

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6196224号  
(P6196224)

(45) 発行日 平成29年9月13日 (2017.9.13)

(24) 登録日 平成29年8月25日 (2017.8.25)

(51) Int.Cl.

F I

**C 0 7 H 13/06 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/7024 (2006.01)**  
**A 6 1 K 9/14 (2006.01)**  
**A 6 1 P 21/00 (2006.01)**

C O 7 H 13/06  
A 6 1 K 31/7024  
A 6 1 K 9/14  
A 6 1 P 21/00

請求項の数 13 (全 69 頁)

(21) 出願番号 特願2014-537380 (P2014-537380)  
(86) (22) 出願日 平成24年10月24日 (2012.10.24)  
(65) 公表番号 特表2014-530882 (P2014-530882A)  
(43) 公表日 平成26年11月20日 (2014.11.20)  
(86) 国際出願番号 PCT/US2012/061737  
(87) 国際公開番号 W02013/063149  
(87) 国際公開日 平成25年5月2日 (2013.5.2)  
審査請求日 平成27年7月24日 (2015.7.24)  
(31) 優先権主張番号 61/550, 610  
(32) 優先日 平成23年10月24日 (2011.10.24)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 513009107  
ウルトラジェニックス ファーマシューテ  
ィカル インコーポレイテッド  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 949  
49, ノバート, デジタル ドライブ  
77, スイート 210  
(74) 代理人 100078282  
弁理士 山本 秀策  
(74) 代理人 100113413  
弁理士 森下 夏樹  
(74) 代理人 100181674  
弁理士 飯田 貴敏  
(74) 代理人 100181641  
弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

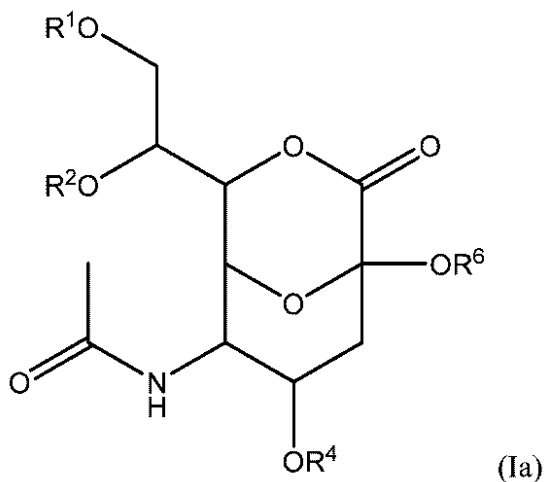
(54) 【発明の名称】 シアル酸類似体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 (I a) :

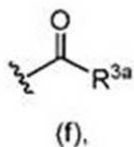
【化 3 7】



(Ia)

を有する化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物であって、式中、  
R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>6</sup>は、独立して水素または構造式 (f) :

## 【化 3 8】



によって表される部分であり；

$R^1$  は、水素または構造式 (f) によって表される部分であり；

10

$R^{3a}$  は、 $C_5 - C_{20}$  アルキルであって、該  $C_5 - C_{20}$  アルキルは、ハロゲン、ペ  
ルフルオロアルキル、ペルフルオロアルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アル  
キルアミノまたはジアルキルアミノで置換されていてもよく、

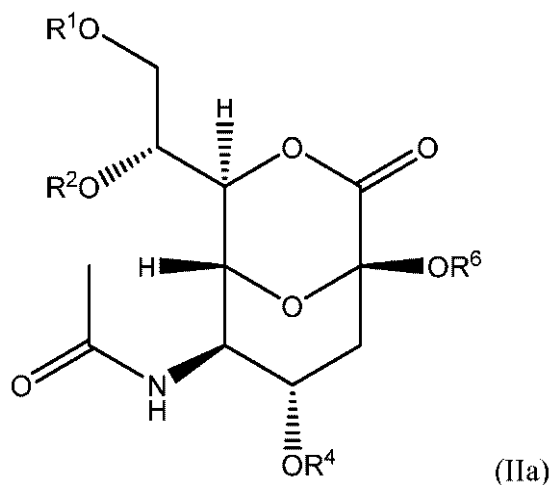
ただし、

(a)  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  および  $R^6$  の少なくとも 1 つは H ではない、  
化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 2】

構造式 (I a) が構造式 (II a)：

## 【化 4 1】



20

30

によって表される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは  
溶媒和物。

## 【請求項 3】

(i)  $R^2$  および  $R^4$  の少なくとも 1 つが水素である、例えば、 $R^2$  および  $R^4$  が水素  
である、かつ/または

(ii)  $R^6$  が水素である、

請求項 1 から 2 のいずれか一項に記載の化合物。

40

## 【請求項 4】

$R^1$  が、構造式 (f) によって表される部分であり；ならびに

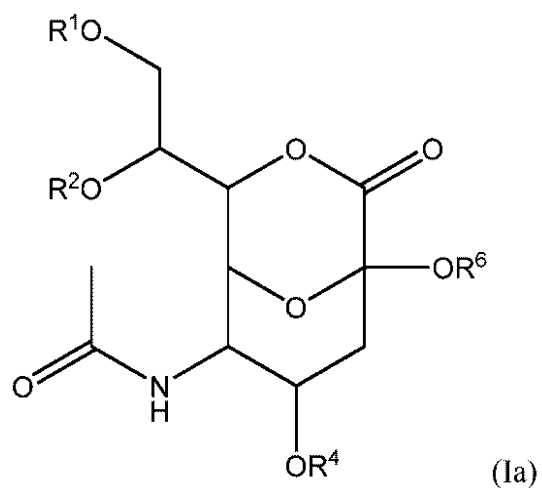
$R^2$ 、 $R^4$ 、および  $R^6$  が水素である、

請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 5】

構造式 (I a)：

【化 4 6】



10

によって表され、ここで式中、

$R^1$ 、 $R^2$  および  $R^4$  は水素であり；ならびに

$R^6$  は構造式 (f) によって表される部分である、請求項 1 に記載の化合物。

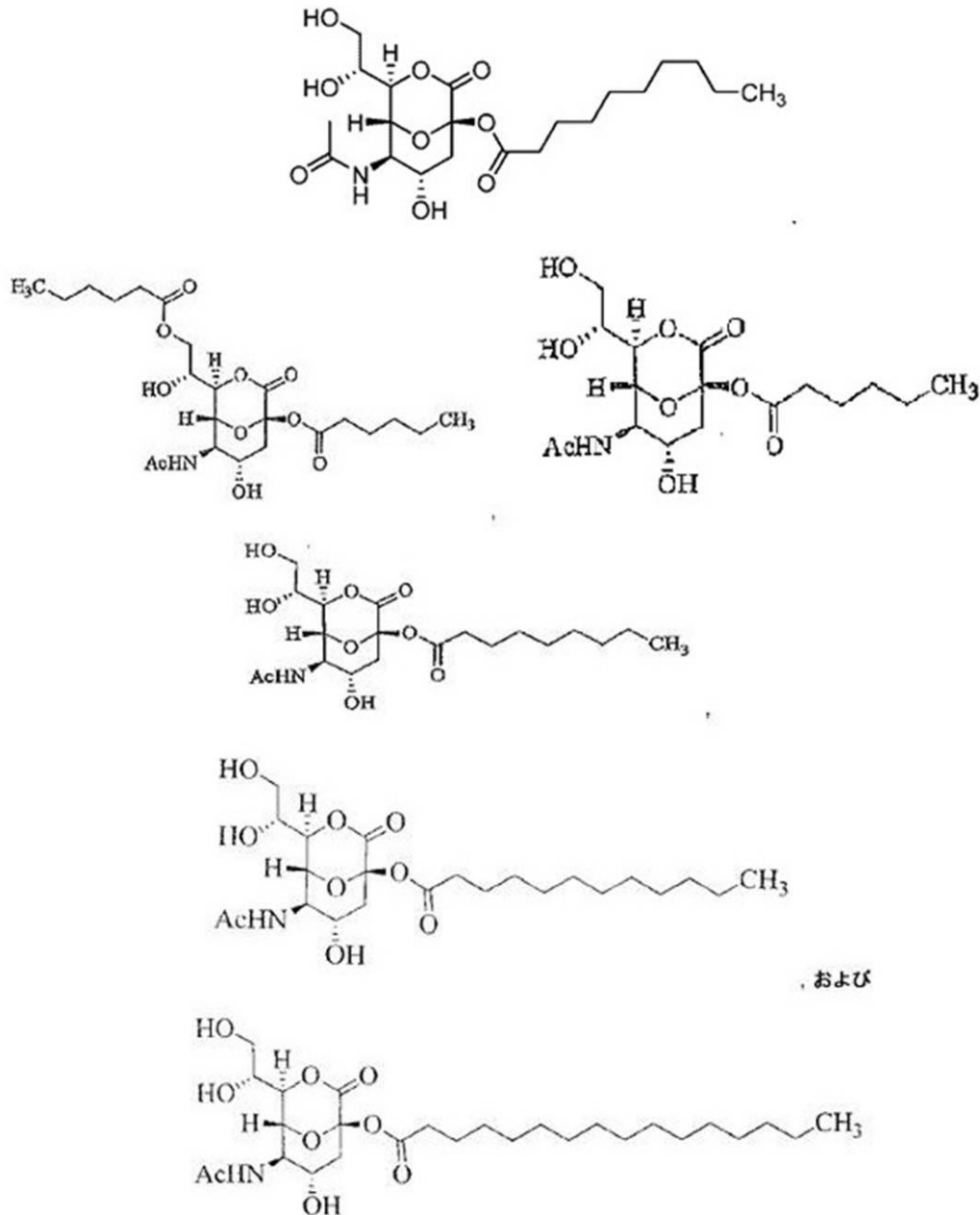
【請求項 6】

$R^6$  が構造式 (f) であり；および  $R^{3a}$  が  $C_5 - C_{15}$  アルキルである、請求項 5 に記載の化合物。 20

【請求項 7】

以下：

【化 5 5】



から成る群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物、および薬学的に許容され得る担体を含有する薬学的組成物であって、必要に応じて、該薬学的組成物は、(i) 該化合物の放出が約 4 時間以上にわたるような、または (i i) 該化合物からの薬理作用が該組成物の投与の際に約 4 時間以上持続するような、または (i i i) 該組成物が、投与の際、治療有効量の該化合物を約 4 時間以上提供するような、薬学的組成物。

【請求項 9】

前記薬学的組成物が、

(i) 前記化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物；および 1 つまたはそれより多い放出速度制御ポリマーを含むマトリックスを有し、必要に応じて、該マトリックスがコアまたはコアを覆う層の形態である、あるいは

(i i) 前記化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を含むプル

層、および浸透圧プッシュ層の上に配置された放出速度制御膜を有し、該放出速度制御膜が該プル層に直接隣接した開口部を有し、そして必要に応じて、該プル層が放出速度制御ポリマーをさらに含む、あるいは

( i i i ) 1 つまたはそれより多い粒子を有し、ならびに各々の該粒子が、前記化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を含む活性コア、および該コア上に配置された放出速度制御ポリマーを含有する、あるいは

( i v ) 1 つまたはそれより多い粒子を有し、ならびに各々の該粒子が、不活性コア；該不活性コア上に配置された、前記化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を含む活性層、および該活性層上に配置された放出速度制御ポリマーを含有する、

請求項 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 0】

処置の方法において使用するための、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を含有する組成物、あるいは請求項 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 1】

シアル酸欠乏症を、患者において処置する方法において使用するための、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を含有する組成物、あるいは請求項 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 2】

前記シアル酸欠乏症が、シアル酸欠乏症に関連するミオパチーである、請求項 1 1 に記載の使用するための組成物または薬学的組成物。

【請求項 1 3】

シアル酸欠乏症に関連する前記ミオパチーが、遺伝性封入体ミオパチー ( H I B M )、Nonaka ミオパチー、および / または縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー ( D M R V ) である、請求項 1 2 に記載の使用するための組成物または薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

この出願は、2011年10月24日に提出された米国仮出願第61/550,610号(この開示は、全ての目的のためにその全体が参考として本明細書に援用される)への優先権を主張する。

【0002】

発明の分野

本発明は、シアル酸欠乏症を処置するために有用なシアル酸類似体に関する。

【背景技術】

【0003】

シアル酸は一般に、9炭素骨格を有する単糖である、ノイラミン酸のNまたはO置換誘導体を指す。この群の最も一般的な成員はN-アセチルノイラミン酸(Neu5AcまたはNANAとしても知られる)であり、そのため「シアル酸」という用語はしばしばN-アセチルノイラミン酸の名称として使用される。シアル酸は正味の負電荷を含有する唯一の糖であり、典型的にはN-グリカン、O-グリカン、およびスフィンゴ糖脂質(ガングリオシド)の末端枝(および時としてGP1アンカーのキャッピング側鎖)上で見出される。細胞表面分子のシアル酸修飾は、タンパク質の構造および安定性、細胞接着の調節、ならびにシグナル伝達を含む多くの生物学的現象のために不可欠である。そのため、シアル酸欠乏症などのシアル酸異常は重大な健康上の問題を引き起こすことがある。シアル酸欠乏障害、例えば遺伝性封入体ミオパチー(HIBMまたは2型HIBM)、Nonaka ミオパチー、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー(DMRV)およびごく最近名称が変更されたGNE ミオパチーは、シアル酸産生の減少から生じる臨床疾患である。

10

20

30

40

50

## 【0004】

GNE/MNKの生合成段階およびフィードバック調節を図1に表示する。複合糖質上でのシアル酸の産生は、N-アセチルグルコサミン(その担体ヌクレオチド糖UDPに複合化されている)のシアル酸への変換を必要とする。シアル酸はその後核に入り、核でそのヌクレオチド糖担体CMPと複合化してCMP-シアル酸を生成し、これが細胞内でのグリコシル化反応のためのドナー糖として使用される。CMP-シアル酸はGNE/MNK活性の公知の調節因子である。非特許文献1。HIBMを有する患者は、この一連の事象の最初の2つの段階: 1) UDPの放出を伴うグルコサミン部分のマンノサミンへのエピマー化、および2) N-アセチルマンノサミンのリン酸化を行う、酵素GNE/MNKを介したシアル酸産生が欠損している。HIBMを引き起こす突然変異は、エピメラーゼドメイン(GNE)またはキナーゼドメイン(MNK)のいずれかをコードする領域で生じる。20近くのGNE突然変異が異なる民族的背景からのHIBM患者において報告されており、イラン系ユダヤ人および日本人の間で創始者効果が認められている。非特許文献2。大部分がミスセンス突然変異であり、GNE酵素の活性低下およびシアル酸の産生減少をもたらす。非特許文献3; 非特許文献4。

10

## 【0005】

研究者達は、シアル酸欠乏障害を処置するために基質補充療法におけるシアル酸の使用を検討し、予備試験においていくつかの有望な結果を達成した。

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

20

## 【0006】

【非特許文献1】Jayら、Gene Reg. & Sys. Biol. (2009) 3: 181~190

【非特許文献2】Broccoliniら、Hum. Mutat. (2004) 23: 632

【非特許文献3】Sparkesら、Glycobiology (2005) 15(11): 1102~110

【非特許文献4】Pennerら、Biochemistry (2006) 45: 2968~2977

## 【発明の概要】

30

## 【課題を解決するための手段】

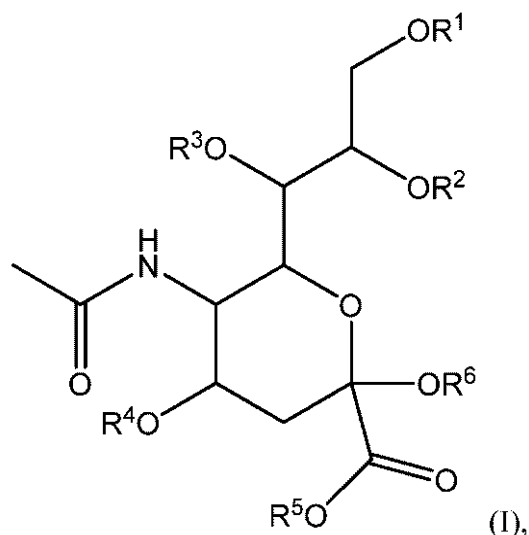
## 【0007】

本発明は、例えば、以下を提供する:

## (項目1)

構造式(I):

## 【化 3 7】

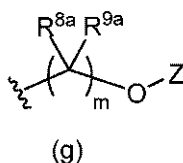
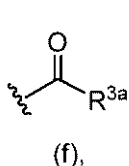
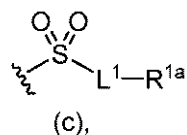
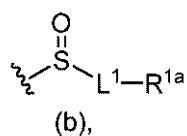
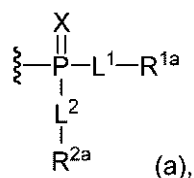


10

を有する化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物であって、式中、  
 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^6$  は、独立して水素または構造式 (a)、(b)、(c)、  
 (d)、(e)、(f) および (g) :

20

## 【化 3 8】



30

から選択される部分であり ;

$R^1$  は、構造式 (a)、(b)、(c)、(f) および (g) から選択される部分またはヌクレオシドリン酸部分であり ;

X は酸素または硫黄であり ;

$L^1$  および  $L^2$  は、各々独立して共有結合、-O- または -NR<sup>10a</sup>- であり ;

$R^{10a}$  は、水素または置換されていてもよいアルキルであり ;

$R^{1a}$  および  $R^{2a}$  は、各々独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいヘテロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、-X<sup>a</sup>-C(O)-O-R<sup>11a</sup> または -X<sup>a</sup>-O-C(O)-O-R<sup>11a</sup> であり ;

40

X<sup>a</sup> は、置換されていてもよいアルキレンであり ;

各々の  $R^{11a}$  は、独立して水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいヘテロアルキルであり ;

$R^{3a}$  は、置換されていてもよいアルキルであるか ; あるいは  $R^{3a}$  は、それが結合しているカルボキシル部分と共に、モノペプチジル基またはジペプチジル基を形成し ;

各々の  $R^{8a}$  および  $R^{9a}$  は、独立して水素または置換されていてもよいアルキルであ

50

り；

$m$  は 1 または 2 であり；

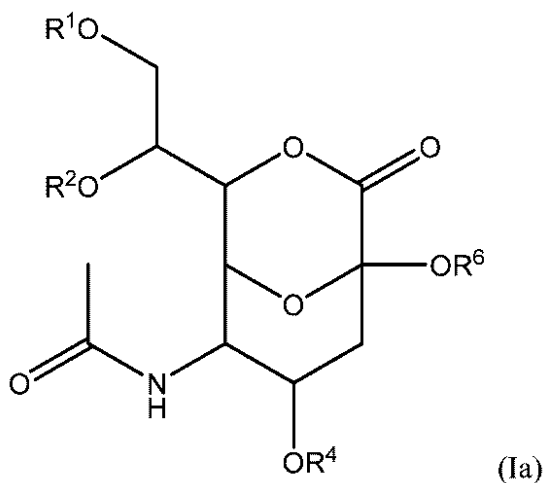
$Z$  は、水素、低級アルキル、アミド基、ラクタム基、エステル基、ラクトン基、尿素基、環状尿素基、カーボネート基、環状カーボネート基、カルバメート基、環状カルバメート基、または (a)、(b)、(c) および (f) から選択される部分であり；

$R^5$  は、水素、 $G^+$ 、置換されていてもよいアルキル、または (a)、(b)、(c)、(f) および (g) から選択される部分であり；ならびに

$G^+$  は、荷電有機アミン部分であるか；あるいは、

$OR^3$  および  $OR^6$  は、一緒になって式 (Ia)：

【化 39】



によって表されるラクトン構造を形成し；

ただし、

(a)  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  の少なくとも 1 つは H ではなく；ならびに

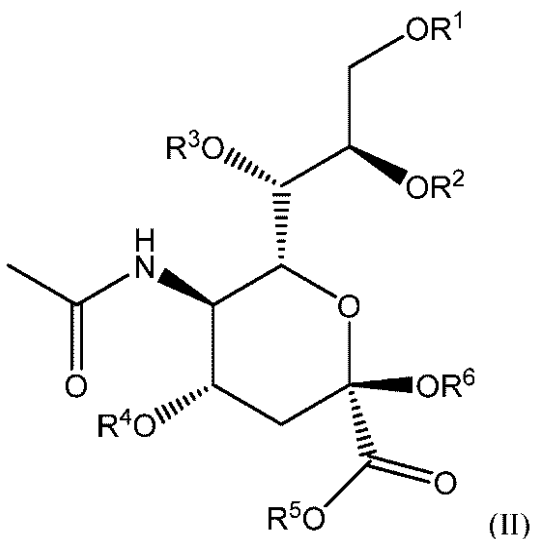
(b)  $R^{3a}$  は、(1)  $OR^3$  および  $OR^6$  が一緒になって式 (Ia) のラクトン構造を形成しない限り、または (2)  $R^5$  が (f) でない限り、置換されていてもよいアルキルではない、

化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

(項目 2)

構造式 (I) が構造式 (II)：

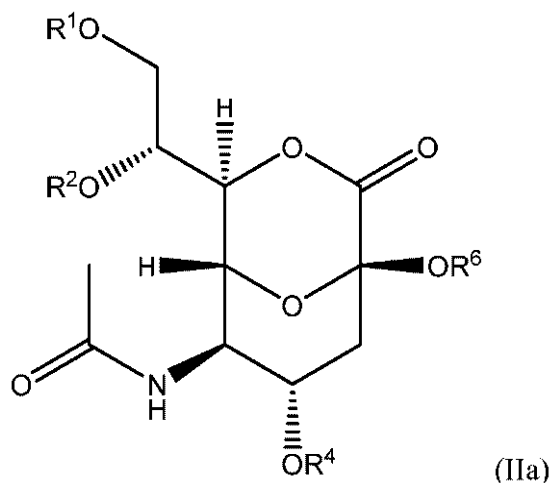
【化 40】





によって表され、および構造式 ( I I ) が構造式 ( I I a ) :

【化 4 1】



10

によって表され、ここで式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は項目 1 と同じと規定される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

20

$R^5$  が、水素、 $Y^+$ 、置換されていてもよいアルキル、または構造式 ( g ) である、項目 1 または 2 に記載の化合物。

(項目 4)

$R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  の少なくとも 1 つが水素である、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5)

$R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  の少なくとも 2 つが水素である、項目 4 に記載の化合物。

(項目 6)

$R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  が水素である、項目 5 に記載の化合物。

(項目 7)

30

$R^6$  が水素である、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 8)

$m$  が 1 であり；

$R^{8a}$  が水素であり；および

$R^{9a}$  が水素または低級アルキルである、

項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 9)

$R^1$  が、構造式 ( a )、( b )、( c ) および ( f ) から選択されるか；またはヌクレオシドリン酸部分であり；ならびに

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  が水素である、

40

項目 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 10)

$R^1$  が、構造式 ( a )、( b )、( c ) および ( f ) から選択されるか；またはヌクレオシドリン酸部分であり；

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^6$  が水素であり；

$R^5$  が、置換されていてもよいアルキルまたは構造式 ( g ) である、

項目 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 11)

$R^1$  が構造式 ( a ) であり；ならびに  $L^1$  および  $L^2$  の少なくとも 1 つが - O - である、項目 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

50

( 項目 1 2 )R<sup>5</sup> が水素または構造式 ( g ) である、項目 1 1 に記載の化合物。( 項目 1 3 )Z が水素、低級アルキル、または構造式 ( a ) である、項目 1 2 に記載の化合物。( 項目 1 4 )L<sup>1</sup> および L<sup>2</sup> が - O - である、項目 1 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物。( 項目 1 5 )R<sup>1 a</sup> および R<sup>2 a</sup> が、独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル、または置換されていてもよいアリールである、項目 1 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。( 項目 1 6 )R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>6</sup> が水素である、項目 1 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の化合物。( 項目 1 7 )R<sup>1</sup> が構造式 ( a ) であり；X が酸素または硫黄であり；L<sup>1</sup> および L<sup>2</sup> が - O - であり；R<sup>1 a</sup> および R<sup>2 a</sup> が、独立して水素、低級アルキル、またはアリールであり；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>6</sup> が水素であり；R<sup>5</sup> が水素または構造式 ( g ) であり；ならびにZ が水素、低級アルキル、または構造式 ( a ) である、  
項目 1 に記載の化合物。( 項目 1 8 )R<sup>1</sup> が構造式 ( b ) または ( c ) であり；および L<sup>1</sup> が - O - である、項目 1 から 8 の  
いずれか一項に記載の化合物。( 項目 1 9 )R<sup>5</sup> が水素または構造式 ( g ) である、項目 1 8 に記載の化合物。( 項目 2 0 )Z が水素、低級アルキル、または構造式 ( b ) もしくは ( c ) である、項目 1 9 に記載  
の化合物。( 項目 2 1 )R<sup>1 a</sup> が水素、置換されていてもよい低級アルキル、または置換されていてもよいアリ  
ールである、項目 1 8 から 2 0 のいずれか一項に記載の化合物。( 項目 2 2 )R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>6</sup> が水素である、項目 1 8 から 2 1 のいずれか一項に記載の  
化合物。( 項目 2 3 )R<sup>1</sup> が構造式 ( b ) または ( c ) であり；L<sup>1</sup> が - O - であり；R<sup>1 a</sup> が水素、低級アルキル、またはアリールであり；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>6</sup> が水素であり；R<sup>5</sup> が水素または構造式 ( g ) であり；ならびにZ が水素、低級アルキル、または構造式 ( b ) もしくは ( c ) である、  
項目 1 に記載の化合物。( 項目 2 4 )R<sup>1</sup> が構造式 ( f ) であり；R<sup>3 a</sup> が、それが結合しているカルボキシル部分と共に、モノペプチジル基またはジペ  
プチジル基を形成し；該モノペプチジル基が、天然に存在するアミノ酸または天然に存在しないアミノ酸から  
誘導され、および該ジペプチジル基が、天然に存在するアミノ酸、天然に存在しないアミノ酸、またはそ

10

20

30

40

50

これらの組合せから誘導される、

項目 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 25)

前記モノペプチジル基が、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、およびバリンから成る群より選択されるアミノ酸から誘導される、項目 24 に記載の化合物。

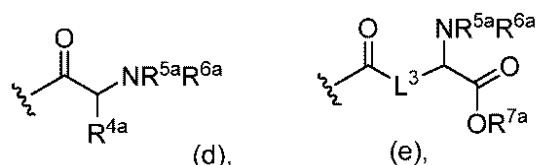
(項目 26)

前記ジペプチジル基が、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、およびそれらの組合せから成る群より選択されるアミノ酸から誘導される、項目 24 に記載の化合物。

(項目 27)

$R^1$  が構造式 (f) であり、前記モノペプチジル基が、構造式 (d) または (e) :

【化 42】



によって表され、ここで式中、

$R^{4a}$  は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいカルボシクリル、OR、NR<sub>2</sub>、またはSRであり；

各々のR、 $R^{7a}$ 、 $R^{5a}$ および $R^{6a}$ は、独立して水素または置換されていてもよいアルキルであるか；あるいは、 $R^{4a}$ とNR<sup>5a</sup>R<sup>6a</sup>は、それらが結合している炭素原子と共に、または $R^{5a}$ と $R^{6a}$ は、それらが結合している窒素原子と共に、酸素、窒素および硫黄から選択される1つまたはそれより多い付加的なヘテロ原子を含んでもよい、置換されていてもよい4～7員アザ環を形成し；

$L^3$  は置換されていてもよいアルキレンである、

項目 24 に記載の化合物。

(項目 28)

$R^1$  が構造式 (d) または (e) であり；

$R^{4a}$  が、水素、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいヘテロアルキル、OR、NR<sub>2</sub>、またはSRであり；

R、 $R^{7a}$ 、 $R^{5a}$ および $R^{6a}$ が、独立して水素または低級アルキルであり；

$L^3$  が置換されていてもよいC1-C6アルキレンであり；ならびに

上記の選択的な置換基が、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、N-アルキルアミノ、N、N-ジアルキルアミノ、=O、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アミド、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいカルボシクリルから成る群より選択される、

項目 24 に記載の化合物。

(項目 29)

$R^5$  が水素または構造式 (g) である、項目 28 に記載の化合物。

(項目 30)

Z が水素、低級アルキル、または構造式 (d) もしくは (e) である、項目 29 に記載の化合物。

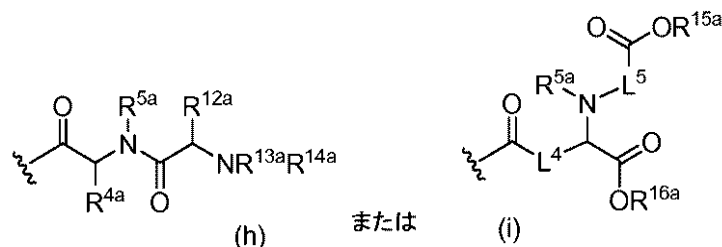
(項目 31)

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^6$  が水素である、項目 28 から 30 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 32)

$R^1$  が構造式 (f) であり、前記ジペプチジル基が、構造式 (h) または (i) :

【化 43】



10

によって表され、ここで式中、

$R^{4a}$  および  $R^{5a}$  は項目 24 と同じと定義され；

$R^{12a}$  は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいカルボシクリル、=O、OR、 $NR_2$ 、またはSRであり；

20

$R^{13a}$  および  $R^{14a}$  は、独立して水素または置換されていてもよいアルキルであるか；あるいは、 $R^{12a}$  と  $NR^{13a}R^{14a}$  は、それらが結合している炭素原子と共に、または  $R^{13a}$  と  $R^{14a}$  は、それらが結合している窒素原子と共に、酸素、窒素および硫黄から選択される 1 つまたはそれより多い付加的なヘテロ原子を含んでもよい、置換されていてもよい 4 ~ 7 員アザ環を形成し；

$R^{15a}$  および  $R^{16a}$  は、独立して水素または置換されていてもよいアルキルであり；ならびに

$L^4$  および  $L^5$  は、独立して置換されていてもよいアルキレンである、

30

項目 24 に記載の化合物。

(項目 33)

$R^5$  が水素または構造式 (g) である、項目 32 に記載の化合物。

(項目 34)

Z が水素、低級アルキル、または構造式 (f) である、項目 33 に記載の化合物。

(項目 35)

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^6$  が水素である、項目 32 から 34 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 36)

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^6$  が水素であり；

40

$R^5$  が  $G^+$  である、

項目 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 37)

G が、コリン、ジオラミン、ジエチルアミン、t-ブチルアミンおよびエタノールアミンから成る群より選択される、項目 36 に記載の化合物。

(項目 38)

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^6$  が水素であり；

$R^5$  が、置換されていてもよいアルキルまたは構造式 (g) である、

項目 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 39)

50

$R^5$  が低級アルキルまたは構造式 (g) であり ;  
 $m$  が 1 であり ;  
 $R^{8a}$  が水素であり ;  
 $R^{9a}$  が水素または低級アルキルであり ; および  
 $Z$  が、アミド基、ラクタム基、エステル基、ラクトン基、尿素基、環状尿素基、カーボネート基、環状カーボネート基、カルバメート基、または環状カルバメート基である、  
項目 38 に記載の化合物。

(項目 40)

$R^1$  がヌクレオシドリン酸部分であり ; ならびに  
 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  が水素である、  
項目 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

10

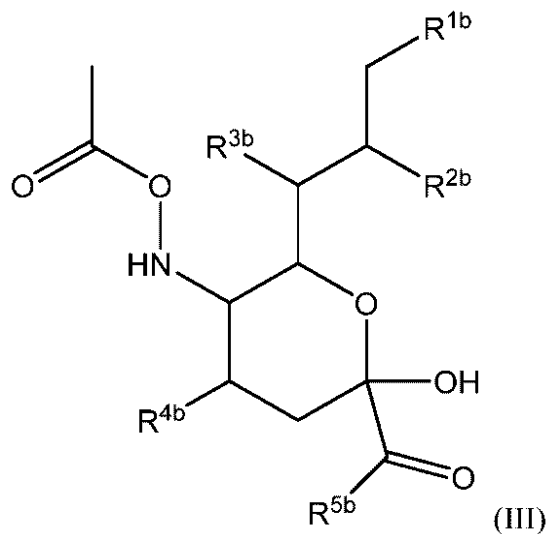
(項目 41)

前記ヌクレオシドリン酸部分が、アデノシンーリン酸 (AMP) 部分またはアデノシン三リン酸 (ATP) 部分である、項目 40 に記載の化合物。

(項目 42)

構造式 (III) :

【化 44】



20

30

を有する化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物であって、ここで  
式中、

$R^{1b}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4b}$  および  $R^{5b}$  は、独立して OH、 $-O-C(O)-Y$   
、または  $-O-(CH(R^b))_n-O-C(O)-Y$  であり ; ただし、 $R^{1b}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3b}$   
および  $R^{4b}$  ならびに  $R^{5b}$  の少なくとも 1 つは OH ではなく ;

$n$  は 1 または 2 であり ;

$R^b$  は水素または低級アルキルであり ;

各々の  $-O-C(O)-Y$  は、独立してペプチジル部分であり ; ならびに

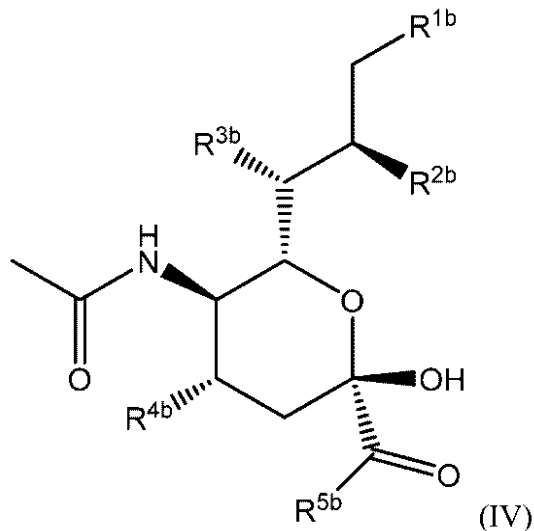
40

式 (III) 中の 1 つまたはそれより多い  $-O-C(O)-Y$  の存在は、ペプチド輸送  
体 1 (Pept1) による式 (III) の化合物の取込みを、 $R^{1b}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3b}$ 、  
 $R^{4b}$  および  $R^{5b}$  が OH である式 (III) の化合物の取込みと比較して増大させる、  
化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

(項目 43)

構造式 (III) が、構造式 (IV) :

## 【化 4 5】



10

によって表され、ここで式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は項目 4 2 と同じと規定される、項目 4 2 に記載の化合物。

(項目 4 4)

$R^{2b}$ 、 $R^{3b}$  および  $R^{4b}$  が OH である、項目 4 2 または 4 3 に記載の化合物。

20

(項目 4 5)

$R^{1b}$  が  $-O-C(O)-Y$  であり、および  $R^{5b}$  が OH である、項目 4 4 に記載の化合物。

(項目 4 6)

$R^{1b}$  が  $-O-C(O)-Y$  であり、および  $R^{5b}$  が  $-O-(CH_2R^b)_n-O-C(O)-Y$  である、項目 4 4 に記載の化合物。

(項目 4 7)

前記ペプチジル部分が、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから成る群より選択されるアミノ酸から誘導されるモノペプチジル部分である、項目 4 2 から 4 6 のいずれか一項に記載の化合物。

30

(項目 4 8)

前記ペプチジル部分が、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、およびそれらの組合せから成る群より選択される任意の 2 つのアミノ酸から誘導されるジペプチジル部分である、項目 4 2 から 4 6 のいずれか一項に記載の化合物。

40

(項目 4 9)

$n$  が 1 であり；および  $R^b$  が水素である、項目 4 2 から 4 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5 0)

前記モノペプチジル部分が、アスパラギン酸、リシン、プロリンおよびバリンから成る群より選択されるアミノ酸から誘導される、項目 4 7 に記載の化合物。

(項目 5 1)

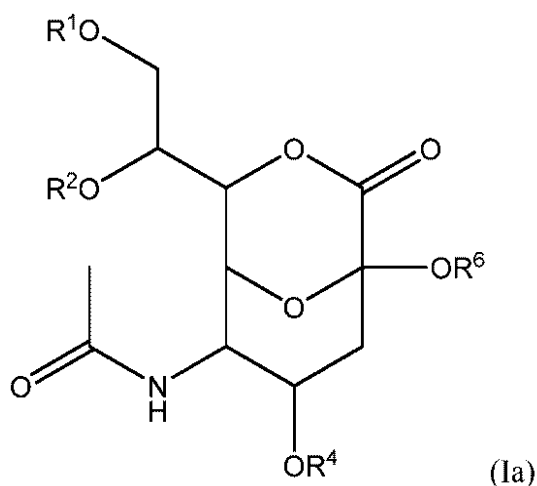
前記ジペプチジル部分が、(1) アスパラギン酸とアラニン、または (2) グルタミン酸とアラニンから誘導される、項目 4 8 に記載の化合物。

(項目 5 2)

50

構造式 ( I a ) :

【化 4 6】



10

によって表され、ここで式中、

$R^1$ 、 $R^2$  および  $R^4$  は水素であり；ならびに

$R^6$  は構造式 ( d )、( e ) または ( f ) である、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 5 3 )

$R^6$  が構造式 ( f ) であり；および  $R^{3a}$  が C 1 - C 1 2 アルキルである、項目 5 2 に記載の化合物。

20

( 項目 5 4 )

$R^6$  が構造式 ( f ) であり；および  $R^{3a}$  が、それが結合しているカルボキシル部分と共に、モノペプチジル基またはジペプチジル基を形成する、項目 5 2 に記載の化合物。

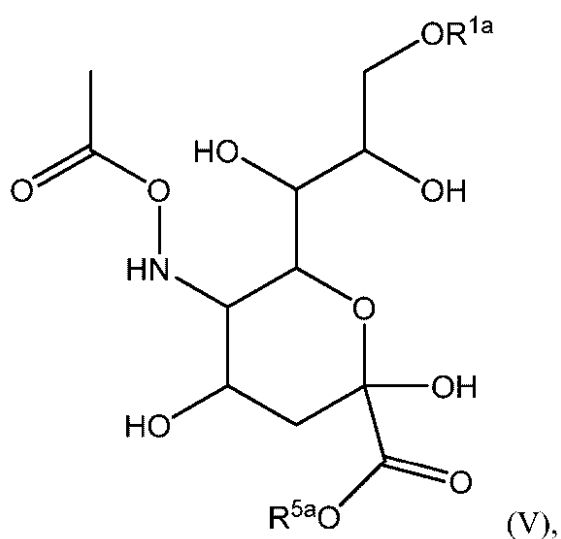
( 項目 5 5 )

前記モノペプチジル基または前記ジペプチジル基が、天然に存在するアミノ酸、天然に存在しないアミノ酸、またはそれらの組合せから誘導される、項目 5 4 に記載の化合物。

( 項目 5 6 )

構造式 ( V ) :

【化 4 7】



30

40

によって表され、ここで式中、

$R^{1a}$  は構造式 ( f ) であり、および  $R^{3a}$  は、それが結合しているカルボキシル部分と共に、モノペプチジル基またはジペプチジル基を形成し；ならびに

50

$R^{5a}$  は構造式 (f) であり、および  $R^{3a}$  は置換されていてもよいアルキルである、  
項目 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

(項目 57)

$R^{3a}$  が、それが結合しているカルボキシル部分と共に、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから成る群より選択されるアミノ酸から誘導されるモノペプチジル基を形成する、項目 56 に記載の化合物。

(項目 58)

前記モノペプチジル基が、アスパラギン酸、リシン、プロリンおよびバリンから成る群より選択されるアミノ酸から誘導される、項目 57 に記載の化合物。

10

(項目 59)

$R^{3a}$  が、それが結合しているカルボキシル部分と共に、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、およびそれらの組合せから成る群より選択される任意の 2 つのアミノ酸から誘導されるジペプチジル基を形成する、項目 56 に記載の化合物。

(項目 60)

前記ジペプチジル基が、(1) アスパラギン酸とアラニン、または (2) グルタミン酸とアラニンから選択される 2 つのアミノ酸から誘導される、項目 57 に記載の化合物。

20

(項目 61)

$R^{3a}$  が非置換 C1 - C6 アルキルである、項目 57 から 60 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 62)

$R^{3a}$  が、アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、N - アルキルアミノ、N - ジアルキルアミノ、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-C(O)-R'$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NHR'$ 、 $-C(O)-NR'R'$ 、 $-C(O)-OH$ 、 $-C(O)-OR'$  から選択される 1 つまたはそれより多い基で置換された C1 - C6 アルキルであるか；または 2 つの置換基が、それらが結合している原子と共に、置換されていてもよいカルボシクリルまたは窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つまたはそれより多いヘテロ原子を含むヘテロシクリルを形成し；ここで各々の  $R'$  が、独立して置換されていてもよいアルキルである、項目 57 から 60 のいずれか一項に記載の化合物。

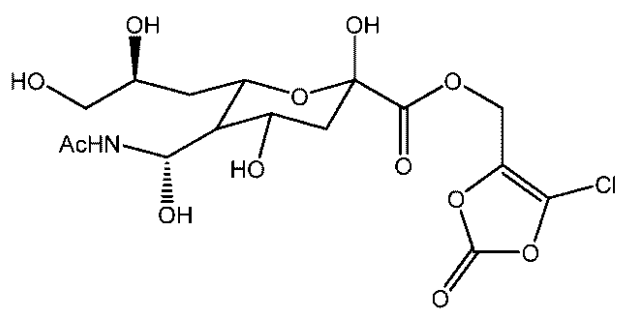
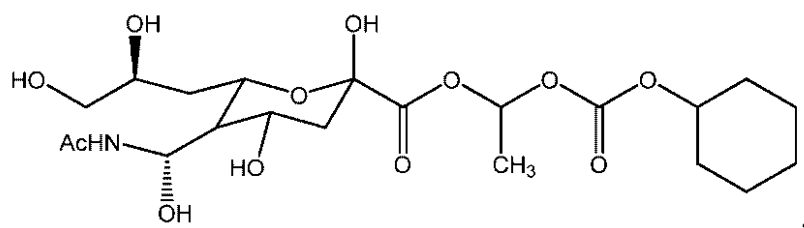
30

(項目 63)

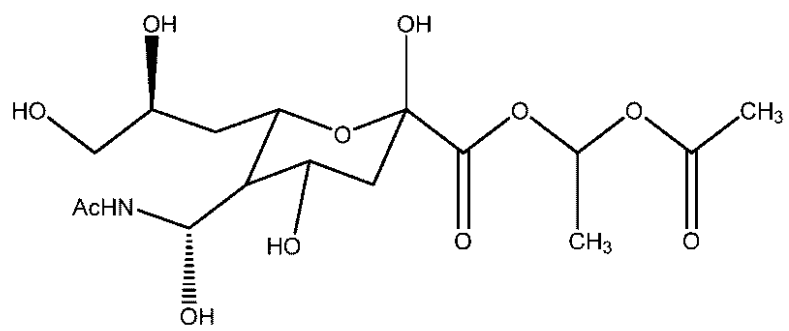
以下：



## 【化 4 8】

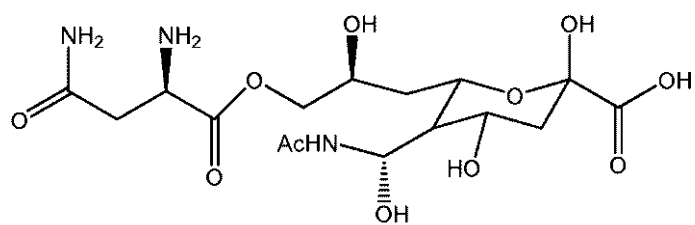
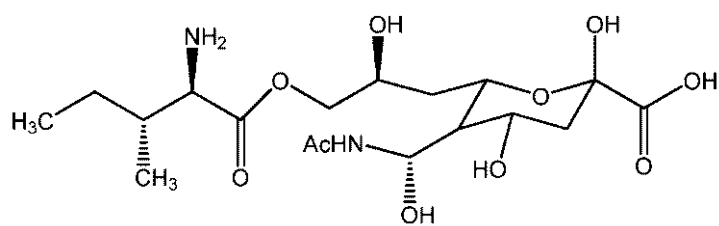
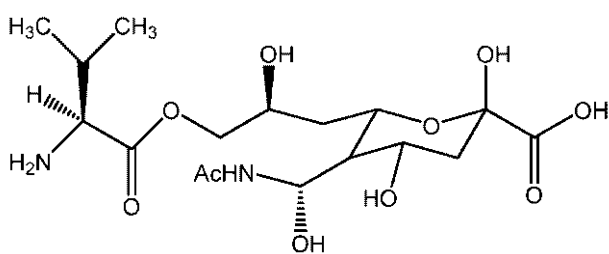
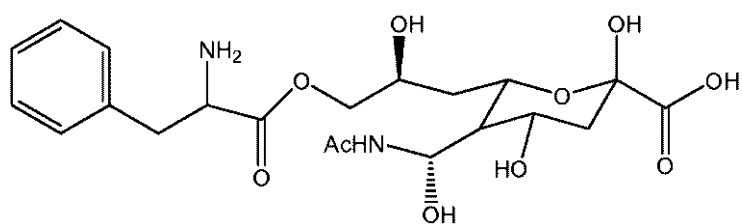
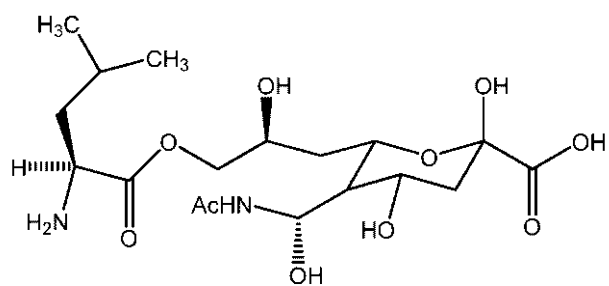
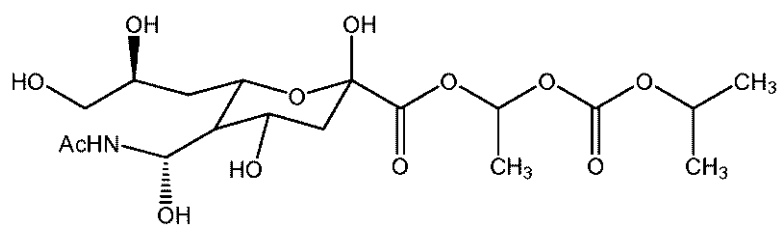


10



20

## 【化 4 9】



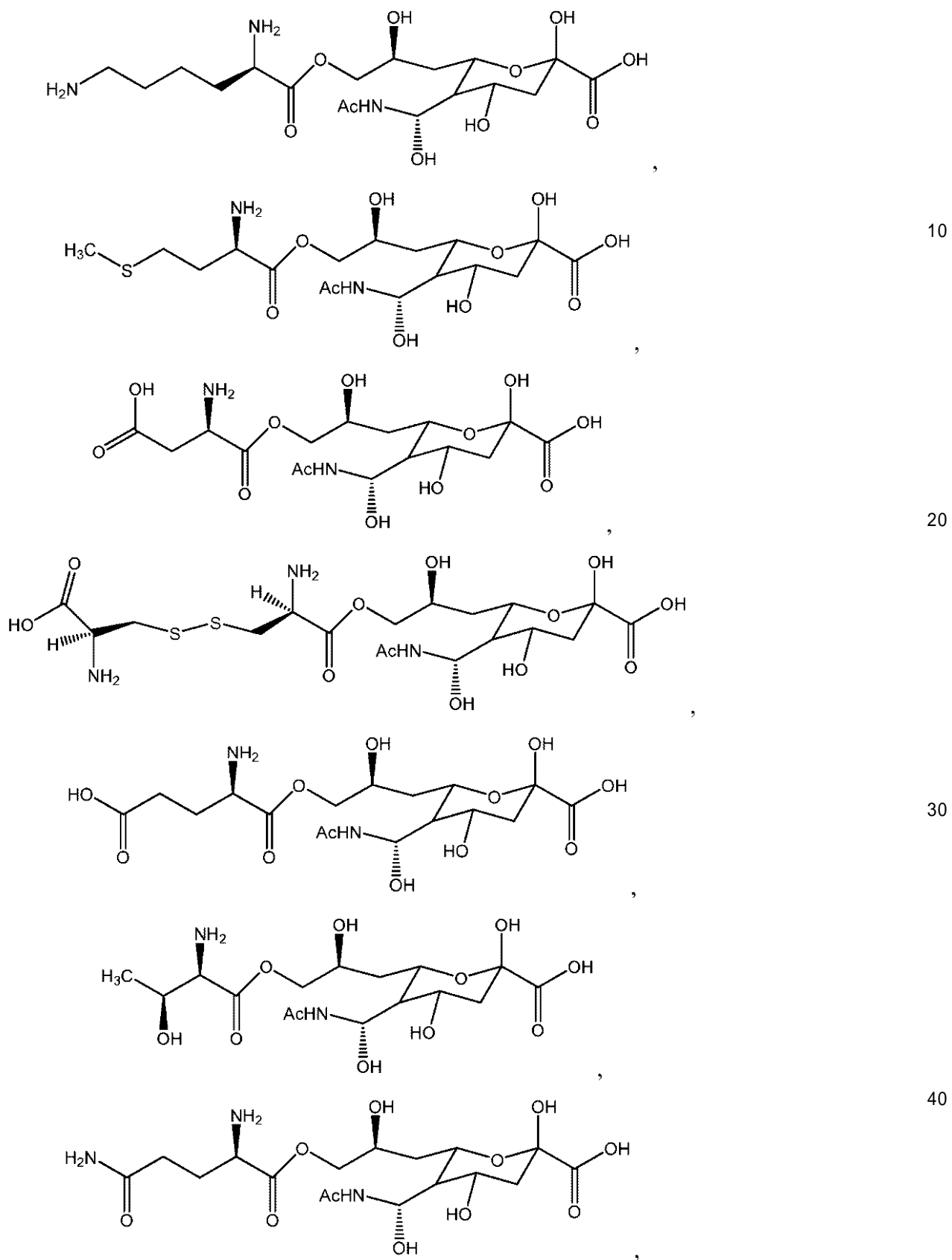
10

20

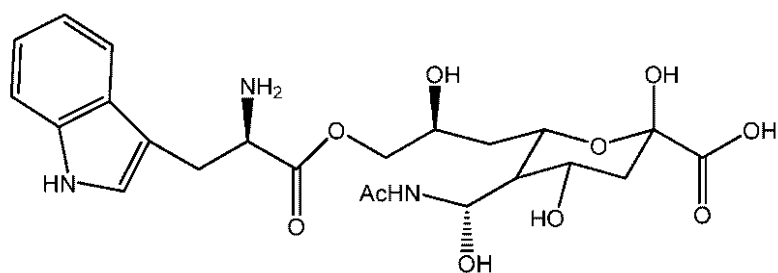
30

40

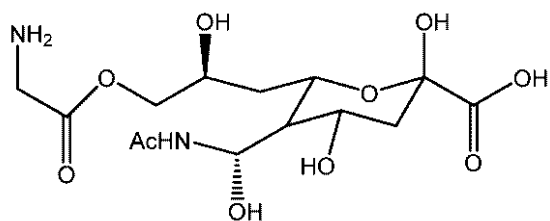
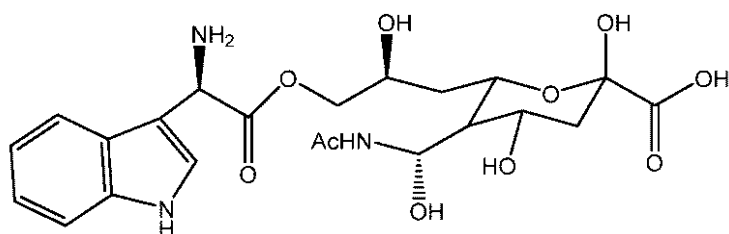
【化 5 0】



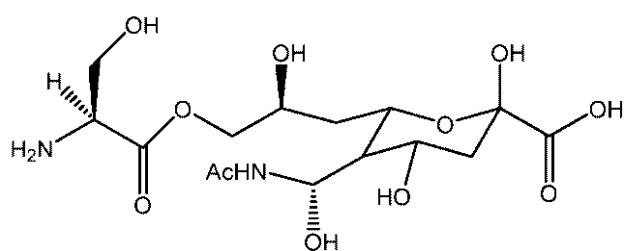
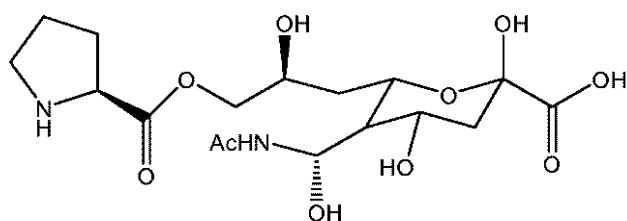
【化 5 1】



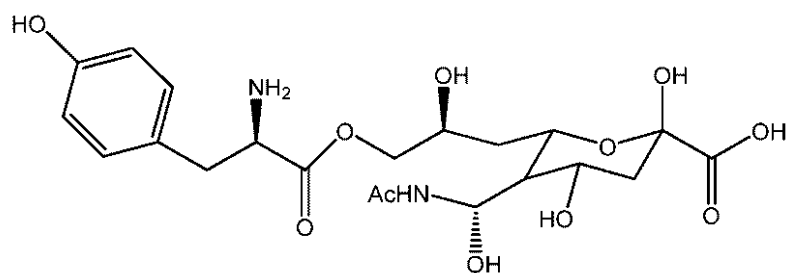
10



20

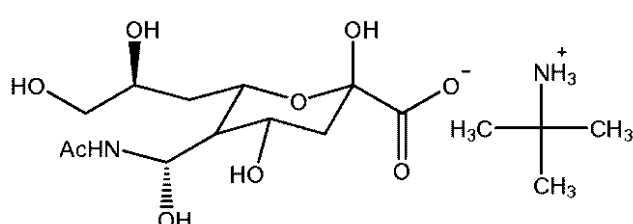
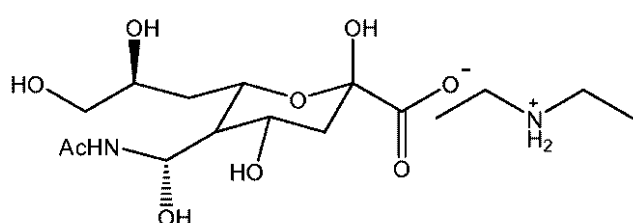
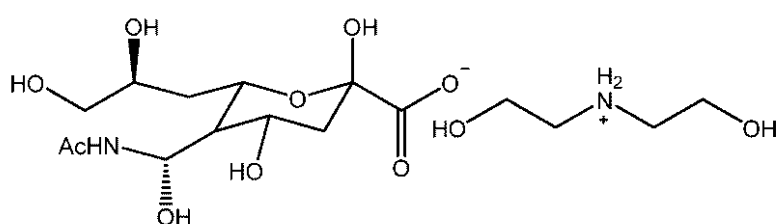
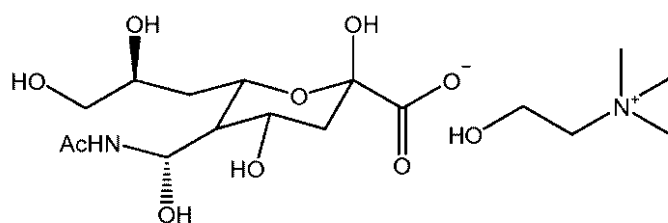
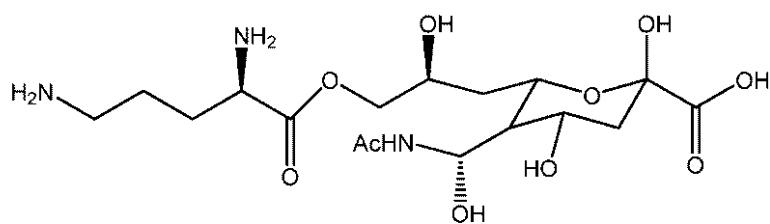
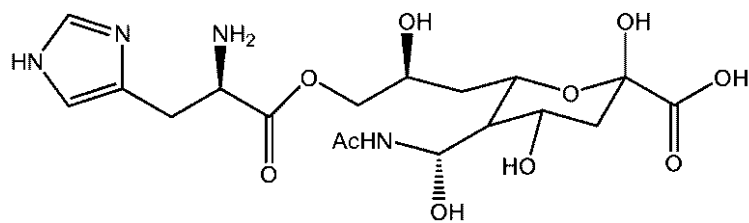
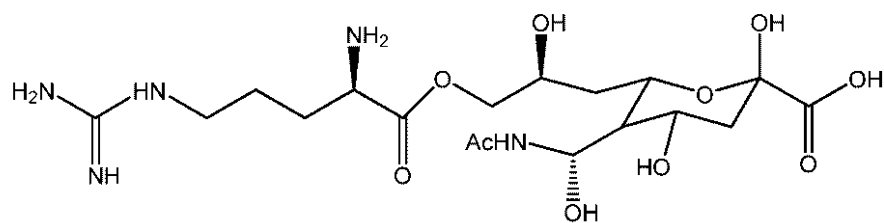


30



40

【化 5 2】



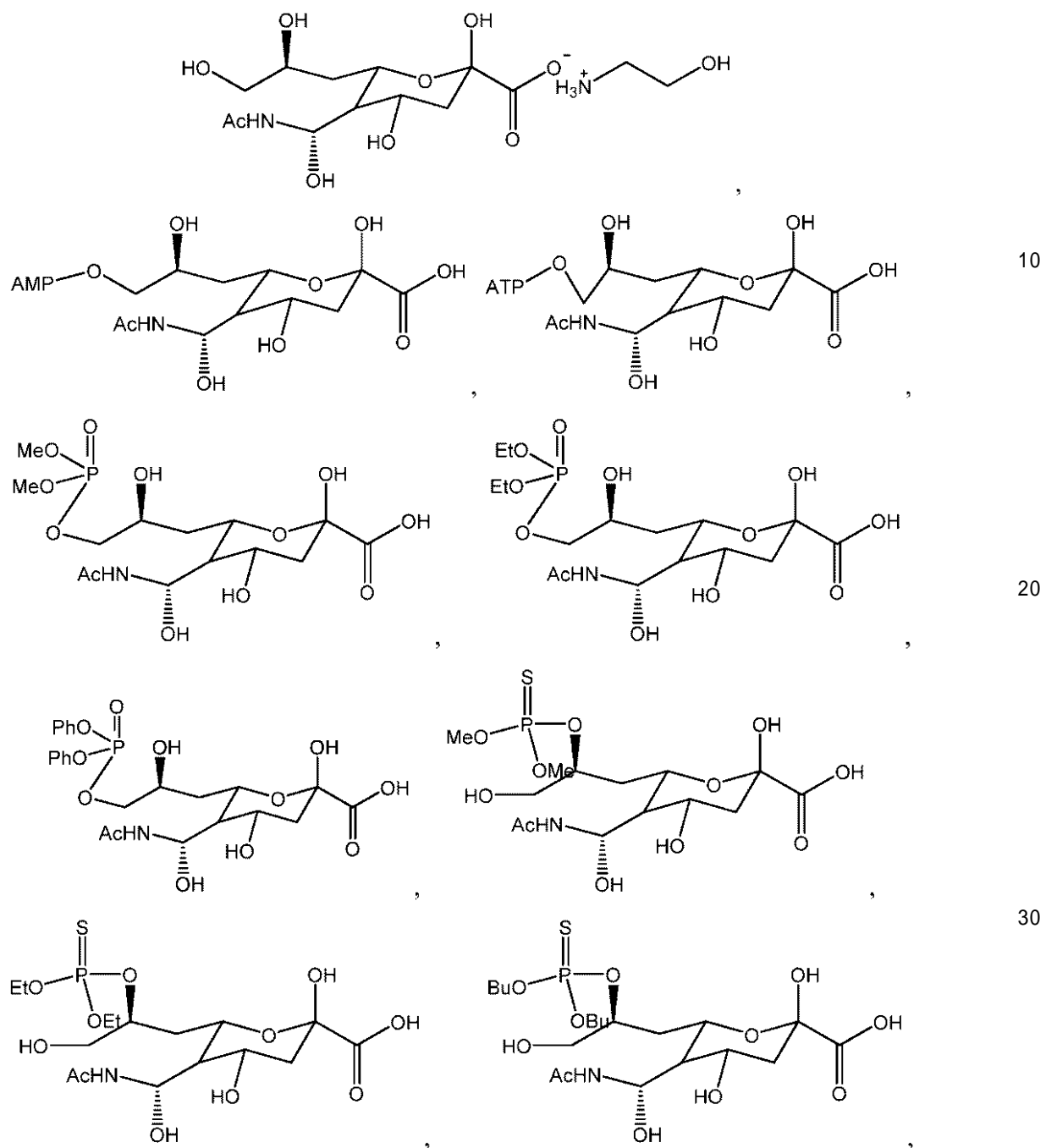
10

20

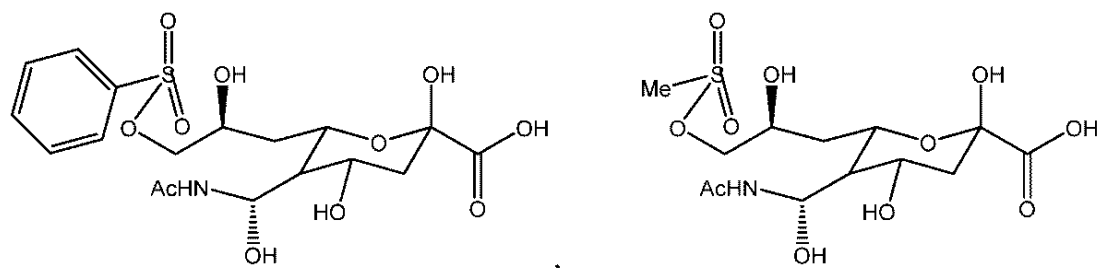
30

40

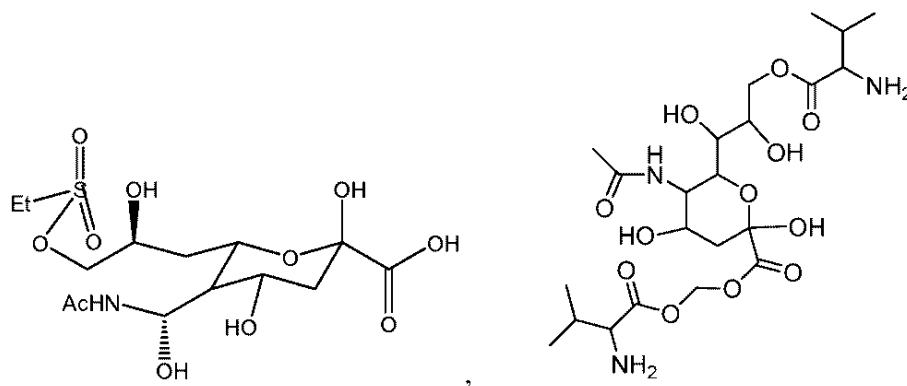
【化 5 3】



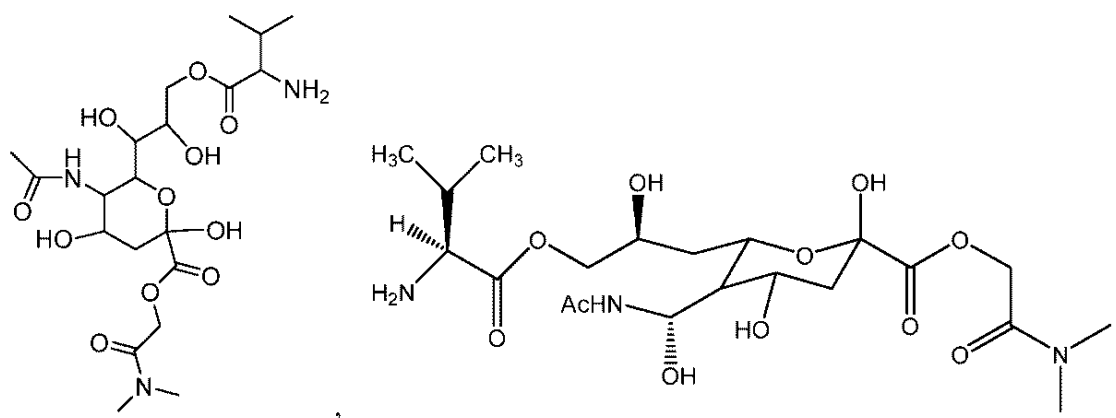
【化 5 4】



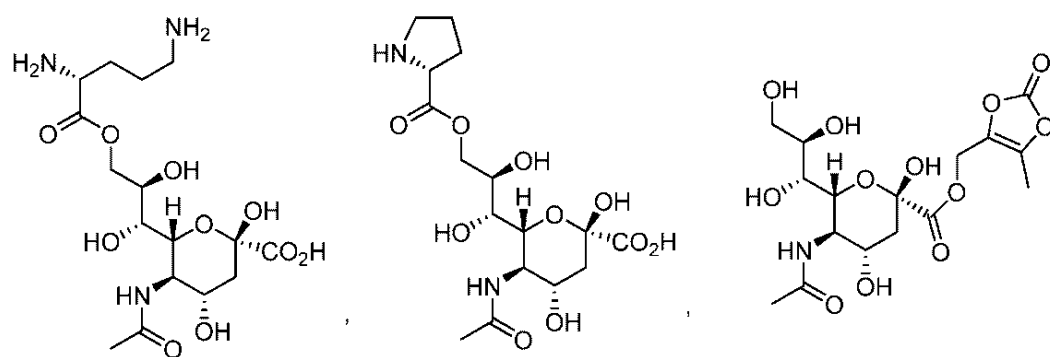
10



20

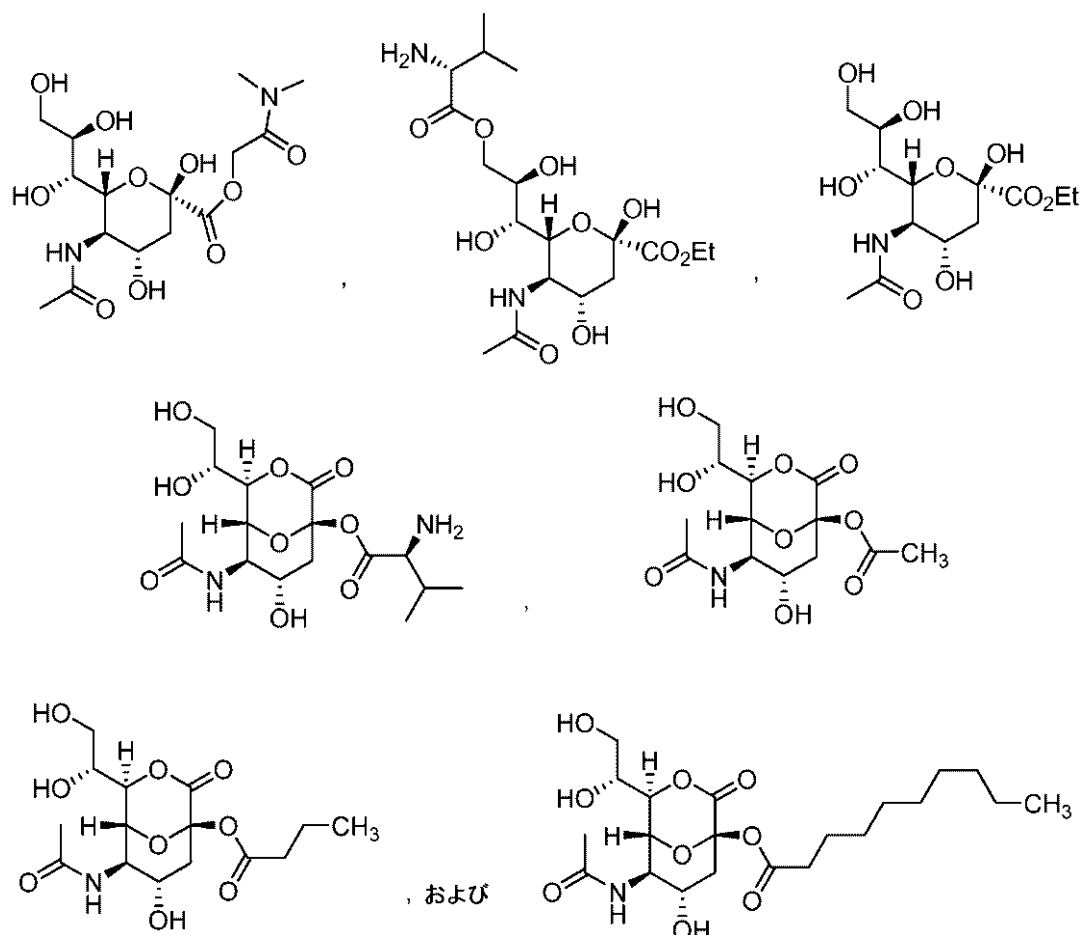


30



40

【化 5 5】



10

20

から成る群より選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 6 4)

30

項目 1 から 6 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物、および薬学的に許容され得る担体を含有する薬学的組成物。

(項目 6 5)

項目 1 から 6 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を含有し、該化合物の放出が約 4 時間以上にわたる、持続放出性薬学的組成物。

(項目 6 6)

項目 1 から 6 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を含有する持続放出性薬学的組成物であって、該化合物からの薬理作用が該組成物の投与の際に約 4 時間以上持続する、持続放出性薬学的組成物。

40

(項目 6 7)

項目 1 から 6 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を含有する持続放出性薬学的組成物であって、該組成物が、投与の際、治療有効量の該化合物を約 4 時間以上提供する、持続放出性薬学的組成物。

(項目 6 8)

項目 1 から 6 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物；および

1 つまたはそれより多い放出速度制御ポリマー

を含むマトリックスを含有する、項目 6 3 から 6 7 のいずれか一項に記載の持続放出性薬学的組成物。

50



( 項目 6 9 )

前記マトリックスがコアまたはコアを覆う層の形態である、項目 6 8 に記載の持続放出性薬学的組成物。

( 項目 7 0 )

項目 1 から 6 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を含むプル層、および

浸透圧ブッシュ層；

の上に配置された放出速度制御膜を含有し、該放出速度制御膜が該プル層に直接隣接した開口部を有する、項目 6 3 から 6 7 のいずれか一項に記載の持続放出性薬学的組成物。

( 項目 7 1 )

前記プル層が放出速度制御ポリマーをさらに含む、項目 6 8 に記載の持続放出性薬学的組成物。

( 項目 7 2 )

1 つまたはそれより多い粒子を含有し、ならびに各々の該粒子が、

項目 1 から 6 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を含む活性コア、および

該コア上に配置された放出速度制御ポリマー

を含有する、項目 6 3 から 6 7 のいずれか一項に記載の持続放出性薬学的組成物。

( 項目 7 3 )

1 つまたはそれより多い粒子を含有し、ならびに各々の該粒子が、

不活性コア；

該不活性コア上に配置された項目 1 から 6 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を含む活性層、および

該活性層上に配置された放出速度制御ポリマー

を含有する、項目 6 3 から 6 7 のいずれか一項に記載の持続放出性薬学的組成物。

( 項目 7 4 )

シアル酸欠乏症を、その処置を必要とする患者において処置するための方法であって、有効量の項目 1 から 6 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、方法。

( 項目 7 5 )

シアル酸欠乏症を、その処置を必要とする患者において処置するための方法であって、項目 1 から 6 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を投与することを含み、投与の際、該化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物が、約 4 時間から約 2 4 時間にわたって治療有効量のシアル酸を連続的に提供する、方法。

( 項目 7 6 )

前記シアル酸欠乏症が、シアル酸欠乏症に関連するミオパチーである、項目 7 4 または 7 5 に記載の方法。

( 項目 7 7 )

シアル酸欠乏症に関連する前記ミオパチーが、遺伝性封入体ミオパチー（HIBM）、Nonakaミオパチー、および/または縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（DMRV）である、項目 7 6 に記載の方法。

本発明は、任意のシアル酸欠乏障害を処置するために有用な新規シアル酸類似体ならびに本化合物およびその薬学的組成物または製剤を利用してシアル酸欠乏症を処置および予防する方法を提供する。

**【 0 0 0 8 】**

1 つの実施形態では、本出願は、構造式（I）：

**【 0 0 0 9 】**

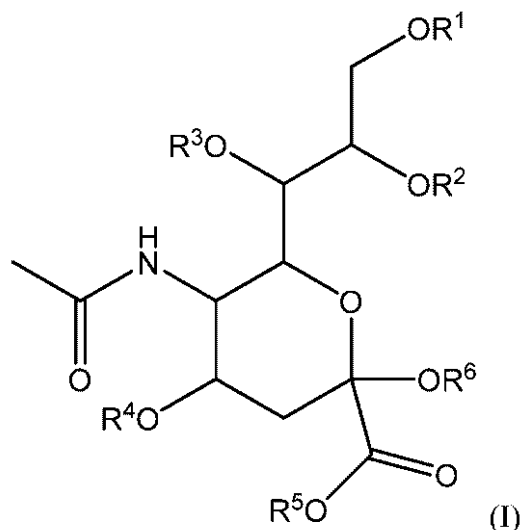
10

20

30

40

## 【化 1】



10

## 【 0 0 1 0 】

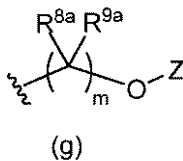
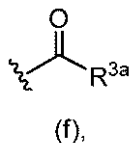
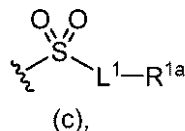
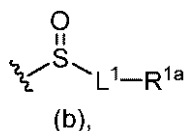
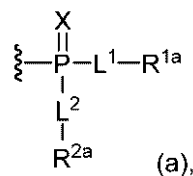
[ 式中、

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^6$  は、独立して水素または式 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f) および (g) :

20

## 【 0 0 1 1 】

## 【化 2】



30

## 【 0 0 1 2 】

から選択される部分であり ;

$R^1$  は、構造式 (a)、(b)、(c)、(f) および (g) から選択される部分またはヌクレオシドリン酸部分であり ;

X は酸素または硫黄であり ;

$L^1$  および  $L^2$  は、各々独立して共有結合、-O- または -NR<sup>10a</sup>- であり ;

$R^{10a}$  は、水素または置換されていてもよいアルキルであり ;

40

$R^{1a}$  および  $R^{2a}$  は、各々独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいヘテロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、-X<sup>a</sup>-C(O)-O-R<sup>11a</sup> または -X<sup>a</sup>-O-C(O)-O-R<sup>11a</sup> であり ;

X<sup>a</sup> は、置換されていてもよいアルキレンであり ;

各々の  $R^{11a}$  は、独立して水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいヘテロアルキルであり ;

$R^{3a}$  は、置換されていてもよいアルキルであるか ; あるいは  $R^{3a}$  は、それが結合しているカルボキシル基と一緒に、モノペプチジル基またはジペプチジル基を形成し ;

50

各々の  $R^{8a}$  および  $R^{9a}$  は、独立して水素または置換されていてもよいアルキルであり；

$m$  は 1 または 2 であり；

$Z$  は、水素、低級アルキル、アミド基、ラクタム基、エステル基、ラクトン基、尿素基、環状尿素基、カーボネート基、環状カーボネート基、カルバメート基、環状カルバメート基、または (a)、(b)、(c) および (f) から選択される部分であり；

$R^5$  は、水素、 $G^+$ 、置換されていてもよいアルキル、または (a)、(b)、(c)、(f) および (g) から選択される部分であり；ならびに

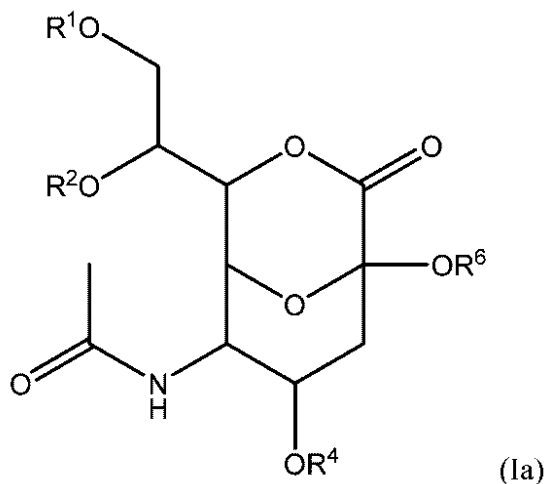
$G^+$  は、荷電有機アミン部分であるか；あるいは、

$OR^3$  および  $OR^6$  は、一緒になって式 (Ia)：

10

【0013】

【化3】



20

【0014】

によって表されるラクトン構造を形成し；

ただし、

(a)  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  の少なくとも 1 つは H ではなく；ならびに

30

(b)  $R^{3a}$  は、(1)  $OR^3$  および  $OR^6$  が一緒になって式 (Ia) のラクトン構造を形成しない限り、または (2)  $R^5$  が (f) でない限り、置換されていてもよいアルキルではない]

を有する化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0015】

別の実施形態では、本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物、および薬学的に許容され得る担体を含有する薬学的組成物を提供する。

【0016】

さらに別の実施形態では、本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を含有する持続放出性薬学的組成物であって、化合物の放出が約 4 時間以上にわたる、持続放出性薬学的組成物を提供する。

40

【0017】

さらに別の実施形態では、本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を含有する持続放出性薬学的組成物であって、化合物からの薬理作用が組成物の投与後約 4 時間以上持続する、持続放出性薬学的組成物を提供する。

【0018】

さらに別の実施形態では、本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を含有する持続放出性薬学的組成物であって、組成物が、投与後、治療有効量の化合物を約 4 時間以上提供する、持続放出性薬学的組成物を提供する。

【0019】

50

1つの実施形態では、本発明は、シアル酸欠乏症を、その治療を必要とする患者において治療するための方法であって、有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を投与することを含む方法を提供する。

【0020】

別の実施形態では、本発明は、シアル酸欠乏症を、その治療を必要とする患者において治療するための方法であって、本発明の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を投与することを含み、投与後、化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物が約4時間から約24時間にわたって治療有効量のシアル酸を連続的に提供する、シアル酸欠乏症を治療するための方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

10

【0021】

【図1】図1は、シアル酸の細胞内位置における生合成経路を示す。

【図2A】図2A～2Cは、カニクイザルにおけるシアル酸および化合物1の単回用量経口投与交差薬物動態試験からのデータを明らかにするグラフである。

【図2B】図2A～2Cは、カニクイザルにおけるシアル酸および化合物1の単回用量経口投与交差薬物動態試験からのデータを明らかにするグラフである。

【図2C】図2A～2Cは、カニクイザルにおけるシアル酸および化合物1の単回用量経口投与交差薬物動態試験からのデータを明らかにするグラフである。

【図3A】図3A～3Dは、雄性SDラットへの本発明の様々な化合物の単回用量経口投与後に得られた薬物動態データを示す。

20

【図3B】図3A～3Dは、雄性SDラットへの本発明の様々な化合物の単回用量経口投与後に得られた薬物動態データを示す。

【図3C】図3A～3Dは、雄性SDラットへの本発明の様々な化合物の単回用量経口投与後に得られた薬物動態データを示す。

【図3D】図3A～3Dは、雄性SDラットへの本発明の様々な化合物の単回用量経口投与後に得られた薬物動態データを示す。

【図4A】図4A～4Dは、雄性SDラットへの本発明の様々な化合物の単回用量経口投与後に得られた薬物動態データを示す。

【図4B】図4A～4Dは、雄性SDラットへの本発明の様々な化合物の単回用量経口投与後に得られた薬物動態データを示す。

30

【図4C】図4A～4Dは、雄性SDラットへの本発明の様々な化合物の単回用量経口投与後に得られた薬物動態データを示す。

【図4D】図4A～4Dは、雄性SDラットへの本発明の様々な化合物の単回用量経口投与後に得られた薬物動態データを示す。

【発明を実施するための形態】

【0022】

本発明の様々な実施形態および利点は、一部は以下の説明において記述され、また一部は説明から明らかになるか、または本発明の実施によって習得され得る。前記の一般的な説明および以下の詳細な説明はどちらも単に例示および説明であり、記述されるように本発明を限定するものではないことが理解されるべきである。

40

【0023】

定義

「1つ」という用語は数量の限定を意味するのではなく、むしろ少なくとも1つの言及される項目の存在を意味する。「または」または「および/または」という用語は、2つの語または表現が一緒にまたは個別に解釈されるべきであることを指示する機能語として使用される。「含む」、「有する」、「包含する」および「含有する」という用語は非制限的用語（すなわち「含むが、それらに限定されない」を意味する）と解釈されるべきである。同じ成分または特性を対象としたすべての範囲の終点は包括的であり、独立して組み合わせることができる。

【0024】

50

本明細書中での「約」の値またはパラメータへの言及は、その値またはパラメータ自体を対象とする変動を包含する（および記述する）。例えば、「約 X」に関する記述は「X」の記述を包含する。

#### 【0025】

「本化合物」または「本発明の化合物」という用語は、本明細書で開示される構造式によって包含される化合物を指し、その構造が本明細書で開示されるこれらの式の中の任意の亜属および特定の化合物を含む。化合物は、それらの化学構造および/または化学名のいずれかによって同定され得る。化学構造と化学名が矛盾する場合は、化学構造が化合物の同一性を決定する。本明細書で述べる化合物は、1つまたはそれより多いキラル中心および/または二重結合を含んでよく、それゆえ二重結合異性体（すなわち幾何異性体）、エナンチオマーまたはジアステレオマーなどの立体異性体として存在し得る。したがって、本明細書で表示する化学構造は、立体異性的に純粋な形態（例えば幾何的に純粋、鏡像異性的に純粋またはジアステレオマー的に純粋）ならびにエナンチオマーの混合物および立体異性体の混合物を含む、例示される化合物のすべての可能なエナンチオマーおよび立体異性体を包含する。エナンチオマーおよび立体異性体の混合物は、当業者に周知の分離技術またはキラル合成技術を用いてそれらの成分エナンチオマーまたは立体異性体に分割することができる。化合物はまた、エノール形、ケト形およびそれらの混合物を含むいくつかの互変異性体としても存在し得る。したがって、本明細書で表示される化学構造は、例示化合物のすべての可能な互変異性体を包含する。記述される化合物はまた、1つまたはそれより多い原子が通常自然界で認められる原子質量とは異なる原子質量を有する、同位体標識化合物も含む。本発明の化合物に組み込み得る同位体の例は、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 等を含むが、これらに限定されない。化合物は、非溶媒和形態ならびに水和形態を含む溶媒和形態として、およびN-オキシドとして存在し得る。一般に、化合物は水和もしくは溶媒和されていてもよく、またはN-オキシドであってもよい。ある種の化合物は複数の結晶性または非晶質形態として存在し得る。一般に、すべての物理的形態は本明細書で企図される使用に関して等価であり、本発明の範囲内であることが意図されている。さらに、化合物の部分構造が例示される場合、その括弧は、分子の残りの部分への部分構造の結合点を指示することが理解されるべきである。本明細書で使用される「互変異性体」という用語は、異性体が平衡して共存できるように極めて容易に相互変換する異性体を指す。

#### 【0026】

「アルキル」は、単独でまたは別の置換基の一部として、親アルカンの1個の炭素原子から1個の水素原子を除去することによって誘導される飽和分枝、直鎖または環状一価炭化水素ラジカルを指す。「アルキル」という用語は、本明細書中以下で定義される「シクロアルキル」を包含する。典型的なアルキル基は、メチル；エチル；プロピル、例えばプロパン-1-イル、プロパン-2-イル（イソプロピル）、シクロプロパン-1-イル等；ブタニル、例えばブタン-1-イル、ブタン-2-イル（sec-ブチル）、2-メチル-プロパン-1-イル（イソブチル）、2-メチル-プロパン-2-イル（tert-ブチル）、シクロブタン-1-イル等を含むが、これらに限定されない。一部の実施形態では、アルキル基は1から20個の炭素原子を含む（ $\text{C}_1 - \text{C}_{20}$ アルキル）。他の実施形態では、アルキル基は1から10個の炭素原子を含む（ $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル）。さらなる他の実施形態では、アルキル基は1から6個の炭素原子を含む（ $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル）。 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルは「低級アルキル」としても知られる。

#### 【0027】

アルキル基がさらに別の原子に連結されている場合、「アルキレン」基になることが留意される。言い換えると、「アルキレン」という用語は二価アルキルを指す。例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ はエチルであり、一方 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ はエチレンである。すなわち、「アルキレン」は、単独でまたは別の置換基の一部として、親アルカン、アルケンまたはアルキンの1個の炭素原子または2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除去することによって誘導される飽和または不飽和の、分枝、直鎖または環状二価炭化水素ラジカルを指

す。「アルキレン」という用語は、本明細書中以下で定義される「シクロアルキレン」を包含する。「アルキレン」という用語は、任意の程度またはレベルの飽和を有する基、すなわちもっぱら単一炭素 - 炭素結合を有する基、1つまたはそれより多い二重炭素 - 炭素結合を有する基、1つまたはそれより多い三重炭素 - 炭素結合を有する基、ならびに単一、二重および三重炭素 - 炭素結合の混合物を有する基を包含することが特に意図されている。一部の実施形態では、アルキレン基は1から20個の炭素原子を含む ( $C_1 - C_{20}$  アルキレン)。他の実施形態では、アルキレン基は1から10個の炭素原子を含む ( $C_1 - C_{10}$  アルキレン)。さらなる他の実施形態では、アルキレン基は1から6個の炭素原子を含む ( $C_1 - C_6$  アルキレン)。

#### 【0028】

「アルケニル」は、単独でまたは別の置換基の一部として、親アルケンの1個の炭素原子から1個の水素原子を除去することによって誘導される少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を有する不飽和分枝、直鎖または環状一価炭化水素ラジカルを指す。「アルケニル」という用語は、本明細書中以下で定義される「シクロアルケニル」を包含する。この基は、二重結合 (1つまたは複数) についてシスまたはトランス配座のいずれかであり得る。典型的なアルケニル基は、エテニル；プロペニル、例えばプロブ - 1 - エン - 1 - イル、プロブ - 1 - エン - 2 - イル、プロブ - 2 - エン - 1 - イル (アリル)、プロブ - 2 - エン - 2 - イル、シクロプロブ - 1 - エン - 1 - イル；シクロプロブ - 2 - エン - 1 - イル；ブテニル、例えばブト - 1 - エン - 1 - イル、ブト - 1 - エン - 2 - イル、2 - メチル - プロブ - 1 - エン - 1 - イル、ブト - 2 - エン - 1 - イル、ブト - 2 - エン - 1 - イル、ブト - 2 - エン - 2 - イル、ブタ - 1, 3 - ジエン - 1 - イル、ブタ - 1, 3 - ジエン - 2 - イル、シクロブト - 1 - エン - 1 - イル、シクロブト - 1 - エン - 3 - イル、シクロブタ - 1, 3 - ジエン - 1 - イル等を含むが、これらに限定されない。

#### 【0029】

「アルキニル」は、単独でまたは別の置換基の一部として、親アルキンの1個の炭素原子から1個の水素原子を除去することによって誘導される少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を有する不飽和分枝、直鎖または環状一価炭化水素ラジカルを指す。典型的なアルキニル基は、エチニル；プロピニル、例えばプロブ - 1 - イン - 1 - イル、プロブ - 2 - イン - 1 - イル等；ブチニル、例えばブト - 1 - イン - 1 - イル、ブト - 1 - イン - 3 - イル、ブト - 3 - イン - 1 - イル等を含むが、これらに限定されない。

#### 【0030】

「アルコキシ」は、単独でまたは別の置換基の一部として、式 -  $O - R^{199}$  [式中、 $R^{199}$  は、本明細書で定義されるアルキルまたは置換アルキルである] のラジカルを指す。

#### 【0031】

「アシル」は、単独でまたは別の置換基の一部として、ラジカル -  $C(O)R^{200}$  [式中、 $R^{200}$  は、水素、本明細書で定義される、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキルまたは置換ヘテロアリールアルキルである] を指す。代表的な例は、ホルミル、アセチル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル、ベンジルカルボニル等を含むが、これらに限定されない。

#### 【0032】

「アリール」は、単独でまたは別の置換基の一部として、本明細書で定義される、親芳香族環系の1個の炭素原子から1個の水素原子を除去することによって誘導される一価芳香族炭化水素基を指す。典型的なアリール基は、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、a s - インダセン、s - インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オバレン、ペンタ - 2, 4 - ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、ブレイアデン、ピレン、ピラントレン、ル

10

20

30

40

50

ピセン、トリフェニレン、トリナフタレン等から誘導される基を含むが、これらに限定されない。一部の実施形態では、アリール基は6から20個の炭素原子を含む( $C_6 - C_{20}$ アリール)。他の実施形態では、アリール基は6から15個の炭素原子を含む( $C_6 - C_{15}$ アリール)。さらなる他の実施形態では、アリール基は6から15個の炭素原子を含む( $C_6 - C_{10}$ アリール)。

#### 【0033】

「アリールアルキル」は、単独でまたは別の置換基の一部として、炭素原子、典型的には末端または $sp^3$ 炭素原子に結合した水素原子の1つが、本明細書で定義されるアリール基で置き換えられている非環状アルキル基を指す。すなわち、アリールアルキルはアリールによって置換されたアルキルとみなすこともできる。典型的なアリールアルキル基は、ベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、2-フェニルエテン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエタン-1-イル、2-ナフチルエテン-1-イル、ナフトベンジル、2-ナフトフェニルエタン-1-イル等を含むが、これらに限定されない。特定のアルキル部分が意図される場合は、アリールアルカニル、アリールアルケニルおよび/またはアリールアルキニルという呼称が用いられる。一部の実施形態では、アリールアルキル基は( $C_6 - C_{30}$ )アリールアルキルであり、例えばアリールアルキル基のアルカニル、アルケニルまたはアルキニル部分は( $C_1 - C_{10}$ )アルキルであり、およびアリール部分は( $C_6 - C_{20}$ )アリールである。他の実施形態では、アリールアルキル基は( $C_6 - C_{20}$ )アリールアルキルであり、例えばアリールアルキル基のアルカニル、アルケニルまたはアルキニル部分は( $C_1 - C_8$ )アルキルであり、およびアリール部分は( $C_6 - C_{12}$ )アリールである。さらなる他の実施形態では、アリールアルキル基は( $C_6 - C_{15}$ )アリールアルキルであり、例えばアリールアルキル基のアルカニル、アルケニルまたはアルキニル部分は( $C_1 - C_5$ )アルキルであり、およびアリール部分は( $C_6 - C_{10}$ )アリールである。

#### 【0034】

「炭素環式」または「カルボシクリル」は、単独でまたは別の置換基の一部として、本明細書で定義されるシクロアルキル、シクロアルケニルおよびシクロアルキニルを含む、飽和または部分飽和の、しかし(buy)芳香族ではない、環状一価炭化水素ラジカルを指す。典型的なカルボシクリル基は、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン等から誘導される基を含むが、これらに限定されない。一部の実施形態では、シクロアルキル基は3から10個の環原子を含む( $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル)。他の実施形態では、シクロアルキル基は3から7個の環原子を含む( $C_3 - C_7$ シクロアルキル)。カルボシクリルは、一価または多価結合によってシクロアルキルの炭素原子に結合する、N、P、O、SおよびSiを含むがこれらに限定されない1つまたはそれより多いヘテロ原子によってさらに置換されていてもよい。

#### 【0035】

「ヘテロアルキル」は、単独でまたは他の置換基の一部として、1つまたはそれより多い炭素原子が、それぞれ互いに独立して、同じかまたは異なるヘテロ原子またはヘテロ原子基で置き換えられているアルキル基を指す。炭素原子を置き換えることができる典型的なヘテロ原子またはヘテロ原子基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、 $-Si-$ 、 $-NH-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 等およびそれらの組合せを含むが、これらに限定されない。ヘテロ原子またはヘテロ原子基は、アルキル基の任意の内部位置で置換され得る。これらの基に含まれ得る典型的なヘテロ原子基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-O-O-$ 、 $-S-S-$ 、 $-O-S-$ 、 $-NR^{201}R^{202}$ 、 $=N-N=$ 、 $-N=N-$ 、 $-N=N-NR^{203}R^{204}$ 、 $-PR^{205}$ 、 $-P(O)_2-$ 、 $-POR^{206}$ 、 $-O-P(O)_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SnR^{207}R^{208}$ 等を含むが、これらに限定されず、ここで $R^{201}$ 、 $R^{202}$ 、 $R^{203}$ 、 $R^{204}$ 、 $R^{205}$ 、 $R^{206}$ 、 $R^{207}$ および $R^{208}$ は、独立して水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアル

キル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは置換ヘテロアリールアルキルである。

#### 【 0 0 3 6 】

「複素環式」または「ヘテロシクリル」は、単独でまたは別の置換基の一部として、1つまたはそれより多い炭素原子が、独立して、同じかまたは異なるヘテロ原子で置き換えられている炭素環式ラジカルを指す。ヘテロシクリルは、一価または多価結合によってヘテロシクリルの炭素原子に結合する、N、P、O、SおよびSiを含むがこれらに限定されない1つまたはそれより多いヘテロ原子によってさらに置換されていてもよい。炭素原子を置き換える典型的なヘテロ原子は、N、P、O、S、Si等を含むが、これらに限定されない。典型的なヘテロシクリル基は、エポキシド、アジリン、チラン、イミダゾリジン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ピラゾリジン、ピロリドン、キヌクリジン等から誘導される基を含むが、これらに限定されない。一部の実施形態では、ヘテロシクリル基は3から10個の環原子を含む(3~10員ヘテロシクリル)。他の実施形態では、ヘテロシクリル基は5から7個の環原子を含む(5~7員ヘテロシクリル)。シクロヘテロアルキル基は、ヘテロ原子、例えば窒素原子において(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル基で置換されていてもよい。具体的な例として、N-メチル-イミダゾリジニル、N-メチル-モルホリニル、N-メチル-ピペラジニル、N-メチル-ピペリジニル、N-メチル-ピラゾリジニルおよびN-メチル-ピロリジニルが「ヘテロシクリル」の定義に含まれる。ヘテロシクリル基は、環炭素原子または環ヘテロ原子を介して分子の残りの部分に結合され得る。

10

20

#### 【 0 0 3 7 】

「ハロ」は、単独でまたは別の置換基の一部として、-F、-Cl、-Brまたは-Iラジカルを指す。

#### 【 0 0 3 8 】

「ヘテロアリール」は、単独でまたは別の置換基の一部として、本明細書で定義される、親ヘテロ芳香族環系の1個の原子から1個の水素原子を除去することによって誘導される一価ヘテロ芳香族ラジカルを指す。典型的なヘテロアリール基は、アクリジン、カルボリン、クロマン、クロメン、シンノリン、フラン、イミダゾール、インダゾール、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソインドリン、イソキノリン、イソチアゾール、イソオキサゾール、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、ペリミジン、フェナントリジン、フェナントロリン、フェナジン、フタラジン、プテリジン、プリン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフエン、トリアゾール、キサンテン等から誘導される基を含むが、これらに限定されない。一部の実施形態では、ヘテロアリール基は5~20個の環原子を含む(5~20員ヘテロアリール)。他の実施形態では、ヘテロアリール基は5~10個の環原子を含む(5~10員ヘテロアリール)。例示的なヘテロアリール基は、フラン、チオフエン、ピロール、ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、ベンゾイミダゾール、インドール、ピリジン、ピラゾール、キノリン、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾールおよびピラジンから誘導されるものを含む。

30

40

#### 【 0 0 3 9 】

「ヘテロアリールアルキル」は、単独でまたは別の置換基の一部として、炭素原子、典型的には末端またはsp<sup>3</sup>炭素原子に結合した水素原子の1つがヘテロアリール基で置き換えられている非環状アルキル基を指す。特定のアルキル部分が意図される場合は、ヘテロアリールアルカニル、ヘテロアリールアルケニルおよび/またはヘテロアリールアルキニルの呼称が用いられる。一部の実施形態では、ヘテロアリールアルキル基は6~21員

50



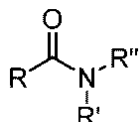
ヘテロアリールアルキルであり、例えばヘテロアリールアルキルのアルカニル、アルケニルまたはアルキニル部分は ( $C_1 - C_6$ ) アルキルであり、ヘテロアリール部分は 5 ~ 15 員ヘテロアリールである。他の実施形態では、ヘテロアリールアルキルは 6 ~ 13 員ヘテロアリールアルキルであり、例えばアルカニル、アルケニルまたはアルキニル部分は ( $C_1 - C_3$ ) アルキルであり、ヘテロアリール部分は 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。

#### 【0040】

「アミド」は、窒素原子に連結されたカルボニル基から成る官能基を含む有機化合物を指す。例えば、アミド基は以下の構造式：

#### 【0041】

##### 【化4】



#### 【0042】

によって表すことができ、ここで R は、置換されていてもよい炭化水素部分であり； R' および R'' は、独立して水素または置換されていてもよい炭化水素部分である。

#### 【0043】

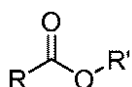
「ラクタム」基は環状アミドである。すなわち、ラクタムは、R と R' または R と R'' が、それらが結合している炭素および窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい環式基を形成する、上記構造式を有するアミドである。

#### 【0044】

「エステル」は、オキソ酸をヒドロキシル化合物と反応させる / 縮合させることによって誘導される有機化合物を指す。例えば、アミド基は以下の構造式：

#### 【0045】

##### 【化5】



#### 【0046】

によって表すことができ、ここで R および R' は、独立して水素または置換されていてもよい炭化水素部分である。

#### 【0047】

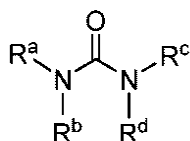
「ラクトン」基は環状エステルである。すなわち、ラクトンは、R と R' が、それらが結合している炭素および酸素原子と一緒にあって、飽和、不飽和または芳香族であり得る、置換されていてもよい環式基を形成する、上記構造式を有するエステルである。

#### 【0048】

「尿素」または「カルバミド」は、以下の構造式：

#### 【0049】

##### 【化6】



#### 【0050】

を有する有機化合物を指し、ここで R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup> および R<sup>d</sup> は、独立して水素または置換されていてもよい炭化水素部分である。

#### 【0051】

10

20

30

40

50

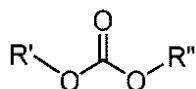
環状尿素は、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  および  $R^d$  の任意の 2 つが、それらが結合している炭素および窒素原子と一緒にあって、飽和、不飽和または芳香族であり得る、置換されていてもよい環式基を形成する、上記構造式を有する尿素である。

【0052】

「カーボネート」は、以下の構造式：

【0053】

【化7】



10

【0054】

を有する有機化合物を指し、ここで  $R'$  および  $R''$  は、独立して水素または置換されていてもよい炭化水素部分である。

【0055】

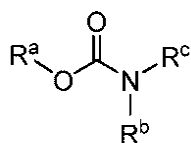
環状カーボネートは、 $R'$  と  $R''$  が、それらが結合している炭素および酸素原子と一緒にあって、飽和、不飽和または芳香族であり得る、置換されていてもよい環式基を形成する、上記構造式を有するカーボネートである。

【0056】

「カルバメート」は、以下の構造式：

【0057】

【化8】



20

【0058】

を有する有機化合物を指し、ここで  $R^a$ 、 $R^b$  および  $R^c$  は、独立して水素または置換されていてもよい炭化水素部分である。

【0059】

30

環状カルバメートは、 $R^a$  と  $R^b$ 、または  $R^a$  と  $R^c$  の任意の 2 つが、それらが結合している炭素および窒素 / 酸素原子と一緒にあって、飽和、不飽和または芳香族であり得る、置換されていてもよい環式基を形成する、上記構造式を有するカルバメートである。

【0060】

「炭化水素」は、水素および炭素から成る有機化合物を指す。炭化水素は、直鎖、分枝または環状であり得、アレーン、アルカン、アルケン、シクロアルカン、アルキン等を含む。「置換炭化水素」という用語は、炭素または水素原子が、炭素または水素ではない原子によって置き換えられている炭化水素を指す。置換炭化水素は、置換アレーン、置換アルカン、ヘテロアルカン、置換アルケン、ヘテロアルケン、置換シクロアルカン、ヘテロシクロアルカン、置換アルキン等を含む。

40

【0061】

「プロドラッグ」は、インビボで活性物質に変換される、治療活性物質の不活性誘導体を指す。すなわち、プロドラッグは薬剤の前駆体である。

【0062】

「保護基」は、分子マスク中の反応性官能基に結合した場合、官能基の反応性を低減するまたは阻止する原子の群を指す。保護基の例は、Green ら、“Protective Groups in Organic Chemistry”, (Wiley, 2<sup>nd</sup> ed., 1991) および Harrison ら、“Compendium of Synthetic Organic Methods”, Vols. 1-8 (John W

50

iley and Sons, 1971 - 1996)に見出すことができる。代表的なアミノ保護基は、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジロキシカルボニル(「CBZ」)、tert-ブトキシカルボニル(「Boc」)、トリメチルシリル(「TMS」)、2-トリメチルシリル-エタンスルホニル(「SES」)、トリチルおよび置換化トリチル基、アリロキシカルボニル、9-フルオレニルメチロキシカルボニル(「FMOC」)、ニトロ-ベラトリロキシカルボニル(「NVOC」)等を含むが、これらに限定されない。代表的なヒドロキシル保護基は、ヒドロキシル基がアシル化またはアルキル化されるもの、例えばベンジルおよびトリチルエーテルならびにアルキルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテルおよびアリルエーテルを含むが、これらに限定されない。

10

#### 【0063】

「塩」は、親化合物の所望の薬理活性を有する、化合物の塩を指す。そのような塩は、(1)無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等で形成されるか、もしくは有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、ショウノウスルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸等で形成される、酸付加塩；または(2)親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオンもしくはアルミニウムイオンで置き換えられるか、または有機塩基、例えばエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミン等と配位した場合に形成される塩を包含する。

20

#### 【0064】

「溶媒和物」は、溶媒和(溶質の分子もしくはイオンと溶媒分子との組合せ)によって形成される化合物、または溶質イオンもしくは分子、すなわち本発明の化合物と1つまたはそれより多い溶媒分子から成る集合体を意味する。水が溶媒である場合、対応する溶媒和物は「水和物」である。

30

#### 【0065】

「薬学的に許容され得る」により、生物学的にまたはその他の点で望ましくないものではない物質、すなわちその物質を、いかなる有意の望ましくない生物学的作用も引き起こさずにまたはそれが含有されている組成物のその他の成分のいずれかと有害な方法で相互作用することなく、患者に投与される薬学的組成物に組み込み得ることが意味される。「薬学的に許容され得る」という用語が薬学的担体または賦形剤を指すのに使用される場合は、その担体または賦形剤が、毒性試験および製造試験の必要基準に適合していることまたは米国食品医薬品局によって作成された「不活性成分ガイド」に含まれることが意味される。

40

#### 【0066】

アミンオキシドまたはアミン-N-オキシドとしても知られる、「N-オキシド」は、本発明の化合物のアミン基の酸化を介して本発明の化合物から生じる化合物を意味する。N-オキシドは、典型的には官能基 $R_3N^+-O^-$ (時として $R_3N=O$ または $R_3NO$ と表記される)を含有する。

#### 【0067】

「置換された」は、特定の基またはラジカルを修飾するのに使用される場合、その特定の基またはラジカルの1つまたはそれより多い水素原子が各々、互いに独立して、同じかまたは異なる置換基で置き換えられていることを意味する。特定の基またはラジカル中の

50

飽和炭素原子を置換するために有用な置換基は、 $-R^a$ 、ハロ、 $-O^-$ 、 $=O$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S^-$ 、 $=S$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $=NR^b$ 、 $=N-OR^b$ 、トリハロメチル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2NR^b$ 、 $-S(O)_2O^-$ 、 $-S(O)_2OR^b$ 、 $-OS(O)_2R^b$ 、 $-OS(O)_2O^-$ 、 $-OS(O)_2OR^b$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $-P(O)(OR^b)(O^-)$ 、 $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(S)R^b$ 、 $-C(NR^b)R^b$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(S)OR^b$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(NR^b)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-OC(S)R^b$ 、 $-OC(O)O^-$ 、 $-OC(O)OR^b$ 、 $-OC(S)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)R^b$ 、 $-NR^bC(S)R^b$ 、 $-NR^bC(O)O^-$ 、 $-NR^bC(O)OR^b$ 、 $-NR^bC(S)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^bC(NR^b)R^b$  および  $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$  [式中、 $R^a$  は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルから成る群より選択され；各々の  $R^b$  は、独立して水素または  $R^a$  であり；ならびに各々の  $R^c$  は独立して  $R^b$  であるか、あるいは2個の  $R^c$  が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、O、NおよびSから成る群より選択される1~4個の同じかまたは異なる付加的なヘテロ原子を含んでいてもよい4、5、6または7員シクロヘテロアルキルを形成する]を含むが、これらに限定されない。具体的な例として、 $-NR^cR^c$  は、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -アルキル、N-ピロリジニルおよびN-モルホリニルを包含することが意図されている。別の具体的な例として、置換アルキルは、 $-アルキレン-O$ 、 $-アルキル$ 、 $-アルキレン-ヘテロアリール$ 、 $-アルキレン-シクロヘテロアルキル$ 、 $-アルキレン-C(O)OR^b$ 、 $-アルキレン-C(O)NR^bR^b$ 、および  $-CH_2-CH_2-C(O)-CH_3$  を包含することが意図されている。1つまたはそれより多い置換基は、それらが結合している原子と一緒にあって、シクロアルキルおよびシクロヘテロアルキルを含む環式環を形成し得る。

#### 【0068】

同様に、特定の基またはラジカル中の不飽和炭素原子を置換するために有用な置換基は、 $-R^a$ 、ハロ、 $-O^-$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S^-$ 、 $-NR^cR^c$ 、トリハロメチル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2O^-$ 、 $-S(O)_2OR^b$ 、 $-OS(O)_2R^b$ 、 $-OS(O)_2O^-$ 、 $-OS(O)_2OR^b$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $-P(O)(OR^b)(O^-)$ 、 $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(S)R^b$ 、 $-C(NR^b)R^b$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(S)OR^b$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(NR^b)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-OC(S)R^b$ 、 $-OC(O)O^-$ 、 $-OC(O)OR^b$ 、 $-OC(S)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)R^b$ 、 $-NR^bC(S)R^b$ 、 $-NR^bC(O)O^-$ 、 $-NR^bC(O)OR^b$ 、 $-NR^bC(S)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^bC(NR^b)R^b$  および  $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$  [式中、 $R^a$ 、 $R^b$  および  $R^c$  は先に定義されたとおりである]を含むが、これらに限定されない。

#### 【0069】

ヘテロアルキルおよびシクロヘテロアルキル基中の窒素原子を置換するために有用な置換基は、 $-R^a$ 、 $-O^-$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S^-$ 、 $-NR^cR^c$ 、トリハロメチル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2O^-$ 、 $-S(O)_2OR^b$ 、 $-OS(O)_2R^b$ 、 $-OS(O)_2O^-$ 、 $-OS(O)_2OR^b$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $-P(O)(OR^b)(O^-)$ 、 $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(S)R^b$ 、 $-C(NR^b)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(S)OR^b$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(NR^b)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-OC(S)R^b$ 、 $-OC(O)OR^b$ 、 $-OC(S)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)R^b$ 、 $-NR^bC(S)R^b$ 、 $-NR^bC(O)OR^b$ 、 $-NR^bC(S)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^bC(NR^b)R^b$  および  $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$  [式中、

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>およびR<sup>c</sup>は先に定義されたとおりである]を含むが、これらに限定されない。

【0070】

他の特定の基または原子を置換するために有用な上記リストからの置換基は当業者に明らかである。

【0071】

「置換された」という用語は、特に当分野で一般的な1つまたはそれより多い置換を想定し、考慮する。しかし、置換基は、化合物の有用な特性に悪影響を及ぼさないまたはその機能を有害に妨げることがないように選択されるべきであることは当業者に一般的に理解される。適切な置換基は、例えば、ハロゲン基、ペルフルオロアルキル基、ペルフルオロアルコキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ヒドロキシ基、オキソ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アルコキシ基、アリールまたはヘテロアリール基、アリーロキシまたはヘテロアリーロキシ基、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキル基、アリールアルコキシまたはヘテロアリールアルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノおよびジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アルキルカルボニル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アリールカルボニル基、アリーロキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、シクロアルキル基、シアノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ基、アリールチオ基、ニトロ基、ケト基、アシル基、ボロン酸またはボロニル基、リン酸またはホスホニル基、スルファミル基、スルホニル基、スルフィニル基、ならびにそれらの組合せを含み得る。「置換アリールアルキル」などの置換された組合せの場合は、アリール基もしくはアルキル基のいずれかが1つまたはそれより多い置換基で置換されていてもよく、またはアリール基およびアルキル基の両方が1つまたはそれより多い置換基で置換されていてもよい。加えて、一部の場合には、当業者に公知のように適切な置換基を組み合わせる1つまたはそれより多い環を形成してもよい。

【0072】

「置換されていてもよい」という用語は、置換基の存在または不在を意味する。例えば、置換されていてもよいアルキルは、非置換アルキルおよび置換アルキルの両方を包含する。特定の基を置換するのに使用される置換基は、典型的には上記で特定した様々な基から選択される1つまたはそれより多い同じかまたは異なる基で、さらに置換され得る。

【0073】

「担体」は、化合物と一緒に投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤またはビヒクルを指す。

【0074】

「アミノ酸」という用語は、アミノ基(NH<sub>2</sub>)、カルボン酸基(COOH)、および様々な側鎖基のいずれかを含有する有機化合物を指す。例えば、ポリペプチドに天然に組み込まれている22のアミノ酸(天然アミノ酸または天然に存在するアミノ酸としても知られる)は、構造式NH<sub>2</sub>CHRCOOH[式中、Rは、水素、置換されていてもよい炭化水素部分等を含む部分である]を有する。ある種のアミノ酸がLアミノ酸およびDアミノ酸と称される2つの立体異性体を有することは一般に公知である。本明細書で言及されるアミノ酸は、L異性体、D異性体、またはそれらの混合物を包含する。さらに、L、Dまたは混合アミノ酸のいずれかは、それらの構造中に付加的な立体異性中心をさらに含んでもよい。

【0075】

本明細書で使用される、「ペプチジル基」という用語は、アミノ酸のNH<sub>2</sub>および/またはOH基から水素原子を除去することによって1つまたはそれより多いアミノ酸から誘導される有機部分を意味する。ペプチジル基が1個のアミノ酸から誘導される場合、それはモノペプチジル基である。ペプチジル基が複数のアミノ酸の分子から誘導される場合、それは多ペプチジル基、例えばジペプチジルまたはトリペプチジルである。多ペプチジル基中のアミノ酸は、アミド結合を介して互いに連結されている。

## 【 0 0 7 6 】

「即時放出」または「瞬間放出」により、約 75 % 以上の活性物質が投与から 2 時間以内に、特に投与から 1 時間以内に放出される、従来のまたは改変されていない放出が意味される。

## 【 0 0 7 7 】

「持続放出」により、活性物質の放出が一定期間にわたって制御されているまたは改変されている剤形が意味される。持続は、例えば長期放出、制御放出、遅延放出、時限放出または特定の時点でのパルス放出を意味し得る。あるいは、制御は、活性物質の放出が即時放出剤形である場合よりも長期間、例えば少なくとも数時間にわたって、延長されることを意味し得る。

10

## 【 0 0 7 8 】

「有効量」または「治療有効量」により、疾患、例えばシアル酸欠乏症に関連するものを処置するために患者に投与された場合、疾患のためのそのような処置を生じさせるのに十分な本化合物の量が意味される。「有効量」または「治療有効量」は、活性物質、疾患およびその重症度、ならびに処置される患者の年齢、体重および他の条件に依存して異なる。

## 【 0 0 7 9 】

本明細書で使用される、「処置すること」および「処置」という用語は、臨床結果を含む有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチを指す。本発明に関連して、有益なまたは所望の臨床結果は、以下の 1 つ以上を含むが、これらに限定されない：疾患から生じる 1 つまたはそれより多い症候の重症度および / または頻度を低下させること、疾患の程度を軽減すること、疾患を安定化すること（例えば疾患の悪化を防止するまたは遅延させること）、疾患の進行を遅延させるまたは緩慢化させること、疾患状態を改善すること、シアル酸、シアリル化前駆体 CMP - シアル酸の産生を増大させること（例えばシアル酸の細胞内産生を増大させること）ならびに筋肉および他のタンパク質中のシアリル化のレベルを回復させること、疾患を処置するのに必要な 1 つまたはそれより多い他の薬物の用量を低減すること、ならびに / または生活の質を高めること。本明細書で述べる化合物または組成物で患者を「処置すること」は、疾患もしくは症状を阻止するまたは疾患もしくは症状の後退を生じさせるための個体の管理を含む。

20

## 【 0 0 8 0 】

「予防」または「予防的処置」または「予防処置」は、症状および / またはそれらの根底にある原因の発生の防止、例えば疾患または症状を発症しやすい（例えば遺伝的素因、環境因子、素因疾患または障害等の結果として、より高い危険度がある）患者における疾患または症候の防止を指す。予防は、筋肉内の慢性疾患変化が不可逆性であり、それについての動物モデルデータが予防における処置の恩恵を示唆する、H I B M ミオパチーを包含する。

30

## 【 0 0 8 1 】

「患者」という用語は、動物、例えば哺乳動物を指し、ヒト、ウシ、ウマ、ネコ、イヌ、げっ歯動物または霊長動物を含むが、これらに限定されない。好ましくは、患者はヒトである。

40

## 【 0 0 8 2 】

化合物の実施形態

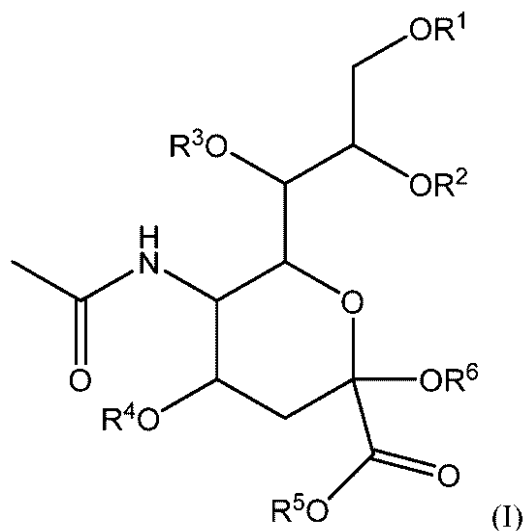
1 つの態様では、本発明は、患者への投与後に、少なくとも一部は、シアル酸に変換されるシアル酸類似体を対象とする。

## 【 0 0 8 3 】

1 つの実施形態では、本発明は、構造式 ( I ) :

## 【 0 0 8 4 】

## 【化 9】



10

## 【 0 0 8 5】

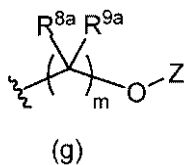
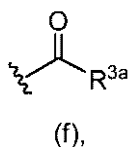
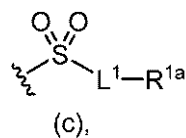
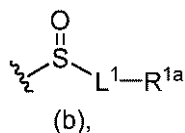
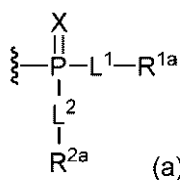
[ 式中、

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^6$  は、独立して水素または構造式 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f) および (g) :

20

## 【 0 0 8 6】

【化 1 0】



30

## 【 0 0 8 7】

から選択される部分であり ;

$R^1$  は、構造式 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f) および (g) から選択される部分またはヌクレオシドリン酸部分であり ;

X は酸素または硫黄であり ;

$L^1$  および  $L^2$  は、各々独立して共有結合、-O- または -NR<sup>10a</sup>- であり ;

$R^{10a}$  は、水素または置換されていてもよいアルキルであり ;

40

$R^{1a}$  および  $R^{2a}$  は、各々独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいヘテロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、-X<sup>a</sup>-C(O)-O-R<sup>11a</sup> または -X<sup>a</sup>-O-C(O)-O-R<sup>11a</sup> であり ;

X<sup>a</sup> は、置換されていてもよいアルキレンであり ;

各々の  $R^{11a}$  は、独立して水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいヘテロアルキルであり ;

$R^{3a}$  は、置換されていてもよいアルキルであるか ; あるいは  $R^{3a}$  は、それが結合しているカルボキシル部分と共に、モノペプチジル基またはジペプチジル基を形成し ;

50

各々の  $R^{8a}$  および  $R^{9a}$  は、独立して水素または置換されていてもよいアルキルであり；

$m$  は 1 または 2 であり；

$Z$  は、水素、低級アルキル、アミド基、ラクタム基、エステル基、ラクトン基、尿素基、環状尿素基、カーボネート基、環状カーボネート基、カルバメート基、環状カルバメート基、または (a)、(b)、(c)、(d)、(e) および (f) から選択される部分であり；

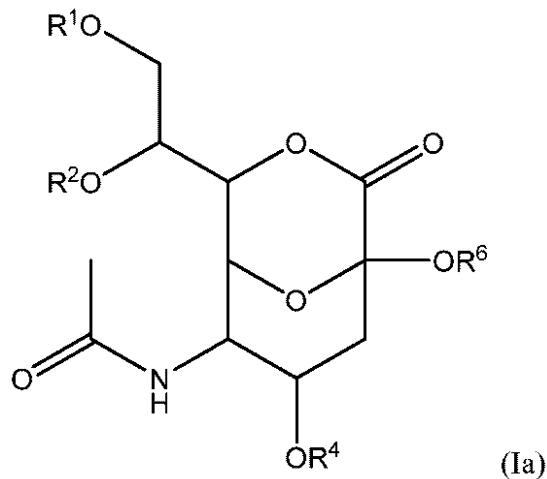
$R^5$  は、水素、 $G^+$ 、置換されていてもよいアルキル、または (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f) および (g) から選択される部分であり；ならびに

$G^+$  は、荷電有機アミン部分であるか；あるいは、

$OR^3$  および  $OR^6$  は、一緒になって式 (Ia)：

【0088】

【化11】



【0089】

によって表されるラクトン構造を形成し；

ただし、

(a)  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  の少なくとも 1 つは H ではなく；なら

びに  
(b)  $R^{3a}$  は、 $OR^3$  および  $OR^6$  が一緒になって式 (Ia) のラクトン構造を形成しない限り、または  $R^5$  が (f) でない限り、置換されていてもよいアルキルではない] によって表される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を対象とする。

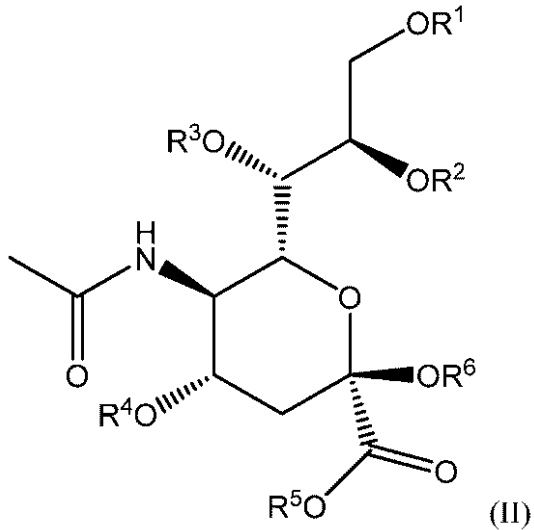
【0090】

本発明の 1 つの実施形態では、構造式 (I) は、構造式 (II)：

【0091】



【化 1 2】

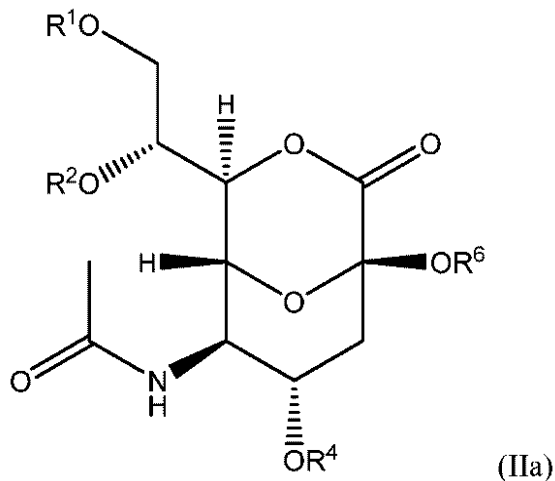


【 0 0 9 2】

によって表され、および構造式 ( I I ) は、構造式 ( I I a ) :

【 0 0 9 3】

【化 1 3】



【 0 0 9 4】

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は先に定義されたのと同じである ]  
によって表される。

【 0 0 9 5】

構造式 ( I ) または ( I I ) の 1 つの実施形態では、 $R^5$  は、水素、 $Y^+$ 、置換されていてもよいアルキル、または構造式 ( g ) である。

【 0 0 9 6】

構造式 ( I ) または ( I I ) の 1 つの実施形態では、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  の少なくとも 1 つは水素である。構造式 ( I ) または ( I I ) の 1 つの実施形態では、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  の少なくとも 2 つは水素である。構造式 ( I ) または ( I I ) の 1 つの実施形態では、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は水素である。

【 0 0 9 7】

構造式 ( I ) または ( I I ) の 1 つの実施形態では、 $R^6$  は水素である。

【 0 0 9 8】

構造式 ( I ) または ( I I ) の 1 つの実施形態では、 $m$  は 1 であり； $R^{8a}$  は水素であり；および  $R^{9a}$  は水素または低級アルキルである。

【 0 0 9 9】

構造式 (I) または (II) の 1 つの実施形態では、 $R^1$  は、構造式 (a)、(b)、(c)、(d)、(e) および (f) から選択されるか；またはヌクレオシドリン酸部分であり；ならびに  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は水素である。

【0100】

構造式 (I) または (II) の 1 つの実施形態では、 $R^1$  は、構造式 (a)、(b)、(c)、(d)、(e) および (f) から選択されるか；またはヌクレオシドリン酸部分であり； $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^6$  は水素であり；ならびに  $R^5$  は、置換されていてもよいアルキルまたは構造式 (g) である。

【0101】

構造式 (I) または (II) の 1 つの実施形態では、 $R^1$  は構造式 (a) であり；ならびに  $L^1$  および  $L^2$  の少なくとも 1 つは -O- である。1 つの実施形態では、 $R^5$  は水素または構造式 (g) である。別の実施形態では、Z は水素、低級アルキル、または構造式 (a) である。さらに別の実施形態では、 $L^1$  および  $L^2$  は -O- である。さらに別の実施形態では、 $R^{1a}$  および  $R^{2a}$  は、独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル、または置換されていてもよいアリールである。さらに別の実施形態では、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^6$  は水素である。

10

【0102】

構造式 (I) または (II) の 1 つの実施形態では、 $R^1$  は構造式 (a) であり；X は酸素または硫黄であり； $L^1$  および  $L^2$  は -O- であり； $R^{1a}$  および  $R^{2a}$  は、独立して水素、低級アルキル、またはアリールであり； $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^6$  は水素であり； $R^5$  は水素または構造式 (g) であり；ならびに Z は水素、低級アルキル、または構造式 (a) である。

20

【0103】

構造式 (I) または (II) の 1 つの実施形態では、 $R^1$  は構造式 (b) または (c) であり；および  $L^1$  は -O- である。1 つの実施形態では、 $R^5$  は水素または構造式 (g) である。別の実施形態では、Z は水素、低級アルキル、または構造式 (b) もしくは (c) である。さらに別の実施形態では、 $R^{1a}$  は水素、置換されていてもよい低級アルキル、または置換されていてもよいアリールである。さらに別の実施形態では、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^6$  は水素である。

【0104】

構造式 (I) または (II) の 1 つの実施形態では、 $R^1$  は構造式 (b) または (c) であり； $L^1$  は -O- であり； $R^{1a}$  は水素、低級アルキル、またはアリールであり； $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^6$  は水素であり； $R^5$  は水素または構造式 (g) であり；ならびに Z は水素、低級アルキル、または構造式 (b) もしくは (c) である。

30

【0105】

構造式 (I) または (II) の 1 つの実施形態では、 $R^1$  は構造式 (f) であり； $R^{3a}$  は、それが結合しているカルボキシル部分と共に、モノペプチジル基またはジペプチジル基を形成し；およびモノペプチジル基またはジペプチジル基は、天然に存在するアミノ酸、天然に存在しないアミノ酸、またはそれらの組合せから誘導される。1 つの実施形態では、 $R^{3a}$  のモノペプチジル基またはジペプチジル基は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、およびそれらの組合せから成る群より選択されるアミノ酸から誘導される。

40

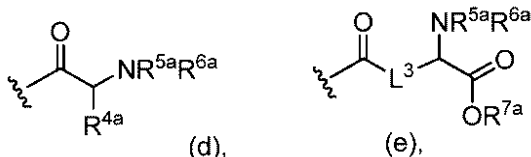
【0106】

構造式 (f) の 1 つの実施形態では、モノペプチジル基は、構造式 (d) および (e)

：

【0107】

## 【化 1 4】



## 【0108】

[ 式中、 $R^{4a}$  は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいカルボシクリル、 $OR$ 、 $NR_2$ 、または  $SR$  であり；各々の  $R$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{5a}$  および  $R^{6a}$  は、独立して水素または置換されていてもよいアルキルであるか；あるいは、 $R^{4a}$  と  $NR^{5a}R^{6a}$  は、それらが結合している炭素原子と共に、または  $R^{5a}$  と  $R^{6a}$  は、それらが結合している窒素原子と共に、酸素、窒素および硫黄から選択される 1 つまたはそれより多い付加的なヘテロ原子を含んでもよい、置換されていてもよい 4 ~ 7 員アザ環を形成し；ならびに  $L^3$  は置換されていてもよいアルキレンである ] によって表すことができる。

10

## 【0109】

構造式 (I) または (II) の 1 つの実施形態では、 $R^1$  は構造式 (d) または (e) であり； $R^{4a}$  は、水素、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいヘテロアルキル、 $OR$ 、 $NR_2$ 、または  $SR$  であり； $R$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{5a}$  および  $R^{6a}$  は、独立して水素または低級アルキルであり； $L^3$  は置換されていてもよい C1 - C6 アルキレンであり；ならびに選択的な置換基は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、N - アルキルアミノ、N、N - ジアルキルアミノ、= O、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アミド、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいカルボシクリルから成る群より選択される。1 つの実施形態では、 $R^5$  は水素または構造式 (g) である。別の実施形態では、 $Z$  は水素、低級アルキル、または構造式 (d) もしくは (e) である。さらに別の実施形態では、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^6$  は水素である。

20

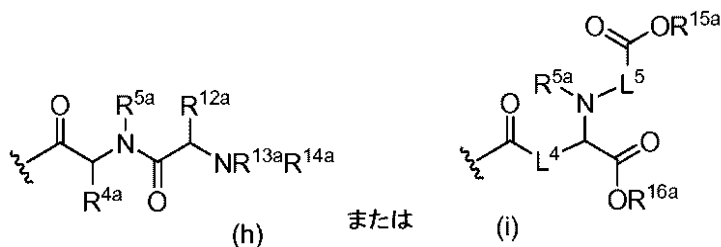
30

## 【0110】

構造式 (f) の 1 つの実施形態では、ジベプチジル基は、構造式 (h) または (i)：

## 【0111】

## 【化 1 5】



40

## 【0112】

[ 式中、 $R^{4a}$  および  $R^{5a}$  は先に定義されたのと同じであり； $R^{12a}$  は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいカルボシクリル、= O、 $OR$ 、 $NR_2$ 、または  $SR$  であり； $R^{13a}$  および  $R^{14a}$  は、独立して水素または置換されていてもよいアルキルであるか；あるいは、 $R^{12a}$  と  $NR^{13a}R^{14a}$  は、それらが結合している炭素原子と共に、または  $R^{13a}$  と  $R^{14a}$  は、それらが結合している窒素原子と共に、酸素、窒素および硫黄から選択される 1 つま

50

たはそれより多い付加的なヘテロ原子を含んでもよい、置換されていてもよい4～7員アザ環を形成し； $R^{15a}$ および $R^{16a}$ は、独立して水素または置換されていてもよいアルキルであり；ならびに $L^4$ および $L^5$ は、独立して置換されていてもよいアルキレンである]によって表すことができる。1つの実施形態では、 $R^5$ は水素または構造式(g)である。別の実施形態では、Zは水素、低級アルキル、または構造式(f)である。さらに別の実施形態では、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^6$ は水素である。

【0113】

構造式(I)または(II)の1つの実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^6$ は水素であり；ならびに $R^5$ は $G^+$ である。1つの実施形態では、Gは、コリン、ジオラミン、ジエチルアミン、t-ブチルアミンおよびエタノールアミンから成る群より選択される。

10

【0114】

構造式(I)または(II)の1つの実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^6$ は水素であり；ならびに $R^5$ は、置換されていてもよいアルキルまたは構造式(g)である。1つの実施形態では、 $R^5$ は低級アルキルまたは構造式(g)であり；mは1であり； $R^{8a}$ は水素であり； $R^{9a}$ は水素または低級アルキルであり；およびZは、アミド基、ラクタム基、エステル基、ラクトン基、尿素基、環状尿素基、カーボネート基、環状カーボネート基、カルバメート基、または環状カルバメート基である。

【0115】

構造式(I)または(II)の1つの実施形態では、 $R^1$ はヌクレオシドリン酸部分であり；ならびに $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は水素である。1つの実施形態では、ヌクレオシドリン酸部分は、アデノシンリン酸(AMP)部分またはアデノシン三リン酸(ATP)部分である。

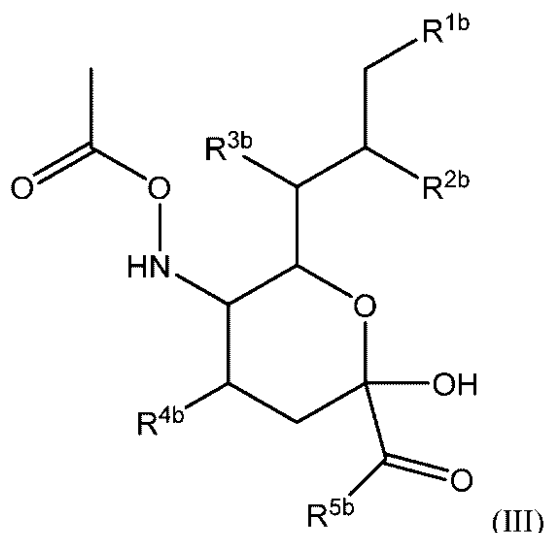
20

【0116】

1つの実施形態では、本発明は、式(III)：

【0117】

【化16】



30

40

【0118】

[式中、

$R^{1b}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4b}$ および $R^{5b}$ は、独立してOH、 $-O-C(O)-Y$ 、または $-O-(CHR)_n-O-C(O)-Y$ であり；ただし、 $R^{1b}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{4b}$ ならびに $R^{5b}$ の少なくとも1つはOHではなく；

nは1または2であり；

$R^b$ は水素または低級アルキルであり；

各々の $-O-C(O)-Y$ は、独立してペプチジル部分であり；ならびに

50

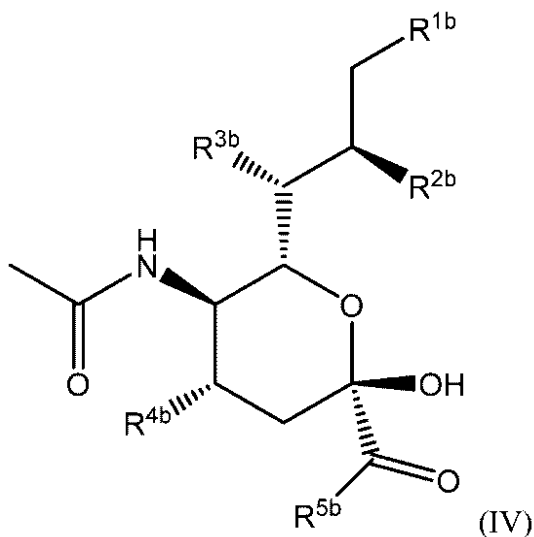
式(III)中の1つまたはそれより多い-O-C(O)-Yの存在は、ペプチド輸送体1(PepT1)による式(III)の化合物の取込みを、 $R^{1b}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4b}$ および $R^{5b}$ がOHである式(III)の化合物の取込みと比較して増大させる]の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0119】

1つの実施形態では、構造式(III)は、構造式(IV)：

【0120】

【化17】



【0121】

[式中、 $R^{1b}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4b}$ および $R^{5b}$ は先に定義されたのと同じである]  
によって表される。

【0122】

構造式(III)または(IV)の1つの実施形態では、 $R^{2b}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{4b}$ はOHである。

【0123】

構造式(III)または(IV)の1つの実施形態では、 $R^{1b}$ は-O-C(O)-Yであり、および $R^{5b}$ はOHである。

【0124】

構造式(III)または(IV)の1つの実施形態では、 $R^{1b}$ は-O-C(O)-Yであり；および $R^{5b}$ は-O-(CHR)<sub>n</sub>-O-C(O)-Yである。

【0125】

構造式(III)または(IV)の1つの実施形態では、ペプチジル部分は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから成る群より選択されるアミノ酸から誘導されるモノペプチジル部分である。別の実施形態では、モノペプチジル部分は、アスパラギン酸、リシン、プロリンおよびバリンから成る群より選択されるアミノ酸から誘導される。

【0126】

構造式(III)または(IV)の1つの実施形態では、ペプチジル部分は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、およびそれらの組合せから成る群より選択される2つのアミノ酸のいずれかから誘導されるジペプチ

ジル部分である。別の実施形態では、ジペプチジル部分は、(1) アスパラギン酸とアラニン、または(2) グルタミン酸とアラニンから誘導される。

【0127】

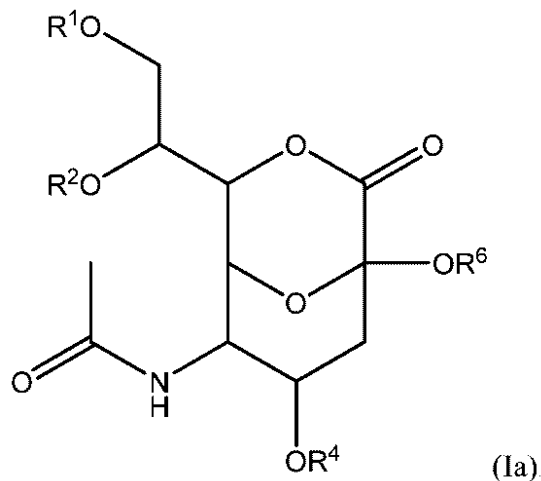
構造式(I I I)または(I V)の1つの実施形態では、nは1であり；およびR<sup>b</sup>は水素である。

【0128】

構造式(I)の1つの実施形態では、化合物は、構造式(I a)：

【0129】

【化18】



10

20

【0130】

[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は水素であり；ならびにR<sup>6</sup>は構造式(d)、(e)または(f)である]  
によって表される。

【0131】

構造式(I a)の1つの実施形態では、R<sup>6</sup>は構造式(f)であり；およびR<sup>3 a</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルである。

【0132】

構造式(I a)の1つの実施形態では、R<sup>6</sup>は構造式(f)であり；およびR<sup>3 a</sup>は、それが結合しているカルボキシル部分と共に、モノペプチジル基またはジペプチジル基を形成する。

30

【0133】

構造式(I a)の1つの実施形態では、モノペプチジル基またはジペプチジル基は、天然に存在するアミノ酸、天然に存在しないアミノ酸、またはそれらの組合せから誘導される。

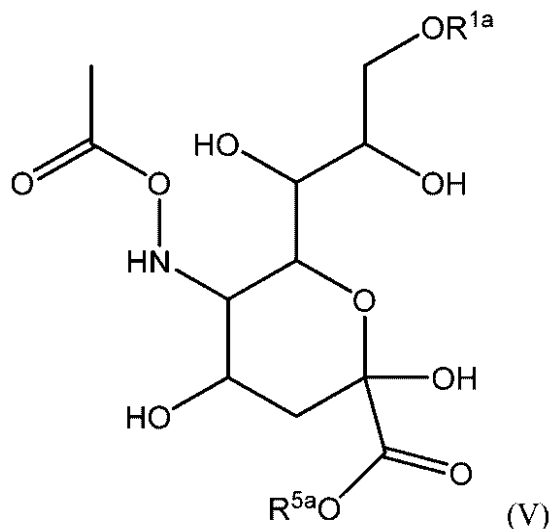
【0134】

本発明の1つの実施形態では、構造式(I)は、構造式(V)：

【0135】

40

## 【化 19】



10

## 【0136】

[式中、 $R^{1a}$ は構造式(structural)(f)であり、および $R^{3a}$ は、それが結合しているカルボキシル部分と共に、モノペプチジル基またはジペプチジル基を形成し；ならびに $R^{5a}$ は構造式(f)であり、および $R^{3a}$ は置換されていてもよいアルキルである]

20

によって表される。

## 【0137】

構造式(V)の1つの実施形態では、 $R^{3a}$ は、それが結合しているカルボキシル部分と共に、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから成る群より選択されるアミノ酸から誘導されるモノペプチジル基を形成する。1つの実施形態では、モノペプチジル基は、アスパラギン酸、リシン、プロリンおよびバリンから成る群より選択されるアミノ酸から誘導される。

30

## 【0138】

構造式(V)の1つの実施形態では、 $R^{3a}$ は、それが結合しているカルボキシル部分と共に、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、およびそれらの組合せから成る群より選択される任意の2つのアミノ酸から誘導されるジペプチジル基を形成する。1つの実施形態では、ジペプチジル基は、(1)アスパラギン酸とアラニン、または(2)グルタミン酸とアラニンから選択される2つのアミノ酸から誘導される。

## 【0139】

構造式(V)の1つの実施形態では、 $R^{1a}$ は構造式(f)であり、および $R^{3a}$ は非置換C1-C6アルキルである。

40

## 【0140】

構造式(V)の1つの実施形態では、 $R^{1a}$ は構造式(f)であり、および $R^{3a}$ は、アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、N-アルキルアミノ、N-ジアルキルアミノ、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-C(O)-R'$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NHR'$ 、 $-C(O)-NR'R'$ 、 $-C(O)-OH$ 、 $-C(O)-OR'$ から選択される1つまたはそれより多い基で置換されたC1-C6アルキルであるか；または2つの置換基は、それらが結合している原子と共に、置換されていてもよいカルボシクリルまたは窒素、酸素および硫黄から選択される1つまたはそれより多いヘテロ原子を含むヘテロシクリルを形

50

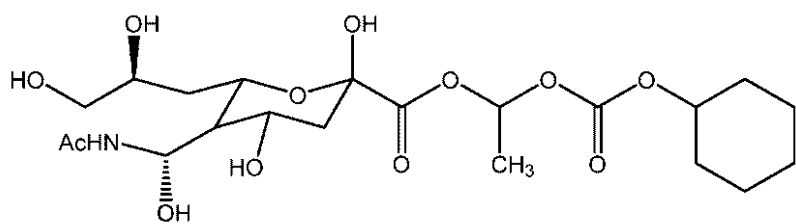
成し；ここで各々の R' は、独立して置換されていてもよいアルキルである。

【 0 1 4 1 】

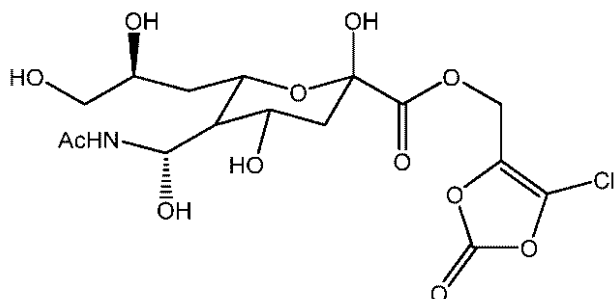
一部の特定の実施形態では、本発明の化合物は、

【 0 1 4 2 】

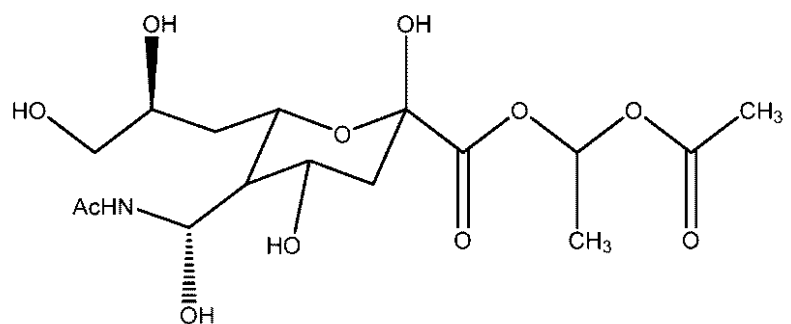
【 化 2 0 】



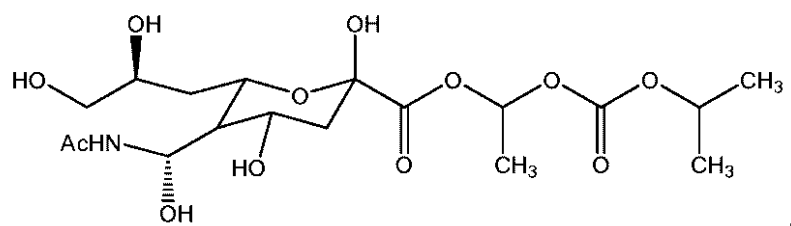
10



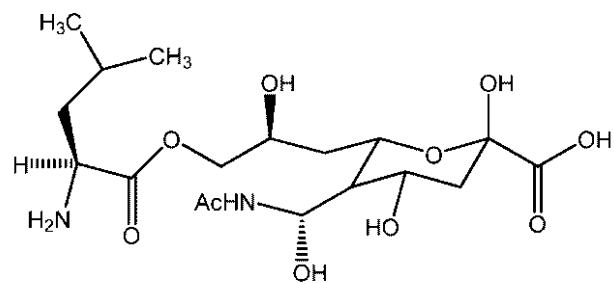
20



30



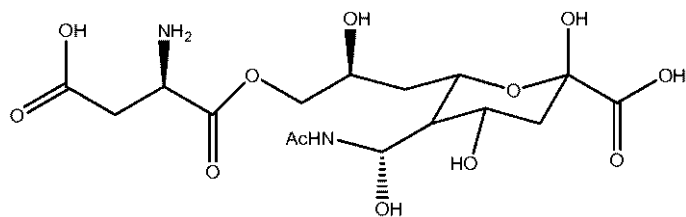
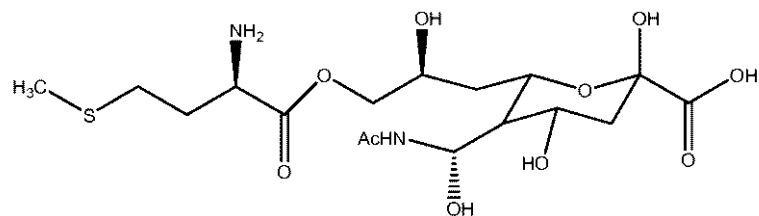
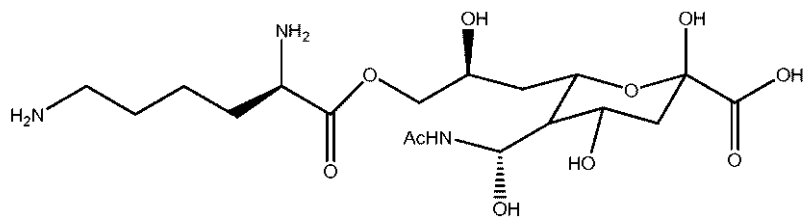
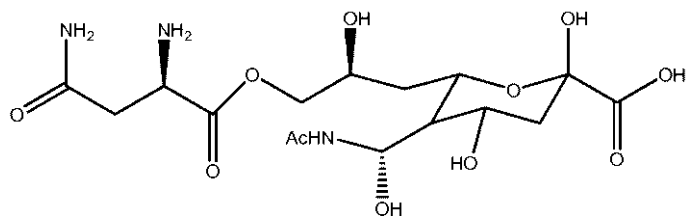
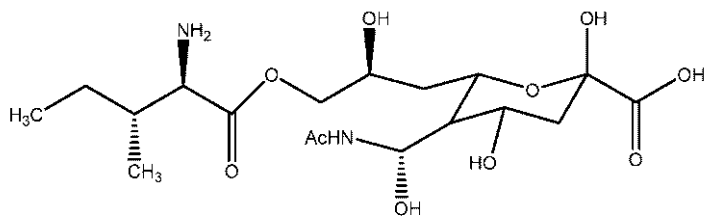
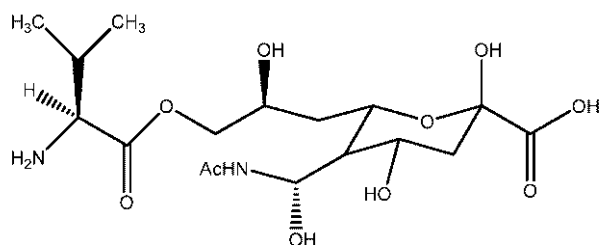
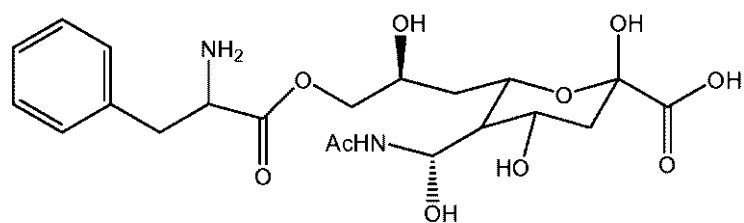
40



【 0 1 4 3 】

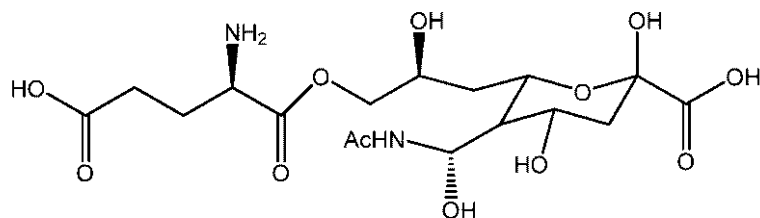
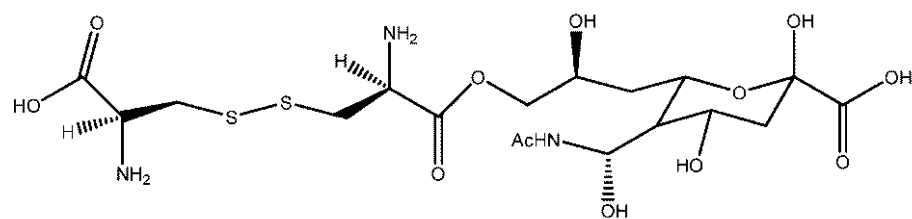


## 【化 2 1】

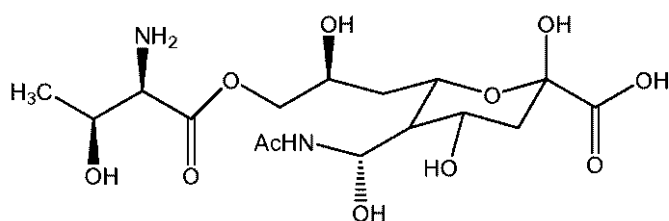


## 【 0 1 4 4 】

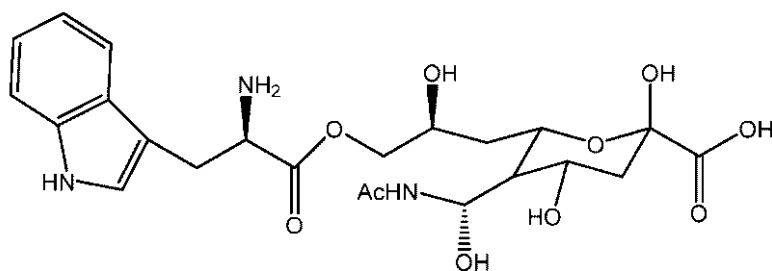
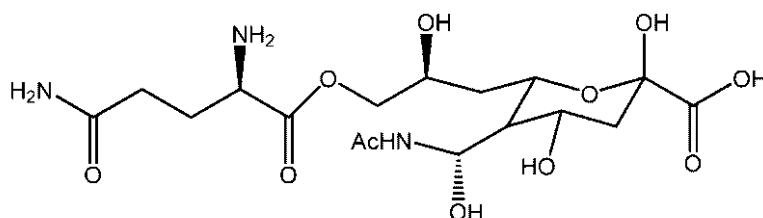
【化 2 2】



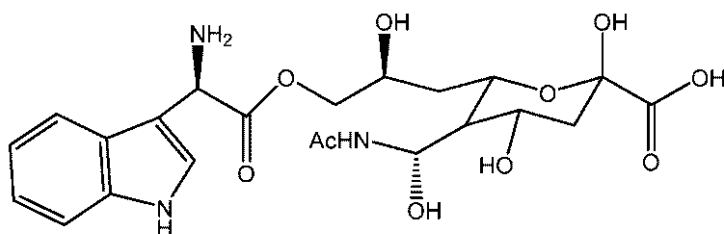
10



20



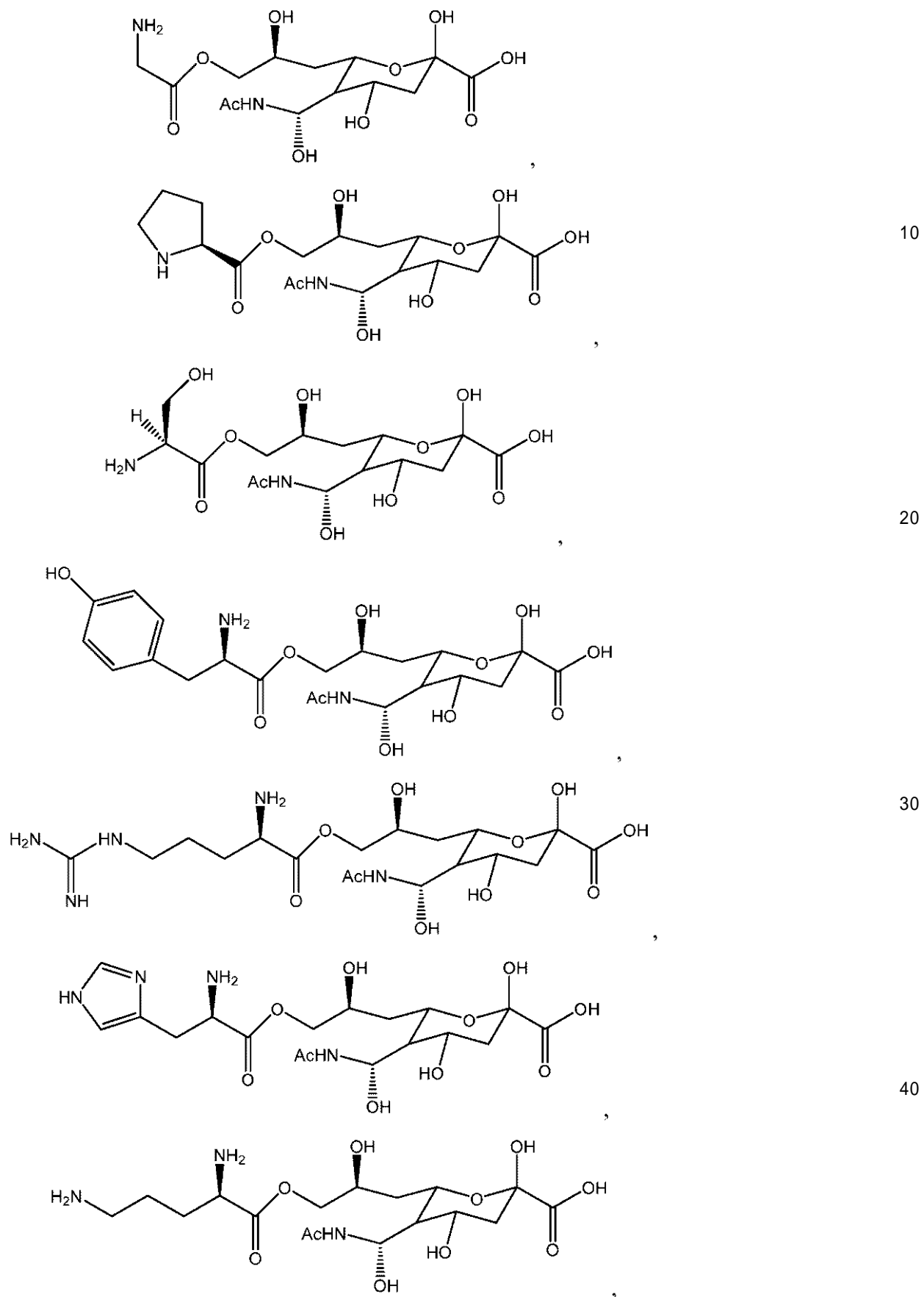
30



40

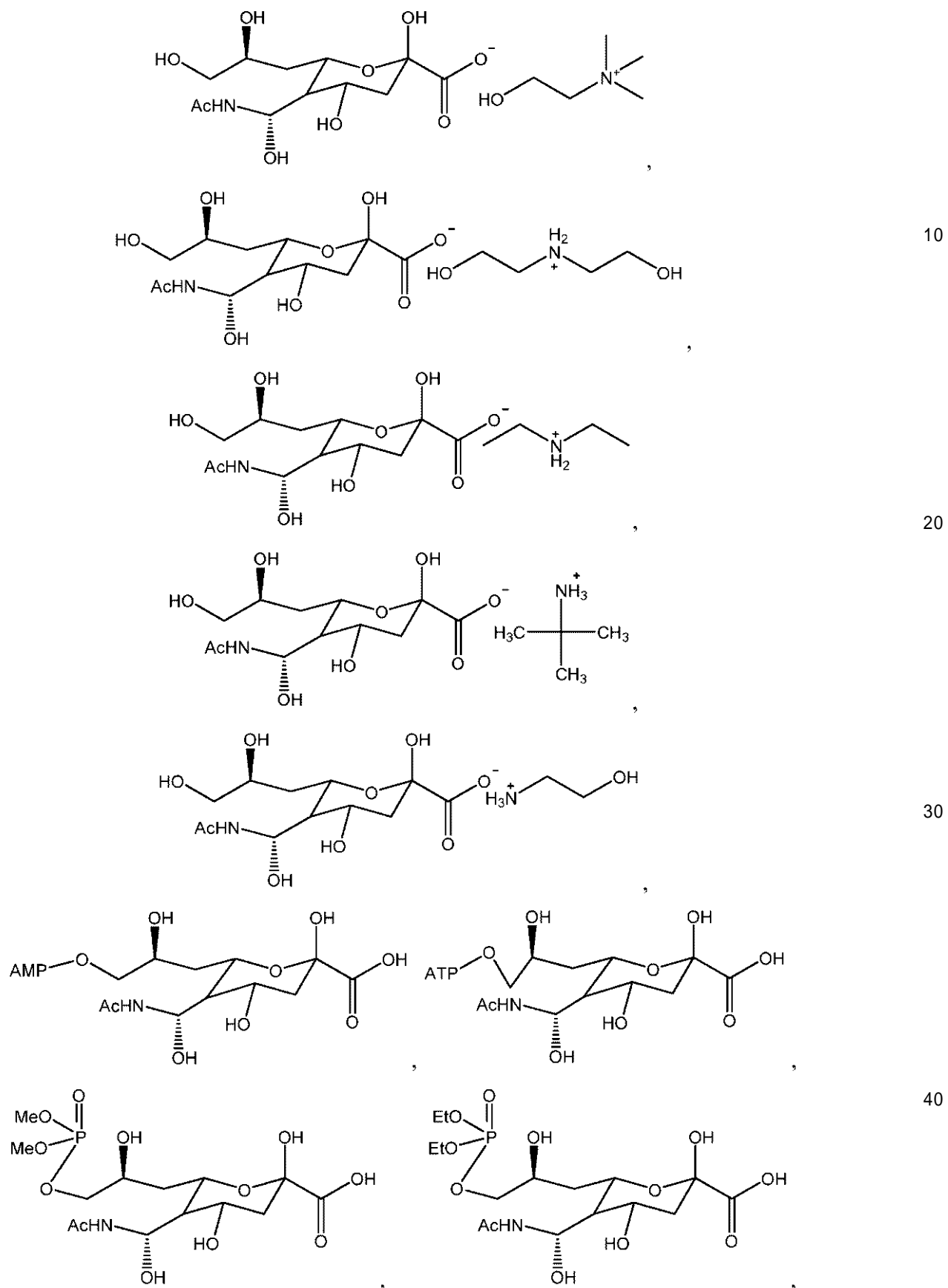
【 0 1 4 5 】

【化 2 3】



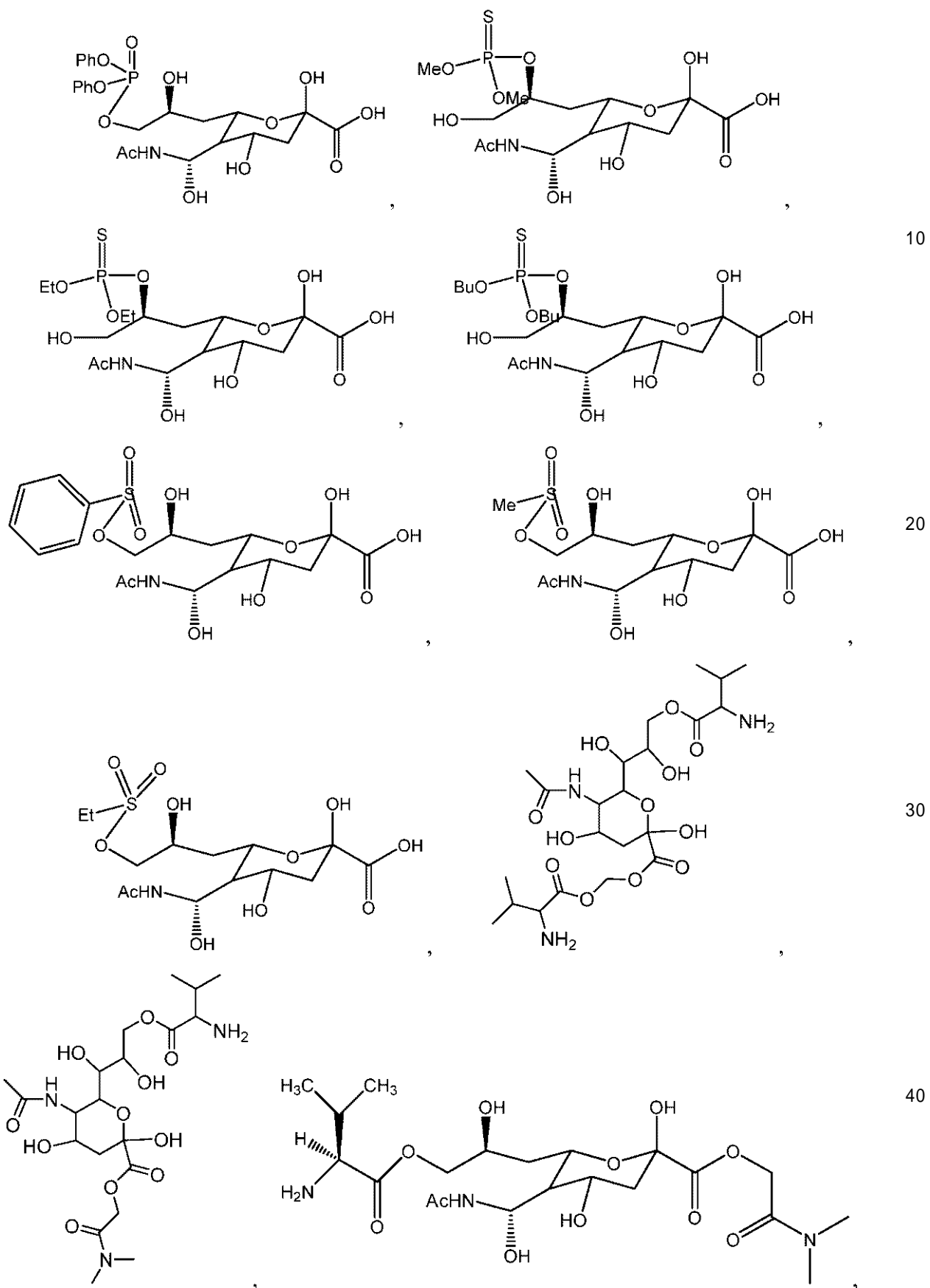
【 0 1 4 6 】

【化 2 4】



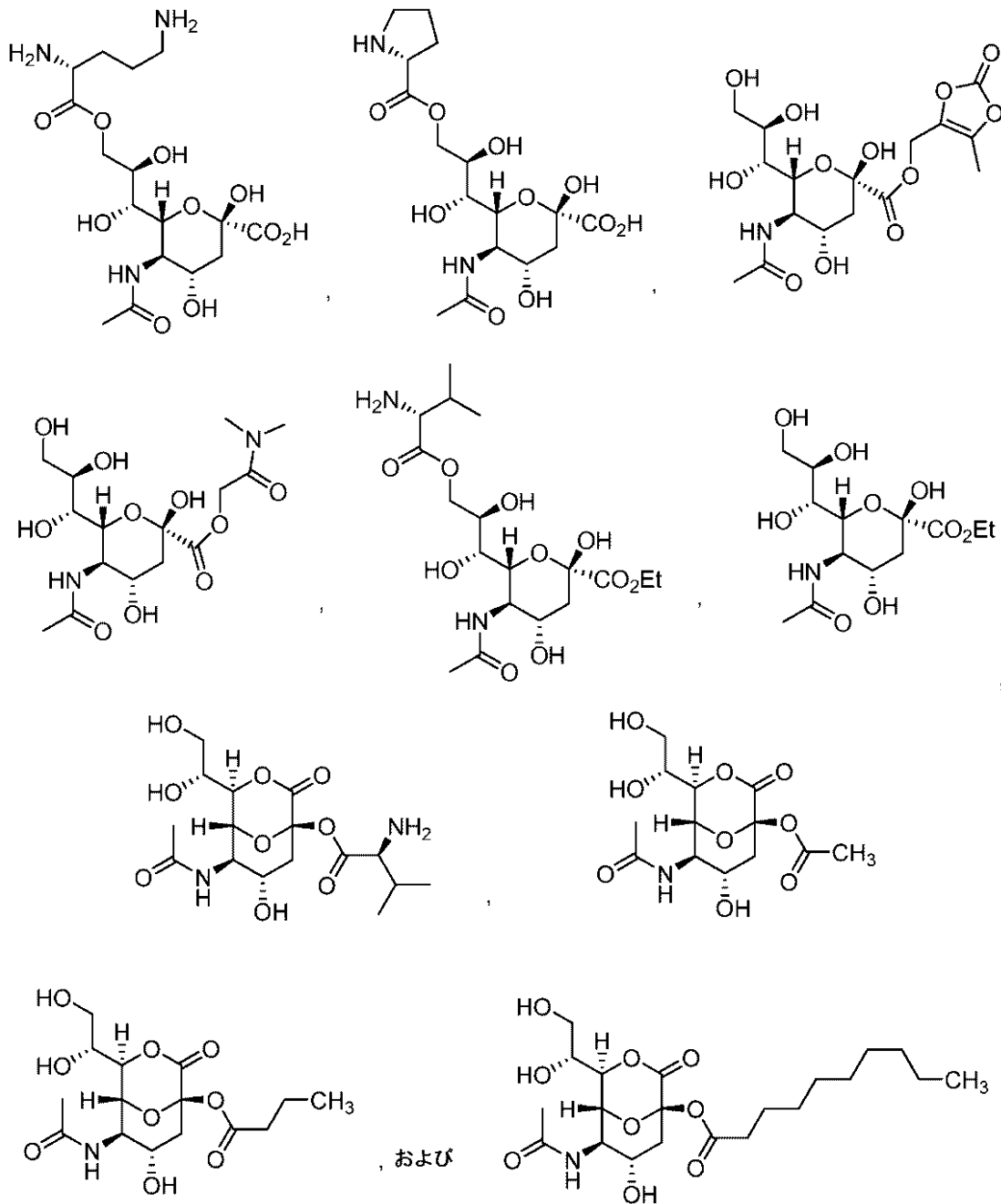
【 0 1 4 7】

【化 2 5】



【 0 1 4 8 】

## 【化 2 6】



10

20

30

## 【0149】

から成る群より選択される。

## 【0150】

本化合物の有用性の実施形態

本発明の1つの実施形態では、本化合物は、有効量の本化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を、シアル酸欠乏症の処置を必要とする患者に投与することにより、シアル酸欠乏症の処置のために使用することができる。別の実施形態では、本発明の方法は、本化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を、そのような処置を必要とする患者に投与することを含み、ここで、投与後に、化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物は、治療有効量のシアル酸を約4時間以上連続的に提供する。

## 【0151】

1つの実施形態では、シアル酸欠乏症は、シアル酸欠乏症に関連するミオパチーである

40

50

。1つの実施形態では、シアル酸欠乏症に関連するミオパチーは、遺伝性封入体ミオパチー（HIBM）、Nonakaミオパチー、および/または縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（DMRV）である。

#### 【0152】

他の実施形態では、本発明の方法は、治療有効量のシアル酸を約1時間から約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23または約24時間にわたって連続的に提供することができる。

#### 【0153】

1つの実施形態では、治療有効量は、患者に投与される量を指す。別の実施形態では、治療有効量は、個体の血流に送達される量を指す。さらに別の実施形態では、治療有効量は、個体の筋肉組織に送達される量を指す。本化合物は、投与後、インビボでシアル酸に変換される。すなわち、本化合物は、投与後、シアル酸経路中の1つまたはそれより多い化合物またはその誘導体（シアル酸自体を含む）に代謝される。

#### 【0154】

1つの実施形態では、本発明の方法は、シアル酸経路中の1つまたはそれより多い化合物またはその誘導体（シアル酸自体を含む）を約0.2～約40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  または約2～約40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の  $C_{\text{max}}$  で患者の血流に送達することができる。別の実施形態では、治療有効量は、約5～約40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の  $C_{\text{max}}$  を有するシアル酸経路中の1つまたはそれより多い化合物またはその誘導体（シアル酸自体を含む）を意味する。

#### 【0155】

1つの実施形態では、本発明の方法は、シアル酸経路中の1つまたはそれより多い化合物またはその誘導体（シアル酸自体を含む）を約0.1～約20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  のトラフ濃度で患者の血流に送達することができる。他の実施形態では、本発明の方法は、シアル酸経路中の1つまたはそれより多い化合物またはその誘導体（シアル酸自体を含む）を約0.1～15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.1～10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.1～5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.5～20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.5～15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.5～10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.5～5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1～20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1～15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1～10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  もしくは1～5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  のいずれか1つ、または約0.1、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 もしくは15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  のいずれか1つのトラフ濃度で、処置を必要とする患者に送達することができる。

#### 【0156】

1つの実施形態では、患者は、約0.1～40 g/日、0.2～20 g/日、0.5～10 g/日、0.5～5 g/日、または0.5～4 g/日のいずれかの、1つまたはそれより多い本化合物を投与される。1つの実施形態では、患者は、約0.2 g/日～5 g/日、0.3 g/日～4 g/日、または0.5 g/日～3 g/日のいずれかの、1つまたはそれより多い本化合物を投与される。

#### 【0157】

他の実施形態では、患者は、約0.01～500 mg/kg、0.05～300 mg/kg、0.1～150 mg/kg、0.5～100 mg/kg、または1～50 mg/kg のいずれかの、1つまたはそれより多い本発明の化合物を投与される。一部の実施形態では、本発明の方法は、約1 mg/kg および40 mg/kg、1.5 mg/kg および35 mg/kg、または2 mg/kg および30 mg/kg のいずれかの、シアル酸経路中の1つまたはそれより多い化合物またはその誘導体（シアル酸自体を含む）を、それを必要とする患者に送達することができる。

#### 【0158】

組成物および投与経路の実施形態

本発明の化合物は薬学的組成物として製剤化することができる。1つの実施形態では、そのような組成物は、本化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物、

10

20

30

40

50

および薬学的に許容され得る担体を含有する。薬学的組成物は、その後、所望に応じて従来の非毒性の薬学的に許容され得る担体、アジュバントおよびビヒクルを含有する投与単位製剤中で経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、経直腸的に、または局所的に投与することができる。単一剤形を生産するために担体物質と組み合わせることができる有効成分の量は、処置される哺乳動物宿主および特定の投与方式に依存して異なる。局所投与は、経皮パッチまたはイオン導入装置などの経皮投与の使用も含み得る。本明細書で使用される非経口的という用語は、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射または注入技術を含む。薬剤の製剤化は、例えば Hoover, John E., REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, Mack Publishing Co., Easton, Pa.; 1975 の中で論じられている。薬剤製剤化の他の例は、Lieberman, H. A. と Lachman, L. Eds., PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980 に見出すことができる。

10

#### 【0159】

注射用調合剤、例えば滅菌注射用水性または油性懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて公知の技術に従って製剤化することができる。滅菌注射用調合剤はまた、例えば 1, 3 - ブタンジオール中の溶液のような、非毒性の非経口的に許容され得る希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液または懸濁液であり得る。使用できる許容され得るビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌固定油も溶媒または懸濁媒として慣例的に用いられる。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性固定油を用いることができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸も注射剤の調製に使用できる。ジメチルアセトアミド、イオン性および非イオン性洗浄剤を含む界面活性剤、ポリエチレングリコールが使用できる。上記で論じたような溶媒および湿潤剤の混合物も有用である。

20

#### 【0160】

薬剤の直腸投与のための坐剤は、薬剤を、通常温度では固体 (solid) であるが直腸温度では液体であり、そのため直腸内で融解して薬剤を放出する適切な非刺激性賦形剤、例えばココアバター、合成モノグリセリド、ジグリセリドまたはトリグリセリド、脂肪酸およびポリエチレングリコールなどと混合することによって調製できる。

#### 【0161】

経口投与用の固形剤形は、カプセル、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤を含み得る。そのような固形剤形では、本発明の化合物を、通常、適応される投与経路に適した 1 つまたはそれより多いアジュバントと組み合わせる。経口的に投与される場合は、本発明の化合物をラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、滑石、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウム塩およびカルシウム塩、ゼラチン、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、ならびに / またはポリビニルアルコールと混合して、その後好都合な投与のために錠剤化またはカプセル化することができる。そのようなカプセルまたは錠剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース中の活性化合物の分散液として提供され得る制御放出製剤を含み得る。カプセル、錠剤および丸剤の場合、剤形は、クエン酸ナトリウム、炭酸または重炭酸マグネシウムまたはカルシウムなどの緩衝剤も含み得る。錠剤および丸剤は、付加的に、腸溶剤皮と共に調製することができる。

30

40

#### 【0162】

治療目的のために、非経口投与用の製剤は、水性または非水性等張滅菌注射溶液または懸濁液の形態であり得る。これらの溶液および懸濁液は、経口投与用の製剤における使用に関して言及した 1 つまたはそれより多い担体または希釈剤を有する滅菌粉末または顆粒から調製することができる。本発明の化合物を、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、落花生油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、および / または様々な緩衝剤に溶解することができる。他のアジュバントおよび他の投与方式は薬学技術分野において十分におよび広く知られている。

50



## 【0163】

経口投与用の液体剤形は、水などの当分野で一般的に使用される不活性希釈剤を含有する、薬学的に許容され得る乳剤、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルを包含し得る。そのような組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、ならびに甘味料、着香剤および香料などのアジュバントも含有し得る。

## 【0164】

抗癌剤と組み合わせて本発明の化合物を使用する投薬レジメンは、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別および医学的状态；処置される状態の重症度；投与経路；患者の腎および肝機能；ならびに使用される特定の化合物またはその塩もしくはエステルを含む様々な因子に従って選択される。これらの因子の検討は、即時併用療法を必要とする人に与えられるべき治療有効量を決定する目的で、十分に、通常技術を有する臨床医の理解範囲内である。

10

## 【0165】

全身投与はまた、坐剤、経皮パッチ、経粘膜送達および鼻内投与の使用などの比較的侵襲的な方法を含み得る。経口投与も本発明の化合物に適する。適切な形態は、当分野で理解されるように、シロップ、カプセル、錠剤を含む。

## 【0166】

投薬レベルは、症状の性質、薬剤の効果、患者の状態、医師の判断、ならびに投与の頻度および方式に依存する；そのようなパラメータを最適化することは当分野の通常レベルの範囲内である。

20

## 【0167】

1つの実施形態では、本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を含有する持続放出性薬学的組成物であって、化合物の放出が約4時間以上にわたる、持続放出性薬学的組成物を提供する。他の実施形態では、化合物の放出は、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23または約24時間にわたる。

## 【0168】

別の実施形態では、本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を含有する持続放出性薬学的組成物であって、化合物からの薬理作用が組成物の投与後約4時間以上持続する、持続放出性薬学的組成物を提供する。他の実施形態では、化合物からの薬理作用は、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23または約24時間持続する。

30

## 【0169】

別の実施形態では、本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を含有する持続放出性薬学的組成物であって、組成物が、投与後、治療有効量の化合物を約4時間以上提供する、持続放出性薬学的組成物を提供する。他の実施形態では、組成物は、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23または約24時間にわたって治療有効量の化合物を提供する。

40

## 【0170】

上述した持続放出性薬学的組成物のいずれかの1つの実施形態では、組成物は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を含むマトリックス；および1つまたはそれより多い放出速度制御ポリマーを含有する。1つの実施形態では、マトリックスはコアまたはコアを覆う層の形態である。

## 【0171】

1つの実施形態では、マトリックスは、a)少なくとも1つの水膨潤性、pH非依存性ポリマー、b)少なくとも1つのアニオン性、pH依存性、ゲル形成性コポリマー、c)少なくとも1つのカチオン性ポリマー、およびd)少なくとも1つの親水コロイドポリマ

50

ーから成る群より選択される1つまたはそれより多いポリマーを含有する。

【0172】

上述した持続放出性薬学的組成物のいずれかの1つの実施形態では、組成物は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を含むプル層 (pull layer) および浸透圧プッシュ層 (osmotic push layer) の上に配置された放出速度制御膜を含有し、放出速度制御膜はプル層に直接隣接した開口部を有する。1つの実施形態では、プル層は放出速度制御ポリマーをさらに含む。

【0173】

上述した持続放出性薬学的組成物のいずれかの1つの実施形態では、組成物は1つまたはそれより多い粒子を含有し、ならびに各々の粒子は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を含む活性コア、およびコア上に配置された放出速度制御ポリマーを含有する。

10

【0174】

上述した持続放出性薬学的組成物のいずれかの1つの実施形態では、組成物は1つまたはそれより多い粒子を含有し、ならびに各々の粒子は、不活性コア、不活性コア上に配置された本発明の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を含む活性層、および活性層上に配置された放出速度制御ポリマーを含有する。

【0175】

薬剤のための様々な持続放出システムも考案されており、本発明の化合物に適用することができる。例えば、その開示全体がすべての目的に関して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第5,624,677号、国際特許出願第PCT/US2011/043910号、および米国特許出願第12/595,027号参照。

20

【0176】

調製および実施例

標準的な手順ならびに化学変換および関連する方法は当業者に周知であり、そのような方法および手順は、例えばFiesers' Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, NY, 2002; Organic Reactions, vols. 1-83, John Wiley and Sons, New York, NY, 2006; March J. と Smith M., Advanced Organic Chemistry, 6th ed., John Wiley and Sons, New York, NY; および Larock R.C., Comprehensive Organic Transformations, Wiley-VCH Publishers, New York, 1999などの標準的な参考文献に記載されている。本明細書で引用されるすべてのテキストおよび参考文献は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0177】

官能基を有する化合物を用いた反応は、保護されていてもよい官能基を有する化合物に関して実施し得る。「保護された」化合物または誘導体は、1つまたはそれより多い反応部位または官能基が保護基でブロックされている化合物の誘導体を意味する。保護された誘導体は、本発明の化合物の調製においてまたはそれら自体で有用である; 保護された誘導体は生物学的に活性な物質であり得る。適切な保護基を列挙する包括的なテキストの一例は、T.W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999に見出され得る。

40

【0178】

提示される化合物の実施例の合成を以下のスキームおよび手順に例示する。実施例化合物の調製のために使用される一般的な合成スキームおよび関連手順を以下に示す。

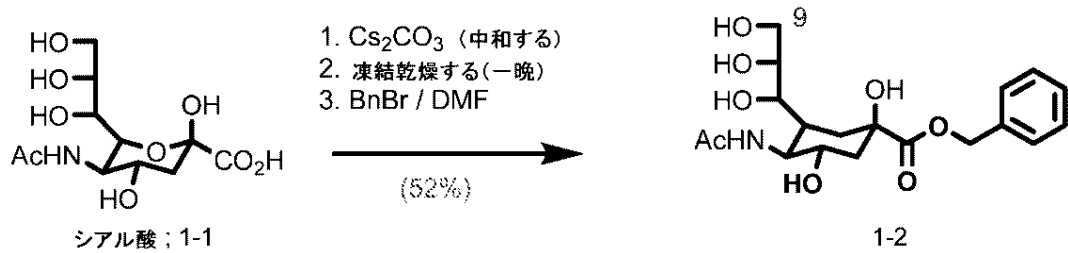
【0179】

スキーム1. モノエステルプロドラッグ1についての合成経路

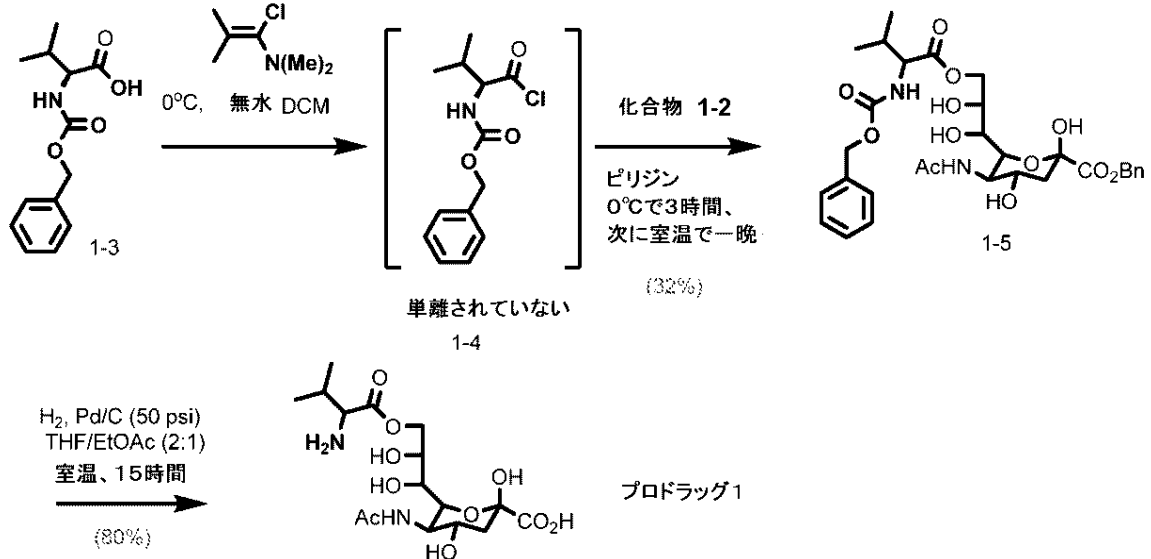
【0180】

50

## 【化 2 7】



10



20

## 【実施例】

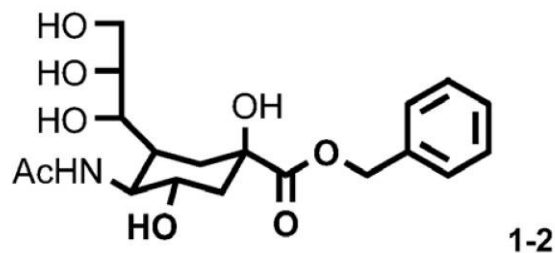
## 【 0 1 8 1】

実施例 1 N - アセチル - B - ノイラミン酸ベンジルエステル - ( 1 - 2 ) の調製

## 【 0 1 8 2】

## 【化 2 8】

30



物質 番号	化学物質／試薬および溶媒	分子量	mmol	当量	量
1	シアル酸 (1 - 1)	309.37	64.7	1.0	20.0 g
2	HPLCグレードの水				100 mL
3	10% $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 水溶液				中性 pH まで添加
4	臭化ベンジル (d = 1.44 g / mL)	171.04	350	5.4	42 mL
5	ジメチルホルムアミド (DMF)				160 mL

40

## 【 0 1 8 3】

500 mL の凍結乾燥容器中で、シアル酸 (20.0 g、64.7 mmol) を HPLC グレードの水 (100 mL) に溶解する。室温で、生じた酸性溶液を、次に、炭酸セシ

50

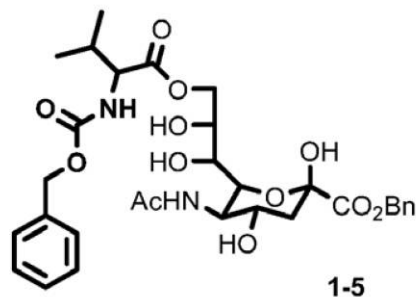
ウムの10%水溶液の添加によっておよそpH7.0(リトマス紙)に中和する。生じた透明溶液を凍結し、フレーク状の(flakey)乾いた白色粉末が得られるまで1~2日間凍結乾燥機上に置く。次に粉末を無水DMF(160mL)に溶解し、アルゴンガス雰囲気下に置いて、明懸濁液(ほぼ可溶性)を得る。次にこれに、アルゴンバルーン下に室温で臭化ベンジルを添加(シリンジによって滴下)し、この時点で溶液は透明になる。溶液を室温で一晩攪拌し、臭化セシウムの白色懸濁液の形成を導く。白色固体(所望生成物ではない)をセライトのパッドでろ過し、パッドを多量のDMFで洗浄する。その後、50を超えない温度浴を用いて高真空下でDMFを除去し、粘性の淡黄色シロップを得る。過剰の臭化ベンジルを除去するために、ジエチルエーテルとヘキサン(およそ2:1)の混合物を用いてシロップ状の残留物を粉砕し、溶媒を傾瀉して除去する。次に残存するシロップを最小限の(is a minimum)イソプロパノールに溶解し、冷凍室中に数時間置く。この時点での沈殿物形態をブフナー漏斗でろ過し、収集して、10.95gの純粋なN-アセチル-β-ノイラミン酸ベンジルエステルを白色固体として得る。ジエチルエーテルを少量ずつ母液に添加し、生成物であるベンジルエステルの2番目のロット(625mg)の結晶化を誘導する。総収量=10.95(収穫1)+625mg。(収穫2)=11.58g(収率52%)。LC/MS: (+)ESI: m/z = 400.1 [M+1]; 422.1 [M+ Na, 主要シグナル]; 保持時間=2.53分。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>4</sup>-MeOD) 7.31-7.46 (m, 5H), 5.25 (dd, J=22.0, 12.8 Hz), 3.92-4.11 (m, 2H), 3.77-3.89 (m, 2H), 3.70-3.76 (m, 2H), 3.65 (dd, J=16.0, 8.0 Hz, 1H), 3.52 (dd, J=9.2, 1.2 Hz, 1H), 2.26 (dd, J=13.2, 5.2 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (dd, J=12.4, 11.2 Hz, 1H)。

【0184】

実施例2 5-アセチルアミノ-6-[3-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリルオキシ)-1,2-ジヒドロキシ-プロピル]-2,4-ジヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-カルボン酸ベンジルエステル(1-5)の調製

【0185】

【化29】



物質 番号	化学物質/試薬および溶媒	分子量	mmol	当量	量
1	N-アセチル-β-ノイラミン酸ベンジルエステル(1-2)	399.39	4.88	1.0	1.95 g
2	カルボベンジルオキシ-L-バリン	251.28	5.37	1.1	1.35 g
3	1-クロロ-N,N,2-トリメチル-1-プロペニルアミン(ゴーセズ試薬)(d=1.01)	133.6	6.34	1.3	847 mg. (848 μL)
4	ジクロロメタン(無水)				12.0 mL
5	ピリジン(無水)				8.0 mL

【0186】

アルゴン下に0で無水ジクロロメタン(12mL)中のカルボベンジルオキシ-L-バリン(1.35g、5.37mmol)の溶液に、1-クロロ-N,N,2-トリメチル-1-プロペニルアミン(848μL、6.34mmol)をシリンジによって滴下す

る。生じた溶液を、次に、0 で10分間攪拌し、透明な無色の溶液を生成する。次にこの溶液に、あらかじめ無水ピリジン(8.0 mL)に溶解したN-アセチル-β-ノイラミン酸ベンジルエステル(1-2)を滴下する。溶液は直ちに黄色を呈し、これをアルゴン雰囲気下に0 で3時間保持する。その後冷却浴を取り除き、溶液を室温で一晩保持して、混濁した懸濁液を生じさせる。温度浴が50を超えないように注意しながら溶媒を高真空下で除去し、明黄色油を得る。痕跡量のピリジンを除去するため、油をトルエンで粉碎し、再び高真空下で蒸発させる。残存する油を最少量のジクロロメタン(DCM)に溶解し、シリカゲルカラム(Silicycle-FLH-R10030B-ISO80、80 gカートリッジ)に直接負荷して、フラッシュクロマトグラフィ(移動相: DCM/メタノール=24分で96/4~88/12)によって精製する。最も純粋な画分を含

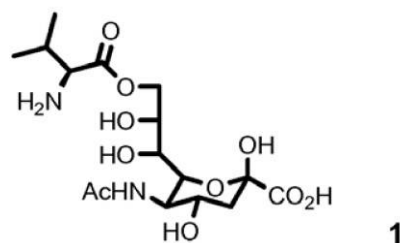
わせて、996 mg(収率32%)の純粋な(1-5)を白色固体として得る。LC/MS: (+) ESI: m/z = 633.2 [M+1]; 655.2 [M+Na, 主要シグナル]; 保持時間 = 3.69分。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>4</sup>-MeOD) 7.12-7.37 (m, 11H), 5.08-5.17 (m, 2H), 4.95-5.03 (m, 2H), 4.28 (dd, J=11.6, 2.0 Hz, 1H, C-9), 4.18 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H, C-9'), 4.05-4.06 (m, 1H), 3.91-3.98 (m, 1H), 3.89 (dd, J=10.5, 1.2 Hz, 1H), 3.80-3.86 (m, 1H), 3.70 (t, 1H), 3.41-3.43 (m, 1H), 2.14 (dd, J=12.8, 4.8 Hz, 1H), 1.98-2.08 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.79-1.89 (m, 1H), 0.80-0.84 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, d<sup>4</sup>-MeOD) 173.7, 170.9, 158.9, 136.2, 137.1, 129.6, 129.5, 129.4, 129.1, 129.0, 128.8, 96.7, 72.0, 70.3, 69.3, 68.3, 68.0, 67.8, 61.1, 54.4, 40.7, 32.1, 22.7, 19.6, 18.4.

【0187】

実施例3 5-アセチルアミノ-6-[3-(2-アミノ-3-メチル-ブチリルオキシ)-1,2-ジヒドロキシ-プロピル]-2,4-ジヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-カルボン酸(1)の調製

【0188】

【化30】



物質番号	化学物質/試薬および溶媒	分子量	mmol	当量	量
1	ベンジルエステル(1-5)	632.6	3.96	1.0	2.50 g
2	10%炭素担持パラジウム				2.0 g
3	水素(50 psi)一晩				
4	テトラヒドロフラン				22 mL
5	酢酸エチル				10 mL

【0189】

500 mLのパー振とう機に、Z-パリンで保護されたベンジルエステル(1-5)(2.50 g, 3.96 mmol)を入れ、固体をTHF(22 mL)と酢酸エチル(10 mL)の混合物に溶解する。次にこれに10%炭素担持パラジウム(2.0 g)を1ロットで添加し、生じた懸濁液を室温で一晩、50 psiで水素化する。少量のろ過したアリコートがこの時点でのLC/MSは、出発物質が完全に存在しないことおよび所望物質が存在することを示す(M+1=409)。残存する懸濁液をセライトのパッドでろ過し、パッドをTHFで洗浄する。溶媒を蒸発させて明黄色の半固体を得、これをイソプロパノールで粉碎した後、オフホワイト色の固体を生じる。固体をブフナー漏斗でろ過して収集

し、1.28 g (収率 80%) の基本的に純粋なプロドラッグエステル 1 を得る。LC/MS: (+) ESI:  $m/z = 409.0$  [M+1]; 保持時間 = 0.40 分。融点: 140 ~ 145 で分解する。外観: オフホワイト色固体。分析 HPLC; カラム = Phenomenex Luna HILIC (逆相); 移動相: A = 水中 0.05%  $H_3PO_4$ 、B =  $CH_3CN$  中 0.05%  $H_3PO_4$ ; 勾配: 20 分で 5% A ~ 50% B、 $\text{流速} = 205 \text{ nM}$ ; 保持時間: 3.8 分 (単一ピーク)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $d^4$ -MeOD) 4.41-4.49 (m, 2H), 3.98-4.08 (m, 3H), 3.87-3.97 (m, 2H), 3.57 (dd,  $J=9.6, 0.8 \text{ Hz}$ , 1H), 2.28-2.39 (m, 1H), 2.22 (dd,  $J=12.8, 4.8 \text{ Hz}$ , 1H), 2.04 (s, 3H), 1.83 (dd,  $J=12.8, 11.6 \text{ Hz}$ , 1H), 1.04-1.06 (m, 6H);  $^{13}C$  NMR (400 MHz, D2O) 176.6, 174.6, 169.9, 96.4, 69.9, 68.4, 67.8, 67.4, 67.2, 58.4, 52.3, 39.4, 29.4, 22.1, 17.3, 17.1. 最終純度推定値: 96 ~ 97% (トリフルオロ酢酸 - D 中の  $^1H$  NMR 積分値に基づく)。

## 【0190】

実施例 4 カニクイザルにおけるシアル酸 / プロドラッグの単回用量経口投与交差薬物動態試験

## 【0191】

## 【表 1】

試験系	若齢成体(2.5 ~ 5歳)、カニクイザル
薬剤状況	非ナイブ
動物数	3匹の動物(0♂、3♀)
順化	14日間
投薬レジメン	1日目と8日目に経口

日	試験物質	用量レベル	投与経路	動物数
1	シアル酸	100 mg/kg	経口	3
8	プロドラッグ 1	100 mg/kg	経口	

試験物質	シアル酸および化合物 1
臨床観察	1日1回
体重	週1回
薬物動態試験のための採血	PO上腕: 投与1時間前ならびに0、15、30分、1、2、4、8および24時間後。
薬物動態試験のための尿採取	投与前一晩、0 ~ 4時間、4 ~ 8時間、8 ~ 12時間、12 ~ 24時間。総容量を測定し、5ml 試料を以後の分析の可能性に備えて保存した。
ブランク血漿 / 尿	ブランクのサル血漿および尿 (可能な場合は100ml まで)
品質保証	試験はGLPの原則に従って実施される。

## 【0192】

シアル酸 (API) およびプロドラッグ (化合物 1 - 上述したシアル酸のバリンエステル) の単回経口投与交差薬物動態試験を絶食カニクイザル ( $n = 3$ ) において実施した。この試験に関して、PepT1 輸送系が存在するためにインビボモデルの胃腸管がヒト代謝にある程度類似していることが重要であり、したがってサルが腸内にヒトと同じ輸送

体を担持することからサルを選択した。

【 0 1 9 3 】

選択した 1 0 0 m g / k g の用量レベルは、完全な毒性学的評価を通過しており、イヌおよびラットにおいて 2 , 0 0 0 m g / k g N O A E L まで安全である、シアル酸の投薬に関して公知の事柄に基づいた。1 日目に、3 匹の雌性カニクイザルに 1 0 0 m g / k g のシアル酸 ( A P I ) を投薬し、8 日目に同じ 3 匹のカニクイザルに 1 0 0 m g / k g のプロドラッグを投薬した。以下の時点で血清を採取した：投与前、次に投薬後 5 分、1 5 分、3 0 分、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間、1 2 時間および 2 4 時間目。尿試料は、投薬前一晩、次に投薬後 0 ~ 4 時間、4 ~ 8 時間、8 ~ 1 2 時間、1 2 ~ 2 4 時間の間隔で採取した。図 2 A のデータは、1 日目と 8 日目の血清シアル酸の平均吸収値 ( n = 3 ) を示す。プロドラッグのピーク血清濃度 ( 1 時間 ) は、シアル酸 A P I ( 2 時間 ) より早い。シアル酸 A P I についての  $T_{m a x}$  ( 1 . 6 2 3  $\mu$  g / m L ) はプロドラッグ (  $T_{m a x}$  = 0 . 8 5 7  $\mu$  g / m L ) より高いが、両剤に関する吸収の程度は同様である。図 2 B および 2 C の薬物動態データは、1 日目と 8 日目のシアル酸濃度の群平均を示す。

10

【 0 1 9 4 】

実施例 5 雄性 S D ラットにおけるシアル酸対プロドラッグの単回投与薬物動態試験

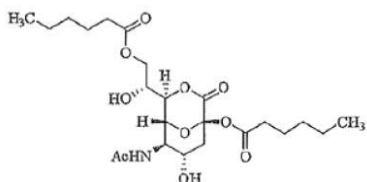
この試験の目的は、雄性 S D ラットにおける単回経口投与後のシアル酸およびプロドラッグ ( ラクトン 2 C 6 、ラクトン C 6 、ラクトン C 3 およびラクトン C 9 ) の薬物動態プロファイルを検討することであった。プロドラッグの構造は以下のとおりである：

ラクトン 2 C 6 : ( 1 R , 4 R , 5 R , 6 R , 7 S ) - 6 - アセトミド - 4 [ ( R ) - 2 - ( ヘキサノイルオキシ ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 7 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3 , 9 - ジオキサビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 1 - イルヘキサノエート：

20

【 0 1 9 5 】

【 化 3 1 】



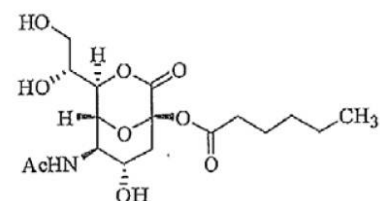
30

【 0 1 9 6 】

ラクトン C 6 : ( 1 R , 4 R , 5 R , 6 R , 7 S ) - 6 - アセトミド - 4 [ ( R ) - 1 , 2 - ジヒドロキシエチル ] - 7 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3 , 9 - ジオキサビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 1 - イルヘキサノエート：

【 0 1 9 7 】

【 化 3 2 】



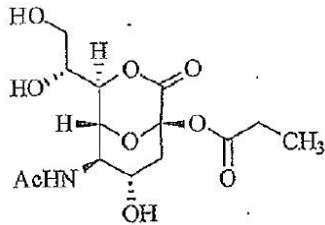
40

【 0 1 9 8 】

ラクトン C 3 : ( 1 R , 4 R , 5 R , 6 R , 7 S ) - 6 - アセトミド - 4 [ ( R ) - 1 , 2 - ジヒドロキシエチル ] - 7 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3 , 9 - ジオキサビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 1 - イルプロピオネート：

【 0 1 9 9 】

## 【化 3 3】



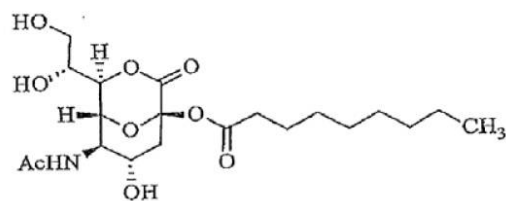
## 【0200】

ラクトンC9：(1R, 4R, 5R, 6R, 7S) - 6 - アセトミド - 4 [ ( R ) - 1 , 2 - ジヒドロキシエチル ] - 7 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3 , 9 - ジオキサビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 1 - イルノナノエート：

10

## 【0201】

## 【化 3 4】



20

## 【0202】

15匹の雄性SDラットを、175mg/kgの用量レベルのシアル酸またはプロドラッグのいずれかを摂取する5つの処置群（各群につき3匹の動物）に割り当てた。各々の用量を10mL/kgの投薬容量で単回強制経口投与として与えた。NANAおよびプロドラッグ分析のための血液試料を投薬前（-2日目）および投薬当日の投薬後5分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、8時間、12時間および24時間目に採取した。データを図3A～3Dに示す。

## 【0203】

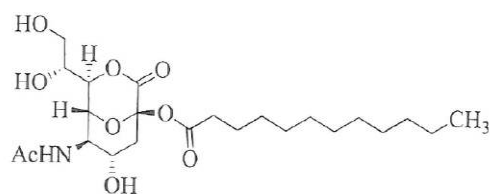
2番目の実験は異なるセットのプロドラッグ（ラクトンC9、ラクトンC12およびラクトンC16）を用いて実施した。ラクトンC12およびラクトンC16は以下の構造を有する：

30

ラクトンC12：(1R, 4R, 5R, 6R, 7S) - 6 - アセトミド - 4 [ ( R ) - 1 , 2 - ジヒドロキシエチル ] - 7 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3 , 9 - ジオキサビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 1 - イルドデカノエート：

## 【0204】

## 【化 3 5】



40

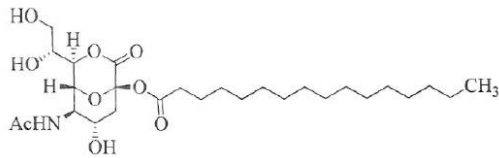
## 【0205】

ラクトンC16：(1R, 4R, 5R, 6R, 7S) - 6 - アセトミド - 4 [ ( R ) - 1 , 2 - ジヒドロキシエチル ] - 7 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3 , 9 - ジオキサビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 1 - イルパルミテート：

## 【0206】



## 【化 3 6】



## 【 0 2 0 7 】

12匹の雄性SDラットを、200mg/kgの用量レベルのシアル酸またはプロドラッグのいずれかを摂取する4つの処置群（各群につき3匹の動物）に割り当てた。各々の用量を10mL/kgの投薬容量で単回強制経口投与として与えた。NANAおよびプロドラッグ分析のための血液試料を投薬前（-2日目）および投薬当日の投薬後5分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、8時間、12時間および24時間目に採取した。データを図4A～4Dに示す。理論に拘束されるものではないが、長期的な薬物動態曲線は、脂肪酸がどのようにしてシアル酸ラクトンのクリアランスを遅延させているかを示すと考えられる。

10

## 【 0 2 0 8 】

本明細書で列挙される特許および公表文献は、当分野における一般的な技術を述べるものであり、すべての目的に関しておよび各々が参照により本明細書に組み込まれることを具体的かつ個別に示されているのと同じ程度に、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。引用される参考文献と本明細書の間に不一致がある場合は、本明細書に準拠する。本出願の実施形態を説明する際に、特定の専門用語が明瞭さのために使用される。しかし、本発明は、そのように選択された特定の専門用語に限定されることを意図されない。本明細書のいかなる内容も本発明の範囲を限定するとみなされるべきではない。提示されるすべての実施例は代表であり、非限定的である。上述した実施形態は、上記の教示を考慮して当業者によって認識されるように、本発明から逸脱することなく、修正または変更され得る。

20

【図 1】

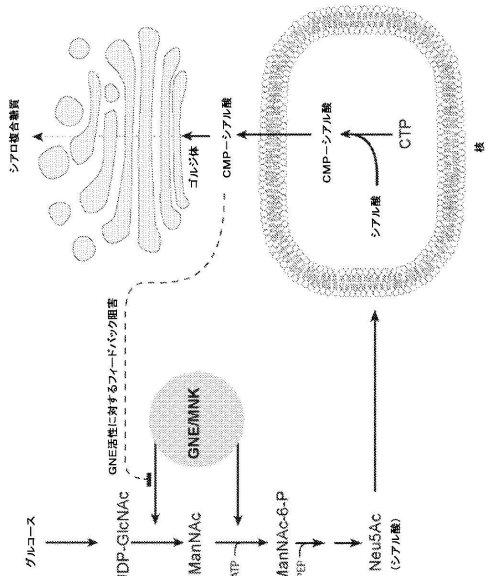


FIGURE 1

【図 2 A】

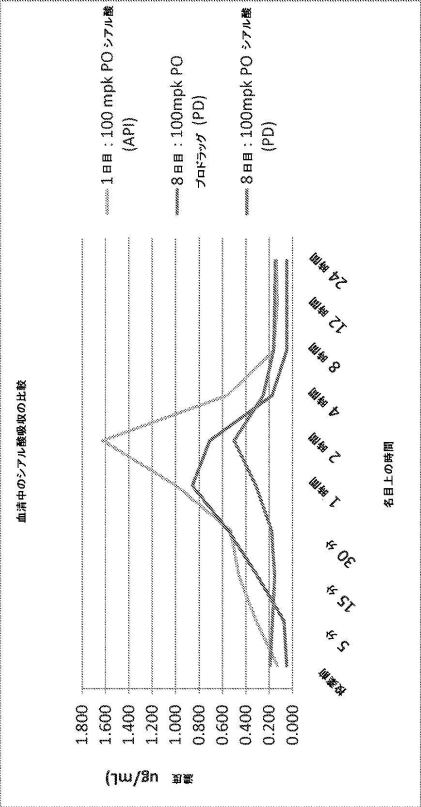


FIGURE 2A

【図 2 B】

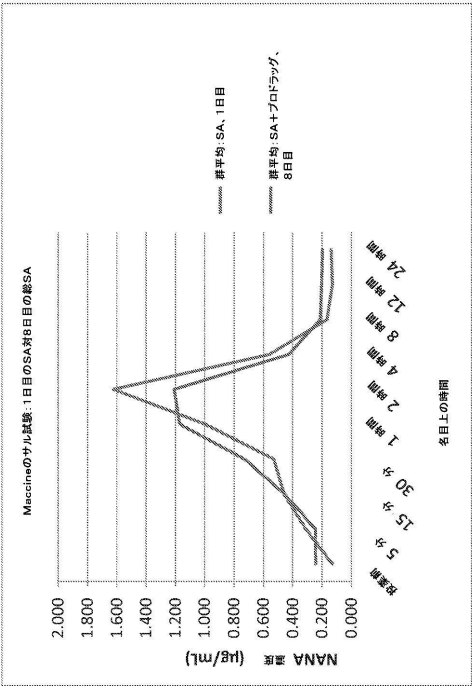


FIGURE 2B

【図 2 C】

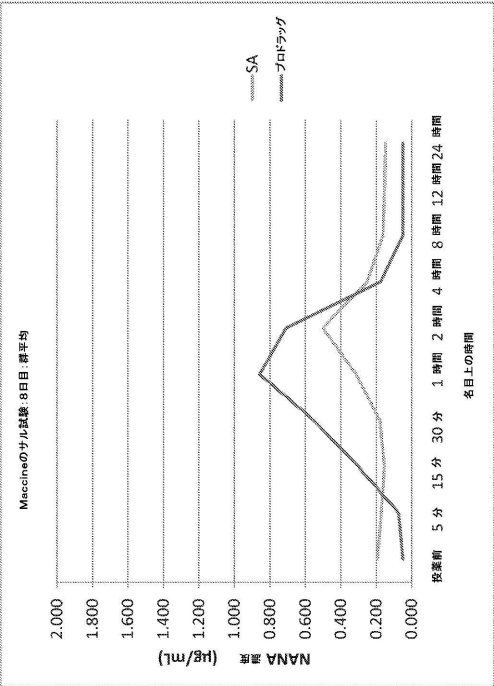
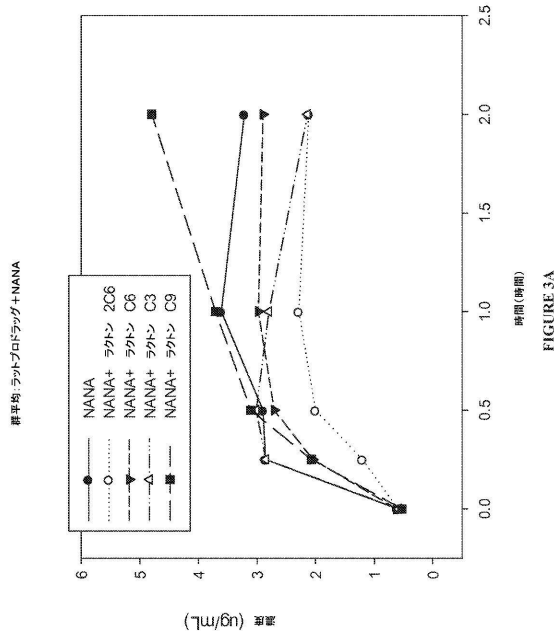
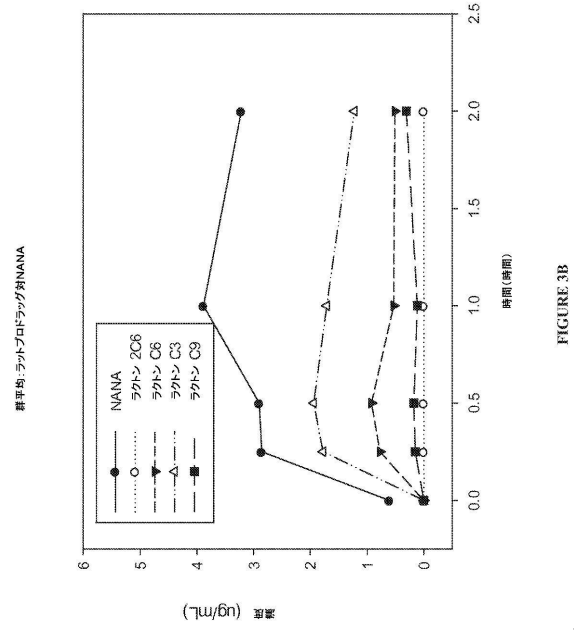


FIGURE 2C

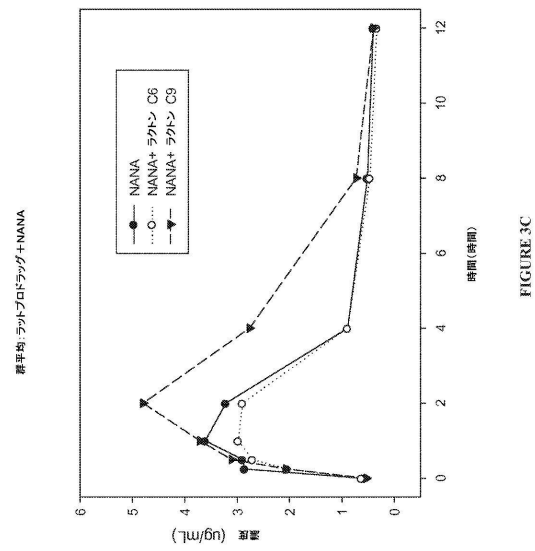
【図 3 A】



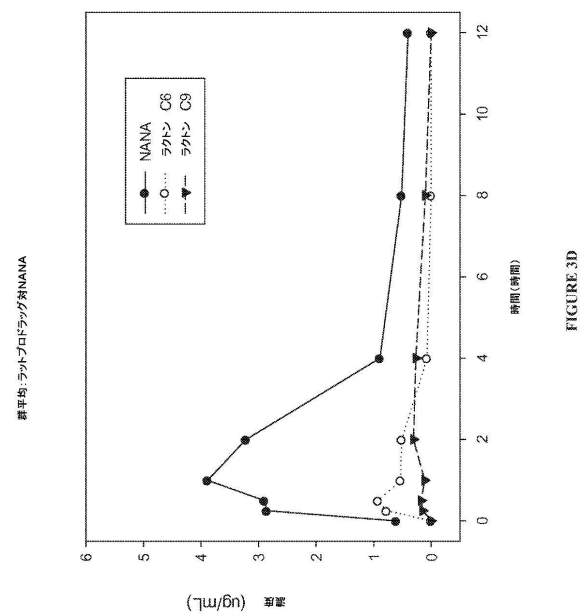
【図 3 B】



【図 3 C】



【図 3 D】



【図 4 A】

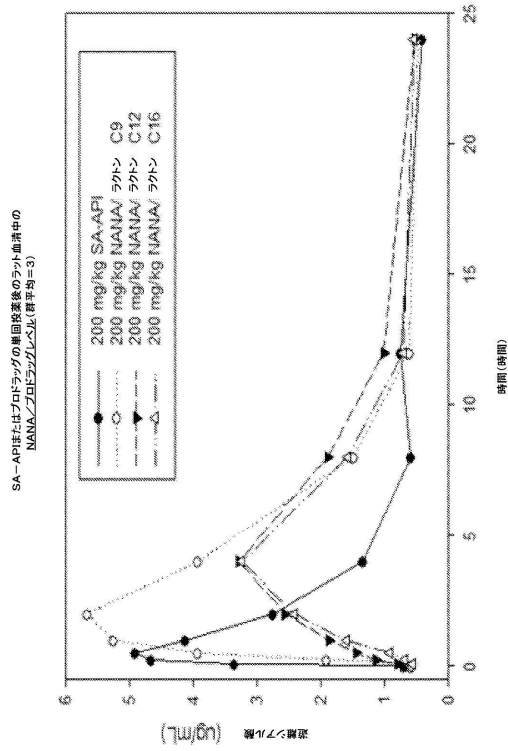


FIGURE 4A

【図 4 B】

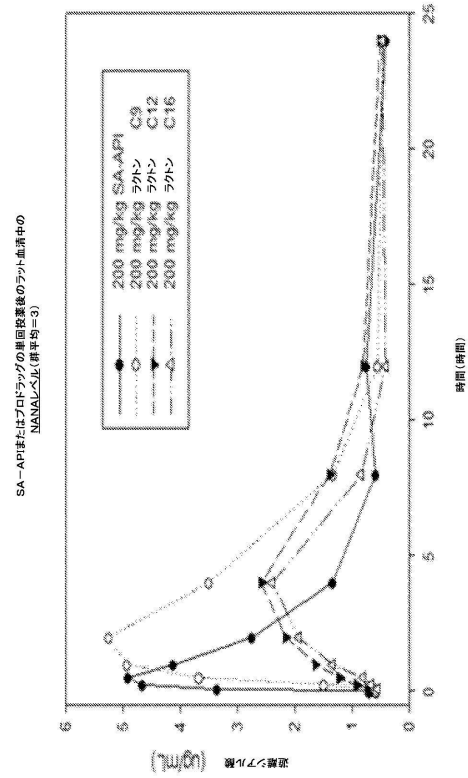


FIGURE 4B

【図 4 C】

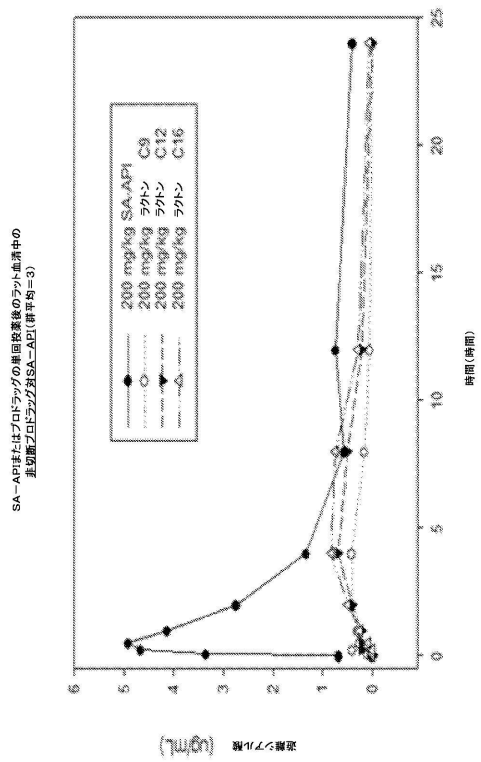


FIGURE 4C

【図 4 D】

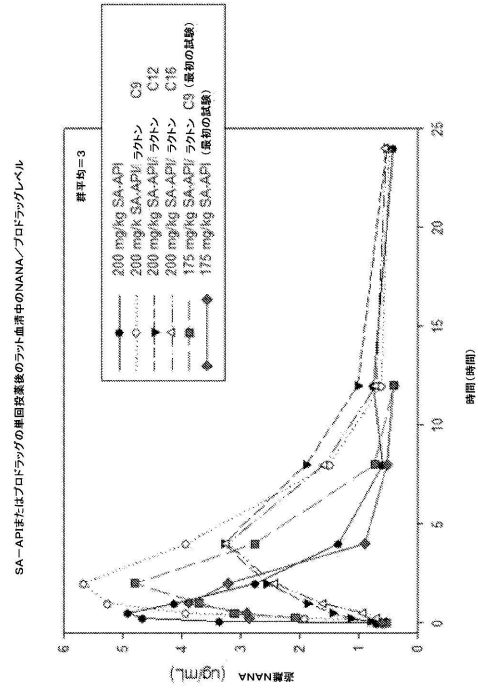


FIGURE 4D

## フロントページの続き

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 カックス, エミル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 9 4 5, ノバート, ラグーナ ビスタ ドライブ 2  
5 1 2

(72)発明者 ジャンゲルズ, スティーブン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 9 4 9, ノバート, フェアウェイ ドライブ 4 7 5

(72)発明者 ジャオ, ヘ

アメリカ合衆国 コネチカット 0 6 4 4 3, マディソン, ブルーベリー ヒル ドライブ  
2 2

審査官 前田 恵彦

(56)参考文献 特開昭63-139193(JP,A)

国際公開第2010/131712(WO,A1)

Chemical Communications, 2008年,(43),p.5517-5519

Journal of Organic Chemistry, 2010年,75(16),p.5542-5548

Angewandte Chemie, International Edition, 2010年,49(10),p.1850-1853

Chemical &amp; Pharmaceutical Bulletin, 1988年,36(12),p.4678-4688

Carbohydrate Research, 2008年,343(5),p.936-940

Synthetic Communications, 1998年,28(23),p.4393-4400

European Journal of Organic Chemistry, 2000年,2000(8),p.1467-1482

Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry, 1998年,6(8),p.1283-1292

Journal of the American Chemical Society, 1992年,114(10),p.3901-3910

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 H 1 3 / 0 0

A 6 1 K 9 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0

CAplus/REGISTRY(STN)