（イソニペコトイルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ピロリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（２，５－ジクロロチオフェン－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－アセトアミドベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（ピリジン－２－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（２－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（２，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－アセトアミドベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ

，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－シアノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（３，３－ジメチル）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（３，３－ジメチル）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（１，４－ジオキサ－８－アザ－スピロ［４．５］デカン－８－イル）カルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（１，４－ジオキサ－８－アザ－スピロ［４．５］デカン－８－イル）カルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－アセチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－メタンスルホニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－フェニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－メタンスルホニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－アミノ－２－メチルプロピル）エステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－アセチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－ヒドロキシピペリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（２’－（モルホリン－４’－イル）エチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（１，４－ジオキサ－８－アザ－スピロ［４．５］デカン－８－イル）カルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（２’－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－４－（４’－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）－Ｌ－フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（２’－ホルミルアキシエチル）－Ｎ－メチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（２’－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（メトキシカルボニルメチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－メトキシピペリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－メトキシピペリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－オキソプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（モルホリノ－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（モルホリノ－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（２－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（２，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル－チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－（３，３－ジメチル）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（２，５－ジクロロチオフェン－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ

，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－メトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－メトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１－オキソ－チオモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１－オキソ－チオモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（ピリジン－２－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（ピリジン－２－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（ピリジン－２－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（ピリジン－２－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（２－フルオロベルゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，５－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロ

リル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（２，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－クロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３－クロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（２－クロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，４－ジクロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，５－ジクロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３－クロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（３，４－ジクロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－メトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３－メトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（２－メトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，４－ジメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（２，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，４－ジクロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（３－クロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボ

ニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チオプロリル－Ｌ－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（２，５－ジクロロチオフェン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（８－キノリンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（８－キノリンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（８－キノリンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロプリルエステル、
Ｎ－（８－キノリンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－フェニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－（エトキシカルボニル）ピペリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（３－スルホンアミド－４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１－オキソチオモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（２，４－ジフルオロベンゼンフルホニル）－Ｌ－（１－オキソチオモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２，２－ジメチルプロピルエステル、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２，２－ジメチルプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンシクロプロピルメチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンメチルエステル、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４

－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンシクロプロピルメチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２－メトキシフェニルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｎ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｎ－プロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２，２－ジメチルプロピオニルオキシメチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（４’－（２’－アミノエチル）モルホリノ）カルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－［４－（カルボキシ）ピペリジン－１－イルカルボニルオキシ］フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ビス－（２－ヒドロキシエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－［３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イルカルボニルオキシ］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－トリフルオロメタンスルホニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－（Ｎ－フェニル尿素）ベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（２－トリフルオロアセチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（ピリジン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（ピリジン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロピル－Ｌ－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニン、

Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２’－ピリジル）－ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２’－ピリジル）－ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－ニトロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－アミノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－フェニルカルバミルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－フェニルカルバミルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－ｎ－ブチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ピリジン－４－イルカルボニル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－オキソプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－シアノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、

Ｎ－（４－アミノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－オキソプロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－［３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イルカルボニルオキシ］フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４，４－ジフルオロ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４，４－ジフルオロ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－（４－ベンゾイルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－シアノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－アミジノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンメチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－オキソプロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－ヒドロキシプロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－（４－ベンゾイルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－アミジノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンメチルエステル、
Ｎ－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－［Ｎ－メチル－Ｎ－（２－（Ｎ’－メチル－Ｎ’－トルエンスルホニル－アミノ）エチル）カルバミルオキシ］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－［Ｎ－（２－（Ｎ’－フェニルアミノカルボニルオキシ）エチル）カルバミルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－４－（ｔｒａｎｓ－ヒドロキシ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－４－（ｔｒａｎｓ－ヒドロキシ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－アミジノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（ピラジン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（２－ヒドロキシメチルピロリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、

Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（２－ヒドロキシメチルピロリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（２－メトキシカルボニルピロリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－ヒドロキシ）プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２－（２－メトキシエトキシ）エチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリミジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－フルオロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１－メタンスルホニルピラジン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－ブロモベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－ブロモベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－ヒドロキシ）プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリミジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）チアゾリジニル－２－カルボニル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）チアゾリジニル－２－カルボニル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－オキソ）プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－オキソ）プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、

Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）チアゾリジニル－２－カルボニル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニン
Ｎ－（４－ニトロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）チアゾリジニル－２－カルボニル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－ブロモベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（Ｎ－フェニルチオカルボニル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）チアゾリジニル－２－カルボニル－Ｌ－４－（４－メチルホモピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－（メタンスルホニルオキシ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－アミノカルボニルベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－アミノカルボニルベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－アミジノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－ニトロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）チアゾリジニル－２－カルボニル－Ｌ－４－（４－メチルホモピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）

ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－．１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１－メタンスルホニルピラジン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－（メタンスルホニルオキシ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－ブロモベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（４－ヒドロキシ）プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－３－クロロ－

４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２－フェノキシエチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（３－クロロ－１，５－ジメチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（５－トリフルオロメチル－２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
および薬学的に許容できるその塩からなる群から選択されることを特徴とする化合物の使用方法。

【請求項２３】
前記哺乳類は、ヒトであることを特徴とする請求項１から５、１３、１５および２２のいずれか一項に記載の化合物の使用方法。

【請求項２４】
前記ヒトは、細胞を脱髄化する状態を患っており、この前記状態は、多発性硬化症、先天性代謝障害、異常な有髄化を伴う神経障害、薬物誘発脱髄化、放射線誘発脱髄化、遺伝性脱髄化状態、プリオン誘発脱髄化状態、脳炎誘発脱髄化または脊髄損傷であることを特徴とする請求項１から５、１３、１５および２２のいずれか一項に記載の化合物の使用方法。

【請求項２５】
前記ヒトは、多発性硬化症を患っていることを特徴とする請求項２４に記載の化合物の使用方法。

【請求項２６】
前記化合物を非経口投与することを特徴とする請求項１から５、１３、１５および２２のいずれか一項に記載の化合物の使用方法。

【請求項２７】
前記化合物を、前記化合物を必要とする前記哺乳類に長期投与することを特徴とする請求項１から５、１３、１５および２２のいずれか一項に記載の化合物の使用方法。

【請求項２８】
前記化合物の前記長期投与は、少なくとも１年間にわたって週１回または月１回であることを特徴とする請求項２７に記載の化合物の使用方法。

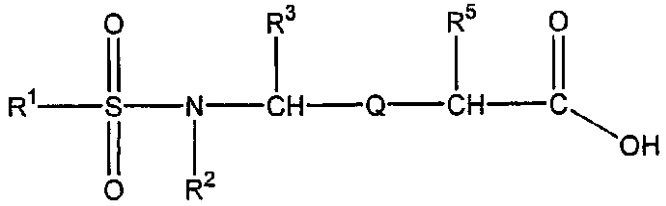
【請求項２９】
抗炎症剤を、前記化合物と共に前記哺乳類に同時投与することを特徴とする請求項１から５、１３、１５および２２のいずれか一項に記載の化合物の使用方法。

【請求項３０】
抗炎症剤を、前記化合物と共に前記哺乳類に同時投与することを特徴とする請求項２９に記載の化合物の使用方法。

【請求項３１】
前記抗炎症剤は、副腎皮質刺激ホルモン、コルチコステロイド、インターフェロン、酢酸グラチラマーまたは非ステロイド系抗炎症剤であることを特徴とする請求項３０に記載の化合物の使用方法。

【請求項３２】
前記インターフェロンは、インターフェロンβ１ｂまたはインターフェロンβ１ａであることを特徴とする請求項３１に記載の化合物の使用方法。

【請求項３３】
前記コルチコステロイドは、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾンコルチゾル、コルチゾン、フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、６α－メチルプレドニゾロン、トリアムシノロンまたはベータメタゾンであることを特徴とする請求項３１に記載の化合物の使用方法。
【請求項３４】
前記コルチコステロイドは、プレドニゾンであることを特徴とする請求項３３に記載の化合物の使用方法。
【請求項３５】
前記非ステロイド系抗炎症剤は、アスピリン、サリチル酸ナトリウム、トリサリチル酸コリンマグネシウム、サルサレート、ジフルニサル、スルファサラジン、オルサラジン、パラアミノフェノール誘導体、インドール、インデン酢酸、ヘテロアリール酢酸、アントラニル酸、エノール酸、アルカノン、ジアリール置換フラノン、ジアリール置換ピラゾール、インドール酢酸またはスルホンアニリドであることを特徴とする請求項３１に記載の化合物の使用方法。
【請求項３６】
前記化合物を静脈内または皮下投与することを特徴とする請求項１から５、１３、１５および２２のいずれか一項に記載の化合物の使用方法。
【請求項３７】
前記化合物を哺乳類に静脈内投与し、前記投与により、１０ｎｇ／ｍｌ以上の哺乳類での化合物有効血中レベルが生じることを特徴とする請求項３６に記載の化合物の使用方法。
【請求項３８】
前記化合物を、前記哺乳類の体重１ｋｇ当り２０μｇから約５００μｇの量で静脈内投与することを特徴とする請求項３６に記載の化合物の使用方法。
【請求項３９】
治療に有効な量の化合物と、抗炎症剤とを含み、化合物を必要とする被験者に投与されたときに脱髄化を予防して再有髄化を促進することを特徴とする併用治療法。
【請求項４０】
前記化合物は、下式の式Ｉでありかつ薬学的に許容できるその塩であることを特徴とする請求項３９に記載の併用治療法。
【化９】



I

上式中、
R^1は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；
R^2は、水素、アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールからなる群から選択され、R^1およびR^2は、R^2に結合している窒素原子およびR^1に結合しているSO_2基と共に複素環式または置換複素環式基を形成することができ；
R^3は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からな

る群から選択され、R^2がR^1と共に複素環式基を形成しない場合、R^2およびR^3はR^2に結合している窒素原子およびR^3に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成することができ；

R^5は、－（CH_2）$_x$－Ａｒ－$R^{5'}$であり、ここで、$R^{5'}$は、－Ｏ－Ｚ－$NR^8R^{8'}$および－Ｏ－Ｚ－$R^{8''}$からなる群から選択され、ここで、R^8および$R^{8'}$は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環からなる群から独立に選択され、ここで、R^8および$R^{8'}$は結合して、複素環または置換複素環を形成し、$R^{8''}$は、複素環および置換複素環からなる群から選択され、Ｚは、－Ｃ（Ｏ）－および－SO_2－からなる群から選択され；

Ａｒは、アリール、ヘテロアリール、置換アリールまたは置換ヘテロアリールであり；

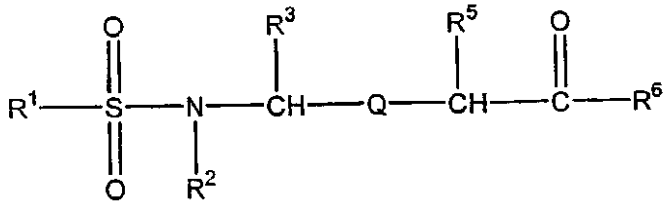
ｘは、１から４の整数であり；

Ｑは、－Ｃ（Ｘ）NR^7－であり、ここで、R^7は、水素およびアルキルからなる群から選択され；Ｘは、酸素およびイオウからなる群から選択される。

【請求項４１】

前記化合物は、下記の式ＩＡでありかつ薬学的に許容できるその塩であることを特徴とする請求項３９に記載の併用治療法。

【化１０】



IA

上式中、

R^1は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^2は、水素、アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールからなる群から選択され、R^1およびR^2は、R^2に結合している窒素原子およびR^1に結合しているSO_2基と共に複素環式または置換複素環式基を形成することができ；

R^3は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、R^2がR^1と共に複素環式基を形成しない場合、R^2およびR^3はR^2に結合している窒素原子およびR^3に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成することができ；

R^5は、－（CH_2）$_x$－Ａｒ－$R^{5'}$であり、ここで、$R^{5'}$は、－Ｏ－Ｚ－$NR^8R^{8'}$および－Ｏ－Ｚ－$R^{8''}$からなる群から選択され、ここで、R^8および$R^{8'}$は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環からなる群から独立に選択され、ここで、R^8および$R^{8'}$は結合して、複素環または置換複素環を形成し、$R^{8''}$は、複素環および置換複素環からなる群から選択され、Ｚは、－Ｃ（Ｏ）－および－SO_2－からなる群から選択され；

Ａｒは、アリール、ヘテロアリール、置換アリールまたは置換ヘテロアリールであり；

ｘは、１から４の整数であり；

R^6は、２，４－ジオキソ－テトラヒドロフラン－３－イル（３，４－エノール）、アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、－Ｏ－（Ｎ－スクシンイミジル）、－ＮＨ－アダマンチル、－Ｏ－コレスト－５－エン－３－β－イル、－ＮＨＯＹ（ここで、Ｙは、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置

換アリールである）、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_P$ＣＯＯＹ（ここで、ｐは、１から８の整数であり、Ｙは、前記と同様に定義される）、－ＯＣＨ$_2$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}（ここで、Ｒ^{9}は－Ｃ（Ｏ）－アリールおよび－Ｃ（Ｏ）－置換アリールからなる群から選択され、Ｒ^{10}は、水素および－ＣＨ$_2$ＣＯＯＲ^{11}（ここで、Ｒ^{11}は、アルキルである）からなる群から選択される）および－ＮＨＳＯ$_2$Ｚ’（ここで、Ｚ’は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環である）からなる群から選択され；

Ｑは、－Ｃ（Ｘ）ＮＲ^7－であり、ここで、Ｒ^{7}は、水素およびアルキルからなる群から選択され；Ｘは、酸素およびイオウからなる群から選択され、

前記化合物は、

（Ａ）Ｒ^{1}およびＲ^{2}が、Ｒ^{1}に懸垂しているＳＯ$_2$基およびＲ^{2}に懸垂している窒素と共に、サッカリン－２－イル基を形成しており、Ｒ^{3}が－ＣＨ$_3$であり、Ｒ^{5}がｐ－［（ＣＨ$_3$）$_2$ＮＣ（Ｏ）Ｏ－］ベンジルであり、Ｑが－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－である場合、Ｒ^{6}は－ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$ではなく；

（Ｂ）Ｒ^{1}がｐ－メチルフェニルであり、Ｒ^{2}およびＲ^{3}が、Ｒ^{2}に懸垂している窒素原子およびＲ^{3}に懸垂している炭素原子と共にＤ－プロリンに由来するピロリジニル環を形成し；Ｒ^{5}がＤ－フェニルアラニンに由来するｐ－［（４－メチルピペラジン－１－イル）ＮＣ（Ｏ）Ｏ－］ベンジルであり、Ｑが－Ｃ（Ｏ）ＮＨである場合、Ｒ^{6}は、－ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$ではなく；

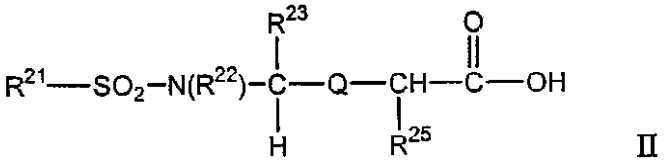
（Ｃ）Ｒ^{1}がピリミジン－２－イルであり、Ｒ^{2}およびＲ^{3}が、Ｒ^{2}に結合している窒素原子およびＲ^{3}に結合している炭素原子と共にピロリジニル環を形成し、Ｒ^{5}がｐ－［（ＣＨ$_3$）$_2$ＮＣ（Ｏ）Ｏ－］ベンジルであり、Ｑが－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－である場合、Ｒ^{6}は、－ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$ではなく；

（Ｄ）Ｒ^{1}がｐ－メチルフェニルであり、Ｒ^{2}およびＲ^{3}が、Ｒ^{2}に懸垂している窒素原子およびＲ^{3}に懸垂している炭素原子と共に（２Ｓ）－ピペラジン－２－カルボニル環を形成しており；Ｒ^{5}がｐ－［（ＣＨ$_3$）$_2$ＮＣ（Ｏ）Ｏ－］ベンジルであり、Ｑが－Ｃ（Ｏ）ＮＨである場合、Ｒ^{6}は、－ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$ではない。

【請求項４２】

前記化合物は、下記の式ＩＩでありかつ薬学的に許容できるその塩であることを特徴とする請求項３９に記載の併用治療法。

【化１１】



Ⅱ

上式中、

Ｒ^{21}は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

Ｒ^{22}は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールからなる群から選択され、Ｒ^{21}およびＲ^{22}は、Ｒ^{22}に結合している窒素原子およびＲ^{21}に結合しているＳＯ$_2$基と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

Ｒ^{23}は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からな

る群から選択され、R^{22}およびR^{23}は、R^{22}に結合している窒素原子およびR^{23}に結合している炭素原子と共に飽和複素環式基または飽和置換複素環式基を形成するが、モノ置換の場合には、前記飽和置換複素環式基上の置換基は、カルボキシルではなく；

Qは、－C（X）NR^7－であり、ここで、R^7は、水素およびアルキルからなる群から選択され；

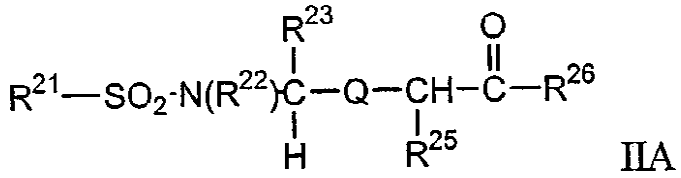
Xは、酸素およびイオウからなる群から選択され；

R^{25}は、$-CH_2Ar^{22}-R^{25'}$であり、ここで、Ar^{22}は、アリールまたはヘテロアリールであり、$R^{25'}$は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アラルコキシ、置換アラルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロ環式－O－、置換複素環－O－、ヘテロアラルコキシおよび置換ヘテロアラルコキシからなる群から選択される。

【請求項４３】

前記化合物は、下記の式ＩＩＡでありかつ薬学的に許容できるその塩であることを特徴とする請求項３９に記載の併用治療法。

【化１２】



IIA

上式中、

R^{21}は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{22}は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され、R^{21}およびR^{22}は、R^{22}に結合している窒素原子およびR^{21}に結合しているSO_2基と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

R^{23}は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択され、R^{22}およびR^{23}は、R^{22}に結合している窒素原子およびR^{23}に結合している炭素原子と共に飽和複素環式基または飽和置換複素環式基を形成するが、モノ置換の場合には、前記飽和置換複素環基上の置換基は、カルボキシルではなく；

R^{25}は、$-CH_2Ar^{22}-R^{25'}$であり、ここで、Ar^{22}は、アリールまたはヘテロアリールであり、$R^{25'}$は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アラルコキシ、置換アラルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロ環－O－、置換複素環－O－、ヘテロアラルコキシおよび置換ヘテロアラルコキシからなる群から選択され；

R^{26}は、２，４－ジオキソ－テトラヒドロフラン－３－イル（３，４－エノール）、アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、－O－（Ｎ－スクシンイミジル）、－NH－アダマンチル、－O－コレスト－５－エン－３－β－イル、－NHOY（ここで、Yは、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールである）、$-NH(CH_2)_pCOOY$（ここで、pは、１から８の整数であり、Yは、前記と同様に定義される）、$-OCH_2NR^{29}R^{30}$（ここで、R^{29}は－C（O）－アリールおよび－C（O）－置換アリールからなる群から選択され、R^{30}は、水素および$-CH_2COOR^{31}$（ここで、R^{31}は、アルキルである）からなる群から選択される

）および－ＮＨＳＯ$_2$Ｚ’（ここで、Ｚ’は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環である）からなる群から選択され；

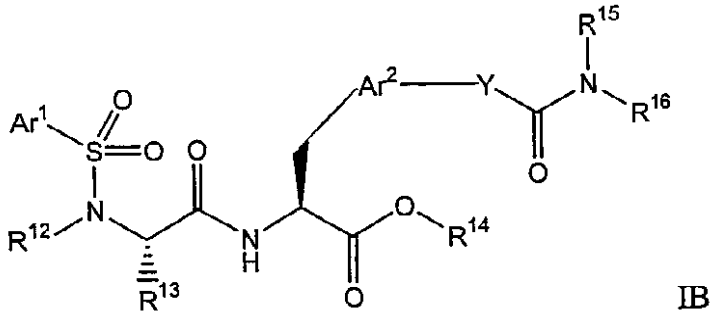
Ｑは、－Ｃ（Ｘ）ＮＲ^7－であり、ここで、Ｒ^{7}は、水素およびアルキルからなる群から選択され；

Ｘは、酸素およびイオウからなる群から選択される。

【請求項４４】

前記化合物は、下記の式ＩＢでありかつ薬学的に許容できるその塩であることを特徴とする請求項３９に記載の併用治療法。

【化１３】



ＩＢ

上式中、

Ａｒ^{1}は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

Ａｒ^{2}は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

Ｒ^{12}は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルからなる群から選択されるか、Ｒ^{12}およびＲ^{13}は、Ｒ^{12}に結合している窒素原子およびＲ^{13}に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

Ｒ^{13}は、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、またはＲ^{12}およびＲ^{13}は、Ｒ^{12}に結合している窒素原子およびＲ^{13}に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

Ｒ^{14}は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリールおよび置換アリールからなる群から選択され；

Ｒ^{15}は、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、Ｒ^{15}およびＲ^{16}は、それらが結合している窒素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

Ｒ^{16}は、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、Ｒ^{15}およびＲ^{16}は、それらが結合している窒素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

Ｙは、－Ｏ－、－ＮＲ^{100}－および－ＣＨ$_2$－からなる群から選択され、ここで、Ｒ^{100}は、水素またはアルキルである。

【請求項４５】

Ｒ^{12}は、アルキルまたは置換アルキルであり、あるいは、Ｒ^{12}およびＲ^{13}が、Ｒ^{12}に結合している窒素原子およびＲ^{13}に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；Ｒ^{14}は、水素またはアルキルであることを特徴とする請求項４４に記載の併用治療法。

【請求項４６】

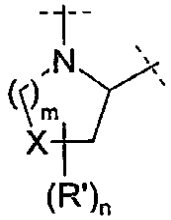
Ａｒ^{1}は、フェニル、４－メチルフェニル、４－ｔ－ブチルフェニル、２，４，６－トリメチルフェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、４－フルオロフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、３，４－ジフルオロフェニル、３，５－ジフルオロフェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル、４－クロロフェニル、３，４－ジクロロフェニル、３，５－ジクロロフェニル、３－クロロ－４－フルオロフェニル、４－ブロモフェニル、２－メトキシフェニル、３－メトキシフェニル、４－メトキシフェニル、

３，４－ジメトキシフェニル、４－ｔ－ブトキシフェニル、４－（３’－ジメチルアミノ－ｎ－プロポキシ）－フェニル、２－カルボキシフェニル、２－（メトキシカルボニル）フェニル、４－（H_2NC（Ｏ）－）フェニル、４－（H_2NC（Ｓ）－）フェニル、４－シアノフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、４－トリフルオロメトキシフェニル、３，５－ジ－（トリフルオロメチル）フェニル、４－ニトロフェニル、４－アミノフェニル、４－（CH_3C（Ｏ）ＮＨ－）フェニル、４－（ＰｈＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－）フェニル、４－アミジノフェニル、４－メチルアミジノフェニル、４－［CH_3SC（＝ＮＨ）－］フェニル、４－クロロ－３－［H_2NS（Ｏ）$_2$－］フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリミジン－２－イル、キノリン－８－イル、２－（トリフルオロアセチル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル、２－チエニル、５－クロロ－２－チエニル、２，５－ジクロロ－４－チエニル、１－Ｎ－メチルイミダゾール－４－イル、１－Ｎ－メチルピラゾール－３－イル、１－Ｎ－メチルピラゾール－４－イル、１－Ｎ－ブチルピラゾール－４－イル、１－Ｎ－メチル－３－メチル－５－クロロピラゾール－４－イル、１－Ｎ－メチル－５－メチル－３－クロロピラゾール－４－イル、２－チアゾリルおよび５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イルからなる群から選択されることを特徴とする請求項４４に記載の併用治療法。

【請求項４７】

R^{12}およびR^{13}は、R^{12}に結合している窒素原子およびR^{13}に結合している炭素原子と共に下式の複素環式または置換複素環式基を形成していることを特徴とする請求項４４に記載の併用治療法。

【化１４】



上式中、

Ｘは、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2および場合によって置換されている－CH_2－からなる群から選択され；

ｍは、０から１２の整数であり；

ｎは、０から２の整数であり；

R^1は、アルキル、置換アルキルおよびアミノからなる群から選択される。

【請求項４８】

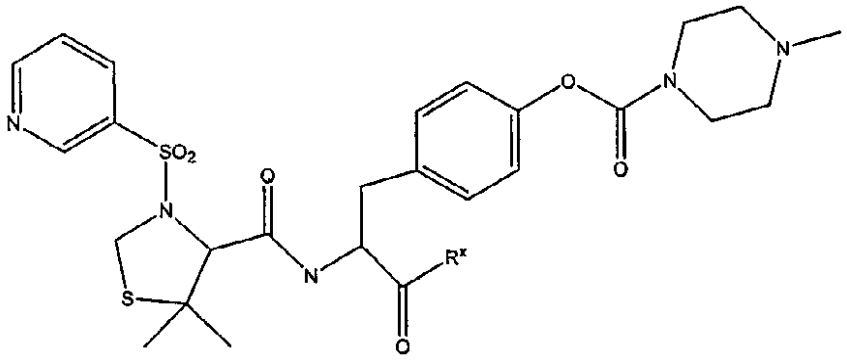
ｍは、１であり、Ｘは、－Ｓ－または－CH_2－であり、Ｒ’は、アルキルまたは置換アルキルであることを特徴とする請求項４７に記載の併用治療法。

【請求項４９】

R^{12}およびR^{13}は、R^{12}に結合している窒素原子およびR^{13}に結合している炭素原子と共にアゼチジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、４－ヒドロキシピロリジニル、４－オキソピロリジニル、４－フルオロピロリジニル、４，４－ジフルオロピロリジニル、４－（チオモルホリン－４－イルＣ（Ｏ）Ｏ－）ピロリジニル、４－［CH_3S（Ｏ）$_2$Ｏ－］ピロリジニル、３－フェニルピロリジニル、３－チオフェニルピロリジニル、４－アミノピロリジニル、３－メトキシピロリジニル、４，４－ジメチルピロリジニル、４－Ｎ－Ｃｂｚ－ピペラジニル、４－［CH_3Ｓ（Ｏ）$_2$－］ピペラジニル、チアゾリジン－３－イル、５，５－ジメチル－チアゾリジン－３－イル、５，５－ジメチルチアゾリジン－４－イル、１，１－ジオキソチアゾリジニル、１，１－ジオキソ－５，５－ジメチルチアゾリジン－２－イルおよび１，１－ジオキソチオモルホリニルからなる群から選択される複素環式または置換複素環式基を形成す

ることを特徴とする請求項４７に記載の併用治療法。
【請求項５０】
Ar^2は、フェニル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジルおよび４－ピリド－２－オニルからなる群から選択されることを特徴とする請求項４４に記載の併用治療法。
【請求項５１】
Ｙは、－Ｏ－であり、Ｙが－Ｏ－である場合、基－ＯＣ（Ｏ）$NR^{15}R^{16}$が、$(CH_3)_2$ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、（ピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－ホルミルオキシピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－エトキシカルボニルピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－カルボキシルピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（３－ヒドロキシメチルピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－ヒドロキシメチルピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－ピペリドン－１－イルエチレンケタール）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（ピペラジン－１－イル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（１－Ｂｏｃ－ピペラジン－４－イル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－メチルピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－メチルホモピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－フェニルピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（ピリジン－２－イル）ピペラジン－１］－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（４－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（ピリミジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－アセチルピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（フェニルＣ（Ｏ）－）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（ピリジン－４’－イルＣ（Ｏ）－）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ、（４－（フェニルＮＨＣ（Ｏ）－）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（フェニルＮＨＣ（Ｓ）－）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－メタンスルホニルピペラジン－１－イル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－トリフルオロメタンスルホニルピペラジン－１－イル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（モルホリン－４－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（チオモルホリン－４－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（チオモルホリン－４’－イルスルホン）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（ピロリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（２－メチルピロリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（２－（メトキシカルボニル）ピロリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）(CH_3)ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、（２－（Ｎ－メチル－Ｎ－トルエン－４－スルホニルアミノ）エチル）(CH_3)Ｎ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（２－（モルホリン－４－イル）エチル）(CH_3)ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、（２－（ヒドロキシ）エチル）(CH_3)ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、ビス（２－（ヒドロキシ）エチル）ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、（２－（ホルミルオキシ）エチル）(CH_3)ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、$(CH_3OC(O)CH_2)$ＨＮＣ（Ｏ）Ｏ－、および２－［（フェニルＮＨＣ（Ｏ）Ｏ－）エチル－］ＨＮＣ（Ｏ）Ｏ－からなる群から選択されることを特徴とする請求項４４に記載の併用治療法。
【請求項５２】
前記化合物は、下記の式ＩＣでありかつ薬学的に許容できるその塩であることを特徴とする請求項３９に記載の併用治療法。

【化１５】



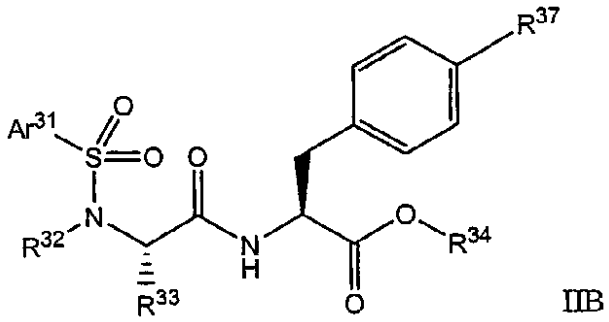
IC

上式中、
R^xは、ヒドロキシまたはC_1～C_5アルコキシである。

【請求項５３】
前記化合物は、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルであることを特徴とする請求項５２に記載の併用治療法。

【請求項５４】
前記化合物は、下記の式ＩＩＢでありかつ薬学的に許容できるその塩であることを特徴とする請求項３９に記載の併用治療法。

【化１６】



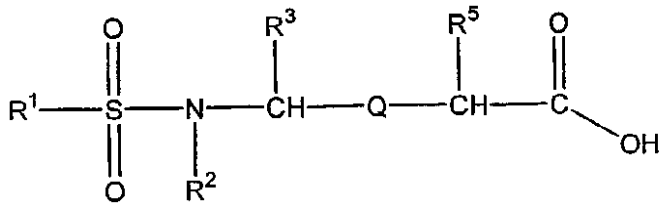
IIB

上式中、
Ar^{31}は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；
R^{32}は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルからなる群から選択されるか、R^{32}およびR^{33}は、R^{32}に結合している窒素原子およびR^{33}に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；
R^{33}は、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、またはR^{32}およびR^{33}は、R^{32}に結合している窒素原子およびR^{33}に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；
R^{34}は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリールおよび置換アリールからなる群から選択され；
R^{37}は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アラルコキシ、置換アラルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシである。

【請求項５５】
R^{32}は、アルキル、置換アルキルであるか、R^{32}およびR^{33}は、R^{32}に結合している窒素原子およびR^{33}に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成しており；R^{34}は、水素またはアルキルであることを特徴とする請求項５４に記載の併用治療法。

【請求項５６】
R^{37}は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環または置換複素環であることを特徴とする請求項５４に記載の併用治療法。
【請求項５７】
R^{37}は、アルキルおよびアルコキシからなる群から独立に選択される１個から３個の置換基で、そのアリールが置換されている置換アリール；またはアルキル、アルコキシおよびオキソからなる群から独立に選択される１から３個の置換基で、そのヘテロアリールが置換されている置換ヘテロアリールであることを特徴とする請求項５６に記載の併用治療法。
【請求項５８】
R^{37}は、置換アリールまたは置換ヘテロアリールであり、アリールまたはヘテロアリールは２，６－ジ－置換されていることを特徴とする請求項５６に記載の併用治療法。
【請求項５９】
R^{37}は、２，６－ジアルコキシアリール、２，６－ジアルコキシヘテロアリール、２－アルキル－６－アルコキシアリール、２－アルキル－６－アルコキシヘテロアリール、２－オキソ－６－アルコキシヘテロアリール、２－オキソ－６－アルキルヘテロアリールおよび置換されていてもよいイミダゾリジン－２，４－ジオン－３－イルからなる群から選択されることを特徴とする請求項５８に記載の併用治療法。
【請求項６０】
Ar^{31}は、４－メチルフェニル、４－クロロフェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、４－メトキシフェニル、フェニル、２，４，６－トリメチルフェニル、２－（メトキシカルボニル）フェニル、２－カルボキシフェニル、３，５－ジクロロフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、３，４－ジクロロフェニル、３，４－ジメトキシフェニル、４－（CH_3C（Ｏ）ＮＨ－）フェニル、４－トリフルオロメトキシフェニル、４－シアノフェニル、３，５－ジ－（トリフルオロメチル）フェニル、４－ｔ－ブチルフェニル、４－ｔ－ブトキシフェニル、４－ニトロフェニル、２－チエニル、１－Ｎ－メチル－３－メチル－５－クロロピラゾール－４－イル、１－Ｎ－メチルイミダゾール－４－イル、４－ブロモフェニル、４－アミジノフェニル、４－メチルアミジノフェニル、４－［CH_3SC（＝ＮＨ）］フェニル、５－クロロ－２－チエニル、２，５－ジクロロ－４－チエニル、１－Ｎ－メチル－４－ピラゾリル、２－チアゾリル、５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル、４－［H_2NC（Ｓ）］フェニル、４－アミノフェニル、４－フルオロフェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、３，５－ジフルオロフェニル、ピリジン－３－イル、ピリミジン－２－イル、４－（３’－ジメチルアミノ－ｎ－プロポキシ）－フェニル、および１－メチルピラゾール－４－イルからなる群から選択されることを特徴とする請求項５８に記載の併用治療法。
【請求項６１】
再有髄化を必要とする前記被験者は、多発性硬化症、先天性代謝障害、異常な有髄化を伴う神経障害、薬物誘発脱髄化、放射線誘発脱髄化、遺伝性脱髄化状態、プリオン誘発脱髄化状態、脳炎誘発脱髄化または脊髄損傷を患っていることを特徴とする請求項４０から４４、５２および５４のいずれか一項に記載の併用治療法。
【請求項６２】
被験者の麻痺を低減するための薬剤の調製のために、脊髄中の免疫細胞のリンパ球による浸潤を阻害するのに十分な量の化合物を使用し、脊髄中の神経細胞の再有髄化を促進して化合物を必要とする前記被験者の麻痺を治療する化合物の使用方法であって、前記化合物が、下記の式Ｉでありかつ薬学的に許容できるその塩であることを特徴とする化合物の使用方法。

【化１７】



I

上式中、

R^1は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^2は、水素、アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールからなる群から選択され、R^1およびR^2は、R^2に結合している窒素原子およびR^1に結合しているSO_2基と共に複素環式または置換複素環式基を形成することができ；

R^3は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、R^2がR^1と共に複素環式基を形成しない場合、R^2およびR^3はR^2に結合している窒素原子およびR^3に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成することができ；

R^5は、－（CH_2）$_x$－Ａｒ－$R^{5'}$であり、ここで、$R^{5'}$は、－Ｏ－Ｚ－$NR^8R^{8'}$および－Ｏ－Ｚ－$R^{8''}$からなる群から選択され、ここで、R^8および$R^{8'}$は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環からなる群から独立に選択され、ここで、R^8および$R^{8'}$は結合して、複素環または置換複素環を形成し、$R^{8''}$は、複素環および置換複素環からなる群から選択され、Ｚは、－Ｃ（Ｏ）－および－SO_2－からなる群から選択され；

Ａｒは、アリール、ヘテロアリール、置換アリールまたは置換ヘテロアリールであり；

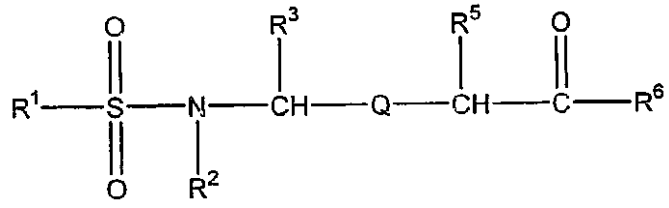
ｘは、１から４の整数であり；

Ｑは、－Ｃ（Ｘ）NR^7－であり、ここで、R^7は、水素およびアルキルからなる群から選択され；Ｘは、酸素およびイオウからなる群から選択される。

【請求項６３】

被験者の麻痺を低減するための薬剤の調製のために、脊髄中の免疫細胞のリンパ球による浸潤を阻害するのに十分な量の化合物を使用し、脊髄中の神経細胞の再有髄化を促進して化合物を必要とする前記被験者の麻痺を治療する化合物の使用方法であって、前記化合物が、下記の式ＩＡでありかつ薬学的に許容できるその塩であることを特徴とする化合物の使用方法。

【化１８】



IA

上式中、

R^1は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^2は、水素、アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、置換アルキル、アリール、置換アリール、

ヘテロアリール、置換ヘテロアリールからなる群から選択され、R^1およびR^2は、R^2に結合している窒素原子およびR^1に結合しているSO_2基と共に複素環式または置換複素環式基を形成することができ；

R^3は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、R^2がR^1と共に複素環式基を形成しない場合、R^2およびR^3はR^2に結合している窒素原子およびR^3に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成することができ；

R^5は、$-(CH_2)_x-Ar-R^{5'}$であり、ここで、$R^{5'}$は、$-O-Z-NR^8R^{8'}$および$-O-Z-R^{8''}$からなる群から選択され、ここで、R^8および$R^{8'}$は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環からなる群から独立に選択され、ここで、R^8および$R^{8'}$は結合して、複素環または置換複素環を形成し、$R^{8''}$は、複素環および置換複素環からなる群から選択され、Zは、$-C(O)-$および$-SO_2-$からなる群から選択され；

Arは、アリール、ヘテロアリール、置換アリールまたは置換ヘテロアリールであり；

xは、１から４の整数であり；

R^6は、２，４－ジオキソ－テトラヒドロフラン－３－イル（３，４－エノール）、アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、－Ｏ－（Ｎ－スクシンイミジル）、－ＮＨ－アダマンチル、－Ｏ－コレスト－５－エン－３－β－イル、－ＮＨＯＹ（ここで、Ｙは、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールである）、$-NH(CH_2)_pCOOY$（ここで、ｐは、１から８の整数であり、Ｙは、前記と同様に定義される）、$-OCH_2NR^9R^{10}$（ここで、R^9は－Ｃ（Ｏ）－アリールおよび－Ｃ（Ｏ）－置換アリールからなる群から選択され、R^{10}は、水素および$-CH_2COOR^{11}$（ここで、R^{11}は、アルキルである）からなる群から選択される）および$-NHSO_2Z'$（ここで、Ｚ’は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環である）からなる群から選択され；

Ｑは、$-C(X)NR^7-$であり、ここで、R^7は、水素およびアルキルからなる群から選択され；Ｘは、酸素およびイオウからなる群から選択され、

前記化合物は、

（Ａ）R^1およびR^2が、R^1に懸垂しているSO_2基およびR^2に懸垂している窒素と共に、サッカリン－２－イル基を形成しており、R^3が$-CH_3$であり、R^5がｐ－［$(CH_3)_2NC(O)O-$］ベンジルであり、Ｑが－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－である場合、R^6は$-OC(CH_3)_3$ではなく；

（Ｂ）R^1がｐ－メチルフェニルであり、R^2およびR^3が、R^2に懸垂している窒素原子およびR^3に懸垂している炭素原子と共にＤ－プロリンに由来するピロリジニル環を形成し；R^5がＤ－フェニルアラニンに由来するｐ－［（４－メチルピペラジン－１－イル）ＮＣ（Ｏ）Ｏ－］ベンジルであり、Ｑが－Ｃ（Ｏ）ＮＨである場合、R^6は、$-OC(CH_3)_3$ではなく；

（Ｃ）R^1がピリミジン－２－イルであり、R^2およびR^3が、R^2に結合している窒素原子およびR^3に結合している炭素原子と共にピロリジニル環を形成し、R^5がｐ－［$(CH_3)_2NC(O)O-$］ベンジルであり、Ｑが－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－である場合、R^6は、$-OC(CH_3)_3$ではなく；

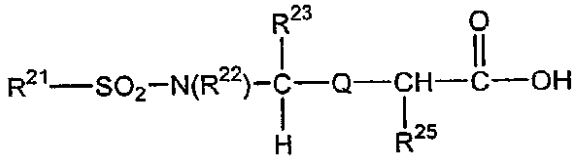
（Ｄ）R^1がｐ－メチルフェニルであり、R^2およびR^3が、R^2に懸垂している窒素原子およびR^3に懸垂している炭素原子と共に（２Ｓ）－ピペラジン－２－カルボニル環を形成しており；R^5がｐ－［$(CH_3)_2NC(O)O-$］ベンジルであり、Ｑが－Ｃ（Ｏ）ＮＨである場合、R^6は、$-OC(CH_3)_3$ではない。

【請求項６４】

被験者の麻痺を低減するための薬剤の調製のために、脊髄中の免疫細胞のリンパ球による浸潤を阻害するのに十分な量の化合物を使用し、脊髄中の神経細胞の再有髄化を促進し

て化合物を必要とする前記被験者の麻痺を治療する化合物の使用方法であって、前記化合物が、下記の式ＩＩでありかつ薬学的に許容できるその塩であることを特徴とする化合物の使用方法。

【化１９】



Ⅱ

上式中、

R^{21}は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{22}は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールからなる群から選択され、R^{21}およびR^{22}は、R^{22}に結合している窒素原子およびR^{21}に結合しているSO_2基と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

R^{23}は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、R^{22}およびR^{23}は、R^{22}に結合している窒素原子およびR^{23}に結合している炭素原子と共に飽和複素環式基または飽和置換複素環式基を形成するが、モノ置換の場合には、前記飽和置換複素環式基上の置換基は、カルボキシルではなく；

Ｑは、－Ｃ（Ｘ）ＮＲ^{7}－であり、ここで、R^{7}は、水素およびアルキルからなる群から選択され；

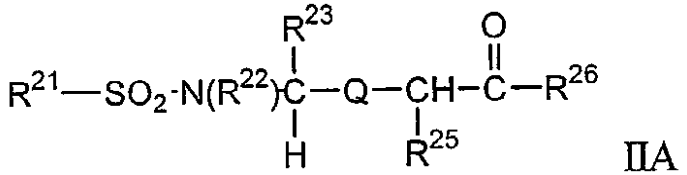
Ｘは、酸素およびイオウからなる群から選択され；

R^{25}は、$-CH_2Ar^{22}-R^{25'}$であり、ここで、Ar^{22}は、アリールまたはヘテロアリールであり、$R^{25'}$は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アラルコキシ、置換アラルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロ環式－Ｏ－、置換複素環－Ｏ－、ヘテロアラルコキシおよび置換ヘテロアラルコキシからなる群から選択される。

【請求項６５】

被験者の麻痺を低減するための薬剤の調製のために、脊髄中の免疫細胞のリンパ球による浸潤を阻害するのに十分な量の化合物を使用し、脊髄中の神経細胞の再有髄化を促進して化合物を必要とする前記被験者の麻痺を治療する化合物の使用方法であって、前記化合物が、下記の式ＩＩＡでありかつ薬学的に許容できるその塩であることを特徴とする化合物の使用方法。

【化２０】



ⅡA

上式中、

R^{21}は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{22}は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シク

ロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され、R^{21}およびR^{22}は、R^{22}に結合している窒素原子およびR^{21}に結合しているSO_2基と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

R^{23}は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択され、R^{22}およびR^{23}は、R^{22}に結合している窒素原子およびR^{23}に結合している炭素原子と共に飽和複素環式基または飽和置換複素環式基を形成するが、モノ置換の場合には、前記飽和置換複素環基上の置換基は、カルボキシルではなく；

R^{25}は、$-CH_2Ar^{22}-R^{25'}$であり、ここで、Ar^{22}は、アリールまたはヘテロアリールであり、$R^{25'}$は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アラルコキシ、置換アラルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロ環－Ｏ－、置換複素環－Ｏ－、ヘテロアラルコキシおよび置換ヘテロアラルコキシからなる群から選択され；

R^{26}は、２，４－ジオキソ－テトラヒドロフラン－３－イル（３，４－エノール）、アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、－Ｏ－（Ｎ－スクシンイミジル）、－ＮＨ－アダマンチル、－Ｏ－コレスト－５－エン－３－β－イル、－ＮＨＯＹ（ここで、Ｙは、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールである）、$-NH(CH_2)_pCOOY$（ここで、ｐは、１から８の整数であり、Ｙは、前記と同様に定義される）、$-OCH_2NR^{29}R^{30}$（ここで、R^{29}は－Ｃ（Ｏ）－アリールおよび－Ｃ（Ｏ）－置換アリールからなる群から選択され、R^{30}は、水素および$-CH_2COOR^{31}$（ここで、R^{31}は、アルキルである）からなる群から選択される）および$-NHSO_2Z'$（ここで、Ｚ’は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環である）からなる群から選択され；

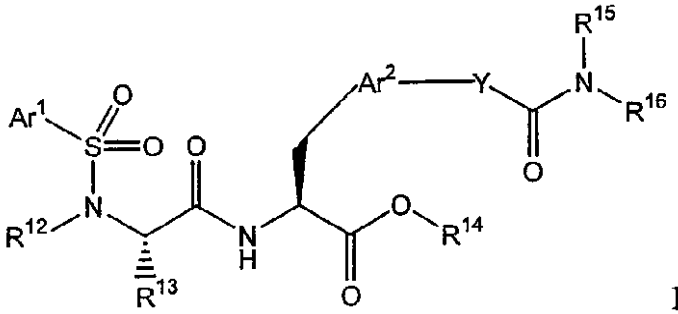
Ｑは、$-C(X)NR^7-$であり、ここで、R^7は、水素およびアルキルからなる群から選択され；

Ｘは、酸素およびイオウからなる群から選択される。

【請求項６６】

被験者の麻痺を低減するための薬剤の調製のために、脊髄中の免疫細胞のリンパ球による浸潤を阻害するのに十分な量の化合物を使用し、脊髄中の神経細胞の再有髄化を促進して化合物を必要とする前記被験者の麻痺を治療する化合物の使用方法であって、前記化合物が、下記の式ＩＢでありかつ薬学的に許容できるその塩であることを特徴とする化合物の使用方法。

【化２１】



ＩＢ

上式中、

Ar^1は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

Ar^2は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{12}は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルからなる群から選択されるか、R^{12}およびR^{13}は、R^{12}に結合している窒素原子およびR^{13}に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

R^{13}は、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、またはR^{12}およびR^{13}は、R^{12}に結合している窒素原子およびR^{13}に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

R^{14}は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリールおよび置換アリールからなる群から選択され；

R^{15}は、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、R^{15}およびR^{16}は、それらが結合している窒素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

R^{16}は、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、R^{15}およびR^{16}は、それらが結合している窒素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

Yは、－Ｏ－、－NR^{100}－および－CH_2－からなる群から選択され、ここで、R^{100}は、水素またはアルキルである。

【請求項６７】

R^{12}は、アルキル、置換アルキルであるか、R^{12}およびR^{13}は、R^{12}に結合している窒素原子およびR^{13}に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；R^{14}は、水素またはアルキルであることを特徴とする請求項６６に記載の化合物の使用方法。

【請求項６８】

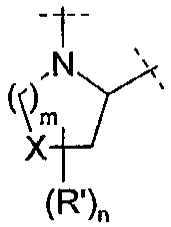
Ar^1は、フェニル、４－メチルフェニル、４－ｔ－ブチルフェニル、２，４，６－トリメチルフェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、４－フルオロフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、３，４－ジフルオロフェニル、３，５－ジフルオロフェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル、４－クロロフェニル、３，４－ジクロロフェニル、３，５－ジクロロフェニル、３－クロロ－４－フルオロフェニル、４－ブロモフェニル、２－メトキシフェニル、３－メトキシフェニル、４－メトキシフェニル、３，４－ジメトキシフェニル、４－ｔ－ブトキシフェニル、４－（３’－ジメチルアミノ－ｎ－プロポキシ）－フェニル、２－カルボキシフェニル、２－（メトキシカルボニル）フェニル、４－（H_2NC（Ｏ）－）フェニル、４－（H_2NC（Ｓ）－）フェニル、４－シアノフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、４－トリフルオロメトキシフェニル、３，５－ジ－（トリフルオロメチル）フェニル、４－ニトロフェニル、４－アミノフェニル、４－（CH_3C（Ｏ）ＮＨ－）フェニル、４－（ＰｈＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－）フェニル、４－アミジノフェニル、４－メチルアミジノフェニル、４－［CH_3SC（＝ＮＨ）－］フェニル、４－クロロ－３－［H_2NS（Ｏ）$_2$－］フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリミジン－２－イル、キノリン－８－イル、２－（トリフルオロアセチル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル、２－チエニル、５－クロロ－２－チエニル、２，５－ジクロロ－４－チエニル、１－Ｎ－メチルイミダゾール－４－イル、１－Ｎ－メチルピラゾール－３－イル、１－Ｎ－メチルピラゾール－４－イル、１－Ｎ－ブチルピラゾール－４－イル、１－Ｎ－メチル－３－メチル－５－クロロピラゾール－４－イル、１－Ｎ－メチル－５－メチル－３－クロロピラゾール－４－イル、２－チアゾリルおよび５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イルからなる群から選択され；

Ar^2は、フェニル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジルおよび４－ピリド－２－オニルからなる群から選択されることを特徴とする請求項６６に記載の化合物の使用方法。

【請求項６９】

R^{12}およびR^{13}は、R^{12}に結合している窒素原子およびR^{13}に結合している炭素原子と共に下式の複素環式または置換複素環式基を形成していることを特徴とする請求項６６に記載の化合物の使用方法。

【化２２】



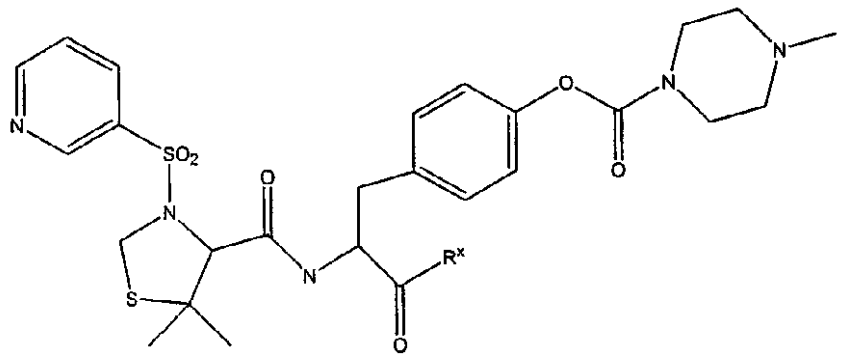
上式中、
Ｘは、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2および場合によって置換されている－CH_2－からなる群から選択され；
ｍは、０から１２の整数であり；
ｎは、０から２の整数であり；
R^1は、アルキル、置換アルキルおよびアミノからなる群から選択される。
【請求項７０】
ｍは、１であり、Ｘは、－Ｓ－または－CH_2－であり、Ｒ’は、アルキルまたは置換アルキルであることを特徴とする請求項６９に記載の化合物の使用方法。
【請求項７１】
R^{12}およびR^{13}は、R^{12}に結合している窒素原子およびR^{13}に結合している炭素原子と共にアゼチジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、４－ヒドロキシピロリジニル、４－オキソピロリジニル、４－フルオロピロリジニル、４，４－ジフルオロピロリジニル、４－（チオモルホリン－４－イルＣ（Ｏ）Ｏ－）ピロリジニル、４－［$CH_3S(O)_2O$－］ピロリジニル、３－フェニルピロリジニル、３－チオフェニルピロリジニル、４－アミノピロリジニル、３－メトキシピロリジニル、４，４－ジメチルピロリジニル、４－Ｎ－Ｃｂｚ－ピペラジニル、４－［$CH_3S(O)_2$－］ピペラジニル、チアゾリジン－３－イル、５，５－ジメチル－チアゾリジン－３－イル、５，５－ジメチルチアゾリジン－４－イル、１，１－ジオキソチアゾリジニル、１，１－ジオキソ－５，５－ジメチルチアゾリジン－２－イルおよび１，１－ジオキソチオモルホリニルからなる群から選択される複素環式または置換複素環式基を形成していることを特徴とする請求項６９に記載の化合物の使用方法。
【請求項７２】
Ｙは、－Ｏ－であり、Ｙが－Ｏ－である場合、基－ＯＣ（Ｏ）$NR^{15}R^{16}$が、（CH_3）$_2$ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、（ピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－ホルミルオキシピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－エトキシカルボニルピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－カルボキシルピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（３－ヒドロキシメチルピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－ヒドロキシメチルピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－ピペリドン－１－イルエチレンケタール）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（ピペラジン－１－イル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（１－Ｂｏｃ－ピペラジン－４－イル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－メチルピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－メチルホモピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－フェニルピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（ピリジン－２－イル）ピペラジン－１］－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（４－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（ピリミジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－アセチルピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（フェニルＣ（Ｏ）－）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（ピリジン－４’－イルＣ（Ｏ）－）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ、（４－（フェニルＮＨＣ（Ｏ）－）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（フェニルＮＨＣ（Ｓ）－）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－メタンスルホニルピペラジン－１－イル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－トリフルオロメタンスルホニルピペラジン－１－イル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（モルホ

リン－４－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（チオモルホリン－４－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（チオモルホリン－４’－イルスルホン）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（ピロリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（２－メチルピロリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（２－（メトキシカルボニル）ピロリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）（CH_3）ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、（２－（Ｎ－メチル－Ｎ－トルエン－４－スルホニルアミノ）エチル）（CH_3）Ｎ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（２－（モルホリン－４－イル）エチル）（CH_3）ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、（２－（ヒドロキシ）エチル）（CH_3）ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、ビス（２－（ヒドロキシ）エチル）ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、（２－（ホルミルオキシ）エチル）（CH_3）ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、（CH_3OC（Ｏ）CH_2）ＨＮＣ（Ｏ）Ｏ－、および２－［（フェニルＮＨＣ（Ｏ）Ｏ－）エチル－］ＨＮＣ（Ｏ）Ｏ－からなる群から選択されることを特徴とする請求項６６に記載の化合物の使用方法。

【請求項７３】

被験者の麻痺を低減するための薬剤の調製のために、脊髄中の免疫細胞のリンパ球による浸潤を阻害するのに十分な量の化合物を使用し、脊髄中の神経細胞の再有髄化を促進して化合物を必要とする前記被験者の麻痺を治療する化合物の使用方法であって、前記化合物が、下記の式ＩＣでありかつ薬学的に許容できるそのであることを特徴とする化合物の使用方法。

【化２３】



IC

上式中、

R^xは、ヒドロキシまたはC_1～C_5アルコキシである。

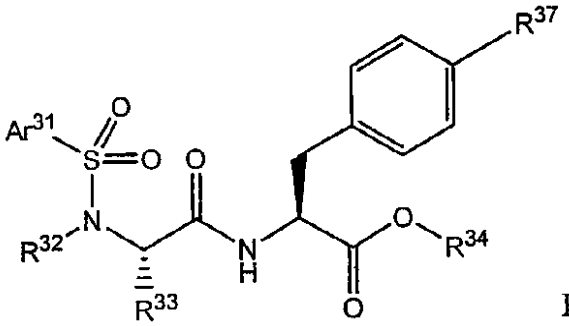
【請求項７４】

前記化合物は、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルであることを特徴とする請求項７３に記載の化合物の使用方法。

【請求項７５】

被験者の麻痺を低減するための薬剤の調製のために、脊髄中の免疫細胞のリンパ球による浸潤を阻害するのに十分な量の化合物を使用し、脊髄中の神経細胞の再有髄化を促進して化合物を必要とする前記被験者の麻痺を治療する化合物の使用方法であって、前記化合物が、下記の式ＩＩＢでありかつ薬学的に許容できるその塩であることを特徴とする化合物の使用方法。

【化２４】



IIB

上式中、

Ａｒ[31]は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

Ｒ[32]は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルからなる群から選択されるか、Ｒ[32]およびＲ[33]は、Ｒ[32]に結合している窒素原子およびＲ[33]に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

Ｒ[33]は、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、またはＲ[32]およびＲ[33]は、Ｒ[32]に結合している窒素原子およびＲ[33]に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

Ｒ[34]は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリールおよび置換アリールからなる群から選択され；

Ｒ[37]は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アラルコキシ、置換アラルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシである。

【請求項７６】

Ｒ[32]は、アルキル、置換アルキルであるか、Ｒ[32]およびＲ[33]は、Ｒ[32]に結合している窒素原子およびＲ[33]に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成しており；Ｒ[34]は、水素またはアルキルであり；Ｒ[37]は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環または置換複素環であることを特徴とする請求項７５に記載の化合物の使用方法。

【請求項７７】

Ｒ[37]は、アルキルおよびアルコキシからなる群から独立に選択される１個から３個の置換基で、そのアリールが置換されている置換アリール；またはアルキル、アルコキシおよびオキソからなる群から独立に選択される１から３個の置換基で、そのヘテロアリールが置換されている置換ヘテロアリールであることを特徴とする請求項７５に記載の化合物の使用方法。

【請求項７８】

Ｒ[37]は、置換アリールまたは置換ヘテロアリールであり、アリールまたはヘテロアリールは２，６－ジ－置換されていることを特徴とする請求項７７に記載の化合物の使用方法。

【請求項７９】

Ｒ[37]は、２，６－ジアルコキシアリール、２，６－ジアルコキシヘテロアリール、２－アルキル－６－アルコキシアリール、２－アルキル－６－アルコキシヘテロアリール、２－オキソ－６－アルコキシヘテロアリール、２－オキソ－６－アルキルヘテロアリールおよび置換されていてもよいイミダゾリジン－２，４－ジオン－３－イルからなる群から選択されることを特徴とする請求項７８に記載の化合物の使用方法。

【請求項８０】

Ａｒ[31]は、４－メチルフェニル、４－クロロフェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、４－メトキシフェニル、フェニル、２，４，６－トリメチルフェニル、２－（メトキシカルボニル）フェニル、２－カルボキシフェニル、３，５－ジクロロフェニル、４－トリフ

ルオロメチルフェニル、３，４－ジクロロフェニル、３，４－ジメトキシフェニル、４－（CH_3C（Ｏ）ＮＨ－）フェニル、４－トリフルオロメトキシフェニル、４－シアノフェニル、３，５－ジ－（トリフルオロメチル）フェニル、４－ｔ－ブチルフェニル、４－ｔ－ブトキシフェニル、４－ニトロフェニル、２－チエニル、１－Ｎ－メチル－３－メチル－５－クロロピラゾール－４－イル、１－Ｎ－メチルイミダゾール－４－イル、４－ブロモフェニル、４－アミジノフェニル、４－メチルアミジノフェニル、４－［CH_3SC（＝ＮＨ）］フェニル、５－クロロ－２－チエニル、２，５－ジクロロ－４－チエニル、１－Ｎ－メチル－４－ピラゾリル、２－チアゾリル、５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル、４－［H_2NC（Ｓ）］フェニル、４－アミノフェニル、４－フルオロフェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、３，５－ジフルオロフェニル、ピリジン－３－イル、ピリミジン－２－イル、４－（３’－ジメチルアミノ－ｎ－プロポキシ）－フェニル、および１－メチルピラゾール－４－イルからなる群から選択されることを特徴とする請求項７５に記載の化合物の使用方法。

【請求項８１】

被験者の麻痺を低減するための薬剤の調製のために、脊髄中の免疫細胞のリンパ球による浸潤を阻害するのに十分な量の化合物を使用し、脊髄中の神経細胞の再有髄化を促進して化合物を必要とする前記被験者の麻痺を治療する化合物の使用方法であって、前記化合物が、

Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル；

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｎ－ブチルエステル、

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンシクロペンチルエステル、

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｎ－ブチルエステル、

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンシクロペンチルエステル、

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（イソニペコトイルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、

Ｎ－（α－トルエンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－メチルイソニペコトイルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、

Ｎ－（α－トルエンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－

１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（１－ｔｅｒｔ－ブチルカルボニルオキシ－４－フェニルピペリジン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－［（１，１－ジオキソ）チアモルホリン－３－カルボニル］－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－［（１，１－ジオキソ）チアモルホリン－３－カルボニル］－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－イメチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－アミノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（α－トルエンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（ピペラジン－２－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（α－トルエンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（ピペラジン－２－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－ベンジルオキシカルボニルピペラジン－２－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（イソニペコトイルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－［（１，１－ジオキソ）チアモルホリン－３

－カルボニル］－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－［（１，１－ジオキソ）チアモルホリン－３－カルボニル］－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ－５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ－５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｄ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－Ｎ－メチルアラニル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－ニトロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－Ｎ－メチルアラニル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（イソニペコトイルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ピロリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンネオペンチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンネオペンチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（モルホリン－４－イル

カルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－Ｎ－メチルアラニル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－Ｎ－メチルアラニル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（ピリミジン－２－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－ニトロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－シアノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（１－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－

ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－アセチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メタンスルホニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）－３－ニトロフェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（１－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－Ｎ－メチル－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）グリシニル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
３－［Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｎ－メチルアミノ］－１－［１－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル－２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルエチル］アゼチジン－２－オン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ－５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ－５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カ

ルボニル）－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（ピリミジン－２－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
３－［Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｎ－メチルアミノ］－１－［１－カルボキシ－２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルエチル］アゼチジン－２－オン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（イソニペコトイルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ピロリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（２，５－ジクロロチオフェン－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－アセトアミドベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（ピリジン－２－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（２－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（２，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－アセトアミドベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ

，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－シアノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（３，３－ジメチル）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（３，３－ジメチル）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（１，４－ジオキサ－８－アザ－スピロ［４．５］デカン－８－イル）カルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（１，４－ジオキサ－８－アザ－スピロ［４．５］デカン－８－イル）カルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－アセチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－メタンスルホニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－フェニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－メタンスルホニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－アミノ－２－メチルプロピル）エステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－アセチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－ヒドロキシピペリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（２’－（モルホリン－４’－イル）エチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（１，４－ジオキサ－８－アザ－スピロ［４．５］デカン－８－イル）カルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（２’－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－４－（４’－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）－Ｌ－フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（２’－ホルミルアキシエチル）－Ｎ－メチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（２’－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（メトキシカルボニルメチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－メトキシピペリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－メトキシピペリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－オキソプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（モルホリノ－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（モルホリノ－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（２－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（２，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル－チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－（３，３－ジメチル）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、

Ｎ－（２，５－ジクロロチオフェン－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－メトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－メトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１－オキソ－チオモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１－オキソ－チオモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（ピリジン－２－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（ピリジン－２－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（ピリジン－２－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（ピリジン－２－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（２－フルオロベルゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、

Ｎ－（３，５－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（２，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－クロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３－クロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（２－クロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，４－ジクロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，５－ジクロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３－クロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（３，４－ジクロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－メトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３－メトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（２－メトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，４－ジメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（２，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，４－ジクロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（３－クロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、

Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チオプロリル－Ｌ－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（２，５－ジクロロチオフェン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（８－キノリンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（８－キノリンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（８－キノリンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロプリルエステル、
Ｎ－（８－キノリンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－フェニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－（エトキシカルボニル）ピペリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（３－スルホンアミド－４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１－オキソチオモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（２，４－ジフルオロベンゼンフルホニル）－Ｌ－（１－オキソチオモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２，２－ジメチルプロピルエステル、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２，２－ジメチルプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンシクロプロピルメチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンメチルエステル、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、

Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンシクロプロピルメチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２－メトキシフェニルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｎ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｎ－プロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２，２－ジメチルプロピオニルオキシメチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（４’－（２’－アミノエチル）モルホリノ）カルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－［４－（カルボキシ）ピペリジン－１－イルカルボニルオキシ］フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ビス－（２－ヒドロキシエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－［３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イルカルボニルオキシ］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－トリフルオロメタンスルホニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－（Ｎ－フェニル尿素）ベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（２－トリフルオロアセチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（ピリジン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（ピリジン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロピル－Ｌ－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－（２

－ジメチルアミノエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２’－ピリジル）－ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２’－ピリジル）－ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－ニトロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－アミノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－フェニルカルバミルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－フェニルカルバミルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－ｎ－ブチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ピリジン－４－イルカルボニル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－オキソプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－シアノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチル

カルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－アミノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－オキソプロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－［３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イルカルボニルオキシ］フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４，４－ジフルオロ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４，４－ジフルオロ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－（４－ベンゾイルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－シアノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－アミジノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンメチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－オキソプロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－ヒドロキシプロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－（４－ベンゾイルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－アミジノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンメチルエステル、
Ｎ－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－［Ｎ－メチル－Ｎ－（２－（Ｎ’－メチル－Ｎ’－トルエンスルホニル－アミノ）エチル）カルバミルオキシ］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－［Ｎ－（２－（Ｎ’－フェニルアミノカルボニルオキシ）エチル）カルバミルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－４－（ｔｒａｎｓ－ヒドロキシ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－４－（ｔｒａｎｓ－ヒドロキシ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－アミジノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（ピラジン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（２－ヒドロキシメチルピロリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラ

ニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（２－ヒドロキシメチルピロリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（２－メトキシカルボニルピロリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－ヒドロキシ）プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２－（２－メトキシエトキシ）エチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリミジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－フルオロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１－メタンスルホニルピラジン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－ブロモベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－ブロモベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－ヒドロキシ）プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリミジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）チアゾリジニル－２－カルボニル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）チアゾリジニル－２－カルボニル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－オキソ）プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－オキソ）プロリル－Ｌ－４－（４－メ

チルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）チアゾリジニル－２－カルボニル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニン、
Ｎ－（４－ニトロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）チアゾリジニル－２－カルボニル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－ブロモベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（Ｎ－フェニルチオカルボニル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）チアゾリジニル－２－カルボニル－Ｌ－４－（４－メチルホモピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－（メタンスルホニルオキシ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－アミノカルボニルベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－アミノカルボニルベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－アミジノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－ニトロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）チアゾリジニル－２－カルボニル－Ｌ－４－（４－メチルホモピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－．１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１－メタンスルホニルピラジン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－（メタンスルホニルオキシ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－ブロモベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（４－ヒドロキシ）プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、

Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２－フェノキシエチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（３－クロロ－１，５－ジメチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（５－トリフルオロメチル－２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
および薬学的に許容できるその塩からなる群から選択されることを特徴とする化合物の使用方法。

【請求項８２】
麻痺を伴う前記被験者は、多発性硬化症、先天性代謝障害、異常な有髄化を伴う神経障害、薬物誘発脱髄化、放射線誘発脱髄化、遺伝性脱髄化状態、プリオン誘発脱髄化状態、脳炎誘発脱髄化または脊髄損傷であることを特徴とする請求項６２から６６、７３、７５および８２のいずれか一項に記載の化合物の使用方法。

【請求項８３】
前記被験者は、ヒトであることを特徴とする請求項８２に記載の化合物の使用方法。

【請求項８４】
免疫抑制剤の同時投与をさらに含むことを特徴とする請求項６２から６６、７３、７５および８２のいずれか一項に記載の化合物の使用方法。

【請求項８５】
前記化合物を、前記化合物を必要とする前記被験者に長期投与することを特徴とする請求項６２から６６、７３、７５および８２のいずれか一項に記載の化合物の使用方法。

【請求項８６】
前記化合物の前記長期投与を週１回または月１回少なくとも１２カ月にわたって行うことを特徴とする請求項８５に記載の化合物の使用方法。

【請求項８７】
前記免疫抑制剤は、副腎皮質ホルモン、コルチコステロイドまたはインターフェロンであることを特徴とする請求項８４に記載の化合物の使用方法。

【請求項８８】
前記インターフェロンは、インターフェロンβ－１ｂまたはインターフェロンβ－１ａであることを特徴とする請求項８７に記載の化合物の使用方法。

【請求項８９】
前記コルチコステロイドは、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾンコルチゾル、コルチゾン、フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、６α－メチルプレドニゾロン、トリアムシノロンまたはベタメタゾンであることを特徴とする請求項８７に記載の化合物の使用方法。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は一般的には、患者の脱髄疾患および状態を治療し、および／または麻痺を低減するために使用することができる組成物、化合物に関する。
【背景技術】

【０００２】
炎症は、感染または損傷に対する血管化組織の応答であり、白血球の血管内皮細胞への接着および周囲組織へのその浸潤により影響を受ける。正常な炎症では、浸潤性白血球は、毒性媒介物質を放出して、侵入生物を殺し、崩壊物および死細胞を貪食し、組織修復および免疫応答で役割を果たす。しかしながら、病的な炎症では、浸潤性白血球は過剰応答し、重篤なまたは致命的なダメージをもたらしうる。例えば、Ｈｉｃｋｅｙ、Ｐｓｙｃｈｏｎｅｕｒｏｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ＩＩ（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ １９９０）参照。

【０００３】
インテグリンは、細胞接着、免疫細胞の移動および活性化に関与する細胞表面糖タンパク質のファミリーである。α４インテグリンは、好中球を除くすべての循環白血球により発現され、ベーター１（β_1）またはベーター７（β_7）インテグリンサブユニットと共にヘテロ二量体受容体を形成する；アルファ－４ベーター１（$\alpha_4\beta_1$）およびアルファ－４ベーター７（$\alpha_4\beta_7$）は両方とも、血管内皮を貫通する白血球の移動で役割を果たし（Ｓｐｒｉｎｇｅｒら、Ｃｅｌｌ １９９４、７６：３０１－１４；Ｂｕｔｃｈｅｒら、Ｓｃｉｅｎｃｅ １９９６、２７２：６０－６）、実質組織内での細胞の活性化および生存に貢献する（Ｄａｍｌｅら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１９９３；１５１：２３６８－７９；Ｋｏｏｐｍａｎら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１９９４、１５２：３７６０－７；Ｌｅｕｓｓｉｎｋら、Ａｃｔａ Ｎｅｕｒｏｐａｔｈｏｌ．２００２、１０３：１３１－１３６）。$\alpha_4\beta_1$は、リンパ球、単球、マクロファージ、マスト細胞、好塩基球および好酸球で主に発現される。

【０００４】
アルファ－４ベータ１（超遅延抗原（ｖｅｒｙ ｌａｔｅ ａｎｔｉｇｅｎ）－４、ＶＬＡ－４としても知られている）は、血管細胞接着分子－１（Ｌｏｂｂら、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．１９９４、９４：１７２２－８）に結合するが、これは、慢性炎症の多くの部位で血管内皮により発現される（Ｂｅｖｉｌａｃｑｕａら、１９９３ Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１：７６７－８０４；Ｐｏｓｔｉｇｏら、１９９３ Ｒｅｓ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４４：７２３－３５）。$\alpha_4\beta_1$は、フィブロネクチンおよび他の細胞外マトリックス（ＥＣＭ）成分を含む他のリガンドも有する。

【０００５】
アルファ－４ベーター７二量体は、粘膜アドレシン細胞接着分子（ＭＡｄＣＡＭ－１）と相互作用し、腸へのリンパ球のホーミングを仲介する（Ｆａｒｓｔａｄら、１９９７ Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈｏｌ．１５０：１８７－９９；Ｉｓｓｅｋｕｔｚ、１９９１ Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４７：４１７８－８４）。血管内皮でのＭＡｄＣＡＭ－１の発現はさらに、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）を伴う患者の腸管での炎症部位で高まる（Ｂｒｉｓｋｉｎら、１９９７ Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈｏｌ．１５１：９７－１１０）。

【０００６】
アルファ－４インテグリンなどの接着分子は、治療剤のための有望なターゲットである。例えば、アルファ－４インテグリンがそのサブユニットであるＶＬＡ－４受容体は、脳内皮細胞に位置するリガンドとのその相互作用により、重要なターゲットである。脳の炎症により生じる疾患および状態は、特に深刻な結果を示す。他の例では、アルファ－４ベーター７インテグリン二量体は、胃腸管でのリンパ球ホーミングおよび病的な炎症へのその関与により、重要なターゲットである。

【０００７】
アルファ－４ベータ１インテグリンは、活性化リンパ球および単球の細胞外表面で発現され、これらは、多発性硬化症（ＭＳ）に伴う急性炎症脳障害および血液脳関門（ＢＢＢ）の破壊の病因に関与している（Ｃｏｌｅｓら、１９９９ Ａｎｎ．Ｎｅｕｒｏｌ．４６（３）：２９６－３０４）。アルファ－４インテグリンに対する薬剤が、ｉｎ ｖｉｔｒｏおよびｉｎ ｖｉｖｏの両方で、その抗炎症能力に関して試験されている。Ｙｅｄｎｏｃｋら、Ｎａｔｕｒｅ １９９２、３５６：６３－６６；１９９８年１１月２４日に発行

され、Ｂｅｎｄｉｇらに付与された米国特許第５８４０２９９号および１９９９年１２月１４日に発行され、Ｔｈｏｒｓｅｔｔらに付与された米国特許第６００１８０９号参照。ｉｎ　ｖｉｔｒｏ実験により、アルファ－４インテグリン抗体が脳内皮細胞へのリンパ球の結合を遮断することが証明されている。多発性硬化症を模倣する人工的に誘発された状態である実験的アレルギー性脳脊髄炎（ＥＡＥ）を有する動物に対するアルファ－４インテグリン抗体の効果を試験する実験により、抗アルファ－４インテグリン抗体の投与は、その動物での脳の炎症およびその後の麻痺を予防することが証明された。まとめると、これらの実験により、抗アルファ－４インテグリン抗体は、多発性硬化症および他の炎症性疾患および障害を治療するための有望有用な治療剤であることが認められる。

【０００８】

今日までに、脱髄化を阻害または予防する治療法は勿論、再有髄化を促進する薬剤も発見されていない。例えば、多発性硬化症は、ヒトの健康に大きな影響を与え、健康を維持するためには他の脱髄疾患よりも多くのコストがかかる。ＭＳには、有効な治療法が存在しない。これは、１０００人当り１人の発生率を示す、主として若年成人（即ち、平均年齢３０歳）を冒す疾患である。ＭＳを研究するために使用される主な動物モデルは、実験的アレルギー性脳脊髄炎である。しかしながら、ＥＡＥとは異なり、ＭＳは、未知の原因による自己免疫疾患である。疾患の進行は、水腫、脱髄化、軸索損傷および喪失を場合によってはもたらす中枢神経系への免疫細胞の流入により特徴付けられる。

【非特許文献１】Ｈｉｃｋｅｙ、Ｐｓｙｃｈｏｎｅｕｒｏｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　ＩＩ（Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ　１９９０）
【非特許文献２】Ｓｐｒｉｎｇｅｒら、Ｃｅｌｌ　１９９４、７６：３０１－１４
【非特許文献３】Ｂｕｔｃｈｅｒら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　１９９６、２７２：６０－６
【非特許文献４】Ｄａｍｌｅら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１９９３；１５１：２３６８－７９
【非特許文献５】Ｋｏｏｐｍａｎら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１９９４、１５２：３７６０－７
【非特許文献６】Ｌｅｕｓｓｉｎｋら、Ａｃｔａ　Ｎｅｕｒｏｐａｔｈｏｌ．２００２、１０３：１３１－１３６
【非特許文献７】Ｌｏｂｂら、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．１９９４、９４：１７２２－８）
【非特許文献８】Ｂｅｖｉｌａｃｑｕａら、１９９３　Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１：７６７－８０４
【非特許文献９】Ｐｏｓｔｉｇｏら、１９９３　Ｒｅｓ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４４：７２３－３５）
【非特許文献１０】Ｆａｒｓｔａｄら、１９９７　Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈｏｌ．１５０：１８７－９９
【非特許文献１１】Ｉｓｓｅｋｕｔｚ、１９９１　Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４７：４１７８－８４
【非特許文献１２】Ｂｒｉｓｋｉｎら、１９９７　Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈｏｌ．１５１：９７－１１０
【非特許文献１３】Ｃｏｌｅｓら、１９９９　Ａｎｎ．Ｎｅｕｒｏｌ．４６（３）：２９６－３０４
【非特許文献１４】Ｙｅｄｎｏｃｋら、Ｎａｔｕｒｅ　１９９２、３５６：６３－６６
【特許文献１】米国特許第５８４０２９９号公報
【特許文献２】米国特許第６００１８０９号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００９】

ＭＳなどの疾患、さらに、炎症と関連している他の脱髄化疾患を治療するためには、脱髄化を阻害し、再有髄化を促進し、および／または脱髄化に伴う麻痺を治療するための新

規の化合物、組成物ならびにこれらの化合物および組成物を使用するための方法が必要であり、求め続けられている。

【課題を解決するための手段】

【００１０】

前記に基づき、患者が長い寿命およびより良い生活の質を達成することができるように有効にこれらの疾患を治療または抑制する新規の組成物およびこれらの疾患の治療法が必要とされている。

【００１１】

本発明は、再有髄化剤を再有髄化に有効な量で、哺乳類に投与することを含む、哺乳類の神経細胞の再有髄化を促進する方法に関する。好ましくは、本発明の方法では哺乳類は、ヒトであり、そのヒトは、細胞を脱髄化する状態を患っている。

【００１２】

本発明では、細胞を脱髄化する状態には、多発性硬化症、先天性代謝障害、異常な有髄化を伴う神経障害、薬物誘発脱髄化、放射線誘発脱髄化、遺伝性脱髄化状態、プリオン誘発脱髄化状態、脳炎誘発脱髄化または脊髄損傷が含まれる。好ましくは、この状態は、多発性硬化症である。

【００１３】

さらに本発明は、再有髄化剤を必要とする被験者に投与されたときに脱髄化を防止し、および／または再有髄化を促進する治療的有効量の再有髄化剤を含有する組成物に関する。

【００１４】

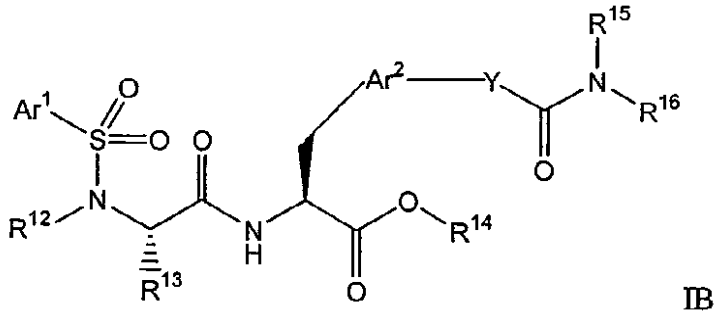
本発明の方法および組成物では、再有髄化剤は、抗体、その免疫学的に活性な断片、化合物またはこれらの組合せであってよい。抗体またはその免疫学的に活性な断片は好ましくは、ナタリツマブ（アンテグレン（登録商標））またはその免疫学的に活性な断片である。

【００１５】

本発明の方法および組成物では、再有髄化剤は、式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＩ、ＩＩＡまたはＩＩＢの小化合物であってもよい。これらの化合物は好ましくは、次の式ＩＢの化合物でありかつ薬学的に許容できるその塩である。

【００１６】

【化２５】



IB

【００１７】

［上式中、

Ａｒ[1]は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

Ａｒ[2]は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

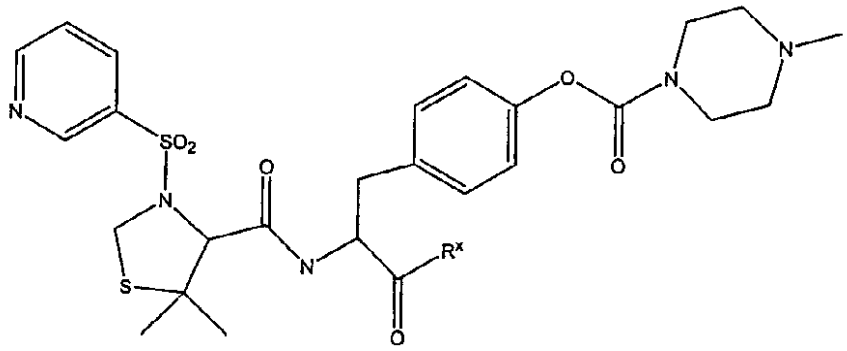
Ｒ[12]は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルからなる群から選択されるか、Ｒ[12]およびＲ[13]は、Ｒ[12]に結合している窒素原子およびＲ[13]に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

Ｒ[13]は、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、またはＲ[12]

およびR^{13}は、R^{12}に結合している窒素原子およびR^{13}に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；
R^{14}は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリールおよび置換アリールからなる群から選択され；
R^{15}は、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、R^{15}およびR^{16}は、それらが結合している窒素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；
R^{16}は、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、R^{15}およびR^{16}は、それらが結合している窒素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；
Yは、－O－、－NR^{100}－および－CH$_2$－からなる群から選択され、ここで、R^{100}は、水素またはアルキルである］。

【００１８】
他の一実施形態では、化合物は好ましくは、次の式ＩＣの化合物および薬学的に許容できるその塩である。

【００１９】
【化２６】



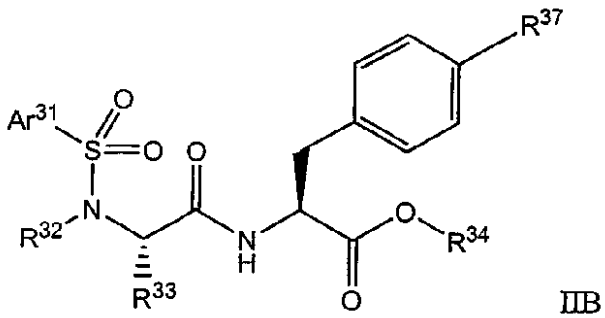
IC

【００２０】
［上式中、R^{X}は、ヒドロキシまたはC$_1$～C$_5$アルコキシである］。

【００２１】
好ましくは、化合物は、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルである。

【００２２】
他の実施形態では、化合物は好ましくは、次の式ＩＩＢの化合物およびでありかつ薬学的に許容できるその塩である。

【００２３】
【化２７】



IIB

【００２４】
［上式中、
Ａｒ^{31}は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{32}は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルからなる群から選択されるか、R^{32}およびR^{33}は、R^{32}に結合している窒素原子およびR^{33}に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；
R^{33}は、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、またはR^{32}およびR^{33}は、R^{32}に結合している窒素原子およびR^{33}に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；
R^{34}は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリールおよび置換アリールからなる群から選択され；
R^{37}は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アラルコキシ、置換アラルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシである］。

【００２５】

さらに他の実施形態では、化合物は、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルである。

【００２６】

さらに本発明は、式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＩ、ＩＩＡまたはＩＩＢでありかつ薬学的に許容できるその塩の化合物を治療的有効量含有する薬剤組成物に関する。好ましくは、化合物は、式ＩＢ、ＩＣまたはＩＩＢの化合物である。好ましくは、化合物は、式ＩＢ、ＩＣまたはＩＩＢの化合物である。好ましい実施形態では、化合物は、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルである。

【００２７】

本発明の再有髄化剤は、単独で、または他の再有髄化剤、抗アルファ－４剤または抗炎症剤と共に投与することができる。さらに本発明は、薬学的に許容できる担体および治療的有効量の本発明に開示されている再有髄化剤を含有する薬剤組成物に関する。本発明の薬剤組成物は、他の再有髄化剤、抗アルファ－４剤または抗炎症剤を含む１種または複数の付加的薬剤をさらに含有してもよい。

【００２８】

本発明の組成物は、経口、非経口（例えば、投与の皮下、硬膜下、静脈内、筋肉内、くも膜下、腹腔内、脳内、動脈内または病変内経路）、局所、局地（例えば、外科的投与または外科的座薬）、直腸および肺（例えば、エアロゾル、吸入または粉末）を含む様々な投与方法で投与することができる。

【００２９】

本発明の他の態様は、治療的有効量の再有髄化剤および治療的有効量の抗炎症剤を含有する併用治療法を提供する。抗炎症剤には、これらに限られないが、副腎皮質刺激ホルモン（ＡＣＴＨ）、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾンコルチゾル、コルチゾン、フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、６α－メチルプレドニゾロン、トリアムシノロンまたはベタメタゾン）、インターフェロン（例えば、インターフェロンβ１ｂまたはインターフェロンβ１ａ）、コパキソン（登録商標）または非ステロイド系抗炎症剤（例えば、アスピリン、サリチル酸ナトリウム、トリサリチル酸コリンマグネシウム、サルサレート、ジフルニサル、スルファサラジン、オルサラジン、パラアミノフェノール誘導体、インドール、インデン酢酸、ヘテロアリール酢酸、アントラニル酸、エノール酸、アルカノン、ジアリール置換フラノン、ジアリール置換ピラゾール、インドール酢酸およびスルホンアニリド）が含まれる。再有髄化剤は、式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＩ、ＩＩＡまたはＩＩＢの化合物のいずれかから選択することができる。もしくは、再有髄化剤は、ＶＬＡ－４に対する抗体またはその免疫学的に活性な断片またはＶＬＡ－４に結合することにより、ＶＬＡ－４がコグネイトリガンドに結合することを防ぐポリペプチドであってもよい。

【００３０】

併用治療法は、多発性硬化症、先天性代謝障害、異常な有髄化を伴う神経障害、薬物誘発脱髄化、放射線誘発脱髄化、遺伝性脱髄化状態、プリオン誘発脱髄化状態、脳炎誘発脱髄化または脊髄損傷を患う被験者を治療するために使用することができる。

【００３１】

本発明のさらに他の態様は、再有髄化剤を必要とする被験者の脱髄疾患を治療するための医薬品を調製するために、式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＩ、ＩＩＡまたはＩＩＢの化合物を使用することを提供する。好ましくは、化合物は、式ＩＢ、ＩＣまたはＩＩＢの化合物である。好ましい実施形態では、化合物は、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルである。

【００３２】

本発明の他の態様では、脱髄疾患を伴う被験者の麻痺を元に戻す方法を提供するが、これは、脊髄中の免疫細胞のリンパ球浸潤を阻害して、脊髄中の神経細胞の再有髄化を促進することにより、再有髄化剤を必要とする被験者の麻痺を治療するに十分な量で、再有髄化剤を被験者に投与することを含む。本発明の他の態様は、再有髄化剤を必要とする被験者の脱髄疾患を治療するためか、脱髄疾患を伴う被験者の麻痺を治療するための医薬品を調製するために、再有髄化剤を使用することを提供する。

【００３３】

下記でさらに詳細に記載する方法および処方物の詳述を読めば、本発明のこれらまたは他の目的、利点および形態は、当技術分野の専門家には明らかになるであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【００３４】

本発明の方法および治療剤を記載する前に、本発明は、記載されている特定の方法および治療剤に限定されず、可能ならば勿論、変動しうることを理解されたい。本願明細書中で使用される用語は、特定の実施形態を記載することのみを目的とし、限定を意図していないことも理解されたい。それというのも、本発明の範囲は、添付の請求項によってのみ限定されるためである。

【００３５】

値に幅が設けられている場合、明確に他に記載のない限り、下限の単位の１０番目まで、その範囲の上限と下限の間に挟まれている値および述べられている範囲の中で別に記載されているか、挟まれている値がそれぞれ、本発明に包含される。これらのより小さい範囲の上限および下限は独立に、記載の範囲で特別に除外される制限を受けて、より小さい範囲に包含されてもよい。記載の範囲が、限界値の一方または両方を含む場合、これら含まれる限界値のいずれかまたは両方を除く範囲も、本発明に含まれる。記載の範囲内に該当する値も、考慮される。

【００３６】

他に定義されていない限り、本願明細書で使用される技術および科学用語はすべて、本発明が属する技術分野の通常の専門家に一般的に理解されていると同じ意味を有する。本願明細書に記載されているものと同じか、同等の方法および材料を本発明を実施または試験する際に使用することもできるが、次に、好ましい方法および材料を記載する。本願明細書で挙げられている刊行物はすべて、その刊行物がそれに関して挙げられている方法および／または材料を開示および記載するために、参照により本願明細書に援用されてる。

【００３７】

１．略語および定義

この詳細な説明では、次の略語および定義を適用する。本願明細書で使用する場合、他に明確に記載されていない限り、「ａ」、「ａｎｄ」および「ｔｈｅ」は、複数の指示物を含むことを特記する。したがって、例えば、「抗体」との言及には、複数のこのような抗体が含まれ、「用量」との言及には、１つまたは複数の用量および当技術分野の専門家に知られているその同等用量などが含まれる。

【００３８】

本願明細書で検討されている刊行物は、本出願の出願日に先行する開示に関して提供されているに過ぎない。本明細書のいかなる部分も、先行の発明に基づくという理由により、上記刊行物に先行する資格が本発明にはないと認めるものではないことを理解されたい。さらに、提供されている刊行物の日付は、実際の刊行日とは異なることもある。これは、別に確認する必要があるかもしれない。

【００３９】

１．１．略語

次の略語を、本願明細書では使用した。

ＡＣ	酸性セラミダーゼ
ＡｃＯＨ	酢酸
ＡＣＴＨ	副腎皮質ホルモン
ＡＤＥＭ	急性散在性脳脊髄炎
ＡＬＤ	副腎白質萎縮症
ＡＭＮ	副腎脊髄神経障害
ａｑまたはａｑ．	水性
ＢＢＢ	血液脳関門
ｂｄ	ブロード２重項
ｂｍ	ブロード多重項
Ｂｎ	ベンジル
Ｂｏｃ	ｔ－ブトキシカルボニル
Boc_2O	ジ炭酸ジ－ｔ－ブチル
ＢＯＰ	ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ－トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート
ｂｓ	ブロード１重項
Ｃ	免疫グロブリンの不変部領域
ＣＡＣＨ	中枢神経系低有髄化を伴う小児失調症
ＣＡＤＡＳＩＬ	皮質下梗塞および白質脳症を伴う脳常染色体優勢動脈症
Ｃｂｚ	カルボベンジルオキシ
ｃＤＮＡ	相補デオキシリボ核酸
ＣＤＲ	相補性決定領域
ＣＤＲ１	相補性決定領域１
ＣＤＲ２	相補性決定領域２
ＣＤＲ３	相補性決定領域３
ＣＦＡ	完全フロイントアジュバント
$CHCl_3$	クロロホルム
CH_2Cl_2	ジクロロメタン
ＣＩＤＰ	慢性免疫脱髄多発性神経障害
ＣＪＤ	クロイツフェルトヤコブ病
ＣＮＡ	中枢神経系
$(COCl)_2$	塩化オキサリル
ＣＯＸ－２	シクロオキシゲナーゼ－２
ＣＳ	コケーン症候群
ＣＳＦ	コロニー刺激因子
ＣＴＸ	脳腱黄色腫症
ｄ	２重項
ＤＢＵ	１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデセ－７－エン
ＤＣＣ	１，３－ジシクロヘキシルカルボジイミド
ｄｄ	２重項の２重項
ＤＭＡＰ	４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン

ＤＭＥ　エチレングリコールジメチルエーテル
ＤＭＦ　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ　ジメチルスルホキシド
ＤＮＡ　デオキシリボ核酸
ｄｔ　３重項の２重項
ＥＡＥ　実験的アレルギー性脳脊髄炎
ＥＢＮＡ２　エプスタインバーウイルス核抗原２
ＥＣＭ　細胞外マトリックス
ＥＤＣ　塩酸１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド
ＥＤＴＡ　エチレンジアミン四酢酸
ＥＬＡＭＳ　内皮接着分子
ＥＭ　電子顕微鏡法
Et_3N　トリエチルアミン
Et_2O　ジエチルエーテル
ＥｔＯＡｃ　酢酸エチル
ＥｔＯＨ　エタノール
ｅｑまたはｅｑ．　等量
ＦＡＣＳ　蛍光標示式細胞分取器
Ｆｍｏｃ　Ｎ－（９－フルオレニルメトキシカルボニル）
ＦｍｏｃＯＮＳｕ　Ｎ－（９－フルオレニルメトキシカルボニル）－スクシンイミド
ＦＲ　枠組み構造領域
ＦＲ１　枠組み構造領域１
ＦＲ２　枠組み構造領域２
ＦＲ３　枠組み構造領域３
ｇ　グラム
ＧＡ　酢酸グラチラマー
ＧＡＬＯＰ　歩行障害、自己抗体、老齢、発症、多発性神経障害
ＧＭ－ＣＳＦ　顆粒球単球コロニー刺激因子
ＧＳＤ　ゲルストマン－ストラウスラー（Ｓｔｒａｕｓｓｌｅｒ）疾患
ｈまたはｈｒ　時間
Ｈ　免疫グロブリンの重鎖
ＨＡＭＡ　ヒト抗ネズミ抗体
ＨＢｒ　臭化水素酸
ＨＣｌ　塩酸
Ｈ－Ｅ　ヘマトキシリン－エオシン
ｈｅｘ　Ａ　ヘキソアミニダーゼＡ
ＨＩＣ　疎水性相互作用クロマトグラフィー
ＨＩＧ　ヒト免疫グロブリン
ＨＭＳＮ　ＩＶ　遺伝性運動感覚性ニューロパシーＩＶ（遺伝性多発神経炎性失調としても知られている）
H_2O　水
ＨＯＢＴ　１－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物
ＨＵＶＥＣ　ヒト臍血管内皮細胞
ＩＣＡＭ－１　細胞内接着分子１
Ｉｇ　免疫グロブリン
ＩｇＧ　免疫グロブリンＧ
ＩｇＭ　免疫グロブリンＭ

ＩＬ	インターロイキン
ＩＬ－１	インターロイキン－１
ＩＬ－２	インターロイキン－２
ＩＬ－８	インターロイキン－８
K_2CO_3	炭酸カリウム
Ｌ	免疫グロブリンの軽鎖
ＬＦＡ－１	リンパ球機能関連抗原１（β_2インテグリン、ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８および$\alpha_L\beta_2$としても知られている）
ｍ	多重項
ＭＡｂｓ	モノクローナル抗体
Ｍａｃ－１	$\alpha_M\beta_2$インテグリン（ＣＤ１１ｂ／ＣＤ１８としても知られている）
ＭＡｄＣＡＭ－１	粘膜アドレシン細胞接着分子
ＭＡＬＤＩ／ＴＯＦ　ＭＳ	マトリックス介助レーザーデソープションイオン化／飛行時間型質量分析測定
ＭＢＰ	ミエリン塩基性タンパク質
ＭＣＰ－１	単球走化性タンパク質１
ＭｅＯＨ	メタノール
ＭＥＳ	２－（Ｎ－モルホリノ）エタンスルホン酸
ｍｇ	ミリグラム
$MgSO_4$	硫酸マグネシウム
ｍｉｎ．	分
ＭＩＰ－１α	マクロファージ炎症性タンパク質１α
ＭＩＰ－１β	マクロファージ炎症性タンパク質１β
ｍＬ	ミリリットル
ＭＬＤ	異染色性脳白質ジストロフィー
ｍｍ	ミリメートル
ｍＭ	ミリモル
ｍｍｏｌ	ミリモル
ＭＯＧ	ミエリン－乏突起神経膠芽細胞
ｍｐ	融点
ＭＳ	多発性硬化症
Ｎ	正常
ＮａＣｌ	塩化ナトリウム
Na_2CO_3	炭酸ナトリウム
$NaHCO_3$	重炭酸ナトリウム
ＮａＯＥｔ	ナトリウムエトキシド
ＮａＯＨ	水酸化ナトリウム
NH_4Cl	塩化アンモニウム
ＮＭＭ	Ｎ－メチルモルホリン
ＮＳＡＩＤ	非ステロイド系抗炎症剤
ＰＣＲ	ポリメラーゼ連鎖反応
ＰＥＧ	ポリエチレングリコール
Ｐｈｅ	Ｌ－フェニルアラニン
ＰＫＵ	フェニルケトンウリア
ＰＬＰ	プロテオリピドタンパク質
ＰＭＳＦ	フッ化フェニルメチルスルホニル
ＰＯＥＭＳ	多発性神経障害臓器巨大症内分泌障害、Ｍタンパク質および皮膚変化
Ｐｒｏ	Ｌ－プロリン

ＰＲＰ	プリオン関連タンパク質
ｐｓｉ	１平方当りのポンド
PtO_2	酸化白金
ｑ	４重項
ｑｕｉｎｔ．	５重項
ＲＡＮＴＥＳ	活性化調節、正常Ｔ細胞発現および分泌ケモカイン（小誘導性サイトカインＡ５としても知られている）
ＲＮＡ	リボ核酸
ｒｔ	室温
ＲＴ－ＰＣＲ	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
ｓ	１重項
ＳＡＭＩ	選択的接着分子阻害剤
ｓａｔまたはｓａｔ．	飽和
ｓｃＦｖ	１本鎖Ｆｖ断片
ＳＣＲ	ソロクロム－Ｒ－シアンリン（ｃｙａｎｌｉｎ）
ＳＤＳ	ドデシル硫酸ナトリウム
ＳＤＳ－ＰＡＧＥ	ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動
ＳＰ－ＭＳ	二次進行性多発性硬化症
ｔ	３重項
ｔ－ＢｕＯＨ	ｔ－ブタノール
ＴＦＡ	トリフルオロ酢酸
ＴＧＦ－β	腫瘍成長因子ベータ
ＴＨＦ	テトラヒドロフラン
ＴＬＣまたはｔｌｃ	薄層クロマトグラフィー
ＴＮＦ	腫瘍壊死因子
ＴＮＦ－α	腫瘍壊死因子アルファ
ＴＮＦ－β	腫瘍壊死因子ベータ
Ｔｓ	トシル
ＴｓＣｌ	塩化トシル
ＴｓＯＨ	トシレート
ＵＶ	紫外線
ＶＣＡＭ－１	血管細胞接着分子１
V_H	可変部領域の重鎖
V_L	可変部領域の軽鎖
ＶＬＡ－４	超遅延抗原４（アルファ－４ベーター１、$\alpha_4\beta_1$としても知られている）
μＬ	マイクロリットル
φ	フェニル

【００４０】

１．２．定義

２０種の天然に生じるアミノ酸のための略語は、慣用の語法に従う（ＩＭＭＵＮＯＬＯＧＹ－Ａ　ＳＹＮＴＨＥＳＩＳ（第２版　Ｅ．Ｓ．Ｇｏｌｕｂ　＆　Ｄ．Ｒ．Ｇｒｅｎ、ｅｄｓ．、Ｓｉｎａｕｅｒ　Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ、Ｓｕｎｄｅｒｌａｎｄ、Ｍａｓｓ．、１９９１））。２０種の慣用のアミノ酸、α，α－ジ置換アミノ酸、Ｎ－アルキルアミノ酸、乳酸などの非天然アミノ酸および他の慣用でないアミノ酸の立体異性体（例えば、Ｄ－アミノ酸）も、本発明のポリペプチドのための適切な成分でありうる。慣用でないアミノ酸の例には：４－ヒドロキシプロリン、γ－カルボキシグルタメート、ε－Ｎ，Ｎ、Ｎ－トリメチルリシン、ε－Ｎ－アセチルリシン、Ｏ－ホスホセリン、Ｎ－アセチルセリン、Ｎ－ホルミルメチオニン、３－メチルヒスチジン、５－ヒドロキシリシン、ω－Ｎ－

メチルアルギニンおよび他の同様のアミノ酸およびイミノ酸（例えば、４－ヒドロキシプロリン）が含まれる。さらに、アミノ酸は、グリコシル化、リン酸化などによって修飾されていてもよい。

【００４１】

本発明で使用されるポリペプチド記号では、標準的な利用および慣用に従い、左側方向は、アミノ末端方向であり、右側方向は、カルボキシ末端方向である。同様に、他に記載のない限り、一本鎖ポリヌクレオチド配列の左側末端は、５’末端であり；二本鎖ポリヌクレオチド配列の左側方向は、５’方向と称される。未完成ＲＮＡトランスクリプトの５’から３’への付加方向は、転写方向と称される；ＲＮＡと同じ配列を有し、ＲＮＡトランスクリプトの５’末端への５’であるＤＮＡストランドの配列領域は、「上流配列」と称され；ＲＮＡと同じ配列を有し、ＲＮＡトランスクリプトの３’末端への３’である配列領域は、「下流配列」と称される。

【００４２】

「ポリヌクレオチド配列」との語句は、５’から３’末端へと読み取られるデオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチド塩基の１本または２本鎖ポリマーに関する。これには、自己複製プラスミド、ＤＮＡまたはＲＮＡの感染性ポリマーおよび非機能ＤＮＡまたはＲＮＡが含まれる。

【００４３】

次の用語を使用して、２個またはそれ以上のポリヌクレオチドの配列関係を記載する。「基準配列」、「比較ウィンドウ」、「配列同一性」、「配列同一性パーセンテージ」および「実質的同一性」。「基準配列」は、配列比較のためのベースとして使用される規定配列であり、基準配列は、例えば、図１１または１２のポリヌクレオチド配列などの、配列表に示されている全長ｃＤＮＡまたは遺伝子配列の断片としての比較的大きな配列のサブセットであってよいか、完全なＤＮＡまたは遺伝子配列を含んでもよい。通常、基準配列は、その長さの少なくとも２０個のヌクレオチド、往々にして、長さの少なくとも２５個のヌクレオチド、大抵は、長さの少なくとも５０個のヌクレオチドを含む。２個のポリヌクレオチドはそれぞれ、（１）その２個のポリヌクレオチド間で同様の配列（即ち、完全なポリヌクレオチド配列の一部）を有し、（２）その２個のポリヌクレオチド間で異なる配列をさらに有してもよいので、２個（またはそれ以上）のポリヌクレオチド間の配列比較は通常、「比較ウィンドウ」上の２個のポリヌクレオチド配列を比較して、配列同一性の局所領域を同定および比較することにより行う。本願明細書で使用する場合、「比較ウィンドウ」は、少なくとも２０個の隣接するヌクレオチド位置の概念的な断片に関し、この際、ポリヌクレオチド配列を少なくとも２０個の隣接するヌクレオチドからなる基準配列と比較することができ、比較ウィンドウ中のポリヌクレオチド配列の部分は、２個の配列の最適なアラインメントに関して、（付加または欠失を有さない）基準配列と比較して２０％以下の付加または欠失（即ち、ギャップ）を有してもよい。比較ウィンドウをアライニングするための配列の最適なアラインメントは、Ｓｍｉｔｈ　＆　Ｗａｔｅｒｍａｎ、Ａｄｖ．Ａｐｐｌ．Ｍａｔｈ．２：４８２（１９８１）の局所相同性アルゴリズムにより、Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ　＆　Ｗｕｎｓｃｈ、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４３（１９７０）の相同性アラインメントアルゴリズムにより、Ｐｅａｒｓｏｎ　＆　Ｌｉｐｍａｎ、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．（ＵＳＡ）８５：２４４４（１９８８）の同様の方法のための研究により（これらはそれぞれ、そのまま参照により援用される）、これらのアルゴリズムのコンピュータ利用実施（Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ　Ｐａｃｋａｇｅ　Ｒｅｌｅａｓｅ　７．０内のＧＡＰ、ＢＥＳＴＦＩＴ、ＦＡＳＴＡおよびＴＦＡＳＴＡ、Ｇｅｎｅｔｉｃｓ　Ｃｏｍｐｕｔｅｒ　Ｇｒｏｕｐ、５７５Ｓｃｉｅｎｃｅ　Ｄｒ．、Ｍａｄｉｓｏｎ、Ｗｉｓ．）により、または検査および様々な方法により生じた最良のアラインメント（即ち、比較ウィンドウにわたって配列相似性の最も高いパーセンテージが生じる）により行うことができる。「配列同一性」との用語は、比較ウィンドウにわたって２個のポリヌクレオチド配列が同一（即ち、ヌクレオチド対ヌクレオチドベースで）であることを意味する。「配列同一性パーセンテー

ジ」との用語は、比較ウィンドウにわたって最適にアラインメントされた２個の配列を比較し、両方の配列で同じ核酸塩基（例えば、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、ＵまたはＩ）が生じている位置の数を決定して、適合している位置の数を得、比較ウィンドウ中の位置の全数（即ち、ウィンドウサイズ）で適合した位置の数を割り、結果に１００を掛けて、配列同一性のパーセンテージを得ることにより、算出する。本願明細書で使用される「実質的同一性」との用語は、ポリヌクレオチド配列の特性を示しており、この際、このポリヌクレオチドは、少なくとも２０個のヌクレオチド位置からなる比較ウィンドウにわたる、大抵は、少なくとも２５～５０ヌクレオチドからなるウィンドウにわたる基準配列に比較して、少なくとも８５％の配列同一性、好ましくは少なくとも９０から９５％の配列同一性、さらには少なくとも９９％－配列同一性を有し、この際、配列同一性のパーセンテージは、基準配列と、比較ウィンドウにわたって基準配列の全部で２０％以下である欠失または付加を含んでもよいポリヌクレオチド配列とを比較することにより算出される。基準配列は、より大きな配列のサブセットであってもよい。

【００４４】

ポリペプチドに当てはまるように、「配列同一性」との用語は、ペプチドが、対応する位置で同一のアミノ酸を共有することを意味している。「配列類似性」との用語は、ペプチドが、対応する位置で同一または類似のアミノ酸（即ち、保存的置換）を有することを意味している。「実質的に同一」との用語は、デフォルトギャップ重量を使用してプログラムＧＡＰまたはＢＥＳＴＦＩＴなどにより最適にアラインメントされた場合に、２個のペプチド配列が、少なくとも８０％の配列同一性、好ましくは、少なくとも９０％の配列同一性、さらに好ましくは少なくとも９５％の配列同一性、またはそれ以上（例えば９９％の配列同一性）を共有することを意味する。好ましくは、同一でない残基位置は、保存的アミノ酸置換により異なる。「実質的同一性」との用語は、２個のペプチド配列が配列同一性の対応するパーセンテージを共有することを意味する。

【００４５】

本願明細書で使用される場合、「実質的同一性」との用語は、機能的に同等なアミノ酸がポリペプチド中で１個または複数のアミノ酸に置換されていて、ポリペプチドの結合特性に作用を有しないか、比較的小さい作用しか有さない変化が生じているように、配列中に変化を有するポリペプチドを意味することを意図している。例えば、配列内の１個または複数のアミノ酸残基は、同様の極性または同様のサイズの他のアミノ酸により置換されていてもよい。

【００４６】

「実質的に純粋な」との用語は、目的の種類が優勢に存在する種であり（即ち、モルベースで、組成物中の他の個々の種類よりもこれが、豊富である）、好ましくは、実質的に精製されたフラクションは、目的の種類が、存在するすべての高分子種の少なくとも約５０パーセント（モルベースで）を占める組成物である。通常、実質的に純粋な組成物は、組成物中に存在するすべての高分子種類の約８０から９０パーセントより多くを占めている。さらに好ましくは。目的の種類は、本質的に均質性になるまで精製されており（汚染種は、慣用の検出法では組成物中に検出することができない）、その際、組成物は基本的に、単一の高分子種からなる。

【００４７】

アミノ酸置換を保存的または非保存的と分類するために、アミノ酸を、次のように分類する：群Ｉ（疎水性側鎖）：ノルロイシン、ｍｅｔ、ａｌａ、ｖａｌ、ｌｅｕ、ｉｌｅ；群ＩＩ（中性親水性側鎖）：ｃｙｓ、ｓｅｒ、ｔｈｒ；群ＩＩＩ（酸性側鎖）：ａｓｐ、ｇｌｕ；群ＩＶ（塩基性側鎖）：ａｓｎ、ｇｌｎ、ｈｉｓ、ｌｙｓ、ａｒｇ；群Ｖ（鎖配向に影響を及ぼす残基）：ｇｌｙ、ｐｒｏ；および群ＶＩ（芳香族側鎖）：ｔｒｐ、ｔｙｒ、ｐｈｅ。保存的置換は、同じ群内のアミノ酸間での置換を伴う。非保存的置換は、これらの群の１メンバーを他のものに変えることからなる。

【００４８】

免疫グロブリンの成熟ＨおよびＬ鎖の可変部領域からのアミノ酸は、それぞれＨｘおよ

びＬｘｘと記載され、その際、「ｘ」は、Ｋａｂａｔら、ＳＥＱＵＥＮＣＥＳ　ＯＦ　ＰＲＯＴＥＩＮＳ　ＯＦ　ＩＭＭＵＮＯＬＯＧＩＣＡＬ　ＩＮＴＥＲＥＳＴ（Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ、Ｂｅｔｈｅｓｄａ、Ｍｄ．（１９８７）および（１９９１））（後記ではまとめて、そのまま参照により援用される「Ｋａｂａｔ」と称される）のスキームに従ってアミノ酸の位置を示す数である。Ｋａｂａｔは、各サブクラスのために抗体のための多くのアミノ酸配列を挙げており、そのサブクラス中の各残基位置で最も一般に生じるアミノ酸を挙げている。Ｋａｂａｔは、挙げられている配列中の各アミノ酸に残基番号を付ける方法を使用しており、残基番号を付けるこの方法は、この分野では標準になっている。Ｋａｂａｔでのコンセンサス配列のいずれかと該当する抗体とをアライニングすることにより、概論に含まれない他の抗体にも、Ｋａｂａｔのスキームを展開することができる。Ｋａｂａｔナンバリング系を使用することにより、異なる抗体中で同等の位置にあるアミノ酸を容易に同定することができる。例えば、ヒト抗体のＬ５０位に位置するアミノ酸は、マウス抗体のアミノ酸位Ｌ５０と同等の位置を占めている。

【００４９】

「試薬」または「薬剤」との用語は、リガンド受容体に結合する生物学的に活性な分子を示すために使用されている。例えば、ＶＬＡ－４受容体またはＶＣＡＭ－１と免疫反応する抗体またはその断片を使用して、統計的に有意な量で被験者の再有髄化を促進し、および／または麻痺を減らすことができる。細胞表面受容体と結合しうるペプチドまたはペプチド模倣物質または関連化合物も考えられ、当技術分野で知られている方法により合成により製造することができる。本願明細書で検討されているＶＬＡ－４と反応する他の試薬または当技術分野の専門家には明らかな他の試薬も考えられる。

【００５０】

本願明細書で使用される「再有髄化剤」は、統計的に有意な量で被験者の再有髄化を促進し、および／または麻痺を低減する薬剤に関する。好ましくは、このような薬剤には、有効量で投与されると、患者の脱髄化を阻害し、および／または再有髄化を促進する免疫グロブリン（例えば、抗体、抗体断片ならびに組換えにより製造された抗体または断片）、ポリペプチド（例えば、インテグリンのためのリガンドタンパク質の可溶性形態）および小分子が含まれる。このようなものは、患者に有効量で投与されると、麻痺の低減ももたらしうる。これらの薬剤は、抗α４インテグリン薬剤（好ましくは、抗－α４β１アンタゴニスト）および抗ＶＣＡＭ－１薬剤から選択することができる。しかしながら、本発明では、このような抗α４インテグリンおよび抗ＶＣＡＭ－１薬剤には、有効量で投与されると、脱髄化を阻害し、および／または再有髄化を促進し、および／または麻痺を低減するもののみが含まれる。

【００５１】

本願明細書で使用される「抗α－４インテグリン薬剤」は、α４サブユニットを含有するインテグリンに特異的に結合し、そのインテグリンの活性を阻害する薬剤に関する。「インテグリンアンタゴニスト」との用語には、α４サブユニット含有インテグリンがインテグリンリガンドおよび／または受容体と結合することを阻害する薬剤が含まれる。好ましくは、インテグリンアンタゴニストは、α４β１二量体がそのコグネイトリガンドに結合することを阻害する。このようなアンタゴニストには、抗インテグリン抗体または抗体同族体含有タンパク質、さらに、インテグリンのためのリガンドタンパク質の可溶性形態などの他の分子が含まれうる。α４サブユニット含有インテグリンのためのリガンドタンパク質の可溶性形態には、可溶性ＶＣＡＭ－１、ＶＣＡＭ－１融合タンパク質または二機能ＶＣＡＭ－１／Ｉｇ融合タンパク質が含まれる。例えば、インテグリンリガンドまたはその断片の可溶性形態を投与して、インテグリンに結合させ、好ましくは、細胞上のインテグリン結合部位と競合させて、抗インテグリン（例えばＶＬＡ－４）抗体などのアンタゴニストの投与と同様の作用をもたらすことができる。特に、リガンドには結合するが、インテグリン依存性シグナリングは惹起しない可溶性インテグリン突然変異体は、本発明の範囲内に含まれる。

【００５２】
「ナタリツマブ」または「アンテグレン（登録商標）」は、参照によりそのまま本願明細書に援用される一般に認められている米国特許第５８４０２９９号および同第６０３３６６５号に記載されているＶＬＡ－４に対するヒト化抗体を意味する。他のＶＬＡ－４特異的抗体も、本願明細書では考えられる。このような再有髄化抗体および免疫グロブリンには、これらに限られないが、米国特許第６６０２５０３号および同第６５５１５９３号、刊行された米国特許出願第２００２０１９７２３３号（Ｒｅｌｔｏｎら）に記載されている免疫グロブリンおよびそこで検討されているものが含まれる。
【００５３】
長期投与レジメに関して本願明細書で使用される「効力」との用語は、特定の治療レジメの有効性に関する。本発明の薬剤に応答しての疾患経過の変化を元に、効力を測定することができる。例えば、ＭＳの治療では、再発－治癒性ＭＳでの再発の頻度により、ＭＲＩなどの方法を使用して検出されるような中枢神経系での新規病変の存在または不在により、効力を測定することができる。
【００５４】
長期治療レジメに関して本願明細書で使用する場合の「成功」との用語は、特定の治療レジメの有効性に関する。これには、効力、毒性（例えば、処方物または単位剤の副作用および患者許容性）、患者の応諾などが含まれる。「成功」と認められる長期投与レジメでは、患者を治療する様々な態様と最も好ましい患者の転帰を生む効力とのバランスを取らなければならない。
【００５５】
本願明細書で使用される「特異的に結合する」との用語は、特異的結合対の１メンバーが、その特定の結合パートナー以外の分子にはほとんど結合しない状況に関する（例えば、その結合パートナーに対しては約１０００×またはそれ以上の親和性）。本発明では、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルなどの小さい化合物は、α４インテグリンまたはα４インテグリン含有受容体以外のポリペプチドにはほとんど結合を示さない。例えば、０．３ｎＭを上回る結合親和性でα４インテグリンに結合する本発明の方法で使用される小化合物は、α４インテグリンに特異的に結合すると言える。
【００５６】
本願明細書で使用される「免疫応答を惹起する」および「宿主免疫応答を惹起する」との用語は、被験者に本発明の薬剤が導入されると、α４インテグリン含有受容体に対する免疫応答が被験者に生じることを意味する。被験者での免疫応答は、約１：１００の血清希釈を使用して測定される血清免疫反応性で、未治療の被験者の血清反応性に対して少なくとも２倍、好ましくは未治療の被験者の血清反応性に対して３倍、特に好ましくは未治療の被験者の血清反応性に対して少なくとも４倍であるα４インテグリン受容体との血清反応性により特徴付けることができる。
【００５７】
「薬学的に許容できる担体または賦形剤」との用語は、処方物の一部を形成する際に使用される化合物を意味し、これは、単に担体として作用する、即ち、それ自体は生物学的活性を有しないことを意図されている。薬学的に許容できる担体または賦形剤は通常、安全で、非毒性で、生物学的にもそれ以外でも望ましくない点はない。本明細書および請求項で使用される薬学的に許容できる担体または賦形剤には、１種および複数のこのような担体が含まれる。
【００５８】
「治療する」および「治療」などの用語は、所望の薬理学的および生理学的効果を得ることを一般に意味するように本願明細書では使用されている。さらに詳しくは、脱髄疾患または状態を伴う被験者を治療するために使用される本願明細書に記載の試薬は、次のいずれか１つまたは複数を行う：（１）脱髄化を予防し；（２）脱髄化を阻害し；（３）再

有髄化を促進し；（４）麻痺を遅くするか停止させ；かつ（５）麻痺を低減／逆転させる。したがって、効果は、疾患、その症状または状態を予防または部分的に予防する意味では、予防的であり、および／または、疾患、状態、症状または治療される状態または疾患に依存して疾患に起因する副作用を部分的または完全に治癒する意味では、治療的である。本願明細書で使用される「治療」との用語は、哺乳類、特にヒトの疾患の治療をカバーしており、（ａ）疾患にかかりやすいが、まだ疾患を有するとは診断されていない被験者で、疾患が生じることの予防；（ｂ）疾患の阻害、即ち、その進行の停止；または（ｃ）疾患の緩和、即ち、疾患および／またはその症状または状態の後退の惹起が含まれる。本発明は、病的炎症に関連する疾患を患う患者の治療を対象としている。本発明は、長期間にわたる病的炎症および脱髄化に起因し、および／または長期間にわたり生体系に存在する不適切な炎症に対する生理学的応答により誘発される有害反応を予防、阻害または緩和することに関する。

【００５９】

「治療的有効量」とは、哺乳類に投与されると、統計的に有意な量で哺乳類細胞の再有髄化を促進し、および／または動物での麻痺を低減するに十分である、本願明細書に開示されている薬剤、試薬または試薬の組合せの量を意味している。

【００６０】

「再有髄化有効量」との用語は、被験者の脱髄化を阻害し、および／または再有髄化を促進し、および／または麻痺を低減するに有効な薬剤、試薬または組成物の量を意味している。「再有髄化有効量」は、化合物または組成物、治療される特定の疾患およびその重度ならびに治療される哺乳類の年齢、体重などに応じて変動する。

【００６１】

「長期投与」とは、（１）脱髄疾患または状態を伴う被験者での麻痺を低減すること、（２）脱髄疾患または状態を伴う被験者の麻痺の進行を止めること；（３）脱髄疾患または状態を伴う被験者の再有髄化を促進すること；および（４）脱髄疾患または状態を伴う被験者の脱髄化を予防することのいずれか１つまたは複数をもたらす量および周期で本発明の薬剤、試薬または併用治療を投与することを意味している。投与は好ましくは、隔週、毎週、毎月または隔月であるか、毎日であってもよい。さらに好ましくは、治療は、毎週または毎月であり、治療される疾患または状態に応じて６カ月から数年、または患者の残りの寿命にわたって投与する。

【００６２】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＩ、ＩＩＡおよびＩＩＢの化合物に関する付加的な定義は、本願明細書と同様に定義される。

【００６３】

２．本発明の一般的な態様

選択的接着分子阻害剤（ＳＡＭＩ）として知られている新規化合物の新たに生じた群を長期投与すると、再有髄化を促進するように炎症性応答を適切に制御することができるという意外な結果に、本発明は基づく。既存の阻害剤は、炎症性応答に対してこのような制御はもたらさず、疾患は進行し続ける。本願明細書で本発明者らが示すことは、式ＩおよびＩＩ、好ましくは式ＩＢ、ＩＣおよびＩＩＢの化合物により好ましくは例示される一群の小化合物は、このような病的炎症を治療する際に有効であるということである。長期投与レジメまたは短期投与レジメを使用して、これらの小さな化合物を投与することができる。しかしながら、病的炎症の抑制を維持するには、長期投与レジメが好ましい。したがって、本発明のより重要な利点のいくつかを実現するためには、再有髄化剤のレベルを、数カ月、さらには数年にわたって維持することが必要である。

【００６４】

通常の意味では、本発明の方法は、特定の投与方法を必要としない。それというのも、投与方法は、活性剤の形態および活性剤を投与するために開発された処方物に依存しているためである。投与方法には、経口、非経口（例えば、投与の皮下、硬膜下、静脈内、筋肉内、くも膜下、腹腔内、脳内、動脈内または病変内経路）、局所、局地（例えば、外科

的用途または外科的座薬）、直腸および肺（例えば、エアロゾル、吸入または粉末）が含まれる。好ましくは、投与経路は、非経口である。通常の技術の技術者には知られているように、投与経路は、組成物が投与されるか（例えば、免疫グロブリンは静脈内投与される一方で、小化合物は経口で投与される）、組織ターゲッティング（例えば、脊髄損傷部位をターゲットとしてくも膜下投与）などに基づく。

【００６５】

加えて、再有髄化剤は、脱髄化状態または疾患に伴う症状を治療、緩和または軽減するために使用される他の化合物または組成物と組み合わせることもできる。さらに、本願明細書に開示されている化合物は単独で、または抗体およびその免疫学的に活性な断片（例えば、ナタリツマブ）を含む他の再有髄化剤などの他の薬剤と組み合わせて投与することができる。組み合わせて投与する場合、小さな化合物は、これらの他の化合物または組成物と同じ処方物中で、または別々の処方物中で投与することができる。組み合わせて投与する場合、再有髄化剤の抗体は通常、小化合物再有髄化剤、他の化合物および組成物とは別の処方物中で投与する。組み合わせて投与する場合、再有髄化剤は、症状を治療、緩和または軽減するために使用される他の化合物および組成物の前、その後、またはそれと同時に投与することができる。本発明の一般的なコンセプトは、数カ月または数年にわたって、患者の循環系に、比較的一定な量の活性剤を導入することに関する。再有髄化剤の長期投与は、病的炎症の適切な制御をもたらし、これは、長期にわたって一定レベルに維持される。長期にわたって治療レベルの活性剤を維持することにより、患者の病的炎症を長期的に抑制することができる。

【００６６】

特に具体的な意味では、本発明は、約６５％から１００％、さらに好ましくは７５％から１００％、特に好ましくは８０～１００％の範囲の、α４インテグリン含有二量体のヒト患者での受容体飽和レベルを得て、維持することに関する。これらの受容体飽和レベルを、これらのレベルで長期的に（例えば、６カ月またはそれ以上の期間にわたって）維持して、病的炎症の継続的な抑制を可能にする。

【００６７】

通常、再有髄化剤は、α４インテグリンに特異的に結合する薬剤から選択することができる。例えば、本発明の方法で使用される小化合物は、０．３から３ｎＭのα４インテグリンに対する結合親和性を有する化合物から選択することができる。したがって、約０．２から約０．４ｎＭのα４インテグリンに対する結合親和性を有するナタリツマブなどの抗体も、選択することができる。

【００６８】

本発明の他の態様では、本願明細書に記載の化合物および組成物は、血流から、例えば、多発性硬化症の場合には中枢神経系への、またはミエリンの炎症誘発破壊をもたらす部分への免疫細胞移動を阻害するために使用することができる。好ましくは、これらの薬剤または試薬は、脱髄化を阻害し、さらに再有髄化を促進しうるように、免疫細胞移動を阻害する。これらの薬剤または試薬は、浸潤性免疫細胞が主にＣＮＡ中のミエリン鞘の展開に影響を及ぼす先天性代謝障害での中枢神経系の脱髄化を予防し、再有髄化を促進することができる。脱髄疾患または状態により誘発される麻痺を伴う被験者に投与すると、試薬は好ましくは、麻痺を低減する。

【００６９】

３．治療指標

本願明細書に開示されている組成物、化合物および方法による治療に含まれる炎症性疾患には、通常、脱髄化に関連する状態が含まれる。組織学的には、ミエリン異常は、脱髄化または髄鞘発育不全化である。脱髄化は、ミエリンの破壊を伴う。髄鞘発育不全化は、乏突起神経膠細胞の機能障害により生じる不完全なミエリン形成または維持に関する。好ましくは、本願明細書に開示されている組成物および方法は、脱髄化に関する疾患および状態を治療し、再有髄化を促進することと考えられる。治療で考慮される付加的な疾患または状態には、髄膜炎、脳炎および脊髄損傷および炎症応答の結果として脱髄化を惹起す

る状態が含まれる。本願明細書に開示されている化合物、組成物および方法は、例えば、不適当なミエリン形成、例えば、髄鞘発育不全化をもたらす遺伝的欠陥が存在する疾患および状態は対象としない。

【００７０】

本願明細書に開示されている組成物、化合物およびカクテルは、脱髄化を伴う状態および疾患を治療する際に使用するために考慮されている。脱髄化を伴う疾患および状態には、これらに限られないが、多発性硬化症、先天性代謝障害（例えば、フェニルケトン尿症、テイーサックス病、ニーマンーピック病、ゴーシェ病、ハーラー症候群、クラッベ病および他の白質萎縮症）、異常な有髄化を伴う神経障害（例えば、ギランバレー、慢性免疫脱髄多発性神経障害（ＣＩＤＰ）、多病巣性ＣＩＤＰ、抗ＭＡＧ症候群、ＧＡＬＯＰ症候群、抗スルファチド抗体症候群、抗ＧＭ２抗体症候群、ＰＯＥＭＳ症候群、神経周囲炎、ＩｇＭ抗ＧＤ１ｂ抗体症候群）、薬物関連脱髄化（例えば、クロロキン、ＦＫ５０６、ペルヘキシリン、プロカインアミドおよびジメルジン（ｚｉｍｅｌｄｉｎｅ）により誘発）、他の遺伝性脱髄状態（例えば、糖質欠如糖タンパク質、コケーン症候群、先天性ミエリン形成減少、先天性筋ジストロフィー、ファーバー病、マリネスコーシェーグレン症候群、異染色性脳白質ジストロフィー、ペリツェウスーメルツバッヘル病、レフサム病、プリオン関連状態およびサラ（Ｓａｌｌａ）病）および他の脱髄状態（例えば、髄膜炎、脳炎または脊髄損傷）または疾患が含まれる。

【００７１】

これらの疾患をｉｎ　ｖｉｖｏで研究するために使用することができる様々な疾患モデルが存在する。例えば、動物モデルには、これらに限られないが、下記が含まれる。

【００７２】

【表１】

表１

疾患モデル	種
EAE	マウス、ラット、モルモット
ミエリン-乏突起神経膠細胞糖タンパク質 (MOG)	ラット
誘発EAE	
脱髄化のTNF-α遺伝子導入モデル	マウス

【００７３】

３．１．多発性硬化症

最も一般的な脱髄疾患は、多発性硬化症であるが、多くの他の代謝および炎症障害も、不完全または異常な有髄化をもたらす。ＭＳは、慢性の神経疾患であり、これは、成人期の初期に現れ、多くの場合に著しい障害まで進行する。米国だけでも、ＭＳは３５０００件存在する。外傷をのぞいて、ＭＳは、成人期の初期から中期での神経障害の最も多い原因である。

【００７４】

ＭＳの原因は、まだ決定されていない。ＭＳは、慢性的な炎症、脱髄化およびグリオーシス（瘢痕化）を特徴とする。脱髄化は、軸索伝導に対してマイナスまたはプラスの効果をもたらしうる。マイナスの伝導異常には、遅い軸索伝導、インパルスの高く、低くはない連続周波数の存在で生じる可変的な伝導ブロックまたは完全な伝導ブロックが含まれる。プラスの伝導異常には、自発的または機械的応力による異所性インパルスの発生および脱髄化エキソン間での異常な「クロストーク」が含まれる。

【００７５】

ミエリンタンパク質に対して反応性なＴ細胞、ミエリン塩基性タンパク質（ＭＢＰ）またはミエリンプロテオリピドタンパク質（ＰＬＰ）が、実験用アレルギー性脳脊髄炎でＣＮＳ炎症を媒介することが観察された。患者は、高いＣＮＳ免疫グロブリン（Ｉｇ）レベルを有することも観察された。ＭＳで観察された組織損傷のうちのいくつかは、活性化Ｔ細胞、マクロファージまたは星状膠細胞のサイトカイン産物により仲介されうる。

【００７６】
今日では、ＭＳを伴うと診断された患者の８０％は、疾患の発症後２０年は生存している。ＭＳを管理する治療には（１）急性悪化の治療を含む疾患経過の変更を目指し、疾患の長期抑制を対象とする治療；（２）ＭＳの症状の治療；（３）医学的合併症の予防および治療および（４）二次的な個人的および社会的問題の管理が含まれる。
【００７７】
ＭＳの発症は劇的であるか、患者が医学的注意を払わないような穏やかなものである。大抵の一般的な症状には、四肢の１本または複数の衰弱、視神経炎による視覚的ぶれ、感覚障害、二重視および運動失調が含まれる。
【００７８】
疾患経過は、３種の一般的なカテゴリーに分類することができる：（１）再発性ＭＳ、（２）慢性進行性ＭＳおよび（３）非活動性ＭＳ。再発性ＭＳは、神経性機能障害の再発性発作により特徴付けられる。ＭＳ発作は通常、数日から数週間にわたって展開し、続いて、完全か、部分的な回復があるか、回復はない。発作からの回復は通常、数週間から数カ月内に症状のピークから生じるが、稀には回復は、２年以上にわたって続くことがある。
【００７９】
慢性進行性ＭＳは、安定または寛解期間を伴わず、徐々に進行する悪化をもたらす。この形態は、再発性ＭＳの先行する病歴を伴う患者に発症するが、患者のうちの２０％では、再発は取り消されえない。急性の再発も、進行性経過の間に生じることがある。
【００８０】
第３の形態は、非活動性ＭＳである。非活動性ＭＳは、様々な度合いの固定された神経欠損により特徴付けられる。非活動性ＭＳを伴う大抵の患者は、再発性ＭＳの早期病歴を有する。
【００８１】
疾患経過は、患者の年齢にも依存している。例えば、順調な予後因子には、初期発症（小児期を除く）、再発性経過および発症後５年でほとんど存在しない残存障害が含まれる。これに反して、不良な予後は、老年での発症（即ち、４０歳以上）および進行性経過を伴う。これらの変動性は、相互に依存している。それというのも、慢性進行性ＭＳは、再発性ＭＳよりも遅い年齢で発症する傾向があるためである。慢性進行性ＭＳによる障害は通常、患者での進行性対麻痺または四肢麻痺による。本発明の一態様では、患者がこの疾患の再発段階よりも寛解段階にある場合に、患者を治療することが好ましい。
【００８２】
副腎皮質ホルモンまたは経口コルチコステロイド（例えば、経口プレドニゾンまたは静脈内メチルプレドニゾロン）の短期使用が、ＭＳの急性の再燃を伴う患者を治療するための唯一の特異的治療手段である。
【００８３】
ＭＳのための比較的新しい治療法には、インターフェロンβ１ｂ、インターフェロンβ１ａおよびコパキソン（登録商標）（以前はコポリマー１として知られていた）での患者の治療が含まれる。これら３種の薬物は、疾患の再発速度を著しく低下させることが判明している。これらの薬物は、筋肉内または皮下で自己投与される。
【００８４】
しかしながら、現在の治療種はいずれも、脱髄化を抑制せず、勿論、自発的に再有髄化を促進または可能にしないか、麻痺を低減することはない。本発明の一態様は、単独か、または他の標準的な治療種と組み合わされた本願明細書に開示されている薬剤で治療することを考えている。
【００８５】
３．２．先天性代謝障害
先天性代謝障害には、下記でさらに詳述するように発達中の鞘に強い影響を及ぼすフェニルケトン尿症（ＰＫＵ）および他のアミノ酸尿症、テイ－サックス病、ニーマン－ピッ

ク病、ゴーシェ病、ハーラー症候群、クラッベ病および他の白質萎縮症が含まれる。

【００８６】

ＰＫＵは、酵素フェニルアラニンヒドロキシラーゼの欠乏により誘発される代謝の遺伝的誤りである。この酵素の欠損により、精神遅滞、臓器損傷、異常な態度が生じ、母体ＰＫＵの場合には、妊娠がかなり危うくなりうる。ＰＫＵを研究するためのモデルは、マウスで発見されている。好ましくは、ＰＫＵと同定された乳児を、フェニルアラニン不含または低減食で育てる。本発明の態様は、このような食事と本願明細書に開示されている化合物および組成物を組み合わせて、脱髄化を予防し、ＰＫＵにより損傷を受けた細胞を再有髄化することである。

【００８７】

典型的なテイ－サックス病は、約６カ月齢の患者に現れ、結局は、５歳までに患者の死亡をもたらす。疾患は、脳および神経細胞中の一定の脂肪物質を分解するために必要な酵素ヘキソアミニダーゼＡ（ｈｅｘＡ）の欠損による。この酵素が存在しないと、その物質が蓄積し、神経細胞の破壊が生じる。ｈｅｘ　Ａ酵素欠乏の他の形態は、さらに遅い年齢で起こり、ｈｅｘ　Ａ欠乏の若年性慢性および成人発症形態と称される。症状は、典型的なテイ－サックス病を特徴付ける症状と同様である。さらに、酵素欠乏の成人発症形態もある。現在では、疾患／欠乏のための療法または治療は存在せず、疾患に関して胎児を子宮内診断する予防的手段しか存在しない。したがって、本願明細書に開示されている化合物および組成物は、細胞の破壊を改善または予防する際に有用である。

【００８８】

ニーマン－ピック病は、３つのカテゴリーに該当する：急性乳児形態、Ｂ型は、一般的でなく、慢性の非神経性形態であり、Ｃ型は、疾患の生化学的および遺伝的に明瞭な形態である。正常な個体では、細胞コレステロールは、処理のためにリソソームに移入され、その後、放出される。ニーマン－ピック病を伴う被験者から採取された細胞は、リソソームからのコレステロールの放出が不完全であることが判明している。このことにより、リソソーム内部でのコレステロールの過剰な堆積が生じ、プロセッシングエラーがもたらされる。ＮＰＣ１は、他のタンパク質においてと同様に既知のステロールセンシング領域を有することが発見されており、このことは、これが、コレステロール輸送を調節する際に役割を果たしていることを示唆している。ニーマン－ピックのＡ型およびＣ型に関して、有効な治療は同定されていない。Ｃ型では、患者は、低コレステロールに従うように勧められる。したがって、本願明細書に開示されている化合物および組成物は、細胞の分解を改善または予防する際に有用である。

【００８９】

ゴーシェ病は、遺伝子突然変異により誘発される遺伝性疾患である。通常は、この遺伝子は、脂肪であるグルコセレブロシドを分解するために体が必要とするグルコセレブロシダーゼと称される酵素の要因である。ゴーシェ病を伴う患者は、体がこの酵素を正確に産生することができず、脂肪は、分解されえない。テイ－サックス病と同様に、ゴーシェ病は、東欧出身のユダヤ人の子孫（アシュケナージ）にかなり多いが、どのような人種集団からの個人も、冒されうる。アシュケナージユダヤ人集団のうちで、ゴーシェ病は、最も一般的な遺伝疾患であり、ほぼ４５０人に１人の発生率である。一般的な集団では、ゴーシェ病は、ほぼ１０００００人に１人を冒す。

【００９０】

１９９１年に、ゴーシェ病のための第１の有効な治療として、酵素代替療法が利用できるようになった。この治療は、静脈内投与されるグルコセレブロシダーゼ酵素の修飾形態からなる。本願明細書に開示されている組成物および化合物を単独で、またはさらに好ましくはグリコセレブロシダーゼ投与と組み合わせて使用して、苦しんでいる被験者の疾患を治療することができると考えられる。

【００９１】

ムコ多糖症Ｉ型としても知られているハーラー症候群は、重複疾患群である。これらの遺伝子疾患は一般に、線維芽細胞中でのムコ多糖類の細胞蓄積を伴う。これらの疾患は遺

伝的に識別することができる。線維芽細胞および骨髄移植は、役立たないようなので、疾患の重度および進行を改善する際に有用な化合物および組成物が必要である。本願明細書に開示されている化合物および組成物を被験者に投与して、疾患の進行および／または重度を改善することができる。

【００９２】

クラッベ病（グロボイド細胞性ロイコジストロフィーとしても知られている）は、ミエリンの主な脂質成分を異化するリソソーム酵素であるガラクトシルセラミダーゼ（またはガラクトセレブロシダーゼ）欠損に由来する常染色体劣勢状態である。フランスでの発生率は、推定１：１５００００誕生数である。この疾患は、中枢および末梢神経系の脱髄化をもたらす。発症は通常、生後１年目の間に起こり、状態は迅速に進行するが、さらに変動的な進行速度を伴う若年性、青年期または成人発症形態も報告されている。酵素アッセイから、診断は確定される（ガラクトシルセラミダーゼ欠損）。いくつかの天然動物モデルが存在する（マウス、イヌ、サル）。クラッベ病では、すべての白質ジストロフィーと同様に、治癒または有効な治療は知られていない。本発明の一実施形態は、クラッベ病および他の白質ジストロフィーを治療または改善するために、本願明細書に開示の組成物および化合物を使用することである。

【００９３】

白質ジストロフィーは、脳、脊髄および末梢神経を冒す遺伝的に決定される進行性疾患の群である。これらには、アドレノロイコシズトロフィー（ＡＬＤ）、副腎脊髄神経障害（ＡＭＮ）、エカルディ－ゴウチエ（Ｇｏｕｔｉｅｒｓ）症候群、アレキサンダー病、ＣＡＣＨ（即ち、中枢神経系ミエリン形成減少を伴う小児運動失調または消退白質病）、ＣＡＤＡＳＩＬ（即ち、皮質下梗塞および白質脳症を伴う脳常染色体優勢動脈症）、カナバン病（海綿状変性）、脳腱黄色腫症（ＣＴＸ）、クラッベ病（前記で検討）、異染性白質ジストロフィー（ＭＬＤ）、新生児アドレノロイコジストロフィー、卵巣白質ジストロフィー（ｏｖａｒｉｏｌｅｕｋｏｄｙｓｔｒｏｐｈｙ）症候群、ペリツェウス－メルツバッヘル病（Ｘ連鎖痙性対麻痺）、レフサム病、ファン・デル・クナップ（Ｋｎａａｐ）症候群（皮質下シストを伴う血管化（ｖａｃｕｌａｔｉｎｇ）白質ジストロフィー）およびツェルウェガー症候群が含まれる。いずれの疾患も、有効な治療は勿論、治癒を有さない。したがって、本願明細書に開示されている組成物および化合物を使用することなどにより、これらの疾患の症状を治療または改善する手段が必要である。

【００９４】

３．３．異常な有髄化を伴う神経障害

患者に脱髄化をもたらす様々な慢性免疫多発性神経障害が存在する。この状態を発症する年齢は、状態によって変動する。これらの疾患のための標準的な治療は存在し、本願明細書に開示されている組成物および化合物と組み合わせることができる。もしくは、本願明細書に開示されている組成物および化合物を単独で使用することもできる。既存の標準的な治療には、次が含まれる：

【００９５】

【表２】

表２

神経障害	臨床形態	治療
慢性免疫脱髄化多発性硬化症 (CIDP)	1～80歳で発症。衰弱、感覚消失および神経肥大により特徴付けられる。	プレドニゾン、シクロスポリンAまたはメトトレキセート、HIG、血漿交換でのT細胞免疫抑制
多病巣性CIDP	28から58歳で発症、非対称性衰弱、徐々に進行するか、再発性－軽減性である経過を伴う感覚喪失により特徴付けられる。	プレドニゾンヒト免疫グロブリン (HIG) でのT細胞免疫抑制
多病巣性運動神経障害 (MMN)	25から70歳の範囲で発症、男性は女性よりも2倍発症。形態には、1から30年間にわたって進行性の衰弱、筋萎縮、線維束れん縮および痙攣が含まれる。	HIG、血漿交換、シクロホスファミド、リツキサンでのB細胞免疫抑制
ミエリン-関連糖タンパク質 (MAG) に結合するIgMを伴う神経障害	50歳以上で通常は発症し、すべて徐々に進行する感覚喪失 (100%)、衰弱、歩行障害、振戦を特徴とする。	血漿交換、シクロホスファミド、リツキサン、α-インターフェロン、クラドリビンまたはフルダラビン、プレドニゾンでのB細胞免疫抑制
GALOP症候群 (歩行障害、自己抗体、老年、発症、多発性神経障害)	多発性神経障害に伴う歩行障害	HIG、血漿交換、シクロホスファミド
クロウ-深瀬症候群およびタカツキ病としても知られているPOEMS症候群 (多発性神経障害、臓器巨大症、内分泌障害、Mタンパク質および皮膚変化)	衰弱、感覚喪失、腱反射の低下または欠損、皮膚障害または他の形態を伴って27から80歳で発症する。	骨硬化病変を放射線で治療する。広範囲病変は化学療法で治療する (メルファランおよびプレドニゾン)。

【００９６】

３．４．薬物および放射線誘発脱髄化

一定の薬物および放射線は、患者に脱髄化を誘発しうる。脱髄化の原因である薬物は、これらに限られないが、クロロキン、ＦＫ５０６、ペルヘキシリン、プロカインアミドおよびジメルジンが含まれる。

【００９７】

放射線も、脱髄化を誘発しうる。放射線による中枢神経系（ＣＮＳ）毒性は、（１）血管構造に対するダメージ、（２）乏突起神経膠細胞－２星状膠細胞前駆体および成熟乏突起神経膠細胞の欠失、（３）海馬、小脳および皮質での神経幹細胞集団の欠失およびサイトカイン発現の全身性変更により誘発されると考えられる。大抵の放射線ダメージは、特定のがんを治療する際に行われる放射線療法から生じる。概観に関しては、Ｂｅｌｋａら、２００１　Ｂｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ　８５：１２３３－９参照のこと。しかしながら、放射線曝露は、宇宙飛行士に関する（Ｈｏｐｅｗｅｌｌ、１９９４、Ａｄｖ．Ｓｐａｃｅ　Ｒｅｓ．１４：４３３－４２）、さらに、放射性物質に曝露される事象での問題点でもある。

【００９８】

薬物を与えられたか、事故で、または意図的に放射線に曝露された患者は、本願明細書に開示されている化合物または組成物のいずれかを投与されると、脱髄化を予防するか、再有髄化を促進する利点を受けうる。

【００９９】

３．５．脱髄化を伴う遺伝性状態

脱髄化をもたらすその他の遺伝性症候群／疾患には、コケーン症候群、先天性ミエリン形成減少、ファーバー病、異染色性脳白質ジストロフィー、ペリツェウス－メルツバッヘル病、レフサム病、プリオン関連状態およびサラ病が含まれる。

【０１００】

コケーン症候群（ＣＳ）は、珍しい遺伝性疾患であり、その疾患のヒトは、日光に過敏で、低い身長を有し、早発性老化の出現を有する。コケーン症候群の典型的な形態（Ｉ型）では、症状は進行性で、通常、１年後に判明する。コケーン症候群の早期発症または先天性形態（ＩＩ型）は、誕生時に判明する。興味深いことに、他のＤＮＡ修復疾患とは異なり、コケーン症候群は、がんに結びつかない。ＣＳは、体および脳の重大な成長不良ならびに進行性悪液質、網膜、蝸牛および神経変性の両方と共に、がんの増加を伴わずに白質ジストロフィーおよび脱髄神経障害を誘発する多重系疾患である。ＵＶ（例えば、日光）に曝露されると、コケーン症候群を伴う患者は、転写カップリング修復をもはや行うことができない。コケーン症候群で欠失している２個の遺伝子、ＣＳＡおよびＣＳＢは、これまでに同定されている。ＣＳＡ遺伝子は、染色体５に位置している。いずれの遺伝子も、転写機構の成分と、さらにＤＮＡ修復タンパク質と相互作用するタンパク質をコードする。

【０１０１】

今日までに、これらの疾患を伴う患者のための療法も、有効な治療も同定されていない。したがって、本発明の一態様は、本願明細書に開示されている化合物および組成物でのこの疾患の治療である。

【０１０２】

先天性ミエリン形成減少は、先天性脱髄神経障害、先天性ミエリン形成減少多発性神経障害、先天性ミエリン形成減少（オニオンバルブ）多発性神経障害、先天性ミエリン形成減少神経障害、ミエリン形成減少誘発先天性神経障害、ミエリン形成減少神経障害およびＣＨＮを含む複数の名称を有する。遺伝性末梢神経障害は、ヒトの大抵の一般的な遺伝性疾患のうちでも、複雑で、臨床的および遺伝的に異質な疾患群であり、これらは、末梢神経の進行性悪化をもたらす。先天性ミエリン形成減少は、疾患群の１つである。この群には、圧迫性麻痺に対する不安定性を伴う遺伝性神経障害、シャルコー－マリー－ツース病、デジェリーヌ－ソッタ病および先天性ミエリン形成減少神経障害が含まれる。これらの疾患のいずれでも、治癒または有効な治療法は知られていない。

【０１０３】

ファーバー病は、ファーバー脂肪肉芽腫症、セラミダーゼ欠乏症、酸性セラミダーゼ欠乏症、ＡＣ欠乏症、Ｎ－ラウリルスフィンゴシンデアシラーゼ欠乏症およびＮ－アシルスフィンゴシンアミドヒドロラーゼを含む複数の名称を有する。一定の名称からも明らかなように、この疾患は、酸性セラミダーゼ（Ｎ－アシルスフィンゴシンアミドヒドロラーゼ、ＡＳＡＨとしても知られている）の欠損により生じる。この酵素の欠損は、ニューロンおよびグリア細胞中での非スルホン化酸性ムコ多糖類の蓄積をもたらす。この疾患を伴う患者は通常、２歳前に死亡する。

【０１０４】

異染色性脳白質ジストロフィー（ＭＬＤ）は、酵素のアリールスルファターゼＡの欠損により誘発される遺伝疾患である。これは、ミエリン鞘の成長に影響を及ぼす白質ジストロフィーと称される遺伝疾患の群のなかの１種である。ＭＬＤの形態は３種ある：晩期乳児期、若年期および成人。最も一般的である晩期乳児期形態では、症状の発症は、６カ月から２年の間に始まる。乳児は、通常、誕生時には正常であるが、場合によっては、予め得ている能力を喪失している。症状には、低血圧（低い筋緊張）、言語異常、精神的能力

の喪失、盲目、硬直（即ち、制御できない筋肉の硬さ）、痙攣、嚥下障害、麻痺および痴呆が含まれる。若年形態の症状は、４から１４歳で始まり、学校成績の障害、精神的な悪化、運動失調、発作および痴呆が含まれる。青年形態では、１６歳以降に始まる症状には、集中障害、うつ病、精神医学的障害、運動失調、振戦および痴呆が含まれうる。発作は、成人形態で起こることがあるが、他の形態においてよりも一般的ではない。３つの形態すべてで、精神的悪化が通常は、最初の徴候である。

【０１０５】

ペリツェウス－メルツバッヘル病（出産期ズダン好性白質ジストロフィーとしても知られている）は、タンパク脂質の異常をもたらすＸ連鎖遺伝障害である。この異常により、１歳前での乳児の死亡が生じる。この疾患のための治療または治癒は知られていない。

【０１０６】

レフサム病（フィタン酸オキシダーゼ欠乏症、遺伝性多発神経炎性失調または遺伝性運動および感覚神経障害ＩＶ、ＨＭＳＮ、ＩＶとも称される）は、フィタノイル－ＣｏＡヒドロキシラーゼ（ＰＡＨＸまたはＰＨＹＨ）をコードする遺伝子の突然変異により誘発される。主な臨床形態は、色素性網膜炎、慢性多発性神経障害および小脳徴候である。フィタン酸、異常な分枝鎖脂肪酸（３，７，１１，１５－テトラメチル－ヘキサデカン酸）が、この疾患を伴う患者の組織および体液に蓄積し、ＰＡＨＸの欠損により代謝できない。月に１回または２回行われる血漿交換により有効に、体からこの酸が除去され、フィタン酸摂取を限定する食事制限から自由になる。

【０１０７】

プリオン関連状態には、ゲルストマン－ストラウスラー病（ＧＳＤ）、クロイツフェルト－ヤコブ病（ＣＪＤ）、家族性致命的不眠症が含まれ、プリオンタンパク質の異常なアイソホームがこれらの疾患、さらに、クールーおよびスクレピー（ヒツジで発見された疾患）での感染性作用因子（ｉｎｆｅｃｔｉｏｕｓ　ａｇｅｎｔ）として作用しうる。プリオンとの用語は、「タンパク質感染性作用因子」に由来する（Ｐｒｕｓｉｎｅｒ、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２１６：１３６－４４、１９８２）。不溶性筋原繊維に重合するアミロイド原性ペプチドをもたらすプリオン関連タンパク質（ＰＲＰ）のタンパク質分解が存在する。

【０１０８】

サラ病およびシアルリアス（ｓｉａｌｕｒｉａｓ）の他のタイプは、シアル酸貯蔵の問題を伴う疾患である。これらは、重度の乳児形態（即ち、ＩＳＳＤ）またはフィンランドで流行している徐々に進行する成人形態（即ち、サラ病）として提示されうる常染色体性劣性神経変性である。主な症状は、低血圧、小脳性運動失調および精神的遅延である。一時的または改善治療のために、これらの状態および疾患も考えられる。

【０１０９】

３．６．他の脱髄状態

脱髄化をもたらす他の状態には、感染後脳炎（急性散在性脳脊髄炎、ＡＤＥＭとしても知られている）、髄膜炎および脊髄損傷が含まれる。本願明細書に開示されている組成物および化合物は、これら他の脱髄化状態を治療する際に使用することも考えられる。

【０１１０】

４．再有髄化剤

本発明では、再有髄化剤を、α４インテグリンに特異的に結合する薬剤から選択することができる。α４インテグリンに結合し、それを阻害する能力を有する様々なタイプの薬剤が、再有髄化剤であってよく、したがって、本発明を実施する際に使用することができる。このような多くのα４インテグリンアンタゴニストは同定されており、特徴付けられており、具体的な薬剤を下記に記載する。これらのα４インテグリンアンタゴニストを、再有髄化活性に関してスクリーニングすることができる。特に、これらの薬剤には、小化合物およびポリペプチド（例えば、免疫グロブリン）の両方が含まれうる。本願明細書に開示されている教示によれば、当技術分野の専門家であれば、脱髄化を阻害し、および／または再有髄化を促進し、および／または麻痺を低減するために、具体的に記載された薬剤を模倣するか、同様である他の、α４含有インテグリン二量体を阻害しうる薬剤を同定

することができるであろう。本発明は、このような薬剤を長期投与することを含むものとする。薬剤の組合せも含まれると考えられるので、小化合物以外の薬剤の検討も提供する。

【０１１１】

４．１．化合物

様々な化合物が、ＶＬＡ－４およびＶＣＡＭ－１結合を妨害する薬剤と同定されている。有効量で患者に投与されると、これらの化合物のうちの数種は、脱髄化を阻害し、および／または再有髄化を促進し、および／または麻痺を低減する。本発明による化合物には、下記の４．１．１．章に記載されている式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＩ、ＩＩＡおよびＩＩＢの範囲内の化合物が含まれる。

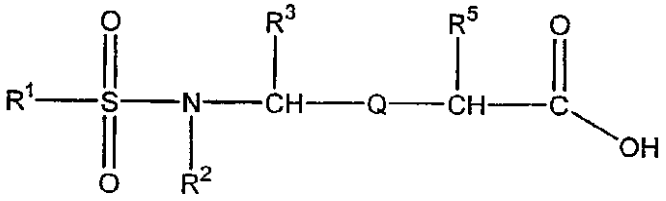
【０１１２】

４．１．１．式Ｉおよび式ＩＩの化合物

一態様では、再有髄化剤として利用することができる化合物は、下記の式Ｉにより定義される化合物である。これらの化合物は、約１５μＭ以下のIC_{50}で表されるようなＶＬＡ－４に対する結合親和性を有し（下記の実施例Ａに記載のように測定）、再有髄化剤でありかつ薬学的に許容できるその塩として作用する：

【０１１３】

【化２８】



Ⅰ

【０１１４】

［上式中、

R^1は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^2は、水素、アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールからなる群から選択され、R^1およびR^2は、R^2に結合している窒素原子およびR^1に結合しているSO_2基と共に複素環または置換複素環基を形成することができ；

R^3は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、R^2がR^1と共に複素環基を形成しない場合、R^2およびR^3はR^2に結合している窒素原子およびR^3が結合している炭素原子と共に複素環または置換複素環基を形成することができ；

R^5は、－（CH_2）$_x$－Ａｒ－$R^{5'}$であり、ここで、$R^{5'}$は、－Ｏ－Ｚ－$NR^8R^{8'}$および－Ｏ－Ｚ－$R^{8''}$からなる群から選択され、ここで、R^8および$R^{8'}$は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環からなる群から選択され、ここで、R^8および$R^{8'}$は結合して、複素環または置換複素環を形成し、$R^{8''}$は、複素環および置換複素環からなる群から選択され、Ｚは、－Ｃ（Ｏ）－および－SO_2－からなる群から選択され；

Ａｒは、アリール、ヘテロアリール、置換アリールまたは置換ヘテロアリールであり；

ｘは、１から４の整数であり；

Ｑは、－Ｃ（Ｘ）NR^7であり、ここで、R^7は、水素およびアルキルからなる群から選

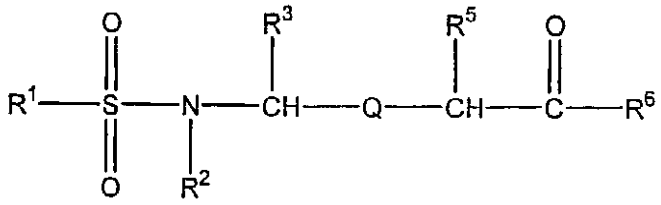
択され；Ｘは、酸素およびイオウからなる群から選択される］。

【０１１５】

他の実施形態では、化合物は、ｉｎ　ｖｉｖｏで変化（例えば、加水分解、代謝など）して、前記式Ｉの化合物になるプロドラッグとして提供することもできる。このような実施形態の好ましい一例では、式Ｉの化合物のカルボン酸基は、ｉｎ　ｖｉｖｏで変化してカルボン酸基（その塩を含む）になる基に修飾される。特に好ましい実施形態では、このようなプロドラッグは、式ＩＡの化合物でありかつ薬学的に許容できるその塩により表される：

【０１１６】

【化２９】



ＩＡ

【０１１７】

［上式中、

R^1は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^2は、水素、アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールからなる群から選択され、R^1およびR^2は、R^2に結合している窒素原子およびR^1に結合しているSO_2基と共に複素環または置換複素環基を形成することができ；

R^3は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、R^2がR^1と共に複素環基を形成しない場合、R^2およびR^3はR^2に結合している窒素原子およびR^3に結合している炭素原子と共に複素環または置換複素環基を形成することができ；

R^5は、－$(CH_2)_x$－Ａｒ－$R^{5'}$であり、ここで、$R^{5'}$は、－Ｏ－Ｚ－$NR^8R^{8'}$および－Ｏ－Ｚ－$R^{8''}$からなる群から選択され、ここで、R^8および$R^{8'}$は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環からなる群から選択され、ここで、R^8および$R^{8'}$は結合して、複素環または置換複素環を形成し、$R^{8''}$は、複素環および置換複素環からなる群から選択され、Ｚは、－Ｃ（Ｏ）－および－SO_2－からなる群から選択され；

Ａｒは、アリール、ヘテロアリール、置換アリールまたは置換ヘテロアリールであり；

ｘは、１から４の整数であり；

R^6は、２，４－ジオキソ－テトラヒドロフラン－３－イル（３，４－エノール）、アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、－Ｏ－（Ｎ－スクシンイミジル）、－ＮＨ－アダマンチル、－Ｏ－コレスト－５－エン－３－β－イル、－ＮＨＯＹ（ここで、Ｙは、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールである）、－ＮＨ$(CH_2)_p$ＣＯＯＹ（ここで、ｐは、１から８の整数であり、Ｙは、前記と同様に定義される）、－$OCH_2NR^9R^{10}$（ここで、R^9は－Ｃ（Ｏ）－アリールおよび－Ｃ（Ｏ）－置換アリールからなる群から選択され、R^{10}は、水素からなる群から選択される）および－CH_2COOR^{11}（ここで、R^{11}は、アルキルである）および－$NHSO_2Z'$（ここで、Ｚ’は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、

複素環および置換複素環である）からなる群から選択され；
Ｑは、－Ｃ（Ｘ）ＮＲ[7]であり、ここで、Ｒ[7]は、水素およびアルキルからなる群から選択され；Ｘは、酸素およびイオウからなる群から選択され、
前記化合物は、
（Ａ）Ｒ[1]およびＲ[2]が、Ｒ[1]に懸垂しているＳＯ$_2$基およびＲ[2]に懸垂している窒素と共に、サッカリン－２－イル基を形成しており、Ｒ[3]が－ＣＨ$_3$であり、Ｒ[5]がｐ－［（ＣＨ$_3$）$_2$ＮＣ（Ｏ）Ｏ－］ベンジルであり、Ｑが－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－である場合、Ｒ[6]は－ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$ではなく；
（Ｂ）Ｒ[1]がｐ－メチルフェニルであり、Ｒ[2]およびＲ[3]が、Ｒ[2]に懸垂している窒素原子およびＲ[3]に懸垂している炭素原子と共にＤ－プロリンに由来するピロリジニル環を形成し；Ｒ[5]がＤ－フェニルアラニンに由来するｐ－［（４－メチルピペラジン－１－イル）ＮＣ（Ｏ）Ｏ－］ベンジルであり、Ｑが－Ｃ（Ｏ）ＮＨである場合、Ｒ[6]は、－ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$ではなく；
（Ｃ）Ｒ[1]がピリミジン－２－イルであり、Ｒ[2]およびＲ[3]が、Ｒ[2]に結合している窒素原子およびＲ[3]に結合している炭素原子と共にピロリジニル環を形成し、Ｒ[5]がｐ－［（ＣＨ$_3$）$_2$ＮＣ（Ｏ）Ｏ－］ベンジルであり、Ｑが－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－である場合、Ｒ[6]は、－ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$ではなく；
（Ｄ）Ｒ[1]がｐ－メチルフェニルであり、Ｒ[2]およびＲ[3]が、Ｒ[2]に懸垂している窒素原子およびＲ[3]に懸垂している炭素原子と共に（２Ｓ）－ピペラジン－２－カルボニル環を形成しており；Ｒ[5]がｐ－［（ＣＨ$_3$）$_2$ＮＣ（Ｏ）Ｏ－］ベンジルであり、Ｑが－Ｃ（Ｏ）ＮＨである場合、Ｒ[6]は、－ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$ではない。

【０１１８】
前記式ＩおよびＩＡの化合物およびこれらの化合物を調製するための手順および反応条件に関するさらなる記載は、参照によりそのまま本願明細書に援用される米国特許出願第０９／１２６９５８号（１９９８年７月３１日提出、米国特許第６４８９３００号として発行）に記載されている。

【０１１９】
好ましくは、前記式ＩおよびＩＡの化合物中、Ｒ[1]は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される。さらに好ましくは、Ｒ[1]は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される。

【０１２０】
好ましくは、前記式ＩおよびＩＡの化合物中、Ｒ[1]は、フェニル、４－メチルフェニル、４－ｔ－ブチルフェニル、２，４，６－トリメチルフェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、４－フルオロフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、３，４－ジフルオロフェニル、３，５－ジフルオロフェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル、４－クロロフェニル、３，４－ジクロロフェニル、３，５－ジクロロフェニル、３－クロロ－４－フルオロフェニル、４－ブロモフェニル、２－メトキシフェニル、３－メトキシフェニル、４－メトキシフェニル、３，４－ジメトキシフェニル、４－ｔ－ブトキシフェニル、４－（３’－ジメチルアミノ－ｎ－プロポキシ）－フェニル、２－カルボキシフェニル、２－（メトキシカルボニル）フェニル、４－（Ｈ$_2$ＮＣ（Ｏ）－）フェニル、４－（Ｈ$_2$ＮＣ（Ｓ）－）フェニル、４－シアノフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、４－トリフルオロメトキシフェニル、３，５－ジ－（トリフルオロメチル）フェニル、４－ニトロフェニル、４－アミノフェニル、４－（ＣＨ$_3$Ｃ（Ｏ）ＮＨ－）フェニル、４－（ＰｈＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－）フェニル、４－アミジノフェニル、４－メチルアミジノフェニル、４－（ＣＨ$_3$ＳＣ（＝ＮＨ）－）フェニル、４－クロロ－３－（Ｈ$_2$ＮＳ（Ｏ）$_2$－）フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリミジン－２－イル、キノリン－８－イル、２－（トリフルオロアセチル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル、モルホリン－４－イル、２－チエニル、５－クロロ－２－チエニル、２，５－ジクロロ－４－チエニル、１－Ｎ－メチ

ルイミダゾール－４－イル、１－Ｎ－メチルピラゾール－３－イル、１－Ｎ－メチルピラゾール－４－イル、１－Ｎ－ブチルピラゾール－４－イル、１－Ｎ－メチル－３－メチル－５－クロロピラゾール－４－イル、１－Ｎ－メチル－５－メチル－３－クロロピラゾール－４－イル、２－チアゾリルおよび５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イルからなる群から選択される。

【０１２１】

好ましくは、前記式ＩおよびＩＡの化合物中、R^2は、メチル、ベンジル、－（CH_2）$_2$－２－チエニルおよび－（CH_2）$_2$－φからなる群から選択される。

【０１２２】

好ましい一実施形態では、前記式ＩおよびＩＡの化合物中、R^2およびR^3は、R^2置換基に結合している窒素原子およびR^3置換基に結合している炭素と共に、環中に窒素、酸素およびイオウからなる群から選択される１から２個の複素原子を有する４から６個の環原子からなる複素環基または置換複素環基を形成し、この際、この環は、フルオロ、メチル、ヒドロキシ、オキソ（＝Ｏ）、アミノ、フェニル、チオフェニル、チオベンジル、（チオモルホリン－４－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、$CH_3S(O)_2$－および$CH_3S(O)_2O$－からなる群から選択される１から２個の置換基で置換されていてもよいか、フェニルまたはシクロアルキル環などの他の環と縮合して、環中に窒素、酸素およびイオウからなる群から選択される１から２個の複素原子を有する１０から１４個の環原子からなる縮合環複素環をもたらしてもよい。このような複素環式環には、アゼチジニル（例えば、Ｌ－アゼチジニル）、チアゾリジニル（例えば、Ｌ－チアゾリジニル）、ピペリジニル（例えば、Ｌ－ピペリジニル）、ピペラジニル（例えば、Ｌ－ピペラジニル）、ジヒドロインドリル（例えば、Ｌ－２，３－ジヒドロインドール－２－イル）、テトラヒドロキノリニル（例えば、Ｌ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－２－イル）、チオモルホリニル（例えば、Ｌ－チオモルホリン－３－イル）、ピロリジニル（例えば、Ｌ－ピロリジニル）、置換ピロリジニル、例えば、４－ヒドロキシピロリジニル（例えば、４－α－（またはβ－）ヒドロキシ－Ｌ－ピロリジニル）、４－オキソピロリジニル（例えば、４－オキソ－Ｌ－ピロリジニル）、４－フルオロピロリジニル（例えば、４－α－（またはβ－）フルオロ－Ｌ－ピロリジニル）、４，４－ジフルオロピロリジニル（例えば、４，４－ジフルオロ－Ｌ－ピロリジニル）、４－（チオモルホリン－４－イルＣ（Ｏ）Ｏ－）ピロリジニル（例えば、４－α－（β－）－（チオモルホリン－４－イルＣ（Ｏ）Ｏ－Ｌ－ピロリジニル、４－（$CH_3S(O)_2O$－）ピロリジニル（例えば、４－α－（またはβ－）（$CH_3S(O)_2O$－）－Ｌ－ピロリジニル、３－フェニルピロリジニル（例えば、３－α－（またはβ－）フェニル－Ｌ－ピロリジニル）、３－チオフェニルピロリジニル（例えば３－α－（またはβ－）－チオフェニル－Ｌ－ピロリジニル）、４－アミノピロリジニル（例えば、４－α－（またはβ－）アミノ－Ｌ－ピロリジニル）、３－メトキシピロリジニル（例えば、３－α－（またはβ－）メトキシ－Ｌ－ピロリジニル）、４，４－ジメチルピロリジニル、置換ピペラジニル、例えば、４－Ｎ－Ｃｂｚ－ピペラジニルおよび４－（$CH_3S(O)_2$－）ピペラジニル、置換チアゾリジニル、例えば、５，５－ジメチルチアゾリンジン－４－イル、１，１－ジオキソ－チアゾリジニル（例えば、Ｌ－１，１－ジオキソ－チアゾリジン－２－イル）、置換１，１－ジオキソ－チアゾリジニル、例えば、Ｌ－１，１－ジオキソ－５，５－ジメチルチアゾリジン－２－イル、１，１－ジオキソチオモルホリニル（例えば、Ｌ－１，１－ジオキソ－チオモルホリン－３－イル）などが含まれる。

【０１２３】

前記式ＩおよびＩＡの化合物中、Ｑは好ましくは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－または－Ｃ（Ｓ）ＮＨ－である。

【０１２４】

前記式ＩおよびＩＡの化合物中、Ａｒは好ましくは、アリールまたは置換アリールであり、さらに好ましくは、フェニルまたは置換フェニルである。好ましくは、ｘは、１である。

【０１２５】
前記式ＩおよびＩＡの化合物中、R^5は好ましくは、次の群での置換により生じるありうるすべての異性体から選択される：
３－［（CH_3）$_2$ＮＣ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（CH_3）$_2$ＮＣ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（ピペリジン－１’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（ピペリジン－４’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（１’－メチルピペリジン－４’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（４’－ヒドロキシピペリジン－１’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（４’－ホルミルオキシピペリジン－１’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（４’－エトキシカルボニルピペリジン－１’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（４’－カルボキシルピペリジン－１’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（３’－ヒドロキシメチルピペリジン－１’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（４’－ヒドロキシメチルピペリジン－１’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（４’－フェニル－１’－Ｂｏｃ－ピペリジン－４’－イル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（４’－ピペリドン－１’－イルエチレンケタール）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（ピペラジン－４’－イル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（１’－Ｂｏｃ－ピペラジン－４’－イル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（４’－メチルピペラジン－１’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（４’－メチルホモピペラジン－１’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（４’－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（４’－フェニルピペラジン－１’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（４’－（ピリジン－２－イル）ピペラジン－１’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（４’－（４－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（４’－（ピリミジン－２－イル）ピペラジン－１’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（４’－アセチルピペラジン－１’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（４’－（フェニルＣ（Ｏ）－）ピペラジン－１’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（４’－（ピリジン－４－イルＣ（Ｏ）－）ピペラジン－１’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（４’－（フェニルＮＨＣ（Ｏ）－）ピペラジン－１’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（４’－（フェニルＮＨＣ（Ｓ）－）ピペラジン－１’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（４’－メタンスルホニルピペラジン－１’－イル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－）ベンジル、
４－［（４’－トリフルオロメタンスルホニルピペラジン－１’－イル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－）ベンジル、
４－［（モルホリン－４’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
３－ニトロ－４－［（モルホリン－４’－イル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（チオモルホリン－４’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（チオモルホリン－４’－イルスルホン）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル（別の命名：４－［（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル）、
４－［（ピロリジン－１’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（２’－メチルピロリジン－１’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、

４－［（２’－（メトキシカルボニル）ピロリジン－１’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－（２’－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（２’－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）（CH_3）ＮＣ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（２’－（Ｎ－メチル－Ｎ－トルエン－４－スルホニルアミノ）エチル）（CH_3）Ｎ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（２’－（モルホリン－４’－イル）エチル）（CH_3）ＮＣ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（２’－（ヒドロキシ）エチル）（CH_3）ＮＣ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［ビス（２’－（ヒドロキシ）エチル）ＮＣ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（２’－（ホルミルオキシ）エチル）（CH_3）ＮＣ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［（CH_3OC（Ｏ）CH_2）ＨＮＣ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
４－［２’－（フェニルＮＨＣ（Ｏ）Ｏ－）エチル－］ＨＮＣ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
３－クロロ－４－［（CH_3）$_2$ＮＣ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
３－クロロ－４－［（４’－メチルピペラジン－１’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
３－クロロ－４－［（４’－（ピリジン－２－イル）ピペラジン－１’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、
３－クロロ－４－［（チオモルホリン－４’－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル、および
３－フルオロ－４－［（CH_3）$_2$ＮＣ（Ｏ）Ｏ－］ベンジル。

【０１２６】

式ＩＡの化合物中、R^6は好ましくは、２，４－ジオキソ－テトラヒドロフラン－３－イル（３，４－エノール）、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、シクロペントキシ、シクロプロピルメトキシ、ネオペントキシ、２－α－イソプロピル－４－β－メチルシクロヘキソキシ、２－β－イソプロピル－４－β－メチルシクロヘキソキシ、２－メトキシフェノキシ、２－（モルホリン－４－イル）エトキシ、－Ｏ（CH_2CH_2O）$_2CH_3$、２－（フェノキシ）エトキシ、－OCH_2Ｃ（CH_3）$_2$ＮＨＢｏｃ、－NH_2、ベンジルオキシ、－ＮＨCH_2ＣＯＯＨ、－ＮＨCH_2CH_2ＣＯＯＨ、－ＮＨ－アダマンチル、－ＮＨSO_2－ｐ－CH_3－φ、－ＮＨCH_2CH_2ＣＯＯCH_2CH_3、－ＮＨＯＹ’（ここで、Ｙ’は水素、メチル、イソ－プロピルまたはベンジル、Ｏ－（Ｎ－スクシンイミジル）、－Ｏ－コレスト－５－エン－３－β－イル、－OCH_2－ＯＣ（Ｏ）Ｃ（CH_3）$_3$、－Ｏ（CH_2）$_2$ＮＨＣ（Ｏ）Ｗ（ここで、ｚは１または２であり、Ｗはピリジ－３－イル、Ｎ－メチルピリジルおよびＮ－メチル－１，４－ジヒドロ－ピリジ－３－イルからなる群から選択される）、－ＮＲ”Ｃ（Ｏ）－Ｒ’（ここで、Ｒ’はアリール、ヘテロアリールまたは複素環であり、Ｒ”は水素または－CH_2Ｃ（Ｏ）OCH_2CH_3である）である。

【０１２７】

さらに好ましくは、前記式ＩＡの化合物中、R^6は、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、シクロペントキシ、シクロプロピルメトキシ、ネオペントキシ、２－α－イソプロピル－４－β－メチルシクロヘキソキシ、２－β－イソプロピル－４－β－メチルシクロヘキソキシ、２－メトキシフェノキシ、２－（モルホリン－４－イル）エトキシ、－Ｏ（CH_2CH_2O）$_2CH_3$、２－（フェノキシ）エトキシ、－OCH_2Ｃ（CH_3）$_2$ＮＨＢｏｃおよびベンジルオキシからなる群から選択される。

【０１２８】

前記式ＩおよびＩＡの範囲内の好ましい化合物には、例えば、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｎ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンシクロペンチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｎ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンシクロペンチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（イソニペコトイルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（α－トルエンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－メチルイソニペコトイルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（α－トルエンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（１－ｔｅｒｔ－ブチルカルボニルオキシ－４－フェニルピペリジン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－［（１，１－ジオキソ）チアモルホリン－３－カルボニル］－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－［（１，１－ジオキソ）チアモルホリン－３－カルボニル］－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－イメチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミ

ルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノスルホニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノスルホニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－アミノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（α－トルエンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（ピペラジン－２－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（α－トルエンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンＮ－アダマンチルアミド、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニルグリシン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノスルホニルオキシ）フェニルアラニンメチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（ピペラジン－２－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－ベンジルオキシカルボニルピペラジン－２－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（イソニペコトイルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－［（１，１－ジオキソ）チアモルホリン－３－カルボニル］－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－［（１，１－ジオキソ）チアモルホリン－３－カルボニル］－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ－５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ

－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
２－（サッカリン－２－イル）プロピオノイル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ－５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｄ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－Ｎ－メチルアラニル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル
Ｎ－（４－ニトロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－［（１，１－ジオキソ）チアモルホリン－３－カルボニル］－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノスルホニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－Ｎ－メチルアラニル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（イソニペコトイルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ピロリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンネオペンチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンネオペンチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
２－（サッカリン－２－イル）プロピオノイル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
２－（サッカリン－２－イル）プロピオノイル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イル

カルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－Ｎ－メチルアラニル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－Ｎ－メチルアラニル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（ピリミジン－２－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－ニトロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－シアノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノスルホニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（１－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ピペラジン－１－イル

カルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－アセチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メタンスルホニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）－３－ニトロフェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（１－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－Ｎ－メチル－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）グリシニル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
３－［Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｎ－メチルアミノ］－１－［１－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル－２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルエチル］アゼチジン－２－オン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ－５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ－５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－

Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（ピリミジン－２－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
３－［Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｎ－メチルアミノ］－１－［１－カルボキシ－２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルエチル］アゼチジン－２－オン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（イソニペコトイルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ピロリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（２，５－ジクロロチオフェン－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－アセトアミドベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（ピリジン－２－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（２－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（２，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－アセトアミドベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－

Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－シアノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（３，３－ジメチル）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（３，３－ジメチル）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（１，４－ジオキサ－８－アザ－スピロ［４．５］デカン－８－イル）カルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（１，４－ジオキサ－８－アザ－スピロ［４．５］デカン－８－イル）カルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－アセチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－メタンスルホニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－フェニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
２－（サッカリン－２－イル）プロピオニル－Ｌ－４－（４’－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－メタンスルホニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－アミノ－２－メチルプロピル）エステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－アセチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－ヒドロキシピペリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（２’－（モルホリン－４’－イル）エチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（１，４－ジオキサ－８－アザ－スピロ［４．５］デカン－８－イル）カルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（２’－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－４－（４’－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）－Ｌ－フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（２’－ホルミルアキシエチル）－Ｎ－メチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（２’－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（メトキシカルボニルメチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－メトキシピペリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－メトキシピペリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－オキソプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（モルホリノ－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（モルホリノ－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（２－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（２，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル－チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－（３，３－ジメチル）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（２，５－ジクロロチオフェン－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ

，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－メトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－メトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１－オキソ－チオモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１－オキソ－チオモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（ピリジン－２－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（ピリジン－２－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（ピリジン－２－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（ピリジン－２－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（２－フルオロベルゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，５－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロ

リル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（２，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－クロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３－クロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（２－クロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，４－ジクロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，５－ジクロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３－クロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（３，４－ジクロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－メトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３－メトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（２－メトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，４－ジメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（２，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，４－ジクロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（３－クロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボ

ニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チオプロリル－Ｌ－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（２，５－ジクロロチオフェン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（８－キノリンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（８－キノリンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（８－キノリンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロプリルエステル、
Ｎ－（８－キノリンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－フェニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－（エトキシカルボニル）ピペリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（３－スルホンアミド－４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１－オキソチオモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（２，４－ジフルオロベンゼンフルホニル）－Ｌ－（１－オキソチオモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２，２－ジメチルプロピルエステル、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２，２－ジメチルプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンシクロプロピルメチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンメチルエステル、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４

－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンシクロプロピルメチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２－メトキシフェニルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｎ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｎ－プロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２，２－ジメチルプロピオニルオキシメチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（４’－（２’－アミノエチル）モルホリノ）カルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－［４－（カルボキシ）ピペリジン－１－イルカルボニルオキシ］フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ビス－（２－ヒドロキシエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－［３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イルカルボニルオキシ］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－トリフルオロメタンスルホニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－（Ｎ－フェニル尿素）ベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（２－トリフルオロアセチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（ピリジン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（ピリジン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロピル－Ｌ－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニン、

Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２’－ピリジル）－ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２’－ピリジル）－ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－ニトロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－アミノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－フェニルカルバミルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－フェニルカルバミルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－ｎ－ブチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ピリジン－４－イルカルボニル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－オキソプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－シアノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、

Ｎ－（４－アミノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－オキソプロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－［３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イルカルボニルオキシ］フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４，４－ジフルオロ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４，４－ジフルオロ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－（４－ベンゾイルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－シアノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－アミジノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンメチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－オキソプロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－ヒドロキシプロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－（４－ベンゾイルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－アミジノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンメチルエステル、
Ｎ－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－［Ｎ－メチル－Ｎ－（２－（Ｎ’－メチル－Ｎ’－トルエンスルホニル－アミノ）エチル）カルバミルオキシ］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－［Ｎ－（２－（Ｎ’－フェニルアミノカルボニルオキシ）エチル）カルバミルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－４－（ｔｒａｎｓ－ヒドロキシ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－４－（ｔｒａｎｓ－ヒドロキシ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－アミジノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
ピペラジン－１，４－ジカルボン酸ビス－｛４－［（２Ｓ）－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－（（４Ｒ）－５，５－ジメチル－３－（トルエン－４－スルホニル）チアゾリジン－４－カルボキサミド）エチル］フェニル｝エステル、
ピペラジン－１，４－ジカルボン酸ビス－｛４－［（２Ｓ）－２－カルボキシ－２－（（４Ｒ）－５，５－ジメチル－３－（トルエン－４－スルホニル）チアゾリジン－４－カ

ルボキサミド）エチル］フェニル｝エステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（ピラジン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（２－ヒドロキシメチルピロリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（２－ヒドロキシメチルピロリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（２－メトキシカルボニルピロリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
ピペラジン－１，４－ジカルボン酸ビス－｛４－［（２Ｓ）－２－イソプロポキシカルボニル－２－（（２Ｒ）－１－（トルエン－４－スルホニル）ピロリジン－２－カルボキサミド）エチル］フェニル｝エステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－ヒドロキシ）プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２－（２－メトキシエトキシ）エチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリミジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－フルオロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１－メタンスルホニルピラジン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－［２－（１，１－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－３，３－ジメチル－１，２－ベンゾイソチアゾール－２－イル）アセチル］－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－［２－（Ｎ－２，１０－カンファースルタミル）アセチル］－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－［２－（Ｎ－２，１０－カンファースルタミル）アセチル］－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－［２－（Ｎ－２，１０－カンファースルタミル）アセチル］－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－ブロモベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、

Ｎ－（４－ブロモベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－ヒドロキシ）プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリミジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニン、
ピペラジン－１，４－ジカルボン酸ビス－｛４－［（２Ｓ）－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－（（２Ｒ）－１－（トルエン－４－スルホニル）ピロリジン－２－カルボキサミド）エチル］フェニル｝エステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）チアゾリジニル－２－カルボニル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）チアゾリジニル－２－カルボニル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－オキソ）プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－オキソ）プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）チアゾリジニル－２－カルボニル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニン、
Ｎ－（４－ニトロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）チアゾリジニル－２－カルボニル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－ブロモベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（Ｎ－フェニルチオカルボニル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）チアゾリジニル－２－カルボニル－Ｌ－４－（４－メチルホモピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
ピペラジン－１，４－ジカルボン酸ビス－｛４－［（２Ｓ）－２－カルボキシル－２－（（２Ｒ）－１－（トルエン－４－スルホニル）ピロリジン－２－カルボキサミド）エチル］フェニル｝エステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－（メタンスルホニルオキシ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－アミノカルボニルベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－アミノカルボニルベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－アミジノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、

Ｎ－（４－ニトロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）チアゾリジニル－２－カルボニル－Ｌ－４－（４－メチルホモピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－．１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１－メタンスルホニルピラジン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－（メタンスルホニルオキシ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（メタンスルホニル）－Ｎ－ベンジルグリシニル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－ブロモベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、

Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（４－ヒドロキシ）プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２－フェノキシエチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（３－クロロ－１，５－ジメチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（５－トリフルオロメチル－２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
および薬学的に許容できるその塩、さらに、あるエステルがメチルエステル、エチルエステル、ｎ－プロピルエステル、イソプロピルエステル、ｎ－ブチルエステル、イソブチルエステル、ｓｅｃ－ブチルエステル、ｔｅｒｔ－ブチルエステルおよびネオペンチルエステルから選択される他のエステルに置換されている前記エステル化合物が含まれる。

【０１２９】

式Ｉ、ＩＡおよびＩＢの範囲内のさらに好ましい化合物には、例えば、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｎ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンシクロペンチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｎ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンシクロペンチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（イソニペコトイルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（α－トルエンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－メチルイソニペコトイルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（α－トルエンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（１－ｔｅｒｔ－ブチルカルボニルオキシ－４－フェニルピペリジン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－［（１，１－ジオキソ）チアモルホリン－３－カルボニル］－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－［（１，１－ジオキソ）チアモルホリン－３－カルボニル］－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－イメチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミ

ルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－アミノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（α－トルエンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（ピペラジン－２－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（α－トルエンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（ピペラジン－２－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－ベンジルオキシカルボニルピペラジン－２－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（イソニペコトイルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－［（１，１－ジオキソ）チアモルホリン－３－カルボニル］－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－［（１，１－ジオキソ）チアモルホリン－３－カルボニル］－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ－５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ－５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｄ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－Ｎ－メチルアラニル－Ｌ－４－（４－メチル

ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－ニトロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－Ｎ－メチルアラニル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（イソニペコトイルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ピロリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンネオペンチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンネオペンチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－Ｎ－メチルアラニル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－Ｎ－メチルアラニル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔ

ｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（ピリミジン－２－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－ニトロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－シアノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（１－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－アセチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メタンスルホニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）－３－ニトロフェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（１－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－Ｎ－メチル－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）グリシニル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエス

テル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
３－［Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｎ－メチルアミノ］－１－［１－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル－２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルエチル］アゼチジン－２－オン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ－５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ－５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（ピリミジン－２－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
３－［Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｎ－メチルアミノ］－１－［１－カルボキシ－２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルエチル］アゼチジン－２－オン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（イソニペコトイルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ピロリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジ

メチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（２，５－ジクロロチオフェン－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル
Ｎ－（４－アセトアミドベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル
Ｎ－（４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（ピリジン－２－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（２－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（２，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－アセトアミドベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－シアノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（３，３－ジメチル）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（３，３－ジメチル）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（１，４－ジオキサ－８－アザ－スピロ［４．５］デカン－８－イル）カルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（１，４－ジオキサ－８－アザ－スピロ［４．５］デカン－８－イル）カルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－アセチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－メタンスルホニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－フェニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－メタンスルホニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－アミノ－２－メチルプロピル）エステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－アセチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－ヒドロキシピペリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（２’－（モルホリン－４’－イル）エチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（１，４－ジオキサ－８－アザ－スピロ［４．５］デカン－８－イル）カルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（２’－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－４－（４’－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）－Ｌ－フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（２’－ホルミルアキシエチル）－Ｎ－メチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（２’－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（メトキシカルボニルメチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－メトキシピペリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－メトキシピペリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－オキソプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（モルホリノ－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、

Ｎ－（モルホリノ－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（２－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（２，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル－チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－（３，３－ジメチル）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（２，５－ジクロロチオフェン－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－メトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－メトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１－オキソ－チオモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１－オキソ－チオモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、

Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（ピリジン－２－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（ピリジン－２－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（ピリジン－２－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（ピリジン－２－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（２－フルオロベルゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，５－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（２，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－クロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３－クロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル
Ｎ－（２－クロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，４－ジクロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，５－ジクロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３－クロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（３，４－ジクロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－メトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル

、
Ｎ－（３－メトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（２－メトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，４－ジメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（２，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，４－ジクロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（３－クロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チオプロリル－Ｌ－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（２，５－ジクロロチオフェン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（８－キノリンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（８－キノリンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（８－キノリンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロプリルエステル、
Ｎ－（８－キノリンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－フェニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－（エトキシカルボニル）ピペリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、

Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（３－スルホンアミド－４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１－オキソチオモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（２，４－ジフルオロベンゼンフルホニル）－Ｌ－（１－オキソチオモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２，２－ジメチルプロピルエステル、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２，２－ジメチルプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンシクロプロピルメチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンメチルエステル、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンシクロプロピルメチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２－メトキシフェニルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｎ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｎ－プロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２，２－ジメチルプロピオニルオキシメチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（４’－（２’－アミノエチル）モルホリノ）カルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－［４－（カルボキシ）ピペリジン－１－イルカルボニルオキシ］フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ビス－（２－ヒドロキシエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－［３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イルカルボニルオキシ］フェニルアラニンイソプロピルエステル
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－トリフルオロメタンスルホニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、

Ｎ－（４－（Ｎ－フェニル尿素）ベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（２－トリフルオロアセチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（ピリジン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（ピリジン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロピル－Ｌ－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２’－ピリジル）－ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、

Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２’－ピリジル）－ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－ニトロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－アミノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－フェニルカルバミルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－フェニルカルバミルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－ｎ－ブチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ピリジン－４－イルカルボニル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－オキソプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－シアノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－アミノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－オキソプロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－［３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イルカルボニルオキシ］フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４，４－ジフルオロ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４，４－ジフルオロ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－（４－ベンゾイルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－シアノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－アミジノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンメチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－オキソプロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－ヒドロキシプロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－（４－ベンゾイルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－アミジノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンメチルエステル、
Ｎ－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－［Ｎ－メチル－Ｎ－（２－（Ｎ’－メチル－Ｎ’－トルエンスルホニル－アミノ）エチル）カルバミルオキシ］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－［Ｎ－（２－（Ｎ’－フェニルアミノカルボニルオキシ）エチル）カルバミルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－４－（ｔｒａｎｓ－ヒドロキシ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－４－（ｔｒａｎｓ－ヒドロキシ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－アミジノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（ピラジン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（２－ヒドロキシメチルピロリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（２－ヒドロキシメチルピロリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（２－メトキシカルボニルピロリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－ヒドロキシ）プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２－（２－メトキシエトキシ）エチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリミジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－フルオロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプ

ロピルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１－メタンスルホニルピラジン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－ブロモベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－ブロモベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－ヒドロキシ）プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリミジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）チアゾリジニル－２－カルボニル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）チアゾリジニル－２－カルボニル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－オキソ）プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－オキソ）プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）チアゾリジニル－２－カルボニル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニン、
Ｎ－（４－ニトロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）チアゾリジニル－２－カルボニル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－ブロモベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（Ｎ－フェニルチオカルボニル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）チアゾリジニル－２－カルボニル－Ｌ－４－（４－メチルホモピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－（メタンスルホニルオキシ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－アミノカルボニルベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－アミノカルボニルベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－アミジノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン

－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－ニトロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）］フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）チアゾリジニル－２－カルボニル－Ｌ－４－（４－メチルホモピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－．１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１－メタンスルホニルピラジン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－（メタンスルホニルオキシ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－ブロモベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（４－ヒドロキシ）プロリル－Ｌ－４

－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（４－トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル、
Ｎ－（１－メチルイミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２－フェノキシエチルエステル、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
Ｎ－（３－クロロ－１，５－ジメチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（５－トリフルオロメチル－２－ピリジル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
および薬学的に許容できるその塩が含まれる。

【０１３０】

前記式ＩおよびＩＡの好ましい化合物には、下記の表３に記載の化合物が含まれる：

【０１３１】

【表３－１】

Table 3

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH_2CH_3
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OCH_2CH_3
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-O-n-ブチル
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-O-シクロペンチル
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$

【０１３２】

【表３－２】

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-O-n-ブチル
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-O-シクロペンチル-
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(ピペリジン-4-イル)$C(O)O$-]ベンジル-	-OCH_2CH_3
φ-CH_2-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(1-メチルピペリジン-4-イル)$C(O)O$-]ベンジル-	-OCH_2CH_3
φ-CH_2-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)$C(O)O$-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		m-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OCH_2CH_3
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(1-Boc-4-アミニルピペリジン-4-イル)-$C(O)O$-]ベンジル-	-OCH_2CH_3
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$

【０１３３】

【表３－３】

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]-ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]-ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	CH_3-	H	p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
p-CH_3-φ-	CH_3-	H	p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	CH_3-	H	p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-OH
1-メチル イミダゾール-4-イル	R^2/R^3=3個の環状炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-NH_2-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	CH_3-	H	p-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]-ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]-ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$

【０１３４】

【表３－４】

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
φ-CH_2-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2CH_2-NH-CH_2-(L-ピペラジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
φ-CH_2-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2CH_2-NH-CH_2-(L-ピペラジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2CH_2-(Cbz)NHCH_2-[L-4-N-(Cbz)-ピペラジニル]		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	-CH_3	H	p-[(ピペリジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
1-メチルピラゾール-4-イル	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-F-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	-CH_3	H	p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$

【０１３５】

【表３－５】

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
p-CH_3-φ	R^2/R^3=環状-CH_2-SO_2-$C(CH_3)_2$-(L-1,1-ジオキソ-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
1-メチルピラゾール-4-イル	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ	R^2/R^3=環状-CH_2-SO_2-$C(CH_3)_2$-(L-1,1-ジオキソ-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
p-F-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
3-ピリジル	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ	-CH_3	-CH_3	p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-ニトロ-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(D-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ	-CH_3	H	p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ	-CH_3	-CH_3	p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イルスルホン)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH

【０１３６】

【表３－６】

R'	R^2	R^3	R^5	R^6
p-CH_3-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(ピペリジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(ピロリジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OCH_2C(CH_3)_3$
p-CH_3-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OCH_2C(CH_3)_3$
p-CH_3-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(1-Boc-ピペラジン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH_2CH_3
p-CH_3-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH_2CH_3
p-CH_3-φ	-CH_3	H	p-[(チオモルホリン-4-イルスルホン)-C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ	-CH_3	H	p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ	-CH_3	-CH_3	p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-S-CH_2-(L-チオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ	-CH_3	H	p-[(チオモルホリン-4-イルスルホン)-C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$

【０１３７】

【表３－７】

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
p-CH_3-φ	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ	-CH_3	-CH_3	p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
p-F-φ	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-S-CH_2-(L-チオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-F-φ	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
ピリジン-3-イル	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-ニトロ-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
p-N≡C-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ	R^2/R^3=環状-CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-F_3C-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
1-メチルピラゾール-4-イル	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH

【０１３８】

【表３－８】

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
p-CH_3-φ	R^2/R^3=環状-CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
p-F-φ	R^2/R^3=環状-CH_2-S-CH_2-(L-チアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	2,4-ジオキソ-テトラヒドロフラン-3-イル(3,4-エノール)
p-CH_3-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(ピペラジン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(1-Boc-ピペラジン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(ピペラジン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH_2CH_3
p-CH_3-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-アセチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH_2CH_3
p-CH_3-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-メタンスルホニルピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OCH_2CH_3
p-CH_3-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		3-ニトロ-4-[(モルホリン-4-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(1-Boc-ピペラジン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ	-CH_3	-$C(CH_3)_3$	p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$

【０１３９】

【表３－９】

R¹	R²	R³	R⁵	R⁶
p-F-φ	R²/R³=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-F-φ	R²/R³=環状-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ	R²/R³=環状-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-F-φ	R²/R³=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-F-φ	R²/R³=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-F-φ	R²/R³=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-F-φ	R²/R³=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-F-φ	R²/R³=環状-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-F_3CO-φ	R²/R³=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ	R²/R³=環状-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$

【０１４０】

【表３－１０】

R¹	R²	R³	R⁵	R⁶
p-F-φ	R²/R³=環状-CH₂-SO₂-C(CH₃)₂-(L-1,1-ジオキソ-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH₃)₂NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH₃)₃
p-CH₃-φ	R²/R³=環状-CH₂-SO₂-C(CH₃)₂-(L-1,1-ジオキソ-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH₃)₂NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH₃)₂
p-CH₃-φ	R²/R³=環状-CH₂-CH₂-SO₂-CH₂-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-F-φ	R²/R³=環状-CH₂-SO₂-C(CH₃)₂-(L-1,1-ジオキソ-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH₃)₂NC(O)O-]ベンジル-	-OH
ピリミジン-2-イル	R²/R³=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(CH₃)₂NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH₃-φ	R²/R³=環状-CH₂-CH₂-SO₂-CH₂-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH₃)₃
p-F-φ	R²/R³=環状-CH₂-SO₂-CH₂-(L-1,1-ジオキソチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH₃)₂NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH₃)₃
2,5-ジクロチエン-3-イル	R²/R³=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(CH₃)₂NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH₃)₃
p-CH₃C(O)NH-φ	R²/R³=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(CH₃)₂NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH₃)₃

【０１４１】

【表３－１１】

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
p-$C(CH_3)_3$-φ	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
ピリジン-2-イル	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
O-F-φ	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(OH_3)_3$
m-F-φ	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(OH_3)_3$
2,4-ジフルオロ-φ	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(OH_3)_3$
p-$CH_3C(O)NH$-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
p-$C(F)_3O$-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
p-F-φ	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
p-N≡C-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
モルホリン-4-イル	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(OH_3)_3$

【０１４２】

【表３－１２】

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
p-CH_3-φ	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-$C(CH_3)_2$-(L-4,4-ジメチルピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-$C(CH_3)_2$-(L-4,4-ジメチルピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
1-メチルピラゾール-4-イル	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
p-CH_3-φ	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
p-CH_3-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)$C(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
1-メチルイミダゾール-4-イル	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
1-メチルピラゾール-4-イル	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-$CH_3C(O)NH$-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-$(CH_3)_3C$-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$

【０１４３】

【表３－１３】

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
1-メチルピラゾール-4-イル	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-OH
ピリジン-3-イル-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-N≡C-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4．5]デカン-8-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OCH_2CH_3
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4．5]デカン-8-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-アセチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-メタンスルホニルピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-φ-ピペラジン-1-イル)C(O)(O)-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$

【０１４４】

【表３－１４】

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2CH_2-NH-CH_2- (L-ピペラジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-F_3CO-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-$C(CH_3)_2$- (4,4-ジメチルピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$-
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-$C(CH_3)_2$- (4,4-ジメチルピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
p-$CH_3C(O)NH$-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-OH
o-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2- (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
モルホリン-4-イル-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
m-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2- (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
2,4-ジフルオロ-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2- (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
モルホリン-4-イル-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-OH

【０１４５】

【表３－１５】

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
1-メチルピラゾール-4-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
O-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-OH
2,4-ジフルオロ-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-S-CH_2-(L-チオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-OH
ピリジン-3-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-C$(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
m-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-OH
ピリジン-2-イル-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
1-メチルピラゾール-4-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-メタンスルホニルピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-φ-ピペラジン-1-イル)C(O)(O)-]-ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$

【０１４６】

【表３－１６】

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-O-$CH_2C(CH_3)_2$-NHC(O)OC$(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-O-CH_2CH_2-(モルホリン-4-イル)
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-アセチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC$(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NCH_2CH_2N(CH_3)C(O)O$-]ベンジル-	-OC$(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-C$(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NCH_2CH_2N(CH_3)C(O)O$-]ベンジル-	-OC$(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-C$(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NCH_2CH_2N(CH_3)C(O)O$-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NCH_2CH_2N(CH_3)C(O)O$-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC$(CH_3)_3$
p-$(CH_3)_3C$-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-C$(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC$(CH_3)_3$

【０１４７】

【表３－１７】

R^1	R^2 R^3	R^5	R^6
2,5-ジクロロチエン-3-イル-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)	p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
p-CH_3O-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)	p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-$C(CH_3)_2$-(4,4-ジメチルピロリジニル)	p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)	3-クロロ-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]-ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)	3-クロロ-4-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-OH
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)	3-クロロ-4-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]-ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)	p-[(モルホリン-4-イル)-$CH_2CH_2NHC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)	p-[(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4．5]デカン-8-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル))	3-クロロ-4-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)	p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]-ベンジル-	-OH

【０１４８】

【表３－１８】

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
ピリジン-2-イル-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-(O)-CH_2-(L-1-オキソチオモルホリン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-OCH$(CH_3)_2$
4-Cl-3-(NH_2-SO_2-)-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-OCH$(CH_3)_2$
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-C$(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]-ベンジル-	-OCH$(CH_3)_2$
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-C$(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-OCH$(CH_3)_2$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$HOCH_2CH_2N(CH_3)C(O)O$-]-ベンジル-	-OC$(CH_3)_3$
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-C$(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(2-(ニトロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-C(O)O-]-ベンジル-	-OC$(CH_3)_3$
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-C$(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(2-(ニトロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-C(O)O-]-ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(2-($CH_3OC(O)$-)ピロリジン-1-イル)-C(O)O-]-ベンジル-	-OC$(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(HC(O)O-)ピペリジン-1-イル)-C(O)O-]-ベンジル-	-OH

【０１４９】

【表３－１９】

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ヒドロキシピペリジン-1-イル)-C(O)O-]-ベンジル-	-OCH(CH_3)$_2$
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-C(CH_3)$_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)D -]-ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(CH_3CH_2OC(O)-)ピペリジン-1-イル)C(O)O-]-ベンジル-	-OC(CH_3)$_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(HOCH_2CH_2-)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]-ベンジル-	-OC(CH_3)$_3$
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-C(CH_3)$_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]-ベンジル-	-OH
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-C(CH_3)$_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]-ベンジル-	-OC(CH_3)$_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[HC(O)OCH_2CH_2N(CH_3)C(O)O-]-ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[HOCH_2CH_2N(CH_3)C(O)O-]-ベンジル-	-OCH(CH_3)$_2$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[CH_3OC(O)CH_2NHC(O)O-]-ベンジル-	-OC(CH_3)$_3$
キノリン-8-イル-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(CH_3)$_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-OCH(CH_3)$_2$

【０１５０】

【表３－２０】

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
3,4-ジフルオロ-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
p-CH_3O-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-(O)-CH_2-(L-1-オキソンチオモルホリン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
3,4-ジフルオロ-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソンチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-H_2N-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
3,4-ジフルオロ-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソンチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
3,4-ジフルオロ-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
キノリン-8-イル-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
1-メチルピラゾール-4-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$

【０１５１】

【表３－２１】

R1	R2	R3	R5	R6
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-(O)-CH_2-(L-1-オキソチオモルホリン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
1-n-ブチルピラゾール-4-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
1-メチルピラゾール-3-イル	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
2-($CF_3C(O)$-)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(φ NHC(O)-)-ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-メトキシピペリジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-4-イルC(O))ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-C(O)-CH_2-(L-4-オキソピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH(OH)CH_2-(L-4-ヒドロキソピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
m-F-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$

【０１５２】

【表３－２２】

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-メトキシピペリジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH$(CH_3)_2$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(φNHC(O)-)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OCH$(CH_3)_2$
p-(φNHC(O)NH)φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-OC$(CH_3)_3$
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-C$(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(4-メチルピペリジン-1-イル)-C(O)O-]-ベンジル-	-OCH$(CH_3)_2$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-C$(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-OCH$(CH_3)_2$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(CH_3SO_2-)ピペラジン-1-イル)-C(O)O]ベンジル-	-OC$(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(モルホリン-4-イル)CH_2CH_2NHC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(HO(O)-)ピペリジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(HOCH_2CH_2)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-OCH$(CH_3)_2$
p-O_2N-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-OCH$(CH_3)_2$

【０１５３】

【表３－２３】

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(4-($HOCH_2$-)ピペリジン-1-イル)-C(O)O-]-ベンジリル-	-OCH(CH_3)$_2$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子 (L-ピロリジニル)		3-クロロ-4-[(CH_3)$_2$NC(O)O-]-ベンジリル-	-OCH(CH_3)$_2$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-S-CH_2- (L-チオモルホリン-3-イル)		p-[(CH_3)$_2$NC(O)O-]-ベンジリル-	-OCH(CH_3)$_2$
1-メチルピラゾール-3-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-C(CH_3)$_2$- (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH_3)$_2$NC(O)O-]-ベンジリル-	-OH
m-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-C(CH_3)$_2$- (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH_3)$_2$NC(O)O-]-ベンジリル-	-OCH(CH_3)$_2$
O-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-C(CH_3)$_2$- (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH_3)$_2$NC(O)O-]-ベンジリル-	-OCH(CH_3)$_2$
3,4-ジフルオロ-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-C(CH_3)$_2$- (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH_3)$_2$NC(O)O-]-ベンジリル-	-OCH(CH_3)$_2$
3,5-ジフルオロ-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-C(CH_3)$_2$- (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH_3)$_2$NC(O)O-]-ベンジリル-	-OCH(CH_3)$_2$
2,4-ジフルオロ-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-C(CH_3)$_2$- (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH_3)$_2$NC(O)O-]-ベンジリル-	-OCH(CH_3)$_2$
p-NH_2-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH_3)$_2$NC(O)O-]-ベンジリル-	-OH

【０１５４】

【表３－２４】

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
p-N≡C-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH$_3$)$_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-OCH(CH$_3$)$_2$
p-CH$_3$-φ-	R^2/R^3=環状-CH$_2$CH(OH)CH$_2$- (L-4-ヒドロキシピロリジニル)		p-[(CH$_3$)$_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-OH
p-CH$_3$-φ-	R^2/R^3=環状-CH$_2$C(O)CH$_2$- (L-4-オキシピロリジニル)		p-[(CH$_3$)$_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-OH
ピリジン-2-イル-	R^2/R^3=環状-CH$_2$-S-C(CH$_3$)$_2$- (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH$_3$)$_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-OCH(CH$_3$)$_2$
p-Cl-φ-	R^2/R^3=環状-CH$_2$-S-C(CH$_3$)$_2$- (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH$_3$)$_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-OCH(CH$_3$)$_2$
m-Cl-φ-	R^2/R^3=環状-CH$_2$-S-C(CH$_3$)$_2$- (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH$_3$)$_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-OCH(CH$_3$)$_2$
o-Cl-φ-	R^2/R^3=環状-CH$_2$-S-C(CH$_3$)$_2$- (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH$_3$)$_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-OCH(CH$_3$)$_2$
3,4-ジクロロ-φ-	R^2/R^3=環状-CH$_2$-S-C(CH$_3$)$_2$- (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH$_3$)$_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-OCH(CH$_3$)$_2$
3,5-ジクロロ-φ-	R^2/R^3=環状-CH$_2$-S-C(CH$_3$)$_2$- (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH$_3$)$_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-OCH(CH$_3$)$_2$
1-メチルピラゾール-4-イル-	R^2/R^3=環状-CH$_2$-S-C(CH$_3$)$_2$- (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH$_3$)$_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-OCH$_2$CH$_3$

【０１５５】

【表３－２５】

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
ピリジン-3-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-OH
1-メチルピラゾール-4-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)-C(O)O-]-ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
キノリン-8-イル	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
m-Cl-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
ピリジン-2-イル	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-OH
3,4-ジクロロ-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
2,5-ジクロロチエン-3-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
p-CH_3O-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
m-CH_3O-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
o-CH_3O-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$

【０１５６】

【表３－２６】

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
3,4-ジメトキシ-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
2,4-ジフルオロ-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-S-CH_2-(L-チオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
3,4-ジクロロ-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-OH
m-Cl-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-OH
2,4-ジフルオロ-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-S(O)-CH_2-(L-1-オキソチオモルホリン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-C(O)-CH_2-(L-4-オキソピロリジニル)		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]-ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-$CH_2CH(OH)CH_2$-(L-4-ヒドロキシピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)-C(O)O-]-ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(3-($HOCH_2$-)ピペリジン-1-イル)-C(O)O-]-ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CF_2-CH_2-(L-4,4-ジフルオロ-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-O($CH_2CH_2O)_2CH_3$

【０１５７】

【表３－２７】

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2CH(-O-C(O)チオモルホリン-4-イル)-CH_2-(L-4-(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-ピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)-C(O)O-]-ベンジル-	-OC(CH_3)$_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CF_2-CH_2-(L-4,4-ジフルオロ-ピロリジニル)		p-[(CH_3)$_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-OH
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-C(CH_3)$_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH_3)$_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(φC(O)-)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]-ベンジル-	-OCH(CH_3)$_2$
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-C(CH_3)$_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-フルオロ-4-[(CH_3)$_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-OCH(CH_3)$_2$
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-C(CH_3)$_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]-ベンジル-	-OCH(CH_3)$_2$
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-C(CH_3)$_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]-ベンジル-	-OC(CH_3)$_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2CH_2N(-SO_2CH_3)-CH_2-(L-4-メタンスルホニル-ピペラジニル)		p-[(CH_3)$_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-OC(CH_3)$_3$
1-メチルイミダゾール-4-イル-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(CH_3)$_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-OCH(CH_3)$_2$
p-Br-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-C(CH_3)$_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH_3)$_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-OC(CH_3)$_3$

【０１５８】

【表３－２８】

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
p-Br-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-OH
p-$NH_2C(=N)$-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-OCH_3
p-N≡C-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)-C(O)O-]-ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2CH(-O-C(O)チオモルホリン-4-イル)-CH_2-(L-4-(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-ピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)-C(O)O-]-ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-C(O)-CH_2-(L-4-オキソピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)-C(O)O-]-ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-C(O)-CH_2-(L-4-オキソピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)-C(O)O-]-ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-C(O)-CH_2-(L-4-オキソピロリジニル)		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)-C(O)O-]-ベンジル-	-OH
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]-ベンジル-	-OH
キノリン-8-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-OH
ピリジン-4-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$

【０１５９】

【表３－２９】

R^1	R^2	R^3	R^6
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)	p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]-ベンジル-	-OCH(CH$_3$)$_2$
m-F-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)	p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-OH
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-S-(チアゾリジン-2-イル)	p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-OH
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-S-(チアゾリジン-2-イル)	p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]-ベンジル-	-OC(CH$_3$)$_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-C(O)-CH_2-(L-4-オキソピロリジニル)	p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]-ベンジル-	-OH
p-NH_2-C(=N)-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)	p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]-ベンジル-	-OCH$_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-C(O)-CH_2-(L-4-オキソピロリジニル)	p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)-C(O)O-]-ベンジル-	-OH
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-S-(チアゾリジン-2-イル)	p-[(4-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]-ベンジル-	-OH
p-NO_2-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)	p-[(4-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]-ベンジル-	-OC(CH$_3$)$_3$
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-S-(チアゾリジン-2-イル)	p-[(4-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]-ベンジル-	-OC(CH$_3$)$_3$

【０１６０】

【表３－３０】

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
p-Br-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(4-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(φC(O)-)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(φNHC(S)-)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH$(CH_3)_2$
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-S-(チアゾリジン-2-イル)		p-[(4-CH_3-ホモピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC$(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[p-CH_3-φ-SO_2N$(CH_3)CH_2CH_2$N(CH_3)-C(O)O-]ベンジル-	-OCH$(CH_3)_2$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[φNHC(O)O-CH_2CH_2NHC(O)O-]ベンジル-	-OCH$(CH_3)_2$
3-Cl-4-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-OC$(CH_3)_3$
1-メチルピラゾール-4-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2CH_2-S-CH_2-(L-チオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-OC$(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2CH(-OSO_2CH_3)-CH_2(L-4-メタンスルホキシ-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-OC$(CH_3)_3$
p-H_2NC(O)-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-OH

【０１６１】

【表３－３１】

R¹	R²	R³	R⁵	R⁶
p-H_2N-C(=N)-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
p-$H_2NC(O)$-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-H_2N-C(=N)-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-NO_2-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]-ベンジル-	-OCH_2CH_3
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]-ベンジル-	-OH
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-S-(チアゾリジン-2-イル)		p-[(4-CH_3-ホモピペラジン-1-イル)C(O)O-]-ベンジル-	-OH
1-メチルピラゾール-4-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
1-メチルイミダゾール-4-イル-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
1-メチルイミダゾール-4-イル-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$

【０１６２】

【表３－３２】

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC$(CH_3)_3$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH$(CH_3)_2$
p-F-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH$(CH_3)_2$
p-F-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH$(CH_3)_2$
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-$CH_2CH_2N(-SO_2-CH_3)CH_2$-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-2-イル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-$CH_2CH(-OSO_2-CH_3)CH_2$-(L-4-メタンスルホキシ-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-OH
3,4-ジフルオロ-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-S-CH_2-(L-チオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-OC$(CH_3)_3$
ピリジン-3-イル	R^2/R^3=環状-CH_2-S-C$(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH$(CH_3)_2$
3,4-ジフルオロ-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-S-CH_2-(L-チオモルホリン-3-イル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-OH

【０１６３】

【表３－３３】

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-$CH_2CH(OH)CH_2$-(L-4-ヒドロキシピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
p-Br-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CF_3O-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
p-CF_3O-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-CF_3O-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
p-F-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-F-φ-	R^2/R^3=環状-$CH_2CH(OH)CH_2$-(L-4-ヒドロキシピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CF_3O-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
1-メチルイミダゾール-4-イル-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		3-クロロ-4-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
1-メチルイミダゾール-4-イル-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		3-クロロ-4-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$

【０１６４】

【表３－３４】

R	R^2	R^3	R^5	R^6
1-メチルイミダゾール-4-イル-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]-ベンジル-	-OH
1-メチルイミダゾール-4-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]-ベンジル-	-OH
1-メチルピラゾール-4-イル-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]-ベンジル-	-OH
1-メチルピラゾール-4-イル-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]-ベンジル-	-OCH$(CH_3)_2$
1-メチルピラゾール-4-イル-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]-ベンジル-	-OC$(CH_3)_3$
1-メチルピラゾール-4-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]-ベンジル-	-OC$(CH_3)_3$
1-メチルイミダゾール-4-イル-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		3-クロロ-4-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O]ベンジル-	-OCH$(CH_3)_2$
1-メチルピラゾール-4-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-O$CH_2CH_2O\phi$
1-メチルピラゾール-4-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O]-ベンジル-	-OH
1-メチルピラゾール-4-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]-ベンジル-	-OCH_2CH_3

【０１６５】

【表３－３５】

R¹	R²	R³	R⁵	R⁶
1,5-ジメチル-3-クロロピラゾール-4-イル-	R²/R³=環状-CH₂-S-C(CH₃)₂-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[4-[5-CF₃-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-F-φ-	R²/R³=環状-CH₂CH(OH)CH₂-(L-4-ヒドロキシピロリジニル)		p-[(CH₃)₂NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH₃)₃
ピリジン-4-イル-	R²/R³=環状-CH₂-S-C(CH₃)₂-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH₃)₂NC(O)O-]ベンジル-	-OH
1-メチルピラゾール-4-イル-	R²/R³=環状-CH₂-S-C(CH₃)₂-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH₃)₂NC(O)O-]ベンジル-	-OCH₂C(CH₃)₃
1-メチルピラゾール-4-イル-	R²/R³=環状-CH₂-S-C(CH₃)₂-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH₃)₂NC(O)O-]ベンジル-	-OCH₂O-C(O)C(C(CH₃)₃
ピリジン-3-イル-	R²/R³=環状-CH₂-S-C(CH₃)₂-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH₃)₂NC(O)O-]ベンジル-	-OCH₂C(CH₃)₃
1-メチルピラゾール-4-イル-	R²/R³=環状-CH₂-S-C(CH₃)₂-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH₃)₂NC(O)O-]ベンジル-	2-CH₃O-φ-O-
1-メチルピラゾール-4-イル-	R²/R³=環状-CH₂-S-C(CH₃)₂-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH₃)₂NC(O)O-]ベンジル-	-OCH₂シクロプロピル
1-メチルピラゾール-4-イル-	R²/R³=環状-CH₂-S-C(CH₃)₂-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH₃)₂NC(O)O-]ベンジル-	-OCH₂CH₂CH₃
1-メチルピラゾール-4-イル-	R²/R³=環状-CH₂-S-C(CH₃)₂-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH₃)₂NC(O)O-]ベンジル-	-OCH₂CH₂CH₂CH₃

【０１６６】

【表３－３６】

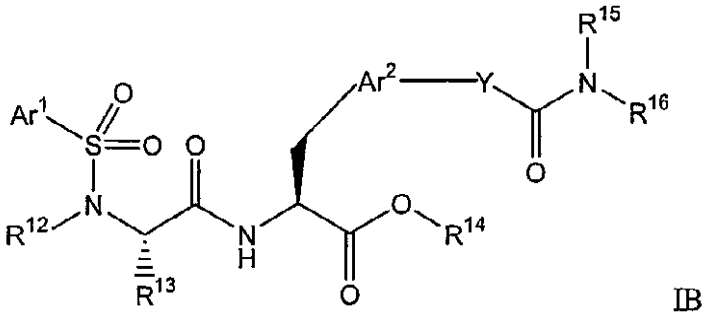
R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
1-メチルピラゾール-4-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-O-CH_3
ピリジン-3-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-OC$(CH_3)_3$
ピリジン-3-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-OCH_2CH_3
ピリジン-3-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-OCH_2シクロプロピル

【０１６７】

式ＩおよびＩＡの化合物の好ましい一実施形態では、化合物は、下記の式ＩＢでありかつ薬学的に許容できるその塩により定義される：

【０１６８】

【化３０】



ＩＢ

【０１６９】

［上式中、

Ar^1は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

Ar^2は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{12}は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルからなる群から選択されるか、R^{12}およびR^{13}は、R^{12}に結合している窒素原子およびR^{13}に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

R^{13}は、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、またはR^{12}およびR^{13}は、R^{12}に結合している窒素原子およびR^{13}に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

R^{14}は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリールおよび置換アリールからなる群から選択される；

R^{15}は、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、R^{15}およびR^{16}は、それらが結合している窒素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

R^{16}は、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、R^{15}およびR^{16}は、それらが結合している窒素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

Ｙは、－Ｏ－、－ＮＲ^{100}－および－ＣＨ$_2$－からなる群から選択され、ここで、R^{100}は、水素またはアルキルである］。

【０１７０】

好ましくは、前記式ＩＢの化合物では、R^{12}は、アルキル、置換アルキルであるか、R^{12}およびR^{13}は、R^{12}に結合している窒素原子およびR^{13}に結合している炭素原子と共に複素環または置換複素環基を形成する。好ましくは、前記式ＩＢの化合物では、R^{14}は、水素またはアルキルである。

【０１７１】

好ましくは、前記式ＩＢの化合物では、Ar^1は、フェニル、４－メチルフェニル、４－ｔ－ブチルフェニル、２，４，６－トリメチルフェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、４－フルオロフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、３，４－ジフルオロフェニル、３，５－ジフルオロフェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル、４－クロロフェニル、３，４－ジクロロフェニル、３，５－ジクロロフェニル、３－クロロ－４－フルオロフェニル、４－ブロモフェニル、２－メトキシフェニル、３－メトキシフェニル、４－メトキシフェニル、３，４－ジメトキシフェニル、４－ｔ－ブトキシフェニル、４－（３’－ジメチルアミノ－ｎ－プロポキシ）－フェニル、２－カルボキシフェニル、２－（メトキシカルボニル）フェニル、４－（Ｈ$_2$ＮＣ（Ｏ）－）フェニル、４－（Ｈ$_2$ＮＣ（Ｓ）－）フェニル、４－シアノフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、４－トリフルオロメトキシフェニル、３，５－ジ－（トリフルオロメチル）フェニ

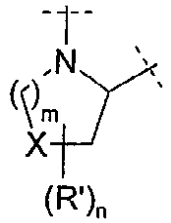
ル、４－ニトロフェニル、４－アミノフェニル、４－（CH_3C（Ｏ）ＮＨ－）フェニル、４－（ＰｈＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－）フェニル、４－アミジノフェニル、４－メチルアミジノフェニル、４－［CH_3SC（＝ＮＨ）－］フェニル、４－クロロ－３－［H_2NS（Ｏ）$_2$－］フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリミジン－２－イル、キノリン－８－イル、２－（トリフルオロアセチル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル、２－チエニル、５－クロロ－２－チエニル、２，５－ジクロロ－４－チエニル、１－Ｎ－メチルイミダゾール－４－イル、１－Ｎ－メチルピラゾール－３－イル、１－Ｎ－メチルピラゾール－４－イル、１－Ｎ－ブチルピラゾール－４－イル、１－Ｎ－メチル－３－メチル－５－クロロピラゾール－４－イル、１－Ｎ－メチル－５－メチル－３－クロロピラゾール－４－イル、２－チアゾリルおよび５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イルからなる群から選択される。

【０１７２】

好ましくは、前記式ＩＢの化合物では、R^{12}およびR^{13}は、R^{12}に結合している窒素原子およびR^{13}に結合している炭素原子と共に下式の複素環または置換複素環基を形成する：

【０１７３】

【化３１】



【０１７４】

［上式中、

Ｘは、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2および置換されていてもよい－CH_2－からなる群から選択され；

ｍは、０から１２の整数であり；

ｎは、０から２の整数であり；および

Ｒ’は、アルキル、置換アルキルおよびアミノからなる群から選択される］。

【０１７５】

好ましくは、ｍは、１、Ｘは、－Ｓ－または－CH_2－であり、Ｒ’は、アルキルまたは置換アルキルである。

【０１７６】

さらに好ましくは、R^{12}およびR^{13}は、R^{12}に結合している窒素原子およびR^{13}に結合している炭素原子と共にアゼチジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、４－ヒドロキシピロリジニル、４－オキソピロリジニル、４－フルオロピロリジニル、４，４－ジフルオロピロリジニル、４－（チオモルホリン－４－イルＣ（Ｏ）Ｏ－）ピロリジニル、４－［CH_3S（Ｏ）$_2$Ｏ－］ピロリジニル、３－フェニルピロリジニル、３－チオフェニルピロリジニル、４－アミノピロリジニル、３－メトキシピロリジニル、４，４－ジメチルピロリジニル、４－Ｎ－Ｃｂｚ－ピペラジニル、４－［CH_3S（Ｏ）$_2$－］ピペラジニル、チアゾリジン－３－イル、５，５－ジメチル－チアゾリジン－３－イル、５，５－ジメチルチアゾリジン－４－イル、１，１－ジオキソチアゾリジニル、１，１－ジオキソ－５，５－ジメチルチアゾリジン－２－イルおよび１，１－ジオキソチオモルホリニルからなる群から選択される複素環または置換複素環基を形成する。

【０１７７】

好ましくは、式ＩＢの化合物中、Ar^2は、フェニル、２－ピリジル、３－ピリジル、

４－ピリジルおよび４－ピリド－２－オニルからなる群から選択される。

【０１７８】

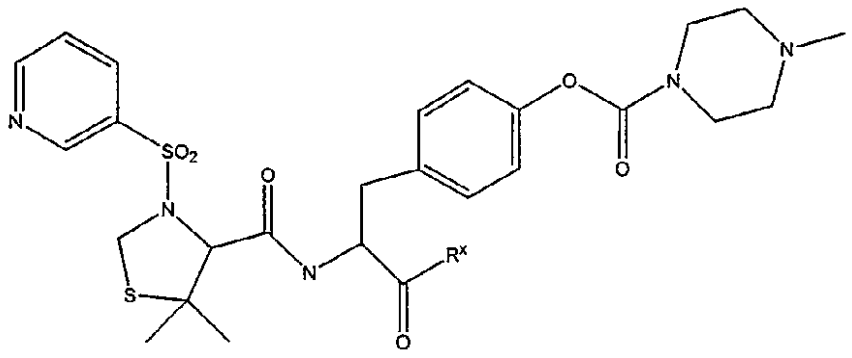
好ましくは、式ＩＢ中、Ｙは、－Ｏ－であり、ここで、Ｙは、－Ｏ－であり、基－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{15}Ｒ^{16}は好ましくは、（ＣＨ$_3$）$_2$ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、（ピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－ホルミルオキシピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－エトキシカルボニルピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－カルボキシルピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（３－ヒドロキシメチルピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－ヒドロキシメチルピペリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－ピペリドン－１－イルエチレンケタール）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（ピペラジン－１－イル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（１－Ｂｏｃ－ピペラジン－４－イル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－メチルピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－メチルホモピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－フェニルピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（ピリジン－２－イル）ピペラジン－１］－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（４－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（ピリミジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－アセチルピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（フェニルＣ（Ｏ）－）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（ピリジン－４’－イルＣ（Ｏ）－）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ、（４－（フェニルＮＨＣ（Ｏ）－）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－（フェニルＮＨＣ（Ｓ）－）ピペラジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－メタンスルホニルピペラジン－１－イル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（４－トリフルオロメタンスルホニルピペラジン－１－イル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（モルホリン－４－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（チオモルホリン－４－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（チオモルホリン－４’－イルスルホン）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（ピロリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（２－メチルピロリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（２－（メトキシカルボニル）ピロリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）（ＣＨ$_3$）ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、（２－（Ｎ－メチル－Ｎ－トルエン－４－スルホニルアミノ）エチル）（ＣＨ$_3$）Ｎ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、（２－（モルホリン－４－イル）エチル）（ＣＨ$_3$）ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、（２－（ヒドロキシ）エチル）（ＣＨ$_3$）ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、ビス（２－（ヒドロキシ）エチル）ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、（２－（ホルミルオキシ）エチル）（ＣＨ$_3$）ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、（ＣＨ$_3$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$）ＨＮＣ（Ｏ）Ｏ－、および２－［（フェニルＮＨＣ（Ｏ）Ｏ－）エチル－］ＨＮＣ（Ｏ）Ｏ－からなる群から選択される。

【０１７９】

好ましい一実施形態では、化合物は、下記の式ＩＣでありかつ薬学的に許容できるその塩により定義される：

【０１８０】

【化３２】



IC

【０１８１】

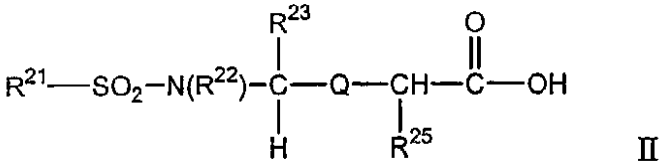
［上式中、R^xは、ヒドロキシまたはC_1～C_5アルコキシである］。好ましくは、この化合物は、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルである。

【０１８２】

他の態様では、再有髄化剤として利用することができる化合物は、下記の式ＩＩにより定義される化合物である。これらの化合物は、約１５μＭ以下のIC_{50}で表されるようなＶＬＡ－４に対する結合親和性を有し（下記の実施例Ａに記載のように測定）、再有髄化剤でありかつ薬学的に許容できるその塩として作用する：

【０１８３】

【化３３】



Ⅱ

【０１８４】

［上式中、

R^{21}は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{22}は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールからなる群から選択され、R^{21}およびR^{22}は、R^{22}に結合している窒素原子およびR^{21}に結合しているSO_2基と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

R^{23}は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、R^{22}およびR^{23}は、R^{22}に結合している窒素原子およびR^{23}に結合している炭素原子と共に飽和複素環基または飽和置換複素環基を形成するが、モノ置換の場合には、前記置換飽和複素環基上の置換基は、カルボキシルではなく；

Ｑは、－Ｃ（Ｘ）ＮＲ^{7}であり、ここで、R^7は、水素およびアルキルからなる群から選択され；

Ｘは、酸素およびイオウからなる群から選択され；

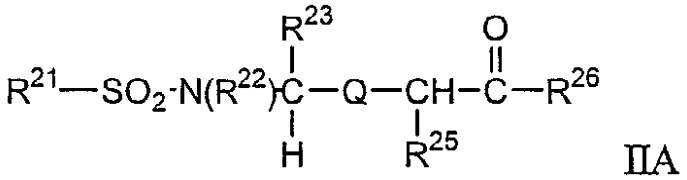
R^{25}は、$-CH_2Ar^{22}-R^{25'}$であり、ここで、Ar^{22}は、アリールまたはヘテロアリールであり、$R^{25'}$は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アラルコキシ、置換アラルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロ環式－Ｏ－、置換複素環－Ｏ－、ヘテロアラルコキシおよび置換ヘテロアラルコキシからなる群から選択される］。

【０１８５】

他の実施形態では、本発明の化合物は、ｉｎ　ｖｉｖｏで変化（例えば、加水分解、代謝など）して、前記式ＩＩの化合物になるプロドラッグとして提供することもできる。このような実施形態の好ましい一例では、式ＩＩの化合物中のカルボン酸は、ｉｎ　ｖｉｖｏで変化してカルボン酸（その塩も含む）に変化する基に修飾されている。特に好ましい一実施形態では、このようなプロドラッグは、式ＩＩＡの化合物でありかつ薬学的に許容できるその塩により表される：

【０１８６】

【化３４】



IIA

【０１８７】

［上式中、

R^{21}は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{22}は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールからなる群から選択され、R^{21}およびR^{22}は、R^{22}に結合している窒素原子およびR^{21}に結合しているSO_2基と共に複素環または置換複素環基を形成することができ；

R^{23}は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択され、R^{22}およびR^{23}はR^{22}に結合している窒素原子およびR^{23}に結合している炭素原子と共に飽和複素環基または置換飽和複素環基を形成することができる。

］

ただし、前記化合物は、モノ置換の場合、前記置換飽和複素環基上の置換基は、カルボキシルではなく；

R^{25}は、－（CH_2）－Ar^{22}－$R^{25'}$であり、ここで、Ar^{22}は、アリールまたはヘテロアリールであり、$R^{25'}$は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アラルコキシ、置換アラルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環－Ｏ－、置換複素環－Ｏ－、ヘテロアラルコキシおよび置換ヘテロアラルコキシからなる群から選択され；

R^{26}は、２，４－ジオキソ－テトラヒドロフラン－３－イル（３，４－エノール）、アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、－Ｏ－（Ｎ－スクシンイミジル）、－ＮＨ－アダマンチル、－Ｏ－コレスト－５－エン－３－β－イル、－ＮＨＯＹ（ここで、Ｙは、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールである）、－ＮＨ（CH_2）$_p$ＣＯＯＹ（ここで、ｐは、１から８の整数であり、Ｙは、前記と同様に定義される）、－$OCH_2NR^{29}R^{30}$（ここで、R^{29}は－Ｃ（Ｏ）－アリールおよび－Ｃ（Ｏ）－置換アリールからなる群から選択され、R^{30}は、水素からなる群から選択される）、－CH_2COOR^{31}（ここで、R^{31}は、アルキルである）および－$NHSO_2Z'$（ここで、Ｚ’は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環である）からなる群から選択され；

Ｑは、－Ｃ（Ｘ）NR^7－であり、ここで、R^7は、水素およびアルキルからなる群から選択され；

Ｘは、酸素およびイオウからなる群から選択される。

【０１８８】

前記式ＩＩおよびＩＩＡの化合物ならびにこれらの化合物を調製するための手順および反応条件は、そのまま参照により本願明細書に援用される米国特許出願第０９／１２７３４６号（１９９８年７月３１日出願）、同第０９／６８８８２０号（継続中、２０００年１０月１７日出願、米国特許第６５８３１３９号として発行）および同１０／３８２９８８号（継続中、２００３年３月７日出願）に記載されている。

【０１８９】
好ましくは、前記式ＩＩおよびＩＩＡの化合物では、R^{21}は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される。さらに好ましくは、R^{21}は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される。
【０１９０】
さらに好ましくは、前記式ＩＩおよびＩＩＡの化合物では、R^{21}は、４－メチルフェニル、４－クロロフェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、４－メトキシフェニル、フェニル、２，４，６－トリメチルフェニル、２－（メトキシカルボニル）フェニル、２－カルボキシフェニル、３，５－ジクロロフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、３，４－ジクロロフェニル、３，４－ジメトキシフェニル、４－（CH_3C（Ｏ）ＮＨ－）フェニル、４－トリフルオロメトキシフェニル、４－シアノフェニル、３，５－ジ－（トリフルオロメチル）フェニル、４－ｔ－ブチルフェニル、４－ｔ－ブトキシフェニル、４－ニトロフェニル、２－チエニル、１－Ｎ－メチル－３－メチル－５－クロロピラゾール－４－イル、１－Ｎ－メチルイミダゾール－４－イル、４－ブロモフェニル、４－アミジノフェニル、４－メチルアミジノフェニル、４－［CH_3SC（＝ＮＨ）］フェニル、５－クロロ－２－チエニル、２，５－ジクロロ－４－チエニル、１－Ｎ－メチル－４－ピラゾリル、２－チアゾリル、５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル、４－［H_2NC（Ｓ）］フェニル、４－アミノフェニル、４－フルオロフェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、３，５－ジフルオロフェニル、ピリジン－３－イル、ピリミジン－２－イル、４－（３’－ジメチルアミノ－ｎ－プロポキシ）－フェニル、および１－メチルピラゾール－４－イルからなる群から選択される。
【０１９１】
好ましくは、前記式ＩＩおよびＩＩＡの化合物では、R^{22}は、水素、メチル、フェニル、ベンジル、－$(CH_2)_2$－２－チエニルおよび－$(CH_2)_2$－φである。
【０１９２】
他の好ましい実施形態では、前記式ＩＩおよびＩＩＡの化合物中のR^{22}およびR^{23}および式ＩＩＢの化合物中のR^{32}およびR^{33}は、R^{22}またはR^{32}に結合している窒素原子およびR^{23}またはR^{33}に結合している炭素原子と共に飽和複素環基または置換飽和複素環基を形成するが、ただし、モノ置換である場合には、前記置換飽和複素環基上の置換基は、カルボキシルではない。
【０１９３】
前記式ＩＩおよびＩＩＡの化合物では、Ｑは好ましくは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－またはＣ（Ｓ）ＮＨ－である。
【０１９４】
式ＩＩおよびＩＩＡの化合物では、R^{25}は好ましくは、次の群：４－（２－カルボキシフェノキシ）ベンジル、４－（ベンジルオキシ）ベンジル、４－［（１－メチルピペリジン－４－イル）－Ｏ－］ベンジル、４－（イミダゾリド－２－オン－１－イル）ベンジルおよび４－（３－ホルミルイミダゾリド－２－オン－１－イル）ベンジルでの置換により生じるありうるすべての異性体からなる群から選択される。
【０１９５】
式ＩＩＡの化合物では、R^{26}は好ましくは、２，４－ジオキソ－テトラヒドロフラン－３－イル（３，４－エノール）、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、シクロペントキシ、ネオ－ペントキシ、２－α－イソ－プロピル－４－β－メチルシクロヘキソキシ、２－β－イソプロピル－４－β－メチルシクロヘキソキシ、－NH_2、ベンジルオキシ、－$NHCH_2COOH$、－$NHCH_2CH_2COOH$、－ＮＨ－アダマンチル、－$NHCH_2CH_2COOCH_2CH_3$、－$NHSO_2$－ｐ－CH_3－φ、－ＮＨＯR^8（ここで、R^8は、水素、メチル、イソ－プロピルまたはベンジルである）、Ｏ－（Ｎ－スクシンイミジル）、－Ｏ－コレスト－５－エン－３－β－イル、－OCH_2－ＯＣ（Ｏ）Ｃ（CH_3）$_3$、－Ｏ（CH_2）$_z$ＮＨＣ（Ｏ）Ｗ（ここで、ｚは、１または２で

あり、Ｗは、ピリド－３－イル、Ｎ－メチルピリジルおよびＮ－メチル－１，４－ジヒドロ－ピリド－３－イルからなる群から選択される）、－ＮＲ”Ｃ（Ｏ）－Ｒ’（ここで、Ｒ’は、アリール、ヘテロアリールまたは複素環であり、Ｒ”は、水素または－CH_2C（Ｏ）ＯCH_2CH_3である）である。

【０１９６】

前記式ＩＩおよびＩＩＡの範囲内の好ましい化合物には例えば、次の群が含まれる：

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－４－（α－メチルベンジルオキシ）－Ｌ－フェニルアラニン、

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－４－（２－カルボキシフェノキシ）－Ｌ－フェニルアラニン、

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｏ－（ベンジル）－Ｌ－チロシンおよび

薬学的に許容できるその塩。

【０１９７】

前記式ＩＩおよびＩＩＡの好ましい化合物には、下記の表４に記載の化合物が含まれる。

【０１９８】

【表４】

Table 4

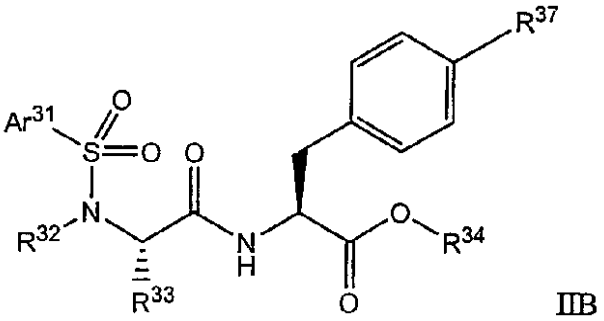
R^{21}	R^{22}	R^{23}	R^{25}	R^{26}	Q=-C(O)NR'-式中、R'は
p-CH_3-φ-	R^{22}/R^{23}=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[O-(O-カルボキシフェニル)]-ベンジル-	-OH	H
p-CH_3-φ-	R^{22}/R^{23}=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-ベンジルオキシベンジル-	-OH	H
p-CH_3-φ-	R^{22}/R^{23}=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(1-メチルピペリジン-4-イル)-O-]-ベンジル-	-OCH_2CH_3	H
p-CH_3-φ-	R^{22}/R^{23}=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(イミダゾリド-2-オン-1-イル)ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$	H
p-CH_3-φ-	R^{22}/R^{23}=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[3-ホルミルインダゾリド-2-オン-1-イル]ベンジル-	-OH	H
p-CH_3-φ-	R^{22}/R^{23}=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(イミダゾリド-2-オン-1-イル)ベンジル-	-OH	H
p-CH_3-φ-	R^{22}/R^{23}=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[1-H-2-オキソ-3-メチルテトラヒドロピリミジン-1-イル]ベンジル-	-Ot-Bu	H
p-CH_3-φ-	R^{22}/R^{23}=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[1-H-2-オキソ-3-メチルテトラヒドロピリミジン-1-イル]ベンジル-	-OH	H
p-CH_3-φ-	R^{22}/R^{23}=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		4-[2-メトキシフェニル]-ベンジル-	-Ot-Bu	H
p-CH_3-φ-	R^{22}/R^{23}=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		4-[2-メトキシフェニル]-ベンジル-	-OH	H
p-CH_3-φ-	R^{22}/R^{23}=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[2,4,5-トリオキソ-3-(3-クロロフェニル)-テトラヒドロイミダゾール-1-イル]-ベンジル-	-OBz	H

【０１９９】

式ＩＩおよびＩＩＡの化合物の好ましい一実施形態では、化合物は、下記の式ＩＩＢであって薬学的に許容できるその塩により定義される：

【０２００】

【化３５】



ＩＩＢ

【０２０１】

［上式中、

Ar^{31}は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{32}は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルからなる群から選択されるか、R^{32}およびR^{33}は、R^{32}に結合している窒素原子およびR^{33}に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

R^{33}は、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、またはR^{32}およびR^{33}は、R^{32}に結合している窒素原子およびR^{33}に結合している炭素原子と共に複素環式または置換複素環式基を形成し；

R^{34}は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリールおよび置換アリールからなる群から選択され；

R^{37}は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アラルコキシ、置換アラルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシである］。

【０２０２】

好ましくは、前記式ＩＩＢの化合物では、R^{32}は、アルキル、置換アルキルであるか、R^{32}およびR^{33}はR^{32}に結合している窒素原子およびR^{33}に結合している炭素原子と共に複素環または置換複素環基を形成し、R^{34}は、水素またはアルキルである。

【０２０３】

好ましくは、前記式ＩＩＢの化合物では、R^{37}は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環または置換複素環である。好ましい一実施形態では、R^{37}は、置換アリールであり、この際、アリールは、アルキルおよびアルコキシからなる群から独立に選択される１から３個の置換基で置換されている。好ましい実施形態では、R^{37}は、置換ヘテロアリールであり、この際、このヘテロアリールは、アルキル、アルコキシおよびオキソからなる群から独立に選択される１から３個の置換基で置換されている。他の好ましい実施形態では、R^{37}は、置換アリールまたはヘテロアリールであり、この際、アリールまたはヘテロアリールは、２，６－ジ置換されている。さらに他の好ましい実施形態では、R^{37}は、２，６－ジ置換アリールであり、この際、置換基は、アルキルおよびアルコキシからなる群から独立に選択される。さらに他の好ましい実施形態では、R^{37}は、２，６－ジ置換ヘテロアリールであり、この際、置換基は、アルキル、オキソおよびアルコキシからなる群から独立に選択される。他の好ましい実施形態では、R^{37}は、２，６－ジアルコキシアリール、２，６－ジアルコキシヘテロアリール、２－アルキル－６－アルコキシアリール、２－アルキル－６－アルコキシヘテロアリール、２－オキソ－６－アルコキシヘテロアリール、２－オキソ－６－アルキルヘテロアリールおよび置換されていてもよいイミダゾリジン－２，４－ジオン－３－イルからなる群から選択される。

【０２０４】
好ましくは、前記式ＩＩＢの化合物では、Ar^{31}は、４－メチルフェニル、４－クロロフェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、４－メトキシフェニル、フェニル、２，４，６－トリメチルフェニル、２－（メトキシカルボニル）フェニル、２－カルボキシフェニル、３，５－ジクロロフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、３，４－ジクロロフェニル、３，４－ジメトキシフェニル、４－（CH_3C（Ｏ）ＮＨ－）フェニル、４－トリフルオロメトキシフェニル、４－シアノフェニル、３，５－ジ－（トリフルオロメチル）フェニル、４－ｔ－ブチルフェニル、４－ｔ－ブトキシフェニル、４－ニトロフェニル、２－チエニル、１－Ｎ－メチル－３－メチル－５－クロロピラゾール－４－イル、１－Ｎ－メチルイミダゾール－４－イル、４－ブロモフェニル、４－アミジノフェニル、４－メチルアミジノフェニル、４－［CH_3SC（＝ＮＨ）］フェニル、５－クロロ－２－チエニル、２，５－ジクロロ－４－チエニル、１－Ｎ－メチル－４－ピラゾリル、２－チアゾリル、５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル、４－［H_2NC（Ｓ）］フェニル、４－アミノフェニル、４－フルオロフェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、３，５－ジフルオロフェニル、ピリジン－３－イル、ピリミジン－２－イル、４－（３’－ジメチルアミノ－ｎ－プロポキシ）－フェニル、および１－メチルピラゾール－４－イルからなる群から選択される。

【０２０５】
本発明の化合物、組成物および方法を記載する場合、他に記載のない限り、次の用語は、次の意味を有する。

【０２０６】
定義
本願明細書で使用する場合、「アシル」とは、基Ｈ－Ｃ（Ｏ）－、アルキル－Ｃ（Ｏ）－、置換アルキル－Ｃ（Ｏ）－、アルケニル－Ｃ（Ｏ）－、置換アルケニル－Ｃ（Ｏ）－、アルキニル－Ｃ（Ｏ）－、置換アルキニル－Ｃ（Ｏ）－シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－、置換シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－、アリール－Ｃ（Ｏ）－、置換アリール－Ｃ（Ｏ）－、ヘテロアリール－Ｃ（Ｏ）－、置換ヘテロアリール－Ｃ（Ｏ）－、複素環－Ｃ（Ｏ）－および置換複素環－Ｃ（Ｏ）－のことであり、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は前記と同様に定義される。

【０２０７】
「アシルアミノ」とは、基－Ｃ（Ｏ）ＮＲＲのことであり、ここで、各Ｒは、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から独立に選択され、各Ｒは、窒素原子と共に結合して、複素環式または置換複素環式環を形成し、この際、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、前記と同様に定義される。

【０２０８】
「アシルオキシ」とは、基アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、置換アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、アルケニル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、置換アルケニル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、アルキニル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、置換アルキニル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、アリール－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、置換アリール－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、置換シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、ヘテロアリール－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、置換ヘテロアリール－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、複素環－Ｃ（Ｏ）Ｏ－および置換複素環－Ｃ（Ｏ）Ｏ－に関し、この際、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、前記と同様に定義される。

【０２０９】
「アルケノキシ」とは、基「アルケニル－Ｏ－」のことである。
【０２１０】
「置換アルケノキシ」とは、基「置換アルケニル－Ｏ－」のことである。
【０２１１】
「アルケニル」とは、２から１０個の炭素原子、さらに好ましくは２から６個の炭素原子および少なくとも１つ、好ましくは１～２つの部位のアルケニル不飽和を有するアルケニル基のことである。
【０２１２】
「置換アルケニル」とは、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシル－シクロアルキル、カルボキシル－置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル－置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル－置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル－置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－アルキル、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換アルキル、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－アリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換アリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－ヘテロアリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換ヘテロアリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－複素環、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換複素環、－ＯＳＯ$_2$－ＮＲＲ（ここで、Ｒは、水素またはアルキルである）、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－複素環、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換複素環、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－複素環、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換複素環（ここで、Ｒは、水素またはアルキルである）、モノ－およびジ－アルキルアミノ、モノ－およびジ（置換アルキル）アミノ、モノ－およびジ－アリールアミノ、モノ－およびジ－置換アリールアミノ、モノ－およびジ－ヘテロアリールアミノ、モノ－およびジ－置換ヘテロアリールアミノ、モノ－およびジ－複素環式アミノ、モノ－およびジ－置換複素環式アミノ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から独立に選択される異なる置換基を有する非対称ジ置換アミンおよびＢｏｃ、Ｃｂｚ、ホルミルなどの慣用のブロック基によりブロックされているアミノ基を有する置換アルケニル基からなる群から独立に選択される１から５個の置換基を有するアルケニル基もしくは－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アルケニル、－ＳＯ$_2$－置換アルケニル、－ＳＯ$_2$－シクロアルキル、－ＳＯ$_2$－置換シクロアルキル、－ＳＯ$_2$－アリール、－ＳＯ$_2$－置換アリール、－ＳＯ$_2$－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－置換ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－複素環、－ＳＯ$_2$－置換複素環および－ＳＯ$_2$ＮＲＲ（ここで、Ｒは、水素またはアルキルである）で置換されているアルケニル／置換アルケニル基のことである。
【０２１３】

好ましくは、置換基は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、ハロゲン、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環、置換複素環、ヒドロキシル、ニトロおよびオキシカルボニルアミノからなる群から独立に選択される。

【０２１４】

「アルコキシ」とは、例えば、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｎ－ペントキシ、ｎ－ヘキソキシ、１，２－ジメチルブトキシなどを包含する基「アルキル－Ｏ－」に関する。

【０２１５】

「置換アルコキシ」とは、基「置換アルキル－Ｏ－」に関する。

【０２１６】

「アルキル」とは、好ましくは１から１０個の炭素原子、さらに好ましくは１から６個の炭素原子を有するアルキル基に関する。この用語は、メチル、ｔ－ブチル、ｎ－ヘプチル、オクチルなどの基により例示される。

【０２１７】

「置換アルキル」とは、１から１０個の炭素原子を有し、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシル－シクロアルキル、カルボキシル－置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル－置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル－置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル－置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－アルキル、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換アルキル、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－アリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換アリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－ヘテロアリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換ヘテロアリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－複素環、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換複素環、－ＯＳＯ$_2$－ＮＲＲ（ここで、Ｒは、水素またはアルキルである）、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－複素環、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換複素環、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－複素環、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換複素環（ここで、Ｒは、水素またはアルキルである）、モノ－およびジ－アルキルアミノ、モノ－およびジ（置換アルキル）アミノ、モノ－およびジ－アリールアミノ、モノ－およびジ－置換アリールアミノ、モノ－およびジ－ヘテロアリールアミノ、モノ－およびジ－置換ヘテロアリールアミノ、モノ－およびジ－複素環式アミノ、モノ－およびジ－置換複素環式アミノ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複

素環、置換複素環からなる群から独立に選択される異なる置換基を有する非対称ジ置換アミンおよびＢｏｃ、Ｃｂｚ、ホルミルなどの慣用のブロック基によりブロックされているアミノ基を有する置換アルキル基からなる群から独立に選択される１から５個の置換基を有するアルキル基もしくは－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アルケニル、－ＳＯ$_2$－置換アルケニル、－ＳＯ$_2$－シクロアルキル、－ＳＯ$_2$－置換シクロアルキル、－ＳＯ$_2$－アリール、－ＳＯ$_2$－置換アリール、－ＳＯ$_2$－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－置換ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－複素環、－ＳＯ$_2$－置換複素環および－ＳＯ$_2$ＮＲＲ（ここで、Ｒは、水素またはアルキルである）で置換されているアルキル／置換アルキル基のことである。

【０２１８】

好ましくは、置換基は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、ハロゲン、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環、置換複素環、ヒドロキシル、ニトロおよびオキシカルボニルアミノからなる群から独立に選択される。

【０２１９】

「アルキレン」とは、１から１０個の炭素原子、さらに好ましくは１から６個の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖二価アルキル基に関する。この用語は、メチレン（－ＣＨ$_2$－）、１，６－ヘプチレン、１，８－オクチレン、エチレン（－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－）、プロピレン異性体（例えば、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－および－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－）などにより例示される。

【０２２０】

「置換アルキレン」とは、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシル－シクロアルキル、カルボキシル－置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル－置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル－置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル－置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－アルキル、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換アルキル、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－アリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換アリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－ヘテロアリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換ヘテロアリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－複素環、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換複素環、－ＯＳＯ$_2$－ＮＲＲ（ここで、Ｒは、水素またはアルキルである）、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－複素環、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換複素環、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－複素環、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換複素環（ここで、Ｒは、水素またはアルキルである）、モノ－およびジ－アルキルアミノ

、モノ－およびジ（置換アルキル）アミノ、モノ－およびジ－アリールアミノ、モノ－およびジ－置換アリールアミノ、モノ－およびジ－ヘテロアリールアミノ、モノ－およびジ－置換ヘテロアリールアミノ、モノ－およびジ－複素環式アミノ、モノ－およびジ－置換複素環式アミノ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から独立に選択される異なる置換基を有する非対称ジ置換アミンおよびＢｏｃ、Ｃｂｚ、ホルミルなどの慣用のブロック基によりブロックされているアミノ基を有する置換アルケニル基からなる群から独立に選択される１から５個の置換基を有するアルキレン基もしくは－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アルケニル、－SO_2－置換アルケニル、－SO_2－シクロアルキル、－SO_2－置換シクロアルキル、－SO_2－アリール、－SO_2－置換アリール、－SO_2－ヘテロアリール、－SO_2－置換ヘテロアリール、－SO_2－複素環、－SO_2－置換複素環および－SO_2ＮＲＲ（ここで、Ｒは、水素またはアルキルである）で置換されているアルケニル／置換アルケニル基に関する。

【０２２１】

「アルキニル」とは、好ましくは２から１０個の炭素原子、さらに好ましくは３から６個の炭素原子を有し、少なくとも１箇所および好ましくは１～２箇所のアルキニル不飽和を有するアルキニル基に関する。

【０２２２】

「置換アルキニル」とは、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシル－シクロアルキル、カルボキシル－置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル－置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル－置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル－置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－アルキル、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換アルキル、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－アリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換アリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－ヘテロアリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換ヘテロアリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－複素環、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換複素環、－ＯＳＯ$_2$－ＮＲＲ（ここで、Ｒは、水素またはアルキルである）、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－複素環、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換複素環、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－複素環、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換複素環（ここで、Ｒは、水素またはアルキルである）、モノ－およびジ－アルキルアミノ、モノ－およびジ（置換アルキル）アミノ、モノ－およびジ－アリールアミノ、モノ－およびジ－置換アリールアミノ、モノ－およびジ－ヘテロアリールアミの、モノ－およびジ－置換ヘテロアリールアミノ、モノ－およびジ－複素環式アミノ、モノ－およびジ－置換複素環式アミノ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から独立に選択される異なる置換基を有する非対称ジ置換アミンおよびＢｏｃ、Ｃｂｚ、ホルミルなどの慣用のブロック基に

よりブロックされているアミノ基を有するおよび置換アルキニル基からなる群から独立に選択される１から５個の置換基を有するアルキニル基もしくは－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アルケニル、－SO_2－置換アルケニル、－SO_2－シクロアルキル、－SO_2－置換シクロアルキル、－SO_2－アリール、－SO_2－置換アリール、－SO_2－ヘテロアリール、－SO_2－置換ヘテロアリール、－SO_2－複素環、－SO_2－置換複素環および－SO_2ＮＲＲ（ここで、Ｒは、水素またはアルキルである）で置換されているアルキニル／置換アルキニル基のことである。

【０２２３】

「アミジノ」とは、基H_2ＮＣ（＝ＮＨ）－に関し、「アルキルアミジノ」との用語は、１から３個のアルキル基を有する化合物に関する（例えば、アルキルＨＮＣ（＝ＮＨ）－）。

【０２２４】

「アミノ」とは、基－NH_2に関する。

【０２２５】

「置換アミノ」とは、基－ＮＲＲに関し、ここで、各Ｒ基は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から独立に選択されるが、ただし、両方のＲ基が水素ではなく；または、Ｒ基は、窒素原子と結合して、複素環式または置換複素環式環を形成することもできる。

【０２２６】

「アミノアシル」とは、－ＮＲＣ（Ｏ）アルキル、－ＮＲＣ（Ｏ）置換アルキル、－ＮＲＣ（Ｏ）シクロアルキル、－ＮＲＣ（Ｏ）置換シクロアルキル、－ＮＲＣ（Ｏ）アルケニル、－ＮＲＣ（Ｏ）置換アルケニル、－ＮＲＣ（Ｏ）アルキニル、－ＮＲＣ（Ｏ）置換アルキニル、－ＮＲＣ（Ｏ）アリール、－ＮＲＣ（Ｏ）置換アリール、－ＮＲＣ（Ｏ）ヘテロアリール、－ＮＲＣ（Ｏ）置換ヘテロアリール、－ＮＲＣ（Ｏ）複素環および－ＮＲＣ（Ｏ）置換複素環に関し、ここで、Ｒは、水素またはアルキルであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、前記と同様に定義される。

【０２２７】

「アミノカルボニルアミノ」とは、基－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＲＲ、－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＲ－アルキル、－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＲ－置換アルキル、－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＲ－アルケニル、－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＲ－置換アルケニル、－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＲ－アルキニル、－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＲ－置換アルキニル、－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＲ－アリール、－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＲ－置換アリール、－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＲ－シクロアルキル、－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＲ－置換シクロアルキル、－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＲ－ヘテロアリールおよび－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＲ－置換ヘテロアリール、－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＲ－複素環および－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＲ－置換複素環に関し、ここで、各Ｒは独立に、水素、アルキルであるか、または各Ｒは結合して、窒素原子と共に、複素環式または置換複素環式環を形成し、さらに、アミノ基のいずれかは、Ｂｏｃ、Ｃｂｚ、ホルミルなどの慣用のブロック基によりブロックされており、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、前記と同様に定義される。

【０２２８】

「アミノカルボニルオキシ」とは、基－ＮＲＣ（Ｏ）Ｏ－アルキル、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｏ－置換アルキル、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｏ－アルケニル、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｏ－置換アルケニル、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｏ－アルキニル、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｏ－置換アルキニル、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｏ－シクロアルキル、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｏ－置換シクロアルキル、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｏ－アリール、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｏ－置換アリール、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｏ－ヘテロアリール、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｏ－置換ヘテロアリール、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｏ－複素環および－ＮＲＣ（Ｏ）Ｏ－置換

複素環に関し、ここで、Ｒは、水素またはアルキルであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、前記と同様に定義される。

【０２２９】

「アミノチオカルボニルアミノ」とは、－ＮＲＣ（Ｓ）ＮＲＲ、－ＮＲＣ（Ｓ）ＮＲ－アルキル、－ＮＲＣ（Ｓ）ＮＲ－置換アルキル、－ＮＲＣ（Ｓ）ＮＲ－アルケニル、－ＮＲＣ（Ｓ）ＮＲ－置換アルケニル、－ＮＲＣ（Ｓ）ＮＲ－アルキニル、－ＮＲＣ（Ｓ）ＮＲ－置換アルキニル、－ＮＲＣ（Ｓ）ＮＲ－アリール、－ＮＲＣ（Ｓ）ＮＲ－置換アリール、－ＮＲＣ（Ｓ）ＮＲ－シクロアルキル、－ＮＲＣ（Ｓ）ＮＲ－置換シクロアルキル、－ＮＲＣ（Ｓ）ＮＲ－ヘテロアリールおよび－ＮＲＣ（Ｓ）ＮＲ－置換ヘテロアリール、－ＮＲＣ（Ｓ）ＮＲ－複素環および－ＮＲＣ（Ｓ）ＮＲ－置換複素環に関し、ここで、各Ｒは独立に、水素、アルキルであるか、または各Ｒは結合して、窒素原子と共に、複素環式または置換複素環式環を形成し、さらに、アミノ基のいずれかは、Ｂｏｃ、Ｃｂｚ、ホルミルなどの慣用のブロック基によりブロックされており、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、前記と同様に定義される。

【０２３０】

「アリール」は、単一の環（例えば、フェニル）または複数の縮合環（例えば、ナフチルまたはアントリル）を有する６から１４個の炭素原子からなる不飽和芳香族炭素環式基に関し、この際、縮合環は、芳香族であっても、なくてもよいが（例えば、２－ベンゾオキサゾリノン、２Ｈ－１，４－ベンゾオキサジン－３（４Ｈ）－オン－７イルなど）、ただし、結合点は、芳香族環原子を介している。好ましいアリールには、フェニル、ナフチルおよび５，６，７，８－テトラヒドロナフチ－２－イルが含まれる。

【０２３１】

「置換アリール」とは、ヒドロキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシル－シクロアルキル、カルボキシル－置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル－置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル－置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル－置換複素環、カルボキシルアミド、シアノ、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオ複素環、置換チオ複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、ハロ、ニトロ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、－Ｓ（Ｏ）$_2$－アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－置換アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－置換シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－アルケニル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－置換アルケニル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－アリール、－Ｓ（Ｏ）$_2$－置換アリール、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）$_2$－置換ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）$_2$－複素環、－Ｓ（Ｏ）$_2$－置換複素環、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－アルキル、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換アルキル、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－アリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換アリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－ヘテロアリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換ヘテロアリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－複素環、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換複素環、

－ＯＳＯ$_2$－ＮＲＲ（ここで、Ｒは、水素またはアルキルである）、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－複素環、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換複素環、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－複素環、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換複素環（ここで、Ｒは、水素またはアルキルである）、モノ－およびジ－アルキルアミノ、モノ－およびジ（置換アルキル）アミノ、モノ－およびジ－アリールアミノ、モノ－およびジ－置換アリールアミノ、モノ－およびジ－ヘテロアリールアミノ、モノ－およびジ－置換ヘテロアリールアミノ、モノ－およびジ－複素環式アミノ、モノ－およびジ－置換複素環式アミノ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から独立に選択される異なる置換基を有する非対称ジ置換アミンおよびＢｏｃ、Ｃｂｚ、ホルミルなどの慣用のブロック基によりブロックされている置換アリール上のアミノ基からなる群から独立に選択される１から３個の置換基で置換されているか、もしくは－ＳＯ$_2$ＮＲＲ（ここで、Ｒは、水素またはアルキルである）で置換されているアリール基に関する。

【０２３２】

好ましい置換基は、ヒドロキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケニル、置換アルケニル、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、アミノカルボニルアミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロ、ニトロ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環およびオキシカルボニルアミノからなる群から選択される。

【０２３３】

「アリールオキシ」とは、基アリール－Ｏ－に関し、これには例えば、フェノキシ、ナフトキシなどが含まれる。

【０２３４】

「置換アリールオキシ」とは、置換アリール－Ｏ－基に関する。

【０２３５】

「アリールオキシアリール」とは、基－アリール－Ｏ－アリールに関する。

【０２３６】

「置換アリールオキシアリール」とは、ヒドロキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシル－シクロアルキル、カルボキシル－置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル－置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル－置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル－置換複素環、カルボキシルアミド、シアノ、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオ複素環、置換チオ複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、ハロ、ニトロ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロア

ルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、－Ｓ（Ｏ）$_2$－アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－置換アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－置換シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－アルケニル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－置換アルケニル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－アリール、－Ｓ（Ｏ）$_2$－置換アリール、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）$_2$－置換ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）$_2$－複素環、－Ｓ（Ｏ）$_2$－置換複素環、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－アルキル、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換アルキル、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－アリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換アリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－ヘテロアリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換ヘテロアリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－複素環、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換複素環、－ＯＳＯ$_2$－ＮＲＲ（ここで、Ｒは、水素またはアルキルである）、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－複素環、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換複素環、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－複素環、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換複素環（ここで、Ｒは、水素またはアルキルである）、モノ－およびジ－アルキルアミノ、モノ－およびジ（置換アルキル）アミノ、モノ－およびジ－アリールアミノ、モノ－およびジ－置換アリールアミノ、モノ－およびジ－ヘテロアリールアミノ、モノ－およびジ－置換ヘテロアリールアミノ、モノ－およびジ－複素環式アミノ、モノ－およびジ－置換複素環式アミノ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から独立に選択される異なる置換基を有する非対称ジ置換アミンおよびＢｏｃ、Ｃｂｚ、ホルミルなどの慣用のブロック基によりブロックされている置換アリール上のアミノ基からなる群から独立に選択される一方または両方のアリール基上の１から３個の置換基で置換されているか、もしくは－ＳＯ$_2$ＮＲＲ（ここで、Ｒは、水素またはアルキルである）で置換されているアリールオキシアリール基のことである。

【０２３７】

「アラルコキシ」とは、アリール－アルキレン－Ｏ－基のことである。

【０２３８】

「置換アラルコキシ」とは、置換アリール－アルキレン－Ｏ－基のことである。

【０２３９】

「カルボキシル」とは、基－ＣＯＯＨおよび薬学的に許容できるその塩のことである。

【０２４０】

「カルボキシルエステル」とは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルケニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換アルケニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アリール、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換アリール、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－複素環および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換複素環に関する。

【０２４１】

「シクロアルケニル」とは、単一の環式環を有する３から８個の炭素原子からなる環式アルケニル基に関する。

【０２４２】

「シクロアルコキシ」とは、－Ｏ－シクロアルキル基に関する。

【０２４３】

「置換シクロアルコキシ」とは、－Ｏ－置換シクロアルキル基に関する。

【０２４４】

「シクロアルキル」とは、単一または複数の縮合環を有する３から１２個の炭素原子からなる環式アルキル基に関し、例えば、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチルなどである。好ましくは、「シクロア

ルキル」は、単一の環式環を有する３から８個の炭素原子からなる環式アルキル基に関する。

【０２４５】

「置換シクロアルキル」および「置換シクロアルケニル」とは、オキソ（＝Ｏ）、チオキソ（＝Ｓ）、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシル－シクロアルキル、カルボキシル－置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル－置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル－置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル－置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－アルキル、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換アルキル、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－アリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換アリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－ヘテロアリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換ヘテロアリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－複素環、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換複素環、－ＯＳＯ$_2$－ＮＲＲ（ここで、Ｒは、水素またはアルキルである）、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－複素環、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換複素環、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－複素環、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換複素環（ここで、Ｒは、水素またはアルキルである）、モノ－およびジ－アルキルアミノ、モノ－およびジ（置換アルキル）アミノ、モノ－およびジ－アリールアミノ、モノ－およびジ－置換アリールアミノ、モノ－およびジ－ヘテロアリールアミノ、モノ－およびジ－置換ヘテロアリールアミノ、モノ－およびジ－複素環式アミノ、モノ－およびジ－置換複素環式アミノ；アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から独立に選択される異なる置換基を有する非対称ジ置換アミンおよびＢｏｃ、Ｃｂｚ、ホルミルなどの慣用のブロック基によりブロックされているアミノ基を有する置換アルキニル基からなる群から独立に選択される１から５個の置換基を有する好ましくは３から８個の炭素原子からなるシクロアルキルまたはシクロアルケニル基もしくは－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アルケニル、－ＳＯ$_2$－置換アルケニル、－ＳＯ$_2$－シクロアルキル、－ＳＯ$_2$－置換シクロアルキル、－ＳＯ$_2$－アリール、－ＳＯ$_2$－置換アリール、－ＳＯ$_2$－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－置換ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－複素環、－ＳＯ$_2$－置換複素環および－ＳＯ$_2$ＮＲＲ（ここで、Ｒは、水素またはアルキルである）で置換されているアルキニル／置換アルキニル基に関する。

【０２４６】

好ましい置換基は、オキソ（＝Ｏ）、チオキソ（＝Ｓ）、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、ハロゲン、ヘ

テロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環、置換複素環、ヒドロキシル、ニトロおよびオキシカルボニルアミノからなる群から選択される。

【０２４７】

「グアニジノ」とは、基－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲＲ、－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲ－アルキル、－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲ－置換アルキル、－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲ－アルケニル、－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲ－置換アルケニル、－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲ－アルキニル、－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲ－置換アルキニル、－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲ－アリール、－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲ－置換アリール、－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲ－シクロアルキル、－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲ－ヘテロアリール、－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲ－置換ヘテロアリール、－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲ－複素環および－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲ－置換複素環に関し、ここで、各Ｒは独立に、水素およびアルキルであり、さらに、アミノ基のいずれかは、Ｂｏｃ、Ｃｂｚ、ホルミルなどの慣用のブロック基によりブロックされており、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、前記と同様に定義される。

【０２４８】

「グアニジノスルホン」とは、基－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲＳＯ$_2$－アルキル、－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲＳＯ$_2$－アルケニル、－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲＳＯ$_2$－置換アルケニル、－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲＳＯ$_2$－アルキニル、－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲＳＯ$_2$－置換アルキニル、－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲＳＯ$_2$－アリール、－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲＳＯ$_2$－置換アリール、－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲＳＯ$_2$－シクロアルキル、－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲＳＯ$_2$－置換シクロアルキル、－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲＳＯ$_2$－ヘテロアリールおよび－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲＳＯ$_2$－置換ヘテロアリール、－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲＳＯ$_2$－複素環および－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲＳＯ$_2$－置換複素環に関し、ここで、各Ｒは独立に、水素およびアルキルであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、前記と同様に定義される。

【０２４９】

「ハロ」または「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードに関し、好ましくは、フルオロ、クロロまたはブロモである。

【０２５０】

「ヘテロアリール」とは、環内に２から１０個の炭素原子ならびに酸素、窒素およびイオウからなる群から選択される１から４個の複素原子を含む芳香族炭素環式基またはそのオキシドに関する。このようなヘテロアリール基は、単一の環（例えば、ピリジルまたはフリル）または複数の縮合環（例えば、インドリジニルまたはベンゾチエニル）を有し、この際、縮合環の１個または複数は、芳香族であっても、なくてもよいが、ただし、結合点は、芳香族環原子を介している。加えて、ヘテロアリール基のヘテロ原子は、酸化されて、即ち、ピリジン－Ｎ－オキシドまたは１，１－ジオキソ－１，２，５－チアジアゾールなどを形成することができる。加えて、環の炭素原子は、オキソ（＝Ｏ）で置換されていてもよい。好ましいヘテロアリールには、ピリジル、ピロリル、インドリル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、１－オキソ－１，２，５－チアジアゾリルおよび１，１－ジオキソ－１，２，５－チアジアゾリルが含まれる。

【０２５１】

「置換ヘテロアリール」とは、ヒドロキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリール

オキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシル－シクロアルキル、カルボキシル－置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル－置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル－置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル－置換複素環、カルボキシルアミド、シアノ、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオ複素環、置換チオ複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、ハロ、ニトロ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、－Ｓ（Ｏ）$_2$－アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－置換アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－置換シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－アルケニル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－置換アルケニル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－アリール、－Ｓ（Ｏ）$_2$－置換アリール、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）$_2$－置換ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）$_2$－複素環、－Ｓ（Ｏ）$_2$－置換複素環、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－アルキル、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換アルキル、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－アリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換アリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－ヘテロアリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換ヘテロアリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－複素環、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換複素環、－ＯＳＯ$_2$－ＮＲＲ（ここで、Ｒは、水素またはアルキルである）、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－複素環、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換複素環、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－複素環、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換複素環（ここで、Ｒは、水素またはアルキルである）、モノ－およびジ－アルキルアミノ、モノ－およびジ（置換アルキル）アミノ、モノ－およびジ－アリールアミノ、モノ－およびジ－置換アリールアミノ、モノ－およびジ－ヘテロアリールアミノ、モノ－およびジ－置換ヘテロアリールアミノ、モノ－およびジ－複素環式アミノ、モノ－およびジ－置換複素環式アミノ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から独立に選択される異なる置換基を有する非対称ジ置換アミンおよびＢｏｃ、Ｃｂｚ、ホルミルなどの慣用のブロック基によりブロックされている置換アリール上のアミノ基からなる群から独立に選択される１から３個の置換基で置換されているか、もしくは－ＳＯ$_2$ＮＲＲ（ここで、Ｒは、水素またはアルキルである）で置換されているヘテロアリール基のことである。

【０２５２】

好ましくは、置換基は、置換アリールに関して好ましいと前記で定義されたものからなる群から選択される。

【０２５３】

「ヘテロアリールオキシ」とは、基－Ｏ－ヘテロアリールに関し、「置換ヘテロアリールオキシ」とは、基－Ｏ－置換ヘテロアリールに関する。

【０２５４】

「ヘテロアラルコキシ」とは、基ヘテロアリール－アルキレン－Ｏ－に関する。

【０２５５】

「置換ヘテロアラルコキシ」とは、基置換ヘテロアリール－アルキレン－Ｏ－に関する。

【０２５６】

「複素環」または「複素環式」とは、単一の環または複数の縮合環、その環内に１～１

０個の炭素原子ならびに窒素、イオウまたは酸素からなる群から選択される１から４個のヘテロ原子を有する飽和または不飽和基に関し、縮合環系では、１個または複数の環は、アリールまたはヘテロアリールであってよい。

【０２５７】

「置換複素環」とは、オキソ（＝Ｏ）、チオキソ（＝Ｓ）、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシル－シクロアルキル、カルボキシル－置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル－置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル－置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル－置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、－Ｃ（Ｏ）Ｏアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｏ置換アリール、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－アルキル、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換アルキル、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－アリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換アリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－ヘテロアリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換ヘテロアリール、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－複素環、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－置換複素環、－ＯＳＯ$_2$－ＮＲＲ（ここで、Ｒは、水素またはアルキルである）、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－複素環、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－置換複素環、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換アルキル、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換アリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換ヘテロアリール、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－複素環、－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$－ＮＲ－置換複素環（ここで、Ｒは、水素またはアルキルである）、モノ－およびジ－アルキルアミノ、モノ－およびジ（置換アルキル）アミノ、モノ－およびジ－アリールアミノ、モノ－およびジ－置換アリールアミノ、モノ－およびジ－ヘテロアリールアミノ、モノ－およびジ－置換ヘテロアリールアミノ、モノ－およびジ－複素環式アミノ、モノ－およびジ－置換複素環式アミノ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から独立に選択される異なる置換基を有する非対称ジ置換アミンおよびＢｏｃ、Ｃｂｚ、ホルミルなどの慣用のブロック基によりブロックされているアミノ基を有する置換アルキニル基からなる群から選択される１から３個の置換基で置換されている複素環基もしくは－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アルケニル、－ＳＯ$_2$－置換アルケニル、－ＳＯ$_2$－シクロアルキル、－ＳＯ$_2$－置換シクロアルキル、－ＳＯ$_2$－アリール、－ＳＯ$_2$－置換アリール、－ＳＯ$_2$－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－置換ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－複素環、－ＳＯ$_2$－置換複素環および－ＳＯ$_2$ＮＲＲ（ここで、Ｒは、水素またはアルキルである）で置換されているアルキニル／置換アルキニル基に関する。

【０２５８】

好ましくは、置換基は、置換シクロアルキルに関して定義された好ましい置換基からなる群から選択される。

【０２５９】

複素環およびヘテロアリールの例には、これらに限られないが、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、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、ジヒドロインドール、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、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シノリン、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、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン、４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ［ｂ］チオフェン、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル（チアモルホリニルとも称される）、ピペリジニル、ピロリジン、テトラヒドロフラニルなどが含まれる。

【０２６０】

「ヘテロシクリルオキシ」とは、基－Ｏ－複素環に関し、「置換ヘテロシクリルオキシ」とは、基－Ｏ－置換複素環に関する。

【０２６１】

「Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ」とは、基－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$に関する。

【０２６２】

「オキソ」は、（＝Ｏ）に関する。

【０２６３】

「オキシアルキレン」は、－OCH_2CHR^d－に関し、ここで、R^dは、アルキルである。

【０２６４】

「オキシカルボニルアミノ」とは、基－ＯＣ（Ｏ）NH_2、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲＲ、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ－アルキル、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ－置換アルキル、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ－アルケニル、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ－置換アルケニル、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ－アルキニル、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ－置換アルキニル、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ－シクロアルキル、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ－置換シクロアルキル、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ－アリール、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ－置換アリール、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ－ヘテロアリール、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ－置換ヘテロアリール、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ－複素環および－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ－置換複素環に関し、ここで、Ｒは、水素、アルキルであるか、または各Ｒは結合して、窒素原子と共に複素環または置換複素環を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、前記と同様に定義される。

【０２６５】

「オキシチオカルボニルアミノ」とは、基－ＯＣ（Ｓ）NH_2、－ＯＣ（Ｓ）ＮＲＲ、－ＯＣ（Ｓ）ＮＲ－アルキル、－ＯＣ（Ｓ）ＮＲ－置換アルキル、－ＯＣ（Ｓ）ＮＲ－アルケニル、－ＯＣ（Ｓ）ＮＲ－置換アルケニル、－ＯＣ（Ｓ）ＮＲ－アルキニル、－ＯＣ（Ｓ）ＮＲ－置換アルキニル、－ＯＣ（Ｓ）ＮＲ－シクロアルキル、－ＯＣ（Ｓ）ＮＲ－置換シクロアルキル、－ＯＣ（Ｓ）ＮＲ－アリール、－ＯＣ（Ｓ）ＮＲ－置換アリール、－ＯＣ（Ｓ）ＮＲ－ヘテロアリール、－ＯＣ（Ｓ）ＮＲ－置換ヘテロアリール、－ＯＣ（Ｓ）ＮＲ－複素環および－ＯＣ（Ｓ）ＮＲ－置換複素環に関し、ここで、Ｒは、水素、アルキルであるか、または各Ｒは結合して、窒素原子と共に複素環または置換複素環を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、前記と同様に定義される。

【０２６６】

「チオアルキル」とは、基－Ｓ－アルキルに関する。

【０２６７】

「置換チオアルキル」とは、基－Ｓ－置換アルキルに関する。

【０２６８】

「チオアミジノ」とは、基ＲＳＣ（＝ＮＨ）－に関し、ここで、Ｒは、水素またはアル

キルである。
【０２６９】
「チオアリール」とは、基－Ｓ－アリールに関し、「置換チオアリール」とは、基－Ｓ－置換アリールに関する。
【０２７０】
「チオカルボニルアミノ」とは、基－Ｃ（Ｓ）ＮＲＲに関し、ここで、各Ｒは、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、各Ｒは結合して、窒素原子と共に、複素環式または置換複素環式環を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本願明細書と同様に定義される。
【０２７１】
「チオシクロアルキル」とは、基－Ｓ－シクロアルキルに関する。
【０２７２】
「置換チオシクロアルキル」とは、基－Ｓ－置換シクロアルキルに関する。
【０２７３】
「チオヘテロアリール」とは、基－Ｓ－ヘテロアリールに関し、「置換チオヘテロアリール」とは、基－Ｓ－置換ヘテロアリールに関する。
【０２７４】
「チオ複素環」とは、基－Ｓ－複素環に関し、「置換チオ複素環」は、基－Ｓ－置換複素環に関する。
【０２７５】
「チオール」は、基－ＳＨに関する。
【０２７６】
「置換されていてもよい」とは、記載の基が非置換でもよいし、または記載の基が置換されていてもよいことを意味している。
【０２７７】
「薬学的に許容できる塩」とは、本発明の化合物の生物学的有効性および特性を保持しており、生物学的またはその他の意味でも望ましくないものではない塩に関する。多くの場合、本発明の化合物は、アミノおよび／またはカルボキシル基または同様の基の存在により、酸性および／または塩基性塩を形成しうる。
【０２７８】
薬学的に許容できる塩基付加塩は、無機および有機塩基から調製することができる。無機塩基に由来する塩には、例に過ぎないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウムおよびマグネシウム塩が含まれる。有機塩基に由来する塩には、これらに限られないが、アルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換アルキルアミン、ジ（置換アルキル）アミン、トリ（置換アルキル）アミン、アルケニルアミン、ジアルケニルアミン、トリアルケニルアミン、置換アルケニルアミン、ジ（置換アルケニル）アミン、トリ（置換アルケニル）アミン、シクロアルキルアミン、ジ（シクロアルキル）アミン、トリ（シクロアルキル）アミン、置換シクロアルキルアミン、ジ置換シクロアルキルアミン、トリ置換シクロアルキルアミン、シクロアルケニルアミン、ジ（シクロアルケニル）アミン、トリ（シクロアルケニル）アミン、置換シクロアルケニルアミン、ジ置換シクロアルケニルアミン、トリ置換シクロアルケニルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、トリアリールアミン、ヘテロアリールアミン、ジヘテロアリールアミン、トリヘテロアリールアミン、複素環式アミン、ジ複素環式アミン、トリ複素環式アミン、混合ジ－およびトリアミン（この際、アミン上の少なくとも２個の置換基が異なり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環

などからなる群から選択される）などの１級、２級および３級アミンの塩が含まれる。２個または３個の置換基がアミノ窒素と共に複素環式またはヘテロアリール基を形成するアミンも含まれる。

【０２７９】

適切なアミンの例には、例に過ぎないが、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ（イソ－プロピル）アミン、トリ（ｎ－プロピル）アミン、エタノールアミン、２－ジメチルアミノエタノール、トロメタミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、Ｎ－アルキルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、Ｎ－エチルピペリジンなどが含まれる。他のカルボン酸誘導体も、本発明を実施する際に有用であることは、理解されるべきであり、例えば、カルボキサミド、低級アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミドなどを含むカルボン酸アミドである。

【０２８０】

薬学的に許容できる酸付加塩は、無機および有機酸から調製することができる。無機酸に由来する塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などを含む。有機酸に由来する塩には、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸などが含まれる。

【０２８１】

「薬学的に許容できるカチオン」との用語は、薬学的に許容できる塩のカチオンに関する。

【０２８２】

化合物の調製

次の一般的な方法および手順を使用して、容易に入手可能な出発物質から、本発明の化合物を調製することができる。典型的か、好ましいプロセス条件（即ち、反応温度、時間、反応成分のモル比、溶剤、圧力など）が記載されている場合、他に記載のない限り、他のプロセス条件を使用することもできることは、認められるであろう。最適な反応条件は、使用される特定の反応成分または溶剤によって変動しうるが、当技術分野の専門家であれば、慣用の最適化手順により、このような条件を決定することができる。

【０２８３】

加えて、当技術分野の専門家には明らかなように、一定の官能基が望ましくない反応を受けることを防ぐために、慣用の保護基が必要であることがある。様々な官能基に適した保護基、さらに、特定の官能基を保護および脱保護するために適した条件は、当技術分野ではよく知られている。例えば、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、Ｓｅｃｏｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ、Ｗｉｌｅｙ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９９１およびそこで挙げられている参照文献に、数多くの保護基が記載されている。

【０２８４】

さらに、本発明の化合物は通常、１個または複数の不斉中心を含む。したがって、望ましい場合には、このような化合物を調製するか、純粋な立体異性体として、即ち、個々の鏡像異性体またはジアステレオ異性体として、または立体異性体富化された混合物として単離することができる。このような立体異性体（および富化混合物）はすべて、他に記載のない限り、本発明の範囲に含まれる。例えば、当技術分野でよく知られている光学的に活性な出発物質または立体選択的試薬を使用して、純粋な立体異性体（または富化混合物）を調製することができる。もしくは、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、キラル分離剤などを使用して、このような化合物のラセミ混合物を分離することができる。

【０２８５】

次の化合物の調製では、R^1、R^2、R^3、R^5、R^6およびR^7は、式Ｉ、ＩＡ、ＩＩおよ

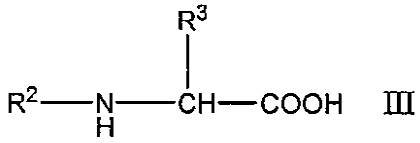
びＩＩＡに関してと同様に定義される。加えて、次の化合物の調製では、R^1は：
式ＩＢに関して本願明細書で定義されたAr^1、
式ＩＩおよびＩＩＡに関して本願明細書で定義されたR^{21}および
式ＩＩＢに関して本願明細書で定義されたAr^{21}に等しく；
R^2は：
式ＩＢに関して本願明細書で定義されたR^{12}、
式ＩＩおよびＩＩＡに関して本願明細書で定義されたR^{22}、
式ＩＩＢに関して本願明細書で定義されたR^{32}に等しく；
R^3は、
式ＩＢに関して本願明細書で定義されたR^{13}、
式ＩＩおよびＩＩＡに関して本願明細書で定義されたR^{23}および
式ＩＩＢに関して本願明細書で定義されたR^{33}に等しく；
R^5は、
式ＩＩおよびＩＩＡに関して本願明細書で定義されたR^{25}に等しく；
R^6は、
式ＩおよびＩに関するＯＨ、
式ＩＢに関して本願明細書で定義されたOR^{14}、
式ＩＩＡに関して本願明細書で定義されたR^{26}および
式ＩＩＢに関して本願明細書で定義されたOR^{34}に等しい。

【０２８６】

合成の好ましい１方法では、式ＩＩＩのアミノ酸：

【０２８７】

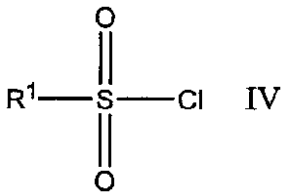
【化３６】



と式ＩＶの塩化スルホニル：

【０２８８】

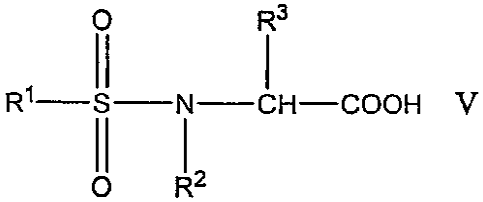
【化３７】



とを初めにカップリングさせて、式ＶのＮ－スルホニルアミノ酸

【０２８９】

【化３８】



【０２９０】

を生じさせることにより、式中のＱが－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^7－である式Ｉ、ＩＡ、ＩＩおよびＩＩＡの化合物および式ＩＢ、ＩＣおよびＩＩＢの化合物を調製する。

【０２９１】

この反応は通常、式ＩＩＩのアミノ酸と少なくとも１当量、好ましくは約１．１から約２当量の塩化スルホニルＩＶとをジクロロメタンなどの不活性希釈剤中で反応させることにより行う。通常、反応は、約－７０℃から約４０℃の範囲の温度で約１から約２４時間行う。好ましくは、この反応を、反応の間に生じる酸を捕捉するために適した塩基の存在下に行う。適切な塩基には、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリンなどの３級アミンが含まれる。もしくは、塩基として水酸化ナトリウムなどのアルカリ水溶液を使用するショッテン－バウマン型の条件下に行うこともできる。反応が完了したら、中和、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、濾過などを含む慣用の方法により、生じたＮ－スルホニルアミノ酸Ｖを回収する。

【０２９２】

前記反応で使用される式ＩＩＩのアミノ酸は、知られている化合物であるか、慣用の合成手順により知られている化合物から調製することができる化合物である。この反応で使用するために適したアミノ酸の例には、これらに限られないが、Ｌ－プロリン、ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシル－Ｌ－プロリン、ｃｉｓ－４－ヒドロキシル－Ｌ－プロリン、ｔｒａｎｓ－３－フェニル－Ｌ－プロリン、ｃｉｓ－３－フェニル－Ｌ－プロリン、Ｌ－（２－メチル）プロリン、Ｌ－ピペコリン酸、Ｌ－アゼチジン－２－カルボン酸、Ｌ－インドリン－２－カルボン酸、Ｌ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－３－カルボン酸、Ｌ－チアゾリジン－４－カルボン酸、Ｌ－（５，５－ジメチル）チアゾリジン－４－カルボン酸、Ｌ－チアモルホリン－３－カルボン酸、グリシン、２－ｔｅｒｔ－ブチルグリシン、Ｄ，Ｌ－フェニルグリシン、Ｌ－アラニン、α－メチルアラニン、Ｎ－メチル－Ｌ－フェニルアラニン、Ｌ－ジフェニルアラニン、サルコシン、Ｄ，Ｌ－フェニルサルコシン、Ｌ－アスパラギン酸β－ｔｅｒｔ－ブチルエステル、Ｌ－グルタミン酸γ－ｔｅｒｔ－ブチルエステル、Ｌ－（Ｏ－ベンジル）セリン、１－アミノシクロプロパンカルボン酸、１－アミノシクロブタンカルボン酸、１－アミノシクロペンタンカルボン酸（シクロロイシン）１－アミノシクロヘキサンカルボン酸、Ｌ－セリンなどが含まれる。望ましい場合には、メチルエステル、エチルエステルなどの式ＩＩＩのアミノ酸の対応するカルボン酸エステルを、前記反応で塩化スルホニルＩＶと共に使用することもできる。慣用の試薬および条件を使用するエステル基からカルボン酸への後続の加水分解、即ち、メタノール／水などの不活性希釈剤中でのアルカリ金属水酸化物での処理により、Ｎ－スルホニルアミノ酸Ｖが生じる。

【０２９３】

同様に、前記反応で使用される式ＩＶの塩化スルホニルは、知られている化合物であるか、慣用の合成手順により知られている化合物から調製することができる化合物である。このような化合物は通常、対応するスルホン酸から、即ち、式R^1-SO_3Hから、三塩化リンおよび五塩化リンを使用して調製する。このスルホン酸と約２から５モル当量の三塩化リンおよび五塩化リンとをそのままで、またはジクロロメタンなどの不活性溶剤中で、約０℃から約８０℃の範囲の温度で、約１から約４８時間接触させることにより、この反応を行い、塩化スルホニルを得る。もしくは、式ＩＶの塩化スルホニルは、対応するチオール化合物、即ち、式R^1-SHの化合物から、慣用の反応条件下にそのチオールを塩素（Cl_2）および水で処理することにより調製することができる。

【０２９４】

本発明で使用するために適している塩化スルホニルの例には、これらに限られないが、塩化メタンスルホニル、塩化２－プロパンスルホニル、塩化１－ブタンスルホニル、塩化ベンゼンスルホニル、塩化１－ナフタレンスルホニル、塩化２－ナフタレンスルホニル、塩化ｐ－トルエンスルホニル、塩化α－トルエンスルホニル、塩化４－アセトアミドベンゼンスルホニル、塩化４－アミジノベンゼンスルホニル、塩化４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼンスルホニル、塩化４－ブロモベンゼンスルホニル、塩化２－カルボキシベンゼンスルホニル、塩化４－シアノベンゼンスルホニル、塩化３，４－ジクロロベンゼンスルホニル、塩化３，５－ジクロロベンゼンスルホニル、塩化３，４－ジメトキシベンゼンスルホニル、塩化３，５－ジトリフルオロメチルベンゼンスルホニル、塩化４－フルオロベンゼン

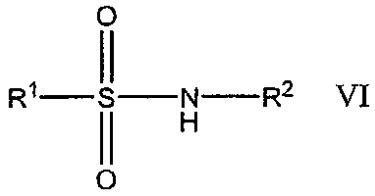
スルホニル、塩化４－メトキシベンゼンスルホニル、塩化２－メトキシカルボニルベンゼンスルホニル、塩化４－メチルアミドベンゼンスルホニル、塩化４－ニトロベンゼンスルホニル、塩化４－チオアミドベンゼンスルホニル、塩化４－トリフルオロメチルベンゼンスルホニル、塩化４－トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル、塩化２，４，６－トリメチルベンゼンスルホニル、塩化２－フェニルエタンスルホニル、塩化２－チオフェンスルホニル、塩化５－クロロ－２－チオフェンスルホニル、塩化２，５－ジクロロ－４－チオフェンスルホニル、塩化２－チアゾールスルホニル、塩化２－メチル－４－チアゾールスルホニル、塩化１－メチル－４－イミダゾールスルホニル、塩化１－メチル－４－ピラゾールスルホニル、塩化５－クロロ－１，３－ジメチル－４－ピラゾールスルホニル、塩化３－ピリジンスルホニル、塩化２－ピリミジンスルホニルなどが含まれる。望ましい場合には、臭化スルホニルフルオロスルホニルまたは無水スルホン酸を、前記反応で塩化スルホニルの代わりに使用して、式ＶのＮ－スルホニルアミノ酸を生じさせることもできる。

【０２９５】

式Ｖの中間体Ｎ－スルホニルアミノ酸は、式ＶＩのスルホンアミド：

【０２９６】

【化３９】



VI

【０２９７】

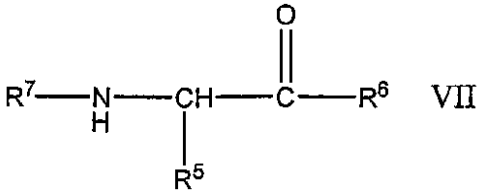
と式Ｌ（Ｒ[3]）ＣＨＣＯＯＲ[y]（式中、Ｌは、クロロ、ブロモ、ヨード、メシレート、トシレートなどの脱離基および水素またはアルキル基である）のカルボン酸誘導体とを反応させることにより調製することもできる。この反応は通常、スルホンアミドＶＩと少なくとも１当量、好ましくは１．１から２当量のカルボン酸誘導体とをトリエチルアミンなどの適切な塩基、ＤＭＦなどの不活性希釈剤の存在下に、約２４℃から約３７℃の温度で約０．５から約４時間接触させることにより行う。この反応は、Ｚｕｃｋｅｒｍａｎｎら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．、１９９２、１１４、１０６４６－１０６４７に記載されている。この反応で使用するために好ましいカルボン酸誘導体は、ブロモ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルなどのα－クロロおよびα－ブロモカルボン酸エステルである。カルボン酸エステルをこの反応で使用する場合には、続いて、慣用の手順を使用してエステル基を加水分解して、式ＶのＮ－スルホニルアミノ酸を得る。

【０２９８】

次いで、式Ｖの中間体Ｎ－スルホニルアミノ酸と式ＶＩＩのアミノ酸誘導体：

【０２９９】

【化４０】



VII

とをカップリングさせることにより、本発明の化合物を調製する。

【０３００】

このカップリング反応は通常、カルボジイミド、ＢＯＰ試薬（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ－トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスホネート）などのよく知られているカップリング試薬を使用して行う。適切なカルボジイミドには、例

えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、１－（３－ジメチルアミノ－プロピル）－３－エチルカルボジイミド（ＥＤＣ）などが含まれる。望ましくは、例えばＴｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ、３４（４８）、７６８５（１９９３）に記載されているものなどの、ポリマー担持された形態のカルボジイミドカップリング試薬を使用することもできる。加えて、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド、１－ヒドロキシベンゾトリアゾールなどのよく知られているカップリング促進剤を使用して、カップリング反応を容易にすることもできる。

【０３０１】

このカップリング反応を通常は、Ｎ－スルホニルアミノ酸Ｖと約１から約２当量のカップリング試薬および少なくとも１当量、好ましくは約１から約１．２当量のアミノ酸誘導体ＶＩＩとをジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドなどの不活性希釈剤中で接触させることにより行う。通常は、この反応を、約０℃から約３７℃の範囲の温度で約１２から約２４時間行う。反応が完了したら、中和、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、濾過などを含む慣用の方法により、本発明の化合物を回収する。

【０３０２】

もしくは、Ｎ－スルホニルアミノ酸Ｖを、酸ハロゲン化物に変換し、この酸ハロゲン化物をアミノ酸誘導体ＶＩＩとカップリングさせて、本発明の化合物を得ることもできる。Ｖと、塩化チオニル、三塩化リン、三臭化リンまたは五塩化リンとを、または好ましくは塩化オキサリルとを慣用の条件下に接触させることにより、Ｖの酸ハロゲン化物を調製することができる。通常、この反応を、約１から５モル当量の無機酸ハロゲン化物または塩化オキサリルをそのままで、またはジクロロメタンまたは四塩化炭素などの不活性溶剤中で使用して、約０℃から約８０℃の範囲の温度で約１から約４８時間行う。ＤＭＦなどの触媒をこの反応で使用することもできる。

【０３０３】

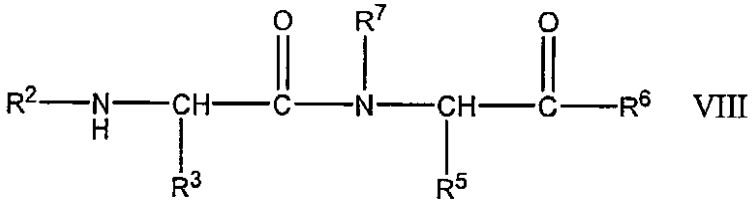
次いで、Ｎ－スルホニルアミノ酸Ｖの酸ハロゲン化物を少なくとも１当量、好ましくは約１．１から約１．５当量のアミノ酸誘導体ＶＩＩとジクロロメタンなどの不活性溶剤中、約－７０℃から約４０℃の範囲の温度で約１から約２４時間接触させる。好ましくは、この反応を、反応の間に生じる酸を捕捉するために適した塩基の存在下に行う。適切な塩基には、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリンなどの３級アミンが含まれる。もしくは、反応を、水酸化ナトリウムなどのアルカリ水溶液を使用するショッテン－バウマン型の条件下に行うことができる。反応が完了したら、中和、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、濾過などを含む慣用の方法により、本発明の化合物を回収する。

【０３０４】

もしくは、本発明の化合物を、式ＶＩＩＩのジアミノ酸誘導体を初めに生じさせることにより調製することもできる：

【０３０５】

【化４１】



VIII

【０３０６】

式ＶＩＩＩのジアミノ酸誘導体は、前記ような慣用のアミノ酸カップリング技術およびカルボジイミド、ＢＯＰ試薬などの試薬を使用して、式ＩＩＩのアミノ酸と式ＶＩＩのアミノ酸誘導体とをカップリングさせることにより容易に調製することができる。次いで、式ＩＶの塩化スルホニルを使用し、前記合成手順を使用して、ジアミノ酸ＶＩＩＩをスル

ホン化すると、本発明の化合物を得ることができる。

【０３０７】

前記反応で使用される式ＶＩＩのアミノ酸誘導体は、知られている化合物であるか、慣用の合成手順により知られている化合物から調製することができる化合物である。例えば、式ＶＩＩのアミノ酸誘導体は、アルキルまたは置換アルキルハロゲン化物を用いて市販の２－アセトアミドマロン酸ジエチル（Ａｌｄｒｉｃｈ、Ｍｉｌｗａｕｋｅｅ、Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ、ＵＳＡ）をＣ－アルキル化することにより調製することができる。この反応を通常は、還流エタノール中、約６から約１２時間、２－アセトアミドマロン酸ジエチルを少なくとも１当量のナトリウムエトキシドおよび少なくとも１当量のアルキルまたは置換アルキルハロゲン化物で処理することにより行う。次いで、生じたＣ－アルキル化マロン酸エステルを脱アセチル化し、加水分化し、塩酸水溶液中、還流下に約６から約１２時間加熱することにより、脱カルボキシル化すると、通常は塩酸塩としてアミノ酸が得られる。

【０３０８】

前記反応で使用するために適した式ＶＩＩのアミノ酸誘導体の例には、これらには限られないが、Ｌ－チロシンメチルエステル、Ｌ－３，５－ジヨードチロシンメチルエステル、Ｌ－３－ヨードチロシンメチルエステル、β－（４－ヒドロキシ－ナフチ－１－イル）－Ｌ－アラニンメチルエステル、β－（６－ヒドロキシ－ナフチ－２－イル）－Ｌ－アラニンメチルエステルなどが含まれる。望ましい場合には、勿論、前記化合物の他のエステルまたはアミドを使用することもできる。

【０３０９】

合成を容易にするために、本発明の化合物は通常、エステルとして調製する。即ち、R^6は、アルコキシまたは置換アルコキシ基などである。望ましい場合には、慣用の条件および試薬を使用して、エステル基を加水分解して、対応するカルボン酸を得ることができる。通常、メタノールまたはメタノールと水との混合物などの不活性希釈剤中、約０℃から約２４℃の範囲の温度で、約１から約１０時間、このエステルを、少なくとも１当量の水酸化リチウム、ナトリウムまたはカリウムなどのアルカリ金属水酸化物で処理することにより、この反応を行う。もしくは、炭素に担持されているパラジウムなどのパラジウム触媒を使用する水素化分解により、ベンジルエステルを除去することができる。望ましい場合には、前記ような慣用のカップリング試薬および条件を使用して、生じたカルボン酸を、β－アラニンエチルエステルなどのアミン、ヒドロキシアミンおよびＮ－ヒドロキシスクシンイミドなどのヒドロキシアミン、アルコキシアミン、Ｏ－メチルヒドロキシルアミンおよびＯ－ベンジルヒドロキシルアミンなどの置換アルコキシアミンなどのアミンにカップリングさせることもできる。

【０３１０】

当技術分野の専門家には明らかであるように、前記カップリング反応の前または後に、よく知られている合成手順を使用して、本発明の化合物の置換基のいずれかに存在する他の官能基を、容易に修飾または誘導体化することができる。例えば、炭素上のパラジウムなどのパラジウム触媒の存在下での水素化により、本発明の化合物またはその中間体の置換基に存在するニトロ基を容易に還元して、対応するアミノ基を得ることができる。この反応を通常、メタノールなどの不活性希釈剤中、約２０℃から約５０℃の温度で、約６から約２４時間行う。例えば、前記カップリング反応で４－ニトロフェニルアラニン誘導体などを使用することにより、R^3置換基にニトロ基を有する化合物を調製することができる。

【０３１１】

同様に、酸化白金などの白金触媒の存在下に、酸性希釈剤中で、ピリジル基を水素化すると、対応するピペリジニル類似体が得られる。通常、約２０ｐｓｉから約６０ｐｓｉの範囲の圧力で、好ましくは、約４０ｐｓｉで、触媒の存在下に、約２０から約５０℃の温度で、約2から約２４時間、メタノールと塩酸水溶液との混合物などの酸性希釈剤中で、ピリジン化合物を水素で処理することにより、この反応を行う。前記カップリング反応で

、例えば、β－（２－ピリジル）－、β－（３－ピリジル）－またはβ－（４－ピリジル）－Ｌ－アラニン誘導体を使用することにより、ピリジル基を有する化合物を容易に調製することができる。

【０３１２】

加えて、本発明の化合物またはその中間体の置換基が１級または２級アミノ基を含有する場合には、前記カップリング反応の前または後に、このようなアミノ基をさらに誘導体化して、例えば、アミド、スルホンアミド、尿素、チオ尿素、カルバメート、２級または３級アミンなどを得ることができる。このような置換基に１級アミノ基を有する化合物は、例えば、前記対応するニトロ化合物の還元により調製することができる。もしくは、リシン、４－アミ－フェニルアラニンなどに由来する式ＶＩＩのアミノ酸酸性誘導体を前記カップリング反応で使用することにより、このような化合物を調製することができる。

【０３１３】

詳述すると、１級または２級アミノ基を含有する置換基を有する本発明の化合物またはその中間体を、慣用のアシル化試薬および条件を使用して、容易にＮ－アシル化して、対応するアミドを得ることができる。このアシル化反応は通常、カルボジイミド、ＢＯＰ（試薬（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ－トリス（ジメチルアミノ）－ホスホニウムヘキサフルオロホスホネート）などのカップリング試薬の存在下に、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドなどの不活性希釈剤中、約０℃から約３７℃の範囲の温度で、約４から約２４時間、少なくとも１当量、好ましくは約１．１から約１．２当量のカルボン酸でアミノ化合物を処理することにより行う。好ましくは、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド、１－ヒドロキシベンゾトリアゾールなどの促進剤を使用して、アシル化反応を容易にする。この反応で使用するために適しているカルボン酸の例には、これらに限られないが、Ｎ－ｔ－ブチルオキシカルボニルグリシン、Ｎ－ｔ－ブチルオキシカルボニル－Ｌ－フェニルアラニン、Ｎ－ｔ－ブチルオキシカルボニル－Ｌ－アスパラギン酸ベンジルエステル、安息香酸、Ｎ－ｔ－ブチルオキシカルボニルイソニペコチン（ｉｓｏｎｉｐｅｃｏｔｉｃ）酸、Ｎ－メチルイソニペコチン酸、Ｎ－ｔ－ブチルオキシカルボニルニペコチン酸、Ｎ－ｔ－ブチルオキシカルボニル－Ｌ－テトラヒドロイソキノリン－３－カルボン酸、Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリンなどが含まれる。

【０３１４】

もしくは、１級または２級アミノ基を含有する本発明の化合物またはその中間体を、アシルハロゲン化物またはカルボン酸無水物を使用してＮ－アシル化して、対応するアミドを生じさせることができる。この反応を通常は、ジクロロメタンなどの不活性希釈剤中、約－７０℃から約４０℃の範囲の温度で、約１から約２４時間、アミノ化合物と少なくとも１当量、好ましくは約１．１から約１．２当量のアシルハロゲン化物またはカルボン酸無水物とを接触させることにより行う。望ましい場合には、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジンなどのアシル化触媒を使用して、アシル化反応を促進することができる。アシル化反応を好ましくは、反応の間に生じた酸を捕捉するのに適した塩基の存在下に行う。適切な塩基には例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリンなどの３級アミンが含まれる。

【０３１５】

もしくは、反応を、水酸化ナトリウムなどのアルカリ水溶液を使用するショッテン－バウマン型の条件下に行うことができる。

【０３１６】

この反応で使用するために適したアシルハロゲン化物およびカルボン酸無水物の例には、これらに限られないが、塩化２－メチルプロピオニル、塩化トリメチルアセチル、塩化フェニルアセチル、塩化ベンゾイル、塩化２－ブロモベンゾイル、塩化２－メチルベンゾイル、塩化２－トリフルオロメチルベンゾイル、塩化イソニコチノイル、塩化ニコチノイル、塩化ピコリノイル、無水酢酸、無水コハク酸などが含まれる。塩化Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミル、塩化Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバミルなどの塩化カルバミルをこの反応で使用し

て、尿素を得ることもできる。同様に、二炭酸ジ－ｔ－ブチルなどの二炭酸エステルを使用して、カルバメートを得ることもできる。

【０３１７】

同様に、ハロゲン化スルホニルまたは無水スルホン酸を使用して、１級または２級アミノ基を含有する本発明の化合物またはその中間体をＮ－スルホン化して、スルホンアミドを生じさせることができる。この反応で使用するために適したハロゲン化スルホニル、無水スルホン酸には、これらに限られないが、塩化メタンスルホニル、塩化クロロメタンスルホニル、塩化ｐ－トルエンスルホニル、無水トリフルオロメタンスルホン酸などが含まれる。同様に、塩化ジメチルスルファモイルなどの塩化スルファモイルを使用して、スルファミド（例えば、＞Ｎ－ＳＯ$_2$－Ｎ＜）を得ることができる。

【０３１８】

加えて、本発明の化合物またはその中間体の置換基に存在する１級および２級アミノ基をイソシアネートまたはチオイソシアネートと反応させて、それぞれ尿素またはチオ尿素を得ることができる。通常は、トルエンなどの不活性希釈剤中、約２４℃から約３７℃の範囲の温度で、約１２から約２４時間、アミノ化合物と少なくとも１当量、好ましくは約１．１から約１．２当量のイソシアネートまたはチオイソシアネートとを接触させることにより、この反応を行う。この反応で使用するイソシアネートおよびチオイソシアネートは市販されているか、よく知られている合成手順を使用して市販の化合物から調製することができる。例えば、イソシアネートおよびチオイソシアネートは、適切なアミンとホスゲンまたはチオホスゲンとを反応させることにより容易に調製することができる。この反応で使用するために適しているイソシアネートおよびチオイソシアネートの例には、これらに限られないが、イソシアン酸エチル、イソシアン酸ｎ－プロピル、イソシアン酸４－シアノフェニル、イソシアン酸３－メトキシフェニル、イソシアン酸２－フェニルエチル、チオイソシアン酸メチル、チオイソシアン酸エチル、チオイソシアン酸２－フェニルエチル、チオイソシアン酸３－フェニルプロピル、チオイソシアン酸３－（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノ）プロピル、チオイソシアン酸フェニル、チオイソシアン酸ベンジル、チオイソシアン酸３－ピリジル、イソチオシアン酸フルオレセイン（異性体Ｌ）などが含まれる。

【０３１９】

さらに、本発明の化合物またはその中間体が、１級または２級アミノ基を含有する場合、そのアミノ基を、アルデヒドまたはケトンを使用して還元的にアルキル化して、２級または３級アミノ基にすることができる。通常、メタノール、テトラヒドロフラン、これらの混合物などの不活性希釈剤中、約０℃から約５０℃の範囲の温度で、約１から約７２時間、アミノ化合物とアミノ化合物に対して少なくとも１当量、好ましくは約１．１から約１．５当量のアルデヒドまたはケトンおよび少なくとも１当量のシアノホウ水素化ナトリウムなどの金属水素化物還元剤とを接触させることにより、この反応を行う。この反応での使用に適しているアルデヒドおよびケトンには、例えば、ベンズアルデヒド、４－クロロベンズアルデヒド、バレルアルデヒドなどが含まれる。

【０３２０】

同様に、本発明の化合物またはその中間体がヒドロキシル基を含有する置換基を有する場合には、前記カップリング反応の前または後に、ヒドロキシル基を修飾または誘導体化して、例えば、エーテル、カルバメートなどを得ることができる。Ｒ^{5}置換基にヒドロキシル基を有する式ＩおよびＩＩの化合物は例えば、前記反応でチロシンに由来する式ＶＩＩのアミノ酸誘導体を使用して調製することができる。

【０３２１】

例えば、ヒドロキシル基を含有する置換基を有する本発明の化合物またはその中間体を容易にＯ－アルキル化して、エーテルを生じさせることができる。通常は、アセトン、２－ブタノンなどの不活性希釈剤中で、ヒドロキシ化合物と炭酸カリウムなどの適切なアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩基とを接触させることにより、このＯ－アルキル化反応を行い、ヒドロキシル基のアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩を生じさせる。この塩を通常は単離せずに、その場で、少なくとも１当量のアルキル塩化物、臭化物、ヨウ化

物、メシレートまたはトシレートなどのアルキルまたは置換アルキルハロゲン化物またはスルホン酸エステルと反応させると、エーテルが得られる。通常、この反応を、約６０℃から約１５０℃の範囲の温度で約２４から約７２時間行う。好ましくは、アルキル塩化物または臭化物を反応で使用する場合には、触媒量のヨウ化ナトリウムまたはカリウムを反応混合物に加える。

【０３２２】

この反応で使用するために適しているアルキルまたは置換アルキルハロゲン化物およびスルホン酸エステルの例には、これらに限られないが、ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルクロロアセトアミド、１－ブロモエチルベンゼン、α－ブロモフェニル酢酸エチル、塩化２－（Ｎ－エチル－Ｎ－フェニルアミノ）エチル、塩化２－（Ｎ，Ｎ－エチルアミノ）エチル、塩化２－（Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルアミノ）エチル、塩化２－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノ）エチル、塩化３－（Ｎ，Ｎ－エチルアミノ）プロピル、塩化３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルアミノ）プロピル、Ｎ－（２－クロロエチル）モルホリン、塩化２－（ヘキサメチレンイミノ）エチル、塩化３－（Ｎ－メチルピペラジン）プロピル、１－（３－クロロフェニル）－４－（３－クロロプロピル）ピペラジン、塩化２－（４－ヒドロキシ－４－フェニルピペリジン）エチル、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル－３－ピペリジンメチルトシレートなどが含まれる。

【０３２３】

もしくは、本発明の化合物またはその中間体の置換基に存在するヒドロキシル基は、ミツノブ反応を使用してＯ－アルキル化することができる。この反応では、テトラヒドロフランなどの不活性希釈剤中、約－１０℃から約５℃の範囲の温度で、約０．２５から約１時間、３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）－１－プロパノールなどのアルコールを、約１．０から約１．３当量のトリフェニルホスフィンおよび約１．０から約１．３当量のアゾジカルボン酸ジエチルと反応させる。次いで、約１．０から約１．３当量のＮ－ｔ－ブチルチロシンメチルエステルなどのヒドロキシル化合物を加え、反応混合物を約０℃から約３０℃の温度で約２から約４８時間攪拌すると、Ｏ－アルキル化生成物が得られる。

【０３２４】

同様の方法で、アリールヒドロキシ基を含有する本発明の化合物またはその中間体を、アリールヨウ化物と反応させると、ジアリールエーテルが得られる。通常、キシレンなどの不活性希釈剤中、約－２５℃から約１０℃の温度で、水素化ナトリウムなどの適切な塩基を使用して、ヒドロキシル基のアルカリ金属塩を生じさせることにより、この反応を行う。次いで、約１０℃から約３０℃の範囲の温度で約０．５から約２．０時間、この塩を、約１．１から約１．５当量の臭化銅ジメチルスルフィド錯体で、続いて、約１．１から約１．５当量の２－ヨード安息香酸ナトリウムなどのアリールヨウ化物で処理する。次いで、反応を約７０℃から約１５０℃に約２から約２４時間加熱すると、ジアリールエーテルが得られる。

【０３２５】

加えて、ヒドロキシ含有化合物を容易に誘導体化して、カルバメートを生じさせることができる。このようなカルバメートを調製するための１方法では、ジクロロメタンなどの不活性希釈剤中、約－２５℃から約０℃の範囲の温度で、約０．５から約２．０時間、本発明のヒドロキシ化合物またはその中間体を約１．０から約１．２当量のクロロギ酸４－ニトロフェニルと接触させる。生じたカルボン酸エステルを過剰の、好ましくは約２から約５当量のトリエチルアミンなどのトリアルキルアミンで約０．５から２時間、続いて、約１．０から約１．５当量の１級または２級アミンで処理すると、カルバメートが得られる。この反応で使用するために適したアミンの例には、これらに限られないが、ピペラジン、１－メチルピペラジン、１－アセチルピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロリジン、ピペリジンなどが含まれる。

【０３２６】

もしくは、カルバメートを調製する他の方法では、ジクロロメタンなどの不活性希釈剤中、約２５℃から約７０℃の範囲の温度で、約２から約７２時間、ヒドロキシ含有化合物

を約１．０から約１．５当量の塩化カルバミルと接触させる。通常、この反応を、反応の間に生じた酸を捕捉するための適切な塩基の存在下に行う。適切な塩基には例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリンなどの３級アミンが含まれる。加えて、この反応混合物に、好ましくは少なくとも１当量（ヒドロキシ化合物に対して）の４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジンを加えて、反応を容易にする。この反応で使用するために適した塩化カルバミルの例には、例えば、塩化ジメチルカルバミル、塩化ジエチルカルバミルなどが含まれる。

【０３２７】

同様に、本発明の化合物またはその中間体が１級または２級ヒドロキシ基を含有する場合、このようなヒドロキシル基を容易に、脱離基に変えるか、置換して、例えば、アミン、スルフィドおよびフルオリドにすることができる。例えば、４－ヒドロキシ－Ｌ－プロリンの誘導体を、誘導体化ヒドロキシル基の求核置換を介して、対応する４－アミノ、４－チオまたは４－フルオロ－Ｌ－プロリン誘導体に変えることができる。通常、キラル化合物をこれらの反応で使用する場合には、誘導体化ヒドロキシル基に結合している炭素原子での立体化学は通常、反対になる。

【０３２８】

これらの反応は、ピリジン中で、このヒドロキシ化合物を少なくとも１当量の塩化ｐ－トルエンスルホニルなどのスルホニルハロゲン化物で処理して、初めにヒドロキシル基をトシレートなどの脱離基に変えることにより行う。この反応は通常、約０℃から約７０℃の温度で約１から約４８時間行う。次いで、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドと水との混合物などの不活性希釈剤中、約０℃から約３７℃の範囲の温度で、約１から約１２時間、トシレートと少なくとも１当量のアジ化ナトリウムとを接触させることにより、生じたトシレートを容易にアジ化ナトリウムで置換して、対応するアジド化合物を得る。次いで例えば、炭素に担持されているパラジウム触媒を使用して、水素化することにより、アジド基を還元させて、アミノ（－NH_2）化合物を得ることができる。

【０３２９】

同様に、トシレート基を、容易にチオールで置換して、スルフィドを生じさせることができる。通常は、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデセ－７－エン（ＤＢＵ）などの適切な塩基の存在下に、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドなどの不活性希釈剤中、約０℃から約３７℃の温度で、約１から約１２時間、トシレートと少なくとも１当量のチオフェノールなどのチオールとを接触させることにより、この反応を行い、スルフィドを得る。加えて、ジクロロメタンなどの不活性希釈剤中、約０℃から約３７℃の範囲の温度で、約１２から約２４時間、トシレートを三フッ化モルホリノイオウで処理すると、対応するフルオロ化合物が得られる。

【０３３０】

さらに、ヨードアリール基を含有する置換基を有する、例えば、式ＩまたはＩＩのR^5が（４－ヨードフェニル）メチル基である本発明の化合物または中間体は、前記カップリング反応の前または後に、容易にビアリール化合物に変えることができる。通常、パラジウムテトラ（トリフェニルホスフィン）などのパラジウム触媒の存在下に、テトラヒドロフランなどの不活性希釈剤中、約２４℃から約３０℃の範囲の温度で、反応が完了するまで、ヨードアリル化合物を約１．１から約２当量のヨウ化２－（メトキシカルボニル）フェニル亜鉛などのヨウ化アリール亜鉛で処理することにより、この反応を行う。この反応はさらに、例えば、Ｒｉｅｋｅ、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９１、５６、１４４５に記載されている。

【０３３１】

いくつかのケースでは、本発明の化合物またはその中間体は、１個または複数のイオウ原子を有する置換基を含有してもよい。例えば、前記反応で使用される式ＩＩＩのアミノ酸がＬ－チアゾリジン－４－カルボン酸、Ｌ－（５，５－ジメチル）チアゾリジン－４－カルボン酸、Ｌ－チアモルホリン－３－カルボン酸などに由来する場合に、このようなイオウ原子は存在しうる。存在する場合には、このようなイオウ原子を前記カップリング反

応の前または後に、慣用の試薬および反応条件を使用して酸化すると、スルホキシドまたはスルホン化合物を得ることができる。スルフィド化合物を酸化して、スルホキシドにするために適した試薬には、例えば、過酸化水素、３－クロロペルオキシ安息香酸（ＭＣＰＢＡ）、過ヨウ素酸ナトリウムなどが含まれる。この酸化反応は通常、ジクロロメタンなどの不活性希釈剤中、約－５０℃から約７５℃の範囲の温度で、約１から約２４時間、スルフィド化合物と約０．９５から約１．１当量の酸化試薬とを接触させることにより行う。次いで、スルホキシドと少なくともさらに１当量の過酸化水素、ＭＣＰＢＡ、過マンガン酸カリウムなどの酸化試薬とを接触させることにより、生じたスルホキシドをさらに酸化させて、対応するスルホンにすることができる。もしくは、スルフィドと少なくとも２当量、好ましくは過剰の酸化試薬とを接触させることにより、スルホンを直接調製することができる。このような反応は、さらに、Ｍａｒｃｈ、「Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」、４ｔｈ Ｅｄ．、１２０２－１２０２、Ｗｉｌｅｙ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ（１９９２）に記載されている。

【０３３２】

前記と同様に、前記カップリング反応で、サルコシン、Ｎ－メチル－Ｌ－フェニルアラニンなどの式ＩＩＩのＮ－置換アミノ酸を使用すると、水素以外のR^2置換基を有する本発明の化合物を調製することができる。もしくは、慣用の合成手順を使用して、式ＩまたはＶのスルホンアミド（式中、R^2は水素）をＮ－アルキル化することにより、このような化合物を調製することができる。通常、炭酸カリウムなどの適切な塩基の存在下に、アセトン、２－ブタノンなどの不活性希釈剤中、約２５℃から約７０℃の範囲の温度で、約２から約４８時間、スルホンアミドと少なくとも１当量、好ましくは１．１から２当量のアルキルまたは置換アルキルハロゲン化物とを接触させることにより、このＮ－アルキル化反応を行う。この反応で使用するために適しているアルキルまたは置換アルキルハロゲン化物の例には、これらに限られないが、ヨウ化メチルなどが含まれる。

【０３３３】

加えて、式中のR^2が水素であり、R^1が２－アルコキシカルボニルアリール基である式ＩまたはＶのスルホンアミドを分子内環化して、１，２－ベンズイソチアゾール－３－オン誘導体またはその類似体を生じさせることができる。通常、テトラヒドロフランなどの不活性希釈剤、約０℃から約３０℃の範囲の温度で、約２から約４８時間、Ｎ－（２－メトキシカルボニルフェニルスルホニル）グリシン－Ｌ－フェニルアラニンベンジルエステルなどのスルホンアミドを約１．０から１．５当量のアルカリ金属水素化物などの適切な塩基で処理することにより、この反応を行い、環化１，２－ベンズイソチアゾール－３－オン誘導体を得る。

【０３３４】

最後に、前記合成手順で、アミノ酸ＩＩＩの代わりにアミノチオノ酸（ｔｈｉｏｎｏａｃｉｄ）誘導体を使用することにより、式中のＱが－Ｃ（Ｓ）NR^7である式ＩまたはＩＩの化合物を調製する。Ｓｈａｌａｋｙら、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．、６１：９０４５－９０４８（１９９６）およびＢｒａｉｎら、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．、６２：３８０８－３８０９（１９９７）に記載されている手順により、このようなアミノチオノ酸誘導体を調製することができる。

【０３３５】

４．１．２　化合物の薬剤処方物

通常、本発明の化合物を、これらの化合物に適した投与方法のいずれかにより治療的有効量で投与する。化合物を、これらに限られないが、経口、非経口（例えば、皮下、硬膜下、静脈内、筋肉内、くも膜下、腹腔内、脳内、動脈内または病変内の投与経路）、局所、鼻腔内、局地（例えば、外科的用途または外科的座薬）、直腸および肺（例えば、エアロゾル、吸入または粉末）を含む様々な投与経路で投与することができる。したがって、これらの化合物は、注射用および経口用組成物の両方として有効である。化合物は、注入により、またはボーラス注射により連続的に投与することができる。好ましくは、化合物を非経口経路で投与する。さらに好ましくは、化合物は、静脈内経路で投与する。このよ

うな組成物を、薬学分野でよく知られている方法で調製する。

【０３３６】

本発明の化合物、即ち、活性成分の実際の量は、疾患、即ち、治療すべき脱髄化を伴う状態または疾患または脱髄化を伴う麻痺の重症度、患者の年齢および相対的健康状態、使用される化合物の効力、投与経路および形態および他の因子などの数多くの因子に左右される。

【０３３７】

このような化合物の毒性および治療効力は、例えば、LD_{50}（集団の５０％に対して致死的な用量）およびED_{50}（集団の５０％で治療的に有効な用量）を決定するための細胞培養または実験動物での標準的な薬剤手順により決定することができる。毒性作用と治療効果との用量比は、治療指数であり、これは、LD_{50}／ED_{50}比として表すことができる。高い治療指数を示す化合物が好ましい。

【０３３８】

ヒトで使用する用量範囲を処方する際に、細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータを使用することができる。このような化合物の用量は好ましくは、毒性がないか、ほとんどないED_{50}を含む循環濃度の範囲内である。使用される剤形および利用される投与経路に応じて、用量は、この範囲内で変動しうる。本発明の方法で使用される化合物では、治療有効用量を始めは、細胞培養アッセイから推定することができる。用量は、細胞培養で決定されたIC_{50}（即ち、症状の最大阻害の半分を達成する試験化合物濃度）を含む循環血漿濃度範囲を達成するように、動物モデルで処方する。このような情報を使用して、ヒトで使用可能な用量をさらに正確に決定することができる。血漿中のレベルは、高速液体クロマトグラフィーにより測定することができる。本発明の化合物の有効血中レベルは好ましくは、１０ｎｇ／ｍｌ以上である。

【０３３９】

患者に投与される薬剤組成物の量は、何が投与されるか、予防または治療などの投与目的、患者の状態、投与方法などに応じて変動する。治療的投与では、疾患を既に患っている患者に、疾患の症状およびその合併症を治癒するか、少なくとも部分的に阻止する十分な量で組成物を投与する。これらを達成するために十分な量を、「治療的有効用量」と規定する。この使用に有効な量は、治療される疾患状態に、さらに、患者の炎症、年齢、体重および全身状態などの因子に応じた担当医の判断により、左右される。

【０３４０】

患者に投与される組成物は、前記薬剤組成物の形態である。これらの組成物は、慣用の滅菌技術により滅菌することもできるし、滅菌濾過することもできる。生じた水溶液をそのまま使用するためにパッケージングするか、凍結乾燥させることができるが、その際、凍結乾燥された製剤は、投与の前に無菌水性担体と合わせる。化合物製剤のｐＨは通常、３から１１、さらに好ましくは５から９、特に好ましくは７から８である。前記賦形剤、担体または安定剤の特定のものを使用することにより、薬学的塩が生じることは、理解されたい。

【０３４１】

活性化合物は、幅広い用量範囲で有用であり、一般に、薬学的または治療学的有効量で投与される。本発明の化合物の治療用量は、例えば、そのために治療が行われる特定の使用、化合物の投与方法、患者の健康および状態および処方する医師の判断に従って変動する。例えば、静脈内投与では、用量は通常、体重１キログラム当り約２０μｇから約５００μｇ、好ましくは、体重１キログラム当り約１００μｇから約３００μｇの範囲である。鼻腔内投与の適切な用量範囲は通常、体重１キログラム当り約０．１ｐｇから１ｍｇである。有効な用量は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたは動物モデル試験系に由来する用量応答曲線から推定することができる。通常、望ましい効果を達成する用量に達するまで、臨床医は、化合物を投与する。

【０３４２】

薬剤として使用する場合、本発明の化合物は通常、薬剤組成物の形態で投与する。本発

明は、活性成分として、１種または複数の前記本発明の化合物を１種または複数の薬学的に許容できる担体または賦形剤と共に含有する薬剤組成物を包含する。使用される賦形剤は通常、ヒト被験者または他の動物に投与するために適しているものである。本発明の組成物を調製する際には、活性成分を通常は、賦形剤と混合するか、賦形剤で希釈するか、またはカプセル、サッシェ、紙または他の容器の形態であってよい担体内に封入する。賦形剤が希釈剤として役立つ場合、これは、活性成分のためのビヒクル、担体または媒体として作用する固体、半固体または液体材料であってよい。したがって、組成物は、錠剤、丸薬、粉末、ロゼンジ、サッシェ、カシェ、エリキシル、懸濁液、エマルション、溶液、シロップ、エアロゾル（固体として、または液体媒体中で）、例えば、活性化合物１０重量％までを含有する軟膏、軟質および硬質ゼラチンカプセル、座薬、無菌の注射可能な溶液および無菌のパッケージングされた粉末の形態であってよい。

【０３４３】

処方物を調製する際には、他の成分と合わせる前に、活性化合物を粉砕して、適切な粒度を得る必要があることがある。活性化合物が、実質的に不溶性である場合には、これを通常、２００メッシュ未満の粒度まで粉砕する。活性化合物が実質的に水溶性である場合には通常は、処方物中で実質的に均一な分布が得られるように、例えば、約４０メッシュまで粉砕することにより、粒度を調整する。

【０３４４】

適切な賦形剤のいくつかの例には、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、無菌水、シロップおよびメチルセルロースが含まれる。加えて、処方物は、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱油などの滑剤；湿潤剤；乳化剤および懸濁剤；安息香酸メチルおよびプロピルヒドロキシなどの防腐剤；甘味剤および香料を含んでもよい。本発明の組成物は、当技術分野で知られている手順を使用して患者に投与した後に、活性成分の迅速、持続性または遅延放出をもたらすように処方することができる。

【０３４５】

薬剤組成物およびその単位剤形中の活性化合物の量は、特定の用途、方法または導入、特定の化合物の効力および所望の濃度に応じて幅広く変動または調節することができる。「単位剤形」との用語は、ヒト被験者または他の動物のための単位用量として適切な物理的に別々にすることができる単位に関し、この際、各単位は、所望の治療効果をもたらすように算出された予め決定された量の活性物質を、適切な薬剤賦形剤と共に含有する。治療的に活性な化合物の濃度は、約１ｍｇ／ｍｌから１ｇ／ｍｌで変動しうる。

【０３４６】

好ましくは、化合物を、非経口投与のために、無菌生理食塩水などの適切な不活性担体中に処方することができる。例えば、担体溶液中での化合物の濃度は通常、約１～１００ｍｇ／ｍｌである。投与用量は、投与形路により決定する。投与の好ましい経路には、非経口または静脈内投与が含まれる。治療有効用量は、脱有髄化の著しい低下および再有髄化の顕著な増加をもたらすために有効な用量である。好ましくは、この量は、被験者に統計的に有意な量の再有髄化をもたらすために十分な量である。

【０３４７】

例えば、錠剤などの固体組成物を調製するためには、主な活性成分を薬剤賦形剤と混合して、本発明の化合物の均一な混合物を含有する固体の予備処方組成物を生じさせる。これらの予備処方組成物を均一と称する場合、活性成分が組成物全体に均一に分散していて、組成物が、錠剤、丸薬およびカプセルなどの等しく有効な単位剤形に容易に細分することができることを意味する。次いで、この固体予備処方物を、例えば、本発明の活性成分０．１から約５００ｍｇを含有する前記タイプの単位剤形に細分する。

【０３４８】

本発明の錠剤または丸薬を、コーティングするか、その他の方法で配合して、持続作用の利点をもたらす剤形を得ることができる。

【０３４９】
例えば、錠剤または丸薬は、内部投薬成分および外部投薬成分を含有してもよく、この際、後者は、前者を覆う外層の形態である。２つの成分は、胃での分解に耐えて、内部成分が損なわれずに十二指腸に到るか、放出を遅くすることを可能にする腸溶層により分離されている。このような腸溶層またはコーティングのために、様々な材料を使用することができ、このような材料は、数多くのポリマー酸およびポリマー酸とシェラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースなどの材料との混合物を含む。
【０３５０】
経口または注射による投与のために本発明の新規組成物を導入することができる液体形態には、水溶液、適切に着香されたシロップ、水性または油性懸濁液およびとうもろこし油、綿実油、ゴマ油、ヤシ油、落花生油などの食用油で着香されたエマルション、さらに、エリキシルおよび同様の製剤ビヒクルが含まれる。
【０３５１】
吸入または通気のための組成物には、薬学的に許容できる水性または有機溶剤またはこれらの混合物中の溶液および懸濁液ならびに粉末が含まれる。液体または固体組成物は、前記ような適切な薬学的に許容できる賦形剤を含有してもよい。組成物は、局所または全身効果のために経口または鼻呼吸経路により投与することができる。好ましくは薬学的に許容できる溶剤中の組成物は、不活性ガスを使用することにより噴霧することができる。噴霧溶液を、噴霧装置から直接吸入するか、噴霧装置をフェイスマスクテントまたは間欠的陽圧呼吸装置に装着することができる。溶液、懸濁液または粉末組成物を好ましくは、経口または鼻により、適切な方法で処方物を輸送する装置から投与することができる。
【０３５２】
本発明の化合物は、持続放出形態で投与することもできる。持続放出製剤の適切な例は、タンパク質を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスを含み、この際、このマトリックスは、成形品、例えば、フィルムまたはマイクロカプセルの形態である。持続放出マトリックスの例には、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、Ｌａｎｇｅｒら、Ｊ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｍａｔｅｒ．Ｒｅｓ．１５：１６７－２７７（１９８１）およびＬａｎｇｅｒ、Ｃｈｅｍ．Ｔｅｃｈ．１２：９８－１０５（１９８２）に記載されているようなポリ（２－ヒドロキシエチルメタクリレート）またはポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（米国特許第３７７３９１９号）、Ｌ－グルタミン酸とＬ－グルタミン酸γエチルとのコポリマー（Ｓｉｄｍａｎら、Ｂｉｏｐｏｌｙｍｅｒｓ ２２：５４７－５５６、１９８３）、非崩壊性エチレン－酢酸ビニル（前記Ｌａｎｇｅｒら）、ＬＵＰＲＯＮ ＤＥＰＯＴ（登録商標）などの崩壊性乳酸－グリコール酸コポリマー（即ち、乳酸－グリコール酸コポリマーおよび酢酸ロイプロリドからなる注射可能なミクロスフェア）およびポリ－Ｄ－（－）－３－ヒドロキシ酪酸（欧州特許第１３３９８８号）が含まれる。
【０３５３】
本発明の化合物は、持続放出形態で、例えば、活性成分の持続放出が可能であるように処方することができるデポー注射、インプラント製剤または浸透ポンプの形態で投与することができる。持続放出処方物のためのインプラントは、当技術分野ではよく知られている。インプラントは、これらに限られないが、生分解性または非生分解性ポリマーを伴うマイクロスフェア、スラブとして処方することができる。例えば、乳酸およびまたはグリコール酸のポリマーは、ホストによく許容される侵食性ポリマーを生じる。インプラントを、タンパク質堆積物の位置（例えば、神経変性疾患に伴うアミロイド堆積の形成部位）に近接して設置して、活性剤の局所濃度を、体の他の部分よりもその部分で高めることができる。
【０３５４】
次の処方物例により、本発明の薬剤組成物を詳述する。
【０３５５】
処方物例１
次の成分を含有する硬質ゼラチンカプセルを調製する：

成分	量（ｍｇ／カプセル）
活性成分	３０．０
デンプン	３０５．０
ステアリン酸マグネシウム	５．０

前記成分を混合し、３４０ｍｇの量で硬質ゼラチンカプセルに充填する。

【０３５６】

処方物例２

下記の成分を使用して、錠剤処方物を調製する：

成分	量（ｍｇ／カプセル）
活性成分	２５．０
微結晶性セルロース	２００．０
コロイド状二酸化ケイ素	１０．０
ステアリン酸	５．０

成分を混合し、圧縮して、それぞれ２４０ｍｇの重さの錠剤を形成する。

【０３５７】

処方物例３

次の成分を含有する乾燥粉末吸入処方物を調製する：

成分	重量％
活性成分	５
ラクトース	９５

活性混合物をラクトースと混合し、混合物を乾燥粉末吸入装置に加える。

【０３５８】

処方物例４

それぞれ活性成分３０ｍｇを含有する錠剤を次のように調製する：

成分	量（ｍｇ／カプセル）
活性成分	３０．０ｍｇ
デンプン	４５．０ｍｇ
微結晶性セルロース	３５．０ｍｇ
ポリビニルピロリドン（水中１０％溶液として）	４．０ｍｇ
カルボキシメチルデンプンナトリウム	４．５ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	０．５ｍｇ
タルク	１．０ｍｇ
合計	１２０ｍｇ

【０３５９】

活性成分、デンプンおよびセルロースをＮｏ．２０メッシュＵ．Ｓ．ふるいに通過させ、十分に混合する。ポリビニル－ピロリドンの溶液を生じた粉末と混合し、次いで、これを、１６メッシュＵ．Ｓ．ふるいに通過させる。こうして生じた顆粒を５０℃から６０℃で乾燥させ、１６メッシュＵ．Ｓ．ふるいに通過させる。次いで、この顆粒に、予めＮｏ．３０メッシュＵ．Ｓ．ふるいに通過させておいたカルボキシメチルデンプンナトリウム、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクを加え、混合した後に、錠剤機で圧縮して、それぞれ重さ１５０ｍｇの錠剤を得る。

【０３６０】

処方物例５

それぞれ薬剤４０ｍｇを含有するカプセルを次のように調製する：

成分	量（ｍｇ／カプセル）
活性成分	４０．０ｍｇ
デンプン	１０９．０ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	１．０ｍｇ
合計	１５０．０ｍｇ

る。
【０３６１】
活性成分、セルロース、デンプン、ステアリン酸マグネシウムをブレンドし、Ｎｏ．２０メッシュＵ．Ｓ．ふるいを通過させ、１５０ｍｇの量で硬質ゼラチンカプセルに充填する。
【０３６２】
処方物例６
それぞれ活性成分２５ｍｇを含有する座薬を次のように調製する：

成分	量
活性成分	２５ｍｇ
飽和脂肪酸グリセリド	２０００ｍｇまで

【０３６３】
活性成分をＮｏ．６０メッシュＵ．Ｓ．ふるいに通過させ、必要最小限の加熱で予め溶融させておいた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁させた。次いで、混合物を、公称２．０ｇ容量の座薬金型に注ぎ、放置して冷却した。
【０３６４】
処方物例７
それぞれ５．０ｍｌ用量当り薬剤５０ｍｇを含有する懸濁液を次のように調製する：

成分	量
活性成分	５０．０ｍｇ
キサンタンガム	４．０ｍｇ
カルボキシメチルセルロースナトリウム（１１％）	
微結晶性セルロース（８９％）	５０．０ｍｇ
スクロース	１．７５ｇ
安息香酸ナトリウム	１０．０ｍｇ
香料および着色剤	適量
精製水	５．０ｍｌまで

【０３６５】
薬剤、スクロースおよびキサンタンガムをブレンドし、Ｎｏ．１０メッシュＵ．Ｓ．ふるいに通過させ、次いで、予め作っておいた微結晶性セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムの水溶液と混合する。安息香酸ナトリウム、香料および着色料を少量の水で希釈し、攪拌しながら加える。次いで、十分な水を加え、必要な容量を生じさせた。
【０３６６】
処方物例８
それぞれ活性成分１５ｍｇを含有する硬質ゼラチン錠剤を次のように調製する：

成分	量（ｍｇ／カプセル）
活性成分	１５．０ｍｇ
デンプン	４０７．０ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	３．０ｍｇ
合計	４２５．０ｍｇ

【０３６７】
活性成分、セルロース、デンプンおよびステアリン酸マグネシウムをブレンドし、Ｎｏ．２０メッシュＵ．Ｓ．ふるいに通過させ、５６０ｍｇの量で硬質ゼラチンカプセルに充填する。
【０３６８】
処方物例９
静脈内処方物を次のように調製することができる：

成分	量
活性成分	２５０．０ｍｇ

等張性生理食塩水　１０００ｍｌ

【０３６９】

治療用化合物組成物を通常、無菌アクセスポートを備えた容器、例えば、皮下注射針または同様の形態の器具により貫通可能なストッパーを備えた静脈内溶液バッグまたはバイアルに装入する。

【０３７０】

処方物例１０

局所処方物を次のように調製することができる：

成分	量
活性成分	１～１０ｇ
乳化ろう	３０ｇ
流動パラフィン	２０ｇ
白色ワセリン	１００ｇまで

【０３７１】

白色ワセリンを溶融するまで加熱する。流動パラフィンおよび乳化ろうを導入し、溶解するまで攪拌する。活性成分を加え、分散するまで攪拌を継続する。次いで、固化するまで、混合物を冷却する。

【０３７２】

本発明の方法で使用される他の好ましい処方物は、経皮輸送デバイス（「パッチ」）を使用する。このような経皮パッチを使用すると、制御量で本発明の化合物の連続的または断続的注入を得ることができる。薬剤を輸送するための経皮パッチの構成および使用は、当技術分野でよく知られている。例えば、参照により本願明細書に援用される１９９１年６月１１日に交付された米国特許第５０２３２５２号参照。このようなパッチは、薬剤を連続的に、拍動性に、または必要に応じて輸送するために構成することができる。

【０３７３】

脳に薬剤組成物を導入することが望ましいか、必要な場合には、直接または間接的設置技術を使用することができる。直接的技術は通常、血液脳関門をバイパスするようにホストの脳室系に薬物輸送カテーテルを設置することを必要とする。体の特定の解剖学的領域に生物学的因子を輸送するために使用されるこのような移植可能な輸送系の１つは、参照により本願明細書に援用される米国特許第５０１１４７２号に記載されている。

【０３７４】

一般的に好ましい間接的技術は通常、親水性の薬物を脂溶性薬物に変換することにより薬物潜伏化（ｌａｔｅｎｔｉａｔｉｏｎ）が生じるように組成物を処方することを必要とする。潜伏化は、薬物に存在するヒドロキシ、カルボニル、スルフェートおよび１級アミン基をブロックして、薬物をより脂溶性にし、血液脳関門を通過して輸送されうるようにすることを介して、通常は達成される。もしくは、親水性薬物の輸送は、血液脳関門を一時的に開放しうる高張性溶液の動脈内注入により増強することもできる。

【０３７５】

本発明の一態様では、化合物を単独で、化合物の組合せとして、再有髄化および／または抗α４抗体との組合せで、または脱髄化を伴う状態および疾患を治療するために通常は使用される抗炎症剤と組み合わせて投与することができる。組み合わせて投与する場合、小化合物を、これらの他の化合物または組成物と同じ処方物中で、または別々の処方物中で投与することができる。組み合わせて投与する場合、再有髄化剤を他の化合物および組成物の前に、その後に、またはそれと同時に投与することができる。

【０３７６】

本発明の薬剤組成物は、様々な薬物送達系で使用するために適している。本発明で使用するために適している処方物は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｍａｃｅ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ、ＰＡ、１７ｔｈ　ｅｄ．（１９８５）に見ることができる。

【０３７７】

血清半減期を延長するために、化合物を、カプセルに入れるか、リポソームの内腔に導入するか、コロイドとして調製することもできるし、化合物の血清半減期の延長をもたらす他の慣用の技術を使用することもできる。例えば、参照により本願明細書に援用されるＳｚｏｋａら、米国特許第４２３５８７１号、同第４５０１７２８号および第４８３７０２８号に記載されているように、様々な方法をリポソームを調製するために使用することができる。

【０３７８】

ポリマー結合体

本発明の化合物をポリマー結合体として処方および投与することもできる。ポリマー結合体は、改善された可溶性および安定性などの非結合ポリマーを上回る利点を示しうる。

【０３７９】

本発明の化合物と結合させるために、単一のポリマー分子をそのまま使用することもできるが、１種よりも多いポリマー分子を同様に結合させることもできることも考慮される。本発明の結合された化合物は、ｉｎ　ｖｉｖｏ用途でも非ｉｎ　ｖｉｖｏ用途でも利用することができる。加えて、結合するポリマーは、最終使用用途に合わせて、何らかの他の群、成分または他の結合種を利用することがあることは理解されるであろう。例えば、いくつかの用途では、ポリマーと、ＵＶ分解耐性または抗酸化または他の特性または特徴をポリマーに付与する官能基とを共有結合させることが有用であることもある。その他の例として、いくつかの用途では、ポリマーを、薬物分子と反応性であるか、架橋しうるようにポリマーを官能化し、結合材料全体の様々な特性または特徴を増強することが有利であることもある。したがって、ポリマーは、その所定の目的のために、本発明の組成物の化合物と結合する効果を不可能にすることのない官能基、繰り返し基、結合または他の構成構造を含有してもよい。

【０３８０】

これらの望ましい特性を達成するために有効に使用することができるポリマーの例は、前記に、さらに、参照によりそのまま本願明細書に援用される国際公開第０１／５４６９０号パンフレット（Ｚｈｅｎｇらに付与）に記載されている。ポリマーを本発明の化合物に（好ましくは、リンカー成分を介して）カップリングさせて、ヒト酵素により著しくは分解されない安定な結合を生じさせることもできる。通常、「著しくは」分解されない結合のためには、これらに限られないが、高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）を含む当技術分野で標準的な技術で測定して、ポリマーと、ポリマーが結合する本発明の化合物とを結合する結合の約２０％以下のみが、２４時間以内に分解することが必要である。

【０３８１】

本発明の化合物は、特に好ましくは、ポリマー上の末端反応基を介して結合するが、結合は、非末端反応基から分枝していてもよい。反応基を有するポリマーは、本願明細書では「活性化ポリマー」と称される。反応基は、本発明の化合物上の反応基と選択的に反応する。本発明の化合物上の利用可能な官能基の所で結合が生じうるように、活性化ポリマーは反応する。本発明の化合物のアミノ、炭素、遊離カルボン酸基、適切に活性化されたカルボニル基、ヒドロキシル、グアニジル、酸化炭水化物成分、アミノ、炭素およびメルカプト基を（利用可能ならば）、結合部位として使用することができる。

【０３８２】

通常、濃度に応じて、本発明の化合物１モル当り活性化ポリマー約１．０から約１０モルを使用する。最終量は、反応規模を最大化しつつ、製品の非特異的改質を最小化すると同時に、最適な活性を維持する化学を規定し、同時に本発明の化合物の半減期を最適化するバランスである。好ましくは、本発明の化合物の生物学的活性の少なくとも約５０％が保持され、特に好ましくは１００％が保持される。

【０３８３】

反応を、生物学的に活性な物質と不活性なポリマーとを反応させるために使用される適切な技術と認められる方法により行うことができる。通常、このプロセスは、活性化ポリマーを調製し、その後、本発明の化合物と活性化ポリマーとを反応させて、処方に適した

可溶性の化合物を生じさせることを含む。この改質反応は、１つまたは複数のステップを含む複数の方法により行うことができる。本願明細書に含まれるポリマー物質は好ましくは、室温で水溶性である。このようなポリマーの非限定的リストには、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）またはポリプロピレングリコールなどのポリアルキレンオキシドホモポリマー、ポリオキシエチレン化ポリオール、そのコポリマーおよびそのブロックコポリマーが含まれるが、ただし、ブロックコポリマーの水溶性は保持される。

【０３８４】

本発明の好ましい実施では、C_1～C_4アルキルポリアルキレングリコール、好ましくはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）のポリアルキレングリコール基またはこのようなグリコールのポリ（オキシ）アルキレングリコール基を有利には、該当するポリマー系に導入する。したがって、本発明の化合物を結合させるポリマーは、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）のホモポリマーであるか、ポリオキシエチレン化ポリオールであってよいが、ただし、いずれの場合でも、ポリマーは、室温で水溶性である。このようなポリマーの非限定的な例には、ＰＥＧまたはポリプロピレングリコールなどのポリアルキレンオキシドホモポリマー、ポリオキシエチレン化グリコール、これらのコポリマーおよびこれらのブロックコポリマーが含まれるが、ただし、ブロックコポリマーの水溶性は、保持される。

【０３８５】

ポリオキシエチレン化ポリオールの例には、これらに限られないが、ポリオキシエチレン化グリセロール、ポリオキシエチレン化ソルビトール、ポリオキシエチル化グルコースなどが含まれる。ポリオキシエチル化グリセロールのグリセロールバックボーンは、例えば動物およびヒトで、モノ－、ジ－およびトリグリセリド中で天然に生じるものと同じバックボーンである。したがって、この分枝は必ずしも、体で外来薬剤とは見なされないであろう。

【０３８６】

当技術分野の専門家であれば、前記リストは単なる例示であり、前記品質を有するポリマー材料はすべて、考慮されることは認めるであろう。ポリマーは、特定の分子量を有する必要はないが、分子量は、約３００から１０００００、さらに好ましくは１００００から４００００であることが好ましい。特に、腎臓での濾過により生成物が失われることを防ぐ場合には、２００００以上のサイズが、特に有効である。

【０３８７】

ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）および関連ポリアルキレンオキシド（ＰＡＯ）は、薬物を調製するための有用な補助剤として当技術分野では知られている。例えば、国際公開第９３／２４４７６号パンフレット参照。ＰＥＧは、タンパク質、ペプチドおよび酵素と結合して、水溶性およびｉｎ　ｖｉｖｏでの循環寿命を高め、さらに、抗原性を低減する。例えば、いずれもＧｒｅｅｎｗａｌｄらに付与された米国特許第５２９８６４３号および同第５３２１０９５号参照。国際公開第９３／２４４７６号パンフレットは、有機分子と水溶性ポリエチレングリコールとを共有結合するためにエステル結合を使用することを開示している。したがって、本発明の化合物を好ましくは、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）誘導体として投与する。

【０３８８】

このように、本発明の化合物または結合体は、それに共有結合している１個または複数のポリエチレングリコール（ＰＥＧ）置換基を含有してもよい。このような結合体は、ポリエチレングリコール置換基を欠いた化合物に比べて改良された血清半減期を示す。何らかの理論に結びつけることはないが、改善された血清半減期は、化合物の構造の上に位置する少なくとも１個のポリエチレングリコールの共有結合に随伴すると考えられる。

【０３８９】

「ＰＥＧ」との用語は、複数のオキシアルキレン単位を含むポリマーに関する。このようなポリマーは、アルキル、アリール、置換アルキルおよび置換アリールから好ましくは選択される置換基でモノキャップされていてもよい。当技術分野でＪｅｆｆａｍｉｎｅｓ（登録商標）として知られているジアミノキャップされたポリオキシアルキレンポリマー

は、このようなポリマーに含まれる。さらに、このようなポリマーは、市販されているポリ［ジ（エチレングリコール）アジペート、ポリ［ジ（エチレングリコール）フタレートジオールなど、１個または複数の非オキシアルキレン単位を含有してもよい。

【０３９０】

ＰＥＧ誘導体とは、ポリエチレングリコール自体に存在する末端ヒドロキシル基の一方または両方が改質されているポリエチレングリコールポリマーを意味する。適切な修飾の例には、保護されていてもよいし、保護されていなくてもよい別の官能基で、または低分子量のリガンドで、または他の高分子またはポリマーで一方または両方のヒドロキシル基が置換されていることを含む。ポリエチレングリコール中の末端ヒドロキシル基の改質は、ポリエチレングリコールと、ポリエチレングリコール中のヒドロキシル基と反応しうる官能基を含む相補的反応性官能基を有する化合物とを反応させることにより達成することができる。本発明の化合物のＰＥＧ誘導体は、架橋基によりそれに共有結合している１個または複数のポリエチレングリコール（ＰＥＧ）置換基を有してもよい。

【０３９１】

「結合基」または「リンカー」とは、本発明の非ＰＥＧ置換化合物と１個または複数のＰＥＧ基とを共有結合する１個または複数の基に関する。各リンカーは、キラルまたはアキラル、分枝鎖または環式であってよく、その原子含分に関して均一または不均一であってよい（例えば、炭素原子のみを含有するリンカーまたは炭素原子、さらにリンカーの上に存在する１個または複数のヘテロ原子を含有するリンカー）。

【０３９２】

ＰＥＧ基とリンカーとの共有結合をもたらす慣用の化学技術を使用して、１個または複数のＰＥＧ基を、リンカーに共有結合する。これに対して、リンカーは、本発明の非ＰＥＧ置換化合物に共有結合してよい。このような結合をもたらす反応化学は、当技術分野でよく知られている。このような反応化学は、リンカー、本発明の非ＰＥＧ置換化合物およびＰＥＧ基で相補的官能基を使用することを必要とする。好ましくは、リンカー上の相補的官能基は、結合のためにＰＥＧ基で利用可能であるか、結合のためにＰＥＧの上に導入することができる官能基に対して選択される。この場合にも、このような相補的官能基は、当技術分野でよく知られている。

【０３９３】

このようなポリマーは、約１００から１０００００；好ましくは約１０００から５００００；さらに好ましくは約１００００から約４００００の数平均分子量を有する。

【０３９４】

５．免疫グロブリン

具体的な一実施形態では、本発明の薬剤は、患者に投与されると脱髄化を阻害し、および／または再有髄化を促進し、および／または麻痺を低減する免疫グロブリンである。これらの免疫グロブリンは、α４インテグリンまたはα４β１などの４インテグリンを含む二量体に選択的に結合するか、ＶＣＡＭ－１に結合する免疫グロブリンから選択することができる。好ましくは、免疫グロブリンは、α４β１に結合し、α４β１活性を阻害する。免疫グロブリンは好ましくは、抗体またはその断片である。

【０３９５】

「抗体」とは、ＩｇＧ１（またはＩｇＧサブクラス）またはＩｇＭなどの完全免疫グロブリンまたはナタリツマブ（アンテグレン（登録商標））などの抗体に由来する阻害剤を含むことを意味する。

【０３９６】

「抗体同族体」とは、ジスルフィド結合を介して結合している免疫グロブリンＬおよびＨ鎖からなる無傷の抗体を含むことを意味する。「抗体同族体」との用語は、免疫グロブリンＬ鎖、免疫グロブリンＨ鎖および１個または複数の抗原（即ち、インテグリンまたはインテグリンリガンド）に結合しうるその抗原結合性断片から選択される１個または複数のポリペプチドを含むタンパク質も包含するものとする。１個よりも多いポリペプチドからなる抗体同族体のポリペプチド成分は、ジスルフィド結合またはその他の方法で共有架

橋していてもよい。したがって、「抗体同族体」には、ＩｇＡ、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＤ、ＩｇＭ（さらにそのサブタイプ、例えばＩｇＧ１）の無傷の免疫グロブリンを含み、この際、免疫グロブリンのＬ鎖は、カッパまたはラムダタイプであってよい。「抗体同族体」はさらに、抗原結合特異性は保持している無傷の抗体の一部、例えば、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片、Ｆｖ断片、ｓｃＦｖ断片、ＨおよびＬ鎖モノマーまたはダイマーもしくはこれらの混合物を含む。

【０３９７】

本発明の薬剤が抗体である場合、モノクローナル抗体が、好ましい抗体である。様々なエピトープを対象とする様々な抗体を通常は含むポリクローナル抗体製剤に対して、各モノクローナル抗体は、抗原上の単一のエピトープを対象とする。モノクローナル抗体の第２の利点は、これらが、他の免疫グロブリン、例えば、ファージ標示またはハイブリドーマからの単離により汚染されない手段により合成されることである。本発明は、本発明の薬剤としてポリクローナルおよびモノクローナル抗体の両方を包含するものであるが、モノクローナル抗体の方が、特異性が高く好ましいので、本発明を、主にモノクローナル抗体に関して検討する。

【０３９８】

「天然抗体および免疫グロブリン」は通常、２つの同じ軽（Ｌ）鎖および２つの同じ重（Ｈ）鎖からなる約１５００００ダルトンのヘテロテトラマー糖タンパク質である。各Ｌ鎖は、１つの共有ジスルフィド結合によりＨ鎖に結合している一方で、ジスルフィド結合の数は、様々な免疫グロブリンアイソタイプのＨ鎖の間で変化する。各ＨおよびＬ鎖は、規則正しい間隔の鎖内ジスルフィド橋を有する。各Ｈ鎖は、一方の末端に、可変ドメイン（V_H）、その後にいくつかの不変ドメインを有する。各Ｌ鎖は、一方の末端に可変ドメイン（V_L）および他方の末端に不変ドメインを有する；Ｌ鎖の不変ドメインは、Ｈ鎖の第１の不変ドメインとアラインメントしており、Ｌ鎖可変ドメインは、Ｈ鎖の可変ドメインとアラインメントしている。特定のアミノ酸残基が、ＬおよびＨ鎖可変ドメインの界面を形成すると考えられる（Ｃｌｏｔｈｉａら、１９８５、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．、１８６：６５１－６３；Ｎｏｖｏｔｎｙら、１９８５、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、８２：４５９２－６）。

【０３９９】

加えて、当技術分野で利用可能な技術を使用して、他の抗体を同定することもできる。例えば、本発明のモノクローナル抗体を、ファージ標示技術を使用して製造することもできる。次いで、α４インテグリンまたはα４インテグリンを含有するダイマーに選択的に結合する抗体断片を単離する。ファージ標示を介してこのような抗体を製造するための好ましい方法の例は、米国特許第６２２５４４７号；同第６１８０３３６号；同第６１７２１９７号；同第６１４０４７１号；同第５９６９１０８号；同第５８８５７９３号；同第５８７２２１５号；同第５８７１９０７号；同第５８５８６５７号；同第５８３７２４２号；同第５７３３７４３号および同第５５６５３３２号に開示されている。

【０４００】

本願明細書では、「変異」抗体とは、親交代配列中の１個または複数のアミノ酸残基の付加、欠失および／または置換により、アミノ酸配列において「親」抗体アミノ酸配列とは異なる免疫グロブリン分子に関する。親抗体または免疫グロブリンは、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、類人猿化（ｐｒｉｍａｔｉｚｅｄ（登録商標））抗体または抗体断片であってよい。好ましい実施形態では、変異には、親抗体の１つまたは複数の超可変部領域での１個または複数のアミノ酸置換が含まれる。例えば、変異には、親抗体の１つまたは複数の超可変部領域での少なくとも１つ、例えば、約１から約１０、好ましくは、約２から約５つの置換が含まれる。通常、変異は、親抗体ＨまたはＬ鎖可変ドメイン配列と少なくとも７５％、好ましくは少なくとも８０％、さらに好ましくは少なくとも８５％、特に好ましくは少なくとも９０％、殊に好ましくは少なくとも９５％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を有する。この配列に関する同一性または相同性を本願明細書では、必要な場合には、最大パーセント配列同一性を達成するために配

列をアライニングし、ギャップを導入した後に、親抗体残基と同一である候補配列中のアミノ酸残基のパーセンテージとして定義する。Ｎ末端がないこと、Ｃ末端がないこと、または抗体配列中での内部伸長、欠失または挿入は、配列同一性または相同性に影響を及ぼすと解釈されうる。変異は、受容体と結合する能力を保持し、好ましくは、親抗体の特性よりも優れた特性を有する。例えば、変異は、より強い結合親和性、受容体を活性化する強い能力などを有してよい。このような特性を分析するためには、変異のＦａｂ形態と親抗体のＦａｂ形態とを、または変異の全長形態と親抗体の全長形態とを比較する必要がある。本願明細書で特に重要な変異抗体は、親抗体と比較して、生物学的活性において少なくとも約１０倍、好ましくは少なくとも約２０倍、特には少なくとも約５０倍の増強を示すものである。本願明細書中で、「親」抗体は、変異体を調製するために使用されるアミノ酸配列によりコードされるものである。好ましくは、親抗体は、ヒト枠組み構造領域を有し、ヒト抗体不変部領域を有する。例えば、親抗体は、ヒト化またはヒト抗体であってよい。「単離」抗体は、その天然環境の成分から同定され、分離および／または回収されたものである。その天然環境の汚染成分は、その抗体の診断的または治療的用途を妨害する物質であり、酵素、ホルモンおよび他のタンパク質または非タンパク質溶質が含まれる。好ましい実施形態では、抗体を（１）ローリー法により測定して抗体９５重量％を、特に好ましくは９９重量％を上回るまで、（２）スピニングカップ（ｓｐｉｎｎｉｎｇ　ｃｕｐ）配列決定装置を使用することによりＮ末端または内部アミノ酸配列の少なくとも１５残基を得るに十分な程度まで、または（３）クーマシーブルーまたは好ましくは銀染色を使用して還元または非還元条件下にＳＤＳ－ＰＡＧＥによる相同性まで精製する。抗体の天然環境からの少なくとも１種の成分も存在しないので、単離された抗体には、組換え細胞内のその場での抗体も含まれる。しかしながら通常は、少なくとも１つの精製ステップにより、単離された抗体を調製する。

【０４０１】

５．１．モノクローナル抗体

慣用のハイブリドーマ法を使用することにより、モノクローナル抗体を製造するか、遺伝子的に操作することができる。これらの方法は、多くの特異的抗原に対して高レベルのモノクローナル抗体を分泌する雑種細胞系を製造するために広く適用されており、本発明のモノクローナル抗体を製造するために使用することができる。例えば、マウス（例えば、Ｂａｌｂ／ｃマウス）を、腹腔内注射により抗原性α４エピトープで免疫化することができる。免疫応答が可能な十分な時間を経た後に、マウスを犠牲にし、脾臓細胞を得て、当技術分野でよく知られている技術を使用して、骨髄腫細胞と融合させる。次いで、生じた融合細胞、ハイブリドーマを選択培地中で成長させ、生存細胞を、制限希釈条件を使用してこのような培地中で成長させる。クローニングおよび再クローニングの後に、ターゲット、α４またはα４インテグリン含有ダイマーに選択的に結合する抗体（例えば、ＩｇＧまたはＩｇＭクラスまたはＩｇＧ１サブクラス）を分泌するハイブリドーマを単離することができる。ヒトに使用するために特異的な薬剤を製造するために、単離モノクローナルを使用して、キメラおよびヒト化抗体を製造することができる。抗ペプチド抗体である抗体を調製することもできる。α４インテグリンのペプチドに対して、このような抗ペプチド抗体を調製する。

【０４０２】

本発明の薬剤に関する場合、「キメラ」との用語は、その薬剤が、異種構造を有し、および／または異種の由来源を有する２種またはそれ以上のタンパク質の結合（化学的架橋または共有または他のタイプ）からなることを意味する。したがって、キメラα４インテグリンアンタゴニストは、α４インテグリンアンタゴニストまたは断片である１種の成分およびα４インテグリンアンタゴニストではない別の成分を含んでもよい。

【０４０３】

「キメラ」タンパク質の種類は、「融合」または、「融合タンパク質」は、その個々のペプチドバックボーンを介する、好ましくは、それらのタンパク質をコードするポリヌクレオチドの遺伝子発現を介する２種またはそれ以上のタンパク質またはその断片の共直線

的な共有結合に関する。したがって、好ましい融合タンパク質は、再有髄化抗体とは異なる（即ち、他の免疫グロブリンまたはポリペプチドに由来する）第２の成分に共有結合している再有髄化抗体またはその断片を含むキメラタンパク質である。本発明の好ましい融合タンパク質には、抗原結合特異性を保持している無傷の抗体の一部、例えば、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片、Ｆｖ断片、ｓｃＦｖ断片、Ｈ鎖モノマーまたはダイマー、Ｌ鎖モノマーまたはダイマー、Ｈ鎖１本およびＬ鎖１本からなるダイマーなどが含まれる。

【０４０４】

最も好ましい融合タンパク質は、キメラであり、免疫グロブリンＬ鎖、Ｈ鎖またはその両方のヒンジおよび不変部領域のすべてまたは一部に融合しているか、その他の方法で結合している再有髄化成分を含有する。したがって、本発明は、（１）再有髄化成分、（２）第２のペプチド、例えば、再有髄化成分の可溶性またはｉｎ　ｖｉｖｏ寿命を高めるもの、例えば、免疫グロブリンスーパーファミリーのメンバーもしくはその断片または一部、例えば、ＩｇＧの一部または断片、例えば、ヒトＩｇＧ１Ｈ鎖不変部領域、例えば、ＣＨ２、ＣＨ３およびヒンジ領域を含有する分子を特徴とする。特に、「再有髄化成分／Ｉｇ融合物」は、本発明の生物学的に活性な再有髄化成分を含有するタンパク質である。再有髄化剤の１種類は、「インテグリン／Ｆｃ融合物」であり、これは、免疫グロブリンの不変部領域の少なくとも一部に結合している本発明の再有髄化免疫グロブリンを含有するタンパク質である。好ましいＦｃ融合物は、Ｈ免疫グロブリン鎖のＣ末端ドメインを含有する抗体の断片に結合している本発明の再有髄化免疫グロブリンを含む。

【０４０５】

「融合タンパク質」との用語はさらに、モノ－またはヘテロ官能性分子を介して、再有髄化成分ではない（「キメラ」分子をもたらす）、下記の精製タンパク質から新規に調整される第２の成分に化学的に結合している再有髄化成分も意味する。したがって、融合タンパク質である、組換え結合とは別に、化学的に結合されたキメラ分子の一例には：（１）α４インテグリンサブユニットターゲッティング成分、例えば、ＶＬＡ－４含有細胞の表面上に位置するＶＬＡ－４に結合しうるＶＣＡＭ－１成分；（２）ターゲッティング成分の可溶性またはｉｎ　ｖｉｖｏ寿命を高める第２の成分、例えば、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などのポリアルキレングリコールポリマーを含んでよい。α４ターゲッティング成分は、天然に生じるα４リガンドまたはその断片、例えば、ＶＣＡＭ－１ペプチドまたは同様の保存的に置換されたアミノ酸配列であってよい。

【０４０６】

キメラ、霊長類化（登録商標）およびヒト化抗体は、非ヒト抗体から製造することができ、それらの抗体を製造するための抗体と同じまたは同等の結合親和性を有しうる。適切な抗原特異性を有するマウス抗体分子からの遺伝子を、例えば適切な生物学的活性を有するヒト抗体分子からの遺伝子と共にスプライシングすることによる、キメラ抗体を製造するために開発された技術（Ｍｏｒｒｉｓｏｎら、１９８４、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．８１：６８５１；Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒら、１９８４、Ｎａｔｕｒｅ　３１２：６０４；Ｔａｋｅｄａら、１９８５、Ｎａｔｕｒｅ　３１４：４５２）を使用することができ、このような抗体は、本発明の範囲内である。例えば、マウスモノクローナル抗体の可変部（Ｖ）領域をコードする核酸を、ヒト不変部（Ｃ）領域、例えば、ＩｇＧ１またはＩｇＧ４をコードする核酸に結合させることができる。したがって、生じた抗体は、非ヒト抗体からの抗原結合ドメインおよびヒト抗体からのＣまたはエフェクタードメインを通常は伴うハイブリッド種である。

【０４０７】

ヒト化抗体は、主にヒト抗体（アクセプター抗体）からの可変部領域を伴う抗体であるが、これは、主に非ヒト抗体からの（ドナー抗体）からの相補的決定領域を有する。例えば、Ｑｕｅｅｎら、１９８９、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ８６：１００２９－３３；国際公開第９０／０７８６１号パンフレットおよび米国特許第６０５４２９７号、同第５６９３７６１号、同第５５８５０８９号、同第５５３０１０１号および

同第５２２４５３９号参照。これらの抗体の１つまたは複数の不変部領域は通常、ヒト抗体にも由来する。ヒト可変部領域は通常、所望の非ヒト可変部領域結合ドメインと高い相同性を示す配列を有するヒト抗体から通常は選択される。ＨおよびＬ鎖可変残基は、同じ抗体または異なるヒト抗体に由来してよい。加えて、国際公開第９２／２２６５３号パンフレットに記載されているようないくつかのヒト抗体のコンセンサスとして、配列を選択することができる。

【０４０８】

予測されているコンフォメーションおよび抗体結合特性に基づく置換のために、ヒト可変部領域内の特異的アミノ酸を選択することができる。コンピュータモデリング、可変部領域内での一定の位置でのアミノ酸の行動および結合特性の予測ならびに置換効果の観察などの技術を使用して、これを決定することができる。例えば、アミノ酸が、非ヒト可変部領域とヒト可変部領域とで異なる場合には、ヒト可変部領域を、非ヒト可変部領域のアミノ酸組成を反映するように変化させることができる。抗α４抗体をヒト化するいくつかの例を、本願明細書に記載する。

【０４０９】

「ヒト化抗体同族体」は、組換えＤＮＡ技術により生じた抗体同族体を意味し、この際、抗原結合のために必要でないヒト免疫グロブリンＬまたはＨ鎖のアミノ酸の一部またはすべてを、非ヒト哺乳類免疫グロブリンＬまたはＨ鎖からの対応するアミノ酸に置換している。「ヒト抗体同族体」は、免疫グロブリンＬまたはＨ鎖のアミノ酸のすべて（抗原結合のために必要であるかどうかにかかわらず）が、ヒトに由来する抗体同族体。

【０４１０】

具体的な実施形態では、本発明の長期投与レジメで使用される抗体は、参照により本願明細書に援用される米国特許第５８４０２９９号に開示されているヒト化抗体である。

【０４１１】

他の実施形態では、ヒト抗体遺伝子を含有する遺伝子導入マウスを、抗原α４構造で免疫化し、ハイブリドーマ技術を使用して、α４に選択的に結合するヒト抗体を生じさせることができる。

【０４１２】

キメラ、ヒトおよび／またはヒト化抗体は、組換え発現、例えば、ヒトハイブリドーマ（Ｃｏｌｅら、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ、Ａｌａｎ Ｒ．Ｌｉｓｓ、７７（１９８５））、骨髄腫細胞、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞での発現により生じさせることができる。もしくは、抗体コード配列を、動物のゲノムに導入するために適したベクターに導入して、遺伝子導入動物を生じさせることができる。一例は、ウシなどの遺伝子導入動物のミルク中でこのような抗体を製造することであろう。例えば、米国特許第５８４９９９２号および第５３０４４８９号参照。適切な導入遺伝子には、哺乳類腺特異的遺伝子からのプロモーターおよび／またはエンハンサー、例えば、カゼインまたはβ－ラクトグロブリンを有する導入遺伝子が含まれる。

【０４１３】

５．１．１．ヒト化および霊長類化（登録商標）抗体

本発明の一実施形態では、ＶＬＡ－４のα４サブユニットに特異的なヒト化（および霊長類化（登録商標））免疫グロブリンを提供するが、これは、有効量で投与すると、脱髄化を阻害し、および／または再有髄化を促進し、および／または麻痺を低減する。ヒト化および霊長類化（登録商標）抗体は、遺伝子操作技術を使用して改変されている動物（通常は哺乳類）由来の抗体である。この技術を使用して、不変部領域および／または可変部領域枠組み構造配列をｊｕｍａｎ配列に代える一方で、抗体の本来の抗原特異性を保持する。ヒト化および霊長類化（登録商標）抗体は一般に、ヒト抗原（例えば、ヒトＶＣＡＭ－１またはヒトＶＬＡ－４）に対して特異性を有するげっ歯類（例えば、マウスおよびハムスター）抗体に由来する。ドナー抗体（抗原を投与された動物からの抗体）を、治療目的のために抗体を投与される動物からの配列を有するように再構成（ｒｅｓｈａｐｅ）す

ることにより、抗体を投与する際の動物でのホスト応答が低くなるであろう。Ｆｃ領域のみ、または相補性決定領域（ＣＤＲ）以外のすべてを、アクセプタードメインに代えることができ、その際、アクセプターは、再構成抗体を投与されるべき動物（例えば、ヒト、家庭動物、農耕動物などの哺乳類）である。

【０４１４】

有効量で患者に投与されると、脱髄化を阻害するＶＬＡ－４のα４サブユニットに結合する抗体が、好ましい。有効量で投与されると、脱髄疾患または状態を患っている被験者の再有髄化を誘発し、および／または麻痺を低減する抗体がさらに好ましい。

【０４１５】

通常、マウス抗体のＣＤＲを、ヒト抗体の対応する領域に移植する。それというのも、これが、特異的抗原に結合するマウス抗体（または他の動物抗体）の領域であるＣＤＲ（即ち、抗体Ｈ鎖に３個、Ｌ鎖に３個）であるためである。ＣＤＲの移植を、遺伝子操作により達成するが、この際、マウスＨおよびＬ鎖可変部（Ｖ）領域遺伝子セグメントのクローニングにより、ＣＤＲ　ＤＮＡ配列を決定し、次いで、指定部位突然変異誘発により対応するヒトＶ領域に移す。プロセスの最終段階では、所望のアイソタイプ（通常、ＣＨではガンマＩ、ＣＬではカッパ）のヒト不変部領域遺伝子セグメントを加え、ヒト化ＨおよびＬ鎖遺伝子を、哺乳類細胞中で同時に発現させて、可溶性ヒト化抗体を製造する。

【０４１６】

ヒト抗体へのこれらのＣＤＲの移動は、この抗体に、本来のマウス抗体の抗原結合特性をもたらす。マウス抗体の６個のＣＤＲを、Ｖ領域「枠組み構造」領域上に構造的にマウントさせる。ＣＤＲグラフトが成功する理由は、マウス抗体とヒト抗体との枠組み構造領域は、ＣＤＲＳのための同様の結合点を備えた非常に相似した３Ｄ構造を有し、ＣＤＲを相互変換することができることである。例えば、Ｊｏｎｅｓら、１９８６、Ｎａｔｕｒｅ３２１：５２２－５；Ｒｉｅｃｈｍａｎｎら、１９８８、Ｎａｔｕｒｅ３３２：３２３－７；Ｑｕｅｅｎら、１９８９、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８６：１００２９；およびＯｒｌａｎｄｉら、１９８９、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ８６：３８３３に例示されているように、このようなヒト化抗体同族体を調製することができる。

【０４１７】

それにもかかわらず、枠組み構造領域内の一定のアミノ酸は、ＣＤＲと相互作用して、抗原結合親和性全般に影響を及ぼすと考えられる。ヒトＶ領域枠組み構造に変更を伴うことなく組換えヒト化抗体を製造するための、マウス抗体からの直接的なＣＤＲの移動は往々にして、結合親和性の一部または完全な喪失をもたらす。いくつかのケースでは、結合活性を得るために、アクセプター抗体（例えば、ヒト抗体）の枠組み構造領域の残基を変更することは、重大であるようである。

【０４１８】

Ｑｕｅｅｎら、（１９８９、前記）および国際公開第９０／０７８６１号パンフレット（Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｄｅｓｉｇｎ　Ｌａｂｓ）は、マウスＭＡｂ（抗Ｔａｃ）とヒト免疫グロブリン枠組み構造および不変部領域とを組み合わせることにより、アクセプター抗体の枠組み構造領域中に変更された残基を含有するヒト化抗体の調製を記載している。ヒトＶ領域枠組み構造残基を修飾することなく結合親和性の喪失の問題を解決するための１つの解決法は、重要な２つのステップを含む。最初に、本来のマウス抗体のＶ領域枠組み構造に対する最適なタンパク質配列相同性に関してコンピュータ分析することにより、ヒトＶ枠組み構造領域を選択する。第２ステップで、マウスＶ領域の三次構造をコンピュータによりモデリングして、マウスＣＤＲと相互作用しそうな枠組み構造アミノ酸残基を可視化する。次いで、これらのマウスアミノ酸残基を相同なヒト枠組み構造に重ねる。さらなる詳細に関しては、米国特許第５６９３７６２号；同第５６９３７６１号；同第５５８５０８９号および同第５５３０１０１号（Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｄｅｓｉｇｎ　Ｌａｂｓ）参照。

【０４１９】

本発明で使用することができる一定のα４サブユニット含有インテグリンアンタゴニストには、既に調製されていて、米国特許第５９３２２１４号（ＭＡｂ　ＨＰ１／２）に記載されているＢエピトープ特異性を伴うキメラおよびヒト化組換え抗体同族体（即ち、無傷の免疫グロブリンおよびその一部）が含まれる。キメラ（マウス可変部－ヒト不変部）およびヒト化抗インテグリン抗体同族体を調製するための出発物質は、前記ようなマウスモノクローナル抗インテグリン抗体、市販のモノクローナル抗インテグリン抗体（例えば、ＨＰ２／１、Ａｍａｅ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ，Ｉｎｃ．、Ｗｅｓｔｂｒｏｏｋ、Ｍｅ）であってよい。他の好ましいヒト化抗ＶＬＡ－４抗体同族体は、Ａｔｈｅｎａ　Ｎｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｉｎｃ．により、ＰＣＴ／ＵＳ第９５／０１２１９号（１９９５年７月２７日）、米国特許第５８４０２９９号および同第６０３３６６５明細書）に記載されている。第５９３２２１４号、第５８４０２９９号および同第６０３３６６５明細書の内容はそのまま、参照により本願明細書に援用される。

【０４２０】

これらのヒト化抗ＶＬＡ－４抗体は、ヒト化Ｌ鎖およびヒト化Ｈ鎖を含有する。ヒト化Ｌ鎖は、マウス２１．６免疫グロブリンＬ鎖の対応する相補的決定領域からのアミノ酸配列を有する３つの相補的決定領域（ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３）およびヒトカッパＬ鎖可変部領域枠組み構造配列からの可変部領域枠組み構造を含むが、ただし、少なくともある位置で、アミノ酸位置が、マウス２１．６免疫グロブリンＬ鎖可変部領域枠組み構造の同等の位置に存在する同じアミノ酸により占められている。ヒト化Ｈ鎖は、マウス２１．６免疫グロブリンＨ鎖の対応する相補的決定領域からのアミノ酸配列を有する３つの相補的決定領域（ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３）およびヒトＨ鎖可変部領域枠組み構造配列からの可変部領域枠組み構造を含むが、ただし、少なくとも１つの位置、アミノ酸位置が、マウス２１．６免疫グロブリンＨ鎖可変部領域枠組み構造の同等の位置に存在する同じアミノ酸により占められている。米国特許第５８４０２９９号および同第６０３３６６５号参照。

【０４２１】

当技術分野の専門家に知られている方法を使用して、組換え方法により、タンパク質分解消化により、または化学合成により、単離されたα４インテグリンアンタゴニストの断片（例えば、本願明細書に記載の抗体同族体の断片）を効率的に製造することもできる。組換え方法では、単離されるヘッジホッグポリペプチドをコードするＤＮＡ配列の一方の末端（末端断片で）または両方の末端（内部断片で）から１個または複数のヌクレオチドを除去することにより、ポリペプチドの内部または末端断片を生じさせることができる。突然変異誘発されたＤＮＡの発現により、ポリペプチド断片が生じる。一定のエンドヌクレアーゼによる消化によっても断片のアレイをコードするＤＮＡが生じうる。ランダムなせん断、制限消化またはこれらの組合せにより、タンパク質の断片をコードするＤＮＡを生じさせることもできる。タンパク質断片を、無傷のタンパク質から直接的に生じさせることもできる。これらに限られないが、プラスミン、トロンビン、トリプシン、キモトリプシンまたはペプシンを含むタンパク質分解酵素により、ペプチドを特異的に切断することもできる。これらの各酵素は、攻撃するペプチド結合のタイプに関して特異的である。トリプシンは、カルボニル基が塩基性アミノ酸、通常はアルギニンまたはリシンに由来するペプチド結合の加水分解を触媒する。ペプシンおよびキモトリプシンは、トリプトファン、チロシンおよびフェニルアラニンなどの芳香族アミノ酸からのペプチド結合の加水分解を触媒する。タンパク質分解酵素を受けやすい部分での切断を防止することにより、切断されたタンパク質の断片の別のセットを生じさせる。例えば、弱塩基性溶液中でのリシンのε－アミノ酸基とエチルトリフルオロチオアセテートとの反応により、その隣接するペプチド結合がもはやトリプシンによる加水分解を受けることのないようにブロックされたアミノ酸残基が得られる。タンパク質を修飾して、タンパク質分解酵素を受けるペプチド結合を生じさせることもできる。例えば、β－ハロエチルアミンでのシステイン残基のアルキル化により、トリプシンにより加水分解されるペプチド結合が生じる（Ｌｉｎｄｌｅｙ、１９５６、Ｎａｔｕｒｅ１７８：６４７）。加えて、特定の残基でペプチド鎖を切

断する化学試薬を使用することもできる。例えば、臭化シアンは、メチオニン残基の所でペプチドを切断する（Ｇｒｏｓｓら、１９６１、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．８３：１５１０）。したがって、修飾剤、タンパク質分解酵素および／または化学試薬の様々な組合せを用いてタンパク質を処理することにより、タンパク質を断片の重複を伴わない所望の長さの断片に分断するか、所望の長さの重複断片に分断することができる。

【０４２２】

５．１．１．１．ナタリツマブおよび関連ヒト化抗体

本発明は、再有髄化を促進するために、ＶＬＡ－４リガンドに特異的に結合するヒト化免疫グロブリンを単独で、または組み合わせて使用する方法を提供する。このような処理方法および薬剤で使用するための好ましい１抗体には、そのまま本願明細書に援用されるＥｌａｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌに付与された米国特許第５８４０２９９号に記載されているものが含まれる。他の態様は、ｉｎ　ｖｉｖｏで評価して再有髄化活性を伴うこれらの抗体の断片の使用を考慮する。

【０４２３】

ヒト化抗体は、ヒト化Ｌ鎖およびヒト化Ｈ鎖を含む。一態様では、ヒト化Ｌ鎖は、マウス２１－６免疫グロブリンＬ鎖の対応する相補的決定領域からのアミノ酸配列を有する３種の相補的決定領域（即ち、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３）ならびにＬ４５、Ｌ４９、Ｌ５８およびＬ６９からなる第１の群から選択される少なくとも１つの位置を除き、ヒトカッパＬ鎖可変部領域枠組み構造配列からの可変部領域枠組み構造を含んでよく、この際、アミノ酸位置は、マウス２１．６免疫グロブリンＬ鎖可変部領域枠組み構造の同等の位置に存在する同じアミノ酸により占められている。

【０４２４】

ヒト化Ｈ鎖は、マウス２１－６免疫グロブリンＨ鎖の対応する相補的決定領域からのアミノ酸配列を有する３種の相補的決定領域（即ち、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３）ならびにＨ２７、Ｈ２８、Ｈ２９、Ｈ３０、Ｈ４４、Ｈ７１からなる群から選択される少なくとも１つの位置を除き、ヒトＨ鎖可変部領域枠組み構造配列からの可変部領域枠組み構造を含んでよく、この際、アミノ酸位置は、マウス２１．６免疫グロブリンＨ鎖可変部領域枠組み構造の同等の位置に存在する同じアミノ酸により占められている。免疫グロブリンは、マウス２１－６免疫グロブリンの親和性の約$10^{7}M^{-1}$の下限および約５倍の上限を有する親和性で、ＶＬＡ－４に特異的に結合する。

【０４２５】

通常、ヒト化Ｌ鎖およびＨ鎖可変部領域枠組み構造はそれぞれ、ＲＥ１および２１／２８’ＣＬ可変部領域枠組み構造配列に由来する。ヒト化Ｌ鎖可変部領域枠組み構造は、ＲＥ１に由来し、少なくとも２個の枠組み構造アミノ酸が置換されている。１個のアミノ酸は、上記の位置の第１の群に由来する。他のアミノ酸は、Ｌ１０４、Ｌ１０５およびＬ１０７からなる第３の群に由来する。この位置は、ＲＥ１以外のヒト免疫グロブリンからのカッパＬ鎖の同等の位置に存在する同じアミノ酸に占められている。

【０４２６】

いくつかのヒト化免疫グロブリンは、ＬａまたはＬｂと称される成熟Ｌ鎖可変部領域配列またはＨａ、ＨｂまたはＨｃと称される成熟Ｈ鎖可変部領域配列を有する（図１３）。好ましいヒト化免疫グロブリンには、Ｌａ鎖およびＨａ、ＨｂまたはＨｃＨ鎖を有するものが含まれる（図１４）。

【０４２７】

ヒト化免疫グロブリンは、主にヒト免疫グロブリン（アクセプター免疫グロブリンと称される）に由来する可変部枠組み構造領域およびｍｕＭＡｂ２１．６と称されるマウス免疫グロブリン（ドナー免疫グロブリンとも称される）に主に由来する相補的決定領域を有する。不変部領域は、存在する場合には、主にヒト免疫グロブリンに由来する。ヒト化抗体は、少なくとも10^{7}、10^{8}、10^{9}または$10^{10}M^{-1}$のＶＬＡ－４に対する特異的結合親和性を示す。通常、ＶＬＡ－４に対するヒト化抗体の結合親和性の上限は、ｍｕＭＡｂ２１．６の結合親和性（約$10^{9}M^{-1}$）に対して３または５倍の範囲内である。往

々にして、結合親和性の下限は、ｍｕＭＡｂ２１．６の３または５倍の範囲内である。

【０４２８】

ヒト化抗体は、例えば、マウスＭＡｂ２１．６モノクローナル抗体を用いて製造することができる。ヒト化抗体を製造するための出発物質は、ｍｕＭＡｂ２１．６である。この抗体の単離および特性は、米国特許第６０３３６５５号（Ｅｌａｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．に付与）に記載されており、これは、そのまま参照により本願明細書に援用される。簡単には、ｍｕＭａｂ２１．６は、ＶＬＡ－４のα－４サブユニットに対して特異的であり、腫瘍壊死因子で刺激されたラット脳細胞の組織培養へのヒトリンパ球の結合を阻害することが判明している。Ｎ末端からＣ末端まで、Ｌ鎖およびＨ鎖は両方とも、ドメインＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３およびＦＲ４を含む。各ドメインへのアミノ酸の指定は、Ｋａｂａｔのナンバリング規則に従う。

【０４２９】

次のステップは、枠組み構造領域に供給するためのヒト抗体を選択することを伴う。ヒト可変部ドメイン枠組み構造が、ＣＤＲがそれから配置されるマウス可変部枠組み構造と同じか、同等のコンフォメーションを採ると、ヒト可変部ドメイン枠組み構造中へのマウスＣＤＲの置換は、その正確な空間的配置の維持をもたらすようである。その枠組み構造配列が、ＣＤＲが由来するマウス可変部枠組み構造ドメインと高い配列同一性の程度を示すヒト抗体から、ヒト可変部ドメインを得ることにより、これを達成する。ＨおよびＬ鎖可変部枠組み構造は、同じか、異なるヒト抗体配列に由来してよい。ヒト抗体配列は、天然に生じるヒト抗体の配列であってもよいし、いくつかのヒト抗体のコンセンサス配列であってもよい。Ｋｅｔｔｌｅｂｏｒｏｕｇｈら、Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ　４：７７３（１９９１）；Ｋｏｌｂｉｎｇｅｒら、Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ　６：９７１（１９９３）参照。

【０４３０】

適切なヒト抗体配列を、マウス可変部領域のアミノ酸配列と既知のヒト抗体の配列とをコンピュータ比較することにより同定する。この比較は、Ｈ鎖およびＬ鎖で別々に行うが、それぞれ原理は同じである。この比較により、ｍｕ２１．６Ｌ鎖は、サブタイプのカッパ１のヒトＬ鎖に対して高い配列同一性を示し；ｍｕ２１．６Ｈ鎖は、前記Ｋａｂａｔにより定義されたサブタイプ１のヒトＨ鎖に対して大きな配列同一性を示すことが明らかである。したがって、ＬおよびＨヒト枠組み構造領域は通常、これらのサブタイプのヒト抗体またはこのようなサブタイプのコンセンサス配列に由来する。ｍｕＭＡｂ２１．６からの対応する領域に対して高い配列同一性を示す好ましいＬおよびＨ鎖ヒト可変部領域は、それぞれ抗体ＲＥ１および２１／２８’ＣＬに由来する。

【０４３１】

次いで、コンピュータモデリングを使用して、コグネイト抗原に結合するヒト化抗体能をさらに増強することができる。ヒト可変部枠組み構造領域とマウスＣＤＲ領域との不自然な近位により、不自然なコンフォメーション抑制が生じることがあり、これは、一定のアミノ酸残基の置換により修正されない限り、結合親和性の喪失をもたらす。置換のためのアミノ酸残基の選択は一部、コンピュータモデリングにより決定する。免疫グロブリン分子の三次元画像を生じさせるためのコンピュータハードウェアおよびソフトウェアは、幅広く入手することができる。通常、免疫グロブリン鎖またはそのドメインについて解明した構造から出発して、分子モデルを生じさせる。モデリングされる鎖をアミノ酸配列相似性に関して、解明された三次元構造の鎖またはドメインと比較し、最も高い配列相似性を示す鎖またはドメインを、分子モデルを構成するための出発点として選択する。例えば、ｍｕＭＡｂ２１．６のＬ鎖では、枠組み構造領域、ＣＤＲ１およびＣＤＲ２領域をモデリングするための出発点は、ヒトＬ鎖ＲＥ１であった。ＣＤＲ３領域では、出発点は、異なるヒト抗体ＨｙＨＥＬ－５のＬ鎖からのＣＤＲ３領域であった。解明された出発構造を修飾して、モデリングされた免疫グロブリン鎖またはドメイン中の実際のアミノ酸と、出発構造中のアミノ酸との違いを考慮することができる。次いで、修飾された構造を、複合免疫グロブリンに組み立てる。最後に、エネルギーを最小化し、すべての原子が相互に適

切な距離にあり、結合の長さおよび角度が、化学的に許容範囲内であることを確認することにより、モデルを改良する。

【０４３２】

上記のように、本発明のヒト化抗体は、ヒト免疫グロブリンに主に由来する可変部枠組み構造領域およびｍｕＭＡｂ２１．６と称されるマウス免疫グロブリンに主に由来する相補的決定領域を含む。ｍｕＭＡｂ２１．６の相補的決定領域（ＣＤＲ）および適切なヒトアクセプタの免疫グロブリンが同定できたら、次のステップは、存在する場合、これらの成分に由来する前記を置換して、生じたヒト化抗体の特性を最適化すべきかを決定することである。通常、ネズミでのヒトアミノ酸残基の置換は、最小化されるべきである。それというのも、マウス残基の導入により、ヒトでのＨＡＭＡ応答を誘発する抗体の危険性が高まるためである。ＣＤＲ配座および／または抗原への結合に対する起こりうる影響を元に、置換のためのアミノ酸を選択する。このような起こりうる影響に関する調査は、モデリング、特定の位置のアミノ酸の特性に関する検査または特定のアミノ酸の置換または突然変異誘発の効果の経験的観察による。

【０４３３】

アミノ酸が、ｍｕＭＡｂ２１．６可変部枠組み構造領域と同等のヒト可変部枠組み構造領域とで異なる場合に、アミノ酸が：

（１）抗原と直接的に、非共有結合するか（例えば、ｍｕＭＡｂ２１．６の位置Ｌ４９、Ｌ６９に位置するアミノ酸）、

（２）ＣＤＲ領域に隣接するか、上記のＣｈｏｔｉａらにより提示されたような別の定義下にＣＤＲ領域の一部であるか、もしくは、ＣＤＲ領域と相互作用するか（例えば、ＣＤＲ領域の約３Å以内である）（例えば、ｍｕＭＡｂ２１．６の位置Ｌ４５、Ｌ５８、Ｈ２７、Ｈ２８、Ｈ２９、Ｈ３０およびＨ７１に位置するアミノ酸）、

（３）V_L-V_H界面に加わる（例えば、ｍｕＭＡｂ２１．６の位置Ｈ４４に位置するアミノ酸）

ことがかなり予測される場合には、ヒト枠組み構造アミノ酸を通常は、同等のマウスアミノ酸で置換する必要がある。

【０４３４】

置換するための他の候補は、その位置ではヒト免疫グロブリンには珍しいアクセプタヒト枠組み構造アミノ酸である（例えば、ｍｕＭＡｂ２１．６の位置Ｌ１０４、Ｌ１０５およびＬ１０７に位置するアミノ酸）。これらのアミノ酸を、より一般的なヒト免疫グロブリンの同等の位置からのアミノ酸で置換することもできる。また、マウスＭＡｂ２１．６中の同等の位置からのアミノ酸を、このようなアミノ酸が、同等の位置でヒト免疫グロブリンに一般的である場合には、ヒト枠組み構造領域に導入することもできる。

【０４３５】

通常、前記基準を満たすすべてまたはほとんどのアミノ酸の置換が望ましい。しかしながら、場合によっては、特定のアミノ酸が、前記基準を満たすかどうか多少あいまいなことがあり、一方は、その特定の置換を有し、他方は、有さない突然変異免疫グロブリンが生成される。ヒト化抗体は通常、次の位置：Ｌ４５、Ｌ４９、Ｌ５８およびＬ６９の少なくとも１、２または３、さらに通常は４つの位置で、対応するｍｕＭＡｂ２１．６残基でのヒトＬ鎖枠組み構造領域の置換を含む。ヒト化抗体はさらに通常、次の位置：Ｈ２７、Ｈ２８、Ｈ２９、Ｈ３０、Ｈ４４およびＨ７１のうちの少なくとも１、２、３、４または５、場合によっては６つの位置で、ヒトＨ鎖枠組み構造領域の置換を含む。場合によって、Ｈ３６も置換されていてもよい。ヒトＬ鎖アクセプター免疫グロブリンがＲＥ１である好ましい実施形態では、Ｌ鎖はさらに、次の位置：Ｌ１０４、Ｌ１０５およびＬ１０７のうちの少なくとも１または２、さらに通常は３つの位置で置換を含む。これらの位置は、より一般的なアミノ酸残基を有するヒト免疫グロブリンの同等の位置からのアミノ酸で置換されている。置換するための適切なアミノ酸を、図１３および１４に示す。

【０４３６】

通常、ヒト化抗体中のＣＤＲ領域は、ｍｕＭＡｂ２１．６抗体中の対応するＣＤＲ領域

と実質的に同一であるか、さらに通常は、それと同一である。しかしながら場合によって、ＣＤＲ領域中の残基の１個を変えることが望ましい。例えば、実施例４は、ｍｕＭＡｂ２１．６とＶＣＡＭ－１リガンドとのアミノ酸相似性を同定している。この観察は、さらに緊密にＶＣＡＭ－１に似ているようにＨ鎖ＣＤＲ３領域を再構成することにより、ヒト化抗体の結合親和性を改善することができることを示している。したがって、ＣＤＲ３ドメインからの１個または複数のアミノ酸をＶＣＡＭ－１結合ドメインからのアミノ酸と置換することができる。通常は望ましくないが、生じるヒト化免疫グロブリンの結合親和性に特に影響を及ぼすことなく、ＣＤＲ残基の１個または複数の保存的アミノ酸置換を行うことも、ときによっては可能である。

【０４３７】

前記で検討した特定のアミノ酸置換以外では、ヒト化免疫グロブリンの枠組み構造領域は通常、由来するヒト抗体の枠組み構造領域と通常は実質的に同一であり、さらに通常は、これに同一である。勿論、枠組み構造領域中のアミノ酸の多くは、抗体の特異性または親和性に直接的にはほとんど寄与しないか、寄与しない。したがって、生じるヒト化免疫グロブリンの特異性または親和性に相当の変化を与えることなく、枠組み構造残基の多くの個々の保存的置換が許容されうる。しかしながら、通常は、このような置換は望ましくない。

【０４３８】

可変部領域の製造。ヒト化免疫グロブリンのＣＤＲおよび枠組み構造成分を概念的に選択する際には、このような免疫グロブリンを生産するために、様々な方法を利用することができる。コードの縮重により、様々な核酸配列が、各免疫グロブリンアミノ酸配列をコードする。新規固相ＤＮＡ合成により、または所望のポリヌクレオチドの以前に調製された突然変異のＰＣＲ突然変異誘発により、所望の核酸配列を製造することができる。オリゴヌクレオチド仲介突然変異誘発は、ターゲットポリペプチドＤＮＡの置換、欠失および挿入突然変異を調製するための好ましい方法である。Ａｄｅｌｍａｎら、ＤＮＡ２：１８３（１９８３）参照。簡単には、所望の突然変異をコードするオリゴヌクレオチドを一本鎖ＤＮＡテンプレートにハイブリダイゼーションすることにより、ターゲットポリペプチドＤＮＡを変える。ハイブリダイゼーションの後に、ＤＮＡポリメラーゼを使用して、オリゴヌクレオチドプライマーと共にターゲットポリペプチドＤＮＡ中の選択された変化をコードするテンプレートの第２の相補的鎖の全体を合成することができる。

【０４３９】

不変部領域の選択。前記ように製造されたヒト化抗体の様々なセグメントを通常は、免疫グロブリン不変部領域（Ｆｃ）の少なくとも一部、通常は、ヒト免疫グロブリンの一部に結合させる。ヒト不変部領域ＤＮＡ配列は、よく知られている手順に従い、様々なヒト細胞、好ましくは、不死化Ｂ細胞から単離することができる（前記Ｋａｂａｔら、国際公開第８７／０２６７１号パンフレット参照）（それぞれ、そのまま参照により援用される）。大抵、抗体は、Ｌ鎖およびＨ鎖不変部領域の両方を含有する。Ｈ鎖不変部領域は通常、ＣＨ１、ヒンジ、ＣＨ２、ＣＨ３およびＣＨ４領域を含む。

【０４４０】

ヒト化抗体には、ＩｇＭ、ＩｇＧ、ＩｇＤ、ＩｇＡおよびＩｇＥならびにＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４を含むアイソタイプを含む不変部領域のすべてのタイプを有する抗体が含まれる。ヒト化抗体が、細胞毒性活性を示すことが望ましい場合には、不変部ドメインは通常、補体結合不変部ドメインであり、この群は通常、IgG_1である。このような細胞毒性活性が望ましくない場合には、不変部ドメインは、IgG_2群からなる。ヒト化抗体は、１つを上回るクラスまたはアイソタイプからの配列を含んでもよい。

【０４４１】

５．１．１．２．他の抗ＶＬＡ－４抗体

他の抗ＶＬＡ－４抗体には、これらに限られないが、ＨＰ１／２、ＨＰ－２／１、ＨＰ２／４、Ｌ２５およびＰ４Ｃ２が含まれる。前記で検討し、当技術分野で一般に知られて

いるように、当技術分野の専門家であれば、容易に認めるであろうが、これらの抗体を有効量で投与して、患者の脱髄化を阻害し、および／または再有髄化を促進し、および／または麻痺を低減することができる。

【０４４２】

往々にして、マウスで産生されたモノクローナル抗体を後でヒト化して、マウス抗体を注射されたヒト被験者でのヒト抗マウス抗体（ＨＡＭＡ）免疫応答を回避する。これを、ＣＤＲグラフトまたは再構成により行う。したがって通常、抗体は始めはマウスモノクローナル抗体であり、これを２１．６抗体に関して前記で検討したように、ＣＤＲグラフトまたは再構成してヒト化する。

【０４４３】

特に、ヒト化抗体は、ＶＬＡ－４に対して特異性を有し、再有髄化を促進し、脱髄化を防止し、および／または麻痺を低減する能力を有する。これらの抗体は、可変部ドメインの少なくとも１つまたは複数の相補的決定領域（ＣＤＲ）がドナー非ヒト抗－ＶＬＡ－４抗体に由来し、ドナー抗体結合特性を保持するように、アクセプター抗体Ｈおよび／またはＬ鎖可変部枠組み構造領域の最小の変化が存在してもよいし、しなくてもよい源（例えば、通常はマウス）に由来する。好ましくは、ＣＤＲグラフトされたＨ鎖可変部ドメインの抗原結合領域は、位置３１～３５（ＣＤＲ１）、５０～６５（ＣＤＲ２）および９５～１０２（ＣＤＲ３）に対応するＣＤＲを含む。好ましい実施形態では、Ｈ鎖はさらに、枠組み構造位置２７～３０（Ｋａｂａｔナンバリング）に非ヒト残基を含んでもよい。Ｈ鎖はさらに、枠組み構造位置７５（Ｋａｂａｔナンバリング）に非ヒト残基を含む。Ｈ鎖はさらに、枠組み構造位置７７～７９または６６～６７および６９～７１または８４～８５または３８および４０または２４（Ｋａｂａｔナンバリング）に非ヒト残基を含んでもよい。好ましくは、ＣＤＲグラフトされたＬ鎖可変部ドメインの抗原結合領域は、位置２４～３４（ＣＤＲ１）、５０～５６（ＣＤＲ２）および８９～９７（ＣＤＲ３）に対応するＣＤＲを含む。好ましい実施形態では、Ｌ鎖はさらに、枠組み構造位置６０および６７（Ｋａｂａｔナンバリング）に非ヒト残基を含む。これらの残基標示は、Ｋａｂａｔナンバリングに従いナンバリングする（Ｋａｂａｔら、第５版　４ｖｏｌ．ＳＥＱＵＥＮＣＥＳ　ＯＦ　ＰＲＯＴＥＩＮＳ　ＯＦ　ＩＭＭＵＮＯＬＯＧＩＣＡＬ　ＩＮＴＥＲＥＳＴ、Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ　Ｈｕｍａｎ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓ、ＮＩＨ、ＵＳＡ（１９９１））。

【０４４４】

マウス抗体ＨＰ１／２の合成およびヒト化。ＨＰ１／２は、ＶＬＡ－４を対象とする他の抗体である。ヒト被験者で使用するためのこの抗体のヒト化バージョンを調製するための方法は、本願明細書に記載されており、さらに、Ｂｉｏｇｅｎ，Ｉｎｃ．に付与され、そのまま参照により援用される米国特許第６６０２５０３号に記載されている。ヒト化抗体の配列を提供する。ＨＰ１／２V_HＤＮＡ配列およびその翻訳されたアミノ酸配列は：

【０４４５】

【化４２】

```
  5'-gtc aaa ctg cag cag tct ggg gca gag ctt gtg aag cca ggg gcc tca
48
   N-Val Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
     1               5                  10                  15

    gtc aag ttg ttc tgc aca gct tct ggc ttc aac att aaa gac acc tat
96
    Val Lys Leu Phe Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
                20                  25                  30

    atg cac tgg gtg aag cag agg cct caa cag ggc ctg gag tgg att gga
144
    Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gln Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
           35                  40                  45

    agg att gat cct gcg agt ggc gat act aaa tat gac ccg aag ttc cag
192
    Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
         50                  55                  60

    gtc aag gcc act att aca gcg gac acg tcc tcc aac aca gcc tgg ctg
240
    Val Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Trp Leu
     65                  70                  75                  80

    cag ctc agc agc ctg aca tct gag gac act gcc gtc tac tac tgt gca
288
    Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                    85                  90                  95

    gac gga atg tgg gta tca acg gga tat gct ctg gac ttc tgg ggc caa
336
    Asp Gly Met Trp Val Ser Thr Gly Tyr Ala Leu Asp Phe Trp Gly Gln
               100                 105                 110

    ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca-3'
360
    Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser-C
           115                 120
```

である。

【０４４６】

ＨＰ１／２V_H、ＩＩＣファミリーの２つの配列およびコンセンサス配列の比較により、稀な残基のみが、位置８０、９８および１２１（即ち、Ｋａｂａｔナンバリングでは７９、９４および１２１）に位置することが判明した。Ｔｙｒ８０は、サブグループＩＩＣでは不変であるが、他の配列マウスV_H領域は、この位置に、他の芳香族アミノ酸を有するが、ただし、Ｔｒｐは有さない。ヒトおよびマウスV_{HS}の大部分は、Ｋａｂａｔ位置９４にアルギニン残基を有する。ＨＰ１／２V_H中にＡｓｐ－９４が存在することは、極めて稀であり；この位置でマイナスに電荷している残基が、一例のみ報告されている。Ｋａｂａｔ位置１１３でのプロリンも、稀であるが、これらからのその距離により、ＣＤＲのコンフォメーションには重要ではないようである。ＣＤＲ１を作成するアミノ酸は、３つの他の配列されたマウスV_H領域に見いだされている。しかしながら、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３は、ＨＰ１／２に独特であり、他の報告されているマウスV_Hでは見いだされない。

【０４４７】

ＨＰ１／２V_K ＤＮＡ配列およびその翻訳アミノ酸配列は、次である：

【０４４８】

【化４３】

```
 5'-agt att gtg atg acc cag act ccc aaa ttc ctg ctt gtt tca gca gga
48
  N-Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
     1               5                  10                  15

    gac agg gtt acc ata acc tgc aag gcc agt cag agt gtg act aat gat
96
    Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Thr Asn Asp
                20                  25                  30

    gta gct tgg tac caa cag aag cca ggg cag tct cct aaa ctg ctg ata
144
    Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
            35                  40                  45

    tat tat gca tcc aat cgc tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc
192
    Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
        50                  55                  60

    agt gga tat ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc act gtg cag gct
240
    Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
    65                  70                  75                  80

    gaa gac ctg gca gtt tat ttc tgt cag cag gat tat agc tct ccg tac
288
    Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Tyr
                    85                  90                  95

    acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gag atc-3'
318
    Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile-C
                100                 105
```

【０４４９】

ＨＰ１／２V_Kは、ＫａｂａｔファミリーＶのメンバーであり（Ｋａｂａｔら、第５版４ｖｏｌ．ＳＥＱＵＥＮＣＥＳ ＯＦ ＰＲＯＴＥＩＮＳ ＯＦ ＩＭＭＵＮＯＬＯＧＩＣＡＬ ＩＮＴＥＲＥＳＴ、Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ（１９９１））、稀な残基は有さない。ＣＤＲ１およびＣＤＲ３のアミノ酸は、独特である。ＣＤＲ２を作成するアミノ酸は、他のマウスV_Kで報告されている。

【０４５０】

ＣＤＲグラフトされた抗ＶＬＡ－４抗体の設計。ＣＤＲグラフトされた抗ＶＬＡ－４抗体を設計するために、ヒトＨＰ１／２のどの残基が、ＬおよびＨ鎖のＣＤＲを含むかを決定することが必要であった。超可変性アミドの３つの領域、低可変部枠組み構造配列は、ＬおよびＨ鎖の両方で見いだされる（Ｗｕ ａｎｄ Ｋａｂａｔ、Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１３２：２１１－２５０（１９７０）；Ｋａｂａｔら、（１９９１））。大抵の場合、これらの超可変部領域は、ＣＤＲに対応するが、これを超えて延びていてもよい。マウスＨＰ１／２のＣＤＲは、Ｋａｂａｔら、（１９９１）に従い、他のV_HおよびV_K配列とのアラインメントにより解明された。マウスＨＰ１／２V_HのＣＤＲを同定したが、これは次のように、ヒト化V_H配列で同定された残基に対応している：

ＣＤＲ１　　AA_{31}－AA_{35}
ＣＤＲ２　　AA_{50}－AA_{66}
ＣＤＲ３　　AA_{99}－AA_{110}

これらはそれぞれ、Ｋａｂａｔナンバリングでは、AA_{31}－AA_{35}、AA_{50}－AA_{65}およびAA_{95}－AA_{102}に対応する。マウスＨＰ１／２V_KのＣＤＲを同定したが、これは、次のように、ヒト化V_K配列で同定された残基に対応している：

ＣＤＲ１　　AA_{24}－AA_{34}
ＣＤＲ２　　AA_{50}－AA_{56}
ＣＤＲ３　　AA_{89}－AA_{97}

これらは、Ｋａｂａｔナンバリングで同様にナンバリングされたアミノ酸に対応する。したがって、V_HではなくV_KＣＤＲの境界のみが、Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ残基に対応する。ＨＰ１／２（ドナー）ＣＤＲを受け入れるために選択されたヒト枠組み構造は、ＨおよびＬ鎖に関してそれぞれ、ＮＥＷＭおよびＲＥ１である。ＮＥＷＭおよびＲＥ１配列は、Ｋａｂａｔら、（１９９１）に発表されている。

【０４５１】

ヒト化ＨＰ１／２抗体のヒト化Ｈ鎖可変部領域のＤＮＡおよび対応するアミノ酸配列は、

【０４５２】

【化４４】

```
 5'-atg gac tgg acc tgg agg gtc ttc tgc ttg ctg gct gta gca cca ggt
48
  N-Met Asp Trp Thr Trp Arg Val Phe Cys Leu Leu Ala Val Ala Pro Gly
     1               5                  10                  15

    gcc cac tcc cag gtc caa ctg cag gag tcc ggt gct gaa gtt gtt aaa
96
    Ala His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Ala Glu Val Val Lys
                20                  25                  30

    ccg ggt tcc tcc gtt aaa ctg tcc tgc aaa gct tcc ggt ttc aac atc
144
    Pro Gly Ser Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
            35                  40                  45

    aaa gac acc tac atg cac tgg gtt aaa cag cgt ccg ggt cag ggt ctg
192
    Lys Asp Thr Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
         50                  55                  60

    gaa tgg atc ggt cgt atc gac ccg gct tcc ggt gac acc aaa tac gac
240
    Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Asp
     65                  70                  75                  80

    ccg aaa ttc cag gtt aaa gct acc atc acc gct gac gaa tcc acc tcc
288
    Pro Lys Phe Gln Val Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser
                    85                  90                  95

    acc gct tac ctg gaa ctg tcc tcc ctg cgt tcc gaa gac acc gct gtt
336
    Thr Ala Tyr Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
                100                 105                 110

    tac tac tgc gct gac ggt atg tgg gtt tcc acc ggt tac gct ctg gac
384
    Tyr Tyr Cys Ala Asp Gly Met Trp Val Ser Thr Gly Tyr Ala Leu Asp
            115                 120                 125

    ttc tgg ggt cag ggt acc acg gtc acc gtc tcc tca ggt gag tcc-3'      429
    Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Ser-C
        130                 135                 140
```

である。

【０４５３】

ヒト化ＨＰ１／２抗体のヒト化Ｌ鎖可変部領域のＤＮＡおよび対応するアミノ酸配列は、

【０４５４】

【化４５】

```
 5'-atg ggt tgg tcc tgc atc atc ctg ttc ctg gtt gct acc gct acc ggt
48
  N-Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
     1               5                  10                  15

    gtt cac tcc atc gtt atg acc cag tcc ccg gac tcc ctg gct gtt tcc
96
    Val His Ser Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser
                20                  25                  30

    ctg ggt gaa cgt gtt acc atc aac tgc aaa gct tcc cag tcc gtt acc
144
    Leu Gly Glu Arg Val Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Thr
            35                  40                  45

    aac gac gtt gct tgg tac cag cag aaa ccg ggt cag tcc ccg aaa ctg
192
    Asn Asp Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu
        50                  55                  60

    ctg atc tac tac gct tcc aac cgt tac acc ggt gtt ccg gac cgt ttc
240
    Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe
    65                  70                  75                  80

    tcc ggt tcc ggt tac ggt acc gac ttc acc ttc acc atc tcc tcc gtt
288
    Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val
                    85                  90                  95

    cag gct gaa gac gtt gct gtt tac tac tgc cag cag gac tac tcc tcc
336
    Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser
                100                 105                 110
    ccg tac acc ttc ggt ggt ggt acc aaa ctg gag atc taa ggatcctc-3'
383
    Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile-C
            115                 120
```

である。

【０４５５】

前記ヒト化ＨＰ１／２抗体ＬおよびＨ鎖に加えて、ドナーＨＰ１／２領域に挿入するために、他のアクセプターＨおよびＬ鎖領域を利用することもできる。次の構成はすべて、Ｓｅｒ－７５（Ｋａｂａｔナンバリング）を含む。ＳＴＡＷ構成は、位置７７でＴｈｒに対してＧｌｎ、位置７８でＡｌａに対してＰｈｅ、位置７９でＴｒｐに対してＳｅｒ（Ｋａｂａｔナンバリング）を含む。V_HＤＮＡ配列およびその翻訳されたアミノ酸配列を、次に示す：

【０４５６】

【化４６】

```
 5'-atg gac tgg acc tgg agg gtc ttc tgc ttg ctg gct gta gca cca ggt
48
  N-Met Asp Trp Thr Trp Arg Val Phe Cys Leu Leu Ala Val Ala Pro Gly
     1               5                  10                  15

    gcc cac tcc cag gtc caa ctg cag gag agc ggt cca ggt ctt gtg aga
96
    Ala His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg
                20                  25                  30

    cct agc cag acc ctg agc ctg acc tgc acc gtg tct ggc ttc aac att
144
    Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Asn Ile
            35                  40                  45

    aaa gac acc tat atg cac tgg gtg aga cag cca cct gga cga ggt ctt
192
    Lys Asp Thr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu
         50                  55                  60

    gag tgg att gga agg att gat cct gcg agt ggc gat act aaa tat gac
240
    Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Asp
     65                  70                  75                  80

    ccg aag ttc cag gtc aga gtg aca atg ctg gta gac acc agc agc aac
288
    Pro Lys Phe Gln Val Arg Val Thr Met Leu Val Asp Thr Ser Ser Asn
                    85                  90                  95

    aca gcc tgg ctg aga ctc agc agc gtg aca gcc gcc gac acc gcg gtc
336
    Thr Ala Trp Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
                100                 105                 110

    tat tat tgt gca gac gga atg tgg gta tca acg gga tat gct ctg gac
384
    Tyr Tyr Cys Ala Asp Gly Met Trp Val Ser Thr Gly Tyr Ala Leu Asp
            115                 120                 125

    ttc tgg ggc caa ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca ggt gag tcc-3'
429
    Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Ser-C
        130                 135                 140
```

【０４５７】

ＫＡＩＴＡＳ構成は、ＡｒｇからＬｙｓへの（位置６６）、ＶａｌからＡｌａ（位置６７）、ＭｅｔからＩｌｅ（位置６９）、ＬｅｕからＴｈｒ（位置７０）およびＶａｌからＡｌａ（位置７１）への付加的な変化を含む（Ｋａｂａｔナンバリング）。ＫＡＩＴＡＳV_HＤＮＡ配列およびその翻訳アミノ酸配列を下記に示す：

【０４５８】

【化４７】

```
 5′-atg gac tgg acc tgg agg gtc ttc tgc ttg ctg gct gta gca cca ggt
48
  N-Met Asp Trp Thr Trp Arg Val Phe Cys Leu Leu Ala Val Ala Pro Gly
     1               5                  10                  15

    gcc cac tcc cag gtc caa ctg cag gag agc ggt cca ggt ctt gtg aga
96
    Ala His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg
                20                  25                  30

    cct agc cag acc ctg agc ctg acc tgc acc gtg tct ggc ttc aac att
144
    Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Asn Ile
            35                  40                  45

    aaa gac acc tat atg cac tgg gtg aga cag cca cct gga cga ggt ctt
192
    Lys Asp Thr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu
         50                  55                  60

    gag tgg att gga agg att gat cct gcg agt ggc gat act aaa tat gac
240
    Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Asp
     65                  70                  75                  80

    ccg aag ttc cag gtc aaa gcg aca att acg gca gac acc agc agc aac
288
    Pro Lys Phe Gln Val Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
                    85                  90                  95

    cag ttc agc ctg aga ctc agc agc gtg aca gcc gcc gac acc gcg gtc
336
    Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
                100                 105                 110

    tat tat tgt gca gac gga atg tgg gta tca acg gga tat gct ctg gac
384
    Tyr Tyr Cys Ala Asp Gly Met Trp Val Ser Thr Gly Tyr Ala Leu Asp
            115                 120                 125

    ttc tgg ggc caa ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca ggt gag tcc-3′
429
     Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Ser-C
         130                 135                 140
```

【０４５９】

ＳＳＥ構成は、ＡｌａからＳｅｒ（位置８４）およびＡｌａからＧｌｕ（位置８５）への付加的な変化を含む（Ｋａｂａｔナンバリング）。ＳＳＥ V_HＤＮＡ配列およびその翻訳アミノ酸配列を下記に示す：

【０４６０】

【化４８】

```
 5'-cag gtc caa ctg cag gag agc ggt cca ggt ctt gtg aga cct agc cag
48
  N-Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
     1               5                  10                  15

    acc ctg agc ctg acc tgc acc gtg tct ggc ttc aac att aaa gac acc
96
    Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
                20                  25                  30

    tat atg cac tgg gtg aga cag cca cct gga cga ggt ctt gag tgg att
144
    Tyr Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
            35                  40                  45

    gga agg att gat cct gcg agt ggc gat act aaa tat gac ccg aag ttc
192
    Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
        50                  55                  60

    cag gtc aga gtg aca atg ctg gta gac acc agc agc aac cag ttc agc
240
    Gln Val Arg Val Thr Met Leu Val Asp Thr Ser Ser Asn Gln Phe Ser
    65                  70                  75                  80

    ctg aga ctc agc agc gtg aca tct gag gac acc gcg gtc tat tat tgt
288
    Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                    85                  90                  95

    gca gac gga atg tgg gta tca acg gga tat gct ctg gac ttc tgg ggc
336
    Ala Asp Gly Met Trp Val Ser Thr Gly Tyr Ala Leu Asp Phe Trp Gly
                100                 105                 110

    caa ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca ggt gag tcc-3'
372
    Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Ser-C
            115                 120
```

【０４６１】

ＫＲＳ構成は、ＡｒｇからＬｙｓ（位置３８）およびＰｒｏからＡｒｇ（位置４０）への付加的な変化を含む（Ｋａｂａｔナンバリング）。ＫＲＳ　V_HＤＮＡ配列およびその翻訳アミノ酸配列を下記に示す：

【０４６２】

【化４９】

```
  5′-atg gac tgg acc tgg agg gtc ttc tgc ttg ctg gct gta gca cca ggt
48
  N-Met Asp Trp Thr Trp Arg Val Phe Cys Leu Leu Ala Val Ala Pro Gly
     1               5                  10                  15

    gcc cac tcc cag gtc caa ctg cag gag agc ggt cca ggt ctt gtg aga
96
    Ala His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg
                20                  25                  30

    cct agc cag acc ctg agc ctg acc tgc acc gtg tct ggc ttc aac att
144
    Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Asn Ile
            35                  40                  45

    aaa gac acc tat atg cac tgg gtg aaa cag cga cct gga cga ggt ctt
192
    Lys Asp Thr Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Arg Gly Leu
        50                  55                  60

    gag tgg att gga agg att gat cct gcg agt ggc gat act aaa tat gac
240
    Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Asp
    65                  70                  75                  80

    ccg aag ttc cag gtc aga gtg aca atg ctg gta gac acc agc agc aac
288
    Pro Lys Phe Gln Val Arg Val Thr Met Leu Val Asp Thr Ser Ser Asn
                85                  90                  95

    cag ttc agc ctg aga ctc agc agc gtg aca gcc gcc gac acc gcg gtc
336
    Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
            100                 105                 110

    tat tat tgt gca gac gga atg tgg gta tca acg gga tat gct ctg gac
384
    Tyr Tyr Cys Ala Asp Gly Met Trp Val Ser Thr Gly Tyr Ala Leu Asp
        115                 120                 125

    ttc tgg ggc caa ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca ggt gag tcc-3′
429
    Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Ser-C
        130                 135                 140
```

【０４６３】

ＡＳ構成は、位置２４でＶａｌからＡｌａへの付加的な変化を含む（Ｋａｂａｔナンバリング）。ＡＳ　V_HＤＮＡ配列およびその翻訳アミノ酸配列は：

【０４６４】

【化５０】

```
 5′-atg gac tgg acc tgg agg gtc ttc tgc ttg ctg gct gta gca cca ggt
48
  N-Met Asp Trp Thr Trp Arg Val Phe Cys Leu Leu Ala Val Ala Pro Gly
     1               5                  10                  15

    gcc cac tcc cag gtc caa ctg cag gag agc ggt cca ggt ctt gtg aga
96
    Ala His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg
                20                  25                  30

    cct agc cag acc ctg agc ctg acc tgc acc gcg tct ggc ttc aac att
144
    Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile
            35                  40                  45

    aaa gac acc tat atg cac tgg gtg aga cag cca cct gga cga ggt ctt
192
    Lys Asp Thr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu
        50                  55                  60

    gag tgg att gga agg att gat cct gcg agt ggc gat act aaa tat gac
240
    Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Asp
    65                  70                  75                  80

    ccg aag ttc cag gtc aga gtg aca atg ctg gta gac acc agc agc aac
288
    Pro Lys Phe Gln Val Arg Val Thr Met Leu Val Asp Thr Ser Ser Asn
                85                  90                  95

    cag ttc agc ctg aga ctc agc agc gtg aca gcc gcc gac acc gcg gtc
336
    Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
            100                 105                 110

    tat tat tgt gca gac gga atg tgg gta tca acg gga tat gct ctg gac
384
    Tyr Tyr Cys Ala Asp Gly Met Trp Val Ser Thr Gly Tyr Ala Leu Asp
        115                 120                 125

    ttc tgg ggc caa ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca ggt gag tcc-3′
429
    Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Ser-C
        130                 135                 140
```

である。

【０４６５】

ヒト化Ｌ鎖は通常は、あるとしても、修飾をほとんど必要としない。しかしながら、ヒト化抗ＶＬＡ－４抗体を調製する際に、いくつかの経験的な変更が、そのリガンドに対する抗体の免疫学的活性を改善することがあった。例えば、マウスＬ鎖でのＳｅｒ突然変異を伴うヒト化Ｈ鎖は、マウスＨＰ１／２よりも約２．５倍低い効力であった。ヒト化Ｌ鎖を伴う同じヒト化Ｈ鎖は、約４倍低い効力であった。

【０４６６】

ヒト化V_K構成（ＶＫ１）は、位置６０でＳｅｒからＡｓｐへの置換および位置６７でＳｅｒからＴｙｒへの置換を含む。ＤＮＡ配列およびその翻訳されたアミノ酸配列を下記に示す：

【０４６７】

【化５１】

```
 5'-atg ggt tgg tcc tgc atc atc ctg ttc ctg gtt gct acc gct acc ggt
48
  N-Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
     1               5                  10                  15

    gtt cac tcc gac atc cag ctg acc cag agc cca agc agc ctg agc gcc
96
    Val His Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
                20                  25                  30

    agc gtg ggt gac aga gtg acc atc acc tgt aag gcc agt cag agt gtg
144

    Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val
            35                  40                  45

    act aat gat gta gct tgg tac cag cag aag cca ggt aag gct cca aag
192
    Thr Asn Asp Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
         50                  55                  60

    ctg ctg atc tac tat gca tcc aat cgc tac act ggt gtg cca agc aga
240
    Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg
     65                  70                  75                  80

    ttc agc ggt agc ggt agc ggt acc gac ttc acc ttc acc atc agc agc
288
    Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser
                    85                  90                  95

    ctc cag cca gag gac atc gcc acc tac tac tgc cag cag gat tat agc
336
    Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Ser
                100                 105                 110

    tct ccg tac acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa atc aaa cgt aag
tg-3' 386
    Ser Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Lys-
C
            115                 120                 125
```

【０４６８】

他のV_K構成（即ち、ＶＫ２）は、復元された本来のＲＥ１枠組み構造のＤＱＭＤＹ配列を有する。ＤＮＡおよび対応するアミノ酸配列を下記に示す：

【０４６９】

【化５２】

```
 5′-atg ggt tgg tcc tgc atc atc ctg ttc ctg gtt gct acc gct acc ggt
48
  N-Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
    1               5                  10                  15

   gtc cac tcc agc atc gtg atg acc cag agc cca agc agc ctg agc gcc
96
   Val His Ser Ser Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
                20                  25                  30

   agc gtg ggt gac aga gtg acc atc acc tgt aag gcc agt cag agt gtg
144
   Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val
           35                  40                  45

   act aat gat gta gct tgg tac cag cag aag cca ggt aag gct cca aag
192
   Thr Asn Asp Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
        50                  55                  60

   ctg ctg atc tac tat gca tcc aat cgc tac act ggt gtg cca gat aga
240
   Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg
    65                  70                  75                  80

   ttc agc ggt agc ggt tat ggt acc gac ttc acc ttc acc atc agc agc
288
   Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser
                85                  90                  95

   ctc cag cca gag gac atc gcc acc tac tac tgc cag cag gat tat agc
336
   Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Ser
            100                 105                 110

   tct ccg tac acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa atc aaa cgt aag
tg-3′ 386
   Ser Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Lys-
C
        115                 120                 125
```

【０４７０】

第３のV_K構成は、ＶＫ３であり、これは、アミノ末端にＤＱＭに対してＳＶＭを、および２つの他の残基変化を有する。ＤＮＡおよび対応するアミノ酸配列は、

【０４７１】

【化５３】

```
 5′-atg ggt tgg tcc tgc atc atc ctg ttc ctg gtt gct acc gct acc ggt
48
  N-Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
     1               5                  10                  15

    gtc cac tcc gac atc cag atg acc cag agc cca agc agc ctg agc gcc
96
    Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
                20                  25                  30

    agc gtg ggt gac aga gtg acc atc acc tgt aag gcc agt cag agt gtg
144
    Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val
            35                  40                  45

    act aat gat gta gct tgg tac cag cag aag cca ggt aag gct cca aag
192
    Thr Asn Asp Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
         50                  55                  60

    ctg ctg atc tac tat gca tcc aat cgc tac act ggt gtg cca gat aga
240
    Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg
     65                  70                  75                  80

    ttc agc ggt agc ggt tat ggt acc gac ttc acc ttc acc atc agc agc
288
    Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser
                    85                  90                  95

    ctc cag cca gag gac atc gcc acc tac tac tgc cag cag gat tat agc
336
    Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Ser
                100                 105                 110

    tct ccg tac acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa atc aaa cgt aag
tg-3′ 386
    Ser Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Lys-
C
            115                 120                 125
```

である。

【０４７２】

これらのＬおよびＨ鎖配列をどのように調製するかに関する詳細は、すべての目的のためにそのまま参照により援用される米国特許第６６０２５０３号に示されている。前記ＬおよびＨ鎖の様々な組合せを、当技術分野で知られているコンピュータモデリングに基づき調製することができる。

【０４７３】

α４インテグリンを認識し、それに結合する他の抗体は、当技術分野で知られている。これらには、これらに限られないが、ＧＧ５／３（Ｋｅｓｚｔｈｅｌｙｉら、Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ４７（４）：１０５３－１０５９（１９９６））、ＦＷ３－２１８の１（ＡＴＣＣ番号：ＨＢ２６１；ヒツジα４インテグリンに対するＩｇＧ２ｂ抗体）およびＲ１－２（ＡＴＣＣ番号：ＨＢ－２２７；Ｒａｔｔｕｓ　ｎｏｒｖｅｇｉｃｕｓで開発されたＩｇＧ２ｂ抗体）が含まれる。抗体が、マウスまたは他の動物で開発されたかにかかわらず、当技術分野で知られていることを元に、コンピュータモデリングを用いてそれらがヒト化されるように、配列をそれぞれ、遺伝子操作することができる。次いで、本願明細書に開示されているｉｎ　ｖｉｔｒｏおよびｉｎ　ｖｉｖｏアッセイに基づき、再有髄化を促進し、および／または脱髄化を阻害し、および／または麻痺を低減するその能力に関して、抗α４インテグリンヒト化抗体を評価することができる。

【０４７４】
５．２．抗体断片
ＶＬＡ－４およびＶＣＡＭ－１相互作用を阻害するように、抗α４またはＶＣＡＭ－１に結合する抗体の抗体断片を、脱髄化を伴う疾患および状態を治療する際に使用することも考えられる。抗体断片には、本願明細書に開示されている組成物中で使用することができるＦａｂ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、ｓｃＦｖおよびＦｖ断片が含まれる。
【０４７５】
本願明細書で使用される場合、「Ｆａｂ断片」との用語は、分子のＨおよびＬ鎖の両方の部分からなる単一の抗原結合領域を含有する部分的な抗体分子に関する。
【０４７６】
本願明細書で使用される場合、「Ｆ（ａｂ’）$_2$断片」との用語は、分子のＬ鎖およびＨ鎖の一部からなる両方の抗原結合領域を含む部分的な抗体分子に関する。
【０４７７】
本願明細書で使用される場合、「Ｆｖ断片」との用語は、抗原認識および結合に必要な抗体分子の部分に関する。
【０４７８】
本願明細書で使用される場合、「ｓｃＦｖ」との用語は、単一鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）断片に関する。これらのｓｃＦｖ断片は、柔軟なリンカーにより結合されている抗体ＨおよびＬ鎖の可変部ドメインのみからなる組換え抗体誘導体である。ｓｃＦｖ抗体断片は、抗体のV_HおよびV_Lドメインを含み、この際、これらのドメインは、単一のポリペプチド鎖に存在する。通常、Ｆｖポリペプチドはさらに、ｓｃＦｖが抗原結合に望ましい構造を形成することができるようにするV_HおよびV_Lドメインとの間のポリペプチドリンカーを含む。ＳｃＦｖの概観に関しては、Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ、Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ、ｖｏｌ．１１３、２６９－３１５（Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ ａｎｄ Ｍｏｏｒｅ ｅｄｓ．、Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ １９９４）。
【０４７９】
二重特異性抗体も、抗体断片に含まれる。「二重特異性抗体」との用語は、２個の抗原結合部位を伴う小さい抗体断片に関し、この断片は、同じポリペプチド鎖（V_H－V_L）中でＬ鎖可変部ドメイン（V_L）に結合しているＨ鎖可変部ドメイン（V_H）を含む。短すぎて同じ鎖上の２つのドメインを一対にすることができないリンカーを使用することにより、ドメインを、他の鎖の相補的ドメインと対にさせ、２つの抗原結合部位を生じさせる。二重特異性抗体は、例えば、欧州特許第４０４０９７号；国際公開第９３／１１１６１号パンフレットおよびＨｏｌｌｉｎｇｅｒら、１９９３、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：６４４４－８にさらに詳細に記載されている。
【０４８０】
抗体断片には、直鎖抗体も含まれる。この出願を通して使用される発現「直鎖抗体」は、例えば、Ｚａｐａｔａら、１９９５、Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ．８（１０）：１０５７－６２に記載されている抗体に関する。簡単には、これらの抗体は、抗原結合領域の対を形成する縦に並んだＦｄセグメントの対（V_H－C_H１－V_H－C_H１）を含む。直鎖抗体は、二重特異性または単一特異性であってよい。
【０４８１】
抗体のパパイン消化により、「Ｆａｂ」断片と称される、それぞれ単一の抗原結合部位を伴う２個の同一の抗原結合断片およびその名称が容易に結晶化するその能力を反映している残りの「Ｆｃ」断片が生じる。ペプシン処理は、２個の抗原結合部位を有し、さらに抗原に架橋しうるＦ（ａｂ’）$_2$断片をもたらす。
【０４８２】
いくつかのマウス抗ＶＬＡ－４モノクローナル抗体が、以前に記載されている。例えば、本願明細書でさらに検討されており、そのまま参照により本願明細書に援用される米国特許第６６０２５０３号、同第６０３３６６５号および同第５８４０２９９号；Ｓａｎｃ

ｈｅｓ－Ｍａｄｒｉｄら、１９８６、Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６：１３４３－９；Ｈｅｍｌｅｒら、１９８７、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６２；１１４７８－８５；Ｐｕｌｉｄｏら、１９９１、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．、２６６：１０２４１－４５；Ｉｓｓｅｋｕｔｚら、１９９１、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．、１４７：１０９（ＴＡ－２ＭＡｂ）参照。ＶＬＡ－４のαおよび／またはβ鎖を認識しうるこれらの抗ＶＬＡ－４モノクローナル抗体および他の抗ＶＬＡ－４抗体（例えば米国特許第５８８８５０７号、Ｂｉｏｇｅｎ，Ｉｎｃ．およびそこに上げられている参照文献）を、本発明による治療方法で使用することができる。ＶＣＡＭ－１およびフィブロネクチンリガンドに結合する際に必要なＶＬＡ－４α４鎖エピトープを認識する抗ＶＬＡ－４抗体（即ち、リガンド認識に必要な位置でＶＬＡ－４に結合して、ＶＣＡＭ－１およびフィブロネクチン結合をブロックしうる抗体）が、好ましい。このような抗体は、Ｂエピトープ特異性抗体（Ｂ１またはＢ２）（Ｐｕｌｉｄｏら、１９９１、前記）と定義され、本発明による抗ＶＬＡ－４抗体である。

【０４８３】

ＶＬＡ－４に対する全ヒトモノクローナル抗体同族体は、本発明の方法でＶＬＡ－４リガンドをブロックまたはコーティングしうる別の好ましい結合剤である。Ｂｏｅｒｎｅｒら、１９９１、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．、１４７：８６－９５に記載されているように、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ感作されたヒト脾細胞を使用して、その無傷の形態で、これらを調製することができる。もしくは、Ｐｅｒｓｓｏｎら、１９９１、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、８８：２４３２－３６またはＨｕａｎｇら、１９９１、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈ．、１４１：２２７－２３６により記載されているように、レパートリークローニングにより、これらを調製することができる。米国特許第５７９８２３０号（１９９８年８月２５日、「ヒトモノクローナル抗体の調製法およびその使用」）は、ヒトＢ細胞からのヒトモノクローナル抗体の調製を記載している。このプロセスでは、エプスタイン－バーウイルスまたはエプスタイン－バーウイルス核抗源（ＥＢＮＡ２）を発現するその誘導体に感染させることにより、ヒト抗体産生Ｂ細胞を不死化する。不死化に必要なＥＢＮＡ２機能を続いて、止めると、これにより、抗体産生の上昇が生じる。他の方法は、当技術分野で知られている。

【０４８４】

全ヒト抗体を産生するためのさらに他の方法に関しては例えば、異種抗体を産生しうるトランスジェニック非ヒト動物および不活化内生免疫グロブリン遺伝子を有するトランスジェニック非ヒト動物を記載している米国特許第５７８９６５０号参照。内生免疫グロブリン遺伝子は、アンチセンスポリヌクレオチドおよび／または内生免疫グロブリンを対象とする抗血清により抑制される。非ヒト動物の種のゲノムには通常は見出されない免疫グロブリン遺伝子により、異種抗体はコードされる。アレンジされていない異種ヒト免疫グロブリンＨ鎖の配列を含む１つまたは複数の導入遺伝子を、非ヒト動物に導入することにより、トランスジェニック免疫グロブリン配列を機能的に再アレンジし、ヒト免疫グロブリン遺伝子によりコードされる様々なアイソタイプの抗体のレパートリーを産生することができるトランスジェニック動物を生じさせる。このような異種ヒト抗体はＢ細胞中で産生され、その後、これを、例えば、骨髄腫などの不死化細胞系を注入することにより、またはモノクローナル異種全ヒト抗体同族体を産生する細胞系を永続させるための他の技術によりこのような細胞を操作することにより、不死化する。大きな非免疫化ヒトファージ提示ライブラリーを使用して、高親和性抗体を単離することができ、これを、標準的なファージ技術を使用して、ヒト治療薬として開発することができる。

【０４８５】

真の「キメラ抗体」（即ち、全不変部および全可変部領域が、異なる源に由来する）を調整するための初期の方法に続いて、新規の手法が、欧州特許第０２３９４００号（Ｗｉｎｔｅｒら）に記載されており、この際、１種のその相補的決定領域（ＣＤＲ）を別の種に由来するものに置換（所定の可変部領域内で）することにより、抗体を変える。このプロセスを使用して、例えば、ヒトＨおよびＬ鎖Ｉｇ可変部領域ドメインからのＣＤＲを、マウス可変部領域ドメインからの別のＣＤＲに置換することができる。これらの変えられ

たＩｇ可変部領域を続いて、ヒトＩｇ不変部領域と組み合わせて、抗体を生じさせるが、これはすべて、置換されたマウスＣＤＲを除き、組成においてヒト抗体である。このようなＣＤＲ置換された抗体は、真のキメラ抗体に比較してヒトでの免疫応答を誘発することが少ないであろうと予測される。それというのも、このＣＤＲ置換抗体は、かなり少ない非ヒト成分を含むためである。ＣＤＲ「グラフト」を介してモノクローナル抗体をヒト化するプロセスは、「リシェイピング（ｒｅｓｈａｐｉｎｇ）と称されている（Ｒｉｅｃｈｍａｎｎら、１９８８、Ｎａｔｕｒｅ３３２：３２３－７；およびＶｅｒｈｏｅｙｅｎら、１９８８、Ｓｃｉｅｎｃｅ２３９：１５３４－６）。

【０４８６】

５．３．抗体精製

組換え技術を使用する場合には、抗体を細胞内で、細胞周辺腔中で産生させるか、または培地中に直接分泌させることができる。抗体を細胞内で生じさせる場合には、第１のステップとして、例えば、遠心分離または限外濾過により、粒状崩壊物、宿主細胞または溶解断片を除去する。Ｃａｒｔｅｒら、Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ１０：１６３－７（１９９２）は、Ｅ．ｃｏｌｉの細胞周辺腔に分泌される抗体を単離する手順を記載している。簡単には、細胞ペーストを、酢酸ナトリウム（ｐＨ３．５）、ＥＤＴＡおよびフッ化フェニルメチルスルホニル（ＰＭＳＦ）の存在下に約３０分かけて解凍する。細胞崩壊物を遠心分離により除去することができる。抗体が培地に分泌される場合には、このような発現系からの上澄みを通常は初めに、市販のタンパク質濃縮フィルター、例えば、ＡｍｉｃｏｎまたはＭｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｐｅｌｌｉｃｏｎ限界濾過ユニットを使用して濃縮する。タンパク質分解を阻害するために、ＰＭＳＦなどのプロテアーゼ阻害剤が、前記ステップのいずれかに含まれていてもよく、外来汚染物の成長を予防するために、抗生物質が含まれていてもよい。

【０４８７】

細胞から調製された抗体組成物を好ましくは、ＬＰＨＩＣの前に少なくとも１回の精製ステップに掛ける。適切な精製ステップの例には、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動、透析および親和性クロマトグラフィーが含まれ、この際、親和性クロマトグラフィーが好ましい精製技術である。親和性リガンドとしてのタンパク質Ａの適性は、抗体中に存在する免疫グロブリンＦｃドメインの種類およびアイソタイプに左右される。タンパク質Ａを使用して、ヒトγ１、γ２またはγ４Ｈ鎖をベースとする抗体を精製することができる（Ｌｉｎｄｍａｒｋら、１９８３、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈ．６２：１－１３）。タンパク質Ｇは、すべてのマウスアイソタイプおよびヒトγ３のために推奨される（Ｇｕｓｓら、１９８６、ＥＭＢＯ　Ｊ．５：１５６７－７５）。親和性リガンドが結合するマトリックスは往々にして、アガロースであるが、他のマトリックスを利用することもできる。制御多孔質ガラスまたはポリ（スチレンジビニル）ベンゼンなどの機械的に安定なマトリックスにより、アガロースを用いて達成されるよりも速い流速および短い処理時間が可能である。抗体がC_H3ドメインを含む場合には、Ｂａｋｅｒｂｏｎｄ　ＡＢＸ（商標）樹脂（Ｊ．Ｔ．Ｂａｋｅｒ、Ｐｈｉｌｌｉｐｓｂｕｒｇ、Ｎ．Ｊ．）を精製のために使用することができる。イオン交換カラムでの分画、エタノール沈殿、逆相ＨＰＬＣ、シリカでのクロマトグラフィー、ヘパリンＳＥＰＨＡＲＯＳＥ（商標）でのクロマトグラフィー、アニオンまたはカチオン交換樹脂（例えば、ポリアスパラギン酸カラムなど）でのクロマトグラフィー、クロマトフォーカシング、ＳＤＳ－ＰＡＧＥならびに硫酸アンモニウム沈殿などのタンパク質精製のための他の技術を、回収すべき抗体に応じて利用することができる。

【０４８８】

予備精製ステップの後に、該当する抗体および汚染物を含有する混合物を、ＬＰＨＩＣに掛ける。往々にして、精製されるべき抗体組成物は、先行する精製ステップからの緩衝液中に存在する。しかしながら、ＬＰＨＩＣステップの前に、抗体組成物に緩衝液を加えることが必要なこともある。多くの緩衝液を利用することができ、慣用の実験により選択することができる。出発ｐＨに応じて、酸または塩基を使用して、負荷緩衝液中に精製さ

れるべき抗体および少なくとも１種の汚染物を含有する混合物のｐＨを、約２．５～４．５のｐＨに調節する。好ましくは、負荷緩衝液は、低い塩濃度を有する（即ち、約０．２５Ｍ塩未満）。

【０４８９】

この混合物を、ＨＩＣカラムにかける。ＨＩＣカラムは通常、ベースマトリックス（例えば、架橋アガロースまたは合成コポリマー材料）を含み、これに、疎水性リガンド（例えば、アルキルまたはアリール基）が結合される。好ましいＨＩＣカラムは、フェニル基で置換されているアガロース樹脂を含む（例えば、フェニルＳＥＰＨＡＲＯＳＥ（商標）カラム）。多くのＨＩＣカラムが市販されている。例には、これらに限られないが、低いまたは高い置換を伴うフェニルＳＥＰＨＡＲＯＳＥ　６　ＦＡＳＴ　ＦＬＯＷ（商標）カラム（Ｐｈａｒｍａｃｉａ　ＬＫＢ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、ＡＢ、スウェーデン）；フェニルＳＥＰＨＡＲＯＳＥ（商標）高速カラム（Ｐｈａｒｍａｃｉａ　ＬＫＢ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、ＡＢ、スウェーデン）；オクチルＳＥＰＨＡＲＯＳＥ（商標）高速カラム（Ｐｈａｒｍａｃｉａ　ＬＫＢ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、ＡＢ、スウェーデン）；ＦＲＡＣＴＯＧＥＬ（商標）ＥＭＤプロピルまたはＦＲＡＣＴＯＧＥＬ（商標）ＥＭＤフェニルカラム（Ｅ．Ｍｅｒｃｋ、ドイツ）；ＭＡＣＲＯ－ＰＲＥＰ（商標）メチルまたはＭＡＣＲＯ－ＰＲＥＰ（商標）ｔ－ブチルサポート（Ｂｉｏ－Ｒａｄ、カリフォルニア）；ＷＰ　ＨＩ－プロピル（C_3）（商標）カラム（Ｊ．Ｔ．Ｂａｋｅｒ、ニュージャージー）；およびＴＯＹＯＰＥＡＲＬ（商標）エーテル、フェニルまたはブチルカラム（ＴｏｓｏＨａａｓ、ＰＡ）が含まれる。

【０４９０】

通常は負荷緩衝液と同じである溶離緩衝液を使用して、カラムから抗体を溶離する。慣用の実験を使用して、溶離緩衝液を選択することができる。溶離緩衝液のｐＨは、約２．５～４．５であり、低い塩濃度を有する（即ち、約０．２５Ｍ未満の塩）。該当する抗体を溶離するために塩勾配を使用する必要はなく、所望の生成物が、カラムに著しく結合しない初流画分中で回収されることが、判明している。

【０４９１】

ＬＰＨＩＣステップは、正確に折り畳まれ、ジスルフィド結合された抗体を不要な汚染物（ＬおよびＨ断片に不適切に付随している）から取り出す方法を提供している。特に、この方法は、そのＬおよびＨ鎖が、ジスルフィド結合を介しての結合に失敗している正確に折り畳まれた抗体断片として本願明細書で特徴付けられる不純物を実質的に除去する手段を提供する。

【０４９２】

下記にその例が示される生理学的に許容できる担体の形態で抗体組成物を提供することにより、精製されたタンパク質の診断用または治療用処方物を製造することができる。

【０４９３】

ＨＩＣカラムから汚染物（例えば、折り畳まれていない抗体および不適切に結合されているＬおよびＨ断片）を除去して、これを再利用することができるようにするために、尿素を含む組成物（例えば、６．０Ｍの尿素、１％のＭＥＳ緩衝液（ｐＨ６．０）、４ｍＭの硫酸アンモニウム）をカラムに流すことができる。他の方法が、当技術分野では知られている。

【０４９４】

５．４．免疫グロブリン処方物

所望の治療効果を有する抗体および免疫グロブリンを、生理学的に許容できる担体中で被験者に投与することができる。抗体は、これらに限られないが、投与の皮下、硬膜下、静脈内、筋肉内、くも膜下、腹腔内、大脳内、動脈内または病変内を含む非経口投与で、局所（例えば、外科的投与または外科的座薬）および肺（例えば、エアロゾル、吸入または粉末）を含む様々な方法で、および下記でさらに記載するように投与することができる。

【０４９５】

導入方法に応じて、免疫グロブリンを様々に処方することができる。処方物中での治療的に活性な免疫グロブリンの濃度（即ち、脱髄化を阻害し、および／または再有髄化を促進するに十分な処方）は、約１ｍｇ／ｍｌから１ｇ／ｍｌで変動してよい。好ましくは、それを必要とする被験者に投与する場合、免疫グロブリン組成物は、約１０ｎｇ／ｍｌまたはそれ以上の被験者での免疫グロブリンの血中レベルに達する。

【０４９６】

好ましくは、免疫グロブリンを、無菌生理学的食塩水などの適切な不活性担体中で非経口投与のために処方する。例えば、担体溶液中での免疫グロブリンの濃度は通常、約１～１００ｍｇ／ｍｌである。投与される用量は、投与形路により決定される。投与の好ましい経路には、非経口または静脈内投与が含まれる。

【０４９７】

非経口投与では、本発明の抗体を、界面活性剤の添加を伴うか、伴わない水および油などの無菌液体であってよい薬学的担体を伴う生理学的に許容できる希釈剤中の物質の溶液または懸濁液の注射可能な用量として投与することができ、他の薬学的製剤は、石油、動物、植物または合成由来のもの、例えば、落花生油、大豆油および鉱油である。通常、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどのグリコールが、特に注射可能な溶液のための好ましい液体担体である。本発明の抗体は、活性成分の持続放出が可能であるように処方することができるデポー注射またはインプラント製剤の形態で投与することができる。好ましい組成物は、５０ｍＭのＬ－ヒスチジン、１５０ｍＭのＮａＣｌからなり、ＨＣｌでｐＨ６．０に調節されている水性緩衝液中に処方されているモノクローナル抗体を５ｍｇ／ｍＬで含む。

【０４９８】

治療的有効用量は、脱髄化の著しい低下および再有髄化の顕著な増加をもたらすために有効な用量である。好ましくは、この量は、被験者の再有髄化を統計的に有利な量でもたらすために十分な量である。

【０４９９】

本発明の重要な形態では、ＶＬＡ－４を認識し、これに結合する免疫グロブリンを単独で、または脱髄化を伴う状態および疾患を治療するために通常使用される抗炎症剤と組み合わせて投与することができる。抗炎症剤の投与は、免疫グロブリンの投与前、それと同時、その後に行うことができる。

【０５００】

既知の抗体に関して立証されている有効量と、ｉｎ ｖｉｖｏおよびｉｎ ｖｉｔｒｏモデルでナタリツマブに関して得られたデータとを比較することにより、再有髄化抗体または免疫グロブリン、例えば、ナタリツマブの治療的有効量を推定することができる。好ましくは、データは、脱髄化研究の阻害に由来する。当技術分野で知られているように、免疫グロブリン分解または体者、全身対局所輸送、さらに、免疫グロブリンを投与する被験者の年齢、体重、全身健康、性別、食事、投与時間、薬物相互作用および状態の重度により、用量の調節が必要であることがある。慣用の実験を介して、当技術分野の専門家を介して、このような調節を行い、適切な用量を決定することができる。

【０５０１】

所望の程度の純度を有する免疫グロブリンと任意選択の生理学的に許容できる担体、賦形剤または安定剤（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、１６th ｅｄ．、Ａ．Ｏｓｏｌ、Ｅｄ．、１９８０およびさらに最近の版）とを混合することにより、凍結乾燥ケークまたは水溶液の形態で、免疫グロブリンの治療用処方物を貯蔵のために調製する。許容できる免疫グロブリン担体、賦形剤または安定剤は、使用される用量および濃度で、レシピエントに対して非毒性で、非治療的で、および／または非免疫原性であり、リン酸塩、クエン酸塩および他の有機酸などの緩衝剤；アスコルビン酸を含む抗酸化剤；低分子量（約１０残基未満）のポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチンまたは免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニンまたはリシンなどのアミノ

酸；単糖類、二糖類ならびにグルコース、マンノースまたはデキストリンを含む他の炭水化物；ＥＤＴＡなどのキレート化剤；マンニトールまたはソルビトールなどの糖アルコール；ナトリウムなどの塩形成対イオン；および／またはツイーン、プルロニックまたはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの非イオン界面活性剤を包含する。担体分子の具体的な例には、これらに限られないが、グリコサミノグリカン（例えば、ヘパリン硫酸）、ヒアルロン酸、ケラタン硫酸、コンドロイチン４硫酸、コンドロイチン６硫酸、ヘパラン硫酸およびデルマチン硫酸、パールカンおよびペントポリスルフェートが含まれる。

【０５０２】

免疫グロブリンを含む薬剤組成物はさらに、望ましい場合には、動物またはヒトに投与するための薬剤組成物を処方するために通常使用されるビヒクルである薬学的に許容できる非毒性の担体または希釈剤を含有してもよい。希釈剤は、組合せの生物学的活性に影響を及ぼさないように選択する。例には、これらに限られないが、蒸留水、生理学的リン酸緩衝食塩水、リンガー液、デキストロース液およびハンクス液が含まれる。

【０５０３】

本発明の薬剤を植物油または他の同様の油、合成脂肪族酸グリセリド、高級脂肪族酸のエステルまたはプロピレングリコールなどの水性または非水性溶剤に溶解、懸濁または乳化させることにより、本発明の薬剤を注射用の製剤に処方することができる。この処方物はさらに、可溶化剤、等張剤、懸濁剤、乳化剤、安定剤および防腐剤などの慣用の添加剤を含有することもできる。

【０５０４】

免疫グロブリンを、吸入または肺輸送を介して投与されるエアロゾル処方物中で利用することもできる。本発明の薬剤を、ジクロロジフルオロメタン、プロパン、窒素などの許容される加圧噴射剤に処方することができる。

【０５０５】

コアセルベーション技術により、または界面重合により調製されたマイクロカプセル（例えば、ヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチン－マイクロカプセルおよびポリ－メチルメタクリレートマイクロカプセル）中に、コロイド薬物輸送系（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子およびナノカプセル）中に、またはマクロエマルション中に、免疫グロブリンを閉じ込めることもできる。このような技術は、前記Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓに開示されている。

【０５０６】

ｉｎ　ｖｉｖｏ投与に使用される免疫グロブリンは、無菌でなければならない。これは、凍結乾燥および再構成の前または後に、無菌濾過膜で濾過することにより、容易に達成される。免疫グロブリンは通常、凍結乾燥された形態か、溶液の形態で貯蔵される。

【０５０７】

治療用免疫グロブリン組成物を通常は、無菌アクセスポートを備えた容器、例えば、皮下注射針または同様の形態の器具により貫通可能なストッパーを備えた静脈内溶液バッグまたはバイアルに装入する。

【０５０８】

持続放出製剤の適切な例は、タンパク質を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスを含み、このマトリックスは、成形品、例えば、フィルムまたはマイクロカプセルの形態である。持続放出マトリックスの例には、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、Ｌａｎｇｅｒら、Ｊ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｍａｔｅｒ．Ｒｅｓ．１５：１６７－２７７（１９８１）およびＬａｎｇｅｒ、Ｃｈｅｍ．Ｔｅｃｈ．１２：９８－１０５（１９８２）に記載されているようなポリ（２－ヒドロキシエチル－メタクリレート）またはポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（米国特許第３７７３９１９号）、Ｌ－グルタミン酸とガンマエチル－Ｌ－グルタメートとのコポリマー（Ｓｉｄｍａｎら、Ｂｉｏｐｏｌｙｍｅｒｓ　２２：５４７－５５６、１９８３）、非分解性エチレン－酢酸ビニル（前記Ｌａｎｇｅｒら、）、ＬＵＰＲＯＮ　ＤＥＰＯＴ（商標）などの分解性乳酸－グリコール酸コポリマ

ー（即ち、乳酸－グリコール酸コポリマーおよび酢酸ロイプロリドからなる注射可能なマイクロスフェア）およびポリ－Ｄ－（－）－３－ヒドロキシ酪酸（欧州特許第１３３９８８号）が含まれる。

【０５０９】

エチレン－酢酸ビニルおよび乳酸－グリコール酸などのポリマーにより、１００日間にわたる分子の放出が可能である一方で、一定のヒドロゲルは、より短い期間でタンパク質を放出する。被包された抗体が長期にわたって体内にとどまる場合、これらは、３７℃の水分にさらされる結果として、変性または凝集して、生物学的活性の喪失および免疫原性の起こりうる変化が生じることがある。関与しているメカニズムに応じて、免疫グロブリン安定性に関して、合理的なストラテジーを考案することができる。例えば、凝集メカニズムが、チオ－ジスルフィド交換を介しての分子内Ｓ－Ｓ結合形成であることが判明したら、スルフヒドリル残基の変性、酸性溶液からの凍結乾燥、水分量の制御、適切な添加剤の使用、特殊なポリマーマトリックス組成物の開発などにより、安定化を達成することができる。

【０５１０】

持続放出免疫グロブリン組成物はさらに、リポソームに埋め込まれた免疫グロブリンを含有する。免疫グロブリンを含有するリポソームを、自体公知の方法により調製する。Ｅｐｓｔｅｉｎら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８２：３６８８－９２（１９８５）；Ｈｗａｎｇら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ７７：４０３０－４（１９８０）；米国特許第４４８５０４５号；同第４５４４５４５号；同第６１３９８６９号；および同第６０２７７２６号参照。通常、リポソームは、小さく（約２００から約８００オングストローム）、ユニラメラタイプであり、この際、脂質含分は、コレステロール約３０モルパーセント（モル％）を上回り；選択される割合は、最適な免疫グロブリン治療に関して調製される。

【０５１１】

本発明の免疫グロブリンは、持続放出形態で、例えば、活性成分の持続放出を可能にするように処方することができるデポー注射、インプラント製剤または浸透ポンプで投与することができる。持続放出処方物のためのインプラントは、当技術分野でよく知られている。インプラントを、生分解性または非生分解性ポリマーを伴うマイクロスフェア、スラブなどとして処方する。例えば、乳酸および／またはグリコール酸のポリマーは、レシピエントによく許容される侵食性ポリマーを形成する。インプラントを、タンパク質堆積物の部位（例えば、神経変性疾患に伴うアミロイド堆積物形成部位）の近くに装入して、活性成分の局所濃度を、体の他の部分よりもその位置で高める。

【０５１２】

加えて、抗体の全体または一部（例えば、一本鎖Ｆｖ）をコードするポリヌクレオチドを被験者に投与することにより、脱髄化を予防し、および／または再有髄化を誘発する免疫グロブリンを提供することができる。治療的有効量で被験者中で免疫グロブリンが発現することを可能にする適切なビヒクル中で、ポリヌクレオチドを被験者に投与する。

【０５１３】

免疫グロブリンの通常の一日用量範囲は、本願明細書に記載のファクターに応じて、１μｇ／ｋｇから約１０ｍｇ／ｋｇ以上である。通常、所望の効果を達成する用量に達するまで、臨床医は、免疫グロブリンを投与する。この治療の進展は、慣用のアッセイにより容易に監視することができる。

【０５１４】

「安定な」抗体または抗体断片処方物は、タンパク質が実質的に、貯蔵の際に、その物理的安定性および／または化学的安定性および／または生物学的活性を保持しているものである。タンパク質安定性を測定するための様々な分析技術を当技術分野では利用することができ、例えば、Ｐｅｐｔｉｄｅ ａｎｄ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ、２４７－３０１（Ｖｉｎｃｅｎｔ Ｌｅｅ Ｅｄ．、Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、Ｎ．Ｙ．、Ｐｕｂｓ．１９９１）およびＡ．Ｊｏｎｅｓ

、Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ　Ｒｅｖ．１０：２９－９０（１９９３）に概観されている。安定性は、選択された温度で選択された期間測定することができる。好ましくは、処方物は、室温（約３０℃）または４０℃で、少なくとも１カ月安定であるか、および／または約２～８℃で少なくとも１年少なくとも約２年安定である。さらに、処方物は好ましくは、処方物の凍結（例えば－７０℃）および解凍の後にも安定である。

【０５１５】

色および／または透明性の視覚的検査で、またはＵＶ光散乱またはサイズ排除クロマトグラフィーにより測定して、凝集、沈殿および／または変性が見られない場合には、薬剤処方物中で、タンパク質は「その物理的安定性を保持している」。

【０５１６】

所定の時間での化学安定性が、タンパク質が下記に規定のその生物学的活性をまだ維持していると考えられるような化学安定性である場合に、薬剤処方物中で、タンパク質は「その化学的安定性を保持している」。タンパク質の化学的に変化した形態を検出および定量することにより、化学的安定性を評価することができる。化学的変化は、例えば、サイズ排除クロマトグラフィー、ＳＤＳ－ＰＡＧＥおよび／またはマトリックス介助レーザーデソープションイオン化／飛行時間型質量分析測定（ＭＡＬＤＩ／ＴＯＦ　ＭＳ）を使用して評価することができるサイズ変性（例えばクリッピング）を伴うことがある。化学変化の他のタイプには、例えば、イオン交換クロマトグラフィーにより評価することができる電荷変化（例えば、アミド分解の結果として生じる）が含まれる。

【０５１７】

所定の時間に、例えば抗原結合アッセイで決定されるような免疫グロブリンの生物学的活性が、その薬剤処方物が調製された時点で示された生物学的活性の約１０％以内（アッセイの誤差の範囲内）である場合に、薬剤処方物中で、免疫グロブリンは、「生物学的活性を保持している」。

【０５１８】

５．５．免疫グロブリン組成物の投与経路

前記で簡単に検討したように、上記で検討した薬剤組成物は、多発性硬化症または他の脱髄化関連疾患を予防および／または治療処置するために投与することができる。治療的投与では、組成物を、多発性硬化症などの疾患が疑われるか、既に患っている患者に、再有髄化を促進するに十分な量で投与する。これを達成するために十分な量は、治療的または予防的有効用量と定義される。

【０５１９】

薬剤組成物を、非経口、局所、静脈内、経口または皮下、筋肉内局所投与により、例えば、エアロゾルまたは経皮的に、予防および／または治療処置のために投与する。本発明のタンパク質物質は、経口投与（ｐ．ｏ．）の後に腸を経る通過を乗り切ることができ、デポー注射；またはインプラントによる皮下（ｓ．ｃ．）、静脈内（ｉ．ｖ．）、筋肉内（ｉ．ｍ．）、腹腔内投与が好ましい。

【０５２０】

薬剤組成物を、投与方法に応じて、様々な単位剤形で投与することができる。例えば、経口投与に適した単位剤形には、粉末、錠剤、丸薬、カプセルおよびロゼンジが含まれる。

【０５２１】

前記状態を治療するための本発明の組成物の有効な用量は、投与手段、ターゲット部位、患者の生理学的状態および投与されている他の医薬品を含む多くの異なる因子に応じて変動する。したがって、治療用量は、安全性および効力を最適化するために滴定することが必要である。これらの組成物を、獣医学的使用のために哺乳動物に、ヒトで臨床使用するために、他の治療薬、即ち、生理学的許容できる担体と同様に投与することができる。通常、投与用量は、約０．０００１から１００ｍｇ／レシピエント体重ｋｇ、さらに通常は０．０１から０．５ｍｇ／ｋｇの範囲である。

【０５２２】

好ましい治療レジメでは、静脈内注入または皮下注射により、患者の体重１キロ当り１から５ｍｇ抗体の用量で、抗体を投与する。投与を、２から８週間おきに繰り返す。この範囲内で、好ましい治療レジメは、４週間間隔で繰り返される、体重１キロ当り抗体３ｍｇである。

【０５２３】

６．薬物の組合せ

前記で述べたように、以前に述べられた薬物または薬物の組合せでは、脱髄疾患での神経機能の進行性喪失を止めると認められたものはなかった。免疫仲介炎症を抑制し、多発性硬化症の再発速度を低減することもできるいくつかの薬物が存在した。多発性硬化症および脱髄関連状態および疾患に伴う症状を治療するためのこれらおよび他の薬物を、本願明細書に開示されている本発明の化合物および組成物と組み合わせて使用することも考えられる。本願明細書に開示されている化合物および組成物とのカクテルおよび／または組み合わせて使用される１種または複数の薬剤の選択は、疾患の管理に依存している。例えば、ＭＳでは、疾患管理は、２つの群に分類することができる：（１）疾患プロセスを阻止するために設計された治療および（２）対症的管理。薬物の様々な組合せを分類（Ｄ）では使用することができる。例えば、本願明細書に開示されている化合物および組成物を、免疫細胞の流入を阻害し、それにより脱髄化活性をさらに阻害するための免疫抑制剤と共に投与することもできる。例えば、コルチコステロイドなどの免疫抑制剤を使用することができる。

【０５２４】

再有髄化剤（例えば、抗α４インテグリン抗体、小化合物α４インテグリンアンタゴニストなど）を、脱髄状態または疾患に随伴する症状を治療、緩和または軽減するために使用される他の化合物または組成物と組み合わせることができる。

【０５２５】

多発性硬化症を含む脱髄状態または疾患に随伴する症状を治療、緩和または軽減するために使用される他の薬剤には、これらに限られないが：筋弛緩薬（例えば、ジアゼパム、シクロペンザプリン、クロナゼパム、クロニジン、プリミドンなど）、抗コリン作動性薬（例えば、プロパンテリン、ジシクロミンなど）、中枢神経系興奮薬（例えば、ペモリン）、非ステロイド系抗炎症剤（イブプロフェン、ナプロキセンおよびケトプロフェンなどのＮＳＡＩＤ）、インターフェロン、免疫グロブリン、グラチラマー（Ｃｏｐａｘｏｎｅ（登録商標）、ミトキサントロン（Ｎｏｖａｎｔｒｏｎｅ（登録商標）、ミソプロストール、腫瘍壊死因子アルファ阻害剤（例えば、ピルフェニドン（ピルフェニドン）、インフリキシマブなど）およびコルチコステロイド（例えば、グルココルチコイドおよびミネラルコルチコイド）が含まれる。

【０５２６】

多発性硬化症を治療するための一般的な薬剤には、インターフェロンβ－１ｂ（Ｂｅｔａｓｅｒｏｎ（登録商標）、インターフェロンβ－１ａ（Ａｖｏｎｅｘ（登録商標））、高用量インターフェロンβ－１ａ（Ｒｅｂｉｆ（登録商標））、グラチラマー（Ｃｏｐａｘｏｎｅ（登録商標））、免疫グロブリン、ミトキサントロン（Ｎｏｖａｎｔｒｏｎｅ（登録商標））、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾンなど）が含まれる。他のコルチコステロイドを使用することもでき、これには、これらに限られないが、コルチゾル、コルチゾン、フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、６α－メチルプレドニゾロン、トリアムシノロンおよびベタメタゾンが含まれる。

【０５２７】

本願明細書に開示されている化合物および組成物と組み合わせて使用することができる薬剤の剤形は、被験者および使用される薬物の組合せに応じて変動する。例えば、インターフェロンを通常、次のように投与する：インターフェロンβ－１ａ（Ａｖｏｎｅｘ（登録商標））を１週間に１回３０μｇ投与する；インターフェロンβ－１ａを１週間に３回約２２μｇまたは４４μｇ投与する；およびインターフェロンβ－１ｂ（Ｂｅｔａｓｅｒｏｎ（登録商標））を１日おきに２５０μｇ投与する（Ｄｕｒｅｌｌｉら、Ｌａｎｃｅｔ

３５９：１４５３－６０、２００２）。通常は、インターフェロンを再発性または弛張性多発性硬化症に投与する。したがって、本願明細書に開示されている再有髄化剤と組み合わせる際には、インターフェロンの好ましい範囲は、本願明細書に開示されている他の再有髄化化合物および組成物と組み合わせて投与される薬剤に応じて、約０．１μｇから約２５０μｇ、さらに好ましくは約０．５μｇから約５０μｇが含まれる。

【０５２８】

本発明で使用するために考えられる非ステロイド系抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）には、これらに限られないが、非選択的ＣＯＸ阻害剤および選択的ＣＯＸ－２阻害剤が含まれる。非選択的ＣＯＸ阻害剤には、これらに限られないが、サリチル酸誘導体（例えば、アスピリン、サリチル酸ナトリウム、トリサリチル酸コリンマグネシウム、サルサレート、ジフルニサル、スルファサラジンおよびオルサラジン）、パラ－アミノフェノール誘導体（例えば、アセトアミノフェン）、インドールおよびインデン酢酸（例えば、トルメチン、ジクロフェナクおよびケトロラク）、ヘテロアリール酢酸（例えば、アブプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェンプロフェンおよびオキサプロジン）、アントラニル酸またはフェナメート（例えば、フェナム酸およびメクロフェナム酸）、エノール酸（例えば、ピロキシカムおよびメロキシカムなどのオキシカム）およびアルカノン（ナブメトン）が含まれる。選択的ＣＯＸ－２阻害剤には、ジアリール置換フラノン（例えば、ロフェコキシブ）、ジアリール置換ピラゾール（例えば、セレコキシブ）、インドール酢酸（例えば、エトドラク）およびスルホンアニリド（例えば、ニメスリド）が含まれる。ＮＳを往々にして、インターフェロンと組み合わせて投与して、例えば、Ａｖｏｎｅｘ（登録商標）を与えられた患者が経験するインフルエンザ様症状を低減する。一般的なＮＳには、ナプロキセン、イブプロフェンおよびケトプロフェンが含まれる。パラセタモールも、患者に頻繁に投与される。Ｒｅｅｓｓら、２００２、Ｍｕｌｔ．Ｓｃｌｅｒ．８：１５－８参照。

【０５２９】

酢酸グラチラマー（ＧＡ、Ｃｏｐａｘｏｎｅ（登録商標））は、ミエリン塩基性タンパク質反応性Ｔ細胞の活性化を阻害し、抗炎症作用により特徴付けられるＴ細胞レパートリーを誘発する合成分子である。さらに、グラチラマーは、中枢神経系（ＣＮＳ）を貫通することができるが、インターフェロンβはできない（Ｄｈｉｂ－Ｊａｌｂｕｔ、２００２、Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ５８：Ｓ３－９；Ｗｅｉｎｓｔｏｃｋ－Ｇｕｔｔｍａｎら、２０００、Ｄｒｕｇｓ　５９：４０１－１０）。

【０５３０】

ミトキサントロンは、二次進行性多発性硬化症（ＳＰ－ＭＳ）を治療するために有効であることが判明しているアントラセンジオン合成薬である。しかしながら、この薬物の使用も、蓄積性心臓毒性により限られる（Ｗｅｉｎｓｔｏｃｋ－Ｇｕｔｔｍａｎら、２０００）。

【０５３１】

腫瘍壊死因子（ＴＮＦ－α）は、脱髄化で鍵となるサイトカインでありうる（Ｗａｌｋｅｒら、２００１　Ｍｕｌｔ．Ｓｃｌｅｒ．７：３０５－１２）。ＴＮＦ－α機能と拮抗するか、その合成を阻害する薬剤を使用することは、本願明細書に開示されている薬剤および化合物と組み合わせると有効でありうる。これには、抗ＴＮＦ－α抗体（例えば、インフリキシマブ）、さらに、ピルフェニドンなどの薬剤が含まれうる。ピリフェニドンは、非ペプチド薬であり、これは、ＴＮＦ－αの合成を低減し、ＴＮＦ－αの受容体をブロックすることが判明している。Ｉｄ。

【０５３２】

大抵の脱髄状態および疾患で長期にわたって主力であったのは、ＡＣＴＨ、グルココルチコイドおよびコルチコイドステロイドの使用であった。これらの薬剤は、その抗水腫および抗炎症作用のために使用される。ＡＣＴＨは通常、５％デキストロースおよび水５００ｍＬ中、静脈内投与で８０Ｕで、６～８時間かけて３日間にわたって被験者に投与される。これを、４０Ｕ／ｍＬで筋肉内で、１２時間毎に４０Ｕの用量で７日間、次いで、減

らした用量で３日毎に投与することもできる。Ｓ．Ｈａｕｓｅｒ、「Ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｓｃｌｅｒｏｓｉｓ ａｎｄ ｏｔｈｅｒ ｄｅｍｙｅｌｉｎａｔｉｎｇ ｄｉｓｅａｓｅｓ」、Ｈａｒｒｉｓｏｎ’ｓ Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｉｎｔｅｒｎａｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ２２８７－９５（１３ｔｈ ｅｄ．、Ｉｓｓｅｌｂａｃｈｅｒら、ｅｄ．１９９４）参照。メチルプレドニゾロンは通常、Ｄ５Ｗ５００ｍｌ中、６時間かけてゆっくりと、好ましくは朝に投与される。一般的な用量には、毎日１０００ｍｇを３日間、毎日５００ｍｇを３日間および毎日２５０ｍｇを３日間含む。Ｉｄ。メチルプレドニゾロン－プレドニゾンの組合せも、一般的に投与される。通常、静脈内メチルプレドニゾロン１０００ｍｇを、３日間かけて投与し、その後、経口プレドニゾンを１日当り１ｍｇ／ｋｇで１４日間投与する。したがって、本願明細書に開示されている化合物および組成物と組み合わせて使用するためには、ステロイドを、必要に応じて約１から約１０００ｍｇ／ｋｇの範囲の量で約１から１４日間にわたって投与することができる。

【０５３３】

ＭＳなどの脱髄状態での副作用は、疲労および低い認識機能である。塩酸アマンタジンおよびペモリンなどの薬剤は、ＭＳに随伴する疲労を治療するために往々にして使用されている（Ｇｅｉｓｌｅｒら、１９９６、Ａｒｃｈ．Ｎｅｕｒｏｌ．５３：１８５－８）。

【０５３４】

このような併用療法の利点は、これにより、いくつかの種類の薬物で現在遭遇しているクラス特異的および薬剤特異的副作用を低減することができることである。インターフェロン－ベータのクラス特異的副作用には、注射の後２～６時間で始まり、注射の後２４時間後には通常は消える熱、悪寒、筋肉痛、関節痛および他のインフルエンザ様症状が含まれる。時折、インターフェロンベータも、前から存在したＭＳ症状の一過性の悪化を誘発する。薬剤特異的副作用には、インターフェロンβ－１ｂとの注射部位反応が含まれる。投与の用量および時間を適合させ、アセトアミノフェン、非ステロイド系抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）およびステロイドの適切な組合せを処方することにより、これらの作用の管理を達成することができる。Ｍｕｎｓｃｈａｕｅｒら、１９９７、Ｃｌｉｎ．Ｔｈｅｒ．１９：８８３－９３参照。

【０５３５】

したがって、投与される特定の薬物の量を減らすことができる薬物の組合せにより、患者が経験する有害な副作用を低減することができる。

【０５３６】

組み合わせて投与する場合、小化合物再有髄化剤を、これらの他の化合物または組成物と同じ処方物中で、または別々の処方物中で投与することができる。組み合わせて投与する場合、再有髄化免疫グロブリンを通常、他の化合物および組成物と別の処方物中で投与する。組み合わせて投与する場合、再有髄化剤を、症状を治療、緩和または軽減するために使用される他の化合物および組成物の前に、その後に、または同時に投与することができる。

【０５３７】

７．長期投与の用量レジメ

本発明の長期治療レジメは、長期治療レジメを必要とする患者の病的炎症を抑制するために十分な受容体飽和を保つレベルでα４インテグリン薬剤（例えば小分子または免疫グロブリン）を提供する。本発明の方法は、２週間に１回または１カ月に１回から２カ月に１回の投与を必要とし、その際、繰り返し投与を、少なくとも６カ月間、さらに好ましくは１年以上行う。本発明の方法は、約６５％から１００％、さらに好ましくは７５％から１００％、特に好ましくは８０～１００％の範囲のα－４インテグリン含有ダイマー（例えば、ＶＬＡ－４）のヒト患者での受容体飽和レベルを得て、それを維持することを必要とする。これらの受容体飽和レベルを、これらのレベルで長期的（例えば、６カ月間以上にわたって）に維持すると、病的炎症の継続的な抑制が可能である。

【０５３８】

具体的な実施形態では、再有髄化剤は、抗体、好ましくは、ヒト化またはヒト抗体であ

り、投与は、１カ月ベースである。他の具体的な実施形態では、再有髄化剤は、前記で定義した式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＩ、ＩＩＡまたはＩＩＢの化合物である。受容体飽和のレベルを監視して、投与レジメの効力を決定し、生理学的マーカーを測定して、投与レジメの成功を確認する。確認として、抗体の血清レベルを監視して、抗体のクリアランスを同定し、治療効力に対する半減期のありうる効果を決定することができる。

【０５３９】

本発明の薬剤で治療するためには、用量は、約０．０００１から１００ｍｇ／レシピエント体重ｋｇ、さらに通常は０．０１から５ｍｇ／ｋｇの範囲である。例えば、用量は、１ｍｇ／体重ｋｇまたは１０ｍｇ／体重ｋｇであってよい。用量および頻度は、患者での薬剤の半減期に応じて変動する。投与の用量および頻度は、治療が予防的か、治療的かに応じて変動しうる。免疫グロブリンを投与するために、各用量注射は通常、用量２．０から８．０ｍｇ／ｋｇである。化合物を投与するために、各用量注射は、通常、用量１．０から５０．０ｍｇ／ｋｇである。本願明細書に提示されている教示により、有効用量を、患者からの液体試料を得ることにより監視することができる。このために通常、血清または髄液試料を採取し、当技術分野でよく知られている方法を使用して、インテグリン受容体飽和を決定する。理想的には、試料を投与の前に採取し；後続の試料を、各治療の前および／または後に採取し、測定する。

【０５４０】

個々の投与を繰り返すことからなる長期投与の代わりに、再有髄化剤を、持続放出処方物として投与することもできるが、ただし、用量は、受容体飽和のレベルが、炎症を抑制するに十分に保たれるような用量である。例えば、制御放出系を使用して、本発明の範囲内で再有髄化剤を長期投与することができる。適切な制御放出剤形に関する検討は、Ｌｅｓｃｚｅｋ Ｋｒｏｗｃｚｙｎｓｋｉ、ＥＸＴＥＮＤＥＤ－ＲＥＬＥＡＳＥ ＤＯＳＡＧＥ ＦＯＲＭＳ、１９８７（ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．）に見ることができる。

【０５４１】

様々な制御放出技術が、非常に広いスペクトルの薬物剤形をカバーしている。制御放出技術には、これらに限られないが、物理系および化学系が含まれる。物理系には、これらに限られないが、マイクロ被包、マクロ被包および膜系などの速度制御膜を伴うレザバー系；中空線維、超微孔性三酢酸セルロースおよび多孔性ポリマー物質およびフォームなどの速度制御膜を伴わないレザバー系；非多孔性、ポリマーまたはエラストマーマトリックス（例えば、非侵食性、侵食性、環境剤移入および分解性）に物理的に溶解されている系および非多孔性、ポリマーまたはエラストマーマトリックスに物理的に分散されている材料を含むモノリシック系；外側制御層と化学的に同様か、同様でないレザバー層を含む積層構造；および浸透ポンプまたはイオン交換樹脂上での吸着などの他の物理的方法が含まれる。

【０５４２】

化学系には、これらに限られないが、ポリマーマトリックス（例えば、不均一または均一浸食）またはポリマーマトリックスの生物学的浸食が含まれる。制御放出に関する系の分類のさらなる検討は、Ａｇｉｓ Ｆ．Ｋｙｏｄｏｎｉｅｕｓ、ＣＯＮＴＲＯＬＬＥＤ ＲＥＬＥＡＳＥ ＴＥＣＨＮＯＬＯＧＩＥＳ：ＭＥＴＨＯＤＳ、ＴＨＥＯＲＹ ＡＮＤ ＡＰＰＬＩＣＡＴＩＯＮＳ、１９８０（ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．）に見ることができる。

【０５４３】

本発明の方法を使用して、病的炎症を伴うか、それにより生じる疾患に冒されている患者を治療するか、特定の疾患のリスクを有する患者を予防的に治療することができる。予防的治療と治療的治療とで必要な用量レジメは変動し、個々の使用および治療される障害のために設計することが必要である。

【０５４４】

いくつかの方法では、２種またはそれ以上の薬剤（例えば、異なる結合特異性を有するモノクローナル抗体、本願明細書に開示されているモノクローナル抗体および化合物）を

同時に投与するが、この場合、投与される各薬剤の用量は、前記範囲内である。併用治療を行うこともできるが、この際、薬剤を、投与期間内の所望の時間間隔で患者に連続して投与する。受容体飽和レベルを測定することによるか、または疾患プロセスの他の指標に従い、間隔は、不規則であってもよい。

【０５４５】

専門家であれば、個々の薬剤、症状の重度および副作用に対する被験者の感受性を関数として、用量レベルは変動しうることを容易に認めるであろう。個々の薬剤のうちのいくつかは、他のものよりも強力である。所定の薬剤での好ましい用量は、様々な手段により当技術分野の専門家により容易に決定することができる。好ましい手段は、所定の薬剤の生理学的効力を測定することである。

【０５４６】

予防的投与では、薬剤組成物を、疾患の発症のリスクを減らすか、それを遅らせるに十分な量で、特定の疾患を受けやすいか、そのリスクを有する患者に長期的に投与する。このような量は、予防的有効用量と定義される。寛解期の多発性硬化性を有する患者では、ＮＭＲ画像により、場合によっては患者により観察される前駆症状徴候により、リスクを評価することができる。

【０５４７】

前記状態を治療するための本発明の組成物の有効用量レジメは、投与手段、ターゲット部位、患者の生理学的状態および投与されている他の医薬品を含む多くの異なるファクターに応じて変動する。したがって、治療用量を、安全性および効力を最適化するために滴定する必要がある。通常、用量レジメの各投与は、レシピエントの体重１ｋｇ当り約０．０００１から約１００ｍｇ、通常は約０．０１から約５０、さらに通常は約０．１から約３０ｍｇの範囲である。

【０５４８】

本発明の再有髄化剤を、急性および慢性炎症に対する有効量の他の治療薬剤と共に使用することができる。このような薬剤には、接着分子の他のアンタゴニスト（例えば、他のインテグリン、セレクチンおよび免疫グロブリン（Ｉｇ）スーパーファミリーメンバー（Ｓｐｒｉｎｇｅｒ、Ｎａｔｕｒｅ（１９９０）３４６：４２５－４３３；Ｏｓｂｏｒｎ（１９９０）Ｃｅｌｌ６２：３；およびＨｙｎｅｓ（１９９２）Ｃｅｌｌ９：１１）参照）を含む。インテグリンは、α鎖（１２０～１８０ｋＤａ）およびβ鎖（９０～１１０ｋＤａ）からなり、通常は、短い細胞質ドメインを有するヘテロダイマー膜内外糖タンパク質である。例えば、３種の重要なインテグリン、ＬＦＡ－１、Ｍａｃ－１およびＰ１５０．９５は、ＣＤ１１ａ、ＣＤ１１ｂおよびＣＤ１１ｃと称される異なるαサブユニットおよびＣＤ１８と称される共通のβサブユニットを有する。ＬＦＡ－１（$\alpha_L\beta_2$）は、リンパ球、顆粒球および単球のみで発現され、ＩＣＡＭ－１と称されるＩｇ－ファミリーメンバー対受容体および関連リガンドに主に結合する。ＩＣＡＭ－１は、白血球および内皮細胞を含む多くの細胞で発現され、ＴＮＦおよびＩＬ－１などのサイトカインにより血管内皮でアップレギュレーションされる。Ｍａｃ－１（$\alpha_M\beta_2$）は、好中球および単球上に分布し、ＩＣＡＭ－１にも結合する。第３のβ_2インテグリン、Ｐ１５０．９５（$\alpha_X\beta_2$）は、好中球および単球上でも見出される。セレクチンは、Ｌ－セレクチン、Ｅ－セレクチンおよびＰ－セレクチンからなる。

【０５４９】

再有髄化剤と組み合わせて使用することができる他の抗炎症剤には、抗体ならびにインターロイキンＩＬ－１からＩＬ－１３、腫瘍壊死因子αおよびβ（ＴＮＦ－αおよびＴＮＦ－β）、インターフェロンα、βおよびγ、腫瘍成長因子ベータ（ＴＧＦ－β）、コロニー刺激因子（ＣＳＦ）および顆粒球単球コロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）などのサイトカインの他のアンタゴニストが含まれる。他の抗炎症剤には、抗体ならびにＭＣＰ－１、ＭＩＰ－１α、ＭＩＰ－１β、ＲＡＮＴＥＳ、エキソタキシン（ｅｘｏｔａｘｉｎ）およびＩＬ－８などのケモカインの他のアンタゴニストが含まれる。他の抗炎症剤には、ＮＳ、ステロイドおよび炎症の他の小分子阻害剤が含まれる。併用療法のための投与のタイ

ミングおよび順番、処方、投与経路および薬剤の有効濃度は、α４インテグリンに対するヒト化抗体、α４インテグリンに対する小化合物および薬物組合せに関する前記と同様である。

【０５５０】

８．試験試薬

試薬を、ｉｎ ｖｉｔｒｏおよびｉｎ ｖｉｖｏで試験することができる。当技術分野で知られているように、試薬がα４サブユニットに結合するかどうかを試験するための多くのｉｎ ｖｉｔｒｏモデルが存在する。再有髄化を促進し、脱髄化を阻害する際に試薬がｉｎ ｖｉｖｏで活性を有するかどうかの試験を、実験的アレルギー性脳脊髄炎（ＥＡＥ）動物モデルを使用して行うことができる。ＥＡＥは、多発性硬化症に対して相似性を有する中枢神経系の炎症状態である（Ｐａｔｅｒｓｏｎ、ＩＮ ＴＥＸＴＢＯＯＫ ＯＦ ＩＭＭＵＮＯＰＡＴＨＯＬＯＧＹ、ｅｄｓ．Ｍｉｅｓｃｈｅｒ ａｎｄ Ｍｕｅｌｌｅｒ－Ｅｂｅｒｈａｒｄ、１７９－２１３、Ｇｒｕｎｅ ａｎｄ Ｓｔｒａｔｔｏｎ、Ｎ．Ｙ．１９７６）。

【０５５１】

ミエリン塩基性タンパク質に対して特異的なＣＤ４陽性Ｔ細胞クローンを１回腹腔内注射することにより、ＥＡＥをラットに誘発させることができる。４から１２時間以内に、炎症が始まり、内生単球およびリンパ球が、脳幹および脊髄中の炎症血管を浸潤し、４または５日以内に、尾および後肢の麻痺をもたらす。

【０５５２】

例えば、Ｓｔａｍｐｅｒ ａｎｄ Ｗｏｏｄｒｕｆｆ、Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１４４：８２８－８３３（１９７６）に記載されているｉｎ ｖｉｔｒｏ結合アッセイを使用して、白血球結合を指示するその能力に関して、ＥＡＥ脳の切片を試験することができる。実施例４に記載されているｉｎ ｖｉｔｒｏ切片アッセイでの阻害活性に関して、白血球接着受容体に対する試薬を試験することができる。表１２および１３に示されているように、Ｕ９３７細胞（ヒト単球細胞系）の結合は、ヒトＶＬＡ－４インテグリンに対する抗体によりほぼ完全にブロックされる。再有髄化抗体は、他の接着分子に対する抗体に比較して、著しく高いブロック効果をもたらした。

【０５５３】

意外にも、α_4インテグリン（Ｐ４Ｇ９およびＨＰ１／７）のフィブロネクチン結合活性を選択的に阻害する抗体は、ＥＡＥ血管に対するＵ９３７結合を増強した。これらの結果は、α_4インテグリンのフィブロネクチン結合活性は、ｉｎ ｖｉｔｒｏではＥＡＥ血管へのＵ９３７結合に直接的に関与していないことを示している。表１２および１３も、多くの他の白血球接着受容体に対する抗体は、ＥＡＥ血管へのＵ９３７またはリンパ球結合に対する作用を伴わないことを示している。

【０５５４】

前記$\alpha_4\beta_1$試薬を使用してのｉｎ ｖｉｔｒｏ結果が得られたら、麻痺の発症の遅延または麻痺の重度の低減を測定することにより、ＥＡＥの進展に対するこれらの抗体の効果をｉｎ ｖｉｖｏで試験することもできる。本発明で有用な抗体の１種、ＨＰ２／１の予防効果を、実施例４に示す。

【０５５５】

脳内皮細胞に結合する白血球を阻害し、それにより、脱髄化を阻害し、再有髄化を促進するかもしれない有効な他の試薬を、接着アッセイを使用することにより同定することができる。対照として、例えば、ＨＰ２／１またはＮ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを使用して、$\alpha_4\beta_1$インテグリンのための知られているリガンドへのリンパ球の結合を阻害するその能力に関して、他の抗体または試薬をスクリーニングすることができる。ＶＬＡ－４白血球細胞表面受容体のα_4サブユニットをターゲッティングすることにより接着を阻害するいくつかの他の試薬を同定することができる。

【０５５６】
本発明の方法および組成物で使用することができるモノクローナル抗体には例えば、そのまま参照により援用される米国特許第６０３３６６５号で検討されているようなＨＰ２／１、ＴＹ２１．６、ＴＹ２１．１２およびＬ２５が含まれる。これらの抗体は、ＶＬＡ－４のα鎖と反応して、ＶＣＡＭ－１、フィブロネクチンおよび炎症脳内皮細胞への結合をブロックするが、β_1インテグリンファミリーの他のメンバーの活性には影響を与えない。
【０５５７】
ＶＬＡ－４／ＶＣＡＭ－１ターゲットに対して選択的に反応する他の試薬を使用することもできる。例えば、ＶＣＡＭ－１結合ドメインＶＬＡ－４（α_4）と、多発性硬化症の間に脳などの炎症部位へリンパ球が移動することのみをブロックするβ_1鎖と共に相互作用する抗体を使用して、再有髄化を促進することができる。この試薬はさらに、マトリックス相互作用（β_1インテグリンのすべてのメンバーにより仲介される）に影響を与えることもなく、正常な腸免疫（$\alpha_4\beta_7$により仲介）に影響を与えることもない。この試薬および他のこのような試薬の産生は、当技術分野の専門家にはよく知られている。
【実施例】
【０５５８】
以下の実施例は、当業者に本発明の製造法および使用の完全な開示および記載を提供するためのものであり、本発明者らが、本発明として認識している範囲を限定するものでもなく、下記の実験が実施した全部または唯一の実験であることを示すものでもない。使用される数字（例：量、温度等）に関して正確を期す努力がなされたが、いくらかの実験誤差および偏差が含まれるはずである。もし他に指示がない場合は、部は重量部であり、分子量は重量平均分子量であり、温度は摂氏温度であり、圧力は大気または大気付近である。
【０５５９】
９．１．化合物の合成
下記実施例中、略語が上記に定義されていなければ、それはその一般的な意味に受け取られる。さらに、すべての温度は（もし他に指示がない場合）摂氏温度である。下記の方法を使用して、以下に示す化合物を指示のようにして調製した。
【０５６０】
方法１
Ｎ－トシル化手順
適当なアミノ酸のＮ－トシル化をＣｕｐｐｓ、ＢｏｕｔｉｎおよびＲａｐｏｐｏｒｔ Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９８５、５０、３９７２の方法により行った。
【０５６１】
方法２
メチルエステル調製手順
アミノ酸のメチルエステルをＢｒｅｎｎｅｒおよびＨｕｂｅｒ Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ １９５３、３６、１１０９の方法を用いて調製した。
【０５６２】
方法３
ＢＯＰ結合手順
所望のジペプチドエステルを、最適なＮ－保護アミノ酸（１当量）と適当なアミノ酸エステルまたはアミノ酸エステル塩酸塩（１当量）、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ－トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート［ＢＯＰ］（２．０当量）、トリエチルアミン（１．１当量）およびＤＭＦとの反応により調製した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、ジペプチドエステルを得た。
【０５６３】
方法４

水素化手順Ｉ
水素化を、メタノール中、１０％パラジウム担持炭素（１０重量％）を用いて３０ｐｓｉで一晩行った。この混合物をセライト・パッドを通して濾過し、ろ液を濃縮して所望のアミノ化合物を得た。
【０５６４】
方法５
加水分解手順Ｉ
適当なエステルの冷却した（０℃）ＴＨＦ／H_2O溶液（２：１、５～１０ｍＬ）に、ＬｉＯＨ（またはＮａＯＨ）（０．９５当量）を加えた。温度を０℃に維持し、反応を１～３時間で完了させた。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、水層を凍結乾燥して所望のカルボン酸塩を得た。
【０５６５】
方法６
エステル加水分解手順ＩＩ
適当なエステルの冷却した（０℃）ＴＨＦ／H_2O溶液（２：１、５～１０ｍＬ）に、ＬｉＯＨ（１．１当量）を加えた。温度を０℃に維持し、反応を１～３時間で完了させた。反応混合物を濃縮し、残渣をH_2Oに溶かしてＨＣｌ水溶液でｐＨを２～３に調整した。この生成物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、さらに濃縮して所望の酸を得た。
【０５６６】
方法７
エステル加水分解手順ＩＩＩ
適当なエステルをジオキサン／H_2O（１：１）に溶解し、０．９当量の０．５Ｎ　ＮａＯＨを加えた。この反応系を３～１６時間撹拌し、次いで濃縮した。得られた残渣をH_2Oに溶かし、酢酸エチルで抽出した。水層を凍結乾燥し、所望のカルボン酸ナトリウム塩を得た。
【０５６７】
方法８
スルホニル化手順Ｉ
塩化メチレン（２５ｍｌ）中に溶解され、－７８℃に冷却された適切に保護されたアミノフェニルアラニン類似体（１１．２ｍｍｏｌ）に、所望の塩化スルホニル（１２ｍｍｏｌ）を添加し、次いでピリジン（２ｍＬ）を滴下した。この溶液を室温にまで温め、４８時間撹拌した。この反応溶液を塩化メチレン（１００ｍＬ）と共に２５０ｍＬの分液漏斗に移し、１Ｎ　ＨＣｌ（５０ｍＬ×３）、食塩水（５０ｍＬ）および水（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を乾燥し（$MgSO_4$）、溶媒を濃縮して所望の生成物を得た。
【０５６８】
方法９
還元アミノ化手順
適切なアルデヒドを用いたＴｏｓ－Ｐｒｏ－ｐ－ＮＨ２－Ｐｈｅの還元アミノ化を、酢酸、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、塩化メチレンを用いて行い、この合わせた混合物を室温で一晩撹拌した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。
【０５６９】
方法１０
ＢＯＣ除去手順
無水塩酸（ＨＣｌ）ガスを、適当なＢｏｃ－アミノ酸エステルのメタノール溶液を通して、０℃で１５分間バブリングさせ、反応混合物を３時間撹拌した。この溶液をシロップ状に濃縮して、Et_2Oに溶かし、再濃縮した。この手順を繰り返し、得られた固体を高真空下で一晩放置した。
【０５７０】
方法１１

ｔｅｒｔ－ブチルエステル加水分解手順Ｉ
ｔｅｒｔ－ブチルエステルをCH_2Cl_2中に溶解し、ＴＦＡで処理した。この反応を１～３時間で完了し、その時点でこの反応物混合物を濃縮し、残渣をH_2Oに溶かし、凍結乾燥して所望の酸を得た。
【０５７１】
方法１２
ＥＤＣ結合手順Ｉ
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリン（１当量）のCH_2Cl_2溶液（５～２０ｍＬ）に、適当なアミノ酸エステル塩酸塩（１当量）、Ｎ－メチルモルホリン（１．１～２．２当量）および１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（２当量）を混合し、氷浴中に入れ、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド（１．１当量）を加えた。この反応系を室温まで上げて、一晩攪拌した。反応混合物をH_2Oに注ぎ、有機層を飽和$NaHCO_3$、食塩水で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$またはNa_2SO_4）し、濾過し、さらに濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した。
【０５７２】
方法１３
ＥＤＣ結合手順ＩＩ
適当なＮ－保護アミノ酸（１当量）のＤＭＦ溶液（５～２０ｍＬ）に、適当なアミノ酸エステル塩酸塩（１当量）、Et_3N（１．１当量）および１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（２当量）を混合し、氷浴に入れ、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド（１．１当量）を加えた。反応系の温度を室温に上げ、一晩攪拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃとH_2Oとに分配し、有機層を０．２Ｎ　クエン酸、H_2O、飽和$NaHCO_3$、食塩水で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$またはNa_2SO_4）し濾過し、さらに濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーまたは分取ＴＬＣにより精製した。
【０５７３】
方法１４
スルホニル化手順ＩＩ
適当な塩化スルホニルをCH_2Cl_2に溶解し、氷浴に入れた。Ｌ－Ｐｒｏ－Ｌ－Ｐｈｅ－ＯＭｅ・ＨＣｌ（１当量）およびEt_3N（１．１当量）を加え、反応系を室温に温め、窒素雰囲気下で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃおよびH_2Oに分離し、有機層を飽和$NaHCO_3$、食塩水で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$またはNa_2SO_4）し、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーまたは分取ＴＬＣにより精製した。
【０５７４】
方法１５
スルホニル化手順ＩＩＩ
Ｌ－Ｐｒｏ－Ｌ－４－（３－ジメチルアミノプロピルオキシ）－Ｐｈｅ－ＯＭｅ［方法１０に記載の手順を用いて調製］（１当量）のCH_2Cl_2溶液にEt_3N（５当量）、続いて適当な塩化スルホニル（１．１当量）を加えた。反応系を室温に温め、窒素雰囲気下で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃに溶解し、飽和$NaHCO_3$および０．２Ｎクエン酸で洗浄した。水層を固体$NaHCO_3$で塩基性にし、生成物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$またはNa_2SO_4）し、濾過し、濃縮した。粗メチルエステルを分取ＴＬＣで精製した。対応する酸を方法７に記載の手順を用いて調製した。
【０５７５】
方法１６
水素化手順ＩＩ
アズラクトンのメタノール（１０～１５ｍＬ）溶液にＮａＯＡｃ（１当量）および１０％Ｐｄ／Ｃを加えた。この混合物を４０ｐｓｉH_2で水素発生装置に入れる。８～１６時間後、反応混合物をセライト・パッドを通して濾過し、ろ液を濃縮して、デヒドロジペプ

チドメチルエステルを得た。このエステルをジオキサン／H_2O（５～１０ｍＬ）に溶解し、そこに０．５Ｎ　ＮａＯＨ（１．０５当量）を加えた。１～３時間の攪拌後、この反応混合物を濃縮し、残渣をH_2O中に再溶解し、ＥｔＯＡｃで洗浄した。水層を０．２ＮＨＣｌで酸性にし、生成物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を食塩水（１×５ｍＬ）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$またはNa_2SO_4）し、濾過し、さらに濃縮して約１：１のジアステレオマーの混合物として酸を得た。

【０５７６】

方法１７

ｔｅｒｔ－ブチルエステル加水分解手順ＩＩ

ｔｅｒｔ－ブチルエステルをCH_2Cl_2（５ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（５ｍＬ）で処理した。この反応を１～３時間で完了させ、その時点で反応混合物を濃縮し、残渣をH_2Oに溶解して濃縮した。残渣をH_2Oに再溶解し、凍結乾燥して所望の生成物を得た。

【０５７７】

（実施例１）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステルの合成

標題化合物を、実施例４の調製に概説される手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。：

【０５７８】

【化５４】

^{1}H NMR (CD_3)$_2$SO): δ = 8.33 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.09-4.00 (m, 3H), 3.53 (bs, 2H), 3.38-3.31 (m, 3H), 3.11-3.01 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (bs, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.61-1.50 (m, 3H), 1.43-1.38 (m, 1H), 1.13 (t, 3H).

^{13}C NMR (CD_3)$_2$SO): δ = 171.1, 171.1, 153.9, 149.8, 143.6, 134.1, 133.9, 130.0, 129.8, 127.4, 121.5, 61.2, 60.7, 54.2, 54.1, 53.3, 49.0, 45.7, 44.0, 43.4, 35.8, 30.5, 23.8, 21.0, 14.0.

【０５７９】

（実施例２）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンエチルエステルの合成

反応バイアル中で７．００ｇ（１５．２ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴｓ－Ｐｒｏ－Ｔｙｒ（Ｈ）－ＯＥｔおよび１．８６ｇ（１５．２ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＭＡＰを合わせた。次いで、塩化メチレン（５０ｍＬ）、トリエチルアミン（２．１２ｍＬ：１．５４ｇ、１５．２ｍｍｏｌ、１．０当量）、および塩化ジメチルカルバミル（１．６８ｍＬ：１．９６ｇ、１８．２ｍｍｏｌ、１．２当量）を加えた。バイアルに固く栓をし、反応溶液をかき混ぜて均質な溶液を得た。次いでこの反応溶液を４０℃に加熱した。４８時間後、得られた無色の溶液のＴＬＣは完全な転化を示した。反応溶液の後処理は以下の通りであった：５０ｍＬのＥｔＯＡｃおよび５０ｍＬのヘキサンを反応混合物に加え、反応混合物に対し３×５０ｍＬ対０．５ｍＬのヘキサンで洗浄し、３×５０ｍＬの０．５Ｍクエン酸、２×５０ｍＬの水、２×５０ｍＬの１０％K_2CO_3、および１×５０ｍＬの飽和ＮａＣｌで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させる。８．００ｇ（９９％）の標題化合物が透明な油として得られ、これは放置すると固化する。５：３：２のヘプタン／ＥｔＯＡｃ／CH_2Cl_2から再結晶させる。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０５８０】

【化５５】

^{1}H NMR $(CD_3)_2SO$): δ = 8.32 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 3H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.11-2.96 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.61-1.50 (m, 3H), 1.43-1.38 (m, 1H), 1.13 (t, 3H).

^{13}C NMR $(CD_3)_2SO$): δ = 171.1, 171.1, 154.0, 150.0, 143.6, 133.9, 133.9, 130.0, 129.8, 127.4, 121.5, 61.2, 60.6, 53.3, 49.0, 36.3, 36.1, 35.8, 30.5, 23.8, 21.0, 14.0.

【０５８１】

（実施例３）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を、実施例４の調製に概説される手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。：

【０５８２】

【化５６】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.72 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 5.07 (Sept., 1H), 4.78 (dt, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.67 (bs, 2H), 3.57 (bs, 2H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.24 (dd, 1H), 3.15-3.07 (m, 1H), 3.04 (dd, 1H), 3.46-2.43 (m, 7H), 2.34 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.9, 170.4, 153.6, 150.5, 144.3, 133.2, 133.1, 130.2, 130.0, 127.9, 121.7, 69.5, 62.2, 54.7, 53.4, 49.6, 46.1, 44.3, 43.7, 37.2, 29.7, 24.1, 21.6, 21.6, 21.4.

【０５８３】

（実施例４）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

４１．２ｇ（８４．３４ｍｍｏｌ、１．０当量）Ｔｓ－Ｐｒｏ－Ｔｙｒ（Ｈ）－ＯｔＢｕおよび１７．０ｇ（８４．３４ｍｍｏｌ、１．０当量）クロロギ酸４－ニトルフェニルを混合する。７００ｍＬのCH_2Cl_2を加える。セプタムでキャップする。N_2ラインに取り付ける。４：１　水／ＥｔＯＨ＋ドライアイスのスラリーにフラスコを浸し、撹拌して－１５℃に冷却した。５分間にわたって撹拌しながら２９．３８ｍＬ（２１．３３ｇ、２１０．８１ｍｍｏｌ、２．５当量）のEt_3Nを加える。－１０～－１５℃で１時間撹拌する。９．３５ｍＬ（８．４５ｇ、８４．３４ｍｍｏｌ、１．０当量）のＮ－メチルピペラジンを３分間にわたって撹拌しながら加える。室温に温めながら、一晩撹拌する。７００ｍＬ　ヘキサンで希釈する。水層の黄色（４－ニトロフェノール）が見えなくなるまで、１０％K_2CO_3で繰り返し洗浄する。飽和ＮａＣｌで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、蒸発させた。５００ｍＬ　ＥｔＯＨ中に溶解し、蒸発させ、Et_3Nを除去する。もう一度繰り返す。４００ｍＬ　ＥｔＯＨ中で溶解し、撹拌しながら６００ｍＬの水を加え、固体または油状物質を沈殿させる。もし、油状物質であれば、激しく撹拌して固化させる。その固体を濾過で単離する。溶解、沈殿および濾過を一回繰り返す。水ですすぎ、黄色の痕跡を除く。高真空により一定量の標題化合物が白色固体として得られる。

ＮＭＲデータは以下の通りであった。：

【０５８４】

【化５７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.72 (d, 2H), 7.33 (d, 3H), 7.17 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 4.71 (q, 1H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.67 (bs, 2H), 3.57 (bs, 2H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.22 (dd, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 3.03 (dd, 1H), 2.46-2.43 (m, 7H), 2.34 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.57-1.43 (m, 3H), 1.47 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 171.8, 169.9, 153.6, 150.4, 144.3, 133.4, 133.1, 130.3, 130.0, 127.9, 121.6, 82.6, 62.3, 54.5, 53.8, 49.6, 46.1, 44.3, 43.7, 37.3, 29.7, 27.8, 24.1, 21.4.

【０５８５】

（実施例５）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法７に記載された手順を用いて実施例１の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。：

【０５８６】

【化５８】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 7.74 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 4.58-4.54 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.70 (bs, 2H) 3.53 (bs, 2H), 3.43-3.31 (m, 1H), 3.26-3.13 (m, 7H), 2.82 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.76-1.51 (m, 3H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ = 175.7, 173.6, 154.8, 151.6, 146.1, 136.3, 134.8, 131.9, 131.3, 129.1, 122.7, 63.6, 55.9, 53.9, 50.7, 43.5, 37.6, 31.3, 25.5, 21.5.

【０５８７】

（実施例６）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｎ－ブチルエステルの合成

標題化合物を実施例２の調製に概説される手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０５８８】

【化５９】

^{1}H NMR ($(CD_3)_2SO$): δ = 8.31 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 4.53-4.46 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.63-3.30 (m, 1H), 3.10-2.96 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.59-1.30 (m, 6H), 1.33-1.20 (m, 2H), 0.85 (t, 3H).

^{13}C NMR ($(CD_3)_2SO$): δ = 171.4, 171.3, 154.2, 150.2, 143.7, 134.0, 130.1, 130.0, 127.6, 121.7, 64.3, 61.2, 59.2, 53.4, 49.0, 36.2, 36.0, 35.8, 30.0, 23.8, 21.0, 18.5, 13.5.

【０５８９】
（実施例７）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンシクロペンチルエステルの合成
標題化合物を実施例２の調製に概説される手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０５９０】
【化６０】

^{1}H NMR $(CD_3)_2SO$: δ = 8.27 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 5.04 (bs, 1H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.09-2.95 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.76-1.74 (m, 2H), 1.57-1.40 (m, 10H).

^{13}C NMR $(CD_3)_2SO$: δ = 171.3, 171.0, 154.2, 150.2, 432.7, 134.1, 130.1, 130.0, 127.6, 121.6, 77.4, 61.2, 53.4, 49.0, 36.2, 36.1, 35.7, 32.0, 30.5, 23.8, 23.2, 21.0.

【０５９１】
（実施例８）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
標題化合物を実施例２の調製に概説される手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０５９２】
【化６１】

^{1}H NMR $(CD_3)_2SO$: δ = 8.18 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 4.42-4.38 (m, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.09-2.95 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.58-1.50 (m, 3H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

^{13}C NMR $(CD_3)_2SO$: δ = 171.1, 170.3, 154.2, 150.2, 143.8, 134.2, 134.1, 130.2, 130.0, 127.6, 121.6, 81.0, 61.3, 53.8, 49.0, 36.3, 36.0, 35.9, 30.5, 27.5, 23.8, 21.0.

【０５９３】
（実施例９）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成
標題化合物を、方法７に記載された手順を用いて実施例２の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０５９４】
【化６２】

^{1}H NMR $(CD_3)_2SO$: δ = 8.13 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.11-4.09 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.11-2.94 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.59-1.36 (m, 4H).

^{13}C NMR $(CD_3)_2SO$: δ = 172.7, 171.2, 153.6, 150.2, 143.8, 134.3, 134.0, 130.2, 130.0, 127.6, 121.6, 61.3, 53.2, 49.0, 36.3, 36.1, 35.9, 30.4, 23.8, 21.0.

【０５９５】
（実施例１０）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンエチルエステルの合成
標題化合物を実施例２の調製に概説される手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０５９６】
【化６３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.74 (m, 2H), 7.70-7.36 (m, 4H), 7.24-7.14 (m, 3H), 6.93-4.90 (m, 1H), 4.78-4.27 (m, 3H), 4.05-3.55 (m, .5H), 3.48-3.43 (m, .5H), 3.37-3.30 (m, 3H), 3.02-3.08 (bs, 3H), 2.99 (bs, 3H), 2.45 (s, 1.5H), 2.43 (s, 1.5H), 2.12 (m, 1H), 198, 1.80 (m, .5M),1.62-1.44 (m, 2.5H), 1.29 (t, 1.5H), 1.24 (t, 1.5H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 171.1, 171.0, 170.9, 154.9, 154.8, 151.8, 151.6, 144.4, 144.3, 137.6, 137.1, 133.1, 132.9, 130.0, 129.9, 129.5, 129.2, 127.9, 127.9, 126.5, 126.1, 122.9, 122.7, 120.7, 120.5.

【０５９７】
（実施例１１）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
標題化合物を実施例２の調製に概説される手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０５９８】
【化６４】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.76 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.01 (m, 3H), 5.05 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.86 (s,1H), 3.19-3.00 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.24 (t, 6H), 1.16 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.3, 168.4, 154.9, 150.6, 144.8, 132.9, 132.8, 130.3, 130.0, 128.2, 121.7, 73.4, 69.5, 54.5, 53.2, 50.4, 37.7, 36.5, 36.3, 29.0, 23.8, 21.5, 21.4.

【０５９９】
（実施例１２）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
標題化合物を実施例２の調製に概説される手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０６００】

【化６５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.75 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.05-6.98 (m, 3H), 4.76 (m, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.09-3.00 (m, 8H), 2.44 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 169.8, 168.3, 154.9, 150.6, 144.8, 133.2, 132.9, 130.4, 130.0, 128.2, 121.6, 82.6, 73.4, 54.6, 53.8, 50.4, 37.8, 36.5, 36.3, 29.0, 27.7, 23.8, 21.5.

【０６０１】

（実施例１３）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法７に記載された手順を用いて実施例１１の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６０２】

【化６６】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.76 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 5.17 (br s, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.30-3.00 (m, 8H), 2.43 (s, 3H), 1.09 (s, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 172.7, 169.3, 155.2, 150.6, 144.9, 133.1, 132.7, 130.5, 130.1, 128.1, 121.9, 73.3, 54.5, 53.3, 50.5, 36.9, 36.6, 36.4, 29.0, 23.7, 21.5.

【０６０３】

（実施例１４）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－［（１，１－ジオキソ）チアモルホリン－３－カルボニル］－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

Ｌ－チアモルホリン－５－カルボン酸をＬａｒｓｓｏｎおよびＣａｒｌｓｏｎの方法により調製した（Ａｃｔａ　Ｃｈｅｍｉｃａ　Ｓｃａｎ．１９９４、４８、５１７－５２５）。Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－チアモルホリン－５－カルボン酸を、方法１に記載の手順を用いて調製し、次いでＢＯＰおよびＮＭＭの存在下、ＤＭＦ中でｔ－ブチルチロシンと結合し、水処理（ａｑｕｅｏｕｓ　ｗｏｒｋｕｐ）およびフラッシュカラムクロマトグラフィーの後、Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－［チアモルホリン－３－カルボニル］－Ｌ－４－フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）基の形成は、上記実施例２に従い、チアモルホリノ基の１，１－ジオキソ－チアモルホリノ基への酸化はＬａｒｓｓｏｎおよびＣａｒｌｓｏｎに従った（Ａｃｔａ　Ｃｈｅｍｉｃａ　Ｓｃａｎ．１９９４、４８、５２２）。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６０４】

【化６７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.68 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.08 (m, 4H), 6.73 (d, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.80 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 171.3, 169.9, 164.4, 145.6, 135.4, 132.6, 130.8, 130.4, 127.3, 121.9, 83.0, 56.1, 53.8, 49.4, 48.7, 44.5, 42.0, 36.9, 36.6, 36.4, 27.8, 21.5.

【０６０５】

（実施例１５）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－［（１，１－ジオキソ）チアモルホリン－３－カルボニル］－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例１４の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６０６】

【化６８】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 7.77 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 5.19 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.20 (m, 5H), 3.09 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ = 174.1, 168.0, 157.0,152.0, 146.4, 137.7, 135.3, 131.7, 131.6, 128.8, 123.0, 57.1, 54.8, 51.1, 50.9, 48.0, 47.7, 43.2, 37.4, 36.8, 36.7, 21.5.

【０６０７】

（実施例１６）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を実施例４の調製に概説される手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６０８】

【化６９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.74 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.20-7.00 (m, 3H), 4.74 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.66 (br m, 2H), 3.57 (br m, 2H), 3.08-3.05 (m, 2H), 2.45-2.42 (m, 7H), 2.33 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.15 (s, 3H), 1.08 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 169.7, 168.2, 153.6, 150.3, 144.7, 133.3, 132.7, 130.4, 129.9, 128.1, 121.5, 82.6, 73.4, 54.5, 53.7, 50.4, 46.0, 44.2, 43.6, 37.7, 28.9, 27.7, 23.8, 21.4.

【０６０９】

（実施例１７）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例１６の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６１０】

【化７０】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 8.31 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.42-7.35 (m, 4H), 7.08 (d, 2H), 4.90-4.68 (m, 1H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.36-3.32 (br m, 4H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.22-3.10 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.07 (s, 3H).

【０６１１】

（実施例１８）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を実施例２の調製に概説される手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６１２】

【化７１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.66 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 167.4, 154.9, 150.8, 144.4, 132.6, 130.2, 130.1, 127.7, 122.0, 110.9, 69.5, 57.3, 53.9, 53.0, 37.1, 36.6, 21.6, 21.4.

【０６１３】

（実施例１９）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を実施例２の調製のための手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６１４】

【化７２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.67 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.67 (q, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.0, 137.2, 154.9, 150.7, 144.3, 133.2, 132.9, 130.3, 130.0, 127.7, 121.9, 82.6, 83.9, 53.3, 37.2, 36.6, 36.4, 27.9, 21.4.

【０６１５】

（実施例２０）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法７に記載された手順を用いて実施例１８の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６１６】

【化７３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.41 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 174.2, 170.2, 156.9, 151.9, 145.6, 135.5, 135.2, 131.4, 131.1, 128.9, 123.0, 54.6, 54.0, 37.4, 36.8, 36.7, 21.4.

【０６１７】

（実施例２１）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノスルホニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

塩化ジメチルカルバミルの代わりに塩化ジメチルスルファモイルを用い、実施例２の調製方法に従って標題化合物を得た。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６１８】

【化７４】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.72 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.21 (s, 4H), 4.69 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.24 (m, 3H), 2.96 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.45 (m, 13H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 166.3, 165.3, 144.8, 140.0, 130.9, 126.4, 125.6, 123.5, 117.3, 95.5, 78.3, 57.8, 49.2, 45.2, 34.2, 32.9, 25.0, 23.4, 19.7, 17.1.

【０６１９】

（実施例２２）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノスルホニルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例２１の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６２０】

【化７５】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 7.73 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.41 (s, 3A), 1.78 (m, 1H), 1.61 (m, 3H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ = 174.3, 174.0, 150.8, 145.9, 137.3, 135.1, 132.1, 131.2, 129.1, 123.1, 63.3, 54.6, 50.6, 39.1, 37.5, 31.6, 25.3, 21.5.

【０６２１】

（実施例２３）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－サルコシル－Ｌ－４－（４－モルホリンカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔ－ブチルエステルの合成

Ｔｓ－Ｐｒｏ－Ｔｙｒ（Ｈ）－Ｏ－ｔ－ブチルエステルの調製において、Ｌ－プロリンの代わりにサルコシンを用い、塩化ジメチルカルバミルの代わりに４－モルホリンカルボニルクロリドを用い、実施例２の調製方法に従って、標題化合物を白色固体として得た。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６２２】

【化７６】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.61 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 4.69 (m, 1H), 3.67 (m, 8H), 3.58 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.26 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 169.7, 167.1, 153.5, 150.1, 144.1, 133.1, 133.0, 133.0, 130.1, 129.8, 127.4, 121.6, 82.6, 66.3, 53.6, 53.1, 44.5, 43.7, 36.9, 36.4, 27.6, 21.2.

【０６２３】

（実施例２４）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（イソニペコトイルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例２３の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６２４】

【化７７】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 7.30 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.67 (d, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.32 (m, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.12 (m, 3H), 2.89 (m, 1H), 2.70 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ = 174.2, 170.3, 155.6, 151.7, 145.6, 135.8, 135.2, 131.5, 131.1, 128.9, 123.0, 67.5, 54.6, 54.0, 37.4, 36.8, 21.5.

【０６２５】

（実施例２５）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－［（１，１－ジオキソ）チアモルホリン－３－カルボニル］－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

塩化ジメチルカルバミルの代わりに４－モルホリンカルボニルクロリドを用い、実施例２および１４の調製方法に従って、標題化合物を白色固体として得た。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６２６】

【化７８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.76 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.80 (d, 0.5H), 6.57 (d, 0.5H), 5.09 (m, 0.5H), 4.91 (m, 0.5H), 4.75 (m, 0.5H), 4.62 (m, 0.5H), 4.25 (m, 0.5H), 4.09 (m, 2H), 3.79 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.69 (s, 4H), 1.44 (s, 5H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.0, 169.8, 164.8, 164.4, 153.7, 150.4, 145.6, 145.4, 135.4, 135.3, 132.9, 130.8, 130.7, 130.5, 130.4, 127.5, 127.2, 122.1, 121.8, 83.01, 82.8, 66.4, 56.1, 56.1, 53.7, 53.6, 49.5, 49.3, 48.6, 44.7, 43.9, 42.0, 41.6, 36.9, 36.3, 27.8, 21.5.

【０６２７】

（実施例２６）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－［（１，１－ジオキソ）チアモルホリン－３

－カルボニル］－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例２５の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６２８】

【化７９】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 7.67 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.19 (m, 0.5H), 4.02 (m, 0.5H), 3.81 (m, 0.5H), 3.66 (m, 8H), 2.99 (m, 7H), 2.32 (s, 3H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ = 174.0, 168.0, 155.7, 151.9, 151.8, 146.6, 146.4, 137.5, 135.5, 135.3, 131.7, 131.6, 131.6, 128.8, 123.3, 122.9, 67.6, 57.3, 57.1, 54.8, 51.1, 50.9, 50.6, 46.0, 45.3, 45.2, 43.0, 37.4, 37.0, 21.5.

【０６２９】

（実施例２７）

Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を実施例２の調製に概説される手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６３０】

【化８０】

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 7.87-7.83 (m, 2H), 7.26-7.13 (m, 5H), 4.74-4.69 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 3H), 1.46 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.6, 170.0, 165.7, 154.9, 150.6, 133.2, 132.4, 130.7, 130.2, 121.7, 116.7, 82.7, 62.3, 53.7, 49.6, 37.2, 36.6, 36.4, 29.9, 27.9, 24.2.

【０６３１】

（実施例２８）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を実施例４の調製に概説される手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６３２】

【化８１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 8.17 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 4.66 (m, 1H), 3.60 (m, 6H), 3.04 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.40 (m, 7H), 2.34 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 169.7, 167.0, 153.4, 150.2, 144.0, 133.0, 132.9, 130.1, 129.8, 127.4, 121.6, 82.2, 54.3, 53.5, 53.1, 45.8, 44.2, 43.5, 36.9, 27.6, 21.2.

【０６３３】

（実施例２９）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ－５，５－ジメチル）－チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

実施例１２の生成物をＬａｒｓｓｏｎおよびＣａｒｌｓｏｎの方法で酸化し（Ａｃｔａ Ｃｈｅｍｉｃａ Ｓｃａｎ．１９９４、４８、５１７－５２５）、標題化合物を白色固体として得た。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６３４】

【化８２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.73 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.06-6.95 (m, 3H), 4.79 (m, 1H), 4.38 (dd, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.18-2.95 (m, 8H), 2.43 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.08 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 169.8, 166.2, 154.9, 120.7, 145.8, 133.0, 131.9, 130.2, 128.5, 121.9, 82.9, 68.0, 60.9, 59.3, 53.9, 37.5, 36.6, 36.3, 27.7, 21.6, 19.3, 18.5.

【０６３５】

（実施例３０）

Ｎ－（１－メチルイミダゾリル－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例１０６の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６３６】

【化８３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 8.07 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.42-3.05 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.84-1.69 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 174.4, 174.1, 156.9, 151.9, 141.8, 137.7, 135.6, 131.6, 127.6, 122.9, 63.7, 54.7, 50.8, 37.4, 36.8, 36.7, 34.3, 31.6, 25.4.

【０６３７】

（予備実施例Ａ）

２－（サッカリン－２－イル）プロピオノイル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

Ｎ－（ベンズイソチアゾロン）－Ｌ－アラニル－Ｌ－チロシンｔ－ブチルエステルを、まず０℃に冷却したＴＨＦに溶かした（鉱油を洗い落とした）水素化ナトリウムと、滴下されたＮ－（２－メトキシカルボニル）スルホニル－Ｌ－アラニン－Ｌ－チロシンｔ－ブチルエステルのＴＨＦ溶液とを混合することにより調製した。この反応系を０℃で１時間、その後室温で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃと０．２Ｎ ＨＣｌとで抽出し、併せたＥｔＯＡｃ層を０．２Ｎ ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、および飽和ＮａＣｌで続けて洗浄した。この有機層をＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで濾過し、Ｎ－（ベンズイソチアゾロン）－Ｌ－アラニル－Ｌ－チロシンｔ－ブチルエステルを得た。次いで標題化合物を、実施例２に記載された手順に従って調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６３８】

【化８４】

^{1}H NMR (DMSO-d_6,400 MHz) (1:1 mixture of diastereomers) δ = 8.15 (m, 2H); 8.5 (m, 3H); 7.20 (m, 2H); 6.95 (m, 2H); 4.75 (m, 1H); 4.30 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.95 (m, 2H); 2.90 (s, 3H); 1.75 and 1.65 (two d, 3H); 1.30 and 1.35 (two s, 9H).

【０６３９】

（実施例３１）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ－５，５－ジメチル）－チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例２９の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６４０】

【化８５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.75 (m, 3H), 7.29 (m, 4H), 7.08 (d, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.46-4.20 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 127.2, 167.5, 155.8, 150.3, 145.4, 133.6, 132.6, 130.8, 130.2, 128.3, 121.9, 67.9, 65.8, 60.8, 53.9, 36.8, 36.6, 35.8, 21.6, 18.8, 15.0.

【０６４１】

（実施例３２）

Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例２７の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６４２】

【化８６】

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 7.88-7.84 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.26-7.18 (m, 4H), 7.01 (d, 2H), 6.92 (s, 3H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.39-3.29 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.59-1.43 (m, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 173.1, 172.4, 165.6, 155.5, 150.4, 133.2, 131.9, 130.6, 130.3, 121.8, 116.6, 61.9, 53.1, 49.6, 36.6, 36.3, 30.2, 23.9.

【０６４３】

（実施例３３）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｄ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニルアラニンｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を実施例４の調製に概説される手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６４４】

【化８７】

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 7.72 (d, 2H), 7.33 (d, 3H), 7.17 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 4.71 (q, 1H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.67 (bs, 2H), 3.57 (bs, 2H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.22 (dd, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 3.03 (dd, 1H), 2.46-2.43 (m, 7H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.57-1.43 (m, 3H), 1.47 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.8, 169.9, 153.6, 150.4, 144.3, 133.4, 133.1, 130.3, 130.0, 127.9, 121.6, 82.6, 62.3, 54.5, 53.8, 49.6, 46.1, 44.3, 43.7, 37.3, 29.7, 27.8, 24.1, 21.4.

【０６４５】

（実施例３４）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｎ－メチル－Ｌ－アラニル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を実施例４の調製に概説される手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６４６】

【化８８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.68 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.47 (q, 1H), 3.71-3.53 (m, 4H), 3.24-2.92 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 10H), 2.35 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 0.92 (d, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.1, 169.9, 153.6, 150.4, 143.9, 135.6, 133.3, 130.2, 129.9, 127.2, 121.8, 82.4, 55.4, 54.6, 53.6, 46.0, 44.2, 43.7, 37.2, 29.6, 27.8, 21.4, 11.5.

【０６４７】

（実施例３５）

Ｎ－（４－ニトロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を実施例２の調製に概説される手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６４８】

【化８９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 8.38-8.34 (m, 2H), 8.05-8.00 (m, 2H), 7.16-2.12 (m, 2H), 7.03-6.94 (m, 3H), 4.74-4.68 (m, 1H), 4.15-4.14 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3,23-3.14 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.66-1.48 (m, 3H), 1.47 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.0, 169.9, 154.8, 150.6, 150.4, 142.4, 132.9, 130.2, 129.0, 124.5, 121.6, 82.7, 62.2, 53.4, 49.4, 37.0, 36.5, 36.2, 30.1, 27.7, 24.1.

【０６４９】

（実施例３６）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－［（１，１－ジオキソ）－チアモルホリン－

３－カルボニル］－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノスルホニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
標題化合物を実施例２１の調製に記載される手順を用い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０６５０】
【化９０】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.73 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.08 (m, 0.5H), 4.97 (m, 0.5H), 4.71 (m, 0.5H), 4.61 (m, 0.5H), 4.25 (m, 0.5H), 4.03 (m, 1H), 3.21-3.04 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.78 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.44 (s, 4.5H), 1.38 (s, 4.5H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 169.8, 169.6, 164.9, 164.5, 149.3, 149.1, 145.6, 145.4, 135.4, 135.0, 134.6, 130.9, 130.6, 130.5, 127.4, 127.2, 122.0, 121.8, 83.0, 83.0, 56.0, 53.7, 49.2, 49.1, 48.5, 41.9, 41.4, 38.6, 36.8, 36.2, 27.7, 21.5.

【０６５１】
（実施例３７）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
Ｎ－メチルピペラジンの代わりにチオモルホリンを用い、実施例４の調製方法に従って、標題化合物を得た。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０６５２】
【化９１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.65 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 4.76 (m, 1H), 3.89 (m, 4H), 3.68 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.66 (m, 7H), 2.41 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 169.9, 167.2, 153.5, 150.3, 144.3, 133.1, 130.3, 130.0, 127.6, 121.8, 82.5, 53.8, 53.3, 47.0, 36.4, 37.2, 36.6, 27.8, 27.3, 27.0, 21.4.

【０６５３】
（実施例３８）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－Ｎ－メチルアラニル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンの合成
標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例３４の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０６５４】
【化９２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.65 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 4.64-4.50 (m, 2H), 4.48-4.23 (m, 2H), 3.60-2.96 (m, 8H), 2.92 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 0.93 (d, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 174.3, 173.1, 154.9, 151.6, 145.5, 137.0, 136.1, 131.6, 131.2, 128.5, 123.1, 56.4, 54.8, 54.0, 43.8, 37.3, 30.2, 21.5, 13.2.

【０６５５】

（実施例３９）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンの合成
標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例８１の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０６５６】
【化９３】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 8.03 (m, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.12-4.00 (m, 5H), 3.38-3.36 (m, 1H), 3.31-3.06 (m, 7H), 2.43 (s, 3H), 1.77-1.48 (m, 5H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ = 168.4, 159.1, 130.0, 129.1, 125.6, 125.1, 123.0, 116.9, 57.2, 48.8, 46.3, 44.5, 31.5, 25.6, 19.3, 15.4.

【０６５７】
（実施例４０）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンの合成
標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例８２の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０６５８】
【化９４】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 7.73 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.90 (t, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.38-3.11 (m, 4H), 2.66 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.80-1.48 (m, 5H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ = 168.4, 168.2, 149.4, 145.7, 139.8, 129.7, 129.0, 125.6, 125.1, 123.1, 116.9, 57.2, 48.8, 44.6, 42.1, 36.0, 31.4, 25.7, 22.1, 21.8, 19.3, 15.4.

【０６５９】
（実施例４１）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（イソニペコトイルオキシ）フェニルアラニンの合成
標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例８０の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０６６０】
【化９５】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 8.08 (m, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.61 (t, 2H), 3.47-3.38 (m, 3H), 3.31-3.11 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.77-1.47 (m, 10H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ = 168.3, 168.1, 158.8, 149.6, 145.9, 139.8, 129.5, 129.0, 125.6, 125.1, 123.1, 116.9, 57.2, 48.6, 44.6, 40.6, 40.1, 36.0, 31.4, 25.7, 20.9, 20.6, 19.3.

【０６６１】
（実施例４２）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ピロリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例８３の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６６２】

【化９６】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 8.08 (m, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.57-3.53 (t, 2H), 3.43-3.28 (m, 3H), 3.25-3.06 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.99-1.80 (m, 4H), 1.78-1.49 (m, 5H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ = 168.2, 158.3, 149.2, 145.8, 139.8, 129.4, 129.1, 125.6, 125.1, 123.1, 116.9, 57.2, 48.7, 44.5, 41.5, 31.4, 25.7, 20.6, 19.8, 19.3, 15.4.

【０６６３】

（実施例４３）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例１０８の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６６４】

【化９７】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 7.73 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 4.95-4.93 (m, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 6H), 3.50 (t, 2H), 3.40-3.10 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.78-1.48 (m, 4H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ = 168.4, 168.2, 149.6, 145.7, 139.8, 129.1, 125.6, 125.1, 123.1, 116.8, 61.5, 57.2, 44.5, 36.0, 31.4, 25.6, 19.3, 15.4.

【０６６５】

（実施例４４）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンネオペンチルエステルの合成

チタンイソプロポキシド（０．３当量）をＴｏｓ－Ｐｒｏ－Ｔｙｒエチルエステル（１当量）および過剰のネオペンチルアルコールに加えた。混合物を加熱し、アルゴン雰囲気下で一晩還流した。過剰のネオペンチルアルコールを減圧下で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ　２：１）で精製し、ネオペンチルエステルを白色固体として得た（０．９ｇ、８５％）。標題化合物を実施例４に記載の手順に従って調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６６６】

【化９８】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ = 8.29 (d, 1H, J=7.91Hz); 7.68 (d, 2H, J=8.45Hz); 7.40 (d, 2H, J=8.34Hz); 7.24 (d, 2H, J=8.57Hz); 7.00 (d, 2H, J=8.57Hz); 4.56 (m, 1H); 4.07 (m, 1H); 3.73 (s, 2H); 3.55 (br s, 2H); 3.40 (m, 3H); 3.10 (m, 3H); 2.40 (s, 3H); 2.35 (br s, 4H); 2.20 (s, 3H); 1.55 (m, 3H); 1.37 (m, 1H); 0.85 (s, 9H).

【０６６７】
（実施例４５）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンネオペンチルエステルの合成
チタンイソプロポキシド（０．３当量）をＴｏｓ－Ｐｒｏ－Ｔｙｒエチルエステル（１当量）および過剰のネオペンチルアルコールに加えた。混合物を加熱し、アルゴン雰囲気下で一晩還流した。過剰のネオペンチルアルコールを減圧下で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ　２：１）で精製し、ネオペンチルエステルを白色固体として得た（０．９ｇ、８５％）。標題化合物を実施例２に記載の手順に従って調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０６６８】
【化９９】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ = 8.28 (d, 1H, J=8.13Hz); 7.68 (d, 2H, J=8.4Hz); 7.40 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.23 (d, 2H, J=8.56Hz), 6.99 (d, 2H, J=8.35Hz); 4.57 (m, 3H); 2.40 (s, 3H); 1.55 (m, 3H); 1.38 (m, 1H); 0.85 (s, 9H).

【０６６９】
（実施例４６）
２－（サッカリン－２－イル）プロピオノイル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
標題化合物を予備実施例Ａおよび実施例４に記載された手順に従って調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０６７０】
【化１００】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) (1:1 mixture of diastereomers) δ = 8.31 (m, 1H); 8.26 (m, 1H); 8.03 (m, 3H); 7.20 (m, 2H); 7.00 (m, 2H); 4.73 (m, 1H); 4.30 (m, 1H); 3.58 (br s, 2H); 3.40 (br s, 2H); 3.02 (m, 1H); 2.95 (m, 1H); 2.35 (br s, 4H); 2.20 (s, 3H); 2.75 and 2.65 (two d, 3H); 1.35 and 1.32 (two s, 9H).

【０６７１】
（実施例４７）
２－（サッカリン－２－イル）プロピオノイル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成
標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて予備実施例Ａの生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０６７２】
【化１０１】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) (1:1 mixture of diastereomers) δ = 12.75 (br s, 1H); 8.28 (m, 2H); 8.05 (m, 3H); 7.20 (m, 2H); 7.00 and 9.95 (two d, 2H); 4.75 (m, 1H); 4.40 (m, 1H); 3.10 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.95 (m, 1H); 2.90 (s, 3H); 2.75 and 2.60 (two d, 3H).

【０６７３】
（実施例４８）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－Ｎ－メチルアラニル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を実施例２の合成手順に従って、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６７４】

【化１０２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.68 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 4.67 (m, 1H), 4.48 (q, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.14-2.92 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 0.92 (d, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.2, 169.9, 154.9, 150.6, 143.9, 135.6, 133.2, 130.2, 130.0, 127.3, 121.9, 82.5, 55.5, 53.7, 37.2, 36.6, 36.4, 29.7, 27.8, 21.4, 11.5.

【０６７５】

（実施例４９）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

Ｌ－チアモルホリン－３－カルボン酸をＬａｒｓｓｏｎおよびＣａｒｌｓｏｎの方法により調製した（Ａｃｔａ　Ｃｈｅｍｉｃａ　Ｓｃａｎ．１９９４、４８、５１７－５２５）。Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－チアモルホリン－３－カルボン酸を方法１に記載の手順を用いて調製した。標題化合物を実施例２の合成手順に従って、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６７６】

【化１０３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.69 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.09 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 169.9, 167.4, 154.8, 150.6, 144.2, 136.8, 132.8, 130.4, 130.2, 127.3, 121.8, 82.6, 55.2, 54.0, 43.3, 36.5, 36.3, 27.8, 25.2, 24.6, 21.4.

【０６７７】

（実施例５０）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）サルコシル－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例１２１の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６７８】

【化１０４】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 7.67 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.23 (m, 8H), 2.58 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ = 174.2, 170.3, 155.0, 151.6, 145.6, 136.1, 135.2, 131.5, 131.1, 128.9, 123.0, 54.6, 54.0, 52.4, 52.2, 44.4, 44.0, 37.4, 36.8, 21.4.

【０６７９】

（実施例５１）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を、ＬａｒｓｓｏｎおよびＣａｒｌｓｏｎにより記載された手順に従って実施例４９の生成物から調製した（Ａｃｔａ　Ｃｈｅｍｉｃａ　Ｓｃａｎ．１９９４、４８、５２２）。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６８０】

【化１０５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.76 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.56 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.97 (m, 8H), 2.44 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.0, 164.8, 154.9, 150.7, 145.4, 135.3, 132.6, 130.7, 130.3, 127.5, 122.3, 82.8, 56.1, 53.6, 49.5, 48.6, 41.6, 36.6, 36.4, 27.9, 21.6.

【０６８１】

（実施例５２）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を実施例７１の調製に記載された手順に従って調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６８２】

【化１０６】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.75 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.58 (d, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.96 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.0, 164.8, 153.7, 150.4, 145.4, 135.2, 132.9, 130.7, 130.4, 127.5, 122.1, 82.9, 66.4, 56.1, 53.6, 49.4, 48.5, 44.7, 43.9, 41.6, 36.3, 27.8, 21.6.

【０６８３】

（実施例５３）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－Ｎ－メチルアラニル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例４８の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６８４】

【化１０７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.68 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.11-7.04 (m, 3H), 6.35 (br s, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.52 (q, 1H), 3.35-2.98 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 0.91 (d, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 173.7, 170.8, 155.2, 150.6, 144.0, 135.4, 133.2, 130.2, 130.0, 127.3, 122.1, 55.5, 53.2, 36.6, 36.5, 36.4, 29.8, 21.4, 11.6.

【０６８５】

（実施例５４）

Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

Ｌ－チアモルホリン－３－カルボン酸をＬａｒｓｓｏｎおよびＣａｒｌｓｏｎの方法により調製した（Ａｃｔａ　Ｃｈｅｍｉｃａ　Ｓｃａｎ．１９９４、４８、５１７－５２５）。Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－チアモルホリン－３－カルボン酸を方法１に記載の手順を用いて調製した。次いで標題化合物を、実施例２の合成手順に従って調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６８６】

【化１０８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.87-7.82 (m, 2H), 7.20 (t, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 4.74 (t, 1H), 4.65 (q, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.32 (dd, 1H), 3.17-3.00 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.46 (dt, 1H), 2.22 (d, 1H), 1.49 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.0, 167.2, 165.5, 154.8, 150.7, 135.8, 132.7, 130.5, 130.1, 121.9, 116.9, 82.8, 55.3, 53.9, 43.4, 36.6, 36.4, 36.3, 27.9, 25.8, 25.0.

【０６８７】

（実施例５５）

Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチオモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を、ＬａｒｓｓｏｎおよびＣａｒｌｓｏｎにより記載された手順に従って実施例５４の生成物から調製した（Ａｃｔａ　Ｃｈｅｍｉｃａ　Ｓｃａｎ．１９９４、４８、５２２）。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６８８】

【化１０９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.92-7.88 (m, 2H), 7.24 (t, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 6.41 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.26 (dd, 1H), 3.13-2.92 (m, 6H), 3.09 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.1, 165.9, 164.5, 154.9, 150.7, 134.0, 132.4, 130.5, 130.4, 122.2, 117.3, 83.0, 56.1, 53.4, 50.0, 49.1, 41.7, 36.6, 36.3, 36.1, 27.9.

【０６８９】

（実施例５６）

Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

Ｎ－ベンジル－Ｌ－プロリンを、方法１２に記載の手順を用いてＬ－チロシンｔ－ブチルエステルに結合した。Ｎ－ベンジル－Ｌ－プロリル－Ｌ－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔ－ブチルエステルを実施例２の調製に記載の手順に従って調製した。Ｌ－プロリル－Ｌ－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔ－ブチルエステルを方法４に記載の手順を用いて前述の反応の生成物から調製した。標題化合物を、３－ピリジンスルホニルクロリドの調製で記載された手順（Ｃｒｏｗｅｌｌら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．、１９８９、３２、２４３６－２４４２参照）および直前の反応の生成物を用いて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６９０】

【化１１０】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 9.95 (d, 1H), 8.83 (dd, 1H), 8.14-8.10 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 3H), 7.02-6.99 (m, 2H), 4.72-4.69 (m, 1H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.41-3.39 (m,1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.13-2.98 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 3H), 1.45 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.1, 169.9,154.8, 153.9, 150.5, 148.4, 135.5, 133.0, 130.1, 123.9, 121.6, 82.6, 52.2, 53.6, 49.5, 37.1, 36.5, 36.3, 29.9, 27.8, 24.0.

【０６９１】

（予備実施例Ｂ）

Ｎ－（ピリミジン－２－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を２－ピリミジンスルホニルクロリド（Ｓｋｕｌｎｉｃｋら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．、１９９７、４０、１１４９－１１６４参照）を代わりに用い、実施例５６の調製方法に従って調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６９２】

【化１１１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 8.28 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.54 (m, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.99-2.95 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.01-1.97 (m, 3H), 1.37 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 172.1, 170.4, 160.6, 157.7, 154.8, 150.3, 133.0, 130.1, 121.3, 110.5, 82.0, 60.7, 53.3, 47.5, 37.1, 36.5, 36.3, 28.9, 27.7, 24.1.

【０６９３】

（実施例５７）

Ｎ－（４－ニトロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例３５の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６９４】

【化１１２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 8.36 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 3.46-3.43 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 172.9, 171.7, 155.5, 150.4, 150.4, 142.1, 133.2, 130.5, 129.1, 124.6, 121.8, 61.9, 52.9, 49.6, 36.6, 36.3, 36.3, 30.6, 24.1.

【０６９５】

（実施例５８）

Ｎ－（４－シアノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を実施例２の調製に記載される手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６９６】

【化１１３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.94 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.05-6.99 (m, 3H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.36-3.35 (m, 1H), 3.22-3.11 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.63-1.37 (m, 3H), 1.46 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.1, 169.9, 154.8, 150.6, 140.8, 133.1, 132.9, 130.2, 128.4, 121.7, 117.1, 116.9, 82.7, 62.2, 53.4, 49.4, 37.0, 36.5, 36.3, 30.1, 27.8, 24.1.

【０６９７】

（実施例５９）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノスルホニルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例３６の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０６９８】

【化１１４】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 7.79 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 5.21 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.80 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ = 173.9, 168.1, 168.0, 150.8, 150.8, 146.7, 146.5, 137.6, 137.5, 137.1, 136.9, 132.2, 132.1, 131.7, 131.6, 128.8, 123.3, 123.1, 57.3, 54.8, 51.0, 50.8, 50.5, 47.9, 47.8, 43.2, 43.0, 39.0, 39.0, 37.4, 37.0, 21.5.

【０６９９】

（実施例６０）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例５１の生成物から調製した。

ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０７００】
【化１１５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.79 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 5.21 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.29 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.80 (m, 3H), 2.44 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 165.1, 159.0, 147.9, 143.1, 137.6, 128.6, 126.1, 122.7, 122.6, 119.8, 114.3, 48.3, 45.8, 41.6, 34.0, 28.0, 27.8, 27.7, 12.5.

【０７０１】
（実施例６１）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
標題化合物を、ＬａｒｓｓｏｎおよびＣａｒｌｓｏｎにより記載された手順（Ａｃｔａ Ｃｈｅｍｉｃａ Ｓｃａｎ．１９９４、４８、５２２）に従って、本明細書の実施例により調製したＮ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルから調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０７０２】
【化１１６】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.77 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.09 (d, 2H), 4.83-4.57 (m, 3.H), 3.77-3.60 (m, 2H), 3.36-3.23 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 7H), 2.85-2.73 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

【０７０３】
（実施例６２）
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
標題化合物を実施例２の調製に概説される手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０７０４】
【化１１７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.96 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.26-7.13 (m, 3H), 7.01 (d, 2H), 4.72-4.70 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.25-3.10 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.04-3.02 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.06-2.04 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 3H), 1.46 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.3, 169.9, 154.9, 150.6, 139.9, 134.9, 133.1, 130.2, 128.4, 126.5, 121.7, 82.7, 62.3, 5.35, 49.6, 37.2, 36.6, 36.3, 30.0, 27.8 24.1.

【０７０５】
（実施例６３）
Ｎ－（１－メチルピラゾリル－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例１１７の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７０６】

【化１１８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 8.84 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 4.88-4.81 (m, 1H), 4.08-4.06 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.34-3.27 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 5H), 2.97 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.45 (m, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 173.1, 172.9, 159.1, 158.6, 150.4, 138.8, 133.4, 133.2, 130.3, 121.9, 117.3, 62.0, 53.1, 49.7, 39.4, 36.6, 36.5, 36.4, 30.4, 23.9.

【０７０７】

（実施例６４）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例６１の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７０８】

【化１１９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 8.34 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 5.07 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.43 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 171.5, 166.4, 156.4, 150.5, 145.5, 134.2, 134.1, 131.4, 130.3, 128.1, 121.8, 64.3, 59.2, 53.7, 50.5, 36.9, 36.5, 35.8, 21.6.

【０７０９】

（実施例６５）

Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例８４の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７１０】

【化１２０】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.83 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.16 (m, 4H), 6.99 (d, 2H), 5.57 (br s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.22 (d, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.43 (m, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 172.1, 168.7, 155.7, 150.5, 133.6, 133.1, 130.8, 130.7, 121.7, 116.9, 116.6, 65.3, 53.3, 51.3, 36.8, 36.4, 36.1, 33.4.

【０７１１】

（実施例６６）

Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）－チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエ

ステルの合成

標題化合物を、実施例２の調製に記載される手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７１２】

【化１２１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.91 (m, 2H), 7.26 (m, 4H), 7.02 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 169.9, 168.1, 167.6, 164.2, 154.9, 150.6, 133.1, 132.2, 131.0, 130.9, 130.4, 121.7, 116.9, 116.6, 82.7, 73.5, 54.7, 53.7, 50.5, 37.8, 36.6, 36.4, 29.1, 27.8, 23.8.

【０７１３】

（実施例６７）

Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を、実施例６８の調製に記載される手順に従って、調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７１４】

【化１２２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.91-7.87 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.51 (d, 1H), 4.93-4.90 (m, 1H), 4.64 -4.58 (m, 1H), 4.14-3.99 (m, 7H), 3.28-2.90 (m, 10H), 1.47 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.1, 167.6, 164.5, 153.1, 149.8, 133.9, 133.4, 130.7, 130.5, 121.7, 117.4, 117.1, 83.1, 56.1, 53.4, 51.6, 49.9, 48.9, 43.1, 41.6, 36.2, 27.8.

【０７１５】

（実施例６８）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

Ｎ－メチルピペラジンの代わりにチオモルホリンを用い、実施例４の調製方法、ならびにＬａｒｓｓｏｎおよびＣａｒｌｓｏｎによるチオモルホリノ環内の硫黄基の酸化（Ａｃｔａ　Ｃｈｅｍｉｃａ　Ｓｃａｎ．１９９４、４８、５２２）に従って、標題化合物を白色固体として得た。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７１６】

【化１２３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.75 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 6.65 (d, 1H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 4.15-3.95 (m, 7H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.14 (t, 4H), 3.07-2.80 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 169.9, 164.8, 153.1, 149.8, 145.5, 135.1, 133.6, 130.7, 127.5, 121.8, 82.9, 60.3, 56.1, 53.7, 51.8, 49.3, 48.4, 43.1, 42.7, 41.5, 36.3, 27.8, 21.5.

【０７１７】

（実施例６９）

Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を、実施例３７に記載される手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７１８】

【化１２４】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.88-7.83 (m, 2H), 7.26-7.15 (m, 5H), 7.01 (d, 2H), 4.74-4.67 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.91-3.80 (m, 4H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.24-3.00 (m, 3H), 2.70-2.65 (t, 4H), 2.06-2.04 (m, 1H). 1.60-1.46 (m, 12H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.5, 169.8, 153.4, 150.2, 133.5, 130.7, 130.5, 130.3, 121.6, 116.8, 116.5, 82.6, 62.2, 53.6, 49.6, 47.0, 46.4, 37.2, 29.8, 27.8, 27.3, 27.0, 24.1.

【０７１９】

（実施例７０）

Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）－チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例６６の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７２０】

【化１２５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.90 (m, 2H), 7.30-7.14 (m, 5H), 7.02 (d, 2H), 5.83 (br s, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.28-3.02 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.13 (s, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 173.2, 169.2, 164.2, 163.9, 155.3, 150.6, 133.1, 132.0, 131.0, 130.9, 130.6, 122.0, 117.0, 116.7, 73.3, 54.6, 53.3, 50.5, 37.0, 36.7, 36.4, 29.0, 23.7.

【０７２１】

（実施例７１）

Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニ

ンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
ジメチルカルバミルクロリドの代わりに４－モルホリンカルバミルクロリドを用い、実施例２の調製方法に従って、標題化合物を白色固体として得た。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０７２２】
【化１２６】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.91-7.87 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.43 (d, 1H), 4.95-4.92 (m, 1H), 4.62-4.60 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 2H), 3.74 (t, 4H), 3.66-3.52 (m, 4H), 3.30-2.92 (m, 6H), 1.48 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.1, 164.5, 150.4, 134.6, 132.7, 130.5, 122.0, 117.4, 117.1, 83.1, 66.5, 56.1, 53.4, 49.9, 49.0, 44.7, 44.0, 41.6, 36.2, 27.8.

【０７２３】
（実施例７２）
Ｎ－（４－トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
標題化合物を実施例２の調製で記載した手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０７２４】
【化１２７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.89 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.25-7.13 (m, 3H), 7.01 (d, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.24-3.01 (m, 5H), 2.98 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.62-1.47 (m, 3H), 1.46 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.4, 169.9, 154.9, 152.7, 150.6, 134.6, 113.2, 130.2, 130.1, 121.7, 120.2, 82.7, 62.2, 53.6, 49.6, 37.2, 36.6, 36.3, 29.9, 27.8, 24.1.

【０７２５】
（実施例７３）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
実施例２の調製方法、ならびにＬａｒｓｓｏｎおよびＣａｒｌｓｏｎによるチオモルホリノ環内の硫黄基の酸化（Ａｃｔａ　Ｃｈｅｍｉｃａ　Ｓｃａｎ．１９９４、４８、５２２）に従って、標題化合物を得た。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０７２６】
【化１２８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.70 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 6.59 (d, 1H), 5.01 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.82 (m, 8H), 2.37 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.3, 165.0, 154.6, 150.5, 145.1, 135.2, 132.3, 130.4, 130.0, 127.2, 122.1, 69.5, 55.9, 53.1, 49.1, 48.5, 41.4, 36.3, 36.1, 35.9, 21.4.

【０７２７】
（実施例７４）

Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ－５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を、ＬａｒｓｓｏｎおよびＣａｒｌｓｏｎにより記載された手順（Ａｃｔａ Ｃｈｅｍｉｃａ Ｓｃａｎ．１９９４、４８、５２２）に従って、実施例６６の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７２８】

【化１２９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.88 (m, 2H), 7.24 (m, 4H), 7.05 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.17-3.03 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.36 (s, 3H), 1.11 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 169.8, 168.6, 166.0, 154.5, 150.8, 139.7, 133.0, 131.5, 131.4, 130.3, 122.0, 117.1, 116.8, 83.0, 68.0, 60.9, 59.3, 53.8, 37.4, 36.6, 36.4, 27.8, 18.9, 18.8.

【０７２９】

（実施例７５）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ－５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を、ＬａｒｓｓｏｎおよびＣａｒｌｓｏｎにより記載された手順（Ａｃｔａ Ｃｈｅｍｉｃａ Ｓｃａｎ．１９９４、４８、５２２）に従って、実施例１１の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７３０】

【化１３０】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.75 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.03 (m, 3H), 5.08 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.22-3.04 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.26 (m, 9H), 1.09 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.3, 166.3, 150.8, 145.9, 132.8, 131.9, 130.3, 128.6, 122.0, 69.8, 68.0, 60.9, 59.4, 53.4, 37.4, 36.6, 36.4, 21.6, 21.5, 19.2, 18.6.

【０７３１】

（実施例７６）

Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例７４の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７３２】

【化１３１】

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 171.7, 167.9, 137.3, 164.5, 155.9, 150.4, 133.6, 131.8, 131.3, 131.2, 130.8, 121.9, 117.1, 116.8, 67.8, 60.9, 59.9, 53.8, 36.8, 36.6, 36.0, 19.1, 19.0.

【０７３３】

（実施例７７）

Ｎ－（ピリミジン－２－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて予備実施例Ｂの生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７３４】

【化１３２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 8.45 (br m, 2H), 8.22 (br s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.81 (m, 1H), 4.80-4.74 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.89-2.76 (m, 1H), 2.13-1.96 (m, 3H), 1.60 (m, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 190.0, 173.6, 171.0, 155.2, 153.9, 150.6, 133.2, 130.1, 121.9, 110.3, 62.0, 55.1, 48.2, 36.6, 36.6, 36.3, 30.2, 23.4.

【０７３５】

（実施例７８）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

実施例４の調製方法、ならびにＬａｒｓｓｏｎおよびＣａｒｌｓｏｎによるチオモルホリノ環内の硫黄基の酸化（Ａｃｔａ　Ｃｈｅｍｉｃａ　Ｓｃａｎ．１９９４、４８、５２２）に従って、標題化合物を得た。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７３６】

【化１３３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.76 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.57 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.67 (m, 4H), 3.25 (m, 1H), 2,89 (m, 4H), 2.45 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.0, 164.8, 153.7, 150.5, 145.4, 135.3, 132.8, 130.7, 130.4, 127.5, 122.2, 82.9, 56.2, 54.6, 54.5, 53.6, 49.5, 48.6, 46.0, 44.2, 43.7, 41.6, 36.3, 27.9, 21.6.

【０７３７】

（実施例７９）

Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例８５の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７３８】

【化１３４】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 4.98, (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.37(m, 1H), 3.25-3.02 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.68 (m, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 171.7, 167.9, 166.3, 164.4, 157.0, 156.4, 150.5, 139.6, 134.0, 133.1, 131.3, 131.1, 130.9, 121.9, 117.2, 116.9, 64.1, 58.8, 53.7, 50.6, 36.9, 36.5, 35.6.

【０７３９】

（実施例８０）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（イソニペコトイルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

Ｎ－メチルピペラジンの代わりにピペラジンを用いて、実施例４の調製方法に従って、標題化合物を白色固体として得た。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７４０】

【化１３５】

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 7.70 (d, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 4H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.22-2.98 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 6H), 1.50-1.45 (m, 13H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 177.3, 170.7, 169.8, 150.6, 144.3, 133.1, 130.1, 129.9, 127.9, 121.6, 110.8, 82.5, 62.2, 57.2, 53.7, 49.5, 44.9, 37.2, 29.7, 27.8, 25.7, 24.1, 21.4.

【０７４１】

（実施例８１）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

実施例８２の生成物を、ＬａｒｓｓｏｎおよびＣａｒｌｓｏｎの方法により酸化し（Ａｃｔａ　Ｃｈｅｍｉｃａ　Ｓｃａｎ．１９９４、４８、５１７－５２５）、標題化合物を白色固体として得た。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７４２】

【化１３６】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.69 (d, 2H), 7.33-7.29 (m, 3H), 7.20 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.13-4.04 (m, 5H), 3.37-3.32 (m, 1H), 3.21-3.00 (m, 7H), 2.41 (s, 3H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 12H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.7, 169.7, 149.8, 144.3, 134.4, 133.3, 130,6, 130.0, 127.9, 121.4, 82.7, 62.4, 54.0, 52.1, 49.7, 43.2, 37.6, 29.7, 28.1, 24.4, 21.7.

【０７４３】

（実施例８２）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－

イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
Ｎ－メチルピペラジンの代わりにチオモルホリンを用い、実施例４の調製方法に従って、標題化合物を白色固体として得た。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０７４４】
【化１３７】

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 7.70 (d, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 4.72-4.66 (m, 1H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 4H), 3.37-3.32 (m, 1H), 3.22-2.99 (m, 3H), 2.67 (t, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 12H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 177.2, 170.7, 169.8, 153.5, 150.2, 144.3, 133.6, 132.9, 130.3, 129.9, 127.9, 121.5, 82.5, 62.4, 53.7, 49.5, 47.0, 46.4, 37.2, 29.6, 27.8, 27.3, 24.1, 21.4.

【０７４５】
（実施例８３）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ピロリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
塩化ジメチルカルバミルの代わりに塩化ピロリジンカルボニルを用い、実施例２の調製方法に従って、標題化合物を白色固体として得た。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０７４６】
【化１３８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.71 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.53 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.24-2.98 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.03-1.88 (m, 5H), 1.75 (s, 1H), 1.52 (1.24 (m, 12H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.7, 169.8, 153.1, 150.4, 144.3, 133.1, 130.1, 129.9, 127.9, 121.6, 110.8, 99.8, 82.5, 62.2, 53.7, 49.5, 46.3, 37.2, 29.7, 27.8, 25.6, 24.8, 24.0, 21.4.

【０７４７】
（実施例８４）
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
標題化合物を実施例２の調製に記載される手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０７４８】
【化１３９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.87 (m, 2H), 7.28-7.13 (m, 5H), 7.02 (d, 2H), 4.70-4.60 (m, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.38-3.01 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 169.7, 167.8, 154.9, 150.7, 132.7, 130.9, 130.7, 130.4, 121.8, 117.1, 116.8, 82.9, 65.1, 53.9, 51.4, 36.8, 36.6, 36.4, 33.1, 27.9.

【０７４９】

（実施例８５）
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソ）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
標題化合物を、ＬａｒｓｓｏｎおよびＣａｒｌｓｏｎの酸化手順（Ａｃｔａ　Ｃｈｅｍｉｃａ　Ｓｃａｎ．１９９４、４８、５１７－５２５）に従って、実施例８４の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０７５０】
【化１４０】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.90 (m, 2H), 7.30-7.04 (m, 7H), 4.83-4.58 (m, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.32-3.24 (m, 1H), 3.09-2.85 (m,2H), 3.10 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 173.1, 169.8, 168.0, 165.6,154.9, 150.9, 132.6, 131.1, 131.0, 130.3, 122.3, 117.3, 117.0, 83.2, 62.8, 57.8, 53.9, 49.0, 36.8, 36.6, 36.4, 27.9.

【０７５１】
（実施例８６）
Ｎ－（２，５－ジクロロチオフェン－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
標題化合物を実施例２の調製で記載した手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０７５２】
【化１４１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.14 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 4.73-4.66 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.42-3.17 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.17-2.04 (m, 1H), 1.84-1.60 (m, 2H), 1.60-1.46 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.2, 169.9, 154.9, 150.6, 133.4, 133.1, 131.2, 130.2, 127.9, 127.0, 121.7, 82.7, 62.2, 53.6, 49.3, 37.2, 36.6, 36.4, 30.1, 27.8, 24.2.

【０７５３】
（実施例８７）
Ｎ－（４－アセタミドベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
標題化合物を実施例２の調製で記載した手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０７５４】

【化１４２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 8.58 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 4H), 7.32 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 4.68 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 3H), 1.44 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 171.1, 169.9, 169.4, 155.0, 150.6, 143.3, 133.3, 130.2, 130.0, 128.9, 121.7, 119.4, 82.7, 62.2, 53.8, 49.6, 37.2, 36.6, 36.4, 29.9, 27.8, 24.4, 24.1.

【０７５５】

（実施例８８）

Ｎ－（４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を、実施例７３の調製で概説した手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７５６】

【化１４３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.81 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 6.46 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.97 (m, 4H), 2.81 (m, 4H), 1.55 (s, 9H), 1.37 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.0, 164.9, 158.2, 154.8, 150.6, 135.0, 132.6, 130.2, 127.4, 126.9, 122.2, 82.7, 56.1, 53.5, 49.7, 48.8, 41.5, 36.5, 36.3, 36.1, 35.2, 30.8, 27.8.

【０７５７】

（実施例８９）

Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例５６の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７５８】

【化１４４】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 8.95 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.28-8.24 (m, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.38-3.22 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.92-1.66 (m, 4H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ = 174.2, 173.9, 160.6, 160.0, 156.9, 152.9, 152.0, 147.9, 139.1, 136.9, 135.7, 131.6, 126.5, 123.1, 63.1, 54.8, 50.4, 37.5, 36.8, 36.7, 32.2, 25.5.

【０７５９】
（実施例９０）
Ｎ－（２－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
Ｌ－チアモルホリン－３－カルボン酸をＬａｒｓｓｏｎおよびＣａｒｌｓｏｎの方法により調製した（Ａｃｔａ　Ｃｈｅｍｉｃａ　Ｓｃａｎ．１９９４、４８、５１７－５２５）。Ｎ－（２－フルオロベンゼン－４－スルホニル）－Ｌ－チアモルホリン－３－カルボン酸を方法１に記載の手順を用いて調製した。標題化合物を、適切な出発原料を用いて先に説明した手順に従って調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７６０】
【化１４５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.92 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.06 (m, 6H), 2.90 (m, 7H), 1.49 (d, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 169.9, 164.8, 160.3, 156.9, 154.9, 150.7, 136.6, 136.4, 132.7, 131.0, 130.3, 128.8, 126.4, 126.2, 125.1, 122.2, 118.1, 117.8, 82.7, 56.3, 56.7, 50.2, 49.5, 41.8, 36.5, 36.3, 27.8.

【０７６１】
（実施例９１）
Ｎ－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシフェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
Ｌ－チアモルホリン－５－カルボン酸をＬａｒｓｓｏｎおよびＣａｒｌｓｏｎの方法により調製した（Ａｃｔａ　Ｃｈｅｍｉｃａ　Ｓｃａｎ．１９９４、４８、５１７－５２５）。Ｎ－（３－フルオロベンゼン－４－スルホニル）－Ｌ－チアモルホリン－５－カルボン酸を方法１に記載の手順を用いて調製した。標題化合物を、適切な出発原料を用いて先に説明した手順に従って調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７６２】
【化１４６】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.66 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.98 (m, 6H), 1.45 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.0, 164.5, 164.4, 161.0, 154.9, 150.6, 140.3, 140.2, 132.5, 131.9, 131.8, 130.2, 123.2, 123.1, 122.2, 121.4, 121.2, 115.0, 114.7, 82.9, 56.1, 53.4, 49.9, 49.1, 41.7, 36.5, 36.3, 36.0, 27.8.

【０７６３】
（実施例９２）
Ｎ－（２，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
Ｌ－チアモルホリン－５－カルボン酸をＬａｒｓｓｏｎおよびＣａｒｌｓｏｎの方法により調製した（Ａｃｔａ　Ｃｈｅｍｉｃａ　Ｓｃａｎ．１９９４、４８、５１７－５２５）。Ｎ－（２，４－ジフルオロベンゼン－４－スルホニル）－Ｌ－チアモルホリン－５－

カルボン酸を方法１に記載の手順を用いて調製した。標題化合物を、適切な出発原料を用いて先に説明した手順に従って調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７６４】

【化１４７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.93 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.04 (m, 4H), 6.53 (d, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.21 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.97 (m, 5H), 1.43 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.0, 164.6, 154.9, 150.7, 132.6, 132.6, 130.3, 122.6, 122.1, 112.6, 112.3, 107.0, 106.7, 106.3, 82.8, 56.3, 53.5, 50.5, 49.8, 42.0, 36.5, 36.3, 27.8.

【０７６５】

（実施例９３）

Ｎ－（４－アセタミドベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例８７の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７６６】

【化１４８】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 8.05 (d, 1H), 7.78 (m, 4H), 7.26 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.72-4.67 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.30-3.05 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.81-1.51 (m, 4H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ = 174.3, 174.2, 172.3, 156.9, 152.0, 144.9, 135.5, 132.4, 131.6, 130.2, 122.9, 120.7, 63.2, 54.7, 50.6, 37.5, 36.8, 36.7, 31.7, 25.4, 24.0.

【０７６７】

（実施例９４）

Ｎ－（４－トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例７２の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７６８】

【化１４９】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 7.93 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.28-3.11 (m, 2H), 3.14-3.07 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.85-1.69 (m, 3H), 1.59 (m, 1H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ = 174.2, 174.1, 157.0, 153.9, 152.0, 137.3, 135.6, 131.7, 131.5, 123.0, 122.5, 121.8, 63.1, 54.7, 50.6, 37.4, 36.8, 36.6, 31.9, 25.4.

【０７６９】

（実施例９５）

Ｎ－（４－トリフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチル

エステルの合成
標題化合物を実施例２に記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０７７０】
【化１５０】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.90 (m, 2H), 7.22 (m, 4H), 7.00 (m, 3H), 5.08 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.15-2.99 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.26-1.16 (m, 12H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.4, 168.2, 167.5, 164.1, 154.9,150.7, 132.8, 132.2, 132.1, 131.0, 130.8, 130.3, 121.8, 116.9, 116.6, 73.5, 69.6, 54.6, 53.2, 50.5, 37.6, 36.6, 36.3, 29.1, 23.8, 21.6, 21.5.

【０７７１】
（実施例９６）
Ｎ－（４－シアノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成
標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例５８の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０７７２】
【化１５１】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 8.14 (d, 1H), 7.94-7.89 (m, 4H), 7.29 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 4.70-4.66 (m, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.31-3.21 (m, 2H), 3.11-3.04 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.87-1.72 (m, 3H), 1.70-1.61 (m, 1H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ = 174.2, 173.9, 157.0, 152.0, 142.9, 135.7, 134.5, 131.7, 129.7, 123.0, 118.6, 111.8, 63.0, 54.7, 50.5, 37.4, 36.8, 36.7, 32.0, 25.4.

【０７７３】
（実施例９７）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（３，３－ジメチル）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
標題化合物を、実施例９８の調製に記載した手順を用いて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０７７４】

【化１５２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.76 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.91 (d, 0.5H), 6.08 (d, 0.5H), 4.86 (ddd, 0.5H), 4.77 (q, 0.5H), 3.61 -3.47 (m, 2H), 3.27-3.02 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.45 (s, 1.5H), 2.43 (s, 1.5H), 1.75-1.68 (m, 0.5H), 1.61-1.51 (m, 0.5H), 1.45 (s, 4.5H), 1.40 (s, 4.5H), 1.48-1.25 (m, 3H); 0.95 (s, 1.5H), 0.80 (s, 1.5H); 0.61 (s, 1.5H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.4, 170.1, 170.0, 169.6, 155.0, 154.9, 150.7, 150.6, 144.3, 144.2, 133.4, 133.1, 132.8, 132.6, 130.7, 130.2, 129.9, 129.8, 128.0, 121.8, 121.7, 82.6, 82.2, 71.5, 71.2, 53.6, 52.7, 47.3, 47.2, 42.7, 42.5, 38.2, 38.1, 37.7, 37.5, 36.6, 36.3, 27.8, 27.8, 27.2, 23.4, 23.2, 21.5.

【０７７５】

（実施例９８）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（３，３－ジメチル）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

３，３－ジメチルプロリン（ＳｈａｒｍａおよびＬｕｂｅｌｌ、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９６、６１、２０２－２０９参照）を、方法１に記載の手順を用いてＮ－トシル化した。次いで標題化合物を、実施例２の調製で記載した手順に従って調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７７６】

【化１５３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.76 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.91 (d, 0.5H), 6.89 (d, 0.5H), 5.06 (sept., 0.5H), 4.96 (sept., 0.5H), 4.98-4.83 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 2H), 3.31-3.03 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.45 (s, 1.5H), 2.43 (s, 1.5H), 1.75-1.66 (m, 0.5), 1.62-1.52 (m, 0.5H), 1.34-1.22 (m, 3H), 1.27 (s, 1.5H), 1.25 (s, 1.5H), 1.22 (s, 1.5H), 1.20 (s, 1.5H), 0.95 (s, 1.5H), 0.78 (s, 1.5H), 0.60 (s, 1.5H), 0.57 (s, 1.5H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.8, 170.6, 170.0, 169.7, 154.9, 150.8, 150.6, 144.4, 144.2, 133.2, 132.5, 132.5, 130.7, 130.2, 129.9, 129.8, 128.0, 122.0, 121.8, 71.5, 17.2, 69.5, 69.3, 53.0, 52.2, 47.3, 47.2, 42.8, 42.5, 38.2, 38.1, 37.6, 37.2, 36.6, 36.3, 27.1, 23.4, 23.2, 21.6, 21.6, 21.5, 21.5.

【０７７７】

上記記載の方法により調製されるその他の化合物としては、下記表２の実施例９９～１３７に示したものが挙げられる。さらに、表２に示す実施例１０１、１０９、１１１、１１７、１３２および１３７については以下に例示する。

【０７７８】

（実施例１０１）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）－Ｌ－フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を実施例２の調製で概説された手順に従って調製した。ＮＭＲデータは以下

の通りであった。

【０７７９】

【化１５４】

^{1}H NMR $(CD_3)_2SO$: δ = 8.28 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 4.86 (sept, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.09 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.63 (m, 3H), 1.51 (m, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.16 (d, 3H), 1.11 (d, 3H).

^{13}C NMR $(CD_3)_2SO$: δ = 171.3, 170.8, 154.2, 150.2, 143.7, 134.1, 130.2, 130, 127.6, 121.6, 68.2, 61.2, 53.5, 49, 36.3, 36.1, 35.7, 30.5, 23.8, 21.4, 21.4, 21.

【０７８０】

（実施例１０９）

Ｎ－（ベンジルスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロピル－Ｌ－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例１１１の生成物から調製した。物理データは以下の通りであった。

【０７８１】

【化１５５】

MS (FAB) $(M+H)^+$ 550.

理論値：$C_{25}H_{31}N_3O_7S_2$; C, 54.62; H, 5.68; N 7.64.

実測値: C 54.51; H 5.60; N 7.63.

【０７８２】

（実施例１１１）

Ｎ－（ベンジルスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロピル－Ｌ－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を実施例２の調製に概説される手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。物理データは以下の通りであった。

【０７８３】

【化１５６】

MS $[M+H]^+$ 550.

理論値：$C_{29}H_{39}N_3O_7S_2$; C, 57.52; H, 6.45; N, 6.94.

実測値：C, 57.32; H, 6.52; N, 6.81.

【０７８４】

（実施例１１７）

Ｎ－（メチル－ピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

Ｎ－メチル－ピラゾールスルホニルクロリド（Ｄｉｃｋｓｏｎ、米国特許３，６６５，００９号（１９７２年５月２３日）参照）を代わりに用い、実施例５６の調製方法に従って、標題化合物を得た。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７８５】

【化１５７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.83 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 4.69 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.23-3.11 (m, 1H), 3.10-2.99 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.66-1.46 (m, 3H), 1.44 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.7, 169.9, 154.9, 150.6, 138.9, 133.2, 132.5, 130.2, 121.7, 117.9, 82.6, 62.4, 53.7, 49.7, 39.6, 37.7, 36.6, 36.4, 29.9, 27.9, 24.2.

【０７８６】

（実施例１３２）

Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）－フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

Ｎ－メチルピペラジンの代わりにチアモルホリンを用い、実施例４および１４の調製方法に従って、標題化合物を得た。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７８７】

【化１５８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.87-7.82 (m, 2H), 7.28-7.17 (m, 5H), 7.01 (d, 2H), 4.71-4.69 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 5H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.23-3.01 (m, 7H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 12H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.4, 169.8, 153.0, 149.7, 134.2, 130.6, 130.5, 121.3, 116.8, 116.5, 82.6, 62.1, 53.6, 51.8, 49.5, 43.1, 42.7, 37.2, 29.7, 27.8, 24.2.

【０７８８】

（実施例１３７）

Ｎ－（メチル－ピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）－フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を実施例１１７の調製に記載された手順に従って調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７８９】

【化１５９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.83 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.80-4.73 (m, 1H), 3.97-3.94 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.09-3.00 (m, 5H), 2.97 (s, 3H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.66-1.48 (m, 3H), 1.23 (d, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.8, 170.5, 154.9, 150.6, 138.9, 132.9, 32.5, 130.2, 121.7, 117.8, 69.5, 62.3, 53.2, 49.7, 39.6, 37.1, 36.6, 36.3, 29.9, 24.1, 21.6, 21.5.

【０７９０】

【表５－１】

Table 4

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6	実施例番号
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-O-n-ブチル	99
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-O-シクロペンチル	100
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$	101
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(ピペリジン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH_2CH_3	102
φ-CH_2	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(1-メチルピペリジン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH_2CH_3	103
φ-CH_2	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH	104
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(1-BOc-4-アミニルピペリジン-4-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OCH_2CH_3	105

【０７９１】

【表５－２】

R^1	R^2	R^3	R^5	実施例番号
1-メチルイミダゾール-4-イル	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)	p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	$-OC(CH_3)_3$	106
p-NH_2-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)	p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	$-OC(CH_3)_3$	107
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)	p-[(モルホリン-4-イル)$C(O)O$-]ベンジル-	$-OC(CH_3)_3$	108
φ-CH_2-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)	p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH	109
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2CH_2-NH-CH_2-(L-ピペラジニル)	p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH	110
φ-CH_2-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)	p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	$-OC(CH_3)_3$	111
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)	p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-NH-アダマンチル	112
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)	p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	$-NHCH_2C(O)OH$	113
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)	p-[$(CH_3)_2NS(O)_2O$-]ベンジル-	$-OCH_3$	114

【０７９２】

【表５－３】

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6	実施例番号
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2CH_2-NH-CH_2-(L-ピペラジニル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-OC$(CH_3)_3$	115
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2CH_2-(Cbz)NHCH_2-[L-4-N-(Cbz)-ピペラジニル]		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-OC$(CH_3)_3$	116
1-メチルピラゾール-4-イル	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-OC$(CH_3)_3$	117
3-ピリジル	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-OH	118
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(1-Boc-ピペラジン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH_2CH_3	119
p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH_2CH_3	120
p-CH_3-φ-	-CH_3	H	p-[(チオモルホリン-4-イルスルホン)-C(O)O-]ベンジル-	-OC$(CH_3)_3$	121
p-CH_3-φ-	-CH_3	H	p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH	122
p-CH_3-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	2,4-ジオキソ-テトラヒドロフラン-3-イル(3,4-エノール)	123
p-CH_3-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(ピペラジン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH	124
p-CH_3-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(1-BOc-ピペラジン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC$(CH_3)_3$	125

【０７９３】

【表５－４】

R^1	R^2	R^3	R^5	R^6	実施例番号
p-CH_3-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(ピペラジン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH_2CH_3	126
p-CH_3-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-アセチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH_2CH_3	127
p-CH_3-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-メタンスルホニルピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OCH_2CH_3	128
p-CH_3-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		3-ニトロ-4-(モルホリン-4-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH	129
p-CH_3-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(1-BOc-ピペラジン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH	130
p-CH_3-φ	-CH_2-$C(CH_3)_3$		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$	131
p-F-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$	132
p-F-φ	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$	133
p-CH_3-φ	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-(L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH	134
1-メチルピラゾール-4-イル	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$	135
モルホリン-4-イル	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$	136
1-メチルピラゾール-4-イル	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2$NC(O)O-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$	137

【０７９４】

上記した方法により調製される追加化合物には、以下のものが含まれる。

【０７９５】

（実施例１３８）

Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

Ｎ－メチルピラゾールを冷却した（０℃）クロロスルホン酸に加えることにより、Ｎ－メチルピラゾールスルホニルクロリドを調製した。この反応混合物を室温まで温め、次いで、N_2気流下で一晩１００℃に加熱した。その後、この反応混合物を室温に冷まし、０℃に冷却した。この溶液に、塩化チオニル（２．５当量）を加え、反応系を室温で３０分間攪拌し、次いで２時間７０℃に温めた。反応系を室温に冷やし、次いで氷浴で冷却した。水と氷を反応混合物にゆっくり加え、白色固体を沈殿させ、その固体を濾過により回収した。所望の塩化スルホニルを冷水およびヘキサンで洗浄した。その後、標題化合物を、実施例２の調製に概説された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ｍｐ：１６９～１７０℃であった。

【０７９６】

（実施例１３９）

Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例１３８の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０７９７】

【化１６０】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): 8 = 7.94 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.25 (d, 2H, J=8.8Hz); 7.0 (d, 2H, J=8.8Hz); 5.15 (br s, 1H); 4.80 (m, 1H); 4.54 (d, 1H,J=9.HHz); 4.39 (d, 1H, J=9.3Hz); 3.93 (s, 3H); 3.88 (s, 1H); 3.23-3.02 (m, 2H0; 3.07 (s, 3H); 2.98 (s, 3H); 1.27 (s, 3H); 1.14 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): 173.86, 169.05, 155.23, 150.47, 139.21, 133.59, 133.15, 130.53, 121.84, 117.57, 73,58, 54,71, 53.75, 50.42, 39.60, 37.18, 36.60, 36.36, 35.11, 28.97, 23.95.

【０７９８】

（実施例１４０）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（１，４－ジオキサ－８－アザ－スピロ［４，５］デカン－８－イル）カルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステルの合成

標題化合物を、実施例４に概説された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。物理データは以下の通りであった。

【０７９９】

【化１６１】

MS (+ESI): 630 $[M+H]^{+\cdot}$

解析理論値 $C_{31}H_{39}N_3O_9S \cdot 0.2\ CH_2Cl_2$: C, 57.94; H, 6.14; N, 6.50.

実測値: C, 57.73; H, 5.90; N, 6.47.

【０８００】

（実施例１４１）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（１，４－ジオキサ－８－アザ－スピロ［４．５］デカン－８－イル）カルボニルオキシ）フェニルアラニンの合成

実施例１４０の生成物を、溶媒にメタノールを用い、２５℃で２４時間反応させた以外は方法５に記載の手順を用いて加水分解した。次いで、溶媒を蒸発させ、残渣をH_2Oに溶かし、塩化メチレンで洗浄し、凍結して標題化合物を得た。物理データは以下の通りであった。

【０８０１】

【化１６２】

MS (+ESI): 619 $[M+H]^+$.

解析理論値 $C_{29}H_{35}N_3O_9SLi \cdot 1.5\ H_20$: C, 53.37; H, 6.02; N, 6.44.

実測値 : C, 53.40; H, 5.58; N, 6.48.

【０８０２】

（実施例１４２）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－アセチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンの合成

実施例１２７の生成物を、溶媒にメタノールを用い、２５℃で２４時間反応させた以外は方法５に記載の手順を用いて加水分解した。次いで、溶媒を蒸発させ、残渣をH_2Oに溶かし、塩化メチレンで洗浄し、凍結して標題化合物を得た。物理データは以下の通りであった。

【０８０３】

【化１６３】

MS (+ESI): 587 $[M+H]^+$.

解析理論値 $C_{28}H_{33}N_4O_8SLi \cdot 3H_20$: C, 52.01; H, 6.08; N, 8.66.

実測値 : C, 52.03; H, 5.36; N, 8.04.

【０８０４】

（実施例１４３）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－メタンスルホニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンの合成

実施例１２８の生成物を、実施例１４２に記載の手順を用いて加水分解した。物理データは以下の通りであった。

【０８０５】

【化１６４】

MS (+ESI): 623 $[M+H]^+$.

解析理論値 $C_{27}H_{33}N_4O_9S_2Li \cdot 2\ H_20$: C, 48.79; H, 5.61; N, 8.43.

実測値 : C, 48.66; H, 5.14; N, 8.04.

【０８０６】

（実施例１４４）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－フェニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物のエチルエステルを、実施例４に概説された手順に従い、適切な出発原料に置き換えて調製した。次いで、このエチルエステルを実施例１４２に記載の手順を用いて加水分解した。物理データは以下の通りであった。

【０８０７】

【化１６５】

MS (-ESI): 619 $[M-H]^-$.

解析理論値 $C_{32}H_{36}N_4O_7SLi \cdot 2H_2O$: C, 58.00; H, 5.93; N, 8.45.

実測値 : C, 57.65; H, 5.49; N, 8.13.

【０８０８】

（実施例１４５）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

実施例１２５の生成物（０．７ｇ、１ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（９ｍＬ）に溶解した。この溶液を０℃に冷却し、トリフルオロ酢酸（１．０ｍＬ）を加え、得られた透明な溶液を４時間攪拌した。次いでこの反応溶液を、追加の塩化メチレン（５０ｍＬ）で希釈し、飽和炭酸ナトリウム溶液（３×５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（K_2CO_3）し、さらに溶媒を除去し、白色固体を得た（０．４６５ｇ）。この物質のフラッシュクロマトグラフィー（９：１　CH_2Cl_2：ＥｔＯＨ）により、透明な油状物質を得た。これを数回ヘキサンで洗浄し、白色固体を得た（０．２８９ｇ、４８％）。物理データは以下の通りであった。

【０８０９】

【化１６６】

MS (+ESI): 601.7 $[M+1]^+$.

解析理論値 $C_{30}H_{40}N_40_7S \cdot 0.25\ CH_2C1_2$: C, 58.42; H, 6.56; N, 9.01.

実測値 : C, 58.79; H, 6.51; N, 8.74.

【０８１０】

（実施例１４６）

２－（サッカリン－２－イル）プロピオニル－Ｌ－４－（４’－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載の手順を用いて実施例４６の生成物から調製した。ｍｐ＝１１７～１２２℃（気泡を有する）。物理データは以下の通りであった。

【０８１１】

【化１６７】

解析理論値 $C_{25}H_{28}N_4O_8S \cdot 1.5\ H_2O$: C, 52.53; H, 5.47; N, 9.80.

実測値 : C, 52.26; H, 5.36; N, 9.23.

【０８１２】

（実施例１４７）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－メタンスルホニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を、実施例１２８に概説された手順に従い、適切な出発原料に置き換えて調製した。物理データは以下の通りであった。

【０８１３】

【化１６８】

MS (+ESI): 696 $[M+NH_4]^+$.

解析理論値 $C_{31}H_{42}N_4O_9S_2 \cdot 0.5\ CH_2Cl_2$: C, 51.62; H, 6.00; N, 7.76.

実測値 : C, 51.55; H, 6.21; N, 7.60.

【０８１４】

（実施例１４８）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン（Ｎ’－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－アミノ－２－メチルプロピル）エステルの合成

（ＢＯＣ）$_2$Ｏ（９６ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を、実施例９から得られる生成物（２００ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、Ｎ－Ｂｏｃ－２－アミノ－２－メチル－１－プロパノール（９６５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）および触媒量のＤＭＡＰのピリジン（５０μｌ）を含むＴＨＦ（９２ｍｌ）溶液に加えた。この混合物をアルゴン下、室温で４８時間攪拌した。混合物を１Ｎ　ＨＣｌに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄し（１Ｎ　ＨＣｌ）、乾燥（ＭｇＳＯ$_4$）し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し（ＥｔＯＡｃ：ヘキサン　２：１）、所望の化合物を非晶質の白色泡状物質として得た（１５０ｍｇ、５５％）。物理データは以下の通りであった。

【０８１５】

【化１６９】

MS: $[M+H]^+$ at 675.

MS (+ESI) : $[M+ NH_4]^+$ at 692 (100%).

【０８１６】

（実施例１４９）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２－（モルホリン－４－イル）エチルエステルの合成

標題化合物を、実施例１４８に概説された手順に従い、Ｎ－Ｂｏｃ－２－アミノ－２－メチル－１－プロパノールの代わりに２－モルホリノエタノールを用いて調製した。物理データは以下の通りであった。

【０８１７】

【化１７０】

解析理論値 $C_{30}H_{40}N_4O_8S \cdot 0.5\ H_2O$: C, 57.58; H, 6.60; N, 8.95.

実測値 : C, 57.26; H, 6.29; N, 8.82.

【０８１８】

（実施例１５０）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－アセチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を、実施例１２７に概説された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。物理データは以下の通りであった。

【０８１９】

【化１７１】

MS (+ESI) : 660.4 $[M+NH_4]^+$.

解析理論値 $C_{32}N_{42}N_4O_8S \cdot 0.15\ CH_2Cl_2$: C, 58.91; H, 6.50; N, 8.55.

実測値 : C, 58.64; H, 6.36; N, 8.40.

【０８２０】

（実施例１５１）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－ヒドロキシピペリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
標題化合物を、実施例４に概説された手順に従い、Ｎ－メチルピペラジンの代わりに４－ピペリジノールを用いて調製した。物理データは以下の通りであった。
【０８２１】
【化１７２】

解析理論値 $C_{31}H_{41}N_3O_8S \cdot 0.6\ H_2O \cdot 0.22\ EtOAc$: C, 59.28; H, 6.86; N, 6.51

実測値：C, 58.92; H, 6.37; N, 6.47.

【０８２２】
（実施例１５２）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（２’－（モルホリン－４’－イル）エチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
標題化合物を、実施例４に概説された手順に従い、Ｎ－メチルピペラジンの代わりに４－（２－アミノエチル）モルホリンを用いて調製した。物理データは以下の通りであった。
【０８２３】
【化１７３】

解析理論値 $C_{32}H_{44}N_4O_8S \cdot 0.25\ H_2O$: C,59.20; H, 6.91; N, 8.63

実測値：C, 59.01; H, 6.54; N, 8.38.

【０８２４】
（実施例１５３）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（１，４－ジオキサ－８－アザ－スピロ［４，５］デカン－８－イル）カルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
標題化合物を、実施例４に概説された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。物理データは以下の通りであった。
【０８２５】
【化１７４】

MS (-ESI): 656 $[M-H]^-$.

解析理論値 $C_{33}H_{43}N_3O_9S \cdot 0.1\ CH_2Cl_2$: C, 59.67; H, 6.54; N, 6.31.

実測値：C, 59.83; H, 6.63; N, 6.66.

【０８２６】
（実施例１５４）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（２’－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
標題化合物を、実施例４に概説された手順に従い、Ｎ－メチルピペラジンの代わりに２－（メチルアミノ）エタノールを用いて調製した。物理データは以下の通りであった。
【０８２７】

【化１７５】

解析理論値 $C_{29}H_{39}N_3O_8S \cdot 0.5\ H_2O$: C, 58.18; H, 6.73; N, 7.02.

実測値 : C, 57.95; H, 6.5; N, 6.9.

【０８２８】

（実施例１５５）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－ホルミルオキシピペリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンの合成

実施例１５１の生成物を一晩攪拌しながらギ酸で処理することにより、標題化合物を調製した。標題化合物は、過剰のギ酸を除去した後、白色泡状物質として得られた（１３０ｍｇ、９４％）。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０８２９】

【化１７６】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHZ) δ 12.8 (s, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.09 (d, 1H); 7.69 (d, 2H), 7.4 (d, 2H); 7.23 (d, 2H), 7.02 (d, 2H); 5.00 (m, 1H); 4.45 (m, 1H); 4.10 (m,1H); 3.6-3.8 (br, 2H); 3.4 (br s, 1H); 3.25 (m, 2H); 3.10 (m, 2H); 2.95 (m, 1H); 2.35 (s, 3H); 1.95 (m, 2H); 1.56-1.75 (m, 5H); 1.4 (m, 1H).

IR (KBr,cm-^{1}) 3400, 2950, 1720, 1680, 1510, 1430, 1325, 1250, 1150, 1010, 650,75, 540.

MS ((+)ESI, m/z (%)) 605 (100 [M+NH,1$^+$).

解析理論値 $C_{28}H_{33}N_3O_9S.0.66H_2O$: C, 56.09; H, 5.77; N, 7.01.

実測値 : C, 56.14; H, 5.83; N, 6.78.

【０８３０】

（実施例１５６）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－ヒドロキシピペリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を、実施例４に概説された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ｍｐ＝６４～６７℃（気泡を有する）。物理データは以下の通りであった。

【０８３１】

【化１７７】

解析理論値 $C_{30}H_{39}N_3O_8S \cdot 0.75\ H_2O \cdot 0.1$ EtOAc : C, 58.51; H, 6.67; N, 6.73.

実測値 : C, 58.55; H, 6.09; N, 6.78.

【０８３２】

（実施例１５７）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

Ｔｏｓ－Ｐｒｏ－Ｔｙｒ－ｔ－ブチルエステルをクロロギ酸４－ニトロフェニルで処理し、さらにＮ－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジンを加えることにより（トリエチルアミン、塩化メチレン、０℃に冷却、次いで室温で一晩攪拌）、炭酸塩を調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、９５：５　ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ）により精製し、白色固体を得た、ｍｐ．１５８～１６０℃（０．３８７ｇ、５８％）。ＮＭＲデ

ータは以下の通りであった。

【０８３３】

【化１７８】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHZ) δ 8.15 (d, 1H, J=7.90 Hz); 7.70(d, 2H, J=6.59 Hz); 7.40 (d, 2H, J=7.90 Hz); 7.23(d, 2H, J=8.56 Hz); 7.00 (d, 2H, J=8.56 Hz); 4.42 (m, 1H); 4.38 (m, 1H); 4.08 (m, 1H); 3.51 (m, 4H); 3.34 (m, 3H); 3.09 (m, 1H); 2.99 (m, 2H); 2.43 (m, 6H); 2.39 (s, 3H); 1.59 (m, 3H); 1.39 (m, 1H); 1.35 (s, 9H).

IR (KBr,cm-^{1}) 3505, 3400, 2990, 2930, 2890, 1730, 1700, 1670, 1510, 1430, 1350, 1220, 1200, 1160, 670, 590, 545.

MS ((-)ESI, m/z (%)) 643 (98 [M-NH_4]).

解析理論値 $C_{32}H_{44}N_4O_8S$: C, 59.61; H, 6.88; N, 8.69.

実測値：C, 59.06; H, 6.95; N, 8.43.

【０８３４】

（実施例１５８）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（２’－ホルミルオキシエチル）－Ｎ－メチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

実施例１５４の生成物をギ酸で一晩攪拌しながら処理することにより、標題化合物を調製した。過剰のギ酸を除去した後、標題化合物を白色泡状物質として得た（１１０ｍｇ、７７％）。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０８３５】

【化１７９】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12.8 (s, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.69 (d, 2H), 7.40 (d, 2H); 7.22 (d, 2H), 6.98 (dd, 2H); 4.47 (m, 1H); 4.35 (m, 1H); 4.27 (m, 1H); 4.10 (m, 1H); 3.65 (m, 1H); 3.55 (m, 1H); 2.85-3.15 (重なったm, 7H); 2.40 (s, 3H); 1.55 (m, 3H); 1.40 (m, 1H).

IR (KBr,cm-^{1}) 3420, 2910, 1725, 1510, 1400, 1340, 1270, 1150, 675, 590, 550.

MS ((+)ESI, m/z (%)) 579 (100 [M+NH,1$^+$).

解析理論値 $C_{26}H_{31}N_3O_9S.0.66H_2O$: C, 54.45; H, 5.68; N, 7.33

実測値： C, 54.41; H, 5.60; N, 7.24.

【０８３６】

（実施例１５９）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（２’－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を実施例４に概説された手順に従って、適切な出発物質に置き換えて調製した。ｍｐ．４９～５２℃。物理データは以下の通りであった。

【０８３７】

【化１８０】

解析理論値 $C_{28}H_{37}N_3O_8S \cdot 0.5\ H_2O$: C, 57.52; H, 6.55; N, 7.19.

実測値：C, 57.56; H, 6.38; N, 7.14.

【０８３８】
（実施例１６０）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－４－（Ｎ－（メトキシカルボニルメチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
Ｔｏｓ－Ｐｒｏ－Ｔｙｒ－ｔ－ブチルエステルをクロロギ酸４－ニトロフェニルで処理し、さらにグリシンメチルエステルを加えることにより（トリエチルアミン、塩化メチレン、０℃に冷却、次いで室温で一晩攪拌）、炭酸塩を調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、３：２　ＥｔＯＡｃ：ヘキサン）により精製し、白色泡状物質を得た（０．６４０ｇ、３５％）。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０８３９】
【化１８１】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.15 (d, 1H, J=8.12 Hz); 8.12 (d, 2H, J=6.15 Hz); 7.73 (d, 2H, J=8.34 Hz); 7.40 (d, 2H, J=7.90 Hz); 7.24 (d, 2H, J=8.56 Hz); 6.98 (d, 2H, J=8.34 Hz); 4.25 (m, 1H); 4.07 (m, 1H); 3.83 (d, 2H, J=6.15 Hz); 3.64 (s, 3H); 3.32 (m, 1H); 3.02 (m, 3H); 2.39 (s, 3H); 1.56 (m, 3H); 1.41 (m, 1H); 1.35 (s, 9H).

IR (KBr,CM-^{1}) 3400, 2990, 1745, 1680, 1500, 1370, 1350, 1200, 1160, 670, 600.

MS ((+)ESI, m/z (%)) 621 (100[M+NH_4]$^+$).

解析理論値 $C_{29}H_{37}N_3O_9S$: c, 57.70; H, 6.18; N, 6.96.

実測値 : C, 57.63; H, 6.11; N, 6.74.

【０８４０】
（実施例１６１）
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
標題化合物を実施例１３８に概説された手順に従って、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０８４１】
【化１８２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.91 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.21 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.03 (m, 3H); 5.03 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.83 (s, 1H), 3.18-3.01 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (m, 6H), 1.17 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.43, 166.31, 154.92, 150.68, 132.91, 132.88, 130.34,121.78, 117.69, 73.76, 69.61, 54,79, 53.2, 50.52, 39.61, 37.62, 36.58, 36.35, 28.96, 24.02, 21.57, 21.49.

【０８４２】
（実施例１６２）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－メトキシピペリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を実施例１５６に概説された手順に従って、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０８４３】

【化１８３】

^{1}H NMR (DSMO-d_6, 400 MHz) δ 8.10 (d, 1H); 7.72 (d, 2H); 7.41(d, 2H); 7.24 (d, 2H); 7.02 (d, 2H); 4.92 (m, 1H); 4.45 (m, 1H); 4.10 (m, 1H); 3.8 (br s, 1H); 3.65 (br s, 1H); 3.40 (M, 2H); 3.25 (s, 3H); 2.95-3.15 (重なったm, 5H); 2.40 (s, 3H); 1.85 (br, 2H); 1.4-1.6 (m, 6H); 1.18 (d, 3H); 1.12 (d, 3H).

IR (KBr,cm^{-1}) 3400, 2950, 1720, 1520, 1425, 1340, 1210, 1160, 1100, 625, 590, 540.

MS ((+) ESI, m/z (%)) 633 [M+NH]$^+$).

【０８４４】

（実施例１６３）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－メトキシピペリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を方法５に記載の手順を用いて実施例１６２の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０８４５】

【化１８４】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12.8 (s, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.72 (d, 2H); 7.41 (d, 2H); 7.24 (d, 2H); 7.02 (d, 2H); 4.45 (m, 1H); 4.10 (m, 1H); 3.8 (br s, 1H); 3.65 (br s, 1H); 3.40 (m, 2H); 3.25 (s, 3H); 2.95-3.15 (重なったm, 5H); 2.40 (s, 3H); 1.85(br, 2H); 1.4-1.6 (m, 6H).

IR (KBr, cm^{-1}) 3400, 2950, 1720, 1520, 1425, 1340, 1210, 1160, 1100, 625, 590, 540.

MS ((-)ESI, m/z (%)) 572 (100 [M-H]$^-$).

解析理論値 $C_{28}H_{35}N_3O_8S \cdot 0.33EtOAc.1H_2O$: C, 56.73; H, 6.44; N, 6.77.

実測値：C, 56.96; H, 6.01; N, 6.76.

【０８４６】

（実施例１６４）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－オキソプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

ジクロロメタン（７ｍＬ）を－６０℃（クロロホルム／ドライアイス浴）に冷却した。塩化オキサリル（０．１５ｍＬ）を加えた。実施例１６５（８７０ｍｇ）からの生成物および乾燥ＤＭＳＯ（０．２６ｍＬ）をジクロロメタン（８ｍＬ）に溶解し、ゆっくり上記溶液に加えた。この反応系を乾燥条件下で－６０℃で３０分間攪拌した。トリエチルアミン（１．０５ｍＬ）を加えた。５分後、ドライアイス浴を除去した。反応系を室温で１時間攪拌した。溶媒を真空で蒸発させた。酢酸エチル（３０ｍＬ）を残渣に加えた。混合物をクエン酸溶液（５％、２×３０ｍＬ）および飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（２×３０ｍＬ）；最後に食塩水で洗浄した。溶液をＭｇＳＯ$_4$で乾燥した。この溶媒を真空で蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムで流し、４４０ｍｇの所望の生成物を得た。ｍｐ：７８～８０℃。

【０８４７】
（実施例１６５）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－トランス－４－ヒドロキシプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－トランス－４－ヒドロキシプロリル－Ｌ－４－（ヒドロキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．６０ｇ）および塩化ジメチルカルバミル（０．３０ｍＬ）をＤＭＦに氷浴中０℃で溶解した。炭酸カリウム粉末（２．０３ｇ）を溶液に加えた。氷浴を５分後に取り除いた。反応系を室温で６時間攪拌した。固体を濾過した。酢酸エチル（４０ｍＬ）をこの溶液に加えた。この溶液をクエン酸溶液（５％、４０ｍＬ）で２回、飽和$NaHCO_3$溶液（４０ｍＬ）で１回洗浄した。次いでこの溶液を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥した。溶媒を真空で蒸発させ、１．０７ｇの標題化合物を得た。ｍｐ：１７０～１７２℃。

【０８４８】
（実施例１６６）
Ｎ－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
Ｎ－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（ヒドロキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル（７００ｍｇ）および塩化ジメチルカルバミル（０．２ｍＬ）をＤＭＦ（１５ｍＬ）に氷浴中０℃で溶解した。炭酸カリウム粉末（１．３７５ｇ）をこの溶液に加えた。氷浴を５分後に取り除いた。反応系を室温で６時間攪拌した。固体を濾過した。酢酸エチル（２０ｍＬ）を溶液に加えた。この溶液をクエン酸溶液（５％、３０ｍＬ、２×）および飽和$NaHCO_3$溶液で洗浄した。次いでこの溶液を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥した。溶媒を真空で蒸発させ、８９０ｍｇの標題化合物を得た。ｍｐ：１０７～１０９℃。

【０８４９】
（実施例１６７）
Ｎ－（モルホリノ－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
Ｎ－（モルホリノ－スルホニル）－Ｌ－プロリンを、Ｃｈｅｅｓｅｒｉｇｈｔら、Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｐｅｒｋｉｎ　Ｔｒａｎｓ．１　１９９４、１２、１５９５－１６００により記載の手順を用いて調製した。標題化合物を実施例２の調製で記載された手順に従って調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０８５０】
【化１８５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.13 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 4.71 (q, 1H), 4.25 (t, 1H), 3.67 (t, 4H), 3.39 (dt, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 3.23 (t, 4H), 3.18 (dd, 1H), 3.08 (dd, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 171.2, 170.4, 154.8, 150.7, 132.9, 130.3, 121.7, 82.7, 66.3, 62.6, 53.3, 49.6, 46.2, 37.0, 36.6, 36.3, 30.5, 27.8, 24.7.

【０８５１】
（実施例１６８）
Ｎ－（モルホリノ－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成
標題化合物を方法１１に記載の手順を用いて実施例１６７の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０８５２】
【化１８６】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.04 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 4.71 - 4.64 (m, 1H), 4.22 (dd, 1H), 3.62 -3.50 (m, 4H), 3.43 - 3.31 (m, 2H), 3.24 (dd, 1H), 3.11 (t, 4H), 3.09 (s, 3H), 3.03 (dd, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.98 - 1.80 (m, 3H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 174.65, 174.58, 174.00, 156.60, 151.70, 135.30, 131.20, 122.70, 67.10, 63.10, 54.59, 54.50, 50.6, 47.10, 37.10, 36.50, 36.40, 32.0, 25.60.

【０８５３】
（実施例１６９）
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
標題化合物を実施例１４および１１７の調製で記載された手順に従って調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０８５４】
【化１８７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.93 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.12 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.44 (d, 1H0HH), 4.95 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.06 (m, 6H), 2.98 (m, 4H), 1.42 (m, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.58, 164.75, 154.91, 150.75, 139.33, 132.73, 132.43, 130.43, 122.18, 119.66, 83.07, 56.02, 53.23, 50.03, 49.03, 41.49, 39.63, 36.56, 36.31, 36.16, 27.87.

【０８５５】
（実施例１７０）
Ｎ－（２－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成
標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例９０の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０８５６】
【化１８８】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.90 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 5.18 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.08 (m, 6H), 2.96 (s, 3H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 173.85, 168.04, 162.06, 158.69, 156.92, 152.06, 137.69, 135.05, 131.83, 131.59, 129.77, 128.44, 128.26, 126.21, 123.17, 119.04, 118.75, 57.04, 54.99, 52.08, 51.66, 43.36, 37.24, 36.83, 36.66.

【０８５７】
（実施例１７１）
Ｎ－（２，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホ

リン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例９２の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０８５８】

【化１８９】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.88 (m, 1/2H), 8.14 (m, 1/2H), 7.90 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 5.16 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.15 (m, 5H), 3.02 (m, 4H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 173.91, 168.04, 156.93, 152.05, 135.15, 133.81, 133.67, 131.60, 123.13, 113.48, 113.18, 107.38 ,107.02, 57.02, 55.02, 52.29, 51.84, 43.45, 37.34, 36.83, 36.66.

【０８５９】

（実施例１７２）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例４９の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０８６０】

【化１９０】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.67 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.00 (d, 2H), 5.40 (bs, >1H), 4.85 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.07 (m, 6H), 2.98 (m, 4H), 2.62 (m, 1H), 2.41 (m, 5H), 2.13 (m, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 173.40, 168.49, 155.26, 144.44, 136.88, 132.95, 130.51, 130.30, 127.28, 122.08, 55.34, 53.45, 43.43, 36.62, 36.38, 35.85, 25.25, 24.54, 21.43.

【０８６１】

（実施例１７３）

Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル－チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を、実施例５６に概説された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０８６２】

【化１９１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.13 (m, 1H), 8.90 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.20 - 3.05 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 1.32 - 1.16 (m, 12H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.30, 167.75, 154.19, 150.67, 148.59, 135.72, 132.94, 132.72, 130.27, 123.91, 121.78, 73.62, 69.64, 54.69, 53.12, 50.48, 37.50, 36.53, 36.29, 29.05, 23.73, 21.54, 21.46.

【０８６３】

（実施例１７４）

Ｎ－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例９１の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０８６４】

【化１９２】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.68 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 5.21 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.21 (m, 3H), 3.02 (m, 4H), 2.96 (m, 4H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 173.98, 167.98, 165.89, 162.56, 156.94, 152.06, 142.70 ,142.61, 135.11, 133.30, 133.19, 131.57, 124.71, 123.25, 122.21, 121.93, 116.05, 115.71, 57.27, 54.87, 54.79, 51.29, 51.06, 43.24, 37.11, 36.83.

【０８６５】

（実施例１７５）

Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例１６９の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０８６６】

【化１９３】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.11 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 5.16 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (m, 2H), 3.33 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.02 (m, 4H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 174.07, 168.11, 156.93, 152.08, 140.12, 135.05, 134.90, 131.67, 123.28, 121.82, 57.33, 54.77, 50.83, 50.64, 42.94, 39.80, 37.02, 36.84, 36.76.

【０８６７】

（実施例１７６）

Ｎ－（４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例８８の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０８６８】

【化１９４】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.70 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.90 (m, 5H), 2.80 (m, 5H), 1.15 (s, 9H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 173.95, 168.09, 159.33, 156.88, 152.09, 137.52, 135.03, 131.54, 128.68, 128.15, 123.32, 57.27, 54.81, 50.75, 43.04, 36.97, 36.82, 36.65, 36.16, 31.35.

【０８６９】

（実施例１７７）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－（３，３－ジメチル）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例９７の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０８７０】

【化１９５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.77 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 3.5H), 7.27 (d, 1H), 7.19 (d, 0.5H), 7.10 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.07 - 5.00 (m, 0.5H), 4.94 - 4.87 (m, 0.5), 3.67 (d, 1H), 3.58 - 3.52 (m, 1H), 3.35 - 3.25 (m, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.45 (s, 1.5 H), 2.43 (s, 1.5H), 1.70 - 1.57 (m, 1H), 1.34 - 1.27 (m, 1H), 0.94 (s, 1.5H), 0.75 (s, 1.5H), 0.54 (s, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 174.6, 174.4, 171.8, 171.4, 155.7, 150.5, 150.4, 144.5, 144.4, 133.5, 132.6, 130.9, 130.6, 130.0, 129.9, 128.0, 127.9, 122.2, 122.0, 71.2, 70.9, 53.3, 52.2, 47.3, 47.1, 43.0, 42.7, 38.1, 37.9, 36.6, 36.4, 27.0, 26.8, 23.3, 23.0.

【０８７１】

（実施例１７８）

Ｎ－（２，５－ジクロロチオフェン－３－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例８６の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０８７２】

【化１９６】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.10 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.0 (d, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.55 - 3.35 (m, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.15 - 3.00 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.05 - 1.80 (m, 2H), 1.80- 1.65 (m, 2H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 174.2, 173.9, 156.9, 151.9, 135.9, 135.5, 132.3, 131.6, 128.9, 128.6, 122.9, 63.1, 54.8, 54.7, 50.3, 37.4, 36.8, 36.7, 32.1, 25.5.

【０８７３】

（実施例１７９）

Ｎ－（４－メトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法７に記載された手順を用いて実施例１８０の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０８７４】

【化１９７】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.78 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 4.71 - 4.67 (m, 1H), 4.10 - 4.06 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 3.28 - 3.07 (m, 6H), 2.97 (s, 3H), 1.81 - 1.50 (m, 4H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 168.3, 168.2, 159.2, 150.9, 145.9, 129.5, 125.6, 125.3, 123.5, 116.9, 109.6, 57.2, 50.2, 48.7, 44.6, 31.4, 30.8, 30.6, 25.7, 19.3.

【０８７５】

（実施例１８０）

Ｎ－（４－メトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を、実施例２に記載された手順を用いて、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０８７６】

【化１９８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.76 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.03 - 6.97 (m, 4H), 5.08 - 5.04 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.05 - 4.03 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 3H), 1.25 (d, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.8, 170.3, 163.4, 154.8, 150.5, 132.9, 130.1, 129.9, 127.6, 121.6, 114.3, 69.4, 62.1, 55.4, 53.2, 49.5, 37.1, 36.5, 36.2, 29.7, 24.0, 21.5, 21.4.

【０８７７】

（実施例１８１）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１－オキソ－チオモルホリン－３－カルボニル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を方法１１に記載の手順を用いて実施例１８２の生成物から調製した。ＮＭ

Ｒデータは以下の通りであった。

【０８７８】

【化１９９】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.90 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 5.14 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.14 (m, 3H), 3.02 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.42 (m, 4H), 2.21 (m, 1H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 174.22, 173.93, 169.59, 156.88, 152.08, 152.05, 146.44, 146.26, 137.75, 137.63, 135.61, 134.96, 131.79, 131.64, 131.55, 131.39, 128.75, 128.66, 123.35, 123.06, 57.03, 54.88, 54.66, 51.64, 42.69, 42.51, 40.34, 37.12, 36.83, 36.66, 32.76, 21.51.

【０８７９】

（実施例１８２）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１－オキソ－チオモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を実施例４９の調製で記載した手順に従って調製した。チオモルホリン基から１－オキソ－チオモルホリン基への酸化は、ＬａｒｓｓｏｎおよびＣａｒｌｓｏｎ（Ａｃｔａ　Ｃｈｅｍｉｃａ　Ｓｃａｎ．１９９４、４８、５１７－５２５）に従った。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０８８０】

【化２００】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.72 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.04 (4H), 2.92 (m, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.43 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.36 (s, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 169.8, 166.5, 166.,3 154.6, 150.5, 150.4, 144.9, 144.4, 135.7, 135.3, 132.8, 130.5, 130.1, 29.9, 127.4, 126.9, 122.1, 121.4, 82.6, 82.2, 55.6, 53.9, 53.1, 50.6, 48.1, 47.8, 41.7, 40.5, 38.3, 36.4, 36.1, 31.1, 27.5, 21.2.

【０８８１】

（実施例１８３）

Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を実施例２の調製で記載された手順に従って、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０８８２】

【化２０１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.72 - 7.60 (m, 2H), 7.87 - 7.37 (m, 1H), 7.13 - 7.11 (m, 3H), 7.01 (d, 2H), 5.08 - 5.04 (m, 1H), 4.81 - 4.74 (m, 1H), 4.09 - 4.06 (m, 1H), 3.39 - 3.35 (m, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.12 - 2.97 (m, 8H), 2.06 - 2.03 (m, 1H), 1.66 - 1.57 (m, 3H), 1.26 (d, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.50, 170.40, 154.90, 153.60, 150.70, 150.30, 133.30, 132.90, 130.10, 125.00, 121.80, 121.80, 118.50, 112.80, 69.60, 62.20, 53.20, 49.60, 37.10, 36.60, 36.30, 30.10, 24.20, 21.59, 21.56.

【０８８３】

（実施例１８４）

Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を方法７に記載の手順を用いて実施例１８３の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０８８４】

【化２０２】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.10 (d, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 4.72 - 4.68 (m, 1H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 1H), 3.31 - 3.21 (m, 2H), 3.13 - 3.05 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 1.86 - 1.61 (m, 4H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 174.2, 174.1, 164.7, 156.9, 154.9, 152.0, 151.6, 135.8, 135.6, 131.6, 129.7, 122.9, 119.7, 118.8, 63.1, 54.7, 50.5, 37.4, 36.8, 36.6, 31.9, 25.5.

【０８８５】

（実施例１８５）

Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を実施例９２に記載された手順を用いて、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０８８６】

【化２０３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.71 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.36 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.13 (m, 4H), 3.07 (m, 1H), 2.93 (s, 9H), 1.43 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.07, 169.45, 164.42, 155.06, 155.44, 154.81, 152.21, 152.17, 150.58, 148.81, 148.64, 134.90, 134.85, 132.41, 130.29, 124.82, 124.71, 124.66, 121.97, 119.07, 118.76, 117.52, 117.23, 82.92, 55.98, 53.20, 50.10, 49.40, 41.76, 36.41, 36.16, 35.99, 27.64.

【０８８７】

（実施例１８６）

Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を方法１１に記載の手順を用いて実施例１８５の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０８８８】

【化２０４】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.22 (m, 1H), 6.03 (m, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.58 (m, 2H), 5.38 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.66 (m, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.35 (m, 3H), 1.32 (s, 3H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 173.97, 167.89, 156.94, 153.53, 152.07, 150.00, 137.48, 135.17, 131.63, 126.54, 126.43, 123.20, 120.21, 119.96, 118.84, 118.57, 57.25, 54.82, 51.29, 49.86, 43.29, 37.21, 36.85, 36.67.

【０８８９】

（実施例１８７）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を実施例８２に記載された手順を用いて、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０８９０】

【化２０５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.64 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.08 - 6.97 (m, 3H), 4.76 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.95 - 3.78 (m, 4H), 3.09 (m, 2H), 2.69 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.16 (s, 3H), 1.08 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 169.78, 168.36, 153.53, 150.28, 144.84, 133.53, 132.76, 130.51, 130.03, 128.19, 121.58, 82.69, 73.42, 54.56,53.78, 50.46, 47.05, 46.40, 37.80, 29.06, 27.76, 27.37, 27.04, 23.86, 21.52.

【０８９１】

（実施例１８８）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を方法１１に記載の手順を用いて実施例１８７の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０８９２】

【化２０６】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.77 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 5.35 (brs, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.96 - 3.28 (m, 4H), 3.30 - 3.07 (m, 2H), 2.67 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.08 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 173.09, 169.45, 153.81, 150.28, 145.02, 133.42, 132.61, 130.60, 130.12, 128.13, 121.86, 73.28, 54.51, 53.31, 50.48, 47.08, 46.47, 36.97, 28.97, 27.35, 27.03, 23.70, 21.52.

【０８９３】

（実施例１８９）

Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンエチルエステルの合成

標題化合物を実施例１１７の調製で記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０８９４】

【化２０７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.89 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.00 (m, 3H), 4.87 (m, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.18 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.81 (s, 1H), 3.11 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.16 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.98, 168.34, 154.91, 150.71, 139.62, 132.88, 130.28, 121.85, 117.71, 73.77, 61.66, 54.80, 53.16, 50.53, 39.64, 37.63, 36.60, 36.36, 28.98, 24.00, 13.92.

【０８９５】

（実施例１９０）

Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例１９１の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０８９６】

【化２０８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.09 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 5.58 (brs, 1H), 4.83 (m, 1h), 4.56 (m, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 173.04, 168.29, 155.16, 153.39, 150.60, 147.96, 136.43, 133.91, 133.06, 130.66, 130.50, 124.65, 122.14, 121.91, 73.43, 54.58, 53.21, 50.38, 37.18, 36.64, 36.38, 29.25, 23.64.

【０８９７】

（実施例１９１）

Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を実施例５６の調製で記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。物理データは以下の通りであった。

【０８９８】

【化２０９】

MS: $[M+H]^+$ 593

解析理論値 $C_{27}H_{36}N_4O_7S_2 \cdot 0.5\ H_20$: C, 53.88; H, 6.07; N, 9.27.

実測値：C, 53.98; H, 6.07; N, 9.27.

【０８９９】

（実施例１９２）

Ｎ－（ピリジン－２－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

２－ピリジンスルホニルクロリド（Ｃｏｒｅｙら、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９８９、５４、３８９－３９３参照）を代わりに用い、実施例５６の調製方法に従って、標題化合物を得た。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９００】

【化２１０】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.59 (d, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 5.05 - 4.99 (m, 1H), 4.85 - 4.78 (m, 1H), 4.60 - 4.57 (m, 1H), 3.44 -3.35 (m, 2H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.06 - 3.01 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 1.88 - 1.71 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.22 - 1.19 (m, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.90, 170.30, 156.20, 154.80, 150.50, 150.00, 138.00, 133.10, 130.10, 127.00, 123.40, 121.60, 69.20, 62.80, 53.30, 49.60, 37.20, 36.40, 36.20, 29.80, 24.30, 21.42, 21.40.

【０９０１】

（実施例１９３）

Ｎ－（ピリジン－２－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を方法７に記載の手順を用いて実施例１９２の生成物から調製した。ＮＭＲ

データは以下の通りであった。

【０９０２】

【化２１１】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.67 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 4.72 - 4.69 (m, 1H), 4.58 - 4.54 (m, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 3.28 - 3.24 (m, 1H), 3.13 - 3.05 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 1.94 - 1.89 (m, 2H), 1.70 - 1.63 (m, 2H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 174.5, 174.4, 174.2, 157.7, 156.9, 151.9, 139.9, 135.6, 131.6, 128.8, 124.7, 122.9, 64.1, 54.8, 54.7, 50.9, 37.5, 36.8, 36.7, 31.9, 25.6.

【０９０３】

（実施例１９４）

Ｎ－（ピリジン－２－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を、実施例１９２の調製に記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９０４】

【化２１２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.64 - 8.62 (m, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 3H), 7.01 (d, 2H), 5.01 - 4.97 (m, 1H), 4.88 - 4.85 (m, 2H), 4.80 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.11 - 3.07 (m, 5H), 2.98 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.26 - 1.18 (m, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.3, 168.4, 155.5, 154.9, 150.7, 150.4, 138.2, 133.0, 130.4, 127.5, 123.5, 121.8, 73.5, 69.5, 54.7, 53.3, 51.0, 37.6, 36.6, 36.4, 29.3, 23.9, 21.52, 21.50.

【０９０５】

（実施例１９５）

Ｎ－（ピリジン－２－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を方法７に記載の手順を用いて実施例１９４の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９０６】

【化２１３】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.70 - 8.69 (m, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 4.77 - 4.67 (m, 3H), 4.30 (s, 1H), 3.23 - 3.06 (m, 5H), 2.97 (s, 3H), 1.27 - 1.18 (m, 6H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 174.1, 171.2, 157.0, 151.9, 151.6, 139.9, 135.7, 131.8, 131.7, 129.0, 124.6, 122.9, 74.3, 61.6, 55.7, 54.9, 51.9, 37.6, 36.8, 36.7, 30.1, 24.9.

【０９０７】

（実施例１９６）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－

４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を、実施例４９の調製で記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９０８】

【化２１４】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.67 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.35, 167.55, 155.00, 150.61, 144.20, 136.80, 132.51, 130.24, 130.14, 127.20, 121.82, 69.48, 55.14, 53.55, 43.26, 36.43, 36.16, 25.21, 24.56, 21.48, 21.31.

【０９０９】

（実施例１９７）

Ｎ－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を、実施例２の調製で記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９１０】

【化２１５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.68 (d, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.36 (dt, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 5.05 (sept, 1H), 4.85 (q, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.23 (d, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.12 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.3, 168.1, 162.6, 154.9,150.7, 137.9, 132.8, 131.3, 130.4, 123.9, 121.8, 121.0, 115.4, 73.5, 69.6, 54.5, 53.2, 50.5, 37.6, 36.6, 36.3, 29.0, 23.7, 21.6, 21.5.

【０９１１】

（実施例１９８）

Ｎ－（２－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を、実施例２の調製で記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９１２】

【化２１６】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.03 (Sept, 1H), 4.83 (q, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.16 - 3.03 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.24 (d, 3H), 1.22 (d, 3H), 1.19 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.3, 168.1, 159.2, 154.9, 150.7, 136.0, 132.9, 132.0, 130.3, 124.6, 121.8, 117.6, 73.3, 69.6, 54.8, 53.2, 50.3, 37.6, 36.6, 36.3, 29.1, 23.9, 21.6, 21.5.

【０９１３】

（実施例１９９）

Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を、実施例２の調製で記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９１４】

【化２１７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 5.05 (Sept, 1H), 4.88 - 4.82 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.23 (d, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.4, 167.9, 154.9, 150.7, 133.1, 132.7, 130.4, 124.4, 121.8, 118.5, 118.0, 73.6, 69.7, 54.6, 53.1, 50.5, 37.6, 36.6, 36.3, 29.2, 23.7, 21.6, 21.5.

【０９１５】

（実施例２００）

Ｎ－（３，５－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を、実施例２の調製で記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９１６】

【化２１８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 5.05 (Sept, 1H), 4.88 - 4.82 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.23 (d, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.4, 167.9, 154.9, 150.7, 133.1, 132.7, 130.4, 124.4, 121.8, 118.5, 118.0, 73.6, 69.7, 54.6, 53.1, 50.5, 37.6, 36.6, 36.3, 29.2, 23.7, 21.6, 21.5.

【０９１７】

（実施例２０１）

Ｎ－（２，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を、実施例２の調製で記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９１８】

【化２１９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 5.03 (Sept, 1H), 4.82 (q, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.16 - 3.03 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.23 (d, 3H), 1.21 (d, 3H), 1.20 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.3, 167.9, 154.9, 150.7, 133.7, 132.8, 130.3, 121.8, 112.1, 106.1, 73.4, 69.6, 54.9, 53.2, 50.4, 37.6, 36.6, 36.3, 29.1, 23.9, 21.6, 21.5.

【０９１９】

（実施例２０２）

Ｎ－（４－クロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を、実施例２の調製で記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９２０】

【化２２０】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.82 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.05 (Sept, 1H), 4.89 - 4.82 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.23 (d, 3H), 1.16 (s, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.3, 168.1, 154.9, 150.7, 140.4, 134.5, 132.8, 130.4, 129.7, 129.5, 121.8, 73.5, 69.6, 54.6, 53.1, 50.5, 37.6, 36.6, 36.3, 29.1, 23.8, 21.6, 21.0.

【０９２１】
（実施例２０３）
Ｎ－（３－クロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
標題化合物を、実施例２の調製で記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０９２２】
【化２２１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.88 (t, 1H), 7.78 - 7.75 (m, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 5.05 (sept, 1H), 4.89 - 4.82 (m, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.18 - 3.03 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.23 (d, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.3, 168.0, 154.9, 150.7, 137.7, 135.7, 133.9, 132.8, 130.7, 130.3, 127.9, 126.2, 121.8, 73.6, 69.96, 54.5, 53.2, 50.5, 37.6, 36.6, 36.3, 29.1, 23.7, 21.6, 21.5.

【０９２３】
（実施例２０４）
Ｎ－（２－クロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
標題化合物を、実施例２の調製で記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０９２４】
【化２２２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.08 (dd, 1H), 7.54 - 7.52 (m, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 5.00 (sept, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.75 - 4.68 (m, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.06 (d, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.23 (d, 3H), 1.19 (d, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.3, 168.1, 154.9, 150.7, 135.6, 134.4, 132.8, 132.7, 132.4, 130.3,127.3, 121.8, 73.3, 69.5, 54.7, 53.3, 50.4, 37.6, 36.6, 36.3, 29.6, 23.7, 21.6, 21.5.

【０９２５】
（実施例２０５）
Ｎ－（３，４－ジクロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
標題化合物を、実施例２の調製で記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０９２６】

【化２２３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.97 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 5.05 (sept, 1H), 4.89 - 4.82 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.26 (d, 3H), 1.22 (d, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.3, 167.9, 154.9, 150.7, 138.7, 136.1, 134.2, 132.7, 131.4, 130.3, 129.8, 127.1, 121.8, 73.6, 69.7, 54.6, 53.1, 50.5, 37.5, 36.6, 36.3, 29.2, 23.7, 21.6, 21.5.

【０９２７】

（実施例２０６）

Ｎ－（３，５－ジクロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を、実施例２の調製で記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９２８】

【化２２４】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.76 (d, 2H), 7.62 (t, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 5.05 (sept, 1H), 4.89 - 4.82 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.23 (d, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.3, 167.8, 154.9, 150.7, 139.1, 136.5, 133.7, 132.7, 130.3, 126.2, 121.8, 73.7, 69.7, 54.6, 53.1, 50.5, 37.5, 36.6, 36.3, 29.2, 23.7, 21.6, 21.5.

【０９２９】

（実施例２０７）

Ｎ－（３－クロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を、実施例９２に記載された手順を用いて、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９３０】

【化２２５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.85 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.37 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.96 (m, 7H), 1.49 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.0, 164.5, 154.9, 150.6, 140.0, 136.1, 134.2, 132.5, 131.3, 130.2, 127.4, 125.5, 122.2, 82.8, 56.0, 53.3, 49.9, 49.2, 41.7, 36.5, 36.3, 36.0, 27.8.

【０９３１】
（実施例２０８）
Ｎ－（３，４－ジクロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
標題化合物を、実施例９２に記載された手順を用いて、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０９３２】
【化２２６】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.91 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 6.33 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.49 (m, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.0, 164.3, 154.8, 150.6, 138.8, 137.9, 134.3, 132.4 132.0, 130.3, 129.2, 126.4, 122.1, 83.0, 55.5, 53.1, 50.2, 49.5, 41.8, 36.5, 36.2, 36.0, 27.7.

【０９３３】
（実施例２０９）
Ｎ－（４－メトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
標題化合物を、実施例２の調製で記載した手順に従って、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０９３４】
【化２２７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.81 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.06 - 6.99 (m, 5H), 5.04 (sept, 1H), 4.89 - 4.82 (m, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.39 (d), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.22 (d, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.3, 168.5, 163.8, 154.9, 150.7, 132.9, 130.4, 130.3, 127.4, 121.7, 114.5, 73.5, 69.5, 55.6, 54.6, 53.2, 50.5, 37.7, 36.6, 36.3, 29.1, 23.9, 21.6, 21.5.

【０９３５】
（実施例２１０）
Ｎ－（３－メトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
標題化合物を、実施例２の調製で記載した手順に従って、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０９３６】

【化２２８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.47 - 7.45 (m, 2H), 7.37 - 7.36 (m, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 3H), 5.04 (sept, 1H), 4.88 - 4.82 (m, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.23 (d, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.08 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.3, 168.3, 160.2, 154.9, 150.7, 136.9, 132.9, 130.5, 130.4, 121.7, 120.2, 120.0, 112.6, 73.4, 69.6, 55.7, 54.5, 53.2, 50.4, 37.7, 36.6, 36.3, 29.1, 23.7, 21.6, 21.5.

【０９３７】

（実施例２１１）

Ｎ－（２－メトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を、実施例２の調製で記載した手順に従って、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９３８】

【化２２９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.92 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.07 - 7.00 (m, 4H), 6.96 (d, 1H), 5.01 (sept, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.14 - 3.03 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.22 (d, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (d, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.3, 168.7, 157.7, 154.9, 150.6, 135.4, 133.0, 132.5, 130.3, 125.2, 121.7, 120.5, 112.6, 73.3, 69.5, 56.0, 54.8,53.3, 50.4, 37.7, 36.6, 36.3, 29.2, 24.1, 21.6, 21.5.

【０９３９】

（実施例２１２）

Ｎ－（３，４－ジメトキシベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を、実施例２の調製で記載した手順に従って、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９４０】

【化２３０】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.50 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.05 - 7.01 (m, 3H), 6.97 (d, 1H), 5.04 (sept, 1H), 4.89 - 4.82 (m, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.22 (d, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.3, 168.5, 154.9, 153.5, 150.7, 149.4, 132.9, 130.4, 127.6, 122.3, 121.7, 110.6, 110.3, 73.5, 69.6, 56.3, 56.1, 54.6, 53.2, 50.5, 37.7, 36.6, 36.3, 29.2, 23.8, 21.6, 21.5.

【０９４１】

（実施例２１３）

Ｎ－（２，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を、実施例４９の調製で記載した手順に従って、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９４２】

【化２３１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.89 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.97 (m, 4H), 6.77 (d, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.09 (m, 5H), 2.93 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.0, 168.0, 167.7, 137.1, 164.4, 164.3, 161.1, 160.9, 157.7, 157.5, 154.8, 150.5, 132.7, 132.6, 132.4, 130.4, 124.0, 123.8, 121.7, 112.2, 111.9, 106.5, 106.1, 105.8, 82.6, 55.4, 53.9, 43.5, 36.4, 36.2,27.7, 26.8, 25.5.

【０９４３】

（実施例２１４）

Ｎ－（３，４－クロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を方法１１に記載の手順を用いて実施例２０８の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９４４】

【化２３２】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.04 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 5.22 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.30 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.02 (m, 3H), 2.97 (s, 3H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 174.0, 168.0, 156.9, 152.1, 140.7, 139.3, 135.2, 133.2, 131.6, 130.7, 128.3, 123.2, 57.2, 54.9, 54.6, 51.7, 51.4, 43.3, 37.3, 36.9, 36.7.

【０９４５】

（実施例２１５）

Ｎ－（３－クロロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３

－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を方法１１に記載の手順を用いて実施例２０７の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９４６】

【化２３３】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.94 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 5.23 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.26 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 2.95 (m, 5H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 168.0, 152.1, 142.5, 136.8, 135.0, 132.7, 131.6, 128.6, 127.1, 123.3, 57.2, 54.9, 51.4, 51.2, 43.2, 37.2, 36.8, 36.7.

【０９４７】

（実施例２１６）

Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１，１－ジオキソチアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を、実施例９２に記載された手順を用いて、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９４８】

【化２３４】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.93 (d), 7.90 (m), 7.29 (s), 7.27 (d), 7.04 (d), 4.60 (m), 4.46 (d), 3.90 - 3.40 (m), 3.10 (s), 2.98 (s), 1.43 (s).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 171.5, 166.5, 156.9, 151.9, 135.2, 131.3, 129.9, 127.9, 127.8,123.1, 117.8, 117.5, 101.4, 83.7, 57.9, 56.0, 42.9, 37.3, 36.9, 36.7, 28.1.

【０９４９】

（実施例２１７）

Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を、実施例４９および１１７の調製で記載された手順に従って調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９５０】

【化２３５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.77 (s), 7.63 (s), 7.08 (d), 6.93 (d), 6.76 (d), 6.71 (d), 5.50 (d), 5.22 (s), 4.82 (t), 4.61 (q), 3.83 (s), 3.25 (dt), 3.04 (m), 2.90 (s), 2.05 (dd), 1.34 (s).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 169.3, 166.8, 154.7, 150.4, 138.4, 132.4, 132.2, 130.2, 121.4, 118.3, 105.4, 82.5, 55.2, 53.6, 53.3, 39.5, 38.3, 36.6, 36.3, 36.1, 27.6, 23.5.

【０９５１】

（実施例２１８）

Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボ

ニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を実施例４９の調製で記載された手順に従って、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９５２】

【化２３６】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.88 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 5.63 (dd, 1H), 5.07 (t, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.22 - 3.00 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.07 (dd, 1H), 1.44 (s, 9H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 171.3, 169.3, 156.9, 152.0, 135.0, 131.6, 126.5, 122.9, 120.2, 119.9, 119.4, 118.7, 118.4, 106.4, 83.6, 56.5, 55.6, 37.1, 36.8, 36.6, 28.1, 25.2.

【０９５３】

（実施例２１９）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チオプロリル－Ｌ－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を実施例８２に記載された手順を用いて、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９５４】

【化２３７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.09 (s, 1H), 8.88 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 4H), 3.11 (m, 2H), 2.69 (m, 4H), 1.29 - 1.16 (m, 12H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.3, 167.8, 154.3, 153.5, 150.4, 148.7, 135.8, 133.1, 132.9, 130.4, 124.0, 121.8, 73.7, 69.7, 54.7, 53.2, 50.5, 47.1, 46.4, 37.6, 29.1, 27.4, 27.0, 23.8, 21.6, 21.5.

【０９５５】

（実施例２２０）

Ｎ－（３，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（チアモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を方法１１に記載の手順を用いて実施例２１８の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９５６】

【化２３８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.89 (s, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.64 (d, 1H), 5.50 (d, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.88 - 4.79 (m, 1H), 3.17 - 3.02 (m, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 1.75 (dd, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 173.6, 167.7, 155.5, 152.0, 151.8, 150.1, 148.4, 132.8, 130.4, 124.6, 121.5, 118.7, 118.5, 117.5, 117.3, 117.1, 106.9, 54.9, 53.0, 36.4, 36.2, 36.0, 23.4.

【０９５７】

（実施例２２１）

Ｎ－（２，５－ジクロロチオフェン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を実施例２の調製で記載された手順に従って、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９５８】

【化２３９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.18 (d, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 5.03 - 4.99 (m, 1H), 4.84 - 4.81 (m, 1H), 4.65 - 4.56 (m, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 5H), 2.98 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.3, 167.7, 154.9, 150.7, 132.9, 132.8, 131.9, 130.3, 128.0, 127.0, 121.8, 73.4, 69.6, 54.8, 53.2, 50.5, 37.5, 36.6, 36.3, 29.1, 23.8, 21.6, 21.5.

【０９５９】

（実施例２２２）

Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を実施例８２に記載された手順を用いて、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９６０】

【化２４０】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.89 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.01 (m, 3H), 5.03 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (m, 4H), 3.80 (s, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.68 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (m, 6H), 1.16 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.4, 168.3, 153.5, 150.4, 139.3, 133.3, 132.9, 130.4, 121.7, 117.6, 73.8, 69.7, 54.8, 53.2, 50.5, 47.1, 46.4 39.6, 37.6, 29.0, 27.4, 27.1, 24.0, 21.6, 21.5.

【０９６１】

（実施例２２３）

Ｎ－（８－キノリンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を実施例２の調製で記載された手順に従って、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９６２】

【化２４１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.01 - 8.99 (m, 1H), 8.56 - 8.53 (m, 1H), 8.27 - 8.23 (m, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 5.27 - 5.23 (m, 1H), 5.07 - 4.98 (m, 1H), 4.84 - 4.76 (m, 1H), 3.34 - 3.20 (m, 3H), 3.06 - 2.98 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 1.64 - 1.51 (m, 3H), 1.23 (d, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 172.0, 170.5, 154.9, 151.5, 150.6, 143.9, 136.8, 135.6, 134.9, 134.1, 133.3, 130.2, 129.2, 125.6, 122.3, 121.7, 69.3, 62.8, 53.5, 48.7, 37.3, 36.5, 36.3, 29.7, 24.3, 21.6, 21.6.

【０９６３】

（実施例２２４）

Ｎ－（８－キノリンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を方法７に記載の手順を用いて実施例２２３の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９６４】

【化２４２】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 9.03 - 9.01 (m, 1H), 8.49 - 8.42 (m, 2H), 8.23 - 8.20 (m, 1H), 8.09 - 8.07 (m, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 5.30 - 5.27 (m, 1H), 4.73 - 4.69 (m, 1H), 3.38 - 3.21 (m, 3H), 3.09 - 3.02 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.78 - 1.73 (m, 1H), 1.58 - 1.50 (m, 2H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 175.3, 174.2, 164.7, 156.9, 152.9, 145.2, 138.5, 136.9, 135.8, 135.6, 131.6, 130.9, 126.9, 123.8, 122.9, 63.9, 54.7, 50.0, 37.5, 36.8, 36.7, 31.6, 25.5.

【０９６５】

（実施例２２５）

Ｎ－（８－キノリンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を実施例２の調製で記載された手順に従って、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９６６】

【化２４３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.05 - 9.03 (m, 1H), 8.53 - 8.49 (m, 1H), 8.26 - 8.22 (m, 1H), 8.08 - 8.05 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.00 (d, 2H), 5.17 (d, 1H), 4.94 (m, 1H), 7.74 - 4.78 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 8H), 1.20 - 1.16 (m, 12H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.2, 168.9, 154.9, 151.5, 150.6, 144.2, 136.7, 134.4, 134.4, 133.1, 130.3, 129.2, 125.5, 122.3, 121.7, 73.2, 69.3, 54.8, 53.3, 50.6, 37.6, 36.6, 36.3, 29.2, 24.1, 21.5, 21.4.

【０９６７】

（実施例２２６）

Ｎ－（８－キノリンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を方法７に記載の手順を用いて実施例２２５の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９６８】

【化２４４】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 9.06 - 9.04 (m, 1H), 8.45 - 8.39 (m, 2H), 8.23 - 8.14 (m, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 5.12 (d, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.69 - 4.64 (m, 2H), 3.28 - 3.02 (m, 5H), 2.98 (s, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.08 (s, 3H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 174.1, 171.8, 157.1, 152.9, 152.0, 145.5, 138.4, 137.3, 135.8, 135.6, 135.1, 131.8, 130.9, 126.8, 123.8, 122.9, 73.7, 55.9, 54.8, 51.7, 37.6, 36.8, 36.7, 30.2, 25.0.

【０９６９】

（実施例２２７）

Ｎ－（３－スルホンアミド－４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を実施例２の調製で記載された手順に従って、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９７０】

【化２４５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.45 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 5.90 (brs, 2H), 5.06 - 5.02 (m, 1H), 4.79 - 4.72 (m, 1H), 4.14 - 4.10 (m, 1H), 3.42 - 3.39 (m, 1H), 3.25 - 3.14 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.98 - 1.96 (m, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 3H), 1.28 - 1.25 (m, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.8, 170.7, 155.1, 150.6, 141.4, 136.9, 136.1, 132.9, 132.8, 131.9, 130.3, 128.7, 121.9, 69.8, 62.1, 53.3, 49.6, 36.9, 36.6, 36.4, 30.4, 24.3, 21.6, 21.6.

【０９７１】

（実施例２２８）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（１－オキソチオモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
標題化合物を実施例１８２の調製で記載された手順に従って、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０９７２】
【化２４６】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.77 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.01 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.80 (m, 3H), 3.05 (m, 4H), 2.96 (m, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.42 (m, 4H), 1.30 - 1.20 (m, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.6, 170.4, 166.8, 166.7, 154.9, 150.7, 150.6, 145.1, 144.8, 135.8, 135.5, 132.7, 130.6, 130.4, 130.3, 130.0, 127.7, 127.1, 122.4, 121.8, 69.8, 69.4, 55.8, 53.7, 52.9, 50.8, 48.2, 47.9, 42.0, 41.2, 38.4, 36.6, 36.5, 36.3, 31.2, 21.5, 21.5.

【０９７３】
（実施例２２９）
Ｎ－（２，４－ジフルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（１－オキソチオモルホリン－３－カルボニル）－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
標題化合物を実施例１８２の調製で記載された手順に従って、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【０９７４】
【化２４７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.91 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.97 (m, 4H), 4.71 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.11 (m, 4H), 2.85 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.39 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.0, 168.0, 167.9, 166.4, 166.2, 164.6, 164.4, 162.7, 161.4, 161.2, 157.9, 157.8, 154.8, 150.6, 150.4, 132.8, 132.5, 132.4, 130.9, 130.4, 130.1, 123.3, 123.1, 122.2, 121.6, 121.1, 122.6, 122.2, 111.9, 106.6, 106.3, 105.9, 82.8, 82.3, 55.8, 54.1, 53.2, 51.6, 49.2, 48.7, 43.1, 42.3, 38.7, 36.5, 36.2, 31.8, 27.7.

【０９７５】
（実施例２３０）
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２，２－ジメチルプロピルエステルの合成
実施例１６１から得られる生成物（１ｇ、０．７２ｍｍｏｌ）を、ネオペンチルアルコール（５ｍＬ）に溶解した。チタン（ＩＶ）イソプロポキシド（２６０ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）を加え、この混合物を不活性雰囲気下、１００℃で４８時間加熱した。減圧下で過剰のネオペンチルアルコールを除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、$CHCl_3$中１％ＭｅＯＨ）で精製し、標題化合物を白色固体として得た（１．０

２ｇ、９７％）。物理データは以下の通りであった。

【０９７６】

【化２４８】

MS (+) ESI $[M+H]^+$ 610; $[M+NH4]^+$ 627 (100%).

解析理論値 $C_{29}H_{39}N_5O_7S$: C, 53.18; H, 6.45; N, 11.49.

実測値 : C, 53.46; H, 6.38; N, 11.06.

【０９７７】

（実施例２３１）

Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２，２－ジメチルプロピルエステルの合成

実施例１７３から得られる生成物に、実施例２３０の調製で記載したトランスエステル化手順を施した。化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、$CHCl_3$中１％ＭｅＯＨ）で精製し、酢酸エチルより再結晶し、標題化合物を白色固体として得た（７２０ｍｇ、４７％）。物理データは以下の通りであった。

【０９７８】

【化２４９】

解析理論値 $C_{28}H_{38}N_4O_7S_2$: C, 55.43; H, 6.31; N, 9.23.

実測値 : C, 55.37; H, 6.32; N, 9.22.

【０９７９】

（実施例２３２）

Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンシクロプロピルメチルエステルの合成

実施例１６１から得られる生成物に、実施例２３０の調製で記載したトランスエステル化手順を施した。化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、$CHCl_3$中１％ＭｅＯＨ）の後、標題化合物を白色固体として得た（８６０ｍｇ、７０％）。物理データは以下の通りであった。

【０９８０】

【化２５０】

解析理論値 $C_{26}H_{35}N_5O_7S_2$: C, 52.6; H, 5.94; N, 11.8.

実測値 : C, 52.49; H, 5.93; N, 11.62.

【０９８１】

（実施例２３３）

Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンメチルエステルの合成

標題化合物を、実施例１６１の調製で記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。物理データは以下の通りであった。

【０９８２】

【化２５１】

MS (+) ESI $[M+H]^+$ 554; $[M+NH_4]^+$ 571 (100%).

解析理論値 $C_{23}H_{31}N_5O_7S_2 \cdot 0.2$ EtOAc: C, 50.04; H, 5.75; N, 12.26.

実測値 : C, 50.12; H, 5.69; N, 12.19.

【０９８３】
（実施例２３４）
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンエチルエステルの合成
実施例１７３から得られる生成物に、実施例２３０の調製で記載したトランスエステル化手順を施した。化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、$CHCl_3$中２％ＭｅＯＨ）で精製し、酢酸エチルより再結晶し、標題化合物を白色固体として得た（１．２ｇ、６１％）。物理データは以下の通りであった。
【０９８４】
【化２５２】

解析理論値 $C_{25}H_{32}N_4O_7S_2$: C, 53.18; H, 5.71; N, 9.92.

実測値 : C, 53.14; H, 5.72; N, 9.57.

【０９８５】
（実施例２３５）
Ｎ－（ピリジン－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンシクロプロピルメチルエステルの合成
実施例１７３から得られる生成物に、実施例２３０の調製で記載したトランスエステル化手順を施した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、$CHCl_3$中２％ＭｅＯＨ）、およびＥｔＯＡｃ／ヘキサンからの再結晶の後、化合物を白色固体として単離した（１ｇ、６５％）。物理データは以下の通りであった。
【０９８６】
【化２５３】

解析理論値 $C_{27}H_{34}N_4O_4S_2$: C, 54.9; H, 5.8; N, 9.48.

実測値 : C, 54.77; H, 5.65; N, 9.46.

【０９８７】
（実施例２３６）
Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２－メトキシフェニルエステルの合成
実施例１３９（１．７９ｇ、３．３１ｍｍｏｌ）から得られる化合物、２－メトキシ－フェノール（０．４５ｇ、３．６４ｍｍｏｌ）およびＢＯＰ（１．６１ｇ、３．６４ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（２５ｍＬ）溶液に、０℃でトリエチルアミン（０．７ｍＬ、４．９７ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、この反応混合物をゆっくり２５℃に温め、窒素下で２４時間攪拌した。反応系を１００ｍＬの飽和食塩水を加えて冷却し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物を、続けて２Ｎ　ＨＣｌ（３回）、飽和炭酸ナトリウム（３×）および飽和食塩水（２×）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させることで２．１ｇの粗生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィー（溶離液：９６－４　塩化メチレン：ＥｔＯＡｃ）により１．８５ｇの白色固体が得られ、それをヘキサンで粉砕して１．６８ｇ（７９％）の白色結晶を得た。ｍｐ７２～７５℃。物理データは以下の通りであった。
【０９８８】
【化２５４】

解析理論値 $C_{29}H_{35}N_5O_8S_2$: C, 59.94; H, 5.46; N, 10.85.

実測値 : C, 53.45; H, 5.62; N, 10.31.

【０９８９】
（実施例２３７）

Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｎ－ブチルエステルの合成

実施例１３９の化合物（２ｇ）のｎ－ブタノール（５０ｍＬ）溶液を、氷冷しながらＨＣｌガスで飽和した。この混合物を大気温度で３６時間攪拌し、真空で蒸発させてほぼ乾燥させ、次いで５％$NaHCO_3$およびクロロホルムに分配した。有機層を乾燥し、真空で蒸発させて９００ｍｇの標題化合物を得た。

物理データは以下の通りであった。

ＭＳ：［（＋）ＥＳＩ］、$[M+H]^+$ ５９６

【０９９０】

（実施例２３８）

Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｎ－プロピルエステルの合成

Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン（２ｇ）のｎ－プロパノール（５０ｍＬ）溶液を、氷冷しながらＨＣｌガスで飽和した。この混合物を大気温度で３６時間攪拌し、真空で蒸発させてほぼ乾燥させ、次いで５％$NaHCO_3$およびクロロホルムに分配した。有機層を乾燥し、真空で蒸発させて１５００ｍｇの標題化合物を得た。

物理データは以下の通りであった。

ＭＳ：［（＋）ＥＳＩ］、$[M+H]^+$ ５８２

【０９９１】

（実施例２３９）

Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン２，２－ジメチルプロピオニルオキシメチルエステルの合成

ヨウ化カリウム（３２４ｍｇ）を、実施例１３９の化合物（１．０８ｇ）、ピバル酸クロロメチル（２９４ｍｇ）および粉末状K_2CO_3（２２２ｍｇ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶かした混合物に一度に加えた。反応混合物を大気温度で一晩攪拌し、水（１２ｍＬ）および酢酸エチル（６０ｍＬ）に分配した。分離した有機層を氷冷した０．１Ｎチオ硫酸ナトリウム、水および食塩水で洗浄し、次いで$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、真空で蒸発させて７５０ｍｇの標題化合物を得た。

物理データは以下の通りであった。

ＭＳ：［（＋）ＥＳＩ］、$[M+H]^+$ ６５４

【０９９２】

（実施例２４０）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－フェニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を、実施例４に概説された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。白色固体が得られた。ｍｐ．６０～６５℃。

物理データは以下の通りであった。

【０９９３】

【化２５５】

MS (+ESI) 694.3 $[M+NH_4]^+$.

解析理論値 $C_{36}H_{44}N_4O_7S \cdot 0.5C_4H_8O_2$: C, 63,31; H, 6.71; N, 7.77.

実測値 : C, 63.12; H, 6.58; N, 7.69.

【０９９４】

（実施例２４１）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４’－（エトキシカルボニル）ピペリジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

Ｔｏｓ－Ｐｒｏ－Ｔｙｒ－ｔ－ブチルエステルをクロロギ酸４－ニトロフェニルで処理し、さらにイソニペコチン酸エチルを加えることにより（トリエチルアミン、塩化メチレン、０℃に冷却、次いで室温で一晩攪拌）、炭酸塩を調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、９５：５　ＥｔＯＡｃ：Et_3N）により精製し、白色固体を得た（０．７８ｇ、３９％）。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９９５】

【化２５６】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.15 (d, 1H, J = 7.68Hz); 7.70 (d, 2H, J = 8.34Hz); 7.40 (d, 2H, J = 7.90Hz); 7.22 (d, 2H, J = 8.56Hz); 7.00 (d, 2H, J = 8.56Hz); 4.37 (m, 1H), 4.07 (q, 2H, J = 7.14, 14.08Hz); 4.03 (m, 2H); 3.90 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 3.09 (m, 2H); 3.00 (m, 3H); 2.59 (m, 1H); 2.39 (s, 3H); 1.87 (m, 2H); 1.58 (m, 5H); 1.41 (m, 1H); 1.35 (s, 9H); 1.18 (t, 3H, 7.14Hz).

IR (KBr, cm^{-1}): 3410, 2990, 2950, 1725, 1680, 1510, 1430, 1355, 1220, 1200, 1170, 1000, 675, 595.

MS ((+)ESI, m/z (%)) 689 (100$[M+NH_4]^+$); 691 (37$[M+NH_4]^+$).

解析理論値 $C_{34}H_{45}N_3O_9S$: C, 60.79; H, 6.75; N, 6.25.

実測値：C, 60.59; H, 6.67; N, 6.22.

【０９９６】

（実施例２４２）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－（４’－（２’－アミノエチル）モルホリノ）カルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例１５２の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９９７】

【化２５７】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12.75 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.68 (d, 2H); 7.60 (t, 1H); 7.39 (d, 2H); 7.21 (d, 2H); 6.97 (d, 2H); 4.46 (m, 1H); 4.08 (m, 1H); 3.56 (m, 4H); 3.26 (m, 3H); 3.09 (m, 2H); 2.94 (m, 1H); 2.49 (s, 6H); 2.48 (s, 3H); 1.5 (m, 3H); 1.38 (m, 1H).

IR (KBr, cm^{-1}) 3400, 2975, 1725, 1650, 1500, 1350, 1150, 650, 575, 550.

MS ((-)ESI, m/z (%)) 587 (100$[M-H]^+$).

解析理論値 $C_{28}H_{36}N_4O_8S.HCOOH.0.5H_2O$: C, 54.11; H, 6.11; N, 8.70.

実測値：C, 53.96; H, 6.02; N, 8.68.

【０９９８】

（実施例２４３）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－［４－（カルボキシ）ピペリジン－１－イルカルボニルオキシ］フェニルアラニンの合成

標題化合物を、方法６および１１に記載された手順を用いて実施例２４１の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【０９９９】

【化２５８】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12.50 (bs, 2H); 8.08 (d, 1H, J = 7.90Hz); 7.69 (d, 2H, J = 8.34Hz); 7.39 (d, 2H, J = 7.90Hz); 7.22 (D, 2H, J = 8.56 Hz); 6.99 (d, 2H, J = 8.56 Hz); 4.46 (m, 1H); 4.09 (m, 1H); 4.00 (m, 1H); 3.90 (m, 1H); 3.30 (m, 1H); 3.09 (m, 3H); 2.95 (m, 2H); 2.49 (m, 1H); 2.38 (s, 3H); 1.86 (m, 2H); 1.36-1.61 (m, 6H).

IR (KBr, cm^{-1}) 3400, 2960, 1720, 1535, 1430, 1350, 1200, 1160, 670, 590, 550.

MS ((+)ESI, m/z (%)) 605 (100[M+NH_4]$^+$).

解析理論値 $C_{28}H_{33}N_3O_9S$ H_2O: C, 55.53; H, 5.65; N, 6.94.

実測値：C, 55.23; H, 5.82; N, 6.59.

【１０００】

（実施例２４４）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ビス－（２－ヒドロキシエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

Ｔｏｓ－Ｐｒｏ－Ｔｙｒ－ｉＰｒエステルをクロロギ酸４－ニトロフェニルで処理し、さらにジエタノールアミンを加えることにより（トリエチルアミン、塩化メチレン、０℃に冷却、室温で一晩攪拌）、炭酸塩を調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、９８：２　ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ）により精製し、白色泡状物質を得た（０．１８０ｇ、２８％）。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【１００１】

【化２５９】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.26 (d, 1H, J = 7.90Hz); 7.69 (d, 2H, J = 8.12Hz); 7.40 (d, 2H, J = 8.12Hz); 7.23 (D, 2H, J = 8.56 Hz); 6.99 (d, 2H, J = 8.56Hz); 4.87 (m, 1H); 4.83 (t, 1H, J = 5.49Hz); 4.76 (t, 1H, J = 5.49Hz); 4.42 (m, 1H); 4.08 (m, 1H); 3.58 (m, 2H); 3.51 (m, 2H); 3.44 (m, 2H); 3.34 (m, 3H); 2.99 - 3.09 (m, 3H); 2.39 (s, 3H); 1.59 (m, 3H); 1.41 (m, 1H); 1.16 (d, 3H, J = 6.15Hz); 1.12 (d, 3H, J = 6.15Hz).

IR (KBr, cm^{-1}) 3420, 2940, 1725, 1535, 1670, 1520, 1460, 1410, 1350, 1220, 1160, 1110, 670, 600, 550.

MS ((+)ESI, m/z (%)) 606 (15[M+H]$^+$); 623 (100[M+NH_2]$^+$).

解析理論値 $C_{29}H_{39}N_3O_9S$ H_2O: C, 56.66; H, 6.56; N, 6.84.

実測値：C, 56.66; H, 6.41; N, 6.72.

【１００２】

（実施例２４５）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－［３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イルカルボニルオキシ］フェニルアラニンイソプロピルエステルの

合成
Ｔｏｓ－Ｐｒｏ－Ｔｙｒ－ｉＰｒエステルをクロロギ酸４－ニトロフェニルで処理し、さらに３－ピペリジンメタノールを加えることにより（トリエチルアミン、塩化メチレン、０℃に冷却、室温で一晩攪拌）、炭酸塩を調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、３：２　ＥｔＯＡｃ：Ｈｅｘ）により精製し、白色泡状物質を得た（０．５１９ｇ、６７％）。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【１００３】

【化２６０】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.26 (d, 1H, J = 7.90Hz); 7.69 (d, 2H, J = 8.12Hz); 7.40 (d, 2H, J = 8.12Hz); 7.22 (d, 2H, J = 8.56Hz); 6.98 (d, 2H, J = 8.34Hz); 4.85 (M, 1H); 4.57 (bs, 1H); 4.42 (m, 1H); 3.99 - 4.09 (m, 3H); 3.85 (m, 1H); 3.31 (m, 1H); 3.22 (m, 1H); 2.91 - 3.10 (m, 4H); 2.80 (m, 1H); 2.55 (m, 1H); 2.39 (s, 3H); 1.51 - 1.72 (m, 6H); 1.42 (m, 2H); 1.16 (d, 3H, J = 6.15Hz); 1.11 (d, 3H), J = 6.15Hz).

IR (KBr, cm^{-1}) 3400, 2990, 2940, 2880, 1725, 1520, 1430, 1350, 1220, 1165, 1100, 660, 600, 550.

MS ((-)ESI, m/z (%)) 614 (30[M-H]).

解析理論値 $C_{31}H_{41}N_3O_8S$: C, 60.47; H, 6.71; N, 6.82.

実測値 : C, 59.83; H, 6.61; N, 6.59.

【１００４】

（実施例２４６）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－トリフルオロメタンスルホニルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を実施例１２８で概説される手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。物理データは以下の通りであった。

【１００５】

【化２６１】

MS (+ESI):733 $[M+H]^+$.

解析理論値 $C_{31}H_{39}F_3N_4O_9S_2 \cdot 0.10\ C_4H_8O_2$: C,50.20; H, 5.40; N, 7.55.

実測値 : C, 50.25; H, 5.46; N, 7.07.

【１００６】

（実施例２４７）

Ｎ－（４－（Ｎ－フェニルウレア）ベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

実施例１０７（２５０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、イソシアン酸フェニル（６２ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（７６μＬ、０．５６ｍｍｏｌ）の混合物を加熱してアルゴン化で還流した。還流を一晩続けた。溶媒を減圧下で除去して、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ　１：１、次いでＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を黄色がかった白色泡状物質として得た（１６０ｍｇ、４６％）。ｍｐ１１２～１１５℃。物理データは以下の通りであった。

ＭＳ（＋ＥＳＩ）［Ｍ＋ＮＨ$_4$］$^+$　６９７（１００％）

【１００７】
（実施例２４８）
Ｎ－（２－トリフルオロアセチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
標題化合物を実施例２の調製で記載される手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【１００８】
【化２６２】
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.70 - 7.66 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 2H), 7.01 (d, 2H), 5.09 - 4.95 (m, 1H), 4.89 - 4.75 (m, 2H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 2H), 3.35 - 3.20 (m, 2H), 3.13 - 2.97 (m, 9H), 2.05 - 2.01 (m, 1H), 1.63 (1.50 (m, 3H), 1.20 (d, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.7, 170.6, 170.5, 156.3, 155.8, 154.9, 150.6, 140.1, 139.2, 135.1, 135.1, 13.2, 133.0, 133.0, 132.9, 130.2, 130.1, 129.9, 126.9, 126.4, 126.3, 125.8, 121.7, 118.3, 114.5, 69.6, 62.1, 62.0, 53.2, 49.6, 46.6, 46.5, 45.1, 42.7, 40.9, 37.1, 36.6, 36.3, 30.1, 30.0, 29.2, 27.8, 24.2, 24.2, 21.6, 21.6.

【１００９】
（実施例２４９）
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
Ｎ－メチルピラゾール－３－スルホニルクロリド（欧州特許出願０９５９２５号参照）に置き換えて、実施例５６の調製方法に従って標題化合物を得た。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【１０１０】
【化２６３】
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.45 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.71 (d, 1H), 5.03 - 4.98 (m, 1H), 4.87 - 4.84 (m, 1H), 4.60 - 4.59 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.12 - 3.01 (m, 5H), 2.98 (s, 3H), 1.22 - 1.15 (m, 12H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.3 , 168.3, 154.9, 150.7, 146.7, 133.0, 131.9,130.3, 121.7, 108.9, 73.5, 69.5, 54.7, 53.3, 50.7, 39.9, 37.7, 36.6, 36.3, 28.8, 24.1, 21.5, 21.5.

【１０１１】
（実施例２５０）
Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成
標題化合物を、方法７に記載された手順を用いて実施例２４９の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【１０１２】

【化２６４】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.25 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 4.74 - 4.71 (m, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.24 - 3.07 (m, 5H), 2.97 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.13 (s, 3H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 174.1, 171.4, 157.0, 151.9, 148.2, 135.7, 134.2, 131.8, 122.9, 109.6, 74.4, 55.6, 55.0, 51.5, 40.0, 37.6, 36.8, 36.7, 29.6, 24.8.

【１０１３】

（実施例２５１）

Ｎ－（ピリジン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を実施例５６の調製に概説される手順に従い、４－ピリジンスルホニルクロリドＮ－オキシドを３－ピリジンスルホニルクロリドの代わりに用いて調製した（Ｍａｒｓａｉｓおよび共同研究者、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９８７、５２、１１３３－１１３６参照）。Ｎ－オキシドの脱酸素化をＡｏｙａｇｉおよび共同研究者、Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ　１９９７、８９１の手順を用いて達成した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【１０１４】

【化２６５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.89 - 8.87 (m, 2H), 7.72 - 7.70 (m, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 5.05 - 5.01 (m, 1H), 4.85 - 4.82 (m, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.11 - 3.02 (m, 5H), 2.99 (s, 3H), 1.28 - 1.16 (m, 12H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.3, 167.7, 154.9, 151.5, 150.7, 144.2, 132.7, 130.3, 121.8, 120.9, 73.6, 69.7, 54.6, 53.1, 50.4, 37.5, 36.6, 36.3, 29.1, 23.6, 21.6, 21.5.

【１０１５】

（実施例２５２）

Ｎ－（ピリジン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を方法７に記載の手順を用いて実施例２５１の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【１０１６】

【化２６６】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.78 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 4.69 - 4.61 (m, 3H), 4.16 (s, 1H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 3.13 - 3.05 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 1.25 (s, 6H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 174.1, 170.5, 157.0, 152.2, 152.0, 147.2, 135.8, 131.8, 123.1, 122.7, 73.9, 55.6, 54.9, 54.4, 37.5, 36.8, 36.7, 30.1, 24.8.

【１０１７】

（実施例２５３）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

出発に用いる酸（５００ｍｇ）、（２Ｓ）－２－アミノ－３－｛４－［（２－ジメチル

アミノエチル）－メチルカルバモイルオキシ］フェニル｝プロピオン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（７３０ｍｇ）、ＨＯＢｔ（２３５ｍｇ）および４－メチルモルホリン（０．８７ｍＬ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液を、氷浴中０℃で攪拌した。１－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（３６０ｍｇ）を溶液に加えた。氷浴を１０分後に取り除いた。反応系を室温で３時間攪拌した。酢酸エチル（２０ｍｇ）を加えた。溶液を飽和$NaHCO_3$溶液（３０ｍＬ）で２回洗浄し、次いで食塩水で洗浄した。溶液を$MgSO_4$で乾燥した。溶媒を真空で蒸発させ、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにかけ、３８５ｍｇの標題化合物を得た。物理データは以下の通りであった。

ＭＳ：［（＋）ＥＳＩ］、$[M+H]^+$６６３

【１０１８】

（実施例２５４）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を、実施例２５３の調製に記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。物理データは以下の通りであった。

ＭＳ：［（＋）ＥＳＩ］、$[M+H]^+$６１７

【１０１９】

（実施例２５５）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロピル－Ｌ－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を方法１１に記載の手順を用いて実施例２５３の生成物から調製した。物理データは以下の通りであった。

ＭＳ：［（＋）ＥＳＩ］、$[M+H]^+$６０７

【１０２０】

（実施例２５６）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を方法１１に記載の手順を用いて実施例２５４の生成物から調製した。

物理データは以下の通りであった。

ＭＳ：［（＋）ＥＳＩ］、$[M+H]^+$５６１

【１０２１】

（実施例２５７）

Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

標題化合物を、実施例４の調製で記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ｍｐ：６４～６７℃　物理データは以下の通りであった。

【１０２２】

【化２６７】

MS: $[M+H]^+$ 699.

解析理論値 $C_{31}H_{40}ClFN_4O_7S_2 \cdot H_20$: C, 51.90; H, 5.9; N, 7.8.

実測値 : C, 51.53; H, 5.50; N, 7.62.

【１０２３】

（実施例２５９）

Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－

Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成
標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例２５８の生成物から調製した。物理データは以下の通りであった。
【１０２４】
【化２６８】
MS: [M+1] 603.

解析理論値 $C_{24}H_{27}FN_3O_7S_2$: C, 49.02; H, 4.63; N, 7.15.

実測値 : C, 49.25; H, 4.89; N, 6.73.

【１０２５】
（実施例２６０）
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
標題化合物を実施例８２の調製で記載される手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ｍｐ．１１１～１１４℃。物理データは以下の通りであった。
【１０２６】
【化２６９】
MS: +ESI [M+NH4]+ 719.

解析理論値 $C_{30}H_{37}ClFN_3O_7S$: C, 50.02; H, 5.46; N, 5.8.

実測値 : C, 50.23; H, 5.10; N, 5.50.

【１０２７】
（実施例２６１）
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
標題化合物を実施例８２の調製で記載される手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ｍｐ．７７～８１℃。物理データは以下の通りであった。
【１０２８】
【化２７０】
MS: $[M+NH_4]^+$ 705.

解析理論値 $C_{29}H_{35}ClFN_3O_7S_3$: C, 50.61; H, 5.13; N, 6.1.

実測値 : C, 50.33; H, 5.07; N, 5.94.

【１０２９】
（実施例２６２）
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
標題化合物を実施例２の調製で記載される手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ｍｐ．６５～６９℃。物理データは以下の通りであった。
【１０３０】

【化２７１】

MS: $[M+NH_4]^+$ 647.

解析理論値 $C_{27}H_{33}ClFN_3O_7S_2$: C, 51.46; H, 5.28; N, 6.4.

実測値 : C, 51.29; H, 5.19; N, 6.50.

【１０３１】

（実施例２６３）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を、実施例２の調製に記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ｍｐ．６８～７２℃。物理データは以下の通りであった。

【１０３２】

【化２７２】

MS: $[M+H]^+$ 626.

解析理論値 $C_{28}H_{36}ClN_3O_7S_2$: C, 53.77; H, 5.80; N, 6.71.

実測値 : C, 53.26; H, 5.8; N, 6.63.

【１０３３】

（実施例２６４）

Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を、実施例４の調製に記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。物理データは以下の通りであった。

【１０３４】

【化２７３】

MS: $[M+H]^+$ 685.

解析理論値 $C_{30}H_{38}ClN_4O_7$: C, 52.59; H, 5.59; N, 8.18.

実測値 : C, 52.09; H, 5.48; N, 7.77.

【１０３５】

（実施例２６５）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を、実施例２の調製に記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。物理データは以下の通りであった。

【１０３６】

【化２７４】

MS: $[M+H]^+$ 580.

解析理論値 $C_{27}H_{34}ClN_3O_7S \cdot 0.5\ H_20$: C, 55.04; H, 6.00; N, 7.13.

実測値 : C, 55.06; H, 5.71; N, 6.93.

【１０３７】

（実施例２６６）

Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－

Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２’－ピリジル）－ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
標題化合物を、実施例４の調製に記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。物理データは以下の通りであった。
【１０３８】
【化２７５】
MS: $[M+H]^+$ 748.

解析理論値 $C_{34}H_{39}ClFN_5O_7S_2$: C, 54.57; H, 5.25; N, 9.3.

実測値 : C, 54.26; H, 5.10; N, 9.07.

【１０３９】
（実施例２６７）
Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－３－クロロ－４－（４－（２’－ピリジル）－ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
標題化合物を、実施例４の調製に記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ｍｐ．８０～８６℃。物理データは以下の通りであった。
【１０４０】
【化２７６】
MS: $[M+H]^+$ 762.

解析理論値 $C_{35}H_{41}ClFN_5O_7S_2$: C, 55.14; H, 5.42; N, 9.19.

実測値 : C, 54.67; H, 5.40; N, 8.69.

【１０４１】
（実施例２６８）
Ｎ－（４－ニトロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
標題化合物を、実施例２の調製に記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。物理データは以下の通りであった。
【１０４２】
【化２７７】
解析理論値 $C_{26}H_{32}N_4O_9S$: C, 54.16; H, 5.59; N, 9.72.

実測値 : C, 53.69; H, 5.24; N, 9.52.

【１０４３】
（実施例２６９）
Ｎ－（４－アミノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
標題化合物を方法４に記載の手順を用いて実施例２６８の生成物から調製した。物理データは以下の通りであった。
【１０４４】
【化２７８】
解析理論値 $C_{26}H_{34}N_4O_7S$: C, 57.13; H, 6.27; N, 10.25.

実測値 : C, 56.30; H, 6.12; N, 10.05.

【１０４５】
（実施例２７０）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－

イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
標題化合物を実施例８２の調製で記載された手順に従って、適切な出発物質に置き換えて調製した。物理データは以下の通りであった。
【１０４６】
【化２７９】

解析理論値 $C_{29}H_{37}N_3O_7S_2$: C, 57.69; H, 6.18; N, 6.96.

実測値 : C, 57.36; H, 5.99; N, 6.76.

【１０４７】
（実施例２７１）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－フェニルカルバミルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
標題化合物を実施例４の調製で記載された手順に従って、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【１０４８】
【化２８０】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.62 (s, 1H); 8.11 (d, 1H); 7.73 (d, 2H); 7.45 (m, 4H); 7.26 (m, 3H); 7.04 (m, 2H); 6.95 (m, 1H); 6.25 (d, 1H); 4.90 (m, 1H); 4.50 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 3.6 (br, 4H); 3.4 (br, 4H); 3.10 (m, 2H); 3.00 (m, 1H); 2.40 (s, 3H); 1.60 (m, 3H); 1.40 (m, 1H); 1.18 (d, 3H); 1.12 (d, 3H).

IR (KBr, cm^{-1}) 3400-3500(br), 2950, 2900, 1725, 1650, 1540, 1450, 1240, 1210, 1000, 760, 675, 580, 540.

MS ((+)ESI, m/z (%)) 706 (100 $[M+H]^+$).

解析理論値 $C_{36}H_{43}N_5O_8S.0.35$ EtOAc: C, 60.98; H, 6.27; N, 9.51.

実測値 : C, 50.31; H, 6.16; N, 9.33.

【１０４９】
（実施例２７２）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（４－フェニルカルバミルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンの合成
標題化合物を方法７に記載の手順を用いて実施例２７１の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【１０５０】
【化２８１】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12.8 (s, 1H); 8.62 (s, 1H); 8.11 (d, 1H); 7.73 (d, 2H), 7.45 (m, 4H); 7.26 (m, 3H); 7.04 (m, 2H); 6.95 (m, 1H); 6.25 (d, 1H); 4.50 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 3.6 (br, 4H); 3.4 (br, 4H); 3.10 (m, 2H); 3.00 (m, 1H); 2.40 (s, 3H); 1.60 (m, 3H); 1.40 (m, 1H).

IR (KBr, cm^{-1}) 3400, 1725, 1650, 1540, 1450, 1240, 1210, 1000, 760, 675, 580, 540.

MS ((-)ESI, m/z (%)) 662 (100 $[M-H]^+$).

【１０５１】
（実施例２７３）
Ｎ－（１－ｎ－ブチルピラゾール－４－スルホニル）－Ｌ－（５，５－ジメチル）チアプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
標題化合物を実施例１３７の調製で記載された手順に従って、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【１０５２】
【化２８２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.89 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 5.04 (sept, 1H), 4.89 - 4.82 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.14 (dd, 1H), 3.06 (dd, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.85 (pent, 2H), 1.36 - 1.23 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.24 (d, 3H), 1.21 (d, 3H), 1.16 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.4, 168.3, 154.9, 150.7, 139.2, 131.8, 130.3, 121.8, 117.0, 73.8, 69.6, 54.8, 53.2, 52.7, 50.6, 37.7, 36.6, 36.3, 31.8, 28.9, 24.0, 21.6, 21.5, 19.4, 13.3.

【１０５３】
（実施例２７４）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（（ピリジン－４－イルカルボニル）ピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
標題化合物を実施例４の調製で記載された手順に従って、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【１０５４】
【化２８３】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.69 (dd, 2H), 8.28 (d, 1H); 7.71 (d, 2H); 7.43 (m, 4H); 7.26 (d, 2H); 7.04 (d, 2H); 4.86 (m, 1H); 4.42 (m, 1H); 4.05 (m, 1H); 3.4-3.8 (brm, 9H); 3.05 (m, 3H); 2.40 (s, 3H); 1.60 (m, 3H); 1.40 (m, 1H); 1.18 (d, 3H); 1.15 (d, 3H).

IR (KBr, cm^{-1}) 3400, 1725, 1650, 1510, 1200, 1160, 1100, 1010, 650, 600, 550.

MS ((+)ESI, m/z (%)) 692 (100 $[M+H]^+$).

解析理論値 $C_{35}H_{41}N_5O_9S$. $0.75H_20$: C, 59.60; H, 6.07; N, 9.93

実測値：C, 59.45; H, 5.86; N, 9.88.

【１０５５】
（実施例２７５）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－オキソプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成
標題化合物を方法１１に記載の手順を用いて実施例１６４の生成物から調製した。物理データは以下の通りであった。
ＭＳ［（－）ＥＳＩ］［Ｍ－Ｈ］５１６
【１０５６】
（実施例２７６）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－トランス－４－ヒドロキシプロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を方法１１に記載の手順を用いて実施例１６５の生成物から調製した。物理データは以下の通りであった。

ＭＳ［（－）ＥＳＩ］［Ｍ－Ｈ］５１８

【１０５７】

（実施例２７７）

Ｎ－（４－シアノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を実施例２の調製で記載された手順に従って、適切な出発物質に置き換えて調製した。ｍｐ．１６６～１６７℃。

【１０５８】

（実施例２７８）

Ｎ－（４－アミノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を方法１１に記載の手順を用いて実施例１０７の生成物から調製した。物理データは以下の通りであった。

【１０５９】

【化２８４】

解析理論値 $C_{23}H_{28}N_4O_7S$: C, 47.34; H, 4.84;N, 9.60.

実測値: C, 47.57; H, 5.20; N, 8.75.

【１０６０】

（実施例２７９）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－オキソプロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

アセトニトリル（３ｍＬ）を－４０℃（CH_3CN／ドライアイス）に冷却した。塩化オキサリル（０．１０ｍＬ）を加えた。Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－ヒドロキシプロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル（３００ｍｇ）および乾燥ＤＭＳＯ（０．００８ｍＬ）をアセトニトリル（４ｍＬ）に溶解し、上記溶液に加えた。反応系を－４０℃で３０分間乾燥条件下で攪拌した。トリエチルアミン（０．３３ｍＬ）をこの溶液に加えた。ドライアイス浴を５分後に取り除いた。反応系を室温で１時間攪拌した。溶媒を真空で蒸発させ、酢酸エチル（１５ｍＬ）を加えた。この混合物を水（３×）で洗浄し、次いで食塩水で洗浄した。この溶液を$MgSO_4$で乾燥した。溶媒を真空で蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムに流し、１５０ｍｇの標題化合物を得た。ｍｐ．８４～８５℃。

【１０６１】

（実施例２８０）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－［３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イルカルボニルオキシ］フェニルアラニンの合成

標題化合物を実施例４の調製で記載された手順に従って、適切な出発物質に置き換えて調製した。ｍｐ．８４～８５℃。

【１０６２】

（実施例２８１）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４，４－ジフルオロ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を実施例２の調製で記載された手順に従って、適切な出発物質に置き換えて調製した。物理データは以下の通りであった。

ＭＳ：［（＋）ＥＳＩ］、$[M+NH_4]^+$ ５９９

【１０６３】
（実施例２８２）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４，４－ジフルオロ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成
標題化合物を、方法７に記載された手順を用いて実施例２８１の生成物から調製した。物理データは以下の通りであった。
ＭＳ：［（＋）ＥＳＩ］、［Ｍ＋ＮＨ$_4$］５５７
【１０６４】
（実施例２８３）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－（４－ベンゾイルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
標題化合物を実施例４の調製で記載された手順に従って、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【１０６５】
【化２８５】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.27 (d, 1H); 7.69 (d, 2H); 7.45 (m, 7H); 7.24 9d, 2H); 7.02 (d, 2H); 4.86 (m, 1H); 4.42 (m, 1H); 4.07 (m, 1H); 3.65 (br s, 4H); 3.45 (br s, 4H); 3.35 (m, 1H); 3.05 (m, 3H); 2.38 (s, 3H); 1.60 (m, 3H); 1.40 (m, 1H); 1.18 (d, 3H); 1.11 (d, 3H).

IR (KBr, cm^{-1}) 3400, 1725, 1675, 1625, 1510, 1425, 1350, 1250, 1175, 1110, 1010, 700, 660, 590, 550.

MS ((+)ESI, m/z (%)) 708 (100 [M+NH$_2$]$^+$).

解析理論値 $C_{36}H_{42}N_4O_8S.0.5H_2O$: C, 61.79; H, 6.19; N, 8.01.

実測値 : C, 61.64; H, 6.10; N, 7.72.

【１０６６】
（実施例２８４）
Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
１－メチルイミダゾール－４－スルホニル－Ｐｒｏ－Ｔｒｙ－ｉＰｒエステルをクロロギ酸４－ニトロフェニルで処理し、次いでジメチルアミンを加えることにより（トリエチルアミン、塩化メチレン、０℃、次いで室温で一晩攪拌）、炭酸塩を調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、９５：３：２　ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Ｅｔ$_3$Ｎ）により精製し、その後ＥｔＯＡｃから再結晶した。白色固体を得た、ｍｐ１６２～１６４℃（８．７ｇ、６６％）。物理データは以下の通りであった。
【１０６７】
【化２８６】

解析理論値 $C_{24}H_{33}N_5O_7S$: C, 53.82; H, 6.21; N, 13.08.

実測値 : C, 53.47; H, 6.13; N, 12.96.

【１０６８】
（実施例２８６）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンの合成
標題化合物を、方法１１に記載された手順を用いて実施例２８５の生成物から調製した

。ｍｐ．１１６～１１８℃。
【１０６９】
（実施例２８７）
Ｎ－（４－シアノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
標題化合物を、実施例４の調製に記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ｍｐ．７０～７１℃。
【１０７０】
（実施例２８８）
Ｎ－（４－アミドベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンメチルエステルの合成
メタノール（乾燥）を０℃に冷却した。ＨＣｌを溶液中に１５分間バブリングして、飽和溶液を調製した。実施例２７７を加え、反応混合物を０℃で３０分間、次いで室温で２４時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。NH_3のメタノール溶液（２Ｍ、５ｍＬ）を加えた。反応系を室温で２４時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残渣をCH_3CN：H_2O（２０：８０）の逆相ＨＰＬＣで精製した。１２．４５分の保持時間で、生成物を単離し、凍結乾燥して標題化合物を得た。
【１０７１】
ＮＭＲデータは以下の通りであった。^1H　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ中）１．４７～１．５５ｐｐｍで多重線（１Ｈ）、１．６３～１．７２ｐｐｍ（３Ｈのもの）、２．８７ｐｐｍで一重線（３Ｈのもの）、３．０２ｐｐｍで一重線（３Ｈのもの）、３．０５～３．１０ｐｐｍで多重線（２Ｈのもの）、３．１７～３．２２ｐｐｍで多重線（１Ｈ）、３．３７～３．４２ｐｐｍで多重線（１Ｈ）、３．６２ｐｐｍで一重線（３Ｈのもの）、４．２１～４．２３ｐｐｍで多重線（１Ｈ）、４．４８～４．５６ｐｐｍで四重線（１Ｈ）、７．００～７．０３ｐｐｍで二重線（２Ｈのもの）、７．２３～７．２６ｐｐｍで二重線（２Ｈのもの）、７．２０～７．５０ｐｐｍで幅広いピーク、８．０２～８．０３ｐｐｍで二重線（４Ｈのもの）、８．４８～８．５２ｐｐｍで二重線（１Ｈ）。
【１０７２】
（実施例２８９）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－ヒドロキシプロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
標題化合物を実施例４の調製で記載された手順に従って、適切な出発物質に置き換えて調製した。ｍｐ．８０～８２℃。
【１０７３】
（実施例２９０）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－ヒドロキシプロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンの合成
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－４－ヒドロキシプロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル（１６０ｍｇ）をギ酸（７ｍＬ）に溶解した。反応系を室温で６時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を２０：８０　CH_3CN／水の逆相ＨＰＬＣを用いて精製した。５．８５分の保持時間で、５０ｍｇの標題化合物を得た。ｍｐ．１７０～１７２℃。
【１０７４】
（実施例２９１）
Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－（４－ベンゾイルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンの合成
標題化合物を方法１１に記載の手順を用いて実施例２８３の生成物から調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。
【１０７５】

【化２８７】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12.8 (s, 1H); 8.27 (d, 1H); 7.69 (d, 2H); 7.45 (m, 7H); 7.24 (d, 2H); 7.02 (d, 2H); 4.42 (m, 1H); 4.07 (m, 1H); 3.65 (br s, 4H); 3.45 (br s, 4H); 3.35 (m, 1H); 3.05 (m, 3H); 2.38 (s, 3H); 1.60 (m, 3H); 1.40 (m, 1H).

IR (KBr, cm^{-1}) 3400, 1725, 1675, 1625, 1510, 1425, 1350, 1260, 1175, 1110, 1010, 700, 660, 590, 550.

MS ((+)ESI, m/z (%)) 666 (100 $[M+NH_4]^+$).

解析理論値 $C_{33}H_{36}N_4O_8S.0.66H_2O$: C, 60.00; H, 5.69; N, 8.48

実測値：C, 60.36; H, 5.70; N, 7.81.

【１０７６】

（実施例２９２）

Ｎ－（４－アミジノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンメチルエステルの合成

標題化合物を実施例２８７および２８８の調製で記載した手順に従って調製した。物理データは以下の通りであった。

ＭＳ：［（＋）ＥＳＩ］［Ｍ＋Ｈ］６０４

【１０７７】

（実施例２９３）

Ｎ－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

標題化合物を方法１１に記載の手順を用いて実施例１６６の生成物から調製した。ｍｐ．８２～８３℃。

【１０７８】

（実施例２９４）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－［Ｎ－メチル－Ｎ－（２－（Ｎ’－メチル－Ｎ’－トルエンスルホニル－アミノ）エチル）カルバミルオキシ］フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を、実施例４の調製で記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【１０７９】

【化２８８】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.27 (d, 1H); 7.71 (d, 2H); 7.69 (d, 2H); 7.40 (m, 4H); 7.24 (d, 2H); 6.99 (d, 2H); 4.86 (m, 1H); 4.43 (m, 1H); 4.06 (m, 1H); 3.51 (m, 1H); 3.2 - 3.35 (m, 3H); 2.9 - 3.2 (重なったm, 7H); 2.67 (d, 3H); 2.38 (s, 6H); 1.60 (m, 3H); 1.40 (m, 1H); 1.20 (d, 3H); 1.15 (d, 3H).

IR (KBr, cm^{-1}) 3400, 2975, 2950, 1725, 1680, 1510, 1450, 1400, 1280, 1225, 1150, 1110, 800, 730, 675, 575, 550.

MS ((+)ESI, m/z (%)) 760 (100 $[M+NH_4]^+$).

解析理論値 $C_{36}H_{46}N_4O_9S_2$: C, 58.20; H, 6.24; N, 7.54.

実測値 : C, 57.90; H, 6.30; N, 7.34.

【１０８０】

（実施例２９５）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－［Ｎ－（２－（Ｎ’－フェニルアミノカルボニルオキシ）エチル）カルバミルオキシ］フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を、実施例４の調製で記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【１０８１】

【化２８９】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.67 (s, 1H); 8.27 (d, 1H); 7.72 (d, 2H); 7.47 (d, 2H); 7.42 (d, 2H); 7.24 (m, 4H); 6.98 (m, 3H); 4.87 (m, 1h); 4.45 (m, 1H); 4.18 (m, 2H); 4.05 (m, 1H); 3.4 (m, 3H); 3.05 (m, 3H) 2.40 (s, 3H); 1.6 (m, 3H); 1.40 (m, 1H); 1.2 (d, 3H); 1.15 (d, 3H).

IR (KBr, cm^{-1}) 3350, 2950, 1725, 1675, 1600, 1550, 1500, 1325, 1200, 1150, 1100, 650, 575, 525.

MS ((+)ESI, m/z (%)) 698 (100 $[M+NH_4]^+$).

解析理論値 $C_{34}H_{40}N_4O_9S.0.21$ EtOAc. $0.5H_2O$: C, 59.08; H, 6.07; N, 7.91.

実測値 : C, 59.08; H, 6.02; N, 7.80.

【１０８２】

（実施例２９６）

Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－４－（トランス－ヒドロキシ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

標題化合物を、実施例２に記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。物理データは以下の通りであった。

ＭＳ：［（＋）ＥＳＩ］、［Ｍ＋ＮＨ$_4$］５８３

【１０８３】

（実施例２９７）

Ｎ－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－Ｌ－４－（トランス－ヒドロキシ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチル

エステルの合成
標題化合物を、実施例２に記載された手順に従い、適切な出発物質に置き換えて調製した。物理データは以下の通りであった。
ＭＳ：［（＋）ＥＳＩ］、［Ｍ＋NH_4］５９７
【１０８４】
（実施例２９８）
Ｎ－（４－アミジノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成
標題化合物を方法５に記載の手順を用いて実施例２８８の生成物から調製した。ｍｐ．１３０～１３２℃。
【１０８５】
（実施例２９９）
ピペラジン－１，４－ジカルボン酸ビス｛４－［（２Ｓ）－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－（（４Ｒ）－５，５－ジメチル－３－（トルエン－４－スルホニル）チアゾリジン－４－カルボキサミド）エチル］フェニル｝エステルの合成
標題化合物を、０．５当量のピペラジンを用いた以外は実施例４に記載された手順に従って調製した。物理データは以下の通りであった。
【１０８６】
【化２９０】
解析理論値 $C_{58}H_{74}N_6O_{14}S_4$: C, 57.69; H, 6.18; N, 6.96.

実測値 : C, 58.01; H, 6.07; N, 6.68.

【１０８７】
（実施例３００）
ピペラジン－１，４－ジカルボン酸ビス－｛４－［（２Ｓ）－２－カルボキシ－２－（（４Ｒ）－５，５－ジメチル－３－（トルエン－４－スルホニル）チアゾリジン－４－カルボキサミド）エチル］フェニル｝エステルの合成
標題化合物を、ギ酸を用いて実施例２９９から得られるジ－ｔ－ブチルエステルを加水分解することにより調製し、白色泡状物質を得た（３００ｍｇ、定量的）。物理データは以下の通りであった。
【１０８８】
【化２９１】
解析理論値 $C_{50}H_{58}N_6O_{14}S_4$: C, 54.83; H, 5.34; N, 7.67

実測値 : C, 55.10; H, 5.57; N, 7.37.

【１０８９】
上記方法により調製される式ＩおよびＩａの他の化合物には、下記表５の実施例３０１～３７０に記載されたものが含まれる。
【１０９０】

【表６－１】

Table 5

実施例番号	R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
301	p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2CH_2-NH-CH_2-(L-ピペラジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
302	p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル-C(O)O-]-ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
303	p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル-C(O)O-]-ベンジル-	-OH
304	p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(2-($CH_3OC(O)$-)ピロリジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
305	p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(チオモルホリン)-4-イル)-C(O)O-]ベンジル	-OH
306	p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH

【表６－２】

実施例番号	R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
307	pF-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]-ベンジル-	$-OC(CH_3)_3$
308	p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-$CH_2CH(OH)CH_2$-(L-4-ヒドロキシピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)-C(O)O-]-ベンジル-	$-OC(CH_3)_3$
309	p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	$-O(CH_2CH_2O)_2CH_3$
310	p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(4-(ピリミジン2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]-ベンジル-	$-OC(CH_3)_3$
311	p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-フルオロ-4-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	$-OCH(CH_3)_2$
312	p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	$-OC(CH_3)_3$
313	R^1/R^2=1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル-1,2-ベンズイソチアゾール-2-イル-		H	p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	-OH
314	R^1/R^2=N-2,10-カンファースルタミル-		H	p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	$-OC(CH_3)_3$

【表６－３】

実施例番号	R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
315	R^1/R^2=N-2,10-カンファー スルタミル-		H	p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
316	R^1/R^2=N-2,10-カンファー スルタミル-		H	3-クロロ-4-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]-ベンジル-	$-OCH(CH_3)_2$
317	p-Br-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	$-OC(CH_3)_3$
318	p-Br-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
319	$p-CH_3$-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH(OH)-CH_2-(L-4-ヒドロキシピロリジニル)		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH
320	p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(4-ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-C(O)O-]ベンジル-	-OH
321	p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]C(O)O-]ベンジル-	$-OCH(CH_3)_2$
322	p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-S-(チアゾリジン-2-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
323	p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-S-(チアゾリジン-2-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	$-OC(CH_3)_3$

【表６－４】

実施例番号	R^1	R^2	R^3	R^5
324	p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-C(O)-CH_2-(L-4-オキソピロリジニル)	p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
325	p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-C(O)-CH_2-(L-4-オキソピロリジニル)	p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH
326	p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-S-(チアゾリジン-2-イル)	p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH
327	p-NO_2-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)	p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
328	p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-S-(チアゾリジン-2-イル)	p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
329	p-Br-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-C$(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)	p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH
330	p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)	p-[(4-(φ NHC(S)-)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
331	p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-S-(チアゾリジン-2-イル)	p-[(4-CH_3-ホモピペラジン-1-イル) -C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
332	p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-$CH_2CH(-OSO_2CH_3)$-CH_2-(L-4-メタンスルホキシ-ピロリジニル)	p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
333	p-$H_2NC(O)$-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)	p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH

【表６－５】

実施例番号	R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
334	p-$H_2NC(O)$-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
335	p-$H_2NC(=N)$-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
336	p-NO_2-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH
337	p-F-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イン)		3-クロロ-4-[(4-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]C(O)O-]-ベンジル-	-OCH_2CH_3
338	p-F-φ	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イン)		3-クロロ-4-[(4-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]C(O)O-]-ベンジル-	-OH
339	p-F-φ	R^2/R^3=環状-CH_2-CH_2-S-(チアゾリジン-2-イル)		p-[(4-CH_3-ホモピペラジン-1-イル-C(O)O-]ベンジル-	-OH
340	1-メチルピラゾール-4-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イン)		3-クロロ-4-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
341	1-メチルイミダゾール-4-イル-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
342	1-メチルイミダゾール-4-イル	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$

【表６－６】

実施例番号	R^1	R^2	R^3	R^3	R^6
343	p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
344	p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
345	p-CH_3-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
346	p-F-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
347	p-F-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
348	p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-$CH_2CH_2N(-SO_2-CH_3)CH_2$-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-2-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
349	p-CH_3-φ-	R^2/R^3=環状-$CH_2CH(-OSO_2-CH_3)CH_2$-(L-4-メタンスルホキシ-ピロリジニル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
350	CH_3-	-CH_2φ	H	p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
351	p-Br-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$

【表６－７】

実施例番号	R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
352	p-CF_3O-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
353	p-CF_3O-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
354	p-CF_3O-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$-
355	p-F-φ-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
356	p-F-φ-	R^2/R^3=環状-$CH_2CH(OH)CH_2$-(L-4-ヒドロキシピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
357	p-CF_3O-φ-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
358	1-メチルイミダゾール-4-イル-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		3-クロロ4-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-OH
359	1-メチルイミダゾール-4-イル-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		3-クロロ4-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
360	1-メチルイミダゾール-4-イル-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH

【１０９７】

【表６－８】

実施例番号	R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
361	1-メチルイミダゾール-4-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
362	1-メチルピラゾール-4-イル-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
363	1-メチルピラゾール-4-イル-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
364	1-メチルピラゾール-4-イル-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
365	1-メチルピラゾール-4-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OC(CH_3)_3$
366	1-メチルピラゾール-4-イル-	R^2/R^3=3個の環状炭素原子(L-ピロリジニル)		3-クロロ-4-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-$OCH(CH_3)_2$
367	1-メチルピラゾール-4-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[$(CH_3)_2NC(O)O$-]ベンジル-	-$OCH_2CH_2O\phi$
368	1-メチルピラゾール-4-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(4-[(4-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]-ベンジル-	-OH
369	1-メチルピラゾール-4-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(4-[(4-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]-ベンジル-	-OCH_2CH_3
370	1,5-ジメチル-3-クロロピラゾール-4-イル-	R^2/R^3=環状-CH_2-S-$C(CH_3)_2$-(L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[4-[5-CF_3-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-C(O)O-]ベンジル-	-OH

さらに、表５の実施例３１９、３２４、３２５、３３２、３３３、３３４、３３５および３４９を下記に例示する。

【１０９９】

（実施例３１９）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－ヒドロキシ）プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンの合成

出発に用いるＮ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－ヒドロキシ）プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル（３００ｍｇ）をギ酸（１５ｍＬ）に溶解した。反応系を室温で７２時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を２０～８０％CH_3CN／水の逆相ＨＰＬＣを用いて精製した。１０．７５分の保持時間で、８２ｍｇの標題化合物を得た。ｍｐ：１２８～１３０℃。

【１１００】

（実施例３２４）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－オキソ）プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンの合成

出発に用いられるＮ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－オキソ）プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル（１３０ｍｇ）をギ酸（７ｍＬ）に溶解した。反応系を室温で６時間攪拌した。溶媒を真空で蒸発させて１５０ｍｇの所望の生成物を得た。ｍｐ：１１１～１１２℃。

【１１０１】

（実施例３２５）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－オキソ）プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンの合成

出発に用いられるＮ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－オキソ）プロリル－Ｌ－４－（４－メチルピペラジン－１－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル（１５０ｍｇ）をギ酸（７ｍＬ）に溶解した。反応系を室温で６時間攪拌した。溶媒を真空で蒸発させ、残渣を２０～８０％CH_3CN／水の逆相ＨＰＬＣを用いて精製した。保持時間は１０．３４分であった。生成物を凍結乾燥して、８２ｍｇの標題化合物を得た。ｍｐ：９９～１０１℃。

【１１０２】

（実施例３３２）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－メタンスルホニルオキシ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

出発に用いられるＮ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－ヒドロキシ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル（３００ｍｇ）および塩化メチルスルホニルを氷浴中０℃でＴＨＦ（７ｍＬ）に溶解した。トリエチルアミン（０．２１ｍＬ）を加えた。氷浴を１０分後に取り除いた。反応混合物を室温で２４時間攪拌した。酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えた。混合物をクエン酸（５％、２０ｍＬ、２×）で洗浄し、飽和$NaHCO_3$溶液（２０ｍＬ）、次いで食塩水で洗浄した。溶液を$MgSO_4$で乾燥した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムに流した。溶媒を真空で蒸発させ、３００ｍｇの所望の生成物を得た。ｍｐ：７３～７４℃。

【１１０３】

（実施例３３３）

Ｎ－（４－アミノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

出発に用いられるＮ－（４－アミノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（

Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンメチルエステル（３００ｍｇ）およびＬｉＯＨ溶液（２Ｍ、０．６ｍＬ）を、メタノール（６ｍＬ）に加えた。反応系を室温で７時間攪拌した。溶媒を真空で蒸発させ、残渣を２０～８０％　CH_3CN／水の逆相ＨＰＬＣを用いて精製した。１２．１１分の保持時間で、２７ｍｇの所望の生成物を得た。ｍｐ：１３０～１３２℃。

【１１０４】

（実施例３３４）

Ｎ－（４－アミノカルボニルベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンの合成

出発に用いられるＮ－（４－アミノカルボニルベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンメチルエステル（３００ｍｇ）およびＬｉＯＨ溶液（２Ｍ、０．５ｍＬ）をメタノール（６ｍＬ）に加えた。反応系を室温で８時間攪拌した。溶媒を真空で蒸発させ、残渣を２０～８０％　CH_3CN／水の逆相ＨＰＬＣを用いて精製した。１２．６９分の保持時間で、２０ｍｇの所望の生成物を得た。ｍｐ：１２３～１２５℃。

【１１０５】

（実施例３３５）

Ｎ－（４－アミジノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンの合成

出発に用いられるＮ－（４－アミジノベンゼンスルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－４－（チオモルホリン－４－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンメチルエステル（３００ｍｇ）およびＬｉＯＨ溶液（２Ｍ、０．５ｍＬ）をメタノール（６ｍＬ）に加えた。反応系を室温で８時間攪拌した。溶媒を真空で蒸発させ、残渣を２０～８０％　CH_3CN／水の逆相ＨＰＬＣを用いて精製した。１１．７８分の保持時間で、２５ｍｇの所望の生成物を得た。ｍｐ：１２３～１２５℃。

【１１０６】

（実施例３４９）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－メタンスルホニルオキシ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

出発に用いられるＮ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－（４－メタンスルホニルオキシ）プロリル－Ｌ－４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル（２００ｍｇ）をギ酸（５ｍＬ）に溶解した。反応混合物を室温で６時間攪拌した。溶媒を真空で蒸発させ、所望の生成物（１９５ｍｇ）を得た。ｍｐ：８３～８４℃。

【１１０７】

（実施例３７１）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－４－（α－メチルベンジルオキシ）－Ｌ－フェニルアラニンの合成

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－チロシンメチルエステル（７８５ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２０ｍＬ）に室温で溶解した。これに、K_2CO_3（１．１当量、２８１ｍｇ）および１－ブロモエチルベンゼン（１．１当量、２８４μＬ）を加えた。反応系を１２時間室温で攪拌した。酢酸エチル（１００ｍＬ）を加え、有機層を数回食塩水（５×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥した。濾過、および減圧下での溶媒の蒸発により、油状物質を単離した。粗原料をシリカゲル（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン（１：４））で溶離して精製した。所望の物質を３２％の収率（３３０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）で単離した。次いで、このメチルエステル（３３０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を、室温で４時間ＭｅＯＨ：H_2O（１：１）（１５ｍＬ）に溶かしたＮａＯＨ（１．１当量、２７ｍｇ）で処理して対応する酸に転換した。水に加えてＥｔＯＡｃも加えた。水層を回収し、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ２．５に酸性化し、ＥｔＯＡｃで再抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥した。濾過および減圧下での溶媒の蒸発により、泡状物質を

定量的収率で単離した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【１１０８】

【化２９２】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.71 (bd, 2H), 7.34 (m, 7H), 7.20 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.80 (d, 2H, *J* = 8.37 Hz), 5.27 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.23-2.93 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.60 (d, 3H, *J* = 6.09 Hz), 1.36-1.26 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 174.74, 172.22, 157.53, 145.00, 143.77, 133.42, 130.76, 130.58, 129.14, 128.60, 128.48, 127.94, 126.15, 116.57, 76.39, 62.73, 53.90, 50.09, 37.09, 25.07, 24.52, 22.17.

質量解析 : (FAB) 537 (M+H).

【１１０９】

（実施例３７２）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－４－（２－カルボキシフェノキシ）－Ｌ－フェニルアラニンの合成

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－チロシンメチルエステル（２．１４ｇ、５．１６ｍｍｏｌ）を、０℃で水素化ナトリウム６０％を含むオイル（１．１当量、２２８ｍｇ）含有キシレン（５０ｍＬ）の懸濁液に加えた。この反応混合物を５分間攪拌し、臭化第一銅硫化ジメチル複合体（１．４当量、１．４８ｇ）を加えた。反応混合物を２３℃で０．５時間攪拌した。これに、２－ヨード安息香酸ナトリウム（１．５当量、８．０６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１２時間還流した。ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を加え、有機層をNH_4Cl、１０％ＨＣｌおよび食塩水で洗浄し、次いで$MgSO_4$で乾燥した。粗原料を$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（９：１）を用いてカラムクロマトグラフィー（シリカゲル）で溶離し、油状物質として単離した。この酸を、室温で４時間、ＭｅＯＨ：H_2O（１：１）中のＮａＯＨ（１．１当量）で処理して精製した。二価酸を泡状物質として単離した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【１１１０】

【化２９３】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.71 (m, 2H), 7.29 (m, 4H), 7.19 (m, 4H), 6.72 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.11 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.48 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 172.67, 157.84, 155.89, 155.04, 145.17, 133.61, 133.19, 133.08, 131.69, 131.02, 130.64, 128.42, 127.87, 124.24, 120.04, 119.61, 116.12, 62.81, 50.31, 37.28, 30.69, 24.81, 22.15.

質量解析 : (FAB) 553 (M+H).

【１１１１】

（実施例３７３）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－Ｏ－（ベンジル）－Ｌ－チロシンの合成

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－Ｐｒｏ－ＯＨを、CH_2Cl_2中$(COCl)_2$およびＤＭＦで処理し、蒸発後、Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－Ｐｒｏ－Ｃ

ｌを得た。この生成物を、ＴＨＦおよびH_2O中Ｌ－Ｔｙｒ（Ｂｎ）－ＯＨおよびＮａＯＨで処理し、酸性化後、抽出し、$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させ、標題化合物を透明な油状物質として得た。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【１１１２】

【化２９４】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ = 8.04 (d, J = 8.2, 1H), 7.70 (d, J = 8.1, 2H), 7.42-7.21 (m, 6H), 7.15 (d, J = 8.5, 2H), 6.90 (d, J = 8.5, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.49-4.42 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 2H), 3.10-2.89 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.60-1.35 (m, 4H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz): δ = 172.63, 170.8, 157.0, 143.6, 137.2, 133.8, 130.3, 129.8, 129.4, 128.9, 128.4, 127.6, 125.3, 114.4, 69.1, 61.3, 53.4, 49.0, 35.8, 30.4, 23.8, 21.0.

質量解析：(+FAB, 3-nitrobenzyl alcohol) 523 (M+H).

【１１１３】

（実施例３７４）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－４－（１－Ｈ，２－オキソ－３－メチルテトラヒドロピリミジン－１－イル）－Ｌ－フェニルアラニンの合成

標題化合物を方法１１に記載の手順を用いて対応するｔ－ブチルエステルから調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【１１１４】

【化２９５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.73 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 4.79 (q, 1H), 4.15 - 4.11 (m, 1H), 3.68 - 3.63 (m, 2H), 3.48 - 3.39 (m, 3H), 3.27 (dd, 1H), 3.17 (dd, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.16 -2.08 (m, 2H), 2.00 - 1.98 (m, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$):δ = 173.4, 172.2, 164.2, 156.4, 144.4, 142.5, 134.1, 133.0, 130.2, 130.0, 127.9, 126.2, 62.1, 53.4, 49.5, 48.9, 47.9, 36.5, 35.9, 30.2, 24.2, 22.0, 21.4.

【１１１５】

（実施例３７５）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－４－（２－メトキシフェニル）－Ｌ－フェニルアラニンの合成

標題化合物を方法１１に記載の手順を用いて対応するｔ－ブチルエステルから調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【１１１６】

【化２９６】

^{1}H NMR (CD_3OD):δ = 7.70 (m, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.22 (m, 4H), 6.98 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.53 (m, 3H).

^{13}C NMR (CD_3OD):δ = 174.4, 174.2, 158.1, 145.9, 138.9, 136.7, 135.1, 131.2, 130.9, 130.8, 130.2, 129.9, 129.1, 122.0, 112.6, 63.3, 55.9, 54.6, 50.5, 37.9, 31.5, 25.2, 21.4.

【１１１７】

（実施例３７６）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－４－（２－メトキシフェニル）－Ｌ－フェニルアラニンの合成

標題化合物を方法１１に記載の手順を用いて対応するｔ－ブチルエステルから調製した。ＮＭＲデータは以下の通りであった。

【１１１８】

【化２９７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.41 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.54-3.34 (m, 3H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.82 (s, 6H)m 2.43 (s, 3H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.79-1.59 (m, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$):δ = 173.7, 171.8, 154.5, 147.2, 144.4, 137.8, 135.5, 133.2, 130.1, 127.9, 126.4, 62.2, 53.0, 49.5, 38.5, 36.0, 30.3, 24.4, 21.4.

【１１１９】

（実施例３７７）

Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－４－（２，４，５－トリオキソ－３－（３－クロロフェニル）－テトラヒドロイミダゾール－１－イル）－Ｌ－フェニルアラニンベンジルエステルの合成

この化合物を、Ｎ－（トルエン－４－スルホニル）－Ｌ－プロリル－４－［（３－クロロフェニルウレイド）－テトラヒドロイミダゾール－１－イル］－Ｌ－フェニルアラニンイソプロピルエステルを塩化メチレン中の塩化オキサリルで処理することにより調製した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカ、３：２　Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）により精製し、白色固体を得た（０．４１０ｇ、５０％）。

ＭＳ（（＋）ＥＳＩ、ｍ／ｚ（％））７４６（１００［Ｍ＋Ｈ］＋）（７４６／７４８　１Ｃｌ）

【１１２０】

（実施例３７８）

Ｎ－（フェニル－スルホニル）－Ｄ－プロリル－Ｌ－４－（２，６－ジメトキシフェニル）フェニルアラニンの合成

標題化合物を２，６－ジメトキシフェニルボロン酸および４’－ヨードフェニルアラニン誘導体を結合することにより調製し、下記に概説される手順に従って標題化合物などのジメトキシビフェニルアラニンを提供した：Ｈａｇｍａｎｎら、Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ　＆　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　Ｌｅｔｔｅｒｓ、２００１；１１（２０）：２７０９－２７１３；Ｋａｍｅｎｅｃｋａら、Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ　＆　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　Ｌｅｔｔｅｒｓ、２００２；１２（１６）：２２０５

－２２０８；およびＤｏｈｅｒｔｙら、Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ＆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ、２００３；１３（１１）：１８９１－１８９５。

【１１２１】

（実施例３７９）

Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル－スルホニル）－Ｄ－プロリル－Ｌ－４－［４－（メチルカルボニルアミノブチル）－２，５－ジオキソ－イミダゾリジン－１－イル］フェニルアラニンの合成

標題化合物をＷＯ０１／５４６９０号に概説された手順に従って調製した。

【１１２２】

（実施例３８０）

Ｎ－（２，６－ジクロロフェニル－カルボニル）－Ｌ－４－（２，６－ジメトキシフェニル）フェニルアラニンの合成

標題化合物を２，６－ジメトキシボロン酸および４’－ヨードフェニルアラニン誘導体を結合することにより調製し、下記に概説される手順に従って標題化合物などのジメトキシビフェニルアラニンを提供した：ＷＯ９９／３６３９３号およびＳｉｒｃａｒら、Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ＆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、２００２；１０（６）：２０５１－２０６６。

【１１２３】

（実施例３８１）

Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルの合成

３－ピリジンスルホニルクロリド

標題化合物の遊離塩基は、以下の公開された手順に従って、３－ピリジンスルホン酸（Ａｌｄｒｉｃｈ）から調製されるであろう：Ｃｏｒｅｙら、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９８９、５４（２）：３８９。また、標題化合物の塩酸塩は、以下の公開された手順に従って、３－ピリジンスルホン酸（Ａｌｄｒｉｃｈ）から調製されるであろう：Ｃｒｏｗｅｌｌら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９８９、３２（１１）：２４３６；Ｋａｒａｍａｎら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９９２、１１４（１２）：４８８９。

【１１２４】

Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリン

標題化合物は、以下の公開された手順に従って、Ｌ－ペニシラミン（Ａｌｄｒｉｃｈ）から調製されるであろう：Ｓａｍａｎｅｎら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９８９、３２（２）：４６６；Ｎａｇａｓａｗａら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９８４、２７（５）：５９１。

【１１２５】

Ｎ－（３－ピペリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリン

リン酸水素二ナトリウム（４３．２ｇ、０．３０４ｍｏｌ）およびリン酸二水素カリウム（１１．８ｇ、０．０８７０ｍｏｌ）を容量が１ＬになるようにH_2Oに溶解することにより、ｐＨ＝７．４の緩衝液を調製した。７００ｍＬのｐＨ＝７．４の緩衝液中にＬ－３，３－ジメチル－４－チアプロリン（２５．４ｇ、０．１５７ｍｏｌ）を溶解した０℃の溶液に、３－ピリジンスルホニルクロリド（２８．０ｇ、０．１５７ｍｏｌ）を３００ｍＬのCH_2Cl_2に溶かした溶液を攪拌しながら加えた。この混合物を室温に温めながら、２４時間攪拌し、３Ｍ H_2SO_4を加えることによりｐＨ＝２に酸性化し、黄色の固体を沈殿させた。黄色の固体を両層を濾過することにより単離し、CH_2Cl_2層を分離して、蒸発させ、さらに黄色の固体を得た。併せた黄色の固体を７００ｍＬのH_2O中で１時間攪拌して、結合した無機塩を溶かし、再び濾過により単離した。

【１１２６】

２つの水層を併せて、ＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。ＥｔＯＡｃ層を食塩

水で洗浄し、硫酸ナトリウムで処理し、濾過し、蒸発させてさらに黄色の固体を得た。黄色の固体の全分配単位を併せて、３６．１ｇ（７６％）のＮ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリンを得た。

【１１２７】

Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル

１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミドヒドロクロリド（４．８３ｇ、０．０２５３ｍｏｌ）を、１２５ｍＬのＤＭＦにＮ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリン（６．３７ｇ、０．０２１１ｍｏｌ）、Ｌ－チロシンイソプロピルエステルヒドロクロリド（５．４８ｇ、０．０２１１ｍｏｌ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（５．６９ｇ、０．０４２１ｍｏｌ）および４－メチルモルホリン（２．３２ｍＬ、２．１３ｇ、０．０２１１ｍｏｌ）を溶解した０℃の溶液に加えた。この混合物を室温に温めながら１６時間攪拌し、２００ｍＬ　ＥｔＯＡｃおよび２００ｍＬ　H_2Oを加えた。この混合物を振り混ぜて、水層を分離し、有機層を０．２Ｍクエン酸（２×１００ｍＬ）、H_2O（２×１００ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２×１００ｍＬ）、H_2O（２×１００ｍＬ）および食塩水（２×１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで処理し、濾過し、蒸発させ、９．４０ｇ（８６％）のＮ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを黄色の泡状物質として得た。

【１１２８】

【化２９８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9.08 (bs, 1H), 8.86 (bs, 1H), 8.16 (dt, J_d = 8.1 Hz, J_t = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.0 Hz, J = 4.6), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.96 (bs, 1H), 5.06 (sept, J = 6.3, 1H), 4.83 (dt, J_d = 6.0 Hz, J_t = 7.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.09 (dd, J = 14.1 Hz, J = 5.4 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 14.1 Hz, J = 7.5 Hz, 1H), 1.25 (t, J = 6.6 Hz, 6H), 1.18 (s, 3H), 1.13 (s, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 170.5, 168.0, 155.2, 154.2, 148.6, 135.9, 130.7, 127.6, 124.1, 115.5, 105.5, 73.7, 69.7, 54.7, 53.4, 50.5, 37.5, 29.2, 23.7, 21.62, 21.55.

【１１２９】

Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル

Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル（１．５１ｇ、２．８９ｍｍｏｌ）およびクロロギ酸４－ニトロフェニル（０．５８ｇ、２．８９ｍｍｏｌ）を４０ｍＬのCH_2Cl_2に溶解し、４：１　H_2O／ＥｔＯＨおよびドライアイスの－１５℃のスラリーで冷やしながら、溶液を１５分間攪拌した。２分間かけて攪拌しながら溶液にEt_3N（１．００ｍＬ、０．７３ｇ、７．２３ｍｏｌ）を加え、この溶液を－１５℃で１時間攪拌した。得られる懸濁液に、１分間攪拌しながら１－メチルピペラジン（０．３２ｍＬ、０．２８９ｇ、２．８９ｍｍｏｌ）を加え、この混合物を室温に温めながら１６時間攪拌した。混合物を４０ｍＬ　ヘキサンで希釈して、水層の黄色（４－ニトロフェノール）が見えなくなるまで１０％（ｗ／ｖ）K_2CO_3（４×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を食塩水（７５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで処理し、濾過し、蒸発させて薄い黄色の残渣を得た。この残渣を７０：２５：５　CH_2Cl_2／ＥｔＯＡｃ／ＥｔＯＨを用いたシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、１．５３ｇ（８４％）のＮ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）

－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを無色の泡状物質として得た。

【１１３０】

【化２９９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.87 (dd, J = 4.9 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 8.16 (dt, J_d = 8.4 Hz, J_t = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.2 Hz, J = 4.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.05 (sept, J = 6.4 Hz, 1H), 4.84 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.67 (bs, 2H), 3.58 (bs, 2H), 3.18-3.03 (m, 2H), 2.45 (t, J = 10.2 Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (s, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 170.4, 167.8, 154.3, 153.7, 150.6, 148.7, 135.8, 133.1, 133.0, 130.4, 133.0, 121.8, 73.7, 69.7, 54.8, 54.6, 54.5, 50.5, 46.1, 44.3, 43.8, 37.6, 29.1, 23.8, 21.6, 21.5.

【１１３１】

９．２．作用剤のｉｎ　ｖｉｖｏおよびｉｎ　ｖｉｔｒｏスクリーニング

（実施例Ａ）

候補化合物のＶＬＡ－４への結合を決定するためのｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイ

ｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイを用いて候補化合物の$\alpha_4\beta_1$インテグリンへの結合を評価した。このアッセイで結合する化合物は、通常のアッセイ（例：競合的結合アッセイ）による生物学的サンプル中のＶＣＡＭ－１レベルの評価に使用することができる。このアッセイは、約１ｎＭという低いIC_{50}値に対しても感受性がある。

【１１３２】

可溶性ＶＣＡＭ－１と$\alpha_4\beta_1$インテグリンを高レベルで発現するヒトＴ細胞系であるＪｕｒｋａｔ細胞（例：Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ）Ｎｏ．ＴＩＢ１５２、ＴＩＢ１５３およびＣＲＴ８１６３）との相互作用により、$\alpha_4\beta_1$インテグリンの活性を測定した。ＶＣＡＭ－１は、$\alpha_4\beta_1$インテグリン依存的に細胞表面と相互作用する（Ｙｅｄｎｏｃｋら、Ｊ．Ｂｉｏ．Ｃｈｅｍ．、１９９５、２７０：２８７４０）。

【１１３３】

組換え可溶性ＶＣＡＭ－１は、Ｎ末端にＶＣＡＭ－１の７つの細胞外ドメイン、Ｃ末端にヒトIgG_1重鎖の定常領域を含むキメラ融合タンパク質として発現された。このＶＣＡＭ－１融合タンパク質を、上記Ｙｅｄｎｏｃｋにより記載された方法により調製し、精製した。

【１１３４】

Ｊｕｒｋａｔ細胞を、上記Ｙｅｄｎｏｃｋにより記載されるように、１０％牛胎児血清、ペニシリン、ストレプトマイシンおよびグルタミンを補充したＰＲＭＩ１６４０で増殖させた。

【１１３５】

Ｊｕｒｋａｔ細胞を１．５ｍＭ　$MnCl_2$および５μｇ／ｍＬ　１５／７抗体と共に、氷上で３０分間インキュベートした。Mn^{+2}はレセプターを活性化し、リガンドの結合を高める。また、１５／７は、$\alpha_4\beta_1$インテグリンの活性化／リガンド占有コンフォメーションを認識し、このコンフォメーション内に分子を閉じ込め、それによりＶＣＡＭ－１／$\alpha_4\beta_1$インテグリン相互作用を安定化させるモノクローナル抗体である（上記Ｙｅｄｎｏｃｋら）。１５／７抗体に類似の抗体が他の研究者により調製されており（Ｌｕｑｕｅら、１９９６、Ｊ．Ｂｌｏ．Ｃｈｅｍ．、２７１：１１０６７）、それらをこのアッセ

イで用いてもよい。

【１１３６】

その後、細胞を３０分間室温で、標準的な５段階連続希釈を用いた６６μｇ／ｍＬから０．０１μｇ／ｍＬの様々な濃度範囲の候補化合物と共にインキュベートした。次いで１５μｌの可溶性組換えＶＣＡＭ－１融合タンパク質をＪｕｒｋａｔ細胞に加え、３０分間、氷上でインキュベートした（上記Ｙｅｄｎｏｃｋら）。

【１１３７】

次いで、細胞を２回洗浄し、ＰＥ結合ヤギＦ（ａｂ’）$_2$抗マウスＩｇＧ　Ｆｃ（Ｉｍｍｕｎｏｔｅｃｈ、Ｗｅｓｔｂｒｏｏｋ、ＭＥ）中に、１：２００の割合で再懸濁させ、暗所、氷上で３０分間インキュベートした。細胞を２回洗浄し、上記Ｙｅｄｎｏｃｋらに記載された標準的な蛍光標示式細胞分取器（「ＦＡＣＳ」）解析により解析した。

【１１３８】

約１５μＭ未満のＩＣ$_{50}$を有する化合物は、α$_4$β$_1$に対する結合親和性を有している。

【１１３９】

当該アッセイで試験する際、実施例１～３８１の各化合物（または対応するカルボン酸のエステル化合物、例：プロドラッグ）は、１５μＭ以下のＩＣ$_{50}$を有する。

【１１４０】

（実施例Ｂ）

候補化合物のα$_4$β$_1$への結合を決定するためのｉｎ　ｖｉｔｒｏ飽和アッセイ

以下に、次の実験で記載される実験的自己免疫性脳脊髄炎（「ＥＡＥ」）モデル、または他のｉｎ　ｖｉｖｏモデルで化合物が活性となるのに必要な血漿レベルを決定するためのｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイについて記載する。

【１１４１】

対数増殖期のＪｕｒｋａｔ細胞を洗浄し、２０μｇ／ｍｌの１５／７抗体（上記実施例に記載）を含む正常動物の血漿中に再懸濁させる。

【１１４２】

Ｊｕｒｋａｔ細胞は、標準曲線用の標準的１２段階連続希釈を使用した６６μｇ／ｍＬから０．０１μｇ／ｍＬの範囲の様々な濃度の既知の候補化合物量を含む正常血漿サンプル、または候補化合物で処置した動物の末梢血から得た血漿サンプルに加えて、２倍に希釈する。

【１１４３】

次いで、細胞を室温で３０分間インキュベートし、２％牛胎児血清およびそれぞれ１ｍＭの塩化カルシウムおよび塩化マグネシウム（アッセイ培地）を含むリン酸緩衝食塩水（「ＰＢＳ」）で２回洗浄し、結合していない１５／７抗体を除去する。

【１１４４】

次いで細胞を、１：２００の研究されている動物種由来の５％血清と共に同時インキュベートすることにより、非特異的交差反応性のために吸着させた、フィコエリトリン結合ヤギＦ（ａｂ’）$_2$抗マウスＩｇＧ　Ｆｃ（Ｉｍｍｕｎｏｔｅｃｈ、Ｗｅｓｔｂｒｏｏｋ、ＭＥ）に接触させ、暗所で４℃で３０分間インキュベートする。

【１１４５】

細胞はアッセイ培地で２回洗浄し、同じ培地に再懸濁させる。次いで、細胞を、Ｙｅｄｎｏｃｋら、Ｊ．Ｂｉｏ．Ｃｈｅｍ．、１９９５、２７０：２８７４０に記載された標準的な蛍光標示式細胞分取器解析により解析する。

【１１４６】

次いで、このデータを例えば通常の用量反応様式で蛍光対用量としてグラフ化する。曲線の上部の平坦部となる用量レベルは、ｉｎ　ｖｉｖｏモデルで効果を得るために必要とされるレベルを示す。

【１１４７】

このアッセイを用いて、α$_4$β$_1$に最も密接に関連するインテグリンであるα$_9$ β$_1$インテグリンなどの他のインテグリンの結合部位を飽和させるのに必要とされる血漿レベルを

決定することもできる（Ｐａｌｍｅｒら、１９９３、Ｊ．Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏ．、１２３：１２８９）。

【１１４８】

したがって、上述のアッセイは、$\alpha_9\beta_1$インテグリンの結合を測定するために、Ｊｕｒｋａｔ細胞の代わりにα_9インテグリンをコードするｃＤＮＡ（Ｙｏｋｏｓａｋｉら、１９９４、Ｊ．ＢｉＯ．Ｃｈｅｍ．、２６９：２６６９１）が移入されたヒト結腸癌細胞株ＳＷ４８０（ＡＴＴＣ＃ＣＣＬ２２８）を用いて行うことができる。対照として、他のαおよびβ_1サブユニットを発現するＳＷ４８０細胞を用いることができる。

【１１４９】

このアッセイを用いて、このアッセイで試験される本発明の化合物に関する、$\alpha_4\beta_1$および$\alpha_9\beta_1$のｉｎ　ｖｉｖｏモデルで、効果を得るのに必要な血漿レベルを確立した。

【１１５０】

したがって、本発明の他の態様は、哺乳類患者の疾患の治療方法を対象としており、この疾患は$\alpha_9\beta_1$により媒介され、この方法は前記患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを対象とする。このような化合物は、好ましくは本明細書で上記した医薬組成物に施される。有効な一日量は、患者の年齢、体重、状態に依存し、これらの因子は担当医が直ちに確認することができる。しかし、好ましい態様では、当該化合物は一日に２０～５００μｇ／ｋｇ投与される。

【１１５１】

（実施例１）

Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを用いた実験的アレルギー性脳脊髄炎の臨床的回復

実験的アレルギー性脳脊髄炎は、多発性硬化症の動物モデルとして提供され、実験的に誘発され、細胞に媒介される、中枢神経系（ＣＮＳ）の自己免疫・炎症性疾患である。浸潤物は通常はリンパ球とマクロファージとから構成されるが、多形核の細胞が時々観察される（Ｔｒａｕｇｏｔｔら、１９８５　Ｃｅｌｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．９１：２４０－５４；Ｔｒａｕｇｏｔｔら、１９８６　Ｃｅｌｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．９９：３９５－４１０）。ＥＡＥは、完全フロイントアジュバント（ＣＦＡ）中のホモジナイズされたＣＮＳ抗原を注入することにより感受性動物に活発に誘導される。ＥＡＥは、能動免役した動物からの活性化したミエリン特異性Ｔ細胞により能動的に移すこともできる。（Ｐａｔｅｒｓｏｎ、１９６０、Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１１１：１１９－３６）。疾病に対する感受性は、誘導する抗原および使用される動物種に依存するだけでなく、動物の齢、性別および商業的供給源によっても影響を受ける（Ｔｓｕｎｏｄａら、１９９６、Ｊ．Ｎｅｕｒｏｐａｔｈ．Ｅｘｐ．Ｎｅｕｒｏｌ．５５：６７３－８６）。

【１１５２】

ＭＳと同様に、臨床ＥＡＥは数種の異なる形で現れ得る。あるモデルでは、動物は、急性の単相性疾患を発現し、自然回復する。しかし他のモデルでは、動物は、間欠的周期の回復と共に周期的臨床発作により特徴付けられる慢性再発性疾患を発現する（Ｔｓｕｎｏｄａら、１９９６）。ＥＡＥの慢性進行型は、アジュバント中の全ＣＮＳを接種することで成体ハートレイ系モルモットに誘導され得る（Ｗｉｓｎｉｅｗｓｋｉら、１９８３、Ｊ．Ｎｅｕｒｏｐａｔｈ．＆　Ｅｘｐ．Ｎｅｕｒｏｌ．４２：２４３－５５；Ｋａｒｌｉｋら、１９８６、Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ　３６：１１１２－４；Ｋａｒｌｉｋら、１９９３、Ｍａｇｎ．Ｒｅｓｏｎ．Ｍｅｄ．３０：３２６－３１）。そこでは動物は回復または沈静化期間のないまま臨床症状の悪化の進行を示す。組織学的に、脱髄化の大きな集密したプラークは、継続的な単核ＣＮＳ浸潤を伴う。

【１１５３】

材料および方法：動物およびＥＡＥの誘導。雌ハートレイ系モルモット（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　Ｃａｎａｄａ、Ｓｔ．Ｃｏｎｓｔａｎｔ、Ｑｕｅｂｅｃ）を制御された明るい環境で飼育し、餌と水を適宜与えた。ＥＡＥは、５０匹の動物（２００～２５０ｇ

）で、ホモジナイズされた同種ＣＮＳ組織と完全フロイントアジュバントとの１：１混合物０．６ｍＬに、さらに１０ｍｇ／ｍＬの結核菌（Ｄｉｆｃｏ）を加えたものを項部に皮内注射することにより誘発させた。動物は以下の４段階の臨床的な基準を用いて盲検下にある観察者（ｂｌｉｎｄｅｄ　ｏｂｓｅｒｖｅｒ）により毎日判定された：０＝異常なし；０．５＝体重減少が２日以上連続；１＝運動失調および立ち直り反射が悪い；２＝後肢麻痺、尿失禁、宿便；３＝麻痺状態；４＝末期の麻痺状態。

【１１５４】

治療計画。Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルは、ヒトおよびモルモットのα４インテグリン（ＶＣＡＭに対する細胞接着の阻害のIC_{50}＝１ｎｍ）に高い親和性で結合する小分子である。動物の疾患は接種後４０日で慢性と見なされ、治療期間はこの時点で開始され、１０、２０、３０または４０日間続いた。動物は、０．５ｍＬの生理食塩水（Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルの溶媒；ｎ＝２０）、または３０ｍｇ／ｋｇのＮ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル（ｎ＝２５）を一日に２回受ける。投与計画を用いて、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル（＞１０ｎｍ）のレセプター飽和レベルをすべての時間維持した。あるサブグループの動物は、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを３０日間受け、その後治療を中断し、この動物をさらに１０日間飼育した（ｎ＝５）。すべての治療は皮下に施された。

【１１５５】

動物の屠殺および組織学的解析。無治療の慢性ＥＡＥ動物（ｎ＝５）は、非ＥＡＥ対照（ｎ＝５）と同様に４０日目に屠殺した。１０日の治療期間の後で、各グループから５匹の動物を屠殺し（０．２５ｍＬ　ペントバルビタールナトリウム）、ＦＡＣＳ解析のために血液サンプルを採取し（下記参照）、脳および脊髄を解剖し、切片化した。索の腰部、胸部および頸部領域に相当する３つの脊髄切片を使用した。脳は、５つの横断面に切断した。最初の３つの近位の切片は１つのブロックに組み合わされ、残りの２つの末端の切片は別にした。組織を１０％ホルマリンで固定化し、パラフィンで包埋した。５ｎｍの切片をヘマトキシリン－エオシン（Ｈ－Ｅ）またはソロクロム－Ｒ－シアンリン（ＳＣＲ）を用いて染色し、盲検下にある観察者により各４つのカテゴリーで評価した：（１）髄膜の炎症、（２）血管周囲の浸潤、（３）脳炎、または（４）脊髄炎および脱髄化（表６）。総合病理学的スコアは、各動物の全５ＣＮＳ切片から得られる合計スコア（潜在的な２０からのもの）を示している。

【１１５６】

【表７】

表６：病理学的採点基準

M:	髄膜の炎症反応
0:	変化なし
1:	単核細胞による血管周囲および/または髄膜の浸潤、冒された血管1～3
2:	冒された血管4～6
3:	冒された血管6+
4:	冒されたほとんど全部または全部の血管で髄膜の高密度の浸潤
P:	実質の血管周囲の浸潤
0:	変化なし
1:	Virchow-Robin腔で浸潤された実質の血管1～3
2:	冒された血管4～6
3:	冒された血管6+
4:	冒された実質的に全部または全部の血管
E:	脳炎または脊髄炎
0:	神経実質の浸潤なし; 神経実質に浸潤するミクログリア細胞または炎症細胞
1:	少数の散在性細胞
2:	数個の血管周囲のカフからの細胞による浸潤
3:	大きな領域の冒された神経実質
4:	切片全体が実質的に浸潤化されている
D:	脱髄化、再有髄化およびミエリン残骸
0:	脱髄化なし
1:	軟膜下の脱髄化またはミエリン残骸の単独の病巣
2:	複数の小さな脱髄化の病巣
3:	1つの大きな脱髄化の集密的なエリア
4:	複数の大きな脱髄化の集密的なエリア

【１１５７】

脊髄で観察される異常を定量するために、Ｈ－Ｅで染色した切片を１２の代表的なパイ状領域に分配した。各領域では、０．１２mm^2視野内の細胞数をＳｉｇｍａ　Ｓｃａｎ　Ｐｒｏｉｍａｇｅ　ａｎａｌｙｓｉｓ　ｓｏｆｔｗａｒｅ（ＳＰＳＳ　Ｉｎｃ．）を用いて計測し、全１２領域の細胞の総合した平均数を全脊髄に関し計算した（１匹につき３６視野）。全細胞の核を計測したので、細胞の数は浸潤に加え、ニューロンおよびグリア細胞も含まれるであろうことに注意する。ここで、細胞は基準とされる非ＥＡＥ動物も計算に入れる。

【１１５８】

定量的逆転写ＰＣＲ：ＩＬ－２、ＩＬ－１０、ＭＣＰ－１。ＲＮＡを、Ｓ．Ｎ．Ａ．Ｐ．（商標）（ｓｉｍｐｌｅ　ｎｕｃｌｅｉｃ　ａｃｉｄ　ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎ）ｔｏｔａｌ　ＲＮＡ　Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ　Ｋｉｔ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を用いて、製造元の指示に従い、３０ｍｇの凍結したモルモットの脊髄から単離した。これは第２のＤＮＡ分解酵素処理段階を含むように改良されており、その後Ｓ．Ｎ．Ａ．Ｐ．カラムでさらに精製した。第２のＤＮＡ分解酵素処理を追加することにより、我々はＤＮＡの汚染が逆転写酵素陰性対照ＲＴ－ＰＣＲアッセイを用いて測定されるようなこれらのアッセイおよびサンプルでは一貫して検出されないことを見出した。

【１１５９】

ＩＬ－２、ＩＬ－１０、およびＭＣＰ－１に関するプライマー／プローブの配列および濃度は、各遺伝子に用いられるスタンダードＲＮＡと同様、表７に与えられている。ＲＴ－ＰＣＲは、ＡＢＩ　ＰＲＩＳＭ（登録商標）７７００配列検出システムを用いて３通り行われた。５０μｌの反応物は、１０～８００ｎｇのｔｏｔａｌ　ＲＮＡならびに上記し

た濃度のプライマーおよびプローブを反応緩衝液中に含んでいた。この反応緩衝液は、６．６７％のグリセロール（Ａｍｒｅｓｃｏ）；５．５ｍＭのＭｇＣｌ；３００μＭのｄＡＴＰ、ｄＣＴＰ、ｄＧＴＰおよびｄＵＴＰ；１００ｎＭのプローブ；１．２５ユニットのＡｍｐｌｉＴａｑ Ｇｏｌｄ（登録商標）ＤＮＡポリメラーゼ（Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）；１Ｘ ＴａｑＭａｎ（登録商標）緩衝液Ａ（ＴａｑＭａｎ（登録商標）ＰＣＲ Ｃｏｒｅ ｒｅａｇｅｎｔｓ ｋｉｔ、Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）、２０ユニットのＲＮＡ分解酵素阻害剤（Ｒｏｃｈｅ）；１．２５ユニットのマウス白血病ウイルス（ＭｕＬＶ）逆転写酵素（Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）から構成されていた。ＲＮＡの逆転写を４８℃で３０分間行い、その後１０分間９５℃の変性ステップを行った。ＰＣＲは、９５℃１５秒間の後、６０℃１分間からなる４０サーモサイクルにより行った。各プレートは、表７に記載したスタンダードＲＮＡおよび２つのさらなる対照サンプルを用いた標準曲線を含んでいた：１）全プレートに使用されるポジティブ対照ＲＮＡサンプル、２）非鋳型対照（ＮＴＣ）。

【１１６０】

【表８】

表７：脊髄中の平均細胞数

処置群	平均＃細胞/0.12 mm^2
非EAE	61±3.2
d40対照	107±6.1
d50生理食塩水	138±8.3
D60生理食塩水	137±8.3
D70生理食塩水	143±6.7
D80生理食塩水	113±4.8
D50 N-[N-(3-ピリジンスルホニル)-L-3,3-ジメチル-4-チアプロピル]-O-[1-メチルピペラジン-4-イルカルボニル]-L-チロシンイソプロピルエステル	97±3.9
D60 N-[N-(3-ピリジンスルホニル)-L-3,3-ジメチル-4-チアプロピル]-O-[1-メチルピペラジン-4-イルカルボニル]-L-チロシンイソプロピルエステル	86±4.2
D70 N-[N-(3-ピリジンスルホニル)-L-3,3-ジメチル-4-チアプロピル]-O-[1-メチルピペラジン-4-イルカルボニル]-L-チロシンイソプロピルエステル	89±8
D80N N-[N-(3-ピリジンスルホニル)-L-3,3-ジメチル-4-チアプロピル]-O-[1-メチルピペラジン-4-イルカルボニル]-L-チロシンイソプロピルエステル	70±4

【１１６１】

標準曲線の相関係数は、示されるすべてのデータに関し、０．９９０よりも大きかった。３通りのサンプルに関する変動係数は、０．２より小さかった。標準曲線に使用されるＲＮＡは、定量だが未知量のターゲットメッセージを含むＲＮＡの不均一な混合物であるため、計測された数は相対的である。

【１１６２】

ＦＡＣＳ解析。接種後８０日目に、ヘパリン処理された血液サンプルを非ＥＡＥ動物、生理食塩水処置した動物、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル処置した動物、およびＮ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル中止後１０日目の動物から回収した。全サンプルは、全手順の間４℃に保持された。１５０μｌのサンプルは、３０分間一次抗体にさらされ、２回洗浄し、その後５％モルモット血清（Ｂｅｃｋｍａｎ Ｃｏｕｌｔｅｒ ＃ＰＮ ＥＭＯ５５ １）の存在下、ＰＥ結合ヤギ抗マウスＩｇＧ Ｆｃと共にインキュベートした。赤血球をＢｅｃｔｏｎ－Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ社の溶血液を用いて溶解し、サンプルを光散乱により異なる細胞群上でゲート・コントロールするＦＡＣＳｃａｎ ｆｌｏｗ ｃｙｔｏｍｅｔｅｒ（Ｂｅｃｔｏｎ Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ、Ｍｏｕｎｔａｉｎ Ｖｉｅｗ、ＣＡ）により調べた。

【１１６３】

統計解析。統計解析は、ＳｉｇｍａＳｔａｔ ｖ２ソフトウェア（ＳＰＳＳ Ｉｎｃ．

）を用いて行った。Ｍａｎｎ　Ｗｈｉｔｎｅｙ順位和検定を用いて臨床的スコアを評価する一方で、病理学的スコアを２元配置分散解析（ｔｗｏ－Ｗａｙ　ＡＮＯＶＡ）で評価した。定量的異常性は、Ｋｒｕｓｋａｌ－Ｗａｌｌｉｓ　ＡＮＯＶＡ　ｏｎ　ｒａｎｋｓを用いて比較した。各ケースにおいて、ｐ＜０．０５は重要と見なされた。直線回帰を脊髄の平均細胞数で行った。

【１１６４】

結果：臨床的回復。動物は、接種後９日目で疾患の臨床的徴候を示し始め、４０日目まで続いた。この時点で疾患は慢性的と見なされた。治療期間が４０日目に開始され、最低で１０日から最大で４０日まで続けられた。生理食塩水を受けた動物は実験の終わりまで継続的な臨床的専門を示したが、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルで処置した動物は、最初の処置後２～３日目に直ちに臨床的回復を示し始めた（図１Ａ）。処置を始める前に確立した臨床的スコア２を有する数匹の動物では、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルが運動麻痺を食い止め、この動物は治療期間を通して後肢を使うことができた（即ち、臨床的スコア１への回復である）。治療期間に依存するが、疾患の徴候を前に示していた動物のうちＮ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを受けている間、完全に無病状態を示すものがいた。治療期間にわたってＮ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル処置した動物の平均臨床的スコアは、生理食塩水処置した動物に比べて顕著に低かった（ｐ＜０．００１、Ｍａｎｎ　Ｗｈｉｔｎｅｙ順位和検定）。

【１１６５】

Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル処置したグループでは、接種後５４日目に集中して短期の一時的上昇があった（図１Ａ）。２匹の動物が、臨床的徴候の小変動を示した；臨床的徴候が完全にない状態（スコア０）から非常にわずかな運動失調（スコア１）まで揺れ動いた。しかし、マウスまたはヒト化抗体のモルモットの拒絶により動物が治療に完全に反応しなくなる場合には、どの動物も以前にα_4インテグリンに対する抗体を用いて観察したように治療を回避することはできなかった。Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを用いて長期間動物の治療をすることで（注射部位の炎症などの）付随的問題はなかった。

【１１６６】

あるサブグループの動物では、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを３０日間投与し、その後中止して、その動物に実験の最後の１０日間、生理食塩水を注射し続けた。Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを中止した途端、臨床的進行が戻り、治療期間中生理食塩水を受けた動物の臨床的経過と同様になった（図１Ｂ）。接種後７０日目から８０日目の間のＮ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを処置した後の動物の平均臨床的スコアは、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを治療期間全体を通して受けた動物よりも顕著に大きかった（ｐ＜０．０５、Ｍａｎｎ　Ｗｈｉｔｎｅｙ

順位和検定）。要約すると、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルは、副作用もなく４０日までの間は順調に投与され、慢性進行性ＥＡＥに関連する臨床症状の回復を維持した。

【１１６７】

結果：病理学的異常の回復。病理学的異常をＨ－ＥおよびＳＣＲ染色された脳および脊髄切片で評価した。図２において、左側のパネルがＳＣＲ染色切片であり、ミエリンを青く染色している（×４０）。右側のパネルは高倍率（×２５０）のＨ－Ｅ染色された切片であり、相当するＳＣＲ写真の背内側領域から取り出している（図２）。図２のパネルＡおよびＢに示された切片はモルモットから取り出したもので、炎症も脱髄化も示していない。接種後４０日までに慢性動物は、１以上の脱髄化した軟膜下のプラークのみならず、広範囲の髄膜および血管周囲の炎症をも示した（図２Ｃ）。浸潤する細胞の密度は、際立って増加した（図２Ｄ）。観察された病理学的異常は、疾患の進行に連れてさらに際立ようになった。接種後６０日目で生理食塩水処置を２０日間受けた対照動物は酷い髄膜の炎症、広い領域での脊髄炎および局所的脱髄化を示した（図２Ｅ、Ｆ）。接種後８０日目までには、灰白質の一部の領域の浸潤を含む、実質的に脊髄切片全体が浸潤し、かつ脱髄化した（図２Ｉ、Ｊ）。これに対して、２０日のＮ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル処置を受けた動物では、接種後６０日目で脱髄化の領域が非常に小さく、髄膜および血管周囲の細胞の浸潤も少量であった（図２Ｇ、Ｈ）。Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル処置の４０日後、病理学的回復は依然として大きかった。動物は、髄膜および血管周囲の浸潤をほとんど示さず、ミエリンは無傷のままであった（図２Ｋ、Ｌ）。

【１１６８】

各動物の５つのブロックすべてを盲検下にある観察者により採点され、総合病理学的スコアは４つのカテゴリーの各々の全５切片から得られる全スコアを示している（髄膜の炎症、血管周囲の炎症、脊髄炎および脱髄化；図３）。治療期間にわたって、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを受けた動物は、生理食塩水処置した動物に対して全４つのカテゴリーの平均病理学的スコアで顕著な減少を示した（ｐ＜０．００１、２元配置分散解析）。Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルが解除され、動物は治療なしでさらに１０日間飼育されたとき、全４つのカテゴリーの平均総合病理学的スコアは治療期間小分子を受け続けた動物に比較して顕著に高かった（図３；ｐ＜０．０５、Ｋｒｕｓｋａｌ　Ｗａｌｌｉｓ　ＡＮＯＶＡ　ｏｎ　ｒａｎｋｓとＳＮＫ検定）。

【１１６９】

結果：病理学的異常性の定量。上記のように定性的に採点された病理学的回復は、脊髄中で定量的に確認された。細胞の平均数は、腰部、胸部および頸髄のＨ－Ｅ染色切片の１２の代表的な０．１２ｍｍ^{2}領域から計測し、総合して脊髄全体を検査した（図４）。全無処置ＥＡＥ動物は非ＥＡＥ動物よりも顕著に高い細胞数を有しており、細胞浸潤が予想通り疾患の間増加したことを示した（ｐ＜０．００１、２元配置分散解析）。生理食塩水処置動物に対し、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル処置の少なくとも１０日後に細胞数の有意な減少が観察され、これは２０、３０および４０日の処置を通して維持された（ｐ＜０．００１、２元配置分散解析）。さらに、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルで２０、３０および４０日間処置した動物の平均細胞数は、慢性対照動物

のものより有意に低かった（ｐ＜０．０５、Ｋｒｕｓｋａｌ Ｗａｌｌｉｓ ＡＮＯＶＡ ｏｎ ｒａｎｋｓとＳＮＫ検定）。Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル処置の４０日後、脊髄の平均細胞数は非ＥＡＥ動物と変わらなかった。これらの平均の直線回帰は、脊髄における炎症細胞の進行性消失を示している（r^2＝０．９０）。この線の傾斜から、８細胞／mm^2／日の細胞消失速度を計測することができる。Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルの解除後、さらに１０日間生理食塩水で飼育した動物では、細胞の平均数の顕著な増加が再び観察された（ｐ＜０．０５、ＡＮＯＶＡ ｏｎ ｒａｎｋｓとＳＮＫ検定）。

【１１７０】

結果：定量的ＰＣＲ。定量的ＰＣＲは脊髄の腰部切片で行われ、ＩＬ－２、ＩＬ－１０およびＭＣＰ－１レベルを確定した。その結果は既に議論した病理学的回復を補完するものである。生理食塩水処置した動物では、ＩＬ－２の量が疾患の慢性期の間増加した。これに対して、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを受けた動物は、ＩＬ－２ ＲＮＡがほとんど検出されなかった。Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルの中止後に、脊髄中のＩＬ－２の量が生理食塩水処置した動物に相当するレベルまで戻った。同様の結果が、ＩＬ－１０およびＭＣＰ－１に関しても見られた。サイトカインＲＮＡレベルの有意な減少は治療の間は明白であり、その後阻害の解除後に高レベルに戻った（図５）。

【１１７１】

結果：ＦＡＣＳ解析。ＦＡＣＳ解析により決定したように、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを用いたＥＡＥ動物の処置は、生理食塩水処置した動物に比較して、循環内のα_4インテグリン高輝度（ｂｒｉｇｈｔ）リンパ球の割合の大幅な増加を引き起こした。この結果は、末梢免疫により活性化されたリンパ球は、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルの存在下ではＣＮＳに入ることができず、循環系に堆積されたことを示唆している（図６および７Ａ）。この示唆に一致して、循環系のα_4インテグリン高輝度リンパ球の割合が、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを解除したときには生理食塩水処置レベルまで戻り、ＣＮＳ炎症が再発した（図７Ａ）。識別可能なα_4インテグリン低および高単球の亜集団はなかった；しかし、循環している単球のα_4インテグリンの一般的な発現はＥＡＥ動物で増加した（図７Ｂ）。この増加は、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルにより影響を受けず、さらに末梢免疫反応が治療により阻害されなかったことを示唆している。

【１１７２】

（実施例２）

慢性ＥＡＥにおけるα_4インテグリンの長期阻害後の自然発症的再有髄化

アルファ－４－ベーター１（$\alpha_4\beta_1$）インテグリン（ＶＬＡ－４）を阻害することによりブロックされる中枢神経系への免疫細胞流入のモデルを研究して、実験的自己免疫性脳脊髄炎における自然発症的ミエリン修復を炎症細胞の存在が抑制するか否かを決定した。麻痺状態にあるモルモットを、ＥＡＥの進行性脱髄化段階で$\alpha_4\beta_1$特異的阻害剤である、

Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを用いて治療し（Ｐｉｒａｉｎｏら、Ｊ．Ｎｅｕｒｏｉｍｍｕｎｏｌ．２００２、１３１：１４７－１５９）、以下のことを見出した：（１）８７％のプラークが、４０日の治療後に再有髄化の徴候を示した；（２）ミエリン修復が全病変領域の５０％で発生した；（３）５０％の動物で運動機能を回復した。溶媒処置した動物では、有意な修復または運動機能の獲得はなかった。標的とされるミエリン修復がないときは、ＣＮＳ炎症の長期阻害が、自然発症的再有髄化の機構を促進し得ることをこの結果は示唆している。

【１１７３】

方法

動物および疾患誘導。雌ハートレイ系モルモット（２００～２５０ｇ、Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ Ｃａｎａｄａ、Ｓｔ．Ｃｏｎｓｔａｎｔ、Ｑｕｅｂｅｃ）を光および温度が制御された環境で飼育し、餌と水を適宜与えた。ＥＡＥは、ホモジナイズされた同種ＣＮＳ組織と完全フロイントアジュバント（Ｄｉｆｃｏ、Ｄｅｔｒｏｉｔ、ＭＩ）との１：１混合物０．６ｍＬに、さらに１０ｍｇ／ｍＬの結核菌（Ｄｉｆｃｏ）を加えたものを項部に皮内注射することにより誘発させた。動物は、９日目に疾患の臨床的徴候を示し始め、接種後４０日目で慢性的と見なされた。動物は、以下の４段階の臨床的な基準を用いて盲検下にある観察者により毎日重さを測り、判定された：０－異常なし；０．５－体重減少が２日以上連続；１－運動失調および立ち直り反射が悪い；２－後肢麻痺、尿失禁、宿便；３－麻痺状態；および４－末期の麻痺状態。

【１１７４】

治療基準。動物は、２つの診断基準に従って疾患の重症度に基づき治療が選択された：（１）動物は疾患の慢性期でなければならない（即ち、接種後少なくとも４０日）；（２）動物は治療期間の開始前に臨床的スコア２に到達していなければならない（即ち、後肢麻痺）。ＥＡＥの慢性進行性モデルを用いた過去の実験では、臨床的スコア２を有する９５％の慢性動物は、数個の脱髄化の小さい病巣から１以上の大きな集密的プラークまでの範囲で脊髄の中等度から重度の脱髄化を示した。診断基準の順守により、治療時期を開始する前にミエリン欠損の潜在性を最適化した。

【１１７５】

治療計画。両方の治療基準に合う動物を、１０、２０、３０および４０日間治療した。Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルは、ヒトおよびモルモットα$_4$インテグリン（１００％血清の存在下における高密度のＶＣＡＭ－１に対する細胞接着の阻害のＩＣ$_{50}$＝１～１０ｎｍ）に高い親和性で結合する小分子（分子量～５００Ｄａ）である。動物は、生理食塩水（ｎ＝１６）またはＮ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル（３０ｍｇ／ｋｇ、ｎ＝１２）を治療期間の間一日２回受けた。投与計画を用いて、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル（＞１０ｎｍ）のレセプター飽和レベルをすべての時間維持した。両治療は皮下に施された。さらに、同齢集団の動物を基準「ｄ０」対照とするために、臨床的スコア２を受けている日の内に屠殺した。

【１１７６】

組織の回収および処理。屠殺後（０．２５ｍＬペントバルビタールナトリウム）に動物は放血され、そのＣＮＳを解剖して切片化した。索の腰部、胸部および頸部領域に相当する３つの脊髄切片を用いた。組織を１０％ホルマリンで固定化し、パラフィンに包埋した。５μｍの横断面を定性的なミエリン染色剤であるソロクロム－Ｒ－シアニンを用いて染色し、脱髄化の痕跡（青い染色の非存在）および再有髄化（病変内の淡青色の領域）を光学顕微鏡により検査した。

【１１７７】
腰部、胸部および頸部切片の各々由来の遠心端から５ｍｍの脊髄片を、４℃で２．５％グルタルアルデヒドで固定化した。各横断面の中央由来の０．５ｍｍの切片を背側と腹側半分に分配した。この切片を四酸化オスミウム固定した後、エポキシ樹脂に包埋した。トルイジンブルーで染色した１ミクロン横断面を脱髄化および再有髄化の痕跡を捜して光学顕微鏡により検査した。病変を含む領域をさらに電子顕微鏡用に切片化し、この薄い切片を過マンガン酸カリウムおよびエタノール性（ｅｔｈａｎｏｌｉｃ）酢酸ウラニルを用いて染色し、Ｐｈｉｌｉｐｓ　ＥＭ３００顕微鏡で検査した。

【１１７８】
組織学的解析。脊髄病理は、ＭｃＧａｖｅｒｎら、Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．Ｒｅｓ、１９９９、５８；４９２－５０４を改良した方法を用いて定量化した。１匹につき１２の横断面の平均からの画像をＮｉｋｏｎ　Ｃｏｏｌｐｉｘ　９９５デジタルカメラを使って４０×の倍率で記録した。Ｓｉｇｍａ　Ｓｃａｎ　Ｐｒｏ画像解析ソフトウェア（ＳＰＳＳ　Ｉｎｃ．）を用いて（任意のユニットの）各横断面内の全病変領域および再有髄化病変領域の両方を計算した。これらの領域を合計して、脊髄全体のすべての評価を出し、再有髄化領域を全病変領域の割合として表した。

【１１７９】
結果と考察。本研究の第１の目的は、免疫細胞のＣＮＳへの移動に阻害を及ぼすことが存在する脊髄病変の自然発症的再有髄化を可能にするか否かを決定するものであった。ＥＡＥのモルモットモデルは、全ＣＮＳホモジネートを用いた免疫化の後に非寛解型の進行性疾患を示す（Ｗｉｓｎｉｅｗｓｋｉら、Ｊ．Ｎｅｕｒｏｐａｔｈ．Ｅｘｐ．Ｎｅｕｒｏｌ．１９８３、４２：２４３－２５５；Ｋａｒｌｉｋら、１９８６、Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ　３６：１１１２－４；Ｋａｒｌｉｋら、１９９３、Ｍａｇｎ．Ｒｅｓ．Ｍｅｄ．３０：３２６－３３１）。約１０日後に、２０日目までに顕著な脱髄化を伴う急性麻痺が始まる（Ｋａｒｌｉｋら、１９８６、Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ　３６；１１１２－４；Ｋａｒｌｉｋら、１９９３、Ｍａｇｎ．Ｒｅｓ．Ｍｅｄ．３０：３２６－３３１）。４０日後、完全な両後肢麻痺を示す９５％の動物が脳幹および脊髄の重度の脱髄化を緩和した。この段階の疾患の動物は、再発または寛解せず、あるいは自然発症的に回復しないことに留意することが重要である。現研究においては、動物がこの段階－完全な両後肢麻痺を示し、接種後少なくとも４０日目に達したとき（臨床的スコア２）にのみ治療が開始された。その後、動物は１０、２０、３０または４０日間、$\alpha_4\beta_1$インテグリンの小分子阻害剤である、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルまたは溶媒（生理食塩水）を受けた。図８は、ソロクロム－Ｒ－シアニン染色した脊髄切片の代表的な光学顕微鏡写真を示す（図８Ａ～Ｆ）。対照（治療の「０」日目）では、広範な脱髄化がどの動物でも明自であった；病変は通常無傷のミエリンを欠き、先導端で貧食化されたミエリン残骸を含む泡沫状のマクロファージの高密度の免疫細胞浸潤を示す（図８Ａ、８Ｂ）。最短の治療期間（１０日間）では、生理食塩水およびＮ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル処置した動物は、脊髄にミエリン蒼白（ｍｙｅｌｉｎ　ｐａｌｌｏｒ）の微小な痕跡を伴う大領域の脱髄化を示し続けた。これに対し、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル治療の２０日後には、多くの病変が、ＭＳ患者の再有髄化の指標である古典的に記載される陰影斑に類似した拡散した淡青色の染色を示した（図８Ｄ）。生理食塩水対照動物内のプラークは、ミエリンを欠如したままであった（図８Ｃ）。４０日までの治療で、２つの治療グループ間で全体的なミエリン発現に特筆すべき差異が観察された。Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル処置動物の病変の大半は陰影斑として示されたが（図８Ｆ）、対照動

物の病変は存在したとしてもわずかに青い染色を示したのみである（図８Ｅ）。

【１１８０】

組織学的状況の変化をより明確にするために、より解像度の高い光学顕微鏡および電子顕微鏡（ＥＭ）の両方を用いて組織サンプルを検査した（図９）。３０日間生理食塩水処置した動物では、トルイジンブルー染色した半薄切片は、重度の脱髄化および軸索の欠損領域（図９Ｂ）だけでなく正常なミエリン領域も示した（図９Ａ）。２つの領域間の小さな遷移区域（図９Ｂ）は、比較的小さな内径の薄い層状の軸索を含んでいた。これは、最近脱髄化された軸索が修復しようとしていることを示しているであろう。病変内および正常に有髄化された領域内の両方で、よくみられるＷａｌｌｅｒｉａｎ変性を受けている軸索の痕跡もまた存在した。Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを受けた動物（図９Ｃ）では、薄く有髄化された軸索の領域が大きく広がっており、軸索がより大きな内径となる傾向があり、しばしば病変化された領域全体でより一般的な修復応答を示していた。電子顕微鏡でこの知見を確認した。「正常な」コンパクトミエリン（ｃｏｍｐａｃｔ　ｍｙｅｌｉｎ）に代表される、大径の軸索の周囲のミエリンという厚く囲んでいる物質が図９Ｄに示されている。４０日間の生理食塩水処置を受けた動物では、病変領域がミエリン欠損を示し、大きな軸索が完全に脱髄化されていた（図９Ｅ）。これに対して、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを用いた処置では、大径の軸索の周囲に多重の薄いミエリンの層が生じ、これは再有髄化の状態を表す（図９Ｆ）。したがって、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルの長期投与が、慢性進行性ＥＡＥ動物の脊髄の自然発症的再有髄化を可能にしたと思われる。

【１１８１】

Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルの効果を定量するために、再有髄化の痕跡を示すプラークの割合を決定した。ミエリン蒼白を示す病変の数を、各動物由来の全長にわたって得られる横断面内の全病変数で割った（図１０）（該方法については、Ｗａｒｒｉｎｇｔｏｎら、２０００、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９７：６８２０－５を参照）。生理食塩水処置の２０、３０および４０日後に再有髄化を示すプラークの平均割合は、１０～２０％の間であった；これらの動物のミエリン蒼白の発生率は、長期にわたると有意な変化はなかった（図１０Ａ）。これに対して、２０日間のＮ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル投与後では、脊髄中の陰影斑の頻度は生理食塩水処置動物より増加し、６８％にまで到達した；３０および４０日後、発生率は各々７７％および８７％であった（ｐ＜０．００１、２元配置分散解析とＴｕｋｅｙ検定）。この値は、最初の処置（０日および１０日）のものよりも顕著に高く（ｐ＜０．０５、２元配置分散解析とＴｕｋｅｙ検定）、この化合物が時間に依存して再有髄化の発生率を増加させたことを示している。再有髄化の痕跡を示すプラークの割合は過去２０日では増加しておらず、再有髄化が１０～２０日の治療日の間に自然発症的に大体開始されたと思われる（図１０Ａ）。

【１１８２】

脊髄のプラークの再有髄化の全体の割合もまた計測した。図１０Ｂは、前角の大きく脱髄化された病変を有する代表的な脊髄切片を示している。全脊髄切片内の全病変をトレースし、その領域を合計することにより、各動物についての全病変領域を決定した。同様に、再有髄化の全領域をミエリン蒼白領域をトレースすることにより測定した。図１０Ｃ～Ｆは、再有髄化の割合に対して全病変領域をプロットするものである。生理食塩水処置動物では、２から１１％の間の平均で病変はほとんど修復の痕跡を示さず、４０日の治療期

間を超えると有意な差異はなかった（図１０Ｃ～Ｆ）。これに対して、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル処置の２０、３０または４０日後、確認されている大半の病変は、病変の大半で２～１００％の範囲で様々な割合の再有髄化を示す（再有髄化の約５０％の平均領域）（図１０Ｄ～５）（ｐ＜０．００１、２元配置分散解析とＴｕｋｅｙ検定）。したがって、４０日の治療期間を通して全動物で病変が明白であったが、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルは、再有髄化の発生率および割合を増加させた。さらに、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル処置動物では再有髄化の痕跡が、観察された運動機能の回復と一致する。治療の最初の時点では、完全な両後肢麻痺を意味する臨床的スコア２であった。Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル処置動物の５０％では、動物が後肢の有意な使用を回復したことを示す臨床的スコア１にまで運動麻痺が回復した（ｐ＜０．０５、Ｍａｎｎ　Ｗｈｉｔｎｅｙ順位和検定）。機能回復は対照動物では観察されなかった。

【１１８３】

自然発症的再有髄化は、その名の通り、再有髄化を刺激するよう特別に意図した治療介入のないミエリン修復である（Ｍｉｌｌｅｒら、１９９５、Ｍｉｃｒｏｓｃ．Ｒｅｓ．Ｔｅｃｈ．３２：２３０－２４５）。クプリゾン、リゾレシチンまたはエチジウムブロマイドと同様に、急性毒損傷を含む脱髄化の動物モデル（Ｄｕｂｏｉｓ－Ｄａｌｃｑら、１９９０、Ｂｉｏｅｓｓａｙｓ　１２：５６９－５７６）、およびウイルス性脳炎のモデル（Ｍｉｌｌｅｒら、１９９５、Ｍｉｃｒｏｓｃ．Ｒｅｓ．Ｔｅｃｈ．３２：２３０－２４５）、または広い免疫抑制もしくは免疫細胞欠乏のモデル（Ｒｏｄｒｉｇｕｅｚら、１９９２、Ｎｅｕｒｏｌ．４２：３４８－５７；およびＭｕｒｒａｙら、２００１、Ｂｒａｉｎ　１２４：１４０３－１６）では、自然発症的修復についてよく記載されている。これらの例では、再有髄化は数週間で完成し得る。Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルは、免疫細胞上の$\alpha_4\beta_1$インテグリン活性を妨げる小分子であり、直接ミエリン修復を促進する試薬というよりむしろ、脳の炎症細胞の浸潤を妨げる疾患抑制試薬としてデザインされた（Ｐｉｒａｉｎｏら、２００２、Ｊ．Ｎｅｕｒｏｉｍｍｕｎｏｌ．１３１：１４７－１５９）。ＣＰ－ＥＡＥのモルモットモデルは通常修復を示さない非間欠性疾患であるので、疾患抑制試薬がそれ自体で自然発症的再有髄化を促進し得ることを見出すことは重要である。これらの結果は、炎症環境自体が正常な修復機構を抑制または圧倒し、最終的に消耗に導くであろうことを示している。生理食塩水処置動物では再有髄化の微小な痕跡があったが、有意なレベルには到達せず、臨床的寛解を伴わなかった。したがって、免疫細胞浸潤を抑制することにより、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルは新たに形成されたミエリンの攻撃を妨げ、修復を可能にしたと思われる。

【１１８４】

誘導されたＣＮＳの再有髄化は、実際にはミエリン糖脂質（Ｒａｉｎｅら、１９７８、Ａｃｔａ．Ｎｅｕｒｏｐａｔｈｏｌ．（Ｂｅｒｌ）．４３：４３－５３；Ｔｒａｕｇｏｔｔら、１９８２、Ｊ．Ｎｅｕｒｏｌ．Ｓｃｉ．５６：６５－７３）、ＣＮＳ特異的抗血清、精製免疫グロブリン（Ｗａｒｒｉｎｇｔｏｎら、２００１、Ｊ．Ａｌｌｅｒｇｙ　Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１０８：１２１－５）、または成長因子（Ｙａｏら、１９９５、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ　Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９２：６１９０－４）の投与を含む多くの手段により達成される。近年、血清由来ヒトモノクローナル抗体（ＩｇＭ）が、オ

リゴデンドロサイトの直接刺激を通じて明らかに再有髄化を促進し得ることも示された（Ｗａｒｒｉｎｇｔｏｎら、２０００、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９７：６８２０－６８２５；Ｂｉｅｂｅｒら、２００２、Ｇｌｉａ ３７：２４１－９；Ｍｉｔｓｕｎａｇａら、２００２、ＦＡＳＥＢ Ｊ．１６：１３２５－１３２７）。欠乏性モデルでは、胚性および成人神経幹細胞の移植もまた、オリゴデンドロサイトの生成および新たなミエリン合成を導いた（Ｈａｌｆｐｅｎｎｙら、２００２、Ｌａｎｃｅｔ Ｎｅｕｒｏｌ．１：３１－４０）。これらの研究はＣＮＳが修復できることを示したが、一方で治療的に誘導された再有髄化が進行中の疾患を中止しないことに留意することが重要である。例えば、近年、ノッチ経路はＭＳにおける有髄化の阻害剤として関係づけられ、オリゴデンドロサイト、グリア細胞および進行中の炎症間の相互作用を反映している（Ｊｏｈｎら、２００２、Ｎａｔ．Ｍｅｄ．８：１１１５－２１）。ＭＳのような炎症性疾患では、ＣＮＳがまだ攻撃に対し脆弱であるであろう。

【１１８５】

ナタリズマブ（ｎａｔａｌｉｚｕｍａｂ）などの再有髄化させる抗体が、他の新たな炎症細胞の連続的流入を阻害することにより、ＥＡＥの疾患病理を回復させる。ＣＮＳに既に入った細胞は、正常なアポトーシス機構により消滅する（Ｈｙｄｕｋら、１９９８、Ｊ．Ｎｅｕｒｏｐａｔｈ．Ｅｘｐ．Ｎｅｕｒｏｌ．５７：６０２－６１４）。これらの観察と一致して、治療期間が増すに連れ、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルが免疫細胞浸潤およびそれらに関連する炎症介在物質を徐々に減少させることが示された（Ｐｉｒａｉｎｏら、２００２、Ｊ．Ｎｅｕｒｏｉｍｍｕｎｏｌ．１３１：１４７－１５９）。再発するＭＳを制御する試験では、偽薬で治療した被検者に比べて、ナタリズマブは６カ月間の治療が炎症性脳障害を減らし、かつ再発を減らすことが示された。この試験の間治療はよく許容され、ナタリズマブ処置患者の間に健康が改善された認識があった（Ｍｉｌｌｅｒら、２００３、Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４８：１５－２３）。したがって、抗α_4インテグリン抗体治療などの試薬およびＮ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロピル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルなどの化合物は、ＭＳの疾患抑制因子として有用であるだけでなく、ＣＮＳ修復のために許容される試薬としても有用であろう。

【１１８６】

本発明はその特異的態様に関して記載する一方で、種々の変更がされてもよく、等価物は本来の精神および発明の範囲から離れることなく置き換えることができることは当業者により理解されるべきであろう。さらに、本発明の目的、精神および範囲に対して、多くの改良がされてもよく、特定の状況、原料、物質の組成、工程、工程段階、または段階が採用されてもよい。このような改良はすべて本発明の範囲内とするものである。

【１１８７】

（実施例３）

ヒト化２１．６抗体の構築

キメラの軽鎖および重鎖を、マウス２１．６V_LおよびV_H領域のＰＣＲ法でクローン化したｃＤＮＡをヒト定常領域に連結することにより構築した。マウスｃＤＮＡ配列の５’および３’末端を特別にデザインしたＰＣＲプライマーを使用して改良した。リーダー配列の開始をコードするＤＮＡ配列とハイブリッド形成する５’末端ＰＣＲプライマー（表８）は、効果的な翻訳に重要なＤＮＡ配列を造るため（Ｋｏｚａｋ、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９４７－９５０（１９８７））、および、発現ベクターに入れてクローン化するためのＨｉｎｄＩＩＩ制限部位を造るために設計された。Ｊ領域の末端をコードするＤＮＡ配列とハイブリッド形成する３’末端プライマー（表８）は、定常領域にスプライシングするのに重要なＤＮＡ配列を造るため、および、発現ベクターに入れてクローン化するためのＢａｍＨＩ部位を造るために設計された。ＰＣＲ増幅産物をＨｉｎｄＩＩＩおよびＢａｍＨＩで消化して、ｐＵＣ１９ベクターに入れてクローン化し、配列決定してＰ

ＣＲ増幅中に誤差がないことを確認した。その後、採用したマウス２１．６の可変領域を、ヒトκまたはγ１定常領域を含む哺乳類細胞発現ベクターに入れてサブクローニングした。

【１１８８】

【表９】

表８

キメラ21.6抗体の構築のためのPCRプライマー
A. 軽鎖可変領域 1. 5'末端の再構築のためのプライマー (37-mer) 5' C AGA AAG CTT GCC GCC ACC ATG AGA CCG TCT ATT CAG 3' HindIII Kozak M R P S I Q コンセンサス 配列 2. 3'末端の再構築のためのプライマー (35-mer) 5' CC GAG GAT CCA CTC ACG TTT GAT TTC CAG CTT GGT 3' BamHI スプライスドナー部位
B. 重鎖可変領域 1. 5'末端の再構築のためのプライマー (37-mer) 5' C AGA AAG CTT GCC GCC ACC ATG AAA TGC AGC TGG GTC 3' HindIII Kozak M K C S W V コンセンサス 配列 2. 3'末端の再構築のためのプライマー (33-mer) 5' CC GAG GAT CCA CTC ACC TGA GGA GAC GGT GAC T 3' BamHI スプライスドナー部位

【１１８９】

マウス２１．６可変領域の構造のモデリング。マウス２１．６抗体のV_LおよびV_H領域の分子モデルを構築した。このモデルを、ＵＮＩＸ（登録商標）オペレーティング・システムを稼動し、分子モデリングソフトウェアＱＵＡＮＴＡ（Ｐｏｌｙｇｅｎ Ｃｏｒｐ．、ＵＳＡ）を用いてシリコン・グラフィックＩＲＩＳ ４Ｄワークステーション上で構築した。マウス２１．６V_L領域のＦＲの構造は、解析されているヒトＢｅｎｃｅ－Ｊｏｎｅｓ免疫グロブリンＲＥ１（Ｅｐｐら、Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ １４：４９４３－４９５２（１９７５））の構造を基礎とした。マウス２１．６V_H領域のＦＲの構造は、解析されているマウス抗体Ｇｌｏｏｐ２の構造を基礎とした。ＦＲの同一の残基は保持した；同一でない残基はＱＵＡＮＴＡ内の機能を用いて置換した。マウス２１．６V_L領域のＣＤＲ１およびＣＤＲ２は、それぞれ正準構造グループ２および１に所属するとして同定された（Ｃｈｏｔｈｉａら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（１９８７））。ＲＥ１のＣＤＲ１およびＣＤＲ２は同一の正準グループであるマウス２１．６のＣＤＲ１およびＣＤＲ２に所属するので、V_L領域はＲＥｌのＣＤＲ１およびＣＤＲ２の構造に基づいてモデル化した。マウス２１．６V_L領域のＣＤＲ３は、V_L領域のＣＤＲ３の正準構造グループのいずれにも対応しないようであった。しかし、マウス２１．６V_L領域のＣＤＲ３は、マウスＨｙＨＥＬ－５V_L領域のＣＤＲ３に類似していたことをデータベース検索が明らかにした（Ｓｈｅｒｉｆｆら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８４：８０７５－８０７９（１９８７））。したがって、マウス２１．６V_L領域のＣＤＲ３は、マウスＨｙＨＥＬ－５V_L領域のＣＤＲ３の構造に基づいてモデル化された。マウス２１．６V_H領域のＣＤＲ１およびＣＤＲ２は、それぞれ正準構造グループ１および２に所属するとして同定された。マウス２１．６V_H領域のＣＤＲ１は、V_H領域のＣＤＲ１の正準グループ１のメンバーに非常に類似しているＧｌｏｏｐ２V_H領域のＣＤＲ１に基づいてモデル化された。マウス２１．６V_H領域のＣＤＲ２は、V_H領域のＣＤＲ２の正準グループ２のメンバーでもあるマウスＨｙＨＥＬ－５V_L領域のＣＤＲ２に基づいてモデル化された（上記Ｓｈｅｒｉｆｆら）。V_H領域のＣＤＲ３には正準構造がない。しかし、マウス２１．６V_H領域のＣＤＲ３はマウスＲ１９．９V_H領域のＣＤＲ３に類似しており（Ｌａｓｃｏｍｂｅら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８６：６０７－６１１（１９８９））、マウスＲ１９．９V_H領域のＣＤＲ３ループの尖部に存在する余分なセリン残基を除き、アニーリングし、ギャップを精製することによりこのＣＤＲ３に基づいてモデル化した。このモデルは、最終的には、ＱＵＡＮＴＡで実現

されるようにＣＨＡＲＭＭ　ｐｏｔｅｎｔｉａｌ（Ｂｒｏｏｋｓら、Ｊ．Ｃｏｍｐ．Ｃｈｅｍ．４：１８７－２１７（１９８３））を用い、好ましくない原子接触を除き、分子間力および静電相互作用を最適化するために、最急降下法および共役勾配法によるエネルギー最小化法に従事させた。

【１１９０】

再形成ヒト２１．６可変領域の設計－フレームワーク配列のための類似のヒト抗体の選択。ＦＲがマウス２１．６のものと高い割合の同一性を示すヒト可変領域をアミノ酸配列を比較することにより同定した。表１０および１１はマウス２１．６可変領域と全既知マウス可変領域を比較し、その後全既知ヒト可変領域と比較する。マウス２１．６V_L領域をＫａｂａｔにより定義されているようにマウスκV_L領域サブグループ５に所属するとして同定した。マウス２１．６κV_L領域と９３．４％もの同一性を有する個々のマウスκV_L領域が同定された（３８Ｃ１３Ｖ’ＣＬおよびＰＣ６１３’ＣＬ）。Ｋａｂａｔにより定義されているように、マウス２１．６V_L領域はサブグループ１のヒトκV_L領域に最も類似していた。マウス２１．６κV_L領域と７２．４％もの同一性を有する個々のヒトκV_L領域が同定された。最も類似するヒト可変領域の１つであるＲＥ１由来のフレームワーク領域（ＦＲ）を再形成ヒト２１．６V_L領域の設計に用いた。Ｋａｂａｔにより定義されているように、マウス２１．６V_H領域をマウスV_H領域のサブグループ２ｃに所属するものとして同定した。マウス２１．６V_H領域と９３．３％もの同一性を有する個々のマウス重鎖可変領域が同定された（１７．２．２５’ＣＬおよび８７．９２．６’ＣＬ）。上記Ｋａｂａｔらにより定義されているように、マウス２１．６V_H領域はサブグループ１のヒトV_H領域に最も類似していた。マウス２１．６V_H領域と６４．７％もの同一性を有する個々のヒトV_H領域を同定した。最も類似するヒト可変領域の１つである２１／２８’ＣＬ由来のＦＲを再形成ヒト２１．６V_H領域の設計に用いた。

【１１９１】

フレームワーク領域におけるアミノ酸の置換

（Ａ）軽鎖。再形成ヒト２１．６V_L領域の設計工程の次の段階は、マウス２１．６V_L領域由来のＣＤＲをヒトＲＥ１由来のＦＲに結合することであった（Ｐａｌｍら、Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．３５６：１６７－１９１（１９７５））。再形成ヒト２１．６V_L領域の最初のバージョン（Ｌａ）では、ヒトＦＲに７つの変更がなされた（表１０、図１３）。ＦＲ４の１０４、１０５および１０７位で、ＲＥ１由来のアミノ酸を、他のヒトκ軽鎖由来のより典型的なヒトＪ領域アミノ酸に置換した（Ｒｉｅｃｈｍａｎｎら、Ｎａｔｕｒｅ　３３２：３２３－３２７（１９８８））。

【１１９２】

ＦＲ２の４５位で、ＲＥ１に通常存在するリジンをマウス２１．６V_L領域のその位置に見られるアルギニンに変更した。この位置のアミノ酸残基はマウス２１．６V_L領域のＣＤＲ２ループを支持するのに重要であると考えられていた。

【１１９３】

ＦＲ２の４９位で、ＲＥ１に通常存在するチロシンをマウス２１．６V_L領域のその位置に見られるヒスチジンに変更した。マウス２１．６V_L領域のこの位置のヒスチジンは、モデルでは結合部位の真中に位置することが観察され、抗体－抗原結合の間、抗体と直接接触することが場合により可能であった。

【１１９４】

ＦＲ３の５８位で、ＲＥ１に通常存在するバリンをマウス２１．６V_L領域のその位置に見られるイソロイシンに変更した。この位置のアミノ酸残基はマウス２１．６V_L領域のＣＤＲ２ループを支持するのに重要であると考えられていた。

【１１９５】

ＦＲ３の６９位で、ＲＥ１に通常存在するスレオニンをマウス２１．６V_L領域のその位置に見られるアルギニンに変更した。マウス２１．６V_L領域のこの位置のアルギニンは、モデルではマウス２１．６V_L領域のＣＤＲ１ループに近接して位置していることが観察され、抗体－抗原結合の間、抗体と直接接触することが場合により可能であった。

【１１９６】
再形成ヒト２１．６V_L領域の第２のバージョン（Ｌｂという）は、ＲＥ１のＦＲ２の４９位に変更がされない以外は、上記のような同じ置換を含む設計がされた（図１３）。
【１１９７】
（Ｂ）重鎖。再形成ヒト２１．６V_H領域の設計工程の次の段階は、マウス２１．６V_H領域由来のＣＤＲを２１／２８’ＣＬ由来のＦＲに結合することであった（Ｄｅｒｓｉｍｏｎｉａｎら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３９：２４９６－２５０１（１９８７））。再形成ヒト２１．６Ｖ領域の最初のバージョン（Ｈａ）では、ヒトフレームワーク領域に５つの変更がなされた（表１１、図１４）。ヒトＦＲの５つの変更は、２７、２８、２９、３０および７１位であった。
【１１９８】
ＦＲ１の２７、２８、２９および３０位で、ヒト２１／２８’ＣＬに存在するアミノ酸がマウス２１．６V_H領域のその位置に見られるアミノ酸に変更された。これらの位置はＦＲ１内に存在するように設計されたが（上記Ｋａｂａｔら）、２６～３０位はV_H領域のＣＤＲ１ループを形成する構造ループの一部である。したがって、これらの位置のアミノ酸が直接抗原に結合することに関わるようである。実際、２７～３０位は上記Ｃｈｏｔｈｉａらによって定義されているようにV_H領域のＣＤＲ１の正準構造の一部である。
【１１９９】
ＦＲ３の７１位で、ヒト２１／２８’ＣＬに存在するアルギニンをマウス２１．６V_H領域のその位置に見られるアラニンに変更した。７１位は、上記Ｃｈｏｔｈｉａらにより定義されているようにV_H領域のＣＤＲ２の正準構造の一部である。マウス２１．６可変領域のモデルから、７１位のアラニンはV_H領域のＣＤＲ２ループを支持するのに重要であるように思われる。この位置でのアルギニンとアラニンの置換は、ＣＤＲ２ループの配置を崩壊させるであろう。
【１２００】
バージョンＨａはＦＲ２に１つ追加変更を加えられていたので、再形成ヒト２１．６V_H領域の第２のバージョン（Ｈｂ）は上述の５つの変更を含む。
【１２０１】
ＦＲ２の４４位でヒト２１／２８’ＣＬに存在するアルギニンをマウス２１．６V_H領域のその位置に見られるグリシンに変更した。V_L－V_H領域のパッキングおよびマウス２１．６可変領域のモデルに関する公開情報に基づいて、４４位のアミノ酸残基がV_L－V_H領域のパッキングに重要であろうと考えられた。
【１２０２】
再形成ヒト２１．６Ｖ領域のバージョンＨｃは、ＣＤＲ３ループをヒトＶＣＡＭ－１により類似しているように見えるように設計された。マウス２１．６抗体およびヒトＶＣＡＭ－１の両方ともα$_4$β$_1$インテグリンに結合する。抗体のV_H領域のＣＤＲ３ループは最も多様な６つのＣＤＲループであり、一般に抗体－抗原相互作用における抗体の最も重要な唯一の構成成分である（上記Ｃｈｏｔｈｉａら、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ　＆　Ｗｉｎｔｅｒ、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２７：３８１－３８８（１９９２）；Ｂａｒｂａｓら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８９：４４５７－４４６１（１９９２））。マウス２１．６V_H領域のＣＤＲ３とヒトＶＣＡＭ－１のアミノ酸８６～９４との間、特にＣＤＲ３ループのＹＧＮ（チロシン－グリシン－アスパラギン）配列とＶＣＡＭ－１のＦＧＮ（即ち、フェニルアラニン－グリシン－アスパラギン）配列との間に、いくつかの配列の類似性が確認された。これらの配列は、様々な細胞接着現象で重要なＲＧＤ（即ち、アルギニン－グリシン－アスパラギン酸）配列に関連していると考えられている（Ｍａｉｎら、Ｃｅｌｌ　７１：６７１－６７８（１９９２））。したがって、ＣＤＲ３の９８位で、マウス２１．６V_H領域に存在するチロシンをヒトＶＣＡＭ－１の配列に見られるフェニルアラニンに変更した。
【１２０３】
ＦＲ２の３６位で起こり得る置換もまた考慮された。マウス２１．６V_H鎖は、ＦＲ２

の３６位で通常でないシステイン残基を含む。ＦＲ２のこの位置は、同類のマウスおよびヒト配列では通常トリプトファンである（表１１）。システイン残基は抗体のコンフォメーションにしばしば重要であるが、マウス２１．６可変領域のモデルはシステイン残基が直接または間接的にも抗原の結合に関わっていなかったことを示唆しており、ヒト２１／２８’ＣＬのV_H領域のＦＲ２に存在するトリプトファンはヒト化２１．６抗体の全３つのバージョンで無置換のままであった。

【１２０４】

再形成ヒト２１．６抗体の構築。再形成ヒト２１．６V_L領域の最初のバージョン（ｒｅｓｈ２１．６ＶＬａ）を基本的にはＤａｕｇｈｅｒｔｙら、Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１９：２４７１－２４７６（１９９１）に記載された重複するＰＣＲ断片から構築した。上記したように採用され、ｐＵＣ１９に挿入されたマウス２１．６V_L領域を鋳型として使用した。プライマーの４つのペア、ＡＰＣＲ１－ｖｌａ１、ｖｌａ２－ｖｌａ３、ｖｌａ４－ｖｌａ５、およびｖｌａ６－ｖｌａ７が合成された（表９）。隣接するペアは少なくとも２１塩基が重複していた。ＡＰＣＲ１プライマーはｐＵＣ１９ベクターに相補的である。適当なプライマーのペア（０．２μモル）を、１０ｍＭ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ８．３）、５０ｍＭ ＫＣｌ、２００μＭ ｄＮＴＰ、および１．５ｍＭ $MgCl_2$を含む５０μｌのＰＣＲ緩衝液中に溶かした１０ｎｇの鋳型ＤＮＡおよび１ユニットのＡｍｐｌｉＴａｑＤＮＡポリメラーゼ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ Ｃｅｔｕｓ）に混合した。各反応を２５サイクル行った。９４℃５分間の最初の融解後、反応は９４℃１分間、５５℃１分間、および７２℃２分間で循環させ、最終的には７２℃でさらに１０分間インキュベートした。プライマーーアニーリングと伸長段階との間のランプ時間は２．５分間であった。ＰＣＲ反応の最初の一巡から得られる４つの反応生成物（Ａ、Ｂ、Ｃ、およびＤ）はフェノール抽出およびエタノール沈殿された。

【１２０５】

【表１０－１】

表9

再形成ヒト21.6可変領域の構築のためのPCRプライマー

A. 軽鎖可変領域

1. バージョン「a」の合成のためのプライマー

21.6VLa1 (39-mer):
5' GAT GGT GAC TCT ATC TCC TAC AGA TGC AGA CAG TGA GGA 3'

21.6VLa2 (32-mer):
5' CTG TAG GAG ATA GAG TCA CCA TCA CTT GCA AG3'

21.6VLa3 (39-mer):
5' AGG AGC TTT TCC AGG TGT CTG TTG GTA CCA AGC CAT ATA 3'

21.6VLa4 (41-mer):
5' ACC AAC AGA CAC CTG GAA AAG CTC CTA GGC TGC TCA TAC AT 3'

21.6VLa5 (40-mer):
5' GCA GGC TGC TGA TGG TGA AAG TAT AAT CTC TCC CAG ACC C 3'

21.6VLa6 (42-mer):
5' ACT TTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT ATT GCA ACT 3'

21.6 VLa7 (59-mer):
5' CCG AGG ATC CAC TCA CGT TTG ATT TCC ACC TTG GTG CCT TGA CCG AA C GTC CAC AGA TT3'

2. バージョン「b」の合成のためのプライマー

21.6VLb1 (33-mer): H-49からY-49への変更
5' GGA AAA GCT CCT AGO CTG CTC ATA TAT TAC ACA 3'

21.6VLb2 (38-mer): StyI部位を破壊するためのACC-101からACA-101への変更
5' CCG AGG ATC CAC TCA CGT TTG ATT TCC ACC TTT GTG CC 3'

【１２０６】

【表１０－２】

再形成ヒト21.6可変領域の構築のためのPCRプライマー
B. 重鎖可変領域 1. バージョン「a」の合成のためのプライマー 21.6VHa1(51-mer): 5' AAC CCA GTG TAT ATA GGT GTC TTT AAT GTT GAA ACC GCT AGC TTT AC A GCT 3' 21.6VHa2 (67-mer): 5' AAA GAC ACC TAT ATA CAC TGG GTT AGA CAG GCC CCT GGC CAA AGG G TG GAG TGG ATG GGA AGG ATT G 3' 21.6VHa 3 (26-mer): 5' GAC CCG GCC CTG GAA CTT CGG GTC AT 3' 21.6VHa 4 (66-mer): 5' GAC CCG AAG TTC CAG GGC CGG GTC ACC ATC ACC GCA GAC ACC TCT G CC AGC ACC GCC TAC ATG GAA 3' 21.6VHa 5 (64-mer): 5' CCA TAG CAT AGA CCC CGT AGT TAC CAT AAT ATC CCT CTC TGG CGC AG T AGT AGA CTG GAG TGT C 3' 21.6VHa 6 (63-mer): 5' GGT AAC TAC GGG GTC TAT GCT ATG GAC TAC TGG GGT CAA GGA ACC C TT GTC ACC GTC TCC TCA 3' 2. バージョン「b」の合成のためのプライマー 21.6VHb (37-mer): R-44からG-44への変更 5' CCA GGG CCG GGT CAC CAT CAC CAG AGA CAC CTC TGC C 3' 3. バージョン「c」の合成のためのプライマー 21.6VHc (27-mer): Y-98からF-98への変更 5' CAG GCC CCT GGC CAA GGG CTG GAG TGG 3'
C. 軽鎖可変領域および重鎖可変領域の両方 隣接するpUC19ベクターDNAとハイブリッド形成するプライマーAPCR1 (17-mer、センスプライマー) 5' TAC GCA AAC CGC CTC TC 3' APCR4 (18-mer、アンチセンスプライマー) 5' GAG TGC ACC ATA TGC GGT 3'

【１２０７】

ＰＣＲ生成物ＡおよびＢ、ならびにＣおよびＤを２巡目のＰＣＲ反応で結合した。ＰＣＲ生成物ＡおよびＢ、ならびにＣおよびＤ（各５０ｎｇ）を（上述したような）５０μｌのＰＣＲ反応物に加え、アニール温度を６０℃まで上げた以外は上述したように２０サイクルで増幅した。これらの反応の生成物をＥおよびＦとした。使用したＰＣＲプライマーのペアは各々ＡＰＣＲ１－ｖｌａ３およびｖｌａ４－ｖｌａ７であった。ＰＣＲ生成物ＥおよびＦをフェノール抽出し、エタノール沈殿させた後、ＡＰＣＲ１およびｖｌａ７をターミナルプライマーとして使用して、上述したものと同様の２段階のＰＣＲ反応でそれ自身の相補性により３巡目のＰＣＲ反応で構築させた。リーダー配列を含む全再形成ヒト２１．６V_L領域を表す完全に構築したフラグメントをＨｉｎｄＩＩＩおよびＢａｍＨＩで

消化し、配列決定のためにｐＵＣ１９に入れてクローン化した。正確な配列を有するクローンをｒｅｓｈ２１．６ＶＬａで消化した。

【１２０８】

再形成ヒト２１．６V_L領域の第２バージョン（Ｌｂ）をＰＣＲプライマーを用いて構築し、Ｋａｍｍａｎら、Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１７：５４０４（１９８９）の方法により再形成ヒト２１．６V_L領域の第１バージョン（Ｌａ）で軽微な変更を行った。２セットのプライマーを合成した（表９）。各ＰＣＲ反応を上述したものと同一の条件下で基本的に行った。最初のＰＣＲ反応で、変異原性のプライマー２１．６ＶＬｂ２を使用してＳｔｙＩ部位（Ｔｈｒ－ＡＣＣ－９７からＴｈｒ－ＡＣＡ－９７に）を破壊し、ｒｅｓｈ２１．６ＶＬａ２を得た。その後、第２のＰＣＲ反応で、変異原性のプライマー２１．６ＶＬｂ１（Ｈｉｓ－４９からＴｙｒ－４９に）を、鋳型ＤＮＡとしてのｐＵＣ－ｒｅｓｈ２１．６ＶＬａ２と共に用いた。ＰＣＲ生成物をＳｔｙＩおよびＢａｍＨＩで切断し、ｐＵＣ－ｒｅｓｈ２１．６ＶＬａ２に入れてサブクローン化し、同じ制限酵素を用いて切断した。正確な配列を有するクローンは指定されたｐＵＣ－ｒｅｓｈ２１．６ＶＬｂであった。

【１２０９】

再形成ヒト２１．６V_H領域のバージョン「ａ」を、再形成ヒト２１．６V_L領域のバージョン「ａ」用に記載したものと同じＰＣＲ法を用いて構築した（表９）。再形成ヒト４２５V_H領域（上記Ｋｅｔｔｌｅｂｏｒｏｕｇｈら）のバージョン「ｇ」および再形成ヒトＡＵＫ１２－２０V_H領域のバージョン「ｂ」をコードするＨｉｎｄＩＩＩ－ＢａｍＨＩ ＤＮＡ断片をｐＵＣ１９ベクターに入れてサブクローン化し、それぞれｐＵＣ－ｒｅｓｈ４２５ｇおよびｐＵＣ－ｒｅｓｈＡＵＫ１２－２０ｂを得た（ＡＵＫ１２－２０のバージョン「ｂ」は上記Ｋｅｔｔｌｅｂｏｒｏｕｇｈらにより記載のフラグメントV_Hａ４２５のＰＣＲ突然変異により誘発され、以下の

アミノ酸配列をコードする：ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＳＦＴ ＳＹＹＩＨ ＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＶＧ ＹＩＤＰＦＮＧＧＴＳＹＮＱＫＦＫＧ ＫＶＴＭＴＶＤＴＳＴＮＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ ＧＧＮ－ＲＦＡＹ ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（スペースはＦＲおよびＣＤＲ領域を分離する））。

【１２１０】

キメラの２１．６重鎖（ｐＵＣ－ｃｈｉｍ２１．６V_H）の構築で使用するために改変したマウス２１．６V_H領域を含むｐＵＣベクターだけでなく、プラスミドｐＵＣ－ｒｅｓｈ４２５ｇおよびｐＵＣ－ｒｅｓｈＡＵＫ１２－２０ｂも、後のＰＣＲ反応で鋳型ＤＮＡとして使用した。再形成ヒト２１．６V_H領域のバージョン「ａ」の構築用にＰＣＲプライマーを設計し、合成した（表９）。ＤＮＡ鋳型としてｐＵＣ－ｒｅｓｈＡＵＫ１２－２０ｂを用い、ＰＣＲプライマーペアとしてＡＰＣＲ１－ｖｈａ１を用いて、ＰＣＲ生成物Ａを得た。ＤＮＡ鋳型としてｐＵＣ－ｃｈｉｍ２１．６V_Hを用い、ＰＣＲプライマーペアとしてｖｈａ２－ｖｈａ３およびｖｈａ６－ＡＰＣＲ４をそれぞれ用いてＰＣＲ生成物ＢおよびＤを得た。最後に、ＤＮＡ鋳型としてｐＵＣ－ｒｅｓｈ４２５ｇを用い、ＰＣＲプライマーペアとしてｖｌａ４－ｖｌａ５を用いてＰＣＲ生成物Ｃを得た。ＤＮＡ配列決定のために、ＨｉｎｄＩＩＩ－ＢａｍＨＩフラグメントとしてｐＵＣ１９に入れて最終的ＰＣＲ生成物をサブクローン化した。正確なＤＮＡ配列を有するクローンは指定されたｐＵＣ－ｒｅｓｈ２１．６ＶＨａであった。再形成２１．６可変領域の最初のバージョンのＤＮＡおよびアミノ酸配列を図１５に示す。

【１２１１】

再形成ヒト２１．６V_H領域の残りのバージョンを、再形成ヒト２１．６V_L領域のバージョン「ｂ」の構築用に上記したように基本的に構築した。２つのセットのプライマーを合成した（表９）。第２（Ｈｂ）および第３（Ｈｃ）バージョンでは、鋳型ＤＮＡとしてｐＵＣ－ｒｅｓｈ２１．６ＶＨａを用いたＰＣＲ反応で、変異原性のプライマー２１．６ＶＨｂ（Ａｒｇ－４４からＧｌｙ－４４に）および２１．６ＶＨｃ（Ｔｙｒ－９８からＰ

ｈｅ－９８に）をそれぞれ使用した。ＰＣＲ生成物ＶＨｂおよびＶＨｃを制限酵素を用いて切断し、それぞれＭｓｃＩ－ＢａｍＨＩおよびＰｓｔＩ－ＢａｍＨＩフラグメントとしてｐＵＣベクターｐＵＣ－ｒｅｓｈ２１．６ＶＨａに入れてサブクローン化し、ｐＵＣ－ｒｅｓｈ２１．６ＶＨｂおよびｐＵＣ－ｒｅｓｈ２１．６ＶＨｃを得た。

【１２１２】

再形成ヒト２１．６V_H領域（Ｈａ）の最初のバージョンを、再形成ヒト２１．６V_L領域（Ｌａ）の最初のバージョンの構築に使用されるものと類似の方法で構築した。しかし、このケースでは、３つの異なる鋳型ＤＮＡ、キメラの２１．６重鎖の発現に既に採用されたのと同様のマウス２１．６V_H領域、ヒト化４２５V_H領域バージョン「ｇ」（上記Ｋｅｔｔｌｅｂｏｒｏｕｇｈら）およびヒト化ＡＵＫ１２－２０バージョン「ｂ」V_H領域（表９）と共にＰＣＲプライマーを用いた。ヒト化２１．６重鎖可変領域の最初のバージョンのＤＮＡおよびアミノ酸配列を図１６に示す。ヒト化２１．６V_H領域の第２および第３バージョン（ＨｂおよびＨｃ）を、ＰＣＲプライマーを用いて構築し、ヒト化２１．６V_H領域（Ｈａ）の最初のバージョンで軽微な変更を行った（表９）。

【１２１３】

【表１１－１】

表１０

再形成ヒト21.6軽鎖可変領域の設計を導くアミノ酸配列のアラインメント

Kabat	#	FRまたはCDR	マウス21.6	マウスκ5 (図17A)	ヒトκ1 (図17B)	ヒトREI	RH V_L 21.6	注釈
1	1	FR1	D	D	D	D	D	
2	2	|	I	I	I	I		
3	3	|	Q	Q	Q	Q	Q	
4	4	|	M	M	M	M	M	
5	5	|	T	T	T	T	T	
6	6	|	Q	Q	Q	Q	Q	
7	7	|	S	S	S	S	S	
8	8	|	P	P	P	P	P	
9	9	|	S	S	S	S	S	
10	10	|	S	S	S	S	S	
11	11	|	L	L	V	V	V	
12	12	|	S	S	S	S	S	
13	13	|	A	A	A	A	A	
14	14	|	S	S	S	S	S	
15	15	|	L	L	L	L	L	
16	16	|	G	G	G	G	G	
17	17	|	G	D	D	D	D	
18	18	|	R	R	R	R	R	
19	19	|	V	V	V	V	V	
20	20	|	T	T	T	T	T	
21	21	|	I	I	I	I	I	
22	22	|	T	T	T	T	T	
23	23	FR1	C	C	C	C	C	
24	24	CDR1	K	R	R	Q	K	
25	25	|	T	A	A	A	T*	
26	26	|	S	S	S	S	S	
27	27	|	Q	Q	Q	Q	Q*	
27A		|	-	D	S	-	-	
27B		|	-	-	L	-	-	
27C		|	-	-	V	-	-	
27D		|	-	-	X	-	-	
27E		|	-	-	X	-	-	
27F		|	-	-	-	-	-	
28	28	|	D	D	S	D	D*	
29	29	|	I	I	I	I	I*	
30	30	|	N	S	S	I	N*	
31	31	|	K	N	N	K	K*	
32	32	|	Y	Y	Y	Y	Y*	
33	33	|	M	L	L	L	M*	
34	34	CDR1	A	N	A	N	A	
35	35	FR2	W	W	W	W	W	

【１２１４】

【表１１－２】

再形成ヒト21.6軽鎖可変領域の設計を導くアミノ酸配列のアラインメント

Kabat	#	FRまたはCDR	マウス21.6	マウスκ5 (図17A)	ヒトκ1 (図17B)	ヒトRE1	RH V_L 21.6	注釈
36	36	|	Y	Y	Y	Y	Y	
37	37	|	Q	Q	Q	Q	Q	
38	38	|	H	Q	Q	Q	Q	
39	39	|	K	K	K	T	T	CAMPATH-1H中のK
40	40	|	P	P	P	P	P	
41	41	|	G	G	G	G	G	
42	42	|	K	G	K	K	K	
43	43	|	R	S	A	A	A	他のバージョンではRを考慮する
44	44	|	P	P	P	P	P	
45	45	|	R	K	K	K	R	L2ループを支持する、他のバージョンではKを考慮する
46	46	|	L	L	L	L	L	
47	47	|	L	L	L	L	L	
48	48	|	I	I	I	I	I*	
49	49	|	H	Y	Y	Y	H	結合部位の中心、抗原との相互作用の可能性、他のバージョンではYを考慮する
50	50	CDR2	Y	Y	A	E	Y*	
51	51	|	T	A	A	A	T*	
52	52	|	S	S	S	S	S*	
53	53	|	A	R	S	N	A	
54	54	|	L	L	L	L	L	
55	55	|	Q	H	E	Q	Q	
56	56	CDR2	P	S	S	A	P	
57	57	FR3	G	G	G	G	G	
58	58	|	I	V	V	V	I	恐らくL2を支持する、他のバージョンではVを考慮する
59	59	|	P	P	P	P	P	
60	60	|	S	S	S	S	S	
61	61	|	R	R	R	R	R	
62	62	|	F	F	F	F	F	
63	63	|	S	S	S	S	S	
64	64	|	G	G	G	G	G*	
65	65	|	S	S	S	S	S	
66	66	|	G	G	G	G	G	
67	67	|	S	S	S	S	S	
68	68	|	G	G	G	G	G	
69	69	|	R	T	T	T	R	L1に隣接、結合部位付近の表面上
70	70	|	D	D	D	D	D	
71	71	|	Y	Y	F	Y	Y*	CAMPATH-1H中のF
72	72	|	S	S	T	T	T	
73	73	|	F	L	L	P	F	
74	74	|	N	T	T	T	T	
75	75	|	I	I	I	I	I	
76	76	|	S	S	S	S	S	
77	77	|	N	N	S	S	S	

【１２１５】

【表１１－３】

再形成ヒト21.6軽鎖可変領域の設計を導くアミノ酸配列のアラインメント

Kabat	#	FRまたはCDR	マウス21.6	マウスκ5 (図17A)	ヒトκ1 (図17B)	ヒトREI	RH V_L 21.6	注釈
78	78	|	L	L	L	L	L	
79	79	|	E	E	Q	Q	Q	
80	80	|	P	Q	P	P	P	
81	81	|	E	E	E	E	E	
82	82	|	D	D	D	D	D	
83	83	|	I	I	F	I	I	
84	84	|	A	A	A	A	A	
85	85	|	T	T	T	T	T	
86	86	|	Y	Y	Y	Y	Y	
87	87	|	Y	F	Y	Y	Y	
88	88	FR3	C	C	C	C	C	
89	89	CDR3	L	Q	Q	Q	L	
90	90	|	Q	Q	Q	Q	Q*	
91	91	|	Y	G	Y	Y	Y*	
92	92	|	D	N	N	Q	D*	
93	93	|	N	T	S	S	N*	
94	94	|	L	L	L	L	L*	
95	95	|	-	P	P	P	-	
95A		|	-	P	E	-	-	
95B		|	-	-	-	-	-	
95C		|	-	-	-	-	-	
95D		|	-	-	-	-	-	
95E		|	-	-	-	-	-	
95F		|	-	-	-	-	-	
96	95	|	W	R	W	Y	W*	
97	96	CDR3	T	T	T	T	T	
98	97	FR4	F	F	F	F	F	
99	98	|	G	G	G	G	G	
100	99	|	G	G	Q	Q	Q	
101	100	|	G	G	G	G	G	
102	101	|	T	T	T	T	T	
103	102	|	K	K	K	K	K	
104	103	|	L	L	V	L	V	CAMPATH-1Hで見られるような
105	104	|	E	E	E	Q	E	CAMPATH-1Hで見られるような
106	105	|	I	I	I	I	I	
106A		|	-	-	-	-	-	
107	106	FR4	K	K	K	T	K	CAMPATH-1Hで見られるような

説明文：(Kabat) 上記Kabatらに従った付番；(#) 分子モデリングで使用した連続付番；(マウス21.6) マウス21.6抗体由来のVL領域のアミノ酸配列；(マウスκ5) サブグループ5由来のマウスκVL領域のコンセンサス配列 (上記Kabatら)；(ヒトκ1) サブグループ1由来のヒトVL領域のコンセンサス配列(上記Kabatら)；(ヒトRED) ヒトVL領域のアミノ酸配列 (Palmら、Physiol. Chem. 356: 167-191 (1975))；(RH VL21.6) 再形成ヒト21.6VL領域のバージョンL1のアミノ酸配列；(*) CDRループの正準構造の一部である残基 (上記Chothiaら)；(下線) アミノ酸残基が変化したヒトFR中の残基

【１２１６】

【表１２－１】

表１１

再形成ヒト21.6重鎖可変領域の設計を導くアミノ酸配列のアラインメント

Kabat	#	FRまたはCDR	マウス21.6	マウス2c (図18A)	ヒトI (図18B)	ヒト21/28' CL	RH V_L 21.6	注釈
1	1	FR1	E	E	Q	Q	Q	
2	2		V	V	V	V	V	
3	3		Q	Q	Q	Q	Q	
4	4		L	L	L	L	L	
5	5		Q	Q	V	V	V	
6	6		Q	Q	Q	Q	Q	
7	7		S	S	S	S	S	
8	8		G	G	G	G	G	
9	9		A	A	A	A	A	
10	10		E	E	E	E	E	
11	11		L	L	V	V	V	
12	12		V	V	K	K	K	
13	13		K	K	K	K	K	
14	14		P	P	P	P	P	
15	15		G	G	G	G	G	
16	16		A	A	A	A	A	
17	17		S	S	S	S	S	
18	18		V	V	V	V	V	
19	19		K	K	K	K	K	
20	20		L	L	V	V	V	
21	21		S	S	S	S	S	
22	22		C	C	C	C	C	
23	23		T	T	K	K	K	
24	24		A	A	A	A	A	
25	25		S	S	S	S	S	
26	26		G	G	G	G	G*	
27	27		F	F	Y	Y	F*	H1正準構造、他のバージョンではYを考慮する
28	28		N	N	T	T	N*	H1正準構造、表面上
29	29		I	I	F	F	I*	H1正準構造、他のバージョンではFを考慮する
30	30	FR1	K	K	T	T	K*	H1正準構造、表面上
31	31	CDR1	D	D	S	S	D*	
32	32		T	T	Y	Y	T*	
33	33		Y	Y	A	A	Y	
34	34		I	M	I	M	I*	
35	35		H	H	S	H	H	
35A			-	-	-	-	-	
35B		CDR1	-	-	-	-	-	
36	36	FR2	C	W	W	W	W	埋没残基、Cの明確な特別な役割なし
37	37		V	V	V	V	V	
38	38		K	K	R	R	R	
39	39		Q	Q	Q	Q	Q	
40	40		R	R	A	A	A	
41	41		P	P	P	P	P	
42	42		E	E	G	G	G	
43	43		Q	Q	Q	Q	Q	

【表１２－２】

再形成ヒト21.6重鎖可変領域の設計を導くアミノ酸配列のアラインメント

Kabat	#	FRまたはCDR	マウス21.6	マウス2c(図18A)	ヒト1(図18B)	ヒト21/28' CL	RH V_L 21.6	注釈
44	44	|	G	G	G	R	R	V_L-V_Hパッキング、他のバージョンではGを考慮する
45	45	|	L	L	L	L	L	
46	46	|	E	E	E	E	E	
47	47	|	W	W	W	W	W	
48	48	|	I	I	M	M	M	
49	49	FR2	G	G	G	G	G	
50	50	CDR2	R	R	W	W	R	
51	51	|	I	I	I	I	I	
52	52	|	D	D	N	N	D	
52A	53	|	P	P	P	A	P*	
52B		|	-	-	-	-	-	
52C		|	-	-	-	-	-	
53	54	|	A	A	G	G	A*	
54	55	|	N	N	N	N	N*	
55	56	|	G	G	G	G	G*	
56	57	|	Y	N	D	N	Y	
57	58	|	T	T	T	T	T	
58	59	|	K	K	N	K	K	
59	60	|	Y	Y	Y	Y	Y	
60	61	|	D	D	A	S	D	
61	62	|	P	P	Q	Q	P	
62	63	|	K	K	K	K	K	
63	64	|	F	F	F	F	F	
64	65	|	Q	Q	Q	Q	Q	
65	66	CDR2	G	G	G	G	G	
66	67	FR3	K	K	R	R	R	
67	68	|	A	A	V	V	V	
68	69	|	T	T	T	T	T	
69	70	|	I	I	I	I	I	
70	71	|	T	T	T	T	T	
71	72	|	A	A	A	R	A*	H2正準構造、H2を支持する
72	73	|	D	D	D	D	D	
73	74	|	T	T	T	T	T	
74	75	|	S	S	S	S	S	
75	76	|	S	S	T	A	A	
76	77	|	N	N	S	S	S	
77	78	|	T	T	T	T	T	
78	79	|	A	A	A	A	A	
79	80	|	Y	Y	Y	Y	Y	
80	81	|	L	L	M	M	M	
81	82	|	Q	Q	E	E	E	
82	83	|	L	L	L	L	L	
82A	84	|	S	S	S	S	S	
82B	85	|	S	S	S	S	S	
82C	86	|	L	L	L	L	L	
83	87	|	T	T	R	R	R	
84	88	|	S	S	S	S	S	
85	89	|	E	E	E	E	E	
86	90	|	D	D	D	D	D	

【表１２－３】

再形成ヒト21.6重鎖可変領域の設計を導くアミノ酸配列のアラインメント

Kabat	#	FRまたはCDR	マウス21.6	マウス2c (図18A)	ヒト1 (図18B)	ヒト21/28' CL	RH V_L 21.6	注釈
87	91	|	T	T	T	T	T	
88	92	|	A	A	A	A	A	
89	93	|	V	V	V	V	V	
90	94	|	Y	Y	Y	Y	Y	
91	95	|	F	Y	Y	Y	Y	
92	96	|	C	C	C	C	C	
93	97	|	A	A	A	A	A	
94	98	FR3	R	R	R	R	R	
95	99	CDR3	E	G	A	G	E	
96	100	|	G	Y	P	G	G	
97	101	|	Y	Y	G	Y	Y	
98	102	|	Y	Y	Y	Y	Y	
99	103	|	G	Y	G	G	G	
100	104	|	N	D	S	S	N	
100A	105	|	Y	S	G	G	Y	
100B	106	|	G	X	G	S	G	
100C	107	|	V	V	o	-	V	
100D	108	|	Y	G	C	-	Y	
100E	109	|	A	Y	T	-	A	
100F	110	|	M	Y	R	M		
100G		|	-	A	0	-	-	
100H		|	-	M	D	-	-	
100I		|	-	-	Y	-	-	
100J		|	-	-	-	-	-	
100K		|	-	-	F	-	-	
101	111	|	D	D	D	N	D	
102	112	CDR3	Y	Y	Y	Y	Y	
103	113	FR4	W	W	W	W	W	
104	114	|	G	G	G	G	G	
105	115	|	Q	Q	Q	Q	Q	
106	116	|	G	G	G	G	G	
107	117	|	T	T	T	T	T	
108	118	|	S	X	L	L	L	
109	119	|	V	V	V	V	V	
110	120	|	T	T	T	T	T	
111	121	|	V	V	V	V	V	
112	122	|	S	S	S	S	S	
113	123	FR4	S	S	S	S	S	

説明文：(Kabat) 上記Kabatらに従った付番；(#) 分子モデリングで使用した連続付番；(マウス21.6) マウス21.6抗体由来のVH領域のアミノ酸配列；(マウス2c) サブグループ2c由来のマウスVH領域のコンセンサス配列 (上記Kabatら)；(ヒト1) サブグループ1由来のヒトVH領域のコンセンサス配列 (上記Kabatら)；(ヒト21/28'CL) ヒトVH領域のアミノ酸配列 (Dersimonianら、J.Immunol.、139: 2496-2501 (1987))；(RH VH21.6) 再形成ヒト21.6VH領域のバージョンH1のアミノ酸配列；(*) CDループの正準構造の一部である残基 (上記Chothiaら)；(下線) アミノ酸残基が変化したヒトFR中の残基

【１２１９】

（実施例４）

脳の炎症のＥＡＥモデル

Ａ．ＥＡＥ脳切片の炎症した内皮に結合するリンパ球のｉｎ　ｖｉｔｒｏ解析。Ｙｅｄ

ｎｏｃｋら、Ｎａｔｕｒｅ　３５６：６３－６６（１９９２）に記載の手順に従って、疾患５日（尾部／後肢麻痺の初日）でＥＡＥのラットから脳を取り出した。この脳を素早く凍結し、切片化し、リンパ球懸濁液で表面を覆った（腫瘍を注入された脳に関する上述の方法）。ヒトＵ９３７細胞はラットＥＡＥ脳の炎症した血管に選択的に結合した。抗ＶＬＡ－４抗体であるＨＰ２／１を用いたＵ９３７細胞の前処理により、ＥＡＥ脳の隣接部位にある炎症した血管への結合を完全に阻害した。

【１２２０】

表１２に示されるように、多くの他の接着レセプターに対する抗体によってではなく、炎症した血液へのヒトＵ９３７細胞の結合をＶＬＡ－４に対する試薬により阻害した（抗α_4、ＨＰ２／１；および抗β_2、ＡＩＩＢ２）。選択的にＶＬＡ－４のフィブロネクチン（ＦＮ）結合活性を阻害する２つの抗体は、ＥＡＥ血管にＵ９３７が結合するのに影響を与えなかった（Ｐ４Ｇ９およびＨＰ１／７）。表１３は新鮮に単離されたラットおよびマウスのリンパ球と同様に、新鮮に単離されたヒトリンパ球および単球の炎症性ＥＡＥ血管への結合もまたＶＬＡ－４に対する抗体により選択的に阻害されたことを示している。このアッセイを上記したように行い、参照細胞集団を用いて結合度を定量化した。

【１２２１】

【表１３】

表１２

U397細胞の処置	血管のクローン	EAEへの相対的結合 (対照の%)
抗β_1インテグリン	AIIB2	8±3
抗α_3インテグリン	A043	111±5
抗α_4インテグリン	HP2/1 (FNおよびVCAM-1結合を阻害する)	3±1
抗α_4インテグリン	P4G9 (選択的にFN結合を阻害する)	151±7
抗α_4インテグリン	HP1/7 (選択的にFN結合を阻害する)	338±41
抗α_5インテグリン	F1D6	104±6
抗α_6インテグリン	GoH3	88±11
抗α_4および抗α_5	F4G9およびP106 (併用)	138±8
抗α_3、抗α_4および抗α_6	A043、P1D5およびGoH3 (併用)	112±3
		107±4
抗CD44	Homos-3	
抗L選択	TQ-1	96±4
抗β_2インテグリン	P4H9	77±1
抗β_2インテグリン	TS1/18	98±5
抗β_2インテグリン	P4H9 (25℃で試験された)	100±10
抗β_2インテグリン	TS1/18 (25℃で試験された)	114±2
抗α_4インテグリン	HP2/1 (25℃で試験された)	5±1
抗LFA-1	IOT1G	123±2
抗Mac-1	LM2/1	107±3

【１２２２】

【表１４】

表１３：新鮮に単離されたリンパ球または単球の処置

抗体特異性	クローン	細胞型	EAE血管への相対的結合(対照の%)
抗β_1インテグリン	AIIB2	ヒトリンパ球	7±2
抗α_4インテグリン	HP2/1	ヒトリンパ球	0±0
抗α_4インテグリン	HP2/1	ヒトリンパ球	1±1
抗α_4インテグリン	HP2/1	ラットリンパ球	18±7
抗α_4インテグリン	R1-2	マウスリンパ球	43±2
抗CD2	OX-34	ラットリンパ球	100±10
抗L選択	MEL-14	マウスリンパ球	92±4
パイエル板ホーミング受容体	18.2.6	ラットリンパ球	117±12
抗LFA-1	OX-52	ラットリンパ球	87±1
抗CD45	OX-1	ラットリンパ球	90±3
抗Thy1.1	OX-7	ラットリンパ球	87±3
抗CD4	OX-35	ラットリンパ球	107±8
抗単球/T細胞表面	OX-44	ラットリンパ球	102±8

【１２２３】

Ｂ．抗ＶＬＡ－４抗体のｉｎ　ｖｉｖｏ投与の効果。ＥＡＥの進行への抗体の影響を決定するために、抗ＶＬＡ－４をラットに投与した（腹腔内投与）。下記表１４では、各実験において、Ｔ細胞クローンを０日目に投与した。２日目に、動物はＰＢＳ、指示量の精製された抗α_4インテグリン、または指示量の精製された対照抗体の腹腔内注射を受けた。すべての抗体はマウスＩｇG_1であった。疾患を完全な尾部または尾部および後肢麻痺により定義した。疾患が進行した動物では、運動麻痺が４または５日目に始まり、５または６日目でピークとなり、その後徐々に減少した。２つの追加実験から同等の結果が得られた。３、４および７日目に測定したときには、白血球の循環レベルおよび白血球分画はＨＰ２／１処置動物とＰＢＳ対照動物との間では識別不能であった（３日目は抗体投与後１日目であり、最も早く運動麻痺が発症する日の前日である）。大量のＨＰ２／１をＡＭＡＣ社から；ＭＯＰＣをＳｉｇｍａ社から；ＯＸ－１およびＯＸ－７をＢｉｏｐｒｏｄｕｃｔｓ　ｆｏｒ　Ｓｃｉｅｎｃｅ社から購入した。

【１２２４】

６日目の実験２および３の数匹の病気のＥＡＥおよび健康な抗α_4インテグリン処置ＥＡＥラットから脳を取り出した。抗α_4インテグリンで処置したＥＡＥラットではリンパ球が検出されなかったが、病気のＥＡＥ動物由来の脳では広範な浸潤があった。

【１２２５】

【表１５】

表１４

実験1

運動麻痺の動物の数

処置	5日	6日	7日
抗体なし	4/5	5/6	4/6
HP2/1 (1.2 mg)	0/6	0/6	0/6
MOPC (1.2 mg)	6/6	6/6	5/6

実験2

運動麻痺の動物の数

処置	4日	5日	6日
抗体なし	4/5	5/6	5/5
HP2/1 (1.0 mg)	0/6	0/6	2/4
OX-1 (1.0 mg)	5/5	5/5	5/5
OX-7 (1.0 mg)	5/6	5/5	5/5

実験3

運動麻痺の動物の数

処置	4日	5日	6日
抗体なし	6/6	6/6	6/6
HP2/1 (1.0 mg)	1/1	2/5	2/5
OX-1 (1.0 mg)	1/5	2/5	1/5
OX-7 (1.0 mg)	0/6	0/6	2/6

【１２２６】

（実施例５）

追加のＶＬＡ－４抗体の生成

免疫化およびスクリーニング手順。ヒトＢ細胞株Ｒａｍｏｓ（ＡＴＣＣ社から入手）に対して、ＴＹ２１．６および２１．１２が上昇した。完全フロイントアジュバント中でホモジナイズされた10^7個のＲａｍｏｓ細胞をＢａｌｂ／ｃマウス（腹腔内投与）に注入した。１４日後、動物にさらなる10^7個のＲａｍｏｓ細胞を追加免疫した（完全フロイントアジュバント中でホモジナイズされ、腹腔内に投与された）。さらに１４日後、動物に2×10^6個のＲａｍｏｓ生細胞を注入した（腹腔内投与）。最後の追加免疫の３日後、脾臓を除去し、脾細胞を単離し、ＳＰ／２骨髄腫で溶融し、約２，０００ウェルに撒いた。ヒトＢ細胞株ＲａｍｏｓがＶＣＡＭ－１トランスフェクトＬ細胞に結合するのを阻害する能力を調べるために上清をスクリーニングした。ＶＣＡＭ－１トランスフェクトＬ細胞を標準技術を用いて生成した；ＶＣＡＭ－１　ｃＤＮＡをＰＣＲにより単離した；プライマーを公表された配列に基づいて合成し、鋳型ＲＮＡをＴＮＦ刺激ヒト臍帯静脈内皮細胞（ＨＵＶＥＣ）から単離した。単離したｃＤＮＡをマウスＬ細胞に形質移入し、高レベルのＶＣＡＭ－１メッセージを発現しているクローンを単離した。接着アッセイとして、ＶＣＡＭ－１　Ｌ細胞を９６ウェルプレートに撒き、集密状態とした。ＰＫＨ２６（Ｚｙｎａｘｉｓ　Ｃｅｌｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅ，Ｉｎｃ．、Ｍａｌｖｅｒｎ、Ｐａ．）を用いてＵ９３７細胞を蛍光でラベルし、ハイブリドーマ上清を用いて氷上で３０分間前処理し（２００，０００細胞／サンプル）、個々のＶＣＡＭ－１ウェルに加えた。室温で３０分間接着が生じるようにし、その後ウェルを洗浄し、結合していない細胞を除き、残った細胞を４０μｌの０．１％Ｔｒｉｔｏｎで溶解した。２０μｌの抽出物をＰａｎｄｅｘプレートリーダーで解析し、蛍光度を決定した（即ち、結合した細胞の数）。全投与細胞数／ウェル（即ち、２００，０００個のＵ９３７細胞）に関連する蛍光の蛍光度により結合度を決定した。２つの個々のハイブリドーマがＲａｍｏｓのＶＣＡＭ－１への結合の潜在的ブロッカーとして同定され、クローンとして安定化された。抗体をＴＹ２１．６およびＴＹ２１．１２として設計した。

【１２２７】

両抗体が細胞表面をラベル化したヒトリンパ球の溶菌液由来の２つの蛋白質バンドを誘起させたので、両抗体がα_4インテグリンと反応することが確認された。これらのタンパク質は分子量１５０および１３０ｋＤであり、それぞれ既知の分子量のα_4およびβ_1インテグリン鎖に相当する。商業的に入手可能で、ヒトα_4インテグリンに対するよく特徴付けられた抗体（ＨＰ２／１抗体）により、類似のサンプル中で同一のバンドが誘起された。他のタンパク質バンドは検出されなかった。これらの結果は２１．６および２１．１２

が$\alpha_4\beta_1$インテグリン複合体と反応することを示唆している。

【１２２８】

間接免疫蛍光法により細胞を染色する標準的方法を用いて、ＴＹ２１．６および２１．１２抗体をさらにＦＡＣＳ解析により特徴付けられた。両抗体は、ヒトＢ細胞株ＪＹと反応する（α_4インテグリンを発現するが、β_1レベルはほんのわずかである）。両抗体はヒトＫ５６２細胞またはヒト好中球と反応しない（β_1を発現するが、α_4インテグリンレベルはほんのわずかである）。最終的に、両抗体はヒト$\alpha_4\beta_1$インテグリンがトランスフェクトされたマウスＬ細胞（鋳型ＲＮＡのためのヒトＴ細胞株Ｊｕｒｋａｔを用いた、ＶＣＡＭ－１トランスフェクトＬ細胞として上記されているように製造された）と反応するが、対照トランスフェクトＬ細胞とは反応しない。β_1インテグリンに対するよく特徴付けられた抗体（ＡＩＩＢ２）はＪＹと反応せず、Ｋ５６２および好中球と反応したが、ＨＰ２／１を用いて同一のパターンの反応性が得られた。したがって、ＴＹ２１．６およびＴＹ２１．１２は選択的にα_4インテグリンと反応する。

【１２２９】

Ｂ．ＴＹ２１．６、ＴＹ２１．１２およびＬ２５の機能的特徴。全３つの抗体ＴＹ２１．６、ＴＹ２１．１２およびＬ－２５（Ｃｌａｙｂｅｒｇｅｒら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３８：１５１０－１５１４（１９８７））は、ヒトリンパ球がＴＮＦ刺激されたラット脳ＥＣに結合するのを効果的に阻害する。一次ラット脳ＥＣまたはラット脳ＥＣクローン（上述）を９６ウェル組織培養プレートに撒いた。いくつかのウェルのＥＣを４～２４時間ＴＮＦ（上述）で刺激した。Ｊｕｒｋａｔ、Ｕ９３７、またはＲａｍｏｓ細胞を蛍光ラベル（上述）して、指示された抗体で前処理した後、個々のウェルに加えた（２００，０００細胞／ウェル；３通りのウェル／抗体処理）。結合度を上述のように、ＶＣＡＭ－１の９６ウェル結合アッセイで決定した。結果を表１５にまとめる。

【１２３０】

【表１６】

表１５

実験1			実験2			
1°ラット脳EC	U937	結合した投与細胞%	クローンRBEC	抗体	投与結合Jurkat%	投与結合Ramos%
0	抗体なし	7±1	0	抗体なし	3±11	2±1
TNFα	抗体なし	36±5	TNFα	抗体なし	66±3	40±1
TNFα	HP2/1	13±2	TNFα	HP2/1	6±1	2±1
TNFα	21.6	7±1	TNFα	TY21.6	8±2	1±1
TNFα	21.12	5±2	TNFα	TY21.12	8±1	1±0
			TNFα	L25	12±3	2±1

【１２３１】

表１６に示すように、３つの抗体すべてが、ＶＣＡＭ－１トランスフェクトＬ細胞にヒトリンパ球が結合するのを阻害することも見出された（上述のアッセイ）。

【１２３２】

【表１７】

表１６

抗体	投与結合Ramos%	投与結合U937%
なし	45±13	60±6
HP2/1	0±0	3±2
L25	9±2	11±2
TY21.6	1±1	0±1
TY21.12	0±0	1±0

【１２３３】

表１７に示すように、３つの抗体すべてがＥＡＥ脳の切片の炎症した血管に細胞が結合するのを阻害する（上記のように行われたアッセイ）。

【１２３４】

【表１８】

表１７

U937処置	結合
抗体なし	100±10
TY21.6	0±1
TY21.12	0±1
L25	1±1
HP2/1	3±1

【１２３５】

α$_4$インテグリンに対する抗体（例えばＨＰ２／４；Ｐｕｌｉｄｏら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６６：１０２４１－１０２４５（１９９１））にはリンパ球に自己凝集を誘導するものもある。この凝集の基礎はほとんど理解されていない。いくつかの報告では、Ｌ２５がリンパ球の凝集を誘導することが報告された。しかし、我々はこの観察を再現できなかった。我々の技術では、直接ＨＰ２／４と比較した際、Ｌ２５、ＴＹ２１．６および２１．１２は細胞凝集を誘導しない。凝集は、９６ウェル組織培養プレートのウェルで１００，０００個のＵ９３７細胞を抗体上清（最終的な希釈１：５）と混合することにより誘導された（１００μｌ最終容量／ウェル）。凝集は、３０分から４時間行われ、任意の＋／－評価体系で、抗体なしの対照と比較して視覚的に評価した。結果を表１８に示す。

【１２３６】

【表１９】

表１８

誘導抗体	U937凝集の度合
なし	-
HP2/1	-
L25	-
TY21.6	-
TY21.12	-
HP2/4	+++

【１２３７】

α$_4$インテグリンに対する抗体には、抗α$_4$インテグリン抗体ＨＰ２／４により誘導される凝集を阻害するものもある。ＨＰ２／１、ＴＹ２１．６およびＴＹ２１．１２は、ＨＰ２／４が誘導する細胞凝集をブロックするが、Ｌ２５はしない。Ｕ９３７細胞を阻止抗体で３０分間氷上で前処理し（１：５に上清希釈するか、または５μｇ／ｍＬで抗体を精製する）、その後凝集誘導抗体ＨＰ２／４を添加した（ＨＰ２／４ハイブリドーマ上清の最終濃度は１：２０であった）以外は、このアッセイを上記のように行った。

【１２３８】

【表２０】

表１９

U937の前処理	HP2/4により誘導される凝集の度合
なし	+++
HP2/1	-
L25	+++
TY21.6	-
TY21.12	+/-

【１２３９】

ＶＣＡＭ－１に加えて、α$_4$β$_1$インテグリンは、細胞がＦＮのＣＳ－１ドメインに結合

するのを媒介する。Ｌ２５、ＴＹ２１．６およびＴＹ２１．１２の場合のように、α_4インテグリンに対する抗体にはＦＮ結合を阻害するものもある；３つの抗体すべてがＨＰ２／１と同様に効果的である。このアッセイは、上記Ｐｕｌｉｄｏら（１９９１）に記載されているように行った。この結果を表２０に要約する。

【１２４０】

【表２１】

表２０

プレート コーティング	BSA	FN	FN	FN	FN	FN
Jurkat	なし	なし	HP2/1	21.6	21.12	L25
処理						
結合された投与%	2±1	77±6	42±7	43±6	34±2	21±1
(阻害%)	-	-	(47)	(45)	(55)	(60)

【１２４１】

本出願は、２００３年１月２４日および２００３年９月５日にそれぞれ出願された米国仮出願６０／４４２，７１３号および６０／５００，３１６号の利益を要求するものである。前記出願ならびに本明細書中に引用された全参考文献、交付済み特許および公開された特許出願の全内容は、参照することにより本明細書中に組み込まれる。

【１２４２】

参照文献

次の刊行物、特許および特許出願を本出願では、上付き数字で引用する：

[1] Ｈｅｍｌｅｒ ａｎｄ Ｔａｋａｄａ、欧州特許出願第３３０５０６号、１９８９年８月３０日刊行

[2] Ｅｌｉｃｅｓら、Ｃｅｌｌ、６０：５７７－５８４（１９９０）、

[3] Ｓｐｒｉｎｇｅｒ、Ｎａｔｕｒｅ、３４６：４２５－４３４（１９９０）、

[4] Ｏｓｂｏｒｎ、Ｃｅｌｌ、６２：３－６（１９９０）、

[5] Ｖｅｄｄｅｒら、Ｓｕｒｇｅｒｙ、１０６：５０９（１９８９）、

[6] Ｐｒｅｔｏｌａｎｉら、Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．、１８０：７９５（１９９４）、

[7] Ａｂｒａｈａｍら、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．、９３：７７６（１９９４）、

[8] Ｍｕｌｌｉｇａｎら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ、１５０：２４０７（１９９３）、

[9] Ｃｙｂｕｌｓｋｙら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、２５１：７８８（１９９１）、

[10] Ｌｉら、Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ．Ｔｈｒｏｍｂ．、１３：１９７（１９９３）、

[11] Ｓａｓｓｅｖｉｌｌｅら、Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈ．、１４４：２７（１９９４）、

[12] Ｙａｎｇら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉｅｎｃｅ（ＵＳＡ）、９０：１０４９４（１９９３）、

[13] Ｂｕｒｋｌｙら、Ｄｉａｂｅｔｅｓ、４３：５２９（１９９４）、

[14] Ｂａｒｏｎら、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．、９３：１７００（１９９４）、

[15] Ｈａｍａｎｎら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ、１５２：３２３８（１９９４）、

[16] Ｙｅｄｎｏｃｋら、Ｎａｔｕｒｅ、３５６：６３（１９９２）、

[17] Ｂａｒｏｎら、Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．、１７７：５７（１９９３）、

[18] ｖａｎ Ｄｉｎｔｈｅｒ－Ｊａｎｓｓｅｎら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ、１４７：４２０７（１９９１）、

[19] ｖａｎ Ｄｉｎｔｈｅｒ－Ｊａｎｓｓｅｎら、Ａｎｎａｌｓ．Ｒｈｅｕｍａｔｉｃ Ｄｉｓ．、５２：６７２（１９９３）、

[20] Ｅｌｉｃｅｓら、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．、９３：４０５（１９９４）、

[21] Ｐｏｓｔｉｇｏら、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．、８９：１４４５（１９９１）、

[22] Ｐａｕｌら、Ｔｒａｎｓｐｌ．Ｐｒｏｃｅｅｄ．、２５：８１３（１９９３）、

[23] Ｏｋａｈａｒａら、Ｃａｎ．Ｒｅｓ．、５４：３２３３（１９９４）、

[24] Ｐａａｖｏｎｅｎら、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎ．、５８：２９８（１９９４）、
[25] Ｓｃｈａｄｅｎｄｏｒｆら、Ｊ．Ｐａｔｈ．、１７０：４２９（１９９３）、
[26] Ｂａｏら、Ｄｉｆｆ．、５２：２３９（１９９３）、
[27] Ｌａｕｒｉら、Ｂｒｉｔｉｓｈ Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ、６８：８６２（１９９３）、
[28] Ｋａｗａｇｕｃｈｉら、Ｊａｐａｎｅｓｅ Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．、８３：１３０４（１９９２）、
[29] Ｋｏｇａｎら、米国特許第５５１０３３２号、１９９６年４月２３日交付、
[30] 国際特許出願第９６／０１６４４号パンフレット。

【１２４３】

前記刊行物、特許および特許出願はすべて、それぞれ個々の刊行物、特許または特許出願が、そのまま参照により援用されると特に個々に記載されている限りにおいて、そのまま参照により、本願明細書に援用される

【図面の簡単な説明】

【１２４４】

【図１Ａ】Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル治療の間の慢性的実験的アレルギー性脳脊髄炎の長期反転を示すグラフである。均質化された同種ＣＮＡ組織と完全フロイントアジュバント（ＣＦＡ）の１：１混合物０．６ｍｌと不活化Ｍ．ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓの１０ｍｇ／ｍｌとの項部皮内注射を介して、ＥＡＥをメスのハートレーモルモットに誘発させた。免疫化後４０日目から、動物に、生理食塩水（ｎ＝２０、０．５ｍＬ／日）またはＮ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル（ｎ＝２５、３０ｍｇ／ｋｇ、２ｘ／日）を１０、２０、３０または４０日間与えた。治療期間の間、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルで治療された動物の平均臨床スコアは、生理食塩水対照群のスコアよりもかなり低かった（ｐ＜０．００１、マン－ホイットニーランク合計試験（Ｍａｎｎ Ｗｈｉｔｎｅｙ ｓｕｍ ｔｅｓｔ））。さらに、長期のＮ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル投与の間に、不利な副作用および抗体で以前に観察されたような治療からの離脱は観察されなかった。

【図１Ｂ】Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを除去した後の臨床的に活性な疾患の再発を示すグラフである。Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルでの処理の３０日後に、小分子の投与を伴わずに、５匹の動物をさらに１０日間、維持した。Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを止めると、動物は、疾患の臨床的進行に復帰した。７０日と８０日との間では、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル後の動物の平均臨床スコアは、治療期間を通してＮ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを与えられた動物のスコアよりも著しく高かった（ｐ＜０．０５、マン－ホイットニーランク合計試験）。

【図２Ａ】、
【図２Ｂ】、
【図２Ｃ】、

【図２Ｄ】、
【図２Ｅ】、
【図２Ｆ】、
【図２Ｇ】、
【図２Ｈ】、
【図２Ｉ】、
【図２Ｊ】、
【図２Ｋ】、
【図２Ｌ】長期Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル治療の間の病理学的回復を示す写真である。パネルＡ、Ｃ、Ｅ、Ｇ、ＩおよびＫは、ソロクロム（ｓｏｌｏｃｈｒｏｍｅ）－Ｒ－シアニン（ＳＣＲ）染色された脊髄断片であった（倍率４０×）。パネルＢ、Ｄ、Ｆ、Ｈ、ＪおよびＬは、対応するＳＣＲ染色された写真の背面中間領域から採取されたヘマトキシリン－エオシン（Ｈ－Ｅ）染色された断片の高倍率（２５０×）を示している。正常なモルモットから採取されたこの断片（２Ａ）は、パネル（２Ｂ）の対応するＨ－Ｅ切片のように炎症も脱髄も示さない。免疫後４０日までに、治療を受けなかった動物は、広範な髄膜炎症および脱髄化の広い背内側プラークを示した（２Ｃ）。このエリア（２Ｄ）での浸潤細胞の密度は、図２よりもかなり高かった。疾患の後期、免疫化６０日後でも、生理食塩水治療された動物は、非常に高い密度の細胞浸潤と共に（２Ｆ）、脱髄化の広い軟膜下エリア（２Ｅ）を示した。これに対して、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル治療を２０日間受けた動物は、脱髄化のかなり小さいエリアを示し（２Ｇ）、病変エリア内にかなり低い細胞浸潤密度を示した（２Ｈ）。２Ｉに示されている動物は、生理食塩水を４０日間与えられた。実質的に、断片全体が浸潤され、脱髄化され、肺白室のいくつかのエリアの浸潤が含まれた。２Ｊでの細胞浸潤は、免疫化後６０日から低減したが（２Ｆ参照）、２Ｂに示されている正常レベルよりも未だかなり高かった。しかしながら、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル治療の４０日後には、髄膜および血管周囲炎症はほとんどなく、ミエリンは、損傷を受けていないようであった（２Ｋ）。細胞浸潤（２Ｌ）は、正常な動物（２Ｂ）と実際に同様であった。
【図３Ａ】、
【図３Ｂ】、
【図３Ｃ】、
【図３Ｄ】Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル治療の間の、慢性ＥＡＥの病的異常の低減を示すグラフである。動物に、生理食塩水（ｎ＝２０）またはＮ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル（ｎ＝２５）を１０、２０、３０または４０日間与えた。加えて、動物のサブグループに、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを３０日間与え、次いで、実験の残りの１０日間は、治療を止めた（ポストＮ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル群）。犠牲にした後に、脳および脊髄をホルマリン中で固定し、パラフィンに包埋した。５個のμｍ断片を、ヘマトキシリン－エオシン（Ｈ－Ｅ）またはソロクロム－Ｒ－シアニンで染色し、それぞれ４つの分類の評価に基づき、４段階数字の病的スコアを無分別に当てはめた：（３Ａ）髄膜炎症、（３Ｂ）血管周囲炎症、（３Ｃ）

脳炎および（３Ｄ）脱髄化。非ＥＡＥ動物は、すべての分類で０スコアを示したことを特記する。治療期間の間に、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを与えられた動物は、生理食塩水処理された動物に対して、４つの分類それぞれで、平均病的スコアの著しい低減を示した（ｐ＜０．００１、２ウェイＡＮＯＶＡ）。Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを除去し、治療せずに、動物をさらに１０日間維持すると、平均合計病的スコアは４種の分類すべてで、小分子を与えられ続けた動物よりも著しく高くなるほど戻った（ＳＮＫ試験を伴うランクでのｐ＜０．０５、Ｋｒｕｓｋａｌ　Ｗａｌｌｉｓ　ＡＮＯＶＡ）。

【図４】Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル治療での脊髄浸潤の低減を示すグラフである。浸潤細胞の平均数を、脊髄全体をカバーする１２のパイ型エリアからの代表的な面積でカウントした（方法参照）。ＥＡＥを導入すると、非ＥＡＥ動物と比較して、細胞浸潤の著しい増大が生じた（δ、ｐ＜０．０５；ＳＮＫ試験を伴うランクでのＫｒｕｓｋａｌ　Ｗａｌｌｉｓ　ＡＮＯＶＡ）。Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル治療された動物は、治療の１０、２０、３０または４０日後に、生理食塩水治療された動物よりも脊髄中により少ない細胞を有した（＊、Ｐ＜０．００１、２ウェイＡＮＯＶＡ）。さらに、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルで２０、３０または４０日間治療された動物は、対照（ｄ４Ｏ）ＥＡＥ動物よりも著しく低い細胞数を示した（＃、ｐ＜０．０５、ＳＮＫ試験を伴うランクでのＫｒｕｓｋａｌ　Ｗａｌｌｉｓ　ＡＮＯＶＡ）。Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを除去した後に、小分子なしにさらに１０日間維持された動物での平均細胞数は、連続的なＮ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル治療を受けた動物に比較して、著しく上昇した（ｐ＜０．０５、ＳＮＫ試験を伴うランクでのＫｒｕｓｋａｌ　Ｗａｌｌｉｓ　ＡＮＯＶＡ）。

【図５Ａ】、

【図５Ｂ】、

【図５Ｃ】Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル治療での炎症性サイトカインの発現の低減を示すグラフである。腰部脊髄の一部を、液化窒素中でスナップ冷凍し、慣例のように処理して、定量ＰＣＲ分析のためのＲＮＡを抽出した。無視できるほどのサイトカインＲＮＡレベルが、非ＥＡＥ動物では検出されたが、ＣＮＡ炎症を伴うｄ４０対照動物では、ＩＬ－２（Ｂ）、ＩＬ－１０（Ｃ）およびＭＣＰ－１（Ａ）の発現は上昇した。生理食塩水治療された動物は、実験の間中、高い炎症性サイトカインレベルを示したが、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを与えられた動物は、臨床的および病的回復と同時に、その発現の顕著な低下を示した。Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを除去し、ＣＮＳが再浸潤すると、ＩＬ－２、ＩＬ－１０およびＭＣＰ－１が、生理食塩水治療された動物におけるレベルに匹敵するレベルまで再び上昇した。

【図６】リンパ球でのα$_4$インテグリンの発現を示すグラフである。免疫後８０日目に、ヘパリン化血液試料を、非ＥＡＥ動物、生理食塩水治療動物、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル治療動物およびＮ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを止めた後１０日目の動物から採取した。試料を、α$_4$インテグリンに対する抗体にさらし、次いで、光散乱により様々な細胞集団をゲーティング（ｇａｔｉｎｇ）するフローサイトメーターで試験した。Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルで動物を治療すると、生理食塩水治療された動物に比較して、循環中のβ$_4$インテグリン透明リンパ球が多大に上昇した。これらの結果は、α－４発現細胞の数を示している。化合物が存在すると、生理食塩水対照治療された動物よりも多くのα－４発現細胞が存在する。ｘ軸は、α－４発現を示しており、ｙ軸は、ＦＡＣＳにより判定された細胞数を示している。

【図７Ａ】、

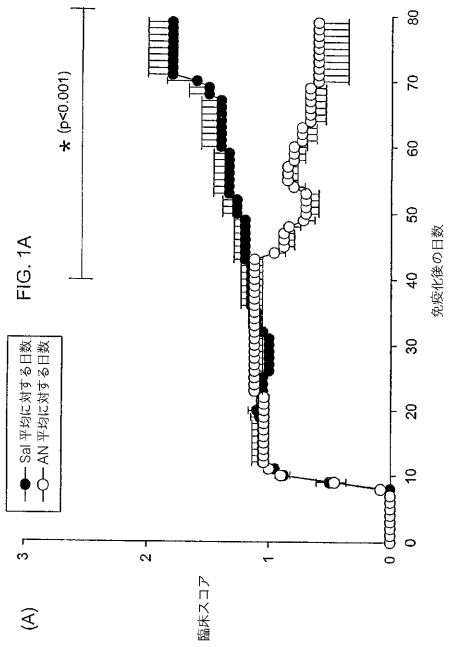
【図７Ｂ】免疫化後８０日目での循環中のリンパ球および単球でのα$_4$インテグリンの発現を示すグラフである。ヘパリン化血液試料を、免疫化後８０日目の動物のすべての群から採取し、α$_4$インテグリンに対する抗体にさらし、フローサイトメトリーにより分類した。パネルＡにより、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルでの治療は、非ＥＡＥおよび生理食塩水治療動物に比較して、循環中のα$_4$インテグリン透明リンパ球のパーセンテージの多大な上昇をもたらしたことを示し、このことは、活性化された末梢リンパ球は、阻害剤の存在下ではＣＮＳ中に入りえないことを示唆している。この考えと一致して、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを除去すると、循環中でのこれらの細胞のパーセンテージは、生理食塩水治療レベルまで戻り、パネルＢに示すように、ＣＮＳ炎症が戻った。循環単球でのβ$_4$インテグリンの全体発現は、すべてのＥＡＥ動物で上昇するが、認識可能なサブ集団は存在しなかった。α$_4$インテグリン発現のこの単球性上昇は、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルにより影響を受けなかったが、このことは、阻害剤は、末梢免疫反応には作用しなかったことを示唆している。

【図８】Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル治療された動物で観察されたシャドープラークを示す画像である。画像８Ａ～Ｆは、治療群の中の別々の動物からのソロクロム－Ｒ－シアニン染色された脊髄断片の代表である。（８Ａ）低出力画像（４０×）は、脊髄中の脱髄化の規模を示している。（８Ｂ）「０日目」（０日目は、疾患誘導後の少なくとも測定４０日目であり、動物は、臨床スコア２またはそれ以上に達している）対照動物での脱髄化病変の高出力イメージ（１００×）は、高密度の細胞浸潤および貪食されたミエリン崩壊物を含む泡沫状のマクロファージを示す（矢印）。（８Ｃ）生理食塩水を２０日与えられた動物からの病変は、ミエリンを完全に欠いたままである（２５０×）。（８Ｄ）対照的に、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル治療を２０日間受けた動物は、プラークをカバーする広範な青色の着色を伴う病変を示した（２５０×）。（８Ｅ）ビヒクル治療４０日の後には、脊髄での深刻な脱髄化が明らかであった（１００×）。（８Ｆ）しかしながら、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チ

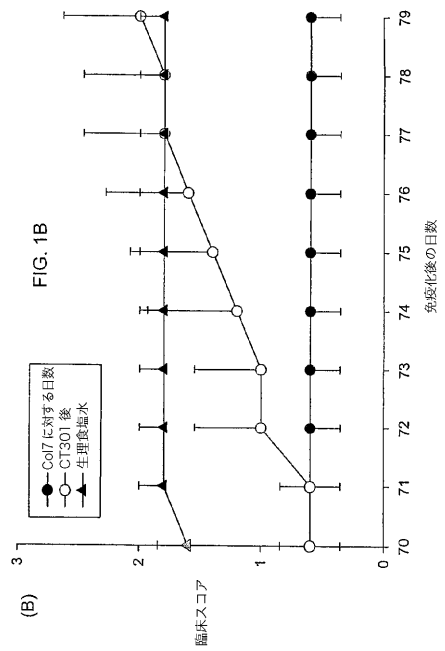
ロシンイソプロピルエステル治療の４０日後には、ほとんどの病変が澄明なミエリン蒼白を示した（１００×）。
【図９】Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル治療による再有髄化を確認するためのセミチン（Ｓｅｍｉｔｈｉｎ）およびＥＭ断片の画像である。トルイジンブルーセミチン断片を、パネル９Ａ、９Ｂおよび９Ｃ（すべて４００×）に示す。同じ動物からの代表的なＥＭ断片を、パネル９Ｄ、９Ｅおよび９Ｆに示す（９Ｄおよび９Ｅ、１１００×；９Ｆ、１３００ｘ）（図９Ａおよび９Ｄ）正常ミエリン。（９Ｂおよび９Ｅ）生理食塩水治療３０日。内径（ｃａｌｉｂｅｒ）軸索のいくつかは、薄く有髄化された鞘を示し（ｔ）、完全な脱髄化（ｄ）と正常なミエリン（ｎ）との間に並置されている。いくつかの軸索を、ワラーの変性に掛ける（矢印）。この場合、変性している軸索が、正常と思われるミエリン内で観察された（矢印、９Ｂ）。電子顕微鏡法により、大きな内径軸索を取り巻くミエリンが存在しないかを確認した（９Ｅ）。（９Ｃおよび９Ｆ）３０日のＮ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル治療。Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルを与えられた動物では、画像の左側に位置する正常と思われるミエリンのエリア（ｎ）は、同様の内径の薄く有髄化した軸索の大きなエリアに隣接している（ｔ）。薄く有髄化されている軸索の面積は、さらに広く、大きな内径軸索からなる（９Ｃ）。ＥＭにより、再有髄化を示す大きな直径の軸索を取り巻く薄いミエリンの複数の層が確認された。
【図１０】Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステルは、脊髄内の再有髄化の発生率および面積の両方を高めた。（１０Ａ）ミエリン蒼白を示す病変の数を、各動物の１２の脊髄断面の中間部内での病変の全数のパーセントとして示す。Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル（黒棒）は、生理食塩水治療された動物（白棒）に対して再有髄化の発生率を高め、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル治療でのシャドープラークの頻度には、時間依存上昇が存在した。（１０Ｂ）再有髄化の度合いを決定するための方法の表示。脊髄断片内の病変すべての形態をトレーシングし、輪郭内の面積を算出した。ミエリン蒼白を示す病変もトレーシングし、各動物での再有髄化の全面積を得て、再有髄化の度合いを、全病変面積のパーセントとして表した。（１０Ｃ～Ｆ）散乱しているプロットはそれぞれ、ｘ軸では全病変面積を示し、ｙ軸ではミエリン蒼白を示す病変のパーセンテージを示している。生理食塩水治療された動物での病変（白色記号）は、低い再有髄化を示す。対照的に、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル治療の２０、３０または４０日後には、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル治療された動物での大抵の病変（黒色記号）は、再有髄化の度合いの多様性を示した（０～１００％）。平均パーセント面積を棒グラフで、各散乱プロットの右側に示す（生理食塩水、白色の棒；Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル、黒色の棒）。治療の２０、３０または４０日後に、Ｎ－［Ｎ－（３－ピリジンスルホニル）－Ｌ－３，３－ジメチル－４－チアプロリル］－Ｏ－［１－メチルピペラジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－チロシンイソプロピルエステル治療された動物は、１０日の治療またはすべて生理食塩水の対照（＜１０％）よ

りも著しく高い再有髄化パーセンテージ（５０％）を示した。
【図１１Ａ】マウス２１．６Ｌ鎖可変部領域のＤＮＡおよびアミノ酸配列をそれぞれ示すグラフである。
【図１１Ｂ】マウス２１．６Ｌ鎖可変部領域のＤＮＡおよびアミノ酸配列をそれぞれ示すグラフである。
【図１２Ａ】マウス２１．６Ｈ鎖可変部領域のＤＮＡおよびアミノ酸配列をそれぞれ示すグラフである。
【図１２Ｂ】マウス２１．６Ｈ鎖可変部領域のＤＮＡおよびアミノ酸配列をそれぞれ示すグラフである。
【図１３】マウスおよび再構成ヒト２１．６Ｌ鎖可変部領域のアミノ酸配列の比較。ＣＤＲループ構造でのＣｈｏｔｈｉａ標準配列の一部であるアミノ酸残基は、星印でマーキングされている。ＲＥ１は、ヒトＲＥ１Ｌ鎖のV_L領域からのＦＲおよびＣＤＲを示す。ＬａおよびＬｂは、再構成ヒト２１．６V_L領域の２種のバーションを示している。ＲＥ１配列の残基と異なるＬａのＦＲ中の残基には、下線が引かれている。Ｌｂには、ＲＥ１の残基と異なる枠組み構造領域中の残基のみが示されている。
【図１４】マウスおよび再構成ヒト２１．６Ｈ鎖可変部領域のアミノ酸配列の比較。ＣｈｏｔｈｉａＣＤＲループ構造での標準配列の一部であるアミノ酸残基は、星印でマーキングされている。２＊ＣＬは、ヒト２１／２８’ＣＬ抗体のV_H領域からのＦＲおよびＣＤＲを示す。Ｈａ、ＨｂおよびＨｃは、再構成ヒト２１．６V_H領域の３種のバーションを示している。２１／２８’ＣＬ配列中の残基と異なるＨａのＦＲ中の残基には、下線が引かれている。ＨｂおよびＨｃには、２１／２８’ＣＬの残基と異なる枠組み構造領域中の残基のみが示されている。
【図１５Ａ】再構成ヒト２１．６Ｌ鎖可変部領域の第１バージョン（「ａ」）のｃＤＮＡおよびアミノ酸配列。
【図１５Ｂ】再構成ヒト２１．６Ｌ鎖可変部領域の第１バージョン（「ａ」）のｃＤＮＡおよびアミノ酸配列。
【図１６Ａ】再構成ヒト２１．６Ｈ鎖可変部領域の第１バージョン（「ａ」）のＤＮＡおよびアミノ酸配列。
【図１６Ｂ】再構成ヒト２１．６Ｈ鎖可変部領域の第１バージョン（「ａ」）のＤＮＡおよびアミノ酸配列。
【図１７Ａ】再構成ヒト２１．６Ｌ鎖可変部領域を設計するために使用されたサブグループ５からのマウスカッパV_L領域の１０９アミノ酸長配列。
【図１７Ｂ】再構成ヒト２１．６Ｌ鎖可変部領域を設計するために使用されたサブグループ１からのヒトV_L領域の１１４アミノ酸長配列。配列をさらに表１０に記載する。
【図１８Ａ】再構成ヒト２１．６Ｈ鎖可変部領域を設計するために使用されたサブグループ２ｃからのマウスV_H領域の１２５アミノ酸長コンセンサス配列。
【図１８Ｂ】再構成ヒト２１．６Ｈ鎖可変部領域を設計するために使用されたサブグループ１からのヒトV_H領域の１２９アミノ酸長コンセンサス配列。配列をさらに表１１に記載する。

【図１Ａ】



【図１Ｂ】



【図２Ａ】

FIG. 2A

【図２Ｂ】

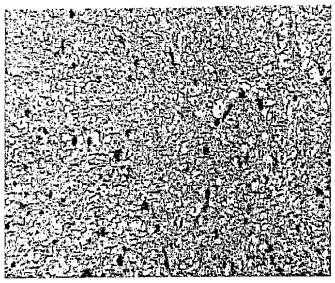


FIG. 2B

【図２Ｃ】

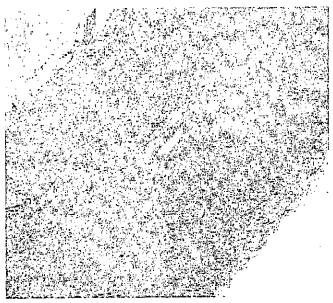


FIG. 2C

【図２Ｄ】

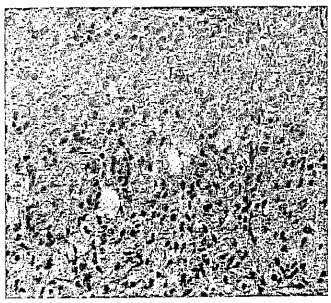


FIG. 2D

【図２Ｅ】

FIG. 2E

【図２Ｆ】

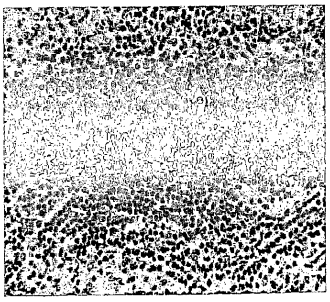


FIG. 2F

【図２Ｇ】

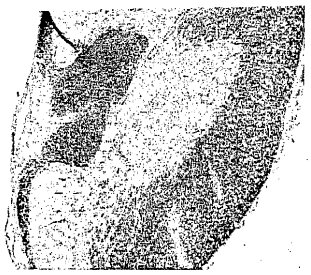


FIG. 2G

【図２Ｈ】

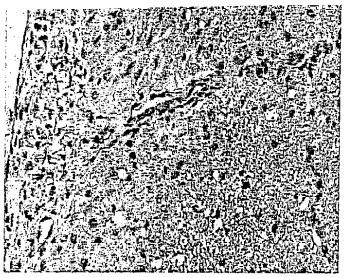


FIG. 2H

【図２Ｉ】

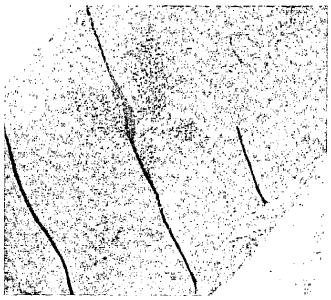


FIG. 2I

【図２Ｋ】

FIG. 2K

【図２Ｊ】

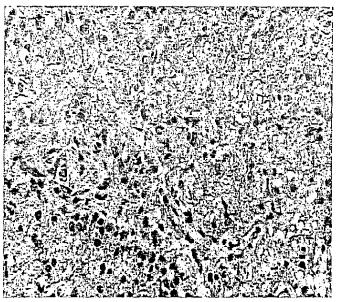
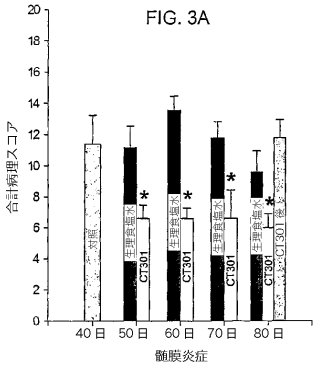


FIG. 2J

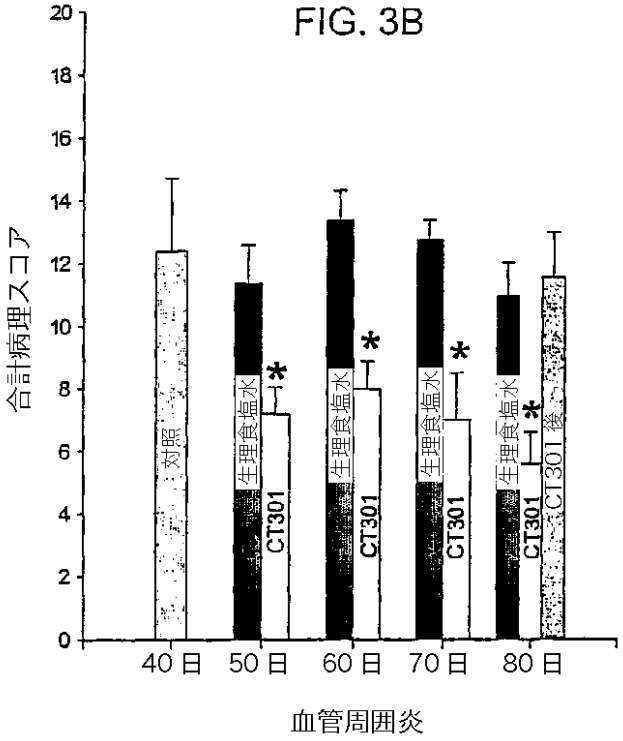
【図２Ｌ】

FIG. 2L

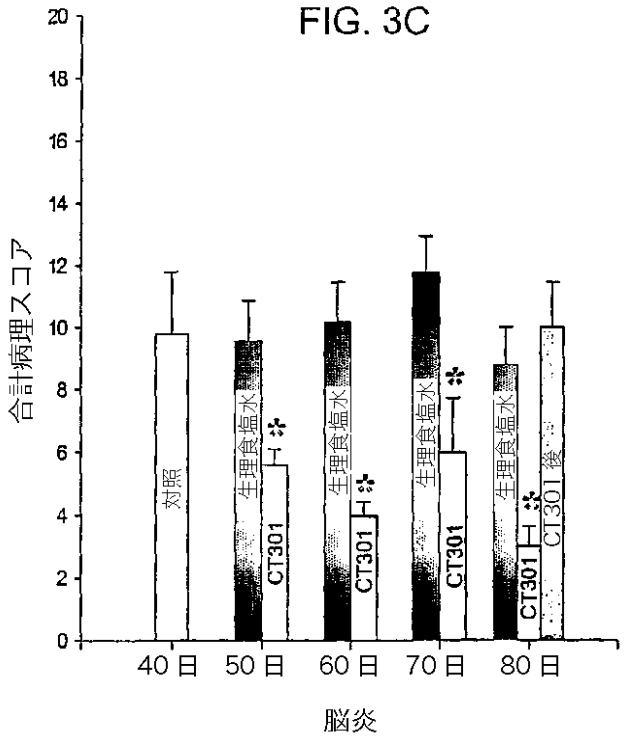
【図３Ａ】



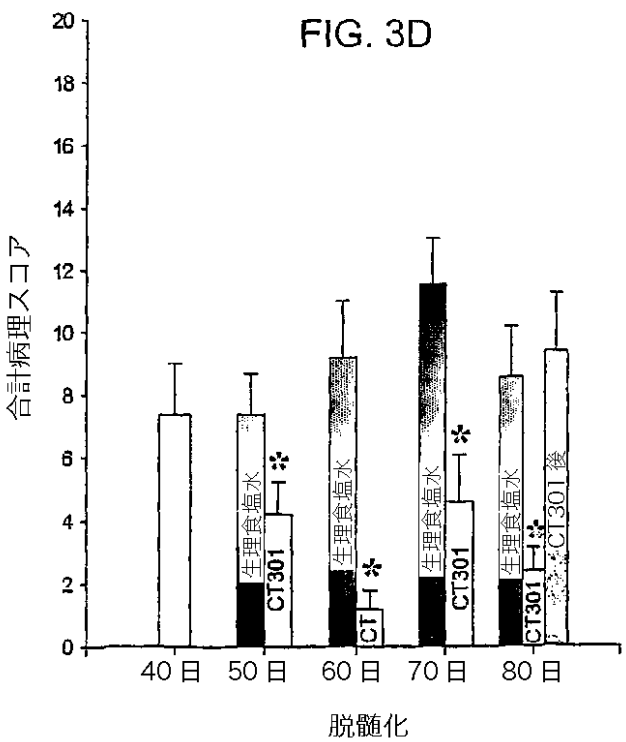
【図３Ｂ】



【図３Ｃ】



【図３Ｄ】



【図４】

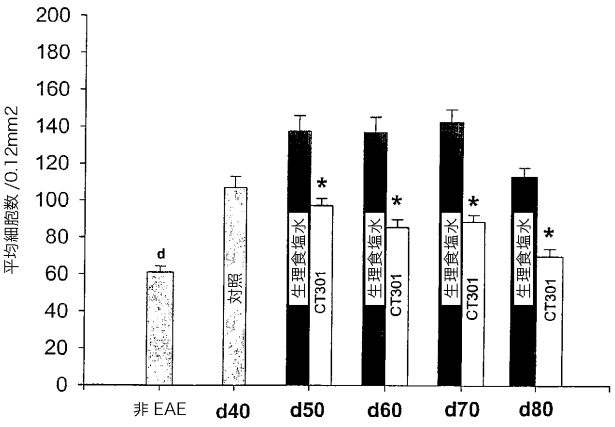
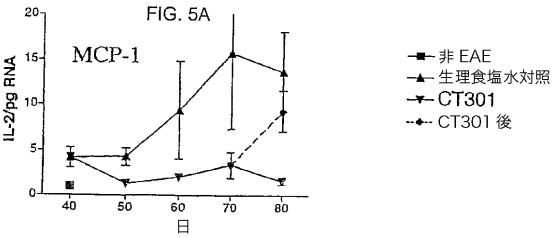
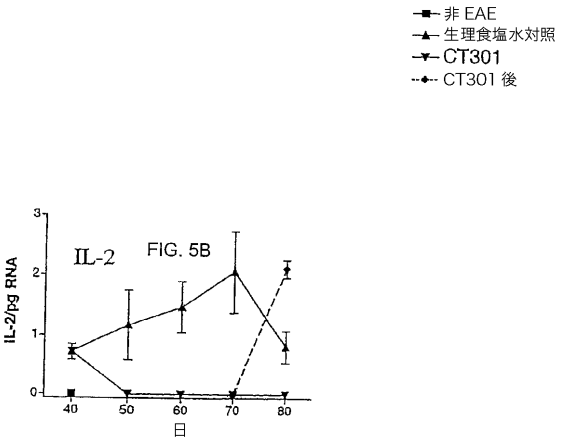


FIG. 4

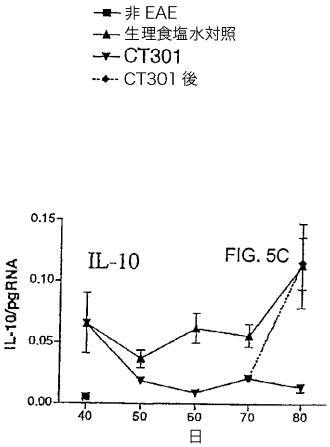
【図５Ａ】



【図５Ｂ】



【図５Ｃ】



【図６】

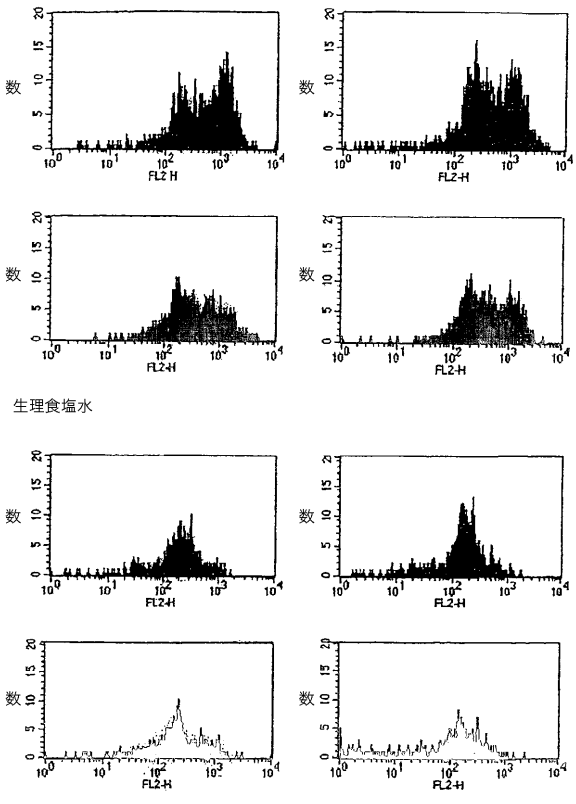


FIG. 6

【図７Ａ】

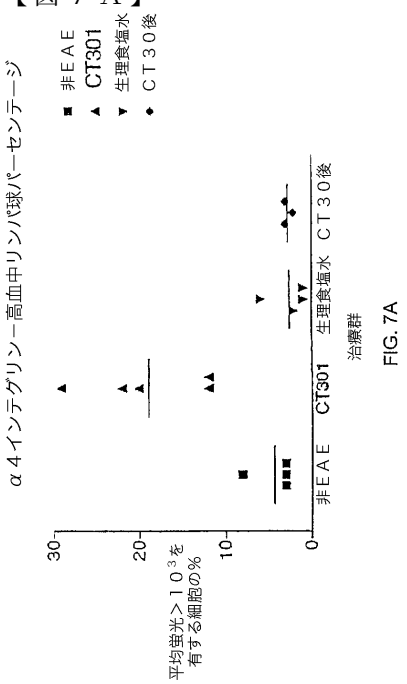


FIG. 7A

【図７Ｂ】

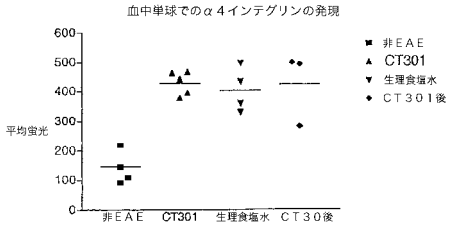


FIG. 7B

【図８】

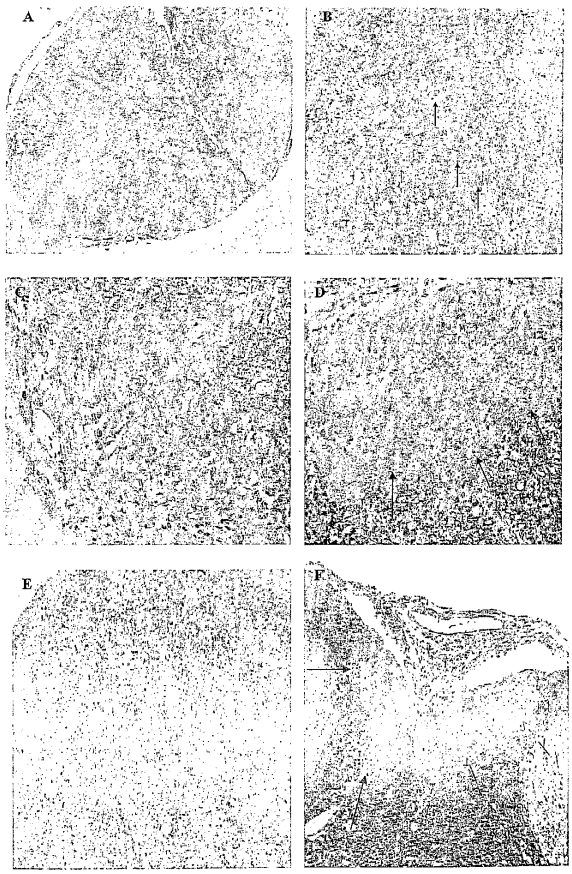


FIG. 8

【図９】

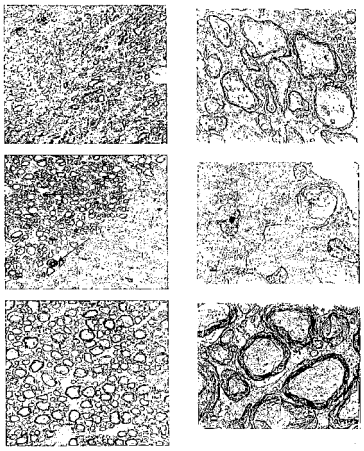


FIG. 9

【図１０】

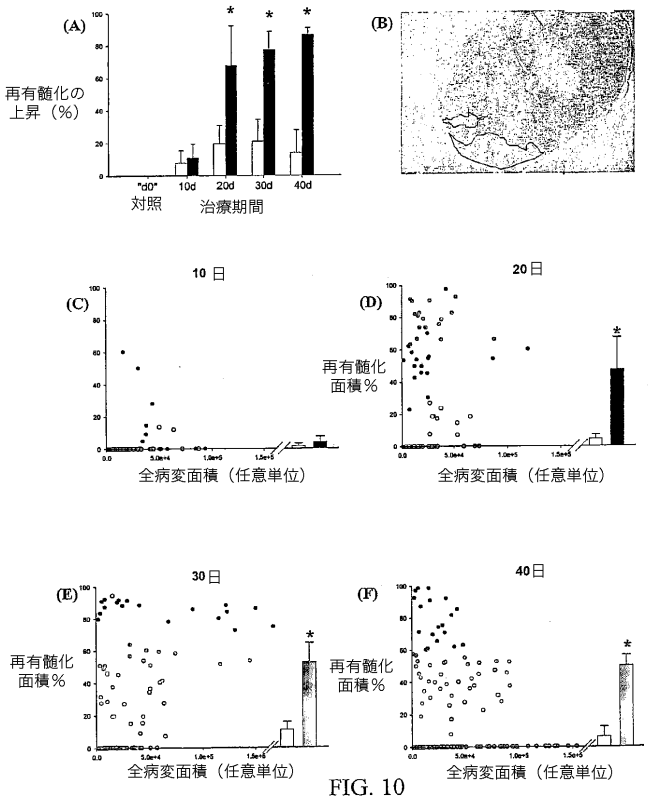


FIG. 10

【図１１Ａ】

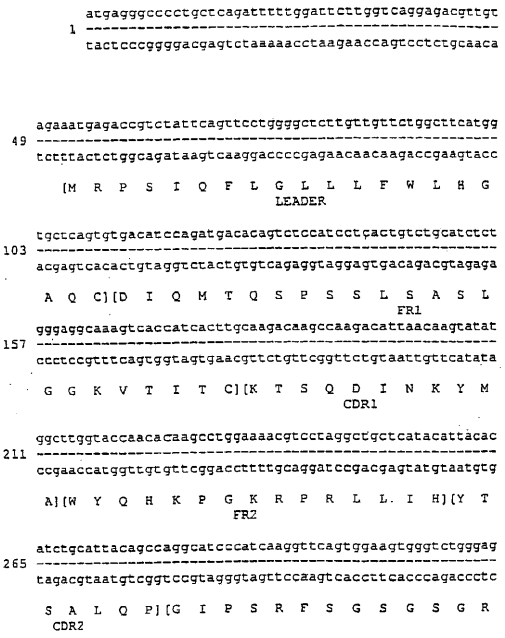


FIG. 11 A

【図１１Ｂ】

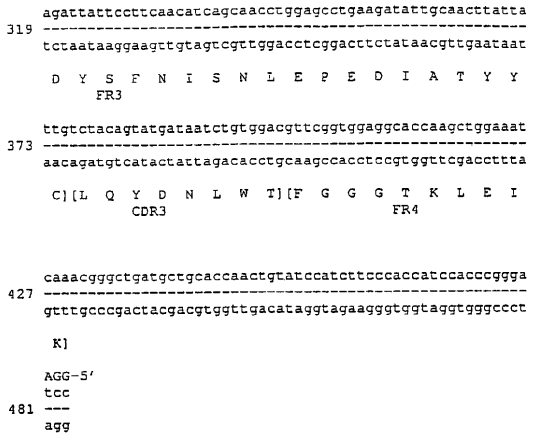


FIG. 11B

【図１２Ａ】

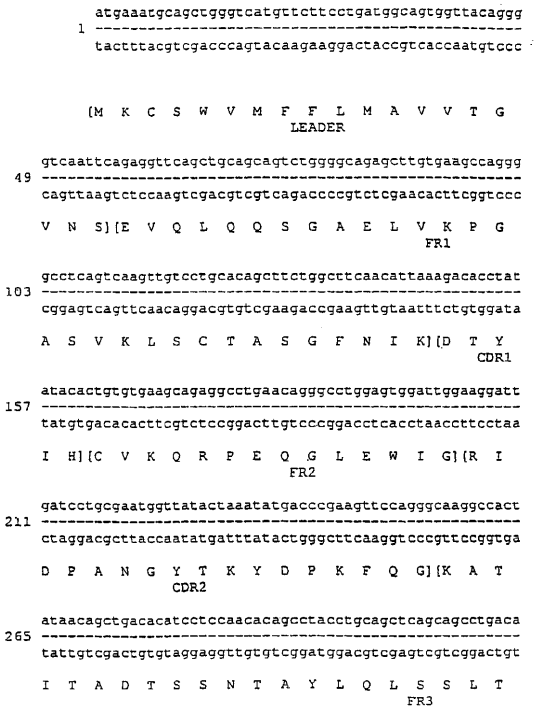


FIG. 12A

【図１２Ｂ】

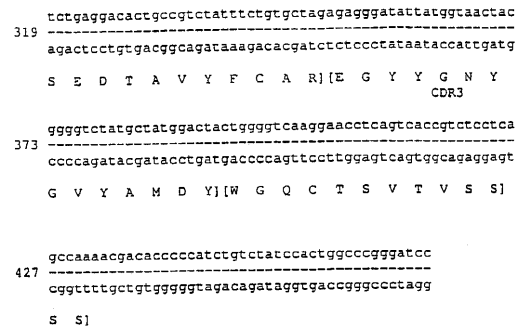


FIG. 12B

【図１３】

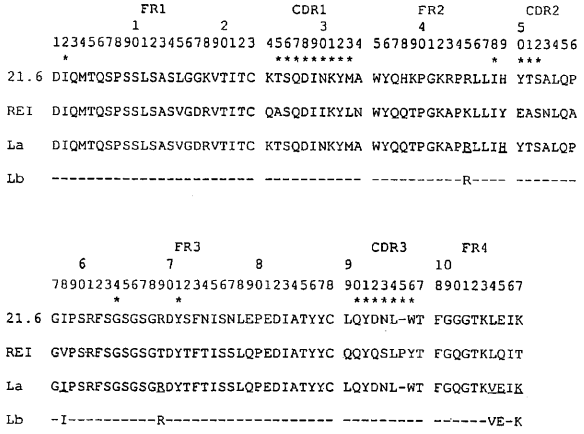


FIG. 13

【図１４】

FIG. 14

【図１５Ａ】

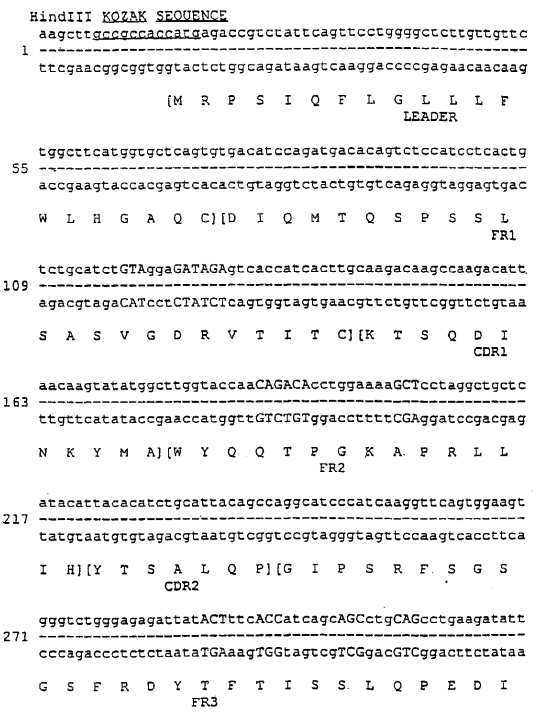


FIG. 15A

【図１５Ｂ】

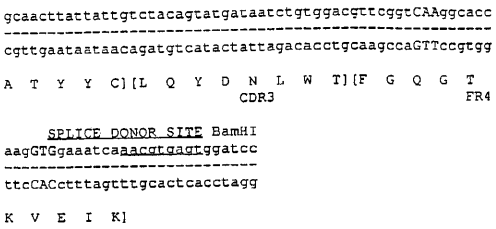


FIG. 15B

【図１６Ａ】

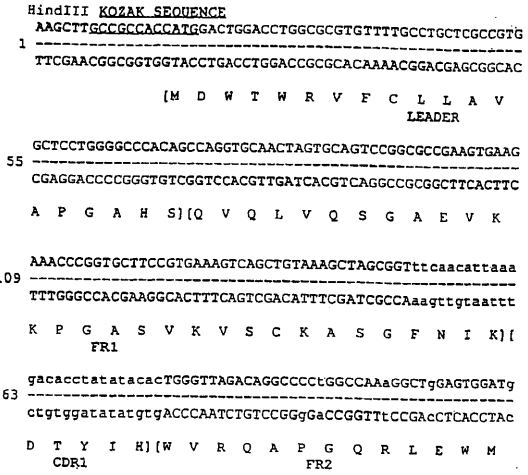


FIG. 16A

【図１６Ｂ】

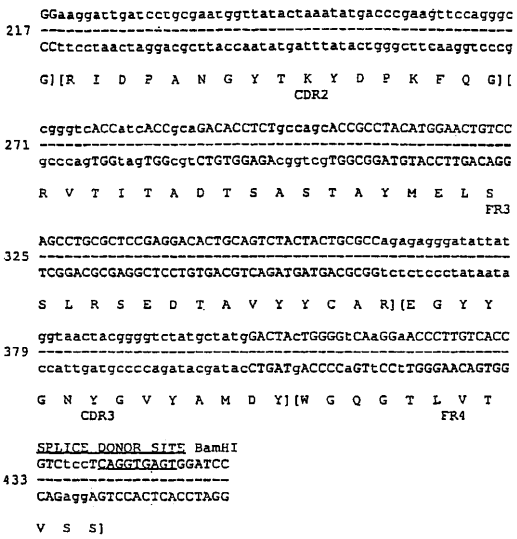


FIG. 16B

【図１７Ａ】

(i) 配列の特徴：
(A) 配列の長さ：１０９
(B) 配列の型：アミノ酸
(C) 鎖の数：一本鎖
(D) トポロジー：直鎖状
(ii) 分子の型：タンパク質

```
N - Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
    Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Asp Ile Ser Asn
    Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gly Ser Pro Lys Leu Leu
    Ile Tyr Tyr Ala Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
    Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu
    Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro
    Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys - C
```

FIG. 17A

【図１７Ｂ】

(i) 配列の特徴：
(A) 配列の長さ：１１４
(B) 配列の型：アミノ酸
(C) 鎖の数：一本鎖
(D) トポロジー：直鎖状
(ii) 分子の型：タンパク質

N - Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ser Leu Val Xaa
Xaa Ser Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
Tyr Asn Ser Leu Pro Glu Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
Ile Lys - C

FIG. 17B

【図１８Ａ】

(i) 配列の特徴：
(A) 配列の長さ：１２５
(B) 配列の型：アミノ酸
(C) 鎖の数：一本鎖
(D) トポロジー：直鎖状
(ii) 分子の型：タンパク質

N - Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
Ala Arg Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Asp Ser Xaa Val Gly Tyr Tyr Ala Met
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Xaa Val Thr Val Ser Ser - C

FIG. 18A

【図１８Ｂ】

(i) 配列の特徴：
(A) 配列の長さ：１２９
(B) 配列の型：アミノ酸
(C) 鎖の数：一本鎖
(D) トポロジー：直鎖状
(ii) 分子の型：タンパク質

N - Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Gly Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys
Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala
Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys Ala Arg Ala Pro Gly Tyr Gly Ser Gly Gly Gly Cys Tyr Arg Gly Asp
Tyr Xaa Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser - C

FIG. 18B

【配列表】
2006516624000001.app

【国際調査報告】

60600130024

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/02028

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : A61K 31/10, 31/16, 31/185, 31/21
US CL : 514/709, 613, 553, 506
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 514/709, 613, 553, 506

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Please See Continuation Sheet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/06437 A1 (THORSETT et al.) 11 February 1999 (11.02.1999), abstract, page 1-5, all claims therein.	1-89
X	WO 99/06431 A1 (THORSETT et al.) 11 February 1999 (11.02.1999), abstract, page 1-5, all claims therein.	1-89
X	US 6,492,421 A1 (THORSETT et al.) 10 December 2002 (10.12.2002), abstract, col.23-36; col.91-100; all claims therein.	1-89

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 July 2005 (21.07.2005)

Date of mailing of the international search report
19 OCT 2005

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer
Sreeni Padmanabhan
Telephone No. 571.272.1600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

08. 2. 2006

21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/02028

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
REGISTRY, CAPLUS, EPFULL, FRFULL, GBFULL, PATDPAFULL, PCTFULL, RDISCLOSURE, USPATFULL, USPAT2

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ 31/573	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/573	
Ａ６１Ｋ 31/616	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/616	
Ａ６１Ｋ 31/60	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/60	
Ａ６１Ｋ 31/618	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/618	
Ａ６１Ｋ 31/603	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/603	
Ａ６１Ｋ 31/635	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/635	
Ａ６１Ｋ 31/136	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/136	
Ａ６１Ｐ 3/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	3/00	
Ａ６１Ｐ 37/06	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	37/06	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100130409
弁理士 下山 治
(72)発明者 カーリク，スティーブ，ジェイ.
カナダ国 オンタリオ州 エヌ４エックス １エー３， セント メアリー’ズ， サウス， セント ジョーン ストリート ５５
(72)発明者 プレイス，マイケル，エー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４０８７－１３５５， サニーヴェール， ステラ コート ８４８
(72)発明者 コンラディ，アンドレイ，ダブリュー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４０１０， バーリンゲーム， ヴィクトリア ロード ３０
(72)発明者 グラント，フランシン，エス.
アメリカ合衆国 ワシントン州 ９８０４０， マーセル アイランド， ８０ス アヴェニュー ３８６０
(72)発明者 セムコ，クリストファー，エム.
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４５３６， フレモント， ノリス ロード ４９９３
(72)発明者 ドレッセン，ダレン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４４０３， サン マテオ， カサ デ カンポ ＃２３１１０
(72)発明者 メッサースミス，エリザベス
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４５３０， エル セリト， シー ビュー ドライブ ９５０
(72)発明者 フリードマン，スティーブン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４５９６， ウォルナット クリーク， リッジポイント コート ２１８９
(72)発明者 イェドノック，テッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４９３３， フォレスト ノルズ， アロヨ ロード １８４

Ｆターム(参考) 4C084 AA01 AA02 BA01 BA08 BA13 CA59 DA23 MA66 NA05 NA14
ZB111 ZB261 ZC751

4C086 AA01 BC13 DA17 DA20 MA02 MA04 MA66 NA05 ZB26
4C206 AA01 FA31 MA02 MA04 MA86 NA05 ZB26