

(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2007-512254

(P2007-512254A)

(43) 公表日 平成19年5月17日(2007.5.17)

| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|-----------------------------|-------------------|-------------|
| C07F 5/02 (2006.01) | C07F 5/02 C S P C | 4C084 |
| A61K 31/69 (2006.01) | C07F 5/02 F | 4C086 |
| A61P 43/00 (2006.01) | A61K 31/69 | 4H048 |
| A61P 3/10 (2006.01) | A61P 43/00 1 1 1 | |
| A61P 3/04 (2006.01) | A61P 3/10 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 244 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-539906 (P2006-539906)
 (86) (22) 出願日 平成16年11月12日 (2004.11.12)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年7月4日 (2006.7.4)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/037820
 (87) 国際公開番号 W02005/047297
 (87) 国際公開日 平成17年5月26日 (2005.5.26)
 (31) 優先権主張番号 60/519,566
 (32) 優先日 平成15年11月12日 (2003.11.12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/557,011
 (32) 優先日 平成16年3月25日 (2004.3.25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/592,972
 (32) 優先日 平成16年7月30日 (2004.7.30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 506159943
 フェノミックス コーポレーション
 PHENOMIX CORPORATION
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92
 121, サンディエゴ、オーバーリン
 ドライブ 5871, スイート 200
 (74) 代理人 100074099
 弁理士 大菅 義之
 (72) 発明者 キャンベル, デイビッド, アラン
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92
 130, サンディエゴ, シーグローブ ス
 トリート 13318

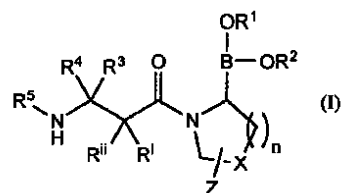
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 複素環式ボロン酸化合物

(57) 【要約】

構造式 I を有する、ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP-IV) 阻害物質を提供する。ここで、n は 1 から 3 の数であり、また、X は、CH₂基、S、O、CF₂基もしくは C(CH₃)₂基であり、また、Z は、H、ハロゲン基、ヒドロキシル基、(C₁₋₆)アルコキシ基、(C₁₋₁₂)アルキル基、(C₃₋₁₂)シクロアルキル基、フェニル基、もしくはヘテロアリール基であり、ここでフェニル基およびヘテロアリール基は、オプションとして

R⁷ で単置換もしくは独立に複数置換することができ、また、オプションとして X と隣接する環員炭素原子と Z とが縮合シクロプロピル基を形成し、また、オプションとして X を含んだ環の結合のうちのひとつが二重結合であり、また、C^rRⁱ、R¹、R¹、R³、R⁴ および R⁵ については本明細書中で述べる。これらの化合物を調製する方法、ならびに、糖尿病 (特に II 型糖尿病) および他の関連する疾患を処置するための方法について、構造式 I の化合物を、これらの化合物を含むような薬学的組成物中で用いることによって記載した。これらの化合物と他の抗糖尿病薬とを配合した薬

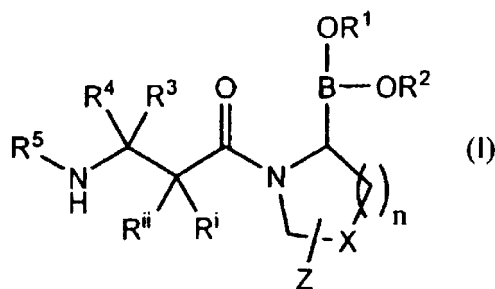


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の構造式 I の化合物であって、

【化 1】



10

すべてのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物、水和物、および薬学的に許容されるそれらの塩を含み、また、

n は、1 から 3 の数であり、

X は、CH₂基、S、O、CF₂基、もしくは C(CH₃)₂基であり、

Z は、H、ハロゲン基、ヒドロキシル基、(C₁₋₆)アルコキシ基、(C₁₋₁₂)アルキル基、(C₃₋₁₂)シクロアルキル基、フェニル基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで、前記フェニル基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、R⁷ で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、

20

オプションとして、X と隣接する環員炭素原子と Z とが縮合シクロプロピル基を形成し、

オプションとして、X を含んだ環の結合のうちのひとつが二重結合であり、また、

R¹ および R² は、独立にあるいは共に、水素原子、ボロン酸保護基、または、生理 pH の水溶液中もしくは生体液中において水和されてヒドロキシル基となることができる基、であり、

CRⁱRⁱⁱ は存在してもしなくてもよく、CRⁱRⁱⁱ が存在する場合には、Rⁱ、Rⁱⁱ、R³、R⁴ および R⁵ が、(aa)、(bb)、または(cc) から選択され、ここで、

(aa) Rⁱ、Rⁱⁱ、R³、および R⁴ が水素原子であり、；且つ、

30

R⁵ が、

a) 水素原子、；であるか、あるいは、

b) (C₁₋₁₂)アルキル基、(C₂₋₁₂)アルケニル基、(C₂₋₁₂)アルキニル基、(C₃₋₁₂)シクロアルキル基、もしくは(C₃₋₁₂)シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、R⁶ で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるものであり、；また、さらに、

R⁶ が、(C₁₋₆)アルキル基、(C₁₋₆)アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、カルバモイル基、アリール基、ヘテロアリール基、アミノ基、であって、；ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、R⁷ で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであって、；また、前記アミノ基は、オプションとして、R⁸、-SOR⁸、-SO₂R⁸、-COR⁸、-CO₂R⁸、-CONHR⁸、-CON(R⁸)₂、-OR⁸、または -S-R⁸ で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、さらに、

40

R⁷ が、ハロゲン基、(C₁₋₁₀)アルキル基、(C₁₋₁₀)アルコキシ基、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ基、(C₁₋₁₀)ジアルキルアミノ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、ヒド

50

ロキシル(C₁₋₆)アルキル基、ヒドロキシメチル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、N-ヒドロキシイミノ基、シアノ基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、もしくはカルバモイル基であり、；また、さらに、

R⁸ が、(C₁₋₁₀)アルキル基、(C₂₋₁₀)アルケニル基、(C₂₋₁₀)アルキニル基、(C₃₋₁₀)シクロアルキル基、(C₅₋₁₀)シクロアルケニル基、ベンジル基、フェネチル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、前記シクロアルケニル基はオプションとして、R⁷ でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されたアリール基またはヘテロアリール基で単置換あるいは独立に複数置換することができ、；また、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、R⁷ で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

10

c) オプションとして(C₃₋₁₀)シクロアルキル基に縮合するようなアリール基、もしくは、オプションとして(C₃₋₁₀)シクロアルキル基に縮合するようなヘテロアリール基であって、；ここで、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、R⁷ で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、；であるか、あるいは、

d) インダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、j が0~3の数であるような(CH₂)_jアダマンチル基、または、(4-ベンチルピシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)アミンを含むような[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基であって、；ここで、前記インダニル基、前記1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、前記(CH₂)_jアダマンチル基、ならびに[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、ヒドロキシ基、(C₁₋₈)アルキル基、(C₁₋₈)アルコキシ基、(C₁₋₈)アルカノイルオキシ基、もしくはR⁹R¹⁰N-CO-O-で単置換もしくは独立に複数置換することができ、；ここで、R⁹ および R¹⁰ は、独立に、(C₁₋₈)アルキル基、もしくはフェニル基であって、；なお前記アルキル基および前記フェニル基はオプションとして(C₁₋₈)アルキル基、(C₁₋₈)アルコキシ基、ハロゲン基、もしくはトリフルオロメチル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであるか、；あるいは、R⁹ と R¹⁰ とが共に(C₃₋₆)アルキレン基を形成するようなもの、；であるか、あるいは、

20

e) R¹¹(CH₂)_p-であって、；ここで、R¹¹ は、2-オキソピロリジニル基、(C₁₋₆)アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、(C₁₋₈)シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記(C₁₋₆)アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、R¹² で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、(C₁₋₄)アルキル基、(C₁₋₄)アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、(C₁₋₈)アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、p は 0 から 3 の数であり、；また、さらに、

30

40

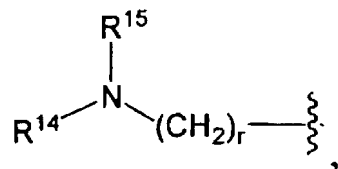
R¹² が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、(C₁₋₆)アルキル基、(C₁₋₆)アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基(alkylsulfonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、R⁷ で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

f) (R¹³)₂CH(CH₂)_q-であって、；ここで、R¹³ はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、R¹² で単置換もしくは独立に二置換することが

50

できるようなものであり、 ; また、 q は 0 から 3 の数、 ; であるか、あるいは、
g) 下記の構造式の化合物であって、

【化 2】



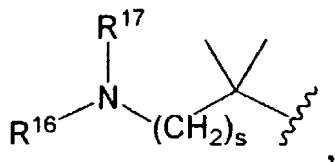
; ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、 ; ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができる、 ; また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、 ; あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、 ; また、 r は 2 から 6 の数、 ; であるか、あるいは、

10

h) 下記の構造式の化合物であって、

20

【化 3】

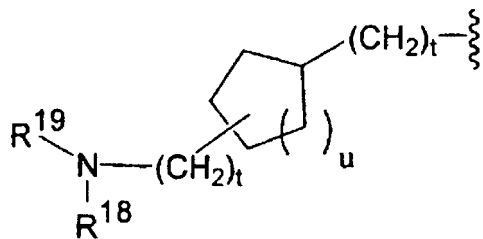


; ここで、 R^{16} および R^{17} は、それぞれ独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、 ; ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、 ; あるいは、 R^{16} と R^{17} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、 ; また、 s は 1 から 6 の数、 ; であるか、あるいは、

30

i) 下記の構造式の化合物であって、

【化 4】



40

; ここで、 R^{18} および R^{19} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾチアゾール、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、 ; ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ベンゾチアゾール、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フ

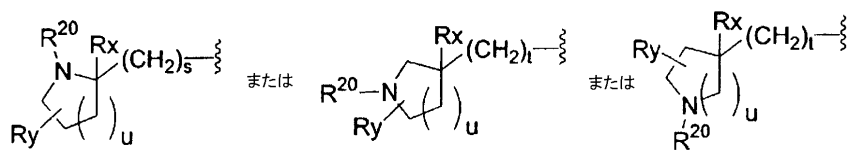
50

エニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{18} と R^{19} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、それぞれの t は独立に 0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数、；であるか、あるいは、

j) 構造式 (フェニル- $CH_2-C(CH_3)_2-$) の基であって、；ここで、前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

k) 下記の構造式の化合物であって、

【化 5】



10

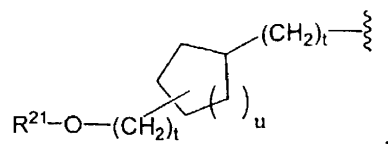
；ここで、 R^{20} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、 (C_{3-8}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、 (C_{1-6}) アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基 (alkyloxycarbonyl)、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニル置換チアゾール環基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 R_x は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 R_y は、存在しないか、または、ハロゲン基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 O -アルキルカルボキシラート、 O -アラルキルカルボキシラート、 N -アルキルカルボキサミド、 N -アラルキルカルボキサミド、もしくはフェニル基であり、；また、 s は 1 から 6 の数であり、； t は 0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数、；であるか、あるいは、

20

30

l) 下記の構造式の化合物であって、

【化 6】



；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、それぞれの t は、独立に、0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数であるようなもの、；というものであるかあるいは、；

40

(bb) R^i 、 R^{ii} 、 R^3 、 R^4 および R^5 が、独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ビスシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシビスシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ビスシクロアルキルアルキル基、アルキルビスシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールア

50

ルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、 ;ここで、これらのすべてが、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキニルアミノ-カルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基、で単置換もしくは独立に複数置換されるようなもの、 ;であるものであってまたは、 ;

R^1 と R^3 もしくは R^4 との組み合わせ、または、 R^{1i} と R^3 もしくは R^4 との組み合わせが、それらが結合している原子と共に、四員~八員の、環、多環、または、N、O、S、SO もしくは SO_2 から選択されるような一個~三個のヘテロ原子を含んだ複素環系、を形成し、 ;ここで、前記環系は、(aa)で提示した基のいずれかでオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されるような単環、縮合二環、ならびに縮合三環を含むようなもの、 ;であるものであってまたは、 ;

R^4 と R^5 とが共に、 $-(CR^{22}R^{23})_m-$ を形成し、 ;ここで、mは2から6の数であり、 ;また、 R^{22} および R^{23} が、独立に、水素原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ハロ基、アミノ基、置換アミノ基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニル-アミノ基、アリールオキシカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、もしくはアルキルアミノカルボニルアミノ基であるようなもの、 ;であるものであってまたは、 ;

R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、N、O、S、SO もしくは SO_2 から選択されるような合計二個~四個のヘテロ原子を含んだ五員~七員環を形成する、 ;であるものであってまたは、 ;

R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、四員~八員のシクロヘテロアルキル環を形成し、 ;ここで、前記シクロヘテロアルキル環が、オプションとして、アリール基、ヘテロアリール基、もしくは、前記シクロヘテロアルキル環に縮合するような三員~七員のシクロアルキル環を有しているようなもの、 ;というものであるかあるいは、 ;

(cc) R^1 および R^3 が、水素原子であって、 ;且つ、 R^{1i} と R^4 とが共に、四員~八員の環、多環、または、N、O、S、SO もしくは SO_2 から選択されるような一個~三個のヘテロ原子を含んだ複素環系を形成し、 ;ここで、前記環系は、(aa)もしくは(bb)で提示した基のいずれかでオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されるような単環、縮合二環、ならびに縮合三環を含むようなものであり、 ;且つ、

R^5 が、(aa)もしくは(bb)で提示された基のいずれかであるようなものであるか、 ;あるいは、 ;

CR^iR^{ii} が存在しない場合には、 R^3 、 R^4 、 および R^5 が (dd)、 (ee)、 もしくは (ff) から選択され、ここで、

(dd) R^3 および R^4 が水素原子であり、 ;且つ、
 R^5 が、

a) 水素原子であって、 ; R^5 が水素原子で無い場合には、 nは1、XはC 50

H₂、ZはH、；であるか、あるいは、

b) (C₁₋₁₂)アルキル基、(C₂₋₁₂)アルケニル基、(C₂₋₁₂)アルキニル基、(C₃₋₁₂)シクロアルキル基、もしくは(C₃₋₁₂)シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、R⁶で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるものであり、；また、さらに、

R⁶が、(C₁₋₆)アルキル基、(C₁₋₆)アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、カルバモイル基、アリール基、ヘテロアリール基、アミノ基、であって、；ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、R⁷で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであって、；また、前記アミノ基は、オプションとして、R⁸、-SOR⁸、-SO₂R⁸、-COR⁸、-CO₂R⁸、-CONHR⁸、-CON(R⁸)₂、-OR⁸、または-S-R⁸で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、さらに、

R⁷が、ハロゲン基、(C₁₋₁₀)アルキル基、(C₁₋₁₀)アルコキシ基、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ基、(C₁₋₁₀)ジアルキルアミノ基、ベンジル基、ベンジロキシ基、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル基、ヒドロキシメチル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、N-ヒドロキシイミノ基、シアノ基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、もしくはカルバモイル基であり、；また、さらに、

R⁸が、(C₁₋₁₀)アルキル基、(C₂₋₁₀)アルケニル基、(C₂₋₁₀)アルキニル基、(C₃₋₁₀)シクロアルキル基、(C₅₋₁₀)シクロアルケニル基、ベンジル基、フェニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、前記シクロアルケニル基はオプションとして、R⁷でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されたアリール基またはヘテロアリール基で単置換あるいは独立に複数置換することができ、；また、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、R⁷で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

c) オプションとして(C₃₋₁₀)シクロアルキル基に縮合するようなアリール基、もしくは、オプションとして(C₃₋₁₀)シクロアルキル基に縮合するようなヘテロアリール基であって、；ここで、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、R⁷で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、；であるか、あるいは、

d) インダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、jが0~3の数であるような(CH₂)_jアダマンチル基、または、(4-ベンチルピシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)アミンを含むような[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基であって、；ここで、前記インダニル基、前記1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、前記(CH₂)_jアダマンチル基、ならびに[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、ヒドロキシ基、(C₁₋₈)アルキル基、(C₁₋₈)アルコキシ基、(C₁₋₈)アルカノイルオキシ基、もしくはR⁹R¹⁰N-CO-O-で単置換もしくは独立に複数置換することができ、；ここで、R⁹およびR¹⁰は、独立に、(C₁₋₈)アルキル基、もしくはフェニル基であって、；なお前記アルキル基および前記フェニル基はオプションとして(C₁₋₈)アルキル基、(C₁₋₈)アルコキシ基、ハロゲン基、もしくはトリフルオロメチル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであるか、；あるいは、R⁹とR¹⁰とが共に(C₃₋₆)アルキレン基を形成するようなもの、；であるか、あるいは、

e) R¹¹(CH₂)_p-であって、；ここで、R¹¹は、2-オキソピロリジニル基、(C₁₋₆)アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、(C₁₋₈)シクロアルキル基、[3.3.3]

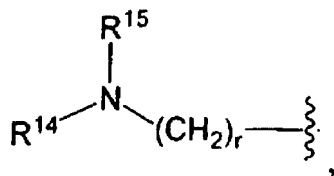
ビシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記(C₁₋₆)アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、R¹²で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、(C₁₋₄)アルキル基、(C₁₋₄)アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ビシクロ炭素環基は、オプションとして、(C₁₋₈)アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、pは0から3の数であり、；また、さらに、

R¹²は、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、(C₁₋₆)アルキル基、(C₁₋₆)アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基(alkylsulfonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、R⁷で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

f) (R¹³)₂CH(CH₂)_q-であって、；ここで、R¹³はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、R¹²で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、qは0から3の数、；であるか、あるいは、

g) 下記の構造式の化合物であって、

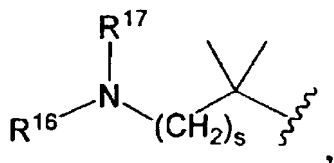
【化7】



；ここで、R¹⁴およびR¹⁵は、独立に、水素原子、(C₁₋₈)アルキル基、(C₁₋₆)アルキルカルボニル基、(C₃₋₁₂)シクロアルキル環基、(C₃₋₁₂)シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル基で置換することができ、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノ-カルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、R¹²で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、R¹⁴とR¹⁵とが共に、(C₃₋₁₂)シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、rは2から6の数、；であるか、あるいは、

h) 下記の構造式の化合物であって、

【化8】



；ここで、R¹⁶およびR¹⁷は、それぞれ独立に、水素原子、(C₁₋₈)アルキル基、(C₁₋₆)アルキルカルボニル基、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベ

10

20

30

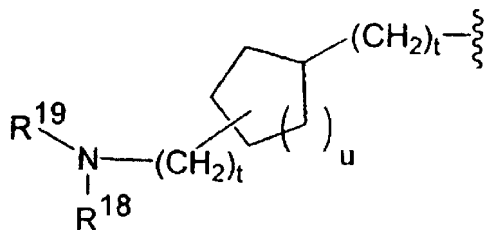
40

50

ンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{16} と R^{17} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 s は 1 から 6 の数、；であるか、あるいは、

i) 下記の構造式の化合物であって、

【化 9】



10

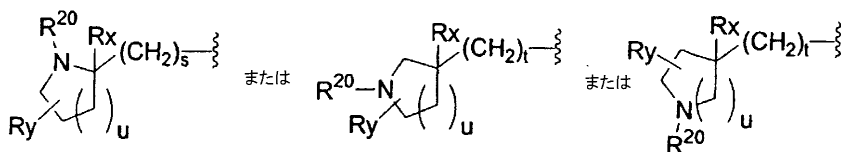
；ここで、 R^{18} および R^{19} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾチアゾール、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ベンゾチアゾール、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{18} と R^{19} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、それぞれの t は独立に 0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数、；であるか、あるいは、

20

j) 構造式 (フェニル- CH_2 - $C(CH_3)_2$ -) の基であって、；ここで、前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

k) 下記の構造式の化合物であって、

【化 10】



30

；ここで、 R^{20} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、 (C_{3-8}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、 (C_{1-6}) アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基 (alkyloxycarbonyl)、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニル置換チアゾール環基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 R_x は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 R_y は、存在しないか、または、ハロゲン基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 O -アルキルカルボキシラート、 O -アラルキルカルボキシラート、 N -アルキルカルボキサミド、 N -アラルキルカルボキサミド、もしくはフェニル基であり、；また、 s は 1 から 6 の数であり、； t は 0 か

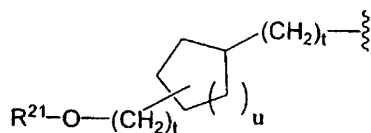
40

50

ら 6 の数であり、 ; また、 u は 0 から 3 の数、 ; であるか、あるいは、

1) 下記の構造式の化合物であって、

【化 1 1】



; ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、 ; ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、 ; また、それぞれの t は、独立に、 0 から 6 の数であり、 ; また、 u は 0 から 3 の数であるようなもの、 ; というものであるかあるいは、 ;

10

(e e) R^3 、 R^4 および R^5 が、独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ビスシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシビスシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ビスシクロアルキルアルキル基、アルキルビスシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、 ; ここで、これらのすべては、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであって、 ; ここで、 n が 1、 X が CH_2 、 X を含む前記環が飽和している、 Z 、 R^3 および R^5 が H であるときには、 R^4 は天然 -アミノ酸の側鎖では無く、 ; また、ここで、 n が 1、 X が CH_2 、 X を含む前記環が飽和している、 Z および R^5 が H であるときには、 R^3 と R^4 とはいずれもメチル基では無いようなもの、 ; であるものであってまたは、 ;

20

30

R^4 と R^5 とが共に、 $-(CR^{22}R^{23})_m-$ を形成し、 ; ここで、 m は 2 から 6 の数であり、 ; また、 R^{22} および R^{23} が、独立に、水素原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ハロ基、アミノ基、置換アミノ基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニル-アミノ基、アリールオキシカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、もしくはアルキルアミノカルボニルアミノ基であるようなものであり、 ; ここで、 n が 1 であるときには、 X は CH_2 であり、また、 X を含む前記環は飽和しており、また、 Z および R^3 は H であり、また、 R^4 と R^5 とはいずれも $-(CH_2)_2-$ もしくは $-(CH_2)_3-$ では無いようなもの、 ; であるものであってまたは、 ;

40

50

R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、N、O、S、SO もしくは SO_2 から選択されるような合計二個～四個のヘテロ原子を含んだ五員～七員環を形成しているようなもの、；であるものであってまたは、；

R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、四員～八員のシクロヘテロアルキル環を形成し、；ここで、前記シクロヘテロアルキル環が、オプションとして、アリール基、ヘテロアリール基、もしくは、前記シクロヘテロアルキル環に縮合するような三員～七員のシクロアルキル環を有しているようなもの、；というものであるかあるいは、；

(f f) R^3 が水素原子であり、；且つ、 R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、N、O、S、SO もしくは SO_2 から選択されるような一個～三個のヘテロ原子を含んだ、四員～八員の単環ヘテロ環系もしくは多環ヘテロ環系を形成し、；ここで、前記ヘテロ環系は、オプションとして、前述の (d d) もしくは (e e) で提示された基のいずれかで単置換または独立に複数置換でき、；ここで、また、n が 1 であるときには、X は CH_2 であり、また、X を含む前記環は飽和しており、また、Z および R^3 は H であり、また、 R^4 と R^5 とは共に $-(CH_2)_2-$ もしくは $-(CH_2)_3-$ では無いようなもの、；であって、ならびに、；

前記波線を含んだ結合は、結合する点を意味していることを特徴とする、化合物。

【請求項 2】

R^1 および R^2 が、独立に、もしくは共に、(+)-ピナンジオール、ピナコール、1,2-ジシクロヘキシルエタンジオール、1,2-エタンジオール、2,2-ジエタノールアミン、1,3-プロパンジオール、2,3-ブタンジオール、ジイソプロピルタルトラート、1,4-ブタンジオール、ジイソプロピルエタンジオール、(S,S)-5,6-デカンジオール、1,1,2-トリフェニル-1,2-エタンジオール、(2R,3R)-1,4-ジメトキシ-1,1,4,4-テトラフェニル-2,3-ブタンジオール、メタノール、エタノール、イソプロパノール、カテコール、もしくは1-ブタノールから形成された前記ボロン酸保護基であることを特徴とする、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 および R^2 が、独立に、もしくは共に、生理 pH の水溶液中もしくは生体液中において、水和されてヒドロキシル基となることができる基であって、1,2-ジシクロヘキシルエタンジオール、1,2-エタンジオール、1,3-プロパンジオール、2,3-ブタンジオール、1,4-ブタンジオール、ジイソプロピルエタンジオール、メタノール、エタノール、イソプロパノール、もしくは1-ブタノールから形成されるものであることを特徴とする、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

CR^iR^i が存在しない場合に、 R^3 、 R^4 、および R^5 が (d d)、(e e)、および (f f) から選択され、ここで、

(d d) R^3 および R^4 が水素原子であり、；且つ、 R^5 が、

a) (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^6 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるものであり、；また、さらに、

R^6 が、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、カルバモイル基、アリール基、ヘテロアリ

ール基、アミノ基、であって、；ここで、前記アリーール基および前記ヘテロアリーール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであって、；また、前記アミノ基は、オプションとして、 R^8 、 $-SOR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-COR^8$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-CONHR^8$ 、 $-CON(R^8)_2$ 、 $-OR^8$ 、または $-S-R^8$ で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、さらに、

R^7 が、ハロゲン基、 (C_{1-10}) アルキル基、 (C_{1-10}) アルコキシ基、 (C_{1-10}) アルキルアミノ基、 (C_{1-10}) ジアルキルアミノ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、ヒドロキシル (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、N-ヒドロキシイミノ基、シアノ基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、もしくはカルバモイル基であり、；また、さらに、

R^8 が、 (C_{1-10}) アルキル基、 (C_{2-10}) アルケニル基、 (C_{2-10}) アルキニル基、 (C_{3-10}) シクロアルキル基、 (C_{5-10}) シクロアルケニル基、ベンジル基、フェネチル基、アリーール基、もしくはヘテロアリーール基であって、；ここで前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、前記シクロアルケニル基はオプションとして、 R^7 でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されたアリーール基またはヘテロアリーール基で単置換あるいは独立に複数置換することができ、；また、前記アリーール基および前記ヘテロアリーール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

b) オプションとして (C_{3-10}) シクロアルキル基に縮合するようなアリーール基、もしくは、オプションとして (C_{3-10}) シクロアルキル基に縮合するようなヘテロアリーール基であって、；ここで、前記アリーール基もしくは前記ヘテロアリーール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、；であるか、あるいは、

c) インダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、 j が0~3の数であるような $(CH_2)_j$ アダマンチル基、または、(4-ベンチルピシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)アミンを含むような[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基であって、；ここで、前記インダニル基、前記1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、前記 $(CH_2)_j$ アダマンチル基、ならびに[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、ヒドロキシ基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 (C_{1-8}) アルカノイルオキシ基、もしくは $R^9R^{10}N-CO-O-$ で単置換もしくは独立に複数置換することができ、；ここで、 R^9 および R^{10} は、独立に、 (C_{1-8}) アルキル基、もしくはフェニル基であって、；なお前記アルキル基および前記フェニル基はオプションとして (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、ハロゲン基、もしくはトリフルオロメチル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^9 と R^{10} とが共に (C_{3-6}) アルキレン基を形成するようなもの、；であるか、あるいは、

d) $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は0から3の数であり、；また、さらに、

R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメト

10

20

30

40

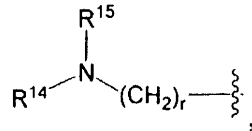
50

キシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsulfonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

e) $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は 0 から 3 の数、；であるか、あるいは、

f) 下記の構造式の化合物であって、

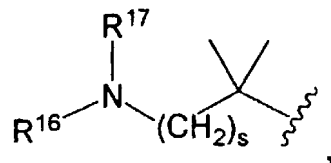
【化 1 2】



；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 r は 2 から 6 の数、；であるか、あるいは、

g) 下記の構造式の化合物であって、

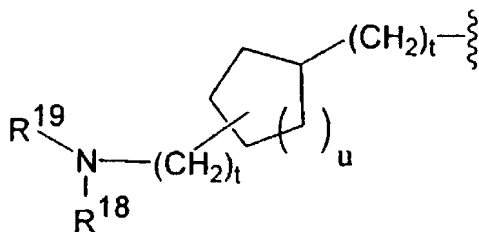
【化 1 3】



；ここで、 R^{16} および R^{17} は、それぞれ独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{16} と R^{17} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 s は 1 から 6 の数、；であるか、あるいは、

h) 下記の構造式の化合物であって、

【化 1 4】



10

20

30

40

50

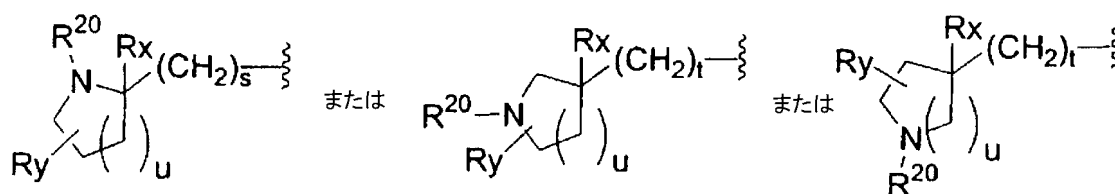
;ここで、 R^{18} および R^{19} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾチアゾール、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、;ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ベンゾチアゾール、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、;あるいは、 R^{18} と R^{19} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、;また、それぞれの t は独立に 0 から 6 の数であり、;また、 u は 0 から 3 の数、;であるか、あるいは、

10

i) 構造式 (フェニル- CH_2 - $C(CH_3)_2$ -) の基であって、;ここで、前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、;であるか、あるいは、

j) 下記の構造式の化合物であって、

【化 15】



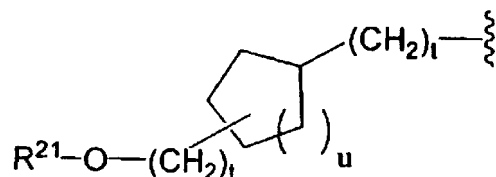
20

;ここで、 R^{20} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、 (C_{3-8}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、 (C_{1-6}) アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基 (alkyloxycarbonyl)、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニル置換チアゾール環基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、;ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、;また、 R_x は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、;また、 R_y は、存在しないか、または、ハロゲン基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 O -アルキルカルボキシラート、 O -アラルキルカルボキシラート、 N -アルキルカルボキサミド、 N -アラルキルカルボキサミド、もしくはフェニル基であり、;また、 s は 1 から 6 の数であり、; t は 0 から 6 の数であり、;また、 u は 0 から 3 の数、;であるか、あるいは、

30

k) 下記の構造式の化合物であって、

【化 16】



40

;ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、;ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、;また、それぞれの t は、独立に、0 から 6 の数であり、;また、 u は 0 から 3 の数であるようなもの

50

、 ; というものであるかあるいは、 ;

(e e) R^3 および R^4 が、独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ピシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシピシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ピシクロアルキルアルキル基、アルキルピシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、 ; ここで、これらのすべては、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキニルアミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、 ; 且つ、

R^5 が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ピシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシピシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ピシクロアルキルアルキル基、アルキルピシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、 ; ここで、これらのすべては、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキニルアミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、 ; であるものであってまたは、 ;

R^4 と R^5 とが共に、 $-(CR^{22}R^{23})_m-$ を形成し、 ; ここで、 m は 2 から 6 の数であり、 ; また、 R^{22} および R^{23} が、独立に、水素原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ハロ基、アミノ基、置換アミノ基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニル-アミノ基、アリールオキシカルボニル-アミノ基、アルコ

10

20

30

40

50

キシカルボニル基、アリアルオキシカルボニル基、もしくはアルキルアミノカルボニルアミノ基であるようなものであり、；ここで、 n が 1 であるときには、 X は CH_2 であり、また、 Z および R^3 は H であり、また、 R^4 と R^5 とはいずれも $-(\text{CH}_2)_2-$ 、もしくは $-(\text{CH}_2)_3-$ では無いようなもの、；であるものであってまたは、；

R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、 N 、 O 、 S 、 SO 、もしくは SO_2 から選択されるような合計二個～四個のヘテロ原子を含んだ五員～七員環を形成しているようなもの、；であるものであってまたは、；

R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、四員～八員のシクロヘテロアルキル環を形成し、；ここで、前記シクロヘテロアルキル環が、オプションとして、アリアル基、ヘテロアリアル基、もしくは、前記シクロヘテロアルキル環に縮合するような三員～七員のシクロアルキル環を有しているようなもの、；というものであるかあるいは、；

(f f) R^3 が水素原子であり、；且つ、 R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、 N 、 O 、 S 、 SO 、もしくは SO_2 から選択されるような一個～三個のヘテロ原子を含んだ、四員～八員の単環ヘテロ環系もしくは多環ヘテロ環系を形成し、；ここで、前記ヘテロ環系は、オプションとして、前述の (d d) もしくは (e e) で提示された基のいずれかで単置換または独立に複数置換でき、；ここで、また、 n が 1 であるときには、 X は CH_2 であり、また、 X を含む前記環は飽和しており、また、 Z および R^3 は H であり、また、 R^4 と R^5 とは共に $-(\text{CH}_2)_2-$ 、もしくは $-(\text{CH}_2)_3-$ では無いようなもの、；

であることを特徴とする、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 CR^iR^i が存在せず、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 R^5 が、 (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^6 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるものである、；ことを特徴とする、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

R^5 が、 (C_{1-12}) アルキル基もしくは (C_{3-12}) シクロアルキル基であることを特徴とする、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

R^5 が、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 sec -ブチル基、 tert -ブチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキシルメチル基、1-シクロヘキシルエチル基、もしくはアダマンチル基であることを特徴とする、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 CR^iR^i が存在せず、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 R^5 が、インダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、 j が 0～3 の数であるような $(\text{CH}_2)_j$ アダマンチル基、または、(4-ペンチルピシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)アミンを含むような [2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは [3.1.1]ピシクロ炭素環基であって、；ここで、前記インダニル基、前記 1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、前記 $(\text{CH}_2)_j$ アダマンチル基、ならびに [2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは [3.1.1]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、ヒドロキシ基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 (C_{1-8}) アルカノイルオキシ基、もしくは $\text{R}^9\text{R}^{10}\text{N-CO-O-}$ で単置換もしくは独立に複数置換することができ、；ここで、 R^9 および R^{10} は、独立に、 (C_{1-8}) アルキル基、もしくはフェニル基であって、；なお前記アル

10

20

30

40

50

キル基および前記フェニル基はオプションとして (C₁₋₈)アルキル基、(C₁₋₈)アルコキシ基、ハロゲン基、もしくはトリフルオロメチル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであるか、;あるいは、R⁹とR¹⁰とが共に(C₃₋₆)アルキレン基を形成するようなもの、;であることを特徴とする、請求項1記載の化合物。

【請求項9】

XがCH₂であり、;また、Xを含む前記環が飽和しており、;また、CRⁱRⁱが存在せず、R¹、R²、R³およびR⁴が水素原子であり、;また、R⁵が、R¹¹(CH₂)_p-であって、;ここで、R¹¹は、2-オキソピロリジニル基、(C₁₋₆)アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、(C₁₋₈)シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、もしくはアダマンチル基であり、;ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記(C₁₋₆)アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、R¹²で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、;また、前記フェノキシ基は、オプションとして、(C₁₋₄)アルキル基、(C₁₋₄)アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、;また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、(C₁₋₈)アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、;また、pは0から3の数であり、;また、R¹²は、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、(C₁₋₆)アルキル基、(C₁₋₆)アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基(alkylsulfonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、;ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、R⁷で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、;であることを特徴とする、請求項1記載の化合物。

10

20

【請求項10】

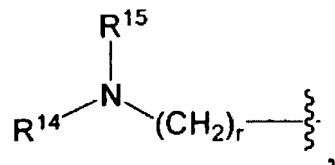
XがCH₂であり、;また、Xを含む前記環が飽和しており、;また、CRⁱRⁱが存在せず、;また、R¹、R²、R³およびR⁴が水素原子であり、;また、R⁵が、(R¹³)₂CH(CH₂)_q-であって、;ここで、R¹³はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、R¹²で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、;また、qは0から3の数、;であることを特徴とする、請求項1記載の化合物。

30

【請求項11】

XがCH₂であり、;また、Xを含む前記環が飽和しており、;また、CRⁱRⁱが存在せず、R¹、R²、R³およびR⁴が水素原子であり、;また、R⁵が、下記の構造式の基であって、

【化17】



40

;ここで、R¹⁴およびR¹⁵は、独立に、水素原子、(C₁₋₈)アルキル基、(C₁₋₆)アルキルカルボニル基、(C₃₋₁₂)シクロアルキル環基、(C₃₋₁₂)シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、;ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル基で置換することができ、;また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前

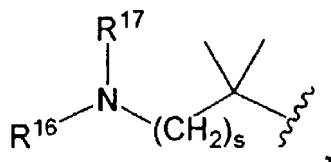
50

記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 r は 2 から 6 の数、；であることを特徴とする、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 2】

X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 CR^iR^i が存在せず、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 R^5 が、下記の構造式の基であって、

【化 1 8】

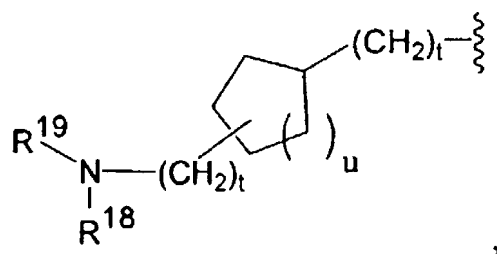


；ここで、 R^{16} および R^{17} は、それぞれ独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{16} と R^{17} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 s は 1 から 6 の数、；であることを特徴とする、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 3】

X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 CR^iR^i が存在せず、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 R^5 が、下記の構造式の基であって、

【化 1 9】



；ここで、 R^{18} および R^{19} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾチアゾール、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ベンゾチアゾール、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{18} と R^{19} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、それぞれの t は独立に 0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数、；であることを特徴とする、請求項 1 記載の化合物

10

20

30

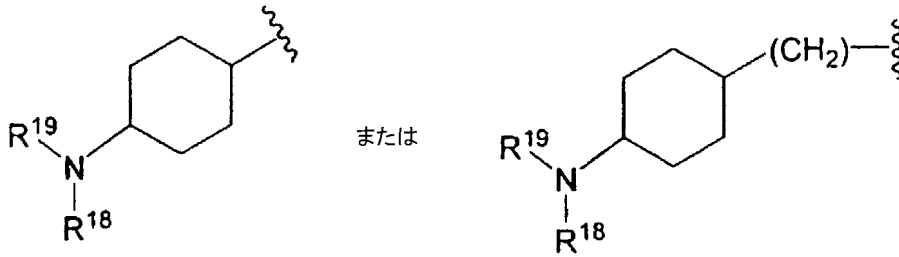
40

50

【請求項 1 4】

R^5 が、下記の構造式

【化 2 0】



10

を有することを特徴とする、請求項 1 3 記載の化合物。

【請求項 1 5】

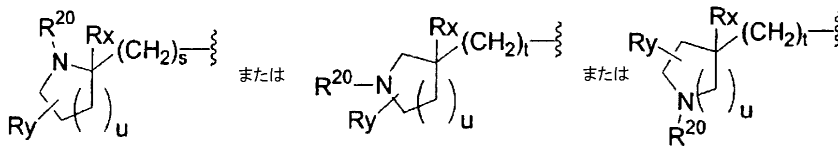
X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 CR^iR^i が存在せず、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 R^5 が、構造式 (フェニル- $CH_2-C(CH_3)_2-$) の基であって、；ここで、前記フェニル基は、オプションとして、 R^1 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であることを特徴とする、請求項 1 記載の化合物。

20

【請求項 1 6】

X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 CR^iR^i が存在せず、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 R^5 が、下記の構造式の基であって、

【化 2 1】



30

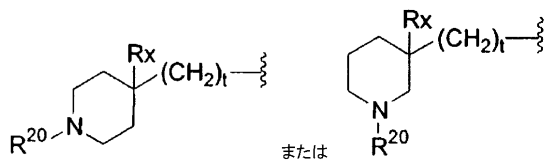
；ここで、 R^{20} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、 (C_{3-8}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、 (C_{1-6}) アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基 (alkyloxycarbonyl)、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニル置換チアゾール環基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 R_x は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 R_y は、存在しないか、または、ハロゲン基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 O -アルキルカルボキシラート、 O -アラルキルカルボキシラート、 N -アルキルカルボキサミド、 N -アラルキルカルボキサミド、もしくはフェニル基であり、；また、 s は 1 から 6 の数であり、； t は 0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数、；であることを特徴とする、請求項 1 記載の化合物。

40

【請求項 1 7】

R^5 が、下記の構造式

【化 2 2】

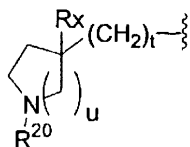


を有することを特徴とする、請求項 1 6 記載の化合物。

【請求項 1 8】

R⁵ が、下記の構造式の化合物

【化 2 3】



10

であることを特徴とする、請求項 1 6 記載の化合物。

【請求項 1 9】

R⁵ が、下記の構造式の化合物

【化 2 4】



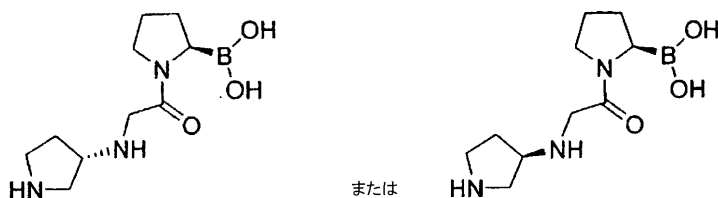
20

であることを特徴とする、請求項 1 6 記載の化合物。

【請求項 2 0】

下記の構造式

【化 2 5】



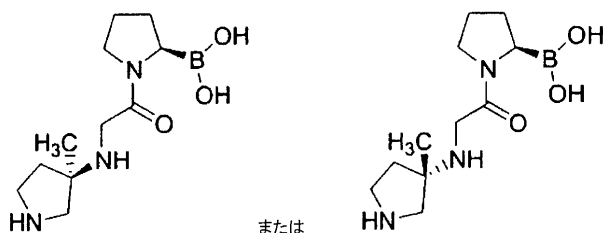
30

を有することを特徴とする、請求項 1 6 記載の化合物。

【請求項 2 1】

下記の構造式

【化 2 6】



40

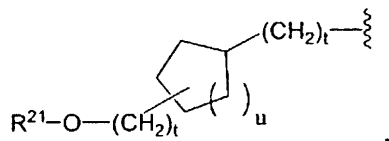
50

を有することを特徴とする、請求項 16 記載の化合物。

【請求項 22】

X が CH₂ であり、 ; また、 X を含む前記環が飽和しており、 ; また、 CRⁱRⁱ が存在せず、 R¹、 R²、 R³ および R⁴ が水素原子であり、 ; また、 R⁵ が、下記の構造式の基であって、

【化 27】



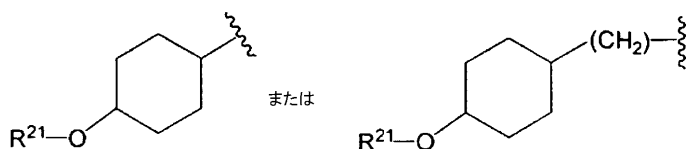
10

; ここで、 R²¹ は、水素原子、 (C₁₋₈)アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、 ; ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R¹² で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、 ; また、それぞれの t は、独立に、 0 から 6 の数であり、 ; また、 u は 0 から 3 の数である、 ; ことを特徴とする、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 23】

R⁵ が、下記の構造式

【化 28】



20

を有することを特徴とする、請求項 22 記載の化合物。

【請求項 24】

R¹ および R² が水素原子であり、 ; また、 n が 1 であり、 ; また、 X と隣接する環員炭素原子と Z とが縮合シクロプロピル基を形成し、 ; また、 CRⁱR² が存在せず、 ; また、水素原子であり、 ; また、 R⁵、 ;

30

R³、 R⁴ および R⁵ が、独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ビスシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシビスシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ビスシクロアルキルアルキル基、アルキルビスシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、 ; ここで、これらのすべてが、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキニルアミノ-カルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノス

40

50

ルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基、で単置換もしくは独立に複数置換されるようなもの、；であるか、あるいは、

R^4 と R^5 とが共に、 $-(CR^{22}R^{23})_m-$ を形成し、；ここで、 m は 2 から 6 の数であり、；また、 R^{22} および R^{23} が、独立に、水素原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ハロ基、アミノ基、置換アミノ基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニル-アミノ基、アリールオキシカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、もしくはアルキルアミノカルボニルアミノ基であるようなもの、；であるか、あるいは、

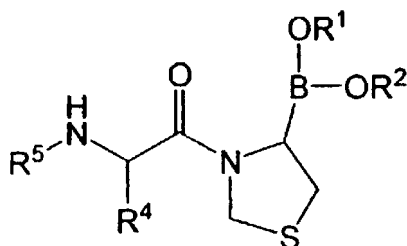
R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、N、O、S、SO もしくは SO_2 から選択されるような合計二個～四個のヘテロ原子を含んだ五員～七員環を形成する、；であるか、あるいは、

R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、四員～八員のシクロヘテロアルキル環を形成し、；ここで、前記シクロヘテロアルキル環が、オプションとして、アリール基、ヘテロアリール基、もしくは、前記シクロヘテロアルキル環に縮合するような三員～七員のシクロアルキル環を有しているようなものであることを特徴とする、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 25】

下記の構造式

【化 29】



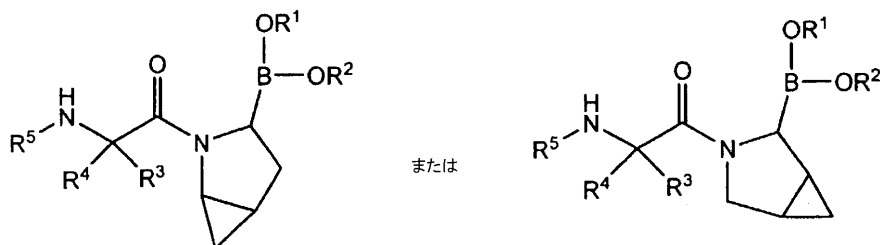
30

を有することを特徴とする、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 26】

下記の構造式

【化 30】



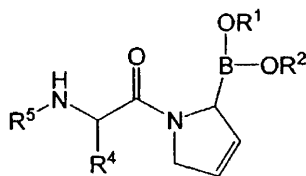
40

を有することを特徴とする、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 27】

下記の構造式

【化 3 1】

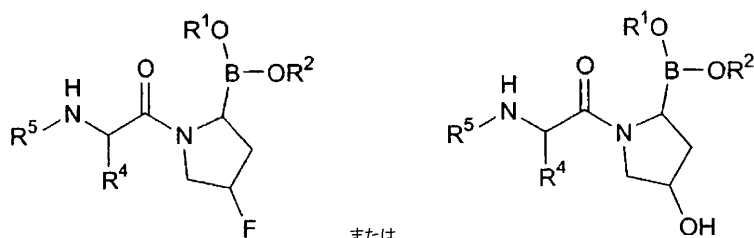


を有することを特徴とする、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 8】

下記の構造式

【化 3 2】



を有することを特徴とする、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 9】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 n が 1 であり、；また、 X が CH_2 であり、；また、 CR^iR^{ii} が存在せず、；また、 R^5 が、アリール基もしくはアラルキル基である、；ことを特徴とする、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3 0】

CR^iR^{ii} が存在する場合には、 R^i および R^3 が水素原子であり、；また、 R^{ii} と R^4 とが共に、四員～八員の環、多環、または、 N 、 O 、 S 、 SO もしくは SO_2 から選択されるような一個～三個のヘテロ原子を含んだ複素環系を形成し、；ここで、前記環系は、前述の (a a) もしくは (b b) で提示した基のいずれかでオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されるような単環、縮合二環、ならびに縮合三環を含むようなものであって、；また、 R^5 が (a a) もしくは (b b) で提示した基のいずれか、；であるか、あるいは、

CR^iR^{ii} が存在しない場合には、 R^3 が水素原子であり、；また、 R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、四員～八員の環、多環、または、 N 、 O 、 S 、 SO もしくは SO_2 から選択されるような一個～三個のヘテロ原子を含んだ複素環系を形成し、；ここで、前記環系は、前述の (d d) もしくは (e e) で提示した基のいずれかでオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されるような単環、縮合二環、ならびに縮合三環を含むようなものであって、；また、 n が 1 であるときには、 X が CH_2 であり、また、 X を含む前記環が飽和しており、また、 Z および R^3 は水素原子であり、また、 R^4 と R^5 とは共に $-(CH_2)_2-$ もしくは $-(CH_2)_3-$ では無いようなものであることを特徴とする、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3 1】

構造式 II の化合物であって、

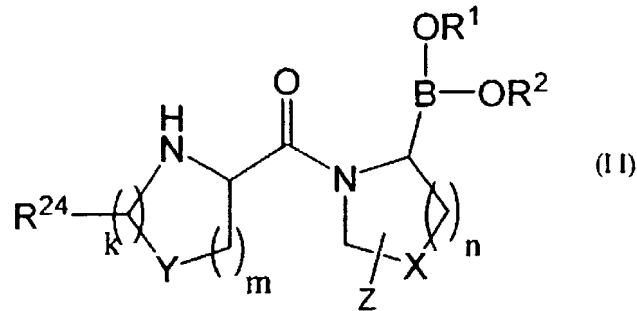
10

20

30

40

【化 3 3】



10

；ここで、

Y は、O、S、CHR²⁵、もしくは NR²⁶ であり、

Y が CHR²⁵ である場合には、k は 0 から 3 の数であり、また、m は 0 から 3 の数であり、

Y が O もしくは NR²⁶ である場合には、k は 2 から 3 の数であり、また、m は 1 から 3 の数であり、また、

それぞれの R²⁴ は、独立に、

a) 水素原子、；あるいは、

b) (C₁₋₁₂)アルキル基、(C₂₋₁₂)アルケニル基、(C₂₋₁₂)アルキニル基、(C₃₋₁₂)シクロアルキル基、もしくは(C₃₋₁₂)シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、R¹² で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるもの、；であるか、あるいは、

20

c) アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、R¹² で単置換もしくは複数置換できるもの、；であるか、あるいは、

d) R¹¹(CH₂)_p- であって、；ここで、R¹¹ は、2-オキソピロリジニル基、(C₁₋₆)アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、(C₁₋₈)シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記(C₁₋₆)アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、R¹² で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、(C₁₋₄)アルキル基、(C₁₋₄)アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、(C₁₋₈)アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、p は 0 から 3 の数であって、

30

；また、さらに、

40

R¹² が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、(C₁₋₆)アルキル基、(C₁₋₆)アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsulfonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、R⁷ で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；か、あるいは、

e) (R¹³)₂CH(CH₂)_q- であって、；ここで、R¹³ はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、R¹² で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、q は 0 から 3 の数、；であるか、あるいは、

50

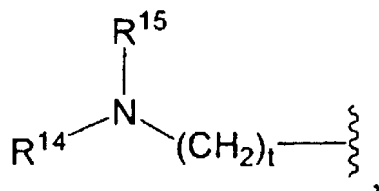
記アルキルスルホニル基、前記フェニルスルホニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができる、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は 0 から 3 の数であって、；また、さらに、

R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsulfonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；か、あるいは、

e) $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は 0 から 3 の数、；であるか、あるいは、

f) 下記の構造式の化合物であって、

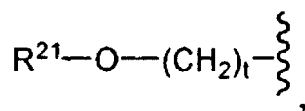
【化 3 6】



；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができる、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 t は 0 から 6 の数、；であるか、あるいは、

g) 下記の構造式の化合物であって、

【化 3 7】



；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 t は 0 から 6 の数であり、；また、

R^{26} が、

a) 水素原子、；あるいは、

b) (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 $(C_{3-1}$

2)シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるもの、；であるか、あるいは、

c) アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは複数置換できるもの、；であるか、あるいは、

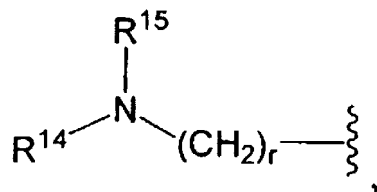
d) $R^{27}(CH_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{27} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリミジニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記シクロアルキル環は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、；また、ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリミジニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、前記フェニルスルホニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は0から3の数であって、；また、さらに、

R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基(alkylsufonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；か、あるいは、

e) $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は0から3の数、；であるか、あるいは、

f) 下記の構造式の化合物であって、

【化38】

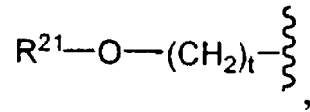


；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノ-カルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および

前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 r は 0 であるか、もしくは 2 から 6 の数、；であるか、あるいは、

g) 下記の構造式の化合物であって、

【化 39】



10

；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 t は 0、もしくは、2 から 6 の数である

ことを特徴とする、請求項 30 記載の化合物。

【請求項 32】

X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であることを特徴とする、請求項 31 記載の化合物。

【請求項 33】

X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であり、；また、 R^{24} は水素原子であり、；また、 k 、 n 、および m のそれぞれが 1 であって、且つ Y が CHR^{25} である場合には、 Z が H では無いこと、；を特徴とする、請求項 31 記載の化合物。

20

【請求項 34】

X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であり、；また、 R^{24} が、 (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるものである、；ことを特徴とする、請求項 31 記載の化合物。

30

【請求項 35】

X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であり、；また、 R^{24} が、 R^{12} でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換できるようなフェニル基である、；ことを特徴とする、請求項 31 記載の化合物。

【請求項 36】

X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であり、；また、 R^{24} が、 $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、 (C_{1-8}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリミジニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記シクロアルキル環は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができる、；また、ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリミジニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、前記フェニルスルホニル

40

50

基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は 0 から 3 の数であり、；また、 R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsufonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであること、；を、特徴とする、請求項 31 記載の化合物。

10

【請求項 37】

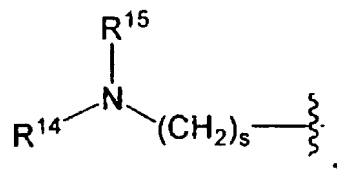
X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であり、；また、 R^{24} が、 $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は 0 から 3 の数である、；ことを特徴とする、請求項 31 記載の化合物。

20

【請求項 38】

X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であり、；また、 R^{24} が、下記の構造式の基であって、

【化 40】



30

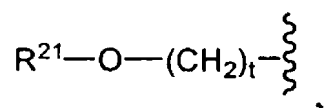
；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 s は 1 から 6 の数である、；ことを特徴とする、請求項 31 記載の化合物。

40

【請求項 39】

X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であり、；また、 R^{24} が、下記の構造式の基であって、

【化 41】



50

;ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、;ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、;また、 t は 1 から 6 の数である、;ことを特徴とする、請求項 3 1 記載の化合物。

【請求項 4 0】

X が CH_2 であり、また、 X を含む前記環が飽和しており、また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であることを特徴とする、請求項 3 1 記載の化合物。

【請求項 4 1】

X が CH_2 であり、;また、 X を含む前記環が飽和しており、;また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、;また、 R^{25} が、 (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、;ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、;また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるものである、;ことを特徴とする、請求項 3 1 記載の化合物。

10

【請求項 4 2】

X が CH_2 であり、;また、 X を含む前記環が飽和しており、;また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、;また、 R^{25} が、 R^{12} でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換できるようなフェニル基である、;ことを特徴とする、請求項 3 1 記載の化合物。

20

【請求項 4 3】

X が CH_2 であり、;また、 X を含む前記環が飽和しており、;また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、;また、 R^{25} が、 $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、;ここで、 R^1 は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、 (C_{1-8}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリミジニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、もしくはアダマンチル基であり、;ここで、前記シクロアルキル環は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができる、;また、ここで、前記2-オキソピロリ、ジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリミジニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、前記フェニルスルホニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、;また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、;また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、;また、 p は 0 から 3 の数であり、;また、 R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsufonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、;ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであること、;を、特徴とする、請求項 3 1 記載の化合物。

30

40

【請求項 4 4】

X が CH_2 であり、;また、 X を含む前記環が飽和しており、;また、 R^1 、 R^2 、お

50

って、また環状部位を含むことができるものである、；ことを特徴とする、請求項 3 1 記載の化合物。

【請求項 4 9】

X が CH_2 であり、；また、X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{26} が、 R^{12} でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換できるようなフェニル基である、；ことを特徴とする、請求項 3 1 記載の化合物。

【請求項 5 0】

X が CH_2 であり、；また、X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{26} が、 $R^{27}(\text{CH}_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{27} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、 (C_{1-8}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリミジニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記シクロアルキル環は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができる、；また、ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリミジニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、前記フェニルスルホニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができる、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、p は 0 から 3 の数であり、；また、 R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsufonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、p は 0 から 3 の数である、；ことを特徴とする、請求項 3 1 記載の化合物。

【請求項 5 1】

X が CH_2 であり、；また、X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{26} が、 $(R^{13})_2\text{CH}(\text{CH}_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、q は 0 から 3 の数である、；ことを特徴とする、請求項 3 1 記載の化合物。

【請求項 5 2】

X が CH_2 であり、；また、X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{26} が、下記の構造式の基であって、

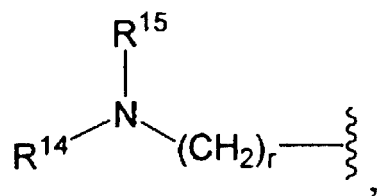
10

20

30

40

【化 4 4】



；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができる、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 r は、 0 であるか、もしくは 2 から 6 の数である、；ことを特徴とする、請求項 3 1 記載の化合物。

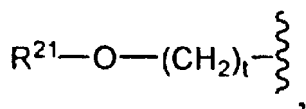
10

20

【請求項 5 3】

X が CH_2 であり、また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、 R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{26} が、下記の構造式の基であって、

【化 4 5】



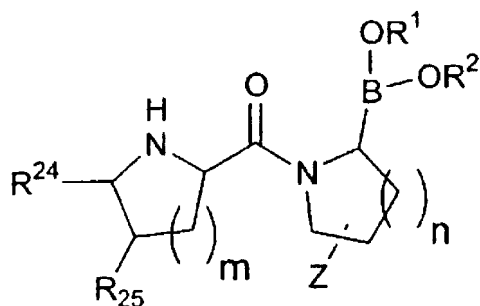
；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 t は 0 であるか、もしくは 2 から 6 の数である、；ことを特徴とする、請求項 3 1 記載の化合物。

30

【請求項 5 4】

下記の構造式

【化 4 6】



40

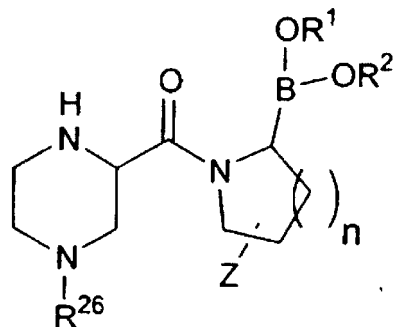
を有することを特徴とする、請求項 3 1 記載の化合物。

【請求項 5 5】

R^{25} が、 R^{12} でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換することができるようなフェニル基、であることを特徴とする、請求項 5 4 記載の化合物。

50

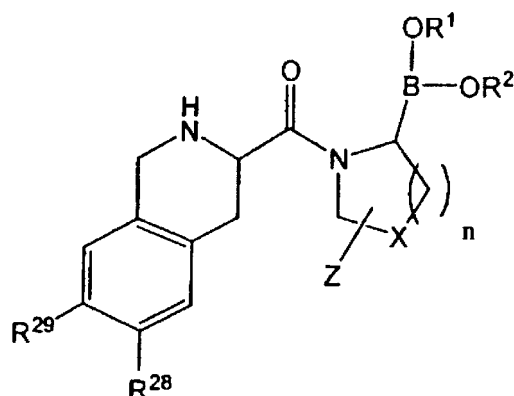
【請求項 5 6】
 下記の構造式
 【化 4 7】



10

を有することを特徴とする、請求項 3 1 記載の化合物。

【請求項 5 7】
 下記の構造式を有する化合物であって、
 【化 4 8】

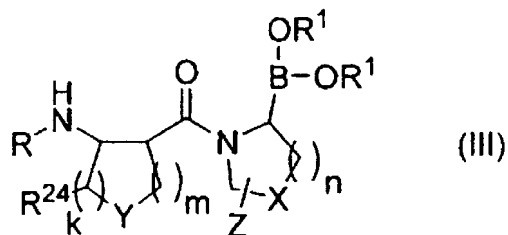


20

30

;ここで、 R^{28} および R^{29} は、それぞれ独立に、水素原子、ヒドロキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、もしくはハロゲン基であることを特徴とする、請求項 3 1 記載の化合物。

【請求項 5 8】
 下記の構造式 III を有する化合物であって、
 【化 4 9】



40

;ここで、

Y は、0、S、 CHR^{25} 、もしくは NR^{26} であり、

Y が CHR^{25} である場合には、k が 0 から 3 の数であって、且つ m が 0 から 3 の数であり、

50

Y が NR^{26} である場合には、k が 1 から 3 の数であって、且つ m が 0 から 3 の数であり、

Y が 0 である場合には、k が 1 から 3 の数であって、且つ m が 0 から 3 の数であり、また、;

R は、

a) 水素原子、; であるか、あるいは、

b) (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、;ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^6 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、;また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるものであり、;また、さらに、

R^6 が、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、カルバモイル基、アリール基、ヘテロアリール基、アミノ基、であって、;ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであって、;また、前記アミノ基は、オプションとして、 R^8 、 $-\text{SOR}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{COR}^8$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{CONHR}^8$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{OR}^8$ 、または $-\text{S-R}^8$ で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、;また、さらに、

R^7 が、ハロゲン基、 (C_{1-10}) アルキル基、 (C_{1-10}) アルコキシ基、 (C_{1-10}) アルキルアミノ基、 (C_{1-10}) ジアルキルアミノ基、ベンジル基、ベンジロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、N-ヒドロキシイミノ基、シアノ基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、もしくはカルバモイル基であり、;また、さらに、

R^8 が、 (C_{1-10}) アルキル基、 (C_{2-10}) アルケニル基、 (C_{2-10}) アルキニル基、 (C_{3-10}) シクロアルキル基、 (C_{5-10}) シクロアルケニル基、ベンジル基、フェニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、;ここで前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、前記シクロアルケニル基はオプションとして、 R^7 でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されたアリール基またはヘテロアリール基で単置換あるいは独立に複数置換することができ、;また、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、;か、あるいは、

c) オプションとして (C_{3-10}) シクロアルキル基に縮合するようなアリール基、もしくは、オプションとして (C_{3-10}) シクロアルキル基に縮合するようなヘテロアリール基であって、;ここで、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、;か、あるいは、

d) インダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、j が 0~3 の数であるような $(\text{CH}_2)_j$ アダマンチル基、または、(4-ベンチルピシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)アミンを含むような[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基であって、;ここで、前記インダニル基、前記1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、前記 $(\text{CH}_2)_j$ アダマンチル基、ならびに[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、ヒドロキシ基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 (C_{1-8}) アルカノイルオキシ基、もしくは $\text{R}^9\text{R}^{10}\text{N-CO-O-}$ で単置換もしくは独立に複数置換することができ、;ここで、 R^9 および R^{10} は、独立に、 (C_{1-8}) アルキル基、もしくはフェニル基であって、;なお前記アルキル基および前記フェニル基はオプションとして (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、ハロゲン基、もしくはトリフルオロメチル基で単置換も

10

20

30

40

50

しくは独立に複数置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^9 と R^{10} とが共に (C_{3-6}) アルキレン基を形成するようなもの、；か、あるいは、

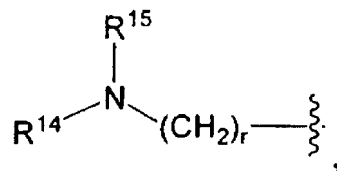
e) $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は 0 から 3 の数であり、；また、さらに、

R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsufonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；か、あるいは、

f) $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は 0 から 3 の数、；であるか、あるいは、

g) 下記の構造式の化合物であって、

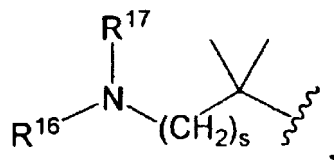
【化 5 0】



；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 r は 2 から 6 の数、；であるか、あるいは、

h) 下記の構造式の化合物であって、

【化 5 1】

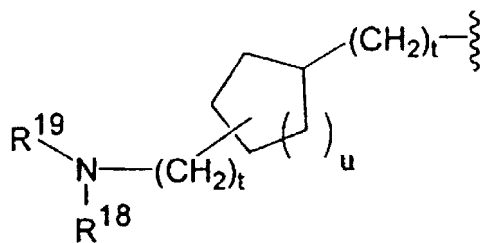


；ここで、 R^{16} および R^{17} は、それぞれ独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{16} と R^{17} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 s は 2 から 6 の数、；であるか、あるいは、

6) アルキルカルボニル基、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、R¹²で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、R¹⁶とR¹⁷とが共に、(C₃₋₁₂)シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、sは1から6の数、；であるか、あるいは、

i) 下記の構造式の化合物であって、

【化52】

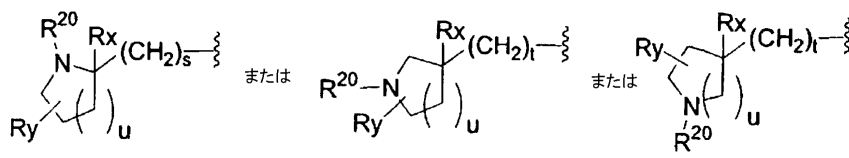


；ここで、R¹⁸およびR¹⁹は、独立に、水素原子、(C₁₋₈)アルキル基、(C₁₋₆)アルキルカルボニル基、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾチアゾール、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾチアゾール、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、R¹²で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、R¹⁸とR¹⁹とが共に、(C₃₋₁₂)シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、それぞれのtは独立に0から6の数であり、；また、uは0から3の数、；であるか、あるいは、

j) 構造式(フェニル-CH₂-C(CH₃)₂-)の基であって、；ここで、前記フェニル基は、オプションとして、R¹²で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

k) 下記の構造式の化合物であって、

【化53】



；ここで、R²⁰は、水素原子、(C₁₋₈)アルキル基、(C₁₋₆)アルキルカルボニル基、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノカルボニル基、(C₃₋₈)シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、(C₁₋₆)アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基(alkyloxycarbonyl)、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニル置換チアゾール環基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、R¹²で単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、Rxは、水素原子、(C₁₋₈)アルキル基、(C₃₋₁₂)シクロアルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、R¹²で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、Ryは、存在しないか、または、八

10

20

30

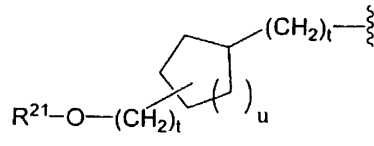
40

50

ロゲン基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 O -アルキルカルボキシラート、 O -アラルキルカルボキシラート、 N -アルキルカルボキサミド、 N -アラルキルカルボキサミド、もしくはフェニル基であり、；また、 s は 1 から 6 の数であり、； t は 0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数、；であるか、あるいは、

1) 下記の構造式の化合物であって、

【化 5 4】



10

；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、それぞれの t は、独立に、0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数であり、また、； R^{24} のそれぞれは、独立に、

a) 水素原子、；であるか、あるいは、

b) (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるもの、；であるか、あるいは、

20

c) アリール基もしくはヘテロアリール基であって、；ここで、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、；か、あるいは、

d) $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、 (C_{1-8}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリミジニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記シクロアルキル環は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、；また、ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリミジニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、前記フェニルスルホニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は 0 から 3 の数であり、；また、さらに、

30

40

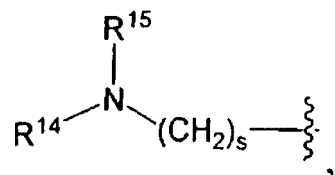
R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルパモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsufonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

50

e) $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、;ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、;また、 q は 0 から 3 の数、;であるか、あるいは、

f) 下記の構造式の化合物であって、

【化 5 5】



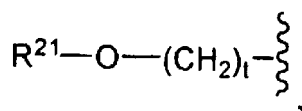
10

;ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、;ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができる、;また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、;あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、;また、 s は 0 から 6 の数、;であるか、あるいは、

20

g) 下記の構造式の化合物であって、

【化 5 6】



;ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、;ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、;また、 t は 0 から 6 の数であり、;また、;

30

R^{25} が、

a) 水素原子、;であるか、あるいは、

b) (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、;ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、;また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるもの、;であるか、あるいは、

40

c) アリール基もしくはヘテロアリール基であって、;ここで、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、;か、あるいは、

d) $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、;ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、 (C_{1-8}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリミジニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、もしくはアダマンチル基であり、;ここで、前記シクロアルキル環は、オプションとして

50

、ヒドロキシ(C_{1-6})アルキル基で置換することができ、；また、ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記(C_{1-6})アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリミジニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、前記フェニルスルホニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、(C_{1-4})アルキル基、(C_{1-4})アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、(C_{1-8})アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は 0 から 3 の数であり、；また、さらに、

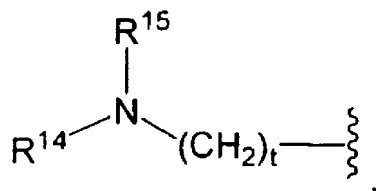
10

R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、(C_{1-6})アルキル基、(C_{1-6})アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ(C_{1-6})アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsufonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、
e) (R^{13})₂CH(CH₂)_q- であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は 0 から 3 の数、；であるか、あるいは、

20

f) 下記の構造式の化合物であって、

【化 5 7】



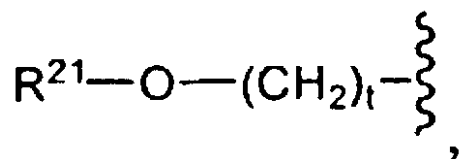
；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、(C_{1-8})アルキル基、(C_{1-6})アルキルカルボニル基、(C_{3-12})シクロアルキル環基、(C_{3-12})シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ(C_{1-6})アルキル基で置換することができ、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、(C_{3-12})シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 t は 0 から 6 の数、；であるか、あるいは、

30

g) 下記の構造式の化合物であって、

40

【化 5 8】



；ここで、 R^{21} は、水素原子、(C_{1-8})アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 t は 0 か

50

ら 6 の数であり、 ; また、 ;

R^{26} が、

a) 水素原子、 ; であるか、あるいは、

b) (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、 ; ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、 ; また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるもの、 ; であるか、あるいは、

c) アリール基もしくはヘテロアリール基であって、 ; ここで、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、 ; か、あるいは、

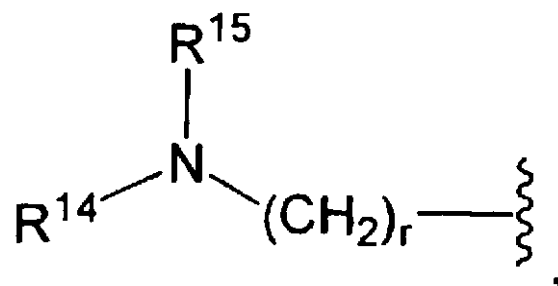
d) $R^{27}(CH_2)_p-$ であって、 ; ここで、 R^{27} は、 2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、 [3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、 (C_{1-8}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリミジニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、もしくはアダマンチル基であり、 ; ここで、前記シクロアルキル環は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、 ; また、ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリミジニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、前記フェニルスルホニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、 ; また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、 ; また、前記 [3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、 ; また、 p は 0 から 3 の数であり、 ; また、さらに、

R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsufonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、 ; ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、 ; であるか、あるいは、

e) $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、 ; ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、 ; また、 q は 0 から 3 の数、 ; であるか、あるいは、

f) 下記の構造式の化合物であって、

【化 5 9】



10

20

30

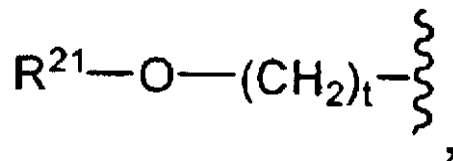
40

50

；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 r は 0 であるか、もしくは 2 から 6 の数、；であるか、あるいは、

g) 下記の構造式の化合物であって、

【化 6 0】



；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 t は 0 であるか、もしくは 2 から 6 の数である、；
ことを特徴とする、請求項 30 記載の化合物。

【請求項 59】

X が CH_2 であり、また、 X を含む前記環が飽和しており、また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であることを特徴とする、請求項 58 記載の化合物。

【請求項 60】

X が CH_2 であり、また、 X を含む前記環が飽和しており、また、 R^1 、 R^2 、 R^{24} 、および R^{25} が水素原子であることを特徴とする、請求項 58 記載の化合物。

【請求項 61】

X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であり、；また、 R^{24} が、 (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるものである、；ことを特徴とする、請求項 58 記載の化合物。

【請求項 62】

X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であり、；また、 R^{24} が、 R^{12} でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換できるようなフェニル基である、；ことを特徴とする、請求項 58 記載の化合物。

【請求項 63】

X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であり、；また、 R^{24} が、 $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、；ここで、 R^1 は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロ

ヘキセニル基、 (C_{1-8}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記シクロアルキル環は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができる、；また、ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、前記フェニルスルホニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができる、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は0から3の数であり、；また、 R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsufonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであること、；を、特徴とする、請求項58記載の化合物。

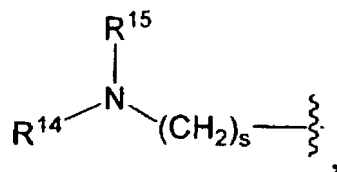
【請求項64】

X が CH_2 であり、また、 X を含む前記環が飽和しており、また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であり、；また、 R^{24} が、 $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^1 はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は0から3の数である、；ことを特徴とする、請求項58記載の化合物。

【請求項65】

X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であり、；また、 R^{24} が、下記の構造式の基であって、

【化61】

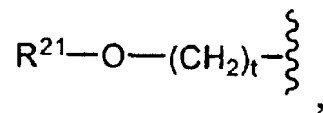


；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができる、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 s は0から6の数である、；ことを特徴とする、請求項58記載の化合物。

【請求項66】

X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、お

よび R^{25} が水素原子であり、；また、 R^{24} が、下記の構造式の基であって、
【化 6 2】



；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 t は 0 から 6 の数である、；ことを特徴とする、請求項 5 8 記載の化合物。

【請求項 6 7】

X が CH_2 であり、また、 X を含む前記環が飽和しており、また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であることを特徴とする、請求項 5 8 記載の化合物。

【請求項 6 8】

X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{25} が、 (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるものである、；ことを特徴とする、請求項 5 8 記載の化合物。

【請求項 6 9】

X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{25} が、 R^{12} でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換できるようなフェニル基である、；ことを特徴とする、請求項 5 8 記載の化合物。

【請求項 7 0】

X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{25} が、 $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、 (C_{1-8}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリミジニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記シクロアルキル環は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができる、；また、ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリミジニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、前記フェニルスルホニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は 0 から 3 の数であり、；また、 R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsulfonyl)、フェ

10

20

30

40

50

ニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであること、；を、特徴とする、請求項 5 8 記載の化合物。

【請求項 7 1】

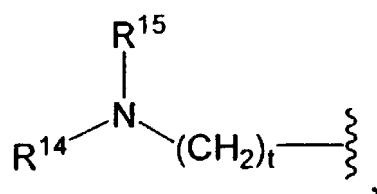
X が CH_2 であり、；また、X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{25} が、 $(R^{13})_2\text{CH}(\text{CH}_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、q は 0 から 3 の数である、；ことを特徴とする、請求項 5 8 記載の化合物。

10

【請求項 7 2】

X が CH_2 であり、；また、X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{25} が、下記の構造式の基であって、

【化 6 3】



20

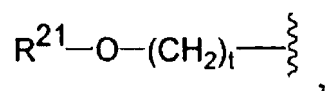
；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができる、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、t は 0 から 6 の数である、；ことを特徴とする、請求項 5 8 記載の化合物。

30

【請求項 7 3】

X が CH_2 であり、；また、X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{25} が、下記の構造式の基であって、

【化 6 4】



40

；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、t は 0 から 6 の数である、；ことを特徴とする、請求項 5 8 記載の化合物。

【請求項 7 4】

X が CH_2 であり、また、X を含む前記環が飽和しており、また、 R^1 、 R^2 、 R^{24} および R^{26} が水素原子であることを特徴とする、請求項 5 8 記載の化合物。

【請求項 7 5】

X が CH_2 であり、；また、X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{26} が、 (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニ

50

ル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるものである、；ことを特徴とする、請求項58記載の化合物。

【請求項76】

Xが CH_2 であり、；また、Xを含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{26} が、 R^{12} でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換できるようなフェニル基である、；ことを特徴とする、請求項58記載の化合物。

10

【請求項77】

Xが CH_2 であり、；また、Xを含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{26} が、 $R^{27}(CH_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{27} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、 (C_{1-8}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリミジニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記シクロアルキル環は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができる、；また、ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリミジニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、前記フェニルスルホニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができる、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、pは0から3の数であり、；また、 R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基(alkylsufonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、pは0から3の数である、；ことを特徴とする、請求項58記載の化合物。

20

30

【請求項78】

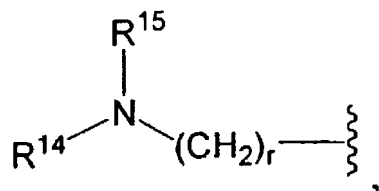
Xが CH_2 であり、；また、Xを含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{26} が、 $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、qは0から3の数である、；ことを特徴とする、請求項58記載の化合物。

40

【請求項79】

Xが CH_2 であり、；また、Xを含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{26} が、下記の構造式の基であって、

【化 6 5】

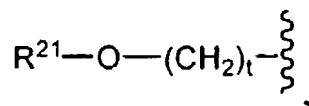


；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができる、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 r は、0 であるか、もしくは 2 から 6 の数である、；ことを特徴とする、請求項 5 8 記載の化合物。

【請求項 8 0】

X が CH_2 であり、また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、 R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{26} が、下記の構造式の基であって、

【化 6 6】

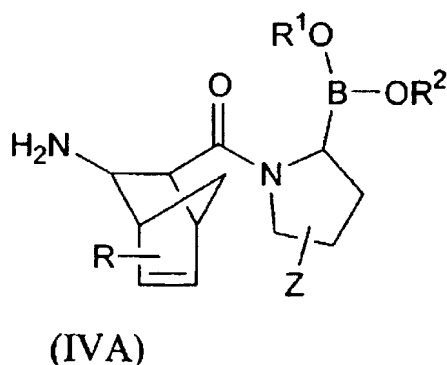


；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 t は 0 であるか、もしくは 2 から 6 の数である、；ことを特徴とする、請求項 5 8 記載の化合物。

【請求項 8 1】

下記の構造式 IV A を有する化合物であって、

【化 6 7】



；ここで、 R が、

a) 水素原子、；であるか、あるいは、

b) (C_{1-12})アルキル基、(C_{2-12})アルケニル基、(C_{2-12})アルキニル基、(C_{3-12})シクロアルキル基、もしくは(C_{3-12})シクロアルケニル基であって、;ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、;また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるもの、;であるか、あるいは、

c) アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、;ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは複数置換できるもの、;であるか、あるいは、

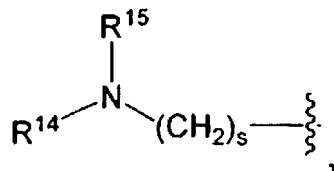
d) $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、;ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、(C_{1-6})アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、(C_{1-8})シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、もしくはアダマンチル基であり、;ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記(C_{1-6})アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、;また、前記フェノキシ基は、オプションとして、(C_{1-4})アルキル基、(C_{1-4})アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、;また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、(C_{1-8})アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、;また、 p は0から3の数であって、;また、さらに、

R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、(C_{1-6})アルキル基、(C_{1-6})アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ(C_{1-6})アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsulfonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、;ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、;か、あるいは、

e) $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、;ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、;また、 q は0から3の数、;であるか、あるいは、

f) 下記の構造式の化合物であって、

【化68】



;ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、(C_{1-8})アルキル基、(C_{1-6})アルキルカルボニル基、(C_{3-12})シクロアルキル環基、(C_{3-12})シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、;ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ(C_{1-6})アルキル基で置換することができ、;また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノ-カルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、;あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、(C_{3-12})シクロアルキル環を形成するか、であって、;また、 s は0から6の数、;であるか、あるいは、

10

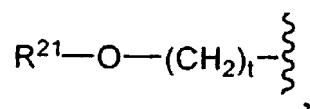
20

30

40

50

g) 下記の構造式の化合物であって、
【化69】



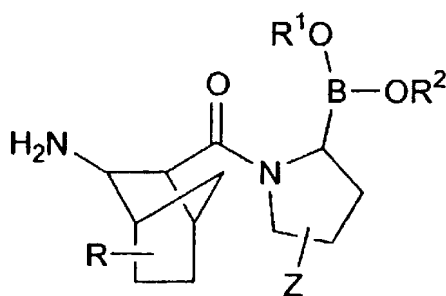
;ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、;ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、;また、それぞれの

10

t は、0 から 6 の数である、;

ことを特徴とする、請求項30記載の化合物。
【請求項82】

下記の構造式 IV B を有する化合物であって、
【化70】



20

(IVB)

;ここで、 R が、

a) 水素原子、;であるか、あるいは、

b) (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、;ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、;また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるもの、;であるか、あるいは、

30

c) アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、;ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは複数置換できるもの、;であるか、あるいは、

d) $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、;ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、もしくはアダマンチル基であり、;ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、;また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、;また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、;また、 p は 0 から 3 の数であって、;また、さらに、

40

R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキ

50

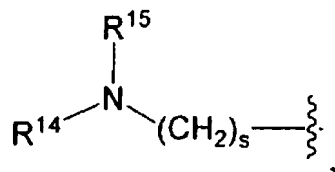
ル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsulfonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；か、あるいは、

e) $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は0から3の数、；であるか、あるいは、

f) 下記の構造式の化合物であって、

10

【化71】

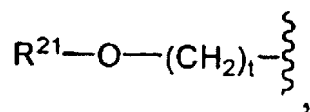


；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノ-カルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 s は0から6の数、；であるか、あるいは、

20

g) 下記の構造式の化合物であって、

【化72】



30

；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、それぞれの t は、0から6の数である、；

ことを特徴とする、請求項30記載の化合物。

【請求項83】

40

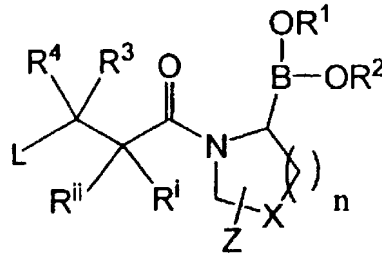
CR^iR^i が存在することを特徴とする、請求項1記載の化合物。

【請求項84】

請求項1記載の構造式Iの化合物を調製するための方法であって、

a) 下記の構造式の反応性化合物であって、

【化 7 3】



；ここで、L は脱離基であり、；また、R¹ および R² は、独立に、ボロン酸保護基、または、生理 pH の水溶液中もしくは生体液中において、水和されてヒドロキシル基になることができる基であり、；また、n、X、Z、Rⁱ、Rⁱⁱ、R³、および R⁴ は、請求項 1 において定義されたものである、；ような反応性化合物と、

構造式 R⁵-NH₂ のアミンとを、
結合するステップと、

b) オプションとして、前記ボロン酸エステルを脱保護するステップと、

c) 前記生成化合物を、遊離酸、もしくは酸付加塩として回収するステップとを含むことを特徴とする、方法。

【請求項 85】

Rⁱ および Rⁱⁱ が存在せず、；また、R³ および R⁴ が水素原子であり、；また、前記脱離基は Cl であり、；また、前記アミンは、シクロペンチルアミン、もしくはアミノピロリジンである、；ことを特徴とする、請求項 84 記載の方法。

【請求項 86】

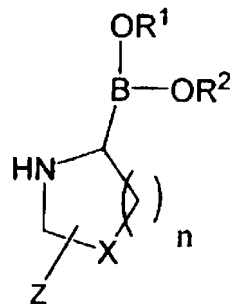
前記アミノピロリジンが、前記ピロリジンの窒素原子を N-保護されていることを特徴とする、請求項 85 記載の方法。

【請求項 87】

請求項 31 記載の構造式 II の化合物を調製するための方法であって、

a) 下記の構造式の 2-ボロ複素環であって

【化 7 4】



；ここで、R¹ および R² は水素原子では無く、；また、n、X、および Z は、請求項 31 において定義されたものである、；ような 2-ボロ複素環と、

前記対応する N-保護されたアミノ酸とを、
結合するステップと、

b) オプションとして、前記ボロン酸エステルを脱保護するステップと、

c) 前記生成化合物を、遊離酸、もしくは酸付加塩として回収するステップとを含むことを特徴とする、方法。

【請求項 88】

前記 N-保護されたアミノ酸が、N-Boc-4-フェニルプロリンであることを特徴とする、請求項 87 記載の方法。

【請求項 89】

請求項 1 記載の化合物を、単体、もしくは薬学的に許容される酸付加塩の形態として、少なくともひとつの薬学的に許容される担体もしくは希釈剤と共に含むことを特徴とする、薬学的組成物。

【請求項 90】

ジペプチジルペプチダーゼ-IV を阻害するための方法であって、請求項 1 記載の化合物もしくはそれらの薬学的に許容される酸付加塩の、治療上有効な量を、このような処置を必要としている哺乳類に投与するステップ、を含むことを特徴とする、方法。

【請求項 91】

ジペプチジルペプチダーゼ-IV を阻害することを介して症状を処置するための方法であって、請求項 1 記載の化合物もしくはそれらの薬学的に許容される酸付加塩の、治療上有効な量を、前記処置を必要としている哺乳類に投与するステップを含むことを特徴とする、方法。

10

【請求項 92】

糖尿病を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、請求項 1 記載の化合物の治療上有効な量を患者に投与するステップを含むことを特徴とする、方法。

【請求項 93】

哺乳類の患者におけるインスリン非依存性 (II 型) 糖尿病を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、請求項 1 記載の化合物の治療上有効な量を、前記処置を必要とする患者に投与するステップを含むことを特徴とする、方法。

20

【請求項 94】

哺乳類の患者におけるインスリン依存性 (I 型) 糖尿病を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、請求項 1 記載の化合物の治療上有効な量を、前記処置を必要とする患者に投与するステップを含むことを特徴とする、方法。

【請求項 95】

哺乳類の患者における高血糖症を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、請求項 1 記載の化合物の治療上有効な量を、前記処置を必要とする患者に投与するステップを含むことを特徴とする、方法。

【請求項 96】

哺乳類の患者における肥満を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、請求項 1 記載の化合物の治療上有効な量を、前記処置を必要とする患者に投与するステップを含むことを特徴とする、方法。

30

【請求項 97】

膵島新生、B 細胞生存、およびインスリン生合成を増大させるための処置を、前記処置を必要とする哺乳類の患者に施すための方法であって、前記患者に請求項 1 記載の化合物の治療上有効な量を投与するステップを含むことを特徴とする、方法。

【請求項 98】

哺乳類の患者のインスリン抵抗性を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、前記患者は前記処置を必要としており、また、前記患者に請求項 1 記載の化合物の治療上有効な量を投与するステップを含むことを特徴とする、方法。

40

【請求項 99】

哺乳類の患者の、低脂血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低 HDL 血症、および高 LDL 血症から成る群から選択される、ひとつもしくは複数の脂質異常症を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、前記患者は前記処置を必要としており、また、前記患者に請求項 1 記載の化合物の治療上有効な量を投与するステップを含むことを特徴とする、方法。

【請求項 100】

哺乳類の患者のアテローム性動脈硬化症を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、前記患者は前記処置を必要としており、また、前記患者に請求項 1 記載の化合物の治療上有効な量を投与するステップを含むことを特徴とする、方法。

50

【請求項 101】

哺乳類の患者の成長ホルモン欠乏症を、処置もしくは抑制するための方法であって、前記患者は前記処置を必要としており、また、前記患者に請求項 1 記載の化合物の治療上有効な量を投与するステップを含むことを特徴とする、方法。

【請求項 102】

哺乳類の患者における免疫応答を調節するための方法であって、前記患者はそのような処置を必要としており、また、前記患者に請求項 1 記載の化合物の治療上有効な量を投与するステップを含むことを特徴とする、方法。

【請求項 103】

哺乳類の患者の HIV 感染を、処置もしくは抑制するための方法であって、前記患者は前記処置を必要としており、また、前記患者に請求項 1 記載の化合物の治療上有効な量を投与するステップを含むことを特徴とする、方法。

10

【請求項 104】

哺乳類の患者の、好中球減少症、貧血、神経細胞異常、腫瘍の生長および転移、前立腺肥大症、歯齦炎、高血圧、ならびに骨粗鬆症から成る群から選択される、ひとつもしくは複数の疾患を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、前記患者は前記処置を必要としており、また、前記患者に請求項 1 記載の化合物の治療上有効な量を投与するステップを含むことを特徴とする、方法。

【請求項 105】

雄の哺乳類の患者の精子運動率を低減するための方法であって、前記患者は前記処置を必要としており、また、前記患者に請求項 1 記載の化合物の治療上有効な量を投与するステップを含むことを特徴とする、方法。

20

【請求項 106】

哺乳類の患者の、(1) 高血糖症、(2) 低耐糖能、(3) インスリン抵抗性、(4) 肥満、(5) 脂質異常、(6) 低脂血症、(7) 高脂血症、(8) 高トリグリセリド血症、(9) 高コレステロール血症、(10) 低HDL症、(11) 高LDL症、(12) アテローム性動脈硬化症およびその続発症、(13) 血管再狭窄、(14) 過敏性腸症候群、(15) クロウン病および潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患、(16) 関節リウマチ、(17) 他の炎症、(18) 膵炎、(19) 腹部肥満、(20) 神経変性疾患、(21) 多発性硬化症、(22) 網膜障害、(23) 腎障害、(24) 神経障害、(25) シンドローム X、(26) 卵巣アンドロゲン過剰症、(27) 移植における同種移植拒否反応、ならびに、インスリン抵抗性を構成要素とする他の症状、から成る群から選択されるひとつもしくは複数の症状を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、前記患者は前記処置を必要としており、また、前記患者に請求項 1 記載の化合物の治療上有効な量を投与するステップを含むことを特徴とする、方法。

30

【請求項 107】

哺乳類の患者の、(1) 高血糖症、(2) 低耐糖能、(3) インスリン抵抗性、(4) 肥満、(5) 脂質異常、(6) 低脂血症、(7) 高脂血症、(8) 高トリグリセリド血症、(9) 高コレステロール血症、(10) 低HDL症、(11) 高LDL症、(12) アテローム性動脈硬化症およびその続発症、(13) 血管再狭窄、(14) 過敏性腸症候群、(15) クロウン病および潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患、(16) 関節リウマチ、(17) 他の炎症、(18) 膵炎、(19) 腹部肥満、(20) 神経変性疾患、(21) 多発性硬化症、(22) 網膜障害、(23) 腎障害、(24) 神経障害、(25) シンドローム X、(26) 卵巣アンドロゲン過剰症、(27) 移植における同種移植拒否反応、(28) II型糖尿病、(29) 成長ホルモン欠乏症、(30) 好中球減少症、(31) 貧血、(32) 神経細胞異常、(33) 腫瘍の生長および転移、(34) 前立腺肥大症、(35) 歯齦炎、(36) 高血圧、(37) 骨粗鬆症、ならびに、ジペプチジルペプチダーゼ-IVの阻害によって処置することができるような他の症状、から成る群から選択されるひとつもしくは複数の症状を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、前記患者は前記処置を必要としており、また、前記患者に、請求項 1 記載の第一の化合物もしくはそれらの薬学的に許容される塩、ならびに、

40

a) 他のジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤、

50

- b) (i) PPARアゴニスト、(ii) ビグアニド類、および (iii) 蛋白質ホスファターゼ-1B阻害剤、から成る群から選択されるインスリン増感剤、
- c) インスリン、もしくはインスリン模倣物質、
- d) スルホニル尿素類、もしくは他のインスリン分泌促進物質、
- e) α -グルコシダーゼ阻害剤、
- f) グルカゴン受容体アゴニスト、
- g) GLP-1、GLP-1模倣物質、および GLP-1受容体アゴニスト、
- h) GLP-2、GLP-2模倣物質、および GLP-2受容体アゴニスト、
- i) GIP、GIP模倣物質、および GIP受容体アゴニスト、
- j) PACAP、PACAP模倣物質、および PACAP受容体3アゴニスト、
- k) (i) HMG-CoA還元酵素阻害剤、(ii) 捕捉剤、(iii) ニコチンアルコール、ニコチン酸、もしくはそれらの塩、(iv) PPAR アゴニスト、(v) PPAR / 二重アゴニスト、(vi) コレステロール吸収阻害剤、(vii) アシル-CoA (コレステロール-アシルトランスフェラーゼ阻害剤)、ならびに (viii) 抗酸化剤、から成る群から選択されるコレステロール低下薬、
- l) PPAR アゴニスト、
- m) 抗肥満物質、
- n) 腸内胆汁酸輸送体阻害剤、
- o) 抗炎症薬、
- p) G-CSF、G-CSF模倣物質、および G-CSF受容体アゴニスト、; ならびに、
- q) EPO、EPO模倣物質、および EPO受容体アゴニスト、
- から成る群から選択されるひとつもしくは複数の他の化合物、の治療上有効な量を投与するステップを含むことを特徴とする、方法。

【請求項108】

高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、低HDL症、高LDL症、高脂血症、高トリグリセリド血症、および低脂血症、から成る群から選択されるひとつもしくは複数の疾患を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、前記処置を必要とする哺乳類の患者に、請求項1記載の化合物の治療上有効な量と、HMG-CoA還元酵素阻害剤とを、投与するステップを含むことを特徴とする、方法。

【請求項109】

前記HMG-CoA還元酵素阻害剤が、スタチンであることを特徴とする、請求項108記載の方法。

【請求項110】

前記スタチンが、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトロバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522、およびリバスタチン、から成る群から選択されることを特徴とする、請求項109記載の方法。

【請求項111】

アテローム性動脈硬化症を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、前記処置を必要とする哺乳類の患者に、請求項1記載の化合物の治療上有効な量と、HMG-CoA還元酵素阻害剤とを、投与するステップを含むことを特徴とする、方法。

【請求項112】

前記HMG-CoA還元酵素阻害剤が、スタチンであることを特徴とする、請求項111記載の方法。

【請求項113】

前記スタチンが、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトロバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522、およびリバスタチン、から成る群から選択されることを特徴とする、請求項112記載の方法。

【請求項114】

アテローム性動脈硬化症を、処置、抑止、もしくは抑制するための薬学的組成物であって、(1) 請求項1記載の化合物、(2) HMG-CoA還元酵素阻害剤、および (3) 薬学的に許

10

20

30

40

50

容される担体を含むことを特徴とする、薬学的組成物。

【請求項 1 1 5】

肥満を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、前記処置を必要とする哺乳類の患者に、請求項 1 記載の化合物の治療上有効な量と、抗肥満薬とを、投与するステップを含むことを特徴とする、方法。

【請求項 1 1 6】

前記抗肥満薬が、 β -3-アドレナリンアゴニスト、リパーゼ阻害剤、セロトニン（およびドーパミン）再取り込み阻害剤、甲状腺受容体ベータ物質、食欲低下薬、ならびに/あるいは、脂肪酸酸化向上調節剤、であることを特徴とする、請求項 1 1 5 記載の方法。

【請求項 1 1 7】

前記抗肥満薬が、オルリスタット、ATL-962、AJ9677、L750355、CP331648、シブトラミン、トピラマート、axokine、デキサンフェタミン、フェンタミン、フェニルプロパノールアミン、ファモキシム、および/もしくは、マジンドールであることを特徴とする、請求項 1 1 6 記載の方法。

【請求項 1 1 8】

好中球減少症を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、前記処置を必要とする哺乳類の患者に、請求項 1 記載の化合物の治療上有効な量と、好中球減少症薬とを、投与するステップを含むことを特徴とする、方法。

【請求項 1 1 9】

前記好中球減少症薬が、G-CSF、G-CSF模倣物質、もしくはG-CSF受容体アゴニストであることを特徴とする、請求項 1 1 8 記載の方法。

【請求項 1 2 0】

前記好中球減少症薬が、ペグフィルグラスチム、フィルグラスチム、レノグラスチム、もしくはナルトグラスチムであることを特徴とする、請求項 1 1 5 記載の方法。

【請求項 1 2 1】

貧血を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、前記処置を必要とする哺乳類の患者に、請求項 1 記載の化合物の治療上有効な量と、エリスロポエチンアゴニストとを、投与するステップを含むことを特徴とする、方法。

【請求項 1 2 2】

前記エリスロポエチンアゴニストが、EPO、EPO模倣物質、もしくはEPO受容体アゴニストであることを特徴とする、請求項 1 2 1 記載の方法。

【請求項 1 2 3】

前記エリスロポエチンアゴニストが、エポエチン-アルファ、もしくはダルベポエチン-アルファであることを特徴とする、請求項 1 2 2 記載の方法。

【請求項 1 2 4】

薬学的組成物であって、

a) 請求項 1 記載の化合物、;

b)

i) 他のジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤、

ii) (i) PPARアゴニスト、(ii) ビグアニド類、および (iii) 蛋白質ホスファ

ターゼ-1B阻害剤、から成る群から選択されるインスリン増感剤、

iii) インスリン、もしくはインスリン模倣物質、

iv) スルホニル尿素類、もしくは他のインスリン分泌促進物質、

v) α -グルコシダーゼ阻害剤、

vi) グルカゴン受容体アゴニスト、

vii) GLP-1、GLP-1模倣物質、およびGLP-1受容体アゴニスト、

viii) GIP、GIP模倣物質、およびGIP受容体アゴニスト、

ix) PACAP、PACAP模倣物質、およびPACAP受容体3アゴニスト、

x) GLP-2、GLP-2模倣物質、およびGLP-2受容体アゴニスト、

xi) (i) HMG-CoA還元酵素阻害剤、(ii) 捕捉剤、(iii) ニコチンアルコール

10

20

30

40

50

ル、ニコチン酸、もしくはそれらの塩、(iv) PPAR アゴニスト、(v) PPAR / 二重アゴニスト、(vi) コレステロール吸収阻害剤、(vii) アシル-CoA (コレステロール-アシルトランスフェラーゼ阻害剤)、ならびに(viii) 抗酸化剤、から成る群から選択されるコレステロール低下薬、

x i i) PPAR アゴニスト、

x i i i) 抗肥満物質、

x i v) 腸内胆汁酸輸送体阻害剤、

x v) 抗炎症薬、

x v i) G-CSF、G-CSF模倣物質、およびG-CSF受容体アゴニスト、

x v i i) EPO、EPO模倣物質、およびEPO受容体アゴニスト、

から成る群から選択される、ひとつもしくは複数の化合物、;ならびに、

c) 薬学的に許容される担体、;

を含むことを特徴とする、薬学的組成物。

【請求項125】

請求項1記載のDPP-IV阻害物質、ならびに、糖尿病および関連する疾患を処置するための、DPP-IV阻害剤以外の抗糖尿病薬、ならびに、抗肥満薬もしくは脂質調整薬またはその両方、を含むことを特徴とする、薬学的配合物。

【請求項126】

前記DPP-IV阻害物質、および抗糖尿病薬を含むことを特徴とする、請求項125記載の配合物。

【請求項127】

前記抗糖尿病薬が、ピグアニド、スルホニル尿素、グルコシダーゼ阻害剤、PPAR アゴニスト、PPAR / 二重アゴニスト、SGLT2阻害剤、aP2阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、AGE阻害剤、インスリン増感剤、グルカゴン類似ペプチド-1 (GLP-1) もしくはその模倣物質、ならびに/あるいは、メグリチニド、のうちの一種、二種、三種、あるいはそれ以上の種類であることを特徴とする、請求項126記載の配合物。

【請求項128】

前記抗糖尿病薬が、メトホルミン、グリブリド、グリメピリド、グリピリド、グリピジド、クロロプロバンアミド、グリクラジド、アクラボース、ミグリトール、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロジグリタゾン、インスリン、GI-262570、イサグリタゾン、JT T-501、NN-2344、L895645、YM-440、R-119702、AJ9677、レパグリニド、ナテグリニド、KAD1129、APR-H039242、GW-409544、KRP297、AC2993、Exendin-4、LY307161、NN2211、および/もしくはLY315902、のうちの一種、二種、三種、あるいはそれ以上の種類であることを特徴とする、請求項127記載の配合物。

【請求項129】

前記DPP-IV阻害物質が、前記抗糖尿病薬との重量比にして、約0.01:1から約100:1の範囲で存在していることを特徴とする、請求項128記載の配合物。

【請求項130】

前記抗肥満薬が、 β -3-アドレナリンアゴニスト、リパーゼ阻害剤、セロトニン(およびドーパミン)再取り込み阻害剤、甲状腺受容体ベータ物質、食欲低下薬、ならびに/あるいは、脂肪酸酸化向上調節剤、であることを特徴とする、請求項129記載の配合物。

【請求項131】

前記抗肥満薬が、オルリスタット、ATL-962、AJ9677、L750355、CP331648、シブトラミン、トピラマート、axokine、デキサンフェタミン、フェンタミン、フェニルプロパノールアミン、ファモキシシン、および/もしくは、マジンドールであることを特徴とする、請求項130記載の配合物。

【請求項132】

前記脂質調整薬が、MTP阻害剤、HMG-CoA還元酵素阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤、フィブリン酸誘導体、LDL受容体活性向上調節剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、ACAT阻害剤、コレステロールエステル輸送蛋白質阻害剤、もしくはATP-クエン酸リアーゼ阻害

10

20

30

40

50

剤であることを特徴とする、請求項 1 2 5 記載の配合物。

【請求項 1 3 3】

前記脂質調整薬が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトロバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ニスバスタチン、ピサスタチン、フェノフィブラート、ジェムフィプロジル、クロフィブラート、インプリタピド、CP-529,414、avasi mibe、TS-962、MD-700、および/もしくはLY295427であることを特徴とする、請求項 1 3 2 記載の配合物。

【請求項 1 3 4】

前記DPP-IV阻害剤が、前記脂質調整薬との重量比にして、約 0.01:1 から約 100:1 の範囲で存在していることを特徴とする、請求項 1 3 3 記載の配合物。

【請求項 1 3 5】

請求項 1 記載のDPP-IV阻害物質と、不妊を処置するための薬剤、多嚢胞性卵巣症候群を処置するための薬剤、成長障害および/もしくは虚弱体質を処置するための薬剤、抗関節炎薬、移植における同種移植拒否反応を処置するための薬剤、自己免疫疾患を処置するための薬剤、抗AIDS薬、炎症性腸疾患/症候群を処置するための薬剤、拒食症を処置するための薬剤、骨粗鬆症を処置するための薬剤、ならびに/または、抗肥満薬とを含むことを特徴とする、薬学的配合物。

【請求項 1 3 6】

糖尿病、インスリン抵抗性、高血糖症、高インスリン血症 (hyperinsulinemia)、遊離脂肪酸もしくはグリセロールの血中濃度上昇、肥満、シンドロームX、代謝異常症候群、糖尿病合併症、高トリグリセリド血症、高インスリン血症、アテローム性動脈硬化症、グルコースホメオスタシス異常、耐糖能異常、不妊、多嚢胞性卵巣症候群、成長障害、虚弱体質、関節炎、移植における同種移植拒否反応、自己免疫疾患、AIDS、腸疾患、炎症性腸症候群、拒食症、骨粗鬆症、もしくは、免疫調節疾患、またはクローン病による炎症性腸疾患、を処置するための方法であって、前記処置を必要とする哺乳類種に、請求項 1 記載の化合物の治療上有効な量を投与するステップを含むことを特徴とする、方法。

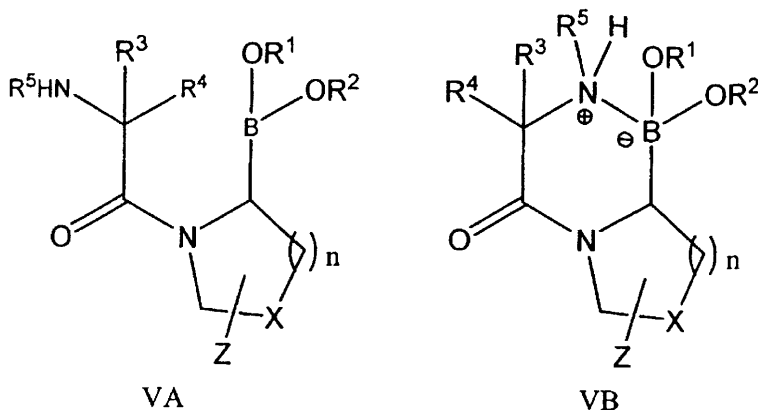
【請求項 1 3 7】

II型糖尿病および/もしくは肥満を処置するためのものであることを特徴とする、請求項 1 3 6 記載の方法。

【請求項 1 3 8】

下記の構造式 VA もしくは構造式 VB の化合物、またはそれらの混合物であって、

【化 7 5】



すべてのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物、水和物、および薬学的に許容されるそれらの塩を含み、また、

n は、1 から 3 の数であり、

X は、CH₂基、S、O、CF₂基、もしくはC(CH₃)₂基であり、

Z は、H、ハロゲン基、ヒドロキシ基、(C₁₋₆)アルコキシ基、(C₁₋₁₂)アルキル基、(C₃₋₁₂)シクロアルキル基、フェニル基、もしくはヘテロアリール基であって、;

10

20

30

40

50

ここで、前記フェニル基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、

オプションとして、 X と隣接する環員炭素原子と Z とが縮合シクロプロピル基を形成し、

オプションとして、 X を含んだ環の結合のうちのひとつが二重結合であり、また、

R^1 および R^2 は、独立にあるいは共に、水素原子、ボロン酸保護基、または、生理pHの水溶液中もしくは生体液中において水和されてヒドロキシル基となることができる基、であり、

R^3 、 R^4 、および R^5 が、(dd)、もしくは(ee)から選択され、ここで、

(dd) R^3 および R^4 が水素原子であり、；且つ、

R^5 が、

a) 水素原子であって、； R^5 が水素原子で無い場合には、 n は 1、 X は C_2H_2 、 Z は H 、；であるか、あるいは、

b) (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^6 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるものであり、；また、さらに、

R^6 が、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、カルバモイル基、アリール基、ヘテロアリール基、アミノ基、であって、；ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであって、；また、前記アミノ基は、オプションとして、 R^8 、 $-SOR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-COR^8$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-CONHR^8$ 、 $-CON(R^8)_2$ 、 $-OR^8$ 、または $-S-R^8$ で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、さらに、

R^7 が、ハロゲン基、 (C_{1-10}) アルキル基、 (C_{1-10}) アルコキシ基、 (C_{1-10}) アルキルアミノ基、 (C_{1-10}) ジアルキルアミノ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、ヒドロキシル (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、 N -ヒドロキシイミノ基、シアノ基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、もしくはカルバモイル基であり、；また、さらに、

R^8 が、 (C_{1-10}) アルキル基、 (C_{2-10}) アルケニル基、 (C_{2-10}) アルキニル基、 (C_{3-10}) シクロアルキル基、 (C_{5-10}) シクロアルケニル基、ベンジル基、フェネチル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、前記シクロアルケニル基はオプションとして、 R^7 でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されたアリール基またはヘテロアリール基で単置換あるいは独立に複数置換することができ、；また、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

c) オプションとして (C_{3-10}) シクロアルキル基に縮合するようなアリール基、もしくは、オプションとして (C_{3-10}) シクロアルキル基に縮合するようなヘテロアリール基であって、；ここで、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、；であるか、あるいは、

d) インダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、 j が0~3の数であるような $(CH_2)_j$ アダマンチル基、または、(4-ベンチルピシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)

10

20

30

40

50

アミンを含むような[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基であって、；ここで、前記インダニル基、前記1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、前記(CH₂)_jアダマンチル基、ならびに[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、ヒドロキシ基、(C₁₋₈)アルキル基、(C₁₋₈)アルコキシ基、(C₁₋₈)アルカノイルオキシ基、もしくはR⁹R¹⁰N-CO-O-で単置換もしくは独立に複数置換することができ、；ここで、R⁹およびR¹⁰は、独立に、(C₁₋₈)アルキル基、もしくはフェニル基であって、；なお前記アルキル基および前記フェニル基はオプションとして(C₁₋₈)アルキル基、(C₁₋₈)アルコキシ基、ハロゲン基、もしくはトリフルオロメチル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであるか、；あるいは、R⁹とR¹⁰とが共に(C₃₋₆)アルキレン基を形成するようなもの、；であるか、あるいは、

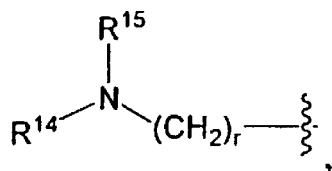
e) R¹¹(CH₂)_p-であって、；ここで、R¹¹は、2-オキソピロリジニル基、(C₁₋₆)アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、(C₁₋₈)シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキサニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記(C₁₋₆)アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、R¹²で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、(C₁₋₄)アルキル基、(C₁₋₄)アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、(C₁₋₈)アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、pは0から3の数であり、；また、さらに、

R¹²は、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、(C₁₋₆)アルキル基、(C₁₋₆)アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基(alkylsulfonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、R⁷で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

f) (R¹³)₂CH(CH₂)_q-であって、；ここで、R¹³はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、R¹²で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、qは0から3の数、；であるか、あるいは、

g) 下記の構造式の化合物であって、

【化76】

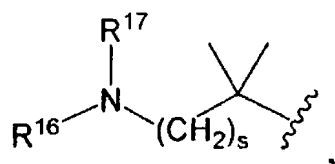


；ここで、R¹⁴およびR¹⁵は、独立に、水素原子、(C₁₋₈)アルキル基、(C₁₋₆)アルキルカルボニル基、(C₃₋₁₂)シクロアルキル環基、(C₃₋₁₂)シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル基で置換することができ、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノ-カルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、R¹²で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、R¹⁴とR¹⁵とが共に、(C₃₋₁₂)シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、rは2から6の数、；であるか、

あるいは、

h) 下記の構造式の化合物であって、

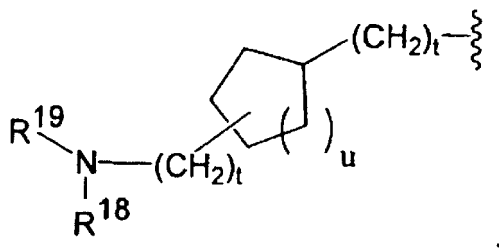
【化 7 7】



;ここで、 R^{16} および R^{17} は、それぞれ独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、;ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、;あるいは、 R^{16} と R^{17} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、;また、 s は 1 から 6 の数、;であるか、あるいは、

i) 下記の構造式の化合物であって、

【化 7 8】

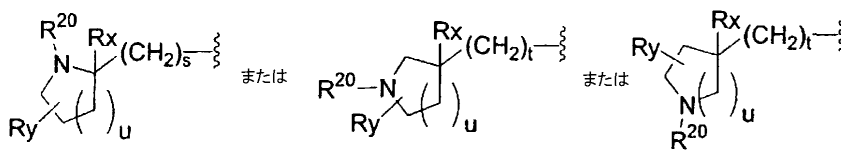


;ここで、 R^{18} および R^{19} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾチアゾール、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、;ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ベンゾチアゾール、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、;あるいは、 R^{18} と R^{19} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、;また、それぞれの t は独立に 0 から 6 の数であり、;また、 u は 0 から 3 の数、;であるか、あるいは、

j) 構造式 (フェニル- CH_2 - $C(CH_3)_2$ -) の基であって、;ここで、前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、;であるか、あるいは、

k) 下記の構造式の化合物であって、

【化 7 9】

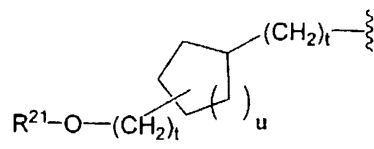


;ここで、 R^{20} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、 (C_{3-8}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、

ベンゾイル基、 (C_{1-6}) アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基 (alkyloxycarbonyl)、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニル置換チアゾール環基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 R_x は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 R_y は、存在しないか、または、ハロゲン基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 O -アルキルカルボキシラート、 O -アラルキルカルボキシラート、 N -アルキルカルボキサミド、 N -アラルキルカルボキサミド、もしくはフェニル基であり、；また、 s は 1 から 6 の数であり、； t は 0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数、；であるか、あるいは、

1) 下記の構造式の化合物であって、

【化 80】



；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、それぞれの t は、独立に、0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数であるようなもの、；というものであるかあるいは、；

(e e) R^3 、 R^4 および R^5 が、独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ビスシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシビスシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ビスシクロアルキルアルキル基、アルキルビスシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、；ここで、これらのすべては、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであって、；ここで、 n が 1、 X が CH_2 、 X を含む前記環が飽和していて、 Z 、 R^3 および R^5 が H であるときには、 R^4 は天然 α -アミノ酸の側鎖では無く、；また、ここで、 n が 1、 X が CH_2 、 X を含む前記環が飽和していて、 Z および R^5 が H であるときには、 R^3 と R^4 とはい

ずれもメチル基では無いようなもの、；であって、ならびに、；

前記波線を含んだ結合は、結合する点を意味していることを特徴とする、化合物。

【請求項 1 3 9】

R^1 および R^2 が、独立に、もしくは共に、(+)-ピナンジオール、ピナコール、1,2-ジシクロヘキシルエタンジオール、1,2-エタンジオール、2,2-ジエタノールアミン、1,3-プロパンジオール、2,3-ブタンジオール、ジイソプロピルタルトラート、1,4-ブタンジオール、ジイソプロピルエタンジオール、(S,S)-5,6-デカンジオール、1,1,2-トリフェニル-1,2-エタンジオール、(2R,3R)-1,4-ジメトキシ-1,1,4,4-テトラフェニル-2,3-ブタンジオール、メタノール、エタノール、イソプロパノール、カテコール、もしくは1-ブタノールから形成された前記ボロン酸保護基であることを特徴とする、請求項 1 3 8 記載の化合物。

10

【請求項 1 4 0】

R^1 および R^2 が、独立に、もしくは共に、生理pHの水溶液中もしくは生体液中において、水和されてヒドロキシル基となることが出来る基であって、1,2-ジシクロヘキシルエタンジオール、1,2-エタンジオール、1,3-プロパンジオール、2,3-ブタンジオール、1,4-ブタンジオール、ジイソプロピルエタンジオール、メタノール、エタノール、イソプロパノール、もしくは1-ブタノールから形成されるものであることを特徴とする、請求項 1 3 8 記載の化合物。

【請求項 1 4 1】

R^3 および R^4 が、独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ビシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシビシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ビシクロアルキルアルキル基、アルキルビシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、；ここで、これらのすべてが、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキニルアミノ-カルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基、で単置換もしくは独立に複数置換されるようなもの、；であって、また、

20

30

40

R^5 が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ビシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシビシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ビシクロアルキルアルキル基、アルキルビシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、；ここで、これらのすべてが、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアル

50

コキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキニルアミノ-カルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基、で単置換もしくは独立に複数置換されるようなもの、；

であることを特徴とする、請求項 1 3 8 記載の化合物。

【請求項 1 4 2】

X が CH_2 であり、；また、X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 R^5 が、 (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^6 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるものである、；ことを特徴とする、請求項 1 3 8 記載の化合物。

【請求項 1 4 3】

X が CH_2 であり、；また、X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 R^5 が、インダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、j が 0~3 の数であるような $(\text{CH}_2)_j$ アダマンチル基、または、(4-ペンチルピシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)アミンを含むような[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基であって、；ここで、前記インダニル基、前記1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、前記 $(\text{CH}_2)_j$ アダマンチル基、ならびに[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、ヒドロキシ基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 (C_{1-8}) アルカノイルオキシ基、もしくは $\text{R}^9\text{R}^{10}\text{N-CO-O-}$ で単置換もしくは独立に複数置換することができ、；ここで、 R^9 および R^{10} は、独立に、 (C_{1-8}) アルキル基、もしくはフェニル基であって、；なお前記アルキル基および前記フェニル基はオプションとして (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、ハロゲン基、もしくはトリフルオロメチル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^9 と R^{10} とが共に (C_{3-6}) アルキレン基を形成するようなもの、；であることを特徴とする、請求項 1 3 8 記載の化合物。

【請求項 1 4 4】

X が CH_2 であり、；また、X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 R^5 が、 $\text{R}^{11}(\text{CH}_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；

また、 p は 0 から 3 の数であり、；また、 R^{12} は、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsulfonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であることを特徴とする、請求項 138 記載の化合物。

【請求項 145】

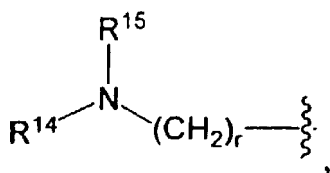
X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 R^5 が、 $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は 0 から 3 の数、；であることを特徴とする、請求項 138 記載の化合物。

10

【請求項 146】

X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 R^5 が、下記の構造式の基であって、

【化 8 1】



20

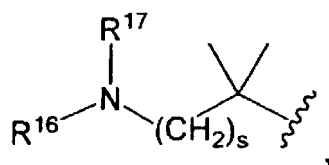
；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができる、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 r は 2 から 6 の数、；であることを特徴とする、請求項 138 記載の化合物。

30

【請求項 147】

X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 R^5 が、下記の構造式の基であって、

【化 8 2】



40

；ここで、 R^{16} および R^{17} は、それぞれ独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスル

50

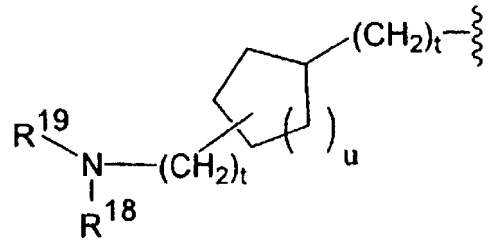
ホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{16} と R^{17} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 s は 1 から 6 の数、；であることを特徴とする、請求項 138 記載の化合物。

【請求項 148】

X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 R^5 が、下記の構造式の基であって、

10

【化 83】



；ここで、 R^{18} および R^{19} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾチアゾール、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ベンゾチアゾール、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{18} と R^{19} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、それぞれの t は独立に 0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数、；であることを特徴とする、請求項 138 記載の化合物。

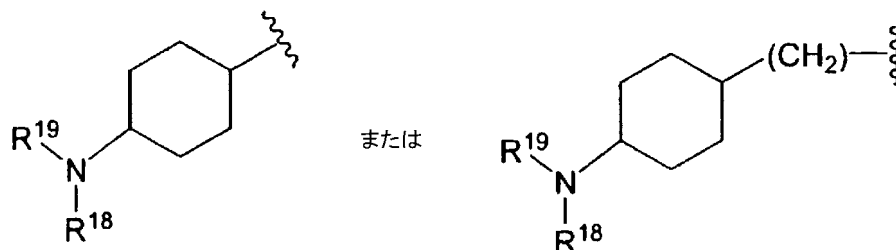
20

30

【請求項 149】

R^5 が、下記の構造式

【化 84】



40

を有することを特徴とする、請求項 148 載の化合物。

【請求項 150】

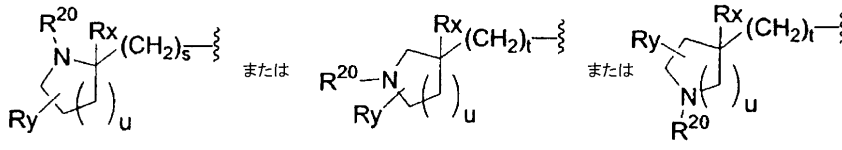
X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 R^5 が、構造式 (フェニル- CH_2 - $C(CH_3)_2$ -) の基であって、；ここで、前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であることを特徴とする、請求項 138 記載の化合物。

【請求項 151】

50

X が CH₂ であり、 ; また、 X を含む前記環が飽和しており、 ; また、 R¹、 R²、 R³ および R⁴ が水素原子であり、 ; また、 R⁵ が、下記の構造式の基であって、

【化 8 5】

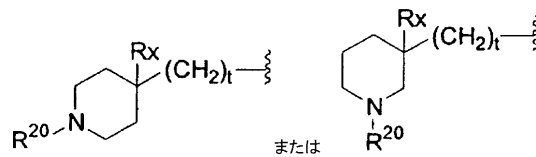


; ここで、 R²⁰ は、水素原子、 (C₁₋₈)アルキル基、 (C₁₋₆)アルキルカルボニル基、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノカルボニル基、 (C₃₋₈)シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、 (C₁₋₆)アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基 (alkyloxycarbonyl)、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニル置換チアゾール環基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、 ; ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R¹² で単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、 ; また、 R_x は、水素原子、 (C₁₋₈)アルキル基、 (C₃₋₁₂)シクロアルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R¹² で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、 ; また、 R_y は、存在しないか、または、ハロゲン基、 (C₁₋₈)アルキル基、 (C₁₋₈)アルコキシ基、 O-アルキルカルボキシラート、 O-アラルキルカルボキシラート、 N-アルキルカルボキサミド、 N-アラルキルカルボキサミド、もしくはフェニル基であり、 ; また、 s は 1 から 6 の数であり、 ; t は 0 から 6 の数であり、 ; また、 u は 0 から 3 の数、 ; であることを特徴とする、請求項 1 3 8 記載の化合物。

【請求項 1 5 2】

R⁵ が、下記の構造式

【化 8 6】



を有することを特徴とする、請求項 1 5 1 記載の化合物。

【請求項 1 5 3】

R⁵ が、下記の構造式

【化 8 7】

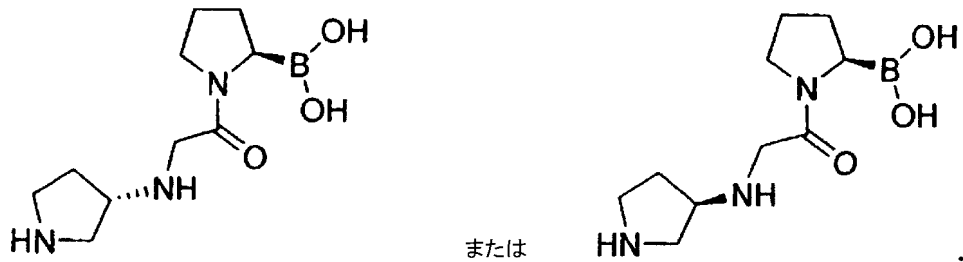


を有することを特徴とする、請求項 1 5 1 記載の化合物。

【請求項 1 5 4】

下記の構造式

【化 8 8】



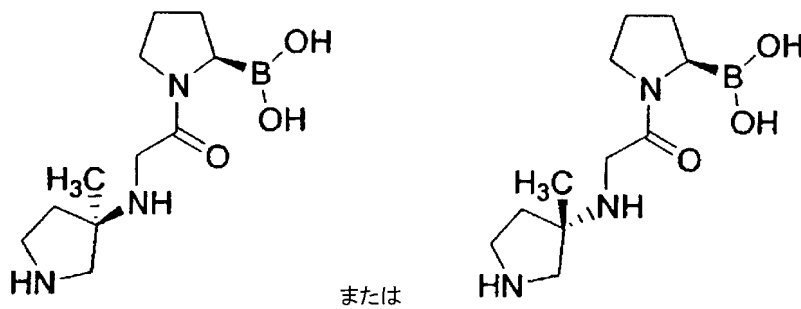
10

を有することを特徴とする、請求項 1 5 1 記載の化合物。

【請求項 1 5 5】

下記の構造式

【化 8 9】



20

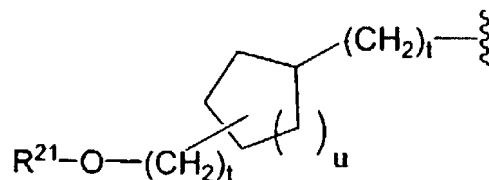
を有することを特徴とする、請求項 1 5 1 記載の化合物。

【請求項 1 5 6】

X が CH₂ であり、 ; また、 X を含む前記環が飽和しており、 ; また、 R¹、 R²、 R³ および R⁴ が水素原子であり、 ; また、 R⁵ が、下記の構造式の基であって、

30

【化 9 0】



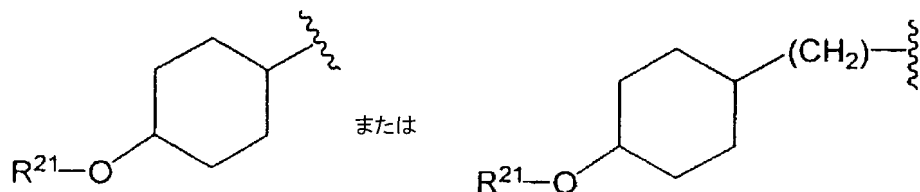
; ここで、 R²¹ は、水素原子、 (C₁₋₈)アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、 ; ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R¹² で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、 ; また、それぞれの t は、独立に、 0 から 6 の数であり、 ; また、 u は 0 から 3 の数である、 ; ことを特徴とする、請求項 1 3 8 記載の化合物。

40

【請求項 1 5 7】

R⁵ が、下記の構造式

【化 9 1】



を有することを特徴とする、請求項 1 5 6 記載の化合物。

【請求項 1 5 8】

R^1 および R^2 が水素原子であり、；また、 n が 1 であり、；また、 X と隣接する環員炭素原子と Z とが縮合シクロプロピル基を形成し、；また、さらに、；

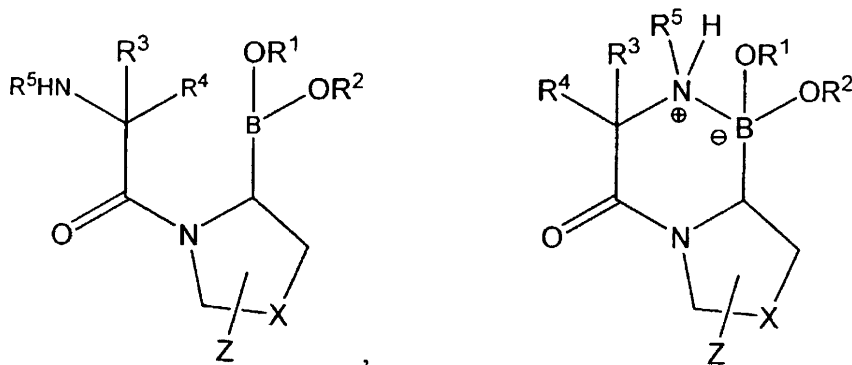
R^3 、 R^4 および R^5 が、独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ビスシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシビスシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ビスシクロアルキルアルキル基、アルキルビスシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、；ここで、これらのすべてが、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキニルアミノ-カルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基、で単置換もしくは独立に複数置換されるようなもの、；

であることを特徴とする、請求項 1 3 8 記載の化合物。

【請求項 1 5 9】

下記の構造式

【化 9 2】



を有する化合物であるか、または、これらの混合物であることを特徴とする、請求項 1 3 8 記載の化合物。

10

20

30

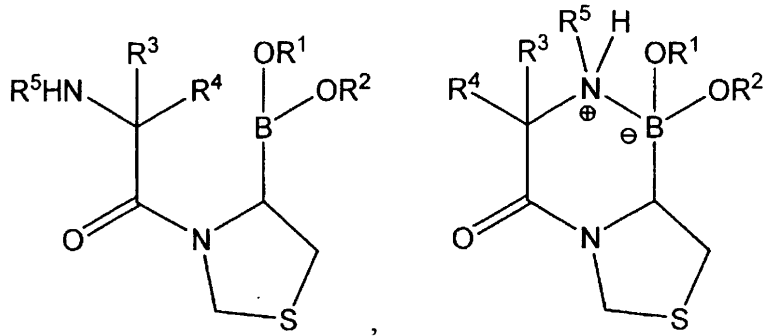
40

50

【請求項 160】

下記の構造式

【化 93】



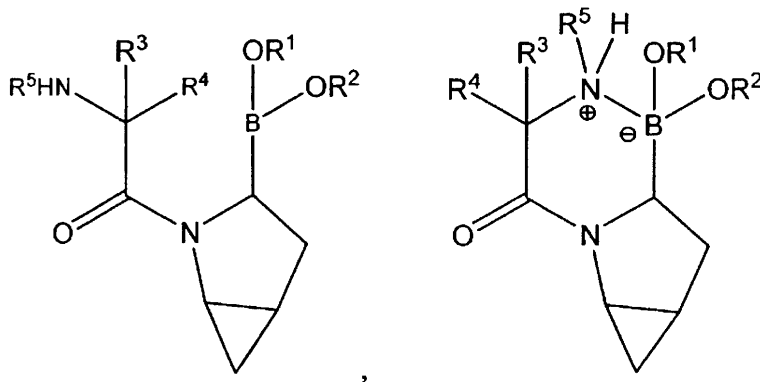
10

を有する化合物であるか、または、これらの混合物であることを特徴とする、請求項 138 記載の化合物。

【請求項 161】

下記の構造式

【化 94】



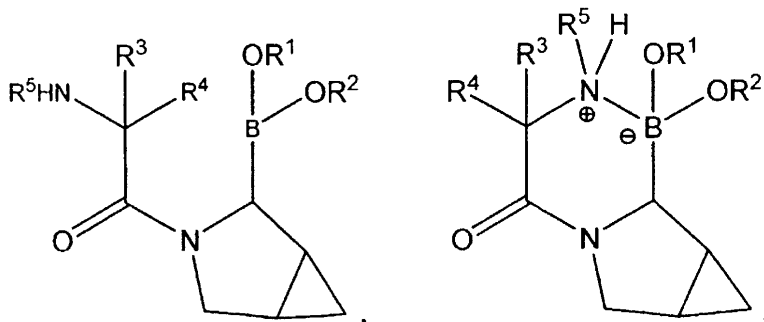
20

を有する化合物であるか、または、これらの混合物であることを特徴とする、請求項 138 記載の化合物。

【請求項 162】

下記の構造式

【化 95】



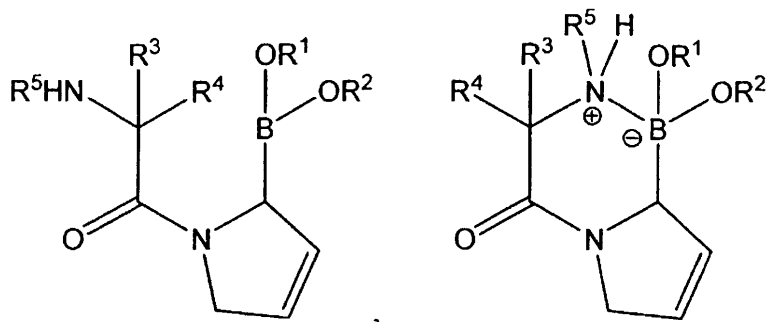
40

を有する化合物であるか、または、これらの混合物であることを特徴とする、請求項 138 記載の化合物。

【請求項 163】

下記の構造式

【化 9 6】



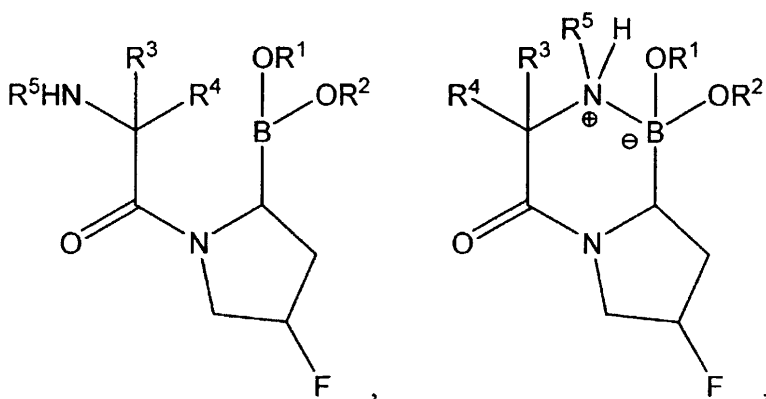
10

を有する化合物であるか、または、これらの混合物であることを特徴とする、請求項 1 3 8 記載の化合物。

【請求項 1 6 4】

下記の構造式

【化 9 7】



20

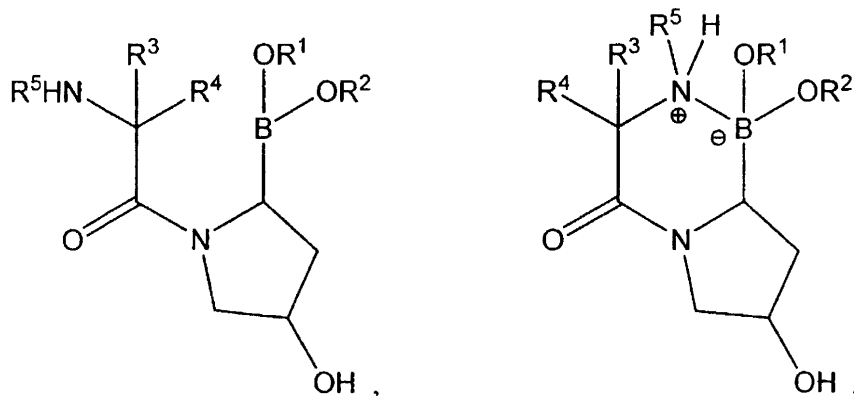
を有する化合物であるか、または、これらの混合物であることを特徴とする、請求項 1 3 8 記載の化合物。

30

【請求項 1 6 5】

下記の構造式

【化 9 8】



40

を有する化合物であるか、または、これらの混合物であることを特徴とする、請求項 1 3 8 記載の化合物。

【請求項 1 6 6】

請求項 1 3 8 記載の化合物と、薬学的に許容される担体もしくは希釈剤とを含むことを特徴とする、薬学的組成物。

50

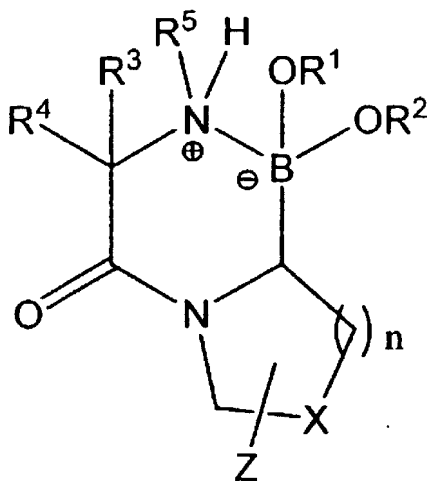
【請求項 167】

前記化合物が、構造式 VB を有することを特徴とする、請求項 166 記載の薬学的組成物。

【請求項 168】

a. 下記の構造式 VB の化合物の、実質的に純粋な標品であって、

【化 99】



VB

すべてのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物、水和物、および薬学的に許容されるそれらの塩を含み、また、

n は、1 から 3 の数であり、

X は、CH₂基、S、O、CF₂基、もしくは C(CH₃)₂基であり、

Z は、H、ハロゲン基、ヒドロキシル基、(C₁₋₆)アルコキシ基、(C₁₋₁₂)アルキル基、(C₃₋₁₂)シクロアルキル基、フェニル基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで、前記フェニル基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、R⁷ で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、

オプションとして、X と隣接する環員炭素原子と Z とが縮合シクロプロピル基を形成し、

オプションとして、X を含んだ環の結合のうちのひとつが二重結合であり、また、

R¹ および R² は、独立にあるいは共に、水素原子、ボロン酸保護基、または、生理 pH の水溶液中もしくは生体液中において水和されてヒドロキシル基となることができる基、であり、

R³、R⁴、および R⁵ が、(dd)、もしくは(ee)から選択され、ここで、

(dd) R³および R⁴ が水素原子であり、；且つ、

R⁵ が、

a) 水素原子であって、；R⁵ が水素原子で無い場合には、n は 1、X は C H₂、Z は H、；であるか、あるいは、

b) (C₁₋₁₂)アルキル基、(C₂₋₁₂)アルケニル基、(C₂₋₁₂)アルキニル基、(C₃₋₁₂)シクロアルキル基、もしくは(C₃₋₁₂)シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、R⁶ で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるものであり、；また、さらに、

R⁶ が、(C₁₋₆)アルキル基、(C₁₋₆)アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキ

シ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、カルバモイル基、アリール基、ヘテロアリール基、アミノ基、であって、；ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであって、；また、前記アミノ基は、オプションとして、 R^8 、 $-SOR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-COR^8$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-CONHR^8$ 、 $-CON(R^8)_2$ 、 $-OR^8$ 、または $-S-R^8$ で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、さらに、

R^7 が、ハロゲン基、 (C_{1-10}) アルキル基、 (C_{1-10}) アルコキシ基、 (C_{1-10}) アルキルアミノ基、 (C_{1-10}) ジアルキルアミノ基、ベンジル基、ベンジロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、*N*-ヒドロキシイミノ基、シアノ基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、もしくはカルバモイル基であり、；また、さらに、

R^8 が、 (C_{1-10}) アルキル基、 (C_{2-10}) アルケニル基、 (C_{2-10}) アルキニル基、 (C_{3-10}) シクロアルキル基、 (C_{5-10}) シクロアルケニル基、ベンジル基、フェネチル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、前記シクロアルケニル基はオプションとして、 R^7 でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されたアリール基またはヘテロアリール基で単置換あるいは独立に複数置換することができ、；また、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

c) オプションとして (C_{3-10}) シクロアルキル基に縮合するようなアリール基、もしくは、オプションとして (C_{3-10}) シクロアルキル基に縮合するようなヘテロアリール基であって、；ここで、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、；であるか、あるいは、

d) インダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、 j が0~3の数であるような $(CH_2)_j$ アダマンチル基、または、(4-ペンチルピシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)アミンを含むような[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基であって、；ここで、前記インダニル基、前記1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、前記 $(CH_2)_j$ アダマンチル基、ならびに[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、ヒドロキシ基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 (C_{1-8}) アルカノイルオキシ基、もしくは $R^9R^{10}N-CO-O-$ で単置換もしくは独立に複数置換することができ、；ここで、 R^9 および R^{10} は、独立に、 (C_{1-8}) アルキル基、もしくはフェニル基であって、；なお前記アルキル基および前記フェニル基はオプションとして (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、ハロゲン基、もしくはトリフルオロメチル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^9 と R^{10} とが共に (C_{3-6}) アルキレン基を形成するようなもの、；であるか、あるいは、

e) $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は0から3の数であり、；また、さらに、

R^{12} は、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基

10

20

30

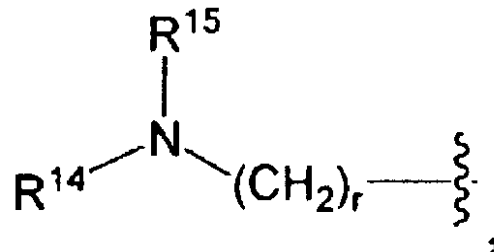
40

50

、ヒドロキシ基、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基(alkylsulfonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、R⁷で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、であるか、あるいは、

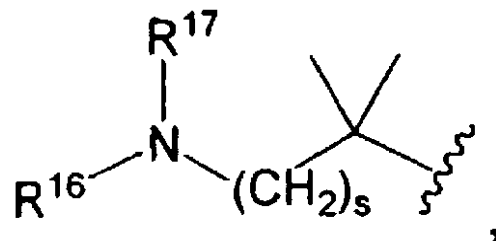
f) (R¹³)₂CH(CH₂)_q-であって、ここで、R¹³はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、R¹²で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、また、qは0から3の数、であるか、あるいは、

g) 下記の構造式の化合物であって、
【化100】



ここで、R¹⁴およびR¹⁵は、独立に、水素原子、(C₁₋₈)アルキル基、(C₁₋₆)アルキルカルボニル基、(C₃₋₁₂)シクロアルキル環基、(C₃₋₁₂)シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル基で置換することができ、また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノ-カルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、R¹²で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、あるいは、R¹⁴とR¹⁵とが共に、(C₃₋₁₂)シクロアルキル環を形成するか、であって、また、rは2から6の数、であるか、あるいは、

h) 下記の構造式の化合物であって、
【化101】



ここで、R¹⁶およびR¹⁷は、それぞれ独立に、水素原子、(C₁₋₈)アルキル基、(C₁₋₆)アルキルカルボニル基、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、R¹²で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、あるいは、R¹⁶とR¹⁷とが共に、(C₃₋₁₂)シクロアルキル環を形成するか、であって、また、sは1から6の数、であるか、あるいは、

i) 下記の構造式の化合物であって、

10

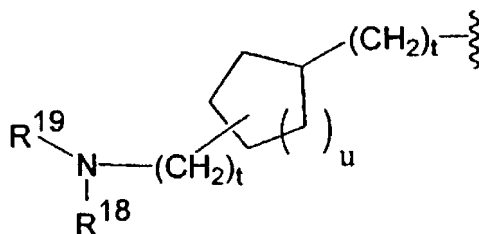
20

30

40

50

【化 1 0 2】

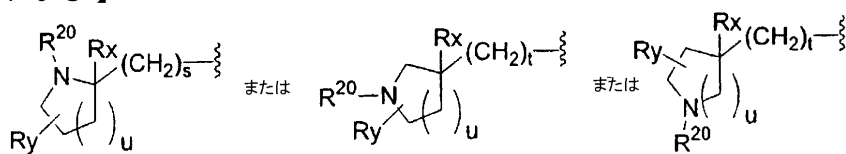


；ここで、 R^{18} および R^{19} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾチアゾール、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ベンゾチアゾール、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{18} と R^{19} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、それぞれの t は独立に 0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数、；であるか、あるいは、

j) 構造式 (フェニル- $CH_2-C(CH_3)_2-$) の基であって、；ここで、前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

k) 下記の構造式の化合物であって、

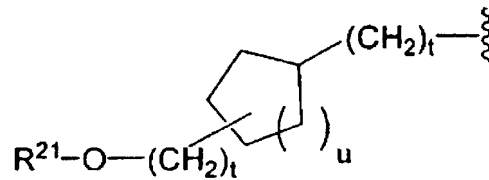
【化 1 0 3】



；ここで、 R^{20} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、 (C_{3-8}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、 (C_{1-6}) アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基 (alkyloxycarbonyl)、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニル置換チアゾール環基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 R_x は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 R_y は、存在しないか、または、ハロゲン基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 O -アルキルカルボキシラート、 O -アラルキルカルボキシラート、 N -アルキルカルボキサミド、 N -アラルキルカルボキサミド、もしくはフェニル基であり、；また、 s は 1 から 6 の数であり、； t は 0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数、；であるか、あるいは、

l) 下記の構造式の化合物であって、

【化 1 0 4】



；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、それぞれの t は、独立に、0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数であるようなもの、；というものであるかあるいは、；

(e e) R^3 、 R^4 および R^5 が、独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ビスシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシビスシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ビスシクロアルキルアルキル基、アルキルビスシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、；ここで、これらのすべては、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであって、；ここで、 n が 1、 X が CH_2 、 X を含む前記環が飽和している、 Z 、 R^3 および R^5 が H であるときには、 R^4 は天然 -アミノ酸の側鎖では無く、；また、ここで、 n が 1、 X が CH_2 、 X を含む前記環が飽和している、 Z および R^5 が H であるときには、 R^3 と R^4 とはいずれもメチル基では無いようなもの、；であって、ならびに、；

前記波線を含んだ結合は、結合する点を意味しているような標品と、

b . 薬学的に許容される担体もしくは希釈剤とを含むことを特徴とする、化合物。

【請求項 1 6 9】

請求項 1 3 8 記載の構造式 V B の化合物の実質的に純粋な標品と、薬学的に許容される担体もしくは希釈剤とを、混合するステップを含むことを特徴とする、薬学的組成物を製造する方法。

【請求項 1 7 0】

前記薬学的に許容される担体もしくは希釈剤が、経口投与に際して適切なものであることを特徴とする、請求項 1 6 9 記載の方法。

【請求項 1 7 1】

前記組成物を、錠剤もしくはカプセルとして調製するステップ、をさらに含むことを特徴とする、請求項 1 7 0 記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 172】

前記薬学的に許容される担体もしくは希釈剤が、非経口的投与に際して適切なものであることを特徴とする、請求項 170 記載の方法。

【請求項 173】

前記組成物を、凍結乾燥された標品として調製するために、凍結乾燥するステップ、をさらに含むことを特徴とする、請求項 172 記載の方法。

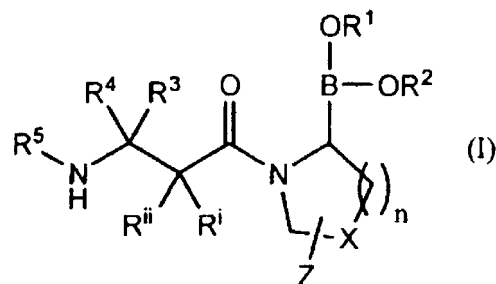
【請求項 174】

ジペプチジルペプチダーゼ-IVの阻害剤であるボロン酸であるような化合物であって、ジペプチジルペプチダーゼ-IVに対し、10マイクロモル以下の阻害定数を有しており、また、前記阻害剤は、アミド結合を介してアミノ酸と結合しているボロピロリジン、ボロピペリジン、もしくはボロアゼパンを含み、ここで、前記アミノ酸は、 α -アミノ酸、N-シクロアルキル- α -アミノ酸、N-ヘテロシクリル- α -アミノ酸、少なくともひとつの置換基を α -アミノ酸環上に有するような環状 α -アミノ酸(イミノ酸としても知られる)、ピロリジン以外の環状 α -アミノ酸、もしくはN-置換グリシンである、ことを特徴とする、化合物。

【請求項 175】

前記ボロン酸である阻害剤が、下記の構造式 I を有し、

【化 105】



すべてのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物、水和物、および薬学的に許容されるそれらの塩を含み、また、

n は、1 から 2 の数であり、

X は、 CH_2 基、S、O、 CF_2 基、もしくは $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 基であり、

Z は、H、ハロゲン基、ヒドロキシル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、 (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、フェニル基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで、前記フェニル基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、

オプションとして、X と隣接する環員炭素原子と Z とが縮合シクロプロピル基を形成し、

オプションとして、X を含んだ環の結合のうちのひとつが二重結合であり、また、

R^1 および R^2 は、独立にあるいは共に、水素原子、ボロン酸保護基、または、生理 pH の水溶液中もしくは生体液中において水和されてヒドロキシル基となることができる基、

CR^iR^{ii} は存在してもしなくてもよく、 CR^iR^{ii} が存在する場合には、 R^i 、 R^{ii} 、 R^3 、 R^4 および R^5 が、(aa)、(bb)、または(cc) から選択され、ここで、

(aa) R^i 、 R^{ii} 、 R^3 、および R^4 が水素原子であり、；且つ、

R^5 が、

a) 水素原子、；であるか、あるいは、

b) (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^6 で単置換もしくは独立に複数置換する

ことができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるものであり、；また、さらに、

R^6 が、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、カルバモイル基、アリール基、ヘテロアリール基、アミノ基、であって、；ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであって、；また、前記アミノ基は、オプションとして、 R^8 、 $-SOR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-COR^8$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-CONHR^8$ 、 $-CON(R^8)_2$ 、 $-OR^8$ 、または $-S-R^8$ で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、さらに、

10

R^7 が、ハロゲン基、 (C_{1-10}) アルキル基、 (C_{1-10}) アルコキシ基、 (C_{1-10}) アルキルアミノ基、 (C_{1-10}) ジアルキルアミノ基、ベンジル基、ベンジロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、*N*-ヒドロキシイミノ基、シアノ基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、もしくはカルバモイル基であり、；また、さらに、

R^8 が、 (C_{1-10}) アルキル基、 (C_{2-10}) アルケニル基、 (C_{2-10}) アルキニル基、 (C_{3-10}) シクロアルキル基、 (C_{5-10}) シクロアルケニル基、ベンジル基、フェニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、前記シクロアルケニル基はオプションとして、 R^7 でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されたアリール基またはヘテロアリール基で単置換あるいは独立に複数置換することができ、；また、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

20

c) オプションとして (C_{3-10}) シクロアルキル基に縮合するようなアリール基、もしくは、オプションとして (C_{3-10}) シクロアルキル基に縮合するようなヘテロアリール基であって、；ここで、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、；であるか、あるいは、

30

d) インダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、 j が0~3の数であるような $(CH_2)_j$ アダマンチル基、または、(4-ベンチルピシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)アミンを含むような[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基であって、；ここで、前記インダニル基、前記1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、前記 $(CH_2)_j$ アダマンチル基、ならびに[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、ヒドロキシ基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 (C_{1-8}) アルカノイルオキシ基、もしくは $R^9R^{10}N-CO-O-$ で単置換もしくは独立に複数置換することができ、；ここで、 R^9 および R^{10} は、独立に、 (C_{1-8}) アルキル基、もしくはフェニル基であって、；なお前記アルキル基および前記フェニル基はオプションとして (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、ハロゲン基、もしくはトリフルオロメチル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^9 と R^{10} とが共に (C_{3-6}) アルキレン基を形成するようなもの、；であるか、あるいは、

40

e) $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキサニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキ

50

シ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記 [3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は 0 から 3 の数であり、；また、さらに、

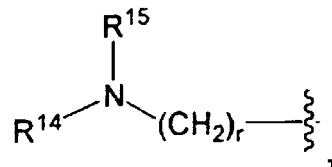
R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsufonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

10

f) $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は 0 から 3 の数、；であるか、あるいは、

g) 下記の構造式の化合物であって、

【化 1 0 6】



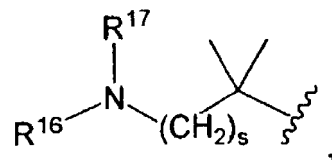
20

；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 r は 2 から 6 の数、；であるか、あるいは、

30

h) 下記の構造式の化合物であって、

【化 1 0 7】



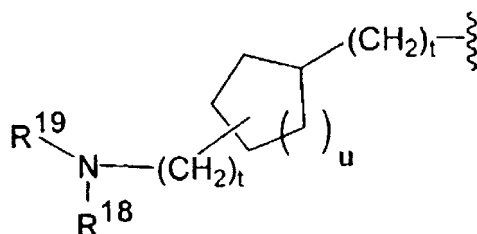
40

；ここで、 R^{16} および R^{17} は、それぞれ独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{16} と R^{17} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 s は 1 から 6 の数、；であるか、あるいは、

i) 下記の構造式の化合物であって、

50

【化108】

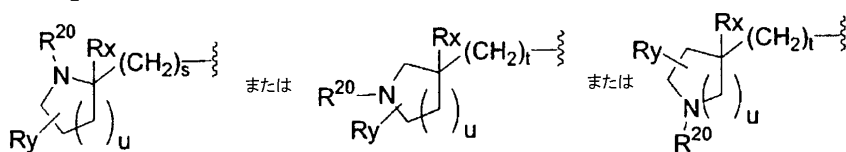


ここで、 R^{18} および R^{19} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾチアゾール、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ベンゾチアゾール、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、あるいは、 R^{18} と R^{19} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、また、それぞれの t は独立に 0 から 6 の数であり、また、 u は 0 から 3 の数、であるか、あるいは、

j) 構造式 (フェニル- $CH_2-C(CH_3)_2-$) の基であって、ここで、前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、であるか、あるいは、

k) 下記の構造式の化合物であって、

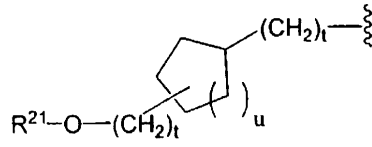
【化109】



ここで、 R^{20} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、 (C_{3-8}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、 (C_{1-6}) アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基 (alkyloxycarbonyl)、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニル置換チアゾール環基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、また、 R_x は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、また、 R_y は、存在しないか、または、ハロゲン基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 O -アルキルカルボキシラート、 O -アラルキルカルボキシラート、 N -アルキルカルボキサミド、 N -アラルキルカルボキサミド、もしくはフェニル基であり、また、 s は 1 から 6 の数であり、 t は 0 から 6 の数であり、また、 u は 0 から 3 の数、であるか、あるいは、

l) 下記の構造式の化合物であって、

【化 1 1 0】



；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、それぞれの t は、独立に、0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数であるようなもの、；というものであるかあるいは、；

(b b) R^1 、 R^{1i} 、 R^3 、 R^4 および R^5 が、独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ビスシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシビスシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ビスシクロアルキルアルキル基、アルキルビスシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、；ここで、これらのすべてが、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキルアミノ-カルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基、で単置換もしくは独立に複数置換されるようなもの、；であるものであってまたは、；

R^1 と R^3 もしくは R^4 との組み合わせ、または、 R^{1i} と R^3 もしくは R^4 との組み合わせが、それらが結合している原子と共に、四員～八員の、環、多環、または、N、O、S、SO もしくは SO_2 から選択されるような一個～三個のヘテロ原子を含んだ複素環系、を形成し、；ここで、前記環系は、(a a)で提示した基のいずれかでオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されるような単環、縮合二環、ならびに縮合三環を含むようなもの、；であるものであってまたは、；

R^4 と R^5 とが共に、 $-(CR^{22}R^{23})_m-$ を形成し、；ここで、 m は 2 から 6 の数であり、；また、 R^{22} および R^{23} が、独立に、水素原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ハロ基、アミノ基、置換アミノ基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニル-アミノ基、アリールオキシカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、もしくはアルキルアミノカルボニルアミノ基であるようなもの、；であるものであってまたは、；

R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、N、O、S、SO もしくは SO_2 から選択されるような合計二個～四個のヘテロ原子を含んだ五員～七員環を形成す

る、 ; であるものであってまたは、 ;

R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、四員～八員のシクロヘテロアルキル環を形成し、 ; ここで、前記シクロヘテロアルキル環が、オプションとして、アリール基、ヘテロアリール基、もしくは、前記シクロヘテロアルキル環に縮合するような三員～七員のシクロアルキル環を有しているようなもの、 ; というものであるかあるいは、 ;

(c c) R^1 および R^3 が、水素原子であって、 ; 且つ、 R^{11} と R^4 とが共に、四員～八員の環、多環、または、 N 、 O 、 S 、 SO もしくは SO_2 から選択されるような一個～三個のヘテロ原子を含んだ複素環系を形成し、 ; ここで、前記環系は、 (a a) もしくは (b b) で提示した基のいずれかでオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されるような単環、縮合二環、ならびに縮合三環を含むようなものであり、 ; 且つ、

R^5 が、 (a a) もしくは (b b) で提示された基のいずれかであるようなものであるか、 ; あるいは、 ;

$CR^i R^{i1}$ が存在しない場合には、 R^3 、 R^4 、 および R^5 が (d d) 、 (e e) 、 もしくは (f f) から選択され、ここで、

(d d) R^3 および R^4 が水素原子であり、 ; 且つ、

R^5 が、

a) (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、 ; ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^6 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、 ; また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるものであり、 ; また、さらに、

R^6 が、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、カルバモイル基、アリール基、ヘテロアリール基、アミノ基、であって、 ; ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであって、 ; また、前記アミノ基は、オプションとして、 R^8 、 $-SOR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-COR^8$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-CONHR^8$ 、 $-CON(R^8)_2$ 、 $-OR^8$ 、 または $-S-R^8$ で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、 ; また、さらに、

R^7 が、ハロゲン基、 (C_{1-10}) アルキル基、 (C_{1-10}) アルコキシ基、 (C_{1-10}) アルキルアミノ基、 (C_{1-10}) ジアルキルアミノ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、ヒドロキシル (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、 N-ヒドロキシイミノ基、シアノ基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、もしくはカルバモイル基であり、 ; また、さらに、

R^8 が、 (C_{1-10}) アルキル基、 (C_{2-10}) アルケニル基、 (C_{2-10}) アルキニル基、 (C_{3-10}) シクロアルキル基、 (C_{5-10}) シクロアルケニル基、ベンジル基、フェネチル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、 ; ここで前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、前記シクロアルケニル基はオプションとして、 R^7 でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されたアリール基またはヘテロアリール基で単置換あるいは独立に複数置換することができ、 ; また、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、 ; であるか、あるいは、

b) オプションとして (C_{3-10}) シクロアルキル基に縮合するようなアリール基、もしくは、オプションとして (C_{3-10}) シクロアルキル基に縮合するようなヘテロアリール基であって、 ; ここで、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプション

10

20

30

40

50

ンとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、 ; であるか、あるいは、

c) インダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、 j が0~3の数であるような $(CH_2)_j$ アダマンチル基、または、(4-ベンチルピシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)アミンを含むような[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基であって、 ; ここで、前記インダニル基、前記1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、前記 $(CH_2)_j$ アダマンチル基、ならびに[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、ヒドロキシ基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 (C_{1-8}) アルカノイルオキシ基、もしくは $R^9 R^{10} N-CO-O-$ で単置換もしくは独立に複数置換することができ、 ; ここで、 R^9 および R^{10} は、独立に、 (C_{1-8}) アルキル基、もしくはフェニル基であって、 ; なお前記アルキル基および前記フェニル基はオプションとして (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、ハロゲン基、もしくはトリフルオロメチル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであるか、 ; あるいは、 R^9 と R^{10} とが共に (C_{3-6}) アルキレン基を形成するようなもの、 ; であるか、あるいは、

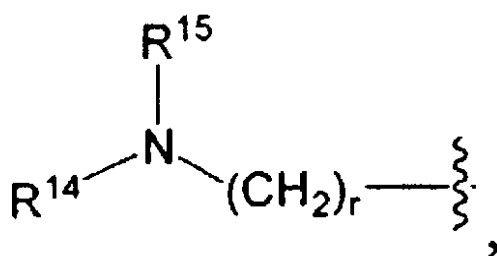
d) $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、 ; ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、もしくはアダマンチル基であり、 ; ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、 ; また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、 ; また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、 ; また、 p は0から3の数であり、 ; また、さらに、

R^{12} は、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsulfonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、 ; ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、 ; であるか、あるいは、

e) $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、 ; ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、 ; また、 q は0から3の数、 ; であるか、あるいは、

f) 下記の構造式の化合物であって、

【化111】

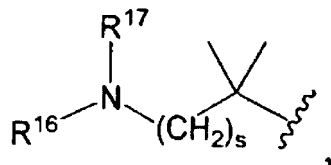


; ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、 ; ここで、前記シ

クロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル基で置換することができ、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノ-カルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、R¹²で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、R¹⁴とR¹⁵とが共に、(C₃₋₁₂)シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、rは2から6の数、；であるか、あるいは、

g) 下記の構造式の化合物であって、

【化112】



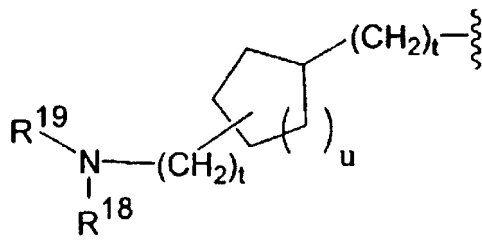
10

；ここで、R¹⁶およびR¹⁷は、それぞれ独立に、水素原子、(C₁₋₈)アルキル基、(C₁₋₆)アルキルカルボニル基、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、R¹²で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、R¹⁶とR¹⁷とが共に、(C₃₋₁₂)シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、sは1から6の数、；であるか、あるいは、

20

h) 下記の構造式の化合物であって、

【化113】



30

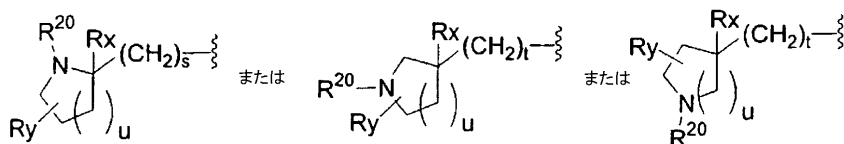
；ここで、R¹⁸およびR¹⁹は、独立に、水素原子、(C₁₋₈)アルキル基、(C₁₋₆)アルキルカルボニル基、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾチアゾール、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ベンゾチアゾール、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、R¹²で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、R¹⁸とR¹⁹とが共に、(C₃₋₁₂)シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、それぞれのtは独立に0から6の数であり、；また、uは0から3の数、；であるか、あるいは、

40

i) 構造式(フェニル-CH₂-C(CH₃)₂-)の基であって、；ここで、前記フェニル基は、オプションとして、R¹²で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

j) 下記の構造式の化合物であって、

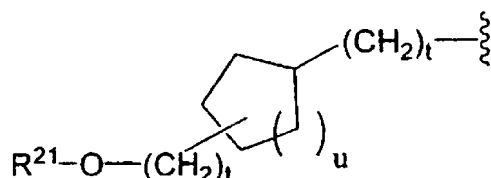
【化 1 1 4】



；ここで、 R^{20} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、 (C_{3-8}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、 (C_{1-6}) アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基 (alkyloxycarbonyl)、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニル置換チアゾール環基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 R_x は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 R_y は、存在しないか、または、ハロゲン基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 O -アルキルカルボキシラート、 O -アラルキルカルボキシラート、 N -アルキルカルボキサミド、 N -アラルキルカルボキサミド、もしくはフェニル基であり、；また、 s は 1 から 6 の数であり、； t は 0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数、；であるか、あるいはは、

k) 下記の構造式の化合物であって、

【化 1 1 5】



；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、それぞれの t は、独立に、0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数であるようなもの、；というものであるかあるいは、；

(e e) R^3 および R^4 が、独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ビスシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシビスシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ビスシクロアルキルアルキル基、アルキルビスシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、；ここで、これらのすべては、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニ

ル基、アルキニルアミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；且つ、

R^5 が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ビスシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシビスシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ビスシクロアルキルアルキル基、アルキルビスシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、；ここで、これらのすべては、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキニルアミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、；であるものであってまたは、；

R^4 と R^5 とが共に、 $-(CR^{22}R^{23})_m-$ を形成し、；ここで、 m は 2 から 6 の数であり、；また、 R^{22} および R^{23} が、独立に、水素原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ハロ基、アミノ基、置換アミノ基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニル-アミノ基、アリールオキシカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、もしくはアルキルアミノカルボニルアミノ基であるようなものであり、；ここで、 n が 1 であるときには、 X は CH_2 であり、また、 Z および R^3 は H であり、また、 R^4 と R^5 とはいずれも $-(CH_2)_2-$ もしくは $-(CH_2)_3-$ では無いようなもの、；であるものであってまたは、；

R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、 N 、 O 、 S 、 SO もしくは SO_2 から選択されるような合計二個～四個のヘテロ原子を含んだ五員～七員環を形成しているようなもの、；であるものであってまたは、；

R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、四員～八員のシクロヘテロアルキル環を形成し、；ここで、前記シクロヘテロアルキル環が、オプションとして、アリール基、ヘテロアリール基、もしくは、前記シクロヘテロアルキル環に縮合するような三員～七員のシクロアルキル環を有しているようなもの、；というものであるかあるいは、；

(f f) R^3 が水素原子であり、；且つ、 R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、 N 、 O 、 S 、 SO もしくは SO_2 から選択されるような一個～三個のヘテロ原子を含んだ、四員～八員の単環ヘテロ環系もしくは多環ヘテロ環系を形成し、；ここで、前記ヘテロ環系は、オプションとして、前述の (d d) もしくは (e e) で提示され

10

20

30

40

50

た基のいずれかで単置換または独立に複数置換でき、；ここで、また、 n が 1 であるときには、 X は CH_2 であり、また、 X を含む前記環は飽和しており、また、 Z および R^3 は H であり、また、 R^4 と R^5 とは共に $-(\text{CH}_2)_2-$ もしくは $-(\text{CH}_2)_3-$ では無いようなもの、；であって、ならびに、；

前記波線を含んだ結合は、結合する点を意味していることを特徴とする、化合物。

【請求項 176】

ジペプチジルペプチダーゼ-IV を阻害するための方法であって、請求項 174 記載の化合物もしくはそれらの薬学的に許容される酸付加塩の、治療上有効な量を、このような処置を必要としている哺乳類に投与するステップ、を含むことを特徴とする、方法。

10

【請求項 177】

ジペプチジルペプチダーゼ-IV を阻害することを介して症状を処置するための方法であって、請求項 174 記載の化合物もしくはそれらの薬学的に許容される酸付加塩の、治療上有効な量を、前記処置を必要としている哺乳類に投与するステップを含むことを特徴とする、方法。

【請求項 178】

糖尿病を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、請求項 174 記載の化合物の治療上有効な量を患者に投与するステップを含むことを特徴とする、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、ボロン酸化合物、および、プロリン/アラニンの後ろで切断するアミノ-ジペプチダーゼ (post-proline/alanine cleaving amino-dipeptidases) の阻害剤としてのそれらの使用方法に関する。本発明は、そのような阻害剤を、単独もしくは他の治療薬と組み合わせて、II型糖尿病および糖尿病合併症のようなDPP-IV関連の疾患、高血糖症、Syndrome X、高インスリン血症、肥満、アテローム性動脈硬化症、ならびに関連する疾患、さらには種々の免疫調節性疾患および慢性炎症性大腸炎、を処置するために用いるための方法にも関する。したがって、本発明は、医療化学、薬学、および医療技術における用途を有する。

【背景技術】

30

【0002】

以降の背景解説は、本発明の理解を援けるためのものである。この解説が含むものは、従来技術の性質もしくは内容に関して承認をするものではない。

【0003】

ジペプチジルペプチダーゼ-IV (DPP-IV) は、プロリン/アラニンの後ろで切断するアミノ-ジペプチダーゼ群に属するセリンプロテアーゼである。DPP-IV は、N末端から二番目にプロリンもしくはアラニンを有する蛋白質から、N末端ジペプチドのみを脱離するための触媒としてはたらく。

【0004】

DPP-IV の生理学的な役割は、未だ完全には解明されていない。DPP-IV は、神経ペプチドの代謝、T細胞活性、胃潰瘍、機能性消化不良、肥満、食欲調節、空腹時異常血糖 (impaired fasting glucose; IFG) 、および糖尿病において重要な役割を果たしていると考えられている。特に、DPP-IV の基質には、N末端アミノ酸を二つ脱離することによって失活するような、インスリン分泌性ホルモン、グルカゴン類似ペプチド-1 (glucagon like peptide-1; GLP-1) 、および胃抑制ペプチド (gastric inhibitory peptide; GIP) が含まれているため、DPP-IV はグルコース代謝の制御に関与していると考えられている。

40

【0005】

DPP-IV の合成阻害剤の生体内投与によって、GLP-1 および GIP のN末端分解が抑制され、これらのホルモン類の血漿中濃度が高くなり、インスリンの分泌が増大して、耐糖能

50

(glucose tolerance) が向上することになる。したがって、このような阻害剤は、耐糖能およびインスリン耐性の低下が特徴の疾患であるII型糖尿病の患者の処置用として提唱されてきた。

【 0 0 0 6 】

DPP7、DPP8、DPP9を含み、また、DPP-IVの基質特異性および阻害特異性を有するような線維芽活性化蛋白 (fibroblast activation protein; FAP) も含んだ、プロリン/アラニンの後ろで切断するアミノ-ジペプチダーゼが発見されている。則ち、この種の阻害剤は、複数の酵素群に対して作用することができる。これらのプロリン/アラニンの後ろで切断する酵素の各々の正確な生理的機能については、未だ十分に明らかになっていない。したがって、生理作用において、これらのそれぞれを別々に阻害するのか、これらのサブセットを阻害するのか、あるいはこれらのすべてを同時に阻害するのか、ということははっきりしていない。

10

【 0 0 0 7 】

糖尿病に因る脂質異常症 (dyslipidemia) は、コレステロールおよびトリグリセリドの血清中の量が非常に多いことと、小粒子LDLと、HDLコレステロールの量が少ないことを含むような、複数のリポ蛋白の欠陥を特徴とする。近年の臨床試験の結果からは、糖尿病患者と非糖尿病患者に対して、コレステロール量を低減する療法が有効な作用を呈するということが明らかとなり、糖尿病に因る脂質異常症の処置におけるこの療法の重要性が増すこととなった。the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III では、糖尿病に因る脂質異常症への加強的な処置の必要性が提唱されている。

20

【 0 0 0 8 】

肥満は、アテローム性動脈硬化症、高血圧、および糖尿病といった数多の公知の疾患を進行させる、周知のリスクファクターである。肥満者の比率と、それに伴ったこれらの病気の発生率とが、工業化世界全体に亘って増大し続けている。現在、体重を効率的に減らすための確実な許容しうる薬学的処置は、運動、減食、および食餌制限を除いては存在していない。しかしながら、致死性の公知の疾患に関するリスクファクターとしての、間接的ではあるが重篤な影響を考慮すると、肥満もしくは食欲調節のための処置を発見することは重大な課題となってくる。軽度の肥満でさえも、早逝、糖尿病、高血圧、アテローム性動脈硬化症、胆嚢病、および或る種の癌のリスクを増大させることになる。過去数十年、工業化された西洋世界において、肥満は爆発的に増大し拡がっている。肥満の流行の増大と、その健康に与える影響の甚大さから考えると、肥満の抑止と処置は、社会的に大きく優先されるべき健康上の問題である。

30

【 0 0 0 9 】

現在、体重の初期減少に対して効果的な種々の技術は使用可能となっている。しかし残念ながら、体重の初期減少というものは、治療上の適切な目標であるとは言い難い。むしろ、ほとんどの肥満患者が結局は体重を再増加させてしまうということが問題なのである。体重減少を定着および/もしくは維持するための有用な手段は、肥満処置における今日の主要な課題である。

【 0 0 1 0 】

したがって、免疫系を抑制すること無く、DPP-IVを阻害するために有用な化合物の必要が生じている。

40

【 0 0 1 1 】

DPP-IVの阻害を示す化合物はいくつか有るが、それらのすべては、効能、安定性、選択性、毒性、および/もしくは薬動学的特性に関連した制限を有してしまっている。このような化合物は、例えば、WO 98/19998、WO 00/34241、U.S. patent No. 6,124,305 (Novartis AG)、およびWO 99/38501 (Trustees of Tufts University) に開示されている。

【 発明の開示 】

【 0 0 1 2 】

50

本発明は、DPP-IVを阻害することにより、症状を調節もしくは正常化するために有用なDPP-IV阻害剤を提供する。特に、本発明は、ボロン酸を含むような複素環類、および、DPP-IVを阻害するようなそれらの誘導体に関し、また、それらの化合物を製造する方法にも関する。加えて、本発明は、本発明に係る化合物を含むような薬学的組成物も提供し、また、ひとつもしくは複数の他の種類の抗糖尿病薬を含むような配合物も提供し、さらに、それらの薬剤の治療上有効な量を、このような処置を必要とする患者に投与することを含むようなDPP-IV阻害方法も提供する。また、本発明は、薬学的に有用な化合物、および、それらの化合物の、DPP-IVの阻害を介して調節もしくは正常化されるような症状を処置するための医薬を調製するプロセスにおける使用方法、も提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

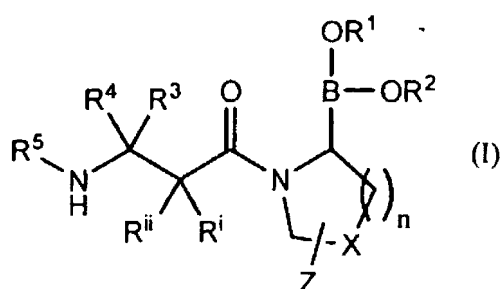
10

【0013】

本発明は、下記の構造式Iの化合物であって、

【0014】

【化116】



20

【0015】

すべてのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物、水和物、および薬学的に許容されるそれらの塩を含み、また、

n は、1 から 3 の数であり、

X は、CH₂基、S、O、CF₂基、もしくはC(CH₃)₂基であり、

Z は、H、ハロゲン基、ヒドロキシル基、(C₁₋₆)アルコキシ基、(C₁₋₁₂)アルキル基、(C₃₋₁₂)シクロアルキル基、フェニル基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで、前記フェニル基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、R⁷で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、

30

オプションとして、Xと隣接する環員炭素原子とZとが縮合シクロプロピル基を形成し、

オプションとして、Xを含んだ環の結合のうちの一つが二重結合であり、また、

R¹およびR²は、独立にあるいは共に、水素原子、ボロン酸保護基、または、生理pHの水溶液中もしくは生体液中において水和されてヒドロキシル基となることができる基、であり、

CRⁱRⁱは存在してもしなくてもよく、CRⁱRⁱが存在する場合には、Rⁱ、Rⁱ、R³、R⁴およびR⁵が、(aa)、(bb)、または(cc)から選択され、ここで、

40

(aa) Rⁱ、Rⁱ、R³、およびR⁴が水素原子であり、；且つ、

R⁵が、

a) 水素原子、；であるか、あるいは、

b) (C₁₋₁₂)アルキル基、(C₂₋₁₂)アルケニル基、(C₂₋₁₂)アルキニル基、(C₃₋₁₂)シクロアルキル基、もしくは(C₃₋₁₂)シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、R⁶で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことがで

50

きるものであり、；また、さらに、

R^6 が、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、カルバモイル基、アリール基、ヘテロアリール基、アミノ基、であって、；ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであって、；また、前記アミノ基は、オプションとして、 R^8 、 $-SOR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-COR^8$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-CONHR^8$ 、 $-CON(R^8)_2$ 、 $-OR^8$ 、または $-S-R^8$ で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、さらに、

10

R^7 が、ハロゲン基、 (C_{1-10}) アルキル基、 (C_{1-10}) アルコキシ基、 (C_{1-10}) アルキルアミノ基、 (C_{1-10}) ジアルキルアミノ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、N-ヒドロキシイミノ基、シアノ基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、もしくはカルバモイル基であり、；また、さらに、

R^8 が、 (C_{1-10}) アルキル基、 (C_{2-10}) アルケニル基、 (C_{2-10}) アルキニル基、 (C_{3-10}) シクロアルキル基、 (C_{5-10}) シクロアルケニル基、ベンジル基、フェネチル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、前記シクロアルケニル基はオプションとして、 R^7 でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されたアリール基またはヘテロアリール基で単置換あるいは独立に複数置換することができ、；また、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

20

c) オプションとして (C_{3-10}) シクロアルキル基に縮合するようなアリール基、もしくは、オプションとして (C_{3-10}) シクロアルキル基に縮合するようなヘテロアリール基であって、；ここで、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、；であるか、あるいは、

d) インダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、 j が0~3の数であるような $(CH_2)_j$ アダマンチル基、または、(4-ベンチルピシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)アミンを含むような[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基であって、；ここで、前記インダニル基、前記1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、前記 $(CH_2)_j$ アダマンチル基、ならびに[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、ヒドロキシ基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 (C_{1-8}) アルカノイルオキシ基、もしくは $R^9R^{10}N-CO-O-$ で単置換もしくは独立に複数置換することができ、；ここで、 R^9 および R^{10} は、独立に、 (C_{1-8}) アルキル基、もしくはフェニル基であって、；なお前記アルキル基および前記フェニル基はオプションとして (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、ハロゲン基、もしくはトリフルオロメチル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^9 と R^{10} とが共に (C_{3-6}) アルキレン基を形成するようなもの、；であるか、あるいは、

30

e) $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独

40

50

立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は 0 から 3 の数であり、；また、さらに、

R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsulfonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

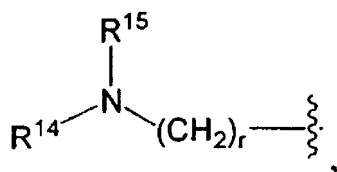
10

f) $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は 0 から 3 の数、；であるか、あるいは、

g) 下記の構造式の化合物であって、

【0016】

【化117】



20

【0017】

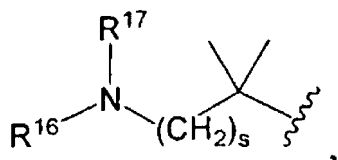
；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができる、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 r は 2 から 6 の数、；であるか、あるいは、

30

h) 下記の構造式の化合物であって、

【0018】

【化118】



40

【0019】

；ここで、 R^{16} および R^{17} は、それぞれ独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；

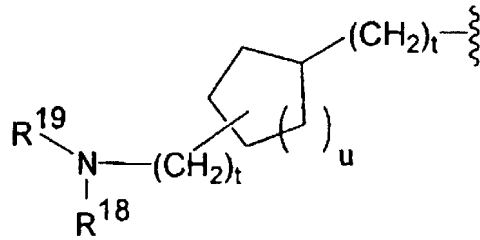
50

あるいは、 R^{16} と R^{17} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、
 ; また、 s は 1 から 6 の数、 ; であるか、あるいは、

i) 下記の構造式の化合物であって、

【0020】

【化119】



10

【0021】

; ここで、 R^{18} および R^{19} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾチアゾール、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、 ; ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ベンゾチアゾール、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、 ; あるいは、 R^{18} と R^{19} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、 ; また、それぞれの t は独立に 0 から 6 の数であり、 ; また、 u は 0 から 3 の数、 ; であるか、あるいは、

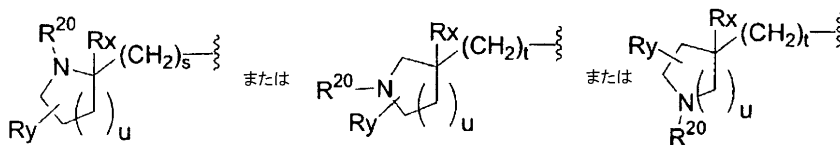
20

j) 構造式 (フェニル- CH_2 - $C(CH_3)_2$ -) の基であって、 ; ここで、前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、 ; であるか、あるいは、

k) 下記の構造式の化合物であって、

【0022】

【化120】



30

【0023】

; ここで、 R^{20} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、 (C_{3-8}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、 (C_{1-6}) アルキルオキシカルボニル基、アラキルオキシカルボニル基 (alkyloxycarbonyl)、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニル置換チアゾール環基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、 ; ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、 ; また、 R_x は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、 ; また、 R_y は、存在しないか、または、ハロゲン基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 O -アルキルカルボキシラート、 O -

40

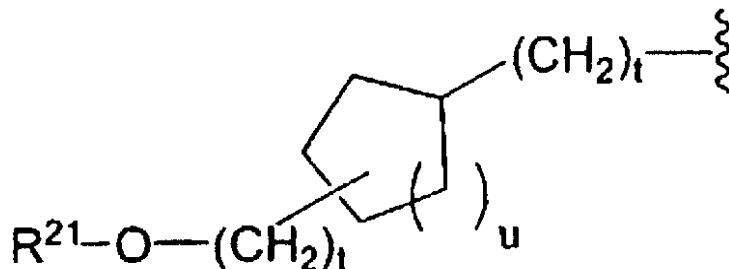
50

アラルキルカルボキシラート、 N-アルキルカルボキサミド、 N-アラルキルカルボキサミド、 もしくはフェニル基であり、 ; また、 s は 1 から 6 の数であり、 ; t は 0 から 6 の数であり、 ; また、 u は 0 から 3 の数、 ; であるか、あるいは、

1) 下記の構造式の化合物であって、

【 0 0 2 4 】

【 化 1 2 1 】



10

【 0 0 2 5 】

; ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、 ; ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、 ; また、それぞれの t は、独立に、 0 から 6 の数であり、 ; また、 u は 0 から 3 の数であるようなもの、 ; というものであるかあるいは、 ;

20

(b b) R^1 、 R^{1i} 、 R^3 、 R^4 および R^5 が、独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ピシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシピシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ピシクロアルキルアルキル基、アルキルピシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、 ; ここで、これらのすべてが、オプションとして、八口ゲン基、アルキル基、ポリ八口アルキル基、アルコキシ基、八口アルコキシ基、ポリ八口アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキルアミノ-カルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノ

30

40

スルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基、で単置換もしくは独立に複数置換されるようなもの、 ; であるものであってまたは、 ; R^1 と R^3 もしくは R^4 との組み合わせ、または、 R^{1i} と R^3 もしくは R^4 との組み合わせが、それらが結合している原子と共に、四員~八員の、環、多環、または、 N、 0、 S、 SO もしくは SO_2 から選択されるような一個~三個のヘテロ原子を含んだ複素環系、を形成し、 ; ここで、前記環系は、(a a) で提示した基のいずれかでオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されるような単環、縮合二環、ならびに縮合三環を含むようなもの、 ; であるものであってまたは、 ;

R^4 と R^5 とが共に、 $-(CR^{22}R^{23})_m-$ を形成し、 ; ここで、 m は 2 から 6 の数

50

であり、 ; また、 R^{22} および R^{23} が、独立に、水素原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ハロゲン基、アミノ基、置換アミノ基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニル-アミノ基、アリールオキシカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、もしくはアルキルアミノカルボニルアミノ基であるようなもの、 ; であるものであってまたは、 ;

R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、 N、 O、 S、 SO もしくは SO_2 から選択されるような合計二個 ~ 四個のヘテロ原子を含んだ五員 ~ 七員環を形成するようなもの、 ; であるものであってまたは、 ;

R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、四員 ~ 八員のシクロヘテロアルキル環を形成し、 ; ここで、前記シクロヘテロアルキル環が、オプションとして、アリール基、ヘテロアリール基、もしくは、前記シクロヘテロアルキル環に縮合するようないくつかの三員 ~ 七員のシクロアルキル環を有しているようなもの、 ; というものであるかあるいは、 ;

(c c) R^i および R^3 が、水素原子であって、 ; 且つ、 R^i と R^4 とが共に、四員 ~ 八員の環、多環、または、 N、 O、 S、 SO もしくは SO_2 から選択されるような一個 ~ 三個のヘテロ原子を含んだ複素環系を形成し、 ; ここで、前記環系は、 (a a) もしくは (b b) で提示した基のいずれかでオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されるような単環、縮合二環、ならびに縮合三環を含むようなものであり、 ; 且つ、

R^5 が、 (a a) もしくは (b b) で提示された基のいずれかであるようなものであるか、 ; あるいは、 ;

CR^iR^i が存在しない場合には、 R^3 、 R^4 、 および R^5 が (d d)、 (e e)、 もしくは (f f) から選択され、ここで、

(d d) R^3 および R^4 が水素原子であり、 ; 且つ、

R^5 が、

a) 水素原子であって、 ; R^5 が水素原子で無い場合には、 n は 1、 X は H_2 、 Z は H、 ; であるか、あるいは、

b) (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、 ; ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^6 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、 ; また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるものであり、 ; また、さらに、

R^6 が、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、カルバモイル基、アリール基、ヘテロアリール基、アミノ基、であって、 ; ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであって、 ; また、前記アミノ基は、オプションとして、 R^8 、 $-SOR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-COR^8$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-CONHR^8$ 、 $-CON(R^8)_2$ 、 $-OR^8$ 、 または $-S-R^8$ で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、 ; また、さらに、

R^7 が、ハロゲン基、 (C_{1-10}) アルキル基、 (C_{1-10}) アルコキシ基、 (C_{1-10}) アルキルアミノ基、 (C_{1-10}) ジアルキルアミノ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、 N-ヒドロキシイミノ基、シアノ基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基

、もしくはカルバモイル基であり、；また、さらに、

R^8 が、 (C_{1-10}) アルキル基、 (C_{2-10}) アルケニル基、 (C_{2-10}) アルキニル基、 (C_{3-10}) シクロアルキル基、 (C_{5-10}) シクロアルケニル基、ベンジル基、フェネチル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、前記シクロアルケニル基はオプションとして、 R^7 でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されたアリール基またはヘテロアリール基で単置換あるいは独立に複数置換することができ、；また、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

c) オプションとして (C_{3-10}) シクロアルキル基に縮合するようなアリール基、もしくは、オプションとして (C_{3-10}) シクロアルキル基に縮合するようなヘテロアリール基であって、；ここで、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、；であるか、あるいは、

d) インダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、 j が0~3の数であるような $(CH_2)_j$ アダマンチル基、または、(4-ベンチルピシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)アミンを含むような[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基であって、；ここで、前記インダニル基、前記1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、前記 $(CH_2)_j$ アダマンチル基、ならびに[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、ヒドロキシ基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 (C_{1-8}) アルカノイルオキシ基、もしくは $R^9 R^{10} N-CO-O-$ で単置換もしくは独立に複数置換することができ、；ここで、 R^9 および R^{10} は、独立に、 (C_{1-8}) アルキル基、もしくはフェニル基であって、；なお前記アルキル基および前記フェニル基はオプションとして (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、ハロゲン基、もしくはトリフルオロメチル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^9 と R^{10} とが共に (C_{3-6}) アルキレン基を形成するようなもの、；であるか、あるいは、

e) $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は0から3の数であり、；また、さらに、

R^{12} は、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsufonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

f) $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は0から3の数、；であるか、あるいは、

g) 下記の構造式の化合物であって、

【0026】

10

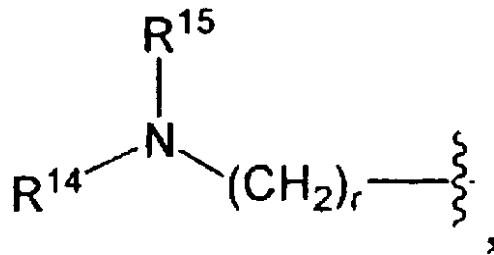
20

30

40

50

【化 1 2 2】



【0027】

ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができる、また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノ-カルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、また、 r は 2 から 6 の数、であるか、あるいは、

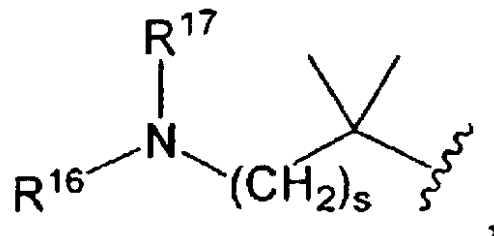
10

20

h) 下記の構造式の化合物であって、

【0028】

【化 1 2 3】



30

【0029】

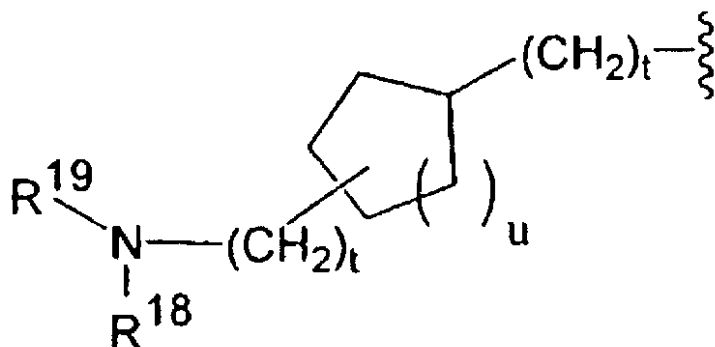
ここで、 R^{16} および R^{17} は、それぞれ独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、あるいは、 R^{16} と R^{17} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、また、 s は 1 から 6 の数、であるか、あるいは、

40

i) 下記の構造式の化合物であって、

【0030】

【化 1 2 4】



10

【0031】

ここで、 R^{18} および R^{19} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾチアゾール、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ベンゾチアゾール、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、あるいは、 R^{18} と R^{19} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、また、それぞれの t は独立に 0 から 6 の数であり、また、 u は 0 から 3 の数、であるか、あるいは、

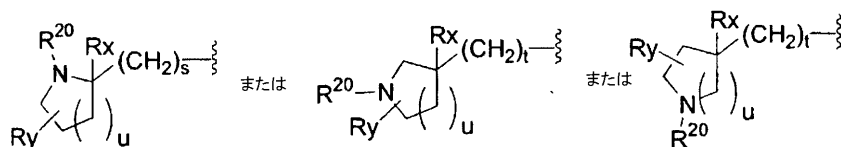
20

j) 構造式 (フェニル- CH_2 - $C(CH_3)_2$ -) の基であって、ここで、前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、であるか、あるいは、

k) 下記の構造式の化合物であって、

【0032】

【化 1 2 5】



30

【0033】

ここで、 R^{20} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、 (C_{3-8}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、 (C_{1-6}) アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基 (alkyloxycarbonyl)、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニル置換チアゾール環基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、また、 R_x は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、また、 R_y は、存在しないか、または、ハロゲン基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 O -アルキルカルボキシラート、 O -アラルキルカルボキシラート、 N -アルキルカルボキサミド、 N -アラルキルカルボキサミド、もしくはフェニル基であり、また、 s は 1 から 6 の数であり、 t は 0 か

40

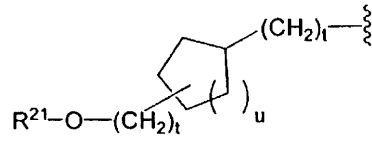
50

ら 6 の数であり、 ; また、 u は 0 から 3 の数、 ; であるか、あるいは、

1) 下記の構造式の化合物であって、

【 0 0 3 4 】

【 化 1 2 6 】



【 0 0 3 5 】

; ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、 ; ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、 ; また、それぞれの t は、独立に、 0 から 6 の数であり、 ; また、 u は 0 から 3 の数であるようなもの、 ; というものであるかあるいは、 ;

(e e) R^3 、 R^4 および R^5 が、独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ビスシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシビスシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ビスシクロアルキルアルキル基、アルキルビスシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、 ; ここで、これらのすべては、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキニルアミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであって、 ; ここで、 n が 1、 X が CH_2 、 X を含む前記環が飽和していて、 Z 、 R^3 および R^5 が H であるときには、 R^4 は天然 - アミノ酸の側鎖では無く、 ; また、ここで、 n が 1、 X が CH_2 、 X を含む前記環が飽和していて、 Z および R^5 が H であるときには、 R^3 と R^4 とはいずれもメチル基では無いようなもの、 ; であるものであってまたは、 ;

R^4 と R^5 とが共に、 $-(CR^{22}R^{23})_m-$ を形成し、 ; ここで、 m は 2 から 6 の数であり、 ; また、 R^{22} および R^{23} が、独立に、水素原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ハロ基、アミノ基、置換アミノ基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニル-アミノ基、アリールオキシカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、もしくはアルキルアミノカルボニルアミノ基であるようなものであり、 ; ここで、 n が 1 であるときには、 X は CH_2 であり、また、 X を含む前記環は飽和しており、また、 Z および R^3 は H であり、また、 R^4

10

20

30

40

50

と R^5 とはいずれも $-(CH_2)_2-$ もしくは $-(CH_2)_3-$ では無いようなもの、 ; であるものであってまたは、 ;

R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、 N、 O、 S、 SO もしくは SO_2 から選択されるような合計二個～四個のヘテロ原子を含んだ五員～七員環を形成しているようなもの、 ; であるものであってまたは、 ;

R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、四員～八員のシクロヘテロアルキル環を形成し、 ; ここで、前記シクロヘテロアルキル環が、オプションとして、アリール基、ヘテロアリール基、もしくは、前記シクロヘテロアルキル環に縮合するような三員～七員のシクロアルキル環を有しているようなもの、 ; というものであるかあるいは、 ;

10

(f f) R^3 が水素原子であり、 ; 且つ、 R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、 N、 O、 S、 SO もしくは SO_2 から選択されるような一個～三個のヘテロ原子を含んだ、四員～八員の単環ヘテロ環系もしくは多環ヘテロ環系を形成し、 ; ここで、前記ヘテロ環系は、オプションとして、前述の (d d) もしくは (e e) で提示された基のいずれかで単置換または独立に複数置換でき、 ; ここで、また、 n が 1 であるときには、 X は CH_2 であり、また、 X を含む前記環は飽和しており、また、 Z および R^3 は H であり、また、 R^4 と R^5 とは共に $-(CH_2)_2-$ もしくは $-(CH_2)_3-$ では無いようなもの、 ; であって、ならびに、 ;

前記波線を含んだ結合は、結合する点を意味していることを特徴とする化合物を提供する。

20

【 0 0 3 6 】

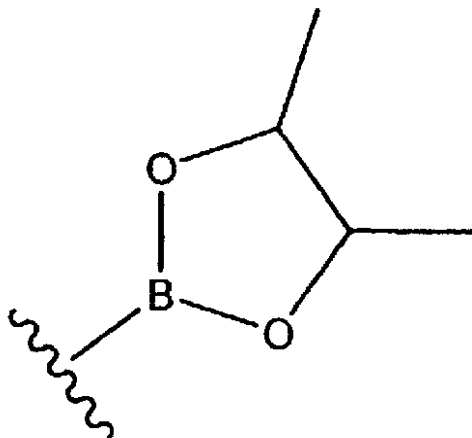
構造式 I の化合物のいくつかの実施形態においては、 R^1 および R^2 が、独立に、もしくは共に、 (+)-ピナンジオール、ピナコール、 1,2-ジシクロヘキシルエタンジオール、 1,2-エタンジオール、 2,2-ジエタノールアミン、 1,3-プロパンジオール、 2,3-ブタンジオール、ジイソプロピルタルトラート、 1,4-ブタンジオール、ジイソプロピルエタンジオール、 (S,S,)-5,6-デカンジオール、 1,1,2-トリフェニル-1,2-エタンジオール、 (2R,3R)-1,4-ジメトキシ-1,1,4,4-テトラフェニル-2,3-ブタンジオール、メタノール、エタノール、イソプロパノール、カテコール、もしくは 1-ブタノールから形成されたボロン酸保護基となる。したがって、当業者は、 R^1 および R^2 が、 (+)-ピナンジオールおよびピナコールのようなジオール類を用いた場合には、ボロン酸エステルの両方の酸素原子に結合した単独の保護基のことを示しているということを理解でき、一方、エステルが、メタノールおよびエタノールから形成された場合には、 R^1 および R^2 のそれぞれは、ボロン酸エステルの酸素原子に付いたメチル基もしくはエチル基のような別々の基となるということも理解できる。構造式 I の化合物の他の実施形態においては、 R^1 および R^2 は、独立に、もしくは共に、生理 pH の水溶液中もしくは生体液中において、水和されてヒドロキシル基となることができる基であって、 1,2-ジシクロヘキシルエタンジオール、 1,2-エタンジオール、 1,3-プロパンジオール、 2,3-ブタンジオール、 1,4-ブタンジオール、ジイソプロピルエタンジオール、メタノール、エタノール、イソプロパノール、もしくは 1-ブタノールから形成されるものである。例えば、 R^1 および R^2 のそれぞれがメタノールから形成された場合には、生成する R^1 および R^2 はメチル基となる。 2,3-ブタンジオールを用いた場合には、生成する R^1 と R^2 とは単独の基となり、生成するボロン酸エステルは以下の構造を有することになる。

30

40

【 0 0 3 7 】

【化 1 2 7】



10

【0038】

構造式 I の化合物は、 $CR^iR^{i'}$ が存在しないものも含み、この場合、 R^3 、 R^4 、および R^5 が (d d)、(e e)、および (f f) から選択され、ここで、

20

(d d) R^3 および R^4 が水素原子であり、；且つ、
 R^5 が、

a) (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^6 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるものであり、；また、さらに、

R^6 が、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、カルバモイル基、アリール基、ヘテロアリール基、アミノ基、であって、；ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであって、；また、前記アミノ基は、オプションとして、 R^8 、 $-SOR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-COR^8$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-CONHR^8$ 、 $-CON(R^8)_2$ 、 $-OR^8$ 、または $-SR^8$ で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、さらに、

30

R^7 が、ハロゲン基、 (C_{1-10}) アルキル基、 (C_{1-10}) アルコキシ基、 (C_{1-10}) アルキルアミノ基、 (C_{1-10}) ジアルキルアミノ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、ヒドロキシル (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、N-ヒドロキシイミノ基、シアノ基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、もしくはカルバモイル基であり、；また、さらに、

40

R^8 が、 (C_{1-10}) アルキル基、 (C_{2-10}) アルケニル基、 (C_{2-10}) アルキニル基、 (C_{3-10}) シクロアルキル基、 (C_{5-10}) シクロアルケニル基、ベンジル基、フェネチル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、前記シクロアルケニル基はオプションとして、 R^7 でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されたアリール基またはヘテロアリール基で単置換あるいは独立に複数置換することができ、；また、前記ア

50

リール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

b) オプションとして (C_{3-10}) シクロアルキル基に縮合するようなアリール基、もしくは、オプションとして (C_{3-10}) シクロアルキル基に縮合するようなヘテロアリール基であって、；ここで、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、；であるか、あるいは、

c) インダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、 j が0~3の数であるような $(CH_2)_j$ アダマンチル基、または、(4-ベンチルピシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)アミンを含むような[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基であって、；ここで、前記インダニル基、前記1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、前記 $(CH_2)_j$ アダマンチル基、ならびに [2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは [3.1.1]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、ヒドロキシ基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 (C_{1-8}) アルカノイルオキシ基、もしくは $R^9R^{10}N-CO-O-$ で単置換もしくは独立に複数置換することができ、；ここで、 R^9 および R^{10} は、独立に、 (C_{1-8}) アルキル基、もしくはフェニル基であって、；なお前記アルキル基および前記フェニル基はオプションとして (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、ハロゲン基、もしくはトリフルオロメチル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^9 と R^{10} とが共に (C_{3-6}) アルキレン基を形成するようなもの、；であるか、あるいは、

d) $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は0から3の数であり、；また、さらに、

R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsufonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

e) $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は0から3の数、；であるか、あるいは、

f) 下記の構造式の化合物であって、

【0039】

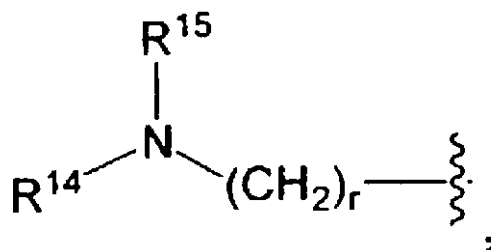
10

20

30

40

【化 1 2 8】



【0040】

10

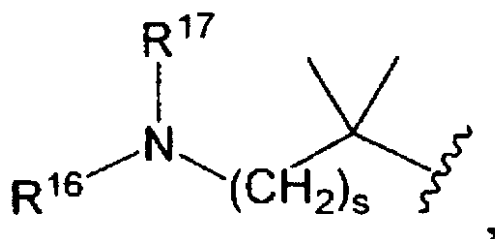
；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができる、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 r は 2 から 6 の数、；であるか、あるいは、

20

g) 下記の構造式の化合物であって、

【0041】

【化 1 2 9】



30

【0042】

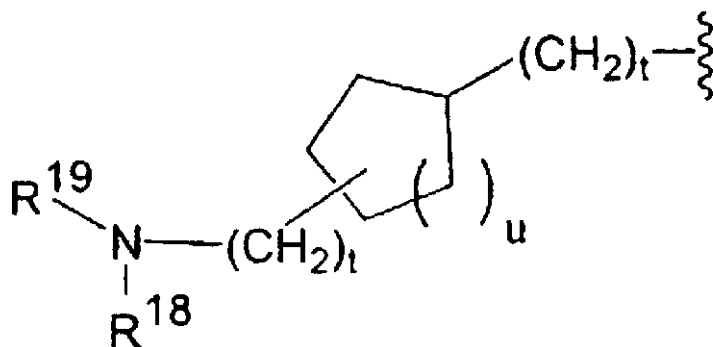
；ここで、 R^{16} および R^{17} は、それぞれ独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{16} と R^{17} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 s は 1 から 6 の数、；であるか、あるいは、

40

h) 下記の構造式の化合物であって、

【0043】

【化130】



10

【0044】

ここで、 R^{18} および R^{19} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾチアゾール、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ベンゾチアゾール、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、あるいは、 R^{18} と R^{19} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、また、それぞれの t は独立に 0 から 6 の数であり、また、 u は 0 から 3 の数、であるか、あるいは、

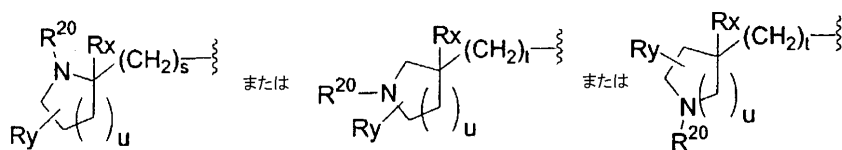
20

i) 構造式 (フェニル- CH_2 - $C(CH_3)_2$ -) の基であって、ここで、前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、であるか、あるいは、

j) 下記の構造式の化合物であって、

【0045】

【化131】



30

【0046】

ここで、 R^{20} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、 (C_{3-8}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、 (C_{1-6}) アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基 (alkyloxycarbonyl)、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニル置換チアゾール環基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、また、 R_x は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、また、 R_y は、存在しないか、または、ハロゲン基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、0-アルキルカルボキシラート、0-アラルキルカルボキシラート、N-アルキルカルボキサミド、N-アラルキルカルボキサミド、もしくはフェニル基であり、また、 s は 1 から 6 の数であり、 t は 0 か

40

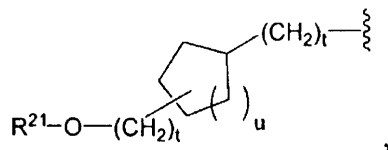
50

ら 6 の数であり、 ; また、 u は 0 から 3 の数、 ; であるか、あるいは、

k) 下記の構造式の化合物であって、

【 0 0 4 7 】

【 化 1 3 2 】



【 0 0 4 8 】

; ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、 ; ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、 ; また、それぞれの t は、独立に、 0 から 6 の数であり、 ; また、 u は 0 から 3 の数であるようなもの、 ; というものであるかあるいは、 ;

(e e) R^3 および R^4 が、独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ビシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシビシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ビシクロアルキルアルキル基、アルキルビシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、 ; ここで、これらのすべては、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキニルアミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、 ; 且つ、

R^5 が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ビシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシビシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ビシクロアルキルアルキル基、アルキルビシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、 ; ここで、これらのすべては、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、ア

10

20

30

40

50

シル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキニルアミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、；であるものであってまたは、；

R^4 と R^5 とが共に、 $-(CR^{22}R^{23})_m-$ を形成し、；ここで、 m は 2 から 6 の数であり、；また、 R^{22} および R^{23} が、独立に、水素原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ハロ基、アミノ基、置換アミノ基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニル-アミノ基、アリールオキシカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、もしくはアルキルアミノカルボニルアミノ基であるようなものであり、；ここで、 n が 1 であるときには、 X は CH_2 であり、また、 Z および R^3 は H であり、また、 R^4 と R^5 とはいずれも $-(CH_2)_2-$ もしくは $-(CH_2)_3-$ では無いようなもの、；であるものであってまたは、；

R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、 N 、 O 、 S 、 SO もしくは SO_2 から選択されるような合計二個～四個のヘテロ原子を含んだ五員～七員環を形成しているようなもの、；であるものであってまたは、；

R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、四員～八員のシクロヘテロアルキル環を形成し、；ここで、前記シクロヘテロアルキル環が、オプションとして、アリール基、ヘテロアリール基、もしくは、前記シクロヘテロアルキル環に縮合するような三員～七員のシクロアルキル環を有しているようなもの、；というものであるかあるいは、；

(f f) R^3 が水素原子であり、；且つ、 R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、 N 、 O 、 S 、 SO もしくは SO_2 から選択されるような一個～三個のヘテロ原子を含んだ、四員～八員の単環ヘテロ環系もしくは多環ヘテロ環系を形成し、；ここで、前記ヘテロ環系は、オプションとして、前述の (d d) もしくは (e e) で提示された基のいずれかで単置換または独立に複数置換でき、；ここで、また、 n が 1 であるときには、 X は CH_2 であり、また、 X を含む前記環は飽和しており、また、 Z および R^3 は H であり、また、 R^4 と R^5 とは共に $-(CH_2)_2-$ もしくは $-(CH_2)_3-$ では無いようなもの、；である。

【 0 0 4 9 】

また、構造式 I の化合物は、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 CR^1R^{11} が存在せず、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 R^5 が、 (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^6 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるものである、；ことを特徴とする化合物も含む。このような実施形態のうちのいくつかにおいては、 R^5 が、 (C_{1-12}) アルキル基もしくは (C_{3-12}) シクロアルキル基であって、これらは、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 sec -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキシルメチル基、1-シクロヘキシルエチル基、もしくはアダマンチル基を含むが、これらに限定はされない。

【0050】

構造式 I の化合物のいくつかの実施形態においては、X が CH_2 であり、；また、X を含む前記環が飽和しており、；また、 $\text{CR}^i\text{R}^{i'}$ が存在せず、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 R^5 が、インダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、j が 0~3 の数であるような $(\text{CH}_2)_j$ アダマンチル基、または、(4-ペンチルピシクロ [2.2.2] オクタ-1-イル)アミンを含むような [2.2.1] ピシクロ炭素環基もしくは [3.1.1] ピシクロ炭素環基であって、；ここで、前記インダニル基、前記 1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、前記 $(\text{CH}_2)_j$ アダマンチル基、ならびに [2.2.1] ピシクロ炭素環基もしくは [3.1.1] ピシクロ炭素環基は、オプションとして、ヒドロキシ基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 (C_{1-8}) アルカノイルオキシ基、もしくは $\text{R}^9\text{R}^{10}\text{N-CO-O-}$ で単置換もしくは 10 独立に複数置換することができ、；ここで、 R^9 および R^{10} は、独立に、 (C_{1-8}) アルキル基、もしくはフェニル基であって、；なお前記アルキル基および前記フェニル基はオプションとして (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、ハロゲン基、もしくはトリフルオロメチル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^9 と R^{10} とが共に (C_{3-6}) アルキレン基を形成するようなもの、；である。

【0051】

構造式 I の化合物の他の実施形態においては、X が CH_2 であり、；また、X を含む前記環が飽和しており、；また、 $\text{CR}^i\text{R}^{i'}$ が存在せず、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 R^5 が、 $\text{R}^{11}(\text{CH}_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3] ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記 2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記 [3.3.3] ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、p は 0 から 3 の数であり、；また、 R^{12} は、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基 30、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsulfonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；である。

【0052】

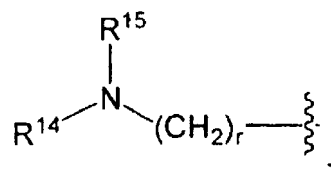
構造式 I の化合物の或る実施形態においては、X が CH_2 であり、；また、X を含む前記環が飽和しており、；また、 $\text{CR}^i\text{R}^{i'}$ が存在せず、；また、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 R^5 が、 $(\text{R}^{13})_2\text{CH}(\text{CH}_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} 40 はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、q は 0 から 3 の数、；である。

【0053】

構造式 I の化合物のいくつかの実施形態においては、X が CH_2 であり、；また、X を含む前記環が飽和しており、；また、 $\text{CR}^i\text{R}^{i'}$ が存在せず、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 R^5 が、下記の構造式の基であって、

【0054】

【化 1 3 3】



【 0 0 5 5】

；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができる、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 r は 2 から 6 の数、；である。

10

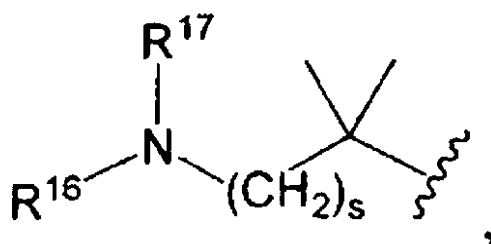
【 0 0 5 6】

構造式 I の化合物は、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 CR^iR^i が存在せず、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 R^5 が、下記の構造式の基であって、

20

【 0 0 5 7】

【化 1 3 4】



30

【 0 0 5 8】

；ここで、 R^{16} および R^{17} は、それぞれ独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{16} と R^{17} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 s は 1 から 6 の数、；であるような化合物を含む。

40

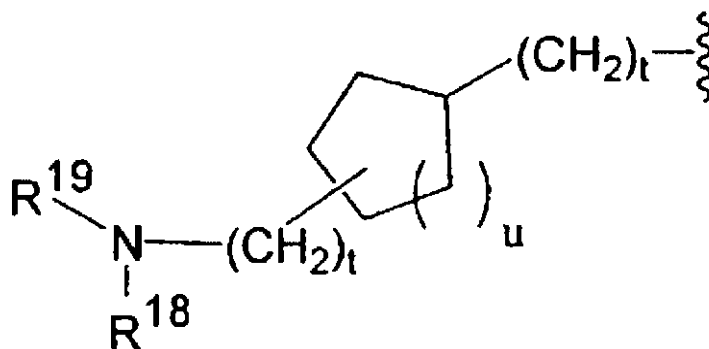
【 0 0 5 9】

X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 CR^iR^i が存在せず、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 R^5 が、下記の構造式の基であって、

【 0 0 6 0】

50

【化 1 3 5】



10

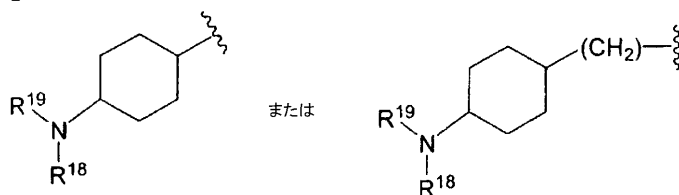
【0061】

ここで、 R^{18} および R^{19} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾチアゾール、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ベンゾチアゾール、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、あるいは、 R^{18} と R^{19} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、また、それぞれの t は独立に 0 から 6 の数であり、また、 u は 0 から 3 の数、である構造式 1 の化合物。このような実施形態のいくつかにおいては、 R^5 は、下記の構造式

20

【0062】

【化 1 3 6】



30

【0063】

を有する。

【0064】

構造式 1 の化合物のいくつかの実施形態においては、 X が CH_2 であり、また、 X を含む前記環が飽和しており、また、 CR^iR^i が存在せず、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、また、 R^5 が、構造式 (フェニル- CH_2 - $C(CH_3)_2$ -) の基であって、ここで、前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、である。

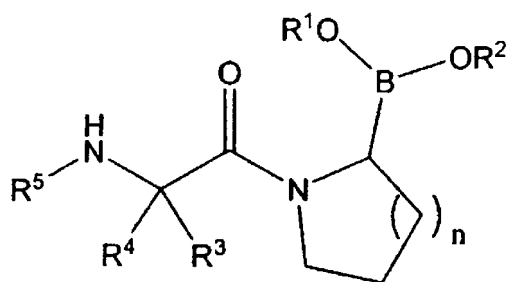
40

【0065】

構造式 1 の化合物は、下記の構造式 IA を有する化合物を含む。

【0066】

【化 1 3 7】



IA

10

【0067】

ここで、このような実施形態のうちいくつかにおいては、 R^5 が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ビスシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシビスシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ビスシクロアルキルアルキル基、アルキルビスシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、；ここで、これらのすべてが、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキルアミノ-カルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基、で単置換もしくは独立に複数置換されるようなもの、；である。他のこのような実施形態においては、 R^5 が、アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ヒドロキシアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、；ここで、これらのすべては、オプションとして、上述した基（例えば、(e e) で述べた基）で単置換もしくは独立に複数置換することができる。なおも他のこのような実施形態においては、 R^5 が、オプションとして上述した基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなアルキル基、シクロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキル基である。構造式 IA の化合物の実施形態のいくつかにおいては、 R^3 および R^4 の双方が水素原子である。他の実施形態においては、 n は 1 である。構造式 IA の化合物の実施形態のいくつかにおいては、 n が 1 であって、また、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 が水素原子であり、また、 R^5 がメチル基では無い。

20

30

40

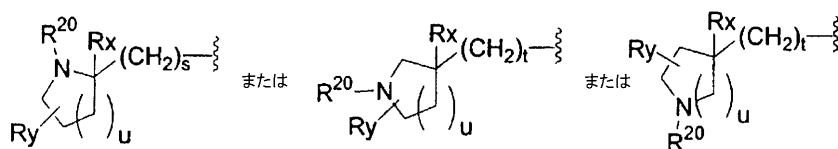
【0068】

構造式 I の化合物は、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 CR^iR^i が存在せず、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 R^5 が、下記の構造式の基であって、

50

【 0 0 6 9 】

【 化 1 3 8 】



【 0 0 7 0 】

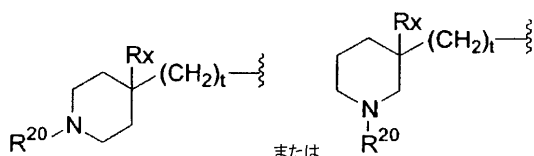
ここで、 R^{20} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、 (C_{3-8}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、 (C_{1-6}) アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基 (alkyloxycarbonyl)、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニル置換チアゾール環基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、また、 R_x は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、また、 R_y は、存在しないか、または、ハロゲン基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 O -アルキルカルボキシラート、 O -アラルキルカルボキシラート、 N -アルキルカルボキサミド、 N -アラルキルカルボキサミド、もしくはフェニル基であり、また、 s は 1 から 6 の数であり、 t は 0 から 6 の数であり、 u は 0 から 3 の数、であるような化合物を含む。このような実施形態のいくつかにおいては、 R^5 が、下記の構造式

10

20

【 0 0 7 1 】

【 化 1 3 9 】



30

【 0 0 7 2 】

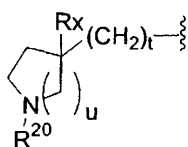
を有する。

【 0 0 7 3 】

他のこのような実施形態においては、 R^5 が、下記の構造式

【 0 0 7 4 】

【 化 1 4 0 】



40

【 0 0 7 5 】

を有し、例えば、以下の構造を含む。

【 0 0 7 6 】

【化141】



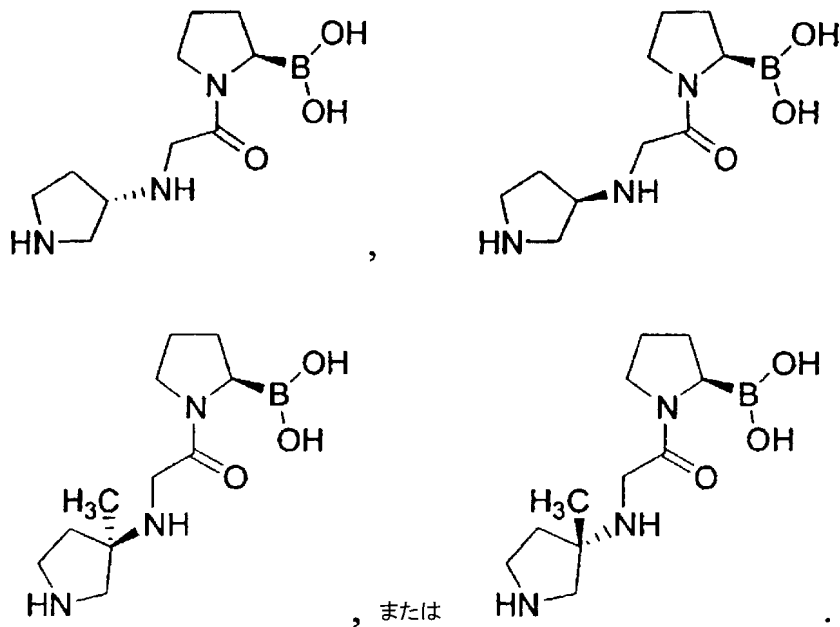
【0077】

なおも他のこのような実施形態においては、化合物は以下の構造式を有する。

10

【0078】

【化142】



20

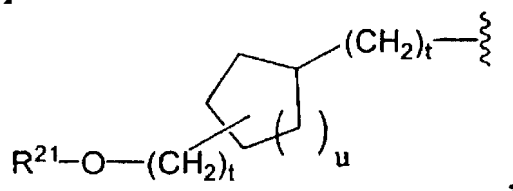
30

【0079】

X が CH_2 であり、 ; また、 X を含む前記環が飽和しており、 ; また、 CR^iR^i が存在せず、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、 ; また、 R^5 が、下記の構造式の基であって、

【0080】

【化143】



40

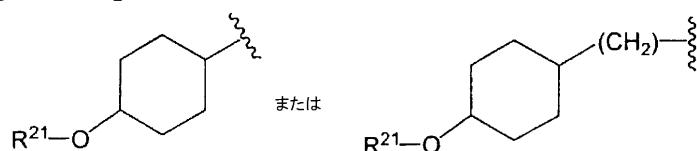
【0081】

; ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、 ; ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、 ; また、それぞれの t は、独立に、0 から 6 の数であり、 ; また、 u は 0 から 3 の数である、 ; ような構造式 I の化合物。このような実施形態のいくつかにおいては、 R^5 が、下記の構造式

50

【 0 0 8 2 】

【 化 1 4 4 】



【 0 0 8 3 】

を有する。

10

【 0 0 8 4 】

構造式 1 の化合物は、 R^1 および R^2 が水素原子であり、；また、 n が 1 であり、；また、 X と隣接する環員炭素原子と Z とが縮合シクロプロピル基を形成し、；また、 CR^1R^2 が存在せず、；また、さらに、

R^3 、 R^4 および R^5 が、独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ビスシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシビスシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ビスシクロアルキルアルキル基、アルキルビスシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリー 20
ル基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、；ここで、これらのすべてが、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキニルアミノ-カルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカル 30
ボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基、で単置換もしくは独立に複数置換されるようなもの、；であるか、あるいは、

20

30

R^4 と R^5 とが共に、 $-(CR^{22}R^{23})_m-$ を形成し、；ここで、 m は 2 から 6 の数であり、；また、 R^{22} および R^{23} が、独立に、水素原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ハロ基、アミノ基、置換アミノ基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、シク 40
ロヘテロアルキルアルキル基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニル-アミノ基、アリールオキシカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、もしくはアルキルアミノカルボニルアミノ基であるようなもの、；であるか、あるいは、

40

R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、 N 、 O 、 S 、 SO もしくは SO_2 から選択されるような合計二個～四個のヘテロ原子を含んだ五員～七員環を形成する、；であるか、あるいは、

R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、四員～八員のシクロヘテロアルキル環を形成し、；ここで、前記シクロヘテロアルキル環が、オプションとして、アリール基、ヘテロアリール基、もしくは、前記シクロヘテロアルキル環に縮合するような三員～ 50

50

七員のシクロアルキル環を有しているようなものである、；
 ような化合物を含む。

【0085】

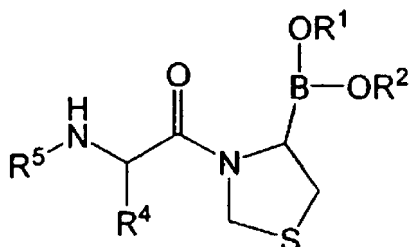
構造式 1 の化合物のいくつかの実施形態においては、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 n が1であり、；また、 X が CH_2 であり、；また、 CR^iR^i が存在せず、；また、 R^5 が、アリール基もしくはアラルキル基、；である。

【0086】

いくつかの実施形態においては、構造式 1 の化合物は下記の構造式を有する。

【0087】

【化145】



10

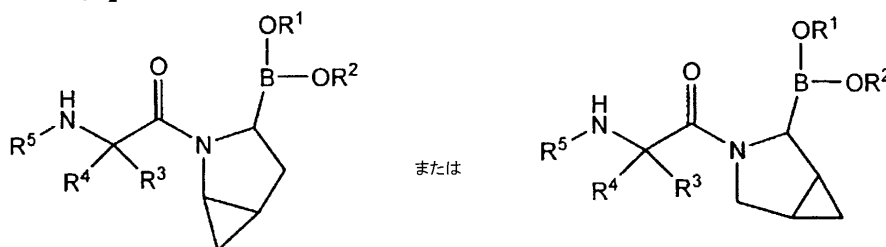
【0088】

他の実施形態においては、構造式 1 の化合物は下記の構造式を有する。

20

【0089】

【化146】



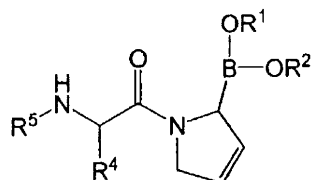
30

【0090】

なおも他の実施形態においては、構造式 1 の化合物は下記の構造式を有する。

【0091】

【化147】



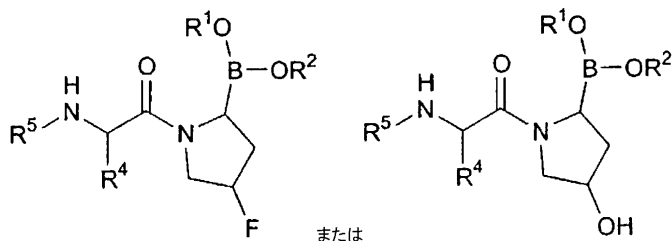
40

【0092】

なおも他の実施形態においては、構造式 1 の化合物は下記の構造式を有する。

【0093】

【化 1 4 8】



【0094】

10

構造式 I の化合物は、

CRⁱRⁱ が存在する場合には、Rⁱ および R³ が水素原子であり、；また、Rⁱ と R⁴ とが共に、四員～八員の環、多環、または、N、O、S、SO もしくは SO₂ から選択されるような一個～三個のヘテロ原子を含んだ複素環系を形成し、；ここで、前記環系は、前述の (a a) もしくは (b b) で提示した基のいずれかでオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されるような単環、縮合二環、ならびに縮合三環を含むようなものであって、；また、R⁵ が (a a) もしくは (b b) で提示した基のいずれか、；であるか、あるいは、

CRⁱRⁱ が存在しない場合には、R³ が水素原子であり、；また、R⁴ と R⁵ とが、それらが結合している原子と共に、四員～八員の環、多環、または、N、O、S、SO もしくは SO₂ から選択されるような一個～三個のヘテロ原子を含んだ複素環系を形成し、；ここで、前記環系は、前述の (d d) もしくは (e e) で提示した基のいずれかでオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されるような単環、縮合二環、ならびに縮合三環を含むようなものであって、；また、n が 1 であるときには、X が CH₂ であり、また、X を含む前記環が飽和しており、また、Z および R³ は水素原子であり、また、R⁴ と R⁵ とは共に -(CH₂)₂- もしくは -(CH₂)₃- では無いようなものである、；
 ような化合物を含む。

20

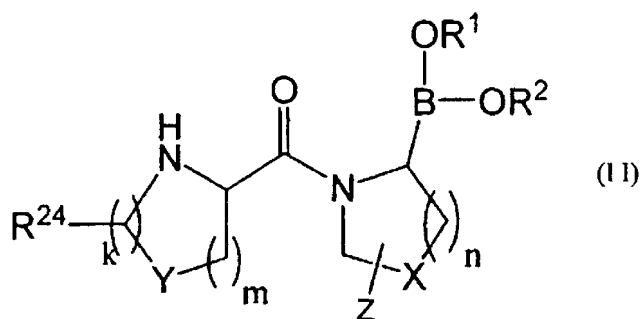
【0095】

このような実施形態のうちいくつかにおいては、構造式 I の化合物は下記の構造式 II を有し、

30

【0096】

【化 1 4 9】



(II)

40

【0097】

；ここで、

Y は、O、S、CHR²⁵、もしくは NR²⁶ であり、

Y が CHR²⁵ である場合には、k は 0 から 3 の数であり、また、m は 0 から 3 の数であり、

Y が O もしくは NR²⁶ である場合には、k は 2 から 3 の数であり、また、m は 1 から 3 の数であり、また、

それぞれの R²⁴ は、独立に、

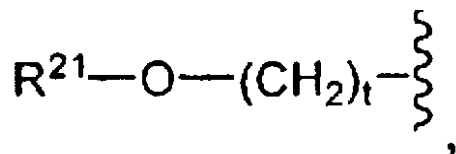
50

記フェニル基、前記フェニルアミノ-カルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 r は 2 から 6 の数、；であるか、あるいは、

g) 下記の構造式の化合物であって、

【0100】

【化151】



10

【0101】

；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、それぞれの t は、1 から 6 の数であり、また、

R^{25} が、

a) 水素原子、；あるいは、

b) (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるもの、；であるか、あるいは、

c) アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは複数置換できるもの、；であるか、あるいは、

d) $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、 (C_{1-8}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリミジニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記シクロアルキル環は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、；また、ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリミジニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、前記フェニルスルホニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は 0 から 3 の数であって、；また、さらに、

R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (al

20

30

40

50

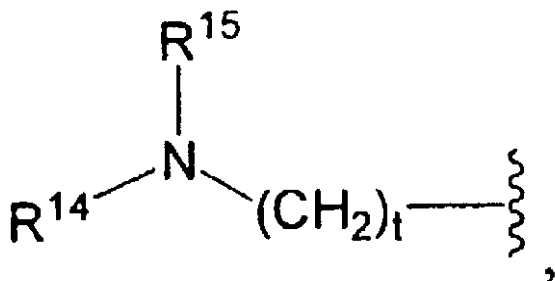
kylsufonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、か、あるいは、

e) $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、また、 q は 0 から 3 の数、であるか、あるいは、

f) 下記の構造式の化合物であって、

【0102】

【化152】



10

【0103】

ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、また、 t は 0 から 6 の数、であるか、あるいは、

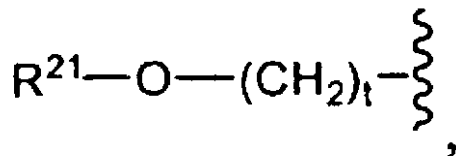
20

30

g) 下記の構造式の化合物であって、

【0104】

【化153】



【0105】

ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、また、 t は 0 から 6 の数であり、また、

40

R^{26} が、

a) 水素原子、あるいは、

b) (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換するこ

50

とができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるもの、；であるか、あるいは、

c) アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは複数置換できるもの、；であるか、あるいは、

d) $R^{27}(CH_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{27} は、2-オキソピロリジニル基、(C_{1-6})アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、(C_{1-8})シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、(C_{1-6})アルキルカルボニル基、(C_{3-12})シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリミジニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記シクロアルキル環は、オプションとして、ヒドロキシ(C_{1-6})アルキル基で置換することができ、；また、ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記(C_{1-6})アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリミジニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、前記フェニルスルホニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、(C_{1-4})アルキル基、(C_{1-4})アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、(C_{1-8})アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は 0 から 3 の数であって、；また、さらに、

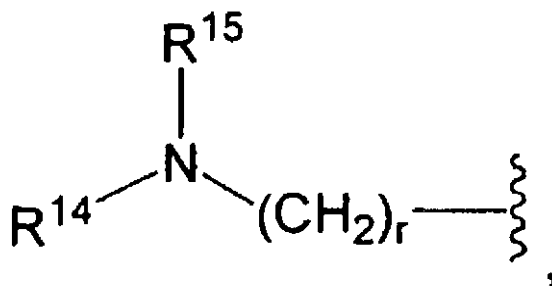
R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、(C_{1-6})アルキル基、(C_{1-6})アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ(C_{1-6})アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsulfonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；か、あるいは、

e) $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は 0 から 3 の数、；であるか、あるいは、

f) 下記の構造式の化合物であって、

【0106】

【化154】



【0107】

；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、(C_{1-8})アルキル基、(C_{1-6})アルキルカルボニル基、(C_{3-12})シクロアルキル環基、(C_{3-12})シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ(C_{1-6})アルキル基で置換することが

10

20

30

40

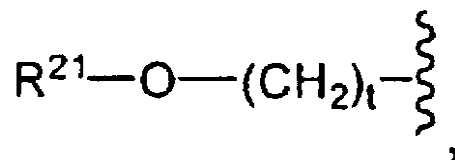
50

でき、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノ-カルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 r は 0 であるか、もしくは 2 から 6 の数、；であるか、あるいは、

g) 下記の構造式の化合物であって、

【0108】

【化155】



10

【0109】

；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 t は 0、もしくは、2 から 6 の数、；

20

である。

【0110】

構造式 II の化合物のいくつかの実施形態においては、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子である。構造式 II の化合物の他の実施形態においては、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であり、；また、 R^{24} は水素原子であり、；また、 k 、 n 、および m のそれぞれが 1 であって、且つ Y が CHR^{25} である場合には、 Z が H では無い。構造式 II の化合物のなおも他の実施形態においては、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であり、；また、 R^{24} が、 (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるものとなる。構造式 II の化合物のいくつかの実施形態においては、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であり、；また、 R^{24} が、 R^{12} でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換できるようなフェニル基である。

30

【0111】

構造式 II の化合物は、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であり、；また、 R^{24} が、 $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、 (C_{1-8}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリミジニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記シクロアルキル環は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、；また、ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、前記ベンジル基、前記ベンゾイ

40

50

ル基、前記ピリミジニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、前記フェニルスルホニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は 0 から 3 の数であり、；また、 R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsulfonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものである、；
 ような化合物を含む。

【0112】

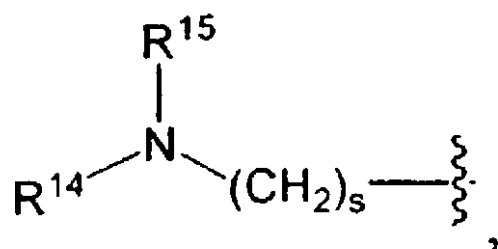
構造式 II の化合物の或る実施形態においては、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であり、；また、 R^{24} が、 $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は 0 から 3 の数、；である。

【0113】

構造式 II の化合物の他の実施形態においては、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であり、；また、 R^{24} が、下記の構造式の基であって、

【0114】

【化156】



30

【0115】

；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 s は 1 から 6 の数、；である。

40

【0116】

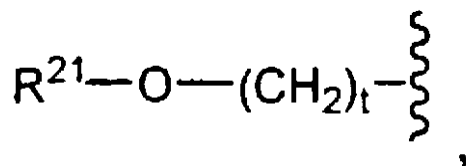
構造式 II の化合物のいくつかの実施形態においては、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であり、

50

;また、 R^{24} が、下記の構造式の基であって、

【0117】

【化157】



【0118】

10

;ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、;ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、;また、 t は1から6の数、;である。

【0119】

構造式IIの化合物は、 X が CH_2 であり、また、 X を含む前記環が飽和しており、また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であるような化合物を含む。構造式IIの化合物のいくつかの実施形態においては、 X が CH_2 であり、;また、 X を含む前記環が飽和しており、;また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、;また、 R^{25} が、 (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、;ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、;また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるもの、;である。構造式IIの化合物の他の実施形態においては、 X が CH_2 であり、;また、 X を含む前記環が飽和しており、;また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、;また、 R^{25} が、 R^{12} でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換できるようなフェニル基、;である。

20

【0120】

30

構造式IIの化合物は、 X が CH_2 であり、;また、 X を含む前記環が飽和しており、;また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、;また、 R^{25} が、 $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、;ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、 (C_{1-8}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリミジニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、もしくはアダマンチル基であり、;ここで、前記シクロアルキル環は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、;また、ここで、前記2-オキソピロリ、ジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリミジニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、前記フェニルスルホニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、;また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、;また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、;また、 p は0から3の数であり、;また、 R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメ

40

50

トキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsulfonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものである、；ような化合物を含む。

【0121】

構造式 II の化合物の他の実施形態においては、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{25} が、 $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は 0 から 3 の数、；である。

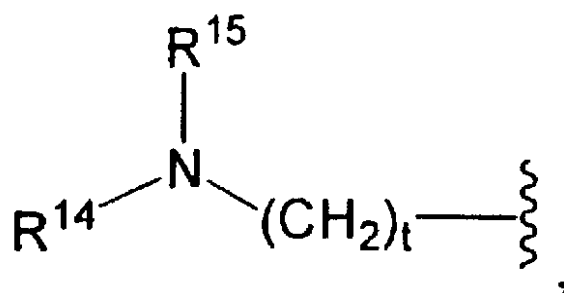
10

【0122】

構造式 II の化合物は、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{25} が、下記の構造式の基であって、

【0123】

【化158】



20

【0124】

；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 t は 0 から 6 の数である、；

ような化合物を含む。

30

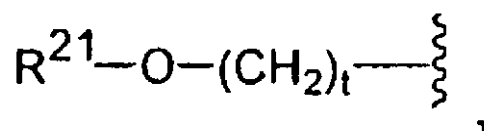
【0125】

構造式 II の化合物のいくつかの実施形態においては、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{25} が、下記の構造式の基であって、

40

【0126】

【化159】



【0127】

50

；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 t は 0 から 6 の数、；である。構造式 II の化合物の他の実施形態においては、 X が CH_2 であり、また、 X を含む前記環が飽和しており、また、 R^1 、 R^2 、 R^{24} および R^{26} が水素原子である。構造式 II の化合物のなおも他の実施形態においては、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{26} が、 (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができる、；ようなものである。構造式 II の化合物は、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{26} が、 R^{12} でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換できるようなフェニル基である、；ような化合物を含む。

10

【0128】

X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{26} が、 $R^{27}(CH_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{27} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、 (C_{1-8}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリミジニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記シクロアルキル環は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができる、；また、ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリミジニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、前記フェニルスルホニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は 0 から 3 の数であり、；また、 R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsufonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は 0 から 3 の数である、；ような構造式 II の化合物。

20

30

40

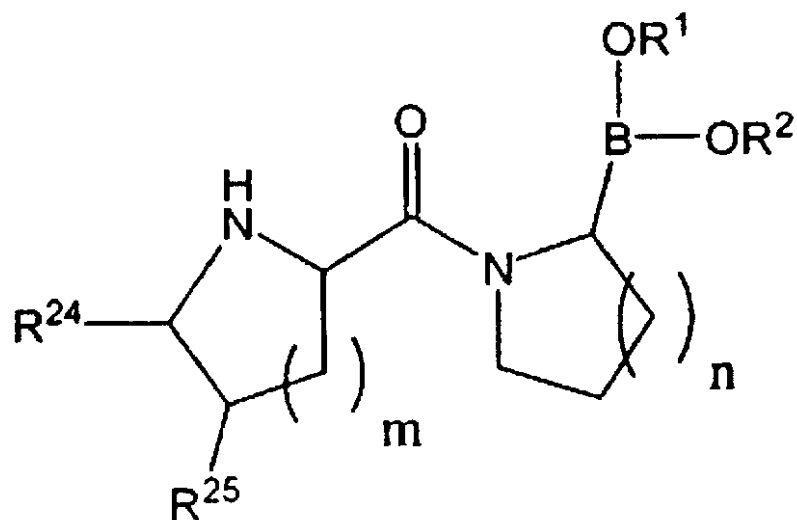
【0129】

構造式 II の化合物は、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{26} が、 $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は 0 から 3 の数である、；ような化合物を含む。

【0130】

50

【化 1 6 2】



10

【0 1 3 8】

このような実施形態のうちいくつかにおいては、 R^{25} は、 R^{12} でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換することができるようなフェニル基である。

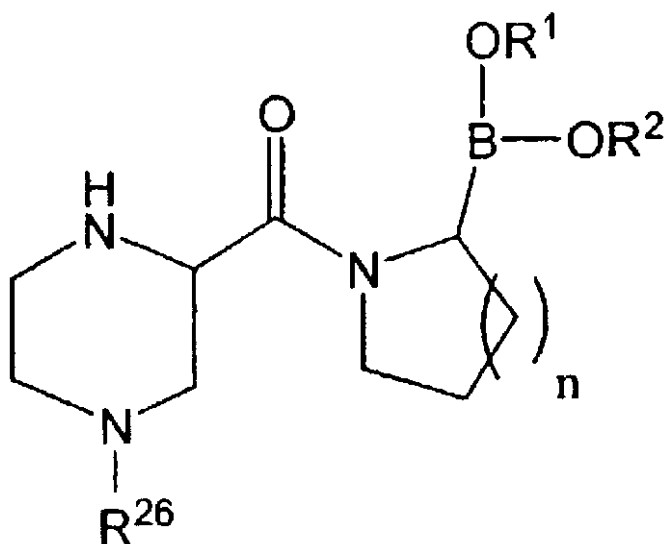
【0 1 3 9】

構造式 II の化合物の他の実施形態においては、化合物は下記の構造式を有する。

20

【0 1 4 0】

【化 1 6 3】



30

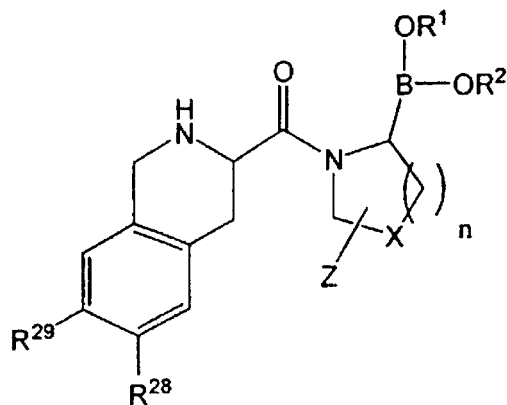
40

【0 1 4 1】

構造式 II の化合物は、下記の構造式を有する化合物であって、

【0 1 4 2】

【化 1 6 4】



10

【0 1 4 3】

;ここで、 R^{28} および R^{29} は、それぞれ独立に、水素原子、ヒドロキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、もしくはハロゲン基であるような化合物、も含む。

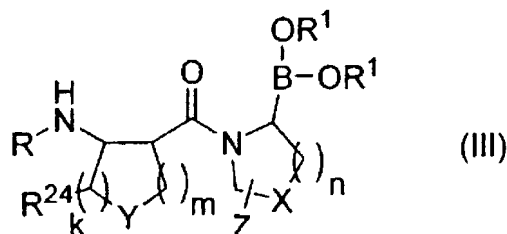
【0 1 4 4】

CR^iR^i が存在している構造式 I の化合物の実施形態のうちいくつかにおいては、化合物は下記の構造式 III を有し、

【0 1 4 5】

20

【化 1 6 5】



(III)

30

【0 1 4 6】

;ここで、

Y は、O、S、 CHR^{25} 、もしくは NR^{26} であり、

Y が CHR^{25} である場合には、k が 0 から 3 の数であって、且つ m が 0 から 3 の数であり、

Y が NR^{26} である場合には、k が 1 から 3 の数であって、且つ m が 0 から 3 の数であり、

Y が O である場合には、k が 1 から 3 の数であって、且つ m が 0 から 3 の数であり、また、;

40

R は、

a) 水素原子、;であるか、あるいは、

b) (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、;ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^6 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、;また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるものであり、;また、さらに、

R^6 が、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ

50

基、アセトアミド基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、カルバモイル基、アリール基、ヘテロアリール基、アミノ基、であって、；ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、R⁷で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであって、；また、前記アミノ基は、オプションとして、R⁸、-SOR⁸、-SO₂R⁸、-COR⁸、-CO₂R⁸、-CONHR⁸、-CON(R⁸)₂、-OR⁸、または-S-R⁸で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、さらに、

R⁷が、ハロゲン基、(C₁₋₁₀)アルキル基、(C₁₋₁₀)アルコキシ基、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ基、(C₁₋₁₀)ジアルキルアミノ基、ベンジル基、ベンジロキシ基、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル基、ヒドロキシメチル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、N-ヒドロキシイミノ基、シアノ基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、もしくはカルバモイル基であり、；また、さらに、

R⁸が、(C₁₋₁₀)アルキル基、(C₂₋₁₀)アルケニル基、(C₂₋₁₀)アルキニル基、(C₃₋₁₀)シクロアルキル基、(C₅₋₁₀)シクロアルケニル基、ベンジル基、フェネチル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、前記シクロアルケニル基はオプションとして、R⁷でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されたアリール基またはヘテロアリール基で単置換あるいは独立に複数置換することができ、；また、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、R⁷で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；か、あるいは、

c) オプションとして(C₃₋₁₀)シクロアルキル基に縮合するようなアリール基、もしくは、オプションとして(C₃₋₁₀)シクロアルキル基に縮合するようなヘテロアリール基であって、；ここで、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、R⁷で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、；か、あるいは、

d) インダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、jが0~3の数であるような(CH₂)_jアダマンチル基、または、(4-ベンチルピシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)アミンを含むような[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基であって、；ここで、前記インダニル基、前記1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、前記(CH₂)_jアダマンチル基、ならびに[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、ヒドロキシ基、(C₁₋₈)アルキル基、(C₁₋₈)アルコキシ基、(C₁₋₈)アルカノイルオキシ基、もしくはR⁹R¹⁰N-CO-O-で単置換もしくは独立に複数置換することができ、；ここで、R⁹およびR¹⁰は、独立に、(C₁₋₈)アルキル基、もしくはフェニル基であって、；なお前記アルキル基および前記フェニル基はオプションとして(C₁₋₈)アルキル基、(C₁₋₈)アルコキシ基、ハロゲン基、もしくはトリフルオロメチル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであるか、；あるいは、R⁹とR¹⁰とが共に(C₃₋₆)アルキレン基を形成するようなもの、；か、あるいは、

e) R¹¹(CH₂)_p-であって、；ここで、R¹¹は、2-オキソピロリジニル基、(C₁₋₆)アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、(C₁₋₈)シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記(C₁₋₆)アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、R¹²で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、(C₁₋₄)アルキル基、(C₁₋₄)アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、(C₁₋₈)アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、pは0から3の数であり、；また、さらに、

R¹²が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、(C₁₋₆)アルキ

ル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsufonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；か、あるいは、

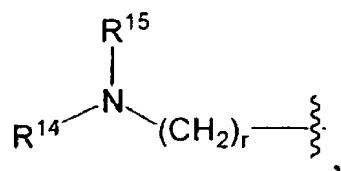
f) $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は0から3の数、；であるか、あるいは、

g) 下記の構造式の化合物であって、

10

【0147】

【化166】



【0148】

；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができる、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 r は2から6の数、；であるか、あるいは、

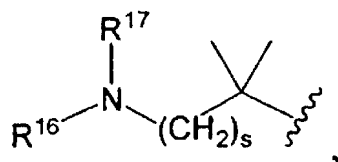
20

30

h) 下記の構造式の化合物であって、

【0149】

【化167】



【0150】

；ここで、 R^{16} および R^{17} は、それぞれ独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{16} と R^{17} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 s は1から6の数、；であるか、あるいは、

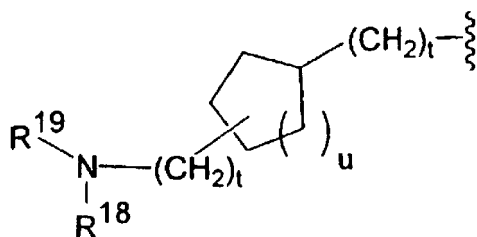
40

i) 下記の構造式の化合物であって、

50

【 0 1 5 1 】

【 化 1 6 8 】



10

【 0 1 5 2 】

；ここで、 R^{18} および R^{19} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾチアゾール、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ベンゾチアゾール、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{18} と R^{19} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、それぞれの t は独立に 0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数、；であるか、あるいは、

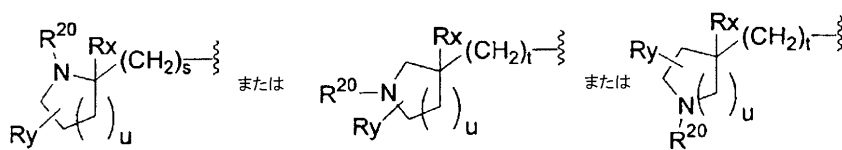
20

j) 構造式 (フェニル- $CH_2-C(CH_3)_2-$) の基であって、；ここで、前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

k) 下記の構造式の化合物であって、

【 0 1 5 3 】

【 化 1 6 9 】



30

【 0 1 5 4 】

；ここで、 R^{20} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、 (C_{3-8}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、 (C_{1-6}) アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基 (alkyloxycarbonyl)、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニル置換チアゾール環基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 R_x は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 R_y は、存在しないか、または、ハロゲン基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、0-アルキルカルボキシラート、0-アラルキルカルボキシラート、N-アルキルカルボキサミド、N-アラルキルカルボキサミド、もしくはフェニル基であり、；また、 s は 1 から 6 の数であり、； t は 0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数、；であるか、あるいは、

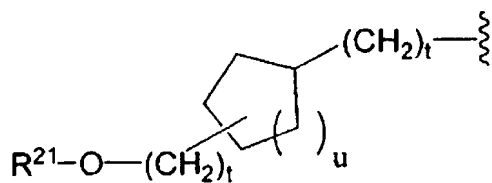
40

l) 下記の構造式の化合物であって、

50

【 0 1 5 5 】

【 化 1 7 0 】



【 0 1 5 6 】

；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、それぞれの t は、独立に、0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数であり、また、； R^{24} のそれぞれは、独立に、

a) 水素原子、；であるか、あるいは、

b) (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるもの、；であるか、あるいは、

c) アリール基もしくはヘテロアリール基であって、；ここで、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、；か、あるいは、

d) $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、 (C_{1-8}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリミジニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記シクロアルキル環は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、；また、ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリミジニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、前記フェニルスルホニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は 0 から 3 の数であり、；また、さらに、

R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsulfonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

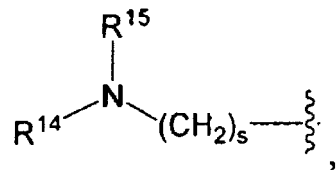
e) $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができ

るようなものであり、；また、q は 0 から 3 の数、；であるか、あるいは、

f) 下記の構造式の化合物であって、

【 0 1 5 7 】

【 化 1 7 1 】



【 0 1 5 8 】

；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、s は 0 から 6 の数、；であるか、あ

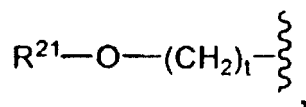
10

20

g) 下記の構造式の化合物であって、

【 0 1 5 9 】

【 化 1 7 2 】



【 0 1 6 0 】

；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、t は 0 から 6 の数であり、；また、；

30

R^{25} が、

a) 水素原子、；であるか、あるいは、

b) (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるもの、；であるか、あるいは、

40

c) アリール基もしくはヘテロアリール基であって、；ここで、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、；か、あるいは、

d) $\text{R}^{11}(\text{CH}_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、 (C_{1-8}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリミジニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、

50

もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記シクロアルキル環は、オプションとして、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル基で置換することができ、；また、ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記(C₁₋₆)アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリミジニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、前記フェニルスルホニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、R¹²で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、(C₁₋₄)アルキル基、(C₁₋₄)アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、(C₁₋₈)アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、p

10

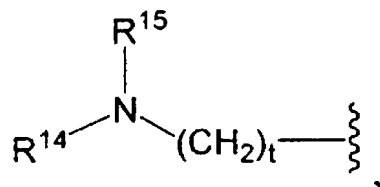
R¹²が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、(C₁₋₆)アルキル基、(C₁₋₆)アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsulfonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、R⁷で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、e) (R¹³)₂CH(CH₂)_q- であって、；ここで、R¹³はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、R¹²で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、qは0から3の数、；であるか、あるいは、

20

f) 下記の構造式の化合物であって、

【0161】

【化173】



30

【0162】

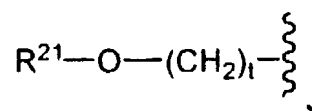
；ここで、R¹⁴およびR¹⁵は、独立に、水素原子、(C₁₋₈)アルキル基、(C₁₋₆)アルキルカルボニル基、(C₃₋₁₂)シクロアルキル環基、(C₃₋₁₂)シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル基で置換することができ、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、R¹²で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、R¹⁴とR¹⁵とが共に、(C₃₋₁₂)シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、tは0から6の数、；であるか、あるいは、

40

g) 下記の構造式の化合物であって、

【0163】

【化174】



【0164】

50

;ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、;ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、;また、 t は 0 から 6 の数であり、;また、;

R^{26} が、

a) 水素原子、;であるか、あるいは、

b) (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、;ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、;また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるもの、;であるか、あるいは、

10

c) アリール基もしくはヘテロアリール基であって、;ここで、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、;か、あるいは、

d) $R^{27}(CH_2)_p-$ であって、;ここで、 R^{27} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、 (C_{1-8}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリミジニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、もしくはアダマンチル基であり、;ここで、前記シクロアルキル環は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、;また、ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリミジニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、前記フェニルスルホニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、;また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、;また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、;また、 p は 0 から 3 の数であり、;また、さらに、

20

30

R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsufonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、;ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、;であるか、あるいは、

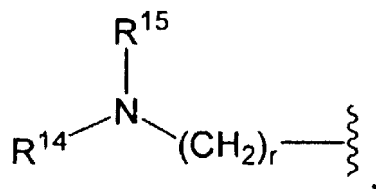
e) $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、;ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、;また、 q は 0 から 3 の数、;であるか、あるいは、

40

f) 下記の構造式の化合物であって、

【0165】

【化 175】



【0166】

ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができる、また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、また、 r は 0 であるか、もしくは 2 から 6 の数、であるか、あるいは、

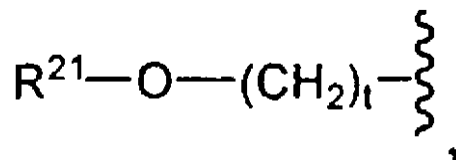
10

g) 下記の構造式の化合物であって、

20

【0167】

【化 176】



【0168】

ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、また、 t は 0 であるか、もしくは 2 から 6 の数である、
 ような化合物である。

30

【0169】

構造式 III の化合物は、 X が CH_2 であり、また、 X を含む前記環が飽和しており、また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であるような化合物と、 X が CH_2 であり、また、 X を含む前記環が飽和しており、また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であって、また R^{24} が水素原子であるような化合物と、 X が CH_2 であり、また、 X を含む前記環が飽和しており、また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であり、また、 R^{24} が、 (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるものであるような化合物と、を含む。

40

【0170】

構造式 III の化合物のいくつかの実施形態においては、 X が CH_2 であり、また、 X を含む前記環が飽和しており、また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であり、

50

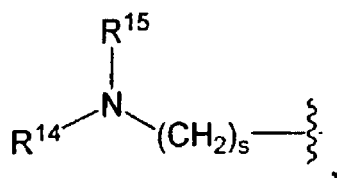
；また、 R^{24} が、 R^{12} でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換できるようなフェニル基、；である。他の実施形態においては、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であり、；また、 R^{24} が、 $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、 (C_{1-8}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリミジニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記シクロアルキル環は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、；また、ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリミジニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、前記フェニルスルホニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は0から3の数であり、；また、 R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基(alkylsufonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；である。なおも他の実施形態においては、 X が CH_2 であり、また、 X を含む前記環が飽和しており、また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であり、；また、 R^{24} が、 $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は0から3の数、；である。

【0171】

構造式 III の化合物は、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であり、；また、 R^{24} が、下記の構造式の基であって、

【0172】

【化177】



40

【0173】

；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前

50

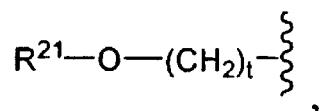
記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 s は 0 から 6 の数である、；ような化合物を含む。

【0174】

構造式 III の化合物は、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{25} が水素原子であり、；また、 R^{24} が、下記の構造式の基であって、

【0175】

【化178】



10

【0176】

；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 t は 0 から 6 の数である、；ような化合物も含む。

【0177】

構造式 III の化合物のいくつかの実施形態においては、 X が CH_2 であり、また、 X を含む前記環が飽和しており、また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子である。他の実施形態においては、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{25} が、 (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるもの、；である。なおも他の実施形態においては、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{25} が、 R^{12} でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換できるようなフェニル基、；である。

20

30

【0178】

構造式 III の化合物のいくつかの実施形態においては、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{25} が、 $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、 (C_{1-8}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリミジニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記シクロアルキル環は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、；また、ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリミジニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、前記フェニルスルホニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8})

40

50

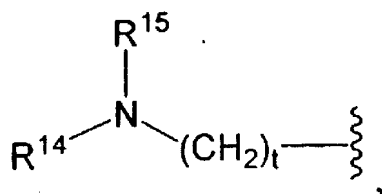
アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は 0 から 3 の数であり、；また、 R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsulfonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；である。

【0179】

構造式 III の化合物の他の実施形態においては、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{25} が、 $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は 0 から 3 の数、；である。なおも他の実施形態においては、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{25} が、下記の構造式の基であって、

【0180】

【化179】



10

20

【0181】

；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 t は 0 から 6 の数、；である。

30

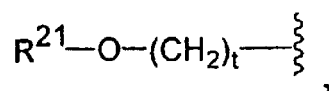
【0182】

構造式 III の化合物の或る実施形態においては、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、および R^{24} が水素原子であり、；また、 R^{25} が、下記の構造式の基であって、

40

【0183】

【化180】



【0184】

；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 t は 0 か

50

ら 6 の数、 ; である。

【 0 1 8 5 】

構造式 III の化合物のいくつかの実施形態においては、 X が CH₂ であり、また、 X を含む前記環が飽和しており、また、 R¹、 R²、 R²⁴ および R²⁶ が水素原子である。他の実施形態においては、 X が CH₂ であり、 ; また、 X を含む前記環が飽和しており、 ; また、 R¹、 R²、 および R²⁴ が水素原子であり、 ; また、 R²⁶ が、 (C₁₋₁₂)アルキル基、 (C₂₋₁₂)アルケニル基、 (C₂₋₁₂)アルキニル基、 (C₃₋₁₂)シクロアルキル基、もしくは (C₃₋₁₂)シクロアルケニル基であって、 ; ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R¹² で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、 ; また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができる、 ; ようなものである。さらに他の実施形態においては、 X が CH₂ であり、 ; また、 X を含む前記環が飽和しており、 ; また、 R¹、 R²、 および R²⁴ が水素原子であり、 ; また、 R²⁶ が、 R¹² でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換できるようなフェニル基、 ; である。

10

【 0 1 8 6 】

構造式 III の化合物は、 X が CH₂ であり、 ; また、 X を含む前記環が飽和しており、 ; また、 R¹、 R²、 および R²⁴ が水素原子であり、 ; また、 R²⁶ が、 R²⁷(CH₂)_p- であって、 ; ここで、 R²⁷ は、 2-オキソピロリジニル基、 (C₁₋₆)アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C₁₋₈)シクロアルキル基、 [3.3.3]ビシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、 (C₁₋₈)アルキルカルボニル基、 (C₃₋₁₂)シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリミジニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、もしくはアダマンチル基であり、 ; ここで、前記シクロアルキル環は、オプションとして、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル基で置換することができ、 ; また、ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記(C₁₋₆)アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリミジニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、前記フェニルスルホニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R¹² で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、 ; また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C₁₋₄)アルキル基、 (C₁₋₄)アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、 ; また、前記 [3.3.3]ビシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C₁₋₈)アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、 ; また、 p は 0 から 3 の数であり、 ; また、 R¹² が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C₁₋₆)アルキル基、 (C₁₋₆)アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsufonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、 ; ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R⁷ で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、 ; また、 p は 0 から 3 の数、 ; であるような化合物を含む。構造式 III の化合物のいくつかの実施形態においては、 X が CH₂ であり、 ; また、 X を含む前記環が飽和しており、 ; また、 R¹、 R²、 および R²⁴ が水素原子であり、 ; また、 R²⁶ が、 (R¹³)₂CH(CH₂)_q- であって、 ; ここで、 R¹³ はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R¹² で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、 ; また、 q は 0 から 3 の数、 ; である。

20

30

40

【 0 1 8 7 】

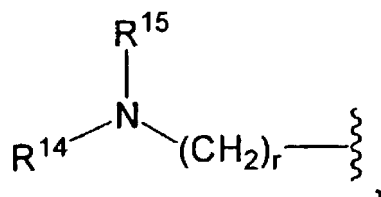
構造式 III の化合物は、 X が CH₂ であり、 ; また、 X を含む前記環が飽和しており、 ; また、 R¹、 R²、 および R²⁴ が水素原子であり、 ; また、 R²⁶ が、下記の構造式

50

の基であって、

【0188】

【化181】



【0189】

ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、また、 r は、0 であるか、もしくは 2 から 6 の数、であるような化合物を含む。

10

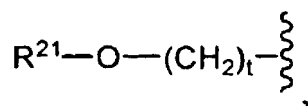
20

【0190】

構造式 III の化合物は、 X が CH_2 であり、また、 X を含む前記環が飽和しており、また、 R^1 、 R^2 、 R^{24} が水素原子であり、また、 R^{26} が、下記の構造式の基であって、

【0191】

【化182】



30

【0192】

ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、また、 t は 0 であるか、もしくは 2 から 6 の数、であるような化合物も含む。

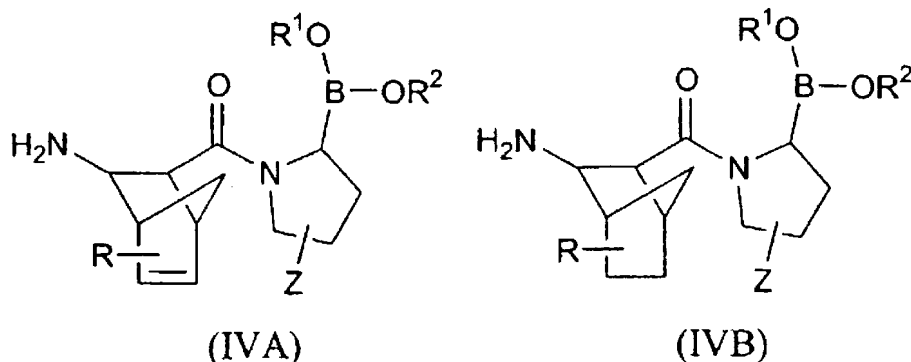
【0193】

構造式 I の化合物のいくつかの実施形態においては、 CR^iR^{i1} が存在する。 CR^iR^{i1} が存在している構造式 I の化合物の他の実施形態においては、化合物は下記の構造式 IV A もしくは構造式 IV B を有し、

40

【0194】

【化 1 8 3】



10

【0195】

;ここで、Rが、

a) 水素原子、;であるか、あるいは、

b) (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、;ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、;また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるもの、;であるか、あるいは、

20

c) アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、;ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは複数置換できるもの、;であるか、あるいは、

d) $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、;ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、もしくはアダマンチル基であり、;ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、;また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、;また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、;また、pは0から3の数であって、;また、さらに、

30

R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsulfonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、;ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、;か、あるいは、

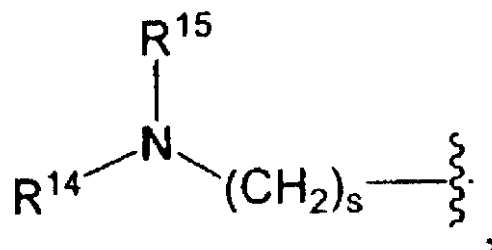
40

e) $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、;ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、;また、qは0から3の数、;であるか、あるいは、

f) 下記の構造式の化合物であって、

【0196】

【化184】



【0197】

10

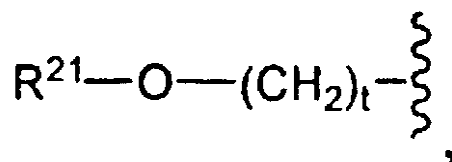
；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができる、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノ-カルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 s は 0 から 6 の数、；であるか、

20

g) 下記の構造式の化合物であって、

【0198】

【化185】



30

【0199】

；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、それぞれの t は、0 から 6 の数、；
であるような構造式を有する。

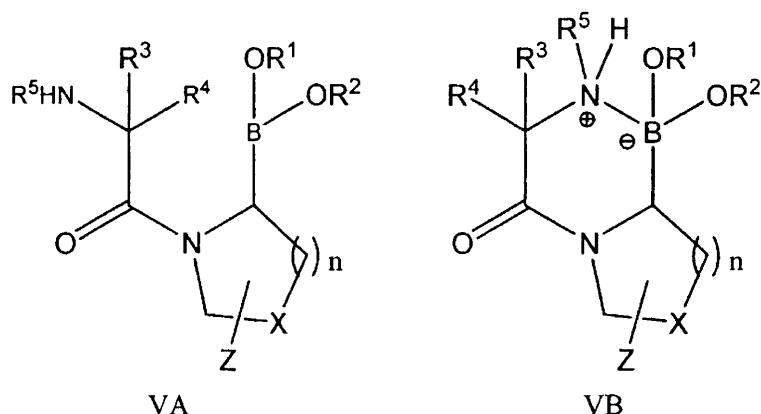
【0200】

直鎖異性体もしくは環式異性体のいずれかとして存在できるような、本発明に係る或るボロン酸化合物もさらに発見されている。このような化合物は、典型的には、水溶液中で平衡した混合物となっている。図1に示しているように、このような化合物の二種の異性体の濃度は、典型的にはpH依存となる。したがって、本発明に係るこのような化合物は、生体内において直鎖異性体と環式異性体の混合物として存在することになる、と予想される。さらに言えば、環状となった本発明に係る化合物は、新規且つ経口使用可能なプロドラッグとして機能することができる。よって、本発明のこの特徴においては、構造式 V A を有する化合物、構造式 V B を有する化合物、もしくはそれらの混合物が提供され、

40

【0201】

【化 1 8 6】



10

【0202】

ここでこれらの化合物は、すべてのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物、水和物、および薬学的に許容されるそれらの塩を含み、また、

n は、1 から 3 の数であり、

X は、 CH_2 基、 S 、 O 、 CF_2 基、もしくは $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 基であり、

Z は、 H 、ハロゲン基、ヒドロキシル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、 (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、フェニル基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで、前記フェニル基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、

20

オプションとして、 X と隣接する環員炭素原子と Z とが縮合シクロプロピル基を形成し、

オプションとして、 X を含んだ環の結合のうちのひとつが二重結合であり、また、

R^1 および R^2 は、独立にあるいは共に、水素原子、ボロン酸保護基、または、生理 pH の水溶液中もしくは生体液中において水和されてヒドロキシル基となることができる基、であり、

R^3 、 R^4 、および R^5 が、 (dd) 、もしくは (ee) から選択され、ここで、

(dd) R^3 および R^4 が水素原子であり、；且つ、

30

R^5 が、

a) 水素原子であって、； R^5 が水素原子で無い場合には、 n は 1、 X は C_2H_2 、 Z は H 、；であるか、あるいは、

b) (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^6 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるものであり、；また、さらに、

40

R^6 が、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、カルバモイル基、アリール基、ヘテロアリール基、アミノ基、であって、；ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであって、；また、前記アミノ基は、オプションとして、 R^8 、 $-\text{SOR}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{COR}^8$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{CONHR}^8$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{OR}^8$ 、または $-\text{S}-\text{R}^8$ で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、さらに、

R^7 が、ハロゲン基、 (C_{1-10}) アルキル基、 (C_{1-10}) アルコキシ基、 (C_{1-10})

50

アルキルアミノ基、 (C_{1-10}) ジアルキルアミノ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、ヒドロキシル (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、N-ヒドロキシイミノ基、シアノ基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、もしくはカルバモイル基であり、；また、さらに、

R^8 が、 (C_{1-10}) アルキル基、 (C_{2-10}) アルケニル基、 (C_{2-10}) アルキニル基、 (C_{3-10}) シクロアルキル基、 (C_{5-10}) シクロアルケニル基、ベンジル基、フェネチル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、前記シクロアルケニル基はオプションとして、 R^7 でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されたアリール基またはヘテロアリール基で単置換あるいは独立に複数置換することができ、；また、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

c) オプションとして (C_{3-10}) シクロアルキル基に縮合するようなアリール基、もしくは、オプションとして (C_{3-10}) シクロアルキル基に縮合するようなヘテロアリール基であって、；ここで、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、；であるか、あるいは、

d) インダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、 j が0~3の数であるような $(CH_2)_j$ アダマンチル基、または、(4-ペンチルピシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)アミンを含むような[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基であって、；ここで、前記インダニル基、前記1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、前記 $(CH_2)_j$ アダマンチル基、ならびに[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、ヒドロキシ基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 (C_{1-8}) アルカノイルオキシ基、もしくは $R^9R^{10}N-CO-O-$ で単置換もしくは独立に複数置換することができ、；ここで、 R^9 および R^{10} は、独立に、 (C_{1-8}) アルキル基、もしくはフェニル基であって、；なお前記アルキル基および前記フェニル基はオプションとして (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、ハロゲン基、もしくはトリフルオロメチル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^9 と R^{10} とが共に (C_{3-6}) アルキレン基を形成するようなもの、；であるか、あるいは、

e) $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は 0 から 3 の数であり、；また、さらに、

R^{12} は、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基(alkylsulfonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

f) $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記

10

20

30

40

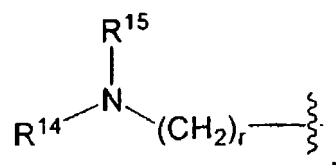
50

フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は 0 から 3 の数、；であるか、あるいは、

g) 下記の構造式の化合物であって、

【0203】

【化187】



10

【0204】

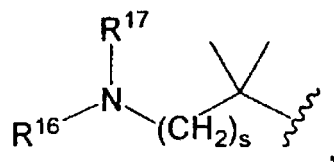
；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができる、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノ-カルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 r は 2 から 6 の数、；であるか、あるいは、

20

h) 下記の構造式の化合物であって、

【0205】

【化188】



30

【0206】

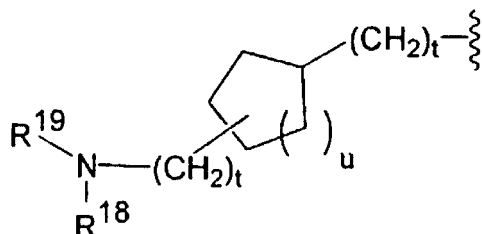
；ここで、 R^{16} および R^{17} は、それぞれ独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{16} と R^{17} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 s は 1 から 6 の数、；であるか、あるいは、

40

i) 下記の構造式の化合物であって、

【0207】

【化189】



【0208】

10

;ここで、 R^{18} および R^{19} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾチアゾール、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、;ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ベンゾチアゾール、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、;あるいは、 R^{18} と R^{19} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、;また、それぞれの t は独立に 0 から 6 の数であり、;また、 u は 0 から 3 の数、;であるか、あるいは、

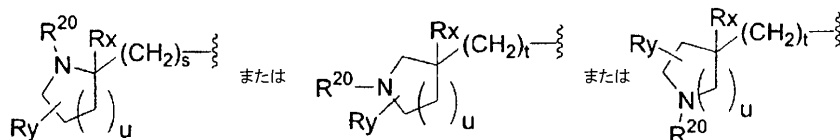
20

j) 構造式 (フェニル- CH_2 - $C(CH_3)_2$ -) の基であって、;ここで、前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、;であるか、あるいは、

k) 下記の構造式の化合物であって、

【0209】

【化190】



30

【0210】

;ここで、 R^{20} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、 (C_{3-8}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、 (C_{1-6}) アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基 (alkyloxycarbonyl)、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニル置換チアゾール環基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、;ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、;また、 R_x は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、;また、 R_y は、存在しないか、または、ハロゲン基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、0-アルキルカルボキシラート、0-アラルキルカルボキシラート、N-アルキルカルボキサミド、N-アラルキルカルボキサミド、もしくはフェニル基であり、;また、 s は 1 から 6 の数であり、; t は 0 から 6 の数であり、;また、 u は 0 から 3 の数、;であるか、あるいは、

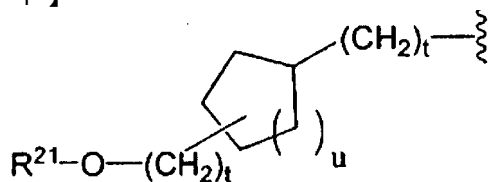
40

l) 下記の構造式の化合物であって、

50

【 0 2 1 1 】

【 化 1 9 1 】



【 0 2 1 2 】

；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、それぞれの t は、独立に、0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数であるようなもの、；というものであるかあるいは、；

(e e) R^3 、 R^4 および R^5 が、独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ピシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシピシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ピシクロアルキルアルキル基、アルキルピシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、；ここで、これらのすべては、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキニルアミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであって、；ここで、 n が 1、 X が CH_2 、 X を含む前記環が飽和していて、 Z 、 R^3 および R^5 が H であるときには、 R^4 は天然 α -アミノ酸の側鎖では無く、；また、ここで、 n が 1、 X が CH_2 、 X を含む前記環が飽和していて、 Z および R^5 が H であるときには、 R^3 と R^4 とはいずれもメチル基では無いようなもの、；であって、ならびに、；

前記波線を含んだ結合は、結合する点を意味している、
という特徴の化合物である。

【 0 2 1 3 】

構造式 V A もしくは V B の化合物のいくつかの実施形態においては、 R^1 および R^2 が、独立に、もしくは共に、(+)-ピナンジオール、ピナコール、1,2-ジシクロヘキシルエタンジオール、1,2-エタンジオール、2,2-ジエタノールアミン、1,3-プロパンジオール、2,3-ブタンジオール、ジイソプロピルタルトラート、1,4-ブタンジオール、ジイソプロピルエタンジオール、(S,S)-5,6-デカンジオール、1,1,2-トリフェニル-1,2-エタンジオール、(2R,3R)-1,4-ジメトキシ-1,1,4,4-テトラフェニル-2,3-ブタンジオール、メタノール、エタノール、イソプロパノール、カテコール、もしくは1-ブタノールから形成された前記ボロン酸保護基である。他の実施形態においては、 R^1 および R^2 が、

独立に、もしくは共に、生理pHの水溶液中もしくは生体液中において、水和されてヒドロキシル基となることができる基であって、1,2-ジシクロヘキシルエタンジオール、1,2-エタンジオール、1,3-プロパンジオール、2,3-ブタンジオール、1,4-ブタンジオール、ジイソプロピルエタンジオール、メタノール、エタノール、イソプロパノール、もしくは1-ブタノールから形成されるものである。

【0214】

構造式VAもしくはVBの化合物のいくつかの実施形態においては、

R³ および R⁴ が、独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ピシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシピシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ピシクロアルキルアルキル基、アルキルピシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、；ここで、これらのすべては、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；且つ、

R⁵ が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ピシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシピシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ピシクロアルキルアルキル基、アルキルピシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、；ここで、これらのすべては、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキニルアミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、；

である。

10

20

30

40

50

【0215】

構造式 V A もしくは V B の化合物のなおも他の実施形態においては、X が CH₂ であり、；また、X を含む前記環が飽和しており、；また、R¹、R²、R³、および R⁴ が水素原子であり、；また、R⁵ が、(C₁₋₁₂)アルキル基、(C₂₋₁₂)アルケニル基、(C₂₋₁₂)アルキニル基、(C₃₋₁₂)シクロアルキル基、もしくは(C₃₋₁₂)シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、R⁶ で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるもの、；である。このような実施形態のいくつかにおいては、R⁵ は、シクロペンチル基などの(C₃₋₁₂)シクロアルキル基である。

10

【0216】

構造式 V A もしくは V B の化合物のいくつかの実施形態においては、X が CH₂ であり、；また、X を含む前記環が飽和しており、；また、R¹、R²、R³、および R⁴ が水素原子であり、；また、R⁵ が、インダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、j が0~3の数であるような(CH₂)_jアダマンチル基、または、(4-ペンチルピシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)アミンを含むような[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基であって、；ここで、前記インダニル基、前記1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、前記(CH₂)_jアダマンチル基、ならびに[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、ヒドロキシ基、(C₁₋₈)アルキル基、(C₁₋₈)アルコキシ基、(C₁₋₈)アルカノイルオキシ基、もしくはR⁹R¹⁰N-CO-O-で単置換もしくは独立に複数置換することができ、；ここで、R⁹ および R¹⁰ は、独立に、(C₁₋₈)アルキル基、もしくはフェニル基であって、；なお前記アルキル基および前記フェニル基はオプションとして(C₁₋₈)アルキル基、(C₁₋₈)アルコキシ基、ハロゲン基、もしくはトリフルオロメチル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであるか、；あるいは、R⁹ と R¹⁰ とが共に(C₃₋₆)アルキレン基を形成するようなもの、；である。

20

【0217】

構造式 V A もしくは V B の化合物は、X が CH₂ であり、；また、X を含む前記環が飽和しており、；また、R¹、R²、R³、および R⁴ が水素原子であり、；また、R⁵ が、R¹¹(CH₂)_p- であって、；ここで、R¹¹ は、2-オキソピロリジニル基、(C₁₋₆)アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、(C₁₋₈)シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、(C₁₋₈)アルキルカルボニル基、(C₃₋₁₂)シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリミジニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記シクロアルキル環は、オプションとして、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル基で置換することができ、；また、ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記(C₁₋₆)アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリミジニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、前記フェニルスルホニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、R¹² で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、(C₁₋₄)アルキル基、(C₁₋₄)アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、(C₁₋₈)アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、p は0から3の数であり、；また、R¹² が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、(C₁₋₆)アルキル基、(C₁₋₆)アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基(alkylsulfonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、

30

40

50

オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものである、；ような化合物を含む。

【0218】

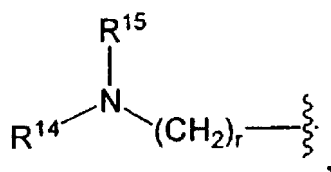
構造式 VA もしくは VB の化合物は、 X が CH_2 であり、また、 X を含む前記環が飽和しており、また、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 R^5 が、 $(R^{13})_2\text{CH}(\text{CH}_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は 0 から 3 の数である、；ような化合物をさらに含む。

【0219】

構造式 VA もしくは VB の化合物のいくつかの実施形態においては、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 が水素原子であり、；また、 R^5 が、下記の構造式の基であって、

【0220】

【化192】



20

【0221】

；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができる、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 r は 2 から 6 の数、；である。

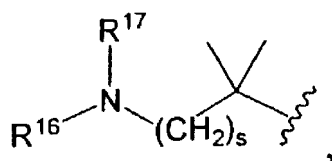
30

【0222】

構造式 VA もしくは VB の化合物の他の実施形態においては、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 R^5 が、下記の構造式の基であって、

【0223】

【化193】



40

【0224】

；ここで、 R^{16} および R^{17} は、それぞれ独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベ

50

ンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{16} と R^{17} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 s は 1 から 6 の数、；である。

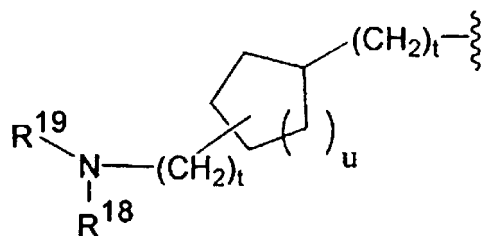
【0225】

構造式 VA もしくは VB の化合物の或る実施形態においては、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 R^5 が、下記の構造式の基であって、

【0226】

10

【化194】



20

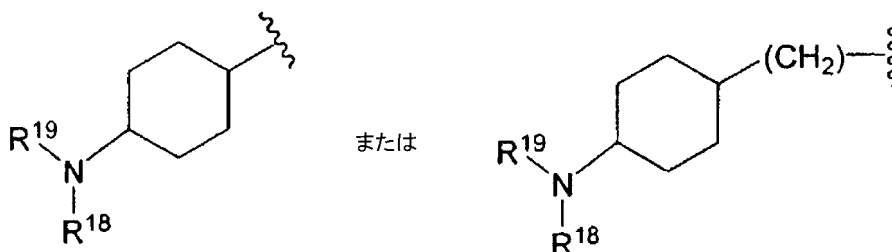
【0227】

；ここで、 R^{18} および R^{19} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾチアゾール、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ベンゾチアゾール、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{18} と R^{19} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、それぞれの t は独立に 0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数、；である。このような実施形態のうちのいくつかにおいては、 R^5 は、以下の構造式を有する。

30

【0228】

【化195】



40

【0229】

構造式 VA もしくは VB の化合物は、 X が CH_2 であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子であり、；また、 R^5 が、構造式 (フェニル- CH_2 - $C(CH_3)_2$ -) の基であって、；ここで、前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；である化合物をさらに含む。

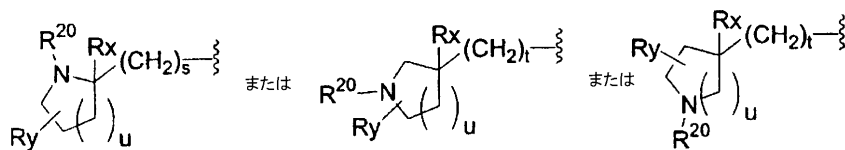
【0230】

50

構造式 V A もしくは V B の化合物のいくつかの実施形態においては、X が CH₂ であり、；また、X を含む前記環が飽和しており、；また、R¹、R²、R³ および R⁴ が水素原子であり、；また、R⁵ が、下記の構造式の基であって、

【0231】

【化196】



10

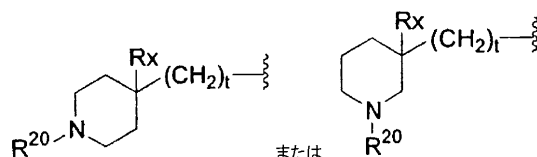
【0232】

；ここで、R²⁰ は、水素原子、(C₁₋₈)アルキル基、(C₁₋₆)アルキルカルボニル基、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノカルボニル基、(C₃₋₈)シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、(C₁₋₆)アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基 (alkyloxycarbonyl)、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニル置換チアゾール環基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、R¹² で単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、R_x は、水素原子、(C₁₋₈)アルキル基、(C₃₋₁₂)シクロアルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、R¹² で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、R_y は、存在しないか、または、ハロゲン基、(C₁₋₈)アルキル基、(C₁₋₈)アルコキシ基、O-アルキルカルボキシラート、O-アラルキルカルボキシラート、N-アルキルカルボキサミド、N-アラルキルカルボキサミド、もしくはフェニル基であり、；また、s は 1 から 6 の数であり、；t は 0 から 6 の数であり、；また、u は 0 から 3 の数、；である。このような実施形態のいくつかにおいては、R⁵ が、下記の構造式

20

【0233】

【化197】



30

【0234】

を有する。

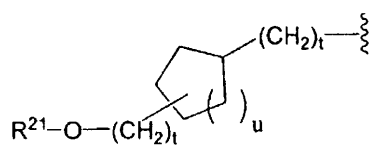
【0235】

構造式 V A もしくは V B の化合物のいくつかの実施形態においては、X が CH₂ であり、；また、X を含む前記環が飽和しており、；また、R¹、R²、R³ および R⁴ が水素原子であり、；また、R⁵ が、下記の構造式の基であって、

40

【0236】

【化198】



【0237】

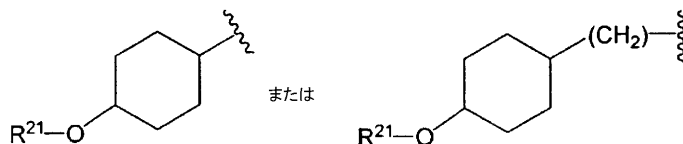
；ここで、R²¹ は、水素原子、(C₁₋₈)アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基で

50

あって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、それぞれの t は、独立に、0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数、；である。このような実施形態のいくつかにおいては、 R^5 が、下記の構造式

【0238】

【化199】



10

【0239】

を有する。

【0240】

構造式 VA もしくは VB の化合物は、 R^1 および R^2 が水素原子であり、；また、 n が 1 であり、；また、 X と隣接する環員炭素原子と Z とが縮合シクロプロピル基を形成し、；また、さらに、

R^3 、 R^4 および R^5 が、独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ビスシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシビスシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ビスシクロアルキルアルキル基、アルキルビスシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、；ここで、これらのすべてが、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキルアミノ-カルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基、で単置換もしくは独立に複数置換されるようなもの、；

20

30

であるような化合物をさらに含む。

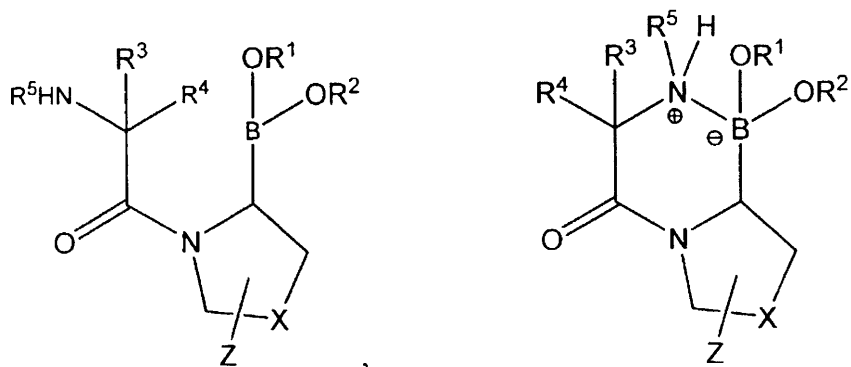
40

【0241】

構造式 VA もしくは VB の化合物の或る実施形態においては、化合物は以下の構造式を有するか、

【0242】

【化 2 0 0】



10

【 0 2 4 3】

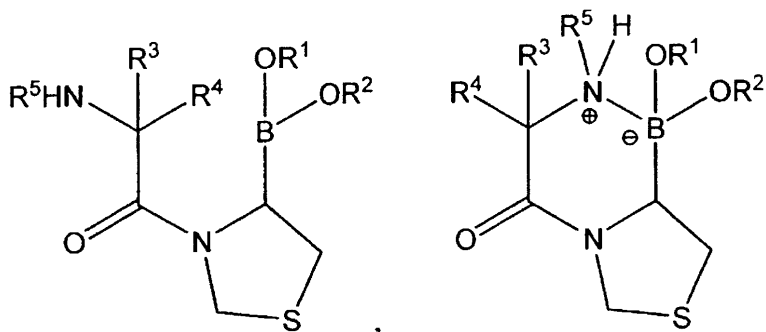
もしくはこれらの混合物となる。

【 0 2 4 4】

構造式 V A もしくは V B の化合物は、以下の構造式を有する化合物、

【 0 2 4 5】

【化 2 0 1】



20

【 0 2 4 6】

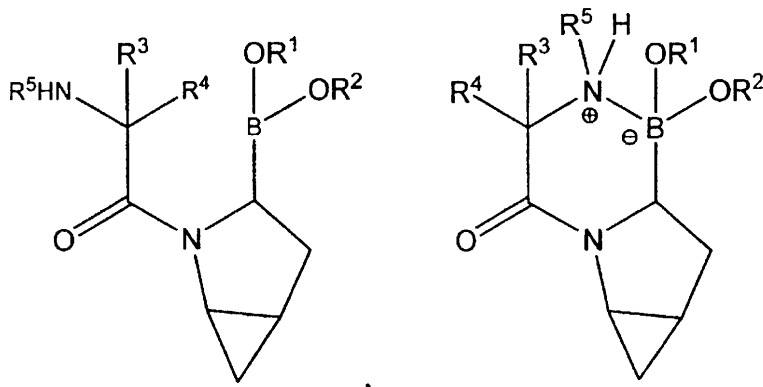
もしくはこれらの混合物を含む。

【 0 2 4 7】

他の実施形態においては、構造式 V A もしくは V B の化合物は、以下の構造式を有する化合物、

【 0 2 4 8】

【化 2 0 2】



40

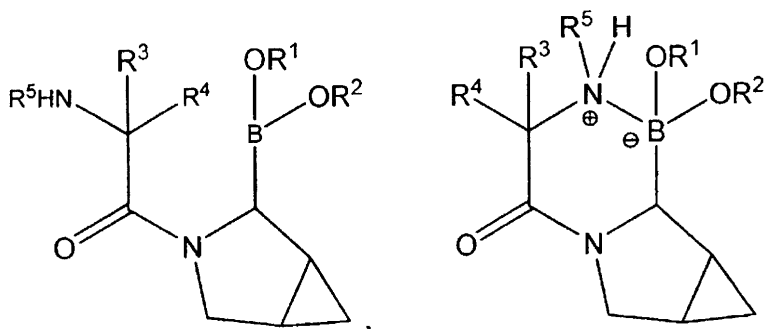
【 0 2 4 9】

もしくはこれらの混合物、または、以下の構造式を有する化合物、

【 0 2 5 0】

50

【化203】



10

【0251】

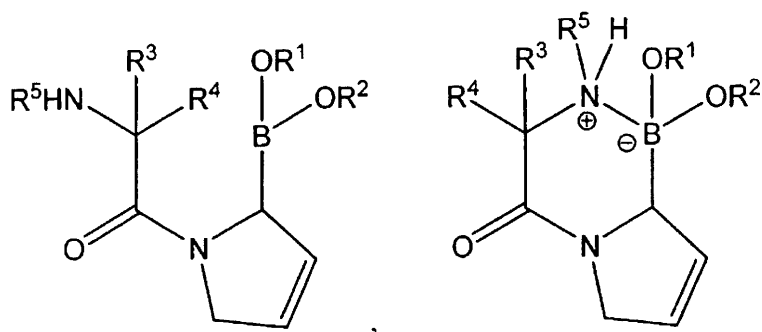
もしくはこれらの混合物、を含む。

【0252】

構造式VAもしくはVBの化合物は、以下の構造式を有する化合物、

【0253】

【化204】



20

【0254】

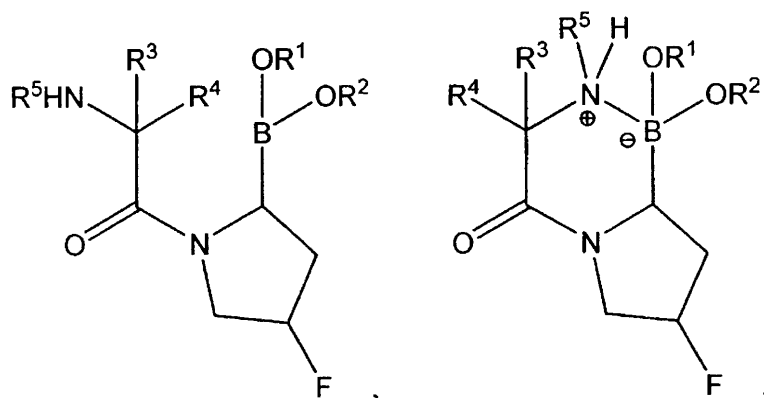
もしくはこれらの混合物をさらに含む。

【0255】

構造式VAもしくはVBの化合物のなおも他の実施形態においては、化合物は以下の構造式を有するか、

【0256】

【化205】



40

【0257】

もしくはこれらの混合物となる。

【0258】

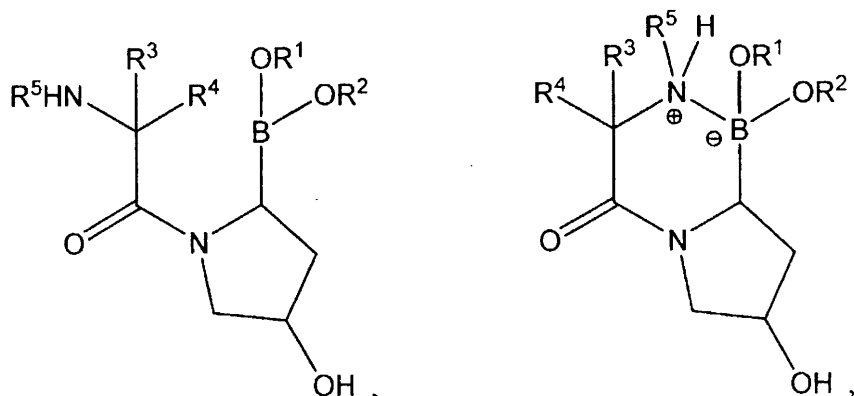
構造式VAもしくはVBの化合物のさらに他の実施形態においては、化合物は以下の

50

構造式を有するか、

【0259】

【化206】



10

【0260】

もしくはこれらの混合物となる。

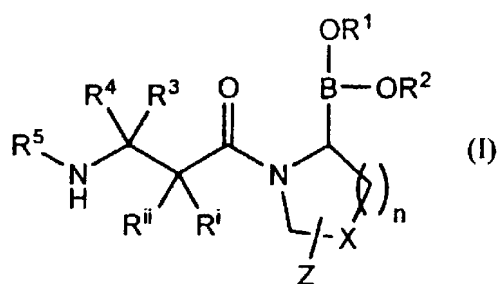
【0261】

なおも別の特徴においては、本発明は、ジペプチジルペプチダーゼ-IVに対して10マイクロモル以下の阻害定数を有しているような、ジペプチジルペプチダーゼ-IVの阻害剤であるボロン酸を提供する。この阻害剤は、アミノ酸にアミド結合を介して結合したボロロリン（ボロピロリジン類、ボロピペリジン類、およびボロアゼパン類を含む）を含む。このアミノ酸は、 α -アミノ酸（N-シクロアルキル- α -アミノ酸、N-ヘテロシクリル- α -アミノ酸、少なくともひとつの置換基を α -アミノ酸環上に有するような環式 α -アミノ酸、ピロリジン以外の環を有する環式 α -アミノ酸などの環式型を含む）、またはN-置換グリシンとすることができる。いくつかの実施形態においては、ボロン酸である阻害剤は、下記の構造式1であって、

20

【0262】

【化207】



30

【0263】

すべてのエナンチオマー、ジアステロオマー、溶媒和物、水和物、および薬学的に許容されるそれらの塩を含み、また、

40

n は、1 から 2 の数であり、

X は、 CH_2 基、S、O、 CF_2 基、もしくは $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 基であり、

n は、1 から 2 の数であり、

X は、 CH_2 基、S、O、 CF_2 基、もしくは $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 基であり、

Z は、H、ハロゲン基、ヒドロキシル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、 (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、フェニル基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで、前記フェニル基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、

オプションとして、Xと隣接する環員炭素原子とZとが縮合シクロプロピル基を形

50

成し、

オプションとして、 X を含んだ環の結合のうちのひとつが二重結合であり、また、 R^1 および R^2 は、独立にあるいは共に、水素原子、ボロン酸保護基、または、生理pHの水溶液中もしくは生体液中において水和されてヒドロキシル基となることができる基、であり、

$CR^iR^{i'}$ は存在してもしなくてもよく、 $CR^iR^{i'}$ が存在する場合には、 R^i 、 $R^{i'}$ 、 R^3 、 R^4 および R^5 が、(aa)、(bb)、または(cc) から選択され、ここで、(aa) R^i 、 $R^{i'}$ 、 R^3 、および R^4 が水素原子であり、; 且つ、 R^5 が、

a) 水素原子、; であるか、あるいは、

b) (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、; ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^6 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、; また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるものであり、; また、さらに、

R^6 が、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、カルバモイル基、アリール基、ヘテロアリール基、アミノ基、であって、; ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであって、; また、前記アミノ基は、オプションとして、 R^8 、 $-SOR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-COR^8$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-CONHR^8$ 、 $-CON(R^8)_2$ 、 $-OR^8$ 、または $-SR^8$ で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、; また、さらに、

R^7 が、ハロゲン基、 (C_{1-10}) アルキル基、 (C_{1-10}) アルコキシ基、 (C_{1-10}) アルキルアミノ基、 (C_{1-10}) ジアルキルアミノ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、ヒドロキシル (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、N-ヒドロキシイミノ基、シアノ基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、もしくはカルバモイル基であり、; また、さらに、

R^8 が、 (C_{1-10}) アルキル基、 (C_{2-10}) アルケニル基、 (C_{2-10}) アルキニル基、 (C_{3-10}) シクロアルキル基、 (C_{5-10}) シクロアルケニル基、ベンジル基、フェネチル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、; ここで前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、前記シクロアルケニル基はオプションとして、 R^7 でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されたアリール基またはヘテロアリール基で単置換あるいは独立に複数置換することができ、; また、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、; であるか、あるいは、

c) オプションとして (C_{3-10}) シクロアルキル基に縮合するようなアリール基、もしくは、オプションとして (C_{3-10}) シクロアルキル基に縮合するようなヘテロアリール基であって、; ここで、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、; であるか、あるいは、

d) インダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、 j が0~3の数であるような $(CH_2)_j$ アダマンチル基、または、(4-ベンチルピシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)アミンを含むような[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基であって、; ここで、前記インダニル基、前記1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、前記 $(CH_2)_j$ アダマンチル基、ならびに[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基は、

10

20

30

40

50

オプションとして、ヒドロキシ基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 (C_{1-8}) アルカノイルオキシ基、もしくは $R^9R^{10}N-CO-O-$ で単置換もしくは独立に複数置換することができ、；ここで、 R^9 および R^{10} は、独立に、 (C_{1-8}) アルキル基、もしくはフェニル基であって、；なお前記アルキル基および前記フェニル基はオプションとして (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、ハロゲン基、もしくはトリフルオロメチル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^9 と R^{10} とが共に (C_{3-6}) アルキレン基を形成するようなもの、；であるか、あるいは、

e) $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は 0 から 3 の数であり、；また、さらに、

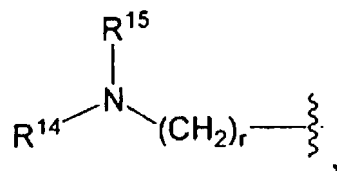
R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsufonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

f) $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は 0 から 3 の数、；であるか、あるいは、

g) 下記の構造式の化合物であって、

【0264】

【化208】



【0265】

；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 r は 2 から 6 の数、；であるか、あるいは、

10

20

30

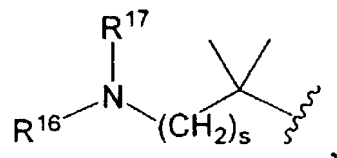
40

50

h) 下記の構造式の化合物であって、

【0266】

【化209】



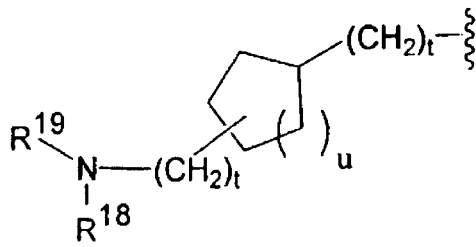
【0267】

;ここで、 R^{16} および R^{17} は、それぞれ独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、;ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、;あるいは、 R^{16} と R^{17} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、;また、 s は 1 から 6 の数、;であるか、あるいは、

i) 下記の構造式の化合物であって、

【0268】

【化210】



【0269】

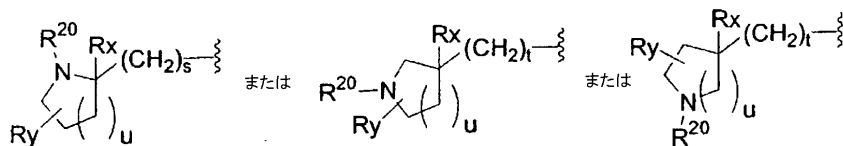
;ここで、 R^{18} および R^{19} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾチアゾール、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、;ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ベンゾチアゾール、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、;あるいは、 R^{18} と R^{19} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、;また、それぞれの t は独立に 0 から 6 の数であり、;また、 u は 0 から 3 の数、;であるか、あるいは、

j) 構造式 (フェニル- CH_2 - $C(CH_3)_2$ -) の基であって、;ここで、前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、;であるか、あるいは、

k) 下記の構造式の化合物であって、

【0270】

【化 2 1 1】



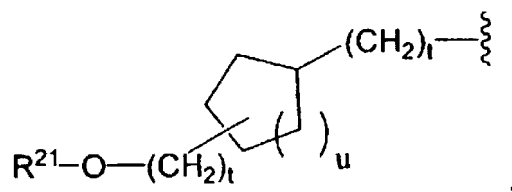
【 0 2 7 1】

；ここで、 R^{20} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、 (C_{3-8}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、 (C_{1-6}) アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基 (alkyloxycarbonyl)、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニル置換チアゾール環基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 R_x は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 R_y は、存在しないか、または、ハロゲン基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 O -アルキルカルボキシラート、 O -アラルキルカルボキシラート、 N -アルキルカルボキサミド、 N -アラルキルカルボキサミド、もしくはフェニル基であり、；また、 s は 1 から 6 の数であり、； t は 0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数、；であるか、あるいは、

1) 下記の構造式の化合物であって、

【 0 2 7 2】

【化 2 1 2】



【 0 2 7 3】

；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、それぞれの t は、独立に、0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数であるようなもの、；というものであるかあるいは、；

(bb) R^1 、 R^{11} 、 R^3 、 R^4 および R^5 が、独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ビスシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシビスシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ビスシクロアルキルアルキル基、アルキルビスシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、；ここで、これらのすべてが、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロア

ルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキニルアミノ-カルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基、で単置換もしくは独立に複数置換されるようなもの、；であるものであってまたは、；

10

R^i と R^3 もしくは R^4 との組み合わせ、または、 $R^{i i}$ と R^3 もしくは R^4 との組み合わせが、それらが結合している原子と共に、四員～八員の、環、多環、または、N、O、S、SO もしくは SO_2 から選択されるような一個～三個のヘテロ原子を含んだ複素環系、を形成し、；ここで、前記環系は、(a a) で提示した基のいずれかでオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されるような単環、縮合二環、ならびに縮合三環を含むようなもの、；であるものであってまたは、；

R^4 と R^5 とが共に、 $-(CR^{22}R^{23})_m-$ を形成し、；ここで、m は 2 から 6 の数であり、；また、 R^{22} および R^{23} が、独立に、水素原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、八口基、アミノ基、置換アミノ基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニル-アミノ基、アリールオキシカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、もしくはアルキルアミノカルボニルアミノ基であるようなもの、；であるものであってまたは、；

20

R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、N、O、S、SO もしくは SO_2 から選択されるような合計二個～四個のヘテロ原子を含んだ五員～七員環を形成する、；であるものであってまたは、；

R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、四員～八員のシクロヘテロアルキル環を形成し、；ここで、前記シクロヘテロアルキル環が、オプションとして、アリール基、ヘテロアリール基、もしくは、前記シクロヘテロアルキル環に縮合するような三員～七員のシクロアルキル環を有しているようなもの、；というものであるかあるいは、；

30

(c c) R^i および R^3 が、水素原子であって、；且つ、 $R^{i i}$ と R^4 とが共に、四員～八員の環、多環、または、N、O、S、SO もしくは SO_2 から選択されるような一個～三個のヘテロ原子を含んだ複素環系を形成し、；ここで、前記環系は、(a a) もしくは (b b) で提示した基のいずれかでオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されるような単環、縮合二環、ならびに縮合三環を含むようなものであり、；且つ、

R^5 が、(a a) もしくは (b b) で提示された基のいずれかであるようなものであるか、；あるいは、；

40

$CR^i R^{i i}$ が存在しない場合には、 R^3 、 R^4 、および R^5 が (d d)、(e e)、もしくは (f f) から選択され、ここで、

(d d) R^3 および R^4 が水素原子であり、；且つ、

R^5 が、

a) (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^6 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことがで

50

きるものであり、；また、さらに、

R^6 が、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、カルバモイル基、アリール基、ヘテロアリール基、アミノ基、であって、；ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであって、；また、前記アミノ基は、オプションとして、 R^8 、 $-SOR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-COR^8$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-CONHR^8$ 、 $-CON(R^8)_2$ 、 $-OR^8$ 、または $-S-R^8$ で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、さらに、

10

R^7 が、ハロゲン基、 (C_{1-10}) アルキル基、 (C_{1-10}) アルコキシ基、 (C_{1-10}) アルキルアミノ基、 (C_{1-10}) ジアルキルアミノ基、ベンジル基、ベンジロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、*N*-ヒドロキシイミノ基、シアノ基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、もしくはカルバモイル基であり、；また、さらに、

R^8 が、 (C_{1-10}) アルキル基、 (C_{2-10}) アルケニル基、 (C_{2-10}) アルキニル基、 (C_{3-10}) シクロアルキル基、 (C_{5-10}) シクロアルケニル基、ベンジル基、フェネチル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、前記シクロアルケニル基はオプションとして、 R^7 でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されたアリール基またはヘテロアリール基で単置換あるいは独立に複数置換することができ、；また、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

20

b) オプションとして (C_{3-10}) シクロアルキル基に縮合するようなアリール基、もしくは、オプションとして (C_{3-10}) シクロアルキル基に縮合するようなヘテロアリール基であって、；ここで、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、；であるか、あるいは、

c) インダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、 j が0~3の数であるような $(CH_2)_j$ アダマンチル基、または、(4-ベンチルピシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)アミンを含むような[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基であって、；ここで、前記インダニル基、前記1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、前記 $(CH_2)_j$ アダマンチル基、ならびに[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、ヒドロキシ基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 (C_{1-8}) アルカノイルオキシ基、もしくは $R^9R^{10}N-CO-O-$ で単置換もしくは独立に複数置換することができ、；ここで、 R^9 および R^{10} は、独立に、 (C_{1-8}) アルキル基、もしくはフェニル基であって、；なお前記アルキル基および前記フェニル基はオプションとして (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、ハロゲン基、もしくはトリフルオロメチル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^9 と R^{10} とが共に (C_{3-6}) アルキレン基を形成するようなもの、；であるか、あるいは、

30

40

d) $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独

50

立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は 0 から 3 の数であり、；また、さらに、

R^{12} は、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基 (alkylsulfonyl)、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

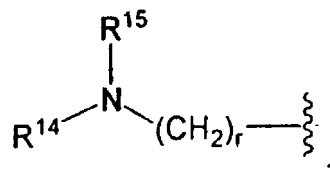
10

e) $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は 0 から 3 の数、；であるか、あるいは、

f) 下記の構造式の化合物であって、

【0274】

【化213】



20

【0275】

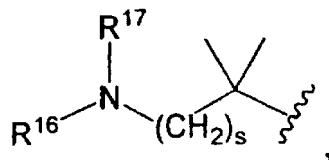
；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができる、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノ-カルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 r は 2 から 6 の数、；であるか、あるいは、

30

g) 下記の構造式の化合物であって、

【0276】

【化214】



40

【0277】

；ここで、 R^{16} および R^{17} は、それぞれ独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；

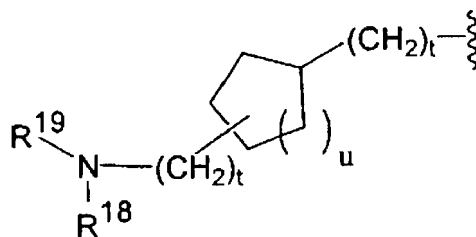
50

あるいは、 R^{16} と R^{17} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、
 ; また、 s は 1 から 6 の数、 ; であるか、あるいは、

h) 下記の構造式の化合物であって、

【0278】

【化215】



10

【0279】

; ここで、 R^{18} および R^{19} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾチアゾール、ベンゾイル基、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、 ; ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ベンゾチアゾール、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、 ; あるいは、 R^{18} と R^{19} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、 ; また、それぞれの t は独立に 0 から 6 の数であり、 ; また、 u は 0 から 3 の数、 ; であるか、あるいは、

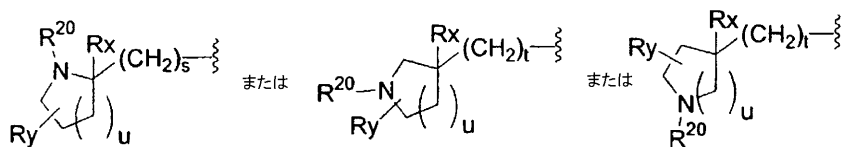
20

i) 構造式 (フェニル- CH_2 - $C(CH_3)_2$ -) の基であって、 ; ここで、前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、 ; であるか、あるいは、

j) 下記の構造式の化合物であって、

【0280】

【化216】



30

【0281】

; ここで、 R^{20} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、 (C_{3-8}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、 (C_{1-6}) アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基 (alkyloxycarbonyl)、ピリジン、ピリミジン、フェニル基、フェニル置換チアゾール環基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、 ; ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジン、前記ピリミジン、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、 ; また、 R_x は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、 ; また、 R_y は、存在しないか、または、ハロゲン基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 O -アルキルカルボキシラート、 O -アラルキルカルボキシラート、 N -アルキルカルボキサミド、 N -アラルキルカルボキサ

40

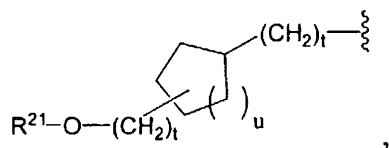
50

ミド、もしくはフェニル基であり、；また、 s は 1 から 6 の数であり、； t は 0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数、；であるか、あるいは、

k) 下記の構造式の化合物であって、

【0282】

【化217】



10

【0283】

；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、それぞれの t は、独立に、0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数であるようなもの、；というものであるかあるいは、；

(e e) R^3 および R^4 が、独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ビシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシビシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ビシクロアルキルアルキル基、アルキルビシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、；ここで、これらのすべては、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；且つ、

20

30

R^5 が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ビシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシビシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ビシクロアルキルアルキル基、アルキルビシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、；ここで、これらのすべては、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルア

40

50

ミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキニルアミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、；であるものであってまたは、；

R^4 と R^5 とが共に、 $-(CR^{22}R^{23})_m-$ を形成し、；ここで、 m は 2 から 6 の数であり、；また、 R^{22} および R^{23} が、独立に、水素原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ハロ基、アミノ基、置換アミノ基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニル-アミノ基、アリールオキシカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、もしくはアルキルアミノカルボニルアミノ基であるようなものであり、；ここで、 n が 1 であるときには、 X は CH_2 であり、また、 Z および R^3 は H であり、また、 R^4 と R^5 とはいずれも $-(CH_2)_2-$ もしくは $-(CH_2)_3-$ では無いようなもの、；であるものであってまたは、；

R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、 N 、 O 、 S 、 SO もしくは SO_2 から選択されるような合計二個～四個のヘテロ原子を含んだ五員～七員環を形成しているようなもの、；であるものであってまたは、；

R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、四員～八員のシクロヘテロアルキル環を形成し、；ここで、前記シクロヘテロアルキル環が、オプションとして、アリール基、ヘテロアリール基、もしくは、前記シクロヘテロアルキル環に縮合するような三員～七員のシクロアルキル環を有しているようなもの、；というものであるかあるいは、；

(f f) R^3 が水素原子であり、；且つ、 R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、 N 、 O 、 S 、 SO もしくは SO_2 から選択されるような一個～三個のヘテロ原子を含んだ、四員～八員の単環ヘテロ環系もしくは多環ヘテロ環系を形成し、；ここで、前記ヘテロ環系は、オプションとして、前述の (d d) もしくは (e e) で提示された基のいずれかで単置換または独立に複数置換でき、；ここで、また、 n が 1 であるときには、 X は CH_2 であり、また、 X を含む前記環は飽和しており、また、 Z および R^3 は H であり、また、 R^4 と R^5 とは共に $-(CH_2)_2-$ もしくは $-(CH_2)_3-$ では無いようなもの、；であって、ならびに、；

前記波線を含んだ結合は、結合する点を意味しているような構造式となる。

【 0 2 8 4 】

本発明は、上述の化合物を調製するための方法にも関する。以下に示しているように、また実施例に記載しているように、構造式 I および II の化合物は、 Boc-、 Fmoc-、 CBz- などの標準的な保護基で適切に保護された環式アミン（例えば、ピロリジンもしくはペペリジン）と、 $sec-BuLi/TMEDA$ とを反応させ、その後 $B(OCH_3)_3$ と反応させて、ボロン酸メチルエステル誘導体を得る。このメチルエステル類を、 $2N HCl$ で酸加水分解して、ボロン酸中間生成物 (1) を得る。1 と (+)-ピナンジオールとを反応させて、アミノ保護基を脱保護して、再結晶してピナンジオールエステル (2) を異性体的に純粋な (isomerically pure) 塩として得る。

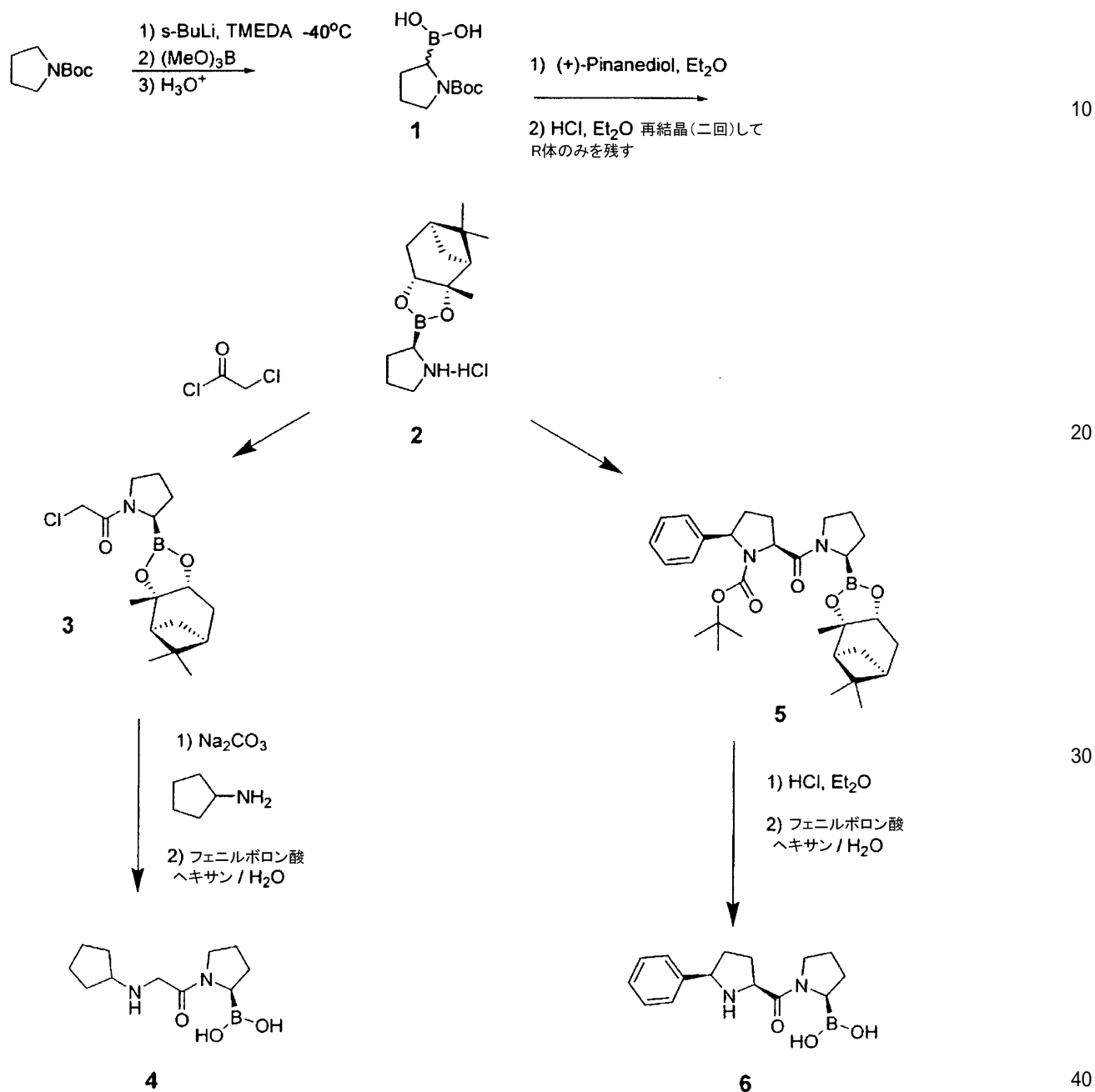
【 0 2 8 5 】

中間生成物 (2) は、系列 A および系列 B の双方の合成において有用である。例えば、(2) を塩化クロロアセチルで N -アシル化することによって、-クロロアミド (3) を得る。(3) を Na_2CO_3 およびシクロペンチルアミンで処理し、ボロン酸ピナ

ンジオールエステルを加水分解して、構造式 I の化合物 (4) を得る。別の方法として、中間生成物 (2) と N-Boc-5-フェニル-Pro とを、EDAC/HOBT を用いて結合して、アミド (5) を得る。アミノ基の脱保護、およびボロン酸エステルの加水分解により、構造式 II の化合物 (6) を得る。

【0286】

【化218】



10

20

30

40

【0287】

この合成スキームは、本発明に係るすべての化合物の調製に採用することができるものであって、適切な環式アミン（ピロリジン、ピペリジン、その他の環式アミン）を反応させるステップ、ならびに、ボロン酸エステル中間生成物と、所望の酸塩化物もしくは酸を、それぞれ、経路 A もしくは B で結合させるステップによるものである。適切な環式アミンは、市販されているものでもよいし、または、U.S. Patent Nos. 6,617,340、6,432,969、6,380,398、6,172,081、6,166,063、6,124,305、6,110,949、6,107,317、6,011,155、および 6,395,767 に開示されている手順のような公知の手順で容易

50

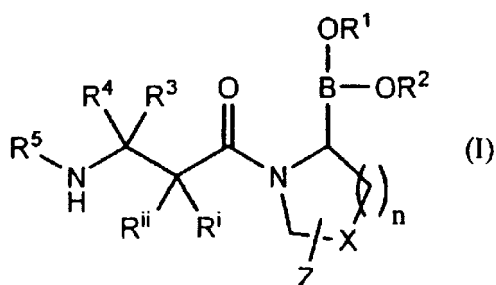
に合成されるものであってもよい。なお、ここでの参照により、前述の文献のすべては本開示に含まれる。

【0288】

したがって、本発明の別の特徴においては、構造式 I の化合物を調製するためのプロセスが提供され、

【0289】

【化219】



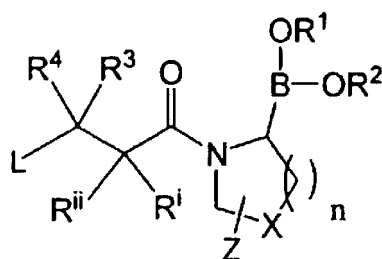
10

【0290】

このプロセスは、下記の構造式の反応性化合物と、

【0291】

【化220】



20

【0292】

構造式 R⁵-NH₂ のアミンとを結合するステップ、 ; オプションとして、ボロン酸エステルを脱保護するステップ、 ; ならびに、生成化合物を、遊離酸、もしくは酸付加塩として回収するステップ、 ; によるものであって、また、ここで、L は脱離基である。R¹、R²、R³、R⁴、Rⁱ、Rⁱⁱ、n、X、および Z は、本明細書中で定義したものである。好ましい実施形態は、R³ および R⁴ が水素原子であり、L が Cl を含むがそれに限定はされないハロゲン基であり、また、R⁵-NH₂ がシクロペンチルアミンであるような化合物である。

30

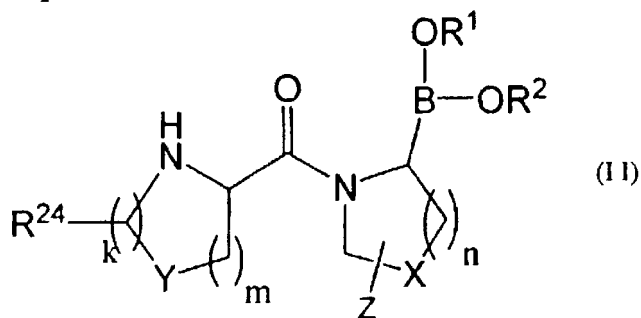
【0293】

本発明のなおも別の特徴は、構造式 II の化合物を調製するためのプロセスを提供し、

【0294】

40

【化 2 2 1】



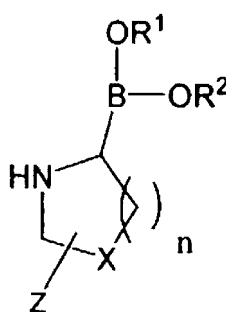
10

【 0 2 9 5】

このプロセスは、下記の構造式を有する 2-ボロ複素環と、

【 0 2 9 6】

【化 2 2 2】



20

【 0 2 9 7】

対応する N-保護環式アミノ酸とを結合するステップ、 ; オプションとして、ボロン酸エステルを脱保護するステップ、 ; 生成化合物を、遊離酸、もしくは酸付加塩として回収するステップ、 ; によるものである。 R¹ および R² は水素原子では無く、また、 n 、 X 、 および Z は、本明細書中で定義したものである。典型的には、 2-ボロ複素環は、 2-ボロピロリジノ、もしくは 2-ボロピペリジノである。このような実施形態のいくつかにおいて、 N-保護環式アミノ酸は、 N-Boc-4-フェニル-ボロPro-OH である。

30

【 0 2 9 8】

本発明に係る化合物は、薬学的に許容される塩の形態、特に酸付加塩（有機酸塩および無機酸塩を含む）の形態として調製することができる。このような塩の例には、蟻酸、フマル酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ピルピン酸、蔞酸、琥珀酸、林檎酸、酒石酸、枸橼酸、安息香酸、サリチル酸などといった有機酸の塩が含まれる。適切な無機酸付加塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などが含まれる。薬学的に許容される無機酸付加塩もしくは有機酸付加塩のさらなる例としては、当業者に知られている Journal of Pharmaceutical Science, 66,2 (1977) にリストされている薬学的に許容される塩を含む。

40

【 0 2 9 9】

酸付加塩は、化合物合成による直接の生成物として得ることができる。別の手法として、適当な酸を含んだ適切な溶媒に遊離塩基を溶かし、この溶媒を蒸散することにより塩を単離するか、または塩と溶媒を別のやりかたで分離することもできる。

【 0 3 0 0】

本発明に係る化合物は、標準的な低分子量溶媒（水和物を得るための水を含む）を用いて、当業者に周知の方法によって溶媒和物の形態とすることができる。

【 0 3 0 1】

本発明は、エナンチオマーおよびジアステレオマー、さらにはラセミ体を含んだ、請求項に係る化合物の形態のすべてに拡張することができるということを理解されたい。

50

【0302】

[方法 / 使用方法]

本発明の別の特徴は、本発明に係る化合物に関する方法と使用方法を提供する。或るアプローチにおいては、プロリン / アラニンの後ろで切断するアミノ-ジペプチダーゼに関連する疾患もしくは症状に罹った個体に、本発明に係る化合物を投与することができる。この実施形態においては、プロリン / アラニンの後ろで切断するアミノ-ジペプチダーゼの活性を低減するために有用な量の本発明に係る化合物を、個体に投与することによって、疾患もしくは症状の症候を低減または緩和する。いくつかの実施形態においては、投与される化合物が、DPP-IVの活性を低減する。いくつかの実施形態においては、疾患もしくは症状が、糖尿病、糖尿病合併症、高血糖症、シンドロームX、高インスリン血症、肥満、アテローム性動脈硬化症、および関連する疾患、から成る群から選択される。投与される本発明に係る化合物は、本明細書中に既述された任意の手法により処方されたような本発明に係るひとつもしくは複数のポロン酸化合物とすることができ、これにはさらに以降で後述するような「他のタイプの治療薬」との配合が含まれる。

10

【0303】

他の例示的な実施形態については、以下のようになる。

【0304】

即ち、ジペプチジルペプチダーゼ-IVを阻害するための方法であって、本発明に係る化合物もしくはそれらの薬学的に許容される酸付加塩の、治療上有効な量を、このような処置を必要としている哺乳類に投与するステップ、を含む方法。

20

【0305】

ジペプチジルペプチダーゼ-IVを阻害することを介して症状を処置するための方法であって、本発明に係る化合物もしくはそれらの薬学的に許容される酸付加塩の、治療上有効な量を、前記処置を必要としている哺乳類に投与するステップを含む方法。

【0306】

糖尿病を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、本発明に係る化合物の治療上有効な量を患者に投与するステップを含む方法。

【0307】

哺乳類の患者における、インスリン依存性(I型)糖尿病および / もしくはインスリン非依存性(II型)糖尿病を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、本発明に係る化合物の治療上有効な量を、前記処置を必要とする患者に投与するステップを含む方法。

30

【0308】

哺乳類の患者における高血糖症を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、本発明に係る化合物の治療上有効な量を、前記処置を必要とする患者に投与するステップを含む方法。

【0309】

哺乳類の患者における肥満を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、本発明に係る化合物の治療上有効な量を、前記処置を必要とする患者に投与するステップを含む方法。

40

【0310】

膵島新生、B細胞生存、およびインスリン生合成を増大させるための処置を、前記処置を必要とする哺乳類の患者に施すための方法であって、前記患者に本発明に係る化合物の治療上有効な量を投与するステップを含む方法。

【0311】

哺乳類の患者のインスリン抵抗性を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、前記患者は前記処置を必要としており、また、前記患者に本発明に係る化合物の治療上有効な量を投与するステップを含む方法。

【0312】

哺乳類の患者の、低脂血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症

50

、低HDL血症、および高LDL血症から成る群から選択される、ひとつもしくは複数の脂質異常症を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、前記患者は前記処置を必要としており、また、前記患者に本発明に係る化合物の治療上有効な量を投与するステップを含む方法。

【0313】

哺乳類の患者のアテローム性動脈硬化症を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、前記患者は前記処置を必要としており、また、前記患者に本発明に係る化合物の治療上有効な量を投与するステップを含む方法。

【0314】

哺乳類の患者の成長ホルモン欠乏症を、処置もしくは抑制するための方法であって、前記患者は前記処置を必要としており、また、前記患者に本発明に係る化合物の治療上有効な量を投与するステップを含む方法。

10

【0315】

哺乳類の患者における免疫応答を調節するための方法であって、前記患者はそのような処置を必要としており、また、前記患者に本発明に係る化合物の治療上有効な量を投与するステップを含む方法。

【0316】

哺乳類の患者のHIV感染を、処置もしくは抑制するための方法であって、前記患者は前記処置を必要としており、また、前記患者に本発明に係る化合物の治療上有効な量を投与するステップを含む方法。

20

【0317】

哺乳類の患者の、好中球減少症、貧血、神経細胞異常、腫瘍の生長および転移、前立腺肥大症、歯齦炎、高血圧、ならびに骨粗鬆症から成る群から選択される、ひとつもしくは複数の疾患を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、前記患者は前記処置を必要としており、また、前記患者に本発明に係る化合物の治療上有効な量を投与するステップを含む方法。

【0318】

雄の哺乳類の患者の精子運動率を低減するための方法であって、前記患者は前記処置を必要としており、また、前記患者に本発明に係る化合物の治療上有効な量を投与するステップを含む方法。

30

【0319】

哺乳類の患者の、(1)高血糖症、(2)低耐糖能、(3)インスリン抵抗性、(4)肥満、(5)脂質異常、(6)低脂血症、(7)高脂血症、(8)高トリグリセリド血症、(9)高コレステロール血症、(10)低HDL症、(11)高LDL症、(12)アテローム性動脈硬化症およびその続発症、(13)血管再狭窄、(14)過敏性腸症候群、(15)クローン病および潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患、(16)関節リウマチ、(17)他の炎症、(18)膵炎、(19)腹部肥満、(20)神経変性疾患、(21)多発性硬化症、(22)網膜障害、(23)腎障害、(24)神経障害、(25)シンドロームX、(26)卵巣アンドロゲン過剰症、(27)移植における同種移植拒否反応、ならびに、インスリン抵抗性を構成要素とする他の症状、から成る群から選択されるひとつもしくは複数の症状を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、前記患者は前記処置を必要としており、また、前記患者に本発明に係る化合物の治療上有効な量を投与するステップを含む方法。

40

【0320】

哺乳類の患者の、(1)高血糖症、(2)低耐糖能、(3)インスリン抵抗性、(4)肥満、(5)脂質異常、(6)低脂血症、(7)高脂血症、(8)高トリグリセリド血症、(9)高コレステロール血症、(10)低HDL症、(11)高LDL症、(12)アテローム性動脈硬化症およびその続発症、(13)血管再狭窄、(14)過敏性腸症候群、(15)クローン病および潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患、(16)関節リウマチ、(17)他の炎症、(18)膵炎、(19)腹部肥満、(20)神経変性疾患、(21)多発性硬化症、(22)網膜障害、(23)腎障害、(24)神経障害、(25)シンドロームX、(26)卵巣アンドロゲン過剰症、(27)

50

移植における同種移植拒否反応、(28) II型糖尿病、(29) 成長ホルモン欠乏症、(30) 好中球減少症、(31) 貧血、(32) 神経細胞異常、(33) 腫瘍の生長および転移、(34) 前立腺肥大症、(35) 歯齦炎、(36) 高血圧、(37) 骨粗鬆症、ならびに、ジペプチジルペプチダーゼ-IVの阻害によって処置することができるような他の症状、から成る群から選択されるひとつもしくは複数の症状を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、前記患者は前記処置を必要としており、また、前記患者に、本発明に係る第一の化合物もしくはそれらの薬学的に許容される塩、ならびに、

- a) 他のジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤、
 - b) (i) PPARアゴニスト、(ii) ビグアニド類、および (iii) 蛋白質ホスファターゼ-1B阻害剤、から成る群から選択されるインスリン増感剤、
 - c) インスリン、もしくはインスリン模倣物質、
 - d) スルホニル尿素類、もしくは他のインスリン分泌促進物質、
 - e) α -グルコシダーゼ阻害剤、
 - f) グルカゴン受容体アゴニスト、
 - g) GLP-1、GLP-1模倣物質、および GLP-1受容体アゴニスト、
 - h) GLP-2、GLP-2模倣物質、および GLP-2受容体アゴニスト、
 - i) GIP、GIP模倣物質、および GIP受容体アゴニスト、
 - j) PACAP、PACAP模倣物質、および PACAP受容体3アゴニスト、
 - k) (i) HMG-CoA還元酵素阻害剤、(ii) 捕捉剤、(iii) ニコチルアルコール、ニコチン酸、もしくはそれらの塩、(iv) PPAR アゴニスト、(v) PPAR / 二重アゴニスト、(vi) コレステロール吸収阻害剤、(vii) アシル-CoA (コレステロール-アシルトランスフェラーゼ阻害剤)、ならびに (viii) 抗酸化剤、から成る群から選択されるコレステロール低下薬、
 - l) PPAR アゴニスト、
 - m) 抗肥満物質、
 - n) 腸内胆汁酸輸送体阻害剤、
 - o) 抗炎症薬、
 - p) G-CSF、G-CSF模倣物質、および G-CSF受容体アゴニスト、; ならびに、
 - q) EPO、EPO模倣物質、および EPO受容体アゴニスト、
- から成る群から選択されるひとつもしくは複数の他の化合物、の治療上有効な量を投与するステップを含む方法。

【0321】

高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、低HDL症、高LDL症、高脂血症、高トリグリセリド血症、および低脂血症、から成る群から選択されるひとつもしくは複数の疾患を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、前記処置を必要とする哺乳類の患者に、本発明に係る化合物の治療上有効な量と、HMG-CoA還元酵素阻害剤とを、投与するステップを含む方法。

【0322】

前記HMG-CoA還元酵素阻害剤が、スタチンである方法。

【0323】

前記スタチンが、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトロバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522、およびリバスタチン、から成る群から選択される方法。

【0324】

アテローム性動脈硬化症を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、前記処置を必要とする哺乳類の患者に、本発明に係る化合物の治療上有効な量と、HMG-CoA還元酵素阻害剤とを、投与するステップを含む方法。

【0325】

肥満を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、前記処置を必要とする哺乳類の患者に、本発明に係る化合物の治療上有効な量と、抗肥満薬とを、投与するステッ

10

20

30

40

50

ブを含む方法。

【0326】

前記抗肥満薬が、 β -3-アドレナリンアゴニスト、リパーゼ阻害剤、セロトニン（およびドーパミン）再取り込み阻害剤、甲状腺受容体ベータ物質、食欲低下薬、ならびに/あるいは、脂肪酸酸化向上調節剤、である方法。

【0327】

前記抗肥満薬が、オルリスタット、ATL-962、AJ9677、L750355、CP331648、シブトラミン、トピラマート、axokine、デキサンフェタミン、フェンタミン、フェニルプロパノールアミン、ファモキシシ、および/もしくは、マジンドールである方法。

【0328】

好中球減少症を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、前記処置を必要とする哺乳類の患者に、本発明に係る化合物の治療上有効な量と、好中球減少症薬とを、投与するステップを含む方法。

10

【0329】

前記好中球減少症薬が、G-CSF、G-CSF模倣物質、もしくはG-CSF受容体アゴニストであるような、好中球減少症を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法。

【0330】

前記好中球減少症薬が、ペグフィルグラスチム、フィルグラスチム、レノグラスチム、もしくはナルトグラスチムであるような、好中球減少症を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法。

20

【0331】

貧血を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、前記処置を必要とする哺乳類の患者に、本発明に係る化合物の治療上有効な量と、エリスロポエチンアゴニストとを、投与するステップを含む方法。

【0332】

前記エリスロポエチンアゴニストが、EPO、EPO模倣物質、もしくはEPO受容体アゴニストであるような、貧血を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法。

【0333】

前記エリスロポエチンアゴニストが、エポエチン-アルファ、もしくはダルベポエチン-アルファであるような、貧血を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法。

30

【0334】

糖尿病、インスリン抵抗性、高血糖症、高インスリン血症（hyperinsulinemia）、遊離脂肪酸もしくはグリセロールの血中濃度上昇、肥満、シンドロームX、代謝異常症候群、糖尿病合併症、高トリグリセリド血症、高インスリン血症、アテローム性動脈硬化症、グルコースホメオスタシス異常、耐糖能異常、不妊、多嚢胞性卵巣症候群、成長障害、虚弱体質、関節炎、移植における同種移植拒否反応、自己免疫疾患、AIDS、腸疾患、炎症性腸症候群、拒食症、骨粗鬆症、もしくは、免疫調節疾患、またはクローン病による炎症性腸疾患、を処置するための方法であって、前記処置を必要とする哺乳類種に、本発明に係る化合物の治療上有効な量を投与するステップを含む方法。

【0335】

II型糖尿病および/もしくは肥満を処置するための方法。

40

【0336】

上述した、哺乳類のような個体を処置する種々の方法の実例に従って、本発明に係る化合物の種々の使用方法を実施することができる。本発明に係る例示的な使用方法は以下のようである。

【0337】

即ち、症状を処置して、DPP-IVの阻害を介して調節もしくは正常化するような薬剤を製造するための、本発明に係る化合物の使用方法。

【0338】

代謝障害を処置する薬剤を製造するための、本発明に係る化合物の使用方法。

50

- 【0339】
血糖低下のための薬剤を製造するための、本発明に係る化合物の使用方法。
- 【0340】
II型糖尿病を処置する薬剤を製造するための、本発明に係る化合物の使用方法。
- 【0341】
耐糖能異常（IGT）を処置する薬剤を製造するための、本発明に係る化合物の使用方法。
- 【0342】
空腹時血糖異常（IFG）を処置する薬剤を製造するための、本発明に係る化合物の使用
方法。 10
- 【0343】
高血糖症の抑止する薬剤を製造するための、本発明に係る化合物の使用方法。
- 【0344】
耐糖能異常（IGT）からII型糖尿病への進行を遅緩させる薬剤を製造するための、本発
明に係る化合物の使用方法。
- 【0345】
インスリンを必要としないII型糖尿病から、インスリンを必要とするII型糖尿病への進
行を遅緩させる薬剤を製造するための、本発明に係る化合物の使用方法。
- 【0346】
哺乳類の患者における 細胞の数および/もしくはサイズを増大させる薬剤を製造する 20
ための、本発明に係る化合物の使用方法。
- 【0347】
細胞の変質、特に 細胞のアポトーシスを処置する薬剤を製造するための、本発明に
係る化合物の使用方法。
- 【0348】
摂食障害を処置する薬剤を製造するための、本発明に係る化合物の使用方法。
- 【0349】
肥満を処置する薬剤を製造するための、本発明に係る化合物の使用方法。
- 【0350】
食欲調節、もしくは満腹感の誘発（induction of satiety）のための薬剤を製造す 30
るための、本発明に係る化合物の使用方法。
- 【0351】
低脂血症を処置する薬剤を製造するための、本発明に係る化合物の使用方法。
- 【0352】
機能性消化不良、特に過敏性腸症候群を処置する薬剤を製造するための、本発明に係る
化合物の使用方法。
- 【0353】
上述の症状を処置するための方法であって、前記処置を必要とする患者に、本発明に係
る化合物の有効量を投与することによる方法。
- 【0354】 40
[配合による処置]
本発明に係る化合物は、他のタイプのひとつもしくは複数の抗糖尿病薬（糖尿病および
関連する疾患を処置するために用いる）、ならびに/あるいは、同一の投薬形態もしくは
別々の経口投薬形態で経口投与することができるか、または注射できるような、他のタイ
プのひとつもしくは複数の治療薬、と配合して使用することができる。
- 【0355】
本発明に係るDPP-IV阻害剤と共にオプションとして配合することができるような他のタイ
プの抗糖尿病薬は、インスリン分泌促進物質もしくはインスリン増感剤を含むような抗
糖尿病薬または抗高血糖症薬、あるいは、好ましくはDPP-IV阻害とは異なる活性機構を有
するような他の抗糖尿病薬、のうちの一種、二種、三種、あるいはそれ以上の種類とする 50

ことができるものであって、また、ビッグアニド、スルホニル尿素、グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジンジオン類などの PPAR アゴニスト、SGLT2阻害剤、PPAR / 二重アゴニスト、αP2阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、糖化最終産物 (advanced glycosylation end products ;AGE) 阻害剤、および/もしくはメグリチニド、さらに、インスリン、および/もしくはグルカゴン類似ペプチド-1 (GLP-1)、あるいはそれらの模倣物質、を含むことができる。

【0356】

他の一種、二種、三種、あるいはそれ以上の種類の抗糖尿病薬との配合として用いるような本発明に係る化合物の使用方法によって、これらの薬剤の各々を個別に用いた場合に可能な結果よりも程度の大きな抗高血糖症的な結果を生じ、また、これらの薬剤による付加的な抗高血糖症効果の組み合わせよりも程度の大きな抗高血糖症的な結果を生じる。

【0357】

その他の抗糖尿病薬は、好ましくは、メトホルミン (metformin) もしくはフェンホルミン (phenformin) またはそれらの塩 (好ましくは塩酸メトホルミン) といったビッグアニドであるような経口抗高血糖症薬である。

【0358】

その他の抗糖尿病薬がビッグアニドである場合、本発明に係る化合物を、ビッグアニドとの重量比にして約 0.01:1 から約 100:1 の範囲、好ましくは約 0.1:1 から約 5:1 の範囲で用いることになる。

【0359】

好ましくは、グリブライド (glyburide) (グリベンクラミド (glibenclamide) としても知られる)、グリメピライド (glimepiride) (U.S. patent No. 4,379,785 にて開示)、グリピジド (glipizide)、グリクラジド (gliclazide) もしくはクロロプロバンアミド (chlorpropamide) といったスルホニル尿素、他の公知のスルホニル尿素類、または、細胞のATP-感受性チャネル (ATP-dependent channel) 上で作用するような他の抗高血糖症薬 (グリブライドおよびグリピジドとの併用が好ましく、同一もしくは別々の経口投薬形態として投与することができる)、を、その他の抗糖尿病薬とすることができる。

【0360】

本発明に係る化合物は、スルホニル尿素との重量比にして約 0.01:1 から約 100:1 の範囲、好ましくは約 0.05:1 から約 5:1 の範囲で用いることになる。

【0361】

経口抗糖尿病薬は、同一もしくは別々の経口投薬形態として投与することができるような、アカラボース (acarbose) (U.S. patent No. 4,904,769 に開示)、もしくはミグリトール (miglitol) (U.S. patent No. 4,639,436 に開示) といったグルコシダーゼ阻害剤とすることができる。

【0362】

本発明に係る化合物は、グルコシダーゼ阻害剤との重量比にして約 0.01:1 から約 100:1 の範囲、好ましくは約 0.2:1 から約 50:1 の範囲で用いることになる。

【0363】

チアゾリジンジオン系経口抗糖尿病薬といったPPAR アゴニスト、または、トログリタゾン (troglitazone) (Warner-Lambert の Rezulin (登録商標)、U.S. patent No. 4,572,912 にて開示)、ロジグリタゾン (rosiglitazone) (en)、ピオグリタゾン (pioglitazone) (Takeda)、Mitsubishi MCC-555 (U.S. patent No. 5,594,016 にて開示)、Glaxo-Wellcome's GL-262570、エングリタゾン (englitazone) (CP-68722, Pfizer)、もしくはダルグリタゾン (darglitazone) (CP-86325, Pfizer)、イサグリタゾン (isaglitazone) (MIT/J&J)、JTT-501 (JPNT/P&U)、L-895645 (Merck)、R-119702 (Sankyo/WL)、NN-2344 (Dr. Reddy/NN)、または YM-440 (Yamanouchi)、といったものであって好ましくはロジグリタゾンおよびピオグリタゾンであるような他のインスリン増感剤 (NIDDM患者においてインスリン感受性作用を有する) と、本発

10

20

30

40

50

明に係る化合物とを配合して用いることができる。

【0364】

本発明に係る化合物は、チアゾリジンジオンの総計との重量比にして約 0.01:1 から約 100:1 の範囲、好ましくは約 0.1:1 から約 10:1 の範囲で用いることになる。

【0365】

スルホニル尿素およびチアゾリジンジオンの総計が約150mg以下であるような経口糖尿病薬は、本発明に係る化合物と、単独の錠剤として組み合わせることができる。

【0366】

本発明に係る化合物は、インスリンといった抗高血糖症薬と配合することができ、あるいは、注射、鼻腔内を介した投与、または経皮もしくは口腔内デバイスによる投与が可能であるような、GLP-1(1-36)アミド、GLP-1(7-36)アミド、GLP-1(7-36) (Habener の U.S. Patent No. 5,614,492 にて開示されており、この参照により本開示に含まれる) といったグルカゴン類似ペプチド-1 (GLP-1)、または、AC2993 もしくは Exendin-4 (Amylin) といったGLP-1模倣物質、ならびに LY-315902 もしくは LY-307167 (Lilly)、ならびに NN2211 (Novo-Nordisk)、と配合することもできる。

10

【0367】

メトホルミン、ならびに、グリブリド、グリメピリド、グリピリド、グリピジドクロロプロパンアミド、およびグリクラジドといったスルホニル尿素類、ならびに、グルコシダーゼ阻害剤であるアクラボースもしくはミグリトール、あるいはインスリン(注射可能、肺投与、口腔投与、もしくは経口投与)が存在する場合には、上述したような処方として用いることができ、また、投薬量・投薬形態については、the PHYSICIAN'S DESK REFERENCE (PDR) の記載に従う。

20

【0368】

メトホルミン、もしくはその塩が存在する場合には、その量の範囲は、一日あたり約 500mg から約 2000mg の範囲とし、一日につき一度に投与することも、一回～四回に分けて投与することもできる。

【0369】

存在する場合には、チアゾリジンジオン系抗糖尿病薬は、量にして、約 0.01mg/day から約 2000mg/day の範囲内で用いることができ、一日につき一度に投与することも、一回～四回に分けて投与することもできる。

30

【0370】

存在する場合には、インスリンを処方用いることができ、投薬量・投薬形態については、the PHYSICIAN'S DESK REFERENCE の記載に従う。

【0371】

存在する場合には、GLP-1ペプチド類を、経鼻投与(例えば吸入スプレー)による経口腔処方として投与することも、または、U.S. Patent Nos. 5,346,701 (TheraTech) 5,614,492 および 5,631,224 (この参照により本開示に含まれる)に記載されているように非経口的に投与することもできる。

【0372】

その他の抗糖尿病薬は、AR-H039242 (Astra/Zeneca)、GW-409544 (Glaxo-Wellcome)、KRP297 (Kyorin Merck)、さらには、Murakami et al., "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation--Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47: 1841-47 (1998)、および、U.S. application Ser. No. 09/664,598, filed Sep.18, 2000, (attorney file LA29NP)、に開示されているものといった、PPAR / 二重アゴニストとすることもできる。なお、これらの文献はこの参照により本開示に含まれ、また、投薬量はこれらの文献で示されたものに倣い、また、これらの文献で好ましいとして示された化合物は、本明細書中に記載の使用方法においても好ましいものである。

40

【0373】

50

その他の抗糖尿病薬は、U.S. Application Ser. No. 09/679,027, filed Oct. 4, 2000 (attorney file LA49NP) (この参照により本開示に含まれる)に開示されている SGLT2阻害剤とすることもでき、投薬量は本明細書中で示したものに倣う。上述の公報中で好ましいとされた化合物が好ましい。

【0374】

本発明に係る DPP-IV阻害剤と配合して用いることができるようなその他の抗糖尿病薬は、09/519,079, filed Mar.6, 2000 (attorney file LA27NP) の aP2阻害剤とすることができ、なお、この参照により本開示にそれぞれが含まれ、投薬量は本明細書中で示したものに倣う。本発明に係る化合物との配合に用いるための好ましい抗糖尿病薬は、上記で参照した特許で好ましいとされているものである。

10

【0375】

DPP-IV阻害剤との配合に用いることができるその他の抗糖尿病薬は、例えば WO 96/39384、WO 96/39385、WO 99/26659、WO 99/43663、WO 2000/47206、EP 978279、EP 1041068、ならびに U.S. patent No. 5,952,322 および No. 5,998,463 で開示されているようなグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤とすることができる。

【0376】

本発明に係る化合物との配合に任意に用いることができるようなメグリチニドは、レパグリニド (repaglinide)、ナテグリニド (nateglinide) (Novartis)、もしくは KAD1229 (PF/Kissei) とすることができ、ここで、好ましいのはレパグリニドである。

20

【0377】

本発明に係る DPP-IV阻害剤は、メグリチニド、PPAR アゴニスト、PPAR / 二重アゴニスト、SGLT2阻害剤、aP2阻害剤、もしくはグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤との重量比にして、約 0.01:1 から約 100:1 の範囲、好ましくは約 0.1:1 から約 10:1 の範囲で用いることになる。

【0378】

本発明に係る化合物との配合に任意に用いることができるような高脂血症薬 (脂質低下薬; hypolipidemic agent) もしくは脂質調整薬は、MTP阻害剤、HMG-CoA還元酵素 (HMG-CoAレダクターゼ) 阻害剤、スクアレン合成酵素 (スクアレンシンターゼ) 阻害剤、フィブリン酸誘導体、ACAT阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、腸内Na⁺/胆汁酸共輸送体阻害剤、LDL受容体活性向上調節剤、ATP-クエン酸リアーゼ阻害剤、コレステロールエステル輸送蛋白質阻害剤、胆汁酸捕捉剤、ならびに / または、ニコチン酸およびその誘導体、のうちの一種、二種、三種、もしくはそれ以上の種類を含むことができる。

30

【0379】

本発明で用いるMTP阻害剤は、U.S. patents No. 5,595,872、No. 5,739,135、No. 5,712,279、No. 5,760,246、No. 5,827,875、No. 5,885,983、および No. 5,962,440 で開示されている MTP阻害剤を含む。本発明で好ましい MTP阻害剤は、上記で参照した特許において好ましいとされたものである。

【0380】

本発明に係る、もっとも好ましい MTP阻害剤は、インプリタピド (implitapide) (Bayer)、ならびに U.S. patents No. 5,739,135、No. 5,712,279、および No. 5,760,246 において示されているものである。この文脈において特に好ましい MTP阻害剤は、9-[4-[4-[[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-ベンゾイル]アミノ]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9H-フルオレン-9-カルボキサミドである。

40

【0381】

高脂血症薬は、メバスタチンおよび関連する化合物 (U.S. patent No. 3,983,140 にて開示)、ロバスタチン (メビノリン) および関連する化合物 (U.S. patent No. 4,231,938 にて開示)、プラバスタチンおよび関連する化合物 (U.S. Patent No.4,346,227 にて開示されたものなど)、シンバスタチンおよび関連する化合物 (U.S. Patent Nos. 4,448

50

,784 および 4,450,171 にて開示)を含むが限定はされないようなHMG-CoA還元酵素阻害剤とすることができる。本発明に用いる他のHMG-CoA還元酵素阻害剤としては、フラバスタチン(U.S. Patent No. 5,354,772 にて開示)、セリバスタチン(U.S. patents No. 5,006,530 および No. 5,177,080 にて開示)、アトロバスタチン(U.S. patents No. 4,681,893、No. 5,273,995、No. 5,385,929、および No. 5,686,104 にて開示)、アタバスタチン(Nissan/Sankyo ニスバスタチン(NK-104)、U.S. patent No. 5,011,930 にて開示)、ならびに、Shionogi-Astra/Zeneca ビサスタチン(ZD-4522)(U.S. patent No. 5,260,440 にて開示)、が含まれるがこれらに限定はされない。

【0382】

本発明に用いるに適切なスクアレン合成酵素阻害剤は、 α -ホスホノ-スルホン酸(α -ホスホノ-スルホナート類)(U.S. Patent No. 5,712,396 にて開示)、Biller et al., J. Med. Chem., 1988, Vol.11, No.10, pp 1869-1871 に開示されている化合物(イソプレノイド(ホスフィニル-メチル)ホスホン酸類を含む)が含まれ、さらには、例えば U.S. Patent Nos. 4,871,721 および 4,924,024、ならびに Biller, S. A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M. M., and Poulter, C. D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996) に開示されているような他の公知のスクアレン合成酵素阻害剤、が含まれる。

【0383】

加えて、本発明に用いるに適切な他のスクアレン合成酵素阻害剤としては、P. Ortiz de Montellano et al., J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249 に開示されているテルペノイドピロリン酸類(テルペノイドピロホスファート類)、Corey and Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293 に開示されているファルネシルニリン酸類縁体Aおよびプレスクアレンピロリン酸(PSQ-PP)類縁体、McClard, R. W. et al., J. A. C. S., 1987, 10, 5544 で報告されているホスフィニルホスホン酸類(ホスフィニルホスホナート類)、ならびに、Capson, T. L., PhD dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstracts Table of Contents, pp 16, 17, 40-43, Summary で報告されているシクロプロパン類、が含まれる。

【0384】

本発明で用いるに適切な他の高脂血症薬としては、U.S. Patent No. 3,674,836 にて開示されているフェノフィブラート、ジェムフィブロジル(gemfibrozil)、クロフィブラート、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラートなどといったフィブリン酸誘導体とプロブコール(probucol)と関連する化合物(プロブコールおよびジェムフィブロジルが好ましい)、ならびに、コレステラミン、コレステポール(colestipol)、および DEAE-Sephadex(Secholex(登録商標)、Policexide(登録商標))といった胆汁酸捕捉剤、さらには、リポスタビル(lipostabil)(Rhone-Poulenc)、Eisai E-5050(N-置換エタノールアミン誘導体)、イマニキシル(imanixil)(HOE-402)、テトラヒドロリプスタチン(THL)、イスタグマスタニルホス-フォルリコリン(istigmastanylphos-phorylcholine; SPC)(Roche)、アミノシクロデキストリン(Tanabe Seiyoku)、Ajinomoto AJ-814(アズレン誘導体)、メリナミド(melinamide)(Sumitomo)、Sandoz 58-035、American Cyanamid CL-277,082 および CL-283,546(二置換尿素誘導体)、ニコチン酸、アシピモックス(acipimox)、アシフラン(acifran)、ネオマイシン、p-アミノサリチル酸、アスピリン、U.S. Patent No. 4,759,923 に開示されているようなポリ(ジアリルメチルアミン)誘導体、U.S. Patent No. 4,027,009 に開示されているような四級アミンポリ(塩化ジアリルジメチルアンモニウム)およびイオネン類、ならびに、他の公知の血中コレステロール低下薬、が含まれるが、これらに限定はされない。

【0385】

その他の高脂血症薬は、24 DRUGS OF THE FUTURE 9-15 (Avasimibe 1999), "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al, Atherosclerosis (Shannon, Ireland). (1998), 137(1), 77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor" 50

bitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., et al, Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla. ; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al, Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA: cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62 に開示されている ACAT阻害剤、あるいは、TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd)、とすることができる。

【0386】

高脂血症薬は、MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd)、および LY295427 (Eli Lilly) といった LD2受容体活性向上調節剤とすることができる。

【0387】

高脂血症薬は、好ましくは Schering-Plough's SCH48461 であるようなコレステロール吸収阻害剤、さらには Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) および J. Med. Chem. 41, 973 (1998) に開示されているようなコレステロール吸収阻害剤とすることができる。

【0388】

高脂血症薬は、Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999) に開示されているような腸内Na⁺/胆汁酸共輸送阻害剤とすることができる。

【0389】

脂質調整剤は、Pfizer's CP 529,414 (WO/0038722 および EP 818448)、ならびに Pharmacia's SC-744 および SC-795 といったコレステロールエステル輸送蛋白質 (CETP) 阻害剤とすることができる。

【0390】

本発明との組み合わせとして用いることができる ATP-クエン酸リアーゼ阻害剤としては、例えば、U.S. patent No. 5,447,954 に開示されているものが含まれる。

【0391】

好ましい高脂血症薬は、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトロバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アタバスタチン、および ZD-4522 である。

【0392】

上述した米国特許は、参照により本開示に含まれる。投薬量・投薬形態については、the Physician's Desk Reference および/もしくは上述の特許に示されているものに従う。

【0393】

本発明に係る化合物は、(存在するならば)高脂血症薬との重量比にして、約 500:1 から約 1:500 の範囲、好ましくは約 100:1 から約 1:100 の範囲で用いることになる。

【0394】

患者の年齢、体重、および体調、さらには投与経路、投薬形態および療法、ならびに所望する結果に従って、投薬量は慎重に調節されなくてはならない。

【0395】

高脂血症薬の投薬量および処方、上述した種々の特許および公報に開示されているものとする。

【0396】

10

20

30

40

50

用いようとするその他の高脂血症薬の投薬量および処方は、 the Physicians' Desk Reference の最新版に示されているものとする。

【0397】

経口投与では、 MTP阻害剤を約 0.01mg/kg から約 500 mg の範囲、好ましくは約 0.1mg から約 100mg の範囲で用いて、一日あたり一回から四回の投与を行うことで、良好な結果を得ることができる。

【0398】

錠剤もしくはカプセルといった経口投薬形態には、 MTP阻害剤を約 1mg ~ 500mg 、好ましくは約 2mg ~ 約 400mg 、より好ましくは約 5mg ~ 約 250mg の量で含め、一日あたり一回から四回の投与とすることになる。

10

【0399】

経口投与にあたっては、例えばプラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトロバスタチン、フルバスタチン、もしくはセリバスタチンであるような HMG-CoA還元酵素阻害剤を、 the Physicians' Desk Reference で示されている投薬量（約 1mg ~ 2000mg の範囲内、好ましくは約 4mg ~ 約 200mg の範囲内の量）で用いることによって、良好な結果を得ることができる。

【0400】

スクアレン合成酵素阻害剤は、約 10mg ~ 2000mg 、好ましくは約 25mg ~ 約 200mg の範囲内の投薬量で用いることができる。

【0401】

錠剤もしくはカプセルといった好ましい経口投薬形態には、 HMG-CoA還元酵素阻害剤を約 0.1mg ~ 100mg 、好ましくは約 5mg ~ 約 80mg 、より好ましくは約 10mg ~ 約 40 mg の量で含めることになる。

20

【0402】

錠剤もしくはカプセルといった好ましい経口投薬形態には、スクアレン合成酵素阻害剤を約 10mg ~ 500mg 、好ましくは約 25mg ~ 約 200mg の量で含めることになる。

【0403】

また、その他の高脂血症薬は、

WO 97/12615 にて開示されているベンズイミダゾール誘導体といった 15-リポキシゲナーゼ（15-L0）阻害剤、 WO 97/12613 にて開示されている 15-L0阻害剤、 WO 96/38144 にて開示されているイソチアゾールオン類、ならびに、 Sendobry et al, "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206 、および Cornicelli et al, "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20 に開示されている 15-L0阻害剤、を含まりポキシゲナーゼ阻害剤とすることもできる。

30

【0404】

本発明に係る化合物と高脂血症薬とは、ひとつの経口投薬形態中に共に用いることも、もしくは、同時に服用する別々の投薬形態として用いることもできる。

40

【0405】

上述した組成物は、上述した投薬形態として、一度に投薬することも、または一日あたり一回～四回に分けて投薬することもできる。患者に対しては、少量の投薬量の組み合わせから始めて、徐々に多量の投薬量の組み合わせへと移行することを薦める。

【0406】

好ましい高脂血症薬は、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトロバスタチン、フルバスタチン、もしくはセリバスタチンである。

【0407】

本発明に係る DPP-IV阻害剤と共に任意に用いることができるようなその他のタイプの治療薬は、 -3-アドレナリンアゴニスト（ beta 3 adrenergic agonist ） 、リパー

50

ゼ阻害剤、セロトニン（およびドーパミン）再取り込み阻害剤、甲状腺受容体ベータ物質、食欲低下薬、および/もしくは、脂肪酸酸化向上調節剤を含む抗肥満薬のうちの一、二種、三種、あるいはそれ以上の種類とすることができる。

【0408】

本発明に係る化合物と組み合わせて任意に用いることができるような -3-アドレナリンアゴニストは、AJ9677 (Takeda/Dainippon)、L750355 (Merck)、もしくは CP331648 (Pfizer)、または、U.S. patents No. 5,541,204、No. 5,770,615、No. 5,491,134、No. 5,776,983、および No. 5,488,064 に開示されている他の公知の -3-アドレナリンアゴニストとすることができ、ここで、好ましいのは AJ9677、L750,355、および CP331648 である。

10

【0409】

本発明に係る化合物と組み合わせて任意に用いることができるようなリパーゼ阻害剤は、オルリスタットもしくは ATL-962 (Alizyme) とすることができ、ここで、好ましいのはオルリスタットである。

【0410】

本発明に係る化合物と組み合わせて任意に用いることができるようなセロトニン（およびドーパミン）再取り込み阻害剤は、シブトラミン、トピラマート (Johnson & Johnson)、もしくは axokine (Regeneron) とすることができ、ここで、好ましいのはシブトラミンおよびトピラマートである。

【0411】

本発明に係る化合物と組み合わせて任意に用いることができるような甲状腺受容体ベータ物質は、WO 97/21993 (U. Cal SF)、WO 099/00353 (KaroBio)、および GB98/284425 (KaroBio) に開示されている甲状腺受容体リガンドとすることができ、ここで、好ましいのは KaroBio の公報の化合物である。

20

【0412】

本発明に係る化合物と組み合わせて任意に用いることができるような食欲低下薬は、デキサンフェタミン、フェンタミン、フェニルプロパノールアミン、もしくはマジンドールとすることができ、ここで、好ましいのはデキサンフェタミンである。

【0413】

本発明に係る化合物と組み合わせて任意に用いることができるような脂肪酸酸化向上調節剤は、ファモキシシン (famoxin) (Genset) とすることができる。

30

【0414】

上述した抗肥満薬は、本発明に係る化合物と同じ投薬形態中で用いることも、もしくは別々の投薬形態として用いることもでき、ここで、投薬量および療法は、当該技術分野において一般に知られたものか、もしくは the PDR に記載のものに従う。

【0415】

本発明に係る DPP-IV阻害剤と組み合わせて任意に用いることができるような不妊薬は、クエン酸クロミフェン (clomiphene citrate) (Clomid (登録商標), Aventis)、メシル酸プロモクリプチン (Parlodel (登録商標), Novartis)、LHRH類縁体、ルプロロン (Lupron) (TAP Pharm.)、ダナゾール、ダノクリン (Danocrine) (Sanofi)、プロゲステロン (黄体ホルモン)、もしくはグルココルチコイド (糖質コルチコイド) のうちの一、二種、またはそれ以上の種類とすることができ、ここで、これらは the PDR に記載の投薬量で用いることができる。

40

【0416】

本発明に係る DPP-IV阻害剤と組み合わせて任意に用いることができるような多嚢胞性卵巣症候群のための薬剤は、ゴナドトロピン (生殖腺刺激ホルモン) 放出ホルモン (GnRH)、リュープロリド (leuprolide, Lupron (登録商標))、Clomid (登録商標)、Parlodel (登録商標)、経口避妊薬、もしくは、PPARアゴニストといったインスリン増感剤、または、このように用いるための従来技術に係る他の薬剤、のうちの一、二種、またはそれ以上の種類とすることができ、ここで、これらは the PDR に記載の投薬量で用い

50

ることができる。

【0417】

本発明に係る DPP-IV阻害剤と組み合わせて任意に用いることができるような成長障害および/もしくは虚弱体質を処置するための薬剤は、成長ホルモン、または、MK-677 (Merck)、CP-424,391 (Pfizer)、および U.S. Ser. No. 09/506,749, filed Feb. 18, 2000 (attorney docket LA26) に開示されている化合物といった成長ホルモン分泌促進物質、さらには、選択性アンドロゲン受容体修飾物質 (selective androgen receptor modulators; SARMs)、のうちの一種、二種、またはそれ以上の種類とすることができ、ここで、これらはこの参照により本開示に含まれ、また、使用可能である場合には、これらは the PDR に記載の投薬量で用いることができる。

10

【0418】

本発明に係る DPP-IV阻害剤と組み合わせて任意に用いることができるような関節炎を処置するための薬剤は、アスピリン、インドメタシン、イブプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、ナプロキセン、ナブメトン (Relafen (登録商標), SmithKline Beecham)、トルメチンナトリウム (Tolectin (登録商標), Ortho-McNeil)、ピロキシカム (Feldene (登録商標), Pfizer)、ケトロラクトロメタミン (ketorolac tromethamine) (Toradol (登録商標), Roche)、セレコキシブ (celecoxib) (Celebrex (登録商標), Searle)、ロフェコキシブ (Vioxx (登録商標), Merck) など、のうちの一種、二種、またはそれ以上の種類とすることができ、ここで、これらは the PDR に記載の投薬量で用いることができる。

20

【0419】

シクロスポリン、サンディミュン (Sandimmune) (Novartis)、アザチオプリン、イムラン (Faro)、もしくはメトトレキサート (methotrexate) といった、移植における同種移植拒否反応を抑止するための従来技術に係る薬剤は、本発明に係る DPP-IV阻害剤と組み合わせて任意に用いることができ、また、これらは the PDR に記載の投薬量で用いることができる。

【0420】

多発性硬化症のような自己免疫疾患、ならびに、紅斑性狼瘡、乾癬のような免疫調節疾患を処置するための従来技術に係る薬剤、例えば、アザチオプリン、イムラン、シクロホスファミド、イブプロフェンのような NSAIDs、Vioxx および Celebrex のような cox-2 阻害剤、グルココルチコイド類、ならびにヒドロキシクロロキン、は、本発明に係る DPP-IV阻害剤と組み合わせて任意に用いることができ、また、これらは the PDR に記載の投薬量で用いることができる。

30

【0421】

本発明に係る DPP-IV阻害剤と組み合わせて任意に用いることができるような AIDS薬は、非核酸系逆転写酵素阻害剤、核酸系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、および/もしくは、AIDS感染防止補助剤 (AIDS adjunct anti-infective) とすることができ、また、ドロナビノール (Marinol (登録商標), Roxane Labs)、ジダノシン (Videx (登録商標), Bristol-Myers Squibb)、酢酸メゲストロール (Megace (登録商標), Bristol-Myers Squibb)、スタブジン (Zerit (登録商標), Bristol-Myers Squibb)、メシル酸デラビルジン (Rescriptor (登録商標), Pharmacia)、ラミブジン/ジドブジン (Combivir. TM., Glaxo)、ラミブジン (Epivir. TM., Glaxo)、ザルシタピン (Hivid (登録商標), Roche)、ジドブジン (Retrovir (登録商標), Glaxo)、硫酸インジナビル (Crixivan (登録商標), Merck)、サクイナビル (saquinavir) (Fortovase. TM., Roche)、メシル酸サクイノビル (saquinovir mesylate) (Invirase (登録商標), Roche)、リトナビル (Norvir (登録商標), Abbott)、ネルフィナビル (Viracept (登録商標), Agouron)、のうちの一種、二種、またはそれ以上の種類とすることができる。

40

【0422】

上述の抗AIDS薬は、the PDR に記載の投薬量で用いることができる。

50

【0423】

本発明に係る DPP-IV阻害剤と組み合わせて任意に用いることができるような、炎症性腸疾患もしくは症候群を処置するための薬剤は、スルファサラジン、サリチル酸類、メサラミン (Asacol (登録商標), P&G)、もしくは Zelmac (登録商標) (Bristol-Myers Squibb)、のうちの一種、二種、またはそれ以上の種類とすることができ、ここで、これらは the PDR に記載の投薬量、もしくは当該技術分野において公知の他のものに記載の投薬量で用いることができる。

【0424】

本発明に係る DPP-IV阻害剤と組み合わせて任意に用いることができるような、骨粗鬆症を処置するための薬剤は、アレンドロン酸ナトリウム (alendronate sodium) (Fosamax (登録商標), Merck)、チルドロン酸 (tiludronate) (Skelid (登録商標), Sanofi)、エチドロロン酸二ナトリウム (Didronel (登録商標), P&G)、塩酸ラロキシフェン (raloxifene HCl) (Evistag (登録商標), Lilly)、のうちの一種、二種、またはそれ以上の種類とすることができ、ここで、これらは the PDR に記載の投薬量で用いることができる。

【0425】

本発明に係る方法を実施するにあたっては、本発明に係る化合物を含み、また、別の抗糖尿病薬および/もしくは他のタイプの治療薬を含むかまたは含まず、また、薬学的担体もしくは希釈剤と組み合わせたような、薬学的組成物を用いることができる。従来技術に係る固体もしくは液体の担体または希釈剤、ならびに、所望の投与の仕様に対して適切なタイプの薬学的添加物、を用いて、本薬学的組成物を処方することができる。本化合物は、ヒト、サル、イヌなどを含む哺乳類種へ、例えば錠剤、カプセル、顆粒、もしくは粉末の形態として経口的経路で投与することも、あるいは、注射可能な調剤の形態として非経口的経路で投与することもできる。成体への投薬量は、好ましくは一日あたり 10mg から 1,000mg の間とし、この量は一度に投与してもよいし、または、一日につき一回～四回分に分けた形態として投与してもよい。

【0426】

経口投与のための典型的なカプセルには、本発明に係る化合物 (250mg)、ラクトース (75mg)、およびステアリン酸マグネシウム (15mg) が含まれる。この混合物は、60メッシュの篩を通してから、No.1 gelatin capsule に封入される。典型的な注射可能な調剤は、バイアル内に 250mg の本発明に係る化合物を無菌状態で入れて、無菌状態で凍結乾燥して封緘することによって製造される。使用時には、バイアルの内容物を生理食塩水 2 mL に混ぜて、注射可能な調剤とする。

【0427】

本発明に係る DPP-IV阻害剤の活性は、DPP-IV の阻害の作用を測定できる生体内アクセスシステムを用いて、定量することができる。本発明に係る DPP-IV阻害剤の阻害定数 (K_i 値) は、後述する方法によって定量することができる。

【0428】

[薬学的組成物]

本発明に係る化合物を含んだ薬学的組成物は、例えば Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed., 1995 に記載されているもののような従来技術手法で調製することができる。本組成物は、例えば、カプセル、錠剤、エアロゾル、溶液、懸濁液、もしくは局所塗布といった従来技術に係る形態をとることができる。

【0429】

典型的な組成物は、DPP-IV の酵素活性を阻害する本発明に係る化合物、または、それらの薬学的に許容される塩基付加塩、もしくはプロドラッグ、もしくは水和物を含み、これらは、担体もしくは希釈剤であるような薬学的に許容される賦形剤、または、担体で希釈された薬学的に許容される賦形剤と組み合わせるか、あるいは、カプセル、包、紙、もしくは他の容器の形態である担体の内部に包含することができる。組成物の製造においては、薬学的組成物の調製に関する従来技術を使うことができる。例えば、通常、活性化合

物は、担体と混合するか、もしくは担体で希釈するか、または、アンプル、カプセル、包、紙、もしくは他の容器の形態である担体の内部に包含することになる。担体が希釈剤として機能する場合には、これを活性化合物の溶媒、賦形剤、もしくは媒質として機能するような、固体、半固体、または液体の物質とすることができる。活性化合物は、顆粒状固体である容器上に吸着させて、例えば包の中に入れることができる。適切な担体の例のいくつかとしては、水、塩溶液、アルコール類、ポリエチレングリコール類、硬化ヒマシ油（polyhydroxyethoxylated castor oil）、ピーナツ油、オリーブ油、ゼラチン、ラクトース、テラアルバ（terra alba）、スクロース、デキストリン、カルボン酸マグネシウム、糖、シクロデキストリン、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、ステアリン酸、または、セルロース、珪酸、脂肪酸、脂肪酸アミン、脂肪酸モノグリセリドおよびジグリセリドの低級アルキルエーテル、または、ペンタエリスリトール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、ヒドロキシメチルセルロース、およびポリビニルピロリドン、が挙げられる。同様に、担体もしくは希釈剤は、モノステアリン酸グリセリル、もしくはジステアリン酸グリセリルといった当該技術分野において公知であるような任意の持続性放出物質を、単独で用いるもの、またはワックスと混合したもの、を含む。また、本処方には、湿潤剤、乳化・懸濁剤、保存料、甘味料、もしくは香料を含めることもできる。本発明に係る処方は、当該技術分野において公知である手順を用いて、患者への投与後の活性成分を、即座に放出、持続的に放出、もしくは徐放するような処方とすることができる。

10

20

30

40

50

【0430】

薬学的組成物は、所望であれば、活性化合物と有害な反応を起こさないような補助剤、乳化剤、浸透圧を左右するための塩、緩衝剤、および/もしくは着色料などと共に滅菌して混合することができる。

【0431】

投与の経路は、

適切な活性箇所もしくは所望の活性箇所において DPP-IV の酵素活性を阻害する本発明に係る活性化合物が、効率的に輸送されるような任意の経路とすることができ、例えば、経口、経鼻、経肺、経口腔、真皮下、経皮、または、例えば直腸、デポー、皮下、静脈内、尿道内、筋肉内、鼻腔内、点眼液、もしくは軟膏といった非経口的な経路とすることができ、ここで好ましいのは経口的経路である。

【0432】

固体の担体を経口投与に用いる場合には、調剤は、打錠するか、ハードゼラチンカプセル内に粉末状もしくはペレット状の形態で入れるか、または、トローチもしくはドロップ（lozenge）の形態とすることができる。液体の担体を用いる場合には、調剤は、シロップ、乳液、ソフトゼラチンカプセル、あるいは、水もしくは水以外の懸濁液または溶液であるような滅菌注射液、の形態とすることができる。

【0433】

経鼻投与にあたっては、調剤には、DPP-IV の酵素活性を阻害する本発明に係る活性化合物を、液体の担体（特に、エアロゾル用途については水性担体）に溶解もしくは懸濁させて含めることができる。担体には、例えばプロピレングリコールのような可溶化剤、界面活性剤、レシチン（ホスファチジルコリン）もしくはシクロデキストリンのような吸収促進剤、または、パラベン類のような保存料といった、添加物を含めることもできる。

【0434】

非経口的投与にあたっては、特に適切なのは、注射可能な溶液もしくは懸濁液であって、好ましくは、硬化ヒマシ油に溶かした活性化合物の水溶液とする。

【0435】

タルク、ならびに/または、炭化水素の担体もしくは結合剤などを有するような錠剤、ドラジェ（dragees）、あるいはカプセルは、経口投与にあたって特に適切である。錠剤、ドラジェ、もしくはカプセルに対して好ましい担体は、ラクトース、コーンスターチ、および/もしくは馬鈴薯澱粉を含む。甘味を持つ溶媒を用いることができる場合には

、シロップもしくはエリクシル剤を使うことができる。

【0436】

典型的な錠剤は、以下を含むような従来技術に係る打錠技術で調剤することができる。

【0437】

コア：

| | | |
|---------------------------------|-------|----|
| 活性化合物 (単体もしくはその塩) | 250mg | |
| コロイド状二酸化珪素 (Aerosil) (登録商標) | 1.5mg | 10 |
| 微細結晶セルロース (Avicel) (登録商標) | 70mg | |
| 変性セルロースガム (Ac-Di-Sol) (登録商標) | 7.5mg | |
| ステアリン酸マグネシウム | 適量 | |

コーティング：

| | | |
|------------------------|-------|----|
| HPMC (概算) | 9mg | |
| * Mywacett 9-40 T (概算) | 0.9mg | 20 |

* フィルムコーティングのための可塑剤として用いるアシル化モノグリセリド

【0438】

本発明に係る化合物は、例えばII型糖尿病、IGT、IFG、肥満、食欲調節、といった上述した種々の疾患（特にII型糖尿病）の処置、抑止、除去、軽減、または改善を必要とする哺乳類、特にヒトに対して投与することができ、あるいは血糖低下薬として投与することができる。このような哺乳類としては、例えば家庭用ペットのような家畜と、野生動物のような非家畜との双方の動物も含まれる。

【0439】

本発明に係る化合物は、広汎な投薬量の範囲に亘って有用である。例えば、成人の処置にあたっては、一日あたりの投薬量は約0.05mgから約1000mg、好ましくは約1mgから約500mgで用いることができる。典型的な投薬量は、一日あたり約10mgから約500mgである。患者の療法を選択するにあたっては、多量の投薬量から始めて、症状が落ち着いてきたところで投薬量を減らしてゆくようにする必要がよくある。正確な投薬量は、投与の仕様、所望の治療、投与形態、処置する患者および処置する患者の体重、ならびに、責任者である医師もしくは獣医の選択および経験、に依ることになる。

【0440】

一般的に、本発明に係る化合物は、剤型単位あたり、約0.05mgから約1000mgの活性成分と、薬学的に許容される担体とを含むような剤型単位として調剤される。

【0441】

通常、経口、経鼻、経肺、もしくは経皮投与に適する投薬形態は、薬学的に許容される担体もしくは希釈剤と混合した本化合物を、約0.05mgから約1000mg、好ましくは約0.5mgから約250mg含む。

【0442】

本発明は、薬理的に活性な物質となる前に、代謝プロセスによる化学的転換を受けるような投与をされる、本発明に係る化合物のプロドラッグも包含する。一般に、このようなプロドラッグは、生体内において容易に本発明に係る化合物に転換されるような、本発明に係る化合物の官能性誘導体となる。適切なプロドラッグの選択および調製のための従来技術に係る手法については、例えば、"Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985に記載されている。

【0443】

本発明は、本発明に係る化合物の活性代謝中間体も包含する。

【0444】

したがって、本発明の別の特徴においては、本発明に係る化合物の薬学的組成物を、単独で用いたもの、あるいは、別のタイプの抗糖尿病薬および/もしくは他のタイプの治療薬と組み合わせたもの、が提供される。

【0445】

或る実施例においては、本発明の実施形態は、以下のように示される。

【0446】

DPP-IVの酵素活性を阻害する、少なくともひとつの本発明に係る化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグもしくは水和物を、薬学的に許容される担体もしくは希釈剤と共に、活性成分として含む薬学的組成物。

10

【0447】

本明細書中で記載した本発明に係る化合物を、単体、もしくは薬学的に許容される酸付加塩の形態として、少なくともひとつの薬学的に許容される担体もしくは希釈剤と共に含む薬学的組成物。

【0448】

構造式VAもしくは構造式VBの化合物、またはそれらの混合物と、薬学的に許容される担体もしくは希釈剤とを含む薬学的組成物。

【0449】

a. 本明細書中で記載された構造式VBの化合物の、実質的に純粋な標品と、
b. 薬学的に許容される担体もしくは希釈剤と
を含む薬学的組成物。

20

【0450】

構造式VBの化合物の実質的に純粋な標品と、薬学的に許容される担体もしくは希釈剤とを混合するステップを含む、薬学的組成物の製造方法。

【0451】

経口投与に適切な本明細書中に記載された化合物の製造方法であって、薬学的に許容される担体もしくは希釈剤が、経口投与に際して適切なものである方法。

【0452】

経口投与に適切な本明細書中に記載された化合物の製造方法であって、組成物を、錠剤もしくはカプセルとして調製するステップ、をさらに含む方法。

30

【0453】

本明細書中に記載された化合物の製造方法であって、薬学的に許容される担体もしくは希釈剤が、非経口的投与に際して適切なものである方法。

【0454】

非経口的投与に適切な本明細書中に記載された化合物の製造方法であって、組成物を、凍結乾燥された標品として調製するために、凍結乾燥するステップ、をさらに含む方法。

【0455】

アテローム性動脈硬化症を、処置、抑止、もしくは抑制するための薬学的組成物であって、(1)本発明に係る化合物、(2)HMG-CoA還元酵素阻害剤、および(3)薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物。

40

【0456】

薬学的組成物であって、

a) 本発明に係る化合物、;

b)

i) 他のジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤、

ii) (i) PPARアゴニスト、(ii) ビグアニド類、および(iii) 蛋白質ホスファターゼ-1B阻害剤、から成る群から選択されるインスリン増感剤、

iii) インスリン、もしくはインスリン模倣物質、

50

i v) スルホニル尿素類、もしくは他のインスリン分泌促進物質、
 v) -グルコシダーゼ阻害剤、
 v i) グルカゴン受容体アゴニスト、
 v i i) GLP-1、GLP-1模倣物質、および GLP-1受容体アゴニスト、
 v i i i) GIP、GIP模倣物質、および GIP受容体アゴニスト、
 i x) PACAP、PACAP模倣物質、および PACAP受容体3アゴニスト、
 x) GLP-2、GLP-2模倣物質、および GLP-2受容体アゴニスト、
 x i) (i) HMG-CoA還元酵素阻害剤、(ii) 捕捉剤、(iii) ニコチルアルコール、ニコチン酸、もしくはそれらの塩、(iv) PPAR アゴニスト、(v) PPAR / 二重アゴニスト、(vi) コレステロール吸収阻害剤、(vii) アシル-CoA (コレステロール-アシルトランスフェラーゼ阻害剤)、ならびに (viii) 抗酸化剤、から成る群から選択されるコレステロール低下薬、
 x i i) PPAR アゴニスト、
 x i i i) 抗肥満物質、
 x i v) 腸内胆汁酸輸送体阻害剤、
 x v) 抗炎症薬、
 x v i) G-CSF、G-CSF模倣物質、および G-CSF受容体アゴニスト、
 x v i i) EPO、EPO模倣物質、および EPO受容体アゴニスト、
 から成る群から選択される、ひとつもしくは複数の化合物、; ならびに、
 c) 薬学的に許容される担体、;

を含む薬学的組成物。

【0457】

本発明に係る化合物、ならびに、糖尿病および関連する疾患を処置するための DPP-IV 阻害剤以外の抗糖尿病薬、ならびに、抗肥満薬もしくは脂質調整薬またはその両方、を含む薬学的配合物。

【0458】

本発明に係る化合物、および抗糖尿病薬を含む薬学的配合物。

【0459】

抗糖尿病薬が、ピグアニド、スルホニル尿素、グルコシダーゼ阻害剤、PPAR アゴニスト、PPAR / 二重アゴニスト、SGLT2阻害剤、aP2阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、AGE阻害剤、インスリン増感剤、グルカゴン類似ペプチド-1 (GLP-1) もしくはその模倣物質、ならびに / あるいは、メグリチニド、のうちの一種、二種、三種、あるいはそれ以上の種類であるような、本発明に係る化合物、および抗糖尿病薬を含む薬学的配合物。

【0460】

抗糖尿病薬が、メトホルミン、グリブリド、グリメピリド、グリピリド、グリピジド、クロロプロパンアミド、グリクラジド、アクラボース、ミグリトール、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロジグリタゾン、インスリン、GI-262570、イサグリタゾン、JTT-501、NN-2344、L895645、YM-440、R-119702、AJ9677、レパグリニド、ナテグリニド、KAD1129、APR-H039242、GW-409544、KRP297、AC2993、Exendin-4、LY307161、NN2211、および / もしくは LY315902、のうちの一種、二種、三種、あるいはそれ以上の種類であるような、本発明に係る化合物、および抗糖尿病薬を含む薬学的配合物。

【0461】

本発明に係る化合物が、抗糖尿病薬との重量比にして、約 0.01:1 から約 100:1 の範囲で存在しているような、本発明に係る化合物、および抗糖尿病薬を含む薬学的配合物。

【0462】

抗肥満薬が、 α -3-アドレナリンアゴニスト、リパーゼ阻害剤、セロトニン (およびドーパミン) 再取り込み阻害剤、甲状腺受容体ベータ物質、食欲低下薬、ならびに / あるいは、脂肪酸酸化向上調節剤、であるような、本発明に係る化合物、および抗糖尿病薬を含む

む薬学的配合物。

【0463】

抗肥満薬が、オルリスタット、ATL-962、AJ9677、L750355、CP331648、シブトラミン、トピラマート、axokine、デキサメフェタミン、フェンタミン、フェニルプロパノールアミン、ファモキシム、および/もしくは、マジンドールであるような、本発明に係る化合物、および抗肥満薬を含む薬学的配合物。

【0464】

脂質調整薬が、MTP阻害剤、HMG-CoA還元酵素阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤、フィブリン酸誘導体、LDL受容体活性向上調節剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、ACAT阻害剤、コレステロールエステル輸送蛋白質阻害剤、もしくはATP-クエン酸リアーゼ阻害剤であるような、本発明に係る化合物、および脂質調整薬を含む薬学的配合物。

10

【0465】

脂質調整薬が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトロバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ニスバスタチン、ピサスタチン、フェノフィブラート、ジェムフィプロジル、クロフィブラート、インプリタピド、CP-529,414、avasimibe、TS-962、MD-700、および/もしくはLY295427であるような、本発明に係る化合物、および脂質調整薬を含む薬学的配合物。

【0466】

本発明に係る化合物が、脂質調整薬との重量比にして、約0.01:1から約100:1の範囲で存在しているような、本発明に係る化合物、および脂質調整薬を含む薬学的配合物。

20

【0467】

本発明に係る化合物と、不妊を処置するための薬、多嚢胞性卵巣症候群を処置するための薬、成長障害および/もしくは虚弱体質を処置するための薬、抗関節炎薬、移植における同種移植拒否反応を処置するための薬、自己免疫疾患を処置するための薬、抗AIDS薬、炎症性腸疾患/症候群を処置するための薬、拒食症を処置するための薬、骨粗鬆症を処置するための薬、ならびに/または、抗肥満薬とを含む薬学的配合物。

【0468】

[活性の測定方法]

以下に示す方法は、DPP-IVの酵素活性を阻害する本発明に係る化合物の活性を測定するために用いられたものである。本発明に係る化合物について、精製したDPP-IVの酵素活性を阻害する能力を調査する。要約すると、生体内のDPP-IVの活性を、本化合物が合成基質Gly-Pro-p-ニトロアニリド(Gly-Pro-pNA)を切断する能力から測定する。DPP-IVによるGly-Pro-pNAの切断によって、生成物としてp-ニトロアニリド(pNA)が遊離し、この遊離率が直接に酵素活性に比例する。特定の酵素阻害剤による酵素活性の阻害によって、pNAの産生が遅緩することになる。阻害剤と酵素との間に強い相互作用により、pNAの産生速度がさらに遅緩するという結果になる。したがって、pNAの蓄積速度の阻害度は、酵素阻害の強度の直接の尺度となる。pNAの蓄積は、分光測定される。各化合物の阻害定数 K_i は、一定量の酵素と、種々の濃度の阻害剤および基質とを、温置することによって定量する。

30

【0469】

したがって、DPP-IVによって切断され、蛍光AMC脱離基を放出するような、基質Gly-Pro-AMCを用いる蛍光定量アッセイで、酵素活性が測定された。遊離AMC(7-アミノ-4-メチルクマリン)を、Victor-II fluorescent readerを用い、励起波長380nm、放射波長460nmで測定した。DPP-IV(1ng/ μ l, pH 8.0)とGly-Pro-AMC基質(400 μ M)とについて、別々に、25mM Trisバッファ(pH 8.0)に溶かしたストック溶液をそれぞれ調製した。試料化合物を、DMSOもしくは50mM グリシンバッファ(pH 3.0)に溶かした。

40

【0470】

DPP-IVストック(10 μ l)を25mM Trisバッファ(77.5 μ l)で希釈した後、26で試料化合物(2.5 μ l)を加えて、アッセイを行った。十分後、基質を加えて(10 μ l)、26で二十分間反応させてから、遊離AMCを測定した。 IC_{50} 値は、最小で六通りの異なる阻害

50

剤濃度を用い、三重に測定した。IC₅₀値は、Nonlinear Regression Analysis (GraphPad, Prism, San Diego, CA) を用いて算出した。

【0471】

試料化合物を投与したマウスの血漿中の DPP-IV 活性を測定するために、血漿 (10 μl) を 25mM Trisバッファ (80 μl, pH 8.0) で希釈した後、Gly-Pro-AMCストック溶液 (10 μl) を加えて、26 で二十分間置いた後に遊離AMCを測定した。分析は上述したものと同様に行った。

【0472】

The Zucker Diabetic Fatty (ZDF) ラットモデルを、本発明に係る化合物の作用の研究に、糖尿病の処置と抑止の両面から用いることができる。ここで、この垂系のラットは、10 先天的に糖尿病の前段階にあるが、六週間を超えて HbA1c量が増大することを特徴とする重篤なII型糖尿病が進行することになる。同じ系統を、他の抗糖尿病薬のタイプの臨床的効能を予測するために用いることもできる。例えば、モデルから、チアゾリジンジオン系インスリン増感物質の有効性および限定的な臨床的効能が予測される。

【0473】

ブタDPP-IVの精製、および、一定の症状下での酵素アッセイについては、それぞれ、(1) Rahfeld, J. Schutkowski, M., Faust, J., Neubert., Barth, A., and Heins, J. (1991) Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 372, 313-318; および (2) Nagatsu, T., Hino, M., Fuyamada, H., Hayakawa, T., Sakakibara, S., Nakagawa, Y., and Takemoto, T. (1976) Anal. Biochem., 74, 466-476 に記載されている。

【0474】

[定義]

「DPP-IV」という語は、ジペプチジルペプチダーゼ IV (EC 3.4.14.5; DPP-IV) のことを意味し、これはまたは「CD-26」としても知られる。DPP-IVは、末端から二番目の位置にプロリン残基もしくはアラニン残基を有するポリペプチド鎖のN末端から、ジペプチドを切断する。

【0475】

「糖尿病および関連する疾患」 ("diabetes and related diseases") という語は、II型糖尿病、I型糖尿病、耐糖能異常、肥満、高血糖症、シンドロームX、代謝異常症候群、糖尿病合併症、糖尿病に因る脂質異常症、高インスリン血症などのことを指す。

【0476】

正式には「糖尿病合併症」 ("diabetic complications") と呼ばれる症状、疾患、および病気は、網膜症、末梢神経障害 (ニューロパシー)、および腎障害、ならびに他の公知の糖尿病合併症を含む。

【0477】

本明細書中で用いる「他のタイプの治療薬」 ("other type (s) of therapeutic agents") という語は、ひとつもしくは複数の抗糖尿病薬 (本発明に係る DPP-IV阻害剤を除く)、ひとつもしくは複数の抗肥満薬、ならびに / あるいはひとつもしくは複数の脂質調整薬 (抗アテローム性動脈硬化症薬を含む)、ならびに / あるいはひとつもしくは複数の不妊薬、ひとつもしくは複数の多嚢胞性卵巣症候群を処置するための薬剤、ひとつもしくは複数の成長障害を処置するための薬剤、ひとつもしくは複数の虚弱体質を処置するための薬剤、ひとつもしくは複数の関節炎を処置するための薬剤、ひとつもしくは複数の移植における同種移植拒否反応を処置するための薬剤、ひとつもしくは複数の自己免疫疾患を処置するための薬剤、ひとつもしくは複数の抗AIDS薬、ひとつもしくは複数の抗骨粗鬆症薬、ひとつもしくは複数の免疫調節疾患を処置するための薬剤、ひとつもしくは複数のクローン病性炎症性腸疾患 / 症候群を処置するための薬剤、ならびに / あるいは、拒食症を処置するための薬剤、のことを指す。

【0478】

本明細書で用いる「脂質調整」 ("lipid-modulating") 薬という語は、LDLの低下、および / もしくは HDLの増加、および / もしくはトリグリセリドの低下、および /

10

20

30

40

50

もしくはコレステロール総量の低下、および/もしくは脂質異常症を治療的に処置するための他の公知のメカニズムのための薬剤のことを指す。

【0479】

「処置」("treatment") という語は、疾患、症状、もしくは障害と闘うという目的を以って、患者の管理およびケアを行うこと、と定義され、また、この語は、症候もしくは合併症の発生を抑止するために本発明に係る化合物を投与すること、または、症候もしくは合併症を軽減すること、または、疾患、症状、もしくは障害を除去すること、を含む。

【0480】

「ベータ細胞の変質」("beta cell degeneration") という語は、ベータ細胞の機能の喪失、ベータ細胞の機能障害、ならびに、ベータ細胞のネクロシスもしくはアポトーシスといったベータ細胞死、を主に意味する。

【0481】

例えば構造式 V A の化合物および構造式 V B の化合物であるがこれらには限定はされないような本発明に係る化合物に関する、「実質的に純粋」("substantially pure") という語により、或る異性体、あるいは、すべてのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物、水和物、および許容されるそれらの塩を含むその他のもの、が、組成物の重量のうちの少なくとも 90% であること、を意味する。いくつかの実施形態においては、或る異性体が組成物の重量のうちの少なくとも 98% となる。

【0482】

本明細書で用いる「ボロン酸保護基」("boronic acid protecting group") という語は、化合物の他の官能部位が関わる反応が起こっている間に、ボロン酸の官能性を遮断もしくは保護するための基のことを指す。典型的には、ボロン酸の OH 基は、(+)-ピナンジオール、ピナコール、1,2-ジシクロヘキシルエタンジオール、1,2-エタンジオール、2,2-ジエタノールアミン、1,3-プロパンジオール、2,3-ブタンジオール、ジイソプロピルタルトレート、1,4-ブタンジオール、ジイソプロピルエタンジオール、(S,S)-5,6-デカンジオール、1,1,2-トリフェニル-1,2-エタンジオール、(2R,3R)-1,4-ジメトキシ-1,1,4,4-テトラフェニル-2,3-ブタンジオール、メタノール、エタノール、イソプロパノール、カテコール、1-ブタノールなどといったアルコールから誘導されるボロン酸エステルとして保護される。当業者は、メタノールのような単独のヒドロキシ基のみを有するアルコールが、構造式 $-B(OR)_2$ を有するジエステル(ここで、R はアルコールの有機基であり、例えば、 $-B(OMe)_2$ となる)を形成するという理解できる。それとは対照的に、ピナコールのようなジオールは、 $-B(OH)_2$ を有し、両方の酸素原子に有機基(例えば、 $-C(Me)_2-C(Me)_2-$)が結合しているような環式ボロン酸ジエステルを形成する。

【0483】

本明細書で用いる「N-保護基」("N-protecting group") もしくは「N-保護された」("N-protected") という語は、合成手順の間に、望まざる反応からアミノ酸もしくはペプチドのN-末端を保護することを意図した基、または、アミノ基を保護することを意図した基、のことを指す。一般的に用いられるN-保護基は、T. W. Greene, P. G. Wuts, "Protective Groups In Organic Synthesis, 3rd Ed." (John Wiley & Sons, New York (1999)) に開示されており、この参照により本開示に含まれる。N-保護基には、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基、t-ブチルアセチル基、2-クロロアセチル基、2-プロモアセチル基、トリフルオロアセチル基、トリクロロアセチル基、フタル基、o-ニトロフェノキシアセチル基、-クロロブチリル基、ベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基、4-プロモベンゾイル基、4-ニトロベンゾイル基、などといったアシル基、ならびに、ベンゼンスルホニル基、トルエンズルホニル基、などといったスルホニル基、ならびに、ベンジルオキシカルボニル基、p-クロロベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、2-ニトロベンジルオキシカルボニル基、p-プロモベンジルオキシカルボニル基、3,4-

10

20

30

40

50

ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、2,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、2-ニトロ-4,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、3,4,5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル基、1-(p-ピフェニルイル)-1-メチルエトキシカルボニル基、
 -ジメチル-3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、ベンズヒドリルオキシカルボニル基、t-ブチルオキシカルボニル基、ジイソプロピルメトキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、4-ニトロフェノキシカルボニル基、フルオレニル-9-メトキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、アダマンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、フェニルチオカルボニル基、などといったカルバマート形成基、ならびに、ベンジル基、トリフェニルメチル基、ベンジルオキシメチル基、などといったアルキル基、ならびに、トリメチルシリル基などといったシリル基、が含まれる。好ましいN-保護基は、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、ピパロイル基、t-ブチルアセチル基、フェニルスルホニル基、ベンジル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基 (Fmoc)、t-ブチルオキシカルボニル基 (Boc)、およびベンジルオキシカルボニル基 (Cbz) である。

10

20

30

40

50

【0484】

「アルキル基」("alkyl") もしくは「(C₁₋₁₂)アルキル基」("(C₁₋₁₂)alkyl") という語は、単独で、または組み合わせて、一個~十二個 (1-12) (ここで用いている 1-12 とは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、および12のそれぞれを含有すものである) の炭素原子を有する、直鎖または分鎖のことを指し、さらに環状部位を含むことができる。この語は、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、n-ヘキシル基、4-メチルペンチル基、ネオペンチル基、および2,2-ジメチルプロピル基、などといったものであるが、これらに限定はされない。

【0485】

「(C₁₋₁₀)アルキル基」("(C₁₋₁₀)alkyl") 、 「(C₁₋₈)アルキル基」("(C₁₋₈)alkyl") 、 および「(C₁₋₆)アルキル基」("(C₁₋₆)alkyl") という語は、単独で、または組み合わせて、それぞれ、一個~十個、一個~八個、一個~六個、の炭素原子を有する、直鎖または分鎖のことを指し、さらに環状部位を含むことができる。この語は、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、n-ヘキシル基、4-メチルペンチル基、ネオペンチル基、および2,2-ジメチルプロピル基、などといったものであるが、これらに限定はされない。

【0486】

「(C₁₋₄)アルキル基」("(C₁₋₄)alkyl") という語は、単独で、もしくは組み合わせて、一個~四個、の炭素原子を有する、直鎖または分鎖のことを指し、さらに環状部位を含むことができる。この語は、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、イソブチル基、およびtert-ブチル基、などといったものであるが、これらに限定はされない。

【0487】

「(C₂₋₁₂)アルケニル基」("(C₂₋₁₂)alkenyl") および「(C₂₋₁₀)アルケニル基」("(C₂₋₁₀)alkenyl") という語は、単独で、または組み合わせて、それぞれ、二個~十二個もしくは二個~十個の炭素原子を有し、少なくともひとつの二重結合を有する直鎖または分鎖の非飽和炭化水素鎖のことを指す。この語は、例えば、ビニル基、プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、n-ブテニル基、n-ペンテニル基、およびn-ヘキセニル基、などといったものであるが、これらに限定はされない。

【0488】

「(C₂₋₁₂)アルキニル基」("(C₂₋₁₂)alkynyl") および「(C₂₋₁₀)アルキニル基」("(C₂₋₁₀)alkynyl") という語は、単独で、または組み合わせて、それぞれ、二個～十二個もしくは二個～十個の炭素原子を有し、少なくともひとつの三重結合を有する直鎖または分鎖の非飽和炭化水素鎖のことを指す。この語は、例えば、 $-C \equiv CH$ 、 $-C \equiv C-CH_3$ 、 $-C \equiv CH$ 、 $-CH_2C \equiv CH$ 、 $-CH_2-CH_2-C \equiv CH$ 、および $-CH(CH_3)C \equiv CH$ 、などといったものであるが、これらに限定はされない。

【0489】

「(C₃₋₁₂)シクロアルキル基」("(C₃₋₁₂)cycloalkyl")、および「(C₃₋₁₀)シクロアルキル基」("(C₃₋₁₀)cycloalkyl") という語は、それぞれ、三個～十二個、三個～十個、の炭素原子を有する、ひとつもしくは複数の飽和環式炭化水素のことを指す。この語は、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、およびアダマンチル基、などといったものであるが、これらに限定はされない。

10

【0490】

「(C₅₋₁₀)シクロアルケニル基」("(C₅₋₁₀)cycloalkenyl") という語は、少なくともひとつの二重結合を有し、五個～十個の炭素原子を有する、ひとつもしくは複数の環式炭化水素ラジカルのことを指す。この語は、例えば、シクロペンテニル基、およびシクロヘキセニル基、などといったものであるが、これらに限定はされない。

【0491】

「シクロアルキレン基」("cycloalkylene") という語は、二つの異なる炭素原子における結合のための一重結合を有している「シクロアルキル」基のことを指す。

20

【0492】

「(C₁₋₆)アルキルアミノカルボニル基」("(C₁₋₆)alkylaminocarbonyl") および「ジ-(C₁₋₆)アルキルアミノカルボニル基」("di-(C₁₋₆)alkylaminocarbonyl") という語は、一個～六個の炭素原子を有し、 $NC(=O)$ に結合した、直鎖もしくは分鎖の炭化水素基のことを指す。例示的なアルキル基には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、およびヘキシル基、などといったものが含まれるが、これらに限定はされない。

【0493】

「(C₁₋₆)アルキルカルボニル基」("(C₁₋₆)alkylcarbonyl") という語は、一個～六個の炭素原子を有し、 $C(=O)$ に結合した、直鎖もしくは分鎖または環状の炭化水素基のことを指す。例示的なアルキル基には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、およびヘキシル基、などといったものが含まれるが、これらに限定はされない。

30

【0494】

「(C₃₋₈)シクロアルキルカルボニル基」("(C₃₋₈)cycloalkylcarbonyl") という語は、三個～八個の炭素原子を有し、 $C(=O)$ に結合した、環式炭化水素基のことを指す。例示的なシクロアルキル基には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、およびシクロヘキシル基、などといったものが含まれるが、これらに限定はされない。

【0495】

「(C₁₋₁₀)アルコキシ基」("(C₁₋₁₀)alkoxy")、および「(C₁₋₈)アルコキシ基」("(C₁₋₈)alkoxy")、および「(C₁₋₆)アルコキシ基」("(C₁₋₆)alkoxy") という語は、単独で、または組み合わせて、それぞれ、一個～十個、一個～八個、一個～六個、の炭素原子を有し、直鎖または分鎖のアルキル基であって、さらに環状部位を含むことができるようなアルキル基が、「O」に結合したものを指す。直鎖アルコキシ基の例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペントキシ基 (pentoxy)、およびヘキソキシ基 (hexoxy)、などといったものが含まれるが、これらに限定はされない。環式アルコキシ基の例としては、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、およびシクロヘキシルオキシ基、などといったものが含まれるが、これらに限定はされない。

40

【0496】

50

「アリアルオキシ基」("aryloxy") という語は、O に結合したアリアル基のことを指す。

【0497】

「アルカノイル基」("alkanoyl") という語は、単独で、もしくは別の基の一部として、カルボニル基に結合したアルキル基のことを指す。

【0498】

「アルキレン基」("alkylene") という語は、二つの異なる炭素原子における結合のための一重結合を有するアルキル基のことを指す。

【0499】

「アルケニレン基」("alkenylene") という語は、二つの異なる炭素原子における結合のための一重結合を有するアルケニル基のことを指す。

10

【0500】

「アルキニレン基」("alkynylene") という語は、二つの異なる炭素原子における結合のための一重結合を有するアルキニル基のことを指す。

【0501】

「アリアル基」("aryl") という語は、六個～十四個の炭素原子を環状部位に有する、単環、二環、もしくは三環の炭素環である芳香環系のことを指す。アリアル基の例としては、フェニル基、ナフチル基、ピフェニル基、アントラセニル基、およびアズレニル基、などといったものが含まれるが、これらに限定はされない。また、アリアル基は、部分的に水素添加された炭素環系の誘導体(1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフチル基、およびイ

20

ンダニル基などを含む)を含むこともできる。

【0502】

本明細書で用いる「ヘテロアリアル基」("heteroaryl") という語は、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選択されるひとつもしくは複数のヘテロ原子を含んだ、非飽和複素環系を含む。ヘテロアリアル基の例としては、フリル基、チエニル基、およびピロリル基、などといったものが含まれるが、これらに限定はされない。ヘテロアリアル基は、部分的に水素添加された複素環系(以下に列挙) の誘導体を含むこともできる。

【0503】

「アリアル基」および「ヘテロアリアル基」の例としては、フェニル基、ピフェニル基、インデニル基、ナフチル基(1-ナフチル基、 2-ナフチル基)、N-ヒドロキシテトラゾリル基、N-ヒドロキシトリアゾリル基、N-ヒドロキシイミダゾリル基、アントラセニル基(1-アントラセニル基、 2-アントラセニル基、 3-アントラセニル基)、チオフェニル基(2-チエニル基、 3-チエニル基)、フリル基(2-フリル基、 3-フリル基)、インドリル基、オキサジアゾリル基、イソオキサゾリル基、キナゾリニル基、フルオレニル基、サンテニル基、イソインダニル基、ベンズヒドリル基、アクリジニル基、チアゾリル基、ピロリル基(2-ピロリル基)、ピラゾリル基(3-ピラゾリル基)、イミダゾリル基(1-イミダゾリル基、 2-イミダゾリル基、 4-イミダゾリル基、 5-イミダゾリル基)、トリアゾリル基(1,2,3-トリアゾール-1-イル基、 1,2,3-トリアゾール-2-イル基、 1,2,3-トリアゾール-4-イル基、 1,2,4-トリアゾール-3-イル基)、オキサゾリル基(2-オキサゾリル基、 4-オキサゾリル基、 5-オキサゾリル基)、チアゾリル基(2-チアゾリル基、 4-チアゾリル基、 5-チアゾリル基)、ピリジル基(3-ピリジル基、 4-ピリジル基)、ピリミジニル基(2-ピリミジニル基、 4-ピリミジニル基、 5-ピリミジニル基、 6-ピリミジニル基)、ピラジニル基、ピリダジニル基(3-ピリダジニル基、 4-ピリダジニル基、 5-ピリダジニル基)、キノリル基(2-キノリル基、 3-キノリル基、 4-キノリル基、 5-キノリル基、 6-キノリル基、 7-キノリル基、 8-キノリル基)、イソキノリル基(1-イソキノリル基、 3-イソキノリル基、 4-イソキノリル基、 5-イソキノリル基、 6-イソキノリル基、 7-イソキノリル基、 8-イソキノリル基)、ベンゾ[b]フラニル基(2-ベンゾ[b]フラニル基、 3-ベンゾ[b]フラニル基、 4-ベンゾ[b]フラニル基、 5-ベンゾ[b]フラニル基、 6-ベンゾ[b]フラニル基、 7-ベンゾ[b]フラニル基)、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル基(2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル)基、 3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[

30

40

50

b)フラニル)基、 4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル)基、 5-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル)基、 6-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル)基、 7-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル)基)、ベンゾ[b]チオフェニル基(2-ベンゾ[b]チオフェニル基、 3-ベンゾ[b]チオフェニル基、 4-ベンゾ[b]チオフェニル基、 5-ベンゾ[b]チオフェニル基、 6-ベンゾ[b]チオフェニル基、 7-ベンゾ[b]チオフェニル基)、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフェニル基(2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフェニル)基、 3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフェニル)基、 4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフェニル)基、 5-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフェニル)基、 6-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフェニル)基、 7-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフェニル)基)、インドリル基(1-インドリル基、 2-インドリル基、 3-インドリル基、 4-インドリル基、 5-インドリル基、 6-インドリル基、 7-インドリル基)、インダゾール(1-インダゾリル基、 3-インダゾリル基、 4-インダゾリル基、 5-インダゾリル基、 6-インダゾリル基、 7-インダゾリル基)、ベンズイミダゾリル基(1-ベンズイミダゾリル基、 2-ベンズイミダゾリル基、 4-ベンズイミダゾリル基、 5-ベンズイミダゾリル基、 6-ベンズイミダゾリル基、 7-ベンズイミダゾリル基、 8-ベンズイミダゾリル基)、ベンズオキサゾリル基(1-ベンズオキサゾリル基、 2-ベンズオキサゾリル基)、ベンゾチアゾリル基(1-ベンゾチアゾリル基、 2-ベンゾチアゾリル基、 4-ベンゾチアゾリル基、 5-ベンゾチアゾリル基、 6-ベンゾチアゾリル基、 7-ベンゾチアゾリル基)、カルバゾリル基(1-カルバゾリル基、 2-カルバゾリル基、 3-カルバゾリル基、 4-カルバゾリル基)、5H-ジベンズ[b,f]アゼピン(5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-1-イル基、 5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-2-イル基、 5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-3-イル基、 5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-4-イル基、 5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-5-イル基)、ならびに、 10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピン(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-1-イル基、 10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-2-イル基、 10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-3-イル基、 10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-4-イル基、 10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-5-イル基)、などといったものが含まれるが、これらに限定はされない。

【0504】

「アリアルアルケニル基」("arylalkenyl") および「アリアルアルキニル基」("arylalkynyl") という語は、単独で、または別の基の一部として、アリアル置換基を有する、上述したアルケニル基およびアルキニル基のことを指す。

【0505】

「ハロゲン基」("halogen") および「ハロ基」("halo") という語は、クロロ基、フルオロ基、プロモ基、もしくはヨード基のことを指す。

【0506】

「アルキルアミノ基」("alkylamino")、「アリアルアミノ基」("arylamino")、もしくは「アリアルアルキルアミノ基」("arylalkylamino") という語は、単独で、または別の基の一部として、上述した任意のアルキル基、アリアル基、もしくはアリアルアルキル基が、窒素原子に結合したものを含む。

【0507】

本明細書で用いる「置換アミノ基」("substituted amino") という語は、単独で、もしくは別の基の一部として、同一のもしくは異なるひとつまたは二つの置換基で置換されたアミノ基のことを指し、ここで、置換基は、アルキル基、アリアル基、アリアルアルキル基、ヘテロアリアル基、ヘテロアリアルアルキル基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキルハロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、もしくはチオアルキル基、といったものである。これらの置換基は、上述した任意の基でさらに置換することもできる。加えて、アミノ置換基は、それが結合している窒素原子と共になって、 1-ピロリジニル基、 1-ピペリジニル基、 1-アゼピニル基、 4-モルホリニル基、 4-チアモルホルニル基、 1-ピペラジニル基、 4-アルキル-1-ピペラジニル基、 4-アリアルアルキル-1-ピペラジニル基、 4-ジアリアルアルキル-1-ピペラジニル基、 1-ピロリジニル基、 1-ピペリジニ

ル基、または、任意にアルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロ基、トリフルオロメチル基、もしくはヒドロキシ基で置換される 1-アゼピニル基、を形成することができる。

【0508】

「アルキルチオ基」("alkylthio")、 「アリールチオ基」("arylthio")、もしくは「アラルキルチオ基」("aralkylthio") という語は、単独で、または別の基の一部として、上述した任意のアルキル基、アラルキル基、もしくはアリール基、が、硫黄原子に結合したものを含む。

【0509】

「アシル基」("acyl") という語は、それ自体もしくは別の基の一部として、カルボニル基に結合した有機ラジカルのことを指す。アシル基の例としては、任意の基がカルボニル基に結合したものが含まれ、例えば、アルカノイル基、アルケノイル基、アロイル基、アラルカノイル基、ヘテロアロイル基、シクロアルカノイル基、およびシクロヘテロアルカノイル基などが含まれる。

10

【0510】

「シクロヘテロアルキル基」("cycloheteroalkyl") という語は、単独で、もしくは別の基の一部として、窒素原子、酸素原子、および/もしくは硫黄原子といった一個～二個のヘテロ原子を含むような、三員、四員、五員、六員、または七員の、飽和環、あるいは部分的に非飽和の環のことを指し、この環は炭素原子もしくはヘテロ原子を通じて、可能であるならば任意に結合基 (CH₂)_g (ここで g は 1、2、もしくは 3 ののである) を介して、結合する。上述した基は、アルキル基、ハロ基、およびオキソ基などといった置換基を一個～四個含むことができる。加えて、任意のシクロヘテロアルキル環は、シクロアルキル環、アリール環、ヘテロアリール環、もしくはシクロヘテロアルキル環、と縮合することができる。

20

【0511】

「シクロヘテロアルキルアルキル基」("cycloheteroalkylalkyl") という語は、単独で、もしくは別の基の一部として、上記で定義したシクロヘテロアルキル基が、炭素原子もしくはヘテロ原子を介して、(CH₂)_r 鎖に結合したもののことを指す。

【0512】

「ヘテロアリールアルキル基」("heteroarylalkyl") もしくは「ヘテロアリールアルケニル基」("heteroarylalkenyl") という語は、単独で、または別の基の一部として、上記で定義したヘテロアリール基が、C原子もしくはヘテロ原子を介して、上記で定義した (CH₂)_r 鎖、アルキレン基、もしくはアルケニレン基に結合したもののことを指す。

30

【0513】

「天然 -アミノ酸側鎖」("naturally occurring -amino acid sidechain") という語は、以下に示す天然 -アミノ酸の -アミノ酸炭素原子に結合した基(側鎖)のことを指す。ここで天然 -アミノ酸とは、グリシン、アラニン、2-アミノブチル酸、バリン、ロイシン、イソロイシン、tert-ロイシン、セリン、トレオニン、システイン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、グルタミン酸、フェニルアラニン、ヒスチジン、トリプトファン、チロシン、フェニルグリシン、リシン、メチオニン、およびアルギニン、である。これらのアミノ酸の側鎖は、当該技術分野において公知なものである。例えば、アラニンの -アミノ酸側鎖はメチル基であり、フェニルアラニンの側鎖はベンジル基であり、tert-ロイシンの側鎖は tert-ブチル基である。

40

【0514】

「ポリハロアルキル基」("polyhaloalkyl") という語は、上記で定義した「アルキル」基が、F もしくは Cl (好ましくは F) といったハロ置換基を、二個～九個、好ましくは二個～五个含んだもののことを指す。この語は、例えば、CF₃CH₂基、CF₃基、もしくは CF₃CF₂CH₂基、といったものである。「ポリハロアルコキシ基」("polyhaloalkoxy") という語は、上記で定義した「アルコキシ」基もしくは「アルキルオキシ

50

」基が、FもしくはCl（好ましくはF）といったハロ置換基を、二個～九個、好ましくは二個～五個含んだもののことを指す。この語は、例えば、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ 基、 CF_3O 基、もしくは $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$ 基、といったものである。

【0515】

「多環の」（"polycyclic"）および「多環」（"polycycle"）という語は、二個以上の炭素が、二つの隣接する環（例えば「縮合環」）で共有されるような、二つ以上の環（例えば、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、アリール環、ヘテロアリール環、および/もしくはシクロヘテロアルキル環）のことを指す。隣接していない原子を介して結合している縮合環のことは、「架橋」環としても知られている。多環のうちの環のそれぞれは、上述したような置換基で置換することもでき、例えば、ハロゲン基、アルキル基、アラルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ヒドロキシル基、アミノ基、ニトロ基、スルフヒドリル基、イミノ基、アミド、ホスホナート、ホスフィナート、カルボニル基、カルボキシル基、シリル基、エーテル、アルキルチオ基、スルホニル基、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル基、芳香族基もしくはヘテロ芳香族基、トリフルオロメチル基、またはシアノ基、などで置換することができる。

10

【実施例】

【0516】

後述する限定をするものではない実施例に基づいて、本発明をさらに詳述する。

【0517】

[実施例1: (2R)-ボロPro-(1S,2S,3R,5S)-ピナンジオールエステル塩酸塩 (2) の合成]

20

炮いて乾かした丸底フラスコにマグネティックスターラーバーを入れ、N-Boc-ピロリジン (20g, 117mmol, 1eq) および無水THF (60mL) を窒素雰囲気下で満たした。この無色透明溶液を冷却してから、s-BuLi (シクロヘキサン 100mL 中の 1.4M 溶液, 140mmol) を三十分間かけてゆっくりと加えた。明橙色の溶液を -78°C で三時間攪拌した後、 $\text{B}(\text{OMe})_3$ (39mL, 350mmol) で処理してから、冷却浴を取り除いて、無色透明溶液を 0°C までゆっくりと加温した。 0°C になってから少量の水 ($\sim 2\text{mL}$) を加えて反応をクエンチし、室温まで加温してから、2N NaOH (250mL) で抽出し、さらに EtOAc (150mL) を加えて逆洗した。水層に 2N HCl を加えて pH 3 まで酸性化した後、EtOAc (3 x 120mL) で抽出した。有機抽出物と併せて、乾燥し濃縮して、遊離ボロン酸 (22.08g, 103mmol) を粘性のある白色固体として収率 88% で得た。さらに精製することはせずに、ボロン酸を tert-ブチルメチルエーテル (150mL) に溶かし、そのまま攪拌しながら (+)-ピナンジオール (17.5g, 103mmol) を室温で加えた。十八時間後、エーテルを除去して、カラムクロマトグラフィ (シリカゲル, 1:3 ヘキサン/EtOAc) で (+)-ピナンジオール=ボロン酸エステルを精製し、清澄な濃い油分 (26.84 g, 76.8mmol, 76% yield, 2:1 ヘキサン/酢酸エチル溶離液を用いて $R_f = 0.6$ であり、 I_2 および/もしくは PMA染色液で可視化) を得た。この油分を無水エーテルに溶かして Boc保護基を除去し、氷浴で 0°C まで冷却してから、そのまま攪拌しつつ無水HCl(g) を溶液中に十分間通した。二時間後、フラスコ内に白色沈澱が生じてから、エーテルおよび余剰の HCl を真空中で除去し、ラセミ体である HCl塩を白色固体として得た。この HCl塩を、穏やかに加熱しながら最小限の量のジクロロメタン (250mL) に溶かし、均一な溶液になるように攪拌を八時間に亘って続けて所望の異性体の結晶化・単離を行い、綿毛状の白色沈澱を得た。この沈澱を減圧濾過して採取し、乾燥させた後、最小限の量の 2-プロパノール ($\sim 200\text{mL}$) に溶かして、均一になるまで穏やかに加熱した。このアルコール溶液を一晩攪拌して、得られた白色沈澱を減圧濾過して集めて、異性体的に純粋な (1) を白色固体として得た (7.0g, 27mmol, 収率23%)。 ^1H NMR (400MHz, D_2O) 4.28 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.06 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.78 (m, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.05 (m, 5H), 0.84 (d, $J=12\text{Hz}$, 2H), 0.71 (s, 2H), 0.62 (s, 3H)。

30

40

[実施例2: 系列 A の化合物 (2R)-1-(2-シクロペンチルアミノ-アセチル)-ボロPro-0H (4) の合成]

50

{ステップ1} (2R)-1-(2-クロロアセチル)-ボロPro-(1S,2S,3R,5S)-ピナンジオール
エステル (3A)

(2) (36.7g, 129.3mmol) を無水CH₂Cl₂ (200mL) に溶かした溶液を、0 まで冷却してから、N₂ 雰囲気下で塩化クロロアセチル (12.34mL, 155.2mmol) に加えた。これを4-メチルモルホリン (42.4mL, 182mmol) にゆっくりと滴下し、ほぼ透明な明橙色溶液を得て、これを室温まで温めた。三十分後、溶液を再度0 まで冷却し、0.2N HCl 溶液200mL を加えて有機層を分離し、乾燥し濃縮して、暗赤色油分を得た。この油分は、TLC で単独のスポットを示した (2:1 ヘキサン/EtOAc, R_f = 0.22, I₂ および/もしくは PM A染色液で可視化)。また、この油分をさらなる精製をすることなく次のステップに用いた。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 0.80 (s, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.75-1.96 (m, 4H), 1.98-2.10 (m, 3H), 2.12-2.20 (m, 1H), 2.29- 2.35 (m, 1H), 3.12-3.16 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.97-4.05 (q, 2H), 4.30-4.32 (d, 1H).

{ステップ2} (2R)-1-(2-シクロペンチルアミノ-アセチル)-ボロPro-(1S,2S,3R,5S)-ピナンジオールエステル (3B)

化合物 (3A) を無水THF (~150mL) に溶かした後、K₂CO₃ (35g) を加えて0 まで冷却してから、シクロペンチルアミン (21.93g, 258mmol) を加えた。その後、反応混合物を室温まで加温して一晩攪拌した。出発物質のすべてが消費されていることを TLC で確認した。混合物をセライトおよびシリカパッドで濾過し、5% MeOH in CH₂Cl₂ (200mL) で洗った後に濃縮して、粘性のある明橙色固体を得た。この赤色系粘性固体を、CH₂Cl₂ (150mL) に溶かした後、Et₂O (~200mL) を加え、溶液を一晩攪拌した。得られた乳白色溶液を濾過し、沈澱を冷EtOAc (2 x 60mL) とヘキサン (2 x 50mL) で洗った後、乾燥させて、綿毛状白色固体として (3B) (28.92g, 120.5mmol) を得た。暗赤色の母液である濾液を濃縮し、前述の再結晶条件にかけて、(3B) の二次収穫物 (6.17g, 25.7mmol) を得、これを合わせた (3B) 全体の収量 (35.09g, 93.8mmol) の収率は73% となった。R_f = 0.45 (10% MeOH in CH₂Cl₂)。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 4.18 (d, 1H), 3.95 (d, J = 16Hz, 1H), 3.6 (d, J = 16Hz, 1H), 3.46 (m, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.04 (m, 4H), 1.90 (s, 1H), 1.74 (m, 6H), 1.61 (s, 1H), 1.46 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).

{ステップ3} (2R)-1-(2-シクロペンチルアミノ-アセチル)-ボロPro-OH (4)

(3B) (40.59g, 108.5mmol) の H₂O (200mL, 2N HCl を添加して pH 2 とした) 溶液に、ヘキサン (200mL) およびフェニルボロン酸 (13.37g, 109.5mmol) を加え、この二相混合液を激しく攪拌した。ヘキサン層を、二十四時間に亘って六回、定期的に除去して新しいヘキサンと入れ換えた。水層を分離して、Dowex 50-X2-100イオン交換カラム (H⁺ 形態) に入れ、溶出液が中性になるまで水で溶離した。水性水酸化アンモニウム (2wt%) で溶離した後、適当な数に分けて凍結乾燥して、白色結晶として収率 92% で (4) (23.91g, 99.6mmol) を得た。(4) とTFAとの塩について、¹H NMR (400MHz, D₂O), 3.88 (dd, 8.0Hz, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 1.96 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 1.63 (m, 7H); MS (ESI) m/z 223 (M+H-H₂O)⁺.

[実施例3: 1-(2-シクロプロピルアミノ-アセチル)-ピロリジン-(2R)-ボロン酸 (A2) の合成]

表記の化合物を、実施例2の手順を適切な出発物質に用いることによって調製した。¹H NMR (D₂O) 4.08 (dd, J = 12Hz, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 0.88 (s, 4H); MS (ESI) m/z 195.13 (MH⁺-H₂O).

[実施例4: 1-[2-(3-ヒドロキシ-アダマンタン-1-イルアミノ)-アセチル]-ピロリジン-(2R)-ボロン酸 (A3) の合成]

表記の化合物を、実施例2の手順を適切な出発物質に用いることによって調製した。¹H NMR (D₂O) 3.94 (d, J = 8Hz, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.09 (m, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.87 (m, 7H), 1.71 (m, 6H), 1.56 (m, 2H)

; MS (ESI) m/z 305.21 ($MH^+ - H_2O$).

[実施例5: 1-(5R-フェニル-ピロリジン-2S-カルボニル)-ピロリジン-(2R)-ボロン酸 (6) の合成]

{ ステップ1 } N-Boc-5-フェニルPro-(2R)-ボロPro-(1S,2S,3R,5S)-ピナンジオールエステル (5)

N-Boc-5-フェニル-Pro-OH (0.84mmol) を無水 CH_2Cl_2 に溶かした氷冷(0) 溶液に、EDAC (174mg, 0.91mmol) および HOBt (105mg, 0.775mmol) を加えた。反応物を 0 で十五分間攪拌した後、(2) (200mg, 0.7mmol) および N-メチルモルフィリン (0.25mL, 2.1mmol) を加え、反応物を室温までゆっくりと加温し、八時間に亘って反応を続けた。NaHCO₃ (10mL) を加えてカップリング反応をクエンチし、EtOAc (2 x 15mL) で抽出して、塩水 (15mL) で洗い、Na₂SO₄ で脱水して、濃縮してからカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, ヘキサン中で 30~50% の勾配をつけたEtOAcで溶離) でさらに精製し、薄白色固体として(5) (320mg, 0.62mmol, 88%) を得た。

10

【 0 5 1 8 】

{ ステップ2 } 1-(5R-フェニル-ピロリジン-2S-カルボニル)-ピロリジン-(2R)-ボロン酸 (6)

(5) (320mg, 0.62mmol) の無水エーテル氷冷溶液を、無水HCl(g) で飽和させ、一時間攪拌した。その後、溶液を真空下で濃縮して、粘性白色固体を得た。これを H₂O (10mL, 2N HCl を添加して pH 2 とした) およびヘキサン (10mL) およびフェニルボロン酸 (74mg, 0.62mmol) に入れて、二相混合液を激しく攪拌した。ヘキサン層を、二十四時間に亘って六回、定期的に除去して新しいヘキサンと入れ換えた。水層を分離して、Dowex 50-X2-100イオン交換カラム (H⁺ 形態) に入れ、溶出液が中性になるまで水で溶離した。水性水酸化アンモニウム (2wt%) で溶離した後、適当な数に分けて凍結乾燥して、白色アモルファス固体として遊離ボロン酸 (B1) (76mg, 0.26mmol) を得た。¹H NMR (D₂O) 7.46 (m, 5H), 3.65 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.66 (m, 1H); MS (ESI) m/z 271 ($MH^+ - H_2O$).

20

[実施例6: 1-(ピペリジン-2S-カルボニル)-ピロリジン-(2R)-ボロン酸 (B2) の合成]

表記の化合物を、実施例5の手順を適切な出発物質に用いることによって調製した。¹H NMR (D₂O) 4.07 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.87 (m, 3H), 1.56 (m, 4H); MS (ESI) m/z 209 ($MH^+ - H_2O$).

30

[実施例8: 1-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2S-カルボニル)-ピロリジン-(2R)-ボロン酸 (B3) の合成]

表記の化合物を、実施例5の手順を適切な出発物質に用いることによって調製した。¹H NMR (D₂O) 4.54 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.06 (m, 3H), 1.83 (m, 3H), 1.58 (m, 4H), 1.32 (m, 4H); MS (ESI) m/z 249 ($MH^+ - H_2O$).

[実施例9: 1-(4S-フェニル-ピロリジン-2S-カルボニル)-ピロリジン-(2R)-ボロン酸 (B4) の合成]

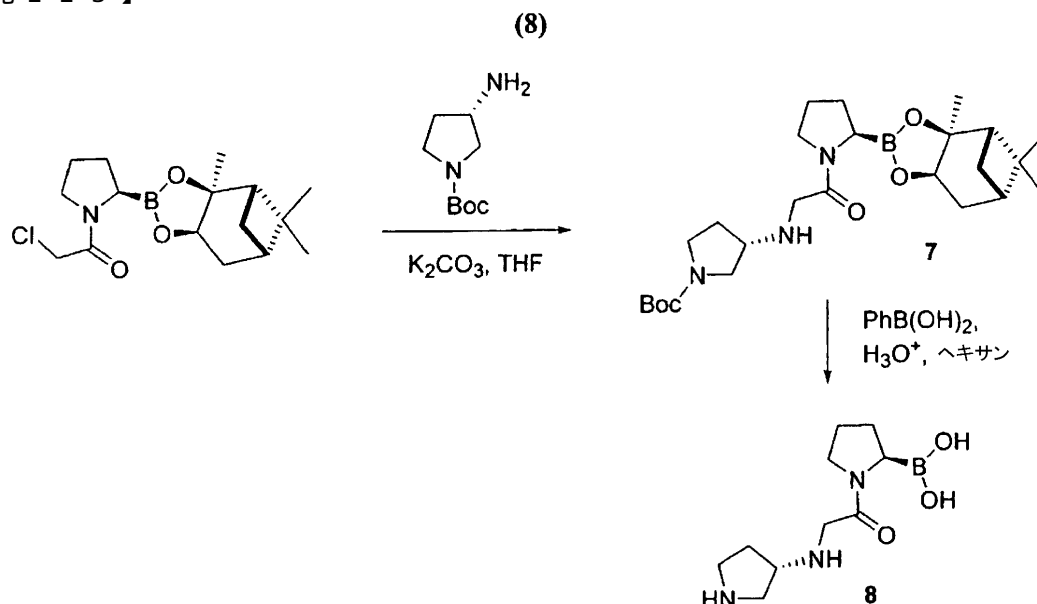
40

表記の化合物を、実施例5の手順を適切な出発物質に用いることによって調製した。¹H NMR (D₂O) 7.34 (d, J = 13 Hz, 2H), 7.27 (m, 3H), 4.79 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.08 (m, 2H) 1.77 (m, 1H), 1.64 (m, 1H); MS (ESI) m/z 271 ($MH^+ - H_2O$).

[実施例10: (2R)-1-{2-[(3S)-ピロリジン-3-イルアミノ]-アセチル}-ピロリジン-2-ボロン酸 (8) の合成]

【 0 5 1 9 】

【化 2 2 3】



【 0 5 2 0 】

{ステップ1} (2R)-1-{2-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-3-イルアミノ]-アセチル}-ピロリジン-2-ボロン酸=(1S,2S,3R,5S)-ピナンジオールエステル (7) (3B) の合成について上述したプロトコルを、シクロペンチルアミンに代えて (3S)-3-アミノ-ピロリジン-1-カルボン酸=tert-ブチルエステルを用いて行った。化合物 (7) は油分として得られた。

20

【 0 5 2 1 】

{ステップ2} (2R)-1-{2-[(3S)-ピロリジン-3-イルアミノ]-アセチル}-ピロリジン-2-ボロン酸 (8)

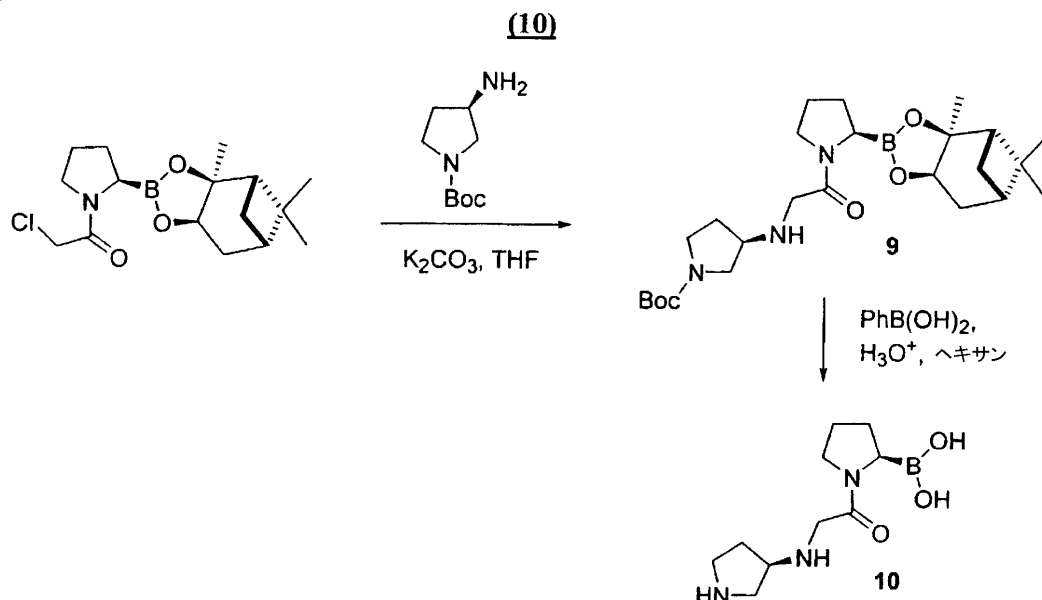
ピナンジオール=ボロン酸エステル (3B) の脱保護について上述したプロトコル (実施例2のステップ3) を、(7) に用いた。化合物 (8) は白色固体として得られた。(8) と TFA との塩について、¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) 4.12 (m, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.54 (m, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.05 (m, 3H), 1.74 (m, 1H); MS m/z (相対強度) 241(M)(27), 224(100), 209(73), 155(47).

30

[実施例11: (2R)-1-{2-[(3R)-ピロリジン-3-イルアミノ]-アセチル}-ピロリジン-2-ボロン酸 (10) の合成]

【 0 5 2 2 】

【化 2 2 4】



【 0 5 2 3】

{ステップ1} (2R)-1-{2-[(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-3-イルアミノ]-アセチル}-ピロリジン-2-ボロン酸=(1S,2S,3R,5S)-ピナンジオールエステル (9) (3B) の合成について上述したプロトコルを、シクロペンチルアミンに代えて (3R)-3-アミノ-ピロリジン-1-カルボン酸=tert-ブチルエステルを用いて行った。化合物 (9) は油分として得られた。MS m/z (相対強度) 476(M+1)⁺(100), 376(74), 239(38), 224(67), 155(55).

20

{ステップ2} (2R)-1-{2-[(3R)-ピロリジン-3-イルアミノ]-アセチル}-ピロリジン-2-ボロン酸 (10)

ピナンジオール=ボロン酸エステル (3B) の脱保護について上述したプロトコル (実施例2のステップ3) を、(9) に用いた。化合物 (10) は白色固体として得られた。(10) とTFAとの塩について、¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) 4.13 (m, 3H), 4.08 (bs, 2H), 3.76 (dd, J= 13.0, 8.0Hz, 1H), 3.55 (m, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.75 (m, 1H); MS m/z (相対強度) 224(M-17)(100), 206(25), 180(29), 155(70).

30

[実施例12: 系列Bの化合物 (2R)-1-[(2S)-アゼチジン-2-カルボニル]-ボロPro-OH (12) の合成]

{ステップ1} (2R)-1-[(2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-アゼチジン-2-カルボニル]-ボロPro-(1S,2S,3R,5S)-ピナンジオールエステル (11)

(2S)-アゼチジン-1,2-ジカルボン酸=1-tert-ブチルエステル (169mg, 0.8mmol) を CH₂Cl₂ (5mL) に溶かした溶液に、HOBT (105mg, 0.8mmol) および EDC (174mg, 0.9mmol) を加えた。その後、反応溶液を氷浴で十分間 0 に冷却してから、(2) (200mg, 0.7mmol) と NMM (0.25mL, 2.1mmol) とを連続的に加えた。反応溶液を室温まで加温して、一晚攪拌した。反応溶液に CH₂Cl₂ (5mL) をさらに加えて希釈し、NaHCO₃ (2 x 10mL)、0.1M HCl水溶液 (5mL)、および塩水 (10mL) で洗った。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、減圧乾燥した。得られた油状残渣を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 1:4 EtOAc/ヘキサンから 1:2 EtOAc/ヘキサンにかけての勾配をつけた溶離液) で精製して、清澄粘性油分として (11) を得た。

40

【 0 5 2 4】

{ステップ2} (2R)-1-[(2S)-アゼチジン-2-カルボニル]-ボロPro-OH (12)

化合物 (11) を 4N HCl ジオキサン溶液に溶かした溶液を、室温で四時間攪拌した。溶媒を減圧除去して、得られた残渣を、上述した、ボロン酸 (4) の調製のためのピ

50

ナンジオールエステル脱保護プロトコルにかけた。化合物 (12) は白色固体として得られた。(12) とTFAとの塩について、¹H-NMR (500MHz, D₂O) 5.23 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.92 (m, 3H), 1.63 (m, 1H); MS m/z (相対強度) 199(M+1)⁺(7), 181(M-17)(100), 152(53).

[実施例13: 系列Cの化合物 (2R)-1-[(2S,4S)-4-アミノ-ピロリジン-2-カルボニル]-ボロPro-0H (15) の合成]

{ ステップ1 } (2R)-1-[(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-ピロリジン-2-カルボニル]-ボロPro-(1S,2S,3R,5S)-ピナンジオールエステル (13)

上述の (11) の合成について記載したプロトコルを、アゼチジン-1,2-ジカルボン酸=1-tert-ブチルエステルに代えて、(2S,4S)-Fmoc-4-アミノ-1-boc-ピロリジン-2-カルボン酸 (628mg, 2.2mmol) を用いて行った。化合物 (13) は無色透明油分として得られ、これをさらなる精製はせずに次のステップに用いた。

【 0525 】

{ ステップ2 } (2R)-1-[(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-アミノ-ピロリジン-2-カルボニル]-ボロPro-(1S,2S,3R,5S)-ピナンジオールエステル (14)

(13) を DCM (10ml) に溶かした溶液に、ジエチルアミン (5ml) を一度に加えて、得られた無色溶液を室温で一晩攪拌した。反応液を蒸発させて乾かし、さらに DCM を加えた後、再び蒸発させて乾燥させた。得られた油分をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, DCM中で 2.5~5% の勾配をつけた MeOH で溶離, I₂ および/もしくは PMA で可視化) で精製し、無色透明油分として (14) を二つのステップを跨いだ収率 48% として得た。

【 0526 】

{ ステップ3 } (2R)-1-[(2S,4S)-4-アミノ-ピロリジン-2-カルボニル]-ボロPro-0H (15)

上述した、化合物 (12) の合成における N-Boc基の脱保護およびピナンジオールエステルの加水分解のためのプロトコルを、(14) に対して用いた。化合物 (15) は白色固体として得られた。(15) とTFAとの塩について、¹H-NMR (500MHz, D₂O) 4.42 (dd, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.5 (dd, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.72 (br m, 2H), 1.55 (br m, 2H), 1.34 (m, 2H); MS m/z (相対強度) 228(M+1)(55), 210(M+1-H₂O)(95).

[実施例14: 系列Dの化合物 (2R)-1-[(2S)-4-メタンスルホニル-ピペラジン-2-カルボニル]-ボロPro-0H (19) の合成]

{ ステップ1 } (2R)-1-[(2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-2-カルボニル]-ボロPro-(1S,2S,3R,5S)-ピナンジオールエステル (16)

(11) の合成についての上述したプロトコルを、アゼチジン-1,2-ジカルボン酸=1-tert-ブチルエステルの代わりに、(2S)-N-1-Boc-N-4-Cbz-2-ピペラジンカルボン酸 (1g, 2.6mmol) を用いて行った。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを通した後、化合物 (16) (690mg, 1.5mmol) が油分として収率 57% で得られた。MS m/z (相対強度) 618(M+23)⁺(17), 596(M+1)⁺(100), 496(38).

{ ステップ2 } (2R)-1-[(2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-ピペラジン-2-カルボニル]-ボロPro-(1S,2S,3R,5S)-ピナンジオールエステル (17)

化合物 (16) (314mg, 0.53mmol) を MeOH (6mL) に溶かした溶液に、Pd/C (40mg) を加えた。混合物を H₂ 雰囲気下で二時間攪拌した。反応が完了してから、セライトのプロウ (plough) を通して濾過した。溶媒を減圧除去して、油状残渣をさらなる精製はせずに次のステップに用いた。MS m/z (相対強度) 462(M+1)⁺(100), 406(12), 362(11).

{ ステップ3 } (2R)-1-[(2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニル-ピペ

10

20

30

40

50

ラジン-2-カルボニル]-ボロPro-(1S,2S,3R,5S)-ピナンジオールエステル (18)

化合物 (17) (214mg, 0.46mmol) を CH_2Cl_2 (5mL) に溶かして 0 に冷却した溶液に、N-メチルモルホリン (204 μL , 1.9mmol) と塩化メタンスルホニル (72 μL , 0.93mmol) とを連続的に加えた。反応混合液を室温まで加温してから三時間攪拌した。その後、反応液を CH_2Cl_2 (6mL) および水 (6mL) で希釈した。有機層を分離して MgSO_4 で脱水した。濾過した後、溶媒を減圧除去した。油状残渣を、EtOAc/ヘキサンを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) で精製した。化合物 (18) (112mg, 0.21mmol) を収率 45% で得た。MS m/z (相対強度) 562(M+23)⁺(14), 540(M+1)(100), 388(75)。

{ステップ4} (2R)-1-[(2S)-4-メタンスルホニル-ピペラジン-2-カルボニル]-ボロPro-OH (19) 10

上述した、化合物 (12) の合成における N-Boc基の脱保護およびピナンジオールエステルの加水分解のためのプロトコルを、(18) (112mg, 0.21mmol) に対して用いた。化合物 (19) (32mg, 0.11mmol) を収率 53% で得た。(19) とTFAとの塩について、¹H-NMR (500MHz, D₂O) 4.32 (dd, J = 11.0, 3.5Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.60 (ddd, J = 10.5, 8.0, 2.5Hz, 1H), 3.47 (ddd, J = 12.5, 3.0, 3.0, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.02 (dd, J = 13.8, 11.3Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.56 (m, 1H); MS m/z (相対強度) 575(12), 328(M+23)⁺(6), 288(M-17)(100)。

[実施例15: 系列Fの化合物 (2R)-1-{2-[(3S)-ピロリジン-3-イルアミノ]-アセチル}-ボロPro-OH (21) の合成] 20

{ステップ1} (2R)-1-{2-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-3-イルアミノ]-アセチル}-ボロPro-(1S,2S,3R,5S)-ピナンジオールエステル (20)

上述した (3B) の合成のためのプロトコルを、シクロペンチルアミンの代わりに、(3S)-3-アミノ-ピロリジン-1-カルボン酸=tert-ブチルエステルを用いて行った。化合物 (20) は油分として得られた。

【0527】

{ステップ2} (2R)-1-{2-[(3S)-ピロリジン-3-イルアミノ]-アセチル}-ボロPro-OH (21)

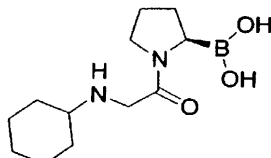
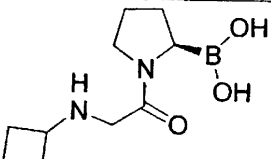
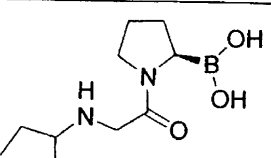
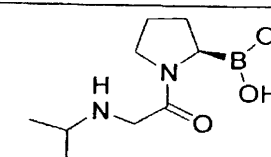
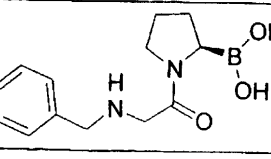
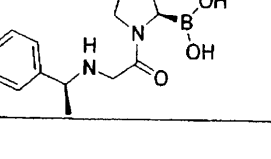
上述した、化合物 (12) の合成における N-Boc基の脱保護およびピナンジオールエステルの加水分解のためのプロトコルを、(20) に対して用いた。化合物 (21) を白色固体として得た。(21) とTFAとの塩について、¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) 4.12 (m, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.54 (m, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.05 (m, 3H), 1.74 (m, 1H); MS m/z (相対強度) 241(M)(27), 224(100), 209(73), 155(47)。

[実施例16]

上述した手順を用いて、以下の表に示す化合物を調製し、液体クロマトグラフィー-質量スペクトル分光法 (LC-MS) を用いて特性を確認した。

【0528】

【表 1】

| 化合物番号 | 系列 | 構造式 | LC-MS |
|-------|----|---|--------------------------|
| 22 | A |  | 255 (M+1)(13), 237 (100) |
| 23 | A |  | 227 (M+1)(10), 209 (100) |
| 24 | A |  | 229 (M+1)(18), 211 (100) |
| 25 | A |  | 215 (M+1)(12), 197 (100) |
| 26 | A |  | 263 (M+1)(5), 245 (100) |
| 27 | A |  | 277 (M+1)(4), 259 (100) |

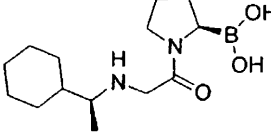
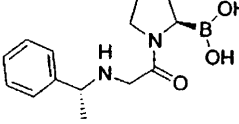
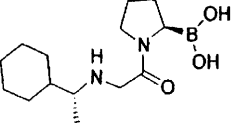
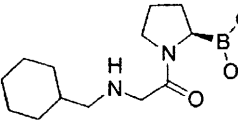
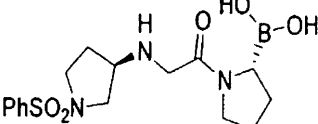
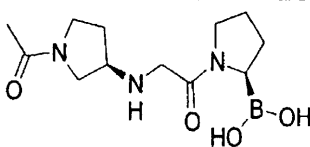
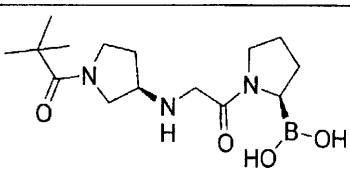
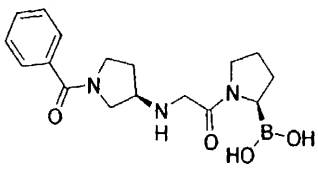
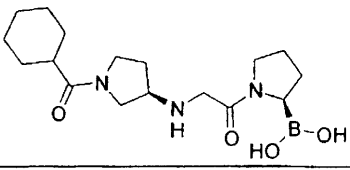
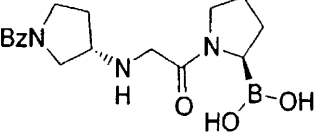
10

20

30

【 0 5 2 9 】

【表 2】

| 化合物番号 | 系列 | 構造式 | LC-MS |
|-------|----|--|------------------------------------|
| 28 | A |  | 283 (M+1)(22), 265 (100) |
| 29 | A |  | 277 (M+1)(5), 259 (100) |
| 30 | A |  | 283 (M+1)(21), 265 (100) |
| 31 | A |  | 269 (M+1)(16), 251 (100) |
| 32 | A |  | 763 (6), 382 (M+1)(100) |
| 33 | A |  | 284 (M+1)(19), 266(100) |
| 34 | A |  | 651 (28), 326 (M+1)(57), 308 (100) |
| 35 | A |  | 691 (22), 346 (M+1)(100), 328 (86) |
| 36 | A |  | 703 (28), 352 (M+1)(18), 334 (100) |
| 37 | A |  | 691 (49), 346 (M+1)(14), 328 (100) |

10

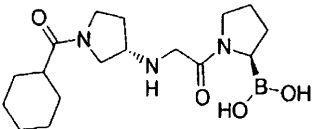
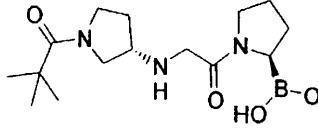
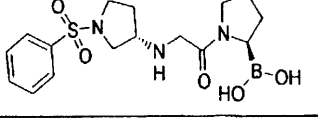
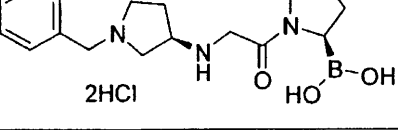
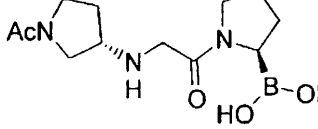
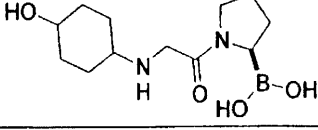
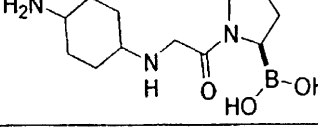
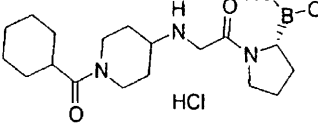
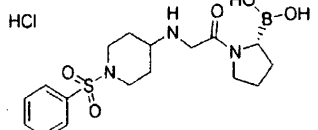
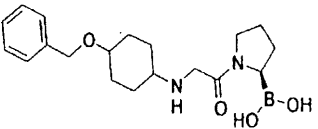
20

30

40

【 0 5 3 0 】

【表 3】

| 化合物番号 | 系列 | 構造式 | LC-MS |
|-------|----|---|---------------------------------------|
| 38 | A |  | 703 (27), 352 (M+1)(3), 334 (100) |
| 39 | A |  | 651 (48), 326 (13), 308 (100) |
| 40 | A |  | 382 (M+1)(100), 364 (7) |
| 41 | A |  | 332 (M+1)(100), 314 (10) |
| 42 | A |  | 531 (15), 266 (M- 17)(100) |
| 43 | A |  | 271 (M+1)(100), 253 (16) |
| 44 | A |  | 270 (M+1)(100), 252 (17) |
| 45 | A |  | 731 (42), 366 (M+1)(100), 348 (43) |
| 46 | A |  | 791 (12), 396 (M+1) |
| 47 | A |  | 721 (10), 361 (M+1)(100) |

10

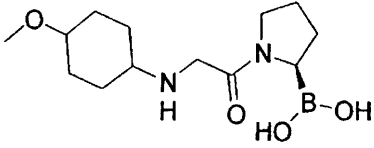
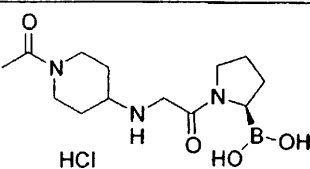
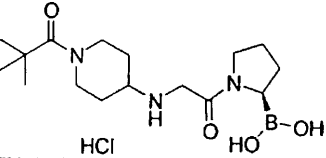
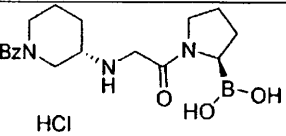
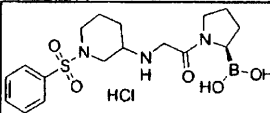
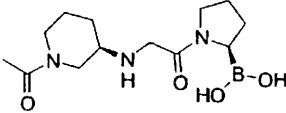
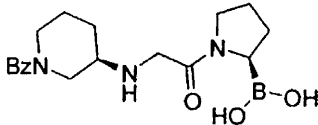
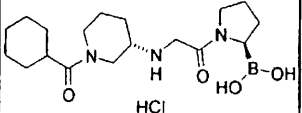
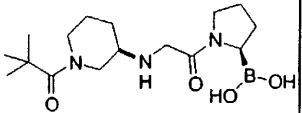
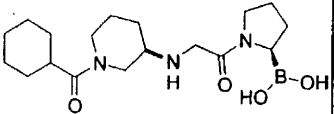
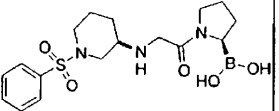
20

30

40

【 0 5 3 1 】

【表 4】

| 化合物番号 | 系列 | 構造式 | LC-MS |
|-------|----|--|------------------------------------|
| 48 | A |  | 285 (M+1)(100), 267 (12) |
| 49 | A |  HCl | 595 (48), 298 (M+1)(100), 280 (80) |
| 50 | A |  HCl | 679 (29), 340 (100) |
| 51 | A |  HCl | 719 (92), 360 (M+1)(65), 342 (100) |
| 52 | A |  HCl | 791 (35), 396 (M+1)(100), 378 (14) |
| 53 | A |  | 595 (89), 298 (M+1)(44), 280 (100) |
| 54 | A |  | 719 (72), 360 (M+1)(40), 342 (100) |
| 55 | A |  HCl | 731 (100), 366 (M+1)(34), 348 (86) |
| 56 | A |  | 340 (M+1)(5), 322 (100), 304 (18) |
| 57 | A |  | 731 (100), 366 (M+1)(52), 348 (94) |
| 58 | A |  | 773 (33), 396 (M+1)(100), 378 (16) |

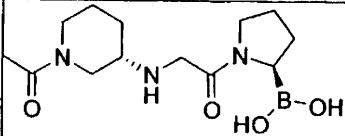
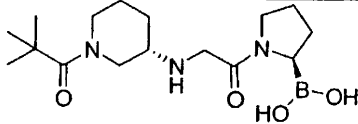
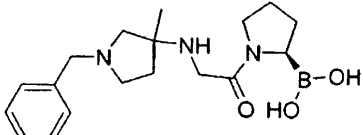
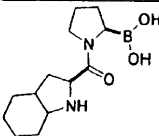
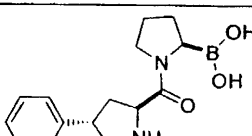
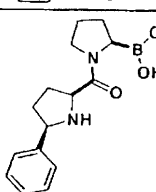
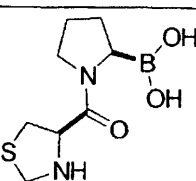
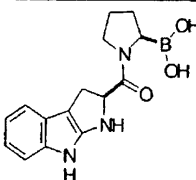
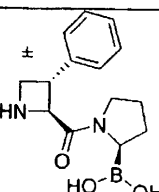
10

20

30

40

【表 5】

| 化合物番号 | 系列 | 構造式 | LC-MS |
|-------|----|---|---------------------------------------|
| 59 | A |  | 595 (93), 298 (M+1)(26), 280 (100) |
| 60 | A |  | 679 (100), 340 (98), 322 (70) |
| 61 | A |  | 346 (M+1)(100), 328 (12) |
| 62 | B |  | 249(M-17)major, 267(M+1)minor |
| 63 | B |  | 289(M+1)minor, 271(M- 17)major |
| 64 | B |  | 289(M+1)minor, 271(M- 17)major |
| 65 | B |  | 213(M-17), 425(2M+1) |
| 66 | B |  | 282(M-17) major |
| 67 | |  | 257(M-17)major, 275(M+1)minor |

10

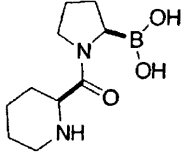
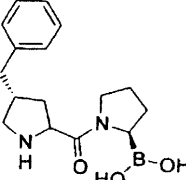
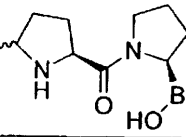
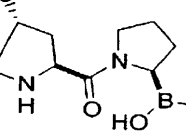
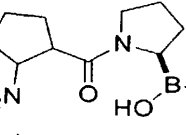
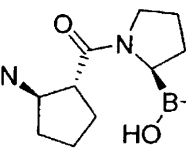
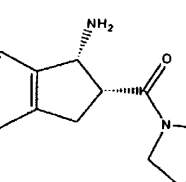
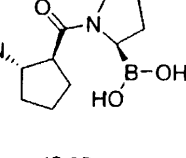
20

30

40

【 0 5 3 3 】

【表 6】

| 化合物番号 | 系列 | 構造式 | LC-MS |
|-------|----|---|----------------------------------|
| 68 | B |  | 209(M-17)major, 227(M+1)minor |
| 69 | B |  | 285(M-17)major, 303(M+1)minor |
| 70 | B |  | 209(M-17)major, 227(M+1)minor |
| 71 | B |  | 211(M-17)major, 229(M+1)minor |
| 72 | B |  (cis) | 209(M-17)major, 227(M+1)minor |
| 73 | B |  <i>1R,2R</i> | 209(M-17)major, 227(M+1)minor |
| 74 | B |  HCl | 257(M-17)major, 275(M+1)minor |
| 75 | B |  <i>1S,2S</i> | 209(M-17)major, 227(M+1)minor |

10

20

30

40

【 0 5 3 4 】

【表 7】

| 化合物番号 | 系列 | 構造式 | LC-MS |
|-------|----|-------------|----------------------------------|
| 76 | B | | 223(M-17)major, 241(M+1)minor |
| 77 | B | | 223(M-17)major, 241(M+1)minor |
| 78 | B | | 223(M-17)major, 241(M+1)minor |
| 79 | B | | 235(M-17)major, 253(M+1)minor |
| 80 | B | | 235(M-17)major, 253(M+1)minor |
| 81 | B | (1R,2S) | 235(M-17)major, 253(M+1)minor |
| 82 | B | | 251(M-17)major, 269(M+1)minor |
| 83 | B | | 235(M-17)major, 253(M+1)minor |
| 84 | B | | 233(M-17)major, 251(M+1)minor |
| 85 | B | | 233(M-17)major, 251(M+1)minor |

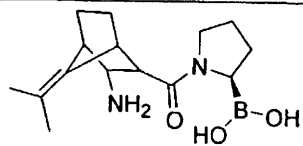
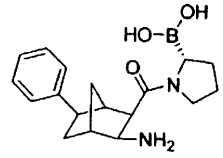
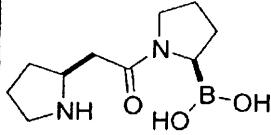
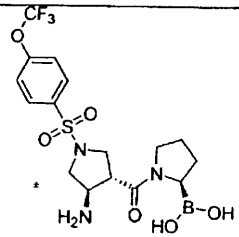
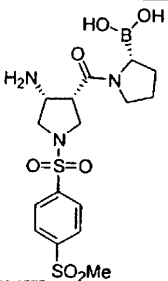
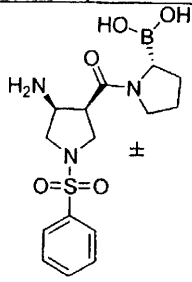
10

20

30

40

【表 8】

| 化合物番号 | 系列 | 構造式 | LC-MS |
|-------|----|---|----------------------------------|
| 86 | B |  | 275(M-17)major, 293(M+1)minor |
| 87 | B |  70% 6-Ph, 30% 5-Ph 優勢な異性体を示している | 311(M-17)major, 329(M+1)minor |
| 88 | B |  | 209(M-17)major, 227(M+1)minor |
| 89 | B |  | 434(M-17) major |
| 90 | B |  | 446 (M+1)(23), 428 (100) |
| 91 | B |  | 350(M-17)major, 368(M+1)minor |

10

20

30

40

【 0 5 3 6 】

【表 9】

| 化合物番号 | 系列 | 構造式 | LC-MS |
|-------|----|-----|-----------------------------------|
| 92 | B | | 434(M-17) major |
| 93 | B | | 346 (M+1)(100), 328 (14) |
| 94 | B | | 511 (9), 256 (M+1)(100), 238 (19) |
| 95 | B | | 201 (M+1)(100), 183 (22) |
| 96 | B | | 255 (M+1)(100), 237 (100) |
| 97 | B | | 187 (M+1)(5), 169 (100) |
| 98 | B | | 243(M+1)(5), 225 (71) |
| 99 | B | | 449(5), 243(M+1)(7), 225 (100) |
| 100 | B | | 223(M+23)(3), 183(48) |

10

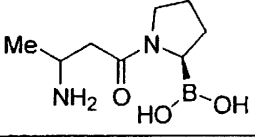
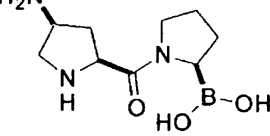
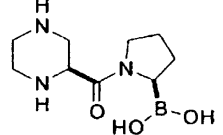
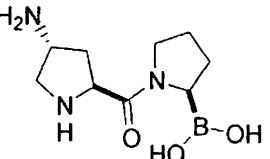
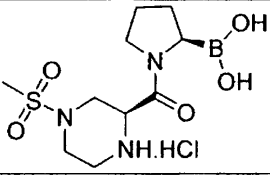
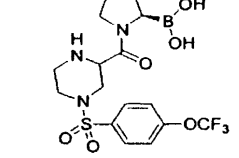
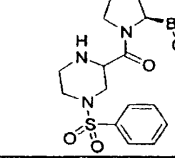
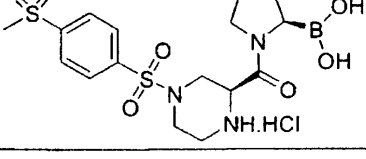
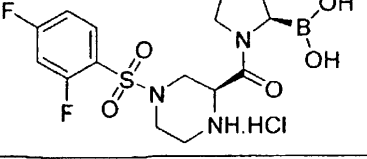
20

30

40

【 0 5 3 7 】

【表 10】

| 化合物番号 | 系列 | 構造式 | LC-MS |
|-------|----|---|---------------------------------------|
| 101 | B | <chem>HCO2H</chem>  | 223(M+23)(4), 183(10) |
| 102 | C |  | 228(M+1)(55), 210 (M-17)(95) |
| 103 | C |  | 210(M-17)major, 228(M+1)minor |
| 104 | C |  | 210(M-17)major, 228(M+1)minor |
| 105 | D |  | 575 (12), 328 (M+23)(6), 288 (100) |
| 106 | D |  | 452 (M+1)(3), 434 (100) |
| 107 | D |  | 368 (M+1)(2), 350 (100) |
| 108 | D |  | 428 (M-17)(100) |
| 109 | D |  | 386 (M-17)(100) |

10

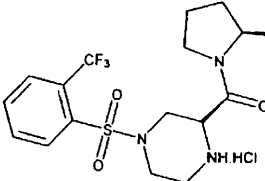
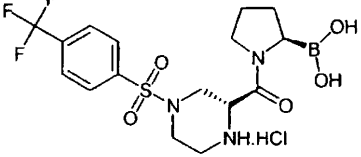
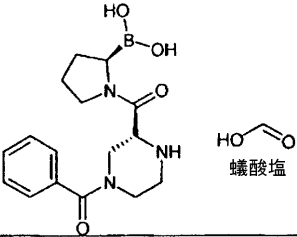
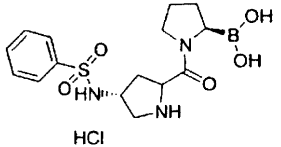
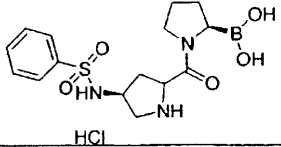
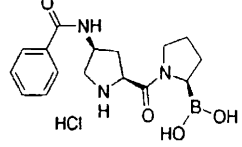
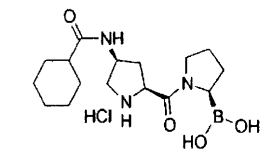
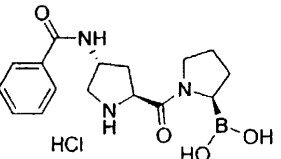
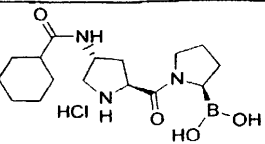
20

30

40

【0538】

【表 1 1】

| 化合物番号 | 系列 | 構造式 | LC-MS |
|-------|----|---|------------------------------------|
| 110 | D |  | 436 (M+1)(10), 418 (100) |
| 111 | D |  | 436 (M+1)(4), 418 (100) |
| 112 | D |  | 627 (25), 332 (M+1)(10), 314 (100) |
| 113 | D |  | 368(M+1)(38), 350 (100) |
| 114 | D |  | 350 (M-17)(100), 332 (22) |
| 115 | D |  | 332(M+1)(4), 314 (93) |
| 116 | D |  | 338(M+1)(3), 320 (98) |
| 117 | D |  | 332(M+1)(27), 314 (100) |
| 118 | D |  | 338 (M+1)(21), 320 (100) |

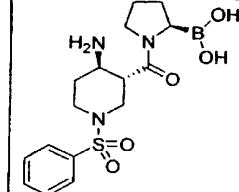
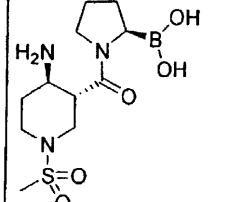
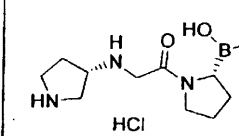
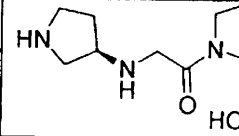
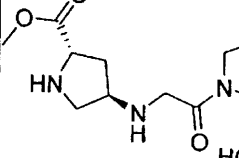
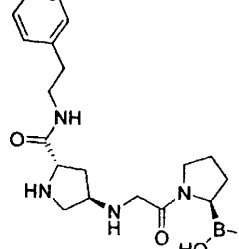
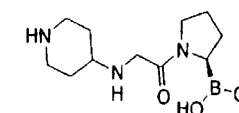
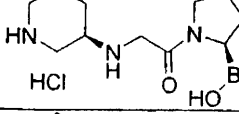
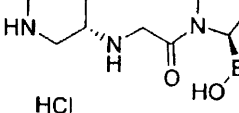
10

20

30

40

【表 1 2】

| 化合物番号 | 系列 | 構造式 | LC-MS |
|-------|----|---|----------------------------------|
| 119 | D |  | 727(8), 364 (M-17)(56) |
| 120 | D |  | 603(24), 302 (M-17)(73) |
| 121 | F |  | 242 (M+1)(100), 224 (19) |
| 122 | F |  | 242 (M+1)(100), 224 (9) |
| 123 | F |  | 300 (M+1)(11), 282 (100) |
| 124 | F |  | 371(M-17)major, 389(M+1)minor |
| 125 | F |  | 256 (M+1)(100) |
| 126 | F |  | 256 (M+1)(100), 238(8) |
| 127 | F |  | 256 (M+1)(100), 238(10) |

10

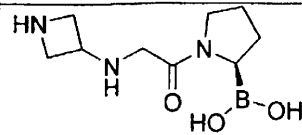
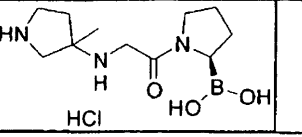
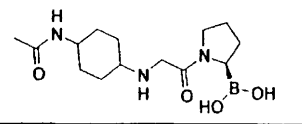
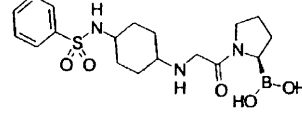
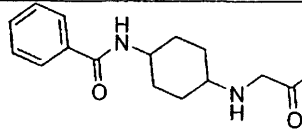
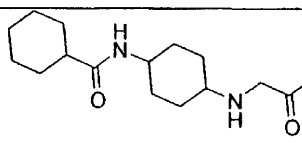
20

30

40

【 0 5 4 0 】

【表 1 3】

| 化合物番号 | 系列 | 構造式 | LC-MS |
|-------|----|---|-------------------------------------|
| 128 | F |  | 210(M-17)(major), 228 (M+1)(minor) |
| 129 | F |  | 256 (M+1)(100), 238 (28) |
| 130 | G |  | 623 (28), 312 (M+1) (100), 294 (30) |
| 131 | G |  | 819 (20), 410 (100) |
| 132 | G |  | 374 (M+1)(100), 356 (67) |
| 133 | G |  | 759 (57), 380 (M+1)(100), 362 (64) |

10

20

【0541】

[実施例 17: 本発明に係る化合物のアミノボロナート型とボロン酸型との pH 依存性]

Na₂HPO₄ の 0.4M ストック溶液を、塩 909mg を D₂O 16mL に溶かして調製した。20% DCI D₂O 溶液、もしくは 5% DCI D₂O 溶液のいずれかを滴下して、pH を所望の値に調節した。pH 値を Fisher Scientific Accumet AB15 pH meter で測定した。複数の少量のストック溶液 (4mL) を調製し、閉環型 (アミノボロナート型) の化合物 (4) 8mg をそれぞれに加えた。シンチレーションバイアルに栓をして、パラフィルムで密封して暗室に三日間放置した。その後、pH を再度測定した。Varian AS 500MHz instrument の対応する ¹H-NMR スペクトルを記録し、2.90~2.95ppm のピークの和と 2.40~2.50ppm のピークの和 (それぞれ、開環型、閉環型の特徴である) との比率を測定して、それぞれの pH における、化合物 (4) の異性体の開環 / 閉環 (即ち、直鎖 / 環状) の比率を定量した。図 1 には、生理 pH に近い高 pH では閉環型が優勢となり、その一方、低 pH では開環型が優勢となることが示されている。

30

40

【0542】

[実施例 18]

実施例 1~16 の最終生成物を、本明細書中で示したようにして生体内で試験したところ、それぞれの IC₅₀ もしくは K_i の値は 10 μM 以下となった。

【0543】

本発明は、当業者が製造し使用できるように十分に詳細に記載され例示されているが、請求項の範囲内から逸脱することの無い種々の別種、変種、および改良品が、当業者には明らかである。

【0544】

50

個々の文献が特段且つ個別に参照されて本開示に含まれると示されてはいるが、本明細書中で参照したすべての特許および文献は、同一の範囲内で本開示に含まれる。

【0545】

本明細書中に適切に示し記載された本発明は、本明細書中に特に開示されていない、ひとつもしくは複数の要素、または、ひとつもしくは複数の限定が欠けている状態でも実施することができる。したがって、例えば、本明細書中のそれぞれの例においては、「～を含む」("comprising")、 「～から実質的に成る」("consisting essentially of")、および「～から成る」("consisting of") という語のいずれかは、任意にこのうちの残り二つの語と入れ換えて使うことができる。用いた語と表現とは、限定としてでは無く、記載のために使用しているものであって、また、これらの語および表現の使用においては、示した特徴および記載した特徴の同等物、またはそれらの一部を除外するという意図は無いが、請求する本発明の範囲内においては種々の変種が可能であるということをも銘記されたい。したがって、特に本発明が、好ましい実施形態と付加的な特徴を以って開示されてはいるが、当業者にはここで開示したコンセプトの変種および異種が想起され、またそのような変種および異種は、付随する請求項によって定義される本発明の範囲内のものと見做されると理解されたい。

10

【0546】

加えて、本発明の特質もしくは特徴が、マーカッシュ群の用語で記載されている場合には、当業者は、本発明を、マーカッシュ群の任意の個々の要素もしくは要素のサブ要素によっても記載することができるということを認識できる。例えば、X が、臭素、塩素、および沃素から成る群から選択されるものであると記載した場合、X が臭素である請求項、ならびに、X が臭素および塩素である請求項が、余すことなく記載される。

20

【0547】

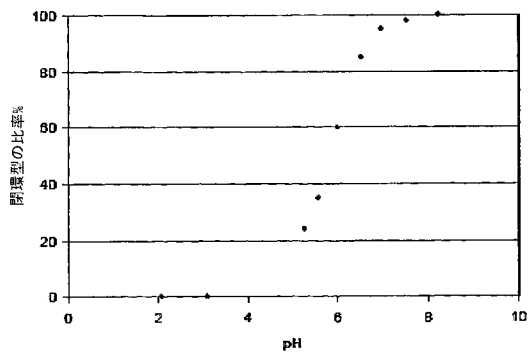
他の実施形態は、付随する請求項内において示す。

【図面の簡単な説明】

【0548】

【図1】図1は、本発明に係る化合物の水溶液中に存在する、直鎖および環式異性体の、pH依存のパーセンテージを示している。

【 図 1 】



【 手続補正書 】

【 提出日 】 平成 18 年 8 月 8 日 (2006.8.8)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】 特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】 全文

【 補正方法 】 変更

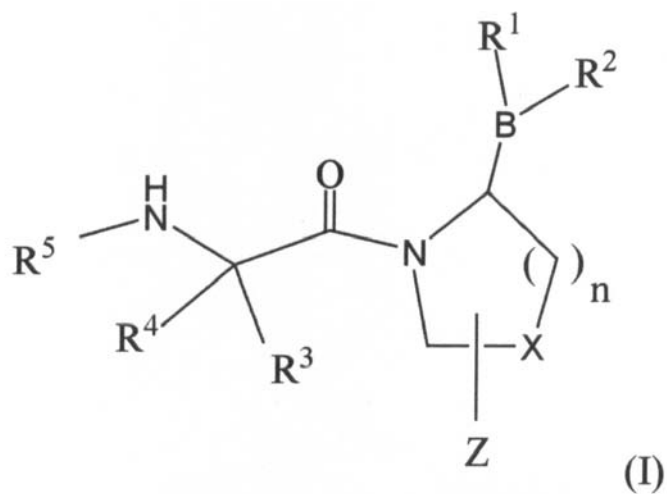
【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

構造式 (I) の化合物であって、

【 化 1 】



;すべてのそれらの環式異性体、それらの立体異性体、それらの溶媒和物、それらの水和物、およびそれらの薬学的に許容される塩を含み、また、

n は、1 から 3 の数であり、

X は、 CH_2 基、 S 、 O 、 CF_2 基、もしくは $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 基であり、

Z は、 H 、ハロゲン基、ヒドロキシル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、 (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、フェニル基、もしくはヘテロアリール基であって、;ここで、前記フェニル基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、また、

オプションとして、 X と隣接する環員炭素原子と Z とが縮合シクロプロピル基を形成し、また、

オプションとして、 X を含んだ環の結合のうちのひとつが二重結合であり、また、

R^7 が、ハロゲン基、 (C_{1-10}) アルキル基、 (C_{1-10}) アルコキシ基、 (C_{1-10}) アルキルアミノ基、 (C_{1-10}) ジアルキルアミノ基、ベンジル基、ベンジロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、 N -ヒドロキシアミノ基、シアノ基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、もしくはカルバモイル基であり、

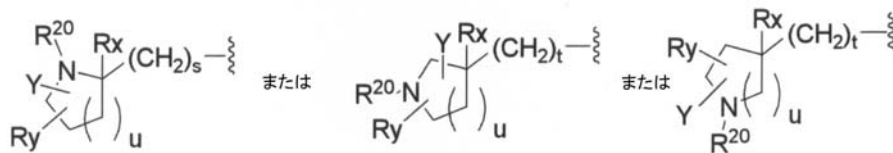
R^1 および R^2 が、独立に、あるいは共に、 $-\text{OH}$ 、または、 M^+ がカチオンである $-\text{O}^-M^+$ 、または、ヒドロキシル基を備えたボロン酸保護基、または、生理pHの水溶液中もしくは生体液中において水和されてヒドロキシル基となることができる基、であり、

R^3 、 R^4 、および R^5 が、以下のセット I またはセット II から選択されるものであって、;ここで、

セット I は、 R^3 および R^4 が、独立に、水素原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基、もしくは、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル基であり、;また、 R^5 が、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、ここで、これらのすべては、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキニルアミノ-カルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、;

セット II は、 R^3 および R^4 が水素原子であり、;また、 R^5 が、

【化2】



であって、ここで、

R^{20} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、モノ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、 (C_{3-8}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、 (C_{1-6}) アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、フェニル基、フェニル置換チアゾリル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジニル基、前記ピリミジニル基、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるものであって、；

R^{12} は、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；

R_x は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；

R_y は、存在しないか、または、ハロゲン基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 O -アルキルカルボキシラート、 O -アラルキルカルボキシラート、 N -アルキルカルボキサミド、 N -アラルキルカルボキサミド、もしくはフェニル基であり、；

Y は、 CH_2 基、 N 、 O 、 S 、 SO 基、および SO_2 基から成る群から選択される環員原子または基であって、前記環構造の、前記示された N の位置、ならびに、前記環が $(CH_2)_s$ もしくは $(CH_2)_t$ に結合している位置、を除く任意の箇所に位置することができるようなものであり、；

s は 1 から 6 の数であり、； t は 0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数、；であって、

波線で両断された結合は、結合する点を意味していることを特徴とする、化合物。

【請求項 2】

X が CH_2 基であり、； X を含む前記環が飽和しており、； R^1 および R^2 がヒドロキシル基であって、 R^3 および R^4 が水素原子であり、； R^5 がセット I の基である、ことを特徴とする、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

X が CH_2 基であり、； X を含む前記環が飽和しており、； R^1 および R^2 がヒドロキシル基であって、 R^3 および R^4 が水素原子であり、； R^5 がセット II の基であって Y が CH_2 基である、ことを特徴とする、請求項 1 記載の化合物。

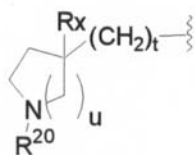
【請求項 4】

n が 1 であり、 X が CH_2 基であり、 R^3 および R^4 が水素原子であり、また、 R^5 が窒素原子を含む複素環である、ことを特徴とする、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

R^5 が、下記の構造式

【化 3】

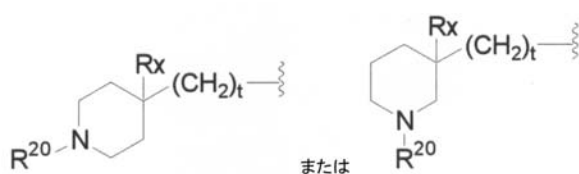


を有することを特徴とする、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 6】

R^5 が、下記の構造式

【化 4】

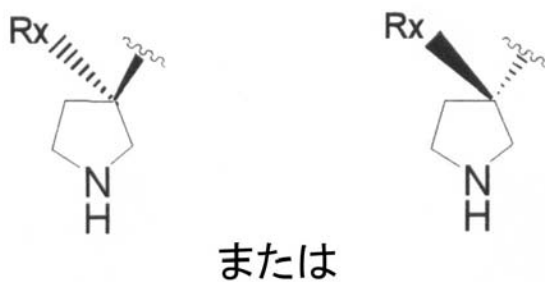


を有することを特徴とする、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

R^5 が、下記の構造式

【化 5】

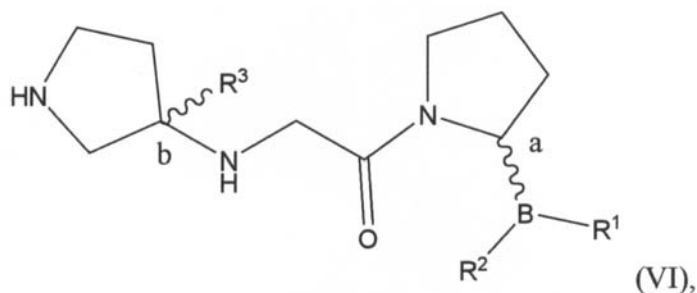


を有し、ここで、 R_x が水素原子、メチル基、もしくはエチル基であることを特徴とする、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 8】

構造式 (VI) の化合物、

【化 6】



もしくはこれらの環式異性体、または、これらの薬学的に許容される任意の塩、これらの任意のプロドラッグ、もしくはこれらの任意の溶媒和物であって、；ここで、

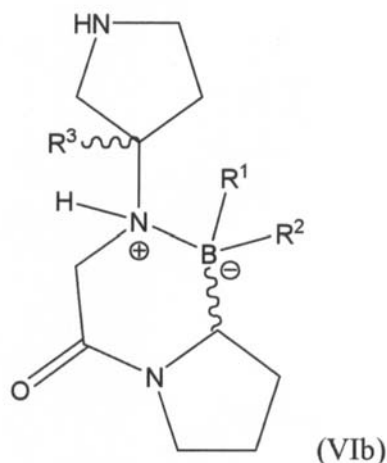
R^3 は水素原子、あるいは、置換または非置換の、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{2-8}) アルケニル基、アラルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、ヘテロシクリル基、もしくはヘテロシクリルアルキル基、であり、；

不斉炭素原子 C^a および C^b に付いた前記波線は、独立に、それぞれ、R-配置、S-配置、もしくは双方の配置の混合物を示し、それゆえにすべての立体異性体およびすべての立体異性的混合物が含まれるようなものであることを特徴とする、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

下記の構造式 (VIb) を有する、請求項 8 記載の化合物の環式異性体であって、

【化 7】



；ここで、 R^1 、 R^2 、および R^3 、ならびに本明細書中で定義した変種が、請求項 8 に記載されたものであることを特徴とする、請求項 8 記載の化合物の環式異性体。

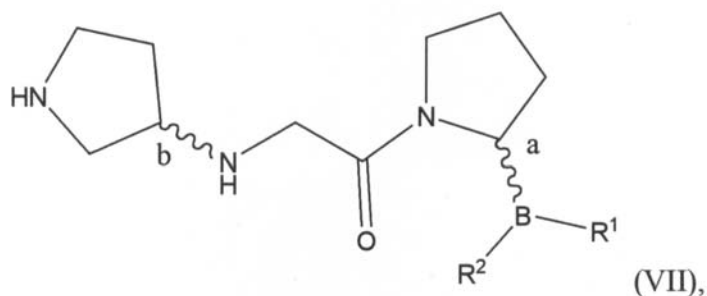
【請求項 10】

請求項 8 記載の構造式 VI の化合物と、その環式異性体との、混合物。

【請求項 11】

下記の構造式 (VII) を有する化合物、

【化 8】



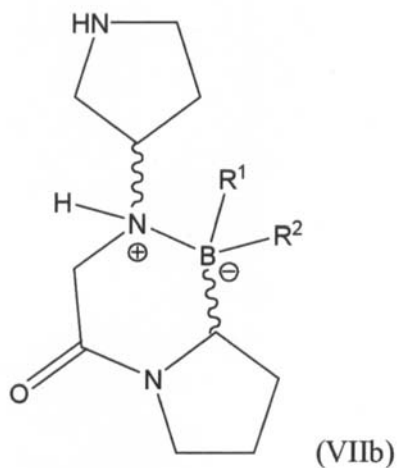
もしくはこれらの環式異性体、または、これらの薬学的に許容される任意の塩、これらの任意のプロドラッグ、もしくはこれらの任意の溶媒和物であって、；ここで、不斉炭素原子 C^a および C^b に付いた前記波線は、独立に、それぞれ、R-配置、S-配置、もしくは双方の配置の混合物を示し、それゆえにすべての立体異性体およびすべての立体異性的混合物が含まれるようなものである

ことを特徴とする、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 1 2】

下記の構造式 (VIIb) を有する、請求項 1 1 記載の化合物の環式異性体であって、

【化 9】



；ここで、 R^1 および R^2 ならびに本明細書中で定義した変種が、請求項 1 1 に記載されたものであることを特徴とする、請求項 1 1 記載の化合物の環式異性体。

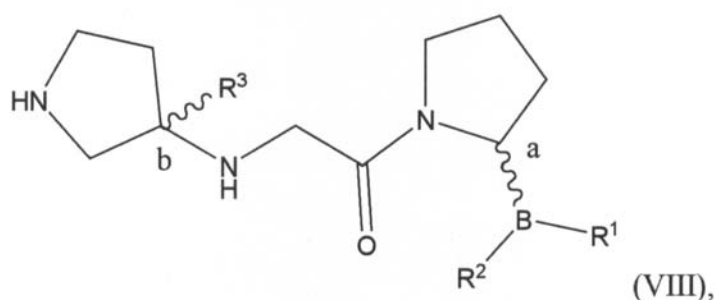
【請求項 1 3】

請求項 1 1 記載の構造式 VII の化合物と、その環式異性体との、混合物。

【請求項 1 4】

下記の構造式 (VIII) を有する化合物、

【化 1 0】

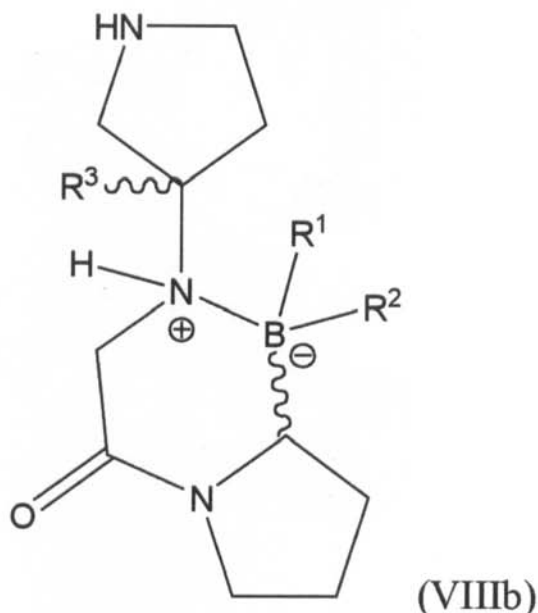


もしくはこれらの環式異性体、または、これらの薬学的に許容される任意の塩、これらの任意のプロドラッグ、もしくはこれらの任意の溶媒和物であって、；ここで、 R^3 はメチル基もしくはエチル基であり、；不斉炭素原子 C^a および C^b に付いた前記波線は、独立に、それぞれ、*R*-配置、*S*-配置、もしくは双方の配置の混合物を示し、それゆえにすべての立体異性体およびすべての立体異性的混合物が含まれるようなものであることを特徴とする、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 15】

下記の構造式 (VIIIb) の化合物の環式異性体であって、

【化 11】



；ここで、 R^1 、 R^2 、および R^3 、ならびに本明細書中で定義した変種が、請求項 14 に記載されたものであること

を特徴とする、請求項 14 記載の化合物の環式異性体。

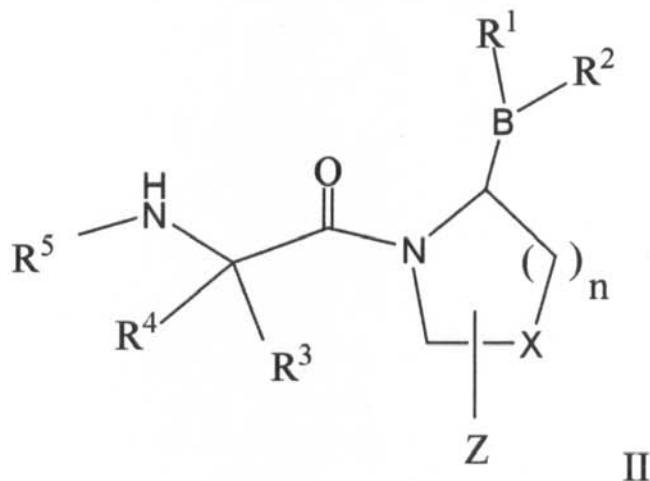
【請求項 16】

請求項 14 記載の構造式 VIII の化合物と、その環式異性体との混合物。

【請求項 17】

下記の構造式 II の直鎖アルキル化合物であって、

【化 12】



すべての、それらの環式異性体、それらの立体異性体、それらの溶媒和物、それらの水和物、およびそれらの薬学的に許容される塩、を含み、；ここで、

n は、 1 から 3 の数であり、

X は、 CH_2 基、 S、 O、 CF_2 基、 もしくは $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 基 であり、

Z は、 H、 ハロゲン基、 ヒドロキシル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、 (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、 フェニル基、 もしくはヘテロアリール基であって、 ; ここで、前記フェニル基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、また、

オプションとして、 X と隣接する環員炭素原子と Z とが縮合シクロプロピル基を形成し、また、

オプションとして、 X を含んだ環の結合のうちのひとつが二重結合であり、また、

R^1 および R^2 が、独立に、あるいは共に、 $-\text{OH}$ 、または、 M^+ がカチオンである $-\text{O}^-\text{M}^+$ 、または、ヒドロキシル基を備えたボロン酸保護基、または、生理 pH の水溶液中もしくは生体液中において水和されてヒドロキシル基となることができる基、であり、

R^3 、 R^4 、および R^5 が、 (a a)、 (b b)、もしくは (c c) から選択されるものであって、 ; ここで、

(a a) R^3 および R^4 が水素原子であり、 ; 且つ、

R^5 が、

a) 水素原子、 ; であって、 n が 1、 X が CH_2 基、 および Z が H であるときには、 R^5 は水素原子ではない、 ; か、あるいは、

b) (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、 ; ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^6 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、 ; また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるものであり、 ; また、さらに、

R^6 が、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、カルバモイル基、アリール基、ヘテロアリール基、アミノ基、であって、 ; ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであって、 ; また、前記アミノ基は、オプションとして、 R^8 、 $-\text{SOR}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{COR}^8$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{CONHR}^8$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{OR}^8$ 、または $-\text{S}-\text{R}^8$ で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、 ; また、さらに、

R^7 が、ハロゲン基、 (C_{1-10}) アルキル基、 (C_{1-10}) アルコキシ基、 (C_{1-10}) アルキルアミノ基、 (C_{1-10}) ジアルキルアミノ基、ベンジル基、ベンジロキシ基、ヒドロキシル (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、N-ヒドロキシアミノ基、シアノ基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、スルファモイル基、スルホンアミド基、もしくはカルバモイル基であり、 ; また、さらに、

R^8 が、 (C_{1-10}) アルキル基、 (C_{2-10}) アルケニル基、 (C_{2-10}) アルキニル基、 (C_{3-10}) シクロアルキル基、 (C_{5-10}) シクロアルケニル基、ベンジル基、フェネチル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、 ; ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^7 でオプションとして単置換もしくは独立に複数置換されたアリール基またはヘテロアリール基で単置換あるいは独立に複数置換することができるようなもの、 ; であるか、あるいは、

c) オプションとして (C_{3-10}) シクロアルキル基に縮合するようなアリール基、もしくは、オプションとして (C_{3-10}) シクロアルキル基に縮合するようなヘテロアリール基であって、 ; ここで、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプション

ンとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、；であるか、あるいは、

d) インダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、 j が 0~3 の数であるような $(CH_2)_j$ アダマンチル基、または、(4-ベンチルピシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)アミンを含むような[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基であって、；ここで、前記インダニル基、前記1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、前記 $(CH_2)_j$ アダマンチル基、ならびに[2.2.1]ピシクロ炭素環基もしくは[3.1.1]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、ヒドロキシ基、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、 (C_{1-8}) アルカノイルオキシ基、もしくは $R^9R^{10}N-CO-O-$ で単置換もしくは独立に複数置換することができる、；ここで、 R^9 および R^{10} は、独立に、 (C_{1-8}) アルキル基、もしくはフェニル基であって、；なお前記アルキル基および前記フェニル基はオプションとして (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-8}) アルコキシ基、ハロゲン基、もしくはトリフルオロメチル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^9 と R^{10} とが共に (C_{3-6}) アルキレン基を形成するようなもの、；であるか、あるいは、

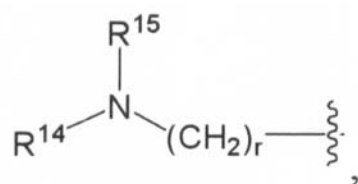
e) $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は 0 から 3 の数であり、；また、さらに、

R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

f) $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は 0 から 3 の数、；であるか、あるいは、

g) 下記の構造式の化合物であって、

【化13】

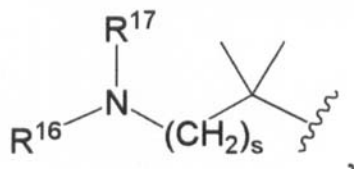


；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換す

ることができ、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジニル基、前記ピリミジニル基、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 r は 2 から 6 の数、；であるか、あるいは、

h) 下記の構造式の化合物であって、

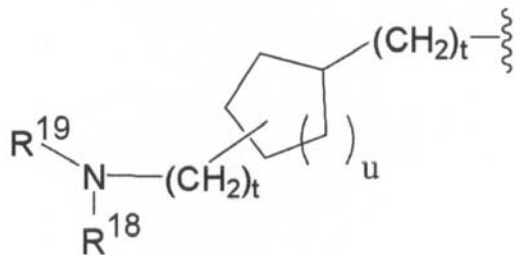
【化 1 4】



；ここで、 R^{16} および R^{17} は、それぞれ独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジニル基、前記ピリミジニル基、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{16} と R^{17} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 s は 1 から 6 の数、；であるか、あるいは、

i) 下記の構造式の化合物であって、

【化 1 5】

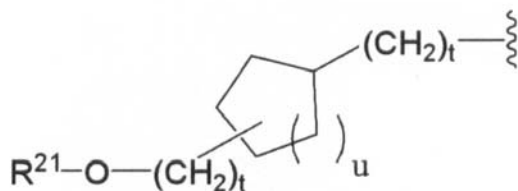


；ここで、 R^{18} および R^{19} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル基、ベンジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ベンゾチアゾリル基、前記ピリジニル基、前記ピリミジニル基、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{18} と R^{19} とが前記 N と共に、前記窒素原子を含んだ (N, C_{3-12}) ヘテロシクロアルキル環を形成するか、であって、；また、それぞれの t は独立に 0 から 6 の数であり、；また、 u は 0 から 3 の数、；であるか、あるいは、

j) 構造式 (フェニル- CH_2 - $C(CH_3)_2$ -) の基であって、；ここで、前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるよ

うなもの、 ; であるか、あるいは、
k) 下記の構造式の化合物であって、

【化 16】



;ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、;ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、;また、それぞれの t は、独立に、0 から 6 の数であり、;また、 u は 0 から 3 の数であるようなもの、;であって、;

波線を含んだ結合は、結合する点を示している、;というものであるかあるいは、;

(bb) R^3 、 R^4 および R^5 が、独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ビスシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシビスシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ビスシクロアルキルアルキル基、アルキルビスシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、もしくはアラルキル基であって、;ここで、これらのすべてが、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、アリールアミノ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキニルアミノ-カルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基、で単置換もしくは独立に複数置換されるようなもの、であって、; n が 1 であり、 X が CH_2 基であり、 X を含む前記環が飽和しており、また、 Z 、 R^3 、および R^5 が H であるときには、 R^4 は天然 α -アミノ酸の側鎖では無く、;また、 n が 1 であり、 X が CH_2 であり、 X を含む前記環が飽和しており、また、 Z および R^5 が H であるときには、 R^3 および R^4 はどちらもメチル基では無いようなもの、;であるものであってまたは、;

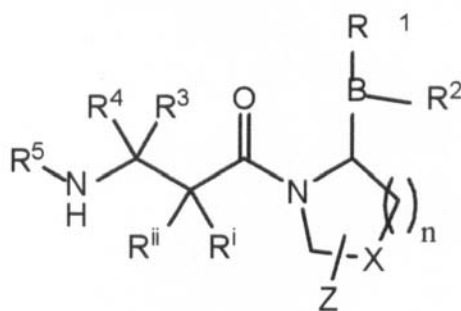
(cc) R^3 が、水素原子であって、;且つ、 R^4 と R^5 とが、それらが結合している原子と共に、三個~七個の炭素原子と一個の窒素原子から成る四員~八員のヘテロシクリル環を形成し、;ここで、前記ヘテロシクリル環の、 N に結合している炭素原子以外の炭素原子と、 R^4 とが、構造式 $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_m-$ を有しており、;ここで、 m は 2 から 6 の数であり、また、 R^{22} および R^{23} は、独立に、水素原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ハロ基、アミノ基、置換アミノ基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアル

キル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アリールオキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、もしくはアルキルアミノカルボニルアミノ基であり、；また、前記ヘテロシクリル環は、オプションとして、アリール基、ヘテロアリール基、もしくは、前記ヘテロシクリル環に縮合するような三員～七員のシクロアルキル環を有しているようなものであり、；また、 n が 1 であり、 X が CH_2 基であり、 X を含む前記環が飽和しており、また、 Z および R^3 が H であるときには、 R^4 および R^5 が共に $-(\text{CH}_2)_2-$ もしくは $-(\text{CH}_2)_3-$ を形成しないようなもの、；であることを特徴とする、直鎖アルキル化合物。

【請求項 18】

下記の構造式 III の直鎖ベータ化合物であって、

【化 17】



III

；すべての、それらの環式異性体、それらの立体異性体、それらの溶媒和物、それらの水和物、およびそれらの薬学的に許容される塩、を含み、；ここで、

n は、 1 から 3 の数であり、

X は、 CH_2 基、 S 、 O 、 CF_2 基、もしくは $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 基 であり、

Z は、 H 、 ハロゲン基、ヒドロキシル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、 (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、フェニル基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで、前記フェニル基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、また、

オプションとして、 X と隣接する環員炭素原子と Z とが縮合シクロプロピル基を形成し、また、

オプションとして、 X を含んだ環の結合のうちの一つが二重結合であり、また、

R^1 および R^2 が、独立に、あるいは共に、 $-\text{OH}$ 、または、 M^+ がカチオンである $-\text{O}^- \text{M}^+$ 、または、ヒドロキシル基を備えたボロン酸保護基、または、生理 pH の水溶液中もしくは生体液中において水和されてヒドロキシル基となることができる基、であり、

R^i 、 R^{ii} 、 R^3 、 R^4 、および R^5 が、 (aa) もしくは (bb) 、から選択されるものであって、；ここで、

(aa) R^i 、 R^{ii} 、 R^3 、および R^4 が水素原子であり、；且つ、 R^5 が水素原子、 (C_{1-12}) アルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルキル基であるようなもの、；であるか、あるいは、

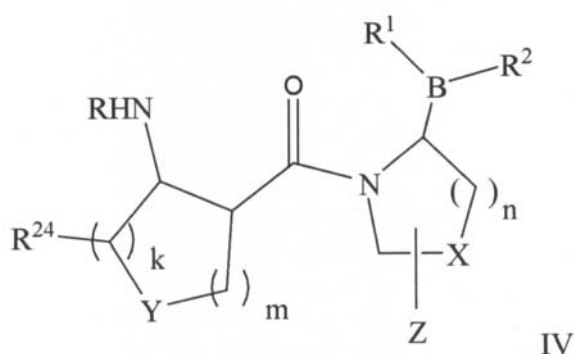
(bb) R^i 、 R^{ii} 、 R^3 、 R^4 、および R^5 が、独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ピシクロアルキル基、トリシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、ヒドロキシピシクロアルキル基、ヒドロキシトリシクロアルキル基、ピシクロアルキルアルキル基、アルキルピシクロアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールアルキルチオアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロヘテロアルキル基、もしくはシクロヘテロアルキルアルキル基であって、；ここで、これらのすべては、オプションとして、ハロゲン基、アルキル基、ポリハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ポリハロアルコキシ基、アルコキシカ

ルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ポリシクロアルキル基、ヘテロアリールアミノ基、アリールアミノ基、シクロヘテロアルキル基、シクロヘテロアルキルアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、チオール基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキニルアミノ-カルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル-アミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、もしくはスルホニル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であることを特徴とする、直鎖ベータ化合物。

【請求項 19】

下記の構造式 IV を有する環式ベータ化合物であって、

【化 18】



；すべての、それらの環式異性体、それらの立体異性体、それらの溶媒和物、それらの水和物、およびそれらの薬学的に許容される塩、を含み、；ここで、

Y は、O、S、CHR²⁵、もしくは NR²⁶ であり、

Y が CHR²⁵ である場合には、k が 0 から 3 の数であって、且つ m が 0 から 3 の数であり、

Y が NR²⁶ である場合には、k が 1 から 3 の数であって、且つ m が 0 から 3 の数であり、

Y が O である場合には、k が 1 から 3 の数であって、且つ m が 0 から 3 の数であり、また、；

R¹ および R² が、独立に、あるいは共に、-OH、または、M⁺ がカチオンである -O⁻M⁺、または、ヒドロキシル基を備えたボロン酸保護基、または、生理 pH の水溶液中もしくは生体液中において水和されてヒドロキシル基となることができる基、であり、また、

R は、水素原子、(C₁₋₁₂)アルキル基、もしくは (C₃₋₁₂)シクロアルキル基、であり、また、

R²⁴ のそれぞれは、独立に、

a) 水素原子、；であるか、あるいは、

b) (C₁₋₁₂)アルキル基、(C₂₋₁₂)アルケニル基、(C₂₋₁₂)アルキニル基、(C₃₋₁₂)シクロアルキル基、もしくは (C₃₋₁₂)シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、R¹² で単置換もしくは独立に複数置換するこ

とができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるもの、；であるか、あるいは、

c) アリール基もしくはヘテロアリール基であって、；ここで、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、；か、あるいは、

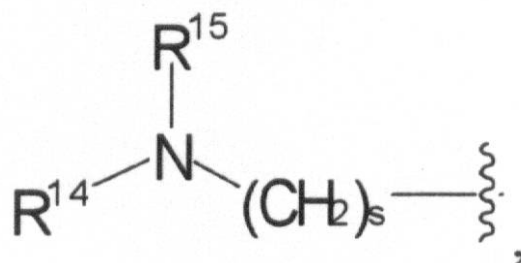
d) $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、 (C_{1-8}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリミジニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記シクロアルキル環は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、；また、ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリミジニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、前記フェニルスルホニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は 0 から 3 の数であり、；また、さらに、

R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

e) $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は 0 から 3 の数、；であるか、あるいは、

f) 下記の構造式の化合物であって、

【化19】

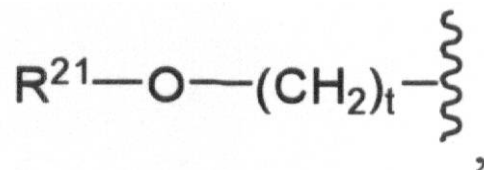


；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、フェニル基、フェニルアミノ-カルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジニル基、前記ピリミジニル基、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホ

ニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 s は 0 から 6 の数、；であるか、あるいは、

g) 下記の構造式の化合物であって、

【化 20】



；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 t は 0 から 6 の数であり、；また、；

R^{25} が、

a) 水素原子、；であるか、あるいは、

b) (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるもの、；であるか、あるいは、

c) アリール基もしくはヘテロアリール基であって、；ここで、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、；か、あるいは、

d) $R^{11}(CH_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{11} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシクロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、 (C_{1-8}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリミジニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、もしくはアダマンチル基であり、；ここで、前記シクロアルキル環は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、；また、ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリミジニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、前記フェニルスルホニル基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は 0 から 3 の数であり、；また、さらに、

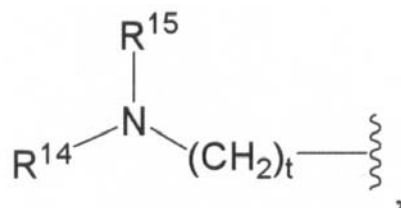
R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは

独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

e) $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は 0 から 3 の数、；であるか、あるいは、

f) 下記の構造式の化合物であって、

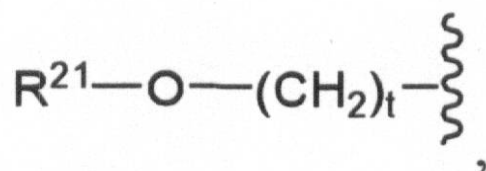
【化 2 1】



；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができる、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジニル基、前記ピリミジニル基、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 t は 0 から 6 の数、；であるか、あるいは、

g) 下記の構造式の化合物であって、

【化 2 2】



；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 t は 0 から 6 の数であり、；また、；

R^{26} が、

a) 水素原子、；であるか、あるいは、

b) (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基であって、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、；また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるもの、；であるか、あるいは、

c) アリール基もしくはヘテロアリール基であって、；ここで、前記アリール基もしくは前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるもの、；か、あるいは、

d) $R^{27}(CH_2)_p-$ であって、；ここで、 R^{27} は、2-オキソピロリジニル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、 (C_{1-8}) シクロアルキル基、[3.3.3]ピシ

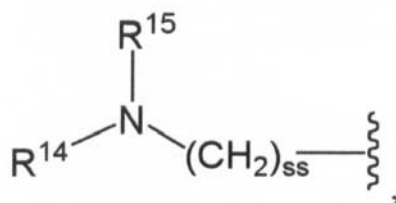
クロ炭素環基、ピリジニル基、ナフチル基、シクロヘキセニル基、 (C_{1-8}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキルカルボニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリミジニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、アダマンチル基、もしくは R^N スルホニル基であり、；ここで、前記 R^N 基は、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、ヘテロシクリル基、もしくはヘテロシクリルアルキル基であり、；また、ここで、前記シクロアルキル環は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、；また、ここで、前記2-オキソピロリジニル基、前記 (C_{1-6}) アルコキシ基、前記フェニル基、前記ピリジニル基、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリミジニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記 R^N 基、および前記ナフチル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換もしくは独立に三置換することができるようなものであり、；また、前記フェノキシ基は、オプションとして、 (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{1-4}) アルコキシ基、もしくはハロゲン基で単置換もしくは独立に二置換することができ、；また、前記[3.3.3]ピシクロ炭素環基は、オプションとして、 (C_{1-8}) アルキル基で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなものであり、；また、 p は0から3の数であり、；また、さらに、

R^{12} が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、 (C_{1-6}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アセトアミド基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、スルホンアミド基、アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であって、；ここで前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、オプションとして、 R^7 で単置換もしくは独立に複数置換することができるようなもの、；であるか、あるいは、

e) $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ であって、；ここで、 R^{13} はフェニル基であり、前記フェニル基はオプションとして独立に、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであり、；また、 q は0から3の数、；であるか、あるいは、

f) 下記の構造式の化合物であって、

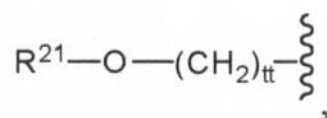
【化23】



；ここで、 R^{14} および R^{15} は、独立に、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル環基、 (C_{3-12}) シクロアルケニル環基、ベンジル基、ベンゾイル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、フェニル基、フェニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、もしくはフェニルスルホニル基であって、；ここで、前記シクロアルキル環基は、オプションとして、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基で置換することができ、；また、前記ベンジル基、前記ベンゾイル基、前記ピリジニル基、前記ピリミジニル基、前記フェニル基、前記フェニルアミノカルボニル基、前記アルキルスルホニル基、および前記フェニルスルホニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものであるか、；あるいは、 R^{14} と R^{15} とが共に、 (C_{3-12}) シクロアルキル環を形成するか、であって、；また、 ss は0であるか、もしくは2から6の数、；であるか、あるいは、

g) 下記の構造式の化合物であって、

【化 2 4】



；ここで、 R^{21} は、水素原子、 (C_{1-8}) アルキル基、ベンジル基、もしくはフェニル基であって、；ここで、前記ベンジル基および前記フェニル基は、オプションとして、 R^{12} で環上を単置換もしくは独立に二置換することができるものであり、；また、 tt は 0 であるか、もしくは 2 から 6 の数である、；
ことを特徴とする、環式ベータ化合物。

【請求項 2 0】

X が CH_2 基であり、 X を含む前記環が飽和しており、 R^1 および R^2 がヒドロキシル基である、ことを特徴とする、請求項 1 7、1 8、もしくは 1 9 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

X が CH_2 基であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 および R^2 がヒドロキシル基であり、；また、 Y が CHR^{25} であり、；また、 R^{25} が水素原子であり、；また、 R^{24} が、水素原子、 (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基から選択され、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるもの、；であるか、あるいは、前記フェニル基が、オプションとして、 R^{12} 、 $R^{11}(CH_2)_p$ -、 $(R^{13})_2CH(CH_2)_q$ -、下記の構造式の基、

【化 2 5】

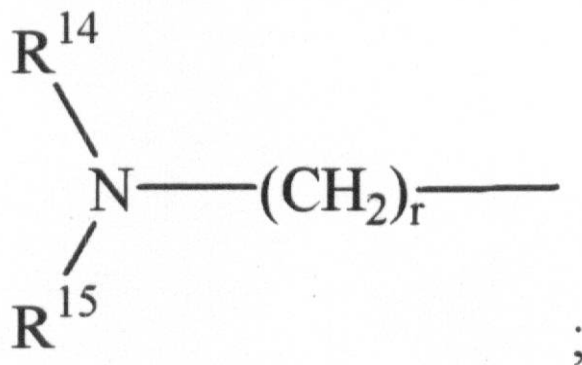


で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものである、ことを特徴とする、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

X が CH_2 基であり、；また、 X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 および R^2 がヒドロキシル基であり、；また、 R^{24} が水素原子であり、；また、 Y が CHR^{25} であって、ここで、 R^{25} が、水素原子、 (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基から選択され、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであり、また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるものであり、；また、前記フェニル基が、オプションとして、 R^{12} 、 $R^{11}(CH_2)_p$ -、 $(R^{13})_2CH(CH_2)_q$ -、下記の構造式の基、

【化 2 6】



または、下記の構造式の基、

【化 2 7】

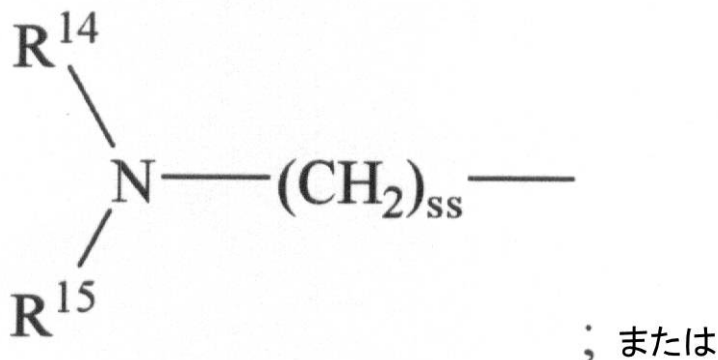


で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものである、ことを特徴とする、請求項 19 記載の化合物。

【請求項 23】

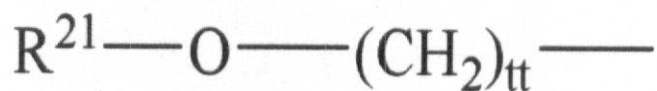
X が CH_2 基であり、；また、X を含む前記環が飽和しており、；また、 R^1 および R^2 がヒドロキシル基であり、；また、 R^{24} が水素原子であり、；また、Y が NR^{26} であって、ここで、 R^{26} が、水素原子、 (C_{1-12}) アルキル基、 (C_{2-12}) アルケニル基、 (C_{2-12}) アルキニル基、 (C_{3-12}) シクロアルキル基、もしくは (C_{3-12}) シクロアルケニル基から選択され、；ここで、前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、前記シクロアルキル基、および前記シクロアルケニル基は、オプションとして、 R^{12} で単置換もしくは独立に複数置換することができるものであって、また、前記アルキル基部位、前記アルケニル基部位、前記アルキニル基部位は、直鎖もしくは分鎖を含むものであって、また環状部位を含むことができるものであり、；また、前記フェニル基が、オプションとして、 R^{12} 、 $R^{27}(CH_2)_p-$ 、 $(R^{13})_2CH(CH_2)_q-$ 、下記の構造式の基、

【化 2 8】



または、下記の構造式の基、

【化 2 9】

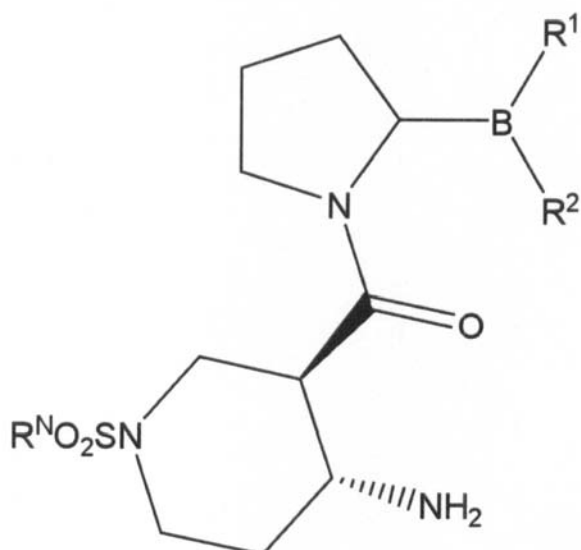


で単置換もしくは独立に二置換することができるようなものである、ことを特徴とする、請求項 19 記載の化合物。

【請求項 2 4】

下記の構造式 (V) を有する化合物、

【化 3 0】



(V),

それらの薬学的に許容される塩、それらの水和物、それらのプロドラッグ、およびそれらの溶媒和物、ならびに、他のエナンチオマーを含む立体異性的混合物、であって、

R^N が、置換または非置換の、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、ヘテロシクリル基、もしくはヘテロシクリルアルキル基、であることを特徴とする、請求項 19 記載の化合物。

【請求項 2 5】

R^1 および R^2 が、独立に、または共に、(+)-ピナンジオール、ピナコール、1,2-ジシクロヘキシルエタンジオール、1,2-エタンジオール、2,2-ジエタノールアミン、1,3-プロパンジオール、2,3-ブタンジオール、ジイソプロピルタルトレート、1,4-ブタンジオール、ジイソプロピルエタンジオール、(S,S)-5,6-デカンジオール、1,1,2-トリフェニル-1,2-エタンジオール、(2R,3R)-1,4-ジメトキシ-1,1,4,4-テトラフェニル-2,3-ブタンジオール、メタノール、エタノール、イソプロパノール、カテコール、もしくは1-ブタノールから形成された、ヒドロキシル基を備えた前記ボロン酸保護基であることを特徴とする、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

R^1 および R^2 が、独立に、または共に、生理 pH の水溶液中もしくは生体液中において水和されてヒドロキシル基となることができる基、であることを特徴とする、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 27】

請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含むことを特徴とする、薬学的組成物。

【請求項 28】

ジペプチジルペプチダーゼ-IV を、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物の有効量と接触させるステップ、を含むことを特徴とする、ジペプチジルペプチダーゼ-IV 阻害方法。

【請求項 29】

前記ジペプチジルペプチダーゼ-IV が、ジペプチジルペプチダーゼ-IV の阻害を介して調節もしくは正常化できるような症状の処置を必要とする哺乳類の内部に在り、また、前記接触するステップが、前記哺乳類に、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物の治療上有効な量を投与するステップを含む、ことを特徴とする、請求項 28 記載の方法。

【請求項 30】

前記症状が、血糖制御異常 (impaired glycemc control) であることを特徴とする、請求項 29 記載の方法。

【請求項 31】

前記症状が、糖尿病であることを特徴とする、請求項 29 記載の方法。

【請求項 32】

前記化合物が、ジペプチジルペプチダーゼ-IV を、少なくともひとつの他のジペプチジルペプチダーゼが存在するにもかかわらず、選択的に阻害することを特徴とする、請求項 28 記載の方法。

【請求項 33】

インスリン分泌の増大、インスリン感度の増大、胃腸器官系からの糖の取り込みの低減、血糖制御に影響する内因性ペプチドもしくは蛋白質の作用の増強、または、血糖制御に影響する内因性ペプチドもしくは蛋白質の置換の提供、あるいはこれらの組み合わせ、を行うための第二薬剤、から成る群から選択される第二薬剤の治療上有効な量を投与するステップ、をさらに含むことを特徴とする、請求項 29 記載の方法。

【請求項 34】

哺乳類の患者の、(1) 高血糖症、(2) 低耐糖能、(3) インスリン抵抗性、(4) 肥満、(5) 脂質異常、(6) 低脂血症、(7) 高脂血症、(8) 高トリグリセリド血症、(9) 高コレステロール血症、(10) 低HDL症、(11) 高LDL症、(12) アテローム性動脈硬化症およびその続発症、(13) 血管再狭窄、(14) 過敏性腸症候群、(15) クロウン病および潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患、(16) 関節リウマチ、(17) 他の炎症、(18) 膵炎、(19) 腹部肥満、(20) 神経変性疾患、(21) 多発性硬化症、(22) 網膜障害、(23) 腎障害、(24) 神経障害、(25) シンドローム X、(26) 卵巣アンドロゲン過剰症、(27) 移植における同種移植拒否反応、(28) II型糖尿病、(29) 成長ホルモン欠乏症、(30) 好中球減少症、(31) 貧血、(32) 神経細胞異常、(33) 腫瘍の生長および転移、(34) 前立腺肥大症、(35) 歯齦炎、(36) 高血圧、(37) 骨粗鬆症、ならびに、ジペプチジルペプチダーゼ-IVの阻害によって処置することができるような他の症状、から成る群から選択されるひとつもしくは複数の症状を、処置、抑制、もしくは抑止するための方法であって、前記患者は前記処置を必要としており、また、前記患者に、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の第一の化合物の治療上有効な量、ならびに、

- a) 他のジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤、
- b) (i) PPARアゴニスト類、(ii) ビグアニド類、および (iii) 蛋白質ホスファターゼ-1B阻害剤類、から成る群から選択されるインスリン増感剤、
- c) インスリン、もしくはインスリン模倣物質、
- d) スルホニル尿素類、もしくは他のインスリン分泌促進物質、
- e) -グルコシダーゼ阻害剤、
- f) グルカゴン受容体アゴニスト類、
- g) GLP-1、GLP-1模倣物質、および GLP-1受容体アゴニスト類、

h) GLP-2、GLP-2模倣物質、およびGLP-2受容体アゴニスト類、
i) GIP、GIP模倣物質、およびGIP受容体アゴニスト類、
j) PACAP、PACAP模倣物質、およびPACAP受容体3アゴニスト類、
k) (i) HMG-CoA還元酵素阻害剤、(ii) 捕捉剤、(iii) ニコチルアルコール、ニコチン酸、もしくはそれらの塩、(iv) PPAR アゴニスト類、(v) PPAR / 二重アゴニスト類、(vi) コレステロール吸収阻害剤、(vii) アシル-CoA (コレステロール-アシルトランスフェラーゼ阻害剤)、ならびに(viii) 抗酸化剤、から成る群から選択されるコレステロール低下薬、
l) PPAR アゴニスト類、
m) 抗肥満物質、
n) 腸内胆汁酸輸送体阻害剤、
o) 抗炎症薬、
p) G-CSF、G-CSF模倣物質、およびG-CSF受容体アゴニスト類、; ならびに、
q) EPO、EPO模倣物質、およびEPO受容体アゴニスト類、
から成る群から選択されるひとつもしくは複数の第二薬剤の治療上有効な量を、前記患者に投与するステップ、
を含むことを特徴とする、方法。

【請求項35】

請求項1~27のいずれか一項に記載の化合物と、
インスリン分泌の増大、インスリン感度の増大、胃腸器官系からの糖の取り込みの低減、血糖制御に影響する内因性ペプチドもしくは蛋白質の作用の増強、または、血糖制御に影響する内因性ペプチドもしくは蛋白質の置換の提供、あるいはこれらの組み合わせ、を行うための第二薬剤と
を含むことを特徴とする、薬学的配合物。

【請求項36】

前記第二薬剤が、抗糖尿病薬であることを特徴とする、請求項35記載の薬学的配合物。

【請求項37】

前記化合物と前記抗糖尿病薬との重量比が、約0.01:1から約100:1の範囲であることを特徴とする、請求項36記載の薬学的配合物。

【請求項38】

前記第二薬剤が、グリブリド、グリピジド、ナテグリニド、レパグリニド、メトホルミン、ピオグリタゾン、ロジグリタゾン、アクラボース、ミグリトール、エキセナチド(exenatide)、インスリン、メトホルミン、グリブリド、グリメピリド、グリピリド、グリピジド、クロロプロパンアミド、グリクラジド、アクラボース、ミグリトール、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロジグリタゾン、インスリン、GI-262570、イサグリタゾン、JTT-501、NN-2344、L895645、YM-440、R-119702、AJ9677、レパグリニド、ナテグリニド、KAD1129、APR-H039242、GW-409544、KRP297、AC2993、LY307161、NN2211、およびLY315902、またはこれらの任意の組み合わせ、であることを特徴とする、請求項36記載の薬学的配合物。

【請求項39】

前記第二薬剤が、糖尿病に関連する症状の処置に対して適切なものであることを特徴とする、請求項35記載の薬学的配合物。

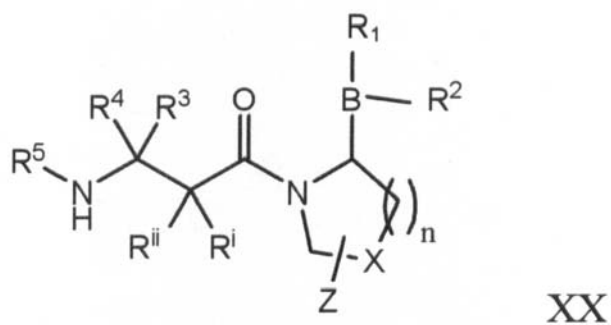
【請求項40】

請求項1~27のいずれか一項に記載の化合物が、前記第二薬剤との重量比にして約0.01:1から約100:1の範囲で存在することを特徴とする、請求項39記載の薬学的配合物。

【請求項41】

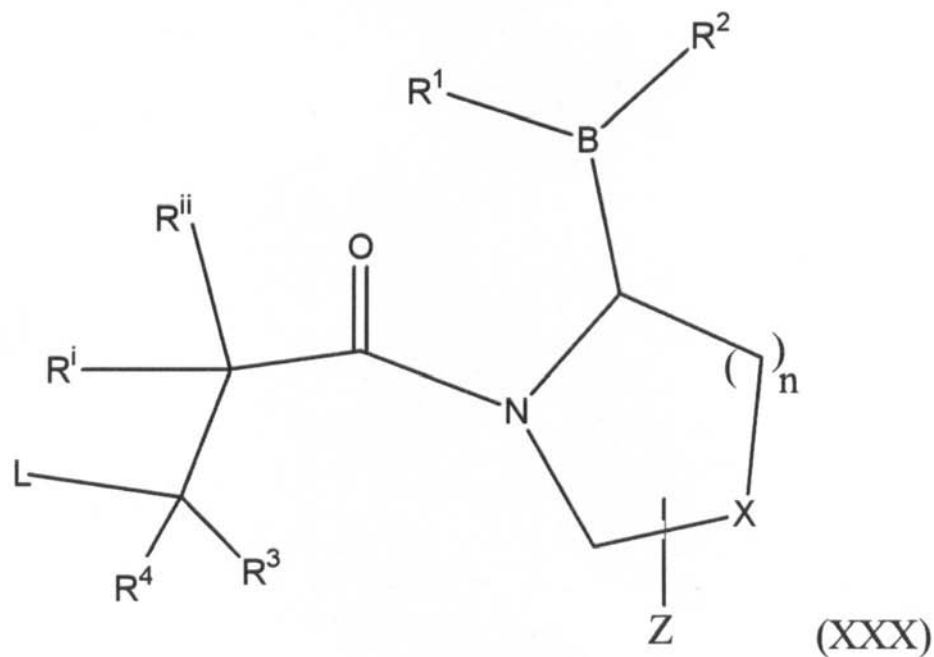
下記の構造式XXを有するような請求項1、17、もしくは18に記載の化合物を調製するための方法であって、

【化 3 1】



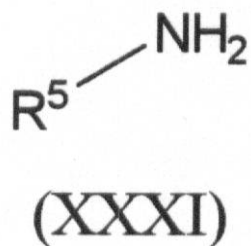
；ここで、前記 $R^i R^{ii} C$ 基は、存在しても存在しなくてもよく、；また、下記の構造式 (XX X) の化合物を、

【化 3 2】



下記の構造式 (XXXI) の化合物と

【化 3 3】



接触させるステップを含み、；ここで、L は脱離基を含み、；また、構造式 XXX の前記 $R^i R^{ii} C$ 基は、存在しても存在しなくてもよく、；また、請求項 1、17、もしくは 18 に記載の化合物を与えるために適切な条件下におけるものである、

ことを特徴とする、方法。

【請求項 4 2】

L が、ハロ基、もしくはスルホン酸エステルであることを特徴とする、請求項 4 1 記載の方法。

【請求項 4 3】

L が、クロ基、もしくはプロモ基であることを特徴とする、請求項 4 1 記載の方法。

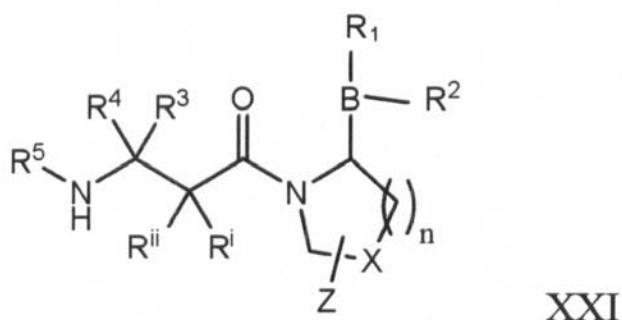
【請求項 4 4】

酸と、 R^1 および R^2 がそれぞれ、ヒドロキシル基を備えたボロン酸保護基であるような前記構造式 XX の化合物とを、接触させることによって、 R^1 および R^2 がそれぞれ H 基であるような前記構造式 XX の化合物を調製するステップ、をさらに含むことを特徴とする、請求項 4 1 記載の方法。

【請求項 4 5】

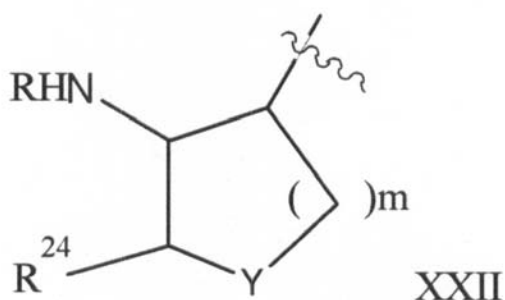
下記の構造式 XXI を有するような請求項 1、17、18、もしくは19に記載の化合物を調製するための方法であって、

【化 3 4】



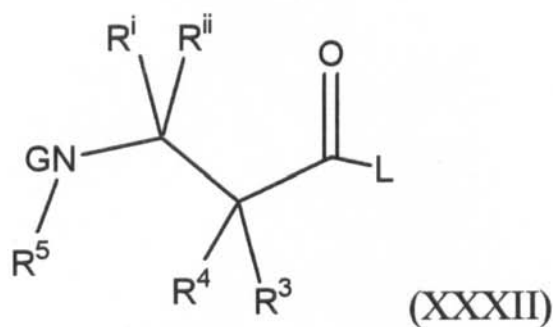
；ここで、前記 $R^i R^{ii} C$ 基は、存在しても存在しなくてもよく、；また、存在する場合には、オプションとして、 $R^i R^{ii} C$ 、 $R^5 NH$ 、および前記 $R^4 R^5 C$ 基が共に、請求項 19 で定義した下記の構造式 XXII の基を形成し、；

【化 3 5】



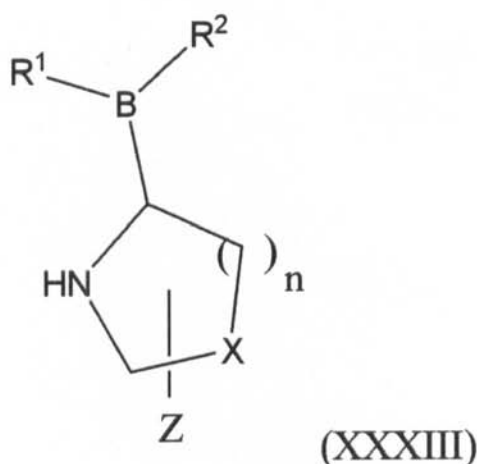
下記の構造式 (XXXII) の化合物を、

【化 3 6】



下記の構造式 (XXXIII) の化合物に接触させるステップを含み、 ;

【化 3 7】



ここで、 G は保護基を含み、 ; また、 L は脱離基を含み、 ; また、前記 $R^i R^{ii}$ C基は存在しても存在しなくてもよく、存在する場合には、この基およびそれに隣接する基は、オプションとして、前記 XXII の基となることができ、 ; また、 G が保護された構造式 (XXI) の化合物を与えるのに適切な条件下において、基 G を脱離して、構造式 (XXI) の前記化合物を与えるのに適切な条件下で、前記 G が保護された構造式 (XXI) の化合物で処置する、

ことを特徴とする、方法。

【請求項 4 6】

G が、 (C_{1-6}) アルコキシカルボニル基、もしくはアリアルコキシカルボニル基であることを特徴とする、請求項 4 5 記載の方法。

【請求項 4 7】

G が、 tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、もしくは、9-フルオレニルメトキシカルボニル基であることを特徴とする、請求項 4 5 記載の方法。

【請求項 4 8】

酸と、 R^1 および R^2 がそれぞれヒドロキシル基を備えたボロン酸保護基であるような構造式 (XXI) の化合物とを接触させて、 R^1 および R^2 がそれぞれ OH基であるような構造式 (XXI) の化合物を調製するステップ、をさらに含むことを特徴とする、請求項 4 5 記載の方法。

【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No. PCT/US04/37820 | |
|---|--|--|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C07F 5/02; C07D 403/12 US CL : 548/405 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. : 548/405 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) STN CAS ONLINE | | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | |
| A | COUTTS et al. Structure-Activity Relationships of Boronic Acid Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase IV. 1. Variation of the P2 Position of Xaa-boroPro Dipeptides. J. Med. Chem. 10 May 1996, Vol. 39, No. 10, pages 2087-2094, especially page 2088, Table 1. | 154, 155 | |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 | "P" | later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention |
| "E" | earlier application or patent published on or after the international filing date | "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 |
| "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) | "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 |
| "O" | document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | "Z" | document member of the same patent family |
| "P" | document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | |
| Date of the actual completion of the international search 28 February 2005 (28.02.2005) | | Date of mailing of the international search report 10 MAR 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 <i>Laura L. Stockton</i> Laura L. Stockton, Ph.D. Telephone No. (571) 272-1600 | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/378:2D

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely.
2. Claims Nos.: 1-153 and 156-178
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Please See Continuation Sheet
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/US04/37820

Continuation of Box II Reason 2:

In these claims, numerous variables (e.g., X, n, R¹, R², R⁴, R⁵, etc.), their voluminous involved meanings, and their large number of permutations and combinations make it virtually impossible to determine the full scope for which protection is sought. As presented, the claimed subject matter cannot be regarded as being a concise description for which protection is sought and as such, the claims do not comply with the requirements of PCT Article 6. Thus, it is impossible to carry out a meaningful timely search on same. A search will be provided on the first discernable invention, which is the specie of claim 154 and claim 155.

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. | | F I | テーマコード(参考) | |
|----------------|--------------|------------------|---------------|-------|
| A 6 1 P | 9/10 | (2006.01) | A 6 1 P 3/04 | |
| A 6 1 P | 1/04 | (2006.01) | A 6 1 P 9/10 | |
| A 6 1 P | 19/02 | (2006.01) | A 6 1 P 1/04 | |
| A 6 1 P | 29/00 | (2006.01) | A 6 1 P 19/02 | |
| A 6 1 P | 1/18 | (2006.01) | A 6 1 P 29/00 | 1 0 1 |
| A 6 1 P | 25/28 | (2006.01) | A 6 1 P 29/00 | |
| A 6 1 P | 25/00 | (2006.01) | A 6 1 P 1/18 | |
| A 6 1 P | 27/02 | (2006.01) | A 6 1 P 25/28 | |
| A 6 1 P | 13/12 | (2006.01) | A 6 1 P 25/00 | |
| A 6 1 P | 15/00 | (2006.01) | A 6 1 P 27/02 | |
| A 6 1 P | 37/06 | (2006.01) | A 6 1 P 13/12 | |
| A 6 1 P | 5/00 | (2006.01) | A 6 1 P 15/00 | |
| A 6 1 P | 7/00 | (2006.01) | A 6 1 P 37/06 | |
| A 6 1 P | 7/06 | (2006.01) | A 6 1 P 5/00 | |
| A 6 1 P | 35/00 | (2006.01) | A 6 1 P 7/00 | |
| A 6 1 P | 35/04 | (2006.01) | A 6 1 P 7/06 | |
| A 6 1 P | 13/08 | (2006.01) | A 6 1 P 35/00 | |
| A 6 1 P | 1/02 | (2006.01) | A 6 1 P 35/04 | |
| A 6 1 P | 9/12 | (2006.01) | A 6 1 P 13/08 | |
| A 6 1 P | 19/10 | (2006.01) | A 6 1 P 1/02 | |
| A 6 1 K | 45/00 | (2006.01) | A 6 1 P 9/12 | |
| A 6 1 K | 31/64 | (2006.01) | A 6 1 P 19/10 | |
| | | | A 6 1 K 45/00 | |
| | | | A 6 1 K 31/64 | |

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, IS, IT, LU, MC, NL, PL, 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

(72) 発明者 ウィン, デイビッド, ティ.

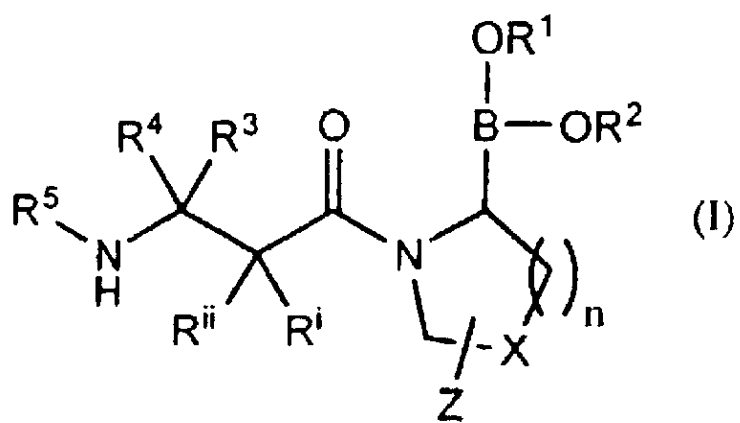
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 1 2 4, サンディエゴ, ラ クエンタ ドライブ 5 0 4 1

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA05 ZA021 ZA151 ZA331 ZA361 ZA421 ZA451 ZA511
 ZA551 ZA661 ZA671 ZA681 ZA701 ZA811 ZA961 ZA971 ZB071 ZB081
 ZB111 ZB131 ZB151 ZB261 ZC751
 4C086 AA01 AA02 AA03 DA21 DA43 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14
 ZA02 ZA15 ZA33 ZA36 ZA42 ZA45 ZA51 ZA55 ZA66 ZA67
 ZA68 ZA70 ZA81 ZA96 ZA97 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15
 ZB26 ZC20 ZC75
 4H048 AA01 AA03 AB20 VA75

【要約の続き】

学的組成物についても本明細書中に記載した。

【化 2 2 5】



【選択図】なし