

(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2013-501733

(P2013-501733A)

(43) 公表日 平成25年1月17日(2013.1.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 C 309/65 (2006.01)</b>	C O 7 C 309/65	4 C O 2 2
<b>C O 7 C 313/02 (2006.01)</b>	C O 7 C 313/02 C S P	4 C O 3 7
<b>C O 7 F 9/40 (2006.01)</b>	C O 7 F 9/40 Z	4 C O 5 5
<b>C O 7 F 9/09 (2006.01)</b>	C O 7 F 9/09 K	4 C O 8 6
<b>C O 7 C 303/30 (2006.01)</b>	C O 7 C 303/30	4 C 2 0 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 133 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-524066 (P2012-524066)	(71) 出願人	512177931
(86) (22) 出願日	平成22年8月6日 (2010.8.6)		ビーエイチアイ リミテッド パートナー
(85) 翻訳文提出日	平成24年2月8日 (2012.2.8)		シップ
(86) 国際出願番号	PCT/CA2010/001229		カナダ国, エイチ7ブイ 4エー7, ケベ
(87) 国際公開番号	W02011/017800		ック州, ラヴァール, 275 アーマンド
(87) 国際公開日	平成23年2月17日 (2011.2.17)		ーフラビエール ブルバード
(31) 優先権主張番号	61/232, 597	(74) 代理人	100114775
(32) 優先日	平成21年8月10日 (2009.8.10)		弁理士 高岡 亮一
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	コング, シェンチー
			カナダ国, ケベック州 エイチ9ビー 3
			ジェイ7, ダラードデ オルモー, 12
			パピヨン ストリート

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1, 3-プロパンジスルホン酸を送達するための方法、化合物、および組成物

## (57) 【要約】

本発明は、1, 3-プロパンジスルホン酸(1, 3 P D S)を対象、好ましくはヒト対象に送達するための方法、化合物、および組成物に関する。本発明は、インピトロまたはインピボのいずれかで、1, 3 P D Sを生成または発生する化合物を包含する。本発明は、関連の疾患および状態の予防または処置のための、1, 3 P D Sのスルホン酸エステルプロドラッグ、ならびに1, 3 P D Sのジェミニダイマーおよびオリゴマーにも関する。

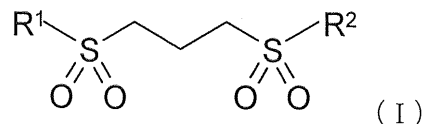
【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】



(式中、

$\text{R}^1$  は、 $\text{OR}^3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NHR}^5$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_5 - \text{C}_{10}$  10  
 $\text{ヘテロアリール})$ 、または環員を 5 ~ 10 個有する単環式もしくは二環式ヘテロアリールの窒素原子部分から選択され；

$\text{R}^2$  は、 $\text{OR}^4$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NHR}^5$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_5 - \text{C}_{10}$   
 $\text{ヘテロアリール})$ 、または環員を 5 ~ 10 個有する単環式もしくは二環式ヘテロアリールの窒素部分から選択されるか、あるいは  $\text{R}^1$  と  $\text{R}^2$  とが、隣接する原子と一緒にな  
 って複素環を形成している場合には、 $\text{R}^1$  は、共有結合であり、そして  $\text{R}^2$  は、 $\text{O}$ 、 $\text{NH}$ 、  
 $\text{NC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $\text{NC}(\text{NH})\text{NHR}^5$ 、および  $\text{N}(\text{C}_5 - \text{C}_{10}$  20  
 $\text{ヘテロアリール})$  から選択され；

$\text{R}^3$  は、水素、ならびに  $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$  アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$  アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$  20  
 $\text{アルキニル}$ 、 $\text{C}_3 - \text{C}_{15}$  シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{15}$  ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6$   
 $-\text{C}_{15}$  アリール、および  $\text{C}_5 - \text{C}_{15}$  ヘテロアリールから選択される置換または非置換  
 の基から選択され；

$\text{R}^4$  は、 $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$  アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$  アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$  アルキニル、  
 $\text{C}_3 - \text{C}_{15}$  シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{15}$  ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{15}$  アリー  
 $\text{ル}$ 、および  $\text{C}_5 - \text{C}_{15}$  ヘテロアリールから選択される置換または非置換の基であり；

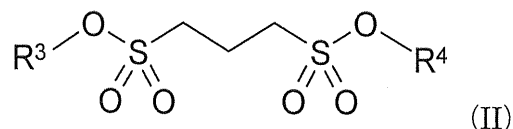
$\text{R}^5$  は、水素、ならびに  $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$  アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$  アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$  30  
 $\text{アルキニル}$ 、 $\text{C}_3 - \text{C}_{15}$  シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{15}$  ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6$   
 $-\text{C}_{15}$  アリール、および  $\text{C}_5 - \text{C}_{15}$  ヘテロアリールから選択される置換または非置換  
 の基から選択される)

で示される化合物、または薬学的に許容しうるその塩もしくは溶媒化合物。

## 【請求項 2】

式 II :

## 【化 2】



(式中、

$\text{R}^3$  は、水素、ならびに  $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$  アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$  アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$  40  
 $\text{アルキニル}$ 、 $\text{C}_3 - \text{C}_{15}$  シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{15}$  ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6$   
 $-\text{C}_{15}$  アリール、および  $\text{C}_5 - \text{C}_{15}$  ヘテロアリールから選択される置換または非置換  
 の基から選択され；

$\text{R}^4$  は、 $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$  アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$  アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$  アルキニル、  
 $\text{C}_3 - \text{C}_{15}$  シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{15}$  ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{15}$  アリー  
 $\text{ル}$ 、および  $\text{C}_5 - \text{C}_{15}$  ヘテロアリールから選択される置換または非置換の基である)

で示される化合物である、請求項 1 記載の化合物、または薬学的に許容しうるその塩も  
 しくは溶媒化合物。

## 【請求項 3】

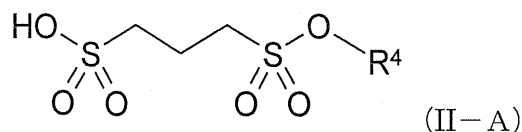
$\text{R}^3$  が、 $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$  アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$  アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$  アルキニル、  
 $\text{C}_3 - \text{C}_{15}$  シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{15}$  ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{15}$  アリー 50

ル、および  $C_5 - C_{15}$  ヘテロアリールから選択される置換または非置換の基である、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

式 II - A :

【化 3】



10

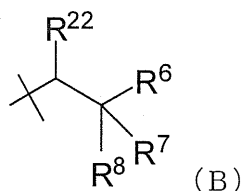
(式中、

$R^4$  は、 $C_1 - C_{12}$  アルキル、 $C_2 - C_{12}$  アルケニル、 $C_2 - C_{12}$  アルキニル、 $C_3 - C_{15}$  シクロアルキル、 $C_3 - C_{15}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{15}$  アリール、および  $C_5 - C_{15}$  ヘテロアリールから選択される置換または非置換の基である)で示される化合物である、請求項 1 もしくは 2 記載の化合物、または薬学的に許容しうるその塩もしくは溶媒化合物。

【請求項 5】

$R^3$  および  $R^4$  の少なくとも一方が、式 B :

【化 4】



20

(式中、

$R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は、それぞれ独立して、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、 $C_3 - C_6$  ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、 $C_5 - C_{10}$  ヘテロアリール、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OC_1 - C_6$  アルキル、 $NH_2$ 、 $NHC(O)OC_1 - C_6$  アルキルから選択される置換または非置換の基であるか、あるいは  $R^7$  と  $R^8$  とが、隣接する炭素原子と一緒にあって、 $C_3 - C_8$  シクロアルキルおよび  $C_3 - C_8$  ヘテロシクロアルキルから選択される基を形成しているか、あるいは  $R^6$  と  $R^7$  と  $R^8$  とが、隣接する炭素原子と一緒にあって、 $C_4 - C_{10}$  シクロアルキルもしくは  $C_4 - C_{10}$  ヘテロシクロアルキルの縮合環基、または  $C_6 - C_{10}$  アリールおよび  $C_5 - C_{10}$  ヘテロアリールを形成しており；

30

$R^{22}$  は、水素原子、または  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C(O)OH$  もしくは  $C(O)OC_1 - C_6$  アルキルから選択される基である)

で示される基である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6】

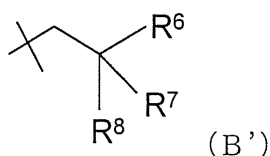
前記  $R^{22}$  が、 $C_2 - C_6$  アルキルであるか、または前記  $R^{22}$  が、 $C_3 - C_5$  アルキルであるか、または前記  $R^{22}$  が、 $C_3 - C_4$  アルキルである、請求項 5 記載の化合物。

40

【請求項 7】

式 B で示される前記基が、式 B' :

【化 5】



(式中、

$R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は、それぞれ独立して、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケ

50

ニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、 $C_3 - C_6$  ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、 $C_5 - C_{10}$  ヘテロアリール、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OC_1 - C_6$  アルキル、 $NH_2$ 、 $NHC(O)OC_1 - C_6$  アルキルから選択される置換または非置換の基であるか、あるいは $R^7$ と $R^8$ とが、隣接する炭素原子と一緒にあって、 $C_3 - C_8$  シクロアルキルおよび $C_3 - C_8$  ヘテロシクロアルキルから選択される基を形成しているか、あるいは $R^6$ と $R^7$ と $R^8$ とが、隣接する炭素原子と一緒にあって、 $C_4 - C_{10}$  シクロアルキルもしくは $C_4 - C_{10}$  ヘテロシクロアルキルの縮合環基、または $C_6 - C_{10}$  アリールおよび $C_5 - C_{10}$  ヘテロアリールを形成している)で示される基である、請求項5記載の化合物。

【請求項8】

10

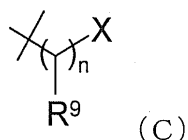
$R^6$ 、 $R^7$ および $R^8$ が、それぞれ独立して、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、 $C_3 - C_6$  ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、および $C_5 - C_{10}$  ヘテロアリールから選択される置換または非置換の基であるか、あるいは $R^7$ と $R^8$ とが、隣接する炭素原子と一緒にあって、 $C_3 - C_8$  シクロアルキルおよび $C_3 - C_8$  ヘテロシクロアルキルから選択される基を形成しているか、あるいは $R^6$ と $R^7$ と $R^8$ とが、それらの隣接する炭素原子と一緒にあって、 $C_3 - C_8$  シクロアルキルもしくは $C_3 - C_8$  ヘテロシクロアルキルの縮合環基、または $C_6 - C_{10}$  アリールおよび $C_5 - C_{10}$  ヘテロアリールを形成している、請求項5～7のいずれか1項記載の化合物。

【請求項9】

20

$R^6$ が、式C:

【化6】



(式中、

$R^9$ は、各出現において別個に、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、ならびに $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、 $C_3 - C_6$  ヘテロシクロアルキル、 $C_6$  アリール、 $C_5 - C_6$  ヘテロアリール、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $OR^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $OC(O)OR^{11}$ 、 $NHC(O)R^{11}$ 、 $NH_2$ 、 $NHR^{11}$ 、および $N(R^{11})_2$ から選択される置換または非置換の基から選択され；

30

Xは、 $OH$ 、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $SH$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)OR^{12}$ 、 $NHC(O)OR^{12}$ 、 $SC(O)OR^{12}$ 、 $P(O)(OH)_2$ 、 $P(O)(OR^{12})_2$ 、 $P(O)(OR^{12})(OH)$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)NHR^{13}$ 、 $SC(O)R^{13}$ 、 $C(O)R^{14}$ 、および $NHR^{15}$ からなる群より選択され；

nは、0、1、2および3から選択される整数であり；

40

$R^{11}$ は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、 $C_3 - C_6$  ヘテロシクロアルキル、 $C_6$  アリール、 $C_5 - C_6$  ヘテロアリールおよびベンジルから選択される置換または非置換の基であり；

$R^{12}$ は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、 $C_3 - C_6$  ヘテロシクロアルキル、 $C_6$  アリール、 $C_5 - C_6$  ヘテロアリール、ベンジル、 $CH_2R^{16}$ 、および $CH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})R^{16}$ から選択される置換または非置換の基であり；

$R^{13}$ は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、 $C_3 - C_6$  ヘテロシクロアルキル、 $C_6$  アリール、 $C_5 - C_6$  ヘテロアリール、およびベンジルから選択される置換または非置換の基であり；

$R^{14}$ は、保護または非保護カルボキシル末端を有する天然または非天然N-結合アミ

50

ノ酸の残基であり；

$R^{15}$  は、保護または非保護アミノ末端を有する天然または非天然 C - 結合アミノ酸の残基であり；

$R^{16}$  は、 $OC(O)C_1 - C_6$  アルキルおよび  $OC(O)OC_1 - C_6$  アルキルからなる群より選択される）

で示される基である、請求項 5 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 10】

$R^9$  は、各出現において別個に、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、ならびに  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、 $C_3 - C_6$  ヘテロシクロアルキル、 $C_6$  アリール、 $C_5 - C_6$  ヘテロアリール、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $OR^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $OC(O)OR^{11}$ 、 $NHC(O)R^{11}$ 、 $NH_2$ 、 $NHR^{11}$ 、および  $N(R^{11})_2$  から選択される置換または非置換の基から選択され；

X が、 $OH$ 、 $NH_2$ 、 $SH$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)OR^{12}$ 、 $NHC(O)OR^{12}$ 、 $SC(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)NHR^{13}$ 、 $SC(O)R^{13}$ 、 $C(O)R^{14}$ 、および  $NHR^{15}$  からなる群より選択され；

n が、0、1、2 および 3 から選択される整数であり；

$R^{11}$  が、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、 $C_3 - C_6$  ヘテロシクロアルキル、 $C_6$  アリール、 $C_5 - C_6$  ヘテロアリールおよびベンジルから選択される置換または非置換の基であり；

$R^{12}$  が、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、 $C_3 - C_6$  ヘテロシクロアルキル、 $C_6$  アリール、 $C_5 - C_6$  ヘテロアリール、ベンジル、 $CH_2R^{16}$ 、および  $CH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})R^{16}$  から選択される置換または非置換の基であり；

$R^{13}$  が、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、 $C_3 - C_6$  ヘテロシクロアルキル、 $C_6$  アリール、 $C_5 - C_6$  ヘテロアリールおよびベンジルから選択される置換または非置換の基であり；

$R^{14}$  が、天然または非天然 N - 結合アミノ酸の残基であり；

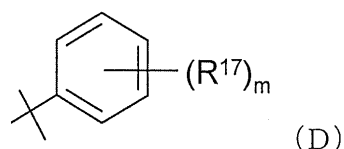
$R^{15}$  が、天然または非天然 C - 結合アミノ酸の残基であり；

$R^{16}$  が、 $OC(O)C_1 - C_6$  アルキルおよび  $OC(O)OC_1 - C_6$  アルキルからなる群より選択される、請求項 9 記載の化合物。

【請求項 11】

$R^3$  および  $R^4$  の少なくとも一方が、式 D：

【化 7】



(式中、

各出現における  $R^{17}$  は、それぞれ独立して、水素原子、または  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、 $C_3 - C_6$  ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、 $C_5 - C_{10}$  ヘテロアリール、電子求引基から選択される置換もしくは非置換の基、またはアミノ、アミド、ヒドロキシル、アルコキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシなどからなる群より選択される置換基であり；

m は、1 ~ 5 の整数である）

で示される基である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 12】

$R^3$  および  $R^4$  の少なくとも一方が、式 E：

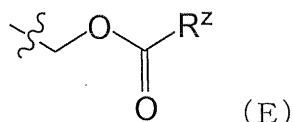
10

20

30

40

## 【化 8】



(式中、

$R^Z$  は、 $C_1 - C_{12}$  アルキル、 $C_2 - C_{12}$  アルケニル、 $C_2 - C_{12}$  アルキニル、 $C_3 - C_{15}$  シクロアルキル、 $C_3 - C_{15}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{15}$  アリール、 $C_5 - C_{15}$  ヘテロアリール、 $OC_1 - C_{12}$  アルキル、 $OC_2 - C_{12}$  アルケニル、 $OC_2 - C_{12}$  アルキニル、 $OC_3 - C_{15}$  シクロアルキル、 $OC_3 - C_{15}$  ヘテロシクロアルキル、 $OC_6 - C_{15}$  アリール、および  $OC_5 - C_{15}$  ヘテロアリールから選択される置換または非置換の基である)

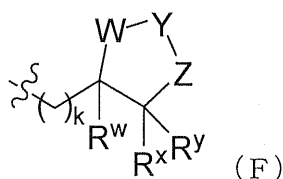
10

で示される基である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 13】

$R^3$  および  $R^4$  の少なくとも一方が、式 F :

## 【化 9】



20

(式中、

$W - Y - Z$  は、 $C(O)OCH_2$ 、 $OC(O)CH_2$ 、 $CH_2C(O)O$ 、および  $CH_2OC(O)$  から選択され；

$R^W$ 、 $R^X$ 、および  $R^Y$  は、それぞれ独立して、水素原子または置換もしくは非置換  $C_1 - C_3$  アルキル基から選択されるか、あるいは  $R^W$  と  $R^X$  とが、隣接する炭素原子と一緒にあって、二重結合を形成しており；

$k$  は、0、1 および 2 から選択される整数である)

で示される基である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

30

## 【請求項 14】

本明細書に記載された化合物 A 1 ~ A 73 から選択される、請求項 4 記載の化合物、または薬学的に許容しうるその塩もしくは溶媒化合物。

## 【請求項 15】

本明細書に記載された化合物 B 1 ~ B 87 から選択される、請求項 3 記載の化合物、または薬学的に許容しうるその塩もしくは溶媒化合物。

## 【請求項 16】

本明細書に記載された化合物 C 1 ~ C 3 から選択される、請求項 1 記載の化合物、または薬学的に許容しうるその塩もしくは溶媒化合物。

## 【請求項 17】

本明細書に記載された化合物 D 1 ~ D 8 から選択される、請求項 12 記載の化合物、または薬学的に許容しうるその塩もしくは溶媒化合物。

40

## 【請求項 18】

化合物 D 5 である、請求項 17 記載の化合物、または薬学的に許容しうるその塩もしくは溶媒化合物。

## 【請求項 19】

本明細書に記載された化合物 A 71、A 72、A 73、B 76、B 77、B 78、B 79、B 80 および B 81 から選択される、請求項 12 記載の化合物、または薬学的に許容しうるその塩もしくは溶媒化合物。

## 【請求項 20】

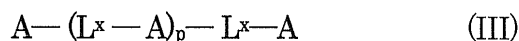
50

本明細書に記載された化合物 B 7 6 および B 7 7 から選択される、請求項 1 9 記載の化合物、または薬学的に許容しうるその塩もしくは溶媒化合物。

【請求項 2 1】

式 III :

【数 1】



(式中、

A は、1, 3 - プロパンジスルホン酸部分であり；

L<sup>x</sup> は、2 個の 1, 3 P D S 部分をそれぞれ共有結合的に、そして解離可能にカップリングさせる開裂可能な結合であり；

p は、0、または 1、2、3、4 もしくは 5 から選択される整数である)

で示される化合物、または薬学的に許容しうるその塩、エステル、もしくは溶媒化合物。

【請求項 2 2】

式 III - A :

【数 2】



(式中、

m は、2 ~ 5 の整数であり；

A は、1, 3 - プロパンジスルホン酸部分であり；

L<sup>y</sup> は、A のいずれかのスルホン酸末端にある、2 ~ 5 個の A 部分を共有結合的に、そして解離可能にカップリングさせる多価担体部分である)

で示される化合物である、請求項 1 9 記載の化合物、または薬学的に許容しうるその塩、エステル、もしくは溶媒化合物。

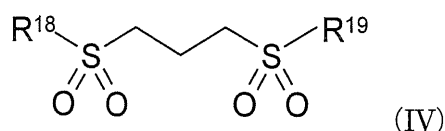
【請求項 2 3】

本明細書に記載された化合物 G 1 ~ G 4 から選択される、請求項 2 1 もしくは 2 2 記載の化合物、または薬学的に許容しうるその塩もしくは溶媒化合物。

【請求項 2 4】

式 IV :

【化 1 0】



(式中、

R<sup>1 8</sup> は、OR<sup>3</sup>、NH<sub>2</sub>、-NHCH(O)R<sup>5</sup>、-NHCH(NH)NHR<sup>5</sup>、-NH(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロアリール)、-NR<sup>2 0</sup>R<sup>2 1</sup>、R<sup>1 4</sup>、および-NHR<sup>1 5</sup>から選択され；

R<sup>1 9</sup> は、NH<sub>2</sub>、-NHCH(O)R<sup>5</sup>、-NHCH(NH)NHR<sup>5</sup>、-NH(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロアリール)、-NR<sup>2 0</sup>R<sup>2 1</sup>、R<sup>1 4</sup>、および-NHR<sup>1 5</sup>から選択され；

R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>1 4</sup>、およびR<sup>1 5</sup>は、前記請求項のいずれか 1 項に定義された通りであり；

R<sup>2 0</sup>とR<sup>2 1</sup>とは、隣接する窒素原子と一緒にあって、環員を 5 ~ 10 個有する単環式または二環式ヘテロアリールを形成している)

で示される化合物である、請求項 1 記載の化合物、または薬学的に許容しうるその塩もしくは溶媒化合物。

【請求項 2 5】

R<sup>1 8</sup>が、OR<sup>3</sup>、-NHCH(O)R<sup>5</sup>、-NHCH(NH)NHR<sup>5</sup>、-NH(C<sub>5</sub>-

C<sub>10</sub> ヘテロアリール) および -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> から選択され;

R<sup>19</sup> が、-NHC(O)R<sup>5</sup>、-NHC(NH)NHR<sup>5</sup>、-NH(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロアリール) および -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> から選択され;

R<sup>3</sup> および R<sup>5</sup> が、前記請求項のいずれか 1 項に定義された通りであり;

R<sup>20</sup> と R<sup>21</sup> とが、隣接する窒素原子と一緒にあって、環員を 5 ~ 10 個有する単環式または二環式ヘテロアリールを形成している、請求項 22 記載の化合物、または薬学的に許容しうるその塩もしくは溶媒化合物。

【請求項 26】

本明細書に記載された化合物 N1 ~ N18 から選択される、請求項 22 もしくは 23 記載の化合物、または薬学的に許容しうるその塩もしくは溶媒化合物。

10

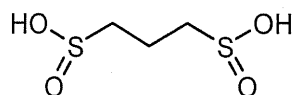
【請求項 27】

実質的に実施例の任意の 1 つ以上を参照して本明細書に記載された化合物、または薬学的に許容しうるその塩もしくは溶媒化合物。

【請求項 28】

式:

【化 11】



で示される化合物、または薬学的に許容しうるその塩もしくは溶媒化合物。

20

【請求項 29】

請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項記載の化合物を、薬学的に許容しうる担体と共に含む、医薬組成物。

【請求項 30】

アミロイド A アミロイドーシスを処置または予防するための、請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 31】

腎臓障害を処置するため、または腎機能を安定化させるため、または腎臓障害の進行を遅延させるための、請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 32】

30

腎臓障害の患者において透析の要求を延期するための、請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 33】

前記腎臓障害が、糖尿病性腎症である、請求項 31 または 32 記載の使用。

【請求項 34】

前記腎臓障害が、アミロイド A アミロイドーシスである、請求項 31 または 32 記載の使用。

【請求項 35】

脂質異常症またはメタボリックシンドロームの処置または予防のための、請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

40

【請求項 36】

高血糖の処置または予防のための、請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 37】

疾患が、糖尿病である、請求項 36 記載の使用。

【請求項 38】

前記糖尿病が、1 型糖尿病である、請求項 37 記載の使用。

【請求項 39】

前記糖尿病が、2 型糖尿病である、請求項 37 記載の使用。

【請求項 40】

50



前記糖尿病が、メタボリックシンドロームの特徴を伴う２型糖尿病である、請求項３９記載の使用。

【請求項４１】

食物に応答したインスリンの血中循環レベルを上昇させるため、インスリンへの抵抗性を低減させ、そして／または選択された組織（例えば、脂肪、筋肉および肝臓）内でインスリン感受性を上昇させるため、膵臓細胞によるインスリン分泌を増加させるため、細胞の新生および／もしくはランゲルハンス島の新生および／もしくはランゲルハンス島の再生を増加させるか、またはアポトーシスによるそれらの破壊を防御するため、細胞にけるアポトーシスを防御するため、そして膵臓機能を安定化、回復、および／または改善するため、より詳細には、細胞の寸法、発育および／または機能を安定化、回復、および／または改善するための、請求項１～２８のいずれか１項記載の化合物の使用。

10

【請求項４２】

糖尿病患者を外因性インスリンで処置する要求を延期する、請求項１～２８のいずれか１項記載の化合物の使用。

【請求項４３】

請求項１～２８のいずれか１項記載の化合物の治療上効果的な量を投与することにより、ＡＡアミロイドーシスが処置または予防されるステップを含む、ＡＡアミロイドーシスを処置または予防する方法。

【請求項４４】

請求項１～２８のいずれか１項記載の化合物の治療上効果的な量を投与することにより、腎臓障害が処置され、腎臓機能が安定化されるか、または前記腎臓障害の進行が遅延されるステップを含む、腎臓障害を処置する方法、または腎臓機能を安定化させる方法、または腎臓障害の進行を遅延させる方法。

20

【請求項４５】

前記腎臓障害が、糖尿病性腎症である、請求項４４記載の方法。

【請求項４６】

請求項１～２８のいずれか１項記載の化合物の治療上効果的な量を投与することにより、脂質異常症またはメタボリックシンドロームが処置または予防されるステップを含む、脂質異常症またはメタボリックシンドロームを処置または予防する方法。

【請求項４７】

請求項１～２５のいずれか１項記載の化合物の治療上効果的な量を投与することにより、高血糖が処置または予防されるステップを含む、高血糖を処置または予防する方法。

30

【請求項４８】

疾患が、糖尿病である、請求項４７記載の方法。

【請求項４９】

前記糖尿病が、１型糖尿病である、請求項４８記載の方法。

【請求項５０】

前記糖尿病が、２型糖尿病である、請求項４８記載の方法。

【請求項５１】

前記糖尿病が、メタボリックシンドロームの特徴を伴う２型糖尿病である、請求項５０記載の方法。

40

【請求項５２】

請求項１～２８のいずれか１項記載の化合物の治療上効果的な量を、必要とする対象に投与することを含む、食物に応答したインスリンの血中循環レベルを上昇させるため、インスリンへの抵抗性を低減させ、そして／または選択された組織（例えば、脂肪、筋肉および肝臓）内でインスリン感受性を上昇させるため、膵臓細胞によるインスリン分泌を増加させるため、細胞の新生および／もしくはランゲルハンス島の新生および／もしくはランゲルハンス島の再生を増加させるか、またはアポトーシスによるそれらの破壊を防御するため、細胞にけるアポトーシスを防御するため、そして膵臓機能を安定化、回復、および／または改善するため、より詳細には、細胞の寸法、発育および／または機能を

50

安定化、回復、および／または改善するための方法。

【請求項 5 3】

請求項 1 ～ 2 8 のいずれか 1 項記載の化合物の治療上効果的な量を投与することにより、糖尿病患者を外因性インスリンで処置する要求を延期するステップを含む、糖尿病患者を外因性インスリンで処置する要求を延期する方法。

【請求項 5 4】

実質的に本明細書に記載された、医薬の製造における治療化合物もしくは薬学的に許容しうるその塩の使用；医薬組成物；糖尿病を処置するための医薬組成物の使用；化合物、A A アミロイドーシスを処置もしくは予防するための医薬の製造における医薬組成物の使用；A A アミロイドーシスを処置もしくは予防する方法；または糖尿病を処置するための医薬の製造における医薬組成物の使用。

10

【請求項 5 5】

a) 式： $\text{ClO}_2\text{S} - (\text{CH}_2)_3 - \text{SO}_2\text{Cl}$ で示される塩化ジスルホニルを調製するステップと、b) ステップ (a) の塩化ジスルホニルを式  $\text{PGOH}$  (式中、前記  $\text{PG}$  は、保護基である) で示される化合物と反応させて、式  $\text{PGO}_3\text{S} - (\text{CH}_2)_3 - \text{SO}_2\text{Cl}$  で示される塩化モノスルホニルを製造するステップと、c) ステップ (b) の塩化モノスルホニルを、式  $\text{R}^4\text{OH}$  で示されるアルコールと反応させて、式  $\text{RGO}_3\text{S} - (\text{CH}_2)_3 - \text{SO}_3\text{OR}^4$  で示されるモノ保護化合物を製造するステップと、d) ステップ (c) のモノ保護化合物の保護基を開裂して、式 II - A で示される化合物を製造するステップと、を含む、請求項 4 ～ 1 0 のいずれか 1 項記載の式 II - A で示される化合物の調製方法。

20

【請求項 5 6】

ステップ (a) が、1, 3 - プロパンジスルホン酸二ナトリウム塩を五塩化リンと反応させることを含む、請求項 5 5 記載の方法。

【請求項 5 7】

ステップ (b) の  $\text{PGOH}$  化合物が、フェノールであり、ステップ (d) が、モノ保護化合物をパラジウム供給源および水素ガス供給源と反応させることを含む、請求項 5 5 または 5 6 記載の方法。

【請求項 5 8】

ステップ (d) が、水酸化パラジウム ( $\text{Pd}(\text{OH})_2$ )、酸および水素ガスを添加することを含む、請求項 5 7 記載の方法。

30

【請求項 5 9】

前記酸が、酢酸である、請求項 5 8 記載の方法。

【請求項 6 0】

ステップ (b) および (c) が、更に、塩基の添加を含む、請求項 5 5 ～ 5 9 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 6 1】

前記塩基が、有機塩基である、請求項 6 0 記載の方法。

【請求項 6 2】

前記有機塩基が、ピリジンである、請求項 6 1 記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、1, 3 - プロパンジスルホン酸 (1, 3 PDS) を対象、好ましくはヒト対象に送達するための方法、化合物および組成物に関する。本発明は、インビトロまたはインビボのいずれかで、1, 3 PDS を生成または発生する化合物を包含する。好ましい化合物は、非限定的に、A A アミロイドーシス、糖尿病性腎症、糖尿病およびメタボリックシンドロームをはじめとする代謝、腎臓および脾臓の疾患および障害の予防および処置に使用される、1, 3 PDS のスルホン酸エステルプロドラッグを包含する。

50

## 【背景技術】

## 【0002】

## 発明の背景

1, 3 - プロパンジスルホン酸 (1, 3 P D S、エプロジセート、K i a c t a (商標)) は、持続的な急性期反応を引き起こす多数の疾患の症状発現である A A アミロイドーシス (または続発性 (A A) アミロイドーシス) の処置のための治験薬である。そのような疾患としては、慢性炎症性障害、慢性局所または全身微生物感染、および悪性腫瘍が挙げられる。A A アミロイドーシスの最も一般的な形態は、長期炎症状態の結果、認められる。例えば、関節リウマチまたは家族性地中海熱 (遺伝子疾患) の患者は、A A アミロイドーシスを発症する可能性がある。

10

## 【0003】

1, 3 P D S は、腎臓障害、例えば糖尿病性腎症の処置のため、そして血清中トリグリセリドレベルの低下のため、例えば、脂質異常症および血管または心臓血管疾患の処置のための潜在的活性も示した (全体が本明細書に参考として組入れられた、2007年10月11日に U S 2 0 0 7 / 0 2 3 8 7 8 8 として公開された特許出願および W O 2 0 0 7 / 1 2 5 3 8 5 として公開された P C T 出願)。それは、メタボリックシンドロームおよび糖尿病の特徴、例えばインスリンおよびグルコースレベルに対して、そして膵ランゲルハンス島を保護するために、インビボで有利な性質を示すことも見出された (全体が本明細書に参考として組入れられた、2008年10月23日に U S 2 0 0 8 / 0 2 6 2 0 8 として公開された特許出願および W O 2 0 0 8 / 0 7 8 1 7 6 として公開された P C T 出願)。

20

## 【0004】

一般に、用いられる 1, 3 P D S の予測される投与量は、治療薬として用いられる場合には、1日に複数回、分割投与されて、1日あたり約 8 0 0 m g ~ 約 3 2 0 0 m g の範囲内であってよい。

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

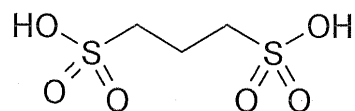
## 【0005】

## 発明の概要

本発明は、1, 3 - プロパンジスルホン酸またはその塩を対象、好ましくはヒト対象に送達するための方法、化合物および組成物を包含する。1, 3 - プロパンジスルホン酸 (本明細書では 1, 3 P D S と呼ぶ) は、以下の構造を有する：

30

## 【化1】



1, 3 P D S

## 【課題を解決するための手段】

## 【0006】

40

一態様によれば、本発明は、対象に投与した後、1, 3 P D S を生成または発生する化合物または組成物に関する。一実施形態において、1, 3 P D S を生成する化合物は、1, 3 P D S のスルホン酸エステルプロドラッグである。別の実施形態において、1, 3 P D S を生成する化合物は、1, 3 P D S のネオペンチルスルホン酸エステルまたはネオペンチルから誘導されるスルホン酸エステルである。別の実施形態において、1, 3 P D S を生成する化合物は、1, 3 P D S のモノスルホン酸エステルプロドラッグである。別の実施形態において、該化合物は、1, 3 P D S のジスルホン酸エステルプロドラッグである。別の実施形態において、1, 3 P D S を生成または発生する化合物は、1, 3 P D S の少なくとも1種のスルホン酸エステルを含む1, 3 P D S のオリゴマーまたはジェミニダイマーである。別の実施形態において、1, 3 P D S を生成または発生する化合物は、

50

1, 3 P D S の、ネオペンチルスルホン酸エステルまたはネオペンチルから誘導されるスルホン酸エステルを含む 1, 3 P D S のオリゴマーまたはジェミニダイマーである。特定の実施形態において、インビトロまたはインビボのいずれかで 1, 3 P D S を生成すること、または発生することが可能な 1, 3 P D S のスルホン酸エステルプロドラッグは、本明細書に開示された一般的または特定の式または構造の 1 つを有する。

#### 【0007】

より詳細には、本発明は、式 I、II、II - A、III および III - A、IV および V のいずれかで示される化合物、ならびに本明細書の II 節に記載された任意の実施形態および実施例、例えば式 (B) ~ (F) およびその実施形態、ならびに薬学的に許容しうるその塩および溶媒化合物に関する。本発明は、本明細書に例示された化合物、例えば、化合物 A 1 ~ A 73、化合物 B 1 ~ B 87、化合物 C 1 ~ C 3、化合物 D 1 ~ D 8、化合物 G 1 ~ G 4、化合物 N 1 カ ~ N 18、および化合物 P 1、ならびに適宜、薬学的に許容しうるその塩および溶媒化合物も包含する。

10

#### 【0008】

本発明は、更に、本発明の化合物を調製する方法または工程にも関する。本発明は、例えば、a) 式:  $C_1O_2S - (CH_2)_3 - SO_2C_1$  で示される塩化ジスルホニルを調製するステップと、b) ステップ (a) の塩化ジスルホニルを式  $PGOH$  (式中、PG は、保護基である) で示される化合物を反応させて、式:  $PGO_3S - (CH_2)_3 - SO_2C_1$  で示される塩化モノスルホニルを製造するステップと、c) ステップ (b) の塩化モノスルホニルを、式  $R^4OH$  (式中、 $R^4$  は、本明細書に記載された通りである) で示されるアルコールと反応させて、式  $PGO_3S - (CH_2)_3 - SO_3OR^4$  で示されるモノ保護化合物を製造するステップと、d) ステップ c) のモノ保護化合物の保護基を開裂して、式 II - A で示される化合物を製造するステップと、を含む、本明細書に記載された式 II - A で示される化合物の調製方法に関する。一実施形態において、ステップ (a) は、1, 3 P D S の二ナトリウム塩を、五塩化リンと反応させることを含む。一実施形態において、ステップ (b) の  $PGOH$  化合物は、フェノールであり、ステップ (d) は、モノ保護化合物を、パラジウムの供給源および水素ガスの供給源、例えば、水酸化パラジウム ( $Pd(OH)_2$ )、酸および水素ガス、例えば、水酸化パラジウム、酢酸および水素ガス、と反応させることを含む。別の実施形態において、ステップ (b) および (c) は、更に、塩基、例えば、有機塩基、例えばピリジンの付加を含む。

20

30

#### 【0009】

本発明は、本発明の化合物を、場合により薬学的に許容しうる担体と共に含む医薬組成物にも関する。

#### 【0010】

本発明は、膵臓および / または腎臓および / または代謝および / または血管の疾患および障害の処置のための、本発明の化合物の使用にも関する。本発明は、更に、アミロイド A アミロイドーシス (A A アミロイドーシス) の処置における本発明の化合物の使用に関する。本発明は、更に、A A アミロイドーシス患者の腎臓障害の処置または予防における、本発明の化合物の使用に関する。本発明は、腎臓障害、例えば糖尿病性腎症の処置における、本発明の化合物の使用にも関する。本発明は、更に、腎臓障害患者、例えば A A アミロイドーシスまたは糖尿病性腎症の患者の透析の開始または要求を延期することにおける、本発明の化合物の使用に関する。本発明は、更に、脂質異常症、高脂血症の処置における、そして血清中トリグリセリドレベルを低下させるための、本発明の化合物の使用に関する。本発明は、更に、メタボリックシンドロームおよび / または糖尿病の処置における、本発明の化合物の使用に関する。

40

#### 【0011】

別の態様において、本発明は、食物に応答したインスリンの血中循環レベルを上昇させるため、インスリンへの抵抗性を低減させ、そして / または選択された組織 (例えば、脂肪、筋肉および肝臓) 内でインスリン感受性を上昇させるため、膵臓細胞によるインスリン分泌を増加させるため、細胞の新生および / もしくはランゲルハンス島の新生および

50

／もしくはランゲルハンス島の再生を増加させるか、またはアポトーシスによるそれらの破壊を防御するため、細胞にけるアポトーシスを防御するため、そして膵臓機能を安定化、回復、および／または改善するため、より詳細には、細胞の寸法、発育および／または機能を安定化、回復、および／または改善するための、本発明の化合物の使用に関する。

【0012】

別の態様において、本発明は、高血糖、つまり不適当に高い血糖値に直接関係する疾患および／もしくは不適当に低いインスリンの循環レベルおよび／もしくは膵臓細胞からの低いインスリン分泌を予防または処置する方法、ならびに／またはグルコース処理への作用に対する標的臓器の感受性を回復させる方法、血清中グルコースレベルを低下させる方法に関し、好ましくは疾患は糖尿病で、例えば1型および／または2型である。本発明は、更に、腎臓機能を安定化させる方法または腎臓障害の進行を遅延させる方法を包含する。

10

【0013】

本発明は、治療上効果的な量の本発明の化合物またはそれを含む組成物を、必要とする対象、好ましくはヒト対象に投与することを含む、前述の疾患の処置または予防の方法も提供する。

【0014】

本発明は、更に、効果的な量の本発明のプロドラッグを対象、好ましくはヒト対象に投与することを含む、1,3-PDSの治療効果を増強する方法に関する。

20

【0015】

本発明は、本発明の化合物を1,3-PDSに変換する方法も提供する。1,3-PDSの変換および／または発生は、本発明の化合物のいずれかを、例えば血液、血漿、臓器および／または細胞に接触させることを含む。その変換は、インビトロまたはインビボで行うことができる。変換は、スルホン酸エステル結合およびアミド結合をはじめとするプロドラッグの結合を開裂することが可能な酵素、例えばペプチダーゼ、または血液、血漿および／もしくは臓器に見出されるような本明細書の他の構造に適した他の酵素の存在下で行ってもよい。

【0016】

特定の実施形態において、本発明の医薬組成物、配合剤、または投与形態は、本発明による対応する化合物および薬学的に許容しうるビヒクルを含む医薬組成物、配合剤、または投与形態を患者に経口投与した後、患者の血漿または血液中で1,3-PDSの治療上効果的な濃度を、少なくとも約1時間、少なくとも約2時間、少なくとも約3時間、約4時間、少なくとも約8時間、少なくとも約12時間、少なくとも約16時間、少なくとも約20時間、そして特定の実施形態においては少なくとも約24時間、保持することが可能である。特定の実施形態において、本発明の医薬組成物、配合剤、または投与形態は、1,3-PDSの $T_{max}$ を少なくとも2倍、または少なくとも3、4、5、6、7、8、9もしくは10倍、またはそれ以上改善することが可能である。特定の実施形態において、本発明の医薬組成物、配合剤、または投与形態は、1,3-PDSの生物学的利用能(%F)を少なくとも12倍、または少なくとも1.5、1.8、2、2.5、3、4、5、6倍、またはそれ以上改善することが可能である。特定の実施形態において、本発明の医薬組成物、配合剤、または投与形態は、1,3-PDSのAUCを少なくとも1.2倍、または少なくとも1.5、1.8、2、2.5、3、4、5、6倍、またはそれ以上改善することが可能である。

30

40

【0017】

本発明の更なる目的、利点および特徴は、以下の好ましい実施形態の非限定的記載を読むことでより明白となるが、それらは例示であり、本発明の範囲の限定として解釈してはならない。

【発明を実施するための形態】

【0018】

50

## 詳細な説明

## I. 定義

本明細書で用いられる全ての技術的および科学的用語は、当業者に共通して理解されるものと同じ意味を有する。簡便にするために、本明細書で用いられる特定の用語および語句の意味を以下に示す。

## 【0019】

本明細書に参考として組入れられた発行物、特許、および特許出願内の用語の定義が、本明細書の以下に示す定義と異なる限りにおいては、本明細書が制御する。本明細書で用いられる項目見出し (section headings) は、構成上の目的のみで示されており、開示された主題を限定するものと解釈してはならない。

10

## 【0020】

単数形態の「1つの」および「その」は、他に明確な断りがなければ、複数の参照を含む。したがって「化合物」を含有する組成物を参照する場合、2種以上の化合物の混合物を含む。用語「または」は、他に明確な断りがなければ、一般に、「および/または」を含む意味で用いられる。

## 【0021】

他に明確な断りがなければ、略語を本願全体で用いてもよく、そのような略語は、その分野で一般に理解される意味を有するものとする。そのような略語の例としては、Me (メチル)、Et (エチル)、Pr (プロピル)、i-Pr (イソプロピル)、Bu (ブチル)、t-Bu (tert-ブチル)、i-Bu (イソブチル)、s-Bu (sec-ブチル)、c-Bu (シクロブチル)、Ph (フェニル)、Bn (ベンジル)、Bz (ベンゾイル)、CBz または Cbz または Z (カルボベンジルオキシ)、Boc または BOC (tert-ブトキシカルボニル)、および Su または Suc (スクシンイミド) が挙げられる。より明瞭に確認するために、略語の他の例としては、1,3PDS (1,3-プロパンジスルホン酸)、MeOH (メタノール)、EtOH (エタノール)、Et<sub>2</sub>O (ジエチルエーテル)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (ジクロロメタン)、CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> (ジヨードメタン)、CH<sub>3</sub>CN または MeCN (アセトニトリル)、H<sub>2</sub>O (水)、THF (テトラヒドロフラン)、DMF (N,N-ジメチルホルムアミド)、HCl (塩酸)、および DBU (1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン) が挙げられる。

20

## 【0022】

本明細書内の化学構造は、当該技術分野で公知の従来規準により描写されている。したがって、描写された原子、例えば炭素原子が、空の原子価を有すると思われる場合、その原子価は、水素原子が必ずしも明確に描写されていない場合でも水素原子で満たされていると仮定する。水素原子が、化合物の一部であると推測しなければならない。

30

## 【0023】

一般に記号「-」は、鎖内の2個の原子間の結合を表す。したがって、CH<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH(R<sub>1</sub>)-CH<sub>3</sub>は、2位が置換された1-メトキシプロパン化合物を表す。加えて、記号「-」は、化合物への置換基の結合点を表す。したがって例えば、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアリアルは、アルキル部分を介して化合物に結合したアリアルアルキル基、例えば、ベンジルを示す。更に、化合物の部分的構造が示されている場合、カッコまたはその均等物は、部分的構造の、残り部分への結合点を示す。

40

## 【0024】

複数の置換基が構造に結合しているように示されている場合、置換基が同一であっても、または異なってもよいことを理解されたい。したがって、例えば「1、2または3個のR<sub>q</sub>基で場合により置換されたR<sub>m</sub>」は、R<sub>m</sub>が1、2または3個のR<sub>q</sub>基で置換されていることを示し、この場合のR<sub>q</sub>基は、同一であっても、または異なってもよい。

## 【0025】

本明細書で用いられる用語「本発明の化合物」、「本発明のプロドラッグ」およびそれと同等の表現は、少なくとも1つの本発明の目的では有用である、本明細書で言及された

50

化合物、例えば、式 (B) ~ (F) で示される適用可能な実施形態のいずれかに場合により関係する、(I)、(II)、(II-A)、(III)、(III-A)、(IV) および (V) などの構造式に包含されるものを指し、本明細書に言及された特定の化合物、例えば、化合物 A 1 ~ A 73、B 1 ~ B 87、C 1 ~ C 3、D 1 ~ D 8、G 1 ~ G 4、N 1 ~ N 18 および P 1、ならびに適宜、その薬学的に許容しうる塩および溶媒化合物を包含する。実施例の特定の塩を参照する場合、カッコ内の対イオンを付加する（例えば、化合物 B 51 (2 T F A) は、化合物 D 51 のビストリフルオロ酢酸塩と理解する）。本明細書の実施形態は、本発明の化合物 1 種以上を除外している場合がある。化合物は、その化学構造および / または化学名のいずれかにより同定してもよい。化学構造と化学名とが矛盾する場合、化学構造を化合物の同一性の決定因子とする。

10

#### 【0026】

用語、本発明の化合物は、他に断りがなければ、立体異性的に純粋な形態（例えば、幾何異性体として純粋な、鏡像異性体として純粋な、またはジアステレオマーとして純粋な）ならびに適宜、鏡像異性体混合物および立体異性体混合物をはじめとする、例示された化合物の可能な鏡像異性体および立体異性体の全ても包含する。鏡像異性体混合物および立体異性体混合物は、当業者に周知の分離技術またはキラル合成技術、例えば、キラルクロマトグラフィー（キラル HPLC）、免疫アッセイ技術の使用、または従来の方法、例えばクロマトグラフィー、蒸留、結晶化または昇華により分離されうるジアステレオマー混合物をそれぞれ形成する、共有（例えば、モッシャーエステル）結合および非共有（例えばキラル塩）結合の使用により、成分の鏡像異性体または立体異性体に分解することができ、そのキラル塩またはエステルは、その後、従来手段により交換または開裂されて、所望の異性体が回収される。該化合物は、エノール型、ケト型、およびそれらの混合物をはじめとする複数の互変異性体形態で存在してもよい。したがってその用語は、示された化合物の全ての可能な互変異性形態も包含する。その用語は、1 つ以上の原子が、本来最も多く見出される原子量とは異なる原子量を有する、同位体標識された化合物も包含する。本発明の化合物に組込まれうる同位体の例としては、非限定的に、 $^2\text{H}$  (D)、 $^3\text{H}$  (T)、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、任意の硫黄同位体が挙げられる。化合物は、水和形態をはじめとする非溶解形態および溶解形態で存在していてもよい。特定の化合物は、複数の結晶または非晶質形態で存在してもよい。一般には全ての物理的形態が、本明細書で企図される使用では同等であり、本発明の範囲内であるとし、用語「本発明の化合物」およびその均等物に包含されるものとする。

20

30

#### 【0027】

用語「プロドラッグ」およびその同等表現は、インビトロまたはインビボで直接または間接的に活性形態に変換されうる薬剤を指す（例えば、R. B. Silverman, 1992, "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action," Academic Press, Chap. 8; Bundgaard, Hans; Editor. Neth.(1985), "Design of Prodrugs". 360 pp. Elsevier, Amsterdam; Stella, V.; Borchardt, R.; Hageman, M.; Oliyai, R.; Maag, H.; Tilley, J. (編) (2007), "Prodrugs: Challenges and Rewards, XVIII 1470 p. Springer 参照）。

40

プロドラッグを用いて、特定の薬剤の生体分布（例えば、薬物を、典型的にはプロテアーゼの反応部位に入らせないよう）または薬物動態を変えることができる。非常に様々な基、例えば、エステル、エーテル、ホスファートなどが、プロドラッグを形成させる化合物の修飾に用いられてきた。プロドラッグが対象に投与されると、基が酵素的もしくは非酵素的に、還元的に、酸化的に、加水分解的に、または他の方法で開裂して、活性形態が現れる。プロドラッグは、必ずではないが多くの場合、親薬剤に変換されるまでは、薬理学的に不活性である。

#### 【0028】

用語「オリゴマー」または「ジェミニダイマー」およびその同等表現は、一緒にカップリングされた同一薬剤または薬物の少なくとも 2 つの部分を含む合成化合物を指す。ジェミニダイマーの背景については、Hammell D C, Hamad M, Vaddi H

50

K, Crooks P A, Stinchcom A L, A duplex "Gemini" prodrug of naltrexone for transdermal delivery, J Control Release, 2004, 97(2):283-90を参照されたい。  
 好ましい実施形態において、本発明のジェミニダイマーは、2個の連結された1,3PDS分子から構成されており、それがインビトロまたはインビボで直接または間接的に変換されて、少なくとも1種の、好ましくは2種の薬学的に活性の1,3PDS分子を放出してもよい。

#### 【0029】

用語「エステル」は、式 $\text{RCOOR}$ （カルボン酸エステル）または式 $\text{RSO}_3\text{R}'$ （スルホン酸エステル）（式中、基 $\text{R}$ は、例えば1,3PDSまたはその3-スルホプロパン部分であってもよく、基 $\text{R}'$ は、他の有機基である）により表わすことができる化合物を指す。これらの化合物は、通常はそれぞれ、カルボン酸もしくはスルホン酸と、通常は水を除いたアルコールとの反応により、またはカルボン酸もしくはスルホン酸の活性化形態とアルコールとの反応により形成される。用語「スルホン酸エステル」は、エステル化されたスルホン酸を指し、例えば式IIおよびII-Aで示される化合物により表わされる。

10

#### 【0030】

用語「アミノ酸」は、一般に、カルボン酸基とアミノ基の両方を含む有機化合物を指す。用語「アミノ酸」は、「天然の」アミノ酸および「天然ではない」または「非天然の」アミノ酸の両方を包含する。追加として、用語アミノ酸は、O-アルキル化またはN-アルキル化されたアミノ酸、および内部の窒素または酸素原子がアシル化またはアルキル化されている窒素または酸素含有側鎖（例えば、 $\text{Lys}$ 、 $\text{Orn}$ 、または $\text{Ser}$ ）を有するアミノ酸を包含する。アミノ酸は、純粋なLもしくはD異性体、またはラセミ混合物をはじめとするL異性体とD異性体との混合物であってもよい。アミノ酸は、 $\text{--}$ 、または $\text{--}$ 、または $\text{--}$ 、または $\text{--}$ アミノ酸であってもよい。

20

#### 【0031】

用語「天然アミノ酸」およびその同等表現は、天然タンパク質に共通して見出されるL-アミノ酸を指す。天然アミノ酸の例としては、非限定的に、アラニン（ $\text{Ala}$ ）、システイン（ $\text{Cys}$ ）、アスパラギン酸（ $\text{Asp}$ ）、グルタミン酸（ $\text{Glu}$ ）、フェニルアラニン（ $\text{Phe}$ ）、グリシン（ $\text{Gly}$ ）、ヒスチジン（ $\text{His}$ ）、イソロイシン（ $\text{Ile}$ ）、リシン（ $\text{Lys}$ ）、ロイシン（ $\text{Leu}$ ）、メチオニン（ $\text{Met}$ ）、アスパラギン（ $\text{Asp}$ ）、プロリン（ $\text{Pro}$ ）、グルタミン（ $\text{Glu}$ ）、アルギニン（ $\text{Arg}$ ）、セリン（ $\text{Ser}$ ）、トレオニン（ $\text{Thr}$ ）、バリン（ $\text{Val}$ ）、トリプトファン（ $\text{Trp}$ ）、チロシン（ $\text{Tyr}$ ）、 $\text{--}$ アラニン（ $\text{--Ala}$ ）、および $\text{--}$ アミノ酪酸（ $\text{GABA}$ ）が挙げられる。

30

#### 【0032】

用語「天然でないアミノ酸」は、D形態をはじめとする天然アミノ酸の任意の誘導体、ならびに $\text{--}$ および $\text{--}$ アミノ酸誘導体を指す。用語「天然でないアミノ酸」および「非天然アミノ酸」は、本明細書では互換的に用いられ、同一の部分を含むことを意味する。本明細書で非天然アミノ酸として分類される特定のアミノ酸、例えば、ヒドロキシプロリンは、本質的に、特定の生物体または特別なタンパク質中に見出される場合があることに留意されたい。ペプチドの固相合成における即時使用に適した多くの異なる保護基を有するアミノ酸が、市販されている。20種の最も一般的な天然アミノ酸に加えて、非天然アミノ酸およびアミノ酸誘導体の以下の例を、本発明により使用してもよい（カッコ内に一般的な略語）：2-アミノアジピン酸（ $\text{Aad}$ ）、3-アミノアジピン酸（ $\text{--Aad}$ ）、2-アミノ酪酸（2- $\text{Abu}$ ）、 $\text{--}$ 、 $\text{--}$ デヒドロ-2-アミノ酪酸（8- $\text{AU}$ ）、1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸（ $\text{ACPC}$ ）、アミノイソ酪酸（ $\text{Aib}$ ）、3-アミノイソ酪酸（ $\text{--Aib}$ ）、2-アミノチアゾリジン-4-カルボン酸、5-アミノ吉草酸（5- $\text{Ava}$ ）、6-アミノヘキサン酸（6- $\text{Ahx}$ ）、2-アミノヘプタン酸（ $\text{Ahe}$ ）、8-アミノオクタン酸（8- $\text{Aoc}$ ）、11-アミノウンデカン酸（11- $\text{Aun}$ ）、12-アミノドデカン酸（12- $\text{Ado}$ ）、2-アミノ安息香酸（2- $\text{Abz}$ ）、3-アミノ安息香酸（3- $\text{Abz}$ ）、4-アミノ安息香酸（4- $\text{Abz}$ ）、4-アミ

40

50



ノ - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプタン酸 (スタチン、S t a)、アミノオキシ酢酸 (A o a)、2 - アミノテトラリン - 2 - カルボン酸 (A T C)、4 - アミノ - 5 - シクロヘキシル - 3 - ヒドロキシペンタン酸 (A C H P A)、パラ - アミノフェニルアラニン (4 - N H<sub>2</sub> - P h e)、2 - アミノピメリン酸 (A p m)、ピフェニルアラニン (B i p)、パラ - ブロモフェニルアラニン (4 - B r - P h e) オルト - クロロフェニルアラニン (2 - C l - P h e)、メタ - クロロフェニルアラニン (3 - C l - T y r)、パラ - クロロフェニルアラニン (4 - C l - P h e)、メタ - クロロチロシン (3 - C l - T y r)、パラ - ベンゾイルフェニルアラニン (B p a)、tert - ブチルグリシン (T L G)、シクロヘキシルアラニン (C h a)、シクロヘキシルグリシン (C h g)、デスモシン (D e s)、2, 2 - ジアミノピメリン酸 (D p m)、2, 3 - ジアミノプロピオン酸 (D p r)、2, 4 - ジアミノ酪酸 (D b u)、2, 4 - ジクロロフェニルアラニン (3, 4 - C l<sub>2</sub> - P h e)、3, 4 - ジフルオロフェニルアラニン (3, 4 - F<sub>2</sub> - P h e)、3, 5 - ジヨードチロシン (3, 5 - I<sub>2</sub> - T y r)、N - エチルグリシン (E t G l y)、N - エチルアスパラギン (E t A s n)、オルト - フルオロフェニルアラニン (2 - F - P h e)、メタ - フルオロフェニルアラニン (3 - F - P h e)、パラ - フルオロフェニルアラニン (4 - F - P h e)、メタ - フルオロチロシン (3 - F - T y r)、ホモセリン (H s e)、ホモフェニルアラニン (H f e)、ホモチロシン (H t y r)、ヒドロキシリシン (H y l)、アロ - ヒドロキシリシン (a H y l)、5 - ヒドロキシトリプトファン (5 - O H - T r p)、3 - または 4 - ヒドロキシプロリン (3 - または 4 - H y p)、パラ - ヨードフェニルアラニン (4 - I - P h e)、3 - ヨードチロシン (3 - I - T y r)、インドリン - 2 - カルボン酸 (I d c)、イソデスモシン (I d e)、アロ - イソロイソン (a - I l e)、イソニペコチン酸 (I n p)、N - メチルイソロイシン (M e I l e)、N - メチルリシン (M e L y s)、メタ - メチルチロシン (3 - M e - T y r)、N - メチルバリン (M e V a l)、1 - ナフチルアラニン (1 - N a l)、2 - ナフチルアラニン (2 - N a l)、パラ - ニトロフェニルアラニン (4 - N O<sub>2</sub> - P h e)、3 - ニトロチロシン (3 - N O<sub>2</sub> - T y r)、ノルロイシン (N l e)、ノルバリン (N v a)、オルニチン (O r n)、オルト - ホスホチロシン (H<sub>2</sub> P O<sub>3</sub> - T y r)、オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 (O i c)、ペニシラミン (P e n)、ペンタフルオロフェニルアラニン (F<sub>5</sub> - P h e)、フェニルグリシン (P h g)、ピペコリン酸 (P i p)、プロパルギルグリシン (P r a)、ピログルタミン酸 (P G L U)、サルコシン (S a r)、テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸 (T i c)、チエニルアラニン、およびチアゾリジン - 4 - カルボン酸 (チオプロリン、T h)。

#### 【0033】

用語「脂肪族基」は、典型的には炭素原子を 1 ~ 16 個有するか、または炭素原子を 1 ~ 12 個、1 ~ 8 個、1 ~ 5 個、もしくは 1 ~ 3 個有する、直鎖または分枝鎖を特徴とする有機部分を包含する。脂肪族基としては、非環式アルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基が挙げられる。

#### 【0034】

本明細書で用いられる用語「非環式」は、環系を含まない有機部分を指す。

#### 【0035】

本明細書で用いられる用語「アルキル」は、直鎖状または分枝状アルキル基をはじめとする、炭素原子を 1 ~ 16 個有する飽和炭化水素を指す。アルキル基の例としては、非限定的に、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、イソプロピル、tert - ブチル、sec - ブチル、イソブチルなどが挙げられる。用語「C<sub>1</sub> - C<sub>n</sub> アルキル」は、1 ~ 示された「n」の炭素原子数を有するアルキル基を指す。

#### 【0036】

本明細書で用いられる用語「アルケニル」は、直鎖状または分枝状アルケニル基をはじめとする、炭素原子を 2 ~ 16 個有し、1 ~ 6 の炭素 - 炭素・二重結合を含む不飽和炭化水素を指す。アルケニル基の例としては、非限定的に、ビニル、アリル、1 - プロペン -

10

20

30

40

50

2 - イル、1 - ブテン - 3 - イル、1 - ブテン - 4 - イル、2 - ブテン - 4 - イル、1 - ペンテン - 5 - イル、1, 3 - ペンタジエン - 5 - イルなどが挙げられる。用語アルケニルは、非置換アルケニル基および置換アルケニル基の両方を包含する。用語「 $C_2 - C_n$  アルケニル」は、2 ~ 示された「n」の炭素原子数を有するアルケニル基を指す。

#### 【0037】

本明細書で用いられる用語「アルキニル」は、直鎖状または分枝状アルキニル基をはじめとする、炭素原子を2 ~ 12個有し、1 ~ 6の炭素 - 炭素・三重結合を含む不飽和炭化水素を指す。アルキニル基の例としては、非限定的に、エチニル、1 - プロピン - 3 - イル、1 - ブチン - 4 - イル、2 - ブチン - 4 - イル、1 - ペンチン - 5 - イル、1, 3 - ペンタジイン - 5 - イルなどが挙げられる。用語アルキニルは、非置換アルキニル基および置換アルキニル基の両方を包含する。用語「 $C_2 - C_n$  アルキニル」は、2 ~ 示された「n」の炭素原子数を有するアルキニル基を指す。

10

#### 【0038】

炭素数が他に明記されていなければ、本明細書で用いられる「低級脂肪族」、「低級アルキル」、「低級アルケニル」、および「低級アルキニル」などの「低級」は、その部分が少なくとも1個（アルケニルおよびアルキニルでは2個）、そして6個以下の炭素原子を有することを意味する。

#### 【0039】

用語「シクロアルキル」、「非環式」、「炭素環式」およびその同等表現は、環員を3 ~ 15個を有する、スピロ（1つの原子を共有）または縮合（少なくとも1つの結合を共有）炭素環系をはじめとする単環または多環系内に飽和または部分飽和（非芳香族）炭素環を含む基を指す。シクロアルキル基の例としては、非限定的に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテン - 1 - イル、シクロペンテン - 2 - イル、シクロペンテン - 3 - イル、シクロヘキシル、シクロヘキセン - 1 - イル、シクロヘキセン - 2 - イル、シクロヘキセン - 3 - イル、シクロヘプチル、ビシクロ[4, 3, 0]ノナニル、ノルボルニルなどが挙げられる。用語シクロアルキルは、非置換シクロアルキル基および置換シクロアルキル基の両方を包含する。用語「 $C_3 - C_n$  シクロアルキル」は、環構造内に3 ~ 示された「n」の炭素原子数を有するシクロアルキル基を指す。炭素数が他に明記されていなければ、本明細書で用いられる「低級シクロアルキル」は、環構造内に少なくとも3個、そして8個以下の炭素原子を有する。

20

30

#### 【0040】

用語「ヘテロシクロアルキル」およびその同等表現は、環員を3 ~ 15個有し、環員の1個以上（最大6個）が置換または非置換ヘテロ原子（例えば、N、O、S、P）、またはそのようなヘテロ原子を含む基（例えば、NH、 $NR_x$ （ $R_x$ は、アルキル、アシル、アリール、ヘテロアリールまたはシクロアルキル）、 $PO_2$ 、SO、 $SO_2$ など）である、スピロ（1つの原子を共有）または縮合（少なくとも1つの結合を共有）炭素環系をはじめとする単環系または多環系内に飽和または部分飽和（非芳香族）炭素環を含む基を指す。ヘテロシクロアルキル基は、可能な限り、C - 結合またはヘテロ原子結合（例えば、窒素原子を介して）であってもよい。ヘテロシクロアルキル基の例としては、非限定的に、ピロリジノ、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロジチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ペリリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、2H - ピラニル、4H - ピラニル、ジオキサニル、1, 3 - ジオキソラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3 - アザビシクロ[3, 1, 0]ヘキサニル、3 - アザビシクロ[3, 1, 0]ヘプタニル、キノリジニル、および糖類などが挙げられる。用語ヘテロシクロアルキルは、非置換ヘテロシクロアルキル基および置換ヘテロシクロアルキル基の両方を包含する。用語「 $C_3 - C_n$  ヘテロシクロアルキル」は、先に定義されたヘ

40

50

テロ基または原子を少なくとも 1 個含み、環構造内に 3 ~ 示された「 $n$ 」の原子（炭素またはヘテロ原子または基）数を有するヘテロシクロアルキル基を指す。炭素数が他に明記されていなければ、本明細書で用いられる「低級ヘテロシクロアルキル」基は、環構造内に少なくとも 3 個、そして 8 個以下の環員を有する。

#### 【0041】

用語「アリール」および「アリール環」は、環原子を 6 ~ 14 個有する共役単環または多環系（縮合または縮合でない）に  $4n + 2$ （パイ）（ここで  $n$  は、1 ~ 3 の整数である）の電子を有する芳香族基を指す。多環系は、芳香族環を少なくとも 1 個含む。アリールは直接結合していても、または  $C_1 - C_3$  アルキル基を介してつながっていてもよい（アリールアルキルまたはアラルキルとも呼ばれる）。アリール基の例としては、非限定的に、フェニル、ベンジル、フェネチル、1 - フェニルエチル、トリル、ナフチル、ピフェニル、テルフェニル、インデニル、ベンゾシクロオクテニル、ベンゾシクロヘプテニル、アズレニル、アセナフチレニル、フルオレニル、フェナントレニル、アントラセニルなどが挙げられる。用語アリールは、非置換アリール基および置換アリール基の両方を包含する。用語「 $C_6 - C_n$  アリール」は、環構造内に 6 ~ 示された「 $n$ 」の炭素数を有するアリール基を指す。

10

#### 【0042】

用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアリール環」は、環員を 5 ~ 14 個有し、置換もしくは非置換ヘテロ原子（例えば、N、O、S）またはそのようなヘテロ原子を含む基（例えば、NH、 $NR_x$ （ $R_x$  は、アルキル、アシル、アリール、ヘテロアリールまたはシクロアルキル）、SO など）1 ~ 6 個を含む、共役単環または多環系（縮合または縮合でない）に  $4n + 2$ （パイ）（ここで  $n$  は、1 ~ 3 の整数である）の電子を有する芳香族基を指す。多環系は、ヘテロ芳香族環を少なくとも 1 個含む。ヘテロアリールは、直接結合していても、または  $C_1 - C_3$  アルキル基を介してつながっていてもよい（ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアラルキルとも呼ばれる）。ヘテロアリール基は、可能な限り、C - 結合、またはヘテロ原子結合（例えば、窒素原子を介して）であってもよい。ヘテロアリール基の例としては、非限定的に、ピリジル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、3H - インドリル、インドリニル、イソインドリル、クロメニル、イソクロメニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノリジニル、キノロニル、イソキノロニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、フロピリジニル、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、ジベンゾフラニルなどが挙げられる。用語ヘテロアリールは、非置換ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基の両方を包含する。用語「 $C_5 - C_n$  ヘテロシクロアリール」は、先に定義されたヘテロ基または原子を少なくとも 1 個含み、環構造内に 5 ~ 示された「 $n$ 」の原子（炭素またはヘテロ原子または基）数を有するヘテロアリール基を指す。

20

30

40

#### 【0043】

用語「複素環」または「複素環式」または「ヘテロシクリル」は、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリール基を包含する。複素環の例としては、非限定的に、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリニル、カルバゾリル、4H - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H - 1, 5, 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3 - b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリ

50

ニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、チアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、キサンテニルなどが挙げられる。用語、複素環は、非置換複素環基および置換複素環基の両方を包含する。

10

20

#### 【0044】

本明細書で用いられる用語「アミン」または「アミノ」は、式- $\text{NR}^a\text{R}^b$ （式中、 $\text{R}^a$ および $\text{R}^b$ は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アリール、もしくはヘテロシクリルであるか、または $\text{R}^a$ と $\text{R}^b$ とは、結合する窒素原子と一緒にあって、複素環を形成している）で示される非置換または置換された部分を指す。用語「アミノカルボニル」は、カルボニルまたはチオカルボニル基の炭素に結合した窒素を含有する化合物または部分を含む。用語アシルアミノは、本明細書に定義されたアシル基に直接結合したアミノ基を指す。

#### 【0045】

用語「ニトロ」は、 $-\text{NO}_2$ を意味し；用語「ハロ」および「ハロゲン」は、臭素、塩素、フッ素またはヨウ素置換基を指し；用語「チオール」、「チオ」、または「メルカプト」は、 $-\text{SH}$ を意味し；用語「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」は、 $-\text{OH}$ を意味する。用語「アルキルチオ」は、それに結合したスルフヒドリル基を有するアルキル基を指す。適切なアルキルチオ基は、炭素原子を1～約12個、好ましくは炭素原子を1～約6個有する基を包含する。本明細書で用いられる用語「アルキルカルボキシル」は、それに結合するカルボキシル基を有するアルキル基を意味する。

30

#### 【0046】

本明細書で用いられる用語「アルコキシ」または「低級アルコキシ」は、それに結合する酸素原子を有するアルキル基を意味する。代表的なアルコキシ基は、炭素原子を1～約6個有する基、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシなどを包含する。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシ基などが挙げられる。用語アルコキシは、非置換または置換アルコキシ基の両方などに加え、ハロゲン化アルキルオキシ基を包含する。

40

#### 【0047】

用語「カルボニル」または「カルボキシ」は、二重結合により酸素原子につながった炭素を含む化合物および部分を含む。カルボニルを含む部分の例としては、アルデヒド、ケトン、カルボン酸、アミド、エステル、酸無水物などが挙げられる。

50

## 【 0 0 4 8 】

用語「アシル」は、炭素原子を介して水素（即ち、ホルミル）、脂肪族基（ $C_1 - C_n$  アルキル、 $C_1 - C_n$  アルケニル、 $C_1 - C_n$  アルキニル（ここで  $n$  は、2 ~ 10 の整数である）；例えば、アセチル、シクロアルキル基（例えば、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル）、複素環基（例えば、 $C_3 - C_8$  ヘテロシクロアルキルおよび  $C_5 - C_6$  ヘテロアリール）、芳香族基（例えば、 $C_6$  アリール、例えば、ベンゾイル）などを指す。アシル基は、非置換または置換アシル基（例えば、サリチロイル）であってもよい。

## 【 0 0 4 9 】

そのような置換が、置換された原子および置換基の許容される原子価に従うこと、そしてその置換が、例えば転位、環化、脱離などの変換を自発的に受けたくないような安定化した化合物をもたらすこと、という暗黙の条件を、「置換」または「置換された」が包含することを理解されたい。本明細書で用いられる用語「置換された」は、有機化合物の許容しうる置換基全てを包含することを意味する。広範囲の態様において、許容しうる置換基としては、有機化合物の、非環式および環式、分枝状および非分枝状、炭素環および複素環式、芳香族および非芳香族の置換基が挙げられる。許容しうる置換基が、1 個以上存在してもよい。前述の基のいずれかに関連する場合の用語「置換された」は、1 ヶ所以上の位置が置換基で置換された基、例えば、アシル、アミノ（単純なアミノ、モノおよびジアルキルアミノ、モノおよびジアリールアミノ、ならびにアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（カルバモイルおよびウレイドを含む）、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシ、カルボキシラート、アミノカルボニル、モノおよびジアルキルアミノカルボニル、シアノ、アジゾ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、トリフルオロメチル、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルチオカルボニル、チオカルボキシラート、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、低級アルコキシ、アリールオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、ベンジルオキシ、ベンジル、スルフィニル、アルキルスルフィニル、スルホニル、スルファート、スルホナート、スルホンアミド、ホスファート、ホスホナート、ホスフィナート、オキソ、グアニジン、イミノ、ホルミルなどを指す。上記置換基のいずれも、許容しうるならば、例えばその基がアルキル基、アリール基などを含む場合には、更に置換されていてもよい。

## 【 0 0 5 0 】

用語「溶媒化合物」は、有機または無機のいずれかの溶媒分子 1 個以上を有する本発明の化合物の物理的会合を指す。この物理的会合は、水素結合を包含する。特定の例において、溶媒化合物は、例えば溶媒分子 1 個以上が結晶性固体の結晶格子に組込まれている場合などでは、単離が可能であろう。「溶媒化合物」は、溶液相および単離可能な溶媒化合物の両方を包含する。例示的な溶媒化合物としては、水和物、半水和物、エタノラート、ヘミエタノラート、 $n$ -プロパノラート、イソプロパノラート、1-ブタノラート、2-ブタノラート、および他の生理学的に許容しうる溶媒の溶媒化合物、例えば、International Conference on Harmonization (ICH), Guide for Industry, Q3C Impurities: Residual Solvents (1997) に記載されたクラス 3 溶媒が挙げられる。本発明の化合物は、各溶媒化合物およびそれらの混合物を包含する。

## 【 0 0 5 1 】

化合物の「薬学的に許容しうる塩」およびその同等表現は、薬学的に許容しうる化合物の塩を意味する。望ましいのは、本明細書に定義された親化合物の遊離酸および塩基の生物学的有効性および特性を保持もしくは改善する化合物の塩、または分子上に本質的に塩基性の、酸性の、もしくは帯電された官能性の利点を有していて、生物学的もしくは他の面でも不適當でない化合物の塩である。薬学的に許容しうる塩の例は、例えば、Berge et al.,

"Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977) にも記載されている。そのよ

10

20

30

40

50

うな塩としては：

(1) 無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、硝酸、リン酸、カルボナート形成剤の付加により、塩基性もしくは正電荷の官能基上に形成された酸付加塩、または有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、乳酸、シュウ酸、グリコール酸、ピバル酸、*t*-ブチル酢酸、 $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸、吉草酸、ヘキサノン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、スルファニル酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、3-フェニルプロピオン酸、ラウリルスルホン酸、ラウリル硫酸、オレイン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ラウリン酸、エンボニン酸(パモ酸)、パルモ酸(*palmoic acid*)、パントテン酸、ラクトビオン酸、アルギン酸、ガラクトール酸、ガラクトツロン酸、グルコン酸、グルコヘプトン酸、グルタミン酸、ナフトエ酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、アスコルビン酸、ステアリン酸、ムコン酸などで形成された酸付加塩；

(2) 親化合物中に存在する酸性プロトンが、アルカリ金属イオン(例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム)、アルカリ土類金属イオン(例えば、マグネシウム、カルシウム、バリウム)、もしくは他の金属イオン、例えば、アルミニウム、亜鉛、鉄、バナジウムなどをはじめとする金属イオンにより置換されている場合、または有機塩基、例えば、アンモニウム、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、*N,N'*-ジベンジルエチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、*N*-メチルグルカミン、ピペラジン、クロロプロカイン、プロカイン、コリン、リシンなどと配位している場合に形成される塩基付加塩、  
が挙げられる。

#### 【0052】

薬学的に許容しうる塩は、従来の化学的方法により、塩基性または酸性部分を含む親薬剤から合成してもよい。一般にそのような塩は、これらの薬剤の遊離酸または塩基形態を、水もしくは有機溶媒、またはそれら2種の混合物中で、理論量の適切な塩基または酸と反応させることにより調製される。塩は、薬剤の最終的な単離もしくは精製の際にインサイチューで調製されるか、または遊離酸もしくは塩基形態の精製された本発明の化合物を、所望の対応する塩基もしくは酸と別々に反応させ、こうして形成された塩を単離することにより、調製されてもよい。用語「薬学的に許容しうる塩」は、「内部塩」であるため、アニオン性基に共有結合したカチオン性基を含有する両性イオン性化合物も包含する。

#### 【0053】

記載された化合物の酸、塩、塩基ならびに他のイオン性および非イオン性形態の全てが、本発明の化合物として包含される。例えば、化合物が本明細書の酸として示されている場合、その化合物の塩形態も包含される。同様に、化合物が塩として示されている場合、その酸および/または塩基形態も包含される。

#### 【0054】

「AUC」は、対象の生体試料中の化合物濃度を、化合物を対象へ投与した後の時間関数として表す曲線より下の面積である。生体試料の例としては、生体液、例えば、血漿および血液、または臓器のホモジネート、例えば、脳もしくは肝臓のホモジネートが挙げられる。AUCは、生体試料、例えば、血漿、血液または脳ホモジネート中の化合物濃度を、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法(LC/MS/MS)などの方法を用いて、様々な時間間隔で測定し、濃度*v s*時間曲線より下の面積を計算することにより、決定することができる。AUCを薬物濃度*v s*時間曲線から計算するのに適した方法は、当該技術分野で周知である。本明細書の開示から明らかなように、1,3PDSのAUCは、本発明の化合物を対象に経口投与した後、対象の血漿、血液または脳ホモジネート中の1,3PDSの濃度を測定することにより、決定することができる。本明細書において他

10

20

30

40

50

に断りがなければ、 $AUC$ は、 $AUC_0$ を意味する。

【0055】

「生物学的利用能」は、薬物またはそのプロドラッグを患者に投与した後、対象の全身循環に到達する薬物の速度および量を指し、例えば薬物の血漿または血液濃度 vs 時間プロファイルを評価することにより決定することができる。血漿または血液濃度 vs 時間曲線の特徴づけるのに有用なパラメータとしては、曲線下面積 ( $AUC$ )、ピーク濃度までの時間 ( $T_{max}$ )、および最大薬物濃度 ( $C_{max}$ ) が挙げられる。生物学的利用能は、多くの場合、 $IV$  投与後の化合物の  $AUC$  に対する、特定の投与様式での化合物の  $AUC$  のパーセント比を指す、 $F(\%)$  として表わされる。「 $C_{max}$ 」は、薬物またはプロドラッグの用量を対象に投与した後の対象の生体試料中の最大薬物濃度である。「 $T_{max}$ 」は、薬物またはプロドラッグの用量を対象に投与した後に、対象の生体試料中で最大薬物濃度 ( $C_{max}$ ) に達する時間である。

10

【0056】

「生物学的同等性」は、薬物またはプロドラッグを同じ用量で患者に投与した後の薬物の吸収率または吸収度の同等性を指す。本明細書で用いられる、2種の血漿または血液濃度プロファイルは、2種のプロファイルの平均応答比の90%信頼区間が、0.8および1.25の限界内であれば、生物学的同等性がある。平均応答は、プロファイルの特徴的パラメータ、例えば、 $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、および  $AUC$  の特徴的パラメータの少なくとも1つを包含する。

【0057】

20

本明細書で用いられる用語「効果的量」は、患者に単回または複数回投与すると、診断または処置される患者に所望の効果を提供する、化合物の量または用量を指す。効果的量は、当業者などの診断担当者により、公知の技術の使用により、そして類似の状況下で得られた結果を観察することにより、容易に決定することができる。投与される化合物の効果的量または用量を決定する際には、非限定的に、対象の寸法、年齢、および全身健康状態；罹患した具体的疾患；疾患の重症度またはその関与；各対象の応答；投与される個々の化合物；投与様式；投与される調剤の生物学的利用能の性質；選択された投与レジメン；併用投与の利用；ならびに他の関連状況をはじめとする多数の因子が、診断担当者により考慮される。

【0058】

30

本明細書で用いられる用語「1, 3 PDSの治療的生体分布」は、1, 3 PDSの治療活性に影響を及ぼす1, 3 PDSの1種以上の薬物動態パラメータを指す。そのような薬物動態 ( $PK$ ) パラメータの例としては、非限定的に、1, 3 PDSの生物学的利用能、1, 3 PDSの  $AUC$ 、1, 3 PDSの  $C_{max}$ 、1, 3 PDSの  $T_{max}$ 、1, 3 PDSの生体吸収量、1, 3 PDSの生体分布などが挙げられる。

【0059】

本明細書で用いられる用語「1, 3 PDSの治療有効性が上昇した（または類似の用語、例えば、上昇している、上昇）」および「1, 3 PDSの治療有効性が向上した（または類似用語、例えば、向上している、向上）」は、対象、例えば、動物またはヒトに投与された場合の、例えば、先の「1, 3 PDSの治療的生体分布」で列挙された1種以上もパラメータにより測定された1, 3 PDSの、例えば、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、125%など、またはそれを超える、例えば、2もしくは4倍、またはそれを超える有効性上昇を指し、その上昇は、水溶液中で経口投与された1, 3 PDSの同じ等モル用量に関してである。

40

【0060】

用語「1, 3 PDSの副作用の低減」は、1, 3 PDSの1種以上の副作用の量または重症度が、例えば、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、または100%低下することを指し、その低下は、1, 3 PDSの遊離塩または二ナトリウム塩の同じモル当量の用量が経口投与された場合に示される、1, 3 PDSの副作用の量または重症度に関してである。

50

## 10

20

## 30

40

## 50

50

## 50

50

## 50

50

## 50

50

## 50

50

## 50

## 50

50

## 50

50

## 50



50

50



$C_5 - C_{10}$  ヘテロアリール) から選択され;

$R^2$  は、 $OR^4$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NHC(NH)NHR^5$ 、および  $-NH(C_5 - C_{10}$  ヘテロアリール) から選択されるか、または

$R^1$  と  $R^2$  とが、隣接する原子と一緒になって複素環を形成する場合には、 $R^1$  は、共有結合であり、そして  $R^2$  は、 $O$ 、 $OC_1 - C_3$  アルキル  $O$ 、 $NH$ 、 $NC(O)R^5$ 、 $NC(NH)NHR^5$ 、および  $(C_5 - C_{10}$  ヘテロアリール) から選択され;

$R^3$  は、水素、ならびに  $C_1 - C_{12}$  アルキル、 $C_2 - C_{12}$  アルケニル、 $C_2 - C_{12}$  アルキニル、 $C_3 - C_{15}$  シクロアルキル、 $C_3 - C_{15}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{15}$  アリール、および  $C_5 - C_{15}$  ヘテロアリールから選択される置換または非置換の基から選択され;

$R^4$  は、 $C_1 - C_{12}$  アルキル、 $C_2 - C_{12}$  アルケニル、 $C_2 - C_{12}$  アルキニル、 $C_3 - C_{15}$  シクロアルキル、 $C_3 - C_{15}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{15}$  アリール、および  $C_5 - C_{15}$  ヘテロアリールから選択される置換または非置換の基であり;

$R^5$  は、水素、ならびに  $C_1 - C_{12}$  アルキル、 $C_2 - C_{12}$  アルケニル、 $C_2 - C_{12}$  アルキニル、 $C_3 - C_{15}$  シクロアルキル、 $C_3 - C_{15}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{15}$  アリール、および  $C_5 - C_{15}$  ヘテロアリールから選択される置換または非置換の基から選択される)

で示される化合物、または薬学的に許容しうるその塩もしくは溶媒化合物に関する。

#### 【0070】

本発明は、本発明の化合物の塩形態および遊離酸 / 塩基形態の両方に関係する。例えば本発明は、塩などの本明細書に示された化合物の特定の塩形態に関係するだけでなく、本発明は、その化合物の他の薬学的に許容しうる塩、ならびに酸および / または塩基形態を包含する。本発明は、遊離酸または塩基などの本明細書に示された化合物の塩形態にも関係する。

#### 【0071】

あらゆる混乱を回避するために、この節では、本発明の例示的化合物は全て、その遊離 (即ち、遊離酸または塩基) 形態で示される。実施例の特定の塩を参照する場合、カッコ内の対イオンを付加する。例えば、化合物 A 29 (Na) または化合物 A 29 (ナトリウム塩) は、化合物 A 29 のナトリウム塩であり、化合物 B 51 (2TFA) は、化合物 B 51 のビス (トリフルオロ酢酸) 塩として理解されたい。

#### 【0072】

スルホン酸エステル部分、プロドラッグの任意の他の薬物動態調整部分、およびそれらの組合せは、胃腸環により吸収される前 (例えば、胃または腸管内で) および / または胃腸環により吸収された後に (例えば、腸組織、血液、肝臓、または他の適切なホ乳類組織内で) 開裂されてもよい。特定の実施形態において、1, 3 PDS は、腸粘膜関門を通過する際に、依然として薬物動態調整部分に共有結合している。特定の実施形態において、本発明による薬物動態調整部分は、本質的には、腸または肝臓の細胞 (例えば、腸細胞、肝細胞) の内部では対応する 1, 3 PDS に代謝されず、全身循環内で一旦、親 1, 3 PDS 分子を発生する。これらのプロドラッグは、能動輸送、受動拡散、または能動的および受動的工程の両方を組み合わせることにより、全身循環に吸収させてもよい。

#### 【0073】

本発明による特定の化合物の薬物動態調整部分は、化学的および / または酵素的のいずれかで開裂されてもよい。胃、腸管、腸組織、血液、肝臓、または任意の他の適切なホ乳類組織もしくは臓器に存在する 1 種以上の酵素が、酵素的に開裂して、1, 3 PDS を放出してもよい。薬物動態部分は、例えばスルホン酸エステルから原子 5 ~ 7 個分離された部分の開裂により、間接的に開裂してもよく、前記部分の開裂は、内部環化または他の内部反応を惹起して、所望の遊離薬物を放出する。開裂部分は、一般に、そのように開裂可能であることが公知の結合、例えば、非限定的に、ペプチド、アミド、エステル、スルフィド、ジスルフィド、カルボキサマー、尿素、 $-N-O-$  などの結合、および例えば本明細書に開示された構造内で、実証された他の結合を含み、その全てが、一般に、化合物内

10

20

30

40

50

の連結として適用可能である。リンカーの実際の開裂可能性は、当該技術分野で周知の加水分解に基づく、酵素に基づく（例えば、ペプチダーゼ、エステラーゼ）または代謝に基づく検査およびアッセイを用いることにより、インビトロおよび/またはインビボで評価することができる。国際PCT出願WO 91/14434、同96/18609、公開出願US 2005/0096317および同2006/0046967、ならびにYan et al, (2004), J. Med.

Chem., 47, 1031-43は、本発明により有用となりうる様々なリンカーを記載しているため、全て本明細書に参考として組入れられる。

#### 【0074】

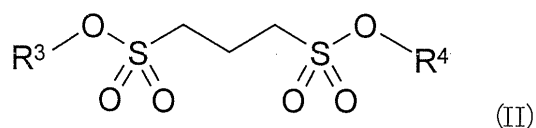
化合物の全ての一般的構造式および特定の名称および式など、特定の化合物構造についての操作の理論を本明細書で議論するが、他に断りがなければ、本発明はそのような理論に限定されない。したがって、全ての新規化合物の全ての使用が、操作メカニズムまたは理論に関わらず、本発明に包含される。

#### 【0075】

##### A. スルホン酸エステルプロドラッグ

本発明は、式II:

#### 【化3】



(式中、

$\text{R}^3$  は、水素、ならびに  $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$  アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$  アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$  アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{15}$  シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{15}$  ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{15}$  アリール、および  $\text{C}_5 - \text{C}_{15}$  ヘテロアリールから選択される置換または非置換の基から選択され;

$\text{R}^4$  は、 $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$  アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$  アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$  アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{15}$  シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{15}$  ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{15}$  アリール、および  $\text{C}_5 - \text{C}_{15}$  ヘテロアリールから選択される置換または非置換の基である)で示される化合物、または薬学的に許容しうる塩もしくは溶媒化合物に関する。

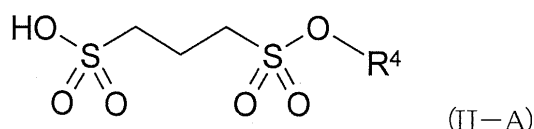
#### 【0076】

本発明は、 $\text{R}^3$  または  $\text{R}^4$  の少なくとも一方が、薬物動態調整部分である、式IIで示される化合物にも関する。適切な薬物動態調整部分の例としては、スルホン酸エステル、ネオペンチルスルホン酸エステル、アリールスルホン酸エステル、およびニトロ置換されたアリールスルホン酸エステルが挙げられる。

#### 【0077】

別の態様において、本発明は、式II-A:

#### 【化4】



(式中、

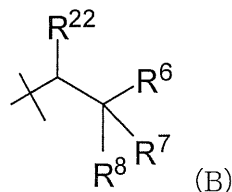
$\text{R}^4$  は、 $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$  アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$  アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$  アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{15}$  シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{15}$  ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{15}$  アリール、および  $\text{C}_5 - \text{C}_{15}$  ヘテロアリールから選択される置換または非置換の基である)ならびにその塩および溶媒化合物、または薬学的に許容しうるその塩もしくは溶媒化合物に関する。

#### 【0078】

本発明は、 $\text{R}^3$  および/または  $\text{R}^4$  がそれぞれ独立して、(i)  $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$  アルキル

、 $C_2 - C_{12}$  アルケニル、 $C_2 - C_{12}$  アルキニル、 $C_3 - C_{15}$  シクロアルキル、 $C_3 - C_{15}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{15}$  アリール、および  $C_5 - C_{15}$  ヘテロアリールから選択される置換もしくは非置換の基；(ii)  $C_1 - C_{12}$  アルキル、 $C_2 - C_{12}$  アルケニル、 $C_6 - C_{15}$  アリール、および  $C_5 - C_{15}$  ヘテロアリールから選択される置換もしくは非置換の基；(iii)  $C_3 - C_8$  アルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、および  $C_5 - C_{10}$  ヘテロアリールから選択される置換もしくは非置換の基；(iv) 置換もしくは非置換  $C_1 - C_{12}$  アルキル基；(v) 置換  $C_3 - C_8$  アルキル基；(vi) 分枝状  $C_3 - C_8$  アルキル基；(vii) 置換された分枝状  $C_3 - C_8$  アルキル基；(viii) 置換もしくは非置換ネオペンチル基；(ix) 置換ネオペンチル基；または (x) 式 B：

【化 5】



10

(式中、

$R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は、それぞれ独立して、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、 $C_3 - C_6$  ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、 $C_5 - C_{10}$  ヘテロアリール、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OC_1 - C_6$  アルキル、 $NH_2$ 、 $NHC(O)OC_1 - C_6$  アルキルから選択される置換または非置換の基であるか、あるいは  $R^7$  と  $R^8$  とが、隣接する炭素原子と一緒にあって、 $C_3 - C_8$  シクロアルキルおよび  $C_3 - C_8$  ヘテロシクロアルキルから選択される基を形成しているか、あるいは  $R^6$  と  $R^7$  と  $R^8$  とが、隣接する炭素原子と一緒にあって、 $C_4 - C_{10}$  シクロアルキルもしくは  $C_4 - C_{10}$  ヘテロシクロアルキルの縮合環基、または  $C_6 - C_{10}$  アリールおよび  $C_5 - C_{10}$  ヘテロアリールを形成しており；

20

$R^{22}$  は、水素原子、または  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C(O)OH$  もしくは  $C(O)OC_1 - C_6$  アルキルから選択される基である)

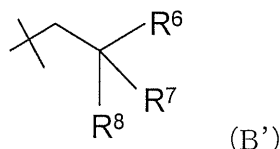
で示される基、からなる群より選択される、式IIまたはII-Aで示される化合物にも関する。

30

【0079】

一態様によれば、式IIまたはII-A内の  $R^3$  および / または  $R^4$  の少なくとも一方は、 $R^{22}$  が  $C_2 - C_6$  アルキルであるか、 $R^{22}$  が  $C_3 - C_5$  アルキルであるか、または  $R^{22}$  が  $C_3 - C_4$  アルキルである、式Bで示される基である。別の態様によれば、式IIまたはII-A内の  $R^3$  および / または  $R^4$  の少なくとも一方は、以下の通り定義される式B'：

【化 6】



40

(式中、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は、先に定義された通りである)で示される基である。

【0080】

より詳細には、本発明は、 $R^3$  および / または  $R^4$  がそれぞれ独立して、式BまたはB'で示される基であり、 $R^6$  が  $-CH_2CH_2Nu$  または  $-CH_2Nu$  (ここで  $Nu$  は、反応性電子対を有し、電子を供与することにより化学結合を形成する能力を有する官能基である求核性の基である) である、式IIまたはII-Aで示される化合物に関する。例えば

50

、求核性の基は、カルボキシラート、スルホナート、置換または非置換アミン、アルコール（ヒドロキシル）、チオール、スルフィド、ヒドロキシルアミン、およびイミンからなる群より選択される。別の実施形態において、求核性基は、置換もしくは非置換アミン、およびアルコール（ヒドロキシル）、好ましくは非置換アミン（ $\text{NH}_2$ ）からなる群より選択される。本発明は、更に、 $\text{R}^4$  が式 B または B' であり、式中、 $\text{R}^6$  が  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  であり、 $\text{R}^7$  および  $\text{R}^8$  がそれぞれ独立して、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$  アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$  アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$  シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$  ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$  アリール、および  $\text{C}_5 - \text{C}_{10}$  ヘテロアリールから選択される置換もしくは非置換の基であるか、または  $\text{R}^7$  と  $\text{R}^8$  とが隣接する炭素原子と一緒にあって、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$  シクロアルキルおよび  $\text{C}_3 - \text{C}_8$  ヘテロシクロアルキルから選択される基を形成している、式 II または II - A で示される化合物にも関する。同じく  $\text{R}^4$  は、 $\text{R}^6$  が  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{aa})_{1-3}$ （ここで aa は、各出現において独立して、C - 結合アミノ酸の残基である）であり、 $\text{R}^7$  および  $\text{R}^8$  がそれぞれ独立して、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$  アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$  アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$  シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$  ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$  アリール、および  $\text{C}_5 - \text{C}_{10}$  ヘテロアリールから選択される置換もしくは非置換の基であるか、または  $\text{R}^7$  と  $\text{R}^8$  とが隣接する炭素原子と一緒にあって、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$  シクロアルキルおよび  $\text{C}_3 - \text{C}_8$  ヘテロシクロアルキルから選択される基を形成している、式 B または B' で示される基であってもよい。更なる態様において、 $\text{R}^4$  は、 $\text{R}^6$  が  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  であり、 $\text{R}^7$  および  $\text{R}^8$  がそれぞれ独立して、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルであるか、または  $\text{R}^7$  と  $\text{R}^8$  とが隣接する炭素原子と一緒にあって、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$  シクロアルキルを形成しており、好ましくは  $\text{R}^7$  および  $\text{R}^8$  がそれぞれメチル基である、式 B または B' で示される基である。更に別の態様において、 $\text{R}^4$  は、 $\text{R}^6$  が  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{aa})$ （ここで aa は、C - 結合アミノ酸の残基である）であり、 $\text{R}^7$  および  $\text{R}^8$  がそれぞれ独立して、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルであるか、または  $\text{R}^7$  と  $\text{R}^8$  とが隣接する炭素原子と一緒にあって、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$  シクロアルキルを形成しており、好ましくは  $\text{R}^7$  および  $\text{R}^8$  がそれぞれメチル基である、式 B または B' で示される基である。更なる態様において、 $\text{R}^7$  と  $\text{R}^8$  とは、隣接する炭素原子と一緒にあって、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$  ヘテロシクロアルキルを形成しておるか、または  $\text{R}^7$  と  $\text{R}^8$  とは、隣接する炭素原子と一緒にあって、ラクトン（例えば、フラノン）を形成している。更なる態様において、 $\text{R}^6$  は、メチル基であり、 $\text{R}^7$  と  $\text{R}^8$  とは、隣接する炭素原子と一緒にあって、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$  ヘテロシクロアルキルを形成しているか、または  $\text{R}^7$  と  $\text{R}^8$  とは、隣接する炭素原子と一緒にあって、ラクトン（例えば、フラノン）を形成している。

10

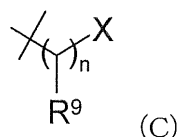
20

30

## 【0081】

本発明は、 $\text{R}^3$  および / または  $\text{R}^4$  がそれぞれ独立して、式 B または B' で示される基であり、式中、 $\text{R}^6$  が式 C :

## 【化 7】



40

（式中、

$\text{R}^9$  は、各出現において別個に、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、ならびに  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$  シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$  ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6$  アリール、 $\text{C}_5 - \text{C}_6$  ヘテロアリール、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $\text{OR}^{11}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}^{11}$ 、および  $\text{N}(\text{R}^{11})_2$  から選択される置換または非置換の基から選択され；

X は、 $\text{OH}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{SH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{SC}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、P

50

(O)(OR<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>、P(O)(OR<sup>1 2</sup>)(OH)、OC(O)R<sup>1 3</sup>、OC(O)NHR<sup>1 3</sup>、SC(O)R<sup>1 3</sup>、C(O)R<sup>1 4</sup>、およびNHR<sup>1 5</sup>からなる群より選択され；

nは、0、1、2および3から選択される整数であり；

R<sup>1 1</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub>アリール、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアリールおよびベンジルから選択される置換または非置換の基であり；

R<sup>1 2</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub>アリール、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアリール、ベンジル、CH<sub>2</sub>R<sup>1 6</sup>、およびCH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)R<sup>1 6</sup>から選択される置換または非置換の基であり；

10

R<sup>1 3</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub>アリール、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアリールおよびベンジルから選択される置換または非置換の基であり；

R<sup>1 4</sup>は、保護または非保護カルボキシル末端を有する天然または非天然N-結合アミノ酸の残基であり；

R<sup>1 5</sup>は、保護または非保護アミノ末端を有する天然または非天然C-結合アミノ酸の残基であり；

R<sup>1 6</sup>は、OC(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルおよびOC(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択される）

で示される基である、式IIまたはII-Aで示される化合物にも関する。

20

#### 【0082】

本発明は、R<sup>3</sup>および/またはR<sup>4</sup>がそれぞれ独立して、式BまたはB'で示される基であり、式中、R<sup>6</sup>が式C（式中、R<sup>9</sup>は、水素、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、OR<sup>1 1</sup>、OC(O)R<sup>1 1</sup>、およびOC(O)OR<sup>1 1</sup>から選択され、他の全ての基は、先に定義された通りである）で示される基である、式IIまたはII-Aで示される化合物にも関する。一実施例において、R<sup>9</sup>は、水素、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、OR<sup>1 1</sup>、OC(O)R<sup>1 1</sup>、およびOC(O)OR<sup>1 1</sup>から選択される。別の実施例において、R<sup>9</sup>は、水素、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、OR<sup>1 1</sup>、OC(O)R<sup>1 1</sup>、およびOC(O)OR<sup>1 1</sup>から選択される。別の実施例において、R<sup>9</sup>は、水素、ヒドロキシル、OR<sup>1 1</sup>、OC(O)R<sup>1 1</sup>、およびOC(O)OR<sup>1 1</sup>から選択される。更なる実施例によれば、R<sup>9</sup>は、ヒドロキシルであり、他の全ての基は、先に定義された通りである。更に別の実施例において、R<sup>9</sup>は、C(O)OHおよびC(O)OR<sup>1 1</sup>から選択される。

30

#### 【0083】

本発明の化合物の別の実施例は、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の少なくとも一方が式BまたはB'で示される基であり、式中、R<sup>6</sup>が式C（式中、Xは、OH、NH<sub>2</sub>、およびSHから選択される）で示される基である、式IIまたはII-Aで示される化合物である。別の実施例において、Xは、C(O)OH、C(O)OR<sup>1 2</sup>、およびC(O)R<sup>1 4</sup>から選択される。別の実施例において、Xは、OC(O)OR<sup>1 2</sup>、OC(O)R<sup>1 3</sup>、およびOC(O)NHR<sup>1 2</sup>から選択される。別の実施例において、Xは、SC(O)R<sup>1 3</sup>およびSC(O)OR<sup>1 2</sup>から選択される。別の実施例において、Xは、NHC(O)OR<sup>1 2</sup>およびNHR<sup>1 5</sup>から選択される。別の実施形態において、Xは、OH、OC(O)OR<sup>1 2</sup>、OC(O)R<sup>1 3</sup>、およびOC(O)NHR<sup>1 3</sup>から選択される。更なる実施例において、Xは、SH、SC(O)R<sup>1 3</sup>およびSC(O)OR<sup>1 2</sup>から選択される。更に別の実施形態において、Xは、NH<sub>2</sub>、NHC(O)OR<sup>1 2</sup>およびNHR<sup>1 5</sup>から選択される。

40

#### 【0084】

本発明は、R<sup>3</sup>および/またはR<sup>4</sup>がそれぞれ独立して、式BまたはB'で示される基であり、式中、R<sup>6</sup>が式C（式中、Xは、C(O)OR<sup>1 2</sup>である）で示される基あり、他の全ての基は、先に定義された通りである、式IIまたはII-Aで示される化合物にも関

50

する。実施例として、Xは、 $C(O)R^{12}$ であり、 $R^{12}$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_6$ アリール、ベンジル、 $CH_2R^{16}$ 、および $CH(C_1 - C_6 \text{アルキル})R^{16}$ から選択される。別の実施例として、Xは、 $C(O)OR^{12}$ であり、 $R^{12}$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $CH_2R^{16}$ 、および $CH(C_1 - C_6 \text{アルキル})R^{16}$ から選択され、他の全ての基は、先に定義された通りである。別の実施例によれば、Xは、 $C(O)OR^{12}$ であり、 $R^9$ は、水素、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $OR^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、および $OC(O)OR^{11}$ から選択され、他の全ての基は、先に定義された通りである。更なる実施例において、Xは、 $C(O)OR^{12}$ であり、 $R^9$ は、水素、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $OR^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、および $OC(O)OR^{11}$ から選択され、 $R^{12}$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_6$ アリール、ベンジル、 $CH_2R^{16}$ 、および $CH(C_1 - C_6 \text{アルキル})R^{16}$ から選択される。更に別の実施例において、Xは、 $C(O)OR^{12}$ であり、 $R^9$ は、水素、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $OR^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、および $OC(O)OR^{11}$ から選択され、 $R^{12}$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $CH_2R^{16}$ 、および $CH(C_1 - C_6 \text{アルキル})R^{16}$ から選択される。一実施態様において、Xが、 $C(O)OR^{12}$ である場合、nは、1または2から選択される整数であり、好ましくはnは、1である。

10

## 【0085】

本発明は、 $R^3$ および/または $R^4$ がそれぞれ独立して、式BまたはB'で示される基であり、式中、 $R^6$ が式C（式中、Xは、 $NHC(O)OR^{12}$ である）で示される基であり、他の全ての基が先に定義された通りである、式IIまたはII-Aで示される化合物にも関する。実施例として、Xは、 $NHC(O)OR^{12}$ であり、 $R^{12}$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_6$ アリール、ベンジル、 $CH_2R^{16}$ 、および $CH(C_1 - C_6 \text{アルキル})R^{16}$ から選択される。別の実施例において、Xは、 $NHC(O)OR^{12}$ であり、 $R^{12}$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $CH_2R^{16}$ 、および $CH(C_1 - C_6 \text{アルキル})R^{16}$ から選択される。別の実施例によれば、Xは、 $NHC(O)OR^{12}$ であり、 $R^{12}$ は、水素、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $OR^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、および $OC(O)OR^{11}$ から選択され、他の全ての基は、先に定義された通りである。別の実施例において、Xは、 $NHC(O)OR^{12}$ であり、 $R^9$ は、水素、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $OR^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、および $OC(O)OR^{11}$ から選択され、 $R^{12}$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_6$ アリール、ベンジル、 $CH_2R^{16}$ 、および $CH(C_1 - C_6 \text{アルキル})R^{16}$ から選択される。更なる実施例において、Xは、 $NHC(O)OR^{12}$ であり、 $R^9$ は、水素、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $OR^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、および $OC(O)OR^{11}$ から選択され、 $R^{12}$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $CH_2R^{16}$ 、および $CH(C_1 - C_6 \text{アルキル})R^{16}$ から選択される。本発明は、 $R^3$ および/または $R^4$ がそれぞれ独立して、式BまたはB'で示される基であり、式中、 $R^6$ が式C（式中、nは、2であり、Xは、 $NHC(O)OR^{12}$ である）で示される基であり、他の全ての基が先に定義された通りである、式IIまたはII-Aで示される化合物にも関する。実施例として、nは、2であり、Xは、 $NHC(O)OR^{12}$ であり、 $R^{12}$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_6$ アリール、ベンジル、 $CH_2R^{16}$ 、および $CH(C_1 - C_6 \text{アルキル})R^{16}$ から選択される。別の実施例において、nは、2であり、Xは、 $NHC(O)OR^{12}$ であり、 $R^{12}$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $CH_2R^{16}$ 、および $CH(C_1 - C_6 \text{アルキル})R^{16}$ から選択される。別の実施例において、nは、2であり、Xは、 $NHC(O)OR^{12}$ であり、 $R^{12}$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $CH_2R^{16}$ 、および $CH(C_1 - C_6 \text{アルキル})R^{16}$ から選択され、少なくとも1回の出現における $R^9$ は、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $OR^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、および $OC(O)OR^{11}$ から選択される。更なる実施例において、nは、2であり、Xは、 $NHC(O)OR^{12}$ であり、 $R^{12}$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $CH_2R^{16}$ 、および $CH(C_1 - C_6 \text{アルキル})R^{16}$ から選択され、少なくとも1回の出現における $R^9$ は、 $C(O)OH$ および $C(O)OR^{11}$ から選択される。一態様において、Xが、 $NHC(O)OR^{12}$ である場合、nは、1または2から選択される整数であり、好ましくはnは、2である。

20

30

40

50

## 【0086】

本発明は、 $R^3$  および / または  $R^4$  がそれぞれ独立して、式 B または B' で示される基であり、式中、 $R^6$  が式 C (式中、X は、 $OC(O)R^{13}$  である) で示される基であり、他の全ての基が先に定義された通りである、式 II または II - A で示される化合物にも関する。例えば、X は、 $OC(O)R^{13}$  であり、 $R^{13}$  は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_6$  アリール、およびベンジルから選択される。別の実施例において、X は、 $OC(O)R^{13}$  であり、 $R^{13}$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルである。別の実施例によれば、X は、 $OC(O)R^{13}$  であり、 $R^{13}$  は、 $C_6$  アリールである。別の実施例によれば、X は、 $OC(O)R^{13}$  であり、 $R^9$  は、水素、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $OR^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、および  $OC(O)OR^{11}$  から選択される。別の実施例において、X は、 $OC(O)R^{13}$  であり、 $R^9$  は、水素、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $OR^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、および  $OC(O)OR^{11}$  から選択され、 $R^{13}$  は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_6$  アリール、およびベンジルから選択される。別の実施例において、X は、 $OC(O)R^{13}$  であり、 $R^9$  は、水素、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $OR^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、および  $OC(O)OR^{11}$  から選択され、 $R^{13}$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルである。更に別の態様において、X は、 $OC(O)R^{13}$  であり、 $R^9$  は、水素、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $OR^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、および  $OC(O)OR^{11}$  から選択され、 $R^{13}$  は、 $C_6$  アリールであり、他の全ての基は、先に定義された通りである。本発明は、 $R^3$  および / または  $R^4$  がそれぞれ独立して、式 B または B' で示される基であり、式中、 $R^6$  が式 C (式中、n は、2 であり、X は、 $OC(O)R^{13}$  である) で示される基であり、他の全ての基が先に定義された通りである、式 II または II - A で示される化合物にも関する。実施例として、n は、2 であり、X は、 $OC(O)R^{13}$  であり、少なくとも 1 回の出現における  $R^9$  は、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $OR^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、および  $OC(O)OR^{11}$  から選択される。更なる実施例において、n は、2 であり、X は、 $OC(O)R^{13}$  であり、少なくとも 1 回の出現における  $R^9$  は、 $C(O)OH$  および  $C(O)OR^{11}$  から選択される。一態様において、X が、 $OC(O)R^{13}$  である場合、n は、1 または 2 から選択される整数であり、好ましくは n は、2 である。

## 【0087】

本発明は、 $R^3$  および / または  $R^4$  がそれぞれ独立して、式 B または B' で示される基であり、式中、 $R^6$  が式 C (式中、X は、SH、 $SC(O)R^{13}$  または  $SC(O)OR^{12}$  である) で示される基であり、他の全ての基が先に定義された通りである、式 II または II - A で示される化合物にも関する。一態様において、X が、SH、 $SC(O)R^{13}$  または  $SC(O)OR^{12}$  である場合、n は、1 または 2 から選択される整数であり、好ましくは、n は、2 である。別の実施例において、n は、2 であり、X は、SH、 $SC(O)R^{13}$  または  $SC(O)OR^{12}$  であり、他の全ての基は、先に定義された通りである。別の実施例として、n は、2 であり、X は、SH、 $SC(O)R^{13}$  または  $SC(O)OR^{12}$  であり、少なくとも 1 回の出現における  $R^9$  は、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $OR^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、および  $OC(O)OR^{11}$  から選択される。更なる実施例において、n は、2 であり、X は、SH、 $SC(O)R^{13}$  または  $SC(O)OR^{12}$  であり、少なくとも 1 回の出現における  $R^9$  は、 $C(O)OH$  および  $C(O)OR^{11}$  から選択される。

## 【0088】

本発明は、 $R^3$  および / または  $R^4$  がそれぞれ独立して、式 B または B' で示される基であり、式中、 $R^6$  が式 C で示される基であり、X が  $NHR^{15}$  であり、他の全ての基が先に定義された通りである、式 II または II - A で示される化合物にも関する。例えば、X は、 $NHR^{15}$  であり、 $R^{15}$  は、天然の C - 結合アミノ酸の残基である。別の実施例において、X は、 $NHR^{15}$  であり、 $R^{15}$  は、天然の C - 結合疎水性アミノ酸、例えば、脂肪族疎水性アミノ酸 (例えば、アラニン、イソロイシン、ロイシン、バリンなど)、芳香族疎水性アミノ酸 (例えば、フェニルアラニン、トリプトファン、チロシンなど) また

は極性疎水性アミノ酸（例えば、システイン、メチオニンなど）の残基である。別の実施例において、Xは、 $\text{NHR}^{15}$ であり、 $\text{R}^{15}$ は、天然のC-結合親水性アミノ酸（例えば、アルギニン、リシン、アスパラギン、ヒスチジン、プロリン、アスパラギン酸、グルタミン酸など）の残基である。別の実施例において、Xは、 $\text{NHR}^{15}$ であり、 $\text{R}^{15}$ は、天然のC-結合中性極性アミノ酸（例えば、アスパラギン、システイン、グルタミン、メチオニン、セリン、トレオニン、など）の残基である。別の実施例において、Xは、 $\text{NHR}^{15}$ であり、 $\text{R}^{15}$ は、天然のC-結合酸性アミノ酸（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸など）の残基である。更に別の実施例において、Xは、 $\text{NHR}^{15}$ であり、 $\text{R}^{15}$ は、天然のC-結合塩基性アミノ酸（例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシンなど）の残基である。別の実施例によれば、Xは、 $\text{NHR}^{15}$ であり、 $\text{R}^9$ は、水素、ヒドロキシル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{OR}^{11}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、および $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{11}$ から選択される。別の実施例において、Xは、 $\text{NHR}^{15}$ であり、 $\text{R}^9$ は、水素、ヒドロキシル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{OR}^{11}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、および $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{11}$ から選択され、 $\text{R}^{15}$ は、天然のC-結合アミノ酸の残基である。更なる実施例において、Xは、 $\text{NHR}^{15}$ であり、 $\text{R}^9$ は、水素、ヒドロキシル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{OR}^{11}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、および $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{11}$ から選択され、 $\text{R}^{15}$ は、天然のC-結合親油性アミノ酸の残基である。更なる実施例において、Xは、 $\text{NHR}^{15}$ であり、 $\text{R}^9$ は、水素、ヒドロキシル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{OR}^{11}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、および $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{11}$ から選択され、 $\text{R}^{15}$ は、天然のC-結合親水性アミノ酸の残基である。本発明は、 $\text{R}^3$ および/または $\text{R}^4$ がそれぞれ独立して、式Bで示される基であり、式中、 $\text{R}^6$ が式C（式中、nは、2であり、Xは、 $\text{NHR}^{15}$ である）で示される基であり、他の全ての基が先に定義された通りである、式IIまたはII-Aで示される化合物にも関する。例として、nは、2であり、Xは、 $\text{NHR}^{15}$ であり、少なくとも1回の出現における $\text{R}^9$ は、ヒドロキシル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{OR}^{11}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$ および $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{11}$ から選択される。更なる例として、nは、2であり、Xは、 $\text{NHR}^{15}$ であり、少なくとも1回の出現における $\text{R}^9$ は、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ および $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ から選択される。一態様において、Xが、 $\text{NHR}^{15}$ である場合、nは、1または2から選択される整数であり、好ましくはnは、2である。

10

20

#### 【0089】

更に、本発明の化合物は、 $\text{R}^3$ および/または $\text{R}^4$ がそれぞれ独立して、式BまたはB'で示される基であり、式中、 $\text{R}^6$ が式Cで示される基であり、他の全ての基が先に定義された通りである、式IIまたはII-Aにより包含される。一実施例において、 $\text{R}^6$ は、式Cで示される基であり、 $\text{R}^7$ および $\text{R}^8$ は、それぞれ独立して、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール、および $\text{C}_5 - \text{C}_{10}$ ヘテロアリールから選択される置換もしくは非置換の基であるか、または $\text{R}^7$ と $\text{R}^8$ とが、隣接する炭素原子と一緒にあって、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキルおよび $\text{C}_3 - \text{C}_8$ ヘテロシクロアルキルから選択される基を形成している。別の実施例において、 $\text{R}^6$ は、式Cで示される基であり、 $\text{R}^7$ および $\text{R}^8$ は、それぞれ独立して、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルであるか、または $\text{R}^7$ と $\text{R}^8$ とは、隣接する炭素原子と一緒にあって、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキルを形成しており、好ましくは $\text{R}^7$ および $\text{R}^8$ は、それぞれメチル基である。

30

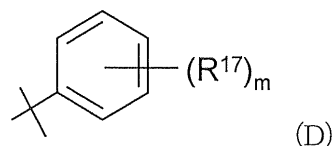
40

#### 【0090】

本発明は、 $\text{R}^3$ および/または $\text{R}^4$ がそれぞれ独立して、置換または非置換の $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリールまたは $\text{C}_5 - \text{C}_{10}$ ヘテロアリールである、式IIまたはII-Aで示される化合物にも関する。例えば、 $\text{R}^3$ および/または $\text{R}^4$ は、それぞれ独立して、置換された $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリールまたは $\text{C}_5 - \text{C}_{10}$ ヘテロアリールである。別の実施例において、 $\text{R}^3$ および/または $\text{R}^4$ は、それぞれ独立して、置換または非置換の $\text{C}_6$ アリールまたは $\text{C}_5 - \text{C}_6$ ヘテロアリールである。更なる実施例において、 $\text{R}^3$ および/または $\text{R}^4$ は、それぞれ独立して、式D：



## 【化 8】



(式中、

各出現における  $R^{17}$  は、それぞれ独立して、水素原子、または  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、 $C_3 - C_6$  ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、 $C_5 - C_{10}$  ヘテロアリール、電子求引基から選択される置換もしくは非置換の基、またはアミノ、アミド、ヒドロキシル、アルコキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシなどからなる群より選択される置換基であり；

10

$m$  は、1 ~ 5 の整数である）

で示される基である。

## 【0091】

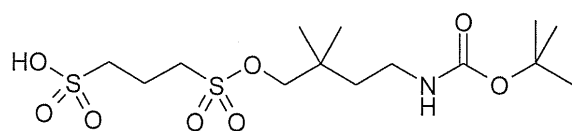
例えば、式IIまたはII-Aにおいて、 $R^3$  および/または  $R^4$  が、それぞれ独立して、式Dで示される基である場合、 $R^{17}$  は、少なくとも1回の出現において、隣接する原子から価電子を引き付ける能力を有する基である電子求引基である。別の実施形態において、 $R^{17}$  は、ニトロ、アシル（ケトン）、カルボキシラート（酸）、アルコキシカルボニル（エステル）、アルキルアミノカルボニル（アミド）、ホルミル（アルデヒド）、スルホニル、トリフルオロメチル、ハロゲノ（クロロ、フルオロ、ヨードおよびブロモ）、およびシアノ基から選択される電子求引基である。別の実施例において、 $R^{17}$  は、ニトロ、アシル（ケトン）、カルボキシラート、トリフルオロメチル、およびハロゲノ基（クロロ、フルオロ、ヨードおよびブロモ）から選択される。別の実施例において、 $m$  は、1 ~ 3 から、好ましくは1または2から選択される整数であり、好ましくは1である。

20

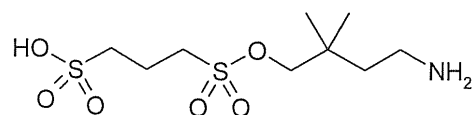
## 【0092】

以下の構造は、本発明のモノスルホン酸エステルプロドラッグの例であるが、それらは本発明の例示に過ぎず、それらを更なる限定として解釈してはならない：

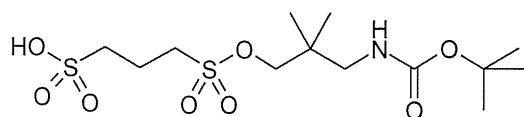
## 【化 9】



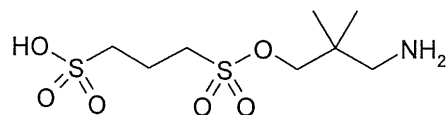
化合物 A 1



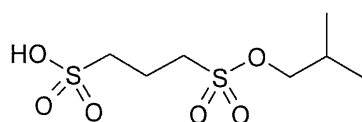
化合物 A 2



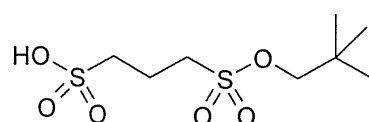
化合物 A 3



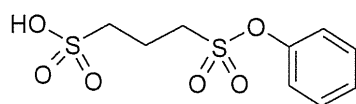
化合物 A 4



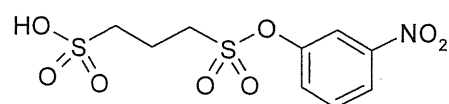
化合物 A 5



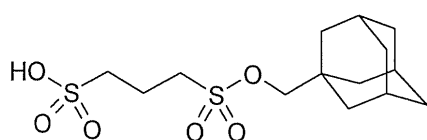
化合物 A 6



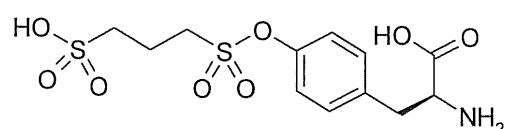
化合物 A 7



化合物 A 8



化合物 A 9

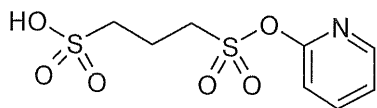


化合物 A 1 0

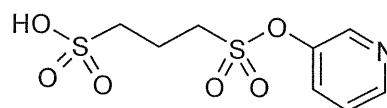
10

20

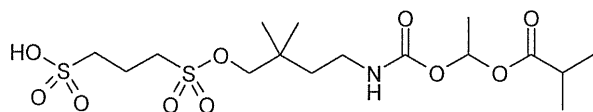
30



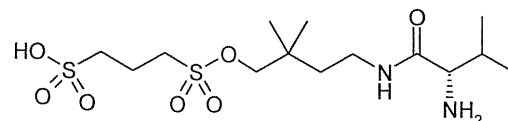
化合物 A 1 1



化合物 A 1 2

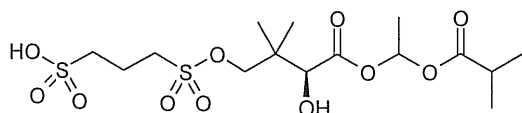


化合物 A 1 3

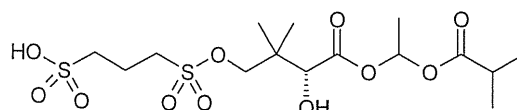


化合物 A 1 4

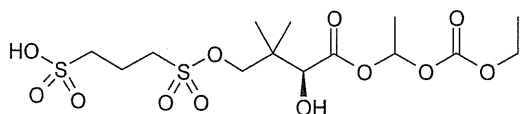
10



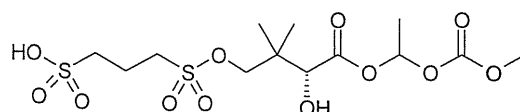
化合物 A 1 5



化合物 A 1 6

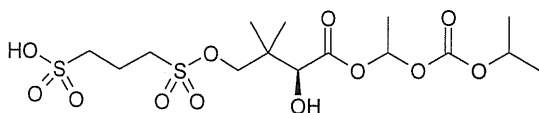


化合物 A 1 7

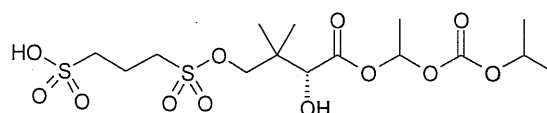


化合物 A 1 8

20

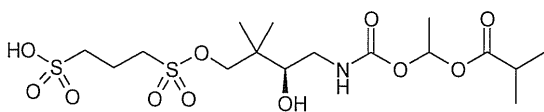


化合物 A 1 9

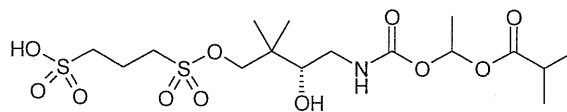


化合物 A 2 0

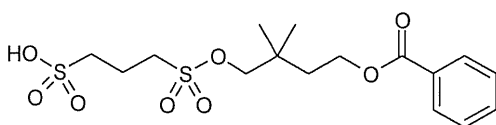
30



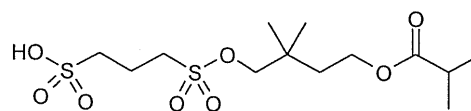
化合物 A 2 1



化合物 A 2 2

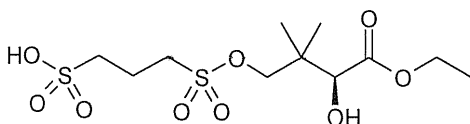


化合物 A 2 3

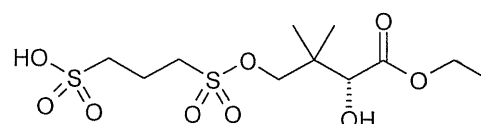


化合物 A 2 4

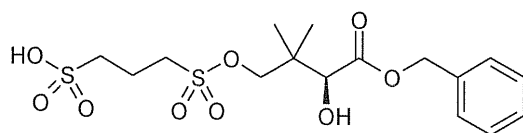
40



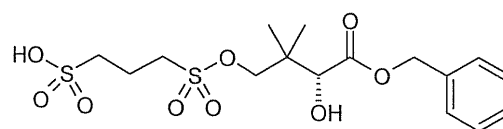
化合物 A 2 5



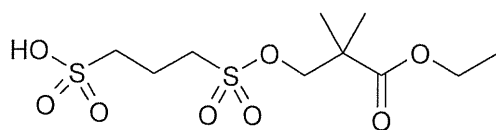
化合物 A 2 6



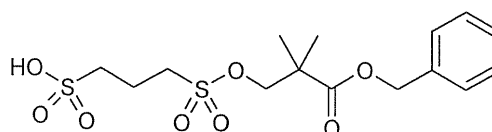
化合物 A 2 7



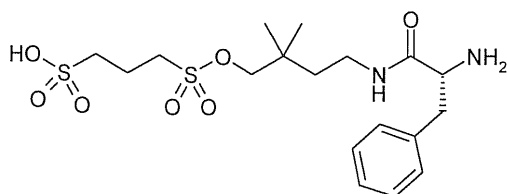
化合物 A 2 8



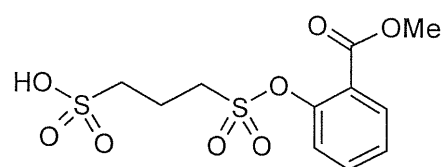
化合物 A 2 9



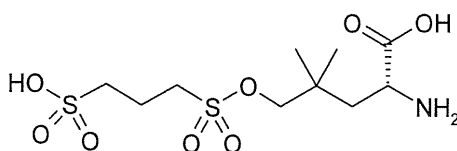
化合物 A 3 0



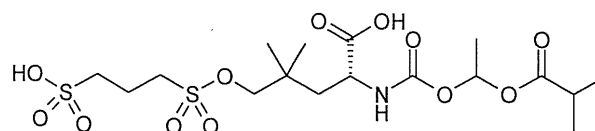
化合物 A 3 1



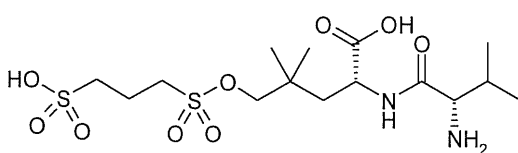
化合物 A 3 2



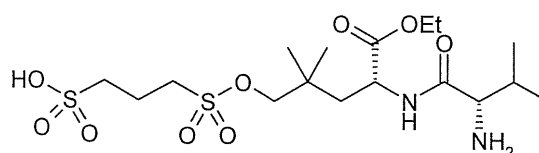
化合物 A 3 3



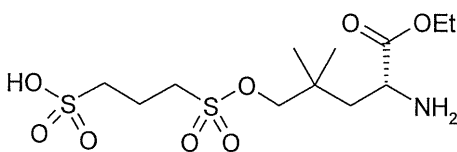
化合物 A 3 4



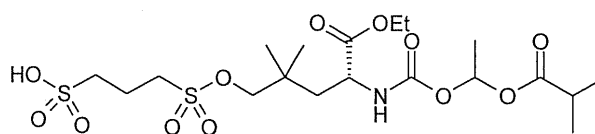
化合物 A 3 5



化合物 A 3 6



化合物 A 3 7



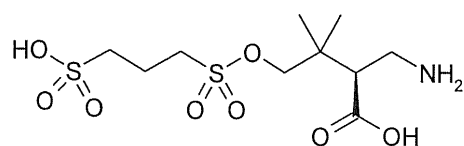
化合物 A 3 8

10

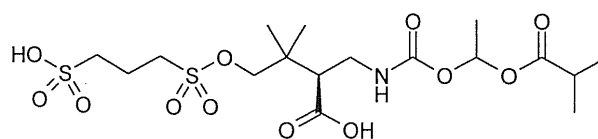
20

30

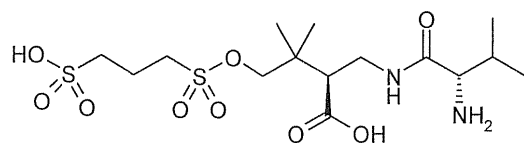
40



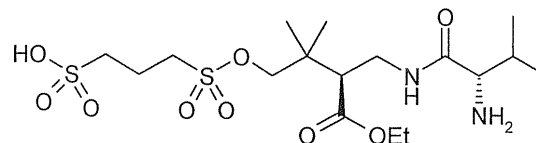
化合物 A 39



化合物 A 40

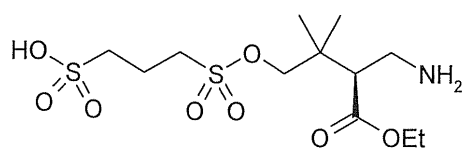


化合物 A 4 1

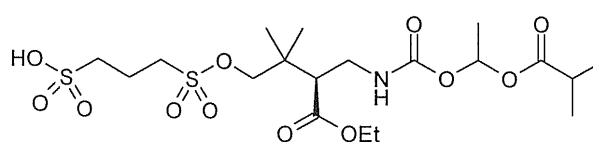


化合物 A 4 2

10

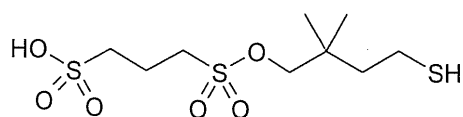


化合物 A 4 3

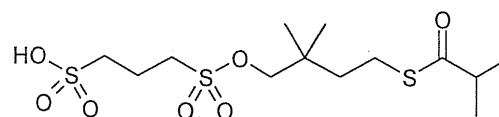


化合物 A 4 4

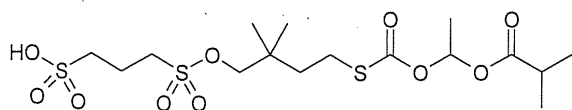
20



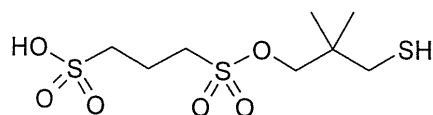
化合物 A 4 5



化合物 A 4 6

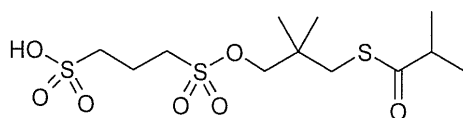


化合物 A 4 7

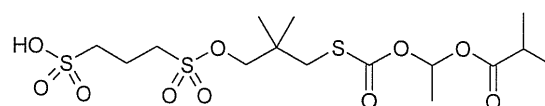


化合物 A 48

30

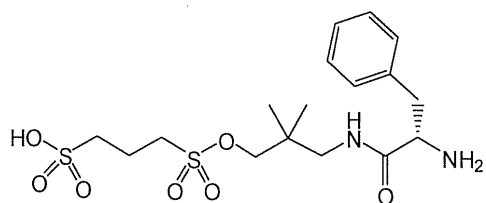


化合物 A 49

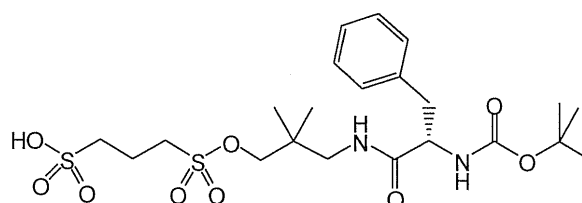


化合物 A 50

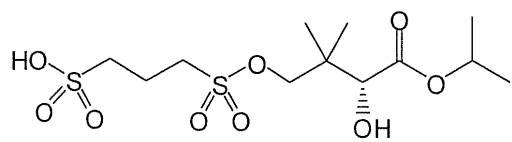
40



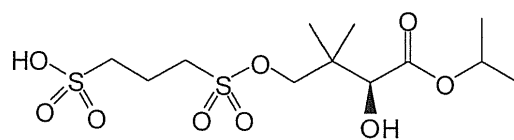
化合物 A 5 1



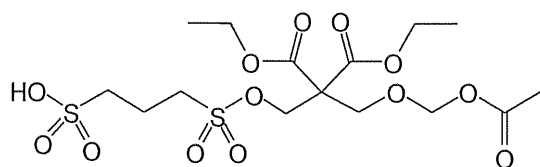
化合物 A 5 2



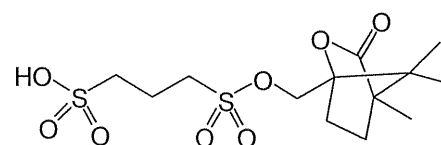
化合物 A 5 3



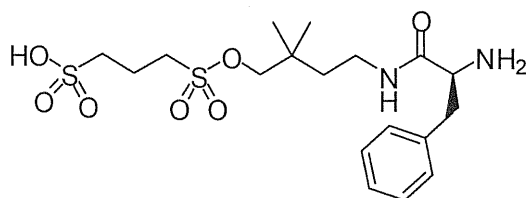
化合物 A 5 4



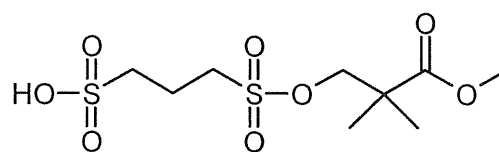
化合物 A 5 5



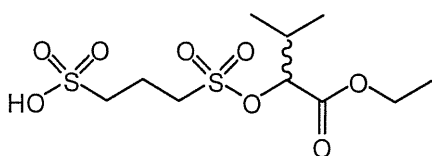
化合物 A 5 6



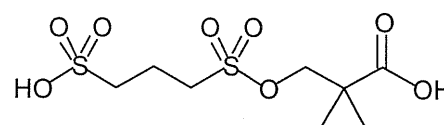
化合物 A 5 7



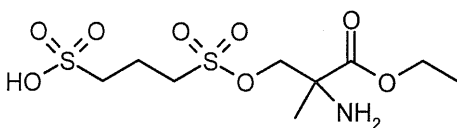
化合物 A 5 8



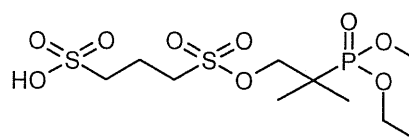
化合物 A 5 9



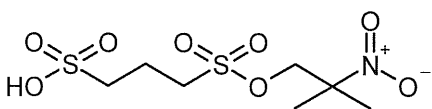
化合物 A 6 0



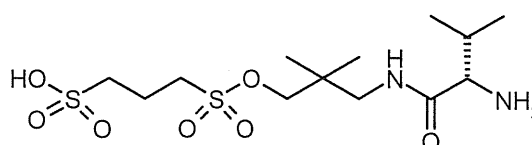
化合物 A 6 1



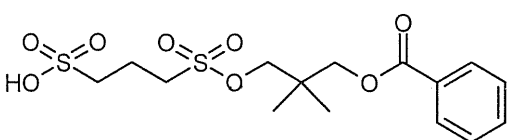
化合物 A 6 2



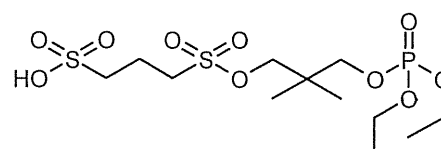
化合物 A 6 3



化合物 A 6 4



化合物 A 6 5



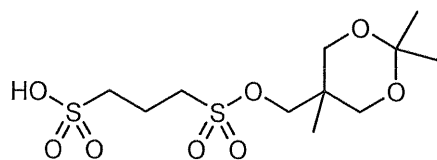
化合物 A 6 6

10

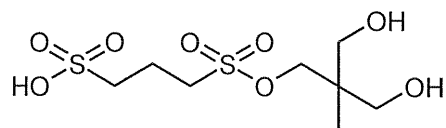
20

30

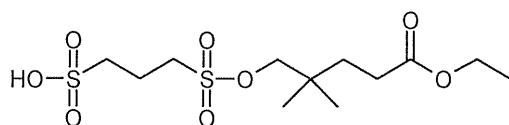
40



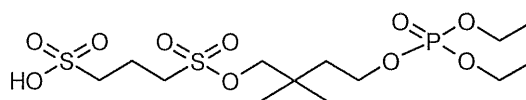
化合物 A 6 7



化合物 A 6 8

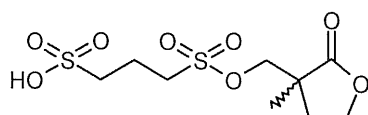


化合物 A 6 9

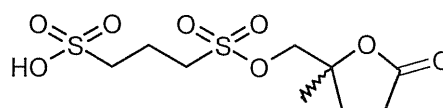


化合物 A 7 0

10

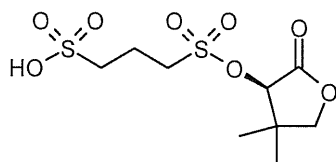


化合物 A 7 1



化合物 A 7 2

20



化合物 A 7 3

または化合物 A 1 ~ A 7 3 のいずれかの薬学的に許容しうる塩もしくは溶媒化合物。

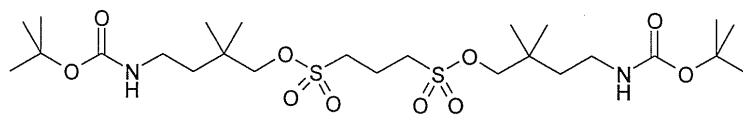
【 0 0 9 3 】

以下の構造は、本発明のジスルホン酸エステルプロドラッグの例であるが、それらは本発明の例示であり、それらを更なる限定として解釈してはならない：

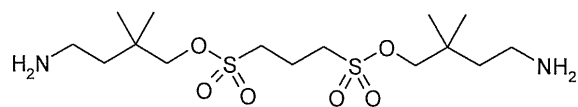
30



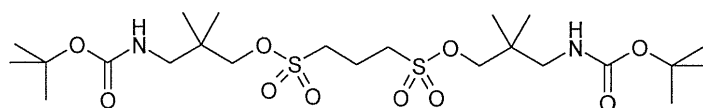
【化 1 0】



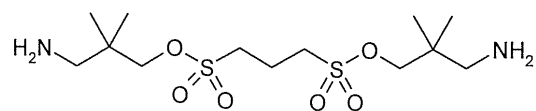
化合物 B 1



化合物 B 2



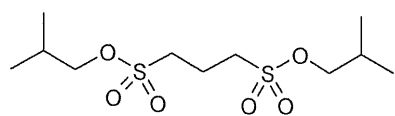
化合物 B 3



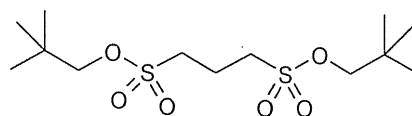
化合物 B 4

10

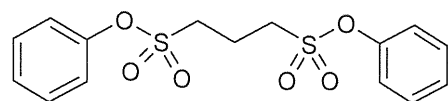
20



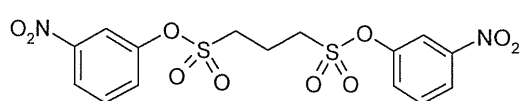
化合物 B 5



化合物 B 6

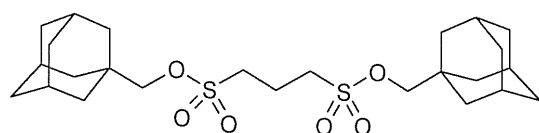


化合物 B 7

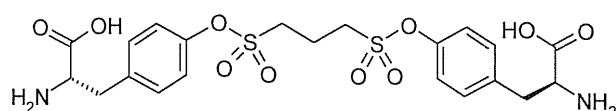


化合物 B 8

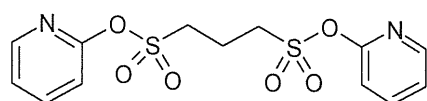
10



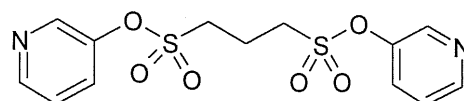
化合物 B 9



化合物 B 10

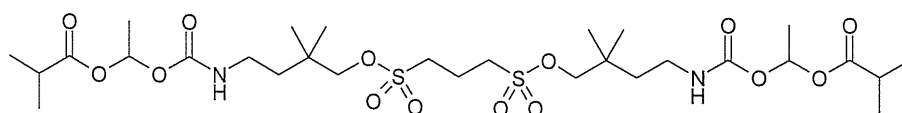


化合物 B 11



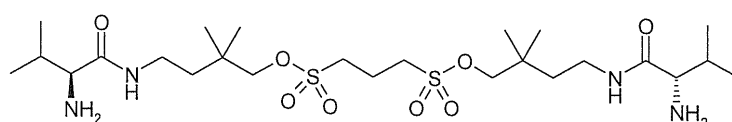
化合物 B 12

20

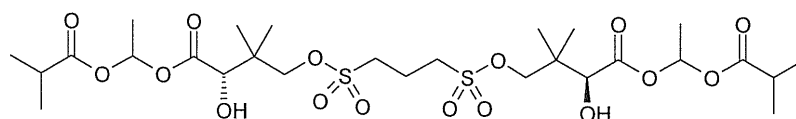


化合物 B 13

30

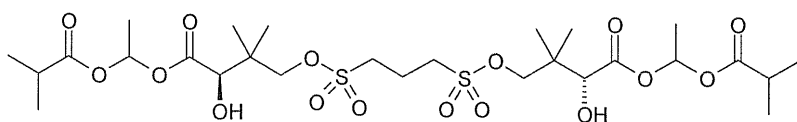


化合物 B 14

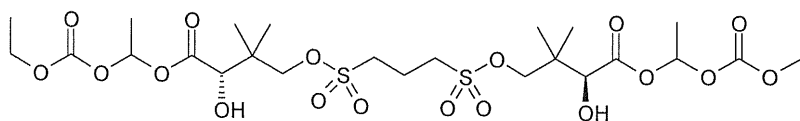


化合物 B 15

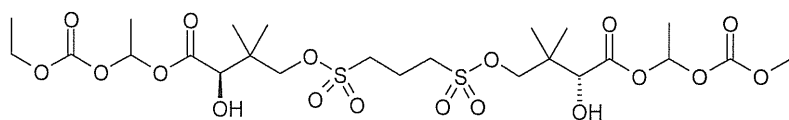
40



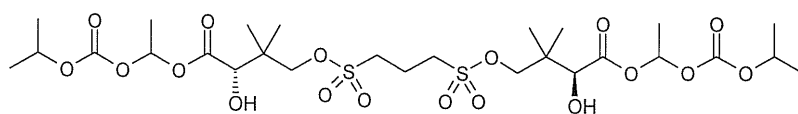
化合物 B 1 6



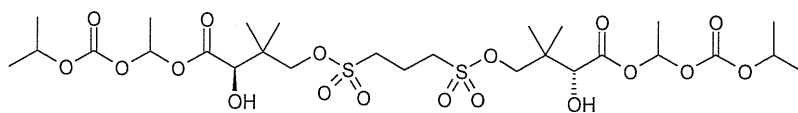
化合物 B 1 7



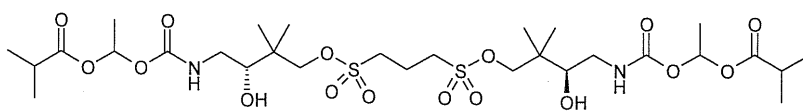
化合物 B 1 8



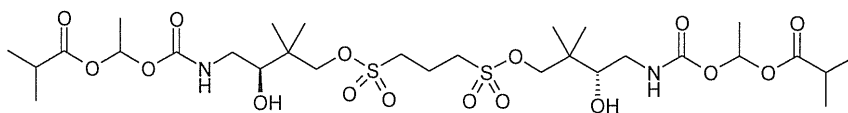
化合物 B 1 9



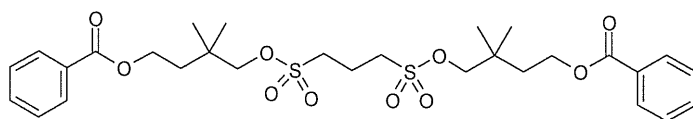
化合物 B 2 0



化合物 B 2 1



化合物 B 2 2



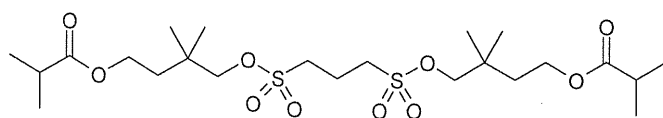
化合物 B 2 3

10

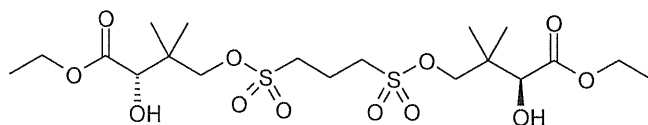
20

30

40

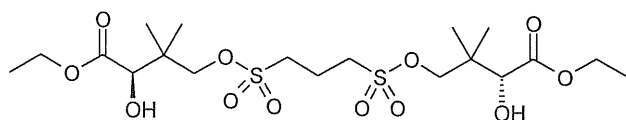


化合物 B 2 4

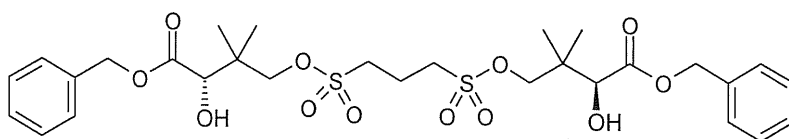


化合物 B 2 5

10

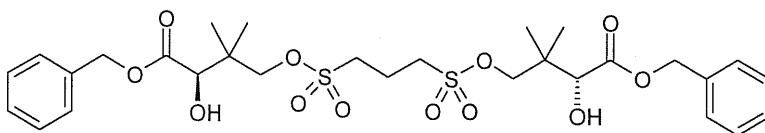


化合物 B 2 6



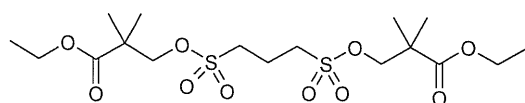
化合物 B 2 7

20

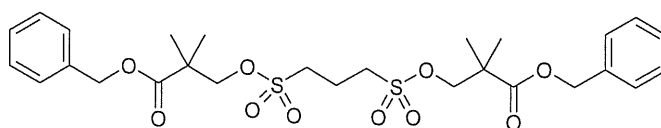


化合物 B 2 8

30

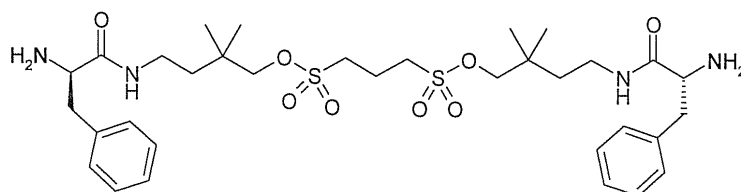


化合物 B 2 9

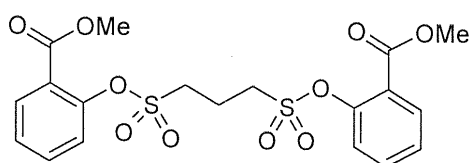


化合物 B 3 0

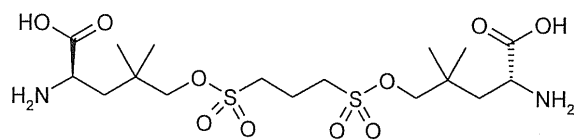
40



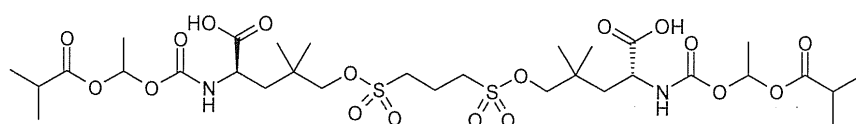
化合物 B 3 1



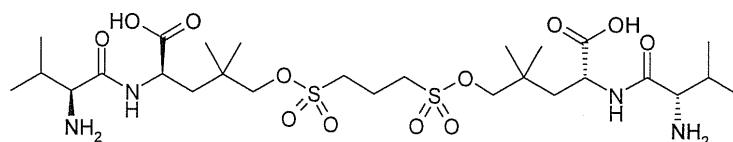
化合物 B 3 2



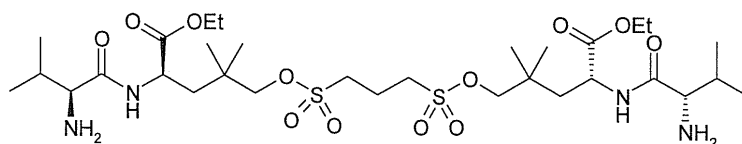
化合物 B 3 3



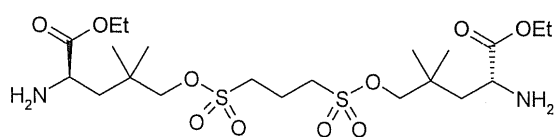
化合物 B 3 4



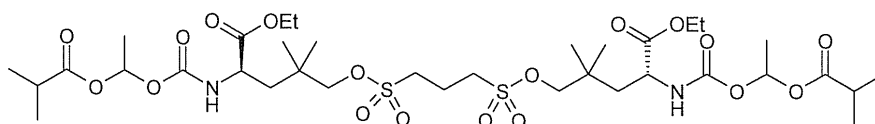
化合物 B 3 5



化合物 B 3 6



化合物 B 3 7



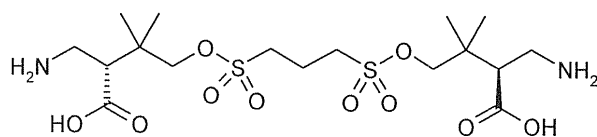
化合物 B 3 8

10

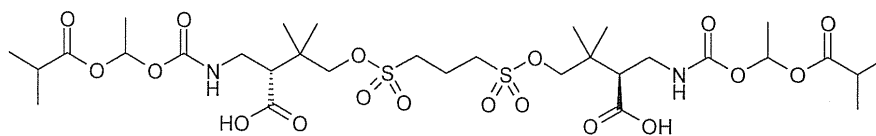
20

30

40

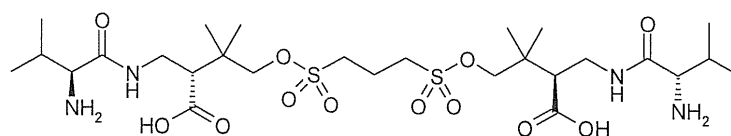


化合物 B 3 9

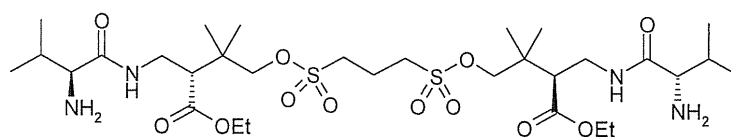


化合物 B 4 0

10

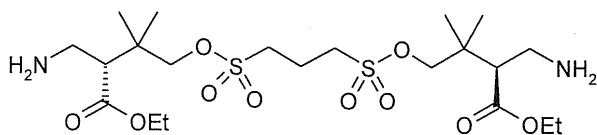


化合物 B 4 1



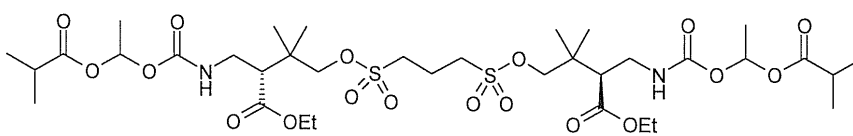
化合物 B 4 2

20

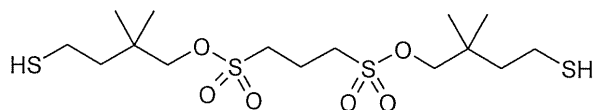


化合物 B 4 3

30

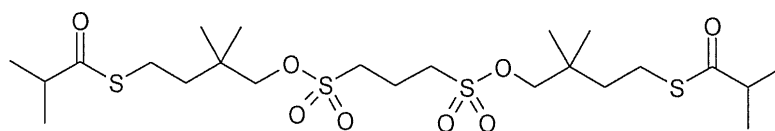


化合物 B 4 4

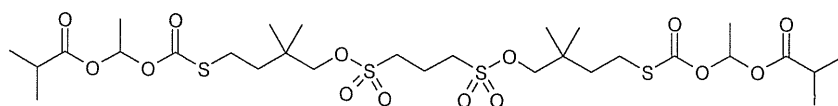


化合物 B 4 5

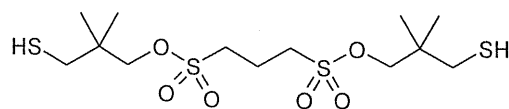
40



化合物 B 4 6

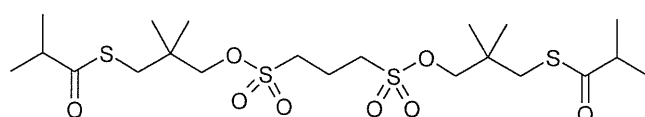


化合物 B 4 7

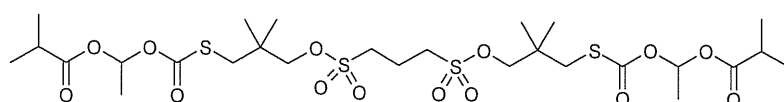


化合物 B 4 8

10

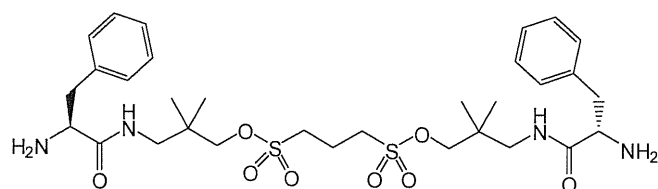


化合物 B 4 9



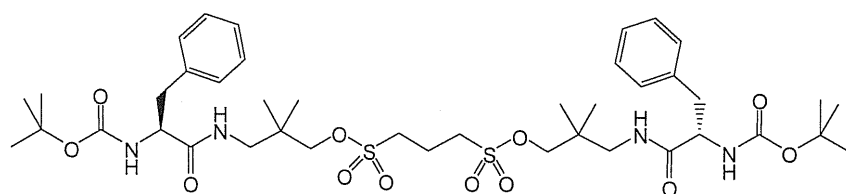
化合物 B 5 0

20



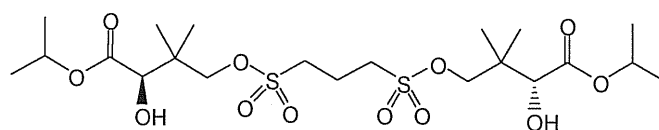
化合物 B 5 1

30

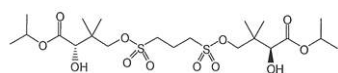


化合物 B 5 2

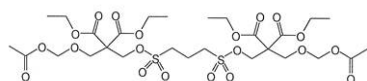
40



化合物 B 5 3



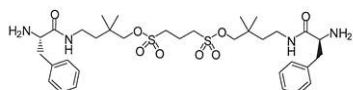
化合物 B 5 4



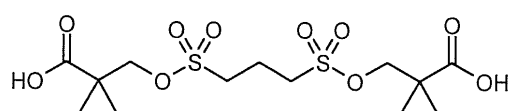
化合物 B 5 5



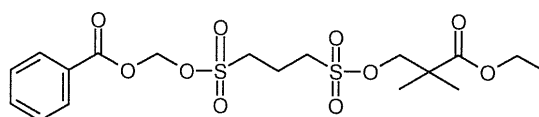
化合物 B 5 6



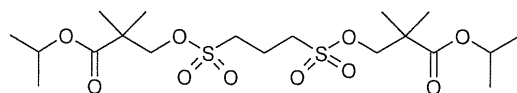
化合物 B 5 7



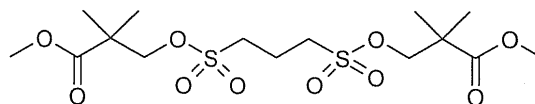
化合物 B 5 8



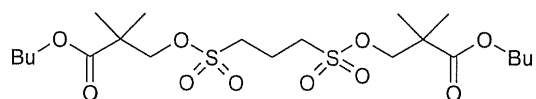
化合物 B 5 9



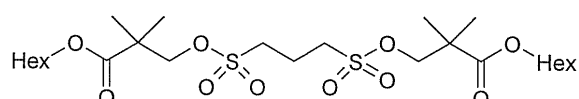
化合物 B 6 0



化合物 B 6 1



化合物 B 6 2



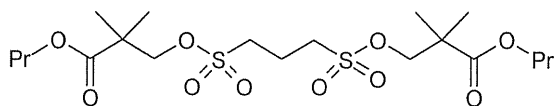
化合物 B 6 3

10

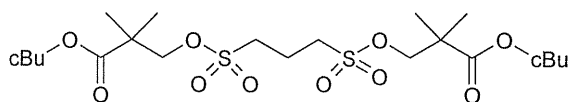
20

30

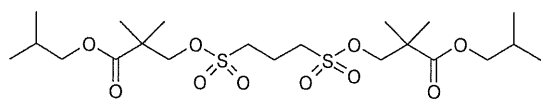




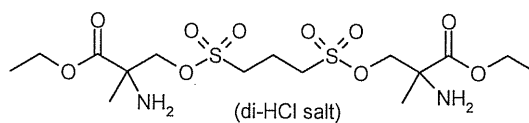
化合物 B 6 4



化合物 B 6 5

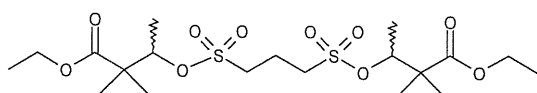


化合物 B 6 6

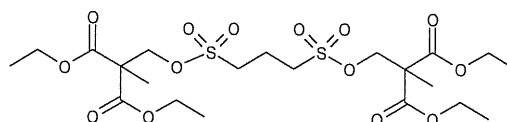


化合物 B 6 7

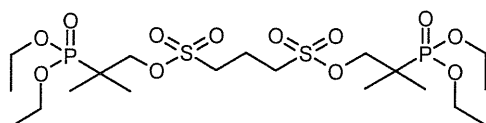
10



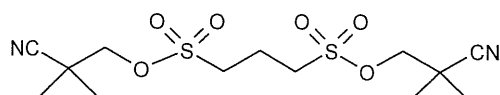
化合物 B 6 8



化合物 B 6 9

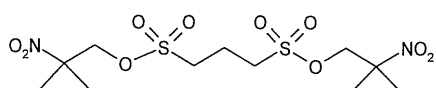


化合物 B 7 0

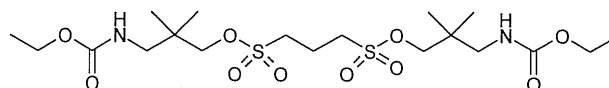


化合物 B 7 1

20

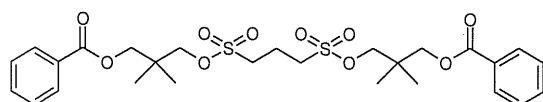


化合物 B 7 2

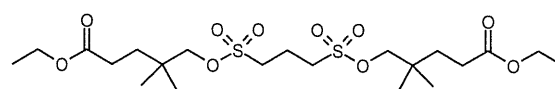


化合物 B 7 3

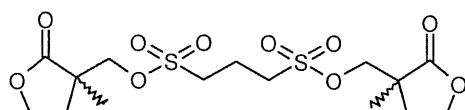
30



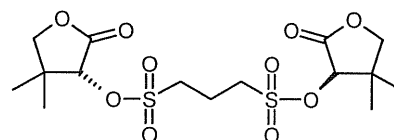
化合物 B 7 4



化合物 B 7 5

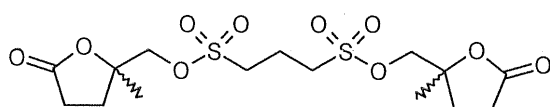


化合物 B 7 6

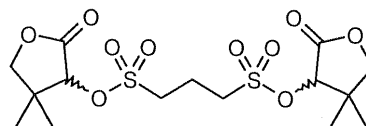


化合物 B 7 7

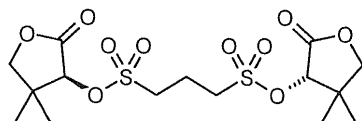
40



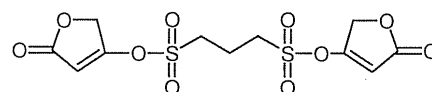
化合物 B 7 8



化合物 B 7 9

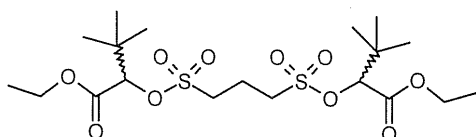


化合物 B 8 0

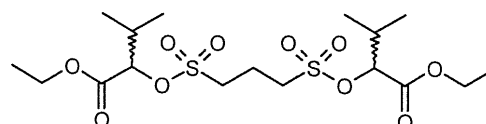


化合物 B 8 1

10

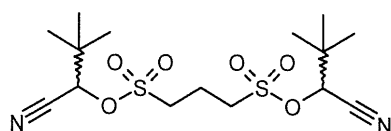


化合物 B 8 2

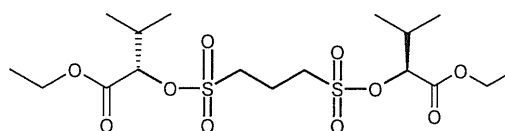


化合物 B 8 3

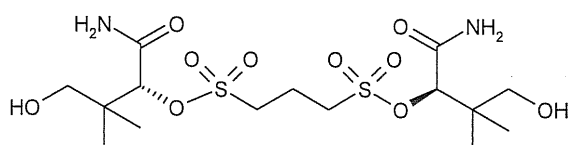
20



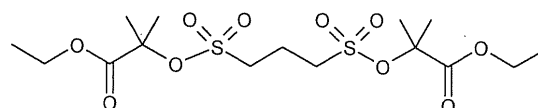
化合物 B 8 4



化合物 B 8 5



化合物 B 8 6



化合物 B 8 7

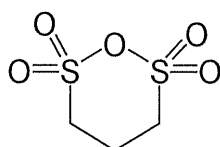
30

または化合物 B 1 ~ B 8 7 のいずれかの薬学的に許容しうる塩もしくは溶媒化合物。

【 0 0 9 4 】

別の実施例において、該化合物は、 $R^1$  が共有結合であり、 $R^2$  が酸素原子である場合、 $R^1$  と  $R^2$  とが、隣接する原子と一緒にあって、6 員複素環の化合物 C 1 を形成している、式 I で示される化合物である。

【 化 1 1 】



化合物 C 1

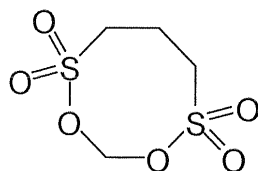
40

【 0 0 9 5 】

更に別の実施例において、該化合物は、 $R^1$  が共有結合であり、 $R^2$  が置換または非置換の  $OC_1 - C_3$  アルキル O 基である場合、 $R^1$  と  $R^2$  とが隣接する原子と一緒にあって、8 ~ 10 員複素環を形成している、式 I で示される化合物である。一実施形態において、該化合物は、化合物 C 2 である。

50

【化 1 2】

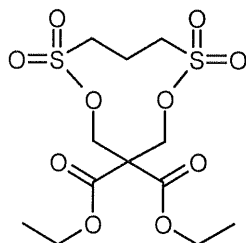


化合物 C2

【0096】

別の実施形態において、該化合物は、化合物 C3である。

【化 1 3】

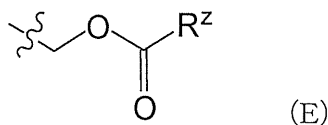


化合物 C3

【0097】

本発明は、更に、 $R^3$  または  $R^4$  の少なくとも一方が、式 E :

【化 1 4】



(E)

(式中、

$R^Z$  は、 $C_1 - C_{12}$  アルキル、 $C_2 - C_{12}$  アルケニル、 $C_2 - C_{12}$  アルキニル、 $C_3 - C_{15}$  シクロアルキル、 $C_3 - C_{15}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{15}$  アリール、 $C_5 - C_{15}$  ヘテロアリール、 $OC_1 - C_{12}$  アルキル、 $OC_2 - C_{12}$  アルケニル、 $OC_2 - C_{12}$  アルキニル、 $OC_3 - C_{15}$  シクロアルキル、 $OC_3 - C_{15}$  ヘテロシクロアルキル、 $OC_6 - C_{15}$  アリールおよび  $OC_5 - C_{15}$  ヘテロアリールから選択される置換または非置換の基である)

30

で示される基である、式IIで示される化合物にも関する。

【0098】

一態様によれば、本発明の化合物は、 $R^3$  または  $R^4$  の一方が式Eで示される基である、式IIで示される化合物である。この態様の実施形態において、 $R^4$  は、式E(式中、 $R^Z$  は、 $OC_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、または  $C_6$  アリールから選択される基である)であり、 $R^3$  は、Hである。別の実施形態において、 $R^4$  は、式E(式中、 $R^Z$  は、 $OC_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、または  $C_6$  アリールから選択される基である)であり、 $R^3$  は、式Bで示される基である。別の実施形態において、 $R^4$  は、式E(式中、 $R^Z$  は、 $OC_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、または  $C_6$  アリールから選択される基である)であり、 $R^3$  は、式B(式中、 $R^6$  は、式Cで示される基である)で示される基である。別の実施形態において、 $R^4$  は、式E(式中、 $R^Z$  は、 $OC_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、または  $C_6$  アリールから選択される基である)であり、 $R^3$  は、式B(式中、 $R^6$  は、式Cで示される基であり、 $X$  は、 $C(O)OR^{12}$  である)で示される基である。別の実施形態において、 $R^4$  は、式E(式中、 $R^Z$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルである)であり、 $R^3$  は、Hである。別の実施形態において、 $R^4$  は、式E(式中、 $R^Z$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルである)であり、 $R$

40

50

<sup>3</sup> は、式 B で示される基である。別の実施形態において、 $R^4$  は、式 E (式中、 $R^2$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルである) であり、 $R^3$  は、式 B (式中、 $R^6$  は、式 C で示される基である) で示される基である。別の実施形態において、 $R^4$  は、式 E (式中、 $R^2$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルである) であり、 $R^3$  は、式 B (式中、 $R^6$  は、式 C で示される基であり、 $X$  は、 $C(O)OR^{12}$  である) で示される基である。別の実施形態において、 $R^4$  は、式 E (式中、 $R^2$  は、 $C_2 - C_5$  アルキルである) であり、 $R^3$  は、H である。別の実施形態において、 $R^4$  は、式 E (式中、 $R^2$  は、 $C_2 - C_5$  アルキルである) であり、 $R^3$  は、式 B (式中、 $R^6$  は、式 C で示される基である) で示される基である。別の実施形態において、 $R^4$  は、式 E (式中、 $R^2$  は、 $C_2 - C_5$  アルキルである) であり、 $R^3$  は、式 B (式中、 $R^6$  は、式 C で示される基であり、 $X$  は、 $C(O)OR^{12}$  である) で示される基である。別の実施形態において、 $R^4$  は、式 E (式中、 $R^2$  は、 $C_3 - C_7$  シクロアルキルである) であり、 $R^3$  は、H である。別の実施形態において、 $R^4$  は、式 E (式中、 $R^2$  は、 $C_3 - C_7$  シクロアルキルである) であり、 $R^3$  は、式 B (式中、 $R^6$  は、式 C で示される基である) で示される基である。別の実施形態において、 $R^4$  は、式 E (式中、 $R^2$  は、 $C_3 - C_7$  シクロアルキルである) であり、 $R^3$  は、式 B (式中、 $R^6$  は、式 C で示される基であり、 $X$  は、 $C(O)OR^{12}$  である) で示される基である。別の実施形態において、 $R^4$  は、式 E (式中、 $R^2$  は、 $C_5 - C_6$  シクロアルキルである) であり、 $R^3$  は、H である。別の実施形態において、 $R^4$  は、式 E (式中、 $R^2$  は、 $C_5 - C_6$  シクロアルキルである) であり、 $R^3$  は、式 B (式中、 $R^6$  は、式 C で示される基である) で示される基である。別の実施形態において、 $R^4$  は、式 E (式中、 $R^2$  は、 $C_5 - C_6$  シクロアルキルである) であり、 $R^3$  は、式 B (式中、 $R^6$  は、式 C で示される基であり、 $X$  は、 $C(O)OR^{12}$  である) で示される基である。別の実施形態において、 $R^4$  は、式 E (式中、 $R^2$  は、 $C_6$  アリールである) であり、 $R^3$  は、H である。更に別の実施形態において、 $R^4$  は、式 E (式中、 $R^2$  は、 $C_6$  アリールである) であり、 $R^3$  は、式 B (式中、 $R^6$  は、式 C で示される基である) で示される基である。更に別の実施形態において、 $R^4$  は、式 E (式中、 $R^2$  は、 $C_6$  アリールである) であり、 $R^3$  は、式 B (式中、 $R^6$  は、式 C で示される基であり、 $X$  は、 $C(O)OR^{12}$  である) で示される基である。

#### 【0099】

別の態様において、本発明の化合物は、式 II で示される化合物であり、 $R^3$  および  $R^4$  は、それぞれ独立して、式 E で示される基である。この態様の一実施形態において、 $R^3$  および  $R^4$  のそれぞれにおける  $R^2$  は、独立して、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、または  $C_6$  アリールから選択される基である。別の実施形態において、基  $R^3$  における  $R^2$  は、 $OC_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、または  $C_6$  アリールから選択され、基  $R^4$  における  $R^2$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルである。別の実施形態において、基  $R^3$  における  $R^2$  は、 $OC_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、または  $C_6$  アリールから選択される基であり、基  $R^4$  における  $R^2$  は、 $C_2 - C_5$  アルキルである。別の実施形態において、基  $R^3$  における  $R^2$  は、 $OC_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、または  $C_6$  アリールから選択される基であり、基  $R^4$  における  $R^2$  は、 $C_3 - C_7$  シクロアルキルである。別の実施形態において、基  $R^3$  における  $R^2$  は、 $OC_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、または  $C_6$  アリールから選択される基であり、基  $R^4$  における  $R^2$  は、 $C_5 - C_6$  シクロアルキルである。別の実施形態において、基  $R^3$  における  $R^2$  は、 $OC_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_7$

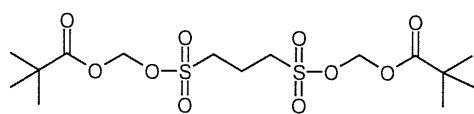
50

は、独立して、 $C_6$  アリール基である。更なる実施形態において、本発明の化合物は、化合物 B 5 9、または薬学的に許容しうるその塩もしくは溶媒化合物基である。

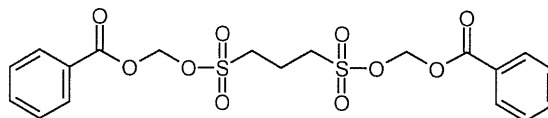
【 0 1 0 0 】

以下の構造は、本発明のスルホン酸エステルプロドラッグの例であり、本発明の例示に過ぎず、それらを更なる限定として解釈してはならない：

【 化 1 5 】

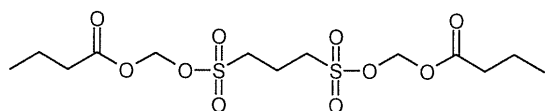


化合物 D 1

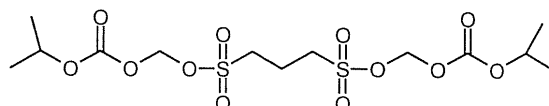


化合物 D 2

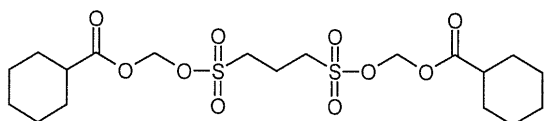
10



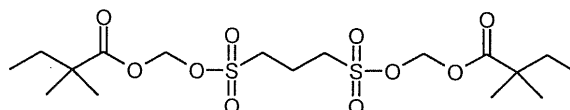
化合物 D 3



化合物 D 4

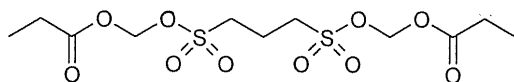


化合物 D 5

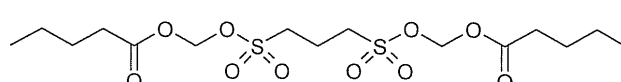


化合物 D 6

20



化合物 D 7



化合物 D 8

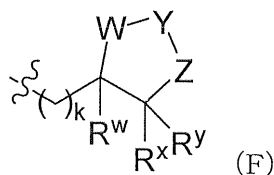
30

または化合物 D 1 ~ D 8 のいずれかの薬学的に許容しうる塩もしくは溶媒化合物。

【 0 1 0 1 】

更に別の態様において、本発明は、更に、 $R^3$  または  $R^4$  のすくなくと一方が、式 F :

【 化 1 6 】



40

( 式 中、

$W - Y - Z$  は、 $C(O)OCH_2$ 、 $OC(O)CH_2$ 、 $CH_2C(O)O$ 、および  $CH_2OC(O)$  から選択され；

$R^w$ 、 $R^x$ 、および  $R^y$  は、それぞれ独立して、水素原子または置換もしくは非置換  $C_1 - C_3$  アルキル基から選択されるか、あるいは  $R^w$  と  $R^x$  とが、隣接する炭素原子と一緒にあって、二重結合を形成しており；

$k$  は、0、1 および 2 から選択される整数である )

で示される基である、式 II で示される化合物に関する。

【 0 1 0 2 】

一態様によれば、本発明の化合物は、式 II で示される化合物であり、 $R^3$  または  $R^4$  の一方は、式 F で示される基である。この態様の一実施形態において、 $R^w$  は、メチル基で

50

ある。別の実施形態において、 $R^w$  は、メチル基であり、 $R^x$  および  $R^y$  のそれぞれは、水素原子である。別の実施形態において、 $R^x$  および  $R^y$  は、それぞれメチル基であり、 $R^w$  は、水素原子である。更に別の実施形態において、 $R^w$  と  $R^x$  とは、隣接する炭素原子と一緒にあって、二重結合を形成している。更に別の実施形態において、 $R^w$  と  $R^x$  とは、隣接する炭素原子と一緒にあって、二重結合を形成しており、 $R^y$  は、水素である。

【0103】

別の態様によれば、本発明の化合物は、式IIで示される化合物であり、 $R^3$  または  $R^4$  は、それぞれ独立して、式Fで示される基である。この態様の一実施形態において、 $R^w$  は、メチル基である。別の実施形態において、 $R^w$  は、メチル基であり、 $R^x$  および  $R^y$  のそれぞれは、水素原子である。別の実施形態において、 $R^x$  および  $R^y$  は、それぞれメチル基であり、 $R^w$  は、水素原子である。更に別の実施形態において、 $R^w$  と  $R^x$  とは、隣接する炭素原子と一緒にあって、二重結合を形成している。更に別の実施形態において、 $R^w$  と  $R^x$  とは、隣接する炭素原子と一緒にあって、二重結合を形成しており、 $R^y$  は、水素である。

10

【0104】

本発明は、更に、化合物 A71、A72、A73、B76、B77、B78、B79、B80 および B81 のいずれか1つ以上、または薬学的に許容しうるその塩もしくは溶媒化合物である。

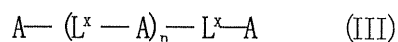
【0105】

B. オリゴマーおよびジェミニダイマー

20

本発明の更なる態様において、式Iで示される化合物は、結合する1,3PDS分子を2個以上含んでもよい。それゆえ本発明の別の態様は、1,3PDSのオリゴマー、即ち、開裂性結合を介して結合した1,3PDSの分子2個以上を含む、または本質的にそれらからなる、またはそれらからなる分子、に関する。したがって本発明は、式III:

【化17】



(式中、

Aは、1,3-プロパンジスルホン酸部分であり；

$L^x$  は、2個の1,3PDS部分をそれぞれ共有結合的に、そして解離可能にカップリングさせる開裂可能な結合であり；

30

pは、0、または1、2、3、4もしくは5から選択される整数である)

で示される化合物、または薬学的に許容しうるその塩、エステル、もしくは溶媒化合物に関する。

【0106】

あるいは、本発明は、式III-A:

【化18】



(式中、

40

mは、2~5の整数であり；

Aは、1,3-プロパンジスルホン酸部分であり；

$L^y$  は、Aのいずれかのスルホン酸末端にある、2~5個のA部分を共有結合的に、そして解離可能にカップリングさせる多価担体部分である)

で示される化合物、または薬学的に許容しうるその塩、エステル、もしくは溶媒化合物に関する。

【0107】

各末端の遊離スルホン酸基は、本明細書に記載された $R^3$  または  $R^4$  基で更にエステル化されていても、またはエステル化されていなくてもよい。当業者は、適切なリンカーおよび連結部位を選択して、得られた生成物を、様々な化学的および/または生物学的条件

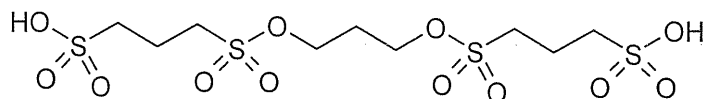
50

下で、効力および開裂能について検査することができる。

【0108】

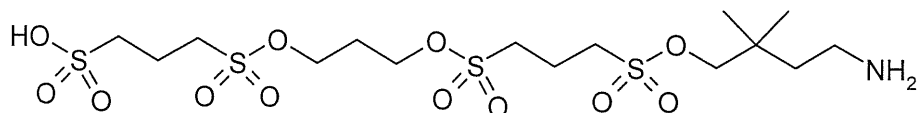
以下の構造は、1個を超える1,3PDS部分を含む本発明のプロドラッグの例であり、本発明の例示に過ぎず、それらを更なる限定として解釈してはならない。

【化19】

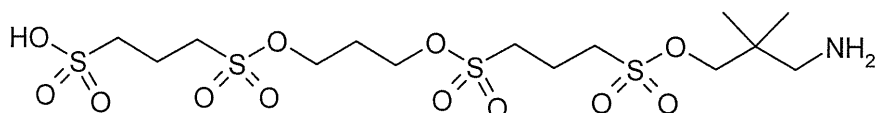


化合物 G1

10

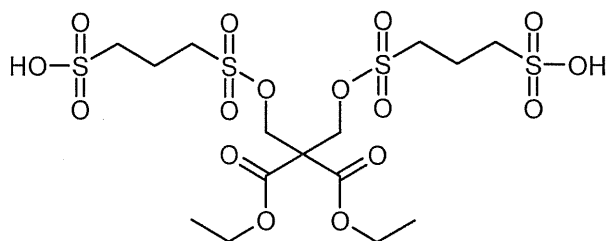


化合物 G2



化合物 G3

20



化合物 G4

または化合物 G1 ~ G4 のいずれかの薬学的に許容しうる塩もしくは溶媒化合物。

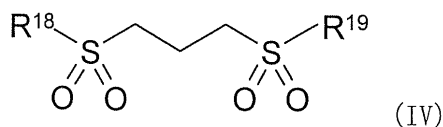
30

【0109】

C. 非エステルプロドラッグ

一態様において、本発明は、式IV:

【化20】



(式中、

R<sup>18</sup> は、OR<sup>3</sup>、NH<sub>2</sub>、-NHC(O)R<sup>5</sup>、-NHC(NH)NHR<sup>5</sup>、-NH(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロアリール)、-NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、R<sup>14</sup>、および-NHR<sup>15</sup>から選択され；

40

R<sup>19</sup> は、NH<sub>2</sub>、-NHC(O)R<sup>5</sup>、-NHC(NH)NHR<sup>5</sup>、-NH(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロアリール)、-NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、R<sup>14</sup>、および-NHR<sup>15</sup>から選択され；

R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>14</sup>、およびR<sup>15</sup>は、先に定義された通りであり；

R<sup>20</sup>とR<sup>21</sup>とは、隣接する窒素原子と一緒に、環員を5~10個有する単環式または二環式ヘテロアリールを形成している)

で示される化合物、または薬学的に許容しうるその塩もしくは溶媒化合物に関する。

【0110】

50



本発明は、 $R^{18}$ がOHである、式IVで示される化合物、または薬学的に許容しうるその塩に関する。本発明は、 $R^{19}$ が $-NHC(O)R^5$ である、式IVで示される化合物にも関する。本発明は、 $R^{19}$ が $-NHC(NH)NHR^5$ である、式IVで示される化合物にも関する。本発明は、 $R^{19}$ が $-NH(C_5-C_{10}$ ヘテロアリール)である、式IVで示される化合物にも関する。例えば、 $R^{19}$ は、前記 $C_5-C_{10}$ ヘテロアリールがチアゾール-2-イル、イミダゾール-2-イル、1,3-オキサゾール-2-イル、1,3-ベンゾチアゾール-2-イル、1,3-ベンゾイミダゾール-2-イル、および1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルから選択される、 $-NH(C_5-C_{10}$ ヘテロアリール)である。別の実施例において、 $R^{19}$ は、前記 $C_5-C_{10}$ ヘテロアリールがチアゾール-2-イル、イミダゾール-2-イル、および1,3-オキサゾール-2-イルから選択される、 $-NH(C_5-C_{10}$ ヘテロアリール)である。更なる実施例において、 $R^{19}$ は、 $-NH$ (チアゾール-2-イル)であり、他の全ての基は、先に定義された通りである。

10

**【0111】**

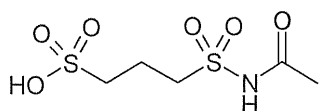
本発明は、前記 $R^5$ が水素、ならびに $C_1-C_{12}$ アルキル、 $C_3-C_{15}$ シクロアルキル、 $C_3-C_{15}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6-C_{15}$ アリール、および $C_5-C_{15}$ ヘテロアリールから選択される置換または非置換の基から選択される、式IVで示される化合物にも関する。実施例として、 $R^5$ は、水素、および置換または非置換 $C_1-C_{12}$ アルキルから選択される。別の実施例において、 $R^5$ は、水素である。更なる実施例において、 $R^5$ は、置換または非置換 $C_1-C_6$ アルキルであり、他の全ての基は、先に定義された通りである。

20

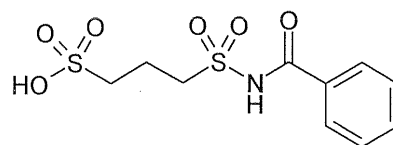
**【0112】**

以下の構造は、非スルホン酸エステルプロドラッグ部分を含む本発明のプロドラッグの例であり、本発明の例示に過ぎず、それらを更なる限定として解釈してはならない：

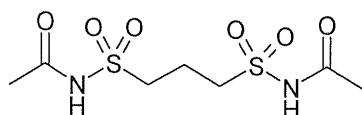
## 【化 2 1】



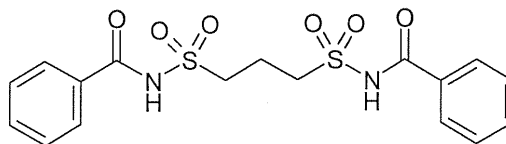
化合物 N 1



化合物 N 2

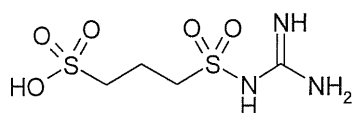


化合物 N 3

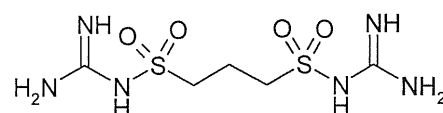


化合物 N 4

10

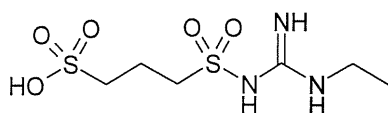


化合物 N 5

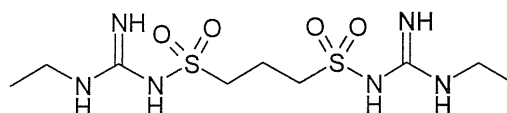


化合物 N 6

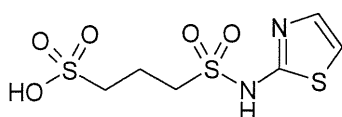
20



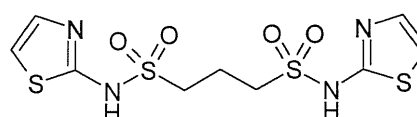
化合物 N 7



化合物 N 8

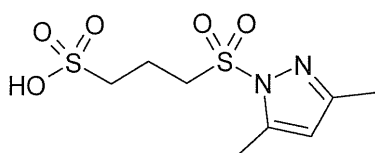


化合物 N 9

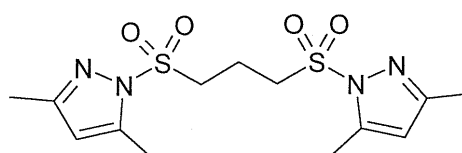


化合物 N 1 0

30

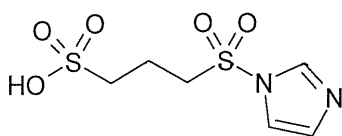


化合物 N 1 1

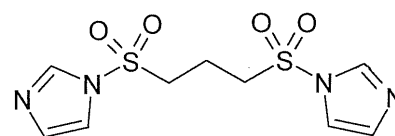


化合物 N 1 2

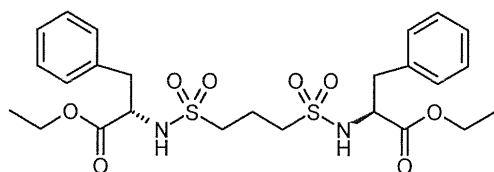
40



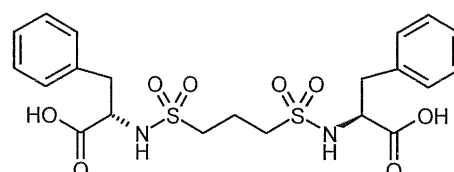
化合物 N 1 3



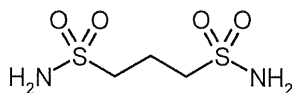
化合物 N 1 4



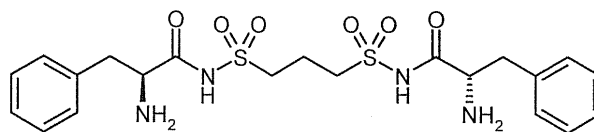
化合物 N 1 5



化合物 N 1 6



化合物 N 1 7



化合物 N 1 8

10

または化合物 N 1 ~ N 1 8 のいずれかの薬学的に許容しうる塩もしくは溶媒化合物。

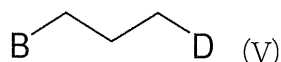
【0113】

#### D. 前駆体プロドラッグ

本発明の更なる実施態様において、本発明の化合物は、即ち、1,3PDSの前駆体である。それゆえ本発明の別の態様は、...を含む、または本質的にそれからなる、またはそれからなる分子に関する。したがって本発明は、式V：

【化22】

20



(式中、BおよびDは、それぞれ独立して、SO<sub>3</sub>H基の前駆体である)

または薬学的に許容しうるその塩、エステルもしくは溶媒化合物に関する。

【0114】

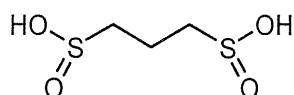
本発明は、更に、BおよびDがそれぞれ独立して、SHおよびSO<sub>2</sub>Hから選択される、式(V)で示される化合物に関する。

【0115】

以下の構造は、本発明の前駆体プロドラッグの例であり、本発明の例示に過ぎず、それらを更なる限定と解釈してはならない：

30

【化23】



化合物 P 1

または化合物 P 1 の薬学的に許容しうる塩もしくは溶媒化合物。

【0116】

#### III. 本発明の化合物の合成

一般に、容易に入手でき、そして/または従来通り調製可能な出発材料、試薬および従来の合成手順を用い、本明細書の以後の実施例に示された方法および/または他の従来法により、全ての本発明の化合物を調製してもよい。これらの反応では、それ自体が公知であり本明細書では言及されていない変形例を使用することも可能である。本発明の化合物を調製する特定の新規および例示的方法是、実施例の節に記載されている。そのような方法は、本発明の範囲内である。本明細書に記載された化合物の、同一の一般的性質を有する機能的および構造的均等物のうち、その化合物の肝要な性質または有用性に悪影響を及ぼさない置換基の簡便な変形例1種以上を製造することも、包含される。

40

【0117】

より詳細には、本発明のスルホン酸エステルプロドラッグは、本明細書の以後の実施例の節に示された方法により調製してもよい。

50

## 【 0 1 1 8 】

本発明の化合物は、提供された具体的手順に示されたとおり、本明細書に記載された合成スキームおよびプロトコルにより容易に調製してもよい。しかし当業者に認識されるであろうが、本発明の化合物を調製するための他の合成経路および/または改良された合成経路を用いてもよく、以下のものは、単に実施例として提供されており、本発明を限定するものではない。例えば、本明細書に参考として組入れられたR. Larock, VCH Publishers(1989)による「Comprehensive Organic Transformations」を参照されたい。更に、当該技術分野で標準的な様々な保護および脱保護方策が用いられることも、認識されよう(例えば、本明細書に参考として組入れられた、GreeneおよびWuts(1991)による「Protective Groups in Organic Synthesis」参照)。関連技術分野の当業者は、任意の特定保護基(例えば、アミン、ヒドロキシル、チオ、およびカルボキシル保護基)の選択が、次の反応条件に係る保護部分の安定性に依存することを認識し、適切な選択を理解するであろう。

10

## 【 0 1 1 9 】

当業者の知識の更なる例示を、広範囲の化学文献のうちから以下に抜粋している;それぞれが本明細書に参考として組入れられた、J. P. Greensteinおよび M. Wintzによる"Chemistry of Amino Acids", John Wiley & Sons, Inc., New York (1961); J. Marchによる"Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 4th Edition, John Wiley & Sons (1992); T. D. Ocain et al., J. Med. Chem., 31, 2193-99 (1988); E. M. Gordon, et al., J. Med. Chem., 31, 2199-10 (1988); M. BondanskyおよびA. Bondanskyによる"Practice of Peptide Synthesis" Springer-Verlag, New York (1984); G. M. CoppolaおよびH. F. Schusterによる"Asymmetric Synthesis: Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids" John Wiley & Sons, New York (1987); J. Jonesによる"The Chemical Synthesis of Peptides", Oxford University Press, New York (1991);ならびにP. D. Baileyによる"Introduction of Peptide Chemistry" John Wiley & Sons, Inc., New York (1992)。

20

30

## 【 0 1 2 0 】

本発明の化合物の合成は、好ましくは溶媒中で実施される。適切な溶媒は、周囲の室温および周囲圧力で液体であるか、または反応で用いられる温度および圧力条件下で安定した液体状態を保持している。溶媒の選択は、当業者の一般的技術の範囲内であり、反応条件、例えば、温度、試薬および出発原料の性質、試薬および出発原料の溶解度および安定性、反応のタイプなどに依存する。環境に応じて、溶媒を蒸発または脱気してもよい。溶媒は、例えば、脂肪族炭化水素(例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテル、シクロヘキサン、またはメチルシクロヘキサン)およびハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、またはジクロロベンゼン);芳香族炭化水素(例えば、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロナフタレン、エチルベンゼン、またはキシレン);エーテル(例えば、ジグリム、メチル-tert-ブチルエーテル、メチル-tert-アミルエーテル、エチル-tert-ブチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフランまたはメチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、またはジエチレングリコールジメチルエーテル);アミド(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド);ニトリル(例えば、アセトニトリル);ケトン(例えば、アセトン);エステル(例えば、酢酸メチルまたは酢酸エチル);アルコール(例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール);水ならびにそれらの混合物であってもよい。

40

## 【 0 1 2 1 】

「活性化エステル」および同等表現は、カルボン酸エステルでは式C O Xまたはスルホ

50

ン酸エステルでは式  $SO_2X$  (式中、 $X$  は、脱離基である) により表わしてもよく、その典型的な例としては、ハロゲン (例えば、塩化物または臭化物)、 $N$ -ヒドロキシスルホスクシンイミジルおよび  $N$ -ヒドロキシスクシンイミジル基; 電子求引基で置換されたアリールオキシ基 (例えば、 $p$ -ニトロ、ペンタフルオロ、ペンタクロロ、 $p$ -シアノ、または  $p$ -トリフルオロメチル); およびカルボジイミドまたは他の従来のカップリング試薬により活性化されて酸無水物または酸無水物混合物を形成するカルボン酸、例えば、 $-O-C(=O)-R^a$  または  $-C(=O)-N(R^a)-N(H)R^b$  (ここで  $R^a$  および  $R^b$  は、独立して、 $C_1$ - $C_6$  アルキル、 $C_5$ - $C_8$  アルキル (例えば、シクロヘキシル)、 $C_1$ - $C_6$  ペルフルオロアルキル、または  $C_1$ - $C_6$  アルコキシ基である) が挙げられる。活性化エステルは、インサイチューで形成されてもよく、または単離可能な試薬であってもよい。エステル脱離基は、例えば、スルホスクシンイミジルエステル、ペンタフルオロチオフェノールエステル、スルホテトラフルオロフェノール、置換もしくは非置換  $C_1$ - $C_6$  アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、または置換もしくは非置換  $C_6$ - $C_{14}$  アリールもしくは複素環基、例えば、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、2,2-ジブロモエチル、2,2,2-トリクロロエチル、3-フルオロプロピル、4-クロロブチル、メトキシメチル、1,1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、 $N$ -プロポキシメチル、イソプロピキシメチル、 $N$ -ブトキシメチル、*tert*-ブトキシメチル、1-エトキシエチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチル、3-メトキシプロピル-4-メトキシブチル、フルオロメトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエチキシル)メチル、3-フルオロプロポキシメチル、4-クロロブトキシエチル、ジブロモメトキシエチル、2-クロロエトキシプロピル、フルオロメトキシブチル、2-メトキシエトキシメチル、エトキシメトキシエチル、メトキシエトキシプロピル、メトキシエトキシブチル、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル、9-アントリルメチル、4-メチルベンジル、2,4,6-トリメチルベンジル、3,4,5-トリメチルベンジル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、4-クロロベンジル、4-プロモベンジル、4-シアノベンジル、4-シアノベンジルジフェニルメチル、またはビス(2-ニトロフェニル)メチル基であってもよい。

#### 【0122】

#### IV. 医薬組成物

好ましくは、本発明の化合物は、投与前に、当該技術分野で周知の技術および手順を用いて、医薬組成物に配合される。別の実施形態において、本発明は、本明細書の式のいずれかによる化合物1種以上の効果的量と、薬学的に許容しうるビヒクルを含む医薬組成物 (例えば、固体もしくは半固体混合物、溶液、懸濁物またはエマルジョン)、ならびにそのような医薬組成物を使用および製造する方法に関する。

#### 【0123】

その医薬組成物は、適切な投与 (経口、非経口 (IV、IM、デポ-IM、SC、およびデポ-SC)、舌下、経鼻 (吸入)、髄腔内、局所、または経直腸) に向けて配合される。適切な医薬ビヒクルとしては、非限定的に、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) など、経口、非経口、鼻腔、粘膜、経皮、局所、髄腔内、経直腸、血管内 (IV)、動脈内 (IA)、筋肉内 (IM)、および皮下 (SC) 投与経路に適した、任意の非免疫原性医薬担体または希釈剤が挙げられる。同じく本発明は、凍結乾燥されており、それを再溶解して、静脈注射、筋肉注射、または皮下注射などによる、投与のための薬学的に許容しうる配合剤を形成してもよい、そのような化合物を包含する。投与は、皮内または経皮であってもよい。

#### 【0124】

好ましくは本発明の医薬組成物は、経口投与に適している。その配合剤は、簡便には単

位投与形態で存在してもよく、医薬品業界で周知の任意の方法により調製されてもよい。一般に配合剤は、本発明の化合物を、薬学的に許容しうるビヒクル（例えば、不活性希釈剤または同化性の食品、液体または微粒子固体（またはその両方）、担体）、そして場合により１種以上の付加成分と均一かつ細密に会合させ、その後、必要に応じて、生成物を成型することにより調製してもよい。そのような治療的に有用な組成物中の治療剤の量によって、適切な投与量が得られるようにする。

#### 【０１２５】

経口投与に適した本発明の配合剤は、カプセル（例えば、ハードもしくはソフトシェルゼラチンカプセル）、カシェ剤、ピル、錠剤、ロゼンジ、粉末、顆粒、ペレット、糖衣錠の形態で、例えば、コート（例えば、腸溶性コーティング）もしくは非コートで、または水性もしくは非水性液中の溶液もしくは懸濁物で、または水中油型もしくは油中水型の液体エマルジョンで、またはエリキシル剤もしくはシロップで、またはトローチ（ゼラチンとグリセリン、またはサッカロースとアカシアなどの不活性基剤を用いる）などであってもよく、それぞれが所定の量の本発明の化合物を有効成分として含有する。本発明の化合物は、ポーラス、舐剤もしくはペーストとして投与してもよく、または対象の食事に直接混和してもよい。更に、該化合物は、（a）即時的もしくは急速な薬物放出が提供されるように（即ち、コーティングを有さず）；（b）例えばコーティングにより、時間経過と共に持続的な薬物放出が提供されるように；または（b）胃腸での耐溶性がより良好になるよう、もしくは胃中での分解が防げるよう、腸溶性コーティングでコートされて、経口用に配合されていてもよい。

10

20

#### 【０１２６】

経口投与のための本発明の固体投与形態において、有効成分は、典型的には、１種以上の薬学的に許容しうる担体もしくは非活性医薬成分、例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸ニカルシウム、または次のいずれかのものと混合される：充填剤または増量剤（例えば、デンプン、ラクトース、ショ糖、グルコース、マンニトールまたはケイ酸）；結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖またはアカシア）；保湿剤（例えば、グリセロール）；崩壊剤（例えば、アガー・アガー、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプン、タピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩および炭酸ナトリウム）；溶解遅延剤（例えば、パラフィン）；吸収促進剤（例えば、第四級アンモニウム化合物）；湿潤剤（例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール）；吸収剤（例えば、カオリンおよびベントナイト粘土）；潤滑剤（例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物）；および着色剤。カプセル、錠剤およびピルの場合には、医薬組成物が、緩衝剤を含んでいてもよい。類似のタイプの固形組成物を、ラクトースまたは乳糖、および高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を用いて、ソフトおよびハード充填済みゼラチンカプセル中の充填剤として使用してもよい。

30

40

#### 【０１２７】

典型的には、経口組成物は、液体溶液、エマルジョン、懸濁剤なども含む。そのような組成物の調製に適した薬学的に許容しうるビヒクルは、当該技術分野で周知である。シロップ、エリキシル剤、エマルジョンおよび懸濁剤用担体の典型的な成分としては、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ショ糖液、ソルビトールおよび水が挙げられる。懸濁物については、典型的な懸濁剤としては、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、トラガカントおよびアルギン酸ナトリウムが挙げられ；典型的な湿潤剤としては、レシチンおよびポリソルベート 80 が挙げられ；典型的な防腐剤としては、メチルパラベンおよび安息香酸ナトリウムが挙げられる。経口用液体組成物は、１種以上の成分、例えば、甘味剤、着香剤および着色剤を含有していてもよい。

#### 【０１２８】

注射に適した医薬組成物は、滅菌注射溶液または分散物を即時に調製するための、滅菌

50

水溶液（水溶性の場合）または分散物、および滅菌粉末を含む。全ての例で、組成物は滅菌されていなければならない、容易な注射可能性が存在する程度に流動性がなければならない。それは、製造および保存条件下で安定していなければならない、細菌および真菌などの微生物の汚染作用を防御しなければならない。滅菌注射溶液は、適切な溶媒中の必要量の治療薬を、先に列挙された成分の１種または混合物と混和し、必要に応じて、次にろ過滅菌することにより、調製することができる。一般に分散物は、基剤となる分散媒体と、先に列挙されたもののうちの必要となる他の成分とを含有する滅菌ビヒクル中に、治療薬を混和することによって調製される。滅菌注射溶液を調製するための滅菌粉末の場合、調製方法は、真空乾燥および凍結乾燥であり、それが予め滅菌ろ過された溶液から有効成分（即ち、治療薬）と所望の任意の付加成分との粉末を生成する。注射での使用に適した溶媒または分散媒体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、それらの適切な混合物、および植物油である。分散物の場合には、例えば、必要となる粒径を保持することにより、そして界面活性剤の使用により、適切な流動性が保持される。微生物作用の防御は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどにより実現することができる。多くの場合、等張剤、例えば、砂糖、塩化ナトリウム、またはポリアルコール、例えば、マンニトールおよびソルビトールが、組成物中に含まれる。吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを組成物中に含ませることにより、注射組成物の長期吸収が得られる。

10

20

#### 【 0 1 2 9 】

エアロゾルとしての投与に適した医薬配合剤も、吸入により提供される。これらの配合剤は、本明細書中の任意の式で示される所望の化合物、またはそのような化合物の複数種の固体粒子の溶液または懸濁物を含む。液体としての配合剤は、例えば、水を含む担体中に、水溶性の本発明の化合物またはその塩を含む。噴霧される場合には、所望の寸法範囲内で液滴が形成されるのに十分、配合剤の表面張力を低下させる界面活性剤が存在してもよい。その一方で、当該技術分野で公知の任意の適切な手法、例えば微粒子化で、固体形態の化合物またはその塩を処理することにより、固体粒子を得ることができる。液滴または固体粒子は、約 0.5 ~ 約 5 ミクロンの範囲内の粒径を有していなければならない。固形粒子または液滴の寸法は、例えば、約 1 ~ 約 2 ミクロンである。所望の配合剤を小型チャンバーに入れて、噴霧してもよい。噴霧を圧縮空気または超音波エネルギーにより実行して、薬剤または塩を含む多数の液滴または固体粒子を形成させてもよい。これに関しては、この目的を達成するために、市販の噴霧器で利用することができる。

30

40

#### 【 0 1 3 0 】

例えば、本発明の組成物を対象の表皮もしくは上皮組織に直接載せること、もしくは塗布することにより、該組成物を対象に局所的に、または「パッチ」を介して経皮的に投与することもできる。そのような組成物としては、例えば、ローション、クリーム、溶液、ゲルおよび固体が挙げられる。これらの局所組成物は、本発明の薬剤を、効果的量で、通常少なくとも約 0.1 %、または約 1 % ~ 約 5 % 含んでもよい。局所投与に適した担体は、典型的には、持続性のフィルムとして皮膚上に留置し、汗や水中への浸漬による除去に耐える。一般に、担体は本質的に有機物であり、治療薬をその中に分散または溶解させることができる。担体は、薬学的に許容しうる軟化剤、乳化剤、増粘剤、溶媒などを含んでもよい。

#### 【 0 1 3 1 】

表題の薬剤の全身送達を実行するのに有用となる他の組成物としては、舌下、口腔内および鼻腔投与形態が挙げられる。そのような組成物は、典型的には、１種以上の可溶性充填物質、例えば、ショ糖、ソルビトールおよびマンニトール；ならびに結合剤、例えば、アカシア、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。先に開示された滑剤、潤滑剤、甘味料、着色剤、酸化防止剤、および着香剤が含まれていてもよい。本発明の化合物は、非経口、腹腔内、脊髄内または

50

脳内に投与されてもよい。そのような組成物では、本発明の化合物を、グリセロール、液体ポリエチレングリコールおよびそれらの混合物、ならびに油の中で調製することができる。通常の保存および使用条件下では、これらの調製剤は微生物の発育を防ぐ防腐剤を含有していてもよい。

#### 【0132】

非経口投与以外によって本発明の化合物を投与するためには、該化合物を、不活性化を防ぐ材料でコートするか、またはそれと併用投与することが有用となる可能性がある。例えば本発明の化合物は、適切な担体、例えば、リボソームまたは希釈剤中で、対象に投与されてもよい。薬学的に許容しうる希釈剤としては、生理食塩水および水性緩衝溶液が挙げられる。リボソームは、従来のリボソームのみならず、水中油中水型 C G F エマルジョンも包含する。

10

#### 【0133】

本発明による医薬組成物は、従来の方法により、典型的には pH または時間依存性のコーティングでコートしてもよく、そうすることで本発明の化合物を所望の位置の付近で、または様々な時間に放出させて、所望の作用を展開させる。典型的にはそのような投与形態は、非限定的に、酢酸フタル酸セルロース、ポリ酢酸フタル酸ビニル、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ワックス類およびシェラックのうちの 1 種以上を含む。

#### 【0134】

投与形態は、本発明の医薬組成物中の該化合物を対象、例えばヒト患者にインビボ投与するために提供される。適切な用量が、当業者、獣医師、または研究者の知識にある多数の因子に依存することを理解されたい（例えば、本明細書に参考として組入れられた、We

20

lls  
et al 編、Pharmacotherapy

Handbook, 2<sup>nd</sup> Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000);

PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000) 参照)。本発明の化合物の用量は、例えば、非限定的に、用いられる化合物の活性、生物学的性質および薬物動態性ならびに / または副作用；対象の年齢、体重、一般的健康状態、性別、および食事；投与時価、投与経路、排出速度、そして適宜、任意の薬物の組合せ；実施担当者が対象に望む化合物の効果、および投与される化合物の性質（例えば、生物学的利用能、安定性、効能、毒性など）をはじめとする様々な因子に応じて変動する。そのような適切な用量は、本明細書に記載されたアッセイ、または当該技術分野で公知のアッセイを用いて、決定してもよい。本発明の化合物の 1 種以上をヒトに投与する場合、医師は、例えば、最初に比較的低い用量を処方し、続いて適切な応答が得られるまで用量を増加させてもよい。

30

#### 【0135】

本発明の組成物中で使用される化合物それぞれの用量には特定の制約はない。実例的な用量は、対象の体重または試料の重量 kg あたりに mg または  $\mu$ g 量（例えば、約 50  $\mu$ g/kg ~ 約 500 mg/kg、約 1 mg/kg ~ 約 100 mg/kg、約 1 mg/kg ~ 約 50 mg/kg、約 1 mg/kg ~ 約 10 mg/kg、または約 3 mg/kg ~ 約 5 mg/kg）の化合物を含む。追加の実例的な用量としては、単回または複数回の投与で約 5 mg/kg ~ 約 1000 mg/kg、約 25 mg/kg ~ 約 800 mg/kg、約 25 mg/kg ~ 約 400 mg/kg、約 50 mg/kg ~ 約 200 mg/kg、または約 50 mg/kg、約 100 mg/kg、約 150 mg/kg、約 200 mg/kg、約 250 mg/kg、約 300 mg/kg、約 400 mg/kg、もしくは約 500 mg/kg を好ましくは 1 日 1 回または 1 日 2 回、またはより低量もしくは高量が挙げられる。更なる実例的な用量としては、1 日 1 回の単回投与または 1 日を通して複数回の分割投与としての、ヒトへの日用量約 50 mg ~ 約 4000 mg、約 100 mg ~ 約 3500 mg、約 100 mg ~ 約 2500 mg、約 100 mg ~ 約 1200 mg、約 100 mg ~ 約 800 mg、約 400 mg ~ 約 2500 mg、約 400 mg ~ 約 1200 mg、約 400 mg ~ 約 800 mg、約 800 mg ~ 約 4000 mg、約 800 mg ~ 約 3500 mg、約 800 mg ~ 約 2500 mg、約 800 mg ~ 約 1200 mg、約 1200 mg ~ 約 4000 mg、約 1200 mg ~

40

50



約 3 2 0 0 mg、約 1 2 0 0 mg ~ 約 2 5 0 0 mg が挙げられる。1, 3 P D S の投与量の例（例えば、本明細書ではモル当量を用い、プロドラッグではより少量）は、全ての目的で全体が本明細書に参考として組入れられた、P C T 公開出願 W O 2 0 0 7 / 0 0 4 0 7 2、同 2 0 0 7 / 1 2 5 3 8 5、および同 2 0 0 8 / 0 7 8 1 7 6 に記載されている。

#### 【 0 1 3 6 】

一般に、投与の容易さおよび用量の均一性のためには、非経口組成物を投与単位形態で配合させることが有利となる。用語「単位投与形態」は、ヒト対象または他のホ乳類に向けた単一投与量に適した物理的に別々の単位を指し、各単位は、所望の医薬効果を得よう計算された所定量の活性材料を適切な医薬担体と会合させて含有している。本発明の投与単位形態の詳細は、変動させてもよく、（ a ）治療薬の特有の性質および実現される特定の治療効果、ならびに（ b ）疾患または障害の処置を予防するためのそのような治療薬を調合する分野に本来からある制約、により決定され、そしてそれに直接依存する。

10

#### 【 0 1 3 7 】

本発明の化合物および組成物の、処置対象への投与は、所望の目的を実現するのに効果的な投与量および期間で、公知の手順を用いて実施することができる。投与レジメンは、最適な治療応答が提供されるように適合させることができる。例えば、複数の分割用量を、1 日 1 回投与してもよく、または治療状況の緊急性に示される通り、用量を比例的に低減してもよい。好ましくは本発明の化合物は、対象、好ましくはヒト対象の疾患または障害の症状を低下させるのに十分、治療上効果的な投与量で投与される。

20

#### 【 0 1 3 8 】

本発明の化合物は、場合により容器（例えば、包装、箱、バイアルなど）を含みながら、キットまたは医薬包装の一部として包装されていてもよい。キットは、本明細書に記載された方法により商業的に使用されていてもよく、本発明の方法で使用される器具を含んでいてもよい。更なるキット成分としては、酸、塩基、緩衝剤、無機塩、溶媒、酸化防止剤、防腐剤、または金属キレート化剤であってもよい。更なるキット成分は、純粋な組成物として、または更なるキット成分を 1 種以上混和する水溶液もしくは有機溶液として存在する。キット成分の任意のものまたは全てが、場合により更に緩衝剤を含む。

#### 【 0 1 3 9 】

#### V . 化合物の使用方法

本発明の別の態様は、本発明のプロドラッグの効果的な量を投与することにより、対象の疾患または障害を処置する方法に係る。用語「対象」は、1, 3 P D S により処置可能な疾患または障害、例えば、アミロイド A アミロイドーシス、腎臓障害、糖尿病腎症、高血糖、高脂血症、脂質異常症、糖尿病（例えば、1 型、2 型）、メタボリックシンドロームの特徴を伴う糖尿病、メタボリックシンドローム、前述のいずれかに潜在する、もしくはその結果生じた疾患もしくは症状、またはそれらの任意の組合せ、を有する生存生物体、あるいはそのような疾患または障害に罹り易い生存生物体を包含する。対象の例としては、ヒト、サル、ウシ、ウサギ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、イヌ、ネコ、ラット、マウス、およびそれらのトランスジェニック種が挙げられる。用語「対象」は、好ましくはアミロイドーシスおよび / または代謝疾患を特徴とする状態に罹り易い動物、例えばホ乳類、例えば霊長類、例えばヒトを包含する。動物は、障害の動物モデル、例えば A A アミロイドーシスマウスモデル、または肥満もしくは糖尿病マウスもしくはラットモデルであってもよい。

30

40

#### 【 0 1 4 0 】

本発明の特定の実施形態において、ヒト対象は、本発明の方法により処置される必要があり、この必要性に基づいて処置が選択される。処置が必要な対象は、当該技術分野で認識されており、前述の疾患もしくは障害のいずれかを有することが同定されているか、そのような疾患もしくは障害の症状を有するか、またはそのような疾患もしくは障害の危険性があり、診断、例えば医療診断に基づいて、処置の利益（例えば、疾患もしくは障害、その疾患もしくは障害の症状、またはその疾患もしくは症状の危険性に、治療、癒合、予防、軽減、緩和、変化、矯正、寛解、改善、または影響を施すこと）が予測される対象が

50

挙げられる。

【0141】

例えば、ヒト対象は、20歳を超える、30歳を超えるヒト、40歳を超えるヒト、50歳を超えるヒト、60歳を超えるヒト、70歳を超えるヒト、80歳を超えるヒトであってもよい。対象は、閉経後のヒト女性をなど、ヒトの女性であってもよく、ホルモン（エストロゲン）補充療法を受けていてもよい。対象は、ヒトの男性であってもよい。別の実施形態において、対象は、40歳未満である。

【0142】

一態様において、対象は、持続的な急性期反応を引き起こす疾患を有する。例えばそのような疾患としては、慢性炎症障害（例えば、長期の炎症）、慢性局所または全身細菌感染、および悪性腫瘍が挙げられる。例えばそのような疾患としては、関節リウマチ、または家族性地中海熱（遺伝子疾患）が挙げられる。

10

【0143】

別の態様において、対象は、腎臓障害を伴う、または伴わないアミロイドAアミロイドーシスを有する。例えば対象は、腎臓にアミロイドAアミロイドーシスを有し、軽度から中等度、重度の障害まで様々であってもよい。

【0144】

別の態様において、対象のクレアチニンクリアランス速度は、約80mL/分未満、約30mL/分未満（重度）、約30～約80mL/分未満（中等度）、または約80mL/分（軽度～異常なし）である。

20

【0145】

幾つかの態様において、対象は、代謝疾患または状態、例えば、糖尿病（例えば、II型糖尿病）、メタボリックシンドローム、肥満などの症状を有していてもよい。別の実施形態において、対象は、II型糖尿病の症状を有していてもよく、過体重であってもよい。例えば、対象は、25以上のボディーマス指数（BMI）、25～30のBMI、または30以上のBMIを有する。ボディーマス指数またはBMIは、身長を考慮したヒトの体重の指標である。それは、 $BMI = \text{ヒト体重（マス）（kg）} \div \text{ヒト身長}^2 \text{（m}^2\text{）}$ 、の式で表わされる。幾つかの態様において、対象は糖尿病であり、外因性インスリンの投与を必要としている。一態様において、対象は糖尿病であり、外因性インスリンを必要としておらず、本発明の化合物での処置により、糖尿病患者をインスリンで処置する要求を遅らせる。

30

【0146】

「予防すること」または「予防」は、疾患または障害に罹る可能性または危険性（または罹り易さ）を少なくとも低減する（即ち、疾患に暴露された、またはに罹り易い状態にあるが、疾患の症状をまだ実感していない、または示していない患者で、疾患の臨床症状の少なくとも1つを発生させない）ことを指すものとする。用語「予防」または「予防すること」は、そのような疾患または状態の危険性がある（または罹り易い）対象への、本発明の化合物または組成物の投与を説明するためにも用いられる。疾患または状態の予防のために処置することができる患者は、疾患または状態の危険性があるが症状を示していない患者だけでなく、現在症状を示している患者を包含する。科学文献で同定または提示される素因としては、とりわけ、遺伝的因子、環境因子、慢性炎症および他の状態（例えば、AAアミロイドーシスに罹り易いヒト）、運動の少ない生活、食習慣、および対象を本明細書に記載された疾患または障害に罹り易くなる代謝障害が挙げられる。予防としては、特定のエンドポイントの徴候を延期すること、例えば、腎臓障害患者での透析の要求または糖尿病患者でのインスリンの要求を延期することも挙げられる。

40

【0147】

幾つかの実施形態において、任意の疾患または障害の「処置すること」または「処置」は、すくなくとも1種の疾患または障害を軽減すること（即ち、疾患の発生または臨床症状の少なくとも1つを停止または低減させること）を指す。特定の実施形態において、「処置すること」または「処置」は、少なくとも1つの物理的パラメータを軽減することを

50

指す。特定の実施形態において、「処置すること」または「処置」は、疾患または障害を物理的に（例えば、識別可能な症状の安定化）、生理学的に（例えば、物理的パラメータの安定化）、またはその両面で阻害することを指す。特定の実施形態において、「処置すること」または「処置」は、疾患または障害の開始を延期することを指す。用語「処置すること」は、客観的または主観的パラメータ、例えば、症状の低減、寛解、排除、または傷害、病状もしくは状態を患者により認容可能にさせること；対象の身体的または精神的健康を改善すること；患者が受ける症状を軽減すること；および幾つかの状況では、腎臓障害（クレアチニンクリアランス、タンパク尿など）または代謝障害（例えば、耐糖能、インスリン分泌、血清中トリグリセリドレベルの低下など）の少なくとも1つのパラメータを追加的に改善することをはじめとする、傷害、病状または状態の処置または軽減の成功を示す任意の証拠を指す。症状の処置または軽減は、身体検査もしくは対象による症状評価、または当該技術分野で公知の検査（例えば、グルコースレベルなど）の結果をはじめとする客観的または主観的パラメータに基づくことができる。症状の処置または軽減は、透析の開始、即ち、透析の要求を延期することも包含する。

10

20

30

40

50

#### 【0148】

本明細書で用いられる用語「治療上効果的な量」は、患者に単回または複数回投与すると、診断または処置により患者に所望の効果を提供する化合物の量または用量を指す。効果的な量は、当業者などの診断担当者により、公知技術の使用により、そして類似の状況下で得られた結果を観察することにより、容易に決定することができる。投与される化合物の効果的な量または用量を決定する際には、非限定的に、対象の寸法、年齢、および全身健康状態；罹患した具体的疾患；疾患の重症度またはその関与；各対象の応答；投与される個々の化合物；投与様式；投与される調剤の生物学的利用能の性質；選択された投与レジメン；併用投与の利用；ならびに他の関連状況をはじめとする多数の因子が、診断担当者により考慮される。

#### 【0149】

プラセボ群、組織学的対照の被験者と比較して、本発明の方法を用いて処置された対象の成績、または同じ対象で行われる次の検査での成績に、計測可能な差が存在する場合には、本発明に関連して状態の改善が存在する。

#### 【0150】

本明細書で提供された値および範囲、例えば、対象母集団の年齢、投与量、および血中レベルはいかなるものでも、これらの値および範囲に含まれる値および範囲の全てが、本発明の範囲に含まれることになると理解しなければならない。更に、これらの値および範囲の全ての値が、範囲の上限または下限であってもよい。

#### 【0151】

特定の実施形態において、本発明による化合物および組成物は、少なくとも1種の他の治療薬または機能性補助食品剤との併用療法で用いることができる。本発明の化合物は、少なくとも1種の他の薬剤と共同で用いられる場合、追加的に、または特定の実施形態では相乗的に作用することができる。

#### 【0152】

本発明の化合物は、他の薬剤の前、その後、またはそれと同時に投与することができる。本発明の組成物は、本発明の化合物を含む組成物と同じ医薬組成物の一部としての他の治療薬と共に、または本発明の化合物を含む組成物とは異なる組成物中の他の治療薬と共に、投与することができる。その少なくとも1種の他の薬剤は、同一または異なる疾患、障害、または状態を処置するのに効果的であってもよい。好ましくは他の薬剤は、代謝障害、例えば、糖尿病、のメタボリックシンドロームの特徴を伴う糖尿病、メタボリックシンドロームなどの症状の処置に適している。

#### 【0153】

本発明の方法は、併用投与が1種以上の本発明の化合物の治療有効性を阻害しないこと、および/または有害な併用効果を生じないことを条件として、本発明の1種以上の化合物または医薬組成物と、1種以上の他の治療薬とを投与することを含む。

## 【 0 1 5 4 】

幾つかの態様において、併用療法は、例えば特定の薬物に関連する有害な副作用を最小限に抑えるために、本発明の組成物の投与と、他の治療薬を含む組成物の投与と交替で行うことを含む。本発明の化合物が、非限定的に毒性をはじめとする有害な副作用を潜在的に生じうる別の治療薬と同時に投与する場合、その治療薬は、有利には、有害副作用が誘発される閾値未満の用量で投与することができる。治療組成物は、更に、放出、生物学的利用能、治療有効性、治療の効能、安定性などを向上、調整および／または制御する物質を含むこともできる。

## 【 0 1 5 5 】

本発明の化合物または医薬組成物は、処方箋なしで、または処方箋により入手しうる別の治療薬を含むこと、またはそれと一緒に患者に投与することができる。本発明の治療化合物との併用に有用な治療薬および機能性食品は、当業者に公知である。本発明の化合物または医薬組成物と共に使用されるのに好ましい治療薬は、非限定的に、慢性的炎症、腎障害、または糖尿病および他の代謝障害、または本明細書に開示された状態のいずれかに関連する任意の疾患、障害もしくは症状の、予防または処置に有用な治療薬である。

10

## 【 0 1 5 6 】

本発明の 1 , 3 P D S プロドラッグおよびダイマーおよびオリゴマーと共に使用されるのに好ましい治療薬は、腎臓障害および糖尿病、ならびに関連の症状および症候群の予防または処置に有用な治療薬である。P C T 特許出願 W O 2 0 0 8 / 0 7 8 1 7 6 ( 参考として本明細書に組入れられている ) は、本発明による、併用に有用となりうる「治療薬」の多数であるが非排他的な列挙を提供している。

20

## 【 0 1 5 7 】

## VI . 本発明の化合物を検査するための標準法

本発明による化合物は、更に、様々なインビトロアッセイ、またはインビボアッセイを用いて分析、検査または検証して、それらの安全性および生物学的利用能、1 , 3 P D S を送達する能力などを確認することができる。以下のものは、本発明の化合物を評価するために実施されうる生物学的アッセイのタイプの例示である。

## 【 0 1 5 8 】

## i ) インビトロでのプロドラッグの酵素的開裂の決定

経口投与されるプロドラッグでは、一般に、プロドラッグが胃腸管ではほとんど不変であるが ( 即ち、親薬物に開裂または変換されず ) 、全身循環では開裂される ( 即ち親薬物を放出する ) ことが望ましい。安定性の有用なレベルは、少なくとも一部が、胃腸管によるプロドラッグの吸収のメカニズムおよび反応速度により決定することができる。易変性の有用なレベルは、少なくとも一部が、全身循環におけるプロドラッグおよび親薬物の薬物動態により決定することができる。一般に、C a c o - 2 S 9 および / またはパンクレアチンアッセイにおいてより安定していて、ラット血漿、ヒト血漿、ラット肝 S 9 、および / またはヒト肝 S 9 調製物中でより易変性のあるプロドラッグが、経口投与されるプロドラッグとして有用となる可能性がある。インビトロでのプロドラッグの酵素的開裂を決定するための検査の結果を用いて、インビトロ検査用のプロドラッグを選択することができる。

30

40

## 【 0 1 5 9 】

## ii ) インビボでのプロドラッグの生物学的利用能

患者または対象に投与した後に、対応する親薬物の特定レベルの生物学的利用能を提供するプロドラッグが、治療薬として有用となる可能性がある。本発明の化合物および放出された 1 , 3 P D S の生物学的利用能は、当該技術分野で周知の方法を用いてインビボで ( ヒトおよび / または実験動物 ) 測定することができる。

## 【 0 1 6 0 】

## iii ) 毒性

様々な異なるパラメータをモニタリングして、毒性を評価することができる。そのようなパラメータの例としては、非限定的に、細胞増殖、遺伝子またはタンパク質発現分析に

50

よる毒性応答についての細胞内経路の活性化のモニタリング、DNA断片化、細胞膜の組成物の変化、膜透過性、細胞死受容体または下流のシグナル伝達経路の成分（例えば、カスパーゼ）の活性化、遺伝子ストレス応答、NF- $\kappa$ B活性化および有糸分裂促進因子への応答が挙げられる。関連のアッセイを用いて、cGMP形成およびNO形成などを含む、アポトーシス（プログラム細胞死の工程）および壊死についてアッセイする。

#### 【0161】

例えば、LD50（母集団の50%が死亡する用量）およびED50（母集団の50%が治療上効果的となる用量）を決定するために、細胞培養または実験動物における標準的医薬手順により、本発明の化合物および組成物の毒性および治療有効性を決定することができる。毒性効果と治療効果との用量比が、治療指数であり、比LD50/ED50として表わすことができ、通常、治療指数が大きい程、有効である。毒性副作用を示す薬剤を用いてもよいが、影響を受けていない細胞への潜在的損傷を最小限に抑え、それにより副作用を低下させるために、影響を受けている組織部位にそのような薬剤を攻撃させる送達システムを設計するには注意を払わなければならない。

#### 【0162】

##### iv) 胃腸吸収

本発明による化合物または薬物は、望むなら、更に、消化管および/または腸により吸収される能力を分析、検査または検証することができる。

#### 【0163】

薬物候補の腸透過性および輸送性を、様々なインビトロ、インサイチューおよびインビボのモデルを使用して推定してもよい（それぞれが本明細書に参考として組入れられた、Balimane et al. (2000) J

Pharmacol Toxicol Methods 44:385-401; Hidalgo I. (2001) Curr Top Med Chem 1:385-401, Hillgreen K, Kato A and Borchardt R. (1995) 15:83-109）。

#### 【0164】

例えば、人工膜透過性（PAMPA）アッセイおよびCaco-2およびマディン・ダービーイヌ腎臓（MDCK）細胞などの細胞に基づくシステムは、インビトロモデルで最も多く用いられている。PAMPAモデルは、不活性有機溶媒に溶解されたレシチン/リン脂質の混合物でコートされた疎水性フィルター材料からなり、腸上皮を模倣した人工の脂質膜閥門が作製される。Caco-2細胞はヒト結腸腺癌であり、培養で自然な腸細胞分化を受けて、ヒトの腸上皮に類似する、確立されたタイトジャンクションを有する極性化細胞になる。Caco-2細胞モデルは、最も一般的であり、医薬品業界および学術研究機関の両方で薬物の透過性を研究する際の、最も広範に特徴づけられた細胞モデルである。あるいは、タイトジャンクションも作り出し、極性化細胞の単層を形成するMDCK細胞が、用いられる。

#### 【0165】

インサイチュー試験、例えば、腸灌流を実施して、薬物吸収を評価することもできる。単離された腸切片は、吸収細胞と、その下部にある筋肉層とを含む。それは一般に用いられているため、この技術は粘膜側からの試料採取のみで可能となる、つまり薬物の消失は薬物吸収と等しいと仮定される。典型的には、全動物吸収試験（薬物動態試験）は、腸透過性を評価するインビトロおよび/またはインサイチュー試験と並行して実施される。一般に、動物における薬物吸収は、ヒトにおける吸収の良好な予測因子と考えられている。

#### 【0166】

##### v) 胃腸毒性

本発明による化合物または薬物は、更に、胃腸（GI）毒性を分析、検査または検証することができる。インビボでの化合物の胃腸毒性は、標準的な一連の一般的毒性評価の実行により容易に確立することができる。一般には、EU、OECD、ICH、FDAおよびJMOHWの行政検査規準が、そのような評価の試験プロトコルを作成するための参考材料として用いられる。北米では、毒性評価は、一般に、1978年12月22日発行の米国食品医薬品局21連邦規制基準58（United State Food and

10

20

30

40

50

Drug Administration Title 21 Code of Federal Regulations Part 58)、非臨床試験に関する実施基準を遵守して実施される。

【0167】

特定化合物の毒性のそのような非臨床評価の関連では、GI毒性は、具体的には、体重増加のモニタリング、検査対象が排出した材料（具体的には、吐物、糞便）の肉眼検査および食品/水消費量（本能的欲望）のモニタリングにより評価してもよい。更に非臨床毒性評価の終了時に、検査対象からスライドステージへGI管組織を保持および処理した後、訓練された病理専門家により前記組織を組織学的検査を行うことが、前述の「生存中」観察を補足する有用なツールとなる。

10

【0168】

当業者は、日常検査のみを用いれば、本明細書に記載された具体的な手順、実施形態、特許請求の範囲、および実施例の多数の均等物を認識するであろうし、または確認することができよう。そのような均等物は、本発明の範囲内であると見なされ、本明細書に添付された特許請求の範囲に含まれる。本願全体で引用された全ての参考文献、発行された特許、および公表された特許出願の内容は、本明細書に参考として組入れられている。本発明は、更に、以下の実施例により例示されるが、それらを更なる限定として解釈してはならない。

【0169】

実施例

20

本明細書の以下に示された実施例は、本発明の特定の代表的化合物の例示適合性を提示している。

【0170】

他に断りがなければ、本明細書および特許請求の範囲で用いられる成分、反応条件、濃度、性質、安定性などを表す数字は、全ての例が用語「約」で修正されていると理解しなければならない。少なくとも、各数値パラメータは、少なくとも、報告された有効数字の数に照らし、そして通常の丸め技法を適用することにより、解釈されなければならない。したがって、他に断りがなければ、本明細書および添付の特許請求の範囲に示された数値パラメータは、検索されて得られる性質に大きく依存しうる近似値である。広範囲の実施形態に示された数値範囲およびパラメータが、近似値であることとは無関係に、特定の実施例に示された数値は、可能な限り正確に報告されている。しかし、任意の数値は、実験、検査測定、統計解析などの変数から生じる特定の誤差を本質的に含む。

30

【0171】

本発明は、新規な化合物およびその合成にも関する。以下の詳細な実施例は、本発明の様々な化合物を調製し、そして/または様々な工程を実施する方法を説明しており、単に例示として解釈しなければならない、前述の開示の限定として解釈してはならない。当業者は、反応体と、反応条件および技術の両方に関する手順による適切な変動を、即座に認識するであろう。幾つかの例では、化合物が、市販されている場合がある。したがって以下の実施例は、本発明による幾つかのスルホン酸エステルプロドラッグを調製しうる方法を例示するために示されている。

40

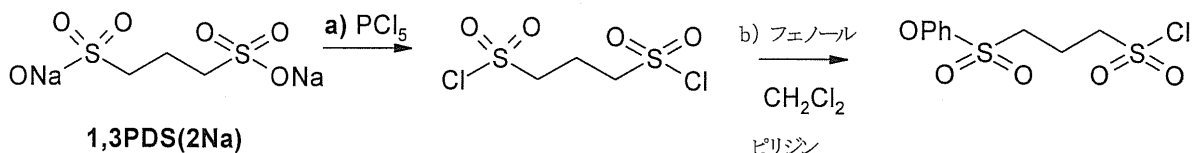
【0172】

市販の材料は、一般に、公知の供給業者、例えば、シグマ・アルドリッチ (Sigma-Aldrich)、バッヘム (Bachem)、ランカスター (Lancaster)、アルファエイサー (Alfa Aesar) などから入手可能である。

【0173】

実施例 1：モノおよびジスルホン酸エステルの合成に関する一般的合成プロトコル

## 【化 2 4】



a) 1, 3 - プロパンジスルホニルジクロリド

1, 3 - プロパンジスルホン酸二ナトリウム塩 (1, 3 P D S (2 N a)、74 g、0.29 mol) を十分に粉碎して、110 で15時間乾燥させた。 $\text{PCl}_5$  (72 g、0.62 mol) を添加して、2種の固体が融解するまでそれらを撹拌した。反応混合物を2時間撹拌し、その後、室温まで冷却した。得られた材料に注意深く氷 (200 g) に添加した後、酢酸エチル (200 mL) を添加した。透明な二相が得られるまで、混合物を撹拌した。有機層を分離して塩酸 (1 M) で洗浄し、減圧濃縮して、非晶質の茶色がかった固体を製造した。エーテル中で再結晶化させて、1, 3 - プロパンジスルホニルジクロリド (62 g) を白色固体として単離した： $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) (単位ppm) 2.78 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.95 (t,  $J = 7.0$  Hz, 4H)。

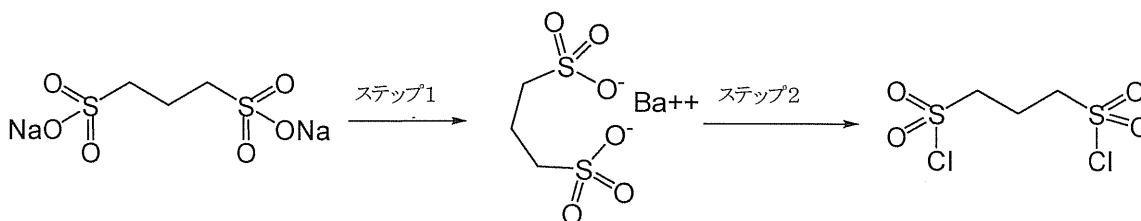
10

## 【0174】

代替的プロトコル：

## 【化 2 5】

20



ステップ1：水 (30 mL) 中の1, 3 - プロパンジスルホン酸二ナトリウム塩 (23.5 g、94.7 mmol) の溶液に、 $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) 中の  $\text{BaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  の高温溶液を添加した。白色の沈殿物が形成された。その懸濁物を約80 で2時間加熱し、その後、室温まで冷却して放置した。白色固体をろ過により回収し、高真空下、120 で15時間乾燥させて、1, 3 - プロパンジスルホン酸バリウム (20 g、62%) を得た： $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 2.04 (m, 2H), 2.92 (t,  $J = 7.0$  Hz, 4H)。

30

## 【0175】

ステップ2：1, 3 - プロパンジスルホン酸バリウム (15 g、44.17 mmol) の微粉末を五塩化リン ( $\text{PCl}_5$ ) と混合して、110 で5時間加熱した (混合物は1時間の加熱後に完全に融解した)。反応混合物を室温まで冷却し、その後、氷/水 (150 mL) および酢酸エチルでクエンチした。有機層を単離し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮乾固して、1, 3 - プロパンジスルホニルジクロリド (6 g) を得た： $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 2.78 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.95 (t,  $J = 7.0$  Hz, 4H)。

40

## 【0176】

b) 3 - フェノキシスルホニル - 1 - プロパンスルホニルクロリド：

ジクロロメタン (30 mL) 中のステップ (a) で得られた1, 3 - プロパンジスルホニルジクロリド (4.8 g、20 mmol) の低温 (0) 溶液に、ジクロロメタン/ピリジン (20 mL : 5 mL) 中のフェノール (1.88 g、20 mmol) の溶液を滴下した。反応混合物を室温まで徐々に加温しながら、3時間撹拌した。水性  $\text{HCl}$  (1 M) を反応混合物に添加した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過して濃縮した。得られた材料を、ヘキサン/酢酸エチル (70 : 30) を溶離液として用いたシリカゲルクロマ

50

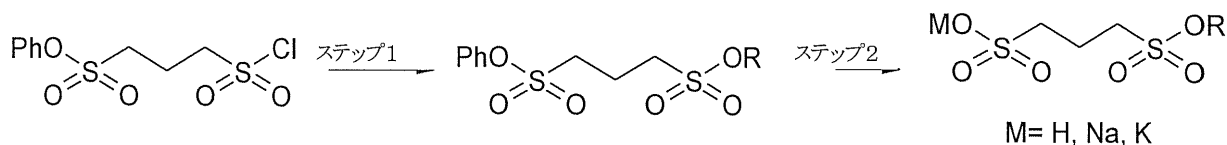
トグラフィーにより精製し、3 - フェノキシスルホニル - 1 - プロパンスルホニルクロリド (7.2 g) を単離した:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

(単位ppm) 2.71 (クイント,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.52 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.95 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.26-7.45 (m, 5H)。

【0177】

c) 1, 3 - プロパンジスルホン酸モノエステル:

【化26】



10

(R は、先に記載された  $\text{R}^4$  である)

ステップ1: エステル化:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) 中のステップ (b) で得られた 3 - フェノキシスルホニル - 1 - プロパンスルホニルクロリド (5.97 g, 20 mmol, (b) 参照) の低温 (0 ) 溶液に、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / ピリジン (20 mL / 5 mL) 中の対応するアルコール (22 mmol) の溶液を滴下する。反応混合物を室温まで徐々に加温しながら、3 ~ 15 時間撹拌する。水性塩酸 (1 M) を反応混合物に添加する。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮する。残留する材料を、ヘキサン / 酢酸エチルを溶離液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、対応する中間体 1, 3 - プロパンスルホン酸アルキルフェニルエステルを単離する。

20

【0178】

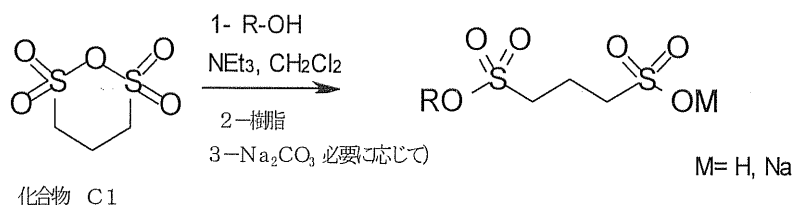
ステップ2: 脱保護: MeOH (50 mL) 中のステップ1で得られた中間体 1, 3 - プロパンスルホン酸アルキルフェニルエステル (2 mmol) の溶液に、酢酸 (5 mL) を添加した後、水 (5 mL) 中の  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (200 mg) を添加する。反応混合物を水素下 (1 気圧、バルーン) で 2 ~ 3 時間 (または出発原料が完全に消費されるまで) 撹拌する。懸濁物をろ過し、ろ液を濃縮乾固する。残留する材料に、炭酸ナトリウムの水溶液 (1 M, 2 mL) を添加し、得られた混合物を 30 分間撹拌し、その後、濃縮する。残渣を、ジクロロメタン / メタノール (90 : 10 から 80 : 20 へ) を溶離液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、対応する 1, 3 - プロパンスルホン酸モノエステルを与える。

30

【0179】

d) 1, 3 - プロパンスルホン酸モノエステル (代替プロトコル):

【化27】



化合物 C1

(R は、先に記載された  $\text{R}^4$  である)

40

化合物 C1 (実施例 13) (5.0 mmol) およびトリエチルアミン (20.0 mmol) を、ジクロロメタン (15 mL) 中の選択されたアルコール (5.25 mmol) 中の撹拌溶液に添加する。得られた混合物を室温で 24 時間撹拌し、反応混合物を真空濃縮する。残渣を水で希釈して、強酸陽イオン交換樹脂 (ダウエックス (Dowex) (商標) マラソン (Marathon) (商標) C、30 ~ 40 メッシュ、30 g) のカラムに通す。水で溶出して、モノスルホン酸を単離した後、シリカゲルクロマトグラフィーを行う。メタノール中のモノスルホン酸を水性 1 N 炭酸ナトリウム (10.0 mmol) で室温で 15 分間処理した後、対応するナトリウム塩を得ることもできる。その後、混合物を濃縮乾固して、ジクロロメタンとメタノールとの混合物を溶離液として用いてシリカゲルクロマトグラフィーに供して、対応する 1, 3 - プロパンジスルホン酸モノエステルを単離する。最終生

50

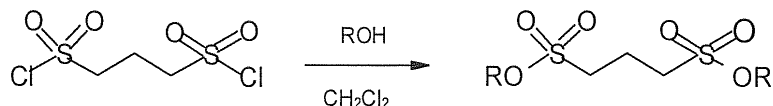


成物を微細な固体形態として凍結乾燥することもできる。

【0180】

e) 1, 3 - プロパンジスルホン酸ジエステル

【化28】



(Rは、一方の出現ではR<sup>3</sup>、もう一方の出現ではR<sup>4</sup>であり、そして先に記載された通りである)

10

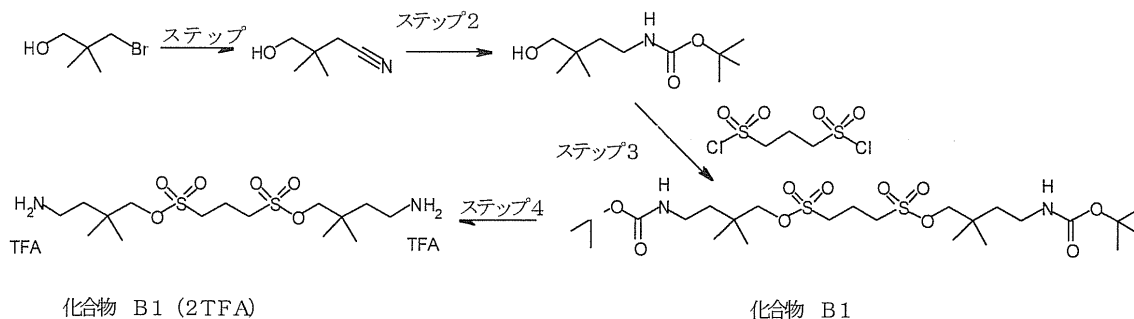
ジクロロメタン(30 mL)中のステップ(a)で得られた1, 3 - プロパンジスルホニルジクロリド(4.8 g、20 mmol)の低温(0 )溶液に、ジクロロメタン/ピリジン(20 mL: 5 mL)中の対応するアルコール(4.4 mmol)の溶液を滴下する。反応混合物を、室温まで徐々に加温しながら、3 ~ 15時間撹拌する。水性塩酸(1 M)を反応混合物に添加する。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮する。残留する材料を、ヘキサン/酢酸エチルを溶離液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、対応する1, 3 - プロパンジスルホン酸ジエステルを単離する。

【0181】

実施例2: 化合物 B1およびB2(ビス(トリフルオロ酢酸)塩)の調製

20

【化29】



化合物 B1 (2TFA)

化合物 B1

30

ステップ1: ジメチルスルホキシド(50 mL)中の市販の3 - プロモ - 2, 2 - ジメチルプロパノール(3.5 g、21 mmol)の撹拌溶液に、十分に粉碎されたシアン化カリウム(3.8 g、58 mmol)を添加した。反応混合物を100 で15時間撹拌し、その後、室温まで冷却して、1 M塩酸で希釈した。混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を1 M塩酸で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させて、油状残渣になるまで蒸発させた。残留する材料をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチルを70:30、その後50:50)により精製して、4 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルブタンニトリル

3.2 gを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,

500 MHz) (ppm) 1.01 (s, 6H), 2.00

(m, 1H), 2.31 (s, 2H), 3.36 (d, J= 3.0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>,

125 MHz) d (ppm) 23.89, 27.10, 35.46, 70.0, 118.83。

40

【0182】

ステップ2: 湿潤ラネーニッケル(1 g)を、エタノール(100 mL)中のステップ1で得られた4 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルブタンニトリル(3.0 g、26.5 mmol)の撹拌溶液に添加した。この懸濁物に、水酸化アンモニウム(水中の30%、10 mL)を添加した。反応混合物を大気圧の水素下で2日間撹拌し、その後、ろ過した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をジクロロメタン(60 mL)に溶解した後、ジ(tert - ブチル)ジカルボナート(6.3 g、20 mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間撹拌し、その後、減圧濃縮した。残留する材料を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルを80:20、その後70:30)により精製して、4 - t - ブトキシカル

50

ボニルアミノ - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ブタノール ( 3 . 8 g 、 6 6 % ) を単離した。  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  , 500 MHz ) ( ppm ) 1.90 ( s , 6H ) , 1.43 ( s , 9H ) , 1.46 ( m , 2H ) , 2.10 ( bs , 1H ) , 3.13 ( m , 2H ) , 3.35 ( d ,  $J = 6.0$  Hz , 2H ) , 4.65 ( bs , 1H ) 。

【 0 1 8 3 】

ステップ 3 : ピリジン ( 1 0 mL ) 中のステップ 2 で得られた 4 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ブタノール ( 0 . 4 3 g 、 2 mmol ) の攪拌溶液に、 1 , 3 - プロパンジスルホニルジクロリド ( 実施例 1 ( a ) ) ( 8 1 2 mg 、 4 mmol ) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、トルエンで希釈して、減圧濃縮した。残留する材料を酢酸エチルで希釈した。得られた溶液を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留する材料を、カラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、ヘキサン / 酢酸エチルを 7 0 : 3 0 、その後 6 0 : 4 0 ) により精製して、化合物 B 1 ( 1 . 1 g 、収率 9 6 % ) を白色固体として提供した。  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  , 500 MHz ) ( ppm ) 1.00 ( s , 12H ) , 1.44 ( s , 18H ) , 1.52 ( m , 4H ) , 2.43 ( クイント ,  $J = 7.2$  Hz , 2H ) , 3.15 ( m , 4H ) , 3.36 ( t ,  $J = 7.0$  Hz , 4H ) , 3.93 ( s , 4H ) , 4.58 ( bs , 2H ) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  , 125 MHz ) ( ppm ) 18.71 , 24.10 , 28.65 , 33.97 , 36.51 , 38.61 , 47.95 , 77.70 , 79.51 , 156.08 ; ES-MS 601 ( M-1 ) 。

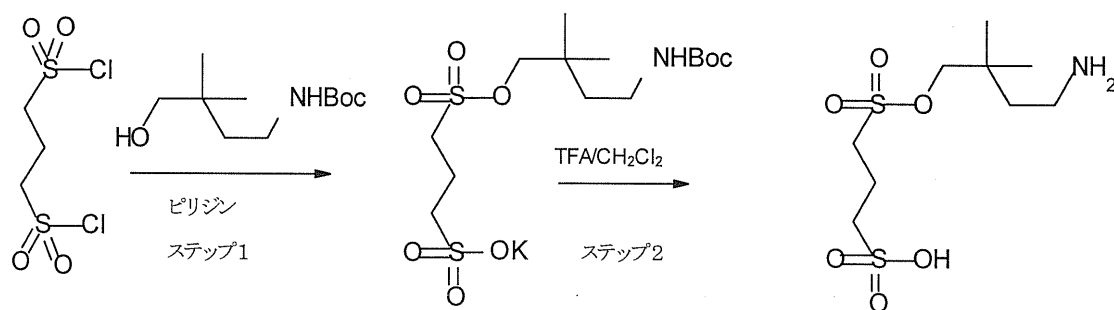
【 0 1 8 4 】

ステップ 4 : トリフルオロ酢酸 ( 1 mL ) を、  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 6 mL ) 中のステップ 3 で得られた化合物 B 1 ( 0 . 2 2 g 、 0 . 3 6 mmol ) の攪拌溶液に添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、その後、減圧濃縮して、化合物 B 2 ( ビス ( トリフルオロ酢酸 ) 塩 ) を無色ワックス状固体として定量的収率で得た。  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{D}_2\text{O}$  , 500 MHz ) ( ppm ) 0.88 ( s , 12H ) , 1.55 ( m , 4H ) , 2.25 ( クイント ,  $J = 7.0$  Hz , 2H ) , 2.91 ( m , 4H ) , 3.47 ( t ,  $J = 7.2$  Hz , 4H ) , 3.95 ( s , 4H ) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (  $\text{D}_2\text{O}$  , 125 MHz ) d ( ppm ) 18.00 , 22.65 , 33.22 , 35.29 , 35.73 , 47.17 , 78.162 ; ES-MS 403 ( M+1 ) 。

【 0 1 8 5 】

実施例 3 : 化合物 A 1 ( カリウム塩 ) および A 2 の調製

【 化 3 0 】



化合物 A1 (K)

化合物 A2

ステップ 1 : ピリジン /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 0 mL : 1 0 mL ) 中の 4 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ブタノール ( 実施例 2 、ステップ 2 ) ( 0 . 4 3 g 、 2 mmol ) の攪拌溶液に、 1 , 3 - プロパンジスルホニルジクロリド ( 実施例 1 ( a ) ) ( 4 0 7 mg 、 2 mmol ) を添加した後、 1 M 水性炭酸カリウム ( 5 mL ) を添加した。反応混合物を 3 0 分間激しく攪拌し、その後、減圧濃縮した。残留する材料を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ジクロロメタン / メタノールを 9 0 : 1 0 、その後 8 0 : 2 0 ) により精製して、化合物 A 1 ( カリウム塩 ) ( 0 . 4 2 g 、収率 4 9 % ) を白色固体として単離した。  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{D}_2\text{O}$  ,

500 MHz) (ppm) 0.86 (s, 6H), 1.29 (s, 9H), 1.38 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.93 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.43 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 125 MHz) (ppm) 19.10, 23.08, 27.91, 33.33, 36.13, 37.53, 47.84, 48.78, 78.98, 81.06, 158.28; ES-MS 402 (M-1-K)。

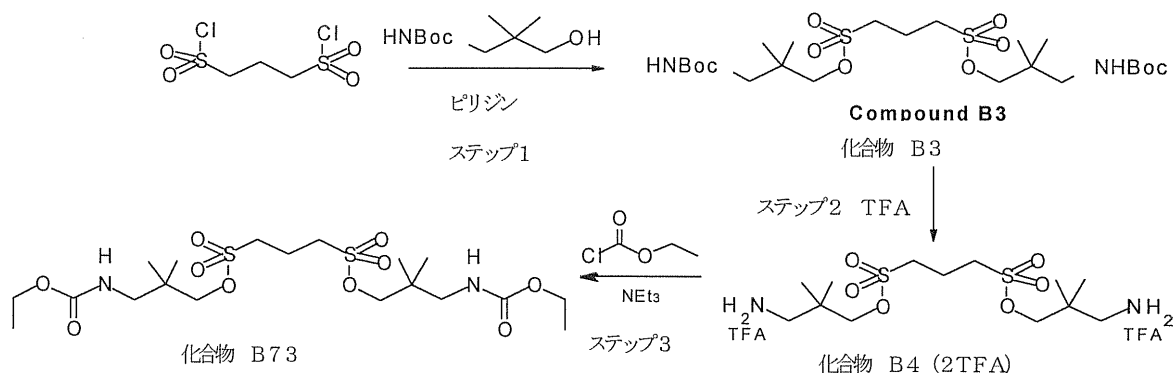
【 0 1 8 6 】

ステップ 2 : トリフルオロ酢酸 ( 1 mL ) を、ジクロロメタン ( 6 mL ) 中のステップ 1 で得られた化合物 A 1 ( K ) ( 0 . 2 0 g 、 0 . 4 7 mmol ) の攪拌溶液に添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、その後、減圧濃縮した。残留する材料をエタノール / ジエチルエーテルで懸濁させて、得られた懸濁物をろ過した。その固体材料をエーテルで洗浄し、その後、乾燥させて、化合物 A 2 ( 0 . 1 2 g 、 収率 8 8 % ) を白色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ,

500 MHz) d (ppm) 0.88 (s, 6H), 1.57 (m, 2H), 2.14 (クイント, J = 7.0 Hz, 2H), 2.90-2.95 (m, 4H), 3.46 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 125 MHz) (ppm) 19.14, 22.72, 33.18, 35.35, 35.81, 47.84, 48.67, 78.24; ES-MS 302 (M-1)。

【 0 1 8 7 】

実施例 4 : 化合物 B 3 、 B 4 ( ビス ( トリフルオロ酢酸 ) 塩 ) および B 7 3 の調製  
【 化 3 1 】



ステップ 1 およびステップ 2 : 化合物 B 1 および B 2 ( ビス ( トリフルオロ酢酸 ) 塩 ) の合成に用いられた、実施例 2 ( ステップ 3 および 4 ) の手順の変法を用いて、4 - ( t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ブタノールを市販の 3 - ( t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 , 2 - ジメチル - 1 - プロパノール交換することにより ( ステップ 1 および 2 ) 、化合物 B 3 ( 中間体として使用 ) および B 4 ( ビス ( トリフルオロ酢酸 ) 塩 ) を調製した。化合物 B 4 ( ビス ( トリフルオロ酢酸 ) 塩 ) を、無色ワックス状固体として得た ( 0 . 5 9 g ) 。 $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500 MHz) ( 単位 ppm ) 0.90 (s, 12H), 2.27 (クイント, J= 7.2 Hz, 2H), 2.88 (s, 4H), 3.48 (t, J= 7.2 Hz, 4H), 4.07 (s, 4H);  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 125 MHz) (ppm) 17.90, 20.80, 33.92, 46.22, 47.32, 76.33, 116.00 (q, J= 293 Hz,  $\text{CF}_3$  of TFA), 163.00 (q, J= 36 Hz, TFAのCO); ES-MS 373 (M-1-2TFA)。

【 0 1 8 8 】

ステップ 3 : ジクロロメタン ( 4 0 mL ) 中のステップ 2 で得られた化合物 B 4 ( ビス ( トリフルオロ酢酸 ) 塩 ) ( 0 . 6 7 1 g 、 1 . 5 mmol ) の懸濁物に、トリエチルアミン ( 1 . 3 mL 、 9 . 0 mmol ) を添加し、その後、市販のクロロギ酸エチル ( 0 . 8 6 mL 、 9 . 0 mmol ) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、1 H  $\text{HCl}$  で希釈して、酢酸エチルで 3 回抽出した。ひとまとめにした有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させてろ過し、ろ液を蒸発させて残渣を与えた。粗生成物を、ヘキサン / 酢酸エチル ( 5 0

: 50) を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物 B73 (0.46 g、収率 59%) を無色油状物として単離した。<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位 ppm)

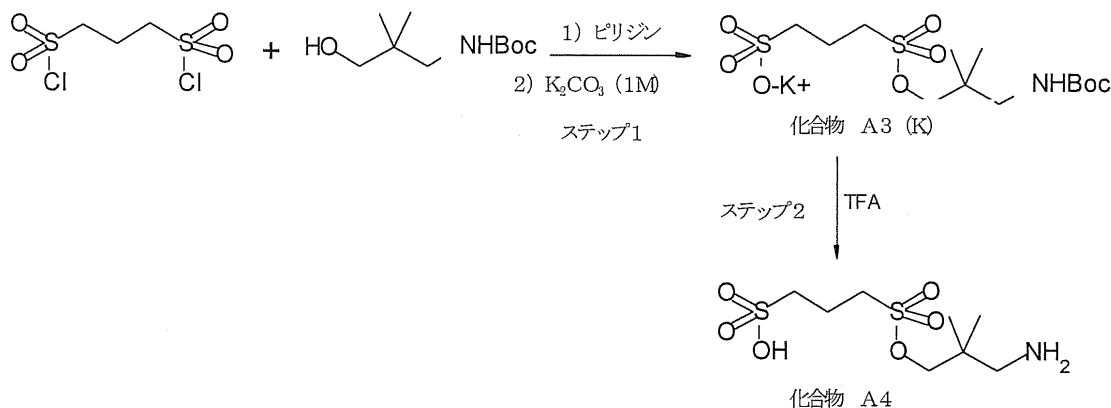
0.975 (s, 2x6H), 1.24 (t, J = 7.3 Hz, 2x3H), 2.45 (クイント, J = 7.0 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 7.0 Hz, 2x2H), 3.39

(t, J = 7.0 Hz, 2x2H), 3.97 (s, 2x2H), 4.10 (q, J = 7.3 Hz, 2x2H), 4.96 (bt, 2xNH)。

【0189】

実施例 5 : 化合物 A3 (カリウム塩) および A4 の調製

【化32】



ステップ 1 : 化合物 A1 (カリウム塩) の調製に用いられた、実施例 3 の手順のステップ 1 の変法を用いて、化合物 A3 (カリウム塩) を、市販の 3 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 2, 2 - ジメチル - 1 - プロパノールおよび 1, 3 - プロパンジスルホニルジクロリド (実施例 1 (a)) から調製した。化合物 A3 (カリウム塩) を、白色粉末として得た (0.19 g)。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O,

500 MHz) ppm 0.82 (s, 6H),

1.29 (s, 9H), 2.13 (クイント, J = 7.2 Hz, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.92 (t, J = 7.2 Hz,

2H), 3.42 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O,

125 MHz) d 19.04, 21.22, 27.83, 35.73, 46.79, 47.84, 48.76, 76.87, 81.03,

158.50; ES-MS 426 (M-1)。

【0190】

ステップ 2 : 化合物 A2 の調製に用いられた、実施例 3 の手順のステップ 2 の変法を用いて、化合物 A4 を、ステップ 2 で得られた化合物 A3 (カリウム塩) から調製した。化合物 A4 を、白色固体として得た (0.16 g)。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O,

500 MHz) ppm 0.97 (s, 6H), 2.13 (クイント, J = 7.2 Hz, 2H),

2.89 (s, 2H), 2.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H);

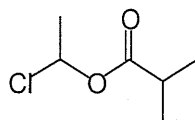
<sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 125 MHz) d 19.09, 20.88, 33.90, 46.32, 47.96, 48.66, 76.11;

ES-MS 288 (M-1)。

【0191】

実施例 6 : 1 - クロロエチル - 2 - メチルプロパノートの調製

【化33】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 mL) 中の塩化イソブチリル (10 mL、98 mmol) の低温 (0 ) 溶液に塩化亜鉛 (1.6 g、9.8 mmol) を添加し、その後アセトアルデヒド (6.5 g

10

20

30

40

50

、1.47 mmol) を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌し、その後、濃縮した。粗材料をジエチルエーテルおよび水で希釈して、得られた層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過して真空濃縮した。残渣を、ジエチルエーテル/ヘキサン(1:10)を溶離液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物7.0 gを無色液体として提供した。<sup>1</sup>H NMR

(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (単位ppm)

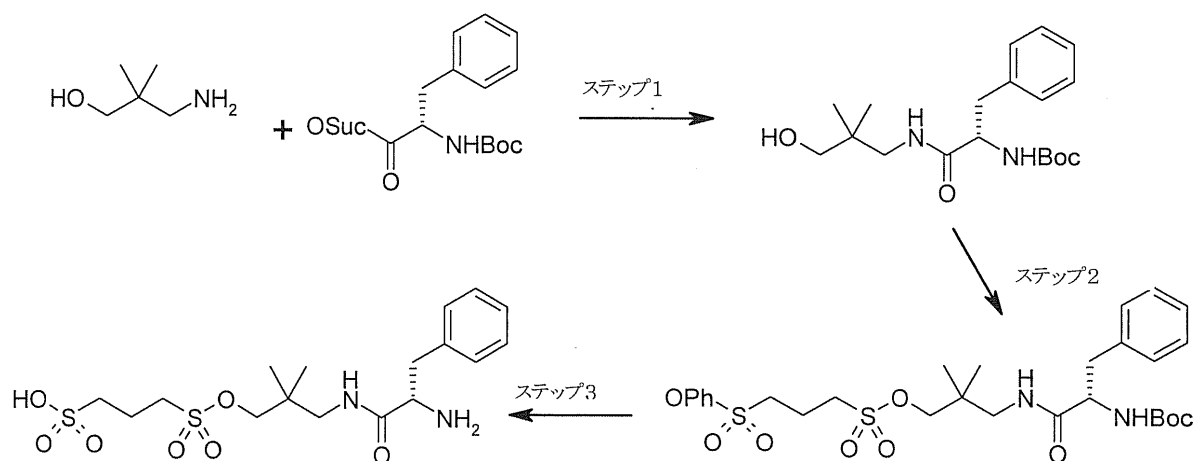
1.17-1.20 (m, 6H), 1.79 (d, J 6.0 Hz, 3H), 2.51-2.61 (m, 1H), 6.54 (q, J= 6.0 Hz, 1H)。

【0192】

実施例7：化合物 A14、A51、A52 (ナトリウム塩)、B14、B51 (ビス(トリフルオロ酢酸)塩) および B52 の調製

10

【化34】



20

化合物 A51

ステップ1：テトラヒドロフラン(40 mL)中の市販の3-アミノ-2,2-ジメチル-1-プロパノール(1.33 g、13 mmol)と、1 M 水性炭酸カリウム(10 mL)との混合物に、N-Boc-Phe-O-スクシンイミド(4.60 g、13 mmol)の溶液を添加した。反応混合物を室温で2時間、激しく攪拌した。二層に分離して有機層を濃縮し、3-(N-Boc-L-フェニルアラニンアミド)-2,2-ジメチルプロパノールを、更に精製せずに即使用できる白色固体として得た。

30

【0193】

ステップ2：ピリジン/ジクロロメタン(5 mL:10 mL)の混合物中のステップ1で得られた3-(N-Boc-L-フェニルアラニンアミド)-2,2-ジメチルプロパノール(2 mmol)の攪拌溶液に、ジクロロメタン(5 mL)中のフェニル3-フェノキシスルホン-1-プロパンスルホニルクロリド(実施例1(b))(2.2 mmol)の溶液を添加した。反応混合物を室温で15時間攪拌し、その後、濃縮して、酢酸エチルおよび水性塩酸(1 N)で再希釈した。有機層を単離し、水性塩酸(1 N)で洗浄して、濃縮した。粗材料を、ヘキサン/酢酸エチル(70:30、その後50:50)を溶離液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、3-フェノキシスルホン-1-プロパンスルホン酸3-(N-Boc-L-フェニルアラニンアミド)-2,2-ジメチルプロピルエステルを得た。

40

【0194】

ステップ3：メタノール(50 mL)中のステップ2で得られた3-フェノキシスルホン-1-プロパンスルホン酸3-(N-Boc-L-フェニルアラニンアミド)-2,2-ジメチルプロピルエステル(1.24 g、2 mmol)の溶液に、酢酸(5 mL)を添加し、その後、水(5 mL)中のPd(OH)<sub>2</sub>(200 mg)を添加した。反応混合物を水素雰囲気(バルーン)下で2~3時間(または出発原料が完全に消費されるまで)攪拌した。懸濁物をろ過し、ろ液を濃縮乾固した。得られた粗材料をジクロロメタン(10 mL)に溶解

50

した後、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加した。反応混合物を2時間攪拌し、減圧濃縮し、ジクロロメタン/メタノール (90 : 10) を溶離液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物 A 5 1 (800 mg) を白色固体として生成した。<sup>1</sup>H

NMR

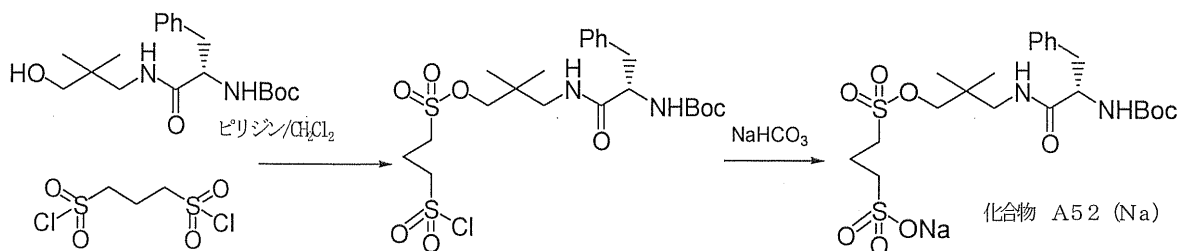
(D<sub>2</sub>O, 500 MHz) (単位ppm)  
0.77 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 2.27 (クイント, J = 7.0 Hz, 2H), 2.95 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.15 & 3.25 (ABX, J = 14.0 & 8.0 Hz, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.53 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.97 (AB, J = 9.0 Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 9.0 & 7.0 Hz, 1H), 7.31-7.44 (m, 5H), 8.05 (bt, D<sub>2</sub>Oと完全に交換されていないCONH)。

10

【0195】

b) 化合物 A 5 2 (ナトリウム塩) :

【化35】



20

ピリジン (5 mL) とジクロロメタン (40 mL) との混合物中の3-(N-Boc-L-フェニルアラニンアミド)-2,2-ジメチルプロパノール (実施例7(a)、ステップ1) (2.0 g) の攪拌溶液に、1,3-プロパンジスルホニルジクロリド (実施例1(a)) (1.37 g) を添加した。反応混合物を室温で15時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣を、ヘキサン/酢酸エチル (70 : 30) を溶離液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、モノエステル化生成物 1.5 g を生成した。生成物をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解して、それに重炭酸ナトリウムの1 M 水溶液 (10 mL) およびテトラヒドロフラン (10 mL) を添加した。反応混合物を15時間攪拌して、減圧濃縮した。残留する材料をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 90 : 10) により精製して、化合物 A 5 2 (ナトリウム塩) (0.63 g) を白色固体として単離した。<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>

30

500 MHz) ppm 0.83 (s, 6H),

1.23 (s, マイナー・ロータマー, 1.3H) および 1.30 (s, メジャー・ロータマー, 7.7H), 2.00 (クイント, J = 7.0 Hz, 2H), 2.55 (t,

J = 7.0 Hz, 2H), 2.76 (dd, J = 14.0 & 10.0 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 14.0

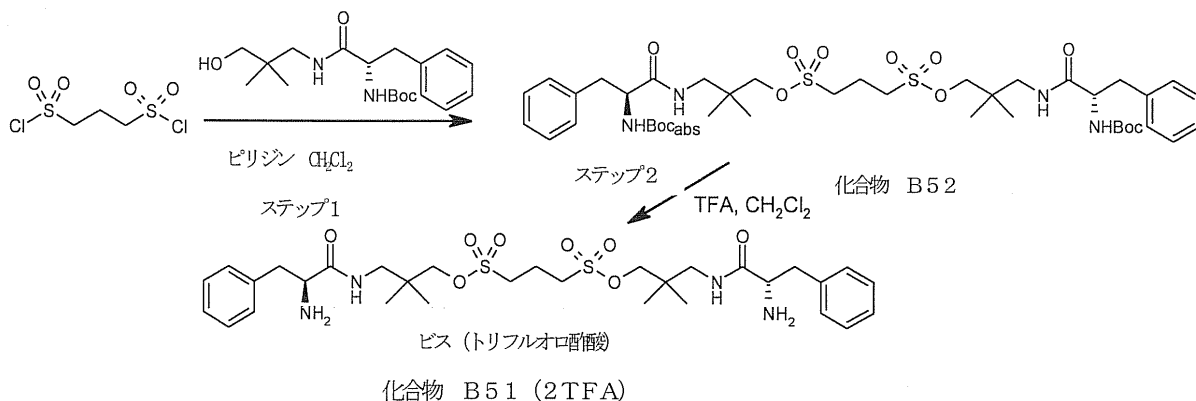
& 5.0 Hz, 1H), 3.0 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15-7.30 (m, 5H), 7.88 (t, J = 6.5 Hz, 1H)。

【0196】

c) 化合物 B 5 1 (ビス(トリフルオロ酢酸)塩) および B 5 2 :

40

## 【化 3 6】



10

ステップ 1 : ピリジン ( 1 0 mL ) とジクロロメタン ( 5 0 mL ) との混合物中の 3 - ( N - B o c - L - フェニルアラニンアミド ) - 2 , 2 - ジメチルプロパノール ( 実施例 7 ( a ) 、ステップ 1 ) の攪拌溶液に、 1 , 3 - プロパンジルスルホニルジクロリド ( 実施例 1 ( a ) ) ( 1 . 5 0 g ) を添加した。反応混合物を室温で 1 5 時間攪拌し、その後、減圧濃縮した。残渣を、ヘキサン / 酢酸エチル ( 7 0 : 3 0 ) を溶離液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 B 5 2 3 . 5 g を得て、次のステップで用いた。

## 【 0 1 9 7 】

20

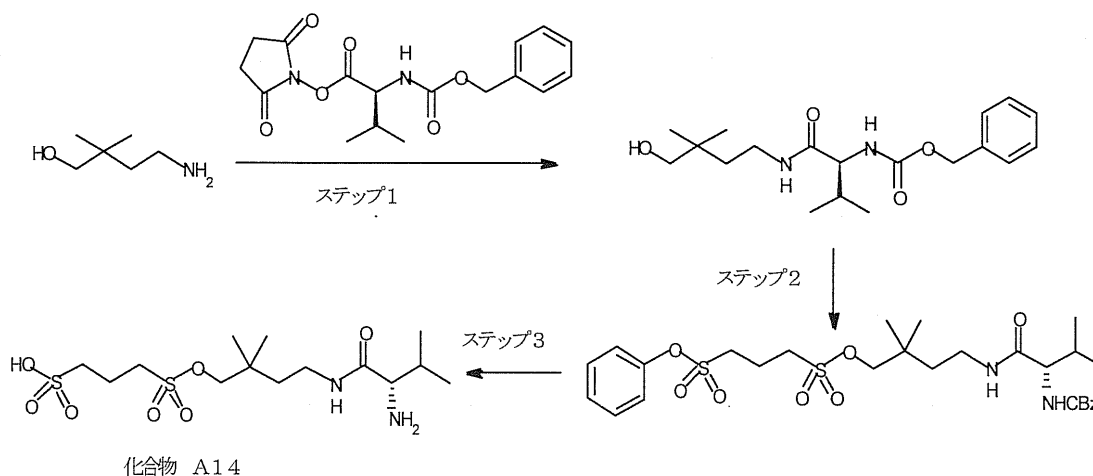
ステップ 2 : ステップ 1 で得られた化合物 B 5 2 ( 3 . 5 g ) を、ジクロロメタン ( 1 0 mL ) に溶解し、それにトリフルオロ酢酸 ( 5 mL ) を添加した。反応混合物を 2 時間攪拌して減圧濃縮し、化合物 B 5 1 ( ビス (トリフルオロ酢酸) 塩 ) ( 0 . 5 g ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) ppm 0.85 (s, 2 x 3H), 0.90 (s, 2 x 3H), 2.35 (クイント, J = 7.0 Hz, 2H), 3.00 & 3.26 (AB, J = 14.0 Hz, 2 x 2H), 3.10 & 3.20 (ABX, J = 14.0 & 7.0 Hz, 2 x 2H), 3.46 (t, J = 7.3 Hz, 2 x 2H), 3.85 (AB, J = 9.5 Hz, 2 x 2H), 4.11 (t, J = 7.5 Hz, 2 x 1H), 7.31-7.42 (m, 2 x 5H)。

## 【 0 1 9 8 】

30

d ) 化合物 A 1 4 :

## 【化 3 7】



40

ステップ 1 : 市販の N - C b z - L - バリン - O - スクシンイミド ( 5 . 4 4 g 、 1 6 mmol ) を、水 / テトラヒドロフラン 1 : 1 ( 2 0 0 mL ) 中の 4 - アミノ - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ブタノール ( 実施例 2 、ジ ( tert - ブチル ) ジカルボナートステップの前のステップ 2 ) ( 1 . 0 6 g 、 6 . 9 mmol ) および重炭酸ナトリウム ( 1 . 7 4 g 、 2 0 . 7 mmol ) の溶液に添加した。 1 8 時間攪拌した後、溶液を水 ( 1 0 0 mL ) および酢酸エチル (

50

200 mL) で希釈した。有機層を分離して、水層を酢酸エチル (100 mL) で抽出した。ひとまとめにした有機層をブラインで洗浄し、ろ過して濃縮乾固した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 80 : 20 から 0 : 100 への直線勾配) により精製して、4 - (N - C B z - L - パリンアミド) - 2, 2 - ジメチル - 1 - ブタノール (2.14 g、6.11 mmol、88%) を白色固体として得た。

#### 【0199】

ステップ 2 : 実施例 1 (c) のステップ 1 に示された手順に従い、ステップ 1 で得られた 4 - (N - C B z - L - パリンアミド) - 2, 2 - ジメチル - 1 - ブタノール (1 g、2.86 mmol) を、ピリジン (2.30 mL、28.6 mmol) の存在下で、3 - フェノキシスルホニル - 1 - プロパンスルホニルクロリド (実施例 1 (b)) (0.94 g、3.2 mmol) と反応させた。通常のワークアップの後、混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 70 : 30 から 50 : 50 へ) により精製して、3 - フェノキシスルホニル - 1 - プロパンスルホン酸 4 - (N - C B z - L - パリンアミド) - 2, 2 - ジメチル - 1 - ブチルエステル (1.37 g、78%) を淡黄色油状物として得た。

10

#### 【0200】

ステップ 3 : メタノール (100 mL) 中のステップ 2 で得られた 3 - フェノキシスルホニル - 1 - プロパンスルホン酸 4 - (N - C B z - L - パリンアミド) - 2, 2 - ジメチル - 1 - ブチルエステル (1.37 g、2.22 mmol) の溶液を、窒素ガスで脱気した後、Pd/C (水分 10%) を添加した。混合物を水素 1 気圧の下で 24 時間撹拌した。反応混合物をセライト (C e l i t e) (商標) パッドでろ過した。ろ液を蒸発乾固した。残留する材料をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液としてエタノール) により精製して、化合物 A 14 (800 mg、収率 89%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 500 MHz) (単位 ppm) 1.00

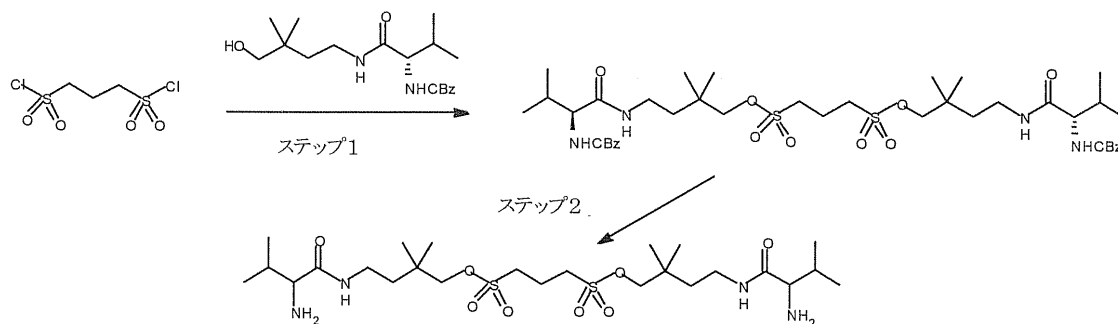
20

(m, 12H), 1.59 (m, 2H), 1.13 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 3.06 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.57 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.61 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.07 (s, 2H)。

#### 【0201】

e) 化合物 B 14 :

#### 【化 38】



化合物 B14

30

40

ステップ 1 : 脱保護されたスルホン酸 (実施例 1 (e)) の合成のための一般的手順に従い、4 - (N - C B z - L - パリンアミド) - 2, 2 - ジメチル - 1 - ブタノール (2.14 g、6.1 mmol) (実施例 7 (d)、ステップ 1) を、ピリジン (2.5 mL、30.6 mmol) の存在下で、ジクロロメタン (200 mL) 中の 1, 3 - プロパンジスルホニルジクロリド (実施例 1 (a)) (0.740 g、3.1 mmol) と反応させた。溶媒を蒸発させて、残留する材料をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 70 : 30 から 0 : 100 への直線勾配) により精製して、1, 3 - プロパンジスルホン酸ビス (4 - (N - C B z - L - パリンアミド) - 2, 2 - ジメチル - 1 - ブチル) エステル (1.73 g、75%) を淡黄色油状物として得た。

#### 【0202】

50



ステップ2: EtOH (50 mL) 中のステップ1で得られた1, 3-プロパンジスルホン酸ビス(4-(N-Cbz-1-パリンアミド)-2, 2-ジメチル-1-ブチル)エステル(0.70 g、0.80 mmol)の溶液を、窒素ガスで脱気した後、Pd/C(水分10%)を添加した。混合物を水素ガス雰囲気(1気圧)下で24時間撹拌した。得られた溶液をセライト(商標)のパッドでろ過して、ろ液を蒸発乾固した。残留する材料を逆相クロマトグラフィー(C18、水/メタノール(0.01%水酸化アンモニウム 100/0から80/20へ)により精製して、化合物 B14(0.41 g、収率86%)を薄黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H

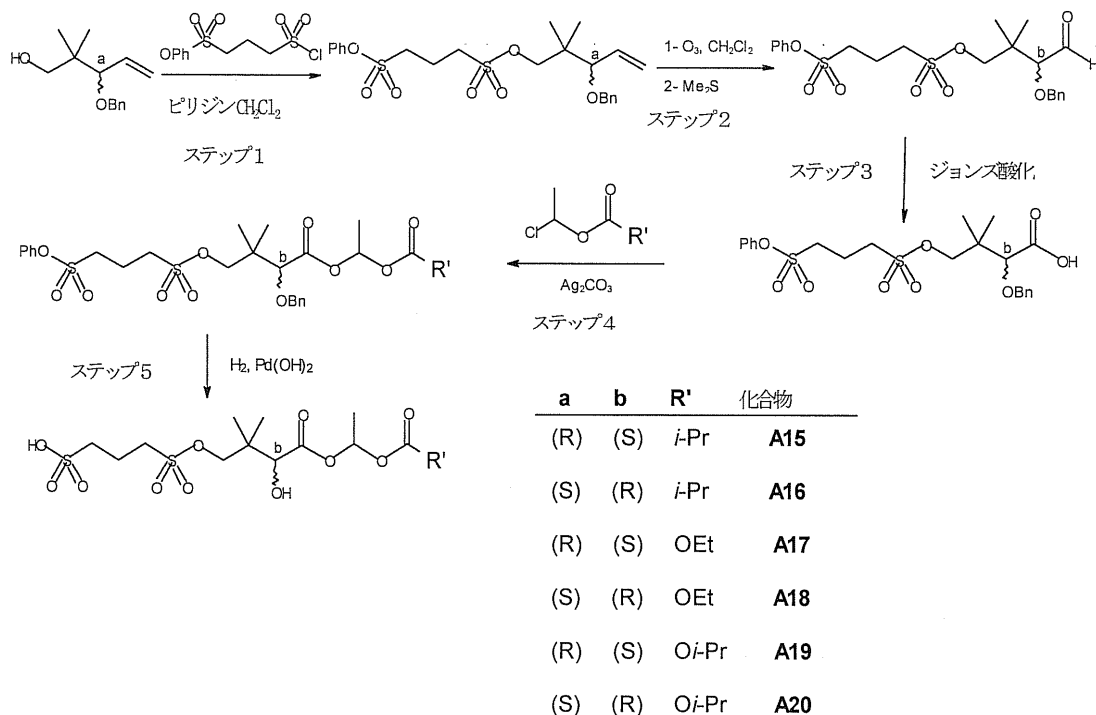
NMR (DMSO, 500 MHz) (単位ppm) 0.77(d, J=6.5Hz, 6H), 0.85 (d, J=7.0Hz, 6H), 0.93 (s, 12H), 1.41 (m, 4H), 1.83 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.88 (d, J=5.0Hz, 2H), 3.10 (m, 4H), 3.51 (t, J=8.0Hz, 4H), 3.92 (s, 4H), 7.81 (br t, J=5.0Hz, 2H)。

10

### 【0203】

実施例8: 化合物 A15(ナトリウム塩)からA20(ナトリウム塩)への、そして化合物 B15からB20への調製

### 【化39】

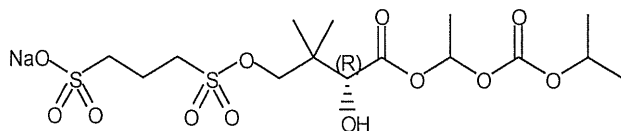


20

30

a) 化合物 A20(ナトリウム塩):

### 【化40】



40

ステップ1: ジクロロメタン(40 mL)中の(3S)-2, 2-ジメチル-3-(フェニルメトキシ)ペンタ-4-エン-1-オール(4.21 g; 本明細書に参考として組入れられたWO2009/033054により調製)の溶液に、ピリジン(7.8 mL)を添加した後、ジクロロメタン(15 mL)中の3-フェノキシスルホン-1-プロパンスルホンクロリド(実施例1(b))(6.78 g)の溶液を緩やかに添加した。得られた褐色溶液を、室温で18時間撹拌した。反応混合物を2N水性塩酸(100 mL)およびジクロロメタン(100 mL)で希釈した。水層をジクロロメタンで抽出した(100 mLで2回)。ひとまとめにした有機層を、1N水性塩酸(100 mL)およびブライン: 水(1:

50

1 100 mL)で逐次、洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させてろ過した。溶媒を蒸発させて褐色油状残渣を得て、酢酸エチル/ヘキサン(20:80)を溶離液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、O1-[ (3S)-3-ベンジルオキシ-2,2-ジメチル-ペンタ-4-エニル]O3-フェニルプロパン-1,3-ジスルホナート(7.05 g、収率76%)を白色固体として得た。

#### 【0204】

ステップ2)：ジクロロメタン(125 mL)中のステップ1で得られたエテニル中間体(3.98 g)の溶液を、-78℃に冷却した。溶液がわずかに青色に変わるまで、同じ温度で、溶液を酸素でパージした後、酸素とオゾンの混合物でパージした。出発原料が消失するまで、反応物を薄層クロマトグラフィーに供した。その後、溶液を酸素でパージし、最後に窒素でパージして、残留するオゾン除去した。過剰のジメチルスルフィド(3.0 mL)を-78℃の反応混合物に添加し、室温まで徐々に加温しながら1時間撹拌した。溶媒を、ロータリーエバポレータを用いて減圧除去し、O1-[ (3R)-3-ベンジルオキシ-2,2-ジメチル-O-オキシ-ブチル]O3-フェニルプロパン-1,3-ジスルホナート(4.62 g、収率100%)を無色油状物として得た。残渣は、更に精製せずに次のステップで用いた。

10

#### 【0205】

ステップ3)：アセトン(60 mL)中のステップ2で得られたアルデヒド中間体(4.62 g、粗生成物)の溶液を、0℃に冷却した。この温度で、新たに調製された2.0 M水性ジョーンズ試薬溶液(5.0 mL、10 mmol)を、撹拌溶液に緩やかに添加した。反応混合物は急速に褐色に変化し、固体が形成された。反応を0℃で1時間撹拌した。出発原料が完全に消費された後、過剰なイソプロパノール(3.2 mL)を0℃で添加して、過剰な酸化剤を消費し、反応混合物を更に1時間撹拌した。反応混合物を水(80 mL)で希釈し、1 N水性塩酸(12 mL)で酸性化して、エバポレータに移して濃縮した。水性残渣を酢酸エチルで希釈して、酢酸エチルで3回抽出した。ひとまとめにした有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させてろ過し、溶媒を減圧除去した。粗生成物の酸を、ヘキサン/酢酸エチル/酢酸(70:30:3)の混合物を溶離液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(2R)-2-ベンジルオキシ-3,3-ジメチル-4-(3-フェノキシスルホニルプロピルスルホニルオキシ)ブタン酸(3.0 g、収率73%)を油状物として得て、4℃で放置して結晶化させて、白色固体を与えた。

20

30

#### 【0206】

ステップ4)：ステップ3の(R)-カルボン酸(1.23 g)を無水トルエン(10 mL)に溶解して、炭酸銀(1.70 g、6.15 mmol)の存在下で、市販の1-クロロエチルイソプロピルカルボナート(1.15 mL)と反応させた。反応混合物をアルミホイルに包み、40℃で18時間、十分に撹拌した。残留する固体(銀塩)を、プフナー漏斗内のセライト(商標)のショートプラグを用いてろ過し、ろ塊をトルエンですすいだ。溶媒を減圧除去した。粗材料を、酢酸エチル/ヘキサン(20:80)を溶離液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより更に精製して、1-イソプロポキシカルボニルオキシエチル(2R)-2-ベンジルオキシ-3,3-ジメチル-4-(3-フェノキシスルホニルプロピルスルホニルオキシ)ブタノアート(0.72 g、収率47%)を油状物として与えた。

40

#### 【0207】

ステップ5)：ステップ4で得られた(R)-エステル(722 mg)を、メタノール(24 mL)と水(3 mL)との混合物に溶解した。この混合物に、20%水酸化パラジウム(0.16 g)を添加して、混合物を水素(1気圧、バルーン)に暴露した。混合物を室温で18時間撹拌した。混合物をセライト(商標)のパッドでろ過して、ろ塊をメタノールですすいだ。ろ液を1当量の1.0 N NaOHで処理して、室温で5分間撹拌し、減圧濃縮して、粗生成物を得た。粗材料を、ジクロロメタン/メタノール(4:1)の混合物を溶離液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物 A20(ナ

50

トリウム塩) (0.51 g、収率 91%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR

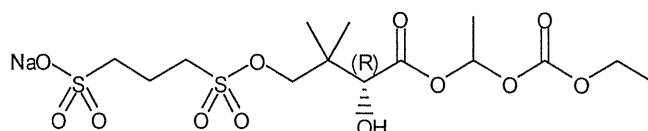
(500 MHz, DMSO) (単位ppm) 0.89

(d, J = 5.1 Hz, 3H) & 0.95 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 1.22-1.24 (m, 6H), 1.46 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 1.96-2.01 (m, 2H), 2.54 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.41-3.52 (m, 2H), 3.87-3.93 (m, 2H), 4.06-4.09 (m, 1H), 4.76-4.82 (m, 1H), 5.84 (d, J = 5.6 Hz, 0.5H, OH) & 5.90 (d, J = 5.6 Hz, 0.5H, OH), 6.67-6.72 (m, 1H)。

【0208】

b) 化合物 A18 (ナトリウム塩) :

【化41】



10

化合物 A20 (ナトリウム塩) (実施例 8 (a)) に関して記載されたものと同じ方法論を用い、ステップ 4 の 1 - クロロエチルイソプロピルカルボナートを市販の 1 - クロロエチルエチルカルボナートと交換することにより、化合物 A18 (ナトリウム塩) を調製する。化合物 A18 (ナトリウム塩) を白色固体として得た (0.43 g)。<sup>1</sup>H NMR

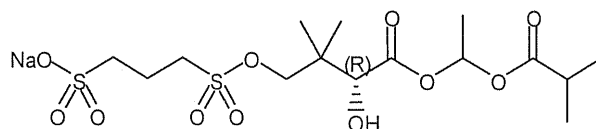
(500 MHz, DMSO) (単位ppm) 0.89

(d, J = 6.1 Hz, 3H) & 0.94 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.20-1.23 (m, 3H), 1.47 (dd, J = 5.6 Hz, 3H), 1.95-2.01 (m, 2H), 2.54 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.41-3.51 (m, 2H), 3.87-3.93 (m, 2H), 4.06-4.08 (m, 1H), 4.13-4.18 (m, 2H), 5.87 (d, J = 5.6 Hz, 0.5H, OH) & 5.90 (d, J = 5.6 Hz, 0.5H, OH), 6.67-6.72 (m, 1H)。

【0209】

c) 化合物 A16 (ナトリウム塩) :

【化42】



30

化合物 A20 (ナトリウム塩) (実施例 8 (a)) に関して記載されたものと同じ方法論を用い、ステップ 4 の 1 - クロロエチル 2 - イソプロピルカルボナートを 1 - クロロエチル 2 - メチルプロパノアート (実施例 6) と交換することにより、化合物 A16 (ナトリウム塩) を調製した。化合物 A16 (ナトリウム塩) を白色固体として得た (0.35 g)。<sup>1</sup>H NMR

(500 MHz, DMSO) (単位ppm) 0.88 (d, J=7.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J=2.2 Hz, 3H),

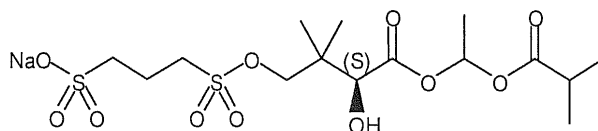
1.07-1.09 (m, 6H), 1.44-1.45 (m, 3H), 1.95-2.01 (m, 2H), 2.50-2.57 (m, 1H+2H, 部分的にDMSO-d6の下),

3.42-3.52 (m, 2H), 3.87-3.93 (m, 2H), 4.06-4.09 (m, 1H), 5.82 (d, J=5.6 Hz, 0.5H, 0.5 OH) & 5.87 (, J=5.6 Hz, 0.5H, 0.5 OH), 6.78-6.82 (m, 1H)。

【0210】

d) 化合物 A15 (ナトリウム塩) :

【化43】



50

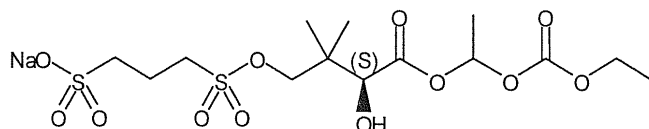
化合物 A16 (ナトリウム塩) に関して記載されたものと同じ方法論を用い、ステップ 1 の出発原料 (3S) - 2, 2 - ジメチル - 3 - (フェニルメトキシ) ペンタ - 4 - エ

ン - 1 - オールを、対応する (S) - パントラクトンから同様に調製された (3R) - 2, 2 - ジメチル - 3 - (フェニルメトキシ) ペンタ - 4 - エン - 1 - オールと交換することにより、化合物 A 15 (ナトリウム塩) を調製した。

【0211】

e) 化合物 A 17 (ナトリウム塩) :

【化44】



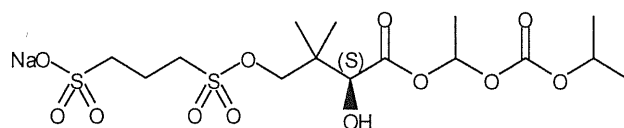
10

化合物 A 15 (ナトリウム塩) に関して記載されたものと同じ方法論を用い、ステップ4の1 - クロロエチル 2 - メチルプロパノートを市販の1 - クロロエチルエチルカルボナートと交換することにより、化合物 A 17 (ナトリウム塩) を調製した。

【0212】

f) 化合物 A 19 (ナトリウム塩) :

【化45】



20

化合物 A 15 (ナトリウム塩) に関して記載されたものと同じ方法論を用い、ステップ4の1 - クロロエチル 2 - メチルプロパノートを市販の1 - クロロエチルイソプロピルカルボナートと交換することにより、化合物 A 19 (ナトリウム塩) を調製した。

【0213】

g) 化合物 B 15 ~ 化合物 B 20 :

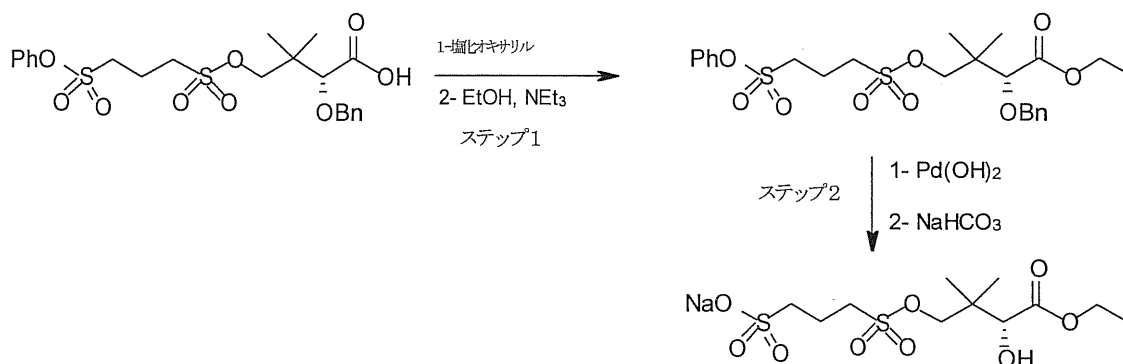
化合物 A 15 (ナトリウム塩) の調製で用いられた実施例8(a) ~ (f) の変法に従い、ステップ1の3 - フェノキシスルホニル - 1 - プロパンスルホニルクロリド (実施例1(b)) を1, 3 - プロパンジスルホニルジクロリド (実施例1(a)) と交換し、アルコール / ジスルホニルジクロリド誘導体のモル比を2 : 1に調整することにより、化合物 B 15 ~ 化合物 B 20 を調製した。

30

【0214】

実施例9 : 化合物 A 26 (ナトリウム塩) および A 53 (ナトリウム塩) の調製

【化46】



化合物 A 26 (Na)

40

ステップ1 : ジクロロメタン (10 mL) 中の (2R) - 2 - ベンジルオキシ - 3, 3 - ジメチル - 4 - (3 - フェノキシスルホニルプロピルスルホニルオキシ) ブタン酸 (実施例8(a)、ステップ3) (0.8 g) の撹拌した0 溶液に、塩化オキサリル (0.28 mL) を添加した後、N, N - ジメチルホルムアミドを滴下した。反応混合物を1時間撹

50

拌し、真空濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、それにエタノール (2 mL) を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。揮発物を除去し、残留する材料を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 70 : 30) により精製して、エチル (2R) - 2 - ベンジルオキシ - 3, 3 - ジメチル - 4 - (3 - フェノキシスルホニルプロピルスルホニルオキシ) ブタノアート (0.70 g) を得た。

#### 【0215】

ステップ 2 : メタノール (10 mL) 中のステップ 1 で得られたエチルエステル (0.7 g) の撹拌溶液に酢酸 (2 mL) を添加し、その後、水 (2 mL) 中の  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (0.2 g) を添加した。反応混合物を水素 (バルーン) 下で 2 ~ 3 時間 (または出発原料が完全に消費されるまで) 撹拌した。懸濁物をろ過し、ろ液を濃縮乾固した。1 M 水性重炭酸ナトリウム溶液 (2.6 mL) を添加し、得られた混合物を 30 分間撹拌し、その後、濃縮した。残留する材料を、ジクロロメタン/エタノール (80 : 20) を溶離液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物 A 26 (ナトリウム塩) を白色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500 MHz) (単位 ppm) 1.05 (s, 6H), 1.31 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.28 (クイント,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.07 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.57 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.15 & 4.21 (AB,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.27 (m, 1H)。

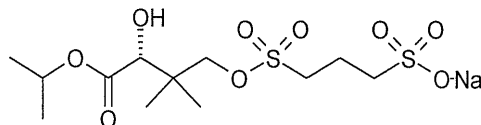
10

#### 【0216】

b) 化合物 A 53 (ナトリウム塩) :

20

#### 【化 47】



化合物 A 26 (ナトリウム塩) (実施例 9 (a)) の合成に関して記載されたものと同じ手順を用い、ステップ 1 のエタノールをイソプロパノールと交換して、化合物 53 (ナトリウム塩) (0.35 g) を白色固体として与えることにより、化合物 53 (ナトリウム塩) を製造した。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500 MHz) (単位 ppm) 1.05 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.31 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.32 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.29 (クイント,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.08 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.59 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.14 (s, 1H), 4.16 & 4.23 (AB,  $J = 9.5$  Hz, 2H), 5.11 (ヘプト,  $J = 7.0$  Hz, 1H)。

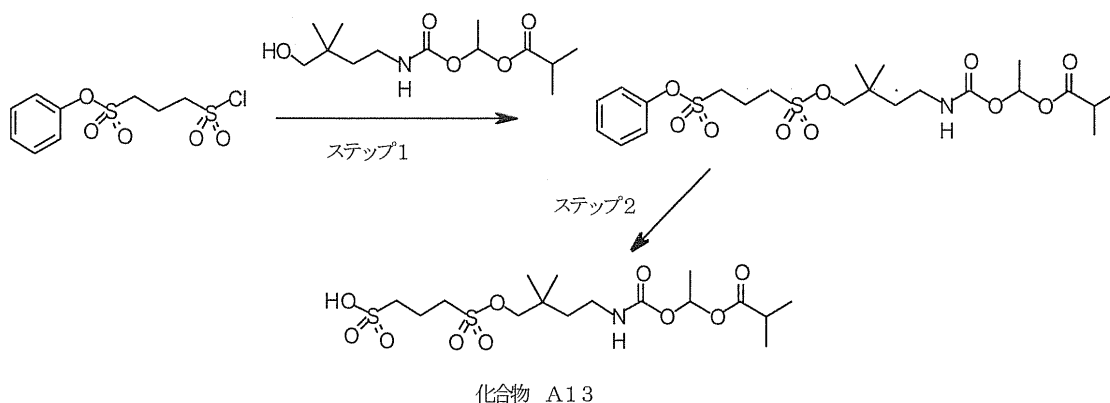
30

#### 【0217】

実施例 10 : 化合物 A 13 および B 13 の調製

a) 化合物 A 13 :

#### 【化 48】



40

ステップ 1 : モノ保護スルホン酸 (実施例 1 (c)、ステップ 1) の合成の一般的手順

50

に従い、1 - (4 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - 1 - ブチルアミノカルボニルオキシ) - 1 - エチル 2 - メチルプロパノアート (本明細書に参考として組入れられた US 公開出願 2005/0222431) (1.0 g、3.6 mmol) を、ピリジン (2.93 mL、36.4 mmol) の存在下で、3 - フェノキシスルホニル - 1 - プロパンスルホニルクロリド (実施例 1 (b)) (1.20 g、4.0 mmol) と反応させた。得られた粗混合物を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチルを 70 : 30 から 50 : 50 へ) により精製して、1 - [[3, 3 - ジメチル - 4 - (3 - ジメチル - 4 - (3 - フェノキシスルホニルプロピルスルホニルオキシ) ブチル) カルバモイルオキシ] エチル 2 - メチルプロパノアート (1.65 g、収率 85%) を淡黄色油状物として得た。

#### 【0218】

ステップ 2 : モノ保護スルホン酸 (実施例 1 (c)、ステップ 2) の合成の一般的手順に従い、メタノール (100 mL) 中の実施例 10 (a) のステップ 1 の出発原料 (1.65 g、3.09 mmol) を、窒素で脱気した後、パラジウム / 炭素 (水分 10%) を添加した。混合物を水素ガス (1 気圧) の下で 24 時間撹拌した。混合物をセライト (商標) でろ過して、ろ液を減圧濃縮した。残留する材料を、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノールを 100 : 0 から 60 : 40 へ) により精製して、化合物 A 13 (1.16 g、収率 82%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500

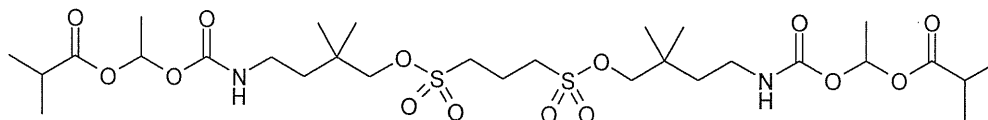
MHz) (単位 ppm) 0.91

(s, 6H), 1.05 (d, J=2.0Hz, 3H), 1.07 (d, J=2.5Hz, 3H), 1.037 (d, J=5Hz, 3H), 1.41 (t, J=8.0Hz, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.55 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.48 (dd, J=7.5, 9.5Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 6.65 (q, J=5.5Hz, 1H), 7.44 (t, J=5.5Hz, 1H)。

#### 【0219】

b) 化合物 B 13 :

#### 【化 49】



ジ保護スルホン酸 (実施例 1 (e)) の合成の一般的手順に従い、1 - (4 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - 1 - ブチルアミノカルボニルオキシ) - 1 - エチル 2 - メチルイソプロパノアート (US 公開出願 2005/0222431) (2.60 g、9.45 mmol) を、ピリジン (7.6 mL、94.5 mmol) の存在下で、ジクロロメタン (200 mL) 中の 1, 3 - プロパンジルスルホニルジクロリド (実施例 1 (a)) (1.14 g、4.73 mmol) と反応させた。蒸発させた後、粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチルを 80 / 20 から 50 / 50 へ) により精製して、化合物 B 13 (2.31 g、収率 68%) を淡黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位 ppm) 1.00 (s, 12H), 1.16 (d,

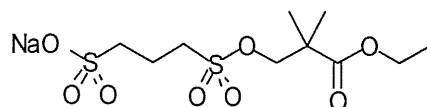
J=7.0Hz, 12H), 1.45 (d, J=5.5Hz, 6H), 1.55 (t, J=8.0Hz, 4H), 2.43 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 3.17-3.25 (m, 4H), 3.36 (m, 4H), 3.94 (s, 4H), 4.86 (br d, J=4.5Hz, 2H), 6.76 (q, J=5.5Hz, 2H)。

#### 【0220】

実施例 11 : 化合物 A 29 (ナトリウム塩)、A 30 (ナトリウム塩)、B 29 および B 30 の調製

a) 化合物 A 29 (ナトリウム塩) :

#### 【化 50】



10

20

30

40

50

モノ保護スルホン酸（実施例 1（d））の合成の一般的手順に従い、市販のエチル 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロパノートを、化合物 C 1（実施例 1 3）と反応させた。化合物 A 2 9（ナトリウム塩）を白色固体として得た（4 . 3 g）。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O,

500 MHz) (単位ppm)

4.37 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz,

2H), 3.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.26 (クインテット, J = 7.6 Hz, 2H), 1.28 (t, 1.275でシングレットと重複, J = 7.1 Hz, 3H), 1.275 (s, 6H)

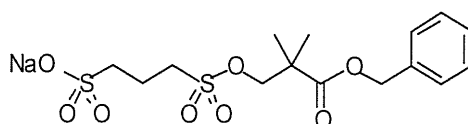
。

【0 2 2 1】

10

b) 化合物 A 3 0（ナトリウム塩）:

【化 5 1】



モノ保護スルホン酸（実施例 1（d））の合成の一般的手順に従い、市販のベンジル 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロパノートを、化合物 C 1（実施例 1 3）と反応させた。化合物 A 3 0（ナトリウム塩）を白色固体として得た（0 . 9 1 g）。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O,

20

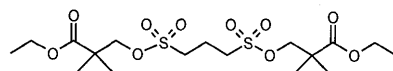
500 MHz) (単位ppm) 1.28

(s, 6H), 2.12-2.18 (m, 2H), 2.96 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.40 (t, J=7.3Hz, 2H), 4.35

(s, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.42-7.46 (m, 5H)。

c) 化合物 B 2 9 :

【化 5 2】



【0 2 2 2】

30

ジ保護スルホン酸（実施例 1（e））の合成の一般的手順に従い、市販のエチル 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロパノートを、1 , 3 - プロパンジルスルホニルジクロリド（実施例 1（a））と反応させた。化合物 B 2 9を白色固体として得た（1 6 . 0 g）。<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm)

4.23 (s, 4H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 3.35 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 2.37 (m, 2H),

1.273 (t, 1.266でシングレットと重複, 6H) 1.266

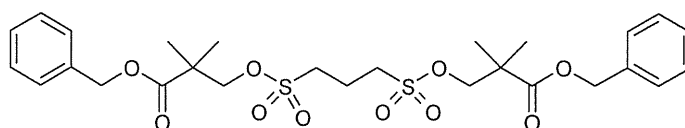
(s, 12 H)。

【0 2 2 3】

40

d) 化合物 B 3 0

【化 5 3】



ジ保護スルホン酸（実施例 1（e））の合成の一般的手順に従い、市販のベンジル 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロパノートを、1 , 3 - プロパンジルスルホニルジクロリド（実施例 1（a））と反応させた。化合物 B 3 0を白色固体として得た（9 . 0 g、収率 7 8 %）。<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm)

50

【 0 2 2 4 】

【化 5 4】



20

【 0 2 2 5 】

30

【 0 2 2 6 】

【化 5 5】



50



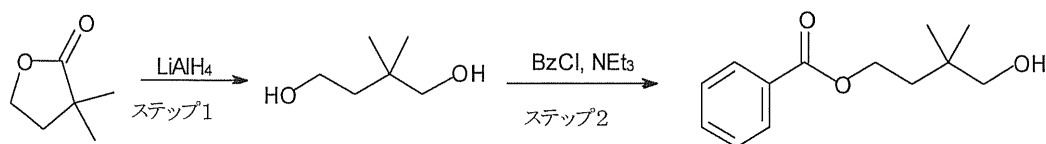
2.13 (m, 2H), 3.01 (t, J=7.5Hz, 4H)。

【0227】

実施例14：化合物 A23（ナトリウム塩）およびB23の調製

a) 出発原料：

【化56】



10

ステップ1：テトラヒドロフラン（20 mL）中の市販の2,2-ジメチルブチロラクトン（5 mL）の溶液を、ジエチルエーテル（44 mL）中の1 M水素化リチウムアルミニウムの冷却（-78）溶液に滴下した。-78での1時間後に、混合物を室温まで加温して、15時間撹拌した。その後、反応物を0に冷却して、酢酸エチル（10 mL）を添加した後、水（10 mL）を注意深く添加した。混合物を室温で1時間撹拌した。得られた溶液をセライト（商標）のパッドでろ過して、固体を酢酸エチルで数回洗浄した。蒸発させた後、生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチルを70：30から0：100へ）により精製して、所望の2,2-ジメチルブタン-1,4-ジオール（3.18 g、収率61%）を無色油状物として得た。

20

【0228】

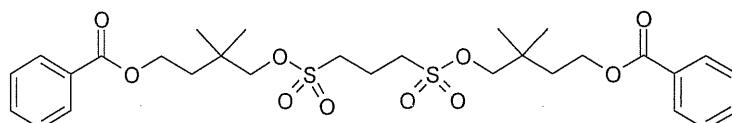
ステップ2：塩化ベンゾイル（3.13 mL）を、ジクロロメタン（100 mL）中のステップ1で得られた2,2-ジメチルブタン-1,4-ジオール（3.18 g）、トリエチルアミン（7.5 mL）および4-（ジメチルアミノ）ピリジン（0.05 g）の冷却（-78）溶液に添加した。その後、混合物を室温まで緩やかに加温して、一晚撹拌した。反応混合物を真空濃縮して、化合物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチルを95：5から60：40へ）により精製して、3,3-ジメチル-4-ヒドロキシ-1-ブチルベンゾアート（2.6 g、収率44%）を無色油状物として得た。

30

【0229】

b) 化合物 B23：

【化57】



ジ保護スルホン酸（実施例1（e））の合成の一般的手順に従い、3,3-ジメチル-4-ヒドロキシ-1-ブチルベンゾアート（実施例14（a）、ステップ2）を、1,3-プロパンジスルホニルジクロリド（実施例1（a））と反応させた。化合物 B23 を白色固体として得た（0.65 g、収率54%）。<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm)

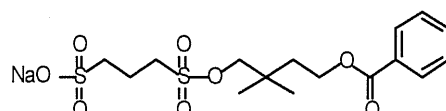
1.08 (s, 12H); 1.83 (t, J=7.0Hz, 4H); 2.43 (m, 2H); 3.34 (t, J=7.0Hz, 4H); 4.02 (s, 4H); 4.40 (t, J=7.0Hz, 4H); 7.44 (t, J=8.0Hz, 4H); 7.56 (t, J=7.0Hz, 2H); 8.02 (dd, J=8.0, 1Hz, 4H)。

40

【0230】

c) 化合物 A23（ナトリウム塩）：

【化58】



モノ保護スルホン酸（実施例1（d））の合成の一般的手順に従い、3,3-ジメチル

50

- 4 - ヒドロキシ - 1 - ブチルベンゾアート (実施例 14 (a)、ステップ 2) を、化合物 C 1 (実施例 13) と反応させた。化合物 A 23 (ナトリウム塩) を白色固体として得た (16.8 g)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500

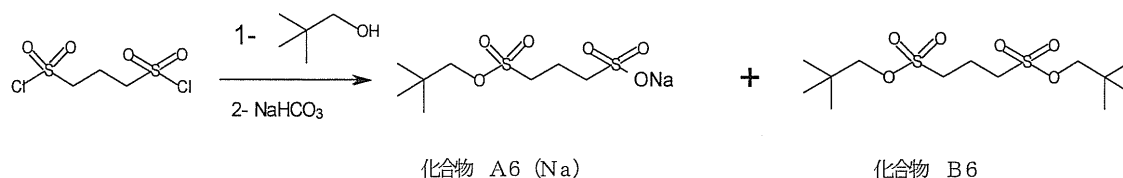
MHz) (単位 ppm) 1.01 (s, 6H);

1.75 (t, J=7.0Hz, 2H); 2.01 (m, 2H); 2.57 (t, J=7.5Hz, 2H); 3.49 (t, J=7.5Hz, 2H); 3.97 (s, 2H); 4.36 (t, J=7.0Hz, 2H); 7.53 (t, J=8.0Hz, 2H); 7.65 (t, J=7.5Hz, 1H); 7.97 (d, J=7.0Hz, 2H)。

【0231】

実施例 15: 化合物 A 6 (ナトリウム塩) および B 6 の調製

【化59】



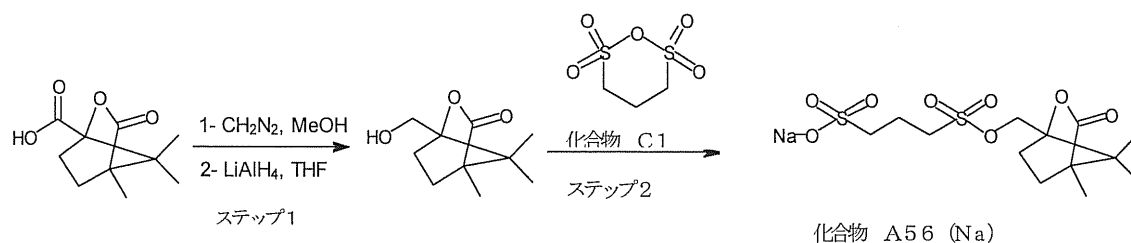
ピリジン (10 mL) とジクロロメタン (50 mL) との混合物中のネオペンチルアルコール (1.75 g) の攪拌溶液に、1, 3 - プロパンジスルホニルジクロリド (実施例 1 (a)) (4.82 g) を添加した。反応混合物を室温で 15 時間攪拌して、真空濃縮した。重炭酸ナトリウムの 1 M 水溶液 (20 mL) を添加して、反応混合物を 1 時間攪拌して、減圧濃縮した。残留する材料を、シリカゲルクロマトグラフィーにより、溶離液としてジクロロメタン/メタノールを最初は 98 : 2 の比で用いて化合物 B 6 を、次に 80 : 20 の比で用いて化合物 A 6 (ナトリウム塩) (0.5 g) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR

(D<sub>2</sub>O, 500 MHz) (単位 ppm) 0.98 (s, 9H), 2.28 (クイント, J= 7.5 Hz, 2H), 3.08 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 3.55 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H)。白色固体としての化合物 B 6 (0.47 g), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位 ppm) 3.90 (s, 4H), 3.34 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 2.43 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.99 (s, 18H)。

【0232】

実施例 16: 化合物 A 56 (ナトリウム塩) の調製

【化60】



ステップ 1: メタノール (50 mL) 中の市販の (S) - カンファン酸 (1.98 g) の 0 溶液に、新たに調製されたジエチルエーテル中のジアゾメタンの溶液を、黄色が持続するまで添加した。溶媒を除去して、所望のエステルを定量的収率で得た。エステルを THF (100 mL) に溶解し、それにテトラヒドロフラン中の水素化リチウムアルミニウムの 1 M 溶液 20 mL を 0 で緩やかに添加した。反応混合物を室温で 8 時間攪拌し、その後、水性塩酸 (1 M) でクエンチして、酢酸エチルで希釈した。有機層を単離し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、真空濃縮した。残留する材料を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 50 : 50) により精製して、所望の 4 - (ヒドロキシメチル) - 1, 7, 7 - トリメチル - 3 - オキサビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - オンを単離した。

【0233】

10

20

30

40

50

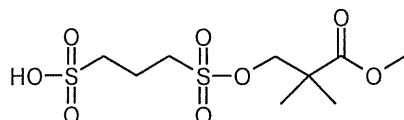
ステップ 2 : モノ保護スルホン酸 (実施例 1 (d)) の合成の一般的手順に従い、ステップ 1 で得られたアルコールを、化合物 C 1 (実施例 1 3) と反応させた。化合物 A 5 6 (ナトリウム塩) を白色粉末として得た (0.4 g)。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 500 MHz) (単位 ppm) 0.91 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.95-2.00 (m, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.30 (クイント, J = 7.0 Hz, 2H), 2.45 (m, 1H), 4.70 (AB, J = 16.5 Hz, 2H)。

【0234】

実施例 17 : 化合物 A 5 8、A 6 0、A 6 1 および G 4 の調製

a) 化合物 A 5 8 :

【化 6 1】



モノ保護スルホン酸 (実施例 1 (d)) の合成の一般的手順に従い、メチル 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - プロパノアート (本明細書に参考として組入れられた WO 2 0 0 7 / 0 5 3 3 4 6) を、化合物 C 1 (実施例 1 3) と反応させた。化合物 A 5 8 を白色固体として得た (1.2 g、収率 48%)。<sup>1</sup>H

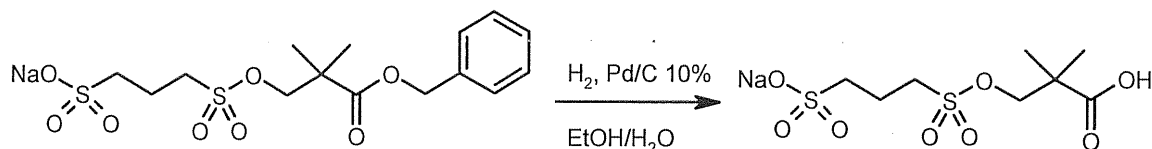
NMR (D<sub>2</sub>O, 500 MHz) (単位 ppm)

1.26 (s, 6H), 2.40 (m, 2H), 3.05 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.55 (t, J=7.5H, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.35 (s, 2H)。

【0235】

b) 化合物 A 6 0 (ナトリウム塩) :

【化 6 2】



化合物 A30 (Na)

化合物 A60 (Na)

3 : 1 水 / エタノール溶液 (30 mL) 中の化合物 A 3 0 (ナトリウム塩) (0.54 g、1.3 mmol ; 実施例 1 1 (b)) の溶液に、エタノール (2 mL) 中の 10 % Pd / C (0.12 g) の懸濁物を添加した。得られた溶液を水素雰囲気 (バルーン) 下で 30 分間攪拌して、セライト (商標) のパッドでろ過した。ろ塊をメタノール (15 mL) で洗浄し、ろ液を蒸発乾固して、化合物 A 6 0 (ナトリウム塩) (0.41 g、収率 96%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H

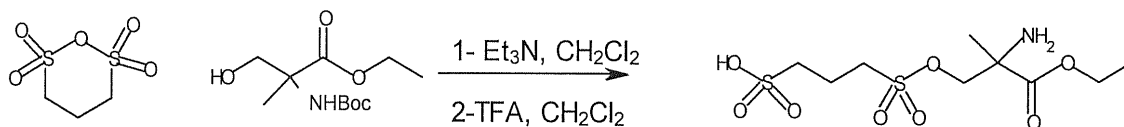
NMR (DMSO, 500 MHz) (単位 ppm) :

1.15 (s, 6H), 1.94-2.00 (m, 2H), 2.52-2.55 (t, 2H, 一部 DMSO-d<sub>6</sub> に覆われた), 3.47 (t, J=7.8Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 12.65 (bs, 0.75H, CO<sub>2</sub>H)。

【0236】

c) 化合物 A 6 1 :

【化 6 3】



化合物 C1

化合物 A61

モノ保護スルホン酸（実施例 1（d））の合成の一般的手順に従い、エチル 2 -（tert - ブトキシカルボニルアミノ） - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロパノアート（本明細書に参考として組入れられた、Yu S.

et al. (2005), Angewandte Chemie, International Edition, 44(1), 135-138）を、化合物 C 1（実施例 1 3）と反応させた。得られた混合物をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で処理して、化合物 A 6 1（4 . 2 g、収率 5 2 %）を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O,

500 MHz) (単位ppm) 1.31 (t, J =

7.1 Hz, 3 H), 1.64 (s, 3 H), 2.25 (クイント, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.05

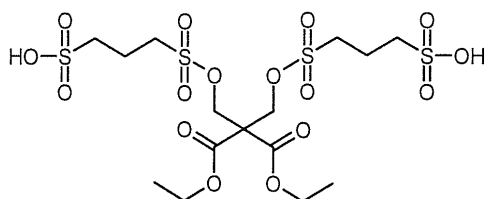
(t, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.62 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.52

& 4.84 (AB, J = 11.3 Hz, 2 H)。

【 0 2 3 7 】

d ) 化合物 G 4 :

【 化 6 4 】



モノ保護スルホン酸（実施例 1（d））の合成の一般的手順に従い、市販の 2 , 2 - ビス（ヒドロキシメチル）プロパジオアートを、化合物 C 1（実施例 1 3）と反応させた。化合物 G 4 を白色固体として得た（0 . 4 1 g、収率 3 1 %）。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O,

500 MHz) (単位ppm) 1.30 (t,

J=7.0Hz, 6H), 2.26 (クイント, J=7.5Hz, 4H), 3.06 (t, J=7.5Hz, 4H), 3.62 (t,

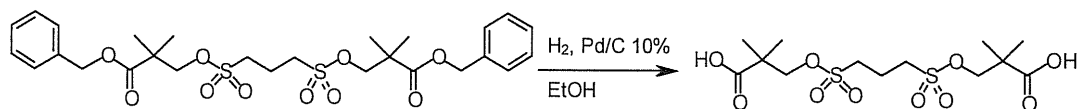
J=7.5Hz, 4H), 4.34 (q, J=7.0Hz, 4H), 4.86 (s, 4H)。

【 0 2 3 8 】

実施例 1 8 : 化合物 B 5 8 ~ B 6 9 の調製

a ) 化合物 B 5 8 :

【 化 6 5 】



化合物 B30

化合物 B58

エタノール（20 mL）中の化合物 B 3 0（0 . 9 6 g、1 . 6 4 mmol、実施例 1 1（d））の溶液に、エタノール（2 mL）中の 1 0 % P d / C（0 . 1 7 g）の懸濁物を添加した。得られた溶液を水素雰囲気（バルーン）下で 2 時間攪拌した後、セライト（商標）のパッドでろ過した。ろ塊をエタノール（1 5 mL）で洗浄し、ろ液を蒸発乾固して、化合物 B 5 8（0 . 6 5 g、収率 9 8 %）を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO , 500

MHz) (単位ppm) 1.16 (s, 12H),

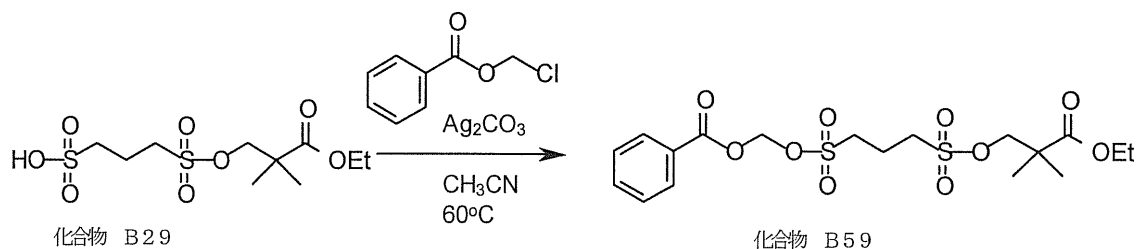
2.05-2.12 (m, 2H), 3.50 (t, J=7.6 Hz, 4H), 4.18 (s, 4H), 12.70 (bs, 1.5H,

2xCO<sub>2</sub>H)。

【 0 2 3 9 】

b ) 化合物 B 5 9 :

## 【化 6 6】



アセトニトリル (25 mL) 中の化合物 B29 (1.06 g、3.19 mmol; 実施例 1 (c)) および炭酸銀 (0.86 g、3.19 mmol) の溶液に、クロロメチルベンゾエート (2.73 mL、16.0 mmol) を添加した。混合物を 60 で 4 時間攪拌して、セライト (商標) のパッドでろ過した。ろ塊をアセトニトリルで洗浄した (20 ml で 2 回)。ろ液を真空濃縮して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチルを 90 : 10 から 50 : 50 へ) により精製した。化合物 B59 (1.30 g、収率 97 %) を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H

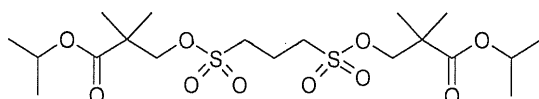
NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位 ppm)

1.24 (s, 6H), 1.26 (t, J=7.0Hz, 3H), 2.39 (クイント, J=7.5Hz, 2H), 3.30 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.44 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.15 (q, J=7.5Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 6.07 (s, 2H), 7.50 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.65 (t, J=7.5Hz, 1H), 8.09 (d, J=7.0Hz, 2H)。

## 【0240】

c) 化合物 B60 :

## 【化 6 7】



ジ保護スルホン酸 (実施例 1 (e)) の合成の一般的手順に従い、イソプロピル 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - プロパノエート (WO2007/053346) を、1, 3 - プロパンジスルホニルジクロリド (実施例 1 (a)) と反応させた。化合物 B60 (0.47 g、収率 70 %) を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H

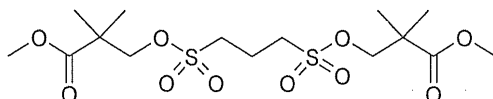
NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位 ppm)

1.24 (d, J= 6.4 Hz, 12H), 1.25 (s, 6H), 2.38 (クイント, J= 7.0 Hz, 2H), 3.35 (t, J= 7.0 Hz, 4H), 4.22 (s, 4H), 5.01 (ヘプト, J= 6.4 Hz, 2H)。

## 【0241】

d) 化合物 B61 :

## 【化 6 8】



ジ保護スルホン酸 (実施例 1 (e)) の合成の一般的手順に従い、メチル 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - プロパノエート (WO2007/053346) を、1, 3 - プロパンジスルホニルジクロリド (実施例 1 (a)) と反応させて、化合物 B61 (5.3 g、収率 85 %) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位 ppm)

4.23 (s, 4H), 3.73 (s, 6H), 3.35 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 2.37 (m, 2H), 1.27 (s, 12H)。

## 【0242】

10

20

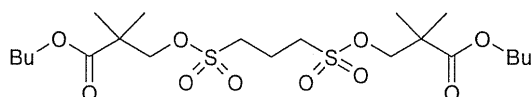
30

40

50

e) 化合物 B 6 2 :

【化 6 9】



ジ保護スルホン酸（実施例 1（e））の合成の一般的手順に従い、ブチル 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - プロパノアート（WO 2 0 0 7 / 0 5 3 3 4 6）を、1 , 3 - プロパンジスルホニルジクロリド（実施例 1（a））と反応させた。化合物 B 6 2 を白色固体として得た（4 . 5 g、収率 4 0 %）。<sup>1</sup>H

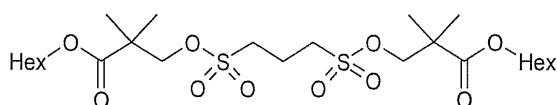
NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm)

4.22 (s, 4H), 4.12 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 3.35 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 2.38 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.39 (m, 4H), 1.28 (s, 12H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 6H)。

【0 2 4 3】

f) 化合物 B 6 3 :

【化 7 0】



ジ保護スルホン酸（実施例 1（e））の合成の一般的手順に従い、ヘキシル 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - プロパノアート（WO 2 0 0 7 / 0 5 3 3 4 6）を、1 , 3 - プロパンジスルホニルジクロリド（実施例 1（a））と反応させた。化合物 B 6 3 を無色油状物として得た（2 . 0 g、収率 3 6 %）。<sup>1</sup>H

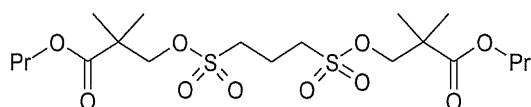
NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm)

0.89 (t, J= 7.0 Hz, 2x3H), 1.27 (s, 2x6H), 1.30-1.35 (m, 2x6H), 1.57 (クイント, J= 7.5 Hz, 2x2H), 2.37 (クイント, J= 7.0 Hz, 2H), 3.35 (t, J= 7.1 Hz, 2x2H), 4.12 (t, J= 7.0 Hz, 2x2H), 4.22 (s, 2x2H)。

【0 2 4 4】

g) 化合物 B 6 4 :

【化 7 1】



ジ保護スルホン酸（実施例 1（e））の合成の一般的手順に従い、プロピル 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - プロパノアート（WO 2 0 0 7 / 0 5 3 3 4 6）を、1 , 3 - プロパンジスルホニルジクロリド（実施例 1（a））と反応させた。化合物 B 6 4 を白色固体として得た（7 . 0 g、収率 7 1 %）。<sup>1</sup>H

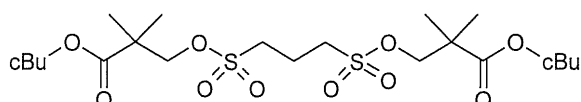
NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm):

4.23 (s, 4H), 4.08 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 3.35 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.38 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.27 (s, 12H), 0.9 (t, J = 7.4 Hz, 6H)。

【0 2 4 5】

h) 化合物 B 6 5 :

【化 7 2】



ジ保護スルホン酸（実施例 1（e））の合成の一般的手順に従い、シクロブチル 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - プロパノアート（WO 2 0 0 7 / 0 5 3 3 4 6）を、1 , 3 - プロパンジスルホニルジクロリド（実施例 1（a））と反応させた。化合物 B 6 5 を無色油状物として得た（0 . 6 1 g、収率 4 4 %）。<sup>1</sup>H

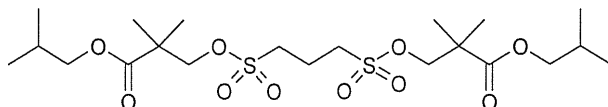
NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) (単位ppm)

1.26 (s, 2X6H), 1.59-1.69 & 1.79-1.85 (m, 2X(1H & 1H)), 2.02-2.10 (m, 2X2H), 2.32-2.40 (m, 2H+(2X2H)), 3.34 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2X2H), 4.21 (s, 2X2H), 4.98 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2X1H)。

【0246】

i) 化合物 B 6 6 :

【化73】



10

ジ保護スルホン酸 (実施例 1 (e)) の合成の一般的手順に従い、イソブチル 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - プロパノアート (WO 2 0 0 7 / 0 5 3 3 4 6) を、1 , 3 - プロパンジスルホニルジクロリド (実施例 1 (a)) と反応させた。化合物 B 6 6 を淡黄色油状物として得た (3 . 9 g、収率 3 2 %)。 $^1\text{H}$

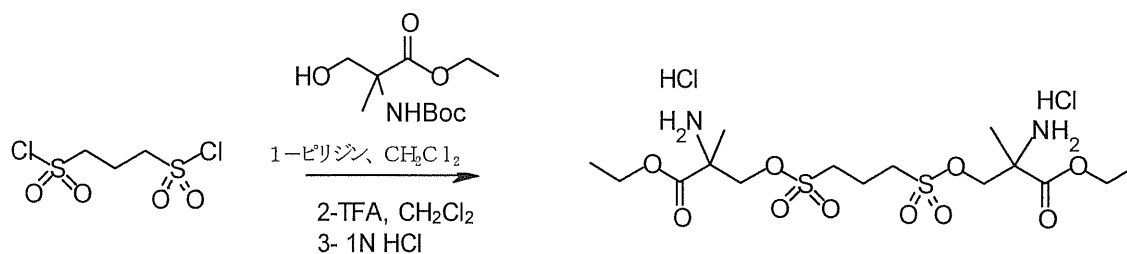
NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) (単位ppm)

4.23 (s, 4H), 3.90 (d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , 4H), 3.34 (t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 4H), 2.37 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.28 (s, 12H), 0.94 (d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 12H)。

【0247】

j) 化合物 B 6 7 (ビス (塩酸) 塩) :

【化74】



化合物 B 6 7 (2HCl)

30

ジ保護スルホン酸 (実施例 1 (e)) の合成の一般的手順に従い、エチル 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロパノアート (本明細書に参考として組入れられた、Yu S.

et al. (2005), Angewandte Chemie, International Edition, 44(1), 135-138) を、1 , 3 - プロパンジスルホニルジクロリド (実施例 1 (a)) と反応させた。得られた混合物をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で処理し、そして 1 N 水性塩酸で処理して、化合物 A 6 7 (ビス (塩酸) 塩) (0 . 7 5 g、収率 4 9 %) を白色固体として得た。 $^1\text{H}$

NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ,

500 MHz) (単位ppm) 1.31 (t,  $J =$

7.3 Hz, 2x3 H), 1.63 (s, 2x3 H), 2.35 (クイント,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 2 H), 3.63

(t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 2x2 H), 4.35 (q,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 2x2 H), 4.53 & 4.83 (AB,  $J =$

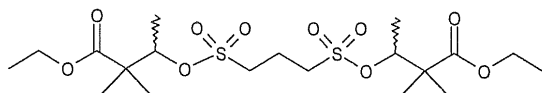
40

11.3 Hz, 2x2 H)。

【0248】

k) 化合物 B 6 8 :

【化75】



ジ保護スルホン酸 (実施例 1 (e)) の合成の一般的手順に従い、エチル 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - ブタノアート (本明細書に参考として組入れられた、Boyd,

50

V. L. et al. (1987), J. Med. Chem., 30(2), 366-374) を、1, 3 - プロパンジスルホニルジクロリド (実施例 1 (a)) と反応させた。化合物 B 6 8 を無色油状物として得た (0.65 g、収率 54%)。<sup>1</sup>H

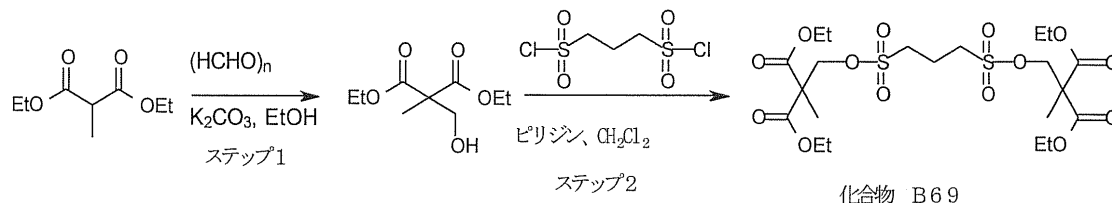
NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm)

1.17 (s, 6H); 1.25 (s, 6H); 1.28 (t, J=7.0, 6H); 1.40 (d, J=6.5Hz, 6H); 2.35 (m, 2H); 3.30 (t, J=7.0Hz, 4H); 4.16 (m, 4H); 5.10 (q, J=6.5Hz, 2H)。

【0249】

1) 化合物 B 6 9 :

【化76】



10

ステップ1: エタノール (100 mL) 中のパラホルムアルデヒド (0.87 g、26.4 mmol) および炭酸カリウム (7.3 g、52.8 mmol) の懸濁物に、マロン酸ジエチル (3 mL、17.6 mmol) を添加した。反応混合物を室温で24時間攪拌し、セライト (商標) のパッドでろ過して、得られたろ液をエタノールで洗浄した (20 mLで2回)。ろ液を真空濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルを90:10から70:30へ) により精製して、ジエチル2 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチル - プロパンジオアート (2.8 g、収率 78%) を無色油状物として得た。

20

【0250】

ステップ2: ジ保護スルホン酸 (実施例 1 (a)) の合成の一般的手順に従い、ステップ1のアルコールを、1, 3 - プロパンジスルホニルジクロリド (実施例 1 (a)) と反応させた。化合物 B 6 9 を無色油状物として得た (2.64 g、収率 67%)。<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm)

1.28 (t, J=7.5Hz, 12H); 1.55 (s, 6H); 2.36 (m, 2H); 3.35 (t, J=7.0Hz, 4H); 4.23 (q, J=7.5Hz, 8H); 4.54 (s, 4H)。

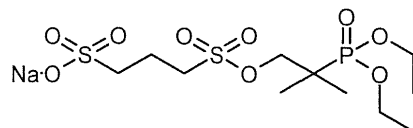
【0251】

30

実施例 19: 化合物 A 6 2 (ナトリウム塩) および A 6 3 (ナトリウム塩) の調製

a) 化合物 A 6 2 (ナトリウム塩):

【化77】



モノ保護スルホン酸 (実施例 1 (d)) の合成の一般的手順に従い、ジエチルエステル (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチルエチル) ホスホン酸 (本明細書に参考として組入れられた、Cann

40

P. F. et al. (1972), J. Chem. Soc., Perkin Transactions 2, (3), 304-311) を、化合物 C 1 (実施例 13) と反応させた。化合物 A 6 2 (ナトリウム塩) を、無色ペーストとして得た (0.7 g、収率 84%)。<sup>1</sup>H

NMR (D<sub>2</sub>O, 500 MHz) (単位ppm)

1.23 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.35 (t, J= 7.0 Hz, 6H), 2.30 (クイント, J= 7.2 Hz, 2H),

3.07 (t, J= 7.0 Hz, 2H), 3.58 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 4.2 (m, 4H), 4.28 (s, 1H),

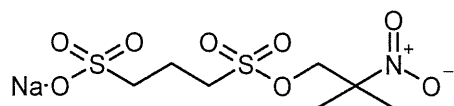
4.32 (s, 1H)。

【0252】

b) 化合物 A 6 3 (ナトリウム塩):



## 【化 7 8】



モノ保護スルホン酸（実施例 1（d））の合成の一般的手順に従い、2 - メチル - 2 - ニトロ - 1 - プロパノール（本明細書に参考として組入れられた、Janzen, E. G. et al. (1987), J. Org. Chem (1978), 43(10), 1900-1903）を、化合物 C 1（実施例 1 3）と反応させた。化合物 A 6 3（ナトリウム塩）を白色粉末として得た（0.5 g、収率 15 %）。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 500 MHz) (単位ppm) 1.68 (s, 6H), 2.26 (クイント, J= 7.0 Hz, 2H), 3.05 (t, J= 7.0 Hz, 2H), 3.59 (t, 7.0 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H)。

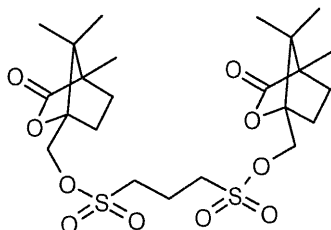
10

## 【 0 2 5 3】

実施例 2 0：化合物 B 5 6 および B 7 0 ~ B 7 2 の調製

a) 化合物 B 5 6：

## 【化 7 9】



20

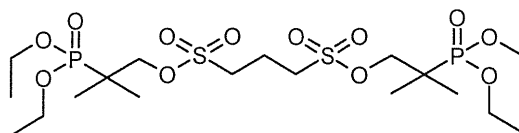
ジ保護スルホン酸（実施例 1（e））の合成の一般的手順に従い、実施例 1 6 のステップ 1 のアルコールを、1, 3 - プロパンジスルホニルジクロリド（実施例 1（a））と反応させた。化合物 B 5 6 を無色ペーストとして得た（0.32 g、収率 10 %）。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm) 0.97 (s, 2x3H), 0.98 (s, 2x3H), 1.11 (s, 2x3H), 1.67-1.73 (m, 2x1H), 1.83-1.89 (m, 2x1H), 2.00 (m, 2x1H), 2.08 (m, 1H), 2.47 (クイント, J= 7.0 Hz, 2H), 3.44 (m, 2x2H), 2.48 (AB, J= 11.7 Hz, 2x2H)。

30

## 【 0 2 5 4】

b) 化合物 B 7 0：

## 【化 8 0】



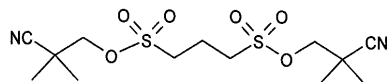
ジ保護スルホン酸（実施例 1（e））の合成の一般的手順に従い、（2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチルエチル）ホスホン酸のジエチルエステル（Cann P. F. et al. (1972), J. Chem. Soc., Perkin Transactions 2, (3), 304-311）を、1, 3 - プロパンジスルホニルジクロリド（実施例 1（a））と反応させた。化合物 B 7 0 を、黄色油状物として得た（0.70 g、収率 24 %）。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm) 1.24 (s, 2x3H), 1.27 (s, 2x3H), 1.34 (t, J= 7.2 Hz, 2x6H), 2.44 (クイント, J= 7.2 Hz, 2H), 3.39 (t, J= 7.0 Hz, 2x2H), 4.16 (m, 2x4H), 4.22 (s, 2x1H), 4.25 (s, 2x1H)。

40

## 【 0 2 5 5】

c) 化合物 B 7 1：

## 【化 8 1】



ジ保護スルホン酸（実施例 1（e））の合成の一般的手順に従い、市販の 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - プロパニトリルを、1 , 3 - プロパンジスルホニルジクロリド（実施例 1（a））と反応させた。化合物 B 7 1 を白色固体として得た（4 . 1 0 g、収率 6 6 %）。<sup>1</sup>H

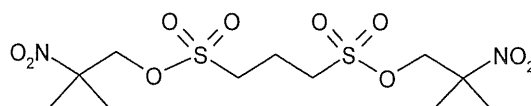
NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm) 1.45 (s, 2x6H), 2.53 (クイント, J= 7.0 Hz, 2H), 3.47 (t, J= 7.0 Hz, 2x2H), 4.15 (s, 2x2H)。

10

## 【 0 2 5 6】

d) 化合物 B 7 2 :

## 【化 8 2】



ジ保護スルホン酸（実施例 1（e））の合成の一般的手順に従い、2 - メチル - 2 - ニトロ - 1 - プロパノール (Janzen,

E. G. et al. (1987), J. Org. Chem (1978), 43(10), 1900-1903) を、1 , 3 - プロパンジスルホニルジクロリド（実施例 1（a））と反応させた。化合物 B 7 2 を白色粉末として得た（5 . 0 g、収率 6 2 %）。<sup>1</sup>H

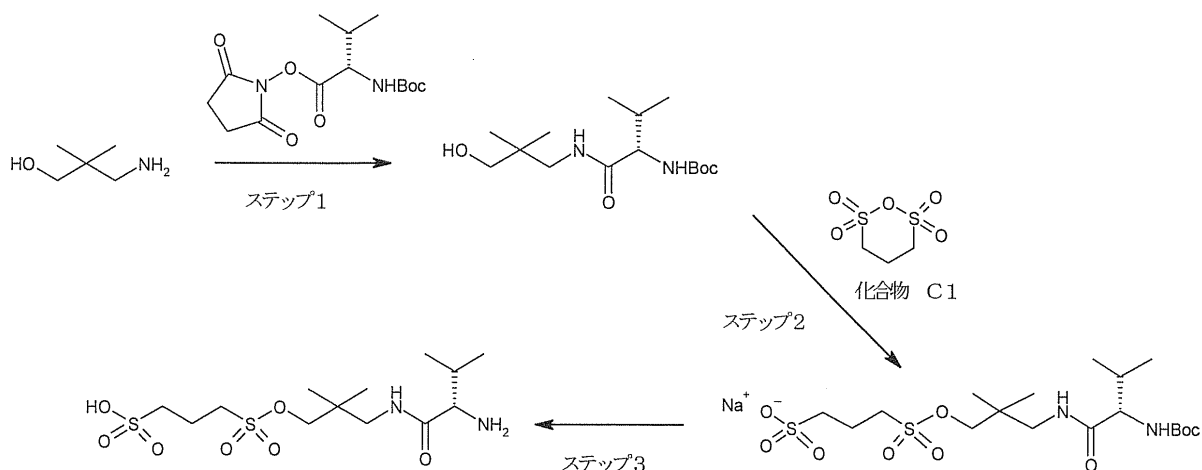
20

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm) 1.68 (s, 2x6H), 2.36 (クイント, J= 7.0 Hz, 2H), 3.36 (t, J= 7.0 Hz, 2x2H), 4.52 (s, 2x2H)。

## 【 0 2 5 7】

実施例 2 1 : 化合物 A 6 4 の調製

## 【化 8 3】



30

化合物 A64

40

ステップ 1 : アセトニトリル ( 3 0 mL ) 中の市販の 3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチル - 1 - プロパノール ( 1 . 7 g、1 6 . 5 mmol )、N - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - D - バリン、2 , 5 - ジオキソ - 1 - ピロリジニルエステル ( 本明細書に参考として組入れられた、Giuntini F. et al., J. Med.

Chem. (2009), 52(13), 4026-4037) ( 4 . 7 g、1 5 . 0 mmol ) および 1 M 水性炭酸カリウム ( 1 0 ml、1 0 . 0 mmol ) を、室温で 2 時間攪拌した。混合物を約 1 / 3 の容量まで濃縮し、1 M 塩酸で希釈して、酢酸エチルで 3 回抽出した。ひとまとめにした有機層を

50

水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させてろ過し、ろ液を蒸発させて残渣を得た。粗生成物を、ヘキサン/酢酸エチル(50:50)を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチルN-[(1S)-1-[(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)カルバモイル]-2-メチル-プロピル]カルバマート 4 g (収率88%)を単離した。

# 【0258】

ステップ2:モノ保護スルホン酸(実施例1(d))の合成の一般的手順に従い、ステップ1のアルコール(1.7 g、5.62 mmol)を、化合物 C1(実施例13)(1.15 g、6.18 mmol)と反応させて、中間体のナトリウム3-[3-[[ (2S)-2-(tert-ブトキシカルバモイルアミノ)-3-メチル-ブタノイル]アミノ]-2,2-ジメチル-プロポキシ]スルホニルプロパン-1-スルホナート 2.6 g (収率89%)を与えた。

10

# 【0259】

ステップ3:ステップ2で得られた中間体(2.6 g、5.0 mmol)を、トリフルオロ酢酸(6 mL)とジクロロメタン(10 mL)との混合物中で、室温で3時間攪拌した。混合物を蒸発乾固して、化合物 A64(2.3 g、収率90%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O,

20

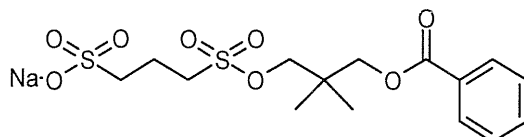
500 MHz) (単位ppm) 0.99 (s, 6H), 1.02 (d, J= 7.0 Hz, 3H), 1.05 (d, J= 7.0 Hz, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.28 (クイント, J= 7.0 Hz, 2H), 3.06 (t, J= 7.0 Hz, 2H), 3.16 & 3.32 (AB, J= 14.0 Hz, 2H), 3.56 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 3.82 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 8.34 (bt, D<sub>2</sub>Oと完全に交換されていないCONH)。

# 【0260】

実施例22:化合物 A65(ナトリウム塩)~A68(ナトリウム塩)の調製

a) 化合物 A65(ナトリウム塩):

# 【化84】



30

モノ保護スルホン酸(実施例1(d))の合成の一般的手順に従い、市販の1-ベンゾアート-2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオールを、化合物 C1(実施例13)と反応させた。化合物 A65(ナトリウム塩)を、白色固体として得た(2.3 g、収率59%)。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O,

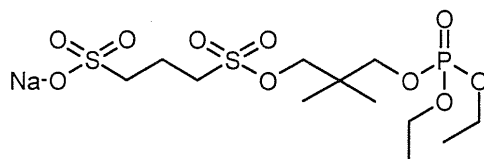
500 MHz) (単位ppm) 0.99 (s, 6H), 1.02 (d, J= 7.0 Hz, 3H), 1.05 (d, J= 7.0 Hz, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.28 (クイント, J= 7.0 Hz, 2H), 3.06 (t, J= 7.0 Hz, 2H), 3.16 & 3.32 (AB, J= 14.0 Hz, 2H), 3.56 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 3.82 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 8.34 (bt, D<sub>2</sub>Oと完全に交換されていないCONH)。

40

# 【0261】

b) 化合物 A66(ナトリウム塩):

# 【化85】



モノ保護スルホン酸(実施例1(d))の合成の一般的手順に従い、リン酸、ジエチル3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピルエステル(本明細書に参考として組入れられた、Ogilvie

50

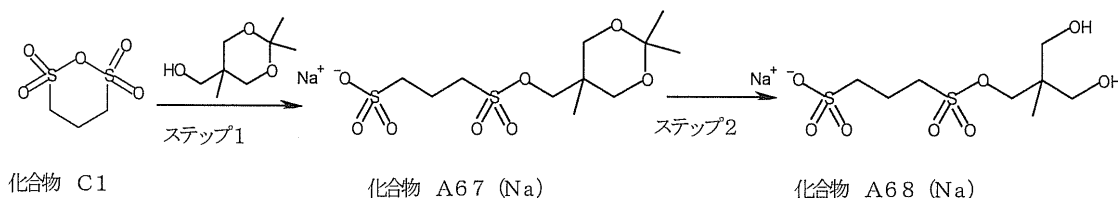
et al., J. Am. Chem. Soc. (1977), 99(4), 1277-1278) を、化合物 C 1 (実施例 1 3) と反応させた。化合物 A 6 6 (ナトリウム塩) を無色ワックス状固体として得た (1.2 g、収率 27%)。<sup>1</sup>H

NMR (D<sub>2</sub>O, 500 MHz) (単位ppm) 1.03 (s, 6H), 1.33 (t, J= 7.0 Hz, 6H), 2.28 (クイント, J= 7.0 Hz, 2H), 3.07 (t, J= 7.0 Hz, 2H), 3.59 (t, J= 7.0 Hz, 2H), 3.92 (d, J= 4.6 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.20 (m, 4H)。

# 【 0 2 6 2 】

c) 化合物 A 6 7 (ナトリウム塩) および A 6 8 (ナトリウム塩) :

# 【 化 8 6 】



# 【 0 2 6 3 】

ステップ 1 : モノ保護スルホン酸 (実施例 1 (d)) の合成の一般的手順に従い、市販の 2, 2, 5 - トリメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - メタノール (1.0 g、6.24 mmol) を、化合物 C 1 (実施例 1 3) (1.2 g、6.44 mmol) と反応させた。化合物 A 6 7 (ナトリウム塩) を、白色固体として得た (0.7 g、収率 30%)。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O,

500 MHz) (単位ppm) 0.93 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.30 (クイント, J= 7.2 Hz, 2H), 3.07 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 3.59 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 3.78 (AB, J= 12.5 Hz, 4H), 4.39 (s, 2H)。

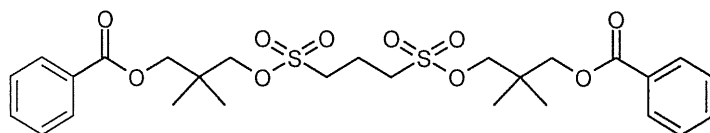
# 【 0 2 6 4 】

ステップ 2 : ステップ 1 の化合物 A 6 7 (ナトリウム塩) (0.70 g、2.0 mmol) を水 (3 mL) に溶解して、酢酸 (7 mL) で希釈した。混合物を 10 時間攪拌し、溶媒を蒸発により除去して、化合物 A 6 8 (ナトリウム塩) (0.5 g) (収率 80%) を白色固体として与えた。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 500 MHz) (単位ppm) 0.95 (s, 3H), 2.30 (クイント, J= 7.2 Hz, 2H), 3.07 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 3.50 (AB, J= 12.5 Hz, 4H), 3.57 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H)。

# 【 0 2 6 5 】

実施例 2 3 : 化合物 B 7 4 の調製

# 【 化 8 7 】



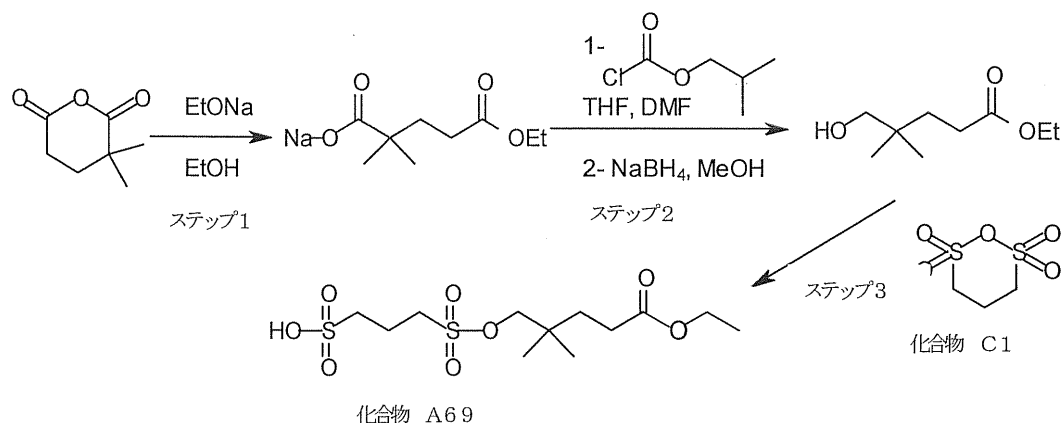
ジ保護スルホン酸 (実施例 1 (e)) の合成の一般的手順に従い、市販の 1 - ベンゾアート - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジオールを、1, 3 - プロパンジスルホニルジクロリド (実施例 1 (a)) と反応させた。化合物 B 7 4 を、無色油状物として得た (0.71 g、収率 65%)。<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm) 1.12 (s, 2x6H), 2.40 (クイント, J= 7.2 Hz, 2H), 3.32 (クイント, J= 7.0 Hz, 2x2H), 4.13 (s, 2x2H), 4.17 (s, 2x2H), 7.46 (t, J= 7.8 Hz, 2x2H), 7.58 (t, J= 7.0 Hz, 2x1H), 8.05 (d, J= 8.5 Hz, 2x2H)。

# 【 0 2 6 6 】

実施例 2 4 : 化合物 A 6 9 および B 7 5 の調製

a) 化合物 A 6 9 :  
【化 8 8】



10

20

30

40

ステップ 1 : エタノール ( 3 0 mL ) 中の 3 , 3 - ジメチルグルタル酸無水物 ( 3 g 、 2 1 . 1 mmol ) の溶液に、エタノール中のナトリウムエトキシドの 2 1 % w/w 溶液 ( 5 . 0 mL 、 2 3 . 2 mmol ) を添加した。2 0 時間撹拌した後、溶液を蒸発させて、得られた固体をジエチルエーテル ( 5 0 mL ) で懸濁させた。混合物をろ過し、固体をジエチルエーテルで洗浄した ( 2 0 mL で 2 回 ) 。固体を高真空下で乾燥させて、5 - エトキシ - 2 , 2 - ジメチル - 5 - オキソ - ペンタン酸ナトリウム塩 ( 2 . 9 2 g 、 収率 6 6 % ) を薄黄色固体として得た。

【 0 2 6 7 】

ステップ 2 : T H F / D M F ( 5 : 1 、 6 0 mL ) の混合物中のステップ 1 で得られた酸 ( 2 . 9 2 g 、 1 3 . 9 mmol ) の溶液に、クロロギ酸イソプロピル ( 2 . 7 1 mL 、 2 0 . 9 mmol ) を添加した。室温で 2 0 時間撹拌した後、溶液を 0 ℃ に冷却し、N a B H <sub>4</sub> ( 1 . 0 6 g 、 2 7 . 9 mmol ) と、その後メタノール ( 5 mL ) を溶液に添加した。3 0 分間撹拌した後、塩化アンモニウムの飽和水溶液 ( 2 0 mL ) を添加し、その後、酢酸エチル ( 2 0 mL ) を添加した。層に分離させて、水層を酢酸エチルで抽出した ( 3 0 mL で 2 回 ) 。ひとまとめにした有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させてろ過し、ろ液を真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン / 酢酸エチルを 9 5 : 5 から 6 0 : 4 0 へ ) により精製した。低温で蒸発させた後、エチル 5 - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチル - ペンタノアート ( 1 . 8 2 g 、 収率 7 5 % ) を揮発性無色油状物として得た。

【 0 2 6 8 】

ステップ 3 : モノ保護スルホン酸 ( 実施例 1 ( d ) ) の合成の一般的手順に従い、ステップ 2 で得られたアルコールを、化合物 C 1 ( 実施例 1 3 ) と反応させた。化合物 A 6 9 を白色固体として得た ( 1 . 1 g 、 収率 5 6 % ) 。<sup>1</sup>H

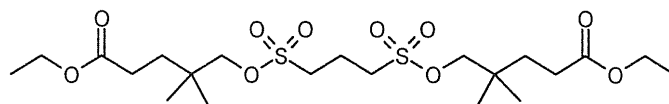
NMR ( D<sub>2</sub>O , 500 MHz ) ( 単位 ppm )

0.97 ( s , 6H ) , 1.25 ( t , J=7.0Hz , 3H ) , 1.67 ( t , J=8.5Hz , 2H ) , 2.28 ( m , 2H ) , 2.41 ( t , J=8.0Hz , 2H ) , 3.07 ( t , J=7.0Hz , 2H ) , 3.57 ( t , J=7.5Hz , 2H ) , 4.06 ( s , 2H ) , 4.14 ( q , J=7.0Hz , 2H ) 。

【 0 2 6 9 】

化合物 B 7 5 :

【化 8 9】



ジ保護スルホン酸 ( 実施例 1 ( e ) ) の合成の一般的手順に従い、実施例 2 4 ( a ) のステップ 2 のアルコールを、1 , 3 - プロパンジスルホニルジクロリド ( 実施例 1 ( a )

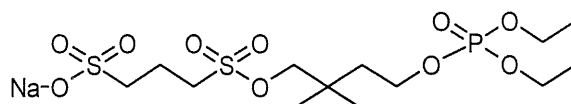
50

）と反応させた。化合物 B 7 5 を無色油状物として得た（7.3 g、収率 57 %）。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm) 0.98 (s, 2x6 H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 2x3 H), 1.67 (t, J = 7.0 Hz, 2x2 H), 2.30 (t, J = 7.0 Hz, 2x2 H), 2.43 (クイント, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.36 (t, J = 7.10 Hz, 2x2 H), 3.93 (s, 2x2 H), 4.14 (q, J = 7.10 Hz, 2x2 H)。

【0270】

実施例 25：化合物 A 7 0（ナトリウム塩）の調製

【化90】



10

モノ保護スルホン酸（実施例 1 (d)）の合成の一般的手順に従い、ジエチル（4 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチル - ブチル）ホスファート（本明細書に参考として組入れられた WO 2 0 0 6 / 0 1 4 2 8 2）を、化合物 C 1（実施例 1 3）と反応させた。化合物 A 7 0（ナトリウム塩）を、無色ペーストとして得た（0.45 g、収率 26 %）。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O,

500 MHz) (単位ppm) 1.03 (s, 6H),

1.33 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 2.28 (クイント, J = 7.0 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.15-4.25 (m, 6H)。

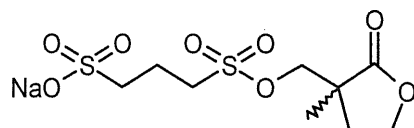
20

【0271】

実施例 26：化合物 A 7 1（ナトリウム塩）～ A 7 3（ナトリウム塩）の調製

a) 化合物 A 7 1（ナトリウム塩）：

【化91】



30

モノ保護スルホン酸（実施例 1 (d)）の合成の一般的手順に従い、ジヒドロ - 3 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチル 2 (3 H) - フラノン（本明細書に参考として組入れられた US 2 0 0 9 / 0 9 9 2 5 3）を、化合物 C 1（実施例 1 3）と反応させた。化合物 A 7 1（ナトリウム塩）を、白色粉末として得た（0.42 g、収率 26 %）。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O,

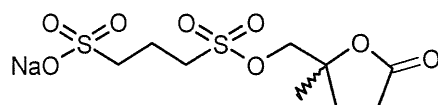
500 MHz) (単位ppm) 1.32 (s, 3H), 2.22-2.32 (m, 3H), 2.54

(m, 1H), 3.06 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.60 (dt, J = 7.2 および 3.7 Hz, 2H), 4.37 & 4.46 (AB, J = 10.0 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 6.0 Hz, 2H)。

【0272】

b) 化合物 A 7 2（ナトリウム塩）：

【化92】



40

モノ保護スルホン酸（実施例 1 (d)）の合成の一般的手順に従い、ジヒドロ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル 2 (3 H) - フラノン（US 2 0 0 9 / 0 9 9 2 5 3）を、化合物 C 1（実施例 1 3）と反応させた。化合物 A 7 2（ナトリウム塩）を、白色粉末として得た（0.85 g、収率 14 %）。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O,

500 MHz) (単位ppm) 1.50 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.28 (クイント, J = 7.3 Hz, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.77 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 7.1

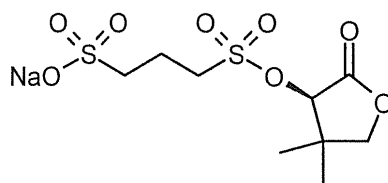
50

Hz, 2H), 4.42 (AB, J= 11.3 Hz, 2H)。

【 0 2 7 3 】

c) 化合物 A 7 3 (ナトリウム塩) :

【 化 9 3 】



10

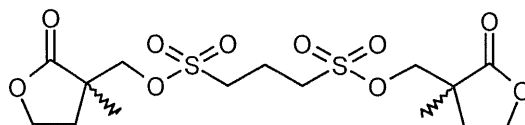
モノ保護スルホン酸 (実施例 1 (d)) の合成の一般的手順に従い、市販の (3R) - ジヒドロ - 3 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチル 2 (3H) - フラノンを、化合物 C 1 (実施例 1 3) と反応させた。化合物 A 7 3 (ナトリウム塩) を、ワックス状固体として得た (0.47 g、収率 28%)。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 500 MHz) (単位ppm) 1.11 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 2.31-2.37 (m, 2H), 3.07 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.70 (t, J=7.6Hz, 2H), 4.19-4.24 (m, 2H), 5.41 (s, 1H)。

【 0 2 7 4 】

実施例 2 7 : 化合物 B 7 6 ~ B 8 1 の調製

a) 化合物 B 7 6 :

【 化 9 4 】



20

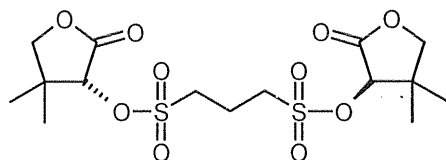
ジ保護スルホン酸 (実施例 1 (e)) の合成の一般的手順に従い、ジヒドロ - 3 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチル 2 (3H) - フラノン (US 2009/099253) を、1, 3 - プロパンジルスルホニルジクロリド (実施例 1 (a)) と反応させた。化合物 B 7 6 を、白色固体として得た (11.7 g、収率 79%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm) 1.31 (s, 6H), 2.08 (ddd, J= 13.2, 7.6および4.0 Hz, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.60 (dt, J= 13.2および8.5 Hz, 2H), 3.36 (t, J= 7.1 Hz, 4H), 4.22および4.33 (AB, J= 10.0 Hz, 4H), 4.30 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 4.40 (m, 2H)。

30

【 0 2 7 5 】

b) 化合物 B 7 7 :

【 化 9 5 】



40

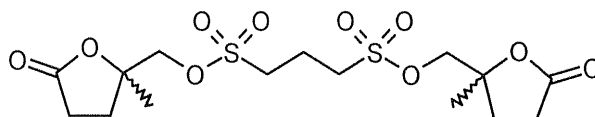
ジ保護スルホン酸 (実施例 1 (e)) の合成の一般的手順に従い、市販の (3R) - ジヒドロ - 3 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチル - 2 (3H) - フラノンを、1, 3 - プロパンジルスルホニルジクロリド (実施例 1 (a)) と反応させた。化合物 B 7 7 を、白色固体として得た (9.3 g、収率 70%)。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 500 MHz) (単位ppm) 5.01 (s, 2H), 4.11 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.58-3.72 (10本のピーク, 4H), 2.62 (ペント, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.18 (s, 6H)。

【 0 2 7 6 】

50

c) 化合物 B 7 8 :

【化 9 6】



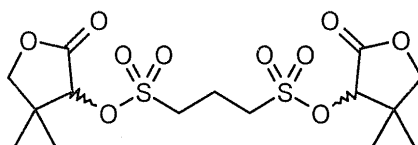
ジ保護スルホン酸（実施例 1（e））の合成の一般的手順に従い、ジヒドロ - 5 - （ヒドロキシメチル） - 5 - メチル - 2（3H） - フラノン（US 2009 / 099253）を、1,3 - プロパンジスルホニルジクロリド（実施例 1（a））と反応させた。化合物 B 7 8 を、無色油状物として得た（1.1 g、収率 57 %）。<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm) 1.48 (s, 2x3H), 2.03-2.10 (m, 2H), 2.32-2.44 (m, 2x2H), 2.61-2.75 (m, 2x2H), 3.40 (m, 2x2H), 4.26 (m, 2x2H)。

【0277】

d) 化合物 B 7 9 :

【化 9 7】



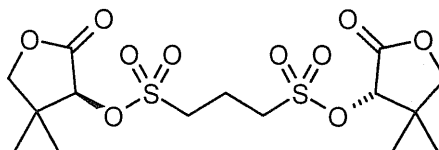
ジ保護スルホン酸（実施例 1（e））の合成の一般的手順に従い、市販のジヒドロ - 3 - ヒドロキシ - 4,4 - ジメチル - 2（3H） - フラノンを、1,3 - プロパンジスルホニルジクロリド（実施例 1（a））と反応させた。化合物 B 7 9 を、白色固体として得た（1.34 g、収率 63 %）。<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm) 1.18 (s, 6H) & 1.29 (s, 6H), 2.57-2.69 (m, 2H), 3.59-3.72 (m, 4H), 4.05 (d, J=9Hz, 2H) & 4.11 (d, J=9Hz, 2H), 5.00 (s, 1H) & 5.02 (s, 1H)。

【0278】

e) 化合物 B 8 0 :

【化 9 8】



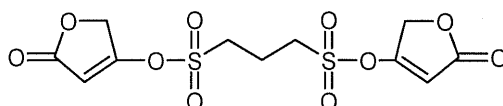
ジ保護スルホン酸（実施例 1（e））の合成の一般的手順に従い、市販の（3S） - ジヒドロ - 3 - ヒドロキシ - 4,4 - ジメチル - 2（3H） - フラノンを、1,3 - プロパンジスルホニルジクロリド（実施例 1（a））と反応させた。化合物 B 8 0 を、白色固体として得た（1.70 g、収率 80 %）。<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm) 1.18 (s, 6H) & 1.29 (s, 6H), 2.60-2.65 (m, 2H), 3.59-3.64 (m, 2H) & 3.66-3.72 (m, 2H), 4.05 (d, J=9Hz, 2H) & 4.11 (d, J=9Hz, 2H), 5.00 (s, 2H)。

【0279】

f) 化合物 B 8 1 :

【化 9 9】



ジ保護スルホン酸（実施例 1（e））の合成の一般的手順に従い、市販のテトロノ酸を

10

20

30

40

50

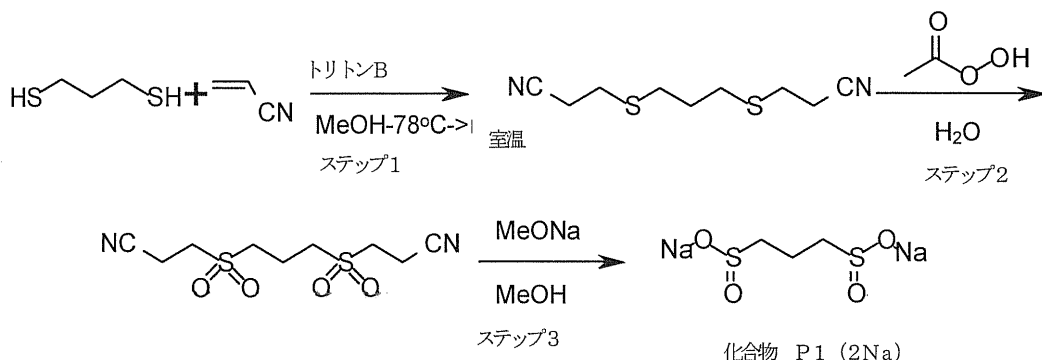


、 1, 3 - プロパンジスルホニルジクロリド (実施例 1 (a)) と反応させた。化合物 B 8 1 を、白色固体として得た (0.85 g、収率 56%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) (単位 ppm) 2.34 (m, 2H), 3.99 (t, J=7.5Hz, 4H), 5.00 (s, 4H), 6.05 (t, J=1.5Hz, 2H)。

【0280】

実施例 28 : 化合物 P 1 (二ナトリウム塩) の調製

【化100】



10

20

30

40

ステップ 1 : 1, 3 - プロパンチオール (1 mL、10 mmol) およびアクリロニトリル (2 mL、30 mmol) の溶液に、トリトン B (0.1 mL) を添加した。その後、混合物を室温まで加温して、この温度で 20 時間撹拌した。混合物を真空濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチルを 80 : 20 から 0 : 100 へ) により精製して、3 - [3 - (2 - シアノエチルスルファニル) プロピルスルファニル] プロパンニトリル (2.14 g、収率 100%) を無色油状物として得た。

【0281】

ステップ 2 : 水 (10 mL) 中のステップ 1 で得られたジスルフィド (0.5 g、2.34 mmol) の溶液に、酢酸中の過酢酸 (3.3 mL、14.0 mmol) の 32% 溶液を添加した。室温での 4 時間後に、形成された固体をろ過して、水 (10 mL で 2 回) およびエタノール (10 mL で 2 回) で洗浄した。ろ塊を高真空下で乾燥させて、3 - [3 - (2 - シアノエチルスルホニル) プロピルスルホニル] プロパンニトリル (0.62 g、収率 95%) を白色固体として得た。

【0282】

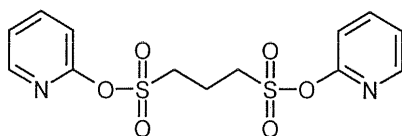
ステップ 3 : メタノール (15 mL) 中のステップ 2 で得られたジスルホン (0.62 g、2.23 mmol) の懸濁物に、メタノール中のナトリウムメトキシド (8.9 mL、4.58 mmol) の 0.5 M 溶液を添加した。24 時間撹拌した後、その均質溶液を真空濃縮し、得られた固体をエタノール (20 mL) で懸濁させて、懸濁物を室温で 1 時間撹拌した。懸濁物をろ過し、ろ塊をエタノール (10 mL で 2 回) およびジエチルエーテル (10 mL で 2 回) で洗浄した。水 (2 mL) をその固体に添加して、混合物を C 8 パッドに通して水で溶出させた。化合物 P 1 (二ナトリウム塩) を含有する画分を回収して凍結乾燥し、化合物 P 1 (二ナトリウム塩) (0.41 g、収率 85%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 500 MHz) (単位 ppm) 1.84 (クイント, J=8.0Hz, 2H), 2.44 (t, J= 8.0Hz, 4H)。

【0283】

実施例 29 : 化合物 B 1 1 および B 1 2 の調製

a) 化合物 B 1 1 :

【化101】



50

ジ保護スルホン酸（実施例 1（e））の合成の一般的手順に従い、市販のピリジン - 2 - オールを、1, 3 - プロパンジスルホニルジクロリド（実施例 1（a））と反応させた。化合物 B 1 1 を、無色油状物として得た（0.59 g、収率 82 %）。<sup>1</sup>H

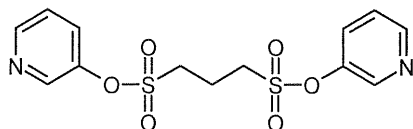
NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm):

2.79 (q, J=7.5Hz, 2H), 3.98 (t, J=7.5Hz, 4H), 7.15 (c, J=8.0Hz, 2H), 7.30 (dd, J=5.0, 7.5Hz, 2H), 7.84 (td, J=8.0, 2.0Hz, 2H), 8.34 (dd, J=2.0, 5.0Hz, 2H)。

【0284】

b) 化合物 B 1 2 :

【化102】



10

ジ保護スルホン酸（実施例 1（a））の合成の一般的手順に従い、ピリジン - 3 - オールを、1, 3 - プロパンジスルホニルジクロリド（実施例 1（a））と反応させた。化合物 B 1 2 を、無色油状物として得た（0.61 g、収率 67 %）。<sup>1</sup>H

NMR (DMSO, 500 MHz) (単位ppm)

8.64 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 8.62 (dd, J = 1.2, 4.6 Hz, 2H), 7.87 (ddd, J = 1.2, 2.8, 8.5 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 4.6, 8.5 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 2.49-2.40 (m, 2H)。

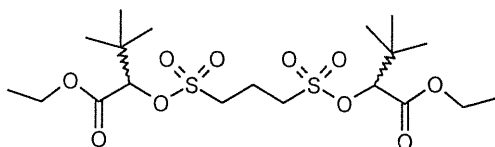
20

【0285】

実施例 30 : 化合物 B 8 2 ~ B 8 7 の調製

a) 化合物 B 8 2 :

【化103】



ジ保護スルホン酸（実施例 1（e））の合成の一般的手順に従い、エチル 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブタノアート（本明細書に参考として組入れられた、Wang et al.(2006), Synlett 2006(8), 1169-1172）を、1, 3 - プロパンジスルホニルジクロリド（実施例 1（a））と反応させた。化合物 B 8 2 を、無色油状物として得た（2.0 g、収率 82 %）。<sup>1</sup>H

30

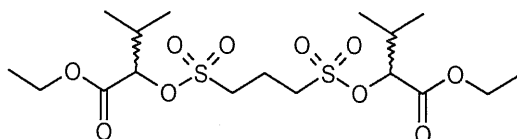
NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm)

1.06 (s, 2x9H), 1.32 (t, J= 7.0 Hz, 2x3H), 2.53 (クイント, J= 7.0 Hz, 2H), 3.44 (t, J= 7.0 Hz, 2x2H), 4.27 (m, 2x2H), 4.66 (s, 2x1H)。

【0286】

b) 化合物 B 8 3 :

【化104】



40

ジ保護スルホン酸（実施例 1（e））の合成の一般的手順に従い、エチル 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタノアート（本明細書に参考として組入れられた、Anand et al.(1994), Syn. Comm., 24(19), 2743-2747）を、1, 3 - プロパンジスルホニルジクロリド（実施例 1（a））と反応させた。化合物 B 8 3 を、無色油状物として得た（0.85 g、収率 73 %）。<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm)

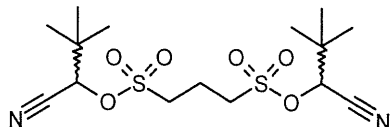
50

0.97 (d, J= 6.8 Hz, 2x3H), 1.08 (d, J= 7.0 Hz, 2x3H), 1.30 (t, J= 7.0 Hz, 2x3H), 2.33 (m, 2H), 2.57 (m, 2x1H), 3.49 (m, 2x2H), 4.27 (q, J= 7.0 Hz, 2x2H), 4.88 (d, J= 4.0 Hz, 2x1H)。

【 0 2 8 7 】

c ) 化合物 B 8 4 :

【 化 1 0 5 】



10

ジ保護スルホン酸 (実施例 1 (e)) の合成の一般的手順に従い、2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブタンニトリルを、1 , 3 - プロパンジスルホニルジクロリド (実施例 1 (a)) と反応させた。化合物 B 8 4 を、白色固体として得た (4 . 4 g、収率 5 6 % )。<sup>1</sup>H

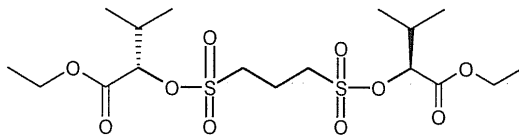
NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm)

1.15 (s, 2x9H), 2.55 (クイント, J= 7.0 Hz, 2H), 3.52 (t, J= 7.0 Hz, 2x2H), 4.86 (s, 2x1H)。

【 0 2 8 8 】

d ) 化合物 B 8 5 :

【 化 1 0 6 】



20

ジ保護スルホン酸 (実施例 1 (e)) の合成の一般的手順に従い、エチル (2 S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタノアート (本明細書に参考として組入れられた W O 2 0 0 8 / 0 8 7 5 6 0 ) を、1 , 3 - プロパンジスルホニルジクロリド (実施例 1 (a)) と反応させた。化合物 B 8 5 を、白色固体として得た (8 . 2 g、収率 7 1 % )。<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm):

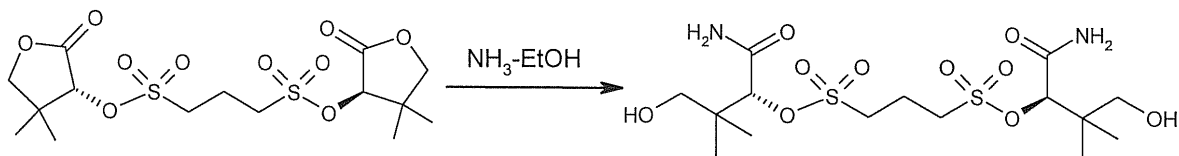
0.97 (d, J=6.8Hz, 2x3H) & 1.08 (d, J=6.8Hz, 2x3H), 1.31 (t, J=7.1Hz, 2x3H), 2.30-2.36 (m, 2H), 2.54-2.60 (m, 2x1H), 3.46-3.52 (m, 2x2H), 4.23-4.30 (m, 2x2H), 4.89 (d, J=3.9Hz, 2x1H)。

30

【 0 2 8 9 】

e ) 化合物 B 8 6 :

【 化 1 0 7 】



化合物 B77

化合物 B86

40

化合物 B 7 7 (8 . 6 g、実施例 2 7 (b)) を、エタノール (1 5 0 mL) 中の 2 M アンモニアに溶解した。溶液を室温で 4 8 時間攪拌した。溶媒を真空除去し、残留する材料をヘキサンで洗浄して (1 0 0 mLで 2 回)、粗生成物 (5 g) を得て、メタノールで再結晶化させた。室温で一晩放置した後、固体をろ過し、低温メタノールで洗浄して、化合物 B 8 6 を白色固体として得た (2 . 4 g、収率 2 5 % )。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500

MHz) (単位ppm) 0.89 (s, 6H),

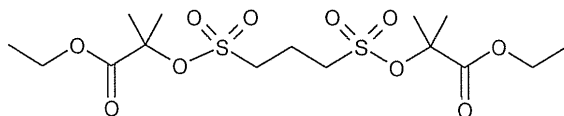
0.91 (s, 6H), 2.21 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.47 (t, J=7.5Hz, 4H), 4.69 (s, 2H), 4.83 (t, J=4.5Hz, 2H), 7.43 (brs, 2H), 7.58 (brs, 2H)。

【 0 2 9 0 】

50

f) 化合物 B 8 7 :

【化 1 0 8】



ジ保護スルホン酸（実施例 1（e））の合成の一般的手順に従い、エチル 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロパノアートを、1, 3 - プロパンジスルホニルジクロリド（実施例 1（a））と反応させた。化合物 B 8 7 を、無色油状物として得た（0.85 g、収率 53%）。<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm)

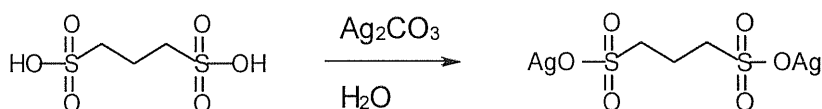
1.32 (t, J= 7.0 Hz, 2x3H), 1.73 (s, 2x6H), 2.50 (クイント, J= 7.0 Hz, 2H), 3.46 (t, J= 7.0 Hz, 2x2H), 4.27 (q, J= 7.0 Hz, 2x2H)。

【0 2 9 1】

実施例 3 1 : オキシメチルジスルホン酸エステルの合成のための一般的合成プロトコル

a) 1, 3 - プロパンジスルホン酸二銀塩 :

【化 1 0 9】

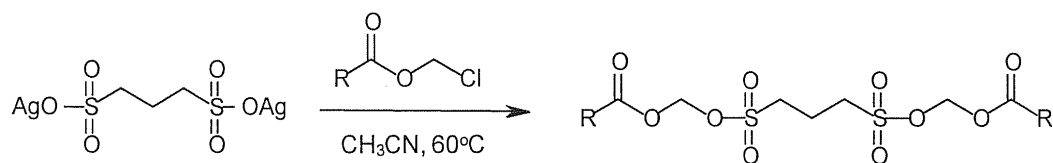


H<sub>2</sub>O (500 mL) 中の 1, 3 P D S (109 g、534 mmol) の溶液に、炭酸銀 (162 g、587 mmol) を 30 分間にわたり少しずつ添加した。室温での 30 分後に、溶液をセライト (商標) のパッドでろ過し、ろ塊を水 (100 mL) で 1 回洗浄した。溶液をロータリーエバポレータで蒸発させた後、固体をエタノール (500 mL) で懸濁させて、得られた混合物を室温で 30 分間撹拌してろ過した。ろ塊をエタノールで 2 回洗浄し (150 mL で 2 回)、40 で真空乾燥させて、1, 3 - プロパンジスルホン酸二銀塩 (1, 3 P D S (2 A g)) (198 g、収率 89%) を白色固体として得た。

【0 2 9 2】

b) 1, 3 - プロパンジスルホン酸オキシメチルジエステル :

【化 1 1 0】



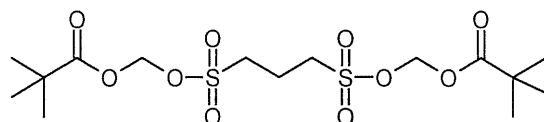
アセトニトリル中のステップ (a) で得られた 1, 3 - プロパンジスルホン酸二銀塩の懸濁物に、選択された酢酸クロロメチル (5 当量) を混合する。混合物を 60 で 24 時間加熱した後、室温まで冷却して、セライト (商標) のパッドでろ過する。その後、ろ塊をアセトニトリルで洗浄して、ろ液をロータリーエバポレータで蒸発させる。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、対応する 1, 3 - プロパンジスルホン酸オキシメチルジエステルを得る。

【0 2 9 3】

実施例 3 2 : 化合物 D 1 ~ D 8 の調製

a) 化合物 D 1 :

【化 1 1 1】



10

20

30

40

50

オキシメチルジスルホン酸エステル（実施例 3 1（b））の合成の一般的手順に従い、市販のクロロメチルピパロートを、1, 3 - プロパンジスルホン酸二銀塩（実施例 3 1（a））と反応させた。化合物 D 1 を、白色固体として得た（18.3 g、収率 81%）。<sup>1</sup>H

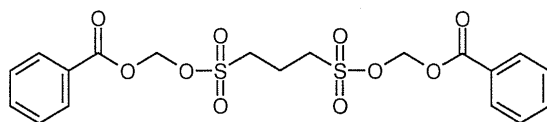
NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm)

1.25 (s, 18H), 2.42 (クイント, 7.0Hz, 2H), 3.41 (t, J=7.0Hz, 4H), 5.81 (s, 4H)。

【0294】

b) 化合物 D 2 :

【化112】



10

オキシメチルジスルホン酸エステル（実施例 3 1（b））の合成の一般的手順に従い、市販のクロロメチルベンゾートを、1, 3 - プロパンジスルホン酸二銀塩（実施例 3 1（a））と反応させた。化合物 D 2 を、白色固体として得た（0.40 g、収率 71%）。<sup>1</sup>H

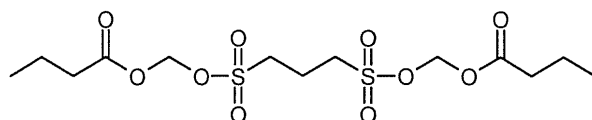
NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm)

2.40 (クイント, 7.0Hz, 2H), 3.40 (t, J=7.0Hz, 4H), 6.02 (s, 4H), 7.49 (dt, J=8.0, 1.5Hz, 4H), 7.64 (tt, J=9.0, 1.5Hz, 2H), 8.08 (td, 8.5, 1.5Hz, 4H)。

【0295】

c) 化合物 D 3 :

【化113】



20

オキシメチルジスルホン酸エステル（実施例 3 1（b））の合成の一般的手順に従い、クロロメチルブタノート（本明細書に参考として組入れられた、Baudy et al. (2009), J. Med. Chem. 52(3), 771-778）を、1, 3 - プロパンジスルホン酸二銀塩（実施例 3 1（a））と反応させた。化合物 D 3 を、無色油状物として得た（10.8 g、収率 76%）。<sup>1</sup>H

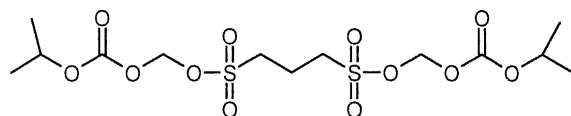
NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm)

0.98 (t, J=7.5Hz, 6H), 1.70 (m, 4H), 2.42 (m, 6H), 3.41 (t, J=7.0Hz, 4H), 5.81 (s, 4H)。

【0296】

d) 化合物 D 4 :

【化114】



30

オキシメチルジスルホン酸エステル（実施例 3 1（b））の合成の一般的手順に従い、市販のクロロメチルイソプロピルカルボナートを、1, 3 - プロパンジスルホン酸二銀塩（実施例 3 1（a））と反応させた。化合物 D 4 を、無色油状物として得た（0.98 g、収率 95%）。<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm)

1.35 (d, J=6.5Hz, 12H), 2.43 (クイント,

40

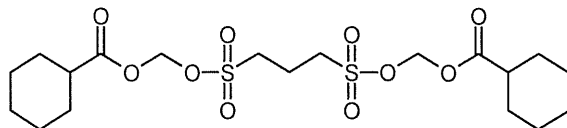
50

J=7.0Hz, 2H), 3.43 (t, J=7.0Hz, 4H), 4.97 (m, 2H), 5.81 (s, 4H)。

【 0 2 9 7 】

e) 化合物 D 5 :

【 化 1 1 5 】



オキシメチルジスルホン酸エステル (実施例 3 1 (b)) の合成の一般的手順に従い、クロロメチルシクロヘキサンカルボキシレート (Baudy et al.

10

(2009), J. Med. Chem. 52(3), 771-778) を、1, 3 - プロパンジスルホン酸二銀塩 (実施例 3 1 (a)) と反応させた。化合物 D 5 を、白色固体として得た (25.0 g、収率 72%)。<sup>1</sup>H

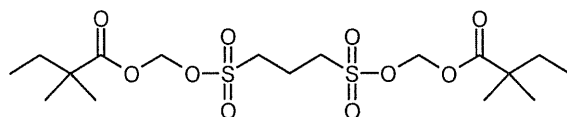
NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm)

1.23-1.35 (m, 6H), 1.46 (m, 4H), 1.66 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 1.94 (m, 4H), 2.41 (m, 4H), 3.40 (t, J=7.5Hz, 4H), 5.81 (s, 4H)。

【 0 2 9 8 】

f) 化合物 D 6 :

【 化 1 1 6 】



20

オキシメチルジスルホン酸エステル (実施例 3 1 (b)) の合成の一般的手順に従い、クロロメチル 2, 2 - ジメチルブタノアート (Baudy et al.

(2009), J. Med. Chem. 52(3), 771-778) を、1, 3 - プロパンジスルホン酸二銀塩 (実施例 3 1 (a)) と反応させた。化合物 D 6 を、無色油状物として得た (2.0 g、収率 66%)。<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm)

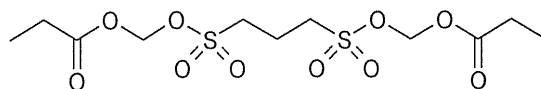
0.86 (t, J=7.5Hz, 6H); 1.21 (s, 12H); 1.61 (q, J=7.5Hz, 4H); 2.42 (クイント, J=7.0Hz, 2H); 3.41 (t, J=7.0Hz, 4H); 5.81 (s, 4H)。

30

【 0 2 9 9 】

g) 化合物 D 7 :

【 化 1 1 7 】



オキシメチルジスルホン酸エステル (実施例 3 1 (b)) の合成の一般的手順に従い、クロロメチルプロパノアート (Baudy et al.

(2009), J. Med. Chem. 52(3), 771-778) を、1, 3 - プロパンジスルホン酸二銀塩 (実施例 3 1 (a)) と反応させた。化合物 D 7 を、白色固体として得た (13.2 g、収率 66%)。<sup>1</sup>H

40

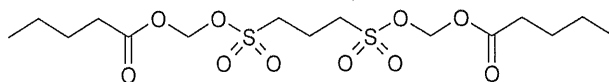
NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm)

1.91 (t, J=7.5Hz, 6H); 2.42 (クイント, J=7.0Hz, 2H); 2.47 (q, J=7.5Hz, 4H); 3.41 (t, J=7.0Hz, 4H); 5.82 (s, 4H)。

【 0 3 0 0 】

h) 化合物 D 8 :

## 【化 1 1 8】



オキシメチルジスルホン酸エステル（実施例 3 1（b））の合成の一般的手順に従い、クロロメチルペンタノアート（Baudy et al. (2009), J. Med. Chem. 52(3), 771-778）を、1, 3 - プロパンジスルホン酸二銀塩（実施例 3 1（a））と反応させた。化合物 D 8 を、白色固体として得た（1.8 g、収率 57%）。<sup>1</sup>H

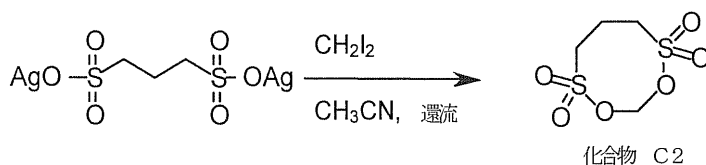
NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm)

0.93 (t, J=7.5Hz, 6H); 1.37 (m, 4H); 1.65 (クイント, J=7.0Hz, 4H); 2.39-2.45 (m, 6H); 3.41 (t, J=7.0Hz, 4H); 5.81 (s, 4H)。

## 【0301】

実施例 3 3 : 化合物 C 2 の調製

## 【化 1 1 9】



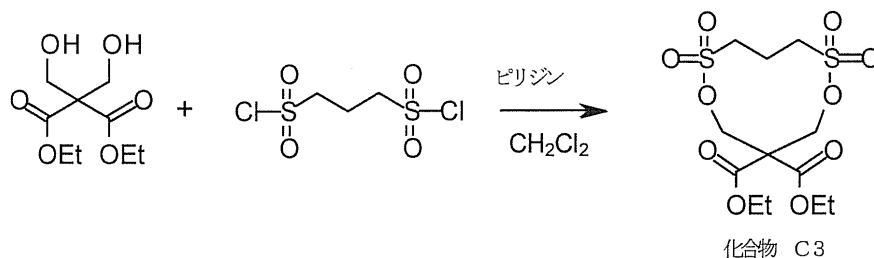
アセトニトリル（1 L）中の 1, 3 - プロパンジスルホン酸二銀塩（実施例 3 1（a））（60 g、140 mmol）の還流した懸濁物に、アセトニトリル（20 mL）中のジヨードメタン（17 mL、210 mmol）の溶液を 15 時間かけて（シリンジポンプで）添加した。添加が完了した後、混合物を更に 24 時間還流して、室温まで冷却し、セライト（商標）のパッドでろ過した。ろ塊をアセトニトリルで洗浄して（100 mL で 2 回）、ろ液を約 150 mL まで真空濃縮した。この溶液に、シリカゲル 40 g を添加して、混合物を蒸発乾固した。残渣をシリカゲルカラムに加えて、80 : 20 から 50 : 50 に勾配をかけたヘキサン / 酢酸エチルで溶離して、化合物 C 2（22.6 g、収率 73%）を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,

500 MHz) (単位ppm) 2.54 (m, 2H), 3.60 (t, J=6.0Hz, 4H), 5.80 (s, 2H)。

## 【0302】

実施例 3 4 : 化合物 C 3 の調製

## 【化 1 2 0】

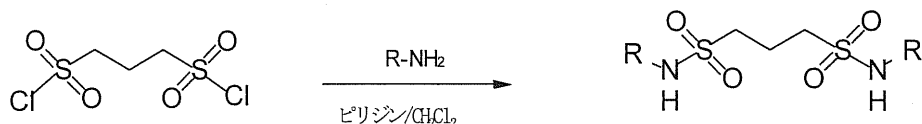


ジクロロメタン（200 mL）中の市販のジエチル 2, 2 - ビス（ヒドロキシメチル）プロパジオアート（0.91 g、4.15 mmol）およびピリジン（1.7 mL、20.7 mmol）の溶液に、1, 3 - プロパンジスルホン酸二銀塩（実施例 1（a））（1 g、4.15 mmol）を添加した。溶液を 3 日間還流して、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン / 酢酸エチルを 90 : 10 から 50 : 50 へ）により精製して、化合物 C 3（0.32 g、収率 20%）を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm) 1.31 (t, J=7.0Hz, 6H), 2.46 (m, 2H), 3.45 (m, 4H), 4.30 (q, J=7.0Hz, 4H), 4.66 (s, 4H)。

## 【 0 3 0 3 】

実施例 35 : ジスルホンアミドの合成のための一般的合成プロトコル

## 【 化 1 2 1 】



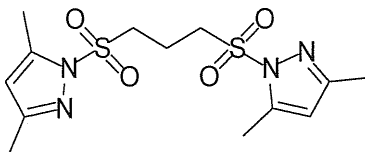
1,3-プロパンジスルホニルジクロリド(実施例1(a))を、ピリジン(10 mL)とジクロロメタン(50 mL)との混合物中の選択されたアミン(40 mL)の攪拌溶液に添加する。反応混合物を室温で15時間攪拌し、その後、真空濃縮した。残留する材料を、ジクロロメタン/メタノール混合物を溶離液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、対応するジスルホンアミドを生成した。

## 【 0 3 0 4 】

実施例 36 : 化合物 N12 および N14 の調製

a) 化合物 N12 :

## 【 化 1 2 2 】



ジスルホンアミド(実施例35)の合成の一般的手順に従い、市販の3,5-ジメチルピラゾールを、1,3-プロパンジスルホニルジクロリド(実施例1(a))と反応させた。化合物 N12 を、白色固体として得た(0.73 g、収率68%)。<sup>1</sup>H

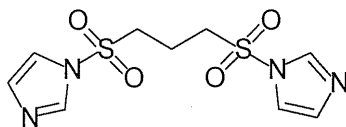
NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) ppm

5.98 (s, 2H), 3.54 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 2.47 (s, 6H), 2.25 (s, 6H), 2.15 (q, J = 7.0 Hz, 2H)。

## 【 0 3 0 5 】

b) 化合物 N14 :

## 【 化 1 2 3 】



ジスルホンアミド(実施例35)の合成の一般的手順に従い、市販のイミダゾールを、1,3-プロパンジスルホニルジクロリド(実施例1(a))と反応させた。化合物 N14 を、ベージュ色固体として得た(0.45 g、収率53%)。<sup>1</sup>H

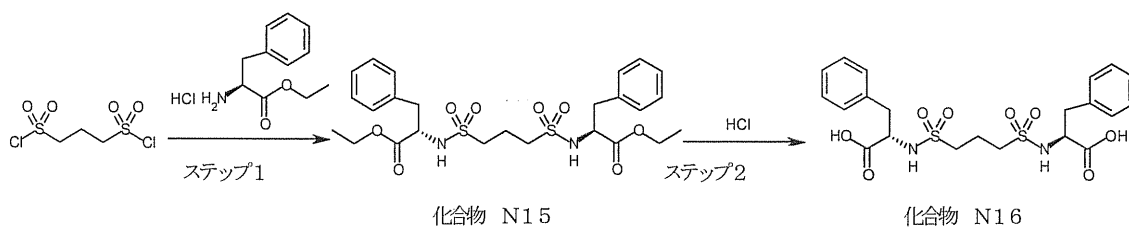
NMR (DMSO, 500 MHz) ppm

8.18 (s, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.16 (s, 2H), 3.83 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 1.78 (q, J = 7.5 Hz, 2H)。

## 【 0 3 0 6 】

実施例 37 : 化合物 N15 および N16 の調製

## 【 化 1 2 4 】



化合物 N15

化合物 N16

10

20

30

40

50



ステップ 1 : ジスルホンアミド ( 実施例 3 5 ) の合成の一般的手順に従い、市販のエチルエステル L - フェニルアラニン塩酸塩 ( 1 . 8 g、8 . 0 mmol ) を、1 , 3 - プロパンジスルホニルジクロリド ( 実施例 1 ( a ) ) ( 0 . 9 6 4 g、4 . 0 mmol ) と反応させた。化合物 N 1 5 を、油状物として得た ( 0 . 6 g、収率 2 8 % ) 。<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (単位ppm)

1.25 (t, J= 7.0 Hz, 6H), 2.04 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.04 & 3.14 (ABX, J= 14.0 & 5.7 Hz, 4H), 4.18 (m, 4H), 4.34 (m, 2H), 5.07 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 7.17-7.32 (m, 10H)。

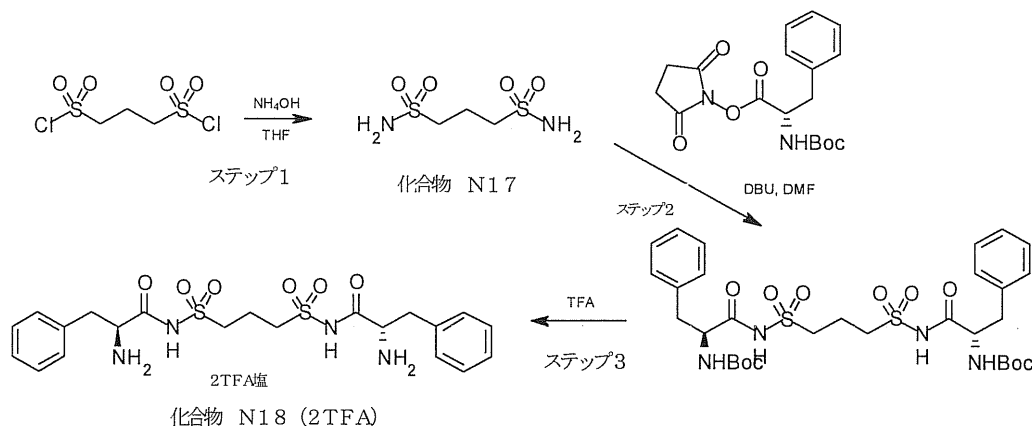
【 0 3 0 7 】

ステップ 2 : エタノール ( 1 0 mL ) 中のステップ 1 で得られた化合物 N 1 5 ( 0 . 6 0 g、1 . 1 mmol ) の溶液に、6 N 水性塩酸 ( 2 0 mL ) を添加して、混合物を還流下で 4 時間撹拌した。混合物を冷却し、蒸発乾固して、ジクロロメタン / メタノールの 9 5 : 5 混合物で希釈して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。酢酸エチル / 酢酸 ( 9 7 : 3 ) の混合物で溶出して、化合物 N 1 6 ( 0 . 3 1 g、収率 5 7 % ) を白色固体として単離した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz)

(単位ppm) 1.64 (クイント, J= 7.0 Hz, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.78 (dd, J= 13.5 & 9.5 Hz, 2H), 3.05 (dd, 13.5 & 5.5 Hz, 2H), 3.98 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 10H), 7.80 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 13.00 (bs, 2H)。

【 0 3 0 8 】

実施例 3 8 : 化合物 N 1 7 および N 1 8 ( ビス ( トリフルオロ酢酸 ) 塩 ) の調製  
【 化 1 2 5 】



ステップ 1 : テトラヒドロフラン ( 3 0 mL ) 中の 1 , 3 - プロパンジスルホニルジクロリド ( 実施例 1 ( a ) ) ( 1 . 5 g、6 . 2 mmol ) の撹拌溶液に、2 8 % 水酸化アンモニウム ( 6 mL ) を添加した。反応物が発熱したら、室温で更に 1 時間撹拌した。混合物を真空濃縮し、最少量の水 / メタノールに溶解し、シリカゲルと混合して蒸発乾固した。シリカゲル担体を、ジクロロメタン / メタノール ( 7 0 : 3 0 ) の混合物を溶離液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーのカラムの最上部に加えて、化合物 N 1 7 ( 0 . 3 0 g、収率 2 4 % ) を白色粉末として得た。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 500 MHz) (単位ppm) 2.19 (クイント, J= 7.0 Hz, 2H), 3.28 (t, J= 7.0 Hz, 4H)。

【 0 3 0 9 】

ステップ 2 : D M F ( 2 0 mL ) 中のステップ 1 で得られた化合物 N 1 7 ( 0 . 3 0 3 g、1 . 5 mmol ) の溶液に、市販の N - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - L - フェニルアラニン、2 , 5 - ジオキソ - 1 - ピロリジニルエステル ( 1 . 2 g、3 . 3 mmol ) および D B U ( 0 . 4 9 mL、3 . 3 mmol ) を添加した。混合物を 1 5 時間撹拌し、酢酸エチルおよび 1 N H C l で希釈して、酢酸エチルで 3 回抽出した。ひとまとめた有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させてろ過し、ろ液を真空濃縮した。残渣を、ヘキサン / 酢酸エチル ( 5 0 : 5 0 ) を用いたシリカゲルクロマトグラフィーに

より精製して、所望のtert - ブチル N - [ 1 - ベンジル - 2 - [ 3 - [ [ 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニル - プロパノイル ] スルファモイル ] プロピルスルホニルアミノ ] - 2 - オキソ - エチル ] カルバマート ( 0 . 9 g 、 収率 8 7 % ) を単離した。

#### 【 0 3 1 0 】

ステップ 3 : ジクロロメタン ( 1 0 mL ) 中のステップ 2 で得られた中間体 ( 0 . 9 0 g 、 1 . 3 mmol ) の溶液に、トリフルオロ酢酸 ( 5 mL ) を添加した。混合物を室温で 5 時間攪拌し、濃縮乾固した。エーテル / ヘキサン混合物を用いた研和により、化合物 N 1 8 ( ビス ( トリフルオロ酢酸 ) 塩 ) ( 0 . 6 8 g 、 収率 7 2 % ) を白色固体として単離した。

<sup>1</sup>H NMR ( D<sub>2</sub>O,

500 MHz ) ( 単位 ppm ) 2.01 ( クイント, J = 7.0 Hz, 2H ),

3.06 & 3.15 ( ABX, J = 14.0 & 7.0 Hz, 4H ), 3.29-3.42 ( m, 4H ), 4.07 ( t, J =

7.0 Hz, 2H ), 7.15-7.30 ( m, 10H )。

#### 【 0 3 1 1 】

実施例 3 9 : 本発明の化合物のインビトロ安定性

a ) 水および人工胃液への安定性

この検査の目的は、プロドラッグの安定性を、37 °C の人工胃液 ( S G F ) および水中で最大 2 時間まで、そして室温の水中で最大 2 4 時間まで決定することである。安定性は、表 1 に示された通り実施した。

#### 【 0 3 1 2 】

##### 【 表 1 】

表 1 : 温度および試料採取の概要

測定時間 (時間)	37°CのSGF	37°Cの蒸留水	室温の蒸留水
0	実施	なし	実施
1	実施	実施	なし
2	実施	実施	なし
24	なし	なし	実施

#### 【 0 3 1 3 】

人工胃液および水の試料を、37 °C の振とう水浴中で最大 2 時間インキュベートした。化合物 ( プロドラッグ ) を 0 時間目に添加した。各選択時間 ( 表参照 ) に、試料のアリコットを取り出して、1, 3 - プロパンジスルホン酸 ( 1, 3 P D S ) の濃度を測定するために分析した。1, 3 P D S の濃度は、各ピーク面積に基づいて算出した。1, 3 P D S の出現率 % は、1 0 0 % のプロドラッグ ( 当量濃度 ) により発生する 1, 3 P D S の名目の濃度 ( 1 0 0 % ) と比較した、各時間に測定された化合物量により決定した。

#### 【 0 3 1 4 】

i ) 人工胃液の調製 :

塩化ナトリウム 0 . 2 g およびペプシン 0 . 3 2 g の総量を重量測定して、1 0 0 mL メスフラスコに移した。脱イオン水 約 5 0 mL を添加して、混合物を十分に混合した。塩酸の容量 7 0 0 μL を添加して、容量を脱イオン水で 1 0 0 mL に調整した。得られた混合物をポリプロピレン容器に移して、pH を測定した ( pH = 1 . 5 ) 。

#### 【 0 3 1 5 】

ii ) 試料の調製 :

化合物 約 2 mg/ml の新鮮な原液を調製した。S G F 中の 2 0 0 μg/mL の安定性溶液を 1 つ調製した ( 試験管 A と呼ばれる試料 ) 。脱イオン水中の 2 0 0 μg/mL の安定性溶液を調製した ( 試験管 B と呼ばれる試料 ) 。調製の直後に、各 2 0 0 μg/mL 溶液を 3 本ずつ脱イオン水で 2 0 μL に希釈して、L C - M S / M S 法を用いて分析した ( 0 時間目 ) 。そ

10

20

30

40

50

の後、試験管 A および B のインキュベーションを、37 の振とう水浴で 1 および 2 時間継続したが、試験管 B の 1 本は、室温で 24 時間保持した。それぞれの具体的インキュベーション時間で、50  $\mu$ L を 3 本（三重測定）取り出して、水 450  $\mu$ L に希釈して、LC-MS/MS 法を用いて分析した。並行して、1, 3 PDS の参照試料 3 種、100、10 および 1  $\mu$ g/mL を調製し、水で 3 本ずつ希釈して、バッチの開始時および終了時に注入した。これらの試料を、参照試料とした。

【0316】

iii) 評価： 1, 3 PDS の濃度を、参照試料の応答、およびそれらの各ピーク面積の応答に基づいて算出した。1, 3 PDS の出現率 % は、100 % のプロドラッグ（当量濃度）により発生する 1, 3 PDS の予測される名目上の濃度（100 %）と比較した、各時間に測定された化合物量により決定した。水安定性の結果を表 2 に表わし、人工胃液の結果を表 3 に表わす。

【0317】

【表 2】

表 2：水安定性の結果

識別番号	1, 3 PDS への変換率 (%)			
	0 h	1 h	2 h	24 h
A6 (Na)	0.4	1.0	1.6	1.4
A13	0.0	0.0	0.0	0.0
A14	0.2	0.4	1.4	—
A18 (Na)	12.8	23.0	28.4	15.8
A26 (Na)	3.1	5.9	8.6	10.0
A32 (Na)	0.0	0.1	0.1	0.0
A51	13	14	18	—
A52 (K)	7.0	14.6	18.8	21.3
B13	0.3	0.4	0.4	—
B14	0.0	0.0	0.0	—
B23	0.0	0.0	0.0	0.0
B30	0.0	0.0	0.0	0.0
C1	50.3	57.3	63.1	61.2

【0318】

10

20

30

【表 3】

表3：人工胃液安定性の結果

識別番号	1, 3 PDSへの変換率(%)		
	0 h	1 h	2 h
A6(Na)	0.3	1.0	1.6
A13	0.0	0.0	0.0
A14	0.2	0.3	0.4
A18(Na)	2.2	3.8	4.8
A26(Na)	2.7	5.8	8.4
A32(Na)	0.0	0.0	0.0
A51	11	11	13
A52(K)	6.2	13.1	15.9
B13	0.1	0.2	0.2
B14	0.0	0.0	0.0
B23	0.0	0.0	0.0
B30	0.0	0.0	0.0
C1	51.2	59.8	65.9

10

20

## 【0319】

## b) 全血安定性：

この検査の目的は、異なる時点（0、0.5、1、4、24時間）での新鮮なヒト全血中のプロドラッグの安定性を決定することである。血液試料を、37℃の振とう水浴で最大24時間インキュベートした。化合物（プロドラッグ）を0時間目に添加し、試料のアリコットを取り出して、1, 3 PDS濃度を決定するために各時間に分析した。可能な限り、0時間目に測定された化合物量に比較した、各時間に測定された化合物量により、化合物の消失量を決定した。基質による変換を排除するために、予め抽出された血液試料中で、特別な0時間目を調製した。

30

## 【0320】

## i) 試料調製：

全血約2.5mLを、37℃の緩やかに振とうする水浴中で、15分間インキュベートした。予めインキュベートされた全血2mLを、エッペンドルフ管に分注した。血液の100μLアリコットを取り出して、化合物の原液100μLを添加した。溶液を転倒混和した。この試料を、試験管Aと呼んだ。試験管Aの化合物の最終濃度は、約100μg/mLであった。混合の直後に、試験管Aの100μLを異なる3本のエッペンドルフ管に分注した。これらの試料を、「抽出手順」の節に記載された通り抽出した。これらの試料を、0時間目と呼んだ。その後、試験管Aのインキュベーションを、37℃の振とう水浴中で0.5、1、4および24時間継続した。それぞれの特定のインキュベーション時間に、アリコット（三重測定）100μLを取り出して、「抽出手順」の節に記載された通り抽出した。化合物および/またはその可能な分解産物が更に分解する可能性を回避するために、分析まで、アリコット抽出物を氷上に保持した。抽出後に、試料をLC-MS/MS法を用いて分析した。

40

## 【0321】

## ii) 抽出手順：

氷冷アセトニトリル300μL容量を、1.5mLエッペンドルフ管に添加して、使用まで氷上に保持した。抽出される試料100μLを添加して、混合物をボルテックス処理した（アセトニトリルおよび血液）。試料を16250×g（エッペンドルフ・ローターを

50

用いた I E C 遠心分離機により 1 3 2 0 0 rpm) で 5 分間遠心分離した。上清 2 5 0  $\mu$ L 容量を別の試験管に移して、窒素気流の下で蒸発乾固した。残渣を移動相で再溶解した。その後、この試料を 1 , 3 P D S 専用の方法により分析した。

#### 【 0 3 2 2 】

##### iii) 評価

1 , 3 P D S の濃度を、校正標準の名目上の濃度およびその各ピーク面積比に基づいて算出した。1 /  $x^2$  の加重を利用した線形回帰を用いて、1 , 3 P D S 濃度を誘導している。1 , 3 P D S の出現率 % は、1 0 0 % のプロドラッグ ( 当量濃度 ) により発生する 1 , 3 P D S の予測される名目上の濃度 ( 1 0 0 % ) と比較した、各時間に測定された化合物量により決定した。得られた結果を、以下の表 4 に要約する。

#### 【 0 3 2 3 】

##### 【表 4】

表 4 : ヒト全血安定性の結果

識別番号	1, 3 PDS への変換率 (モル比 %)				
	0 h	0.5 h	1 h	4 h	24 h
A6 (Na)	0.5	0.7	0.8	1.2	4.7
A13	12.8	44.0	47.8	61.7	62.3
A14	1.6	2.5	3.0	5.8	23.3
A18 (Na)	9.5	16.4	18.3	39.8	71.9
A26 (Na)	11.1	12.2	14.5	14.5	31.6
A32 (Na)	0.1	0.1	0.2	0.4	2.0
A51	23.7	21.8	26.5	34.4	63.6
A52 (K)	21.7	24.4	29.0	32.8	55.6
B13	5.5	106.1	91.1	67.0	73.2
B14	0.1	5.0	17.0	44.9	55.1
B23	1.2	103.4	98.5	59.0	66.5
B30	BLLQ	0.1	0.2	2.0	15.0
C1	AULQ	AULQ	AULQ	AULQ	AULQ

BLLQ : 定量での下限未満である

AULQ : 定量での上限を超えている

#### 【 0 3 2 4 】

要約すると、安定性の結果から、該化合物がプロドラッグとして作用し、胃液または全血のいずれかにおいて 1 , 3 P D S を放出することが示された。事実、それらのほとんどが、胃液または水よりも全血中で多量に開裂され、一部は、水および人工胃液中では比較的安定していたが全血中のみに 1 , 3 P D S を放出することが見出された。

#### 【 0 3 2 5 】

##### 実施例 4 0 : 投与配合剤の調製

##### a) 配合剤のための投与ビヒクル :

二重処理された組織培養水 ( シグマ、W 3 5 0 0 ) を、水中で調製された配合剤全てで用いた。水 ( 二重処理された組織培養水 ) 中のビヒクル 0 . 5 % メトセル ( 商標 ) ( M e t h o c e l ( 商標 ) K 4 M、ダウ・ケミカル ( D o w C h e m i c a l ) 、 # 0 0 2 8 9 1 ) を全てのメトセル ( M e t h o c e l ) ( 商標 ) 配合剤の調製に用い、文献の手順に従って調製した。割合に従って、ベンジルアルコールをコーン油に添加することにより、コーン油中の 2 % ベンジルアルコールを調製し、それをプロドラッグの油状配合剤の調製に用いた。

#### 【 0 3 2 6 】

## b) 投与配合剤の濃度：

1, 3 P D S ( 2 N a ) については、用量が特定の動物種でのインビボプロトコル用の投与容量で 1 0 0 mg/kg ( または 0 . 4 mmol/kg ) になるようなレベルに、投与配合剤中の濃度を標準化した。プロドラッグでは、動物に同じ容量の投与配合剤が投与されると、プロドラッグ全てが同モル用量 ( 0 . 4 mmol/kg ) で投与されるように、投与配合剤中の試料の重量を、分子量に基づいて変動させた。用いられる投与容量を、ラットおよびサルで 1 0 mL/kg、フェレットで 5 mL/kgにするか、または投与配合剤の濃度をラットおよびサルで 0 . 0 4 mmol/mL、フェレットで 0 . 0 8 mmol/mLにした。用いられたビヒクルは、水、または水中の 0 . 5 % メトセル ( 商標 )、またはコーン油中の 2 % ベンジルアルコールのいずれでも可能であった。投与溶液は、溶液、懸濁物またはエマルジョンのいずれでも可能であった。したがって、異なるレベルの用量で、投与配合剤の調製で用いられた化合物量を調合した。

10

## 【 0 3 2 7 】

## c) 投与配合剤の調製：

選択されたビヒクルに可溶性の化合物では、適切な量をビヒクルの攪拌溶液に添加した。混合物は、投与 3 0 分前に調製した。

## 【 0 3 2 8 】

選択されたビヒクルに不溶性の化合物では、懸濁物 ( 固体の場合 ) またはエマルジョン ( 油の場合 ) を、遊星型ミクロミル ( プルベリゼット 7 ( P u l v e r i s e t t e 7 )、フリッチュ ( F r i s c h ) ) を用いて調製した。用いられたビヒクルは、水中の 0 . 5 % メトセル ( 商標 ) またはコーン油中の 2 % ベンジルアルコールのいずれかである。適切な量の化合物を選択されたビヒクルに少しずつ添加し、遊星型ミクロミルを用いて混合物を 8 0 0 rpm で 1 0 分間処理した。得られた懸濁物またはエマルジョンを、投与まで攪拌棒を用いて攪拌し続けた。投与の 3 0 分 ~ 1 8 時間前に、混合物を調製することができた。

20

## 【 0 3 2 9 】

## 実施例 4 1 : インビボプロトコル

## a) ラットにおける P K 試験

7 ~ 9 週齢の雄スプラグー・ドーリー ( S p r a g u e - D a w l e y ) ・ラット ( 体重 2 0 0 ~ 3 0 0 g ) 4 匹からなる 1 群を、1 5 ~ 1 7 時間絶食した後、実施例 4 0 による検査化合物から調製された投与溶液 / 懸濁物を、1 0 ml/kg 体重の投与容量に調合された濃度で表 5 に明記された用量で、強制経口投与により投与した。投与 2 時間後に、飼料を供給した。血液試料 ( 2 0 0  $\mu$ L 血液 ) を、投与前および投与後の以下の時間に、各動物 ( 4 匹 / 群 ) の頸静脈からザルスタッド ( S a r s t e d t ) マイクロチューブ ( E D T A K<sub>3</sub> E / 0 . 5 mL ) に採取した：1 5 分目、3 0 分目、1 時間目、2 時間目、4 時間目、6 時間目、8 時間目、1 2 時間目、および 2 4 時間目。採取された血液試料は氷上で保持し、その後、4、最小速度 3 0 0 0 rpm ( 1 6 2 0 G ) で 1 0 分間遠心分離して、血漿試料を調製した。血漿試料は、分析まで - 8 0 で保存した。投与前に、投与配合剤のアリコットも採取して、分析用に - 2 0 で保存した。

30

## 【 0 3 3 0 】

40

【表 5】

表5：プロドラッグの経口投与後のラットにおける1, 3PDSのAUCの結果

識別番号 <sup>1</sup>	ビヒクル <sup>2</sup>	用量 <sup>3</sup> (mg/kg)	1, 3PDS AUC <sub>0-Tlast</sub> (ng・時間/mL) <sup>7</sup>
1, 3PDS (2Na)	1	100	40374
1, 3PDS (2Na)	2	100	32104
A4	2	116	14855
A6 (Na)	1	119	650
A13	1	185	25817
A14	1	161	25972
A16 (Na)	2	188	30000
A18 (Na)	1	189	26146
A20 (Na)	1	195	19225
A23 (Na)	2	163	19387
A26 (Na)	1	154	5456
A29 (Na)	1	142	3088
A30 (Na)	1	167	14040
A32 (Na)	1	144	1097
A51	1	175	29713
A51	2	175	23270
A52 (K)	1	230	18109
A53 (Na)	1	159	5778
A58	1	127	4734
A60 (Na)	2	131	45530
A61	2	133	49388
A62 (Na)	2	167	741
A63 (Na)	2	131	2013
A64	2	155	13501
A65 (Na)	2	167	595
A66 (Na)	2	179	BLLQ
A68 (Na)	2	131	BLLQ
A69	1	144	23423
A69	2	144	9567
A70 (Na)	2	185	98.0
A71 (Na)	2	135	2022
A72 (Na)	2	135	2602
A73 (Na)	2	135	5582

10

20

30

40

識別番号 <sup>1</sup>	ビヒクル <sup>2</sup>	用量 <sup>3</sup> (mg/kg)	1, 3PDS AUC <sub>0-Tlast</sub> (ng・時間/mL) <sup>7</sup>
B11	2	143	5682
B13	3	288	11770
B14	3	240	15084
B23	2	245	6033
B29	2	92 <sup>4</sup>	20670
B29	2	184	37717, 47664
B29	2	461 <sup>5</sup>	65070
B29	2	921 <sup>6</sup>	98321
B29	3	184	45585
B30	3	234	36903
B51 (2TFA)	1	359	10756
B58	2	81 <sup>4</sup>	31865
B58	2	162	52982, 53724
B58	2	809 <sup>6</sup>	188592
B59	2	187	5060
B60	2	195	24258
B61	2	173	33340, 43365
B62	2	207	10566
B63	2	229	4028
B64	2	195	20687
B65	2	205	14372
B66	2	207	10802
B67 (2HCl)	2	214	44526, 46223
B68	2	195	14178
B70	2	235	128
B71	2	147	BLLQ
B72	2	163	BLLQ
B73	2	207	1472
B74	2	234	753
B75	2	207	31039, 29201
B76	2	86 <sup>4</sup>	22150
B76	2	171	36025, 36606
B76	2	857 <sup>6</sup>	131932
B77	2	86 <sup>4</sup>	19175

10

20

30

40



識別番号 <sup>1</sup>	ビビクル <sup>2</sup>	用量 <sup>3</sup> (mg/kg)	1, 3PDS AUC <sub>0-Tlast</sub> (ng・時間/mL) <sup>7</sup>
B77	2	171	57973, 38230
B77	2	429 <sup>5</sup>	30726
B78	2	171	36767
B80	2	171	44258
B81	2	147	9572
B82	2	195	13535
B83	2	184	499297
B83	2	184	522308
B84	2	158	2953
B85	2	184	222417
B87	2	173	37909
C1	1	74	41103
C1	2	74	34219
C1	3	74	45637
C2	2	43 <sup>4</sup>	29800
C2	2	86	66542, 58313
C2	2	216 <sup>5</sup>	142985
C3	2	155	10049
D1	2	173	46036, 44860
D1	2	865 <sup>6</sup>	249360
D1	3	173	54987
D2	2	189	38053
D3	2	81 <sup>4</sup>	26199
D3	2	162	51842, 61390
D3	2	809 <sup>6</sup>	223842
D4	2	175	47144
D5	2	194	57353
D6	2	184	37036
D7	2	151	59543, 57502
D7	2	753 <sup>6</sup>	270641
D8	2	173	51253
G4	1	119	1457
P1 (2Na)	2	86	BLLQ

10

20

30

40

<sup>1</sup> 化合物を親化合物形態または塩形態として検査することができる。化合物が塩形態である場合、特定の塩形態を、コード番号に続いてカッコ内に示す：Na、ナトリウム塩；2Na、二ナトリウム塩；K、カリウム塩；2HCl、二塩酸塩；2TFA、ビス（トリフルオロ酢酸）塩。

<sup>2</sup> 用いられた投与ビヒクル：1、水、2、水中の0.5%メトセル（商標）；3、コーン油中の2%ベンジルアルコール。

<sup>3</sup> 1, 3 PDSプロドラッグの用量は、他に明記されている場合を除き、100mg/kg 1, 3 PDS (2Na) と等モル数である。

<sup>4</sup> 用量は、50mg/kg 1, 3 PDS (2Na) と等モル数である。

<sup>5</sup> 用量は、250mg/kg 1, 3 PDS (2Na) と等モル数である。

<sup>6</sup> 用量は、500mg/kg 1, 3 PDS (2Na) と等モル数である。

<sup>7</sup> 2つの数値は、2種の独立した実験の結果を示す。BL LQ=定量の下限未満。

10

### 【0331】

#### b) サルにおけるPK試験

非在来種のカニクイザル4匹（雄2匹および雌2匹）からなる1群が、各実験の間に少なくとも7日間の休薬期間を入れて、強制経口投与による化合物の単回投与を受けた。投与配合剤は、実施例40に従って調製した。投与前に、代表的な投与配合剤（5mL）を分析用に摂取した。プラスチック管に取り付けられた胃管を用いて、投与配合剤を投与した。投与容量は動物全てで10mL/kgとし、実際の投与容量は各動物の最も最近の体重により調合した。動物は、12時間の明暗周期の下、 $24 \pm 3^\circ\text{C}$  および相対湿度  $50 \pm 20\%$  を保持する従来の動物施設で、ステンレス鋼のサル用ケージで個別に飼育した。動物は全て、午前（約7:45）にクッキー（ハーラン（Harlan）25%タンパク質霊長類用飼料 #2055）5枚と、午後（約16:30）にクッキー5枚を摂取できたが、但し、投与がある午前には、午前のクッキーは投与の少なくとも4時間後に与えた。飼料中の混入物質（例えば、重金属、アルファトキシン、有機リン酸塩、塩素化炭化水素、およびPCB）の最大許容濃度は、製造業者により制御され、日常的に分析された。逆浸透水を何時でも随意に摂取できた。加えて、動物は全て、日常的な強化飼料を摂取できた（例えば、プリマトリート（Primate treats）、果物入りの氷、ポップコーン、果物、ピーナッツ、パスタ、フルーツクランチまたはフルーツジェリー）。しかし、投与後4時間以内は、いずれの動物にも強化飼料を与えなかった。動物は、7日間の処置前期間の間に3日間、胃管手順に馴化させた。その後、2回の化合物投与の間が7日を超える場合のみ、動物を強制経口手順に馴化させた。最初の投与前に、動物4匹（雄2匹および雌4匹）を、試験に割り付けた。許容できない処置前データ（即ち、臨床徴候、体重）を有する動物はいずれも、試験に含めなかった。動物は全て、7日間の処置前期間に1回、そしてその後は1週間に1回、詳細な身体検査を受けた。ケージでの臨床徴候（疾病、健康状態、挙動変化など）を、処置期間に1日1回記録した。動物は全て、7日間の処置前期間に1回、そしてその後は1週間に1回、体重を記録した。動物は全て、強制経口投与が完了した後投与後最大1時間以内に、スリング装置を用いて保定して、採血を促進した。その後、残りの採血期間は、全動物を個別の飼育ケージに戻した。

20

30

### 【0332】

血液試料（それぞれ約1.0mL）を、以下の時間に各動物の大腿静脈から採取した：投与後15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、12時間および24時間目。採血時間の任意の偏差を、報告書に記録した。各時間に、血液試料を採取して、K<sub>3</sub>-EDTAを含む試験管2本に分けて入れた。一組目の試験管（血漿試料用）は、遠心分離まで氷上に保持した（最大30分間）。試料を冷却下（4℃）で最小速度3000rpmで10分間遠心分離した。血漿をポリプロピレン管に回収し、その直後にドライアイス上で静置して、運搬するまで凍結保存した（約-80℃）。二組目の試験管（全血）は、直ちにドライアイス上に静置して、運搬および分析まで凍結保存した。

40

### 【0333】

【表 6】

表6：プロドラッグをサルに経口投与した後の1, 3 PDSに関するPKパラメータ

識別番号 <sup>2</sup>	用量 <sup>3</sup> (mg/kg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (時間)	AUC <sub>0-Tlast</sub> (ng・時間/mL)
1, 3PDS (2Na)	100	1933	1.0	19573
A23 (Na)	172	7818	4.0	51197
A51	175	10308	2.0	26480
B75	207	9180	1.5	37280
B76	171	21846	2.0	98971
B77	171	7440	2.0	57079
D5	194	3933	4.0	26369

1 薬物動態パラメータの値は、メジアンが示されたTmax以外は平均値である。

2 表5下の脚注1を参照。

3 プロドラッグの用量は、100mg/kg 1, 3 PDSと等モル数である。

10

## 【0334】

## c) フェレットにおけるインビボ試験

雄の非在来種フェレット（国内系統で、16週齢を超え、体重1.2kgを超えたもの）3匹からなる1群を、投与配合剤の投与前約15時間、絶食した。投与後2時間経て、飼料を与えた。全動物に化合物の投与配合剤を、0.5%メトセル（商標）または水のいずれかの中の0.4mmol/kgの用量レベルで、強制経口投与により投与した。投与容量は、5mL/kgに調合した。臨床徴候を、試験期間全体を通して記録した。血液試料（血液200μL）を、投与後15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間および12時間目に、各動物（3匹/群）の頸動脈からザルスタッドマイクロチューブ（EDTAK<sub>3</sub>E/0.5mL）に採取して、氷上で保持した後、4℃、最小速度3000rpm（1620G）で10分間遠心分離して、血漿試料を調製した。血漿試料は、分析用に移動させるまで-80℃に保存した。投与前に、投与溶液のアリコット（0.5mL）を採取して、分析用に移動させるまで-20℃に保存した。最小12日間の休薬期間の後、動物を複数の試験に用いた。

20

30

## 【0335】

フェレットにおいて評価されたプロドラッグは、化合物 A23 (Na)、A51、A61、B29、B58、B75、B76、B77、B82、B83、C2、D1、D3、D5およびD7であった。化合物 A23 (Na)、A51、A61、B29、B76、B77、B82およびB83は、全て安全なプロドラッグであり、標準用量（0.04mmol/kg）の経口投与後に臨床徴候は示されなかった。化合物 B75の投与後、動物3匹中2匹に、腹部の引っかきが示されたが、1時間後に回復した。B58の投与により、動物の嘔吐が誘発された。化合物 C2は、重度の毒性を示し、動物3匹全てが疾病となり、化合物投与の4日後に屠殺しなければならなかった。化合物 D1、D3、D5、およびD7の投与により、顔面蒼白（D1）から腹部の引っかきおよび/または嘔吐（D3、D5、およびD7）まで異なる副作用が誘発された。

40

## 【0336】

## d) ラット採尿実験

動物（4匹で1群）、用量、および化合物投与は、実施例41（a）の記載と同様であった。飼料を投与2時間後に与えた。プロドラッグ投与後は、動物を個別に代謝ケージで飼育し、尿試料を投与前1回、投与後の最初の24時間の間に1回、各動物から採取した。ドライアイス上に静置された、予め重量測定されたポリプロピレン管に、尿試料を採取し、その後、採取直後から分析用に移動させるまでは-80℃で保存した。投与前に、投与溶液のアリコット（0.5mL）を採取して、分析用に移動させるまで-20℃に保存し

50

た。

【 0 3 3 7 】

【 表 7 】

表7：プロドラッグの経口投与後の1, 3 PDS尿排泄

識別番号 <sup>1</sup>	用量(mg/kg) <sup>2</sup>	F <sub>e</sub> (%用量) <sup>3</sup>
1, 3PDS (2Na)	100	54.2, 49.1
A23 (Na)	163	44.9
A29 (Na)	142	7.8
B29	183	69.0
B58	162	87.5
B61	173	72.1
B68	195	32.7
B76	171	22.4, 23.4
B77	171	7.4, 6.7
B83	184	45.5
C2	86	80.4
D1	173	71.1
D3	162	79.8
D7	151	85.2

1 表5下の脚注1参照。

2 化合物は全て、0.4mmol/kg (1, 3PDS (2Na) の100mg/kg と等しい) を経口投与した。化合物は全て、0.5% メトセル (商標) 中で投与した。

3 F<sub>e</sub>は、尿中に排泄された1, 3PDSのモル量をプロドラッグのモル量で割算して算出し、パーセント値で表わしている。2つの数値は、2回の独立した実験を示す。

10

20

30

40

50

【 0 3 3 8 】

実施例 4 2：血漿および尿試料の分析

a) 血漿試料の分析

1, 3 P D S を、タンパク質沈殿法を利用してラット、マウス、フェレットまたはサルの血漿のアリコットから抽出し、その後、タンデム質量分析検出器を取り付けた液体クロマトグラフィー装置に注入した。ピーク面積比法により、定量を実施した。加重 ( $1/x^2$ ) 線形回帰を実施して、分析物の濃度を逆算した。分析当日に、標準曲線を1つ、各QCレベルの二重測定、および適切な試験の血漿試料を、以下のステップを用いて分析した：

- ・試料をボルテックス処理する。
- ・各試料 25  $\mu$ L を、別個の 1.5 mL ポリプロピレン管に分取する。
- ・適切な試料に I S W S を 100  $\mu$ L 添加する。
- ・冷却したアセトニトリルを 150  $\mu$ L 添加して、数秒間ボルテックス処理する。
- ・13200 rpm で、室温で5分間遠心分離する。
- ・上清を96穴ポリプロピレン回収プレートに移して、蒸発乾固 (約20分間) する。
- ・残渣を蒸留水 400  $\mu$ L で再溶解して、プレートをボルテックス処理する。
- ・プレートを 2000 rpm で、室温で2分間遠心分離する。
- ・試料を LC - M S / M S に注入する。

【 0 3 3 9 】

b) 尿試料の分析

1, 3 P D S を、試料の希釈を利用して尿試料のアリコットから抽出した。その後、希釈した試料を、タンデム質量分析検出器を取り付けた液体クロマトグラフィー装置に注入し

た。ピーク面積比法により、定量を実施した。加重 ( $1/x^2$ ) 線形回帰を実施して、分析物の濃度を逆算した。分析当日に、標準曲線を1つ、各QCレベルの二重測定の最小値、および適切な試験の血漿試料を、以下のステップを用いて分析した：

- ・試料をボルテックス処理する。
- ・各試料 25  $\mu$ L を別個の 50 mL ポリプロピレン管に分注する。
- ・適切な試料に ISWS を 100  $\mu$ L 添加する。
- ・水 50 mL を添加して、適宜、ボルテックス処理する。
- ・溶液 400  $\mu$ L を 96 穴ポリプロピレン回収プレートに移す。
- ・プレートを 2000 rpm で、室温で 2 分間遠心分離する。
- ・試料を LC - MS / MS に注入する。

10

#### 【0340】

##### 実施例 43：PK データの分析

ラット、フェレットおよびサルにおいて実施された様々な薬物動態試験について、プロドラッグおよび 1, 3 PDS の血漿（および血液）濃度 - 時間データを、ソフトウェアプログラム WinNonlin（登録商標）プロフェッショナルバージョン 5.2.1 を用いたノンコンパートメント解析（NCA）により解析した。NCA を実施するために、少なくとも 3 種の測定可能な濃度を、濃度 - 時間プロファイルで入手しなければならなかった。以下の薬物動態パラメータを、血漿（または血液）データについて決定した： $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、 $AUC_{0-T_{last}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、および  $T_{1/2}$ 。プロドラッグおよび 1, 3 PDS は、等モル用量で投与されたため、プロドラッグ投与後の 1, 3 PDS の  $C_{max}$  および  $AUC_{0-\infty}$  を、1, 3 PDS 投与後のそれらと比較することにより、1, 3 PDS の生物学的利用能に対するプロドラッグの影響を評価した。

20

#### 【0341】

##### 実施例 44：微生物変異原性試験（エイムス検査）

微生物変異原性試験をチャールス・リバー・ラボラトリーズ（Charles River Laboratories）で実施して、様々なプロドラッグの変異原性を評価した。微生物変異原性試験のプレインキュベーションバージョンを用いて、補足された肝臓画分（S9 ミックス）の存在下および非存在下で、腸チフス菌株（TA1535、TA1537、TA98、TA100）および大腸菌株 WP2 *uvrA* を、1.58 ~ 5000  $\mu$ g/プレートの範囲内の濃度のプロドラッグで処理した。各化合物の濃度は全て、三重測定で評価した。微生物を標準陽性対照剤と共にインキュベートして、これらの薬剤に対する様々な菌株の応答により、検査システムの感度および S9 ミックスの活性を確認した。

30

#### 【0342】

【表 8】

表8：微生物変異原性試験の結果

識別番号 <sup>1</sup>	ビヒクル	結果	
		S9 あり	S9 なし
A23 (Na)	DMSO	—	—
A29 (Na)	水	+	—
A51	水	—	—
A61	水	+	+
B29	DMSO	+	—
B58	DMSO	+	+
B68	DMSO	—	—
B75	DMSO	—	—
B76	DMSO	—	—
B77	DMSO	—	—
B78	DMSO	—	—
B83	DMSO	—	—

<sup>1</sup> 表5下の脚注1参照。

10

20

## 【0343】

本明細書に記載された実施例および実施形態は、例示目的のものに過ぎないこと、そしてそれらを考慮した様々な改良または変更が、当業者に示唆され、それが本願の精神および目的、ならびに添付の特許明細書の範囲に含まれることを理解されたい。本明細書で参照される任意の発行物、文書、特許、特許出願または発行物が、全ての目的で、その全体が参考として組入れられると解釈しなければならない。

## 【 国際調査報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/CA2010/001229
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC: <i>C07C 309/05</i> (2006.01), <i>A61K 31/185</i> (2006.01), <i>A61K 31/255</i> (2006.01), <i>A61P 13/12</i> (2006.01), <i>A61P 3/06</i> (2006.01), <i>A61P 3/10</i> (2006.01) (more IPCs on the last page) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC <sup>8</sup> : C07C, A61K, A61P (see Box A for details)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) STN CAPlus (structural search + keywords = propanedisulfonic acid, amyloidosis, diabetic nephropathy, metabolic syndromes, renal, pancreatic), Canadian Patent Database (IPC + keywords)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CA 1,008,848 C (Kyburz et al.) 19 April 1977 (19-04-1977) *Table I, compounds 3 & 11*	1, 24-25
X	US 5,716,756 A (Pawlowski et al.) 10 February 1998 (10-02-1998) *Table 3, compound 193*	1-3, 11, 24-25, 27
X	US 5,728,506 A (Kometani) 17 March 1998 (17-03-1998) *Example 3*	1-3, 11, 24-25, 27
X	DD 119040 (Zimmermann et al.) 5 April 1976 (05-04-1976) *Example 2*	1-3, 11, 24-25, 27, 55-60
X	DE 19823722 A1 (Laufer et al.) 2 December 1999 (02-12-1999) *page 8, compound ID; Example 25*	1, 24-25
X	Johnston et al., <i>J. Org. Chem.</i> , <b>1960</b> , 25, pp. 399-402 *Table I, compound Va*	1-3, 11, 24-25, 27, 55-60
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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 "B" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 6 October 2010 (06-10-2010)		Date of mailing of the international search report 10 November 2010 (10-11-2010)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001-819-953-2476		Authorized officer  Tung Siu (819) 934-6735

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No. PCT/CA2010/001229
--

*C07C 303/26* (2006.01) , *C07C 309/65* (2006.01)



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CA2010/001229

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Ogura et al., <i>Bull. Chem. Soc. Jpn.</i> , <b>1983</b> , 56(4), pp. 1257-1258 *page 1258, right column, lines 3-14*	1-3, 11, 24-25, 27, 55-60
X	Strepikheev et al., STN CAPlus Accession No. 1955:23821 *Registry 100976-92-9*	1-3, 11, 24-25, 27, 55-62
X	Geiseler et al., STN CAPlus Accession No. 1959:16698 *Registry 4720-58-5 & 119276-67-4*	1, 16
X	Levchenko et al., STN CAPlus Accession No. 1961:143836 *Registry 101864-25-9 & 102592-13-2*	1-3, 11, 24-25, 27
X	Esayan et al., STN CAPlus Accession No. 1964:461454 *Registry 92550-38-4, 93734-21-5, & 857193-27-2*	1-3, 11, 24-25, 27, 55-60
X	Esayan et al. STN CAPlus Accession No. 1965:498169 *Registry 4053-54-7 & 4053-58-1*	1-3, 11, 24-25, 27, 55-62
X	Oganesyan et al., STN CAPlus Accession No. 1976:16828 *Registry 57630-54-3*	1-3, 11, 24-25, 27, 55-62

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/CA2010/001229
--

**Box No. II      Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the 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. ☒ Claim Nos. : 43-53  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely :  
  
Claims 43-53 are directed to a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy which the International Search Authority is not required to search. However, this Authority has carried out a search based on the alleged effects or purposes/uses of the product defined in claims 43-53.
2. ☐ Claim Nos. :  
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 :
3. ☐ Claim 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 claim 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 claim Nos. :

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.  
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
 Information on patent family members

 International application No.  
 PCT/CA2010/001229

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
CA1008848A1	19-04-1977	BE795839A1	23-08-1973
		CH563598A5	30-06-1975
		DE2309098A1	13-09-1973
		FR2173009A1	05-10-1973
		FR2173009B1	14-05-1976
		GB1416462A	03-12-1975
		GB1416463A	03-12-1975
		IT977477B	10-09-1974
		JP48095450A	07-12-1973
		JP57024535B	25-05-1982
		JP1129961C	17-01-1983
		USB333247I5	16-03-1976
		US4001201A	04-01-1977
US5716756A	10-02-1998	DE4302681A1	04-08-1994
		DE59309142D1	24-12-1998
		EP0681713A1	15-11-1995
		EP0681713B1	18-11-1998
		JP8506908T	23-07-1996
		JP3348789B2	20-11-2002
		SG67283A1	21-09-1999
		WO9418606A1	18-08-1994
US5728506A	17-03-1998	EP0546703A1	16-06-1993
		JP6083056A	25-03-1994
		JP2686030B2	08-12-1997
DD119040A1	05-04-1976	DD119040A1	05-04-1976
DE19823722A1	02-12-1999	DE19823722A1	02-12-1999

## 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 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	4 H 0 0 6
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	4 H 0 3 9
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	4 H 0 5 0
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 K 31/132 (2006.01)	A 6 1 K 31/132	
A 6 1 K 31/27 (2006.01)	A 6 1 K 31/27	
A 6 1 K 31/10 (2006.01)	A 6 1 K 31/10	
A 6 1 K 31/222 (2006.01)	A 6 1 K 31/222	
A 6 1 K 31/39 (2006.01)	A 6 1 K 31/39	
A 6 1 K 31/235 (2006.01)	A 6 1 K 31/235	
A 6 1 K 31/343 (2006.01)	A 6 1 K 31/343	
A 6 1 K 31/357 (2006.01)	A 6 1 K 31/357	
A 6 1 K 31/365 (2006.01)	A 6 1 K 31/365	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
C 0 7 D 327/00 (2006.01)	C 0 7 D 327/00	
C 0 7 D 307/00 (2006.01)	C 0 7 D 307/00	
C 0 7 D 319/06 (2006.01)	C 0 7 D 319/06	
C 0 7 D 307/33 (2006.01)	C 0 7 D 307/32	G
C 0 7 D 213/64 (2006.01)	C 0 7 D 213/64	
C 0 7 D 231/12 (2006.01)	C 0 7 D 231/12	Z
C 0 7 D 233/60 (2006.01)	C 0 7 D 233/60	1 0 2
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 レーベンス, ナイジェル  
カナダ国, ケベック州 エイチ9ダブリュー 5エイチ4, ビーコンズフィールド, 54 ゲーブ  
ルズ コート
- (72)発明者 ボウジド, アブデルラヒーム  
カナダ国, ケベック州 エイチ7ブイ 2ジー7, ラヴァール, アパートメント 303, 410  
62イー アベニュー
- (72)発明者 シブラ, ステファン  
カナダ国, ケベック州 エイチ2ワイ 1ワイ1, モントリオール, アパートメント 403, 3  
25 ドゥ サン サクラメント
- (72)発明者 フレネット, リチャード  
カナダ国, ケベック州 エイチ7エル 4ダブリュー9, ラヴァール, 2519 ル デ ベルゲ  
ロネット
- (72)発明者 レナウド, ジョアン  
カナダ国, ケベック州 エイチ7ダブリュー 4シー5, ラヴァール, アパートメント 208,

## 2 5 2 5 ビー アーブル イール

F ターム(参考) 4C022 GA04

4C037 AA01 EA10

4C055 AA01 BA01 BA42 BB16 CA01 CA42 CB16 DA01 EA01 FA11  
FA13 FA31 FA374C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA03 BA05 BA14 BB04 BC17 BC36  
BC38 DA34 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14 ZA70 ZA81 ZC33  
ZC354C206 AA01 AA02 AA03 AA04 JA06 JA08 MA01 MA04 NA14 ZA70  
ZA81 ZC33 ZC354H006 AA01 AA02 AA03 AB27 AC52 AC61 AC80 BA25 BA29 BA61  
BB12 BB14 BB17 BB31 BE20

4H039 CA71 CA99 CE40

4H050 AA01 AA03 AB27