

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6842429号
(P6842429)

(45) 発行日 令和3年3月17日 (2021.3.17)

(24) 登録日 令和3年2月24日 (2021.2.24)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D	209/24	(2006.01)	C O 7 D	209/24	C S P
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48	
A 6 1 K	31/405	(2006.01)	A 6 1 K	31/405	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

請求項の数 7 (全 118 頁)

(21) 出願番号 特願2017-561946 (P2017-561946)
 (86) (22) 出願日 平成28年6月2日 (2016.6.2)
 (65) 公表番号 特表2018-522830 (P2018-522830A)
 (43) 公表日 平成30年8月16日 (2018.8.16)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/035391
 (87) 国際公開番号 W02017/019175
 (87) 国際公開日 平成29年2月2日 (2017.2.2)
 審査請求日 平成30年4月6日 (2018.4.6)
 審判番号 不服2019-5883 (P2019-5883/J1)
 審判請求日 令和1年5月7日 (2019.5.7)
 (31) 優先権主張番号 62/196,671
 (32) 優先日 平成27年7月24日 (2015.7.24)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 510149677
 ニューリンク ジェネティクス コーポレ
 イション
 アメリカ合衆国 アイオワ 50010ー
 8646, エームズ, サウス ループ
 ドライブ 2503, ビルディング
 5, スイート 5100
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

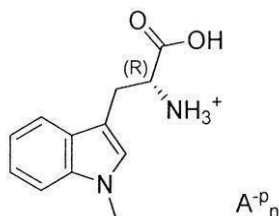
(54) 【発明の名称】 1-メチルーD-トリプトファンの塩及びプロドラッグ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式1a:

【化1】



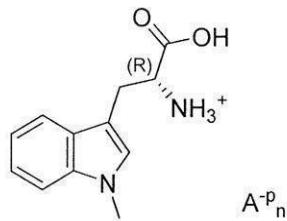
式1a

(式中、 A^{-p}_n は、 Cl^{-} でありそして n は 1 である)
 によるインドキシモッドの塩。

【請求項2】

式1a:

【化 8】



式 1 a

10

(式中、 A^{-P} は、 Cl^{-} でありそして n は 1 である)

によるインドキシモッドの塩および 1 種以上の賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 3】

前記組成物が固体のカプセル、錠剤又は丸剤である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記組成物が溶解可能なカプセルである、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

結晶形態である、請求項 1 に記載の塩。

【請求項 6】

前記結晶形態がインドキシモッド HCl 塩フォーム 1 の無水アイソフォームである、請求項 5 に記載の塩。

20

【請求項 7】

前記インドキシモッド HCl 塩フォーム 1 の無水アイソフォームが、図 1 の XRPD および / または図 2 の TGA および DSC プロファイルを有する、請求項 6 に記載の塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2015 年 7 月 24 日出願の米国仮出願シリアル番号 62 / 196 , 671 及び 2016 年 3 月 9 日出願の米国仮出願シリアル番号 62 / 305 , 748 の優先権を主張し、その内容の全体は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

30

【0002】

本開示は、インドールアミン - 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ経路の阻害のための化合物、特に、インドキシモッド (indoximod) と比較して増強した薬物動態特性を有するインドキシモッドの塩及びプロドラッグに関する。

【背景技術】

【0003】

関連技術の概要

キヌレニンへのトリプトファン分解は、形質細胞様樹状細胞、胎盤、上皮細胞及び腫瘍細胞が発現するインドールアミン - 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ (IDO1) 並びに肝臓及び腫瘍細胞が主に発現するトリプトファン - 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ (TDO2) によって媒介される。

40

【0004】

IDO1 は、反応性エフェクター T 細胞にアネルギーを誘発することによって、かつ制御性 T 細胞 (Treg) の分化及び活性化を調節することによって免疫反応の制御に重要な役割を果たしている。より一般的な観点から、IDO 酵素は、IDO 発現の誘導、還元酵素による酵素活性の活性化、活性を制御する翻訳後修飾、タンパク質分解、並びに低濃度の Trp 及び一般制御非抑圧 - 2 (General Control Nonrepressed - 2 (GCN2)) 経路、アリール炭化水素受容体 (AhR) 経路、及びラバ

50

マイシンの哺乳類標的 (mTOR) 経路に組み込まれる異化ストレスセンサーを含む Trp 異化産物 [集合的にキヌレニン (Kyn) として知られている] の存在によって誘発されるシグナルの解釈及び伝達を媒介するタンパク質を含む、IDO 活性に依存する免疫抑制機能を調節するのに直接的又は間接的に貢献する全てのタンパク質を含む経路に關与する。IDO を中心して統合される下流の制御経路のこの概念は、多くの研究グループによる複数のモデル系の研究から浮上し、この考えは、IDO 経路が誘導される方法、IDO が下流効果を発揮する方法、IDO を直接標的とするか又は IDO 経路の他の構成要素を標的とする IDO 経路阻害剤の作用機構を理解するのに非常に重要であり得る [1、2]

。

【 0 0 0 5 】

10

したがって、IDO 1 酵素活性の直接的な薬理学的阻害又は IDO 1 酵素を活性化する上流因子の阻害又は IDO 1 酵素活性の下流効果の阻害は、エフェクター T 細胞のアネルギーの阻止、アネルギー性エフェクター T 細胞の再活性化、制御性 T 細胞の活性化の阻止、炎症促進性 TH17 細胞への Treg の表現型変換の促進及び免疫刺激性樹状細胞への免疫抑制性樹状細胞の表現型の再プログラミングの促進に關与し得る複数の機構によって免疫反応を刺激するに違いない。

【 0 0 0 6 】

これらの理由から、IDO の多数の酵素阻害剤が記載されており、癌及び感染症などの IDO 関連疾患を治療又は予防するために開発されている。競合的又は非競合的阻害剤のいずれかとして IDO 酵素活性を阻害する多数の分子は、文献、例えば、特許出願 WO 2 0 1 2 1 4 2 2 3 7、WO 2 0 1 4 1 5 9 2 4 8、WO 2 0 1 1 0 5 6 6 5 2、WO 2 0 0 9 1 3 2 2 3 8、WO 2 0 0 9 0 7 3 6 2 0、WO 2 0 0 8 1 1 5 8 0 4、WO 2 0 1 4 1 5 0 6 4 6、WO 2 0 1 4 1 5 0 6 7 7、WO 2 0 1 5 0 0 2 9 1 8、WO 2 0 1 5 0 0 6 5 2 0、WO 2 0 1 4 1 4 1 1 1 0、WO 2 0 1 4 / 1 8 6 0 3 5、WO 2 0 1 4 / 0 8 1 6 8 9、米国特許第 7 7 1 4 1 3 9 号、同第 8 4 7 6 4 5 4 号、同第 7 7 0 5 0 2 2 号、同第 8 9 9 3 6 0 5 号、同第 8 8 4 6 7 2 6 号、同第 8 9 5 1 5 3 6 号、同第 7 5 9 8 2 8 7 号に記載されている。

20

【 0 0 0 7 】

前臨床モデルにおいて研究された最初の IDO 経路阻害剤の 1 つは、マウスにおける同種胎児の免疫依存性拒絶反応 [3] 及び化学療法及び放射線療法の抗腫瘍活性の免疫依存性増強 [4] を媒介することが示された鏡像異性体のラセミ混合物の 1 - メチル - DL - トリプトファン (1mT) であった。これらの鏡像異性体のうちのそれぞれが異なる生物学的特性を示す。1 - メチル - L - トリプトファン (L1mT) は、精製された組換え IDO 1 酵素を用いた無細胞アッセイにおいて、及び INF- γ で処理した腫瘍細胞又は異種プロモーターの制御下で IDO 1 をコードする発現ベクターでトランスフェクトした腫瘍細胞株において IDO 1 酵素活性を阻害する ($K_i = 34 \mu M$ 、[5]) ことが示されているが、D 異性体 (インドキシモッド) は、これらのアッセイの種類で酵素活性を阻害しない [6]。それにもかかわらず、両方の異性体は、刺激細胞として IDO + 樹状細胞を用いる MLR アッセイにおいて、又は腫瘍灌流リンパ節から単離した IDO + DC を用いる同系抗原依存性 T 細胞増殖アッセイ [6] において T 細胞増殖を回復することが可能である。この種のアッセイにおいて、IDO + DC が存在する場合、T 細胞は増殖しない。しかし、これらの阻害剤による IDO 経路の阻害は、T 細胞の増殖能力を回復させる。興味深いことに、両方の異性体は、このアッセイにおいて異なる効力を示し、インドキシモッドは L1mT ($EC_{50} = 80 \sim 100 \mu M$) 又はラセミ混合物 ($80 \sim 100 \mu M$) より効力が高い ($EC_{50} = 30 \mu M$) [6]。さらに、インドキシモッドが、他の種のアッセイにおいて酵素活性の阻害を示さないという事実にもかかわらず、Trp 分解及び Kyn 合成の低下によって示されるように、この共培養アッセイにおいて酵素活性の阻害を示す。

30

40

【 0 0 0 8 】

インドキシモッドは、インビトロで IDO 1 酵素活性の阻害を示さないが、インビボ又

50

は細胞ベースのアッセイにおいてIDO1阻害の生物学的結果を何らかの形で模倣するという事実は、やや不可解な問題であった。いくつかの研究所からの実験的証拠は、インドキシモッドがIDO1経路の阻害に関与しているという結論を指摘する。これを起こし得るいくつかの可能性のある機構は、1) IDO1アイソフォームの阻害、2) IDO2の阻害、3) インドキシモッド由来の代謝産物の代替形成、4) L1mTへのインドキシモッドのラセミ化、5) Trp輸送の阻害、6) インドキシモッド-tRNA複合体の形成によるGCN2経路の阻害、7) WARS1若しくはWARS2などのTrpセンシングに関与する酵素の阻害、8) アミノ酸欠乏によって誘導されるストレス条件下でのオートファジーの変更又は9) アミノ酸欠乏条件下でmTORを不活性化する機構のバイパス化である。これらの機構は、必ずしも相互に排他的ではなく、現在の実験データとこれまでは整合性がある。これらの生化学的機構のどれがインドキシモッドの生物活性に関与するかを解明するために、さらなる検討が必要とされている。

10

【0009】

インビボ及びインビトロで免疫抑制を緩和するインドキシモッドの生物活性は、マウス前臨床モデルにおけるいくつかの研究所で行われた研究によって支持される。インドキシモッドは、以下の生物学的アッセイで活性を示した：

1．化学療法との併用において、インドキシモッドは、異所性黒色腫、結腸及び肺腫瘍の動物モデルにおいて、かつ同所及び自発性の乳房腫瘍モデルにおいて抗腫瘍効果を示す。インドキシモッドの抗腫瘍効果は、ヌードマウス及びIDO1-KOマウスにおいて失われる[6]。

20

2．インドキシモッドは、インビボで成熟Tregの活性化プロセスを防ぐことができ、炎症促進性TH17様T細胞へのTregのインビトロ及びインビボトランス分化を促進する[8、9]。

3．腫瘍ワクチン接種プロトコルにおいて、インドキシモッドとの2つの異なる抗腫瘍ワクチンの組み合わせは、併用抗腫瘍効果があり、より高い割合のTreg細胞のTH17様T細胞への変換に有効であった[9]。

4．黒色腫モデルにおいて、抗CTLA4（イピリムマブ）とインドキシモッドの組み合わせは、相乗的な抗腫瘍効果をもたらす[10]。

5．インビボで、インドキシモッドは、移植可能な黒色腫及び移植可能な乳癌（4T1）及び自発性の乳癌（mmTV-neu）のマウスモデルにおいて試験した場合、シクロホスファミド、パクリタキセル、又はゲムシタビンを用いる化学免疫療法レジメンにおいて抗癌剤としてより有効であった[6]。

30

6．IDO1はまた、GCN2に依存する機構を介して、Trp欠乏とTrp異化産物の存在の組み合わせ効果による、Tregへの未処理CD4⁺T細胞の分化に関与している[11、12]。この変換は、インドキシモッドの存在下で、インビボで遮断される。

7．同様に、IDO+pDCはまた、インビボで成熟Tregの活性化に関与しており、これもTreg集団における完全なGCN2経路を必要とした。この現象は、過剰のTrp又はインドキシモッドによって阻止され得る[8]。

8．成熟Treg細胞の活性化を阻止することに加えて、インドキシモッドは、インビトロ及びインビボで炎症促進性TH17細胞への抑制性FoxP3⁺Tregの変換を媒介することができる。TH17細胞へのTregのこの変換は、pDCにおける抗原の存在又はB7の関与、及びpDCにおける機能性IDO1及びGCN2遺伝子の存在を必要とした。インドキシモッドは、IDO1又はGCN2遺伝子消失の表現型の結果を模倣することができ[9]、それゆえに、IDO経路の阻害においてその役割を支持する。

40

9．IDO1-KOマウス又はIDO1-KOマウス由来のpDCを用いる抗腫瘍研究及び免疫学的研究は、インドキシモッドの有益な効果が、機能性IDO1を欠く遺伝的背景との関連で失われることを実証した[6]。特に、IDO1-KOマウスは、化学療法と組み合わせたインドキシモッドでの治療に感受性のない腫瘍を発症することが観察された。加えて、IDO1-KOマウスの腫瘍灌流リンパ節由来のpDCは、IDO(-)APCと同程度に、培養中のT細胞の増殖を刺激することができる。これらの観察は、インド

50

キシモッドの薬理学的標的としてのIDO1の遺伝的検証として解釈された。しかし、このことはまた、インドキシモッドがIDO経路内のいくつかの他の作用点を遮断すると解釈できた。

10．インドキシモッドの投与による抗腫瘍及び免疫学的観察はまた、5-Br-ブラシニン、メナジオン、メチル-チオヒダントイン-トリプトファン、及びフェニルイミダゾールの類似体（未公開）などの他の十分に立証されたIDO1阻害剤（すなわち、インビトロ及び細胞ベースアッセイでIDO1の酵素活性を阻害する分子）の投与によって再現され、それによって、IDO1経路は薬理学的標的として確証された[4、13、14]

11．前臨床動物モデルにおいて、インドキシモッドのインビボ薬力学的効果は、主に、腫瘍灌流リンパ節で観察され、その効果は、CD8⁺細胞の活性化及び増殖、FoxP3⁺Tregの数の減少、免疫刺激性T細胞（CD40L⁺）へのTreg（CD40L⁻）の再プログラミング及びCD11c⁺/CD80/86⁻からCD80/86⁺表現型へのIDO⁺抗原提示細胞の再プログラミングとして観察される。

【0010】

これらの理由から、インドキシモッドは、癌の徴候に対するヒト臨床試験で検討されている。インドキシモッドは、ドセタキセル、パクリタキセル、ゲムシタビン、Nab-パクリタキセル、テモゾロミド、イピリウムブ、シプロイセル-T、又はワクチンなどの異なる化学療法剤及び生物学的免疫療法剤と組み合わせて、いくつかの癌の徴候で研究されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

インドキシモッドは、好ましい薬物動態（PK）プロファイル（T_{max}：約3時間；半減期：約10時間）及び優れた安全性プロファイルにより経口で生物学的に利用可能である。患者における薬物動態研究により、最大血漿濃度（C_{max}）が15 μg/mLで、1時間あたりの薬物曝露（AUC_(0-最後)）レベルが約100 μg/mLである最大800 mg/用量の用量で、インドキシモッドが線形PKプロファイルを示すことが実証された。しかし、800 mg/用量超から最大2000 mg/用量まで用量を増加させると、C_{max}若しくは薬物曝露に線形又は比例的な増加は生じないため、この治験薬の治療活性を潜在的に制限する。

【0012】

混合リンパ球反応（MLR）T細胞増殖アッセイは、IDO⁺環境にあるT細胞が30 μg/mLより高いインドキシモッドの濃度でその増殖能力の約50%を回復することを示す。マウスの抗腫瘍実験は、マウスに3 mg/mL（約500 mg/kg/日）で飲料水中のインドキシモッドを投与するか、又は1日2回、200 mg/kgで経口投与した時に、20 μg/mL超のC_{max}及び1時間あたり300 μg/mL超の曝露をもたらすインドキシモッドの生物学的効果が観察されることを示す。これらの理由から、治療活性に必要なレベルに達することができるように、ヒトの臨床試験でインドキシモッドのC_{max}及びインドキシモッドへの曝露を増加させることが望ましい。しかし、このことは患者に与える用量を増やすことによって解決できるかは、この薬物の非線形薬物動態プロファイルのせいの可能性が低い。

【課題を解決するための手段】

【0013】

上述した理由により、発明者らは、噴霧乾燥分散体又は塩若しくは異なる塩形態のインドキシモッドプロドラッグなどのインドキシモッドの異なる製剤が、インドキシモッドの最大濃度及びインドキシモッドへの曝露を増加させるレベルまで溶解度及び吸収率を増加させるか、又は血液クリアランスを低下させるかどうかを検討した。さらに、発明者らは、経口投与及び丸剤（カプセル又は錠剤）投与製剤で投与した時に、曝露パラメータを増加させる可能性のあるプロドラッグ及びその塩を探した。

【 0 0 1 4 】

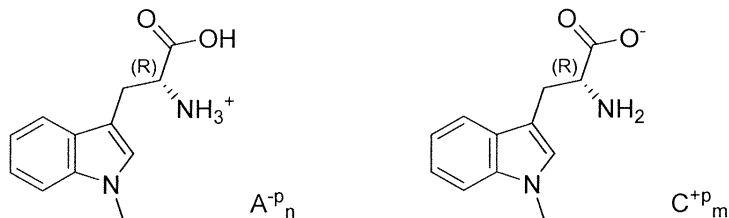
これらの検討の結果により、いくつかの選択したプロドラッグが曝露パラメータを増加させること、かつインビトロ溶解性及びインビボ曝露の増加が、経口投与時にいくつかのインドキシモッド塩によって達成され得ることが示された。

【 発明の効果 】

【 0 0 1 5 】

一態様において、本発明は、式 1 a 及び式 1 b

【 化 1 】



10

式 1 a

式 1 b

(式中、 A^{-p}_n は、本明細書で定義されるように無機又は有機陰イオンであり、 C^{+p}_m は無機陽イオンである)

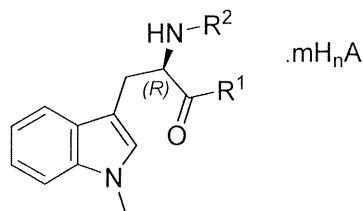
による化合物並びに式 1 a 及び式 1 b による化合物を含む医薬組成物について記載する。

【 0 0 1 6 】

20

別の態様において、本発明は、式 (2)

【 化 2 】



式 2

30

(式中、 R^1 、 R^2 及び mH_nA は本明細書で定義される)

による化合物及び式 (2) による化合物を含む医薬組成物を含む。

【 0 0 1 7 】

別の態様において、本開示は、

a) 遊離塩基として製剤化した等モル用量のインドキシモッドの投与と比較して、対象への経口投与後に 1 - メチル - D - トリプトファン (インドキシモッド) への曝露及び最大濃度の上昇をもたらす式 1 a、1 b 又は式 2 の化合物を含む医薬組成物、

b) それを必要とする対象におけるインドールアミン - 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ経路の活性を調節するための、式 1 a、1 b 又は 2 の化合物を含む組成物の使用方法であって、そのような対象へ、適切な医薬形態又はビヒクル中の十分な量のそのような組成物を経口投与することを含む方法、

40

c) それを必要とする対象における癌の治療のための、式 1 a、1 b 又は 2 の化合物を含む組成物の使用方法であって、そのような対象へ、適切な医薬形態又はビヒクル中の十分な量のそのような組成物を経口投与することを含む方法、

d) それを必要とする対象における癌に関連する腫瘍特異的免疫抑制を治療するための、式 1 a、1 b 又は 2 の化合物を含む組成物の使用方法であって、そのような対象へ、適切な医薬形態又はビヒクル中の十分な量のそのような組成物を経口投与することを含む方法、

e) それを必要とする対象における感染症 (例えば、H I V - 1 感染、インフルエンザ)

50

に関連する免疫抑制を治療するための、式 1 a、1 b 又は 2 の化合物を含む組成物の使用方法であって、そのような対象へ、適切な医薬形態又はピヒクル中の十分な量のそのような組成物を経口投与することを含む方法、

を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】遊離塩基及びその塩酸塩形態のインドキシモッドのXRPDスペクトルを示す。

【図2】インドキシモッド塩酸塩の熱重量分析(TGA)及び示差走査熱量測定(DSC)分析を示す。

【図3】遊離塩基及びそのリン酸塩形態のインドキシモッドのXRPDスペクトルを示す

10

。

【図4】インドキシモッドリン酸塩の熱重量分析(TGA)及び示差走査熱量測定(DSC)分析を示す。

【図5】様々な溶媒溶液及び模擬生物学的液体中のインドキシモッド並びにその塩の測定した溶解度プロファイル対pHを示す。

【図6】経口カプセル形態でラットに与えたインドキシモッドの最大血漿濃度(C_{max})及び曝露($AUC_{0 \sim inf}$)対インドキシモッド、インドキシモッド塩酸塩又はインドキシモッドリン酸塩のモル用量を示す。

【発明を実施するための形態】

【0019】

20

インドキシモッド(1-メチル-D-トリプトファン、D1mT)は、標準的及び実験的な化学療法剤と免疫調節剤と有効な免疫療法とを組み合わせ、複数の癌の徴候についていくつかのヒト臨床試験で試験されているインドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)経路の治験阻害剤である。

【0020】

IDO⁺樹状細胞の存在下で、CD8⁺エフェクターT細胞は、アネルギーになり、増殖することができなくなる。さらに、制御性T細胞(CD4⁺、CD25⁺、FoxP3⁺)は、IDO⁺DCの存在下で活性化され、腫瘍又はウイルス抗原に対する全身性免疫抑制を媒介することが可能になる。インドキシモッドは、これらのプロセスを元に戻すことが可能で、エフェクターT細胞が増殖するのを可能にし、TH17ヘルパー様表現型へのTregの再プログラミングを引き起こす。インビトロアッセイにおいて、これらの効果は、約30µg/mlのEC50でインドキシモッドによって媒介される[6]。前臨床マウス腫瘍モデルにおいて、灌流リンパ節における抗腫瘍効果、エフェクターT細胞の刺激及びTregの再プログラミングは、1時間あたり300µg/ml超の曝露で、約500mg/kgの1日用量を必要とする。

30

【0021】

200mg~2000mg/用量の範囲の経口用量でのヒト薬物動態実験は、薬物動態パラメータ C_{max} 及び曝露($AUC_{0 \sim inf}$)が約800mg/用量の範囲まで、用量と共に直線的に増加することを示した。これらの用量で、血漿中の C_{max} は、平均約15µg/mlに達し、 $AUC_{0 \sim inf}$ は1時間あたり約100µg/mlに達する。 C_{max} 及び AUC パラメータは、最大2000mg/用量のより高い用量でこれらの値を超えて著しく増加しない。したがって、マウスモデルにおいて免疫調節及び抗腫瘍治療効果をもたらす濃度及びレベルに匹敵するインドキシモッドの濃度及び曝露レベルを達成するために、インドキシモッドの C_{max} 及び曝露レベルを増加させることが有用である。

40

【0022】

本発明は、インドキシモッドの等モル用量の経口投与と比較して、経口投与時にインドキシモッドのより高い曝露及び最大血清濃度をもたらす式1a、1b及び式2の化合物について記載する。

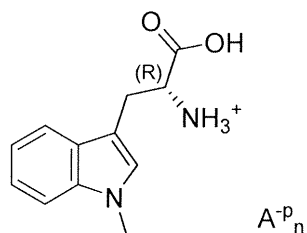
【0023】

インドキシモッドの塩

50

一実施形態において、インドキシモッドの塩が開示される。一実施形態において、該塩は、式 1 a :

【化 3】



式 1 a

(式中、 A^{-p}_n は、イオン化状態 - p の無機又は有機陰イオンである。一実施形態において、該陰イオンは、分子を確実に電荷中性にする化学量論比 n で存在する) による構造を有する。

【0024】

一実施形態において、該陰イオン A^{-p}_n は、塩化物、リン酸塩、硫酸塩、メシル酸塩、ベシル酸塩、酢酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩及びクエン酸塩からなる群から選択される。一実施形態において、該陰イオンは、生じた塩が電荷中性であるように化学量論比 n で存在する。したがって、一実施形態において、該陰イオンは、電荷中性の化学量論的な条件が満たされるように、- 1、- 2 又は - 3 のイオン化状態 p を有し、それぞれ、1、1 / 2 又は 1 / 3 の化学量論比 n で存在する。一実施形態において、リン酸塩は $HP O_4^{-2}$ であり、該 $HP O_4^{-2}$ は 0.5 の化学量論比 n で存在する。一実施形態において、該リン酸塩は、 $HP O_4^{-}$ であり、該 $HP O_4^{-}$ は 1 の化学量論比 n で存在する。一実施形態において、該硫酸塩は SO_4^{-2} であり、該 SO_4^{-2} は 0.5 の化学量論比 n で存在する。一実施形態において、該メシル酸塩は $CH_3SO_3^{-}$ であり、該 $CH_3SO_3^{-}$ は 0.5 の化学量論比 n で存在する。

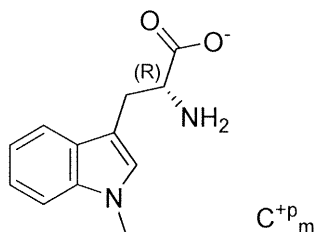
【0025】

別の実施形態において、該陰イオン A^{-p}_n は、化学量論比 n が 1 の Cl^{-} である。別の好ましい実施形態において、該陰イオン A^{-p}_n は、化学量論比 n が 1 の Cl^{-} であり、結晶型がフォーム 1 の無水アイソフォームである。

【0026】

一実施形態において、該塩は、式 1 b :

【化 4】



式 1 b

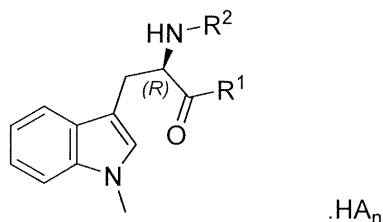
(式中、 C^{+p}_m は、イオン化状態 + p の陽イオンである) による構造を有する。一実施形態において、該陽イオンは、確実に分子を電荷中性にする化学量論比 m で存在する。一実施形態において、該 C^{+p}_m は、 Li^{+} 、 Na^{+} 、 K^{+} 、 Mg^{+2} 及び Ca^{+2} からなる群から選択される。一実施形態において、p が + 1 である場合、m は 1 であり、p が + 2 である場合、m は 1 / 2 である。

【0027】

インドキシモッドプロドラッグ

一実施形態において、インドキシモッドのプロドラッグが開示される。一実施形態において、遊離塩基又は塩形態のプロドラッグの構造は、式2：

【化5】



式2

10

に提供される。

【0028】

一実施形態において、R¹は、-OH、-OC₂₋₃アルキル、-OCH₂CH(OH)CH₂OH、-O(CH₂)₂N(CH₃)₂、-OC₁₋₃アルキル-R³、-NHC(S)HR⁴(COOH)、-NHC(R)HR⁴(COOH)、-OC₁₋₆アルキルR⁶、-OC₁₋₂アルキル-C(S)H(NH₂)(COOH)、又は-OC₁₋₂アルキル-C(R)H(NH₂)(COOH)である。一実施形態において、R¹は、-NHC(S)HR⁴(COOCH₃)又は-NHC(R)HR⁴(COOCH₃)である。

20

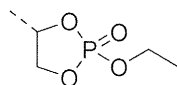
【0029】

一実施形態において、R²は、-H、-C(O)C(S)H(NH₂)R⁴、-C(O)C(R)H(NH₂)R⁴、-C(O)CH₂C(S)H(NH₂)-C(O)OCH₃、-C(O)OR⁵、又は-C(O)NHR⁵である。

【0030】

一実施形態において、R³は、テトラヒドロピランであるか、又は

【化6】



である。

【0031】

一実施形態において、R⁴は、-H、-C₁₋₅アルキル、-(CH₂)₁₋₂SH、-C₁₋₅アルキルSC₁₋₅アルキル、-C₁₋₅アルキルOC₁₋₅アルキル、-CH₂-R⁶、-CH₂OH、-CH(OH)CH₃、-(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂、-(CH₂)₁₋₃C(O)OH、-(CH₂)₁₋₄NH₂、又は-(CH₂)₁₋₃NC(=NH₂)NH₂である。

40

【0032】

一実施形態において、R⁴が-Hではない場合、C(S)及びC(R)は、それぞれS又はR立体化学を有する炭素である。

【0033】

一実施形態において、R⁵は、-H、C₁₋₆アルキルR⁶、又はR⁶である。一実施形態において、R⁶は、-H、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、該アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルは、1、2又は3個のR⁷基で任意に置換されている。

【0034】

50

一実施形態において、各 R^7 は、独立して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)OR$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)OR$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2OR$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、又は $-N(R)C(O)N(R)_2$ であり、式中、 R は H 又は C_{1-4} アルキルである。

【0035】

式2のプロドラッグのいくつかの実施形態において、 R^1 は、 R^2 が H である場合、 $-OH$ ではあり得ない。

10

【0036】

さらに、全ての実施形態において、該プロドラッグは、 N -tert-ブトキシカルボニル-1-メチル-D-トリプトファン、エチル N -ベンジル-1-メチル-D-トリプトファナート、又はベンジル N -(tert-ブトキシカルボニル)-1-メチル-D-トリプトファナートではあり得ない。

【0037】

一実施形態において、 HA_n は酸である。一実施形態において、該酸 HA_n は、 PO_4H_3 (リン酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、 HCl (塩酸)、 HSO_3CH_3 (メチルスルホン酸)、 $C_6H_5SO_3H$ (ベンジルスルホン酸)、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタル酸、乳酸、マレイン酸、マロン酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸及びクエン酸からなる群から選択される。

20

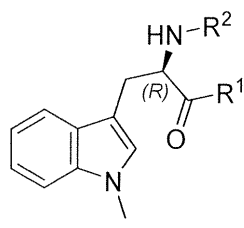
【0038】

一実施形態において、該 HA_n は、生じたプロドラッグが電荷中性であるように化学量論比 n で存在する。したがって、一実施形態において、該酸 HA_n の化学量論比 n は、該プロドラッグが電荷中性であるように、0、0.5、1 又は 2 である。

【0039】

本発明はまた、遊離塩基又は塩形態のインドキシモッドのプロドラッグを提供する。一実施形態において、インドキシモッドのプロドラッグは、式2

【化7】



式2

30

(式中、

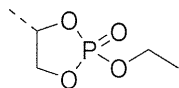
R^1 は、 $-OH$ 、 $-OC_{2-3}$ アルキル、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル- R^3 、 $-NHC(S)HR^4(COOH)$ 、 $-NHC(R)HR^4(COOH)$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル R^6 、 $-OC_{1-2}$ アルキル、 $-C(S)H(NH_2)(COOH)$ 、又は $-OC_{1-2}$ アルキル- $C(R)H(NH_2)(COOH)$ であり；

40

R^2 は、 $-H$ 、 $-C(O)C(S)H(NH_2)R^4$ 、 $-C(O)C(R)H(NH_2)R^4$ 、 $-C(O)CH_2C(S)H(NH_2)-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OR^5$ 、又は $-C(O)NHR^5$ であり；

R^3 は、テトラヒドロピランであるか、又は

【化 8】



であり；

式中、 R^4 は、 H 、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-2}SH$ 、 C_{1-5} アルキル S C_{1-5} アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル O C_{1-5} アルキル、 $-CH_2-R^6$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{1-4}NH_2$ 、又は $-(CH_2)_{1-3}NC(=NH_2)NH_2$ であり；

式中、 R^4 が $-H$ ではない場合、 $C^{(S)}$ 及び $C^{(R)}$ は、それぞれ S 又は R 立体化学を有する炭素を表し、式中、 R^5 は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル R^6 、又は R^6 であり；

式中、 R^6 は、 H 、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり、そのようなアリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルは、1、2又は3個の R^7 基で任意に置換されており；

各 R^7 は、独立して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)OR$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2OR$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、又は $-N(R)C(O)N(R)_2$ であり；

式中、 R は $-H$ 又は C_{1-4} アルキルであり；

ただし、 R^1 は、 R^2 が $-H$ である場合、 $-OH$ ではあり得ず、該化合物は、

N - tert - ブトキシカルボニル - 1 - メチル - D - トリプトファン、

エチル N - ベンジル - 1 - メチル - D - トリプトファナート、

ベンジル N - (tert - ブトキシカルボニル) - 1 - メチル - D - トリプトファナートではあり得ず、

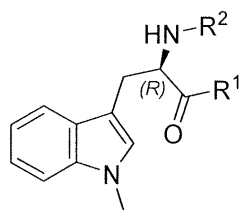
HA_n は、 PO_4H_3 (リン酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、 HCl (塩酸)、 $H_3SO_3CH_3$ (メチルスルホン酸)、 $C_6H_5SO_3H$ (ベンジルスルホン酸)、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタル酸、乳酸、マレイン酸、マロン酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸及びクエン酸からなる群から選択される酸であり、 n は、生じた塩を確実に電荷中性にする 0、0.5、1 又は 2 の化学量論比である)

の化合物によって表される。

【0040】

別の実施形態において、本発明は、式 2

【化 9】



$\cdot HA_n$

式 2

(式中、

R^1 は、 $-OH$ 、 $-OC_{2-3}$ アルキル、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、又は $-OC_{1-3}$ アルキル - R^3 であり、

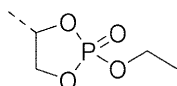
R^2 は、 H 、又は $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$ であり、

40

50

R^3 は、テトラヒドロピランであるか、又は

【化 1 0】



であり；

式中、 R^4 は、 H 、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}SCH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-3}OCH_3$ 、 $-CH_2-R^6$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{1-4}NH_2$ 、又は $-(CH_2)_{1-3}NC(=NH_2)NH_2$ であり；

式中、 R^4 が H ではない場合、 $C^{(S)}$ は S 立体化学を有する炭素を表し；

式中、 R^6 は、 H 、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルであり、そのようなアリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルは、1、2 又は 3 個の R^7 基で任意に置換されており；

式中、各 R^7 は、独立して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)OR$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2OR$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、又は $-N(R)C(O)N(R)_2$ であり；

式中、 R は H 又は C_{1-4} アルキルであり；

ただし、 R^1 は、 R^2 が H である場合、 $-OH$ ではあり得ず；

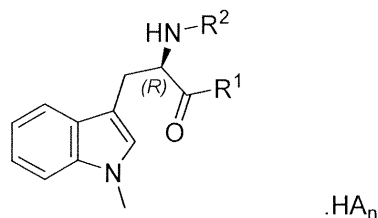
HA_n は、 PO_4H_3 (リン酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、 HCl (塩酸)、 HSO_3CH_3 (メチルスルホン酸)、 $C_6H_5SO_3H$ (ベンジルスルホン酸)、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタル酸、乳酸、マレイン酸、マロン酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸及びクエン酸からなる群から選択される酸であり、 n は、生じた塩を確実に電荷中性にする 0、0.5、1 又は 2 の化学量論比である）

の化合物によって表されるような、遊離塩基又は塩形態のインドキシモッドのプロドラッグを提供する。

【0041】

好ましい実施形態において、本発明は、式 2

【化 1 1】



式 2

(式中、

R^1 は、 $-OH$ 、 $-OC_{2-3}$ アルキル、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、又は $-OC_{1-3}$ アルキル $-R^3$ であり、

R^2 は、 H 、又は $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$ であり、

R^3 は、テトラヒドロピランであるか、又は

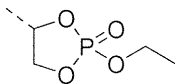
10

20

30

40

【化 1 2】



であり；

式中、 R^4 は、 H 、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-CH_2-R^6$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、又は $-(CH_2)_{1-4}NH_2$ であり；

式中、 R^4 が $-H$ ではない場合、 $C^{(S)}$ は S 立体化学を有する炭素を表し；

10

式中、 R^6 は、 $-H$ 、アリール、アルキルアリール又はヘテロアリールであり、そのようなアリール、アルキルアリール又はヘテロアリールは、1 個の R^7 基で任意に置換されており；

式中、 R^7 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)OR$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2OR$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、又は $-N(R)C(O)N(R)_2$ から選択され；

式中、 R は $-H$ 又は C_{1-4} アルキルであり；

20

ただし、 R^1 は、 R^2 が H である場合、 $-OH$ ではあり得ず；

HA_n は、 PO_4H_3 (リン酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、 HCl (塩酸)、 HSO_3CH_3 (メチルスルホン酸)、又は $C_6H_5SO_3H$ (ベンジルスルホン酸) の群から選択される酸であり、 n は、生じた塩を確実に電荷中性にする 0、0.5、1 又は 2 の化学量論比である)

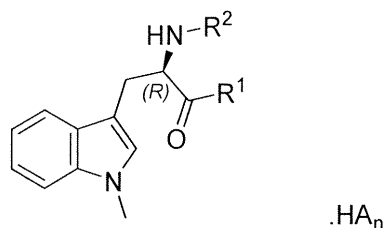
の化合物によって表されるような、遊離塩基又は塩形態のインドキシモッドのプロドラッグを提供する。

【0042】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式 2

【化 1 3】

30



式 2

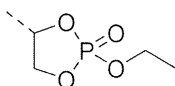
(式中、

R^1 は、 $-OH$ 、 $-OC_{2-3}$ アルキル、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-O(C$ 40
 $H_2)_2N(CH_3)_2$ 、又は $-OC_{1-3}$ アルキル $-R^3$ であり、

R^2 は、 H 、又は $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$ であり、

R^3 は、テトラヒドロピランであるか、又は

【化 1 4】



であり；

式中、 R^4 は、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C^{(S)}H(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-($ 50

$\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、又は $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ であり；

式中、 $\text{C}^{(S)}$ はS立体化学を有する炭素を表し；

式中、 R^6 はフェニルであり；

ただし、 R^1 は、 R^2 がHである場合、 $-\text{OH}$ ではあり得ず；

HA_n は、 PO_4H_3 （リン酸）、 SO_4H_2 （硫酸）、 HCl （塩酸）、 HSO_3CH_3 （メチルスルホン酸）、及び $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$ （ベンジルスルホン酸）からなる群から選択される酸であり、 n は、生じた塩を確実に電荷中性にする0、0.5、1又は2の化学量論比である）

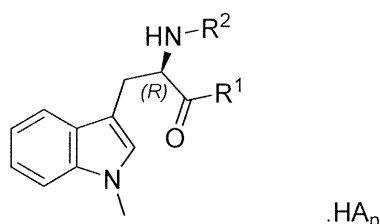
の化合物によって表されるような、遊離塩基又は塩形態のインドキシモッドのプロドラッグを提供する。

10

【0043】

最も好ましい実施形態において、本発明は、式2

【化15】



20

式2

（式中、

R^1 は、 $-\text{OC}_2-3$ アルキル、又は $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ であり、

R^2 は、H、又は $-\text{C}(\text{O})\text{C}^{(S)}\text{H}(\text{NH}_2)\text{R}^4$ であり、

式中、 R^4 は、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ 、又は $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ であり；

式中、 $\text{C}^{(S)}$ はS立体化学を有する炭素を表し；

ただし、 R^1 は、 R^2 がHである場合、 $-\text{OH}$ ではあり得ず、

HA は、 PO_4H_3 （リン酸）、 SO_4H_2 （硫酸）、 HCl （塩酸）、 HSO_3CH_3 （メチルスルホン酸）又は $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$ （ベンジルスルホン酸）の群から選択される酸であり、 n は、生じた塩を確実に電荷中性にする0、0.5、1又は2の化学量論比である）

30

の化合物によって表されるような、遊離塩基又は塩形態のインドキシモッドのプロドラッグを提供する。

【0044】

好ましい実施形態において、本発明は、表1に示される式2の化合物によって表されるような、遊離塩基又は薬学的に適切な塩形態のインドキシモッドのプロドラッグを提供する。

【0045】

40

一実施形態において、該プロドラッグは、実質的に以下の化合物のうちの少なくとも1つを含む：(i) エチル N - (L - ロイシル) - 1 - メチル - D - トリプトファナート；(ii) 2, 3 - ジヒドロキシプロピル 1 - メチル - D - トリプトファナート；(iii) N - (L - ロイシル) - 1 - メチル - D - トリプトファン；(iv) エチル N - (L - イソロイシル) - 1 - メチル - D - トリプトファナート；(v) N - (L - グリシル) - 1 - メチル - D - トリプトファン；(vi) (S) - 5 - アミノ - 6 - ((R) - 1 - カルボキシ - 2 - (1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル)エチル)アミノ) - 6 - オキソヘキサン酸；(vii) N - (L - リシル) - 1 - メチル - D - トリプトファン；(viii) N - (L - フェニルアラニル) - 1 - メチル - D - トリプトファン；(ix) エチル N - (L - グルタミニル) - 1 - メチル - D - トリプト

50

ファナート；(x) 2 - (ジメチルアミノ) エチル 1 - メチル - D - トリプトファナート；(xi) (2 - エトキシ - 2 - オキシド - 1, 3, 2 - ジオキサホスホラン - 4 - イル) メチル 1 - メチル - D - トリプトファナート；(xii) 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル 1 - メチル - D - トリプトファナート；(xiii) エチル 1 - メチル - D - トリプトファナート；(xiv) イソプロピル 1 - メチル - D - トリプトファナート；(xv) N - (L - メチオニル) - 1 - メチル - D - トリプトファン；又は(xvi) エチル N - (L - メチオニル) - 1 - メチル - D - トリプトファナート。

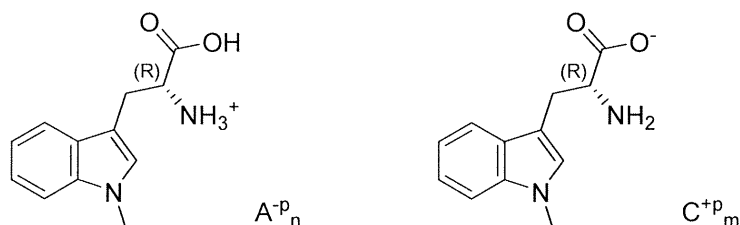
【0046】

インドキシモッドの塩及びプロドラッグの医薬組成物

10

一態様において、本発明は、式1 a 及び1 b

【化16】



式1 a

式1 b

20

(式中、 A^{-p}_n は無機又は有機陰イオンであり、 C^{+p}_m は、イオン化状態で、分子を確実に電荷中性にする化学量論比の無機陽イオンである)

の化合物によって表されるような、インドキシモッドの塩を含む医薬組成物を提供する。

【0047】

第1の態様の第2の実施形態において、本発明は、式1 a の化合物によって表されるような、インドキシモッドの塩を含む医薬組成物を提供し、式中、 A^{-p}_n は、塩化物、リン酸塩、硫酸塩、メシル酸塩、ベシル酸塩、酢酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩及びクエン酸塩からなる群から選択される陰イオンであり、負電荷pは、電荷中性の化学量論的条件を満たすように、1、1/2又は1/3の化学量論比nそれぞれで-1、-2又は-3である。

30

【0048】

第1の態様の第3の実施形態において、本発明は、式1 b の化合物によって表されるような、インドキシモッドの塩を含む医薬組成物を提供し、式中、 C^{+p}_m は、 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{+2} 又は Ca^{+2} の群から選択される陽イオンであり、陽電荷pは、電荷中性の化学量論的条件を満たすように、1又は1/2の化学量論比mそれぞれで+1又は+2である。

【0049】

第1の態様の第4の実施形態において、本発明は、式1 a の化合物によって表されるような、インドキシモッドの塩を含む医薬組成物を提供し、式中、 A^{-p}_n は、それぞれ、0.5、0.5、1又は1の化学量論比nの HPO_4^{-2} (リン酸塩)、 SO_4^{-2} (硫酸塩)、 H_2PO_4^- (リン酸塩)、 Cl^- 、及び CH_3SO_3^- (メシル酸塩) からなる群から選択される陰イオンである。

40

【0050】

第1の態様の好ましい第5の実施形態において、本発明は、式1 a の化合物によって表されるような、インドキシモッドの塩を含む医薬組成物を提供し、式中、 A^{-p}_n は、1の化学量論比nの Cl^- である。

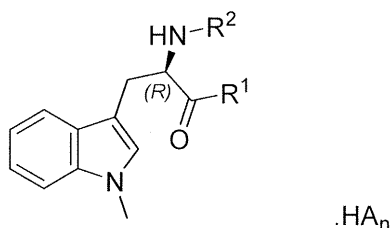
【0051】

第1の態様の最も好ましい第5の実施形態において、本発明は、式1 a の化合物によって表されるような、インドキシモッドの塩を含む医薬組成物を提供し、式中、 A^{-p}_n は

50

、1の化学量論比nのC1⁻であり、結晶形態はフォーム1の無水アイソフォームである。第2の態様において、本発明は、遊離塩基又は塩形態のインドキシモッドのプロドラッグを含む医薬組成物を提供する。一実施形態において、インドキシモッドのプロドラッグは、式2

【化17】



式2

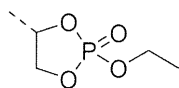
(式中、

R¹は、-OH、-OC₂₋₃アルキル、-OCH₂CH(OH)CH₂OH、-O(CH₂)₂N(CH₃)₂、-OC₁₋₃アルキル-R³、-NHC(S)HR⁴(COOH)、-NHC(R)HR⁴(COOH)、-OC₁₋₆アルキルR⁶、-OC₁₋₂アルキル、-C(S)H(NH₂)(COOH)、又は-OC₁₋₂アルキル-C(R)H(NH₂)(COOH)であり；

R²は、-H、-C(O)C(S)H(NH₂)R⁴、-C(O)C(R)H(NH₂)R⁴、-C(O)CH₂C(S)H(NH₂)-C(O)OCH₃、-C(O)OR⁵、又は-C(O)NHR⁵であり、

R³は、テトラヒドロピランであるか、又は

【化18】



であり；

式中、R⁴は、H、-C₁₋₅アルキル、-(CH₂)₁₋₂SH、-C₁₋₅アルキルSC₁₋₅アルキル、-C₁₋₅アルキルOC₁₋₅アルキル、-CH₂-R⁶、-CH₂OH、-CH(OH)CH₃、-(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂、-(CH₂)₁₋₃C(O)OH、-(CH₂)₁₋₄NH₂、又は-(CH₂)₁₋₃NC(=NH₂)NH₂であり；

式中、R⁴が-Hではない場合、C(S)及びC(R)は、それぞれS又はR立体化学を有する炭素を表し、式中、R⁵は、-H、C₁₋₆アルキルR⁶、又はR⁶であり；

式中、R⁶は、H、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり、そのようなアリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルは、1、2又は3個のR⁷基で任意に置換されており；

式中、各R⁷は、独立して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OR、-N(R)₂、-SR、-C(O)OR、-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-C(O)N(R)₂、-C(O)R、-S(O)R、-S(O)OR、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂R、-S(O)₂OR、-S(O)₂N(R)₂、-OC(O)R、-OC(O)OR、-OC(O)N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、又は-N(R)C(O)N(R)₂であり；

式中、Rは-H又はC₁₋₄アルキルであり；

ただし、R¹は、R²が-Hである場合、-OHではあり得ず、該化合物は、N-tert-ブトキシカルボニル-1-メチル-D-トリプトファン、エチル N-ベンジル-1-メチル-D-トリプトファナート、

ベンジル N - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 1 - メチル - D - トリプトファン
ートではあり得ず、

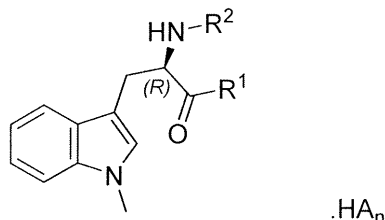
HA_n は、 PO_4H_3 (リン酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、 HCl (塩酸)、 HSO_3CH_3
(メチルスルホン酸)、 $C_6H_5SO_3H$ (ベンジルスルホン酸)、酢酸、アスコルビ
ン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタル酸、乳酸、マレイン酸、マロン酸、シュ
ウ酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸及びクエン酸からなる群から選択される酸であり、 n
は、生じた塩を確実に電荷中性にする 0、0.5、1 又は 2 の化学量論比である)
の化合物によって表される。

【 0 0 5 2 】

第 2 の態様の別の実施形態において、本発明は、式 2

10

【 化 1 9 】



式 2

(式中、

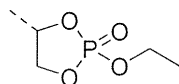
20

R^1 は、 $-OH$ 、 $-OC_{2-3}$ アルキル、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、又は $-OC_{1-3}$ アルキル $-R^3$ であり、

R^2 は、 H 、又は $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$ であり、

R^3 は、テトラヒドロピランであるか、又は

【 化 2 0 】



であり；

式中、 R^4 は、 H 、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}$
 SCH_3 、 $-(CH_2)_{1-3}OCH_3$ 、 $-CH_2-R^6$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)$
 CH_3 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、 $-($
 $CH_2)_{1-4}NH_2$ 、又は $-(CH_2)_{1-3}NC(=NH_2)NH_2$ であり；

30

式中、 R^4 が H ではない場合、 $C^{(S)}$ は S 立体化学を有する炭素を表し；

式中、 R^6 は、 H 、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘ
テロシクロアルキルであり、そのようなアリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、
シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルは、1、2 又は 3 個の R^7 基で任意に置換され
ており；

式中、各 R^7 は、独立して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$
、 $-C(O)OR$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-C(O)N(R)_2$
、 $-C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)OR$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2$
 R 、 $-S(O)_2OR$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)OR$ 、
、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、又は $-N(R)$
 $C(O)N(R)_2$ であり；

40

式中、 R は H 又は C_{1-4} アルキルであり；

ただし、 R^1 は、 R^2 が H である場合、 $-OH$ ではあり得ず、

HA_n は、 PO_4H_3 (リン酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、 HCl (塩酸)、 HSO_3CH_3
(メチルスルホン酸)、 $C_6H_5SO_3H$ (ベンジルスルホン酸)、酢酸、アスコルビ
ン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタル酸、乳酸、マレイン酸、マロン酸、シュ
ウ酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸及びクエン酸からなる群から選択される酸であり、 n

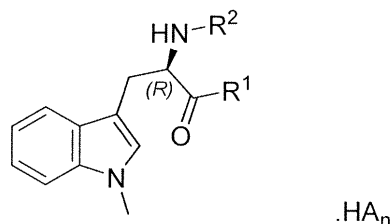
50

は、生じた塩を確実に電荷中性にする 0、0.5、1 又は 2 の化学量論比である）
の化合物によって表されるような、遊離塩基又は塩形態のインドキシモッドのプロドラッグを含む医薬組成物を提供する。

【0053】

第 2 の態様の好ましい実施形態において、本発明は、式 2

【化 2 1】



10

式 2

（式中、

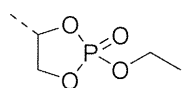
R^1 は、 $-OH$ 、 $-OC_{2-3}$ アルキル、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、又は $-OC_{1-3}$ アルキル $-R^3$ であり、

R^2 は、 H 、又は $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$ であり、

R^3 は、テトラヒドロピランであるか、又は

20

【化 2 2】



であり；

式中、 R^4 は、 H 、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-CH_2-R^6$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、又は $-(CH_2)_{1-4}NH_2$ であり、

式中、 R^4 が $-H$ ではない場合、 $C^{(S)}$ は S 立体化学を有する炭素を表し；

式中、 R^6 は、 $-H$ 、アリール、アルキルアリール、又はヘテロアリールであり、そのようなアリール、アルキルアリール、又はヘテロアリールは、1 個の R^7 基で任意に置換されており；

30

式中、 R^7 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)OR$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2OR$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、又は $-N(R)C(O)N(R)_2$ であり；

式中、 R は $-H$ 又は C_{1-4} アルキルであり；

ただし、 R^1 は、 R^2 が H である場合、 $-OH$ ではあり得ず、

40

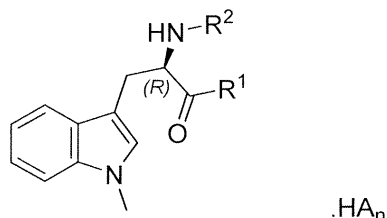
HA_n は、 PO_4H_3 （リン酸）、 SO_4H_2 （硫酸）、 HCl （塩酸）、 HSO_3CH_3 （メチルスルホン酸）、又は $C_6H_5SO_3H$ （ベンジルスルホン酸）の群から選択される酸であり、 n は、生じた塩を確実に電荷中性にする 0、0.5、1 又は 2 の化学量論比である）

の化合物によって表されるような、遊離塩基又は塩形態のインドキシモッドのプロドラッグを含む医薬組成物を提供する。

【0054】

第 2 の態様の最も好ましい実施形態において、本発明は、式 2

【化 2 3】



式 2

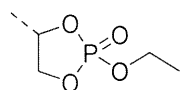
(式中、

R¹ は、-OH、-OC₂₋₃ アルキル、-OCH₂CH(OH)CH₂OH、-O(C₂H₅)₂N(CH₃)₂、又は -OC₁₋₃ アルキル - R³ であり、

R² は、H、又は -C(O)C^(S)H(NH₂)R⁴ であり、

R³ は、テトラヒドロピランであるか、又は

【化 2 4】



であり；

式中、R⁴ は、-CH₂CH(CH₃)₂、-C^(S)H(CH₃)₃CH₂CH₃、-(CH₂)₂SCH₃、-CH₂-R⁶、-(CH₂)₂C(O)NH₂、-(CH₂)₃C(O)OH、又は -(CH₂)₄NH₂ であり；

式中、C^(S) は S 立体化学を有する炭素を表し；

式中、R⁶ はフェニルであり；

ただし、R¹ は、R² が H である場合、-OH ではあり得ず、

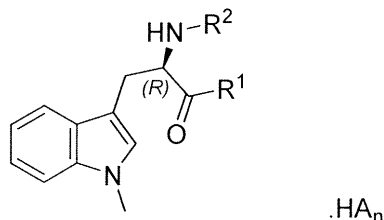
HA_n は、PO₄H₃ (リン酸)、SO₄H₂ (硫酸)、HCl (塩酸)、HSO₃CH₃ (メチルスルホン酸)、又は C₆H₅SO₃H (ベンジルスルホン酸) からなる群から選択される酸であり、n は、生じた塩を確実に電荷中性にする 0、0.5、1 又は 2 の化学量論比である)

の化合物によって表されるような、遊離塩基又は塩形態のインドキシモッドのプロドラッグを含む医薬組成物を提供する。

【0055】

第 2 の態様の最も好ましい実施形態において、本発明は、式 2

【化 2 5】



式 2

(式中、

R¹ は、-OC₂₋₃ アルキル、又は -OCH₂CH(OH)CH₂OH であり、

R² は、H 又は -C(O)C^(S)H(NH₂)R⁴ であり、

式中、R⁴ は、-CH₂CH(CH₃)₂、-(CH₂)₂SCH₃、又は -(CH₂)₂C(O)NH₂ であり；

式中、C^(S) は S 立体化学を有する炭素を表し；

ただし、R¹ は、R² が H である場合、-OH ではあり得ず、

10

20

30

40

50

HAは、 PO_4H_3 （リン酸）、 SO_4H_2 （硫酸）、 HCl （塩酸）、 HSO_3CH_3 （メチルスルホン酸）、又は $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$ （ベンジルスルホン酸）の群から選択される酸であり、 n は、生じた塩を確実に電荷中性にする0、0.5、1又は2の化学量論比である）

の化合物によって表されるような、遊離塩基又は塩形態のインドキシモッドのプロドラッグを含む医薬組成物を提供する。

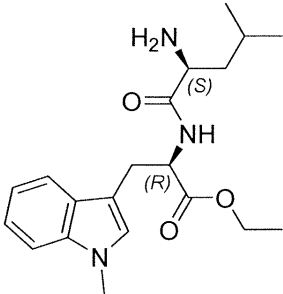
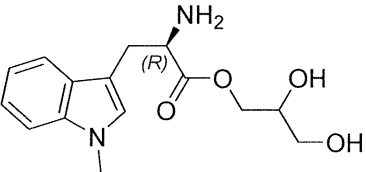
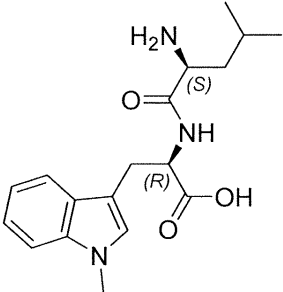
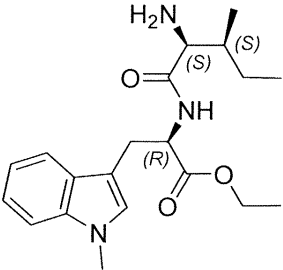
【0056】

好ましい実施形態において、本発明は、表1に示される式2の化合物によって表されるような、遊離塩基又は薬学的に適切な塩形態のインドキシモッドのプロドラッグを含む医薬組成物を提供する。

【0057】

【表1】

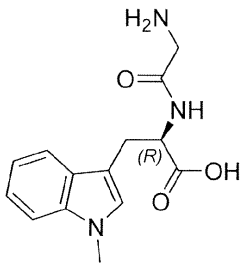
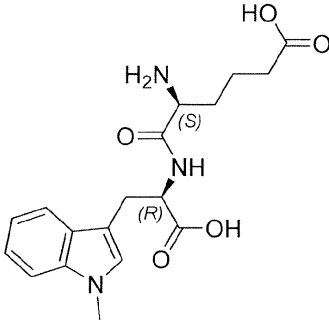
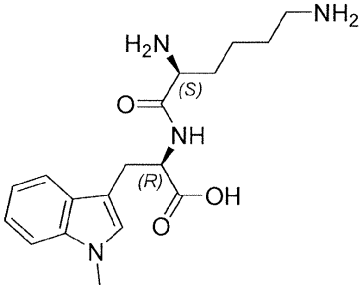
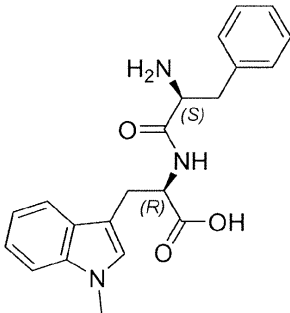
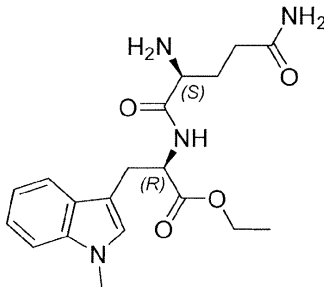
表1. インドキシモッドのプロドラッグ

化合物 番号	構造	名称
01		エチル N ^α -(L-ロイシル)-1-メ チル-D-トリプトファン
02		2,3-ジヒドロキシプロピル-1-メ チル-D-トリプトファン
03		N ^α -(L-ロイシル)-1-メチル-D -トリプトファン
04		エチル N ^α -(L-イソロイシル)-1 -メチル-D-トリプトファン

10

30

40

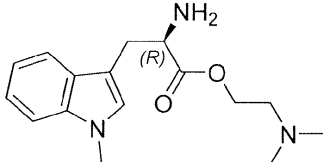
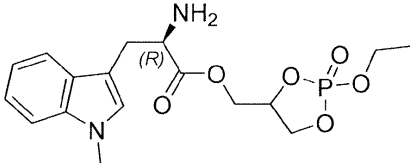
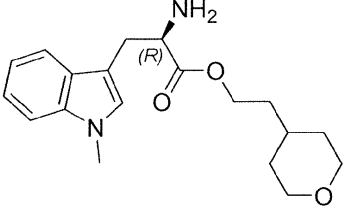
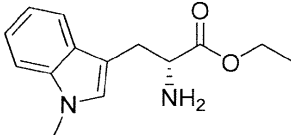
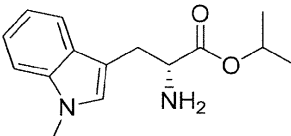
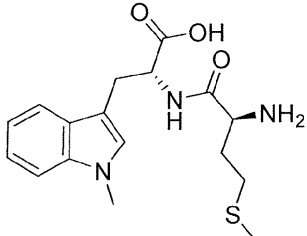
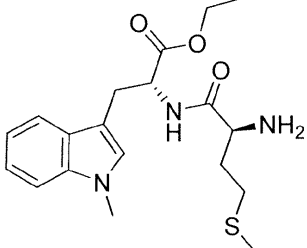
05		N^{α} -(L-グリシル)-1-メチル-D-トリプトファン
06		(S)-5-アミノ-6-(((R)-1-カルボキシ-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ)-6-オキソヘキサン酸
07		N^{α} -(L-リシル)-1-メチル-D-トリプトファン
08		N^{α} -(L-フェニルアラニル)-1-メチル-D-トリプトファン
09		エチル N^{α} -(L-グルタミル)-1-メチル-D-トリプトファン

10

20

30

40

10		2-(ジメチルアミノ)エチル 1-メチル-D-トリプトファナート
11		(2-エトキシ-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスホラン-4-イル)メチル 1-メチル-D-トリプトファナート
12		2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル 1-メチル-D-トリプトファナート
13		エチル 1-メチル-D-トリプトファナート
14		イソプロピル 1-メチル-D-トリプトファナート
15		N ^α -(L-メチオニル)-1-メチル-D-トリプトファン
16		エチル N ^α -(L-メチオニル)-1-メチル-D-トリプトファナート

【0058】

別の態様において、本発明は、それを必要とする対象においてインドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ経路の活性を調節するための式1及び2の組成物の使用方法であって、そのような対象へ、適切な医薬形態又はピヒクル中の治療有効量のそのような組成物を経口投与することを含む方法を提供する。

【0059】

別の態様において、本発明は、それを必要とする対象における癌の治療のための式1a

10

20

30

40

50

、 1 b 及び 2 の組成物の使用方法であって、そのような対象へ、適切な医薬形態又はビヒクル中の治療有効量のそのような組成物を経口投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 6 0 】

別の態様において、本発明は、それを必要とする対象における癌に関連する腫瘍特異的免疫抑制の治療のための式 1 a、 1 b 及び 2 の組成物の使用方法であって、そのような対象へ、適切な医薬形態又はビヒクル中の十分な量のそのような組成物を経口投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 6 1 】

別の態様において、本発明は、それを必要とする対象における感染症（例えば、HIV - 1 感染、インフルエンザ）に関連する免疫抑制を治療するための式 1 a、 1 b 及び 2 の組成物の使用方法であって、そのような対象へ、適切な医薬形態又はビヒクル中の十分な量のそのような組成物を経口投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 6 2 】

一実施形態において、インドキシモッドの塩及び / 又はプロドラッグは、医薬組成物に含まれ、該組成物は、固体のカプセル、ゼラチンカプセル、錠剤又は丸剤に含まれる。一実施形態において、該塩及び / 又はプロドラッグは、溶解可能なカプセル内に含まれる。

【 0 0 6 3 】

具体的な実施形態において、本発明の組成物は、さらに、それらの技術で確立された使用レベルで、医薬組成物中に従来見られる他の補助成分を含有してもよい。したがって、例えば、該組成物は、染料、香料、防腐剤、抗酸化剤、乳白剤、増粘剤及び安定剤などの本発明の組成物の様々な剤形を物理的に製剤化するのに有用な追加の物質を含有してよい。該製剤は、滅菌し、かつ必要であれば、該製剤のオリゴヌクレオチド（複数可）と有害に相互作用しない助剤、例えば、滑剤、防腐剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を与える塩、緩衝剤、着色剤、香味料及び / 又は芳香物質などと混合することができる。

【 0 0 6 4 】

特定の実施形態において、本発明の医薬組成物は、 1 種以上の賦形剤を含む。特定のそのような実施形態において、賦形剤は、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、ゼラチン、ラクトース、ラクトース水和物、アミラーゼ、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸、粘性パラフィン、ヒドロキシメチルセルロース、微結晶セルロース及びポリビニルピロリドンから選択される。

【 0 0 6 5 】

特定の実施形態において、本発明の医薬組成物は、混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、研和、乳化、カプセル化、封入又は打錠のプロセスを含むが、これらに限定されない公知の技術を用いて調製される。

【 0 0 6 6 】

さらなる実施形態は、該製剤が、固体、粉末、液体及びゲルからなる群から選択される医薬製剤に関する。特定の実施形態において、本発明の医薬組成物は、液体（例えば、懸濁液、エリキシル及び / 又は溶液）である。いくつかのそのような実施形態において、液体医薬組成物は、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、保存剤、及び着色剤を含むが、これらに限定されない当技術分野で公知の成分を用いて調製される。

【 0 0 6 7 】

特定の実施形態において、本発明の医薬組成物は、固体（例えば、粉末、錠剤、及び / 又はカプセル）である。いくつかのそのような実施形態において、固体医薬組成物は、デンプン、糖、希釈剤、造粒剤、滑剤、結合剤、及び崩壊剤を含むが、これらに限定されない当技術分野で公知の 1 種以上の成分を含む。

【 0 0 6 8 】

特定の実施形態において、本発明の医薬組成物は送達系を含む。送達系の例としては、リポソーム及びエマルジョンが挙げられるが、これらに限定されない。特定の送達系は、疎水性化合物を含むものを含む特定の医薬組成物を調製するのに有用である。特定の実施形態において、ジメチルスルホキシドなどの特定の有機溶媒が使用される。

【 0 0 6 9 】

特定の実施形態において、本発明の医薬組成物は共溶媒系を含む。いくつかのそのような共溶媒系は、例えば、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水混和性有機ポリマー、及び水相を含む。特定の実施形態において、そのような共溶媒系は、疎水性化合物のために使用される。そのような共溶媒系の非限定的な例としては、3 % w / v のベンジルアルコール、8 % w / v の非極性界面活性剤ポリソルベート 8 0 及び 6 5 % w / v のポリエチレングリコール 3 0 0 を含む無水エタノールの溶液である V P D 共溶媒系である。そのような共溶媒系の割合は、その溶解性及び毒性特性を著しく変えることなく、かなり変化させることができる。さらに、共溶媒成分の同一性は変化させることができ、例えば、他の界面活性剤をポリソルベート 8 0 の代わりに使用してよく、ポリエチレングリコールの分画サイズを変更してもよく、他の生体適合性ポリマーをポリエチレングリコール、例えば、ポリビニルピロリドンと置き換えてもよく、他の糖又は多糖をデキストロースと置換してよい。

10

【 0 0 7 0 】

特定の実施形態において、本発明の医薬組成物は、持続放出システムを含む。そのような持続放出システムの非限定的な例としては、固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスが挙げられる。特定の実施形態において、持続放出システムは、その化学的性質に応じて、数時間、数日、数週間又は数ヶ月にわたって薬剤を放出し得る。

【 0 0 7 1 】

特定の実施形態において、本発明の医薬組成物は、経口投与用に調製される。いくつかのそのような実施形態において、医薬組成物は、1 以上の薬剤及び薬学的に許容される担体を組み合わせることにより製剤化される。いくつかのそのような担体は、対象による経口摂取のための錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、及び懸濁液などとして医薬組成物を製剤化するのを可能にする。適切な賦形剤には、ラクトース、ラクトース水和物、スクロース、マンニトール、又はソルビトールを含む糖などの充填剤；例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、及び / 又はポリビニルピロリドン (P V P) などのセルロース調製物が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、そのような混合物は、必要に応じて粉碎され、補助剤が、必要に応じて添加される。特定の実施形態において、医薬組成物は、錠剤又は糖衣錠コアを得るために形成される。特定の実施形態において、崩壊剤 (例えば、クロスカルメロースナトリウムなどの架橋カルボキシメチルセルロース、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、又はアルギン酸若しくはアルギン酸ナトリウム塩などのその塩) が添加される。

20

30

【 0 0 7 2 】

特定の実施形態において、糖衣錠コアはコーティングが施される。いくつかのそのような実施形態において、必要に応じて、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、及び / 又は二酸化チタン、ラッカー溶液、及び適切な有機溶媒又は溶媒混合物を含有し得る濃縮糖溶液を使用してよい。染料又は色素を、錠剤又は糖衣錠コーティングに添加してもよい。

40

【 0 0 7 3 】

特定の実施形態において、経口投与用の医薬組成物は、ゼラチン製の押し込み型カプセルである。いくつかのそのような押し込み型カプセルは、ラクトースなどの 1 以上の充填剤、デンプンなどの結合剤、及び / 又はタルク若しくはステアリン酸マグネシウムなどの滑剤、必要に応じて、安定剤と混合した本発明の 1 以上の薬剤を含む。特定の実施形態において、経口投与用の医薬組成物は、ゼラチン及びグリセロール又はソルビトールなどの可塑剤で作られた軟密封カプセルである。特定の軟カプセルでは、本発明の 1 以上の薬剤は、脂肪油、液体パラフィン、又は液体ポリエチレングリコールなどの適当な液体に溶解又は懸濁される。加えて、安定剤を添加してよい。

【 0 0 7 4 】

50

特定の実施形態において、医薬組成物は口腔内投与用に調製される。いくつかのそのような医薬組成物は、従来の様式で製剤化された錠剤又はトローチ剤である。

【0075】

特定の実施形態において、医薬組成物は、注射（例えば、静脈内、皮下、筋肉内など）による投与用に調製される。いくつかのそのような実施形態において、医薬組成物は担体を含み、水などの水溶液、又はハंकス溶液、リンゲル溶液、又は生理食塩水の緩衝液などの生理学的に適合する緩衝液で製剤化される。特定の実施形態において、他の成分（例えば、溶解性を促進するか又は保存剤として機能する成分）が含まれる。特定の実施形態において、注射可能な懸濁液は、適切な液体担体、及び懸濁剤などを用いて調製される。注射用の特定の医薬組成物は、単位剤形、例えば、アンプル又は複数用量容器で提示される。注射用の特定の医薬組成物は、油性又は水性ビヒクル中の懸濁液、溶液又はエマルジョンであり、懸濁化剤、安定化剤及び/又は分散剤などの製剤化剤を含有してよい。注射用医薬組成物での使用に適する特定の溶媒には、親油性溶媒及びゴマ油などの脂肪油、オレイン酸エチル又はトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、並びにリポソームが含まれるが、これらに限定されない。水性注射懸濁液は、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトール、又はデキストランなどの懸濁液の粘度を高める物質を含有してよい。必要に応じて、そのような懸濁液はまた、高度に濃縮された溶液の調製を可能にするために、適切な安定化剤又は薬剤の溶解性を増大させる薬剤を含有してよい。

10

【0076】

特定の実施形態において、本発明の医薬組成物は、発泡錠又は顆粒であってよい。発泡錠は、最も一般的には、二酸化炭素ガスを生成する可溶性酸源及び炭酸塩源からなり、後者は崩壊剤として機能する。発泡反応に必要な酸性度は、食物酸、酸無水物及び酸の塩から誘導することができる。食物酸は、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、フマル酸、アジピン酸又はコハク酸であり得る。酸無水物は、無水コハク酸又は無水クエン酸などであってよい。酸塩は、例えば、リン酸二水素ナトリウム（リン酸一ナトリウム）、ピロリン酸二水素二ナトリウム（酸性ピロリン酸ナトリウム）、酸性クエン酸塩（クエン酸二水素ナトリウム及びクエン酸水素二ナトリウム）、酸性亜硫酸ナトリウム（亜硫酸水素ナトリウム）であってよい。適切な炭酸塩源は、例えば、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、炭酸カリウム、セスキ炭酸ナトリウム（炭酸ナトリウムと重炭酸ナトリウムの等モル量の混合物）、グリシン炭酸塩、L-リジン炭酸塩、炭酸アルギニン、炭酸カルシウムである。

20

30

【0077】

発泡はまた、酸素などの他のガスの形成によって誘導され、該ガスは、例えば、過ホウ酸ナトリウム又は例えば、水と混合した際に活性酸素を生成する過酸素化合物（例えば、過ホウ酸ナトリウム一水和物又は過炭酸ナトリウム）と、水と接触すると次亜塩素酸を遊離する塩素化合物（例えば、ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム又は次亜塩素酸カルシウム）の組み合わせから放出され得る。

【0078】

本発明の医薬組成物は、当技術分野で公知の標準的な方法に従って製造することができる。本発明による顆粒及び発泡錠は、乾式圧縮又は湿式造粒によって得ることができる。これらの顆粒は、続いて、例えば、適切な崩壊剤、流動促進剤及び滑剤と混合することができ、錠剤に圧縮するか、又は例えば、適切なサイズのサッシェに充填することができる。発泡錠はまた、適切な粉末混合物を直接圧縮することによって、すなわち、事前に賦形剤を造粒することなく得ることができる。

40

【0079】

本発明による適切な粉末又は顆粒の混合物はまた、噴霧乾燥（例えば、ホットプロセス噴霧乾燥によって、又は基本的な噴霧乾燥によって）、凍結乾燥、溶融押出し、ペレット積層、活性医薬成分のコーティング又は任意の他の適切な方法によって得られる。好ましくは、条件は、活性医薬成分のアモルファス化を防ぐように選択される。このようにして得られた粉末又は顆粒は、1種以上の適切な成分と混合することができ、得られた混合物

50

は、発泡錠を形成するために圧縮されるか、又はサシェに充填することができる。

【 0 0 8 0 】

各個々の刊行物、特許又は特許出願、図面、又は添付物が、全ての目的のために参照によりその全体が組み込まれるように具体的かつ個別に示されるのと同程度に、全ての刊行物、特許及び特許出願は、その中の全ての図面及び添付物を含めて、全ての目的のために参照によりその全体が組み込まれる。

【 0 0 8 1 】

定義

本明細書で使用する用語は、命名された置換基とその親部分との間の結合の結合次数を示すために単一ダッシュ「 - 」又は二重ダッシュ「 = 」に先行するか、かつ / 又はその後
10
に続くことができ、単一のダッシュは単結合を示し、二重ダッシュは、二重結合又はスピロ置換基の場合には単結合の組を示す。単一又は二重ダッシュが存在しない場合には、単結合は置換基とその親部分との間に形成されると理解され、さらに、ダッシュが別段示さない限り、置換基は、「左から右」に読み取られることが意図される。例えば、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ及び $-OC(O)C_{1-6}$ アルキルは、同じ官能基を示し、同様に、アリアルアルキル、アリアルアルキル - 、及び - アルキルアリアルは、同じ官能基を示す。

【 0 0 8 2 】

さらに、特定の用語は、当業者に周知であるとおり、一価と二価の両方の連結ラジカルとして、及び 2 つの他の部分の間のそれらの提示連結によって本明細書で使用され得る。
20
例えば、アルキル基は、一価のラジカル又は二価のラジカルの両方であり得、後者の場合には、追加の水素原子が一価のアルキルラジカルから除去されて、適切な二価部分を提供することは当業者には明らかであろう。

【 0 0 8 3 】

本明細書で使用する用語「アルケニル」は、特に断りのない限り、2 ~ 10 個の炭素を含有し、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を含有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素を意味する。アルケニルの代表例としては、エテニル、2 - プロペニル、2 - メチル - 2 - プロペニル、3 - ブテニル、4 - ペンテニル、5 - ヘキセニル、2 - ヘプテニル、2 - メチル - 1 - ヘプテニル、3 - デセニル、及び 3 , 7 - ジメチルオクタ - 2 , 6 - ジエニルが挙げられるが、これらに限定されない。
30

【 0 0 8 4 】

本明細書で使用する用語「アルコキシ」は、酸素原子を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されるアルキル基を意味する。アルコキシの代表例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2 - プロポキシ、ブトキシ、tert ブトキシ、ペンチルオキシ、及びヘキシルオキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 8 5 】

本明細書で使用する用語「アルキル」は、特に断りのない限り、1 ~ 10 個の炭素原子を含有する直鎖又は分枝鎖炭化水素を意味する。アルキルの代表例としては、メチル、エチル、N - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソ - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n - ヘキシル、3 - メチルヘキシル、2 , 2 - ジメチルペンチル、2 , 3 - ジメチルペンチル、n - ヘプチル、n - オクチル、n - ノニル、及び n - デシルが挙げられるが、これらに限定されない。「アルキル」基が 2 つの他の部分の間の連結基である場合、直鎖又は分枝鎖であってよく、例
40
としては、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 8 6 】

用語 C_{1-5} アルキルは、1 ~ 5 個の炭素原子の直鎖状又は分岐鎖状のアルキルを指す。
。

【 0 0 8 7 】

用語 C_{1-6} アルキルは、1 ~ 6 個の炭素原子の直鎖状又は分岐鎖状のアルキルを指す
50

。

【 0 0 8 8 】

本明細書で使用する用語「アリアル」は、フェニル（すなわち、単環式アリアル）、又は少なくとも1個のフェニル環を含有する二環式環系又は芳香族二環式環系に炭素原子を1個だけ含有する芳香族二環式環を意味する。二環式アリアルは、アズレニル、ナフチル、又は単環式シクロアルキルと縮合したフェニル、単環式シクロアルケニル、又は単環式ヘテロシクリルであり得る。二環式アリアルは、二環系のフェニル部分内に含有されるいずれかの炭素原子、又はナフチル環若しくはアズレニル環を有する任意の炭素原子を介して親分子部分に結合している。二環式アリアルの縮合した単環式シクロアルキル又は単環式ヘテロシクリル部分は、必要に応じて、1個若しくは2個のオキソ及び/又はチア基で置換されている。二環式アリアルの代表例としては、アズレニル、ナフチル、ジヒドロインデン - 1 - イル、ジヒドロインデン - 2 - イル、ジヒドロインデン - 3 - イル、ジヒドロインデン - 4 - イル、2, 3 - ジヒドロインドール - 4 - イル、2, 3 - ジヒドロインドール - 5 - イル、2, 3 - ジヒドロインドール - 6 - イル、2, 3 - ジヒドロインドール - 7 - イル、インデン - 1 - イル、インデン - 2 - イル、インデン - 3 - イル、インデン - 4 - イル、ジヒドロナフタレン - 2 - イル、ジヒドロナフタレン - 3 - イル、ジヒドロナフタレン - 4 - イル、ジヒドロナフタレン - 1 - イル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル、2 H - クロメン - 2 - オン - 5 - イル、2 H - クロメン - 2 - オン - 6 - イル、2 H - クロメン - 2 - オン - 7 - イル、2 H - クロメン - 2 - オン - 8 - イル、イソインドリン - 1, 3 - ジオン - 4 - イル、イソインドリン - 1, 3 - ジオン - 5 - イル、インデン - 1 - オン - 4 - イル、インデン - 1 - オン - 5 - イル、インデン - 1 - オン - 6 - イル、インデン - 1 - オン - 7 - イル、2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシ - 5 - イル、2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシ - 6 - イル、2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン - 5 - イル、2 H ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン - 6 - イル、2 H ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン - 7 - イル、2 H ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン - 8 - イル、ベンゾ [d] オキサジン - 2 (3 H) - オン - 5 - イル、ベンゾ [d] オキサジン - 2 (3 H) - オン - 6 - イル、ベンゾ [d] オキサジン - 2 (3 H) - オン - 7 - イル、ベンゾ [d] オキサジン - 2 (3 H) - オン - 8 - イル、キナゾリン - 4 (3 H) - オン - 5 - イル、キナゾリン - 4 (3 H) - オン - 6 - イル、キナゾリン - 4 (3 H) - オン - 7 - イル、キナゾリン - 4 (3 H) - オン - 8 - イル、キノキサリン - 2 - (1 H) - オン - 5 - イル、キノキサリン - 2 - (1 H) - オン - 6 - イル、キノキサリン 2 (1 H) - オン - 7 - イル、キノキサリン - 2 - (1 H) - オン - 8 - イル、ベンゾ [d] チアゾール - 2 (3 H) - オン - 4 - イル、ベンゾ [d] チアゾール - 2 (3 H) - オン - 5 - イル、ベンゾ [d] チアゾール - 2 (3 H) - オン - 6 - イル、及び、ベンゾ [d] チアゾール - 2 (3 H) - オン - 7 - イルが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、二環式アリアルは、(i) ナフチル又は (i i) 5 若しくは 6 員の単環式シクロアルキル、5 若しくは 6 員の単環式シクロアルケニル、又は 5 若しくは 6 員の単環式ヘテロシクリルのいずれかと縮合したフェニル環であり、縮合したシクロアルキル、シクロアルケニル、及びヘテロシクリル基は、独立してオキソ又はチアである1個又は2個の基で任意に置換されている。

【 0 0 8 9 】

本明細書で使用する用語「アリアルアルキル」、「アルキルアリアル」及び「アリアルアルキル - 」は、本明細書で定義されるアルキル基を介して親分子部分に付加される、本明細書で定義されるアリアル基を意味する。アリアルアルキルの代表例としては、ベンジル、2 - フェニルエチル、3 - フェニルプロピル及び2 - ナフト - 2 - イルエチルが挙げ

10

20

30

40

50

られるが、これらに限定されない。

【0090】

本明細書で使用する用語「シアノ」及び「ニトリル」は、 $-CN$ 基を意味する。

【0091】

本明細書で使用する用語「シクロアルキル」は、単環式又は二環式シクロアルキル環系を意味する。単環式環系は、3～8個の炭素原子を含有する環状炭化水素基であり、そのような基は飽和又は不飽和であり得るが、芳香族ではない。特定の実施形態において、シクロアルキル基は完全に飽和されている。単環式シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられる。二環式シクロアルキル環系は、架橋単環式環又は縮合二環式環である。架橋単環式環は、単環式環の2個の非隣接炭素原子が1～3個の追加の炭素原子のアルキレン架橋によって連結されている単環式シクロアルキル環を含有する（すなわち、 $-(CH_2)_w-$ 型の架橋基、式中、 w は1、2、又は3である）。代表的な二環式環系の例としては、ビスシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.2]オクタン、ビスシクロ[3.2.2]ノナン、ビスシクロ[3.3.1]ノナン、及びビスシクロ[4.2.1]ノナンが挙げられるが、これらに限定されない。縮合二環式シクロアルキル環系は、フェニル、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニル、単環式複素環、又は単環式ヘテロアリーのいずれかと縮合した単環式シクロアルキル環を含有する。架橋又は縮合二環式シクロアルキルは、単環式シクロアルキル環内に含有されるいずれかの炭素原子を介して親分子部分に結合している。シクロアルキル基は、独立してオキソ又はチアである1個又は2個の基で任意に置換されている。特定の実施形態において、縮合二環式シクロアルキルは、フェニル環、5若しくは6員の単環式シクロアルキル、5若しくは6員の単環式シクロアルケニル、5若しくは6員の単環式ヘテロシクリル、又は5若しくは6員の単環式ヘテロアリーのいずれかと縮合した5若しくは6員の単環式シクロアルキル環であり、縮合二環式シクロアルキルは、独立してオキソ又はチアである1個又は2個の基で任意に置換されている。

【0092】

本明細書で使用する「シクロアルケニル」は、単環式又は二環式シクロアルケニル環系を指す。単環式環系は、3～8個の炭素原子を含有する環状炭化水素基であり、そのような基は不飽和である（すなわち、少なくとも1つの環状炭素-炭素二重結合を含有する）が、芳香族ではない。単環式環系の例としては、シクロペンテニル及びシクロヘキセニルが挙げられる。二環式シクロアルケニル環は、架橋単環式環又は縮合二環式環である。架橋単環式環は、単環式環の2個の非隣接炭素原子が1～3個の追加の炭素原子のアルキレン架橋によって連結された単環式シクロアルケニル環を含有する（すなわち、 $-(CH_2)_w-$ 型の架橋基、式中、 w は1、2、又は3である）。二環式シクロアルケニルの代表例としては、ノルボルネニル及びビスシクロ[2.2.2]オクト-2-エニルが挙げられるが、これらに限定されない。縮合二環式シクロアルケニル環系は、フェニル、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニル、単環式複素環、又は単環式ヘテロアリーのいずれかと縮合した単環式シクロアルケニル環を含有する。架橋又は縮合二環式シクロアルケニルは、単環式シクロアルケニル環内に含有されるいずれかの炭素原子を介して親分子部分に結合している。シクロアルケニル基は、独立してオキソ又はチアである1個又は2個の基で任意に置換されている。

【0093】

本明細書で使用する用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、Cl、Br、I又はFを意味する。

【0094】

本明細書で使用する用語「ハロアルキル」は、本明細書で定義されるアルキル基を介して親分子部分に付加された、本明細書で定義される少なくとも1つのハロゲンを意味する。ハロアルキルの代表例としては、クロロメチル、2-フルオロエチル、トリフルオロメ

チル、ペンタフルオロエチル、及び 2 - クロロ - 3 - フルオロペンチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 9 5 】

本明細書で使用する用語「ヘテロアリール」は、少なくとも 1 つの芳香族複素環を含む単環式ヘテロアリール又は二環式環系を意味する。単環式ヘテロアリールは、5 又は 6 員環であり得る。5 員環は、2 つの二重結合及び 1、2、3 又は 4 個の窒素原子、及び必要に応じて 1 個の酸素又は硫黄原子からなる。6 員環は、3 つの二重結合及び 1、2、3 又は 4 個の窒素原子からなる。5 又は 6 員のヘテロアリールは、ヘテロアリール内に含有される任意の炭素原子又は任意の窒素原子を介して親分子部分に連結されている。単環式ヘテロアリールの代表例としては、フリル、イミダゾリル、インドリル、1 - メチル - インドリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピロリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、及びトリアジニルが挙げられるが、これらに限定されない。二環式ヘテロアリールは、フェニル、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニル、単環式複素環、又は単環式ヘテロアリールと縮合した単環式ヘテロアリールからなる。二環式ヘテロアリール基の縮合シクロアルキル又はヘテロシクリル部分は、独立してオキソ又はチアである 1 個又は 2 個の基で任意に置換されている。二環式ヘテロアリールが縮合シクロアルキル、シクロアルケニル、又はヘテロシクリル環を含有する場合、二環式ヘテロアリール基は、二環式環系の単環式ヘテロアリール部分内に含有される任意の炭素又は窒素原子を介して親分子部分に連結されている。二環式ヘテロアリールが、フェニル環又は単環式ヘテロアリールと縮合した単環式ヘテロアリールである場合、二環式ヘテロアリール基は、二環式環系内の任意の炭素原子又は窒素原子を介して親分子部分に連結されている。二環式ヘテロアリールの代表例としては、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンズオキサチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、5, 6 - ジヒドロキノリン - 2 - イル、5, 6 - ジヒドロイソキノリン - 1 - イル、フロピリジニル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、ナフチリジニル、キノリニル、プリニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - イル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1 - イル、チエノピリジニル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾリル、及び 6, 7 - ジヒドロベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール - 4 (5 H) - オニルが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、縮合二環式ヘテロアリールは、フェニル環、5 若しくは 6 員の単環式シクロアルキル、5 若しくは 6 員の単環式シクロアルケニル、5 若しくは 6 員の単環式ヘテロシクリル、又は 5 若しくは 6 員の単環式ヘテロアリールのいずれかと縮合した 5 若しくは 6 員の単環式ヘテロアリール環であり、縮合シクロアルキル、シクロアルケニル、及びヘテロシクリル基は、独立してオキソ又はチアである 1 個又は 2 個の基で任意に置換されている。

【 0 0 9 6 】

本明細書で使用する用語「ヘテロアリールアルキル」及び「アルキルヘテロアリール」は、本明細書で定義されるアルキル基を介して親分子部分に付加される、本明細書で定義されるヘテロアリールを意味する。ヘテロアリールアルキルの代表例としては、フル - 3 - イルメチル、1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル、1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル、1 - (ピリジン - 4 - イル) エチル、ピリジン - 3 - イルメチル、ピリジン - 4 - イルメチル、ピリミジン - 5 - イルメチル、2 - (ピリミジン - 2 - イル) プロピル、チエン - 2 - イルメチル及びチエン - 3 - イルメチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 9 7 】

本明細書で使用する用語「ヘテロシクリル」又は「ヘテロシクロアルキル」は、単環式複素環又は二環式複素環を意味する。単環式複素環は、環が飽和又は不飽和であるが、芳香族ではない O、N、及び S からなる群から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ

10

20

30

40

50

原子を含有する 3、4、5、6 又は 7 員環である。3 又は 4 員環は、O、N、及び S からなる群から選択される 1 個のヘテロ原子を含有する。5 員環は、0 又は 1 個の二重結合並びに O、N、及び S からなる群から選択される 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含有することができる。6 又は 7 員環は、0、1、又は 2 個の二重結合並びに O、N、及び S からなる群から選択される 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含有する。単環式複素環は、単環式複素環内に含有される任意の炭素原子又は任意の窒素原子を介して親分子部分に連結されている。単環式複素環の代表例としては、アゼチジニル、アゼパニル、アジリジニル、ジアゼパニル、1, 3 - ジオキサニル、1, 3 - ジオキソラニル、1, 3 - ジチオラニル、1, 3 - ジチアニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イゾキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、1, 1 - ジオキシドチオモルホリニル（チオモルホリンスルホン）、チオピラニル、及びトリチアニルが挙げられるが、これらに限定されない。二環式複素環は、フェニル、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニル、単環式複素環、又は単環式ヘテロアリールのいずれかと縮合した単環式複素環である。二環式複素環は、二環式環系の単環式複素環部内に含有される任意の炭素原子又は任意の窒素原子を介して親分子部分に連結されている。二環式ヘテロシクリルの代表例としては、2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル、インドリン - 1 - イル、インドリン - 2 - イル、インドリン - 3 - イル、2, 3 - ジヒドロベンゾチエン - 2 - イル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、オクタヒドロ - 1 H - インドリル、及びオクタヒドロベンゾフラニルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクリル基は、独立してオキソ又はチアである 1 個又は 2 個の基で任意に置換されている。特定の実施形態において、二環式ヘテロシクリルは、フェニル環、5 若しくは 6 員の単環式シクロアルキル、5 若しくは 6 員の単環式シクロアルケニル、5 若しくは 6 員の単環式ヘテロシクリル、又は 5 若しくは 6 員の単環式ヘテロアリールと縮合した 5 若しくは 6 員の単環式ヘテロシクリル環であり、二環式ヘテロシクリルは、独立してオキソ又はチアである 1 個又は 2 個の基で任意に置換されている。

【0098】

本明細書で使用する用語「ヒドロキシ」は、-OH 基を意味する。

【0099】

本明細書で使用する用語「ニトロ」は、-NO₂ 基を意味する。

【0100】

本明細書で使用する用語「オキソ」は、=O 基を意味する。

【0101】

本明細書で使用する用語「チア」は、-S- 基を意味する。

【0102】

本明細書で使用する「飽和」という用語は、参照化学構造が任意の多重炭素 - 炭素結合を含有しないことを意味する。例えば、本明細書に定義される飽和シクロアルキル基は、シクロヘキシル、及びシクロプロピルなどを含む。

【0103】

本明細書で使用する用語「不飽和」は、参照化学構造が、少なくとも 1 つの多重炭素 - 炭素結合を含有するが、芳香族ではないことを意味する。例えば、本明細書で定義される不飽和シクロアルキル基は、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、及びシクロヘキサジエニルなどを含む。

【0104】

本明細書で互換的に使用する用語「個体」又は「患者」は、哺乳動物、好ましくはマウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、又は霊長類を含む任意の動物、最も好ましくはヒトを指す。

【 0 1 0 5 】

本明細書で使用する語句「治療有効量」は、研究者、獣医師、医師又は他の臨床医が組織、系、動物、個体若しくはヒトで求めている生物学的又は医学的反応を誘発する活性化化合物又は医薬品の量を指す。

【 0 1 0 6 】

特定の実施形態において、治療有効量は、

(1) 疾患の予防；例えば、疾患、病状若しくは障害にかかりやすいが、まだ疾患の病理若しくは症候を経験していないか、又は示さない個体における疾患、病状若しくは障害の予防；

(2) 疾患の抑制；例えば、疾患、病状若しくは障害の病理又は症候を経験しているか、又は示している個体における疾患、病状若しくは障害の抑制；

(3) 疾患の寛解；例えば、疾患の重症度の低減などの疾患、病状若しくは障害の病理又症候を経験しているか、又は示している個体における疾患、病状若しくは障害の寛解（すなわち、病理及び／又は症候の逆転）

に適切する量であり得る。

【 0 1 0 7 】

本明細書で使用する用語「治療」及び「治療すること」は、(i) 参照疾患状態の寛解、例えば、疾患の重症度の低減などの疾患、病状若しくは障害の病理又症候を経験しているか、又は示している個体における疾患、病状若しくは障害の寛解（すなわち、病理及び／若しくは症候の逆転又は改善）；又は(i i) 参照生物学的効果の誘発（例えば、I D O調節又はトリプトファン分解阻害）を意味する。

【 0 1 0 8 】

基礎I D O媒介免疫抑制を有する疾患状態の寛解の症状は、癌の場合における抗腫瘍剤、若しくはウイルス性疾患の場合における抗レトロウイルス薬などの追加の治療剤の同時又は逐次投与を必要とし得る。例えば、癌の治療のためのI D O阻害剤の投与は、単剤として使用する場合、必ずしも直接的な抗腫瘍効果をもたらさない。しかし、化学療法剤（抗腫瘍）と組み合わせた場合、観察される抗腫瘍効果は、各薬剤単独の効果の合計よりも高い。

【 0 1 0 9 】

本明細書で使用する用語「触媒ポケット」、「触媒部位」、「活性部位」は、総称して、かつ区別なく、基質結合（電荷、疎水性、立体障害）を担うアミノ酸残基及びプロトン供与体又は受容体として作用するか、補因子の結合を担い、化学反応の触媒作用に關与する触媒アミノ酸残基を含有する酵素の領域を指す。

【 0 1 1 0 】

本明細書で使用する語句「薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容される酸及び塩基付加塩と溶媒和物の両方を指す。そのような薬学的に許容される塩は、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸、スルフィン酸、ギ酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、硝酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、ヨウ化水素酸、酢酸などのアルカン酸、及び $\text{HOOC} - (\text{CH}_2)_n - \text{COOH}$ （式中、 n は0～4である）などの酸の塩を含む。非毒性の薬学的塩基付加塩は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、及びアンモニウムなどの塩基の塩を含む。当業者は、多種多様な非毒性の薬学的に許容される付加塩を認識する。

【 0 1 1 1 】

本明細書で使用する用語「インドキシモッド」は、D - 1 M T又はD 1 m Tとも呼ばれる1 - メチル - D - トリプトファンを指す。

【 0 1 1 2 】

本明細書で使用する用語「インドキシモッドのプロドラッグ」は、インビボ投与後に代謝されて、主代謝物の1つとしてインドキシモッドを生成する任意の物質を指す。

【 0 1 1 3 】

実施例

10

20

30

40

50

実施例 1 . 試薬及び合成方法

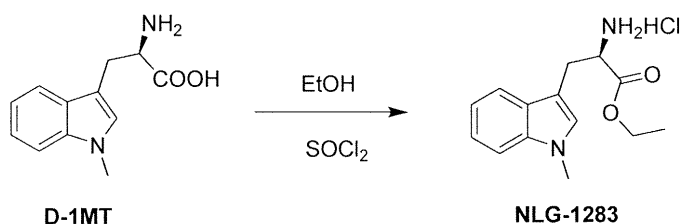
全ての試薬及び溶媒は商業的供給源から購入した。全ての市販の試薬及び溶媒は、さらに精製することなく受け取ったまま使用した。反応は、0.25 mm EMサイエンスシリカゲルプレート(60F-254)を用いて分析用薄層クロマトグラフィー(TLC)を用いて監視した。開発したTLCプレートは、短波UV光(254 nm)によるか、又は過マンガン酸カリウム溶液に浸漬した後、ホットプレート上で加熱することによって可視化した。フラッシュクロマトグラフィーは、Selecto Scientific社製シリカゲル、32~63 µm粒径を用いて行った。全ての反応は、窒素雰囲気下で、火であぶるか又はオープン乾燥したガラス器具中で行った。特に断りのない限り、全ての反応は周囲温度で磁氣的に攪拌した。¹H NMRスペクトルは、Bruker DRX 400、Varian VXR 400又はVXR 300を用いて取得した。¹H NMRスペクトルは、内部標準としてTMS(0.0)、DMSO-d₆(2.50)又はCD₃OD(4.80)に対する百万分率()で報告した。特に断りのない限り、全ての¹H NMRスペクトルは、CDCl₃中で取得した。

10

【0114】

エチル 1 - メチル - D - トリプトファン塩酸塩 (NLG - 1283) の合成

【化26】



20

【0115】

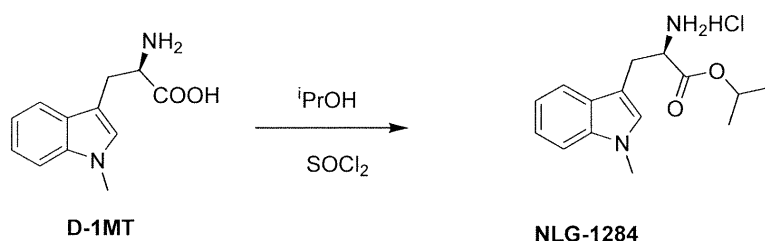
0 のエタノール(50 mL)中のD - 1MT(4.00 g、18.3 mmol)の懸濁液にSOCl₂(1.34 mL、18.3 mmol)を添加し、混合物を80 °で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、溶媒を蒸留して取り除き、粗生成物をジエチルエーテル(100 mL)で希釈し、白色固体を濾別し、乾燥エーテルで洗浄して、所望の生成物(5.1 g、98%)を得た。

30

【0116】

イソプロピル 1 - メチル - D - トリプトファン塩酸塩 (NLG - 1284) の合成

【化27】



40

【0117】

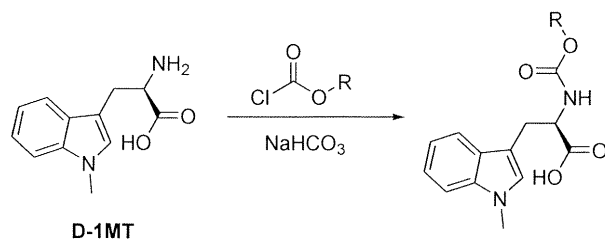
0 のイソプロパノール(15 mL)中のD - 1MT(0.500 g、2.29 mmol)の懸濁液に、室温でSOCl₂(0.167 mL、2.29 mmol)を添加し、混合物を80 °で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、溶媒を蒸留して取り除き、粗生成物を25%の水性NaHCO₃(20 mL)で塩基性化し、生成物をCH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸留して取り除いた。遊離塩基をジオキサン中の乾燥HClを添加することによってそのHCl塩に変換し、溶媒を減圧下で除去して、所望の生成物を白色の固体(0.252 g、37%)として得た。

50

【 0 1 1 8 】

カルバミン酸エステルの合成の一般的な方法

【 化 2 8 】



10

【 0 1 1 9 】

1 : 1 の T H F / 1 M N a H C O ₃ (2 . 7 5 m L 、 2 . 7 5 m m o l) 中の D - 1 M T (0 . 1 5 0 g 、 0 . 6 8 7 m m o l) の攪拌溶液に、適切なクロロホルメートを滴下した。混合物を 3 0 分間攪拌し、その溶液を水で希釈し、エーテルで 2 回抽出した。水層を 0 まで冷却し、濃 H C l 溶液を添加して、p H を約 1 に調整した。冷たい水層を直ちに酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、粗カルバメートを得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、活性炭で処理して、純粋なカルバメートを得た。

【 0 1 2 0 】

20

【 表 2 】

#	化合物	名称	収率 (%)
NLG-1277		N ^α -(エトキシカルボニル)-1-メチル-D-トリプトファン	81
	1.23 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 3.63-3.71 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.07-4.12 (m, 2H), 4.69 (dd, 1H, J = 6.7, 11.6 Hz), 5.20 (dd, 1H, J = 6.9, 11.5 Hz), 6.9 (s, 1H), 7.07 (t, 1H, 6.9 Hz), 7.21-7.48 (m, 2H), 7.57 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 9.07 (br s, 1H)		
NLG-1278		1-メチル-N ^α -((ネオペンチルオキシ)カルボニル)-D-トリプトファン	72
	0.90 (s, 9H), 3.34 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.73 (t, 1H, J = 6.8 Hz), 4.75 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 5.23 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.89 (s, 1H), 7.07 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.25-7.59 (CHCl ₃ , 2Hと重なったm, 2H), 7.58 (d, 1H, 7.8 Hz), 8.4 (br s, 2H)		

30

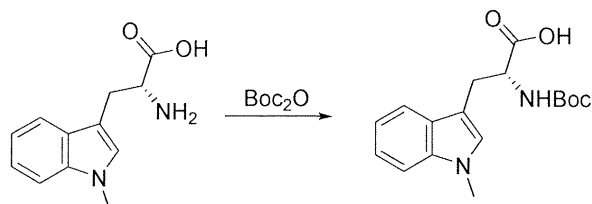
40

【 0 1 2 1 】

N^α-(tert-ブトキシカルボニル)-1-メチル-D-トリプトファンの合成

50

【化 2 9】



【 0 1 2 2 】

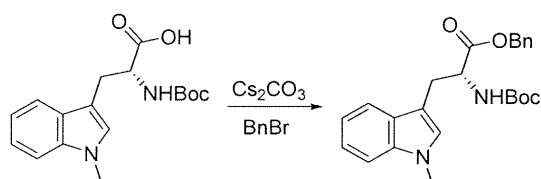
0 のジオキサン (7 0 m L) 中の D - 1 M T (3 . 0 g 、 1 3 . 7 5 m m o l) の混合物に、NaOH (3 0 m L の D I 水に溶解した 5 5 0 m g) を添加し、その後、Boc₂O を添加した。反応物を 4 時間、0 で攪拌し、室温で一晩攪拌した。溶液を、元の体積の約三分の一まで減圧下で濃縮した。反応物を 0 で 1 N HCl で酸性化し、生成物を EtOAc で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させ、生成物を得て、さらに精製することなく次の工程に直接使用した (4 . 3 g 、 9 8 %) 。

10

【 0 1 2 3 】

N - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 1 - メチル - D - トリプトファナートの合成

【化 3 0】



20

【 0 1 2 4 】

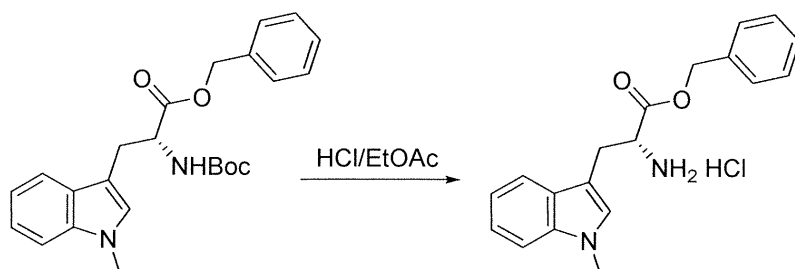
6 0 m L の D M F に、N - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 1 - メチル - D - トリプトファン (3 . 0 0 g 、 9 . 4 2 m m o l) を溶解し、これに Cs₂CO₃ (1 . 7 8 g 、 5 . 4 7 m m o l) 及び臭化ベンジル (1 . 6 1 m L 、 9 . 4 2 m m o l) を添加した。得られた懸濁液を室温で 2 時間攪拌した。反応の終了 (T L C) 後、D M F を減圧下で除去し、その後、蒸留水 (3 × 5 0 m L) 及びブラインで洗浄する前にトルエン / 酢酸エチルで残渣を懸濁した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した (3 . 5 g 、 9 1 %) 。

30

【 0 1 2 5 】

ベンジル 1 - メチル - D - トリプトファン塩酸塩 (N L G - 1 3 3 8) の合成

【化 3 1】



40

【 0 1 2 6 】

セプタム及びニードルピントを備えた R B フラスコ中の酢酸エチル (2 6 . 9 m L) 及び MeOH (8 . 9 m L) を、攪拌しながら氷浴中で冷却した。塩化アセチル (1 4 . 2 2 m L) をゆっくりと添加した。得られた溶液を 2 0 分間、0 で攪拌し、MeOH (0 . 5 m L) を添加した。ベンジル N - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 1 - メチル - D - トリプトファナート (3 . 5 g 、 8 . 6 m m o l) を含有するフラスコを氷浴に

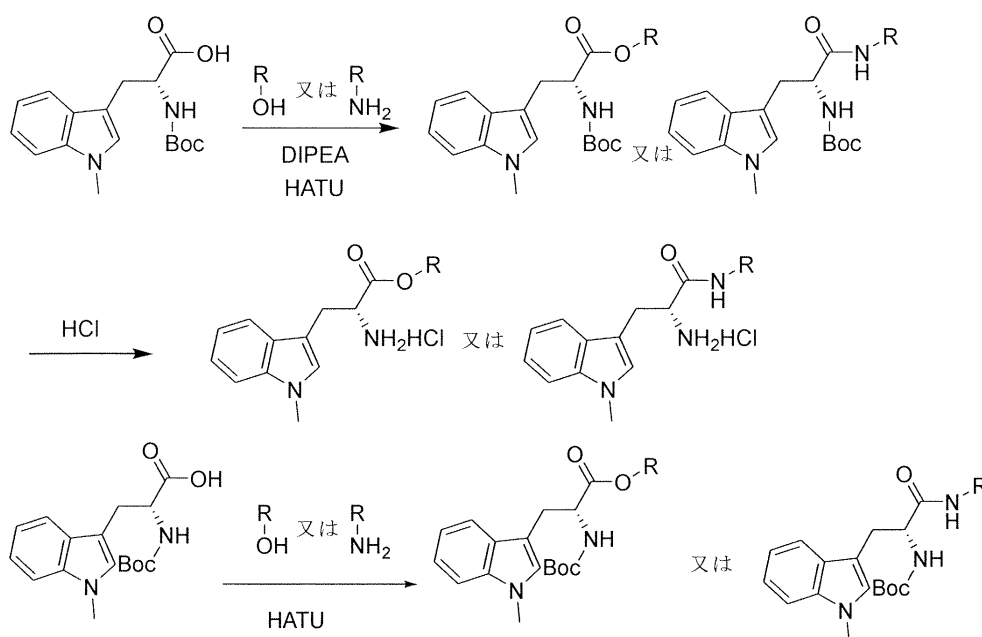
50

入れ、冷たい、新たに調製したHCl (EtOAc中4M)を、ベンジル N - (tert - ブトキシカルボニル) - 1 - メチル - D - トリプトファンを含有するフラスコにゆっくり注いだ。溶液を15分間、0 で激しく攪拌し、白色の懸濁液の形成が観察されたら、フラスコを氷浴から除去した。懸濁液を2.5時間激しく攪拌した。溶液を氷浴で冷却し、エーテル(50mL)で希釈し、懸濁液を濾過し、固体ケーキを冷エーテルで洗浄した。固体を高真空下で乾燥させ、所望の生成物を無色固体(6.45g、88%)として単離した。¹H NMR (d₆-dmso); 3.28 (dd, 2H, J = 5.6, 15.2 Hz), 3.70 (s, 3H), 4.26 - 4.29 (M, 1H), 5.08 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 5.13 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 7.04 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.06 (s, 1H), 7.10 - 7.18 (m, 3H), 7.30 - 7.35 (m, 3H), 7.42 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 8 Hz)。

【0127】

D - 1MT の - COOH 基の誘導体化のための一般的なスキーム

【化32】

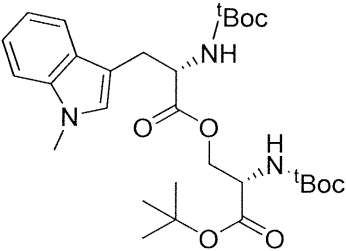


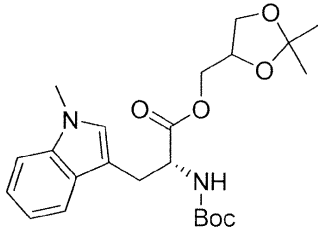
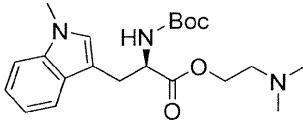
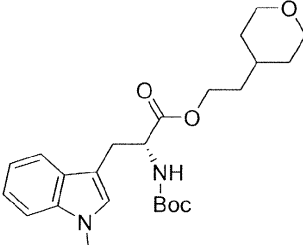
【0128】

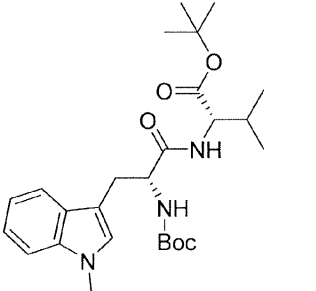
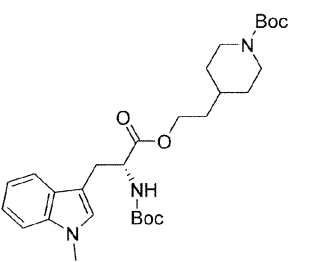
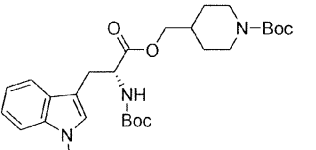
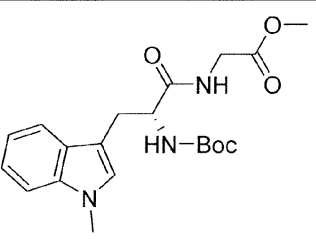
0 のアセトニトリル(30mL)中のN - (tert - ブトキシカルボニル) - 1 - メチル - D - トリプトファン(3.14mmol)、適切なアルコール又はアミン(3.14mmol)及びHATU(3.14mmol)の溶液に、DIPEA(9.42mmol)を添加し、溶液を室温まで温めた。一晚(17時間)攪拌した後、反応物を水(50mL)で希釈し、生成物をCH₂Cl₂(3×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(25mL×1)、ブライン(25mL×1)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。クロマトグラフィー精製により所望の生成物を得た。

【0129】

【表 3】

#	化合物	名称	収率 (%)
NLG-1551- B.1-E15		(S) - 3 - (t e r t - ブトキシ) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - オキソプロピル N a - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 1 - メ チル - D - トリプトファナート	40

	1.41 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 3.16 (dd, 1H, J = 15.3, 4.8 Hz), 3.29 (dd, 1H, J = 15.3, 4.8 Hz), 3.75 (s, 3H), 4.35-4.52 (m, 3H), 4.61 (d, 1H, J = 6.3 Hz), 4.99 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 5.28 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.87 (s, 1H), 7.11 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.22 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 7.8 Hz).		
NLG-1558-A-E23		(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-1-メチル-D-トリプトファン	78
	1.27 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.35 (s, 9H), 3.21 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.80-3.86 (m, 1H), 3.99-4.03 (m, 2H), 4.07-4.12 (m, 1H), 4.58 (q, 1H, J = 6.5 Hz), 4.99 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.82 (s, 1H), 7.03 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.14 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.21 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 8.0 Hz).		
NLG-1557-B-E14		2-(ジメチルアミノ)エチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-1-メチル-D-トリプトファン	38
	1.33 (s, 1H), 1.43 (s, 8H), 2.23 (s, 5H), 2.29 (s, 1H), 2.43 - 2.60 (m, 4H), 3.27 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.1 - 4.23 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.10 (ddd, J = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H).		
NLG-1572-A-E39		2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) エチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-1-メチル-D-トリプトファン	60
	1.29 - 1.35 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.60-1.67 (m, 5H), 3.17 - 3.35 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.84 - 3.93 (m, 2H), 4.10 (dq, 2H, J = 10.4, 6.4 Hz), 4.55 - 4.65 (m, 1H), 5.06 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.86 (s, 1H), 7.09 (ddd, 1H, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz), 7.21 (ddd, 1H, J = 8.2, 6.9, 1.1 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.48 - 7.59 (m, 1H)		

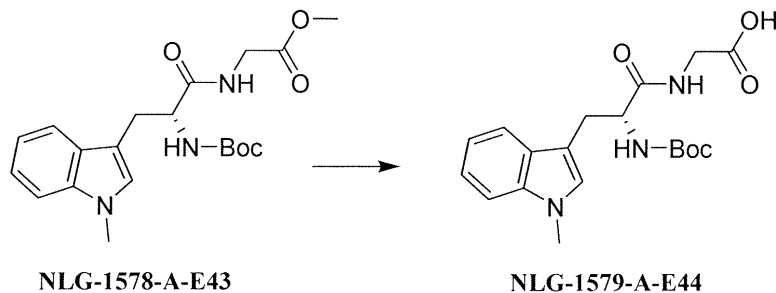
NLG-1556-A-E22		tert-ブチル N ^α -(tert-ブトキシカルボニル)-1-メチル-D-トリプトフィル-L-バリナート	91
		0.69 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.75 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.42 (s, 18H), 1.98-2.03 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H, J = 14.4, 7.2 Hz), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.35-4.39 (m, 1H), 4.50 (br s, 1H), 5.07 (br s, 1H), 6.31 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.12 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.22 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 8.0 Hz)	10
NLG-1561-A-E29		tert-ブチル 4-(2-((N ^α -(tert-ブトキシカルボニル)-1-メチル-D-トリプトフィル)オキシ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート	92
		0.95-1.05 (m, 2H), 1.47 (s, 18H), 1.32-1.40 (m, 3H), 1.55 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 2.59 (dt, 2H, J = 2.7, 12.8 Hz), 3.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.99-4.05 (m, 2H), 4.94-5.00 (m, 2H), 5.08 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.52 (br s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.09 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.21 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 8.0 Hz).	20
NLG-1563-A-E30		tert-ブチル 4-(((N ^α -(tert-ブトキシカルボニル)-1-メチル-D-トリプトフィル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート	83
		0.93-1.10 (m, 2H), 1.29-1.32 (m, 1H), 1.45 (s, 18H), 1.63-1.69 (m, 2H), 2.59 (tt, 2H, J = 2.4, 13.2 Hz), 3.25 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 3.75 (s, 3H), 3.84-3.92 (m, 2H), 4.01-4.06 (m, 2H), 5.06 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.35 (br s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.10 (dt, 1H, J = 1.2, 6.8 Hz), 7.24 (dt, 1H, J = 1.2, 6.8 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 8.0 Hz)	30
NLG-1578-A-E43		メチル N ^α -(tert-ブトキシカルボニル)-1-メチル-D-トリプトフィルグリシネート	91
		1.25 (s, 9H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.67 及び 3.69 (2つの s, 3H), 3.70 及び 3.71 (2つの s, 3H), 3.90-3.92 (m, 2H), 5.21 及び 4.48	40

(s, 1H), 6.54-6.52 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 7.14 - 7.30 (m, 2H), 7.59 (d, 1H, J = 8.0 Hz).

【0130】

N - (tert - ブトキシカルボニル) - 1 - メチル - D - トリプトフィルグリシン
(NLG - 1579 - A - E44) の合成

【化33】



10

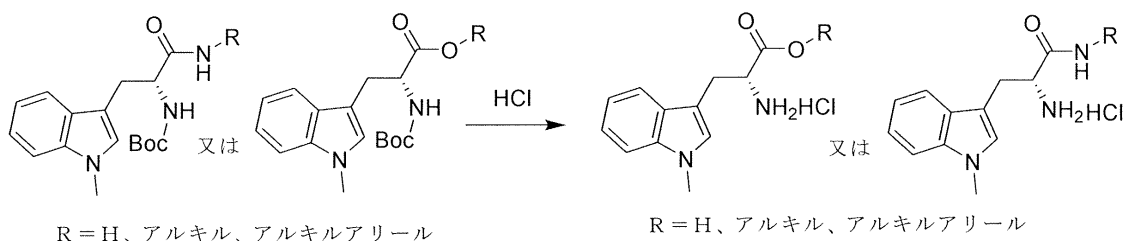
【0131】

THF (10 mL) 中の NLG - 1578 - A - E43 (300 mg、0.770 mmol) の溶液に、水 (2 mL) 及びリチウム水和物 (49 mg、1.16 mmol) を添加し、混合物を周囲温度で 2.0 時間撹拌した。混合物を (0 で) 1 M の HCl で中和し、氷冷水 (20 mL) に注いだ。水層を EtOAc (3 × 35 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を白色の固体 (260 mg、90%) として得た。¹H NMR: 1.25 及び 1.39 (2つの s, 9H), 3.18 - 3.24 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.81 - 4.05 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 5.20 - 5.33 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.10 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.15 - 7.25 (m, 2H), 7.59 (dt, 1H, J = 7.9 Hz)。

20

【0132】

【化34】



30

【0133】

室温でジオキサン (15 mL) 中の tBoc 保護アミン (1.57 mmol) の混合物に、HCl (4 mL、ジオキサン中の 4.0 M 溶液) を添加した。2.5 時間撹拌した後、溶媒を減圧下で蒸留して取り除いた。残渣をメチル tert - ブチルエーテル (10 mL) と撹拌し、固体を濾過し、減圧下で乾燥させ、所望の生成物を得た。

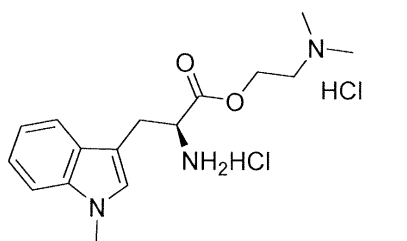
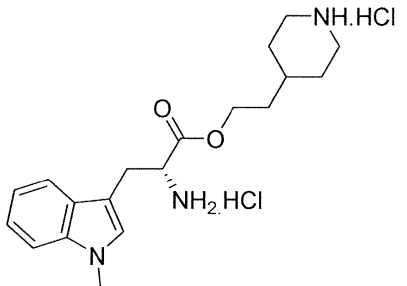
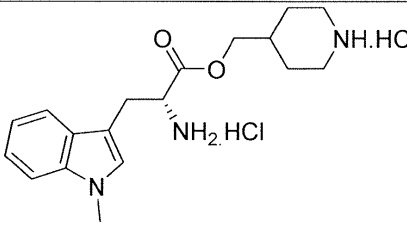
【0134】

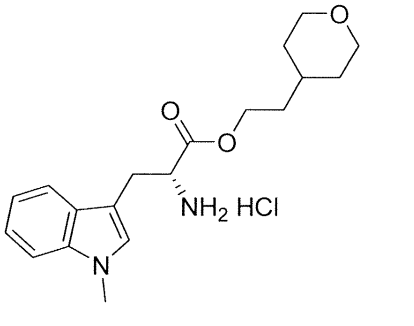
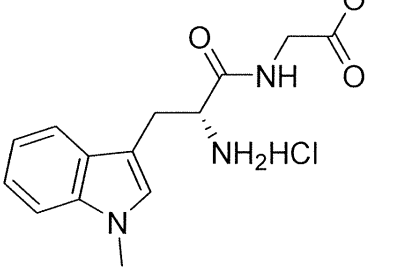
以下の化合物を、上記のセクションに記載した手順に従って合成した。

40

【表4】

#	化合物	名称	収率 (%)
---	-----	----	--------

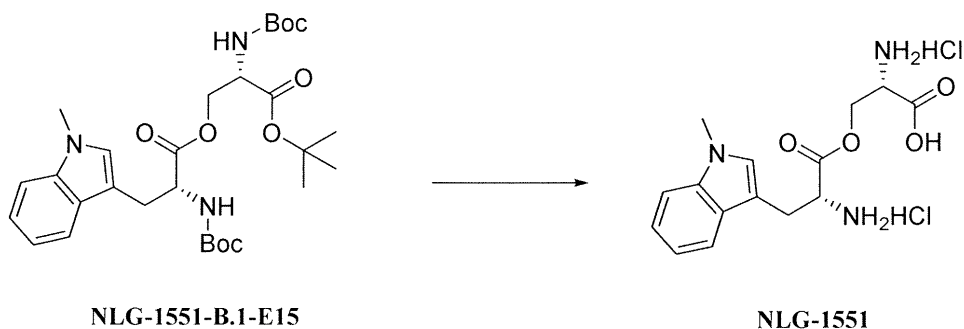
NLG-15 57		2 - (ジメチルアミノ) エチ ル 1 - メチル - D - トリ プトファン二塩酸塩	42
¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄): 2.69 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.46 (dd, <i>J</i> = 6.7, 2.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 4.46 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.0 1.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.25 (m, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.0), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.0, 1H).			
NLG-15 61		2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル 1 - メチル - D - トリ プトファン二塩酸塩	64
(DMSO- <i>d</i> ₆) 1.24-1.45 (m, 5H), 1.60 (d, 2H, <i>J</i> = 13.2 Hz), 2.64-2.72 (m, 2H), 3.11-3.14 (m, 2H), 3.25 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.4, 7.6 Hz), 3.33-3.83 (m, 1H, DMSO からの H ₂ O と合わさった), 3.75 (s, 3H), 3.99-4.08 (m, 2H), 4.15 (t, 1H, <i>J</i> = 6.6 Hz), 7.04 (t, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.16 (t, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.24 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.53 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.75 (br s, 3H), 8.95 (br s, 1H), 9.16 (br s, 1H)			
NLG-15 63		ピペリジン - 4 - イルメチル 1 - メチル - D - トリプト ファン二塩酸塩	50
(DMSO- <i>d</i> ₆) 1.16-1.34 (m, 2H), 1.41 (d, 1H, <i>J</i> = 13.6 Hz), 1.53 (d, 1H, <i>J</i> = 13.6 Hz), 1.61-1.66 (m, 1H), 2.66-2.70 (m, 2H), 3.08-3.16 (m, 2H), 3.22-3.28 (m, 1H), 3.36-3.44 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.78-3.88 (m, 2H), 4.12-4.17 (m, 1H), 7.05 (t, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.15 (t, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.24 (s, 1H), 7.40 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.55 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 8.83 (br s 3H), 9.06 (br s, 1H), 9.34 (br s, 1H)			

NLG-15 72		2-(4-(2-(1-メチル-1H-ピロラン-4-イル)エチル)1-メチル-D-トリプトファン塩酸塩	94
		¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ = 0.93 - 1.11 (m, 2H), 1.18 (d, 1H, <i>J</i> = 6.2 Hz), 1.26 - 1.43 (m, 4H), 3.14 (d, 2H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 3.23 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.7, 7.7 Hz), 3.29 - 3.39 (m, 2H), 3.69-3.78 (m, 4H), 4.04 (d, 2H, <i>J</i> = 6.2 Hz), 4.17 (t, 1H, <i>J</i> = 6.6 Hz), 7.04 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 7.1, 1.0 Hz), 7.16 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.3, 7.0, 1.2 Hz), 7.23 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.53 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.1, 1.4 Hz), 8.69 (br s, 3H).	
NLG-15 78		メチル 1-メチル-D-トリプトフィルグリシネート塩酸塩	93
		3.12 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.7, 7.8 Hz), 3.25 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.7, 5.7 Hz), 3.64 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.93 (t, 2H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 3.97-4.06 (m, 1H), 7.03 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.14 (t, 1H, <i>J</i> = 7.20 Hz), 7.19 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.71 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.21 (s, 2H), 9.15 (m, 1H).	

【0135】

O-(1-メチル-D-トリプトフィル)-L-セリン二塩酸塩 (NLG-1551) の合成

【化35】



【0136】

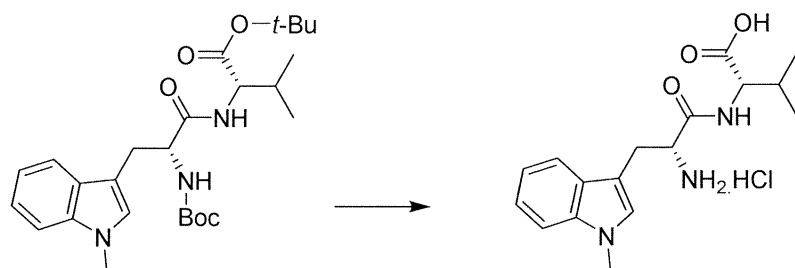
CH₂Cl₂ (10 mL) 中の NLG-1551-B.1-E15 (0.450 g、8.24.66 mmol) の溶液に、0 で HCl (2 mL、ジオキサン中 4 M の溶液) を添加し、溶液は室温まで温めた。5 時間攪拌した後、溶媒を蒸発させ、反応物をトリフルオロ酢酸 (8 mL) で希釈し、溶液を室温で 7 時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を蒸発させた後、反応物を乾燥 HCl 溶液 (1 mL、ジオキサン中 4 M の溶液) で希釈し、混合物を

10 分間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、生成物をエタノール：エーテル（10：90、15 mL）で磨砕し、生成物を濾過し、乾燥エーテル（10 mL）で洗浄した。生成物を減圧下で乾燥させた（0.190 g、61%）。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）：3.22 - 3.28（m, 1H）, 3.43（dd, 1H, J = 15.4, 4.7 Hz）, 3.70（s, 3H）, 4.23（t, 1H, J = 3.9 Hz）, 4.35（dd, 1H, J = 8.0, 4.9 Hz）, 4.60（d, 2H, J = 3.8 Hz）, 6.99 - 7.04（m, 1H）, 7.05（s, 1H）, 7.09 - 7.16（m, 1H）, 7.29（d, 1H, J = 8.3 Hz）, 7.50（d, 1H, J = 7.9 Hz）。

【0137】

1 - メチル - D - トリプトフィル - L - バリン塩酸塩（NLG - 1556）の合成
【化36】

10



NLG-1556-A-E22

NLG-1556

20

【0138】

セプタムとニードルピントを備えたRBフラスコ中のジオキサン（7 mL）及びMeOH（1.20 mL、28.6 mmol）を攪拌しながら氷浴中で冷却した。塩化アセチル（2.00 mL、28.6 mmol）をゆっくりと添加した。得られた溶液を20分間0で攪拌し、MeOH（0.1 mL）を添加した。NLG - 1556 - A - E22（678 mg、1.43 mmol）を含有するフラスコを氷浴に入れ、冷たい、新たに調製したHCl（ジオキサン中4 M）をNLG - 1556 - A - E22を含有するフラスコにゆっくり注いだ。溶液を室温まで温め、18時間激しく攪拌した。ロータリーエバポレーターを用いて溶媒を除去し、純粋な白色固体（205 mg、40%）を得た。（DMSO-d₆）0.71 - 0.77（m, 6H）, 1.91 - 2.00（m, 1H）, 3.08（dd, 1H, J = 14.4, 8.4 Hz）, 3.23（dd, 1H, J = 14.4, 8.4 Hz）, 3.73（s, 3H）, 4.12 - 4.17（m, 2H）, 7.06（t, 1H, J = 7.4 Hz）, 7.17（t, 1H, J = 7.8 Hz）, 7.20（s, 1H）, 7.40（d, 1H, J = 8.4 Hz）, 7.74（d, 1H, J = 8.0 Hz）, 8.2（br s, 3H）, 8.74（d, 1H, J = 8.4 Hz）。

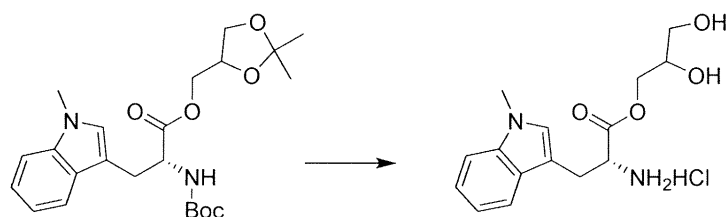
30

【0139】

2,3 - ジヒドロキシプロピル 1 - メチル - D - トリプトファン塩酸塩（NLG - 1558）の合成

【化37】

40



NLG1558-A-E23

NLG-1558

【0140】

0 のTHF（100 mL）中のNLG1558 - A - E23（11.5 g、26.5 mmol）の溶液をTFA（16.3 mL、212.7 mmol）及び水（0.958

50

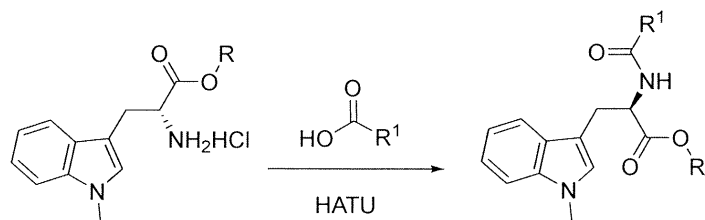
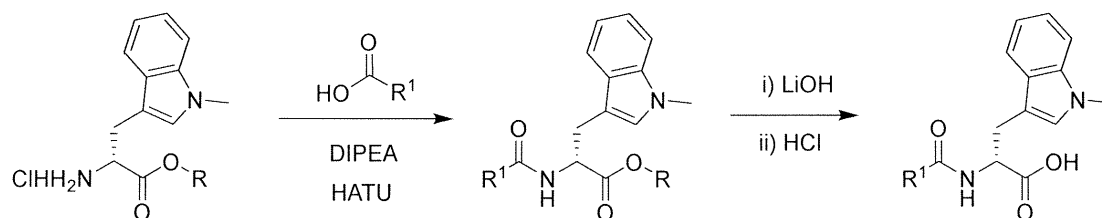
g、53.18 mmol) に添加し、冷却浴を除去し、混合物を室温で2時間撹拌した。HCl (13.3 mL、53.18 mmol; ジオキサン中の4.0 M 溶液) を添加し、1時間撹拌を続けた。反応物を45分間、40℃で撹拌した。沈殿した白色固体を濾過し、MTBEで洗浄し、塩酸塩(4.5 g、51%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 3.32 - 3.40 (m, 1H), 3.44 - 3.52 (m, 3H), 3.76 - 3.86 (m, 4H), 4.16 - 4.37 (m, 3H), 7.10 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.14 (s, 1H), 7.19 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 7.9 Hz)。

【0141】

10

D-1MTの-NH₂及び-COOH基の誘導体化のための一般的なスキーム

【化38】



R = Et, Bn

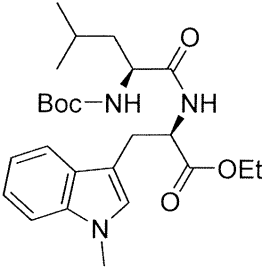
20

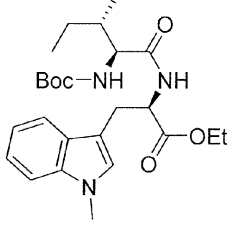
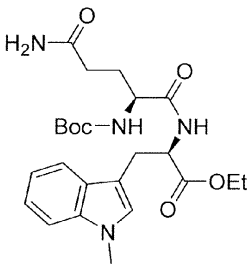
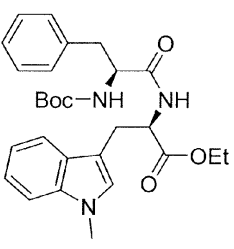
【0142】

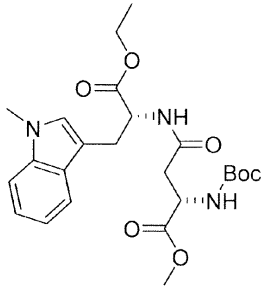
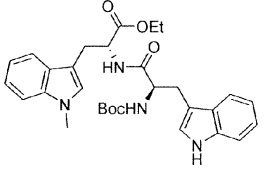
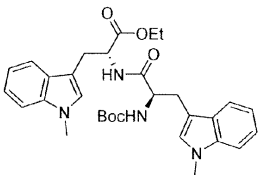
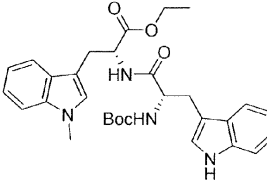
適切なD-トリプトファン塩酸エステル(1.0 g、3.54 mmol)及び適切な酸(3.54 mmol)を0℃でアセトニトリル(50 mL)中で撹拌した。HATU(1.48 g、3.89 mmol)及びiPr₂NEt(2.46 mL、14.15 mmol)を添加し、反応物を室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を水(50 mL)及びジクロロメタン(50 mL)で希釈した。有機層を分離し、水層をジクロロメタン(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を得た。

30

【表 5】

#	化合物	名称	収率 (%)
NLG-156 4-B-E31		エチル N ^α -(tert-ブ トキシカルボニル)-L-ロイ シル)-1-メチル-D-トリ プトファナート	92
	0.86 (dd, 6H, J = 6.2, 2.1 Hz), 1.20 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.39 (s, 9H), 1.55-1.58 (m, 2H), 3.29 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 3.74 (s, 3H), 4.03-4.18 (m, 3H), 4.79-4.86 (m, 2H), 6.60 (d, 1H, J = 7.8		

		Hz), 6.87 (s, 1H), 7.09 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.20 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.26 (s, 1H), 7.52 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz)	
NLG-156 5-A-E32		エチル N ^α -((tert-ブトキシカルボニル)-L-イソロイシル)-1-メチル-D-トリプトファン	93
		0.80-0.84 (m, 6H), 1.02 - 0.91 (m, 2H), 1.19 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.40 (s, 9H), 1.87 (m, 1H), 3.28 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 3.72 (s, 3H), 4.00 - 4.04 (m, 1H), 4.05- 4.16 (m, 2H), 4.85 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz), 4.95 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 6.46 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.87 (s, 1H), 7.10 (ddd, 1H, $J = 8.0, 6.8, 1.1$ Hz), 7.20 (ddd, 1H, $J = 8.2, 6.9, 1.2$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.53 (dt, 1H, $J = 7.9, 1.0$ Hz).	10
NLG-156 6-A-E37		エチル N ^α -((tert-ブトキシカルボニル)-L-グルタミル)-1-メチル-D-トリプトファン	90
		1.16 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.33 (s, 9H), 1.79 - 1.99 (m, 2H), 2.05 (ddd, 1H, $J = 15.2, 6.9, 5.7$ Hz), 2.18 (ddd, 1H, $J = 14.8, 8.6, 5.9$ Hz), 3.21 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz), 3.68 (s, 3H), 4.00 - 4.14 (m, 3H), 4.75 (dt, 1H, $J = 7.7, 5.9$ Hz), 5.22 (s, 1H), 5.55 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 5.90 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.87 - 6.93 (m, 1H), 7.04 (ddd, 1H, $J = 8.0, 6.9, 1.1$ Hz), 7.14 (ddd, 1H, $J = 8.2, 6.9, 1.1$ Hz), 7.17 - 7.21 (m, 1H), 7.45 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz).	20
NLG-157 4-A-E40		エチル N ^α -((tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニル)-1-メチル-D-トリプトファン	80
		1.14 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.29 (s, 9H), 2.82 (s, 2H), 2.91-3.02 (m, 1H), 3.03-3.10 (m, 2H), 3.25 (dd, 1H, $J = 14.78, 5.2$ Hz), 3.67 (s, 3H), 3.99 - 4.07 (m, 2H), 4.33 (br s, 1H), 4.79 (q, 1H, $J = 6.2$ Hz), 6.37 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.57 (s, 1H), 7.06 (ddd, 1H, $J = 8.0, 6.8, 1.2$ Hz), 7.14 - 7.25 (m, 6H), 7.41 (d,	40

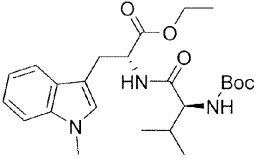
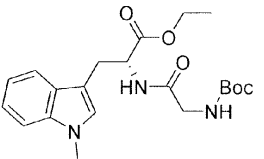
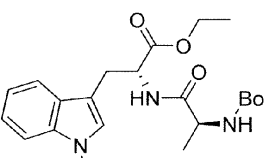
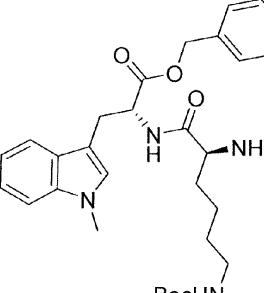
	1H, $J = 7.9$ Hz).		
NLG-158 5-A-E45		メチル N ² - (tert-ブ トキシカルボニル) - N ⁴ - ((R) - 1 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 1H - インド ール - 3 - イル) - 1 - オキシ プロパン - 2 - イル) - L - アス パラギン酸塩	71
	1.18 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.39 (s, 9H), 2.63 (dd, 1H, $J = 17.1$, 6.1 Hz), 2.95 (dd, 1H, $J = 17.2$, 4.4 Hz), 3.29 (d, 2H, $J = 5.8$ Hz), 3.62 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.03-4.13 (m, 2H), 4.53 (br s, 1H), 4.79-4.83 (m, 1H), 5.61 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 6.88 (s, 1H), 7.01-7.10 (m, 2H), 7.19 (ddd, 1H, $J = 8.2$, 6.9, 1.2 Hz), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.51 (m, 1H).		
NLG-154 6-B-E20		エチル N ^α - ((tert-ブ トキシカルボニル) - D - トリ プトフィル) - 1 - メチル - D - トリプトファン	97
	1.18 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.38 (s, 9H), 1.73 (br s, 1H), 3.13 (dd, 2H, $J = 5.4$, 2.5 Hz), 3.32 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 4.05 (dd, 2H, $J = 17.2$, 7.2 Hz), 4.43 (s, 1H), 4.72 - 4.80 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.04 - 7.25 (m, 5H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H)		
NLG-154 9-A-E26		エチル N ^α - (N ^α - (tert- ブトキシカルボニル) - 1 - メチル - D - トリプトフィ ル) - 1 - メチル - D - トリプ トファン	95
	1.16 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.37 (s, 9H), 3.02 - 3.20 (m, 3H), 3.35 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 3.57 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.94 - 4.10 (m, 2H), 4.42 (br s, 1H), 4.75 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 5.04 (s, 1H), 6.24 (br s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.84 (br s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.08-7.18 (m, 3H), 7.17 - 7.25 (m, 2H), 7.27 - 7.33 (m, 1H), 7.65 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz)		
NLG-156 0-B-E28		エチル N ^α - ((tert-ブ トキシカルボニル) - L - トリ プトフィル) - 1 - メチル - D - トリプトファン	97
	1.12 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.39 (s, 9H), 2.90 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz), 3.05 - 3.32 (m, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.91 - 4.10 (m, 2H), 4.44 (br s, 1H), 4.75 (br s, 1H), 5.15 (br s, 1H), 6.18 (d, 1H,		

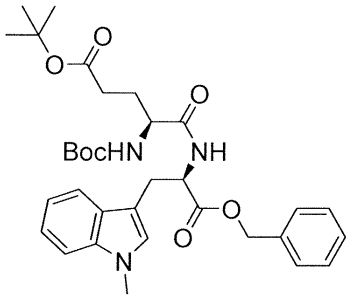
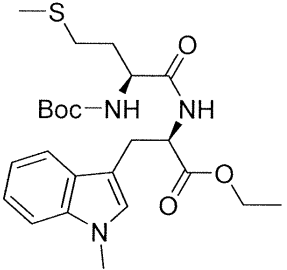
10

20

30

40

	$J = 7.8 \text{ Hz}$), 6.27 (s, 1H), 6.86 (d, 1H, $J = 2.3 \text{ Hz}$), 7.04 (ddd, 1H, $J = 8.0, 6.8, 1.2 \text{ Hz}$), 7.14 (ddd, 1H, $J = 8.0, 7.1, 1.2 \text{ Hz}$), 7.16 - 7.27 (m, 3H), 7.30 (dt, 1H, $J = 8.1, 1.0 \text{ Hz}$), 7.37 (d, 1H, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.68 (d, 1H, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.80 (s, 1H)		
NLG-155 3-B-E21		エチル N ^α -((tert-ブトキシカルボニル)-L-バリル)-1-メチル-D-トリプトファン	95
	0.80 (d, 3H, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 0.87 (d, 3H, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.19 (t, 3H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.40 (s, 9H), 2.09-2.17 (m, 1H), 3.25-3.32 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.94-3.97 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 2H), 4.84-4.89 (m, 1H), 4.93-4.95 (m, 1H), 6.45 (d, 1H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 6.87 (s, 1H), 7.10 (t, 1H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.21 (t, 1H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.27 (d, 1H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.53 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.2 \text{ Hz}$)		10
NLG-155 4-A-E25		エチル N ^α -((tert-ブトキシカルボニル)グリシル)-1-メチル-D-トリプトファン	94
	1.22 (t, 3H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.42 (s, 9H), 3.31 (d, 2H, $J = 5.2 \text{ Hz}$), 3.72-3.77 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.07-4.17 (m, 2H), 4.86-4.91 (m, 1H), 5.04 (br s, 1H), 6.50 (d, 1H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 6.86 (s, 1H), 7.10 (t, 1H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.21 (t, 1H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.28 (d, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.50 (d, 1H, $J = 7.6 \text{ Hz}$)		20
NLG-155 5-A-E27		エチル N ^α -((tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニル)-1-メチル-D-トリプトファン	95
	1.20 (t, 3H, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 1.29 (d, 3H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.40 (s, 9H), 3.30 (d, 1H, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 3.75 (s, 3H), 4.09-4.16 (m, 3H), 4.81-4.86 (m, 1H), 4.93 (br s, 1H), 6.61 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.09 (t, 1H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.21 (t, 1H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.27 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$, クロホルムと合わさった), 7.52 (d, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$)		30
NLG-154 8-A-E18		ベンジル N ^α -(N ² , N ⁶ -ビス(tert-ブトキシカルボニル)-L-リシル)-1-メチル-D-トリプトファン	91
	¹ H NMR (400 MHz, クロホルム-d) δ 1.25 (q, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.47 - 1.55 (m, 1H), 1.67 - 1.80		40

	(m, 2H), 3.02 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.29 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.04 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.90 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 5.09 (q, $J = 12.2$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.08 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.23 - 7.29 (m, 4H CHCl_3 と重なった), 7.30 - 7.39 (m, 3H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).	
NLG-154 7-D-E17		tert-ブチル (S) - 5 - (((R) - 1 - (ベンジルオキシ) - 3 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - オキソペンタノエート
	δ 1.38 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.76 - 1.91 (m, 1H), 1.94 - 2.09 (m, 1H), 2.20 (dt, $J = 16.6, 7.0$ Hz, 1H), 2.31 (dt, $J = 16.6, 7.3$ Hz, 1H), 3.19 - 3.36 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.90 (dt, $J = 8.1, 5.6$ Hz, 1H), 5.00 - 5.14 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 6.70 (m と重なった s, 2H), 7.08 (ddd, $J = 8.0, 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.18 - 7.28 (m, 4H), 7.29 - 7.37 (m, 2H), 7.50 (dt, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H).	
DD-0050 8-B-E07 8		エチル N $^{\alpha}$ - ((tert-ブトキシカルボニル) - L - メチオニル) - 1 - メチル - D - トリプトファン
	δ 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.79 - 1.89 (m, 1H), 1.94 - 2.00 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.31-2.36 (m, 1H), 2.36-2.46 (m, 1H), 3.30 (dd, $J=5.7, 3.6$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.12 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.26 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.84 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.10 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=7.9$ Hz, 1H).	

【 0 1 4 3 】

N - ((S) - 5 - (tert - ブトキシ) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - オキソペンタノイル) - 1 - メチル - D - トリプトファン (NLG - 1547 - E . 2 - E 17) の合成

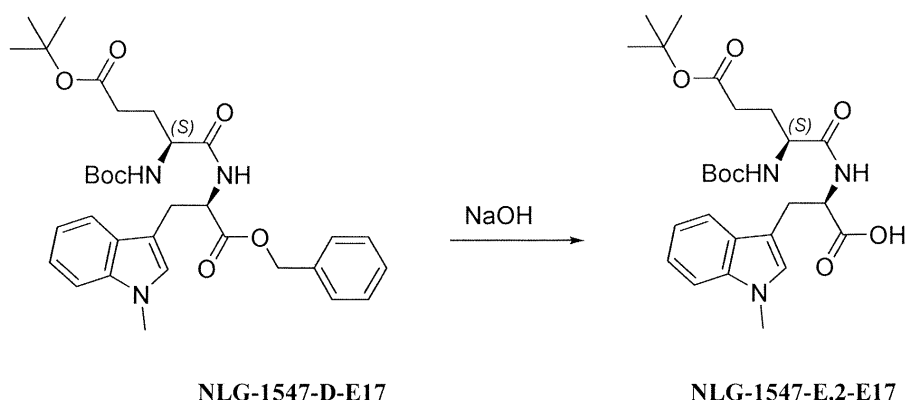
10

20

30

40

【化39】



10

【0144】

tert - ブチル (S) - 5 - (((R) - 1 - (ベンジルオキシ) - 3 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - オキソペンタノエート (800 mg、1.38 mmol) を MeOH (8 mL) 及び THF (8 mL) に懸濁した。0℃まで冷却した後、NaOH 溶液 (2.4 mL、2 M) を添加し、反応物を 1 時間攪拌した。溶液を pH = 4 まで 1 M の HCl で酸性化し、溶媒を減圧下で濃縮した (40℃)。溶液を分液漏斗中で水と DCM の間に分配し、有機層を回収した。水層を DCM (2 × 15 mL) で抽出し、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄した。クロマトグラフィー精製により、所望の生成物 (0.502 g、72%) を得た。¹H NMR (クロロホルム - d , 400 MHz) : δ = 1.38 (s , 9 H) , 1.44 (s , 9 H) , 1.68 - 1.81 (m , 1 H) , 1.84 - 1.99 (m , 1 H) , 2.12 - 2.33 (m , 3 H) , 3.23 - 3.42 (m , 2 H) , 4.23 (s , 3 H) , 4.86 (d , 1 H , J = 6.9 Hz) , 5.41 (d , 1 H , J = 8.6 Hz) , 6.83 (d , 1 H , J = 7.5 Hz) , 6.93 (s , 1 H) , 7.09 (dt , 1 H , J = 8.0 , 1.2 Hz) , 7.18 (t , 1 H , J = 7.8 Hz) , 7.23 (CDCl₃ と重なった見かけの d , 1 H) , 7.60 (d , 1 H , J = 7.9 Hz)。

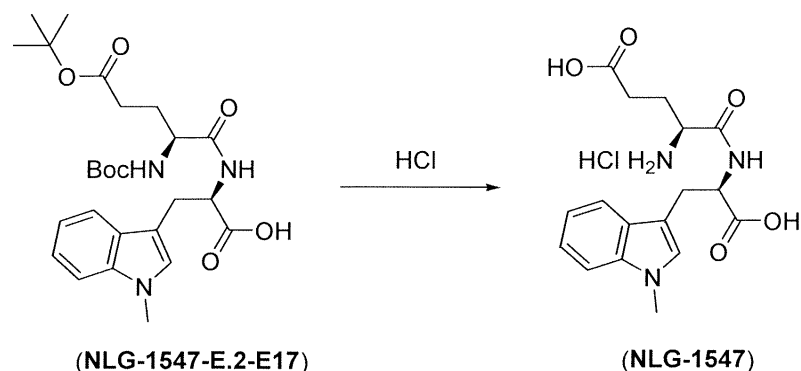
20

30

【0145】

(S) - 4 - アミノ - 5 - (((R) - 1 - カルボキシ - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 5 - オキソペンタン酸塩酸塩 (NLG - 1547) の合成

【化40】



40

【0146】

N - ((S) - 5 - (tert - ブトキシ) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - オキソペンタノイル) - 1 - メチル - D - トリプトファン (470 mg、0.93 mmol) に HCl (ジオキサン中 4 M) (4.7 mL) を添加した。得られた溶液を室温で 5 時間攪拌した。溶液を濃縮し、固体を MeOH に溶解し、活性炭で処

50

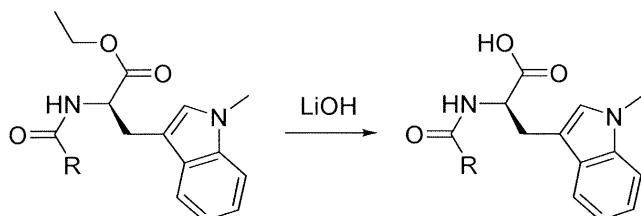
理し、1時間、60℃まで加熱した。セライトを通して溶液を濾過し、濾液を濃縮し、所望の生成物をベージュ色の固体(0.304、85%)として得た。 ^1H NMR (DMF- d_6 , 400 MHz): (回転異性体の混合物) 1.73 - 2.21 (m, 4H), 2.93 - 3.12 (m, 1H), 3.14 - 3.27 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.83 (q, 1H, $J = 5.8$ Hz), 4.53 - 4.72 (m, 1H), 7.01 (tt, 1H, $J = 7.3, 3.7$ Hz), 7.07 - 7.19 (m, 2H), 7.35 (dt, 1H, $J = 7.5, 3.5$ Hz), 7.44 - 7.61 (m, 1H), 8.42 (br s, 3H), 8.83 - 9.10 (m, 1H)。

【0147】

置換D-1MTエチルエステルの加水分解の一般的な方法

10

【化41】

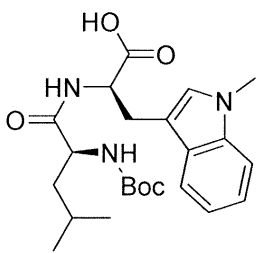
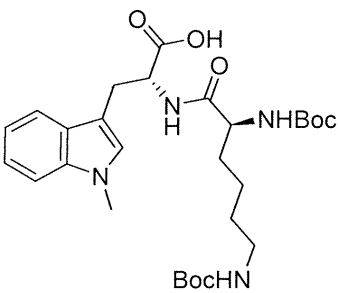


【0148】

THF (10 mL) 中の適切なアミド (0.991 mmol) の溶液に、水 (3 mL) 及びリチウム-水和物 (67 mg、1.59 mmol) を添加し、混合物を2時間、周囲温度下で撹拌した。混合物を(0℃で) 1MのHClで中和し、氷冷水 (20 mL) に注いだ。水層をEtOAc (3 × 35 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を得た。

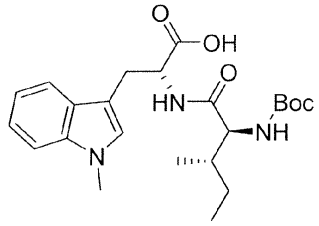
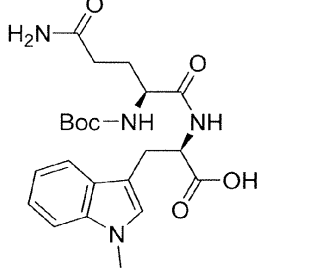
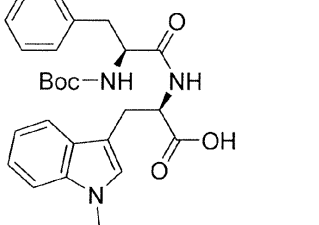
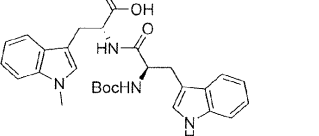
20

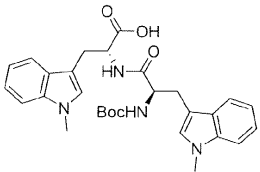
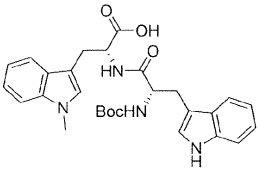
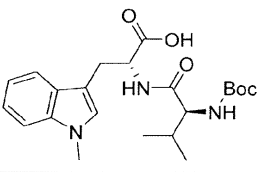
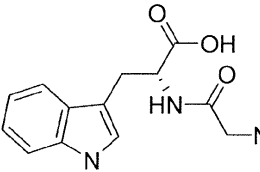
【表 6】

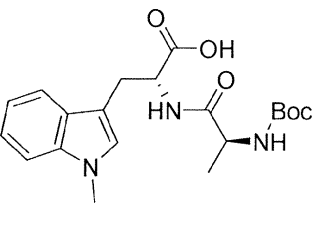
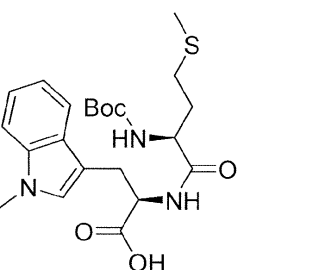
#	化合物	名称	収率 (%)
NLG-1570 -A-E33		N ^α - ((tert - ブトキシカルボニル) - L - ロイシル) - 1 - メチル - D - トリプトファン	87
NLG-1548 -B-E18		N ^α - (N ² , N ⁶ - ビス (tert - ブトキシカルボニル) - L - リシル) - 1 - メチル - D - トリプトファン	91

10

20

		6.91 (s, 1H), 7.06 (t, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.18 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz).	
NLG1571-A-E34		N ^α - ((tert-ブトキシカルボニル) - L-イソロイシル) - 1-メチル-D-トリプトファン	88
		0.75-0.88 (m, 8 H), 1.37 (s, 9H), 1.62-1.70 (m, 1H), 3.13-3.17 及び 3.30-3.32 (2つの m, 2H), 3.65 及び 3.70 (2つの s, 3H), 4.89-4.92 (m, 1H), 5.33 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 6.79 (t, 1H, $J = 7.1$ Hz), 6.92 (s, 1H), 7.08 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.19 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.25 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 7.56 及び 7.62 (2つの d, 1H, $J = 8.0$ Hz).	10
NLG1569-A-E38		N ^α - ((tert-ブトキシカルボニル) - L-グルタミル) - 1-メチル-D-トリプトファン	83
		1.34 (s, 9H), 1.59 (dd, 1H, $J = 14.1, 7.9$ Hz), 1.73-1.77 (m, 1H), 1.94-2.04 (m, 2H), 3.02 (dd, 1H, $J = 14.6, 7.9$ Hz), 3.13 (dd, 1H, $J = 14.5, 5.2$ Hz), 3.69 (s, 3H), 3.90-3.96 (m, 1H), 4.40-4.45 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.80 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.10 (ddd, 1H, $J = 8.2, 7.0, 1.1$ Hz), 7.18 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 12.70 (br s, 1H).	20
NLG1575-A-E41		N ^α - ((tert-ブトキシカルボニル) - L-フェニルアラニル) - 1-メチル-D-トリプトファン	75
		1.30 (s, 9H), 2.81-2.88 (m, 1H), 2.94-3.00 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H, $J = 14.8, 5.8$ Hz), 3.21-3.25 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.41 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz), 4.79-4.86 (m, 1H), 5.13 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.56 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz), 6.63 (s, 1H), 6.95-7.25 (m, 8H), 7.46 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz).	30
NLG-1546-C-E20		N ^α - ((tert-ブトキシカルボニル) - D-トリプトフィル) - 1-メチル-D-トリプトファン	84
			40

		1.31 (s, 9H), 3.05-3.13 (m, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 4.44 (s, 1H), 4.75 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 7.07 - 7.24 (m, 5H), 7.31 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.64 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 8.09 - 8.35 (m, 1H)	
NLG-1549 -B-E26		N ^α - (N ^α - (tert-ブトキシカルボニル) - 1-メチル-D-トリプトフィル) - 1-メチル-D-トリプトファン	40
		1.27 (s, 9H), 2.99 (dd, 1H, $J = 14.7, 5.4$ Hz), 3.09 (dd, 1H, $J = 14.3, 6.7$ Hz), 3.16 (dd, 1H, $J = 14.8, 5.2$ Hz), 3.25 - 3.44 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.39 (br s, 1H), 4.76 (dt, 1H, $J = 8.1, 5.5$ Hz), 5.01 (br s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.79 (br s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.97 (br s, 2H), 7.07 - 7.18 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.21 - 7.34 (m CDCl ₃ と重なった, 2H), 7.62 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz)	10
NLG-1560 -C.1-E28		N ^α - ((tert-ブトキシカルボニル) - L-トリプトフィル) - 1-メチル-D-トリプトファン	91
		1.35 (s, 9H), 3.08 (2.79 - 3.25, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.71 - 3.79 (m, 1H), 4.31 - 4.55 (m, 1H), 4.62 - 4.96 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.70 - 6.91 (m, 1H), 6.98 - 7.06 (m, 1H), 7.08 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.12 - 7.25 (m, 4H), 7.44 (q, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.02 (br s, 1H).	20
NLG-1553 -C-E21		N ^α - ((tert-ブトキシカルボニル) - L-バリル) - 1-メチル-D-トリプトファン	100
		0.77 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.81 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 1.38 (s, 9H), 1.84-1.92 (m, 1H), 3.30-3.32 (m, 1H), 3.66-3.77 (m, 4H), 4.08-4.12 (m, 1H), 4.88-4.92 (m, 1H), 5.23 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 6.66 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 6.92 (s, 1H), 7.09 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.20 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, クロロホルムと合わさった), 7.62 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz)	30
NLG-1554 -B-E25		N ^α - ((tert-ブトキシカルボニル) グリシル) - 1-メチル-D-トリプトファン	83
		1.39 (s, 9H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.2-3.74 (m, 5H), 4.85-4.90 (m, 1H), 5.21 (br s, 1H), 6.63 (br s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.08 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.17-7.27 (m, 2H, クロロホルムと合わさった), 7.55 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz)	40

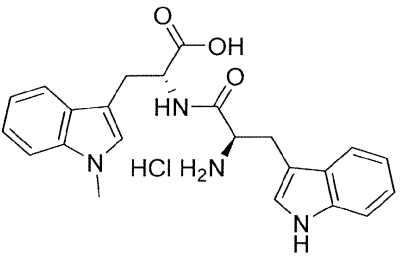
NLG-1555 -B-E27		N ^α -((tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニル)-1-メチル-D-トリプトファン	86
		1.21 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.38 (s, 9H), 3.19-3.38 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.22-4.27 (m, 1H), 4.84 (br s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.08 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.19 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 8.8 Hz, クロロホルムと合わさった), 7.57 (d, 1H, J = 7.6 Hz)	
DD00510- A-E079		N ^α -((tert-ブトキシカルボニル)-L-メチオニル)-1-メチル-D-トリプトファン	92
		1.36 (s, 9H), 1.68 - 1.87 (m, 2H), 1.94 及び 2.01 (s, 3H), 2.25-2.43 (2つの m, 2H), 3.23 (dd, J=14.9, 6.5 Hz, 1H), 3.36 (dd, J=14.6, 4.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.23-4.34 (2つの m, 1H), 4.82-4.94 (2つの m, 1H), 5.52 (d, J=6.7 Hz, 1H), 6.79 - 6.99 (m, 2H), 7.09 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.19 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.0 Hz, 1H)	

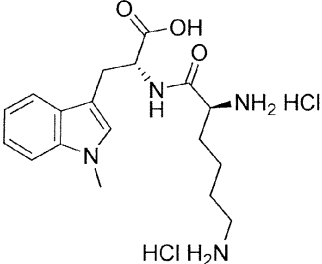
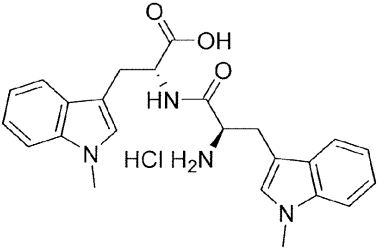
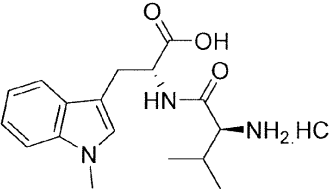
【 0 1 4 9 】

^t B o c 脱保護の一般的な方法

ジオキサン (2 m L) 中の適切な ^t B o c 保護アミンの溶液 (0 . 7 0 7 m m o l) に、H C l 溶液 (1 . 7 7 m L 、 ジオキサン中の 4 . 0 M 溶液) を 0 で添加した。溶液を室温まで温め、2 . 5 ~ 1 8 時間激しく攪拌した。ロータリーエバポレーターを用いて溶媒を除去した。固体を乾燥エーテル (1 5 m L) で希釈し、生成物を濾過して、粗生成物を得た。粗生成物を高真空下で乾燥させ、所望の生成物を得た。

【表 7】

#	化合物	名称	収率 (%)
NLG-1 546		N ^α -(D-トリプトフィル)-1-メチル-D-トリプトファン塩酸塩	95
		¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 3.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.36 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 3.37 - 3.41 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.06 (t, 1H, J = 3.6 Hz), 4.74 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.02 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 7.04 - 7.07 (m, 1H), 7.14 (td,	

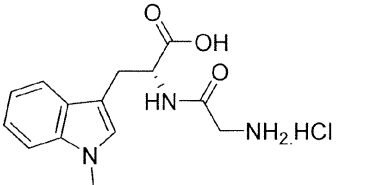
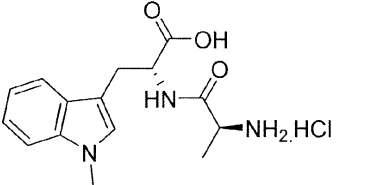
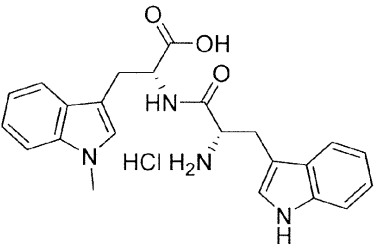
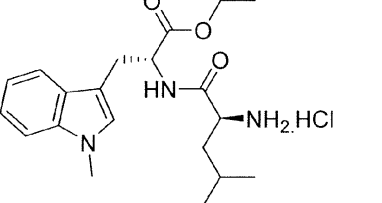
		2H, $J = 7.9, 1.7$ Hz), 7.20 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.30 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.65 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz)	
NLG-1 548		N ^α -(L-リシル)-1-メチル-D-トリプトファン塩酸塩	87
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 0.88 - 1.13 (m, 2H), 1.33 - 1.56 (m, 4H), 2.54 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz), 2.95 - 3.10 (m, 1H), 3.15 - 3.24 (m, 1H), 3.42 (H ₂ Oと重なった見かけの q, 1H, $J = 7.0$ Hz), 3.73 (s, 3H), 4.50 - 4.67 (m, 1H), 7.01 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.06 - 7.18 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.55 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.02 (br s, 3H), 8.20 (br s, 3H), 8.83 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 12.93 (br s, 1H)	
NLG-1 549		1-メチル-N ^α -(1-メチル-D-トリプトフィル)-D-トリプトファン塩酸塩	92
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 3.10 (td, 2H, $J = 15.5, 7.9$ Hz), 3.24 (ddd, 2H, $J = 17.5, 15.1, 5.9$ Hz), 3.72 (s, 2H), 3.73 (s, 4H), 4.02 (dd, 1H, $J = 8.3, 5.1$ Hz), 4.58 (q, 1H, $J = 7.0$ Hz), 7.04 (td, 2H, $J = 7.4, 4.2$ Hz), 7.09 - 7.23 (m, 4H), 7.40 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.11 (s, 1H), 8.97 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 12.82 (br s, 1H)	
NLG-1 553		N ^α -(L-バリル)-1-メチル-D-トリプトファン塩酸塩	92
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 0.54 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.72 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 1.89-1.94 (m, 1H), 3.01 (dd, 1H, $J = 14.8, 9.6$ Hz), 3.22 (dd, 1H, $J = 14.6, 5.0$ Hz), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.61-4.66 (m, 1H), 7.01 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.12 (s, 1H), 7.12 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.36 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.09 (br s, 3H), 8.78 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 12.8 (br s, 1H)	

10

20

30

40

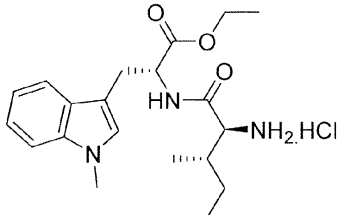
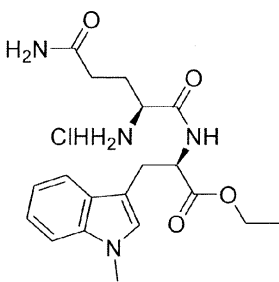
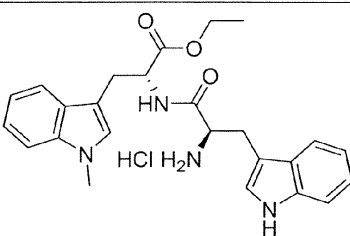
NLG-1 554		N ^α -グリシル-1-メチル-D-トリプトファン塩酸塩	87
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 3.02-3.08 (m, 1H), 3.17-3.22 (m, 1H), 3.48-3.60 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.55-4.58 (m, 1H), 7.03 (t, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.55 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.13 (br s, 3H), 8.76 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 12.87 (br s, 1H)	
NLG-1 555		N ^α -(L-アラニル)-1-メチル-D-トリプトファン塩酸塩	44
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 1.18 (d, 3H), 3.02-3.06 (m, 1H), 3.17-3.23 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.05-4.09 (m, 1H), 4.57-4.62 (m, 1H), 7.02 (t, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.52 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 8.16 (br s, 3H), 8.88-8.92 (m, 1H)	
NLG-1 560		N ^α -(L-トリプトフィル)-1-メチル-D-トリプトファン塩酸塩	90
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ = 2.88 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.7, 8.2 Hz), 2.98 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.5, 7.9 Hz), 3.08 (dt, 2H, <i>J</i> = 14.7, 5.0 Hz), 3.63 (s, 3H), 4.06 (br s, 1H), 4.55 (q, 1H, <i>J</i> = 7.9), 6.87 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 7.0 Hz), 6.97 (s, 1H), 7.01 (t, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.06 (t, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.08 - 7.15 (m, 2H), 7.34 (d, 2H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.56 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.0, 5.1 Hz), 8.09 (s, 3H), 8.95 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 11.02 (s, 1H)	
NLG-1 564		エチル N ^α -(L-ロイシル)-1-メチル-D-トリプトファン塩酸塩	93
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 0.70 (t, 6H, <i>J</i> = 5.7 Hz), 1.13 (t, 3H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 1.38 - 1.23 (m, 3H), 3.01 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.5, 9.4 Hz), 3.18 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.5, 5.2 Hz), 3.70 (s, 3H), 4.08 (q, 2H, <i>J</i> = 7.1 Hz)	

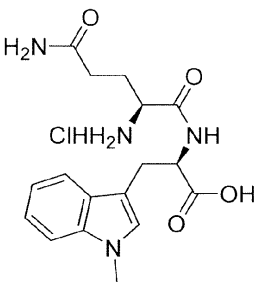
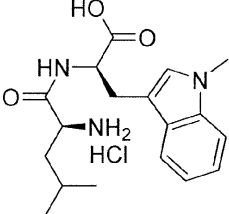
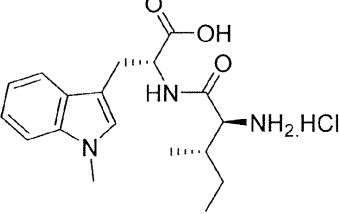
10

20

30

40

	$J = 7.1 \text{ Hz})$, 4.62 - 4.53 (m, 1H), 7.00 (ddd, 1H, $J = 7.8, 7.0, 1.0 \text{ Hz})$, 7.09-7.13 (m, 2H), 7.36 (d, 1H, $J = 8.2 \text{ Hz})$, 7.50 (dd, 1H, $J = 7.6, 1.1 \text{ Hz})$, 8.18 (br s, 3H), 8.99 (d, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz})$.		
NLG-1 565		エチル N ^α -(L-イソロイシル) -1-メチル-D-トリプトファン塩 酸塩	93
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 0.60 - 0.66 (m, 6H), 0.75 - 0.82 (m, 2H), 1.12 (t, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 4H), 1.63 (br s, 1H), 3.02 (dd, 1H, $J = 14.6, 9.4 \text{ Hz})$, 3.17 (dd, 1H, $J = 14.6, 5.2 \text{ Hz})$, 3.61 (br s, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.07 (q, 2H, $J = 7.1 \text{ Hz})$, 4.62 (br s, 1H), 7.01 (t, 1H, $J = 7.5 \text{ Hz})$, 7.10 - 7.14 (m, 2H), 7.36 (d, 1H, $J = 8.2 \text{ Hz})$, 7.49 (d, 1H, $J = 7.9 \text{ Hz})$, 8.00 (br s, 2H), 8.85 (br s, 1H).		10
NLG-1 566		エチル N ^α -(L-グルタミル) -1-メチル-D-トリプトファン塩 酸塩	59
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 1.08 (t, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz})$, 1.81-1.97 (m, 2H), 2.01-2.12 (m, 2H), 3.07 (dd, 1H, $J = 14.4, 8.4 \text{ Hz})$, 3.16 (dd, 1H, $J = 14.4, 6.0 \text{ Hz})$, 3.70 (s, 3H), 3.82 (t, 1H, $J = 6.0 \text{ Hz})$, 4.03 (q, 2H, $J = 7.1 \text{ Hz})$, 4.53 (q, 1H, $J = 7.0 \text{ Hz})$, 6.93 (s, 1H), 7.02 (ddd, 1H, $J = 7.9, 7.0, 1.0 \text{ Hz})$, 7.09-7.14 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, $J = 8.2 \text{ Hz})$, 7.40 (s, 1H), 8.24 (br s, 3H), 9.01 (d, 1H, $J = 7.2 \text{ Hz})$.		20
NLG-1 567		エチル N ^α -(D-トリプトフィル) -1-メチル-D-トリプトファン塩 酸塩	97
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 1.19 (t, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz})$, 1.91 (br s, 2H), 2.87 (m, 1H), 3.25 (d, 2H, $J = 5.6 \text{ Hz})$, 3.33 (dd, 1H, $J = 14.5, 4.4 \text{ Hz})$, 3.66 (s, 3H), 3.70 (dd, 1H, $J = 9.0, 4.7 \text{ Hz})$, 4.10 (m, 1H), 4.87 (dt, 1H, $J = 8.5, 5.5 \text{ Hz})$, 6.71 (d, 1H, $J = 8.5 \text{ Hz})$, 6.95 (d, 1H, $J = 2.6 \text{ Hz})$, 7.00 - 7.10 (m, 2H), 7.12 - 7.22 (m, 2H), 7.24 (d, 2H, $J = 6.1 \text{ Hz})$, 7.32 (d, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz})$, 7.51 (d, 1H, $J = 7.7 \text{ Hz})$, 7.60 (d, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz})$, 7.66 (d, 1H, $J = 8.3 \text{ Hz})$, 8.15 (s, 1H).		30
			40

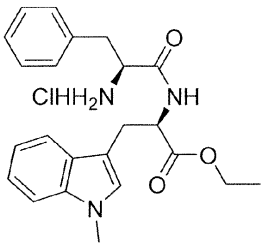
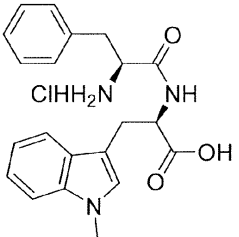
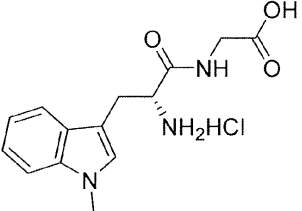
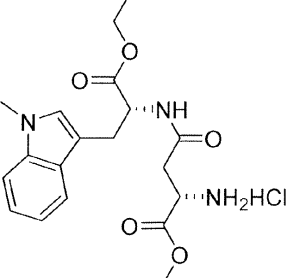
NLG-1 569		N ^α -(L-グルタミル)-1-メ チル-D-トリプトファン塩酸塩	97
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 1.79-1.84 (m, 2H), 1.95-2.06 (m, 2H), 3.04 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.6, 8.5 Hz), 3.19 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.6, 5.2 Hz), 3.49 - 3.35 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.78 - 3.88 (m, 1H), 4.53 (td, 1H, <i>J</i> = 8.3, 5.2 Hz), 6.93 (s, 1H), 7.00 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 7.0, 1.0 Hz), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 7.35 (dt, 1H, <i>J</i> = 8.3, 0.9 Hz), 7.38 (s, 1H), 7.54 (dt, 1H, <i>J</i> = 7.9, 1.0 Hz), 8.28 (d, 2H, <i>J</i> = 4.2 Hz), 8.87 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz)		
NLG-1 570		N ^α -(L-ロイシル)-1-メチル -D-トリプトファン塩酸塩	95
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 0.68 (t, 6H, <i>J</i> = 5.5 Hz), 1.34 - 1.17 (m, 3H), 2.99 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.5, 9.6 Hz), 3.20 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.6, 4.7 Hz), 3.34 - 3.40 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.52 - 4.62 (m, 1H), 6.99 (t, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.54 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.17 (br s, 2H), 8.85 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz)		
NLG-1 571		N ^α -(L-イソロイシル)-1-メ チル-D-トリプトファン塩酸塩	94
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 0.55-0.65 (m, 6 H), 0.71 - 0.75 (m, 1H), 1.03-1.12 (m, 1H), 1.57 - 1.63 (m, 1H), 2.99 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.6, 9.8 Hz), 3.19 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.6, 4.7 Hz), 3.61-3.63 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.58-4.64 (m, 1H), 7.0 (t, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.08 - 7.13 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.53 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.10 (br s, 3H), 8.72 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz).		

10

20

30

40

NLG-1 574		エチル N ^α -(L-フェニルアラニル) - 1-メチル-D-トリプトファン塩酸塩	60
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 1.15 (t, 3H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 2.52 (dd, 1H, <i>J</i> = 13.7, 9.9 Hz), 3.17 - 3.23 (m, 3H), 3.46 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.9, 4.1 Hz), 3.64 (s, 3H), 4.03-4.11 (m, 2H), 4.83 (dt, 1H, <i>J</i> = 8.4, 5.6 Hz), 6.72 (s, 1H), 6.99 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 6.9, 1.1 Hz), 7.31 - 7.05 (m, 7H), 7.45 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.61 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz)			
NLG-1 575		N ^α -(L-フェニルアラニル) - 1-メチル-D-トリプトファン塩酸塩	91
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 2.78 (dd, 1H, <i>J</i> = 13.9, 7.1 Hz), 2.89-2.97 (m, 2H), 3.10 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.5, 5.3 Hz), 3.35 (br s, 3H), 3.47 (s, 3H), 4.05 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.1, 5.6 Hz), 4.51 (td, 1H, <i>J</i> = 8.2, 5.3 Hz), 6.92 - 6.94 (m, 2H), 6.99 - 7.18 (m, 6H), 7.36 (dt, <i>J</i> = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.56 (dt, <i>J</i> = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H).			
NLG-1 579		1-メチル-D-トリプトフィलगリシン塩酸塩	90
¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₁): 3.25 (dd, 2H, <i>J</i> = 14.8, 7.9 Hz), 3.43 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.8, 6.1 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.92 (d, 2H, <i>J</i> = 5.5 Hz), 4.14-4.19 (m, 1H), 7.09 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.16-7.24 (m, 2H), 7.36 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.67 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz).			
NLG-1 585		メチル N ⁴ -((R)-1-エトキシ-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル)-L-アスパラギン塩酸塩	92
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 1.12 (t, 3H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 2.64-2.76			

10

20

30

40

チル - D - トリプトファナート (NLG - 1559 - A - E24)

0 のアセトニトリル (10 mL) 中の NLG - 1558 遊離塩基溶液 (0.750 mg、2.57 mmol) に Boc_2O (560 mg、2.57 mmol) を添加し、反応物を室温まで温め、4 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 (760 mg、75%) を得た。 ^1H NMR: 1.34 (s, 9H), 3.13 - 3.23 (m, 2H), 3.35 - 3.38 (m, 1H), 3.42 - 3.45 (m, 1H), 3.67 - 3.72 (m, 4H), 4.01 - 4.08 (m, 2H), 5.01 - 5.04 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.05 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.16 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.23 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.49 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz)。

10

【0152】

(2 - エトキシ - 2 - オキシド - 1, 3, 2 - ジオキサホスホラン - 4 - イル) メチル Na - (tert - ブトキシカルボニル) - 1 - メチル - D - トリプトファナート (NLG - 1559 - B - E24)

0 の乾燥ピリジン (2 mL) 中の NLG - 1559 - A - E24 の溶液 (650 mg、1.66 mmol) に、 POCl_3 を添加し、溶液を室温まで温めた。一晩 (18 時間) 攪拌した後、エタノール (1.5 mL) を添加し、反応を 4 時間続けた。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した (460 mg、57%)。 ^1H NMR: 1.13 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 1.30 (s, 9H), 3.10 - 3.20 (m, 2H), 3.47 - 3.55 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 4.19 - 4.44 (m, 3H), 4.55 - 4.57 (m, 1H), 5.23 - 5.27 (m, 1H), 6.79 及び 6.83 (2つの s, 1H), 7.01 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.12 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.18 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz)。

20

【0153】

(2 - エトキシ - 2 - オキシド - 1, 3, 2 - ジオキサホスホラン - 4 - イル) メチル 1 - メチル - D - トリプトファン塩酸塩 (NLG - 1559)

0 の乾燥 CH_2Cl_2 (10 mL) 中の NLG - 1559 - B - E24 溶液 (550 mg、1.14 mmol) に無水 HCl (1.4 mL、ジオキサン中 4 M 溶液) を添加し、混合物を室温まで温めた。2 時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を乾燥エーテル (3 × 15 mL) で洗浄した。白色固体を濾過し、生成物を減圧下で乾燥させた (0.241 g、61%)。($\text{CD}_3\text{OD} - d_4$) 1.20 (td, 3H, $J = 7.1$, 4.3 Hz), 3.26 - 3.42 (m, 2H), 3.44 (dd, 1H, $J = 5.1$, 3.0 Hz), 3.48 - 3.56 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.95 (h, 2H, $J = 7.1$ Hz), 4.21 - 4.36 (m, 3H), 4.37 - 4.53 (m, 1H), 7.02 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.07 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz), 7.10 - 7.17 (m, 1H), 7.30 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.49 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz)。

30

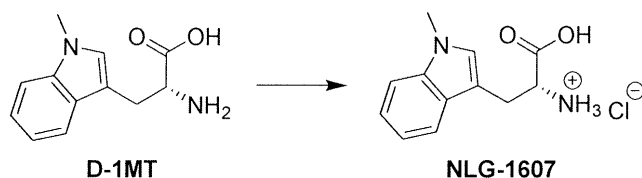
【0154】

薬学的に許容される塩の組成物 (複数可)

40

(R) - 1 - カルボキシ - 2 - (1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) エタン - 1 - アンモニウム塩 (NLG - 1607) の合成

【化43】



50

【0155】

氷冷HCl水溶液(15.5 mL、30.9 mmol; 2 M)溶液にD-1MT(4.5 g、20.6 mmol)を添加した。30分間撹拌した後、透明な溶液を減圧下で蒸発させ、粗生成物をエタノール(40 mL)で3回蒸発させた。粗生成物をエタノール及びtert-ブチルメチルエーテル中で撹拌し、濾過して、所望の生成物(4.25 g、81%)を得た。

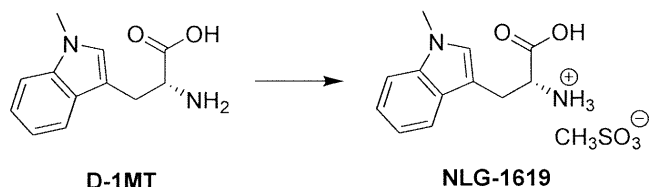
【0156】

別の方法を開発し、250 mLのガラス瓶中で約10 gのD-1MTを100 mLのアセトニトリルで懸濁させた。アセトニトリル(511.2 mg/mL)に予め溶解した10 mLのHCl溶液を、遊離塩基：酸のモル比を1：1にしてD-1MT遊離形態溶液に添加し、次いで、室温で一晩振盪し続け、塩を形成させた。濾過した固体を30で一晩真空乾燥させた。白色粉末(11.1 g)を上記プロセスにより得て、XRPD、DSC及びTGAによって性質決定した(図1~2)。純度は、HPLC分析に基づいて99.7面積%であり、化学量論をELSDより分析し、計算されたモル比(API：HCl酸)は1：1.0であった。偏光顕微鏡(PLM)及びX線粉末分散分析(XRPD、図1)によって評価すると、粉末は結晶であった。熱重量分析(TGA)及び示差走査熱量測定(DSC)によって評価すると、塩は無水物であった(図2)。

【0157】

(R)-1-カルボキシ-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-メタンスルホン酸アンモニウム(NLG-1619)の合成

【化44】



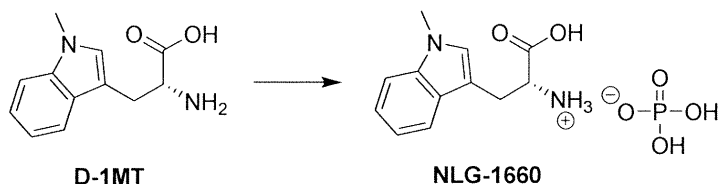
【0158】

DI水(50 mL)中の撹拌溶液メタンスルホン酸(1.50 mL、22.9 mmol)に100 mgずつD-1MT(1.0 g、4.48 mmol)を添加した。溶液が均質になるまで、溶液を75で3時間激しく撹拌した。溶液を減圧下で濃縮し、固体(1.38 g、96%)を収集した。¹H NMR(メタノール-d₄, 400 MHz): δ = 2.69(s, 3H), 3.32-3.39(m, 1H), 3.49(dd, 1H, J = 15.3, 4.9 Hz), 3.80(s, 3H), 4.25(dd, 1H, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.10(ddd, 1H, J = 8.0, 7.0, 1.0 Hz), 7.14(s, 1H), 7.21(ddd, 1H, J = 8.2, 7.0, 1.1 Hz), 7.38(dd, 1H, J = 8.3, 1.1 Hz), 7.62(dt, 1H, J = 8.0, 0.9 Hz)。

【0159】

(R)-1-カルボキシ-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-リン酸二水素アンモニウム(NLG-1660)の合成

【化45】



【0160】

50の脱イオン水(30 mL)中のリン酸(0.673 g、6.87 mmol)の溶液にD-1MT(0.5 g、2.29)を少しずつ添加し、混合物を50で一晩撹拌し

た。次いで、溶液を元の体積の半分になるまで濃縮し、室温で一晩放置した。得られた沈殿物を濾過し、冷エタノールで洗浄し、乾燥させ、白色の固体（0.250、34%）としてNLG-1660を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）2.95（dd, 1H, J = 15.1, 8.6 Hz）, 3.22 - 3.29（m, 1H）, 3.46（dd, 1H, J = 8.6, 4.2 Hz）, 3.71（s, 3H）, 7.00（ddd, 1H, J = 8.0, 7.1, 1.0 Hz）, 7.09 - 7.15（m, 2H）, 7.37（d, 1H, J = 8.4 Hz）, 7.55（d, 1H, J = 7.9 Hz）。

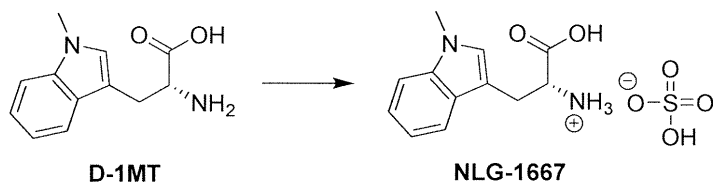
【0161】

別の方法を開発し、500 mLのガラス瓶中で約10 gのD-1MTを100 mLのTHFで懸濁させた。THF（792.3 mg/mL）に予め溶解した20 mLのH₃PO₄溶液を遊離塩基：酸のモル比を1：3にしてD-1MT遊離形態溶液に添加し、次いで、室温で一晩振盪し続け、塩を形成させた。濾過した固体を30℃で一晩真空乾燥させ、XRPD、DSC、TGA及びELSDによって確認した。白色粉末（11.1 g）を得て、PLM及びXRPDパターン（図3）によって結晶性であることが示された。DSC及びTGAデータ（図4）に基づくと、この塩は無水物であった。純度は、99.8%であり、化学量論をELSDにより分析し、計算されたモル比（遊離塩基：リン酸）は1：0.57であった。

【0162】

(R)-1-カルボキシ-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-硫酸水素アンモニウム（NLG-1667）の合成

【化46】



【0163】

室温で水/THF（4：1、100 mL）中のD-1MT（1.00 g、4.58 mmol）の懸濁液に0.5 MのH₂SO₄（9.16 mL、4.58 mmol）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。白色固体を濾別し、冷THFで洗浄し、D-1MTの硫酸塩（0.429 g、34%）を得た。（DMSO-d₆）3.17（dd, 1H, J = 15.1, 7.2 Hz）, 3.27（dd, 1H, J = 15.0, 5.3 Hz）, 3.74（s, 3H）, 3.96（t, 1H, J = 6.2 Hz）, 7.04（t, 1H, J = 7.4 Hz）, 7.12 - 7.21（m, 2H）, 7.41（d, 1H, J = 8.2 Hz）, 7.58（d, 1H, J = 8.0 Hz）, 8.52（br s, 4H）。

【0164】

インドキシモッドプロドラッグのモノリン酸塩及びジリン酸塩の生成の一般的な方法

0℃でEtOH（5 mL）中の遊離塩基（0.747 mmol）の溶液にリン酸（0.747 mmol、EtOH 1 mL中の溶液）又は（ジアミンの場合は1.494 mmol）を添加し、混合物を室温まで温め、5～18時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をメチル tert-ブチルエーテル（10 mL）で希釈し、1～5時間撹拌した後、固体を濾過し、減圧下で乾燥させ、所望の生成物を得た。NLG-03380-02の場合は、遊離塩基を、イオン交換樹脂を用いてNLG-03380-01から生成した。

【0165】

【表8】

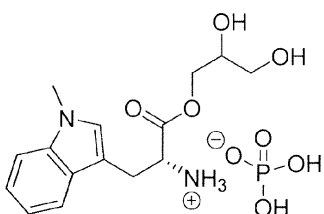
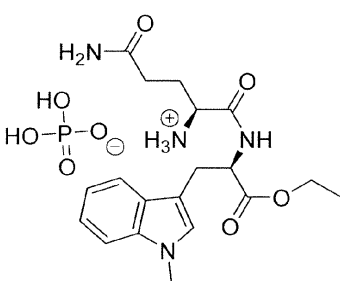
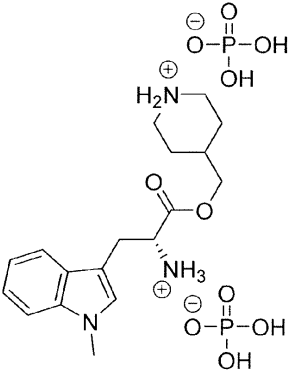
#	化合物	名称	収率 (%)
---	-----	----	--------

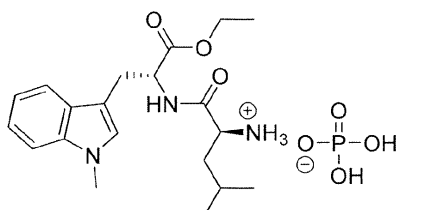
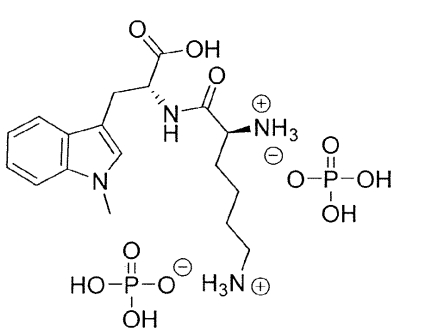
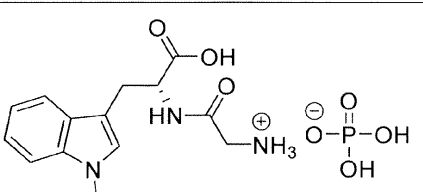
10

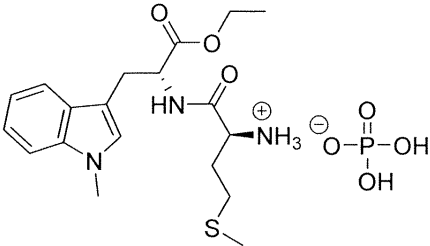
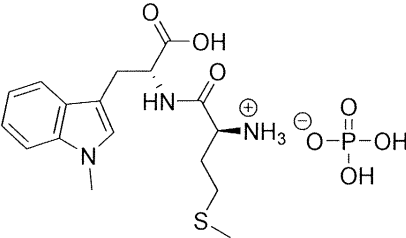
20

30

40

NLG-1 626		(2R)-1-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-リン酸二水素アンモニウム	44
¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): 3.07-3.15 (m, 2H), 3.27-3.38 及び 3.43-3.50 (m, 2H), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 3.60-3.68 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.84 (br s, 1H), 3.90-3.96 (m, 1H), 4.02-4.12 (m, 1H), 6.95 (br s, 3H), 7.02 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 7.0, 1.0 Hz), 7.11-7.19 (m, 2H), 7.38 (dt, 1H, <i>J</i> = 8.3, 0.9 Hz), 7.49-7.56 (m, 1H).			
NLG-1 629		(S)-5-アミノ-1-(((R)-1-エトキシ-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-1,5-ジオキソペンタン-2-リン酸二水素アンモニウム	59
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 1.10 (t, 3H, <i>J</i> = 7.0 Hz), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.06 (t, 2H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 3.06-3.18 (m, 2H), 3.44 (br s, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.04 (q, 2H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 4.52 (q, 1H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 6.80 (s, 1H), 7.02 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.50 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.82 (br s, 3H), 8.57 (s, 1H).			
NLG-1 664		(R)-4-(((2-アンモニオ-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)プロパノイル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-リン酸二水素アンモニウム	31
(DMSO- <i>d</i> ₆) 1.35-1.56 (m, 4H), 1.63-1.68 (m, 1H), 2.61-2.73 (m, 2H), 3.09-3.26 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.81 (dd, 1H, <i>J</i> = 5.1, 10.9 Hz), 3.88 (dd, 1H, <i>J</i> = 5.1, 11.1 Hz), 3.95 (t, 1H, <i>J</i> = 6.7 Hz), 7.02 (t, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.09-7.17 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.49 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.44 (br s, 10H)			

NLG-1 665		(S) - 1 - (((R) - 1 - エトキシ シ - 3 - (1 - メチル - 1 H - イン ドール - 3 - イル) - 1 - オキソプ ロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - リン酸二水素アンモニウム	59
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 0.77 (dd, 6H, <i>J</i> = 6.5, 6H, 2.2 Hz), 1.1 (t, 3H, <i>J</i> = 7.1, 7.1 Hz), 1.18-1.32 (m, 1H), 1.39-1.50 (m, 1H), 1.39 - 1.49 (m, 1H), 3.06 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.5, 8.4 Hz), 3.17 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.4, 5.4 Hz), 3.40 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.6, 5.7 Hz), 3.72 (s, 3H), 4.06 (q, 2H, <i>J</i> = 7.1, 7.1, 7.1 Hz), 4.55 (td, 1H, <i>J</i> = 8.1, 8.1, 5.5 Hz), 5.52 (bs, 8H), 7.02 (t, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.10 - 7.15 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.51 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.62 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz).			
NLG-1 670		(S) - 6 - (((R) - 1 - カルボ キシ - 2 - (1 - メチル - 1 H - イン ドール - 3 - イル) エチル) アミ ノ) - 6 - オキソヘキササン - 1, 5 - リン酸二水素ジアンモニウム (d i a m i n i u m d i h y d r o g e n p h o s p h a t e)	81
¹ H NMR(重水, 400 MHz): δ = 0.39 - 0.78 (m, 2H), 1.21 (ddd, 2H, <i>J</i> = 9.1, 6.8, 2.6 Hz), 1.28 - 1.49 (m, 2H), 2.39 (td, 2H, <i>J</i> = 7.4, 3.8 Hz), 3.08 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.0, 10.9 Hz), 3.45 (ddd, 1H, <i>J</i> = 15.1, 4.5, 1.0 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.79 (t, 1H, <i>J</i> = 6.7 Hz), 4.68 - 4.77 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, <i>J</i> = 0.8 Hz), 7.14 - 7.20 (m, 1H), 7.28 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.3, 7.1, 1.1 Hz), 7.41 - 7.47 (m, 1H), 7.70 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.9, 0.9 Hz) ppm			
NLG-1 677		(R) - 2 - ((1 - カルボキシ 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 2 - オキソエタン - 1 - リン酸二 水素アンモニウム	80
(DMSO- <i>d</i> ₆) 3.01-3.05 (m, 1H), 3.18-3.22 (m, 1H), 3.42-3.56 (m, 2H), 3.72(s, 3H), 4.42-4.50 (m, 1H), 7.01-7.14 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 8.44 (br s, 9H), 8.65 (s, 1H)			

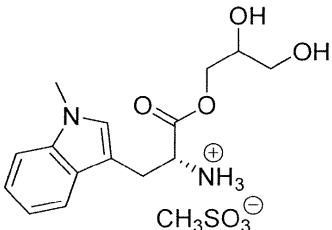
NLG-0 3272- 02		(S) - 1 - (((R) - 1 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (メチルチオ) - 1 - オキソブタン - 2 - リン酸二水素アンモニウム	75
¹ H NMR(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ (ppm) 1.13 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.73 - 1.84 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 2.28 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 3.08 (dd, <i>J</i> =14.6, 8.5 Hz, 1H), 3.18 (dd, <i>J</i> =14.5, 5.2 Hz, 1H), 3.54 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.07 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 2H), 4.56 (q, <i>J</i> =6.8, 6.1 Hz, 1H), 7.02 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.07 - 7.23 (m, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.98 (br s, 5H), 8.68 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H)			
NLG-0 3380- 02		(S) - 1 - (((R) - 1 - カルボキシ - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 4 - (メチルチオ) - 1 - オキソブタン - 2 - リン酸二水素アンモニウム	78
¹ H NMR(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ (ppm) 1.63 - 1.79 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 2.13 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 2H), 3.01 (dd, <i>J</i> =14.6, 9.0 Hz, 1H), 3.23 (dd, <i>J</i> =14.7, 4.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 4H), 4.51 (s, 1H), 7.00 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 7.06 - 7.20 (m, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 6H)			

【 0 1 6 6 】

インドキシモッドプロドラッグのモノメタンスルホン酸塩及びジメタンスルホン酸塩並びにモノベンゼンスルホン酸塩及びジベンゼンスルホン酸塩の生成の一般的な方法

室温でエタノール(10 mL)中の遊離塩基(0.25 g、0.723 mmol)の溶液に、メタンスルホン酸又はベンゼンスルホン酸(ジアミンの場合は0.723 mmol又は1.446 mmol)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。エタノールを蒸発させ、粗生成物を1~5時間、メチル *tert*-ブチルエーテルで攪拌した。沈殿物を濾過し、乾燥させ、対応するメタンスルホン酸塩又はベンゼンスルホン酸塩を得た。

【表 9】

#	化合物	名称	収率 (%)
NLG-1 627		(2R)-1-(2,3-ジヒドロキシ プロポキシ)-3-(1-メチル-1H -インドール-3-イル)-1-オキソ プロパン-2-メタンスルホン酸アンモ ニウム	41
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 2.31 (s, 3H), 3.24-3.29 (m, 2H), 3.29-3.41 (m, 2H), 3.65-3.68 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.04 (dd, 1H,			

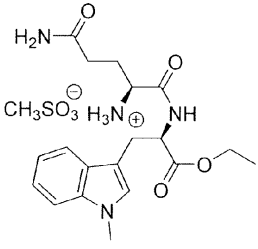
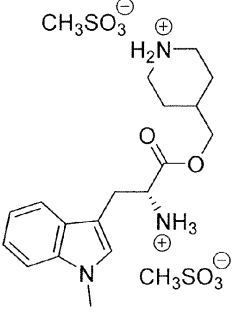
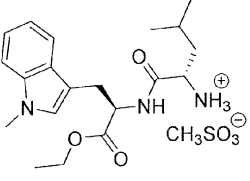
10

20

30

40

50

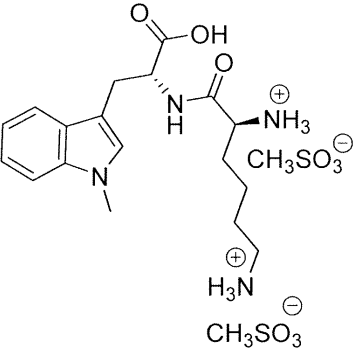
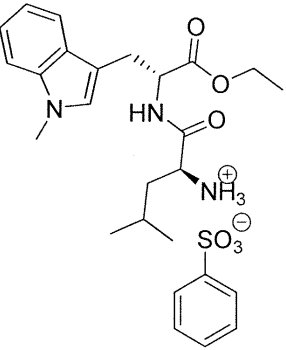
		$J = 11.1, 6.3 \text{ Hz}$), 4.16 (dd, 1H, $J = 11.0, 4.0 \text{ Hz}$), 4.28 (br s, 1H), 7.06 (ddd, 1H, $J = 8.0, 7.1, 1.0 \text{ Hz}$), 7.17 (ddd, 1H, $J = 8.2, 7.1, 1.1 \text{ Hz}$), 7.21 (s, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 7.54 (dt, 1H, $J = 8.1, 0.9 \text{ Hz}$), 8.29 (br s, 3H).	
NLG-1 631		(S)-5-amino-1-(((R)-1-ethoxy-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)amino)-1,5-joxopentane-2-methanesulfonic acid ammonium	78
		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 1.11 (t, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 1.80-1.86 (m, 2H), 1.97-2.13 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.08 (dd, 1H, $J = 14.5, 8.2 \text{ Hz}$), 3.18 (dd, 1H, $J = 14.5, 6.0 \text{ Hz}$), 3.72 (s, 3H), 3.85 (q, 1H, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 4.06 (q, 2H, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 4.59 (td, 1H, $J = 8.0, 6.0 \text{ Hz}$), 6.98 (s, 1H), 7.03 (ddd, 1H, $J = 8.0, 6.9, 1.0 \text{ Hz}$), 7.09-7.18 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.52 (dt, 1H, $J = 7.9, 1.0 \text{ Hz}$), 8.12 (d, 3H, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 8.93 (d, 1H, $J = 7.9 \text{ Hz}$).	
NLG-1 662		(R)-4-(((2-aminopropanoate)methyl)oxy)propanoate methyl) piperazine-1-methanesulfonic acid ammonium	32
		(DMSO- d_6) 1.25 (dt, 2H, $J = 8.3, 34.3 \text{ Hz}$), 1.49 (ddd, 3H, $J = 8.0, 12.1, 23.2 \text{ Hz}$), 2.50 (s, 6H), 2.54-2.69 (m, 2H), 3.01-3.15 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.70 (dd, 1H, $J = 4.2, 11.0 \text{ Hz}$), 3.79 (dd, 1H, $J = 4.1, 11.0 \text{ Hz}$), 3.96-4.07 (m, 1H), 6.88 (t, 1H, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 6.95-7.03 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.31 (d, 1H, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 8.13-8.33 (m, 3H), 8.59 (t, 1H, $J = 10.5 \text{ Hz}$)	
NLG-1 666		(S)-1-(((R)-1-ethoxy-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)amino)-4-methyl-1-oxopentane-2-methanesulfonic acid ammonium	69
		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 0.73 (dd, 6H, $J = 8.2, 6.3 \text{ Hz}$, 6H), 1.16 (t, 3H, $J = 7.1, 7.1 \text{ Hz}$, 3H), 1.24 (t, 2H, $J = 7.1, 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 1.32 (dt, 1H, $J = 13.0, 6.7, 6.7 \text{ Hz}$, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.03 (dd, 1H, $J = 14.5, 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.20 (dd, 1H, $J = 14.5, 5.3 \text{ Hz}$), 3.72 (s, 3H), 4.11 (q, 2H, $J = 7.1, 7.1, 7.1 \text{ Hz}$), 4.64 (td, 1H, $J = 8.8, 8.8, 5.5 \text{ Hz}$), 7.02 (t, 1H, $J = 7.5, 7.5 \text{ Hz}$), 7.13 (d,	

10

20

30

40

	2H, $J = 9.8$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.01 (s, 3H), 8.92 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, 1H).	
NLG-1 668		(S)-6-(((R)-1-カルボキシ-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ)-6-オキソヘキサン-1,5-メタンスルホン酸ジアンモニウム (diaminium methanesulfonate) 79
	^1H NMR(メタノール- d_4 , 400 MHz): $\delta = 0.82 - 0.98$ (m, 2H), 1.26 - 1.40 (m, 2H), 1.42 - 1.56 (m, 2H), 1.73 (dt, 1H, $J = 15.3, 7.5$ Hz), 1.96 (dddd, 1H, $J = 26.4, 16.4, 12.9, 6.1$ Hz), 2.53 (ddd, 2H, $J = 13.0, 6.6, 4.6$ Hz), 2.71 (s, 6H), 3.14 (dd, 1H, $J = 14.9, 10.0$ Hz), 3.44 (ddd, 1H, $J = 14.9, 4.6, 1.0$ Hz), 3.78 (s, 3H), 3.81 (t, 1H, $J = 6.5$ Hz), 7.03 - 7.11 (m, 2H), 7.19 (ddd, 1H, $J = 8.3, 7.1, 1.2$ Hz), 7.36 (dt, 1H, $J = 8.3, 0.9$ Hz), 7.60 (dt, 1H, $J = 8.0, 1.0$ Hz) ppm	
NLG-1 671		エチル N^{α} -((S)-2-((λ^4 -アザニル)-4-メチルペンタノイル)-1-メチル-D-トリプトファンベシル酸塩 (tryptophanate besylate) 68
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.73 (dd, 6H, $J = 8.2, 6.3$ Hz), 1.16 (t, 3H, $J = 7.1, 7.1$ Hz), 1.24 (t, 2H, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 1.32 (dt, 1H, $J = 13.0, 6.5, 6.5$ Hz), 2.98 - 3.09 (m, 1H), 3.20 (dd, 1H, $J = 14.5, 5.2$ Hz), 3.72 (s, 3H), 4.11 (q, 2H, $J = 7.1, 7.1, 7.1$ Hz), 4.64 (td, 1H, $J = 8.9, 8.9, 5.4$ Hz), 6.99 - 7.05 (m, 1H), 7.09 - 7.17 (m, 2H), 7.26 - 7.35 (m, 3H), 7.38 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.59 (dd, 2H, $J = 7.7, 1.9$ Hz), 8.00 (s, 3H), 8.92 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz).	

【0167】

インドキシモッド及びインドキシモッドプロドラッグのモノ硫酸塩、二硫酸塩及び硫酸水素塩の生成の一般的な方法

0 の乾燥 THF (10 mL) 中の遊離塩基 (1.22 mmol) の溶液に、THF (2 mL) 中の溶液として硫酸 (0.611 mmol 又は 1.22 mmol) を添加し、溶液を室温まで温めた。2 ~ 6 時間攪拌した後、溶媒を蒸留して取り除き、粗生成物をメチル tert - ブチルエーテルで攪拌し、固体を濾過し、真空下で乾燥させ、所望の生成物を得た。

【表10】

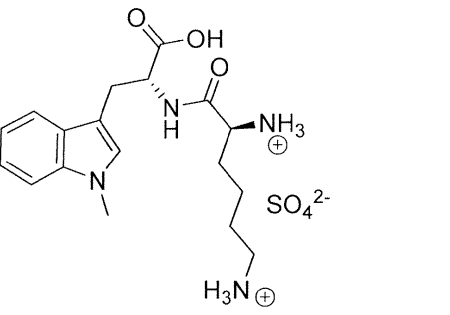
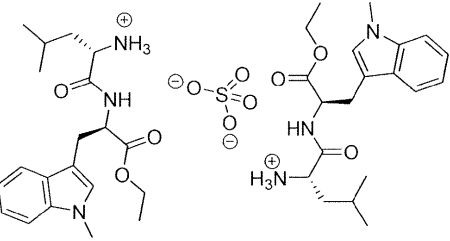
#	化合物	名称	収率
---	-----	----	----

10

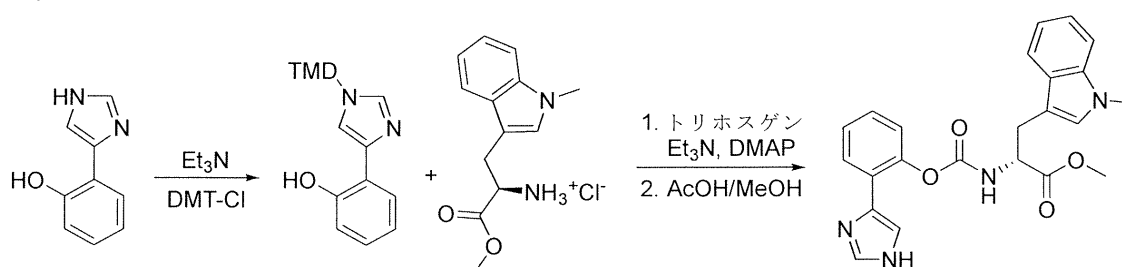
20

30

40

NLG-1 669		(S)-6-(((R)-1-carboxy-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)amino)-6-oxohexan-1,5-diammonium sulfate	82
	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ = 1.08 - 1.58 (m, 7H), 2.55 - 2.71 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.6, 8.8 Hz), 3.21 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.6, 4.9 Hz), 3.63 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.53 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.02 (t, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.09 - 7.18 (m, 2H), 7.37 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.56 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.25 (br s, 6H) ppm		10
NLG-1 691		エチル N ^α -((S)-2-((λ ⁴ -アザニル)-4-メチルペンタノイル)-1-メチル-D-トリプトファン硫酸塩	29
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 0.72 - 0.78 (m, 6H), 1.11 (t, 3H, <i>J</i> = 7.2, 7.2 Hz), 1.14 - 1.18 (m, 1H), 1.22 - 1.30 (m, 1H), 1.45 (dt, 1H, <i>J</i> = 13.5, 6.8, 6.8 Hz), 3.00 - 3.08 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.5, 5.6 Hz), 3.70 (s, 3H), 4.05 (q, 2H, <i>J</i> = 7.1, 7.1, 7.1 Hz), 4.54 (q, 1H, <i>J</i> = 7.5, 7.5, 7.4 Hz), 7.00 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5, 7.5 Hz), 7.11 (m, 2H), 7.36 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.49 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.48 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz).		20

【化 4 7】



【 0 1 6 8 】

(R)-メチル 2-(((2-(1H-イミダゾール-4-イル)フェノキシ)カルボニル)アミノ)-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)プロパノアート (NLG-1264) の合成

DMF (3 mL) 中の 2-(1H-イミダゾール-4-イル)フェノール (1.0 mmol) (J. Med. Chem., 2008, 51(16), pp 4968-4977 に従って調製した) の溶液に、トリエチルアミン (1.1 mmol) を添加した。10 分間攪拌した後、DMF (2 mL) 中の 4,4'-ジメトキシトリチルクロリド (1.0 mmol) の溶液を滴下した。窒素雰囲気下で一晩攪拌した後、反応混合物を氷水 (10 mL) に注いだ。固体を濾別し、冷水で洗浄し、酢酸エチルに溶解した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、粗生成物をさらに精製することなく次の工程にもっていった。DCM (3 mL) 中の (R)-メチル 2-アミノ-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)プロパノアート (0.5 mmol) (Paul Cox, Donald Craig, Stephanos Ioannidis, Volker S. Rahn

30

40

50

、Tetrahedron Letters 2005, 46, 4687によって記載されたように調製した)の懸濁液に、0 でトリホスゲン(0.5 mmol)及びEt₃N(2.0 mmol)を添加した。溶液を1時間攪拌し、濃縮乾固した。粗残渣を精製することなく直ちに次の工程で使用した。粗残渣をDCM(5 mL)に溶解し、フェニルイミダゾール誘導体(0.5 mmol)及びDMAP(1.5 mmol)を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗残渣をシリカゲルのプラグを通して濾過し、濃縮した。残渣にMeOH(3 mL)及びAcOH(2 mL)を添加し、溶液を室温で30分間攪拌した。溶液を水で希釈し、固体K₂CO₃(pH約8~9)で塩基性にした。水溶液をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥させた(Na₂SO₄)。粗残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物(21%収率)を得た。¹H NMR: 3.20 - 3.48 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.61 - 4.75 (m, 1H), 6.57 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.90 - 7.30 (m, 7H), 7.50 - 7.58 (m, 1H), 7.10 - 7.76 (m, 2H)。

【0169】

実施例2: インドキシモッド遊離塩基の固体形態の性質決定

D-1MT(HPLC純度99.6%)遊離塩基は白色粉末であり、偏光顕微鏡(PLM)下及びX-線粉末分散分光法(XRPD)によって複屈折、針状及び結晶の外観を示す(図1)。D-1MTは、熱重量分析(TGA)及び示差走査熱量測定(DSC)によって293.8 で開始し、30~200 で約0.01重量%を失った単一の溶融吸熱ピークのみを示すことから、これが無水物の形態であることを示す。この結晶形態は、非吸湿性(0~80%RHで0.09重量%増加)であり、動的蒸気収着法(DVS)後に変化を示さない。さらに、固体粉末形態の安定性研究は、D-1MTが試験条件(25/60%RH、40、40/75%RH、60及び70)で4週間、化学的に安定であることを示す。加えて、0.1NのHCl、及び50mMのリン酸緩衝液pH2~8の溶液中で、24時間、25 でも安定であるが、0.3% H₂O₂を有するpH2及びpH8の緩衝液中で多少の分解(0.45%~3.3%)を示す(ほとんどの不純物がRRT=0.58であった)。

【0170】

実施例3: インドキシモッド遊離塩基の溶解度の性質決定

緩衝溶液又は非緩衝溶液、並びに模擬生物学的流体(SGF、FaSSIF又はFeSSIF)中の遊離塩基としてのインドキシモッドの溶解度を、図5(オープンシンボル)に示す。pH2~8の水溶液中のインドキシモッドの溶解度は1.8~2.0 mg/mLであり、pH<1.5又は>10では溶解度はより高かった。中性のpH範囲でのこの低い溶解度は、結晶中のインドキシモッドの高分子パッキングエネルギーが原因である可能性が高く、293.8 の非常に高い融点によって反映される。腸のpHに相当するpH範囲のインドキシモッドのこの低い溶解度は、ヒトにおける800mg超の用量での用量制限吸収を部分的に説明し得る。したがって、発明者らは、インドキシモッドの塩又は噴霧乾燥分散液が、経口投与後に溶解性及び曝露を増加させることができるかどうかを調べた。

【0171】

実施例4: インドキシモッドの塩及びそれらの溶解性の性質決定

インドキシモッドのいくつかの塩を製造し、それらの物理化学的性質を評価した(表2)。塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、ヘミ-リン酸塩、メシル酸塩及びヘミメシル酸塩は、白色固体粉末であり、PLM及びXRPDによって結晶性を示し、TGAにより無水物であった。これらの塩は、遊離塩基よりも低い融点を示し、>1.5及び<10のpHの範囲の水の中で溶解度の増加を示唆した。これらの塩のほとんどは、水中で約4.7~8.6 mg/mL及びSGF中で5.5~10.6 mg/mLまで溶解度の増加を示し、塩酸塩は、水又はSGF中で200 mg/mLを超える溶解度へ非常に著しい増加を示した。

【0172】

試験した別のインドキシモッド塩はマレイン酸塩であり、P L M及びX R P Dによって194の低融点並びに不十分な結晶性を示した。この塩は、水和物又は溶媒和物の形態の粘着性の白色粉末（T G Aによる4.5重量%の損失）の外観を有する。

【0173】

トシル酸塩は、褐色油状の外観を示し、有効成分の腸吸収を増加させることができるものとして有利であり得る。

【0174】

他の塩は、あまり良好な物理化学的性質を有していなかった。例えば、乳酸及びN - メチルグルカミンはインドキシモッドと塩を形成せず、その結晶は、インドキシモッド遊離塩基結晶とN - メチルグルカミン又は乳酸の結晶の混合物を示した。

10

【0175】

ナトリウム塩は結晶形態を示さず、T G A若しくはD S Cによって非常に低い融点及び複数の分解ピークを有する水和物又は溶媒和物であることが分かったため、さらなる性質決定を行わなかった。

【0176】

【表 1 1】

表2：インドキシモッド及びその塩の物理化学的性質

塩	外観	DSC (融点又は分解 温度)	TGA (重量損失)	化学量論 (API:酸)	純度	結晶化度		吸湿性 (0-80% RH)	溶解度 (25℃, mg/mL)	
						PLM	XRPD		水 (pH)	SGF (pH)
遊離塩基	無水白色粉 末	293.80℃	約 0.01% (30 - 200℃)	-	99.6	はい	はい (遊離塩基)	0.09	1.8 (6.03)	3.6 (2.32)
HCl 塩	無水白色粉 末	230.59℃	約 0.13% (30 - 120℃)	1: 1.05	99.7	はい	HCl 塩フォーム1	0.017	> 200 (1.06)	> 200 (1.03)
硫酸塩	無水白色粉 末	225.86℃	約 1.89% (26 - 120℃)	1:0.51	99.6	はい	硫酸塩フォーム1	3.4	4.7 (2.03)	5.5 (1.68)
ヘミ-リン 酸塩	無水白色粉 末	216.1℃	約 0.6% (30 - 150℃)	1:0.60	99	はい	リン酸塩フォーム 1	-	8.6 (2.42)	10.6 (2.05)
リン酸塩	無水白色粉 末	225.09℃	約 0.15% (30 - 150℃)	1: 1.01	98.9	はい	リン酸塩フォーム 1	1.7	8.32 (NA)	9.83 (NA)
ヘミ-メシ ル酸塩	無水白色粉 末	266.2℃	約 0.3% (30 - 150℃)	1:0.56	99.7	はい	不十分な結晶	-	5.5 (2.34)	6.0 (1.84)
メシル酸塩	無水白色粉 末	209.71℃	約 0.18% (30 - 150℃)	1:0.98	99.5	はい	メシル酸塩＋遊離 塩基	0.12*	5.1 (1.84)	6.0 (1.43)
マレイン酸 塩	水和物又は 溶媒和物	102.6℃ 194.3℃	約 4.5% (25 - 150℃)	1:0.50	99.3	はい	マレイン酸塩フオ ーム1	-	-	-
トシル酸塩	褐色油	-	-	-	97.3	いいえ	NA	-	-	-
乳酸塩	白色懸濁液			1:01			乳酸＋遊離塩基			
N-メチル グルカミン	白色懸濁液			1:01			グルカミン＋遊離 塩基			
ナトリウム 塩	水和物又は 溶媒和物	63.82℃	約 16.9% (30 - 100℃)	1:1.03	98.8	いいえ	ナトリウム塩フオ ーム1	-	-	-

【0177】

実施例 4：インドキシモッドの噴霧乾燥分散体

SDD 製剤が、吸収性を高めることができるように胃腸液中でインドキシモッドの過飽和状態を生成し、維持することによって分子の吸収を増加させることができるかどうかを

10

20

30

40

50

評価するために、インドキシモッド噴霧乾燥分散液（SDD）製剤のリストを作った。本研究では、SDD製剤を2つの方法：ホットプロセス噴霧乾燥 - 噴霧乾燥前に製剤溶液を110℃まで加熱させる方法、及び基本的な噴霧乾燥 - 噴霧乾燥前に、製剤のpHを約11.5（室温）まで上昇させる方法によって作製した。各SDD製剤の性能は、模擬胃緩衝液（GB）及び擬似腸液（SIF）中でインビトロ溶解試験により調べた。表3に示すように、 C_{maxGB} は、十分なSDD製剤を30分間、GBに溶解した場合の、溶液中のインドキシモッドの最大濃度を表し、 C_{max90} は、SDDを90分間、SIFに溶解した場合の、最大インドキシモッド濃度を表し、 $UltraC_{90}$ は、90分の溶解後、全ての微粒子を除去するために超遠心分離した後のSIF中の濃度を表し、 $UltraC_{1200}$ は、1200分の溶解後、全ての微粒子を除去するために超遠心分離した後のSIF中の濃度を表す。SDD製剤は、動物だけでなく、人間に投与した時に、GB及びSIF中のインドキシモッドの濃度を増加させると、インドキシモッドの吸収が増加することが予想された。これらのSDD製剤を評価するための別の基準は、これらの製剤中のインドキシモッドの物理的及び化学的安定性であった。ホットプロセス噴霧乾燥方法で作製したSDD製剤は、一般的に、基本的なプロセス噴霧乾燥によって作製した製剤よりも安定であることが判明した。加えて、最終製剤の投与量を減少させる可能性があるので、粉末中のより高い薬物負荷が好まれた。全てのこれらの基準に基づいて、2種類のSDD製剤を、サルにおけるさらなるインビボPK試験のために選択した。第1のものは、50%インドキシモッド/50%PVPVA-64であり、インドキシモッドよりも1.8倍増加した予測腸濃度（ $UltraC_{90}$ 3293 ng/mL対1849 ng/mL）を示し、第2のものは、50%インドキシモッド/50%アフィニソール（Affinisol）126であり、インドキシモッドよりも2.3倍高い予測腸濃度（ $UltraC_{90}$ 4340 ng/mL対1849 ng/mL）を示した。これらのSDDは、ホットプロセス噴霧乾燥によって調製したものであり、より良好な安定性を示した。

【0178】

【表12】

表3：インドキシモッドの噴霧乾燥分散製剤の溶解試験

組成物	プロセス方法	C_{maxGB} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{max90} ($\mu\text{g/mL}$)	$UltraC_{90}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$UltraC_{1200}$ ($\mu\text{g/mL}$)
インドキシモッド API（対照）	NA	5,154	2,213	1,849	1,854
10% インドキシモッド／90% アフィニソール 126	ホットプロセス噴霧乾燥	6,253	3,027	2,982	3,392
25% インドキシモッド／75% アフィニソール 126	基本的な噴霧乾燥	7,466	4,064	3,023	3,096
25% インドキシモッド／75% HPMC-E3	基本的な噴霧乾燥	17,281	7,313	3,943	3,171
25% インドキシモッド／75% PVPVA-64	基本的な噴霧乾燥	20,116	9,349	2,531	2,908
25% インドキシモッド／75% ア	ホットプロセス噴霧乾燥	6,831	3,932	3,892	3,976

フィニソール 126					
25% インドキシ モッド／ 75%オ イドラギット L100	ホットプロセス噴 霧乾燥	4,015	2,487	2,494	2,598
25% インドキシ モッド／ 75% PVPVA-64	ホットプロセス噴 霧乾燥	8,488	3,623	3,372	2,840
50% インドキシ モッド／ 50% PVPVA-64	基本的な噴霧乾燥	10,442	4,745	4,828	2635
50% インドキシ モッド／ 50% HPMC E3	基本的な噴霧乾燥	9,967	4,630	4,802	3,067
50% インドキシ モッド／ 50% ア フィニソール 126	ホットプロセス噴 霧乾燥	6,078	3,455	3,690	3,471
50% インドキシ モッド／ 50% ア フィニソール 912	ホットプロセス噴 霧乾燥	5,931	3,352	3,599	3,228
50% インドキシ モッド／ 50% PVPVA-64	ホットプロセス噴 霧乾燥	8,481	3,695	3,293	3,018
50% インドキシ モッド／ 50% ア フィニソール 126	ホットプロセス噴 霧乾燥	8,995	4,187	4,340	4,194

10

20

【 0 1 7 9 】

実施例 5：カニクイザルにおけるインドキシモッド遊離塩基、インドキシモッド塩及び
インドキシモッド S D D の薬物動態比較

30

インドキシモッド遊離塩基と比較して溶解度の増加を示す塩又は S D D が、インドキシ
モッドの最大濃度 (C_{max}) 及び総曝露 (AUC_{0-}) の増加をもたらすかどうかを
決定するために、発明者らは、ヒトの経口バイオアベイラビリティを予測するために使用
される一般的な種であるカニクイザルにおいて比較クロスオーバー薬物動態試験を行った。
それぞれ 4 匹のサル (全て雄) の 2 つのグループに、 1) インドキシモッド遊離塩基カ
プセル； 2) インドキシモッド塩酸塩カプセル； 3) インドキシモッドのヘミリン酸塩カ
プセル； 4) S D D 1 懸濁液 (インドキシモッド 50 % / 50 % PVPVA-64 ,
(w / w)) 及び 5) S D D 2 懸濁液 (インドキシモッド 50 % / Affinisol
126 50 % (w / w)) を、 275 $\mu\text{mol} / \text{kg}$ (グループ 1) 又は 825 $\mu\text{mol} / \text{kg}$ (グループ 2) で経口投与した。各サルに、 7 日ごとに 1 回、 5 種類の製剤の
それぞれを投与し、血液試料を 0、0.25 時間、0.5 時間、1 時間、2 時間、4 時間
、 6 時間、8 時間、12 時間、24 時間、36 時間及び 48 時間の時点で採取した。イン
ドキシモッドの濃度を、有効な LC - MS / MS 分析法により血漿から決定した。 C_{max}
及び $AUC_{(0-48 \text{ 時})}$ を、 WinNonLin ソフトウェア (Certara) を
使用して、非コンパートメント解析により計算した。カプセル製剤中のインドキシモッド
については、グループ 1 の動物に 3 つのカプセル A を経口投与し、グループ 2 の動物に 4
つのカプセル B を投与した。カプセル A 及びカプセル B の組成物を表 4 に示す。 S D D 製
剤中のインドキシモッドについては、グループ 1 の動物に、 15 mg のインドキシモッド
/ mL 懸濁液の 4 mL / kg を投与し、グループ 2 の動物に、 45 mg のインドキシモッ

40

50

ド / m L 懸濁液の 4 m L / k g を投与した。S D D 懸濁剤は、0 . 5 % メチルセルロース (M e t h o c e l) で調製した。

【 0 1 8 0 】

【表 1 3】

表 4 : カニクイザルへの経口投与用の遊離塩基又は塩形態のインドキシモッドを含有するカプセルの組成

	インドキシモッド 遊離塩基		インドキシモッド HCl		インドキシモッド 0.5 PO ₄ H ₃	
MW (g / m o l)	218.26		254.76		267.3	
成分 (m g)	Cap A	Cap B	Cap A	Cap B	Cap A	Cap B
有効成分 (m g)	100	225	116.7	262.5	122.4	275.5
アビセル P H 1 0 1 (m g)	17.9	40.2	20.8	46.9	21.9	49.2
マンニトール (m g)	17.9	40.2	20.8	46.9	21.9	49.2
クロスカルメロースナ トリウム (m g)	7.1	16.1	8.3	18.8	8.7	19.7
合計	142.9	321.4	166.7	375	174.9	393.6

10

20

【 0 1 8 1 】

インドキシモッドの各製剤を投与した後に得られた、各グループで観察された平均 C m a x 及び A U C (0 ~ 4 8 時) のパラメータの値を表 5 に示す。インドキシモッド遊離塩基のものに対する各製剤の比較のために得られたこれらの値及び P 値の増加の割合を表 5 に示す。インドキシモッド H C l カプセルの投与は、インドキシモッド遊離塩基カプセルの投与と比較して、試験した両方の用量レベルで C m a x (3 1 ~ 6 5 %) 及び曝露 (3 7 ~ 5 3 %) の著しい増加をもたらす。同様に、インドキシモッドヘミリン酸塩カプセルは、C m a x (7 ~ 4 4 %) 及び曝露 (2 7 ~ 3 4 %) の著しい増加をもたらした。逆に、S D D 1 又は S D D 2 製剤中のインドキシモッドは、C m a x の著しい増加 (1 5 ~ 9 4 %) をもたらしたが、インドキシモッド遊離塩基カプセルに対して曝露全体を高めることはできなかった。これらの理由から、それらの塩酸塩、ヘミ - リン酸塩又はリン酸塩中のインドキシモッド塩は、その遊離塩基形態、カプセル剤又はスプレー乾燥分散体中のいずれかのインドキシモッドより好ましい。

30

【 0 1 8 2 】

【表 1 4】

表 5：サルにおけるインドキシモッド遊離塩基対その塩又は噴霧乾燥分散体の C_{max} 並びに総曝露 ($AUC_{0\sim\infty}$) の比較

	インドキシ モッド 遊離塩基	インドキシ モッド HCl	インドキシ モッド 0.5. H_3PO_4	インドキシ モッド PVPVA-64	インドキシ モッドアフ イニソール 1 2 6
用量	275 $\mu\text{mol/kg}$				
動物の数	4	4	4	4	4
C_{max} , 平均 (mM)	12.9 \pm 3.3	21.3 \pm 8.9	18.5 \pm 4.8	25 \pm 5	21.3 \pm 5
インドキシモ ッドFBを上 回る増加 (%)	NA	65	44	94	65

10

P 値	NA	0.047	0.033	0.010	0.017
$AUC(0\sim$ 4 8 時) (mM. 時)	66 \pm 17	101 \pm 18	89 \pm 15	72.5 \pm 18	83 \pm 25
インドキシモ ッドFBを上 回る増加 (%)	NA	53	34	9	26
P 値	NA	0.043	0.065	0.36	0.2
用量	825 $\mu\text{mol/kg}$				
動物の数	4	4	4	4	4
C_{max} , 平均 (mM)	25.6 \pm 12.8	33.4 \pm 12	23.4 \pm 12.7	29.4 \pm 10	33.7 \pm 8.4
インドキシモ ッドFBを上 回る増加 (%)	NA	31	7	15	32
P 値	NA	0.010	0.042	0.041	0.025
$AUC(0\sim$ 4 8 時) (mM. 時)	127 \pm 73	173 \pm 75	161 \pm 81	141 \pm 61	136 \pm 57
インドキシモ ッドFBを上 回る増加 (%)	NA	37	27	11	7
P 値	NA	0.012	0.015	0.18	0.29

20

30

40

【0 1 8 3】

この研究は、インドキシモッドの塩酸塩及びリン酸塩が 275 ~ 825 $\mu\text{mol/kg}$ の用量範囲で、遊離塩基に対する C_{max} 及び AUC の薬物動態パラメータの増加をもたらすことができることを示す。

【0 1 8 4】

実施例 6：ラットにおけるカプセル製剤中のインドキシモッド塩の薬物動態試験

塩形成が、ラットにおいてインドキシモッドの最大濃度 (C_{max}) 及び総曝露 (AU

50

C₀ -)を増加させるかどうかを決定するために、発明者らは、インドキシモッドの塩酸塩、リン酸塩、硫酸塩及びメシル酸塩を試験し、適切な賦形剤と混合してこれらをカプセルに製剤化した。3つの用量レベル：37、185又は500 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ を検討した。

【0185】

表6. 1～6. 3に示す比率で微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、クロスカルメロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムからなる賦形剤を含めて又は含めないで、インドキシモッド又はその塩をカプセルあたり11.4、28.6又は50 μmol を含有するゼラチンカプセル(Torpac、20mgの容量)を調製した。カプセルを手作業で充填し、各バッチからのカプセルの代表的な試料の組成均一性を、平均インドキシモッド含有量を決定するために、重量及びLC-MS/MSにより確認した。

【0186】

【表15】

表6. 1：37 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ でのラットの経口投与用の、遊離塩基又は塩形態のインドキシモッドを含有するカプセルAの組成

	インドキシモ ッド 遊離塩基	インドキシモ ッド HCl	インドキシモ ッド H ₃ PO ₄	インドキシモ ッド H ₂ SO ₄	インドキシモ ッド CH ₃ SO ₃ H
MW (g/mol)	218.26	254.76	316.25	316.33	314.36
	(mg) % (w/w)	(mg) % (w/w)	(mg) % (w/w)	(mg) % (w/w)	(mg) % (w/w)
有効成分	2.50 12.50	2.92 14.59	3.62 18.11	3.62 18.11	3.60 18.00
微結晶セル ロース	7.45 37.25	7.3 36.50	7.1 35.50	7.1 35.49	7.1 35.50
ラクトース一 水和物	7.45 37.25	7.3 36.50	7.1 35.50	7.1 35.49	7.1 35.50
クロスカルメ ロースナトリ ウム	2.4 12.00	2.28 11.40	1.98 9.90	1.98 9.90	2 10.00
ステアリン酸 マグネシウム	0.2 1.00	0.2 1.00	0.2 1.00	0.2 1.00	0.2 1.00
合計	20.00 100	20.00 100	20.00 100	20.00 100	20.00 100
$\mu\text{mol}/\text{カプセル}$	11.4	11.4	11.4	11.4	11.4
カプセル/動 物	1	1	1	1	1
$\mu\text{mol}/\text{kg}$	37	37	37	37	37
mg 遊離塩基/ kg	8	8	8	8	8

【0187】

【表 16】

表 6. 2 : 185 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ でのラットの経口投与用の、遊離塩基又は塩形態のインドキシモッドを含有するカプセル B の組成

MW (g/mol)	インドキシモッド 遊離塩基 218.26		インドキシモッド HCl 254.76		D1mT 0.5. H ₃ PO ₄ 267.3	
	(mg)	%(w/w)	(mg)	%(w/w)	(mg)	%(w/w)
有効成分	6.25	31%	7.3	37%	7.65	38%
微結晶セルロース	5.55	28%	5.1	26%	5.05	25%
ラクトース一水和物	5.55	28%	5.1	26%	5.05	25%
クロスカルメロースナトリウム	2.45	12%	2.3	12%	2.05	10%
ステアリン酸マグネシウム	0.2	1%	0.2	1%	0.2	1%
合計	20.00	100	20.00	100	20.00	100
$\mu\text{mol}/\text{カプセル}$	28.6		28.6		28.6	
カプセル/動物	2		2		2	
$\mu\text{mol}/\text{kg}$	185		185		185	
mg 遊離塩基/kg	40		40		40	

10

20

【0188】

【表 17】

表 6. 3 : 500 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ でのラットの経口投与用の、遊離塩基又は塩形態のインドキシモッドを含有するカプセル C の組成

MW (g/mol)	インドキシモッド 遊離塩基 218.26		インドキシモッド HCl 254.76		D1mT 0.5. H ₃ PO ₄ 267.3	
	(mg)	%(w/w)	(mg)	%(w/w)	(mg)	%(w/w)
有効成分	10.83	100%	12.6	100%	13.27	100%
合計	10.83	100	12.6	100	13.27	100
$\mu\text{mol}/\text{カプセル}$	50		50		50	
カプセル/動物	3		3		3	
$\mu\text{mol}/\text{kg}$	500		500		500	
mg 遊離塩基/kg	110		110		110	

30

【0189】

遊離塩基又は塩形態のインドキシモッドを投与することによって達成される薬物動態プロファイルを試験するために、ラットに 37、185 及び 500 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ の用量レベル（それぞれ 8、40 及び 110 mg/kg のインドキシモッドに相当）を達成するために、1 個のカプセル A、2 個のカプセル B 又は 3 個のカプセル C を胃内送達によって投与した。全ての交絡食品の影響を排除するために、ラットを投与前に 16 時間絶食させ、投与後 2 時間の時点で食べ物を戻した。投与後 0、15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、10 時間、24 時間、48 時間及び 72 時間の時点で、各ラットから血液試料を採取した。血漿中のインドキシモッドの濃度を、LC-MS/MS によって決定し、薬物動態パラメータを、ソフトウェアの WinNonLin (Certara) を用いて計算した。

40

50

【 0 1 9 0 】

評価した最も関連する薬物動態パラメータは、インドキシモッドの最大濃度（ C_{max} ）及び総曝露（ $AUC_{0-\infty}$ ）であった。表 7. 1 ~ 7. 3 及び図 6 は、実験結果の要約を示す。

【 0 1 9 1 】

インドキシモッド塩酸塩形態は、低用量レベルで C_{max} の統計的に有意でない減少、中間用量で統計的に有意な増加及び高レベルで統計的に有意な減少をもたらす。塩酸塩の薬物曝露（ AUC ）は、低用量及び高用量レベルで有意な変化を示さなかったが、中間レベルで有意な増加を示した。この塩の溶解度及び溶解プロファイルに基づくと、霊長類と比較してげっ歯類におけるインドキシモッド塩酸塩の異なる挙動は、予想外であり、用量依存性的傾向を辿らず、ヒトでの薬物動態プロファイルの予測にとって、種特異性試験及び用量依存性試験を行うことの重要性を強調する。

【 0 1 9 2 】

インドキシモッドリン酸塩及びヘミリン酸塩は、低用量及び中間用量レベルで C_{max} 及び AUC の有意な増加を示したが、 C_{max} の有意な減少及び最高用量レベルでの曝露において統計的に有意でない減少を示した。

【 0 1 9 3 】

インドキシモッドの遊離塩基、 HCl 及び PO_4H_3 の形態についての C_{max} 並びに AUC の用量依存性的相関を図 6 に示す。この図は、低い及び中間用量レベルで遊離塩基に対して HCl 及び PO_4H_3 塩の C_{max} の増加を示すが、最高用量レベルでは C_{max} 用量 - 反応曲線に飽和を示し、これは遊離塩基では見られない。 AUC の用量 - 反応曲線は、 PO_4H_3 塩を除いて、用量と共に AUC のより直線的な増加を示し、これは試験した最高用量レベルでは用量に比例して増加するようには思われない。

【 0 1 9 4 】

同様に、硫酸塩又メシル酸塩などのインドキシモッドの他の塩形態は、 $37 \mu mol / kg$ で試験した場合に、 C_{max} 及び AUC を約 30 ~ 40 % 増加させる。

【 0 1 9 5 】

これらの試験は、インドキシモッドの塩酸塩及びリン酸塩が、遊離塩基形態に対して溶解度を増加させ、 C_{max} 及び AUC のパラメータ値の増加を表すことを示す。

【 0 1 9 6 】

【 表 1 8 】

表 7. 1 : $37 \mu mol / kg$ で投与したラットにおけるインドキシモッド遊離塩基対その塩形態の C_{max} 並びに総曝露（ $AUC_{0-\infty}$ ）の比較

用量: $37 \mu mol / kg$	インドキシ モッド 遊離塩基	インドキシ モッド HCl	インドキシ モッド H_3PO_4	インドキシ モッド H_2SO_4	インドキシ モッド CH_3SO_3H
動物の数	11	4	10	4	4
C_{max} , 平均 (mM)	15.9 ± 8	9.5 ± 2	22.3 ± 9	22.6 ± 7	20.3 ± 2
インドキシモッド遊離塩基を上回る増加 (%)	NA	-40	40	42	28
P 値	NA	0.069	0.044	0.077	0.18
$AUC(0 \sim \infty)$ (mM. 時)	390 ± 166	299 ± 77	558 ± 185	553 ± 196	537 ± 194
インドキシモッド遊離塩基を上回る増加 (%)	NA	-23	43	42	38
P 値	NA	0.159	0.018	0.065	0.2

【表 19】

表 7. 2 : 185 $\mu\text{mol/kg}$ で投与したラットにおけるインドキシモッド遊離塩基対その塩形態の C_{max} 並びに総曝露 ($AUC_{0\sim\infty}$) の比較

用量: 185 $\mu\text{mol/kg}$	インドキシモッド 遊離塩基	インドキシモッド HCl	インドキシモッド H ₃ PO ₄
動物の数	8	6	6
C_{max} , 平均 (mM)	20.8 \pm 4	38.4 \pm 10	40.9 \pm 5
インドキシモッド遊離塩基を上回る増加 (%)	NA	84	96
P 値	NA	<0.0001	<0.0001
$AUC(0\sim\infty)$ (mM. 時)	1080 \pm 478	1493 \pm 728	1446 \pm 645
インドキシモッド遊離塩基を上回る増加 (%)	NA	38	34
P 値	NA	<0.0001	<0.0001

10

【表 20】

表 7. 3 : 500 $\mu\text{mol/kg}$ で投与したラットにおけるインドキシモッド遊離塩基対その塩形態の C_{max} 並びに総曝露 ($AUC_{0\sim\infty}$) の比較

用量: 500 $\mu\text{mol/kg}$	インドキシモッド 遊離塩基	インドキシモッド HCl	インドキシモッド H ₃ PO ₄
動物の数	6	5	6
C_{max} , 平均 (mM)	76.2 \pm 25	44.4 \pm 8	37.2 \pm 10
インドキシモッド遊離塩基を上回	NA	-42	-51
る増加 (%)			
P 値	NA	0.012	0.0027
$AUC(0\sim\infty)$ (mM. 時)	2871 \pm 1379	2706 \pm 847	1902 \pm 1288
インドキシモッド遊離塩基を上回	NA	-6	-34
る増加 (%)			
P 値	NA	0.41	0.12

20

30

【0197】

実施例 7 : 液体製剤中のインドキシモッドプロドラッグの薬物動態試験

異なるプロドラッグの溶解性又は可溶化率に影響を与える可能性のある多形結晶又は非晶質固体の違いなどの固体状態形態の違いを反映することなく、腸透過性及びプロドラッグのインドキシモッドへのインビボ変換における差異のみを反映するような方法で、いくつかのインドキシモッドプロドラッグの経口投与後に得られたインドキシモッドの薬物動態プロファイルを試験した。したがって、インドキシモッド及びそのプロドラッグの各々を、生理食塩水、クレマホール (CremaPhor (登録商標)) : エタノール : 生理食塩水 (10 : 10 : 80)、又は CremaPhor : EtOH : 生理食塩水 : HCl (10 : 10 : 80 : 0.1N) のいずれかである適切なビヒクルに可溶化した。インドキシモッド又はそのプロドラッグを、1 mg/mL の濃度で溶解し、10 mg/kg の最終用量を達成するために 10 mL/kg で経口経管栄養によってラットに投与するか、又は 25 mg/mL で溶解し、50 mg/kg の最終用量を達成するために 2 mL/kg で経口経管栄養によってラットに投与するか、又は 10 mg/mL の濃度で溶解し、50 mg/kg の最終用量を達成するために 5 mL/kg で経口経管栄養によってマウスに経口投与した。血液試料 (0.1 ~ 0.2 mL) を、ラットの大腿動脈ポートから採取するか

40

50

、又はマウスから後眼窩出血により採取し、血漿を遠心分離により直ちに回収し、血漿収集後のプロドラッグの加水分解を回避するために、ドライアイス上で保存した。血液試料を、ラットから投与後 0、15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、10 時間、24 時間、48 時間及び 72 時間の時点で採取するか、又はマウスから投与後 0、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、16 時間及び 24 時間の時点で採取した。血漿中のインドキシモッド及び各プロドラッグの濃度を LC-MS/MS によって決定し、インドキシモッド及びそのプロドラッグの薬物動態パラメータを計算した。薬物動態パラメータは、個々のラット (n) から得られた個々のパラメータ値の平均値又はマウス (n) のグループから得られた血液試料由来の単一薬物動態曲線からの 1 つの共通パラメータを反映する。

10

【0198】

表 8.1 及び 8.2 は、インドキシモッド又は試験プロドラッグの各 1 つのいずれかを投与した後に得られるインドキシモッドの C_{max} 及び $AUC_{(0-\infty)}$ を示す。各プロドラッグ投与後に得られた C_{max} 及び $AUC_{(0-\infty)}$ 対遊離塩基としてのインドキシモッド投与後に得られた C_{max} 及び $AUC_{(0-\infty)}$ の値を比較するために、全てのラットに 10 mg/kg の同一の用量で経口投与したが、各プロドラッグは異なる分子量を有しており、測定した C_{max} 及び $AUC_{(0-\infty)}$ を、それらに $MW_{\text{プロドラッグ}} / MW_{\text{インドキシモッド}}$ の比に乗じることで正規化し、約 2 倍の用量範囲内の線形薬物動態を仮定した。

【0199】

20

表 8.1 は、いくつかのプロドラッグが C_{max} 、 AUC 又は両方の薬物動態パラメータに有効な増加をもたらすことを示す。これらのプロドラッグを完全な可溶性形態で投与したので、血漿中のインドキシモッドの C_{max} 及び AUC の増強を示すそれらのプロドラッグは、腸管細胞壁を通るプロドラッグの透過性の向上、インドキシモッドに対するプロドラッグのクリアランスの低下及び、プロドラッグのインドキシモッドへの良好なインビボ変換率を含む要因の組合せが関与する機構によってこれを行うことが示唆される。すべてのインドキシモッドのプロドラッグ形態が、インドキシモッドの投与と比較して増強したインドキシモッドの最大濃度及び曝露をもたらすわけではなかった。特に、インドキシモッドに対する曝露 (AUC) は、NLG-1563、NLG-1564、NLG-1566、NLG-1548、NLG-1572、NLG-1557、NLG-1559、NLG-1570、NLG-1565、NLG-1554、NLG-1558、NLG-1551、及び NLG-1547 を投与した時に高まるように思われるが、インドキシモッドの C_{max} は、NLG-1557、NLG-1558、NLG-1554、NLG-1566、NLG-1570、NLG-1283 及び NLG-1263 を投与した時に高まるように思われる。

30

【0200】

表 8.2 は、10 mg/kg でラットに経口投与した時に、インドキシモッドの C_{max} にもインドキシモッド曝露にも有効な増加をもたらさなかったプロドラッグを示し、これらの化学的置換のいくつかは、透過性若しくはインドキシモッドへの変換率を減少させるか、又はインドキシモッドへの変換をもたらさない経路でプロドラッグクリアランスの速度を増加させるか、又はこれらの効果の組み合わせのいずれかであり得ることを示す。

40

【0201】

表 8.3 は、50 mg/kg でラットに経口投与することにより試験したプロドラッグを示す。NLG-1283 は、50 mg/kg でラットに投与した時に、 C_{max} 及び AUC を増加させる。しかし、このプロドラッグは、50 mg/kg でマウスに投与した時に、 C_{max} 及び AUC の低下をもたらす。逆に、非常に類似した分子の NLG-1284 は、ラットに 50 mg/kg で投与した時に、 C_{max} 又は AUC を著しく増加させないが、マウスでは C_{max} 及び AUC を著しく増加させることから、異なる種は、これらのプロドラッグの吸収、排出及び代謝の異なる速度を有していること、並びに分子構造の最小限の変更は異なる種で結果に影響を与え得ることが示唆される。インドキシモッドを

50

10、50及び100mg/kgで投与するか、又はプロドラッグのNLG-1626若しくはNLG-1665を同様の用量で投与した時の用量依存性PKをマウスで行った。遊離塩基としてのプロドラッグ対インドキシモッドの投与間の比較の注意点は、プロドラッグが投与製剤に完全に可溶性であるが、インドキシモッドは、50及び100mg/kgの用量では不溶性であることであった。これは、完全な可溶性形態で投与した時よりもCmaxは低いがAUCは高いインドキシモッドの時間依存性制御放出効果をもたらし得る。NLG-1626及びNLG-1665は、懸濁液中のインドキシモッドを投与した時に観察されるものと比較して、試験した全ての用量でインドキシモッドのCmaxの著しい増加をもたらした。しかし、NLG-1626は、インドキシモッドのAUCの用量依存的な増加を示したが、AUCの増加の割合はより高い用量で減少する。表8.3はまた、インドキシモッドのアミノ基上でカルバメートを形成すると、インドキシモッドの薬物動態パラメータが顕著に減少するプロドラッグをもたらすことを示す。

10

【0202】

実施例8：ラットにおける固体カプセル製剤でのインドキシモッドプロドラッグ塩の薬物動態試験

どのプロドラッグが、カプセル製剤での経口投与後のインドキシモッドのより高い血漿濃度及びインドキシモッドに対する曝露の増加を達成するのに必要な薬理学的特性（可溶化率、溶解性、腸透過性、クリアランス速度及びインドキシモッドへの代謝速度）の最高の組み合わせセットを有するかを試験するために、溶液で投与した時にインドキシモッドのCmax又は曝露が増強したプロドラッグを、いくつかの塩形態で調製し、賦形剤と混合して、粉末混合物を形成させた。これらの混合物を、各カプセルが同モル量の各プロドラッグを含有するように製剤化した。表9.1a及び9.1bに示す割合で、微結晶セルロース、ラクトース水和物、クロスカルメロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムからなる賦形剤混合物中に、インドキシモッド遊離塩基の11µmol/カプセルA、28µmol/カプセルB又は50µmol/カプセルC（それぞれ、2.5、6.3又は11.4mg/カプセル）又は多様な塩形態のそのプロドラッグを含有するゼラチンカプセル（Torpac、20mg容量）を調製した。各バッチからのカプセルの代表的な試料の組成及び均一性を、平均インドキシモッド又はプロドラッグ含有量を決定するために重量及びLC-MS/MSにより確認した。

20

【0203】

異なる塩形態のインドキシモッドプロドラッグを投与することによって達成される薬物動態プロファイルを試験するために、1つのカプセルA（11µmol/カプセル）又は2つのカプセルB（28µmol/カプセル）3つのカプセルC（50µmol/カプセル）を胃内送達によってラットに投与した。試験した投与レベルは、11µmol/カプセルのカプセルAを投与した場合に対応する8mg/kg（37µmol/kg）のインドキシモッド、28µmol/カプセルのカプセルBを投与した場合に対応する40mg/kg（185µmol/kg）のインドキシモッド及び50µmol/カプセルのカプセルCを投与した場合に対応する110mg/kg（500µmol/kg）のインドキシモッドに対応した。全ての交絡食品の影響を排除するために、ラットを投与前に16時間絶食させ、投与後2時間の時点で食べ物を戻した。投与後0、15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、10時間、24時間、48時間及び72時間の時点で、各ラットから血液試料を採取した。血漿中のインドキシモッドの濃度を、LC-MS/MSによって決定し、薬物動態パラメータを、ソフトウェアのWinNonLin（Certara）を用いて計算した。

30

40

【0204】

最も関連すると評価された薬物動態パラメータは、インドキシモッドの最大濃度（Cmax）及びインドキシモッドの総曝露（AUC_{0-∞}）であった。表10.1及び10.2は、実験結果のまとめを示す。

【0205】

薬物動態パラメータの統計的比較により、37～185µmol/kgで投与される

50

塩酸塩 (NLG - 1564)、リン酸塩 (NLG - 1665)、メシル酸塩 (NLG - 1666) 又はベシル酸塩 (NLG - 1671) の塩形態のエチル N - (L - ロイシル) - 1 - メチル - D - トリプトファナートが、インドキシモッドの曝露を 33 ~ 127 % まで有意に ($p < 0.05$) 増加させることができたが、その硫酸塩 (NLG - 1691) はそれらの用量で Cmax 又は AUC の有意な増加をもたらさなかったことが示された。同様に、Cmax の有意な増加が、NLG - 1564、NLG - 1665 及び NLG - 1666 について観察された。500 $\mu\text{mol} / \text{kg}$ の用量で、NLG - 1564 塩酸塩は、インドキシモッドと比較して Cmax 及び AUC のわずかな増加を示した。

【0206】

表 10.2 は、リン酸形態の 2, 3 - ジヒドロキシプロピル 1 - メチル - D - トリプトファナート (NLG - 1626) が Cmax (37 ~ 153 %) 及び AUC (46 ~ 75 %) の有意な増加をもたらしたが、その塩酸塩 (NLG - 1558)、及び硫酸塩 (NLG - 1628) は Cmax 及び AUC に有意な増加をもたらさなかったことを示す。興味深いことに、2, 3 - ジヒドロキシプロピル 1 - メチル - D - トリプトファナート (NLG - 1627) のメシル酸塩が、Cmax 及び AUC の減少をもたらしたが、この減少は統計的に有意ではなかった。

【0207】

表 10.2 はまた、エチル N - (L - メチオニル) - 1 - メチル - D - トリプトファナート (HCl、及びリン酸塩、NLG - 3272) が 37 ~ 500 $\mu\text{mol} / \text{kg}$ の用量で Cmax 及び AUC の統計的に有意な増加を示すことを示す。

【0208】

研究した他のプロドラッグには、a) エチル N - (L - グルタミニル) - 1 - メチル - D - トリプトファナート (遊離塩基、HCl、リン酸塩又はメシル酸塩)、b) N - グリシル - 1 - メチル - D - トリプトファン (HCl 又はリン酸塩)、c) メチル N⁴ - ((R) - 1 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - L - アスパラ銀酸塩 (HCl 形態) 及び d) N - (L - リシル) - 1 - メチル - D - トリプトファン (遊離塩基、HCl、硫酸塩又はリン酸塩) が含まれた。これらのプロドラッグは、等モル用量のインドキシモッドと比較して、インドキシモッドの Cmax 又は AUC のわずかで、統計的に有意ではない変化をもたらした (表 10.3)。

【0209】

興味深いことに、HCl 又はリン酸塩形態 (NLG - 1563 及び NLG - 1664) のピペリジン - 4 - イルメチル 1 - メチル - D - トリプトファナートは、インドキシモッドの Cmax (69 ~ 79 %、 $p < 0.004$) 及び AUC (54 ~ 64 %、 $p < 0.014$) の統計的に有意な減少をもたらした。この化合物は、経口溶液を介して投与した時に Cmax (24 %) 及び AUC (75 %) の増加を示したので、可溶化速度又は最終溶解性の差異が、粉末形態で投与した時に観察された差異を説明し得る。

【0210】

実施例 9：カニクイザルにおける固体カプセル製剤中のインドキシモッドプロドラッグ塩の薬物動態試験

ラットは、最大 100 mg / kg のインドキシモッドの用量での曝露において非飽和線形増加を示し、一方ヒトは、10 mg / kg の用量を超える飽和性曝露を示すので、発明者らは、ラットよりもヒトの薬物動態を予測するのにより良好なモデルを構成し得る霊長類において 2 種類のプロドラッグを評価することを決めた。各動物が 7 日ごとにインドキシモッド、NLG 1564 HCl 又は NLG - 3272 HCl のいずれかの同じモル用量を投与されるクロスオーバー試験デザインにおいて、カニクイザル (4.5 ~ 5 kg) に 92、275 又は 875 $\mu\text{mol} / \text{kg}$ の用量でインドキシモッド、NLG 1564 HCl 又は NLG - 3272 HCl を投与した。カプセルを、表 9.2 に記載の製剤化に従って調製した。サルに 1 又は 3 つのカプセル A (458 $\mu\text{mol} / \text{カプセル}$) 又は 4 つのカプセル B (1032 $\mu\text{mol} / \text{カプセル}$) を経口投与した。投与後 0、5 分、

15分、30分、1時間、2時間、4時間、8時間、12時間、24時間、26時間及び48時間の時点で血液試料を採取し、プロドラッグ及びインドキシモッドの濃度を有効なLC-MS/MS法によって分析した。

【0211】

表11.1のデータは、NLG-1564 HClが統計的に有意にインドキシモッドのCmaxを230～500%及びAUCを195～518%増加させることを示す。同様に、NLG-3272 HClは、統計的に有意にインドキシモッドのCmaxを約305～411%及びAUCを136～393%増加させる。霊長類における薬力学的指標の増加は、ラットで観察された結果よりも予想外に優れており、霊長類において、本発明のインドキシモッドのプロドラッグは、インドキシモッドの最大濃度及び曝露の著しい改善を提供することができ、ヒト患者における薬物に対する曝露及び治療有効性を改善することが期待されることを示した。

【0212】

【表 2 1】

表 8. 1 : ラットへのインドキシモッド又はそのプロドラッグの溶液での経口投与後のインドキシモッドのCmax x 及びAUC

プロドラッグ ID	名称	塩形態	MW (g/mol)	用量 (mg/kg)	n	Cmax (μ M)	正規化した Cmax (μ M)	正規化した Cmax の変化 (%)	AUC _(0-∞) (μ M・時)	正規化した AUC _(0-∞) (μ M・時)	正規化した AUC の変化 (%)
インドキシモッド											
	1-メチル-D-トリプトファン	HCl	218	10	5	17.3	17.3	0	508	508	0
	ピペリジン-4-イルメチル 1- メチル-D-トリプトファン	HCl	389	10	5	12.1	21.5	24	500	889	75
NLG-1563	エチル N ^o - (L-ロイシル) -1 -メチル-D-トリプトファン	HCl	396	10	3	9.3	16.2	-6	490	888	75
NLG-1564	エチル N ^o - (L-グルタミニル) -1-メチル-D-トリプトファン	HCl	411	10	5	13	24.4	41	428	806	58
NLG-1566	N ^o - (L-リシル) -1-メチル- D-トリプトファン	HCl	419	10	5	8.7	16.7	-3	414	795	56
NLG-1548	2- (テトラヒドロ-2H-ピラン -4-イル) エチル 1-メチル- D-トリプトファン	HCl	367	10	3	8.9	15	-14	460	774	52
NLG-1572	2- (ジメチルアミノ) エチル 1 -メチル-D-トリプトファン	HCl	362	10	3	23.8	39.5	128	440	731	44
NLG-1557	(2-エトキシ-2-オキシド- 1, 3, 2-ジオキサホスホラン- 4-イル) メチル 1-メチル-D -トリプトファン	HCl	419	10	3	8.8	16.9	-2	327	628	23
NLG-1559	N ^o - (L-ロイシル) -1-メチル -D-トリプトファン	HCl	368	10	3	14.5	24.4	41	366	617	21
NLG-1570	エチル N ^o - (L-イソロイシル) -1-メチル-D-トリプトファン	HCl	396	10	3	7.1	12.8	-26	334	606	19
NLG-1565	N ^o -グリシル-1-メチル-D- トリプトファン塩酸塩	HCl	312	10	3	19.6	28	62	419	599	18
NLG-1554	2, 3-ジヒドロキシプロピル 1	HCl	329	10	5	22.1	33.3	92	395	595	17

10

20

30

40

40

【表 2 2】

表8. 2: ラットへのインドキシモッド又はそのプロドラッグの溶液での経口投与後のインドキシモッドのCmax及びAUC

プロドラッグ ID	名称	塩形態	MW (g/mol)	用量 (mg/kg)	n	Cmax (μM)	正規化した Cmax (μM)	正規化した Cmax の変化 (%)	AUC _(0-∞) (μM・時)	正規化した AUC _(0-∞) (μM・時)	正規化した AUC の変化 (%)
インドキシモッド	1-メチル-D-トリプトファン	HCl	218	10	5	17.3	17.3	0	508	508	0
NLG-1575	N ^α - (L-フェニルアラニン) -1-メチル-D-トリプトファン	HCl	402	10	3	6.4	11.9	-31	231	425	-16
NLG-1560	N ^α - (L-トリプトファン) -1-メチル-D-トリプトファン	HCl	368	10	3	7.1	12	-31	246	415	-18
NLG-1569	N ^α - (L-グルタミン) -1-メチル-D-トリプトファン	HCl	383	10	3	4.8	8.5	-51	212	372	-27
NLG-1553	N ^α - (L-バリン) -1-メチル-D-トリプトファン	HCl	354	10	3	8.8	14.2	-18	209	338	-33
NLG-1574	エチル N ^α - (L-フェニルアラニン) -1-メチル-D-トリプトファン	HCl	430	10	3	4	7.9	-54	167	329	-35
NLG-1571	N ^α - (L-イソロイシリン) -1-メチル-D-トリプトファン	HCl	368	10	3	7.4	12.5	-28	187	316	-38
NLG-1555	N ^α - (L-アラニン) -1-メチル-D-トリプトファン	HCl	326	10	3	9	13.4	-22	207	310	-39
NLG-1549	1-メチル-N ^α - (1-メチル-D-トリプトファン) -D-トリプトファン	HCl	455	10	3	1.5	3	-83	126	262	-48
NLG-1556	1-メチル-D-トリプトファン-L-バリン	HCl	354	10	3	1	1.6	-91	125	202	-60
NLG-1546	N ^α - (D-トリプトファン) -1-メチル-D-トリプトファン	HCl	441	10	3	1.6	3.2	-82	90	182	-64
NLG-1561	2- (ピペリジン-4-イル) エチル 1-メチル-D-トリプトファン	HCl	402	10	3	1.3	2.4	-86	59.9	110	-78
NLG-1567	エチル N ^α - (D-トリプトファン) -1-メチル-D-トリプトファン	HCl	469	10	3	0	0	-100	0	0	-100

n: 平均薬物動態パラメータを決定するために使用したラットの数

Cmax (μ): 血漿中で観察されるインドキシモッドの最大濃度。値は、nの値の平

10

20

30

40

50

均である。

正規化した C_{max} (μ) : 各プロドラッグの MW とインドキシモッドの MW の比並びにインドキシモッドとプロドラッグの用量 (mg/kg 単位) の比を、観察される血漿中のインドキシモッドの C_{max} に乗じることによって計算したインドキシモッドの最大平均濃度。これは同じモル用量 ($\mu mol/kg$) に対して C_{max} を正規化する。

正規化した C_{max} の変化 (%) : $[C_{max}(\text{プロドラッグからのインドキシモッド}) / C_{max}(\text{インドキシモッドからのインドキシモッド}) - 1] \times 100$ として計算した。

$AUC_{(0-\infty)}$ ($\mu M \cdot \text{時}$) : 血漿中で観察される曲線下面積 [インドキシモッド] 対時間。値は、 n の値の平均である。

10

正規化した $AUC_{(0-\infty)}$ ($\mu M \cdot \text{時}$) : 各プロドラッグの MW とインドキシモッドの MW の比並びにインドキシモッドとプロドラッグの用量 (mg/kg 単位) の比を、観察される血漿中のインドキシモッドの $AUC_{(0-\infty)}$ に乗じることによって計算した平均 AUC 。これは同じモル用量 ($\mu mol/kg$) に対して AUC を正規化する。

$AUC_{(0-\infty)}$ の変化 (%) : $[AUC_{(0-\infty)}(\text{プロドラッグからのインドキシモッド}) / AUC_{(0-\infty)}(\text{インドキシモッドからのインドキシモッド}) - 1] \times 100$ として計算した。

【表 2 3】

表8. 3 : マウス又はラットへのインドキシモッド又はそのプロドラッグの溶液での経口投与後のインドキシモッドの薬物動態パラメータ

薬物／プロ ドラッグ	名称	塩形 状態	MW (g/mol)	用量 (mg/kg)	経路	種	n	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	C _{max} (μM)	C _{max} (μM)	用量	正規化	用量	正規化したAUC の变化 (%)	
												正規化したC _{max} (μM)	正規化したAUC _(0~∞) (μM・時)			
インドキシモ ッド	1-メチル-D-トリプト ファン	HCl	218	50	P0	ラット	1	8	28	27	27	0%	0%	1323	1323	0%
	N ^α - (エトキシカルボニル) -1-メチル-D-トリプト ファン	FB	290	50	P0	ラット	1	4	25	4.5	6.0	-78%	-83%	172	229	-83%
NLG-1277																

10

20

30

40

1-メチル-N ^α - ((ネオペンチルオキシ) カルボニル) -D-トリプトファン	FB	333	50	P0	ラット	1	2	27.4	0.10	0.15	-99%	3.6	5.5	-100%
1-メチル-N ^α - ((ネオペンチルオキシ) カルボニル) -D-トリプトファン	FB	290	50	P0	ラット	1	8	30	5.4	7.2	-73%	281	374	-72%
エチル-1-メチル-1-D -トリプトファン	HCl	246	50	P0	ラット	1	6	27	58	66	143%	2645	2988	126%
イソプロピル 1-メチル- 1-D-トリプトファン	FB	261	50	P0	ラット	1	6	21	23.4	28	4%	877	1051	-21%
ベンジル 1-メチル-D- トリプトファン	HCl	345	50	P0	ラット	1	8	20	17.8	28	4%	650	1028	-22%
N ^α - (D-トリプトファイル) -1-メチル-D-トリプト ファン	HCl	441	50	P0	ラット	3	10	58	1.6	3.2	-88%	90	182	-86%
インドキシモ 1-メチル-D-トリプト ファン	FB	218	10	P0	マウス	10	0.5	1.8	9	9	0%	34	34	0%
インドキシモ 1-メチル-D-トリプト ファン	FB	218	50	P0	マウス	10	1	2.7	30	30	0%	137	137	0%
インドキシモ 1-メチル-D-トリプト ファン	HCl	218	50	P0	マウス	7	1	2.2	16	16	-47%	61	61	-55%
インドキシモ 1-メチル-D-トリプト ファン	FB	218	100	P0	マウス	10	1	3.5	43	43	0%	325	325	0%
2, 3-ジヒドロキシプロピ ル 1-メチル-D-トリプ トファン	H ₃ PO ₄	390	13.3	P0	マウス	10	0.5	4.6	13.3	18	99%	44	59	74%
2, 3-ジヒドロキシプロピ ル 1-メチル-D-トリプ トファン	H ₃ PO ₄	390	66.5	P0	マウス	10	0.75	4.4	49.1	66	120%	162	218	59%
2, 3-ジヒドロキシプロピ ル 1-メチル-D-トリプ トファン	H ₃ PO ₄	390	133	P0	マウス	10	0.75	3.7	71	96	122%	242	326	0%
エチル N ^α - (L-ロイシ ン)	H ₃ PO ₄	457	14	P0	マウス	10	0.5	1.5	6.5	10	8%	19	28	-18%

10

20

30

40

[illegible]

【表 2 4】

表 9. 1 a : カプセル組成物—ラット経口投与—

有効成分	名称	塩形態	用量 ($\mu\text{mol}/\text{カ}$ プ ス ル の 数)	セ プ カ プ ス ル の あ た り の 数	% w/w				
					有効成分	微結晶セル — ス	— ス ク ト 水 和 物	メ ス カ ル ス ク ロ	酸 リ シ ン グ ア ネ ム
インドキシ ンモッド	1-メチル-D -トリプトファ ン	遊離塩 基	11	1	12.5	37.3	37.3	12.0	1.0
インドキシ ンモッド	1-メチル-D -トリプトファ ン	遊離塩 基	28	2	31.3	27.8	27.8	12.3	1.0
インドキシ ンモッド	1-メチル-D -トリプトファ ン	遊離塩 基	50	3	100	0	0	0	0
NLG-1676	N $^{\alpha}$ -(L-リシ ル)-1-メチ ル-D-トリプ トファン	遊離塩 基	11	1	19.8	33.0	33.0	13.2	1.0
NLG-1548	N $^{\alpha}$ -(L-リシ ル)-1-メチ ル-D-トリプ トファン	HCl	11	1	24.0	32.5	32.5	10.0	1.0
NLG-1669	N $^{\alpha}$ -(L-リシ ル)-1-メチ ル-D-トリプ トファン	H ₂ SO ₄	11	1	25.5	31.5	31.5	10.5	1.0
NLG-1670	N $^{\alpha}$ -(L-リシ ル)-1-メチ ル-D-トリプ トファン	H ₃ PO ₄	11	1	31.1	29.0	29.0	9.9	1.0
NLG-1564	エチル N $^{\alpha}$ - (L-ロイシ ル)-1-メチ ル-D-トリプ トファナート	HCl	11	1	22.7	32.0	32.0	12.3	1.0
NLG-1564	エチル N $^{\alpha}$ - (L-ロイシ ル)-1-メチ ル-D-トリプ トファナート	HCl	28	2	57.6	16.2	16.2	10.0	1.0
NLG-1564	エチル N $^{\alpha}$ - (L-ロイシ ル)-1-メチ ル-D-トリプ トファナート	HCl	50	3	100	0	0	0	0
NLG-1665	エチル N $^{\alpha}$ - (L-ロイシ ル)-1-メチ	H ₃ PO ₄	11	1	26.0	30.8	30.8	11.5	1.0

10

20

30

40

					% w/w				
NLG-1665	ル-D-トリブ トファナート エチル N ^α - (L-ロイシ ル)-1-メチル H ₃ PO ₄	28	2		53.1	17.7	17.7	10.5	1.0
NLG-1666	ル-D-トリブ トファナート エチル N ^α - (L-ロイシ ル)-1-メチル CH ₃ SO ₃ H	11	1		25.3	31.3	31.3	11.2	1.0
NLG-1671	ル-D-トリブ トファナート エチル N ^α - (L-ロイシ ル)-1-メチル ベシレ ート	11	1		29.6	30.0	30.0	9.4	1.0
NLG-1691	ル-D-トリブ トファナート エチル N ^α - (L-ロイシ ル)-1-メチル H ₂ SO ₄	11	1		23.4	31.5	31.5	12.6	1.0
NLG-1558	2, 3-ジヒド ロキシプロピル -1-メチル- HCl D-トリプトフ アナート	11	1		18.8	33.5	33.5	13.2	1.0
NLG-1626	2, 3-ジヒド ロキシプロピル -1-メチル- H ₃ PO ₄ D-トリプトフ アナート	11	1		22.4	32.5	32.5	11.6	1.0
NLG-1626	2, 3-ジヒド ロキシプロピル -1-メチル- H ₃ PO ₄ D-トリプトフ アナート	28	2		55.9	16.7	16.7	9.6	1.0
NLG-1627	2, 3-ジヒド ロキシプロピル -1-メチル- CH ₃ SO ₃ H D-トリプトフ アナート	11	1		22.2	32.3	32.3	12.3	1.0
NLG-1628	2, 3-ジヒド ロキシプロピル -1-メチル- H ₂ SO ₄ D-トリプトフ アナート	11	1		19.6	33.5	33.5	12.4	1.0
NLG-1672	エチル N ^α - (L-グルタミ ニル)-1-メチル- D-トリ プトファナート 遊離塩 基	11	1		21.4	32.5	32.5	12.5	1.0

10

20

30

40

					% w/w				
NLG-1566	エチル N ^α - (L-グルタミ ニル) - 1 - メ チル - D - トリ プトファナート 塩	HCl	11	1	23.5	31.3	31.3	13.0	1.0
NLG-1629	エチル N ^α - (L-グルタミ ニル) - 1 - メ チル - D - トリ プトファナート 塩	H ₃ PO ₄	11	1	27.1	30.5	30.5	10.9	1.0
NLG-1630	エチル N ^α - (L-グルタミ ニル) - 1 - メ チル - D - トリ プトファナート 塩	H ₂ SO ₄	11	1	24.3	31.2	31.2	12.2	1.0
NLG-1631	エチル N ^α - (L-グルタミ ニル) - 1 - メ チル - D - トリ プトファナート 塩	CH ₃ SO ₃ H	11	1	26.9	30.0	30.0	12.1	1.0

【表 25】

表 9. 1 b : カプセル組成物—ラット経口投与

有効成分	名称	塩 形 態	用量 (μmol/カプセル) (あたり 1カプセルの 数)	% w/w					
				有効成分	微結晶セル ース	ー ス ト ク 水 和 物	メ ス カ ル ス クロ	酸 リン ア ス マ グ ネ シ ウ ム	
NLG-15 63	ピペリジン-4- イルメチル 1メ チル-D-トリブ トファナート	HCl	11	1	22.2	32.0	32.0	12.8	1.0
NLG-16 64	ピペリジン-4- イルメチル 1メ チル-D-トリブ トファナート	H ₃ PO ₄	11	1	29.3	28.8	28.8	12.2	1.0
NLG-16 63	ピペリジン-4- イルメチル 1メ チル-D-トリブ トファナート	H ₂ SO ₄	11	1	27.6	29.5	29.5	12.5	0.9
NLG-15 85	メチルN ⁴ -((R) -1-エトキシ- 3-(1-メチル -1H-インド- ル-3-イル)- 1-オキソプロパ ン-2-イル)- L-アスパラギン 酸塩	HCl	11	1	23.6	31.5	31.5	12.4	1.0

				% w/w				
NLG-15 54	N ^α -グリシルー 1-メチル-D- トリプトファン塩 酸塩 HCl	11	1	17.9	33.5	33.5	14.1	1.0
NLG-16 77	N ^α -グリシルー 1-メチル-D- トリプトファン塩 酸塩 H ₃ PO ₄	11	1	22.2	31.7	31.7	13.4	0.9
NLG-32 72	エチル N ^α -(L- メチオニル)- 1-メチル-D- トリプトファン- ト H ₃ PO ₄	11	1	27.2	30.4	30.4	11.0	1.0
NLG-32 72	エチル N ^α -(L- メチオニル)- 1-メチル-D- トリプトファン- ト H ₃ PO ₄	28	2	48.3	21.6	21.6	7.8	0.7
NLG-32 72	エチル N ^α -(L- メチオニル)- 1-メチル-D- トリプトファン- ト HCl	11	1	23.7	31.9	31.9	11.5	1.0
NLG-32 72	エチル N ^α -(L- メチオニル)- 1-メチル-D- トリプトファン- ト HCl	28	2	43.7	23.5	23.5	8.5	0.8
NLG-32 72	エチル N ^α -(L- メチオニル)- 1-メチル-D- トリプトファン- ト HCl	50	3	100	0	0	0	0
NLG-33 80	N ^α -(L-メチオ ニル)-1-メチ ル-D-トリプト ファン HCl	11	1	23.3	32.0	32.0	11.5	1.0
NLG-33 80	N ^α -(L-メチオ ニル)-1-メチ ル-D-トリプト ファン HCl	28	2	42	24.2	24.2	8.8	0.8
NLG-33 80	N ^α -(L-メチオ ニル)-1-メチ ル-D-トリプト ファン H ₃ PO ₄	28	2	45.6	22.7	22.7	8.2	0.7

10

20

30

40

【表 26】

表 9. 2 : カプセル組成物ーサル経口投与

		% w/w
--	--	-------

有効成分 名称 塩形態			用量 ($\mu\text{mol}/\text{カプセル}$ あたり の 数)	% w/w					
				有効成分	微結晶セルロース	マニトール	メスカルン	ステアリン酸マグネシウム	
インドキシモッド	1-メチル-D-トリプトファン	遊離塩基	458	1, 3	70	12.5	12.5	5.0	0.0
インドキシモッド	1-メチル-D-トリプトファン	遊離塩基	1032	4	70	12.5	12.5	5.0	0.0
NLG-1564	エチル N $^{\alpha}$ -(L-ロイシル)-1-メチル-D-トリプトファン	HCl	458	1, 3	70	12.5	12.5	5.0	0.0
NLG-1564	エチル N $^{\alpha}$ -(L-ロイシル)-1-メチル-D-トリプトファン	HCl	1032	4	70	12.5	12.5	5.0	0.0
NLG-3272	エチル N $^{\alpha}$ -(L-メチオニル)-1-メチル-D-トリプトファン	HCl	458	1, 3	70	12.5	12.5	5.0	0.0
NLG-3272	エチル N $^{\alpha}$ -(L-メチオニル)-1-メチル-D-トリプトファン	HCl	1032	4	70	12.5	12.5	5.0	0.0

10

20

30

【 0 2 1 4 】

【表 27】

表 10. 1 : カプセルをラットに経口投与した後のインドキシモッド遊離塩基とその異なる塩形態のプロドラッグの間の C_{max} 及び総曝露 ($AUC_{0\sim\infty}$) の比較

プロドラッグ 名称 ID	塩 形 態	用量 (mg/kg)	n	C_{max} (μM)	C_{max} の変 化 (%)	p 値	$AUC_{(0\sim\infty)}$ ($\mu M \cdot$ 時)	AUC の変 化 (%)	p 値
インドキシモッド 1-メチル-D-トリプトファン	遊離塩基	37	11	15.9 ± 8	0		390 \pm 166	0	
インドキシモッド 1-メチル-D-トリプトファン	遊離塩基	185	8	20.8 ± 4	0		1080 \pm 478	0	

インド キシモ ッド	1-メチル- D-トリプト ファン	遊離 塩基	500	6	76.2 ±25	0		2871±13 79	0	
NLG-16 76	N ^α -(L- リシル)-1- メチル-D- トリプトフ アン	遊離 塩基	37	4	13.3 ±2	-17	0.26	340±57	-13	0.28
NLG-15 48	N ^α -(L- リシル)-1- メチル-D- トリプトフ アン	HCl	37	4	17.2 ±9	8	0.39	350±83	-10	0.33
NLG-16 69	N ^α -(L- リシル)-1- メチル-D- トリプトフ アン	H ₂ SO ₄	37	4	15.3 ±5	-4	0.44	446±101	10	0.27
NLG-16 70	N ^α -(L- リシル)-1- メチル-D- トリプトフ アン	H ₃ PO ₄	37	4	11.5 ±4	4	0.15	325±61	-17	0.23
NLG-15 64	エチル N ^α - -(L-ロイ シル)-1- メチル-D- トリプトフ ア ナート	HCl	37	4	30.4 ±10	92	0.005	664±134	70	0.006
NLG-15 64	エチル N ^α - -(L-ロイ シル)-1- メチル-D- トリプトフ ア ナート	HCl	185	8	44.2 ±10	112	<0.000 1	1860±60 9	87	<0.00 01
NLG-15 64	エチル N ^α - -(L-ロイ シル)-1- メチル-D- トリプトフ ア ナート	HCl	500	6	80.0 ±22	5	0.39	3300±39 1	15	0.26
NLG-16 65	エチル N ^α - -(L-ロイ シル)-1- メチル-D- トリプトフ ア ナート	H ₃ PO ₄	37	7	29.2 ±13	84	0.008	628±145	61	0.003
NLG-16 65	エチル N ^α - -(L-ロイ シル)-1- メチル-D- トリプトフ ア ナート	H ₃ PO ₄	185	10	35.3 ±7	69	0.0001	1433±85 8	33	0.024

10

20

30

40

NLG-16 66	エチル N ^α - (L-ロイ シル) - 1 - CH ₃ SO ₃ メチル-D- H トリプトファ ナート	37	4	33.6 ±3	111	0.0004	886±273	127	0.000 4
NLG-16 71	エチル N ^α - (L-ロイ シル) - 1 - ベ シ メチル-D- レ - トリプトファ ト ナート	37	4	20.5 ±2	29	0.14	565±82	45	0.034
NLG-16 91	エチル N ^α - (L-ロイ シル) - 1 - メチル-D- H ₂ SO ₄ トリプトファ ナート	37	4	12.2 ±4	-23	0.19	369±145	-5	0.41

10

【表 28】

表 10. 2 : カプセルをラットに経口投与した後のインドキシモッド遊離塩基とその異なる塩形態のプロドラッグの間の C m a x 及び総曝露 (A U C_{0~∞}) の比較

20

プロド ラッグ ID	名称	塩形 態	用量 (mg/kg)	n	Cmax (μM)	Cmax の変 化 (%)	p 値	AUC _(0~∞) (μM. 時)	AUC の 変化 (%)	p 値
インド キシモ ッド	1-メチル- D-トリプト ファン	遊離 塩基	37	11	15.9± 8	0		390±166	0	
インド キシモ ッド	1-メチル- D-トリプト ファン	遊離 塩基	185	8	20.8± 4	0		1080±47 8	0	
インド キシモ ッド	1-メチル- D-トリプト ファン	遊離 塩基	500	6	76.2± 25	0		2871±13 79	0	
NLG-15 58	2, 3-ジヒ ドロキシプロ ピル-1-メ チル-D-ト リプトファナ ート	HCl	37	4	20.2± 5	28	0.16	472±58	21	0.18
NLG-16 26	2, 3-ジヒ ドロキシプロ ピル-1-メ チル-D-ト リプトファナ ート	H ₃ PO ₄	37	8	21.7± 3	37	0.032	571±95	46	0.0067
NLG-16 26	2, 3-ジヒ ドロキシプロ ピル-1-メ チル-D-ト リプトファナ ート	H ₃ PO ₄	185	7	52.8± 23	153	0.0002	1896±76 5	75	0.014

30

40

50

プロド ラッグ ID	名称	塩形 態	用量		C _{max} の変 化			AUC の 変化		
			(mg/kg)	n	C _{max} (μ M)	(%)	p 値	AUC _(0~∞) (μ M・時)	(%)	p 値
NLG-16 27	2, 3-ジヒ ドロキシプロ ビル-1-メ チル-D-ト リプトファナ ート	CH ₃ S O ₃ H	37	4	11.6 \pm 5	-27	0.16	285 \pm 39	-27	0.12
NLG-16 28	2, 3-ジヒ ドロキシプロ ビル-1-メ チル-D-ト リプトファナ ート	H ₂ SO ₄	37	4	17.6 \pm 2	2	0.34	472 \pm 120	21	0.19
NLG-33 80	N ^{α} -(L- メチオニル) -1-メチル -D-トリプ トファン	HCl	37	8	18.4 \pm 7	16	0.25	485 \pm 130	24	0.099
NLG-33 80	N ^{α} -(L- メチオニル) -1-メチル -D-トリプ トファン	HCl	185	8	92.7 \pm 69	345	0.005	3043 \pm 27 00	181	0.003
NLG-33 80	N ^{α} -(L- メチオニル) -1-メチル -D-トリプ トファン	H ₃ PO ₄	185	2	45.4 \pm 15	118	0.0009	1794 \pm 76 1	66	0.0000 2
NLG-32 72	エチル N ^{α} - (L-メチ オニル)-1 -メチル-D -トリプトフ ァナート	H ₃ PO ₄	37	8	21.0 \pm 11	32	0.13	400 \pm 136	2	0.45
NLG-32 72	エチル N ^{α} - (L-メチ オニル)-1 -メチル-D -トリプトフ ァナート	H ₃ PO ₄	185	8	31.1 \pm 8	49	0.003	1236 \pm 49 8	14	0.27
NLG-32 72	エチル N ^{α} - (L-メチ オニル)-1 -メチル-D -トリプトフ ァナート	HCl	37	8	19.2 \pm 6	21	0.16	439 \pm 114	13	0.24
NLG-32 72	エチル N ^{α} - (L-メチ オニル)-1 -メチル-D	HCl	185	8	52.4 \pm 15	152	<0.000 1	1898 \pm 85 2	76	0.017

10

20

30

40

プロド ラッグ ID	名称	塩形 態	用量		C _{max} の 変 化			AUC の 変化		
			(mg/kg)	n	C _{max} (μM)	(%)	p 値	AUC _(0~∞) (μM・時)	(%)	p 値
NLG-32 72	ートリプトフ アナート	HCl	500	6	121±4	59	0.031	4269±12	49	0.048
	エチル N ^α - -(L-メチ オニル)-1 -メチル-D ートリプトフ アナート				6			55		

10

【表 29】

表 10. 3 : カプセルをラットに経口投与した後のインドキシモッド遊離塩基とその異なる塩形態のプロドラッグの間の C_{max} 及び総曝露 (AUC_{0~∞}) の比較

プロド ラッグ ID	名称	塩形態	用量		C _{max} の 変 化			AUC の 変 化		
			(mg/k g)	n	C _{max} (μM)	(%)	p 値	AUC _(0~∞) (μM・時)	(%)	p 値
インド キシモ ッド	1-メチル- D-トリプト ファン	遊離塩 基	37	11	15.9±8			390±166		
	1-メチル- D-トリプト ファン	遊離塩 基	185	8	20.8±4			1080±478		
	1-メチル- D-トリプト ファン	遊離塩 基	500	6	76.2±2 5			2871±137 9		
NLG-16 72	エチル N ^α - (L-グルタ ミニル)-1- メチル-D- トリプトファ ナート	遊離塩 基	37	4	16.7±9	5	0.43	327±12	-16	0.24
NLG-15 66	エチル N ^α - (L-グルタ ミニル)-1- メチル-D- トリプトファ ナート	HCl	37	4	17.8±4	12	0.33	386±89	-1	0.48
NLG-16 29	エチル N ^α - (L-グルタ ミニル)-1- メチル-D- トリプトファ ナート	H ₃ PO ₄	37	4	10.9±3	-32	0.12	280±21	-28	0.11
NLG-16 30	エチル N ^α - (L-グルタ ミニル)-1- メチル-D- トリプトファ ナート	H ₂ SO ₄	37	4	19±8	20	0.25	314±105	-20	0.21

20

30

40

NLG-16 31	ナート エチル N ^α - (L-グルタ ミニル)-1- メチル-D- トリプトファ ナート	CH ₃ SO ₃ H	37	4	16.5±6	4	0.45	342±97	-12	0.3
NLG-15 63	ピペリジン- 4-イルメチ ル-1-メチ ル-D-トリ プトファナー ト	HCl	37	4	4.9±0.	4	-69 0.008	180±18	-54	0.01 4
NLG-16 64	ピペリジン- 4-イルメチ ル-1-メチ ル-D-トリ プトファナー ト	H ₃ PO ₄	37	4	3.3±1	-79	0.004	141±45	-64	0.00 6
NLG-15 85	メチル N ⁴ - ((R)-1- エトキシ-3 -(1-メチル -1H-イン ドール-3- イル)-1-オ キソプロパン -2-イル)- L-アスパラ ギン酸塩	HCl	37	4	19.9±6	25	0.18	409±72	5	0.41
NLG-15 54	N ^α -グリシル -1-メチル -D-トリブ トファン塩酸 塩	HCl	37	4	17.5±2	10	0.35	394±103	1	0.48
NLG-16 77	N ^α -グリシル -1-メチル -D-トリブ トファン塩酸 塩	H ₃ PO ₄	37	4	15.4±5	-3	0.45	403±153	3	0.45

【0215】

【表30】

表11. 1: カプセルをカニクイザルに経口投与した後のインドキシモッド遊離塩基と
その異なる塩形態のプロドラッグの間のC_{max}及び総曝露(AUC_{0~∞})の比較

プロド ラッグ ID	名称	塩形 態	用量 (mg/kg)	n	C _{max} の 変 化 (%)	C _{max} (μM)	p 値	AUC の 変 化 (%)	AUC _(0~ ∞) (μM. 時)	p 値
インド キシモ	1-メチル- D-トリプト	遊離 塩基	92	3	8.2±0. 4			38.5±4		

10

20

30

40

プロド ラッグ ID	名称	塩形 態	用量 (mg/kg)	n	Cmax (μM)	Cmax の変 化 (%)	p 値	AUC の 変 化 (%)	AUC _(0~ ∞) (μM・時)	p 値
10	インド 1-メチルー キシモ D-トリプト ファン	遊離 塩基	275	3	17.5±3				74.9±5	
20	インド 1-メチルー キシモ D-トリプト ファン	遊離 塩基	875	3	27.8±8				165±52	
30	エチル N ^α - (L-ロイシ ル)-1-メチ ルー D-トリ プトファナー ート	HC1	92	3	50.6±8	518	0.000 4	<0.00 195	114±2	0.01
40	エチル N ^α - (L-ロイシ ル)-1-メチ ルー D-トリ プトファナー ート	HC1	275	3	101±28	476	0.003	<0.00 518	463±36	0.01
50	エチル N ^α - (L-ロイシ ル)-1-メチ ルー D-トリ プトファナー ート	HC1	875	2	92±17	230	0.005	853±34 9	416	0.017
60	エチル N ^α - (L-メチオ ニル)-1-メ チルー D-ト リプトファナ ート	HC1	92	3	33±5	305	0.000 5	90.7±1 1	136	0.000 7
70	エチル N ^α - (L-メチオ ニル)-1-メ チルー D-ト リプトファナ ート	HC1	275	3	88±32	402	0.009	370±11 3	393	0.005
80	エチル N ^α - (L-メチオ ニル)-1-メ チルー D-ト リプトファナ ート	HC1	875	3	142±57	411	0.013	761±51 6	369	0.059

【0216】

参考文献

- McGaha, T.L., et al., Amino acid catabolism: a pivotal regulator of innate and adaptive immunity. Immunol Rev, 2012. 249(1): p. 135-57.
- Li, L., et al., Altered tryptophan

metabolism as a paradigm for good and bad aspects of immune privilege in chronic inflammatory diseases. *Front Immunol*, 2012. 3: p. 109.

3. Munn, D.H., et al., Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *science*, 1998. 281(5380): p. 1191-3.

4. Muller, A.J., et al., Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunoregulatory target of the cancer suppressi
on gene *Bin1*, potentiates cancer chemotherapy. *Nat Med*, 2005. 11(3): p. 312-9.

5. Peterson, A.C., et al., Evaluation of functionalized tryptophan derivatives and related compounds as competitive inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase. *Medicinal Chemistry Research*, 1994. 3: p. 531-544.

6. Hou, D.Y., et al., Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells by stereoisomers of 1-methyl-tryptophan correlates with antitumor responses. *Cancer Res*, 2007. 67(2): p. 792-801.

7. Metz, R., et al., IDO inhibits a tryptophan sufficiency signal that stimulates mTOR: A novel IDO effector pathway targeted by D-1-methyl-tryptophan. *Oncoimmunology*, 2012. 1(9): p. 1460-1468.

8. Sharma, M.D., et al., Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via indoleamine 2,3-dioxygenase. *J Clin Invest*, 2007. 117(9): p. 2570-82.

9. Sharma, M.D., et al., Indoleamine 2,3-dioxygenase controls conversion of Foxp3+ Tregs to TH17-like cells in tumor-draining lymph nodes. *Blood*, 2009.

10. Holmgaard, R.B., et al., Indoleamine 2,3-dioxygenase is a critical resistance mechanism in antitumor T cell immunotherapy targeting CTLA-4. *J Exp Med*, 2013. 210(7): p. 1389-402.

11. Munn, D.H., et al., GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase. *Immunity*, 2005. 22(5): p. 633-42.

12. Fallarino, F., et al., The combined effects of tryptophan starvation and tr

10

20

30

40

50

ryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naive T cells. J Immunol, 2006. 176(11): p. 6752-61.

13. Kumar, S., et al., Structure based development of phenylimidazole-derived inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase. J Med Chem, 2008. 51(16): p. 4968-77.

14. Banerjee, T., et al., A key in vivo antitumor mechanism of action of natural product-based brassinins is inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase. Oncogene, 2008. 27(20): p. 2851-7.

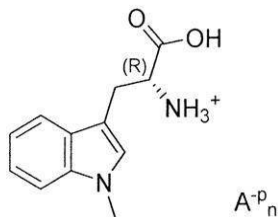
10

本発明の好ましい実施形態においては、例えば、以下が提供される。

(項1)

式1a:

【化1】



式1a

20

(式中、 A^{p-}_n は、イオン化状態 - p の無機又は有機陰イオンであり、前記陰イオンは、分子を確実に電荷中性にする化学量論比 n で存在する)

によるインドキシモッドの塩。

(項2)

A^{p-}_n が、塩化物、リン酸塩、硫酸塩、メシル酸塩、ベシル酸塩、酢酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩及びクエン酸塩からなる群から選択される陰イオンであり、電荷中性の化学量論的な条件が満たされるように、前記イオン化状態 - p が - 1、- 2 又は - 3 であり、前記化学量論比 n が 1、1 / 2 又は 1 / 3 である、上記項1に記載の塩。

30

(項3)

前記リン酸塩が HPO_4^{2-} であり、前記 HPO_4^{2-} が 0.5 の化学量論比 n で存在する、上記項2に記載の塩。

(項4)

前記リン酸塩が HPO_4^- であり、前記 HPO_4^- は 1 の化学量論比 n で存在する、上記項2に記載の塩。

40

(項5)

前記陰イオン A^{p-}_n が Cl^- であり、前記 Cl^- が 1 の化学量論比で存在する、上記項1に記載の塩。

(項6)

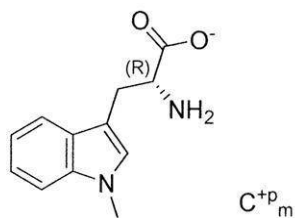
前記メシル酸塩が $CH_3SO_3^-$ であり、前記 $CH_3SO_3^-$ が 1 の化学量論比 n で存在する、上記項2に記載の塩。

(項7)

式1b:

50

【化 2】



式 1 b

(式中、 C^{+P_m} は、イオン化状態 + p の無機陽イオンであり、前記陽イオンは、前記塩の分子を確実に電荷中性にする化学量論比 m で存在する) によるインドキシモッドの塩。

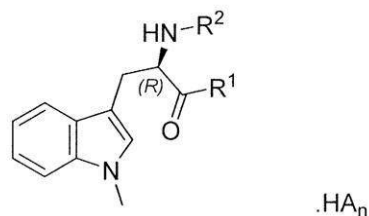
(項 8)

C^{+P_m} が、 Li^{+} 、 Na^{+} 、 K^{+} 、 Mg^{+2} 及び Ca^{+2} からなる群から選択され、p が +1 である場合、m は 1 であり、p が +2 である場合、m は 1/2 である、上記項 7 に記載の塩。

(項 9)

式 2 :

【化 3】



式 2

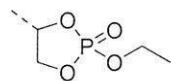
(式中、

(a) R^1 は、 $-OH$ 、 $-OC_{2-3}$ アルキル、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル- R^3 、 $-NHC^{(S)}HR^4(COOH)$ 、 $-NHC^{(R)}HR^4(COOH)$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル R^6 、 $-OC_{1-2}$ アルキル- $C^{(S)}H(NH_2)(COOH)$ 、又は $-OC_{1-2}$ アルキル- $C^{(R)}H(NH_2)(COOH)$ であり；

(b) R^2 は、 H 、 $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$ 、 $-C(O)C^{(R)}H(NH_2)R^4$ 、 $-C(O)CH_2C^{(S)}H(NH_2)$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OR^5$ 、又は $-C(O)NHR^5$ であり；

(c) R^3 は、テトラヒドロピランであるか、又は

【化 4】



であり；

(d) R^4 は、 H 、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-2}SH$ 、 $-C_{1-5}$ アルキル SC_{1-5} アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル OC_{1-5} アルキル、 $-CH_2-R^6$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{1-4}NH_2$ 、又は $-(CH_2)_{1-3}NC(=NH_2)NH_2$ であり；

(e) R^4 が H でない場合、 $C^{(S)}$ 及び $C^{(R)}$ は、それぞれ S 又は R 立体化学を有する炭素であり；

(f) R^5 は、H、 C_{1-6} アルキル R^6 、又は R^6 であり；

(g) R^6 は、H、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、前記アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルは、1、2又は3個の R^7 基で任意に置換されており；

(h) 各 R^7 は、独立して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)OR$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2OR$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、又は $-N(R)C(O)N(R)_2$ であり、式中、 R は H 又は C_{1-4} アルキルであり；

但し、 R^1 は、 R^2 が H である場合、 $-OH$ ではあり得ず、前記化合物は、N - tert - ブトキシカルボニル - 1 - メチル - D - トリプトファン、エチル N - ベンジル - 1 - メチル - D - トリプトファナート、又はベンジル N - (tert - ブトキシカルボニル) - 1 - メチル - トリプトファナートではあり得ず；

HA_n は、 PO_4H_3 (リン酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、 HCl (塩酸)、 HSO_3CH_3 (メチルスルホン酸)、 $C_6H_5SO_3H$ (ベンジルスルホン酸)、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタル酸、乳酸、マレイン酸、マロン酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸及びクエン酸からなる群から選択される酸であり、前記プロドラッグが電荷中性であるように、前記酸の化学量論比 n が 0、0.5、1又は2である；

による、遊離塩基又は塩形態のインドキシモッドのプロドラッグ。

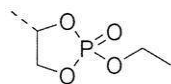
(項 10)

式中、(a) R^1 は、 $-OH$ 、 $-OC_{2-3}$ アルキル、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、又は $-OC_{1-3}$ アルキル - R^3 であり；

(b) R^2 は、H 又は $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$ であり；

(c) R^3 は、テトラヒドロピランであるか、又は

【化 5】



であり；

(d) R^4 は、H、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}SCH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-3}OCH_3$ 、 $-CH_2-R^6$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{1-4}NH_2$ 、又は $-(CH_2)_{1-3}NC(=NH_2)NH_2$ であり；

(e) R^4 が H でない場合、 $C^{(S)}$ は、S 立体化学を有する炭素であり；

(f) R^6 は、H、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、前記アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルは、1、2又は3個の R^7 基で任意に置換されており；

(g) 各 R^7 は、独立して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)OR$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2OR$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、又は $-N(R)C(O)N(R)_2$ であり、式中、 R は H 又は C_{1-4} アルキルであり；

ただし、 R^1 は、 R^2 がHである場合、 $-OH$ ではあり得ず；

HA_n は、 PO_4H_3 （リン酸）、 SO_4H_2 （硫酸）、 HCl （塩酸）、 HSO_3CH_3 （メチルスルホン酸）、 $C_6H_5SO_3H$ （ベンジルスルホン酸）、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタル酸、乳酸、マレイン酸、マロン酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸及びクエン酸からなる群から選択される酸であり、前記プロドラッグが電荷中性であるように、前記化学量論比 n が 0、0.5、1 又は 2 である、上記項 9 に記載のプロドラッグ。

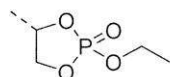
（項 1 1）

式中、（a） R^1 は、 $-OH$ 、 $-OC_{2-3}$ アルキル、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、又は $-OC_{1-3}$ アルキル - R^3 であり；

（b） R^2 は、H 又は $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$ であり；

（c） R^3 は、テトラヒドロピランであるか、又は

【化 6】



であり；

（d） R^4 は、H、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、 $-CH_2-R^6$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、又は $-(CH_2)_{1-4}NH_2$ であり；

（e） R^4 がHではない場合、 $C^{(S)}$ はS 立体化学を有する炭素であり；

（f） R^6 は、H、アリール、アルキルアリール、又はヘテロアリールであり、前記アリール、アルキルアリール又はヘテロアリールは、1 個の R^7 基で任意に置換されており；

（g）各 R^7 は、独立して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)OR$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2OR$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、又は $-N(R)C(O)N(R)_2$ であり、式中、 R はH又は C_{1-4} アルキルであり；

ただし、 R^1 は、 R^2 がHである場合、 $-OH$ ではあり得ず；

HA_n は、 PO_4H_3 （リン酸）、 SO_4H_2 （硫酸）、 HCl （塩酸）、 HSO_3CH_3 （メチルスルホン酸）、 $C_6H_5SO_3H$ （ベンジルスルホン酸）の群から選択される酸であり、前記プロドラッグが電荷中性であるように、前記酸の化学量論比 n が 0、0.5、1 又は 2 である、上記項 9 に記載のプロドラッグ。

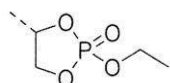
（項 1 2）

式中、（a） R^1 は、 $-OH$ 、 $-OC_{2-3}$ アルキル、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、又は $-OC_{1-3}$ アルキル - R^3 であり；

（b） R^2 は、H 又は $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$ であり；

（c） R^3 は、テトラヒドロピランであるか、又は

【化 7】



であり；

（d） R^4 は、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、 $-C^{(S)}H(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2-R^6$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_3C(O)OH$ 、又は $-(CH_2)_4NH_2$ であり；

(e) $C^{(S)}$ は、S 立体化学を有する炭素であり ;

(f) R^6 はフェニルであり ;

ただし、 R^1 は、 R^2 が H である場合、- OH ではありません ;

HA_n は、 PO_4H_3 (リン酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、 HCl (塩酸)、 $H_3SO_3CH_3$ (メチルスルホン酸)、 $C_6H_5SO_3H$ (ベンジルスルホン酸) の群から選択される酸であり、前記プロドラッグが電荷中性であるように、前記酸の化学量論比 n が 0、0.5、1 又は 2 である、上記項 9 に記載のプロドラッグ。

(項 1 3)

式中、(a) R^1 は、 $-OC_2-3$ アルキル又は $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ であり ;

(b) R^2 は、H 又は $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$ であり ;

(c) R^4 は、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、又は $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ であり ;

(d) $C^{(S)}$ は、S 立体化学を有する炭素であり ;

ただし、 R^1 は、 R^2 が - H である場合、- OH ではありません ;

HA_n は、 PO_4H_3 (リン酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、 HCl (塩酸)、 $H_3SO_3CH_3$ (メチルスルホン酸) 又は $C_6H_5SO_3H$ (ベンジルスルホン酸) の群から選択される酸であり ; 前記プロドラッグが電荷中性であるように、前記酸の化学量論比 n が 0、0.5、1 又は 2 である、上記項 9 に記載のプロドラッグ。

(項 1 4)

以下の化合物 :

エチル N - (L - ロイシル) - 1 - メチル - D - トリプトファナート ;

エチル N - (L - メチオニル) - 1 - メチル - D - トリプトファナート ;

2 , 3 - ジヒドロキシプロピル 1 - メチル - D - トリプトファナート ;

N - (L - ロイシル) - 1 - メチル - D - トリプトファン ;

N - (L - メチオニル) - 1 - メチル - D - トリプトファン ;

エチル N - (L - イソロイシル) - 1 - メチル - D - トリプトファナート ;

N - (L - グリシル) - 1 - メチル - D - トリプトファン ;

(S) - 5 - アミノ - 6 - (((R) - 1 - カルボキシ - 2 - (1 - メチル - 1 H - イン
ドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 6 - オキソヘキサン酸 ;

N - (L - リシル) - 1 - メチル - D - トリプトファン ;

N - (L - フェニルアラニル) - 1 - メチル - D - トリプトファン ;

エチル N - (L - グルタミニル) - 1 - メチル - D - トリプトファナート ;

2 - (ジメチルアミノ) エチル 1 - メチル - D - トリプトファナート ;

(2 - エトキシ - 2 - オキシド - 1 , 3 , 2 - ジオキサホスファラン 4 - イル) メチル

1 - メチル - D - トリプトファナート ;

2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル 1 - メチル - D - トリプトファ
ナート ;

エチル 1 - メチル - D - トリプトファナート ; 又は

イソプロピル - 1 - メチル - D - トリプトファナート

のうちの 1 つを含むプロドラッグ。

(項 1 5)

式 1 a :

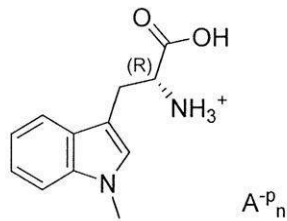
10

20

30

40

【化 8】



式 1 a

10

(式中、 A^{-p}_n は、イオン化状態 $-p$ の無機又は有機陰イオンであり、前記陰イオンは、分子を確実に電荷中性にする化学量論比 n で存在する)

によるインドキシモッドの医薬組成物。

(項 1 6)

A^{-p}_n は、塩化物、リン酸塩、硫酸塩、メシル酸塩、ベシル酸塩、酢酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩及びクエン酸塩からなる群から選択される陰イオンであり、電荷中性の化学量論的条件を満たすように、前記イオン化状態 p は -1 、 -2 又は -3 であり、前記化学量論比 n はそれぞれ 1 、 $1/2$ 又は $1/3$ である、上記項 1 5 に記載の医薬組成物。

20

(項 1 7)

前記リン酸塩が HPO_4^{-2} であり、前記 HPO_4^{-2} は 0.5 の化学量論比 n で存在する、上記項 1 6 に記載の医薬組成物。

(項 1 8)

前記リン酸塩が HPO_4^{-} であり、前記 HPO_4^{-} は 1 の化学量論比 n で存在する、上記項 1 6 に記載の医薬組成物。

(項 1 9)

前記陰イオン A^{-p}_n が Cl^{-} であり、前記 Cl^{-} が 1 の化学量論比で存在する、上記項 1 5 に記載の医薬組成物。

30

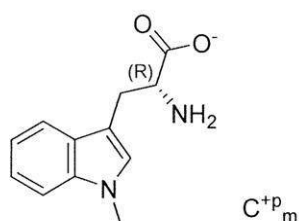
(項 2 0)

前記メシル酸塩が $CH_3SO_3^{-}$ であり、前記 $CH_3SO_3^{-}$ が 1 の化学量論比 n で存在する、上記項 1 6 に記載の医薬組成物。

(項 2 1)

式 1 b :

【化 9】



式 1 b

40

(式中、 C^{+p}_m は、イオン化状態 $+p$ の陽イオンであり、前記陽イオンは、前記塩の分子を確実に電荷中性にする化学量論比 m で存在する)

によるインドキシモッドの医薬組成物。

(項 2 2)

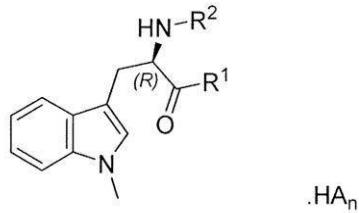
50

$C^{+}P_m$ が、 Li^{+} 、 Na^{+} 、 K^{+} 、 Mg^{+2} 及び Ca^{+2} からなる群から選択され、 p が +1 である場合、 m は 1 であり、 p が +2 である場合、 m は 1/2 である、上記項 2 1 に記載の医薬組成物。

(項 23)

式 2 :

【化 10】



式 2

10

(式中、

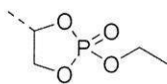
(a) R^1 は、 $-OH$ 、 $-OC_{2-3}$ アルキル、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル $-R^3$ 、 $-NHC^{(S)}HR^4(COOH)$ 、 $-NHC^{(R)}HR^4(COOH)$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル R^6 、 $-OC_{1-2}$ アルキル、 $-C^{(S)}H(NH_2)(COOH)$ 、又は $-OC_{1-2}$ アルキル $-C^{(R)}H(NH_2)(COOH)$ であり；

20

(b) R^2 は、 H 、 $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$ 、 $-C(O)C^{(R)}H(NH_2)R^4$ 、 $-C(O)CH_2C^{(S)}H(NH_2)$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OR^5$ 、又は $-C(O)NHR^5$ であり；

(c) R^3 は、テトラヒドロピランであるか、又は

【化 11】



30

であり；

(d) R^4 は、 H 、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-2}SH$ 、 C_{1-5} アルキル S 、 C_{1-5} アルキル OC_{1-5} アルキル、 $-CH_2-R^6$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{1-4}NH_2$ 、又は $-(CH_2)_{1-3}NC(=NH_2)NH_2$ であり；

(e) R^4 が H ではない場合、 $C^{(S)}$ 及び $C^{(R)}$ は、それぞれ S 又は R 立体化学を有する炭素であり；

(f) R^5 は、 H 、 C_{1-6} アルキル R^6 、又は R^6 であり、

(g) R^6 は、 H 、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、前記アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルは、1、2 又は 3 個の R^7 基で任意に置換されており；

40

(h) 各 R^7 は、独立して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)OR$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2OR$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、又は $-N(R)C(O)N(R)_2$ であり、式中、 R は H 又は C_{1-4} アルキルであり、

但し、 R^1 は、 R^2 が H である場合、 $-OH$ ではあり得ず、前記化合物は、 N - t e r

50

t - ブトキシカルボニル - 1 - メチル - D - トリプトファン、エチル N - ベンジル - 1 - メチル - D - トリプトファナート、又はベンジル N - (tert - ブトキシカルボニル) - 1 - メチル - トリプトファナートではあり得ず、

HA_n は、PO₄H₃ (リン酸)、SO₄H₂ (硫酸)、HCl (塩酸)、HSO₃CH₃ (メチルスルホン酸)、C₆H₅SO₃H (ベンジルスルホン酸)、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタル酸、乳酸、マレイン酸、マロン酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸及びクエン酸からなる群から選択される酸であり、前記プロドラッグが電荷中性であるように、前記酸の化学量論比 n は 0、0.5、1 又は 2 である)

による、遊離塩基又は塩形態のインドキシモッドの医薬組成物。

10

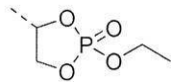
(項 24)

式中、(a) R¹ は、-OH、-OC₂₋₃ アルキル、-OCH₂CH(OH)CH₂OH、-O(CH₂)₂N(CH₃)₂、又は -OC₁₋₃ アルキル - R³ であり；

(b) R² は、H 又は -C(O)C^(S)H(NH₂)R⁴ であり；

(c) R³ は、テトラヒドロピランであるか、又は

【化 12】



20

であり；

(d) R⁴ は、H、-C₁₋₅ アルキル、-(CH₂)₁₋₂SH、-(CH₂)₁₋₃SCH₃、-(CH₂)₁₋₃OCH₃、-CH₂-R⁶、-CH₂OH、-CH(OH)CH₃、-(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂、-(CH₂)₁₋₃C(O)OH、-(CH₂)₁₋₄NH₂、又は -(CH₂)₁₋₃NC(=NH₂)NH₂ であり；

(e) R⁴ が H でない場合、C^(S) は S 立体化学を有する炭素であり；

(f) R⁶ は、H、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、前記アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルは、1、2 又は 3 個の R⁷ 基で任意に置換されており；

30

(g) 各 R⁷ は、独立して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OR、-N(R)₂、-SR、-C(O)OR、-C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、-C(O)N(R)₂、-C(O)R、-S(O)R、-S(O)OR、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂R、-S(O)₂OR、-S(O)₂N(R)₂、-OC(O)R、-OC(O)OR、-OC(O)N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、又は -N(R)C(O)N(R)₂ であり、式中、R は H 又は C₁₋₄ アルキルであり；

ただし、R¹ は、R² が H である場合、-OH ではあり得ず；

HA_n は、PO₄H₃ (リン酸)、SO₄H₂ (硫酸)、HCl (塩酸)、HSO₃CH₃ (メチルスルホン酸)、C₆H₅SO₃H (ベンジルスルホン酸)、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタル酸、乳酸、マレイン酸、マロン酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸及びクエン酸からなる群から選択される酸であり、前記プロドラッグが電荷中性であるように、前記化学量論比 n が 0、0.5、1 又は 2 である、上記項 23 に記載の医薬組成物。

40

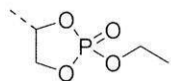
(項 25)

式中、(a) R¹ は、-OH、-OC₂₋₃ アルキル、-OCH₂CH(OH)CH₂OH、-O(CH₂)₂N(CH₃)₂、又は -OC₁₋₃ アルキル - R³ であり；

(b) R² は、H 又は -C(O)C^(S)H(NH₂)R⁴ であり；

(c) R³ は、テトラヒドロピランであるか、又は

【化 1 3】



であり；

(d) R^4 は、 H 、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、 $-CH_2-R^6$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、又は $-(CH_2)_{1-4}NH_2$ であり、

(e) R^4 が H ではない場合、 $C^{(S)}$ は S 立体化学を有する炭素であり；

(f) R^6 は、 H 、アリール、アルキルアリール、又はヘテロアリールであり、前記アリール、アルキルアリール又はヘテロアリールは、1 個の R^7 基で任意に置換されており；

(g) 各 R^7 は、独立して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)OR$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2OR$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、又は $-N(R)C(O)N(R)_2$ であり、式中、 R は H 又は C_{1-4} アルキルであり；

ただし、 R^1 は、 R^2 が H である場合、 $-OH$ ではあり得ず；

HA_n は、 PO_4H_3 (リン酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、 HCl (塩酸)、 HSO_3CH_3 (メチルスルホン酸)、及び $C_6H_5SO_3H$ (ベンジルスルホン酸) からなる群から選択される酸であり、前記プロドラッグが電荷中性であるように、前記酸の化学量論比 n が 0、0.5、1 又は 2 である、上記項 2 3 に記載の医薬組成物。

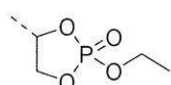
(項 2 6)

式中、(a) R^1 は、 $-OH$ 、 $-OC_{2-3}$ アルキル、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、又は $-OC_{1-3}$ アルキル- R^3 であり；

(b) R^2 は、 H 又は $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$ であり；

(c) R^3 は、テトラヒドロピランであるか、又は

【化 1 4】



であり；

(d) R^4 は、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、 $-C^{(S)}H(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2-R^6$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_3C(O)OH$ 、又は $-(CH_2)_4NH_2$ であり；

(e) $C^{(S)}$ は S 立体化学を有する炭素であり；

(f) R^6 はフェニルであり；

ただし、 R^1 は、 R^2 が H である場合、 $-OH$ ではあり得ず、

HA_n は、 PO_4H_3 (リン酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、 HCl (塩酸)、 HSO_3CH_3 (メチルスルホン酸)、及び $C_6H_5SO_3H$ (ベンジルスルホン酸) からなる群から選択される酸であり、前記プロドラッグが電荷中性であるように、前記酸の化学量論比 n が 0、0.5、1 又は 2 である、上記項 2 3 に記載の医薬組成物。

(項 2 7)

式中、(e) R^1 は、 $-OC_{2-3}$ アルキル又は $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ であり；

(f) R^2 は、 H 又は $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$ であり；

(g) R^4 は、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、又は $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ であり；

(h) C^(S) は S 立体化学を有する炭素であり；
 ただし、R¹ は、R² が H である場合、-OH ではあり得ず、
 HA_n は、PO₄H₃ (リン酸)、SO₄H₂ (硫酸)、HCl (塩酸)、HSO₃CH₃ (メチルスルホン酸) 又は C₆H₅SO₃H (ベンジルスルホン酸) の群から選択される酸であり、前記プロドラッグが電荷中性であるように、前記酸の化学量論比 n が 0、0.5、1 又は 2 である、上記項 23 に記載の医薬組成物。

(項 28)

以下の化合物：

エチル N - (L - ロイシル) - 1 - メチル - D - トリプトファナート；
 エチル N - (L - メチオニル) - 1 - メチル - D - トリプトファナート；
 2, 3 - ジヒドロキシプロピル 1 - メチル - D - トリプトファナート；
 N - (L - ロイシル) - 1 - メチル - D - トリプトファン；
 N - (L - メチオニル) - 1 - メチル - D - トリプトファン；
 エチル N - (L - イソロイシル) - 1 - メチル - D - トリプトファナート；
 N - (L - グリシル) - 1 - メチル - D - トリプトファン；
 (S) - 5 - アミノ - 6 - ((R) - 1 - カルボキシ - 2 - (1 - メチル - 1H - イン
 ドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 6 - オキソヘキサン酸；
 N - (L - リシル) - 1 - メチル - D - トリプトファン；
 N - (L - フェニアラニル) - 1 - メチル - D - トリプトファン；
 エチル N - (L - グルタミニル) - 1 - メチル - D - トリプトファナート；
 2 - (ジメチルアミノ) エチル 1 - メチル - D - トリプトファナート；
 (2 - エトキシ - 2 - オキシド - 1, 3, 2 - ジオキサホスファラン 4 - イル) メチル
 1 - メチル - D - トリプトファナート；
 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) エチル 1 - メチル - D - トリプトファ
 ナート；
 エチル 1 - メチル - D - トリプトファナート；又は
 イソプロピル 1 - メチル - D - トリプトファナート
 のうちの 1 つを含む医薬組成物。

(項 29)

前記組成物が固体のカプセル、錠剤又は丸剤である、上記項 15 ~ 28 のいずれかに記
 載の医薬組成物。

(項 30)

前記組成物が溶解可能なカプセルである、上記項 15 ~ 28 のいずれかに記載の医薬組
 成物。

(項 31)

それを必要とする対象におけるインドールアミン - 2, 3 - ジオキシゲナーゼ経路の活
 性を調節するために、適切な医薬形態又はビヒクル中の治療有効量の前記組成物を前記対
 象へ経口投与することを含む、上記項 15 ~ 30 のいずれかに記載の医薬組成物の使用方
 法。

(項 32)

それを必要とする対象における癌の治療のために、適切な医薬形態又はビヒクル中の治
 療有効量の前記組成物を前記対象へ経口投与することを含む、上記項 15 ~ 30 のいずれ
 かに記載の医薬組成物の使用方法。

(項 33)

それを必要とする対象における癌に関連する腫瘍特異的免疫抑制の治療のために、適切
 な医薬形態又はビヒクル中の十分な量の前記組成物を前記対象へ経口投与することを含む
 、上記項 15 ~ 30 のいずれかに記載の医薬組成物の使用方法。

(項 34)

それを必要とする対象における感染症 (例えば、HIV - 1 感染、インフルエンザ) に
 関連する免疫抑制を治療するために、適切な医薬形態又はビヒクル中の十分な量の前記組

10

20

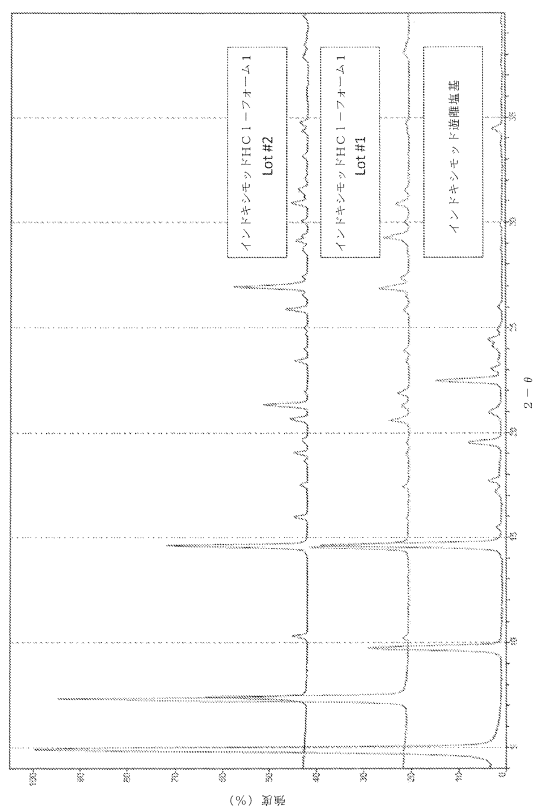
30

40

50

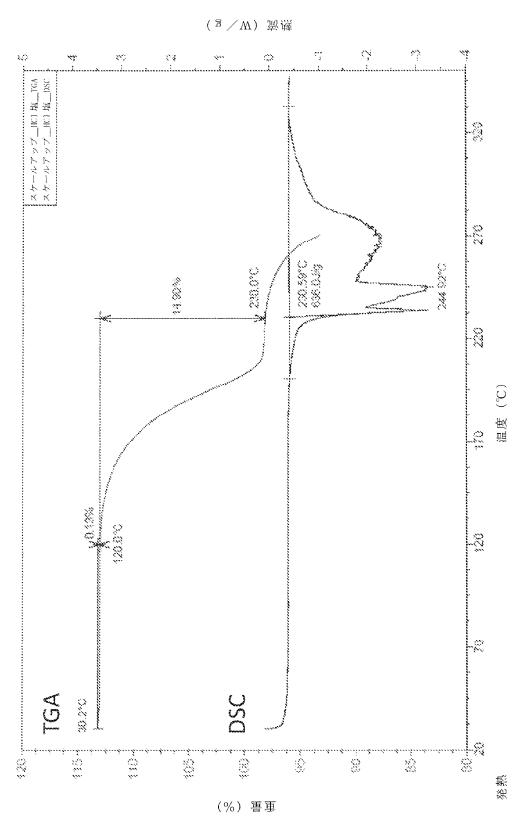
成物を前記対象へ経口投与することを含む、上記項 15 ～ 30 のいずれかに記載の医薬組成物の使用方法。

【図 1】



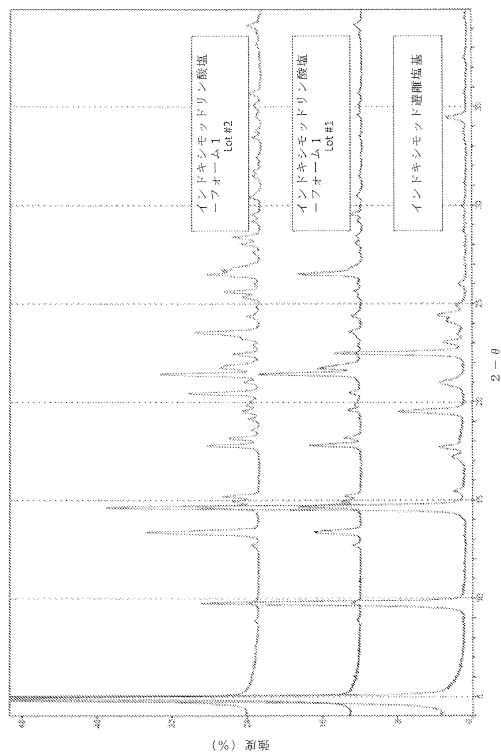
インドキシモッド及びインドキシモッドHClのXRPD

【図 2】

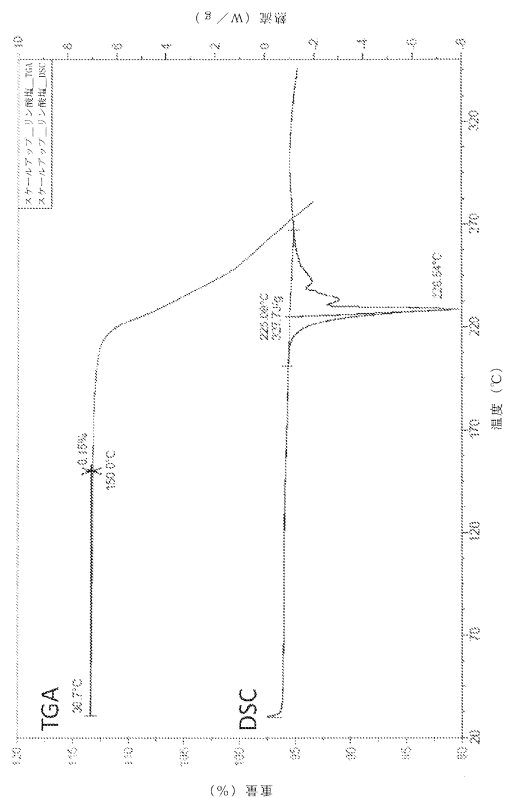


インドキシモッドHClのTGA及びDSC分析

【圖 3】

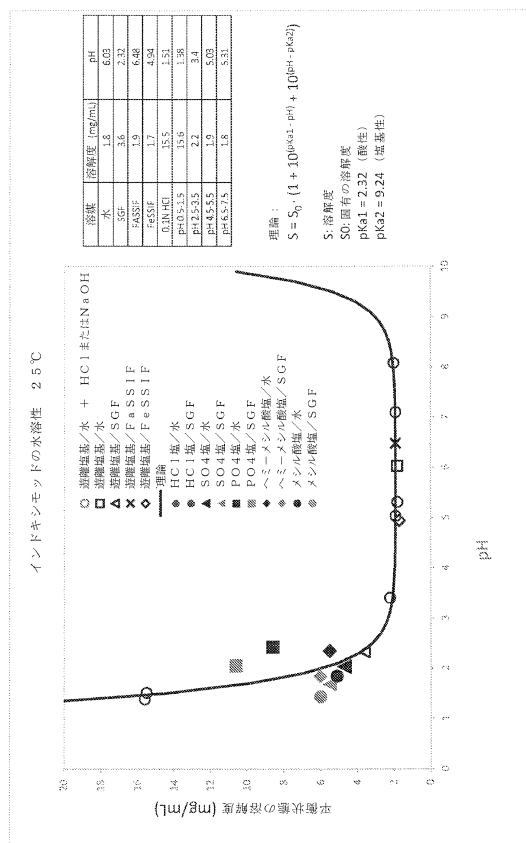


【 図 4 】

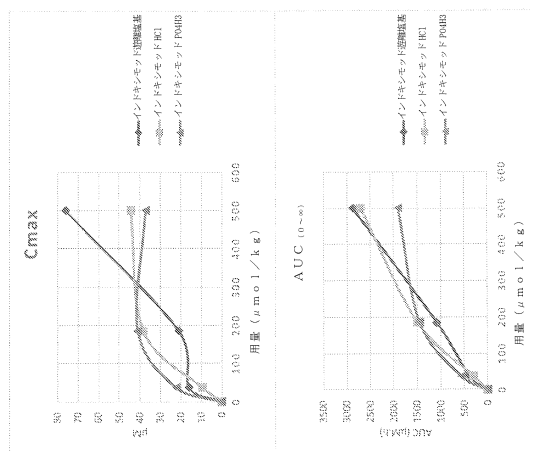


インドロキシッドリン酸塩のTGA及びDSC分析

【圖 5】



【圖 6】



オプセル形態でラットに経口投与した後のインドキシモッド及びその塩のCmax並びにAUCの用量依存性

フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 62/305,748
(32)優先日 平成28年3月9日(2016.3.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

早期審査対象出願

- (72)発明者 モーティーノ, マリオ
アメリカ合衆国, アイオワ州 50010, エームズ, スイート 5100, 2503 サウス
ループ ドライブ, ニューリンク ジェネティクス コーポレーション内
- (72)発明者 クマール, サンジーヴ
アメリカ合衆国, アイオワ州 50010, エームズ, スイート 5100, 2503 サウス
ループ ドライブ, ニューリンク ジェネティクス コーポレーション内
- (72)発明者 ジャイプリ, フィロズ
アメリカ合衆国, アイオワ州 50010, エームズ, スイート 5100, 2503 サウス
ループ ドライブ, ニューリンク ジェネティクス コーポレーション内
- (72)発明者 ウォルド, ジェシー
アメリカ合衆国, アイオワ州 50010, エームズ, スイート 5100, 2503 サウス
ループ ドライブ, ニューリンク ジェネティクス コーポレーション内
- (72)発明者 ボッツリ, ヒマ
アメリカ合衆国, アイオワ州 50010, エームズ, スイート 5100, 2503 サウス
ループ ドライブ, ニューリンク ジェネティクス コーポレーション内
- (72)発明者 チュアン, ホン
アメリカ合衆国, アイオワ州 50010, エームズ, スイート 5100, 2503 サウス
ループ ドライブ, ニューリンク ジェネティクス コーポレーション内

合議体

審判長 瀬良 聡機
審判官 井上 千弥子
審判官 大熊 幸治

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2004/0234623(US, A1)
国際公開第2007/081878(WO, A2)
国際公開第2011/100295(WO, A2)
特表2015-514779(JP, A)(公表日2015年5月21日)
Cancer Research, 2007年, 67(2), pp.792-801
C. G. WERMUTH編, 「最新 創薬化学 下巻」, 株式会社 テクノミック, 平成11年
, 第347~365頁
GOULD, Philip L., Salt selection for basic dr
ugs, International Journal of Pharmaceutics,
1986年, Vol.33, pp.201-217

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D
CAPLUS(STN)
REGISTRY(STN)