

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7332469号

(P7332469)

(45)発行日 令和5年8月23日(2023.8.23)

(24)登録日 令和5年8月15日(2023.8.15)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 205/04 (2006.01)

C 0 7 D 205/04

C S P

A 6 1 K 31/397(2006.01)

A 6 1 K 31/397

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 10 (全71頁)

(21)出願番号	特願2019-519978(P2019-519978)	(73)特許権者	518246958
(86)(22)出願日	平成29年10月13日(2017.10.13)		エピセントアールエックス, インコーポ
(65)公表番号	特表2019-532067(P2019-532067		レイテッド
	A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0
(43)公表日	令和1年11月7日(2019.11.7)		3 7 ラ ホーヤ, スイート 1 6 0, ノ
(86)国際出願番号	PCT/US2017/056454		ース トーリー パインズ ロード 1 1 0
(87)国際公開番号	WO2018/071741		9 9
(87)国際公開日	平成30年4月19日(2018.4.19)	(74)代理人	100095832
審査請求日	令和2年10月12日(2020.10.12)		弁理士 細田 芳徳
(31)優先権主張番号	62/408,182	(74)代理人	100187850
(32)優先日	平成28年10月14日(2016.10.14)		弁理士 細田 芳弘
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	オロンスキー, ブライアン, ティー .
			アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0
			2 2 ロス アルトス ヒルズ, マタデロ
			クリーク レーン 2 8 5 4 0
			最終頁に続く

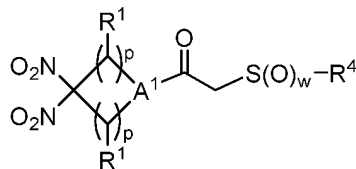
(54)【発明の名称】 スルホキシアルキル有機窒素および関連のある化合物ならびに医学における使用のための医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I-A)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であって、式(I-A)が:

【化1】



(I-A)

(式中、

A¹は、NまたはC(H)であり；R¹は、それぞれの出現について独立して、水素またはメチルであり；

R⁴は、1つのX¹基および1つのX²基により置換されるC₁-C₅アルキルであり；ここでX¹は、-NH₂、-N(H)C(O)-C₁-C₅アルキルまたは-N(H)C(O)-(C₁-C₅アルキレン)-C(H)(NH₂)-CO₂Hであり；X²は、-CO₂H、-CO₂-C₁-C₅アルキルまたは-C(O)N(H)CH₂CO₂Hであり；

pは、それぞれの出現について独立して、1または2であり；

wは、1または2である)

により表わされる、式(I-A)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。

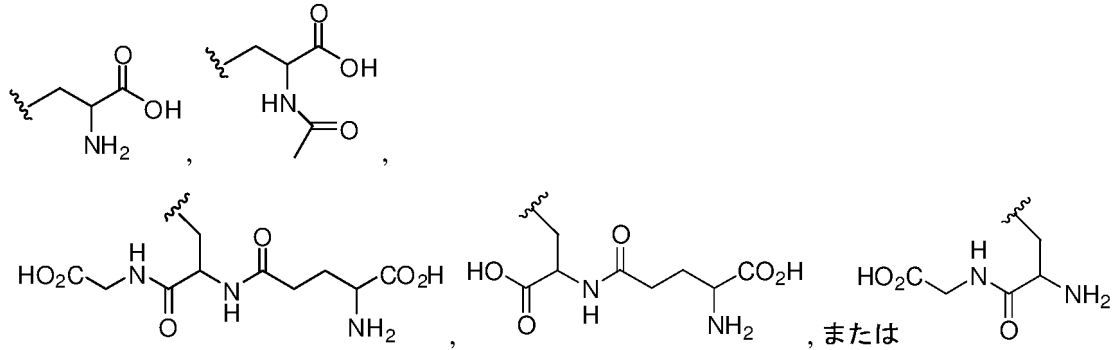
【請求項 2】

A¹がNである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R⁴が、

【化 2】



10

である、請求項 1 または 2 記載の化合物。

20

【請求項 4】

pが1である、請求項 1 ~ 3 いずれか記載の化合物。

【請求項 5】

wが1である、請求項 1 ~ 4 いずれか記載の化合物。

【請求項 6】

wが2である、請求項 1 ~ 4 いずれか記載の化合物。

【請求項 7】

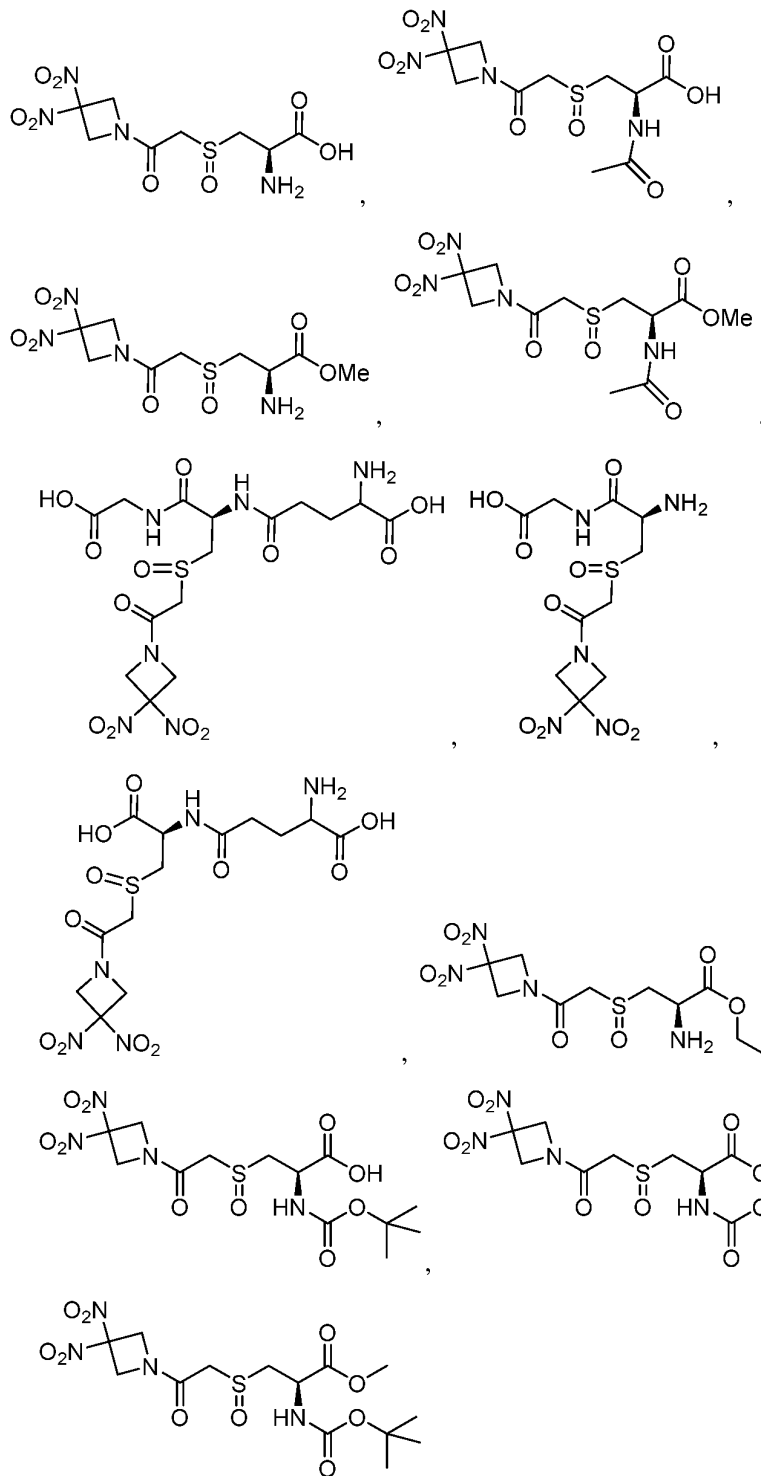
該化合物が、以下：

30

40

50

【化 3】

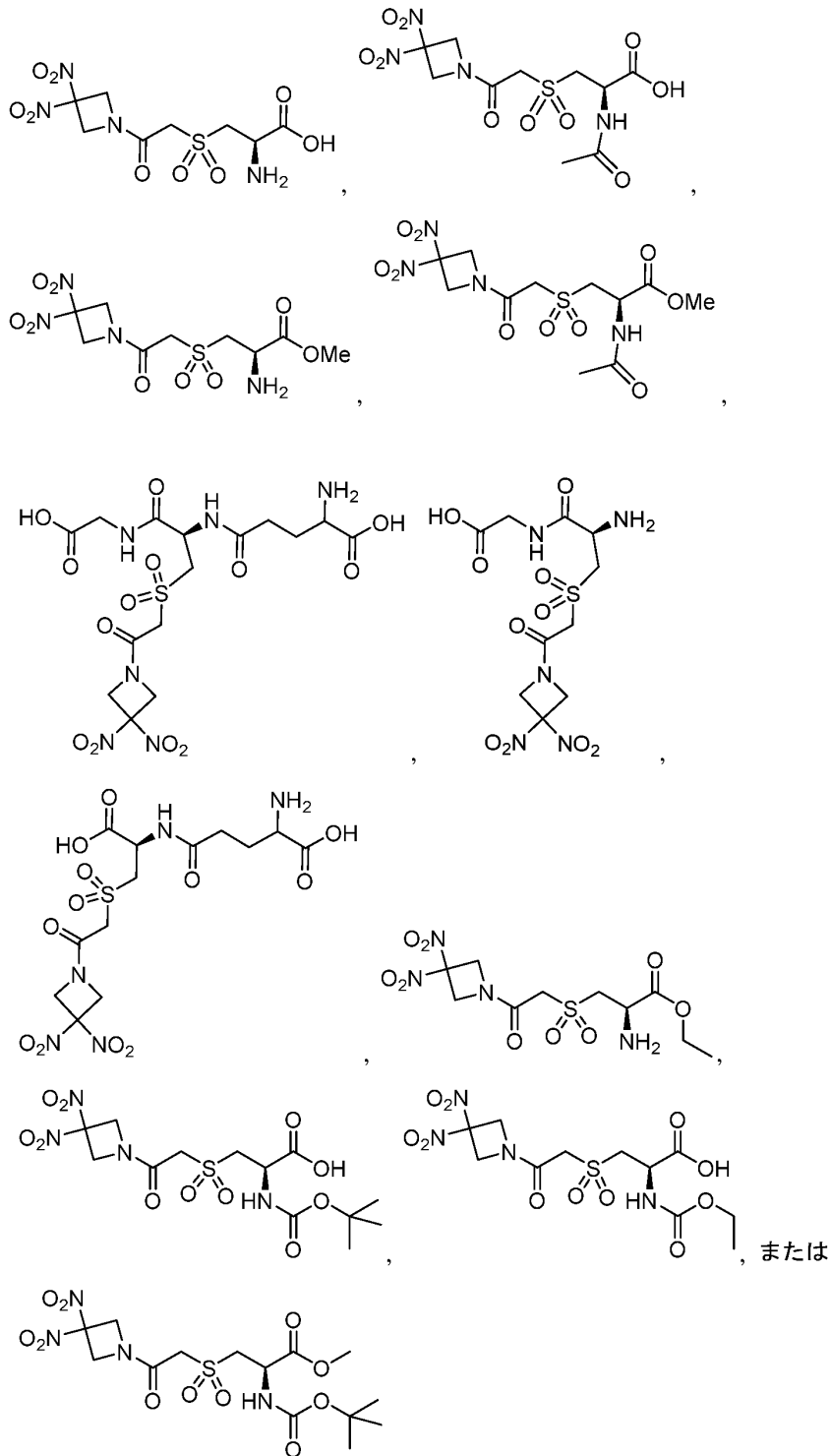


の1つ、あるいはその薬学的に許容され得る塩である、請求項1記載の化合物。

【請求項8】

該化合物が、以下：

【化 4】



の1つ、あるいはその薬学的に許容され得る塩である、請求項1記載の化合物。

【請求項9】

請求項1～8いずれか記載の化合物および薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物。

【請求項10】

癌の治療を必要とする患者において癌の治療に使用するための請求項9記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本願は、その内容が参照により本明細書により援用される2016年10月14日に出願された米国仮特許出願第62/408,182号についての利益および優先権を主張する。

【0002】

発明の分野

本発明は、スルホキシアルキル有機窒素(sulfoxyalkyl organonitro)および関連のある化合物、かかる化合物を含む組成物、ならびに患者において神経変性障害、自己免疫疾患、感染または癌などの医学的障害を治療するためのかかる化合物および組成物を使用するための方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

背景

癌を検出および治療するための多くの進歩がなされているが、癌は重大な健康上の問題である。癌を管理するための現在の戦略は、早期の診断および積極的な治療に頼る。しばしば、治療選択肢は、手術、放射線療法、化学療法、ホルモン療法またはそれらの組合せを含む。かかる治療は多くの患者に利益を提供するが、依然として、種々の癌を治療するためのより良い治療剤の必要性がある。

【0004】

前立腺癌、乳癌および肺癌は、癌関連死の主要な原因である。前立腺癌は男性における最も一般的な癌の形態であり、50歳を超える男性において30%の発病率が推定される。さらに、臨床的証拠により、ヒト前立腺癌は骨に転移する傾向を有し、該疾患はアンドロゲン依存的からアンドロゲン難治性の状態に必然的に進行して患者の死亡率の増加をもたらすように思われることが示される。乳癌は、女性における死亡の主要な原因のままである。その累積的なリスクは比較的高く、ある報告により、米国において、85歳までに約8人に1人の女性が何らかの種類の乳癌を発症していることが予想されると示される。同様に、肺癌は、癌関連死の主要な原因であり、非小細胞肺癌(NSCLC)はこれらの症例の約80%の原因である。肺癌の早期診断のための血清タンパク質マーカーを使用する試みは、常套的なスクリーニングのために満足のいく結果を生じてはならず、診断マーカーとして血清DNAを使用する新たに開発された早期診断方法は、さらなる検証を待つばかりの状態にある。

【0005】

したがって、これらおよび他の癌を治療するための新規の治療計画のための必要性がある。本発明はこの必要性を満足し、他の関連のある利点を提供する。

【発明の概要】

【0006】

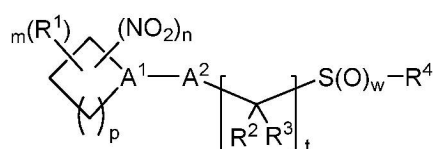
概要

本発明は、スルホキシアルキル有機窒素および関連のある化合物、かかる化合物を含む組成物、ならびに被験体において神経変性障害、自己免疫疾患、感染または癌などの医学的障害を治療するためのかかる化合物および組成物を使用するための方法を提供する。本発明の種々の局面および態様は、以下にさらに詳細に記載される。

【0007】

本発明の一面は、式I:

【化1】



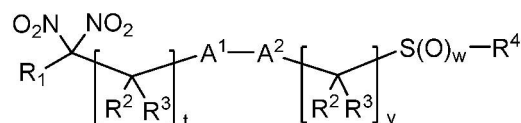
(I)

に包含されるスルホキシアルキル有機窒素化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物のファミリーを提供し、ここで変数は詳細な説明において定義されたとおりである。ある態様において、化合物は単離された式Iの化合物の形態で提供される。

【0008】

本発明の別の局面は、式II：

【化2】



(II)

に包含されるスルホキシアルキル有機窒素化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物のファミリーを提供し、ここで変数は詳細な説明において定義されたとおりである。ある態様において、化合物は、単離された式IIの化合物の形態で提供される。

【0009】

本発明の別の局面は、薬学的に許容され得る担体および式IまたはIIの化合物などの本明細書に記載されるスルホキシアルキル有機窒素または関連のある化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0010】

本発明の別の局面は、患者において癌を治療する方法を提供する。該方法は、その必要のある患者に、式Iまたは式IIの化合物などの本明細書に記載されるスルホキシアルキル有機窒素または関連のある化合物の治療有効量を投与して、癌を治療する工程を含む。

【0011】

本発明の別の局面は、神経変性障害、自己免疫疾患、感染、蓄積症および代謝傷害疾患からなる群より選択される障害を治療する方法を提供する。該方法は、その必要のある患者に、式Iまたは式IIの化合物などの本明細書に記載されるスルホキシアルキル有機窒素または関連のある化合物の治療有効量を投与して、該障害を治療する工程を含む。

【発明を実施するための形態】

【0012】

発明の詳細な説明

本発明は、スルホキシアルキル有機窒素および関連のある化合物、かかる化合物を含む組成物、患者において神経変性障害、自己免疫疾患、感染または癌などの医学的障害を治療するためのかかる化合物および組成物を使用するための方法を提供する。本発明の実施は、そうではないと示されなければ、有機化学、薬学、細胞生物学および生化学の従来の技術を使用する。かかる技術は、それらのそれぞれがその全体において参照により本明細書に援用される「Comprehensive Organic Synthesis」(B.M. Trost & I. Fleming, eds., 1991-1992)；「Current protocols in molecular biology」(F.M. Ausubel et al., eds., 1987および定期的なアップデート)；および「Current protocols in immunology」(J.E. Coligan et al., eds., 1991)などの文献において説明される。本発明の種々の局面は、以下のセクションに記載されるが、1つの特定のセクションに記載される本発明の局面は、任意の特定のセクションに限定されない。

【0013】

I. 定義

本発明の理解を容易にするために、いくつかの用語および句を以下に定義する。

【0014】

本明細書で使用する場合、用語「a」および「an」は、「1つ以上」を意味し、文脈が不適切でなければ複数を含む。

【0015】

10

20

30

40

50

本明細書で使用する場合、用語「アルキル」は、1-12、1-10または1-6個の炭素原子の直鎖または分岐の基などの飽和の直鎖または分岐の炭化水素をいい、本明細書においてそれぞれ C_1 - C_{12} アルキル、 C_1 - C_{10} アルキルおよび C_1 - C_6 アルキルと称される。例示的なアルキル基としては、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等が挙げられる。

10

【0016】

本明細書で使用する場合、用語「シクロアルキル」は、3-10または3-6個の炭素原子の環式炭化水素基などの飽和環式炭化水素をいい、本明細書においてそれぞれ C_3 - C_{10} シクロアルキルおよび C_3 - C_6 シクロアルキルと称される。例示的なシクロアルキル基として、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。

【0017】

用語「ハロアルキル」は、少なくとも1つのハロゲンで置換されるアルキル基をいう。例えば、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 等。

【0018】

用語「アラルキル」は、アリール基で置換されるアルキル基をいう。

20

【0019】

用語「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリール基で置換されるアルキル基をいう。

【0020】

用語「アリール」は、当該技術分野で認識され、炭素環式芳香族基をいう。それぞれのアリール基としては、フェニル、ナフチル、アントラセニル等が挙げられる。そうではないと特定されなければ、芳香族環は、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシルまたはアルコキシルにより、1つ以上の環の位置で置換され得る。用語「アリール」としては、2つ以上の炭素が2つの隣接する環(該環は「縮合環」である)と共通である2つ以上の炭素環式環を有する多環式環系も挙げられ、ここで該環の少なくとも1つは芳香族であり、例えば他方の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルおよび/またはアリールであり得る。

30

【0021】

用語「ヘテロアリール」は、当該技術分野で認識され、少なくとも1つの環ヘテロ原子を含む芳香族基をいう。ある例において、ヘテロアリール基は1、2、3または4個の環ヘテロ原子を含む。ヘテロアリール基の代表的な例としては、ピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニルおよびピリミジニル等が挙げられる。そうではないと特定されなければ、ヘテロアリール環は、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシルまたはアルコキシルにより、1つ以上の環位置で置換され得る。用語「ヘテロアリール」としては、2つ以上の炭素が2つの隣接する環(該環は「縮合環」である)と共通する2つ以上の環を有する多環式環系も挙げられ、ここで該環の少なくとも1つは、ヘテロ芳香族であり、例えば他方の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルおよび/またはアリールであり得る。

40

【0022】

用語、オルト、メタおよびパラは、当該技術分野で認識され、1,2-、1,3-および1,4-二置換ベンゼンのそれぞれをいう。例えば、名称1,2-ジメチルベンゼンとオルト-ジメチルベンゼンは同義である。

【0023】

本明細書で使用する場合、用語「複素環式」は、例えば1つ以上のヘテロ原子を含む芳

50

香族または非芳香族環を表す。ヘテロ原子は、互いに同じであり得るかまたは異なり得る。ヘテロ原子の例としては、限定されないが、窒素、酸素および硫黄が挙げられる。芳香族および非芳香族複素環式環は当該技術分野で周知である。芳香族複素環式環のいくつかの非限定的な例としては、ピリジン、ピリミジン、インドール、プリン、キノリンおよびイソキノリンが挙げられる。非芳香族複素環式化合物の非限定的な例としては、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピロリジンおよびピラゾリジンが挙げられる。酸素含有複素環式環の例としては、限定されないが、フラン、オキシラン、2H-ピラン、4H-ピラン、2H-クロメン(chromene)およびベンゾフランが挙げられる。硫黄含有複素環式環の例としては、限定されないが、チオフェン、ベンゾチオフェンおよびパラチアジンが挙げられる。窒素含有環の例としては、限定されないが、ピロール、ピロリジン、ピラゾール、ピラゾリジン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピリジン、ピペリジン、ピラジン、ピペラジン、ピリミジン、インドール、プリン、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、トリアゾールおよびトリアジンが挙げられる。2つの異なるヘテロ原子を含む複素環式環の例としては、限定されないが、フェノチアジン、モルホリン、パラチアジン、オキサジン、チアジンおよびチアゾールが挙げられる。複素環式環は任意に、例えばハロゲン、アジド、アルキル、アラキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、カルボン酸、 $-C(O)$ アルキル、 $-CO_2$ アルキル、カルボニル、カルボキシル、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド(sulfonamido)、スルホンアミド(sulfonamide)、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等により、1つ以上の環位置でさらに置換される。

【0024】

用語「アミン」および「アミノ」は当該技術分野で認識され、非置換および置換アミンの両方、例えば一般式 $-N(R^{50})(R^{51})$ (式中、 R^{50} および R^{51} はそれぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルケニル、アリール、アラキルまたは $-(CH_2)_m-R^{61}$ であるか；または R^{50} および R^{51} は、それらが結合するN原子と一緒にあって、環構造中に4~8個の原子を有する複素環を完成し； R^{61} は、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環または多環であり；mは、0または1~8の範囲の整数である)で表される部分をいう。ある態様において、 R^{50} および R^{51} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニルまたは $-(CH_2)_m-R^{61}$ である。

【0025】

用語「アルコキシル」または「アルコキシ」は、当該技術分野で認識され、それに結合する酸素ラジカルを有する、上で定義されるアルキル基をいう。代表的なアルコキシル基としては、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、tert-ブトキシ等が挙げられる。「エーテル」は、酸素により共有結合する2つの炭化水素である。したがって、アルキルをエーテルにするアルキルの置換基は、アルコキシルであるかまたはアルコキシルに似ており、例えば $-O$ -アルキル、 $-O$ -アルケニル、 $-O$ -アルキニル、 $-O-(CH_2)_m-R_{61}$ (式中、mおよび R_{61} は上述される)の1つにより表され得る。

【0026】

本発明の組成物に含まれるある化合物は、特定の幾何異性体または立体異性体の形態で存在し得る。本発明は、シス-およびトランス異性体、R-およびS-エナンチオマー、ジアステレオマー、(D)-異性体、(L)-異性体、それらのラセミ混合物、ならびに本発明の範囲にあるそれらの他の混合物を含む全てのかかる化合物を意図する。アルキル基などの置換基においてさらなる非対称炭素原子が存在し得る。全てのかかる異性体、およびそれらの混合物は、本発明に含まれることが意図される。(例えば、くさびおよび/または点線の結合などの立体的配置の指標を使用して)そうではないと特定されなければ、化学式は、幾何および/または立体異性体形態の混合物を含む全ての幾何および立体異性体形態を含むことが理解される。

【0027】

例えば本発明の化合物の特定のエナンチオマーが望ましい場合、これは非対称合成によ

り、またはキラル補助剤を用いた誘導により調製され得、ここで得られるジアステレオマー混合物は、分離され、補助基が切断されて、純粋な所望のエナンチオマーが提供される。代替的に、該分子がアミノなどの塩基性官能基、またはカルボキシルなどの酸性官能基を含む場合、ジアステレオマー塩は、適切な光学的に活性な酸または塩を用いて形成され、その後形成されたジアステレオマーの、分画結晶化または当該技術分野で周知のクロマトグラフィー手段による分割、およびその後の純粋なエナンチオマーの回収が続く。

【0028】

本明細書で使用する場合、用語「被験体」および「患者」は、本発明の方法により治療される生物をいう。かかる生物は、好ましくは哺乳動物(例えばマウス、サル、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ等)、より好ましくはヒトである。用語「非貧血性の患者」は、貧血に苦しめない患者をいう。

10

【0029】

本明細書で使用する場合、用語「有効量」は、有益または所望の結果を生じるのに十分な化合物(例えば本発明の化合物)の量をいう。有効量は、1回以上の投与、適用または用量で投与され得、特定の製剤化または投与経路に限定されることを意図しない。本明細書で使用する場合、用語「治療(treating)」は、状態、疾患、障害等の向上を生じるかまたはその症状を緩和する任意の効果、例えば低下、低減、調節、緩和または排除を含む。

【0030】

本明細書で使用する場合、用語「医薬組成物」は、活性剤と、組成物をインビボまたはエクソビボにおける診断的または治療的な用途について特に適切なものにする不活性または活性の担体の組合せをいう。

20

【0031】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容され得る担体」は、リン酸緩衝化食塩水溶液、水、エマルジョン(例えば油/水または水/油エマルジョンなど)、および種々の湿潤化剤などの標準的な医薬担体のいずれかをいう。該組成物はまた、安定化剤および保存剤を含み得る。担体、安定化剤およびアジュバントの例については、例えばMartin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]参照。

【0032】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容され得る塩」は、被験体への投与の際に、本発明の化合物またはその活性代謝物または残渣を提供し得る、本発明の化合物の任意の薬学的に許容され得る塩(例えば酸または塩基)をいう。当業者に公知のように、本発明の化合物の「塩」は、無機または有機の酸および塩基に由来し得る。酸の例としては、限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、蟻酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ベンゼンスルホン酸等が挙げられる。シュウ酸などの他の酸は、それ自体が薬学的に許容され得ないが、本発明の化合物およびそれらの薬学的に許容され得る酸付加塩の入手における中間体として有用な塩の調製に使用され得る。

30

【0033】

塩基の例としては、限定されないが、アルカリ金属(例えばナトリウム)水酸化物、アルカリ土類金属(例えばマグネシウム)、水酸化物、アンモニアおよび式 NW_4^+ (式中、Wは C_{1-4} アルキルである)の化合物等が挙げられる。

40

【0034】

塩の例としては、限定されないが、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ニグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、フルコヘプタン酸塩(flucoheptanoate)、グリセロホスホン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パルモ酸塩(palmoate)、

50

ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、ウンデカン酸塩等が挙げられる。塩の他の例としては、 Na^+ 、 NH_4^+ および NW_4^+ (式中、Wは、 C_{1-4} アルキル基)などの適切なカチオンにより合成される本発明の化合物のアニオンなどが挙げられる。

【0035】

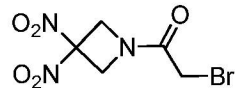
治療用途について、本発明の塩は、薬学的に許容され得るように企図される。しかしながら、薬学的に許容され得ない酸および塩基の塩はまた、例えば薬学的に許容され得る化合物の調製または精製における用途を見出し得る。

【0036】

用語「ABDNAZ」は、当該技術分野で認識され、以下の化合物：

10

【化3】



をいう。

【0037】

略語「TFA」は当該技術分野で認識され、トリフルオロ酢酸をいう。

【0038】

本明細書で使用する場合、用語「単離された(isolated)」は、その元の環境(例えば天然に存在する場合は天然の環境)から除去された材料をいう。

20

【0039】

組成物およびキットが、特定の成分を有する(having)、含む(including)または含む(comprising)と記載される場合、またはプロセスおよび方法が特定の工程を有する、含むまたは含むと記載される場合の記載を通して、さらに、記載される成分から本質的になるまたはそれからなる本発明の組成物およびキットがあること、ならびに記載されるプロセス工程から本質的になるかまたはそれからなる本発明のプロセスおよび方法があることが企図される。

【0040】

一般事項として、パーセンテージを特定する組成は、そうではないと特定されなければ、重量パーセントである。さらに、変数が定義を伴わない場合は、変数の前述の定義が支配する(control)。

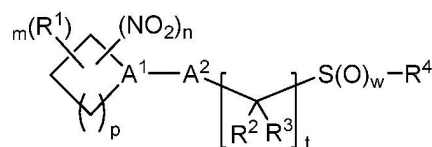
30

【0041】

II. スルホキシアルキル有機窒素および関連のある化合物

本発明の一局面は、スルホキシアルキル有機窒素および関連のある化合物を提供する。該化合物は、本明細書に記載される方法、組成物およびキットに有用である。ある態様において、該スルホキシアルキル有機窒素化合物は、式I：

【化4】



40

(I)

に包含される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物であり、式中、
 A^1 は、Nまたは $-\text{C}(\text{R}^5)-$ であり；
 A^2 は、 $-\text{C}(\text{O})-$ または $-(\text{C}(\text{R}^6)_2)_x\text{C}(\text{O})(\text{C}(\text{R}^6)_2)_x-$ であり；
 R^1 は、 C_{1-5} アルキルであり；

50

R^2 および R^3 は、それぞれの出現について(for each occurrence)それぞれ独立して、水素もしくは C_1 - C_5 アルキルであるか；または R^2 および R^3 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、炭素環式環を形成し；

R^4 は、1つの X^1 基および1つの X^2 基により置換される C_1 - C_5 アルキルであり、ここで X^1 は、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)C(O)_k-C_1$ - C_5 アルキル、 $-N(R^7)C(O)_k-C_3$ - C_7 シクロアルキル、 $-N(R^7)C(O)_k$ -アリール、 $-N(R^7)C(O)_k$ -アラルキルまたは $-N(R^7)C(O)-(C_1-C_5$ アルキレン)- $C(H)[N(R^7)(R^8)]-CO_2R^9$ であり； X^2 は、 $-CO_2R^{10}$ または $-C(O)N(R^7)-(C_1-C_5$ アルキレン)- CO_2R^{10} であり；

R^5 は、水素または C_1 - C_5 アルキルであり；

R^6 は、それぞれの出現について独立して、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_5 ハロアルキル、アリールまたはアラルキルであり；

10

R^7 および R^8 は、それぞれの出現についてそれぞれ独立して、水素もしくは C_1 - C_5 アルキルであるか；または R^7 および R^8 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3～7員の複素環式環を形成し；

R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、水素、 C_1 - C_5 アルキル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、アリールまたはアラルキルであり；

k および w は、独立して、1または2であり；

n 、 p および t は、独立して、1、2または3であり；

m および x は、それぞれの出現についてそれぞれ独立して、0、1、2、3または4である。

【0042】

20

ある態様において、 A^1 はNである。ある態様において、 A^2 は $-C(O)-$ である。

【0043】

ある態様において、 R^2 および R^3 は水素である。

【0044】

ある態様において、 m は0である。ある態様において、 n は2である。他のある態様において、 n は1である。ある態様において、 t は1である。ある態様において、 p は1である。

【0045】

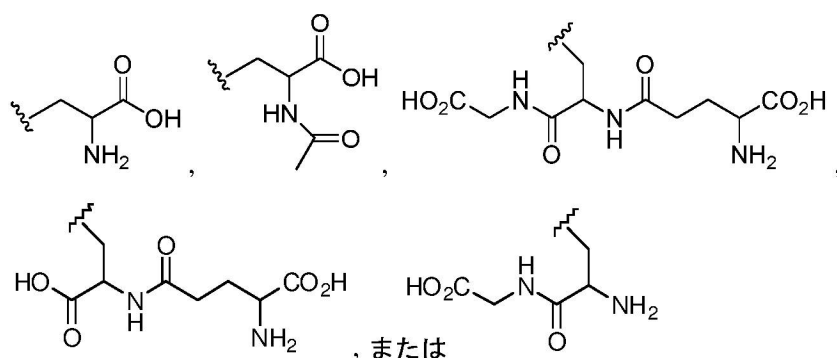
ある態様において、 k は1である。ある態様において、 k は2である。

【0046】

ある態様において、 R^4 は $-CH_2C(H)(X^1)X^2$ である。他のある態様において、 R^4 は、

30

【化5】



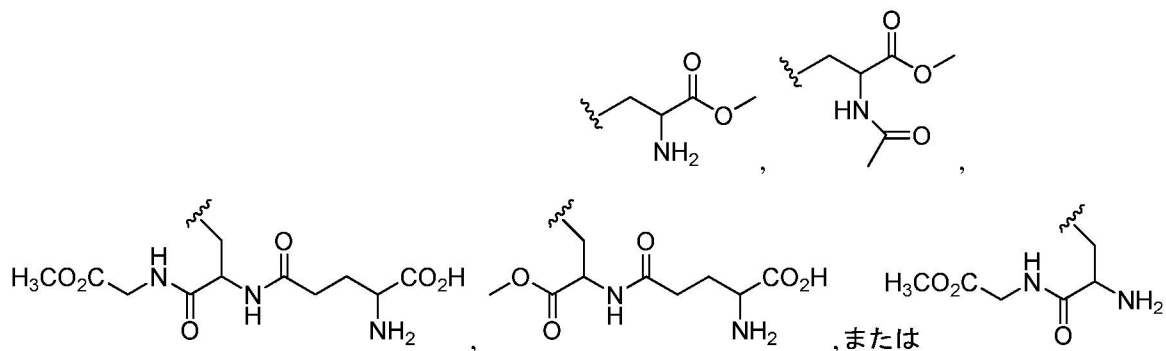
40

である。

【0047】

他のある態様において、 R^4 は、

【化 6】



10

である。

【0048】

ある態様において、 X^1 は、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)C(O)-(C_1-C_5\text{アルキル})$ または $-N(R^7)C(O)-(C_1-C_5\text{アルキレン})-C(H)[N(R^7)(R^8)]-CO_2R^9$ である。他のある態様において、 X^1 は、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(O)CH_2$ または $-N(H)C(O)CH_2CH_2C(H)(NH_2)-CO_2H$ であり； X^2 は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2Me$ または $-C(O)N(H)CH_2CO_2H$ である。他のある態様において、 X^1 は、 $-NH_2$ または $-N(H)C(O)CH_2CH_2C(H)(NH_2)-CO_2H$ であり； X^2 は、 $-CO_2H$ または $-C(O)N(H)CH_2CO_2H$ である。

20

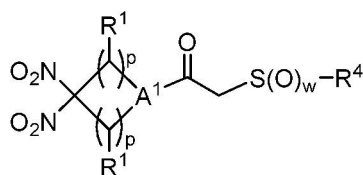
【0049】

上述の記載は、式Iの化合物に関する複数の態様を記載する。本特許出願は、具体的に、該態様の全ての組合せを企図する。例えば、本発明は、 A^1 がNであり、 A^2 が $-C(O)-$ であり、 R^2 および R^3 が水素であり、 m が0であり、 n が2であり、 t が1であり、 R^4 が $-CH_2C(H)(X^1)X^2$ である式Iの化合物を企図する。さらに、例示するために、本発明は、 A^1 がNであり、 A^2 が $-C(O)-$ であり、 R^2 および R^3 が水素であり、 m が0であり、 n が1であり、 t が1であり、 R^4 が $-CH_2C(H)(X^1)X^2$ である式Iの化合物を企図する。

【0050】

ある態様において、化合物は、式I-A：

【化 7】



(I-A)

30

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であり、式中、 A^1 は、NまたはC(H)であり；

40

R^1 は、それぞれの出現について独立して、水素またはメチルであり；

R^4 は、1つの X^1 基および1つの X^2 基により置換される C_1-C_5 アルキルであり；ここで X^1 は、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(O)-(C_1-C_5\text{アルキル})$ または $-N(H)C(O)-(C_1-C_5\text{アルキレン})-C(H)(NH_2)-CO_2H$ であり； X^2 は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_1-C_5\text{アルキル}$ または $-C(O)N(H)CH_2CO_2H$ であり； p は、それぞれの出現について独立して、1または2であり；

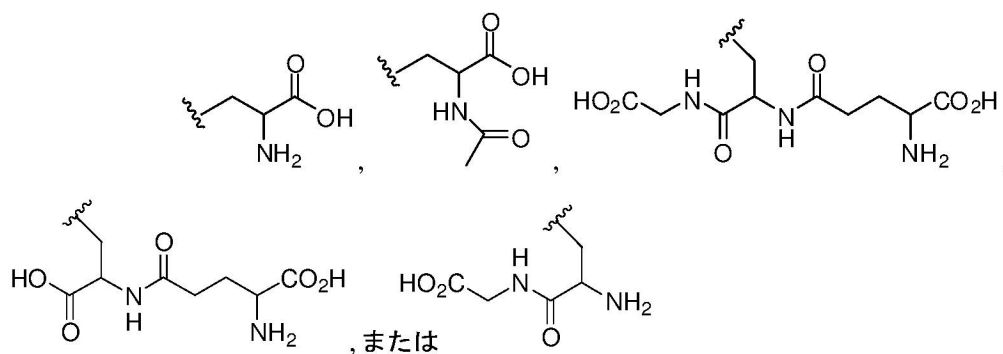
w は、1または2である。

【0051】

ある態様において、 R^4 は $-CH_2C(H)(X^1)X^2$ である。他のある態様において、 R^4 は、

50

【化 8】



10

である。

【0052】

ある態様において、pは1である。ある態様において、wは1である。ある態様において、wは2である。

【0053】

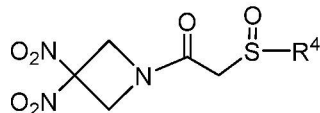
ある態様において、 X^1 は、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(O)CH_3$ または $-N(H)C(O)CH_2CH_2C(H)(NH_2)-CO_2H$ であり； X^2 は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2Me$ または $-C(O)N(H)CH_2CO_2H$ である。ある態様において、 X^1 は、 $-NH_2$ または $-N(H)C(O)CH_2CH_2C(H)(NH_2)-CO_2H$ であり； X^2 は、 $-CO_2H$ または $-C(O)N(H)CH_2CO_2H$ である。

20

【0054】

ある態様において、有機窒素化合物は、

【化 9】

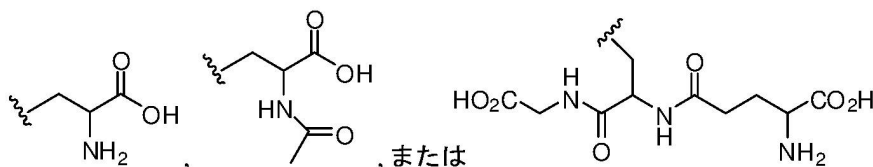


により表され、式中、

30

R^4 は、

【化 10】



である。

【0055】

40

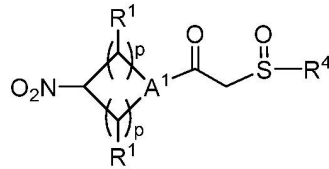
上述の記載は、式I-Aの化合物に関連する複数の態様を記載する。本特許出願は、具体的に、該態様の全ての組合せを企図する。例えば、本発明は、 A^1 がNであり、 R^1 が水素であり、 R^4 が $-CH_2C(H)(X^1)X^2$ であり、pが1である式I-Aの化合物を企図する。

【0056】

ある態様において、該化合物は式I-B：

50

【化 1 1】



(I-B)

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であり、式中、

A¹は、NまたはC(H)であり；

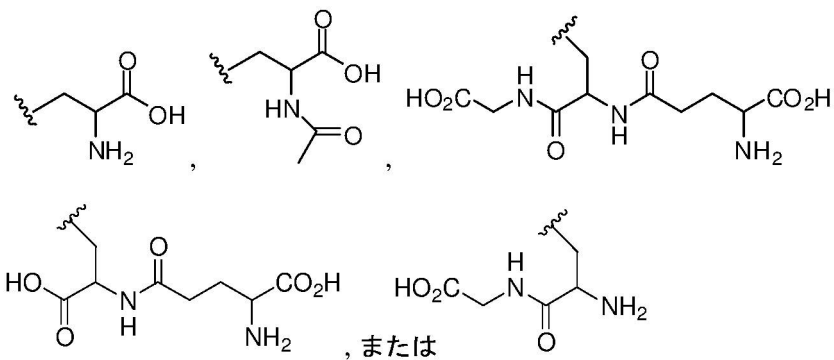
R¹は、それぞれの出現について独立して、水素またはメチルであり；

R⁴は、1つのX¹基および1つのX²基により置換されるC₁-C₅アルキルであり；ここでX¹は、-NH₂、-N(H)C(O)-C₁-C₅アルキルまたは-N(H)C(O)-(C₁-C₅アルキレン)-C(H)(NH₂)-CO₂Hであり；X²は、-CO₂H、-CO₂-C₁-C₅アルキルまたは-C(O)N(H)CH₂CO₂Hであり；pは、それぞれの出現について独立して、1または2である。

【0057】

ある態様において、R⁴は-CH₂C(H)(X¹)X²である。他のある態様において、R⁴は、

【化 1 2】



である。

【0058】

上述の記載は、式I-Bの化合物に関連する複数の態様を記載する。本特許出願は、具体的に、該態様の全ての組合せを企図する。例えば、本発明は、A¹がNであり、R¹が水素であり、R⁴が-CH₂C(H)(X¹)X²であり、pが1である式I-Bの化合物を企図する。

【0059】

ある態様において、該化合物は、以下：

10

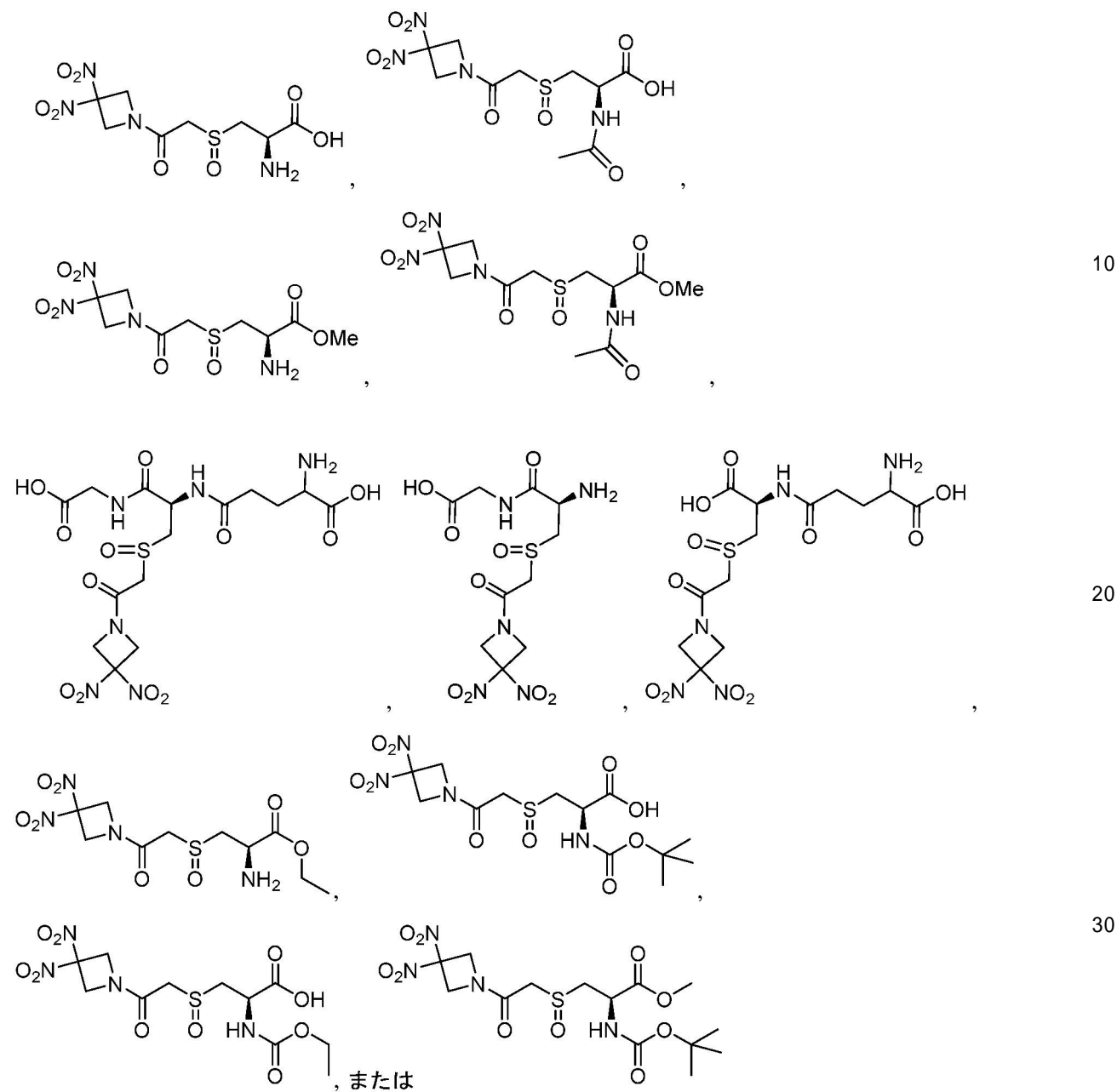
20

30

40

50

【化 1 3】



の1つである。ある態様において、該化合物は、前述のもの、またはその薬学的に許容され得る塩の1つである

【 0 0 6 0】

ある態様において、該化合物は、以下：

10

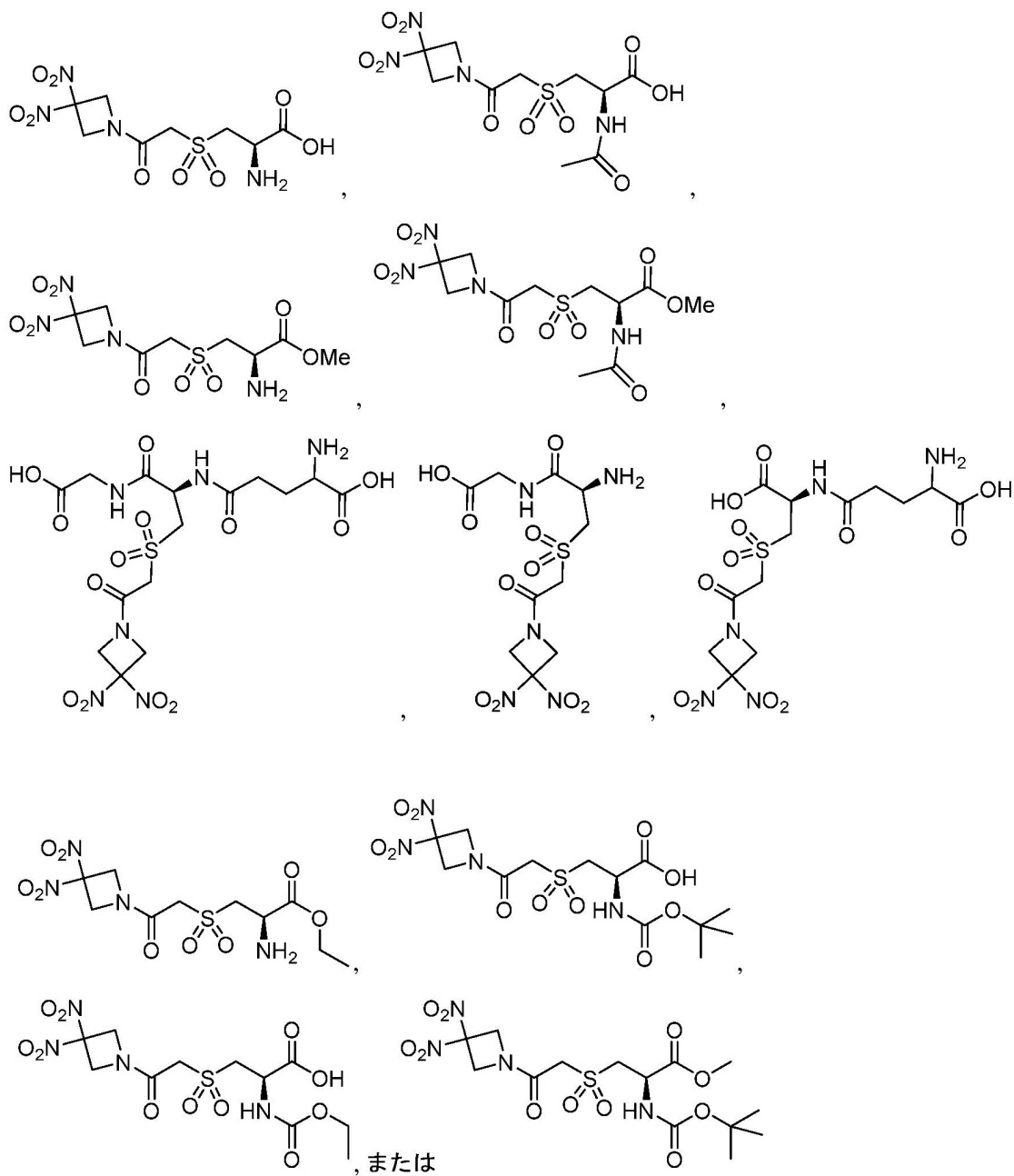
20

30

40

50

【化 1 4】

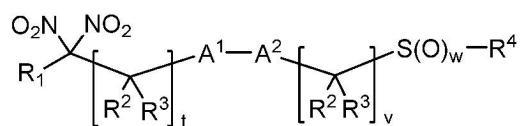


の1つである。ある態様において、該化合物は、前述のもの、またはその薬学的に許容され得る塩の1つである。

【0061】

他のある態様において、スルホキシアルキル有機窒素化合物は、式II：

【化 1 5】



(II)

に包含される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物であり、式中、 A^1 は、 $-N(R^5)$ -または $-C(R^2)(R^3)-$ であり；

A^2 は、 $-C(O)-$ または $-(C(R^6)_2)_x C(O)(C(R^6)_2)_x-$ であり；

R^1 は、 C_1 - C_5 アルキルまたは C_3 - C_7 シクロアルキルであり；

R^2 および R^3 は、それぞれの出現についてそれぞれ独立して、水素もしくは C_1 - C_5 アルキルであるか；または R^2 および R^3 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、炭素環式環を形成し；

R^4 は、1つの X^1 基および1つの X^2 基により置換される C_1 - C_5 アルキルであり；ここで X^1 は、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)C(O)_k-C_1$ - C_5 アルキル、 $-N(R^7)C(O)_k-C_3$ - C_7 シクロアルキル、 $-N(R^7)C(O)_k$ -アリール、 $-N(R^7)C(O)_k$ -アラルキルまたは $-N(R^7)C(O)-(C_1-C_5$ アルキレン)- $C(H)[N(R^7)(R^8)]-CO_2R^9$ であり； X^2 は、 $-CO_2R^{10}$ または $-C(O)N(R^7)-(C_1-C_5$ アルキレン)- $-CO_2R^{10}$ であり；

R^5 は、水素または C_1 - C_5 アルキルであり；

R^6 は、それぞれの出現について独立して、 C_1 - C_5 アルキル、 C_1 - C_5 ハロアルキル、アリールまたはアラルキルであり；

R^7 および R^8 は、それぞれの出現についてそれぞれ独立して、水素もしくは C_1 - C_5 アルキルであるか； R^7 および R^8 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3～7員の複素環式環を形成し；

R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、水素、 C_1 - C_5 アルキル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、アリールまたはアラルキルであり；

k および w は、独立して1または2であり；

t および v は、独立して、1、2または3であり；

x は、それぞれの出現について独立して、0、1、2、3または4である。

【0062】

ある態様において、 A^1 はNである。ある態様において、 A^2 は $-C(O)-$ である。

【0063】

ある態様において、 R^2 および R^3 は水素である。

【0064】

ある態様において、 m は0である。ある態様において、 n は2である。他のある態様において、 n は1である。ある態様において、 t は1である。ある態様において、 v は1である。

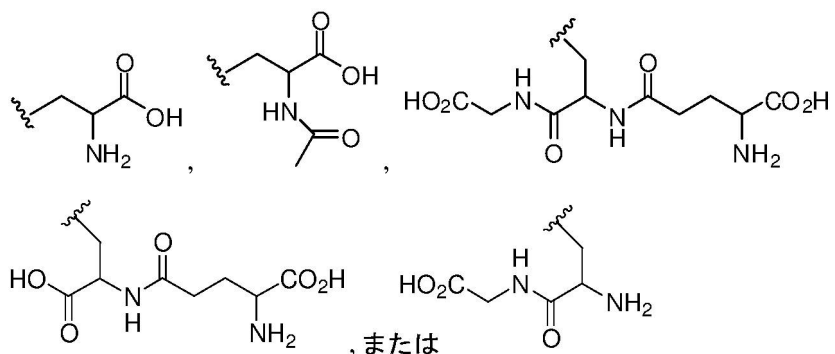
【0065】

ある態様において、 k は1である。ある態様において、 k は2である。

【0066】

ある態様において、 R^4 は $-CH_2C(H)(X^1)X^2$ である。他のある態様において、 R^4 は

【化16】



である。

【0067】

他のある態様において、 R^4 は

10

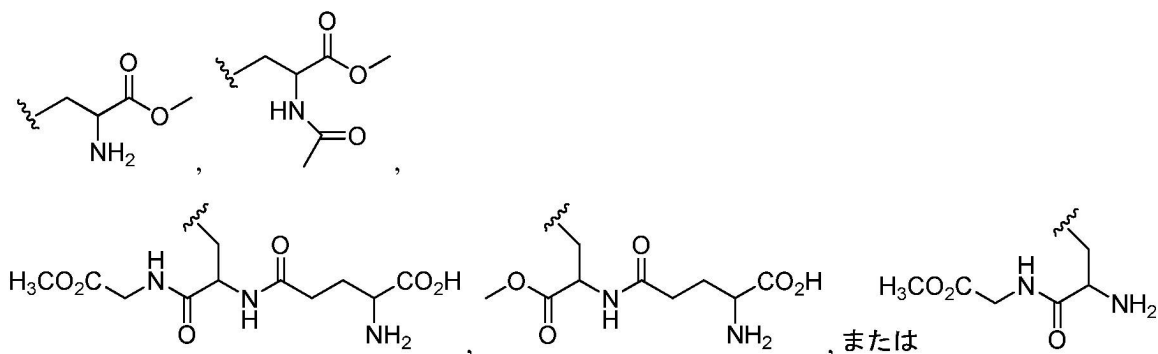
20

30

40

50

【化 17】



である。

【0068】

ある態様において、 X^1 は、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)C(O)-C_1-C_5$ アルキルまたは $-N(R^7)C(O)-(C_1-C_5$ アルキレン $)-C(H)[N(R^7)(R^8)]-CO_2R^9$ である。他のある態様において、 X^1 は、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(O)CH_2$ または $-N(H)C(O)CH_2CH_2C(H)(NH_2)-CO_2H$ であり； X^2 は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2Me$ または $-C(O)N(H)CH_2CO_2H$ である。他のある態様において、 X^1 は、 $-NH_2$ または $-N(H)C(O)CH_2CH_2C(H)(NH_2)-CO_2H$ であり； X^2 は、 $-CO_2H$ または $-C(O)N(H)CH_2CO_2H$ である。

20

【0069】

上述の記載は、式IIの化合物に関連する複数の態様を記載する。本特許出願は、具体的に、該態様の全ての組合せを企図する。例えば、本発明は、 A^1 がNであり、 A^2 が $-C(O)-$ であり、 R^2 および R^3 が水素であり、 t が1であり、 v が1であり、 R^4 が $-CH_2C(H)(X^1)X^2$ である、式IIの化合物を企図する。

【0070】

ある態様において、本発明は、単離された形態のスルホキシルアルキル有機窒素または関連のある化合物(例えば式IまたはIIの化合物)を提供する。例えば、ある態様において、本発明は単離された形態の式Iの化合物を提供する。別の態様において、単離された式Iの化合物は、実質的に純粋(少なくとも約70重量%、80重量%、90重量%、95重量%または99重量%の純度を有する)である。ある態様において、本発明は、単離された形態の式I-Aの化合物を提供する。別の態様において、単離された式I-Aの化合物は、実質的に純粋(少なくとも約70重量%、80重量%、90重量%、95重量%または99重量%の純度を有する)である。

30

【0071】

さらに他の態様において、単離された化合物は、以下の単離された化合物：

40

50

CC(C)N[C@@H](CS(=O)CC(=O)N1CC2(C1)N(C2)N([N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-])C(=O)O , CC(C)N[C@@H](CS(=O)CC(=O)N1CC2(C1)N(C2)N([N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-])C(=O)O ,
CC(C)N[C@@H](CS(=O)CC(=O)N1CC2(C1)N(C2)N([N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-])C(=O)OC , CC(C)N[C@@H](CS(=O)CC(=O)N1CC2(C1)N(C2)N([N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-])C(=O)OC ,
NC(=O)CC[C@@H](CS(=O)CC(=O)N1CC2(C1)N(C2)N([N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-])C(=O)NCC(=O)O , NC(=O)CC[C@@H](CS(=O)CC(=O)N1CC2(C1)N(C2)N([N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-])C(=O)NCC(=O)O ,
CC(C)N[C@@H](CS(=O)CC(=O)N1CC2(C1)N(C2)N([N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-])C(=O)O , CC(C)N[C@@H](CS(=O)CC(=O)N1CC2(C1)N(C2)N([N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-])C(=O)O ,
CC(C)N[C@@H](CS(=O)CC(=O)N1CC2(C1)N(C2)N([N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-])C(=O)OC , CC(C)N[C@@H](CS(=O)CC(=O)N1CC2(C1)N(C2)N([N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-])C(=O)OC , または
CC(C)N[C@@H](CS(=O)CC(=O)N1CC2(C1)N(C2)N([N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-])C(=O)OC , CC(C)N[C@@H](CS(=O)CC(=O)N1CC2(C1)N(C2)N([N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-])C(=O)OC

【 0 0 7 2 】

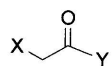
【 0 0 7 3 】

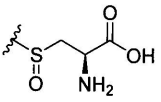
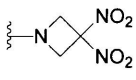
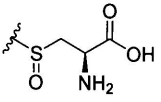
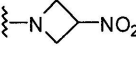
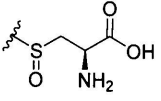
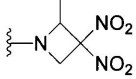
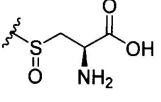
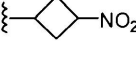
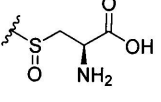
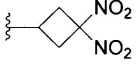
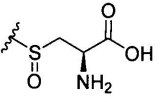
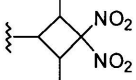
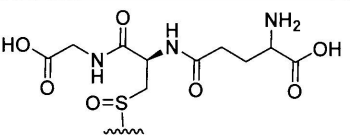
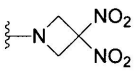
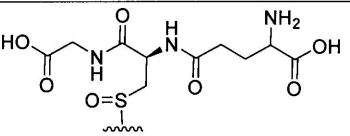
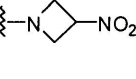
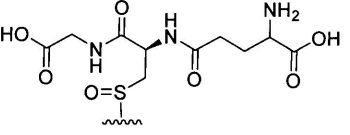
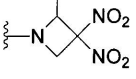
50

【 0 0 7 4 】

【 表 1 - 1 】

表 1.



化合物番号	X	Y
I-1		
I-2		
I-3		
I-4		
I-5		
I-6		
I-7		
I-8		
I-9		

10

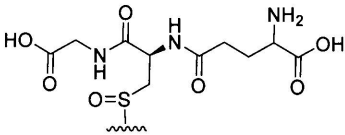
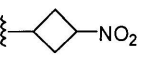
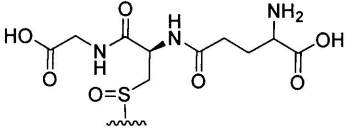
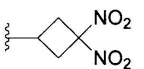
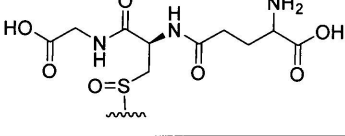
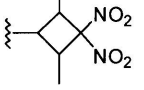
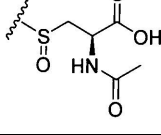
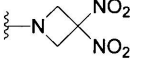
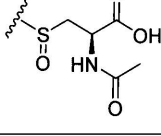
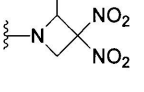
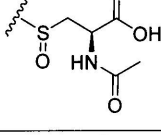
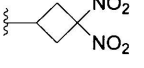
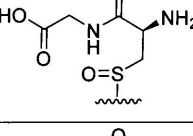
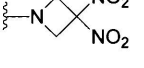
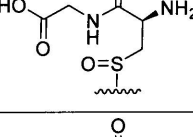
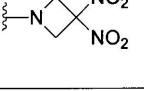
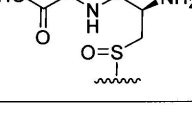
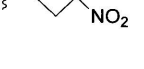
20

30

40

50

【表 1 - 2】

化合物番号	X	Y
I-10		
I-11		
I-12		
I-13		
I-14		
I-15		
I-16		
I-17		
I-18		

10

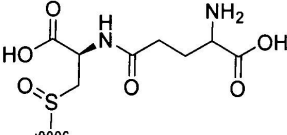
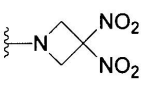
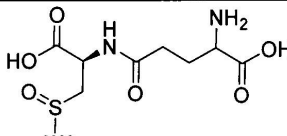
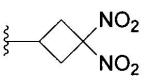
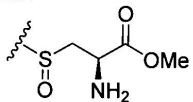
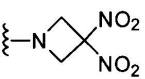
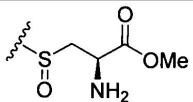
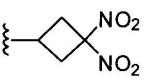
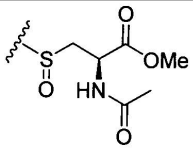
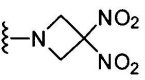
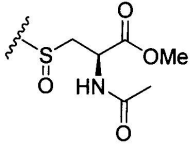
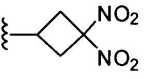
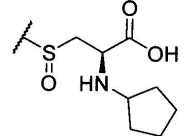
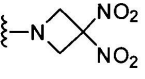
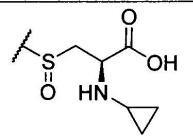
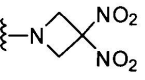
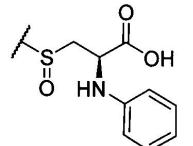
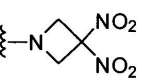
20

30

40

50

【表 1 - 3】

化合物番号	X	Y
I-19		
I-20		
I-21		
I-22		
I-23		
I-24		
I-25		
I-26		
I-27		

10

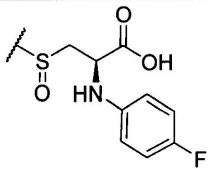
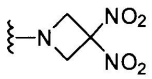
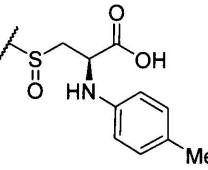
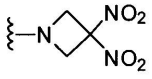
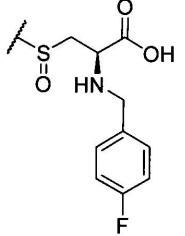
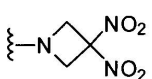
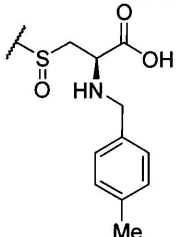
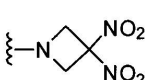
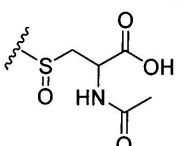
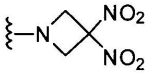
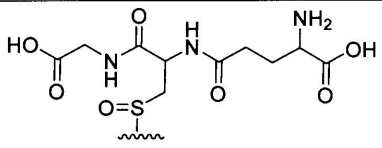
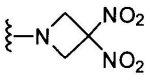
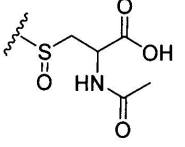
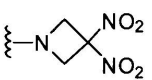
20

30

40

50

【表 1 - 4】

化合物番号	X	Y
I-28		
I-29		
I-30		
I-31		
I-32		
I-33		
I-34		

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

化合物番号	X	Y
I-35		
I-36		
I-37		
I-38		
I-39		
I-40		
I-41		
I-42		
I-43		

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

化合物番号	X	Y
I-44		
I-45		
I-46		
I-47		
I-48		
I-49		
I-50		
I-51		
I-52		
I-53		

10

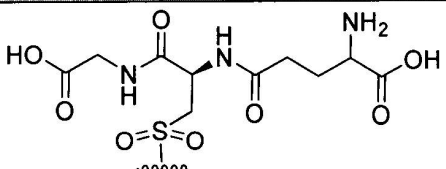
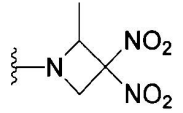
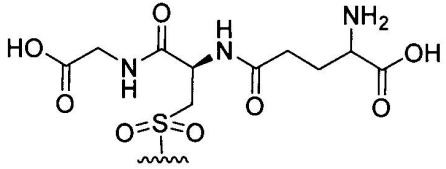
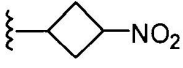
20

30

40

50

【表 1 - 7】

化合物番号	X	Y
I-54		
I-55		

10

20

30

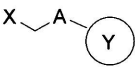
40

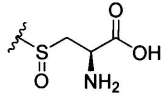
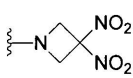
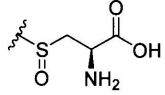
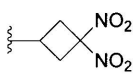
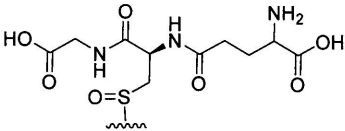
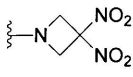
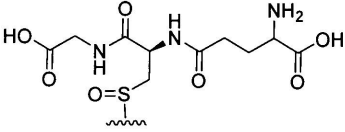
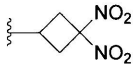
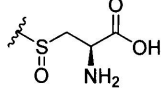
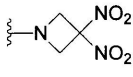
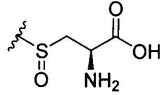
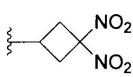
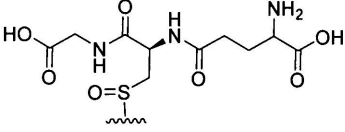
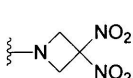
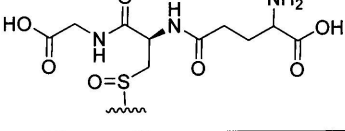
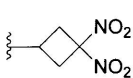
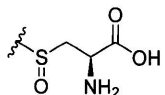
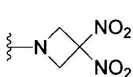
50

【 0 0 7 5 】

【表 2 - 1】

表 2.



化合物番号	X	A	Y
II-1		-CH ₂ C(O)-	
II-2		-CH ₂ C(O)-	
II-3		-CH ₂ C(O)-	
II-4		-CH ₂ C(O)-	
II-5		-C(O)CH ₂ CH ₂ -	
II-6		-C(O)CH ₂ CH ₂ -	
II-7		-C(O)CH ₂ CH ₂ -	
II-8		-C(O)CH ₂ CH ₂ -	
II-9		-CH ₂ -	

10

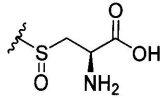
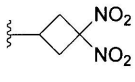
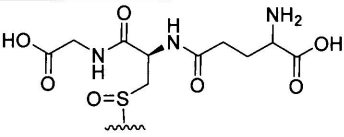
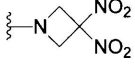
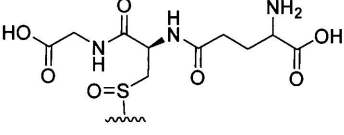
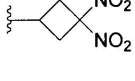
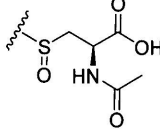
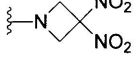
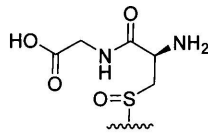
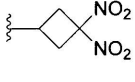
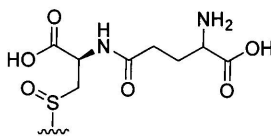
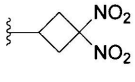
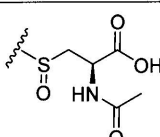
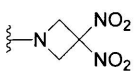
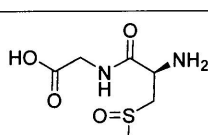
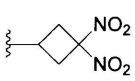
20

30

40

50

【表 2 - 2】

化合物番号	X	A	Y
II-10		-CH ₂ -	
II-11		-CH ₂ -	
II-12		-CH ₂ -	
II-13		-CH ₂ C(O)-	
II-14		-CH ₂ C(O)-	
II-15		-CH ₂ C(O)-	
II-16		-C(O)CH ₂ CH ₂ -	
II-17		-C(O)CH ₂ CH ₂ -	

10

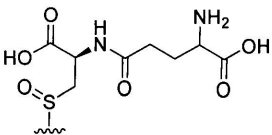
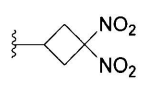
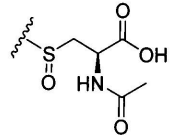
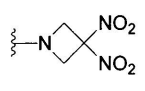
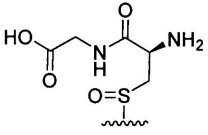
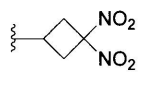
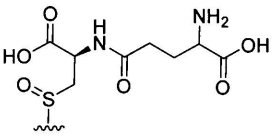
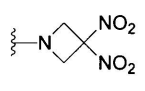
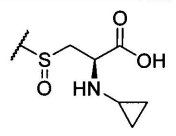
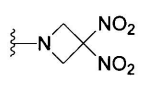
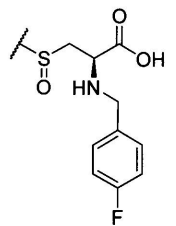
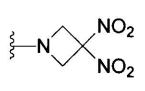
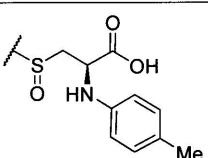
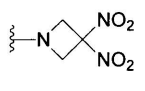
20

30

40

50

【表 2 - 3】

化合物番号	X	A	Y
II-18		$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	
II-19		$-\text{CH}_2-$	
II-20		$-\text{CH}_2-$	
II-21		$-\text{CH}_2-$	
II-22		$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$	
II-23		$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	
II-24		$-\text{CH}_2-$	

10

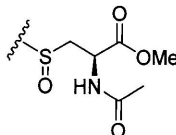
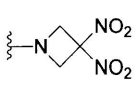
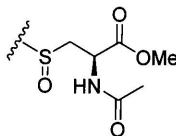
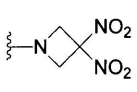
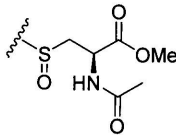
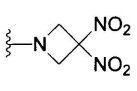
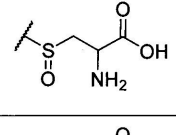
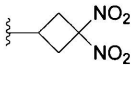
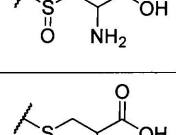
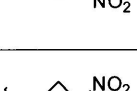
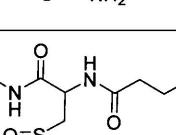
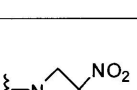
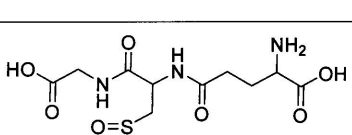
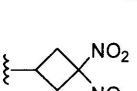
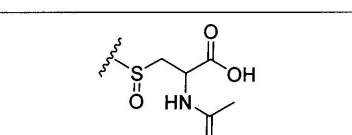
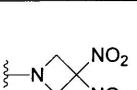


20

30

40

50

【表 2 - 4】

化合物番号	X	A	Y
II-25		-CH ₂ C(O)-	
II-26		-C(O)CH ₂ CH ₂ -	
II-27		-CH ₂ -	
II-28		-CH ₂ C(O)-	
II-29		-CH ₂ C(O)-	
II-30		-CH ₂ C(O)-	
II-31		-CH ₂ C(O)-	
II-32		-CH ₂ C(O)-	
II-33		-C(O)CH ₂ CH ₂ -	

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

化合物番号	X	A	Y
II-34		-CH ₂ -	
II-35		-CH ₂ C(O)-	
II-36		-CH ₂ C(O)-	
II-37		-CH ₂ C(O)-	
II-38		-CH ₂ C(O)-	
II-39		-CH ₂ C(O)-	
II-40		-C(O)CH ₂ CH ₂ -	
II-41		-C(O)CH ₂ CH ₂ -	
II-42		-C(O)CH ₂ CH ₂ -	

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

化合物番号	X	A	Y
II-43		$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	
II-44		$-\text{CH}_2-$	
II-45		$-\text{CH}_2-$	

【 0 0 7 6 】

10

20

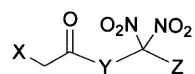
30

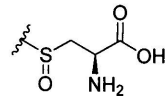
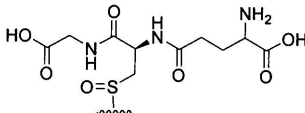
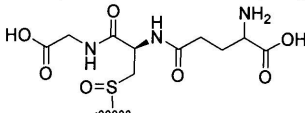
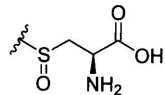
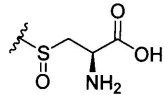
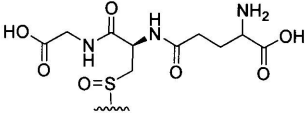
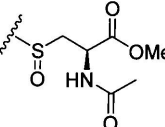
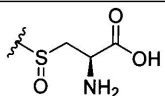
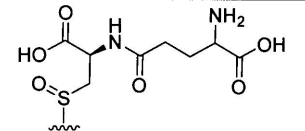
40

50

【表 3 - 1】

表 3.



化合物番号	X	Y	Z
III-1		-N(H)CH ₂ -	メチル
III-2		-N(H)CH ₂ -	メチル
III-3		-N(H)CH ₂ -	エチル
III-4		-N(H)CH ₂ -	n-ペンチル
III-5		-N(H)CH ₂ -	水素
III-6		-N(H)CH ₂ CH ₂ -	メチル
III-7		-N(H)(CH ₂) ₄ -	メチル
III-8		-N(CH ₃)CH ₂ -	メチル
III-9		-N(CH ₃)(CH ₂) ₃ -	メチル

10

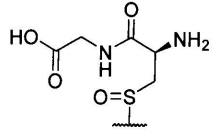
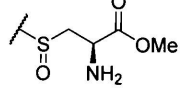
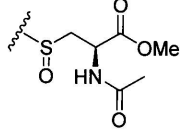
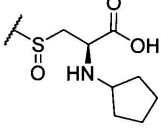
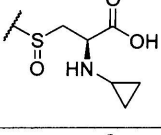
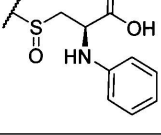
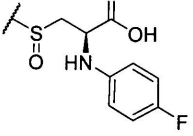
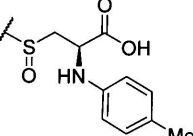
20

30

40

50

【表 3 - 2】

化合物番号	X	Y	Z
III-10		-N(H)C(CH ₃)(H)-	メチル
III-11		-N(H)C(CH ₃)(H)CH ₂ -	メチル
III-12		-CH ₂ -	メチル
III-13		-(CH ₂) ₂ -	メチル
III-14		-CH ₂ -	エチル
III-15		-(CH ₂) ₄ -	イソプロピル
III-16		-(CH ₂) ₂ -	n-ペンチル
III-17		-CH ₂ -	水素

10

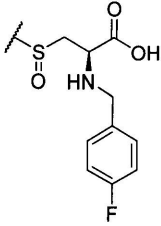
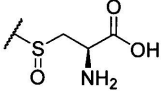
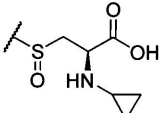
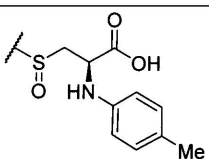
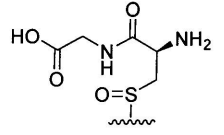
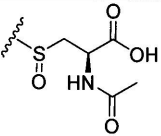
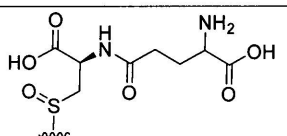
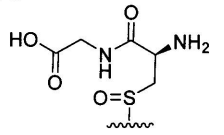
20

30

40

50

【表 3 - 3】

化合物番号	X	Y	Z
III-18		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$	メチル
III-19		$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$	メチル
III-20		$-\text{N}(\text{H})\text{CH}_2-$	メチル
III-21		$-\text{N}(\text{H})\text{CH}_2-$	エチル
III-22		$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$	メチル
III-23		$-(\text{CH}_2)_2-$	メチル
III-24		$-\text{N}(\text{H})\text{CH}_2-$	メチル
III-25		$-\text{N}(\text{H})\text{CH}_2-$	エチル

10

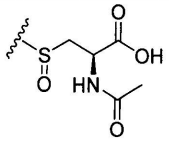
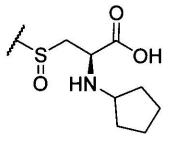
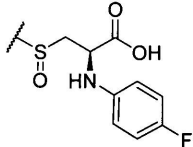
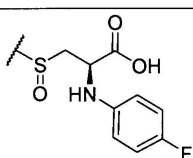
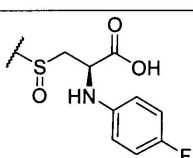
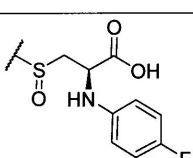
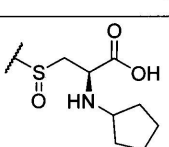
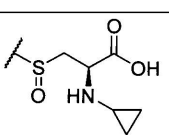
20

30

40

50

【表 3 - 4】

化合物番号	X	Y	Z
III-26		$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$	メチル
III-27		$-(\text{CH}_2)_2-$	メチル
III-28		$-\text{N}(\text{H})\text{CH}_2-$	メチル
III-29		$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$	メチル
III-30		$-\text{N}(\text{H})\text{CH}_2-$	メチル
III-31		$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$	メチル
III-32		$-\text{N}(\text{H})\text{CH}_2-$	メチル
III-33		$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$	メチル

10

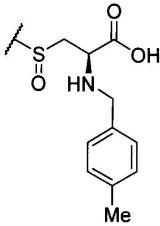
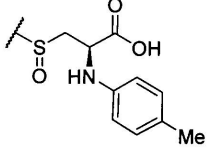
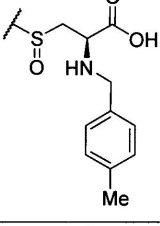
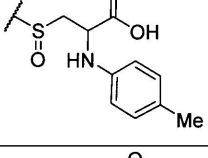
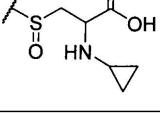
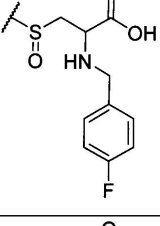
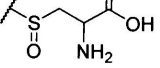
20

30

40

50

【表 3 - 5】

化合物番号	X	Y	Z
III-34		-N(H)CH ₂ -	メチル
III-35		-N(CH ₃)CH ₂ -	メチル
III-36		-(CH ₂) ₂ -	メチル
III-37		-N(H)CH ₂ -	n-ペンチル
III-38		-N(CH ₃)CH ₂ -	メチル
III-39		-N(H)CH ₂ CH ₂ -	エチル
III-40		-N(H)CH ₂ -	メチル

10

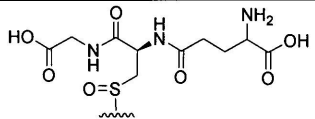
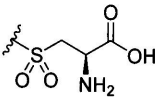
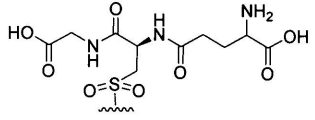
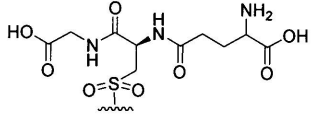
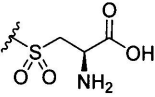
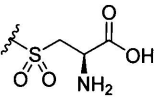
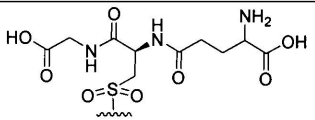
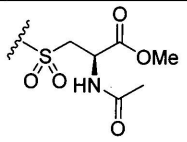
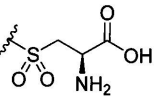
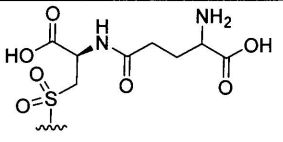
20

30

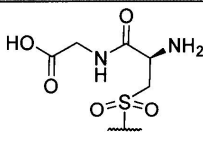
40

50

【表 3 - 6】

化合物番号	X	Y	Z
III-41		-N(H)CH ₂ -	メチル
III-42		-N(H)CH ₂ -	メチル
III-43		-N(H)CH ₂ -	メチル
III-44		-N(H)CH ₂ -	エチル
III-45		-N(H)CH ₂ -	n-ペンチル
III-46		-N(H)CH ₂ -	水素
III-47		-N(H)CH ₂ CH ₂ -	メチル
III-48		-N(H)(CH ₂) ₄ -	メチル
III-49		-N(CH ₃)CH ₂ -	メチル
III-50		-N(CH ₃)(CH ₂) ₃ -	メチル

【表 3 - 7】

化合物番号	X	Y	Z
III-51		-N(H)C(CH ₃)(H)-	メチル

【 0 0 7 7 】

本明細書に記載される化合物を調製するための方法は、以下の合成スキームにおいて例示される。これらのスキームは、本発明を例示する目的で提供され、何らかの様式で、本

10

20

30

40

50

発明の範囲または精神を限定するものとしてみなされるべきではない。スキームに示される開始材料は、商業的供給源から入手し得るかまたは文献に記載される手法に基づいて調製し得る。

【 0 0 7 8 】

スキーム1に示される合成経路は、環式ジェミナル(geminal)ジニトロ化合物を調製するための一般的な方法を示す。第1の工程において、クロロエポキシドA1を、t-ブチルアミノと反応させて、ヒドロキシ複素環式化合物B1を提供する。複素環式化合物B1のヒドロキシル基の塩化メチルスルホニルによるメシル化により、メシレートC1が得られ、これはNaNO₂との反応の際に環式モノニトロ化合物D1を生じる。Na₂S₂O₈およびK₃Fe(CN)₆の存在下でNaNO₂を使用して化合物D1のさらなる窒化を行って、ジェミナルジニトロ複素環式化合物E1を提供し得る。三段階手順によりチオエーテル化合物G1が提供され、該手順は、化合物E1と三フッ化ホウ素エーテラートとの反応、臭化アセチルFによるアシル化、および化合物G1を提供するためのチオール化を含む。チオエーテルG1を酸化条件に供することにより、スルホキシドX1およびスルホンY1を生じる。酸化条件を使用してチオエーテルをスルホキシドまたはスルホンに変換するための手順は、文献に見られ得る。関連する合成手順のさらなる記載は、例えばArchibald et al. in J. Org. Chem. 1990, 55, 2920-2924 ; 米国特許第7,507,842号 ; J. P. Agrawal, R. D. Hodgson, Organic Chemistry of Explosives, Wiley & Sons, England, 2007ならびにそれらに引用される参考文献に記載される。

【 0 0 7 9 】

スキーム1に例示され、上述される合成手順は、R₁、R₂、R₃およびR₄位置に種々の置換基を有する化合物の調製に適用可能であることが企図される。A1に包含される特定のエポキシド化合物がスキーム1における合成変形の1つ以上に感受性である官能基を含む場合、標準的な基保護戦略が適用されることが企図される。基保護戦略および手順のさらなる記載について、例えばGreene, T.W.; Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed.; Wiley, New York, 1991参照。

10

20

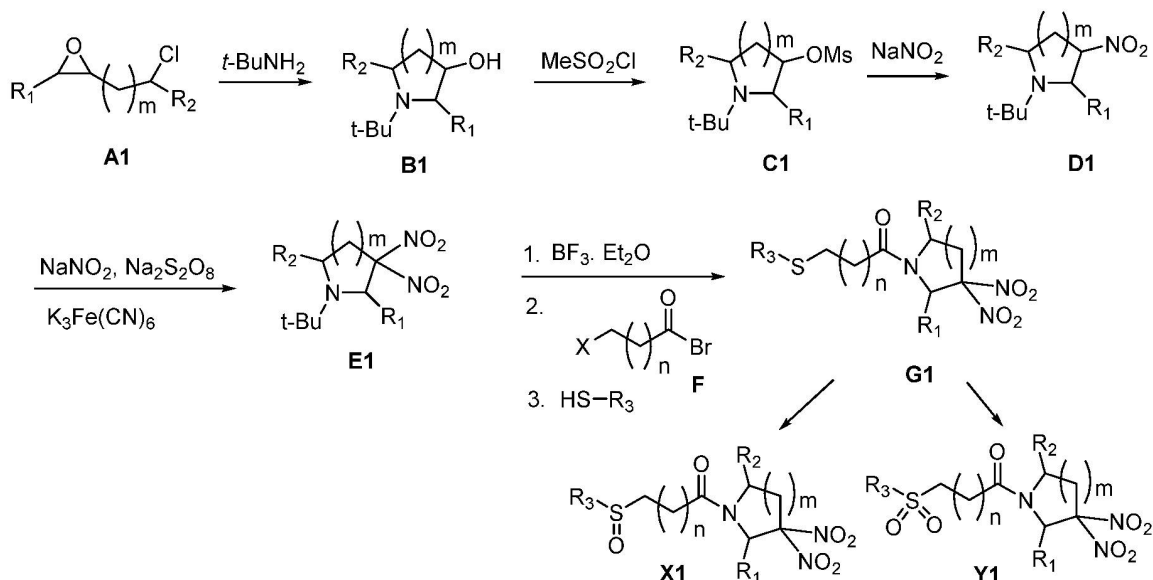
30

40

50

【化 19】

スキーム 1



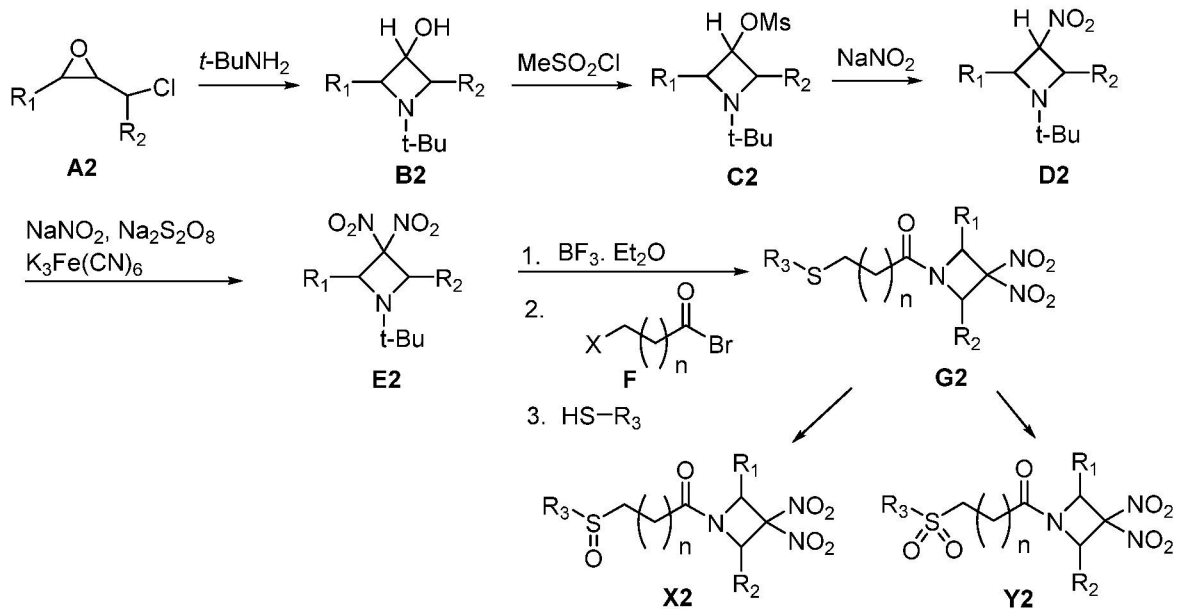
R_1 および R_2 は例えば独立してH、アルキルまたはアラルキルであり；
 X は例えばハロゲン、 $-\text{OCOCF}_3$ または $-\text{OSO}_2\text{R}_4$ であり、式中 R_4 はアルキル、アリアルまたはアラルキルであり；
 R_3 は例えば二置換アルキルであり、ここで1つの置換基はアミノ基であり、他の置換基はカルボニル含有基であり；
 n は例えば0、1または2であり；
 m は例えば0、1または2である。

【0080】

スキーム2は、 m が0である場合のスキーム1に示される合成経路のより具体的な態様を例示する。第1の工程において、エポキシドA2を t -ブチルアミンと反応させて、ヒドロキシシラゼチジンB2を得る。アゼチジンB2のヒドロキシ基の塩化メチルスルホニルによるメシル化により、アゼチジンメシレートC2が得られ、これは NaNO_2 との反応の際にモノニトロアゼチジンD2を生じる。代替的に、モノニトロアゼチジンは、ホルムアルデヒドによりトラップされて、より安定な生成物が得られる。 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ および $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ の存在下での NaNO_2 を用いたモノニトロアゼチジンD2のさらなる窒化により、ジェミナルジニトロアゼチジンE2を生じる。ホルムアルデヒドトラップされた生成物を使用する場合、塩基性条件下で反応を行って、インサイチュでモノニトロアゼチジンを放出し得る。四段階手順によりジニトロアゼチジンX2およびY2を得て、該手順は、化合物E2と三フッ化ホウ素エーテラートとの反応、臭化アセチルFによるアシル化、ジニトロアゼチジンG2を得るためのチオール化、および次いでスルホキシドX2およびスルホンY2を得るための酸化を含む。酸化条件を使用してチオエーテルをスルホキシドまたはスルホンに変換するための手順は文献に見られ得る。この合成手順は、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 位置に種々の置換基を有する化合物の調製に適用可能であることが企図される。A2に含まれる特定のエポキシド化合物がスキーム2における合成変形の1つ以上に感受性である官能基を含む場合、標準的な基保護戦略を適用することが企図される。基保護戦略および手順のさらなる記載について、例えばGreene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley, New York, 1991参照。さらに、モノニトロ化合物D2をルイス酸(例えば三フッ化ホウ素エーテラート)および臭化アセチル化合物F(例えばスキーム2由来)で処理することによりモノニトロ化合物を調製して、所望のモノニトロ生成物を生じ得る。

【化 2 0】

スキーム 2



R_1 および R_2 は例えばH、アルキルまたはアラルキルであり；
 X は例えばハロゲン、 $-\text{OCOCF}_3$ または $-\text{OSO}_2\text{R}_4$ であり、式中 R_4 はアルキル、アリールまたはアラルキルであり；
 R_3 は例えば二置換アルキルであり、ここで1つの置換基はアミノ基であり、他の置換基はカルボニル含有基であり；
 n は0、1または2である。

【0081】

スキーム3は、 R_1 および R_2 の両方が水素であり、 m が0である場合のスキーム1に示される合成経路の別のより具体的な態様を例示する。第1の工程において、市販のエピクロロヒドリンA3を t -ブチルアミンと反応させて、ヒドロキシルアゼチジンB3を得る。アゼチジンB3のヒドロキシル基の塩化メチルスルホニルによるメシル化により、アゼチジンメシレートC3を得て、これは NaNO_2 との反応の際に、モノニトロアゼチジンD3を生じる。 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ および $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ の存在下での NaNO_2 を用いたモノニトロアゼチジンD3のさらなる窒化によりジニトロアゼチジンE3を生じる。四段階手順によりジニトロアゼチジンX3およびY3が生じ、該手順は、化合物E3と三フッ化ホウ素エーテラートとの反応、臭化アセチルによるアシル化、およびジニトロアゼチジンF3を得るためのチオール化を含む。チオエーテルF3の酸化により、スルホキシドX3およびスルホンY3が生じ得る。酸化条件を使用してチオエーテルをスルホキシドまたはスルホンに変換するための手順は文献に見られ得る。関連のある合成手順のさらなる記載は、例えばArchibald et al. in J. Org. Chem. 1990, 55, 2920-2924；米国特許第7,507,842号；およびJ. P. Agrawal, R. D. Hodgson, Organic Chemistry of Explosives, Wiley & Sons, England, 2007ならびにそれらに引用される参考文献に記載される。さらに、モノニトロ化合物D3をルイス酸(例えば三フッ化ホウ素エーテラート)および臭化アセチル化合物Fで処理することによりモノニトロ化合物を調製して、所望のプロモモノニトロ生成物を得て、これを脱臭化手順に供して、臭素原子を水素に置き換え得る。

10

20

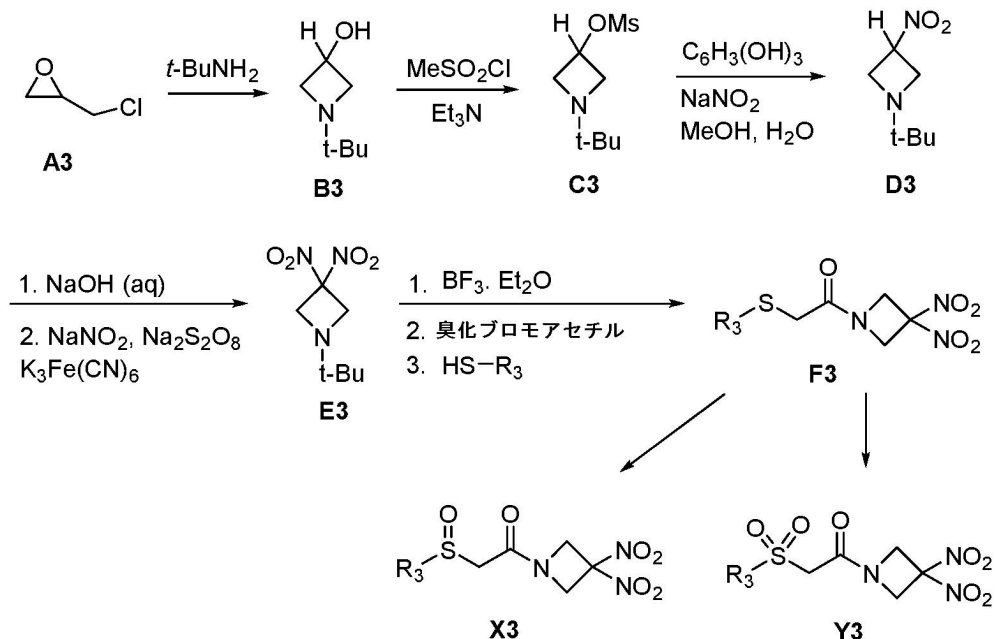
30

40

50

【化 2 1】

スキーム 3



R₃ は例えば二置換アルキルであり、ここで1つの置換基はアミノ基であり、他の置換基はカルボニル含有基である。

【0082】

スキーム4は、環式ジェミナルジニトロ化合物を調製するための代替的な例示手順を例示する。第1の工程において、複素環式化合物A4を、ピリジニウムジクロメート(PDC)などの酸化剤と反応させて、複素環式ケトンB4を得る。ケトンB4とヒドロキシルアミンの反応により、複素環式オキシムC4を得て、これは、N-ブロモスクシンイミド(NBS)との反応の際にプロモニトロ化合物D4を生じる。化合物D4と NaBH_4 との反応により、モノニトロ化合物E4を得る。 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ および $\text{K}_3\text{Fe(CN)}_6$ の存在下でのモノニトロ化合物E4と NaNNO_2 の反応により、ジェミナルジニトロ複素環式化合物F4を得る。四段階手順により環式ジェミナルジニトロ化合物X4およびY4が生じ、該手順は、化合物F4と脱保護剤との反応、臭化アセチル化合物Fを用いたアシル化、環式ジェミナルジニトロ生成物G4を得るためのチオール化、次いでスルホキシドX4およびスルホンY4を得るための酸化を含む。酸化条件を使用してチオエーテルをスルホキシドまたはスルホンに変換するための手順は文献に見られ得る。関連のある合成手順のさらなる記載は、例えばArchibald et al. in J. Org. Chem. 1990, 55, 2920-2924; 米国特許第7,507,842号; およびJ. P. Agrawal, R. D. Hodgson, Organic Chemistry of Explosives, Wiley & Sons, England, 2007ならびにそれらに引用される参考文献に記載される。さらに、モノニトロ化合物D4を脱保護基および臭化アセチル化合物Fで処理することによりモノニトロ化合物を調製して、所望のプロモモノニトロ生成物を得、これを脱臭化手順に供して、臭素原子を水素に置き換え得る。

10

20

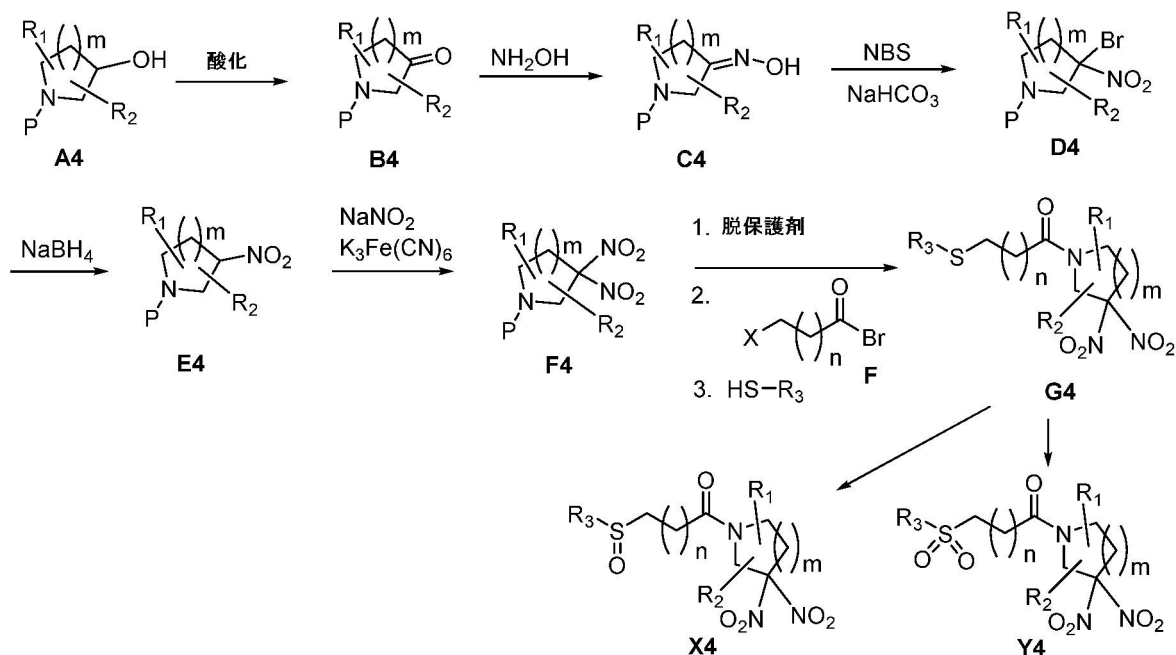
30

40

50

【化 2 2】

スキーム 4



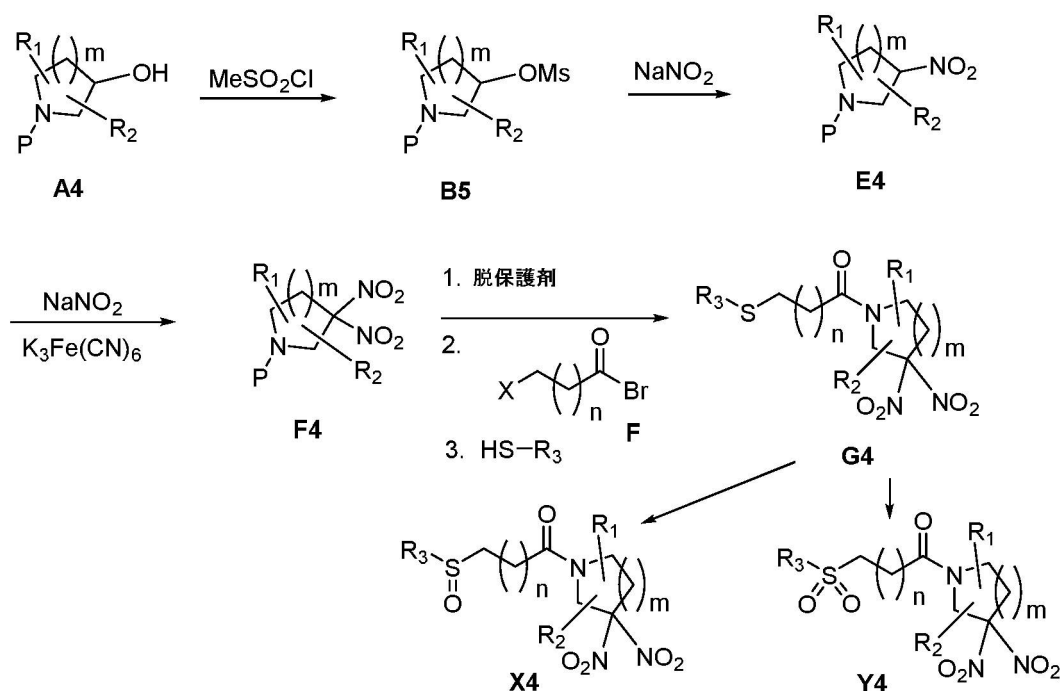
P はt-ブチルまたはtert-ブチルカルバメートなどの保護基であり;
 R₁およびR₂は例えば独立してH、アルキルまたはアラルキルであり;
 Xは例えばハロゲン、-OCOCF₃または-OSO₂R₄であり、式中R₄はアルキル、アリアルまたはアラルキル
 R₃は例えば二置換アルキルであり、ここで1つの置換基はアミノ基であり、他の置換基は
 カルボニル含有基であり;
 n は例えば0、1または2であり;
 m は例えば0、1、2、3または4である。

【0083】

スキーム5は、スキーム4に示されるものとは異なる最初の工程により、環式ジニトロ化合物を調製するためのさらに別の例示的手順を例示する。第1の工程において、複素環式化合物A4を塩化メチルスルホニルと反応させて、複素環式メシレートB5を得る。メシレートB5とNaNO₂の反応により、モノニトロ化合物E4を得る。Na₂S₂O₈およびK₃Fe(CN)₆の存在下でのNaNO₂を用いた化合物E4の窒化により、ジェミナルジニトロ化合物F4を得る。三段階手順により、ジニトロ化合物G4が生じ、該手順は、化合物F4と脱保護剤の反応、臭化アセチル化合物Fによるアシル化、およびジニトロ化合物G4を得るためのチオール化を含む。次いで、チオエーテルG4の酸化によりスルホキシドX4およびスルホンY4を得る。酸化条件を使用してチオエーテルをスルホキシドまたはスルホンに変換するための手順は、文献に見られ得る。関連のある合成手順のさらなる記載は、例えばArchibald et al. in J. Org. Chem. 1990, 55, 2920-2924; 米国特許第7,507,842号; およびJ. P. Agrawal, R. D. Hodgson, Organic Chemistry of Explosives, Wiley & Sons, England, 2007ならびにそれらに引用される参考文献に記載される。さらに、モノニトロ化合物E4を脱保護剤および臭化アセチル化合物Fで処理することによりモノニトロ化合物を調製し得、所望のモノニトロ生成物を得る。

【化 2 3】

スキーム 5



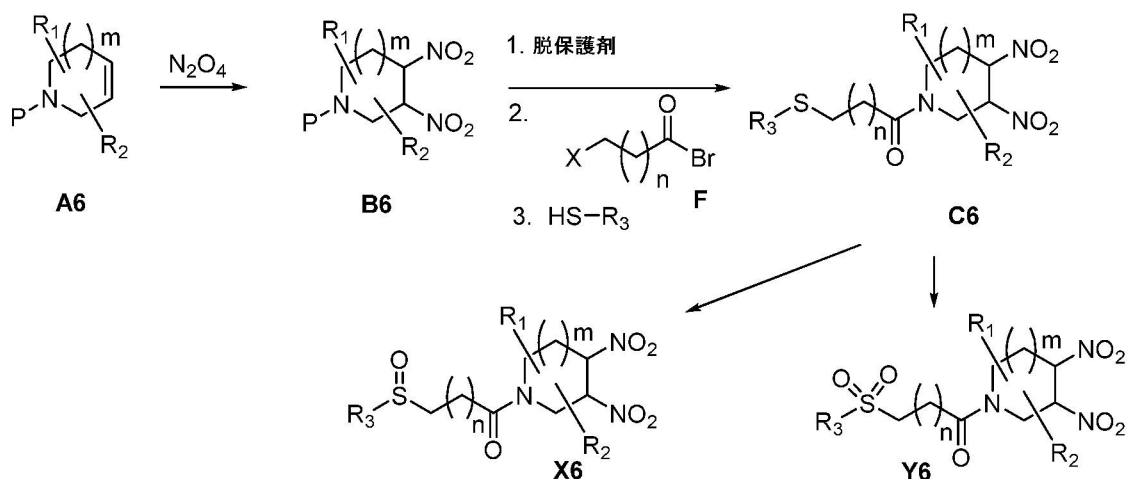
P はt-ブチルまたはtert-ブチルカルバメートなどの保護基であり;
 R₁およびR₂は例えば独立してH、アルキルまたはアラルキルであり;
 Xは例えばハロゲン、-OCOCF₃または-OSO₂R₄であり、式中R₄はアルキル、アリールまたはアラルキルであり;
 R₃は例えば二置換アルキルであり、ここで1つの置換基はアミノ基であり、他の置換基はカルボニル含有基であり;
 nは例えば0、1または2であり;
 mは例えば0、1、2、3または4である。

【0084】

スキーム6に示される合成経路は、環式ビシナルジニトロ化合物を調製するための例示的な方法を示す。第1の工程において、シクロアルカンA6をN₂O₄と反応させて、ビシナルジニトロ化合物B6を得る。三段階手順により、ビシナルジニトロ生成物C6が生じ、該手順は、化合物B6と脱保護剤の反応、臭化アセチル化合物Fによるアシル化、およびビシナルジニトロ化合物C6を得るためのチオール化を含む。次いでチオエーテルC6の酸化によりスルホキシドX6およびスルホンY6を得る。酸化条件を使用してチオエーテルをスルホキシドまたはスルホンに変換するための手順は文献に見られ得る。関連のある合成手順のさらなる記載は、例えばArchibald et al. in J. Org. Chem. 1990, 55, 2920-2924; 米国特許第7,507,842号; およびJ. P. Agrawal, R. D. Hodgson, Organic Chemistry of Explosives, Wiley & Sons, England, 2007ならびにそれらに引用される参考文献に記載される。この合成手順は、R₁、R₂、R₃およびR₄位置に種々の置換基を有する化合物の調製に適用可能であることが企図される。A6に包含される特定のシクロアルカン化合物がスキーム6における合成変形の1つ以上に対して感受性の官能基を含む場合、標準的な基保護戦略を適用することが企図される。基保護戦略および手順のさらなる記載について、例えばGreene, T.W.; Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed.; Wiley, New York, 1991参照。

【化 2 4】

スキーム 6



P はt-ブチルまたはtert-ブチルカルバメートなどの保護基であり；
 R₁およびR₂は例えば独立してH、アルキルまたはアラルキルであり；
 Xは例えばハロゲン、-OCOCF₃または-OSO₂R₄であり、式中R₄はアルキル、アリアルまたはアラルキルであり；
 R₃は例えば二置換アルキルであり、ここで1つの置換基はアミノ基であり、他の置換基はカルボニル含有基であり；
 nは例えば0、1または2であり；
 mは例えば0、1、2、3または4である。

【0085】

スキーム7に示される合成経路は、環式モノニトロ化合物を調製するための一般的な方法を示す。第1の工程において、クロロエポキシドA7をt-ブチルアミンと反応させてヒドロキシ複素環式化合物B7を得る。複素環式化合物B7のヒドロキシル基の塩化メチルスルホニルによるメシル化によりメシレートC7を得て、これはNaNO₂との反応の際に環式モノニトロ化合物D7を生じる。三段階手順により、化合物G7が生じ、該手順は、化合物D7と三フッ化ホウ素エーテルートの反応、臭化アセチル化合物Fによるアシル化、および化合物G7を得るためのチオール化を含む。次いで、チオエーテルG7の酸化によりスルホキシドX7およびスルホンY7を得る。酸化条件を使用してチオエーテルをスルホキシドまたはスルホンに変換するための手順は文献に見られ得る。関連のある合成手順のさらなる記載は、例えばArchibald et al. in J. Org. Chem. 1990, 55, 2920-2924；米国特許第7,507,842号；およびJ. P. Agrawal, R. D. Hodgson, Organic Chemistry of Explosives, Wiley & Sons, England, 2007ならびにそれらに引用される参考文献に記載される。スキーム7に示されるこの合成手順は、R₁、R₂、R₃およびR₄位置に種々の置換基を有する化合物の調製に適用可能であることが企図される。A7に包含される特定のエポキシド化合物がスキーム7における合成変形の1つ以上に感受性である官能基を含む場合、標準的な基保護戦略を適用することが企図される。基保護戦略および手順のさらなる記載について、例えばGreene, T.W.; Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed.; Wiley, New York, 1991参照。

10

20

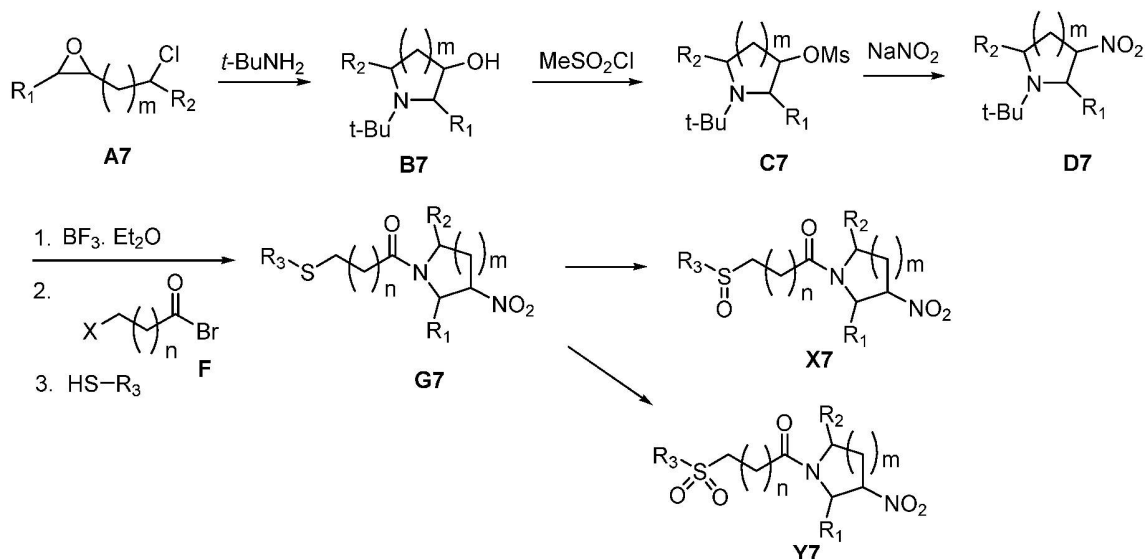
30

40

50

【化 2 5】

スキーム 7



R_1 および R_2 は例えば独立してH、アルキルまたはアラルキルであり；
 X は例えばハロゲン、 $-\text{OCOCF}_3$ または $-\text{OSO}_2\text{R}_4$ であり、式中 R_4 はアルキル、アリールまたはアラルキルであり；
 R_3 は例えば二置換アルキルであり、ここで1つの置換基はアミノ基であり、他の置換基はカルボニル含有基であり；
 n は例えば0、1または2であり；
 m は例えば0、1または2である。

【0086】

上述の合成経路は、環窒素原子に結合するハロゲン化アルキルを有する化合物を調製するために改変され得る。かかる化合物を調製するための例示的な合成手順は、化合物G1～G4、G7およびC6のアミド基をアミンに還元することを含む。代替的に、上記の手順に使用される化合物Fは、アルキル化反応後に、環窒素原子に結合する保護されたアルキル基が脱保護されて塩化アルキルまたは臭化アルキルに変換されるように、適切に保護されたハロゲン化アルキルにより置き換えられ得る。

【0087】

スキーム8は、環式のモノニトロおよびジニトロ化合物を調製するための別の例示的な方法を示す。ケトンB8とヒドロキシルアミンの反応により複素環式ヒドロキシルアミンC8を得て、これは、N-ブロモスクシンイミド(NBS)との反応の際にプロモニトロ化合物D8を生じる。化合物D8と NaBH_4 の反応によりモノニトロ化合物E8を得る。標準的な脱保護条件を使用してヒドロキシル保護基(P、例えばtert-ブチルジメチルシリル基であり得る)および1,2-ジヒドロキシエタン保護基を除去する。tert-ブチルジメチルシリル基を除去するための例示的な脱保護条件は、テトラ-n-フッ化ブチルアンモニウム塩の付加を含む。1,2-ジヒドロキシエタン保護基を除去するための例示的な脱保護条件は、塩化水素酸および水の付加を含む。化合物F8と塩化メチルスルホニルを最初に反応させてメシレートを形成し、次いで臭化ナトリウムを付加して -プロモケトンG8を形成することによりヒドロキシケトンF8を -プロモケトンG8に変換し得る。

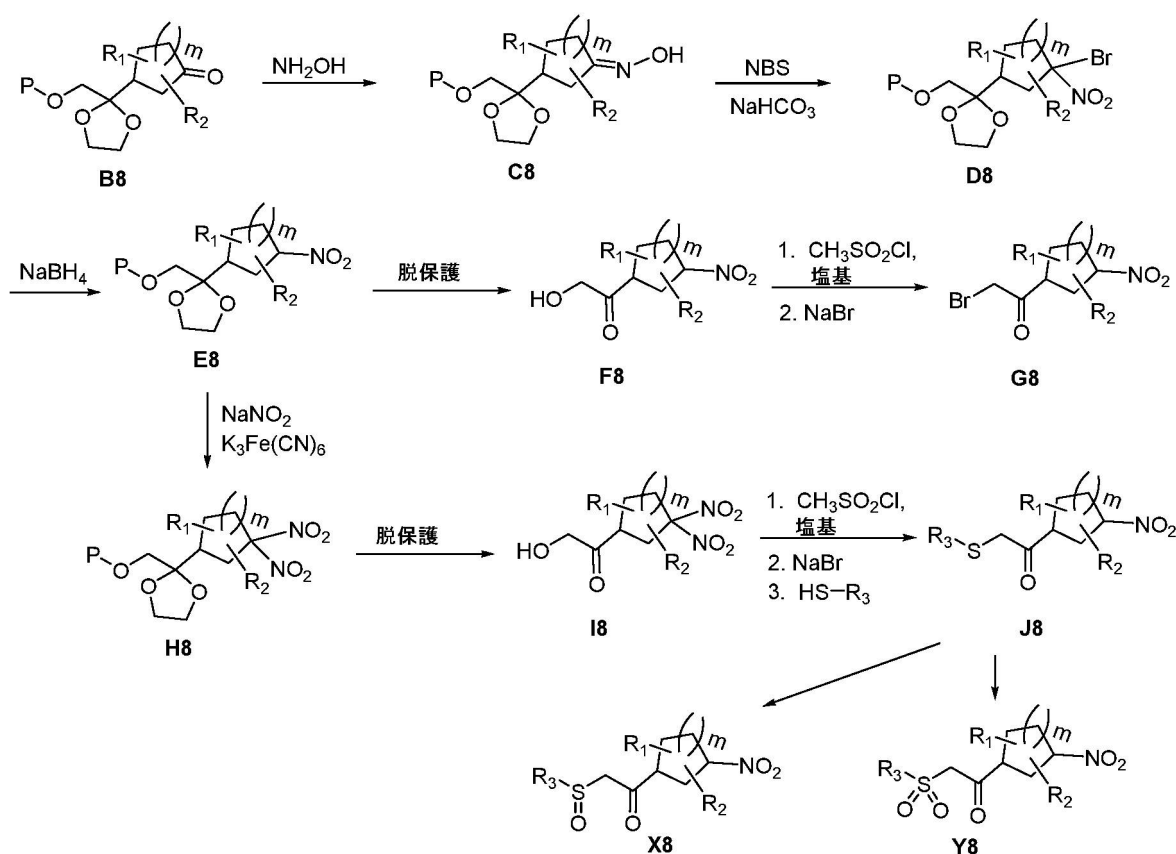
【0088】

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ および $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ の存在下でモノニトロ化合物E8と NaNO_2 を反応させることによりジニトロ化合物を調製して、ジェミナルジニトロ複素環式化合物H8が得られ得る。標準的な脱保護条件を使用して、化合物H8のヒドロキシル保護基(P、例えばtert-ブチルジメチルシリル基であり得る)および1,2-ジヒドロキシエタン保護基を除去し得る。tert-ブチルジメチルシリル基を除去するための例示的な脱保護条件は、テトラ-n-フッ化ブチル

アンモニウムを含む。1,2-ジヒドロキシエタン保護基を除去するための例示的な脱保護条件は、塩化水素酸および水の付加を含む。化合物I8と塩化メタンスルホニルを最初に反応させてメシレートを形成し、次いで臭化ナトリウムを付加して γ -ブロモケトン形成することにより、ヒドロキシケトンI8を γ -ブロモケトンJ8に変換し得る。 γ -ブロモケトンのチオール化によりチオエーテルJ8を得る。次いでチオエーテルJ8の酸化により、スルホキシドX8およびスルホンY8を得る。酸化条件を使用してチオエーテルをスルホキシドまたはスルホンに変換するための手順は文献に見られ得る。関連のある合成手順のさらなる記載は、例えばArchibald et al. in J. Org. Chem. 1990, 55, 2920-2924 およびJ. P. Agrawal, R. D. Hodgson, Organic Chemistry of Explosives, Wiley & Sons, England, 2007ならびにそれらに引用される参考文献に記載される。

【化 2 6】

スキーム 8



P はt-ブチルまたはtert-ブチルカルバメートなどの保護基であり;
R₁およびR₂は例えば独立してH、アルキルまたはアラルキルであり;
R₃は例えば二置換アルキルであり、ここで1つの置換基はアミノ基であり、他の置換基はカルボニル含有基であり;
n は例えば0、1または2であり;
m は例えば0、1、2、3または4である。

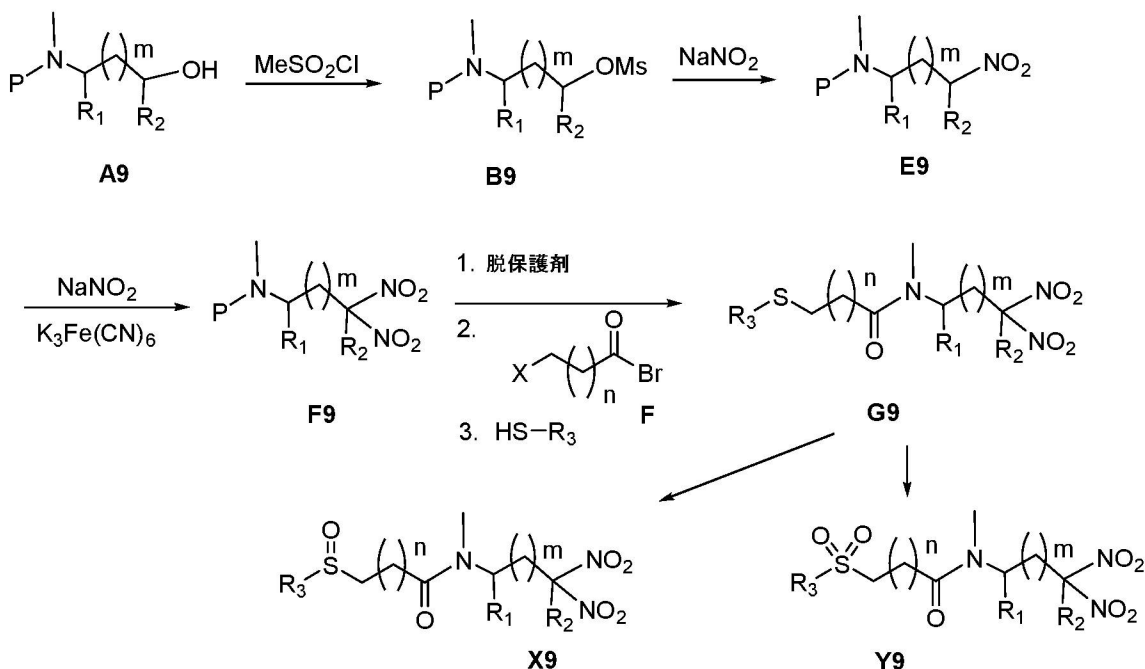
【 0 0 8 9】

スキーム9は、非環式ジェミナルジニトロ化合物を調製するための例示的な手順を例示する。第1の工程において、保護されたアミノアルコールA9を、塩化メチルスルホニルと反応させてメシレートB9を得る。メシレートB9とNaNO₂の反応によりモノニトロ化合物E9を得る。Na₂S₂O₈およびK₃Fe(CN)₆の存在下での化合物E9のNaNO₂による窒化により、ジェミナルジニトロ化合物F9を得る。三段階手順により、所望のジニトロ生成物G9

が生じ、該手順は、化合物F9と脱保護剤の反応、臭化アセチル化合物Fによるアシル化、およびジニトロ生成物G9を得るためのチオール化を含む。次いで、チオエーテルG9の酸化により、スルホキシドX9およびスルホンY9を得る。酸化条件を使用してチオエーテルをスルホキシドまたはスルホンに変換するための手順は文献に見られ得る。関連のある合成手順のさらなる記載は、例えばArchibald et al. in J. Org. Chem. 1990, 55, 2920-2924; 米国特許第7,507,842号; およびJ. P. Agrawal, R. D. Hodgson, Organic Chemistry of Explosives, Wiley & Sons, England, 2007ならびにそれらに引用される参考文献に記載される。

【化27】

スキーム9



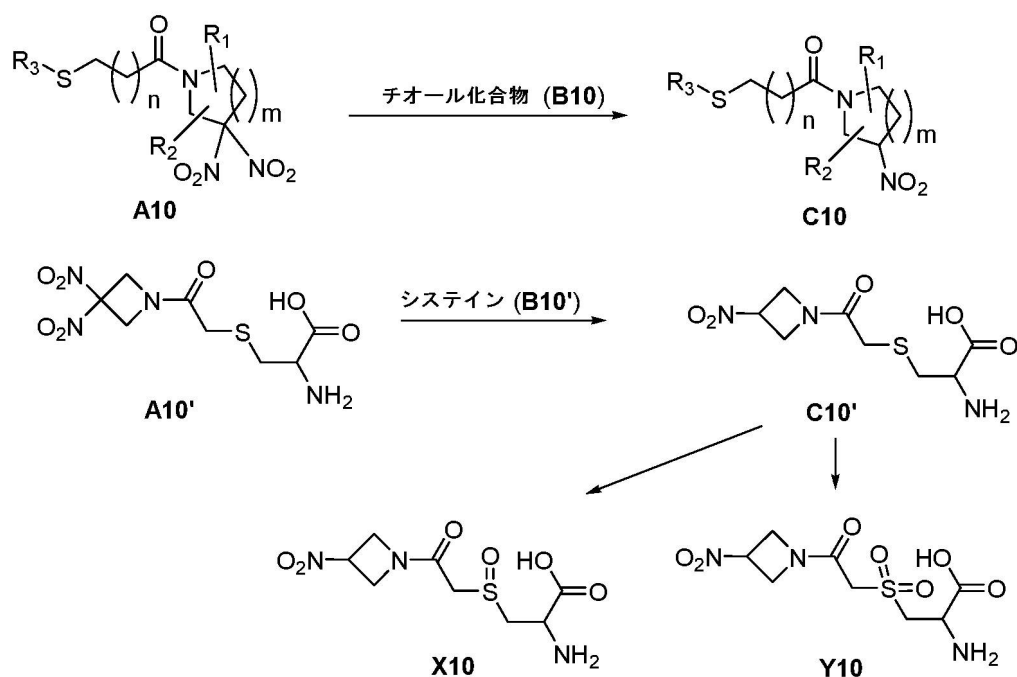
P はt-ブチルまたはtert-ブチルカルバメートなどの保護基であり;
 R₁およびR₂ は例えば独立してHまたはアルキルであり;
 Xは例えばハロゲン、-OCOCF₃または-OSO₂R₄であり、式中R₄はアルキル、アリールまたはアラキルであり;
 R₃は例えば二置換アルキルであり、ここで1つの置換基はアミノ基であり、他の置換基はカルボニル含有基であり;
 n は例えば0、1または2であり;
 m は例えば0、1、2、3または4である。

【0090】

スキーム10は、モノニトロ化合物を調製するための代替的な手順を例示する。ジニトロ化合物A10とチオール化合物B10の反応により、モノニトロ化合物C10を得る。該反応は室温で実施し得るか、または反応混合物を加熱して、室温より高い温度を達成し得る。ジニトロ化合物A10の量に対して、チオールB10の1つ以上の同等物を使用し得る。該手順に使用し得る1つの例示的なチオールB10はシステインである。この合成手順のより具体的な例示は、モノニトロ化合物C10'を得るためのジニトロ化合物A10'とシステイン(B10')の反応である。次いでチオエーテルC10'の酸化により、スルホキシドX10およびスルホンY10を得る。酸化条件を使用してチオエーテルをスルホキシドまたはスルホンに変換するための手順は文献に見られ得る。

【化 2 8】

スキーム 10



R₁およびR₂は例えば独立してH、アルキルまたはアラルキルであり；
 R₃は例えば二置換アルキルであり、ここで1つの置換基はアミノ基であり、他の置換基はカルボニル含有基であり；
 nは例えば0、1または2であり；
 mは例えば0、1、2、3または4である。

【0091】

III. 治療用途

本発明は、本明細書に記載されるスルホキシアルキル有機窒素および関連のある化合物ならびに医薬組成物を使用して、神経変性障害、自己免疫疾患、感染または癌などの種々の医学的障害を治療する方法を提供する。治療方法は、本明細書に記載されるスルホキシアルキル有機窒素または関連のある化合物の独立型化学療法剤として、放射線感光剤としておよび/または別の治療剤との併用療法の一部としての使用を含む。特定の理論に拘束されることを望まないが、本明細書に記載されるスルホキシアルキル有機窒素および関連のある化合物は、癌細胞に対して細胞傷害性である反応性フリーラジカルを放出し得ることが理解される。

【0092】

癌を治療する方法

本発明の一面は、患者において癌を治療する方法を提供する。該方法は、その必要のある患者に、式IまたはIIの化合物などの、本明細書に記載されるスルホキシアルキル有機窒素または関連のある化合物の治療有効量を投与して、癌を治療する工程を含む。

【0093】

ある態様において、癌は固形腫瘍である。他のある態様において、癌は、脳癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、食道癌、白血病、肺癌、肝臓癌、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、直腸癌、腎臓癌、胃癌、精巣癌または子宮癌である。他のある態様において、癌は脳癌である。さらに他の態様において、癌は、脈管形成された腫瘍、扁平上皮細胞癌、腺癌、小細胞癌、黒色腫、神経膠腫、神経芽腫、肉腫(例えば血管肉腫または軟骨肉腫)、咽頭癌、耳下腺癌、胆管癌、甲状腺癌、末端部黒子黒色腫、光

線角化症、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、腺様嚢胞癌、腺腫、腺肉腫、腺扁平上皮癌、肛門管癌、肛門癌、肛門直腸癌、星状細胞腫瘍、パルトリン腺癌、基底細胞癌、胆管癌、骨癌、骨髄癌、気管支癌、気管支腺癌、カルチノイド、胆管癌(cholangiocarcinoma)、軟骨肉腫、脈絡叢(choriod plexus)乳頭腫/癌、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、明細胞癌、結合組織癌、嚢胞腺腫、消化系癌、十二指腸癌、内分泌系癌、内胚葉洞腫瘍、内膜増殖症、子宮内膜間質部肉腫、類内膜腺癌、内皮細胞癌、上衣細胞癌、上皮細胞癌、ユーイング肉腫、眼および眼窩の癌、女性生殖器癌、病巣結節性過形成、胆嚢癌、胃幽門洞癌、胃底癌、ガストリノーマ、グリア芽腫、グルカゴノーマ、心臓癌、血管芽腫(hemangioblastomas)、血管内皮腫、血管腫、肝細胞腺腫、肝細胞腺腫症、肝臓胆管癌、肝細胞癌、ホジキン病、回腸癌、インスリノーマ、上皮内新形成(intaepithelial neoplasia)、上皮間扁平上皮細胞新形成、肝臓内総胆管癌(intrahepatic bile duct cancer)、侵襲性扁平上皮細胞癌、空腸癌、関節癌、カボジ肉腫、骨盤癌、大細胞癌、大腸癌、平滑筋肉腫、悪性黒子黒色腫、リンパ腫、男性生殖器癌、悪性黒色腫、悪性中皮腫瘍、髄芽腫、髄上皮腫、髄膜癌、中皮癌、転移性癌、口の癌、粘膜表皮癌、多発性骨髄腫、筋癌、鼻腔管癌、神経系の癌、感覚上皮腺癌結節性黒色腫、非上皮細胞皮膚癌、非ホジキンリンパ腫、えん麦細胞癌、乏突起膠細胞癌、口腔癌、骨肉腫、乳頭漿液腺癌、陰茎癌、咽頭癌、下垂体腫瘍、プラズマ細胞腫、偽肉腫、肺芽腫、直腸癌、腎細胞癌、呼吸器系の癌、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、漿液癌、洞癌、皮膚癌、小細胞癌、小腸癌、平滑筋癌、軟組織癌、ソマトスタチン分泌腫瘍、脊椎癌(spine cancer)、扁平上皮細胞癌、横紋筋癌、中皮下細胞癌(submesothelial cancer)、表在拡大型黒色腫、T細胞白血病、舌癌、未分化癌腫、尿管癌、尿道癌、膀胱癌(urinary bladder cancer)、泌尿器系の癌、子宮頸癌、子宮体癌、ブドウ膜黒色腫、腔癌、ゆうぜい癌、ピポーマ、外陰癌、十分分化した癌、またはウィルムス腫である。

【0094】

他のある態様において、癌は、非ホジキンリンパ腫、例えばB細胞リンパ腫またはT細胞リンパ腫である。ある態様において、非ホジキンリンパ腫は、B細胞リンパ腫、例えばびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁層B細胞リンパ腫、節外性辺縁帯(extranodal marginal zone)B細胞リンパ腫、結節性辺縁層B細胞リンパ腫、脾臓辺縁層B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、毛様細胞白血病または原発性中枢神経系(CNS)リンパ腫である。他のある態様において、非ホジキンリンパ腫は、T細胞リンパ腫、例えば前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、末梢T細胞リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラー/T細胞リンパ腫、腸型T細胞リンパ腫、皮下脂肪様T細胞リンパ腫、未分化大細胞性リンパ腫または末梢T細胞リンパ腫である。

【0095】

治療方法は任意に、患者を放射線に暴露する工程を含み得る。放射線の1つの例示的な形態は、 ^{137}Cs 供給源から生じるものなどの線である。放射線の量は、特定の条件について最適化され得る。ある態様において、患者に適用される放射線の量は、少なくとも約2Gy、約5Gy、約10Gyまたは約15Gyである。

【0096】

ある態様において、治療方法は、任意に、癌を放射線に暴露する工程を含み得る。放射線の1つの例示的な形態は、 ^{137}Cs 供給源から生じるものなどの線である。放射線の量は、特定の条件について最適化され得る。ある態様において、前記癌を有する患者に適用される放射線の量は、少なくとも約2Gy、約5Gy、約10Gyまたは約15Gyである。

【0097】

また、該治療方法は、任意に、患者に化学療法剤を投与する工程を含み得る。例示的な化学療法剤としては、アザシチジン、アザチオプリン、プレオマイシン、カルボプラチン、カペシタビン、カルムスチン、シスプラチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダウノルピシン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキソ

10

20

30

40

50

ルピシン、エビルピシン、エボチロン、エトボシド、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲムシタピン、ヒドロキシ尿素、イダルピシン、イマチニブ、ロムスチン、メクロレタミン、メルカプトプリン、メトトレキサート、ミトキサントロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、プロカルバジン、ラロキシフェン、テニポシド、テモゾロミド、チオテパ、チオグアニン、タモキシフェン、トレミフェン、バルルピシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、およびそれらの薬学的に許容され得る塩が挙げられる。

【0098】

抗癌効果を評価するための例示的なアッセイ

本明細書に記載されるスルホキシアルキル有機窒素および関連のある化合物は、化合物の抗癌効果を評価するための文献に記載されるアッセイを使用して、抗癌効果について評価され得る。SCC VII腫瘍を有するマウスを用いた1つの例示的な抗癌アッセイを以下に記載する。

10

【0099】

2.3mgの試験化合物を0.1mLのDMSO中に溶解し、得られた溶液と1.9mLの水を混合して1.15mg/mLの試験化合物を含む溶液を得て、治療組成物を調製する。治療組成物中のジメチルスルホキシド(DMSO)の濃度は5%である。

【0100】

雄C3Hマウス(例えばCharles River Laboratoriesから得られたもの)を特定病原菌フリー条件下で維持する。1ケージ当たり5匹の動物でマウスを飼育し、オートクレーブにかけた食餌および水を自由にありつけるように与える。ケージは、華氏65±2度の温度、50%±5%の湿度および12時間の昼夜光周期を有する室内に配置する。マウスは、22~25グラムの範囲の体重で7~8週齢であり得、その際に腫瘍細胞を接種する。

20

【0101】

マウスの背中に、0.05mLハンクス溶液中 5×10^5 SCCVII腫瘍細胞を皮下に接種する。腫瘍接種の10日後、合計3用量について、一日おき(すなわちq.o.d、0、2および4日目)に腹腔内注射により治療組成物を投与して治療を開始する(0日目)。治療の直前およびその後1週間に3回、腫瘍体積がもとの治療前の体積の少なくとも4倍(4x)に達するまで、腫瘍の長さおよび幅をカリパスで測定する。腫瘍体積(mm^3)は、式：

腫瘍体積 = $\frac{1}{6} \times \text{長さ} \times \text{幅}^2$

30

により計算する。

【0102】

さらなる障害を治療する方法

本発明の別の局面は、神経変性障害、自己免疫疾患、感染、蓄積症および代謝傷害疾患からなる群より選択される障害を治療する方法を提供する。該方法は、その必要のある患者に、式IまたはIIの化合物などの本明細書に記載されるスルホキシアルキル有機窒素または関連のある化合物の治療有効量を投与して、障害を治療する工程を含む。

【0103】

ある態様において、該障害は神経変性障害である。ある態様において、神経変性障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンティングトン病、プリオン病、脊髄小脳性運動失調、脊髄性筋萎縮または運動ニューロン疾患である。

40

【0104】

ある態様において、該障害は、細菌、ウイルスまたは原生動物による感染である。ある態様において、該障害は、呼吸器感染、皮膚感染または尿路感染である。ある態様において、該障害は、さ瘡、トキソプラズマ症、マラリアまたはらい病である。ある態様において、該障害はAIDS関連感染である。

【0105】

ある態様において、該障害は、結核、マラリア、ヒト免疫不全ウイルス、らい、デングウイルス、ジカウイルスまたはエボラウイルスによる感染である。ある態様において、該障害はゴースェ病である。ある態様において、該障害は、関節リウマチまたは炎症性腸疾

50

患である。

【 0 1 0 6 】

治療方法のさらなる特徴

治療方法はさらに、例えば治療される患者の同一性に従って特徴付けられ得る。ある態様において、患者はヒトである。

【 0 1 0 7 】

治療方法はさらに、例えば使用されるスルホキシアルキル有機窒素または関連のある化合物の同一性に従って特徴付けられ得る。例えば、ある態様において、化合物は、一般的またはセクションIIに記載される具体的な化合物の1つ、例えば式Iの化合物、式Iのある変数についての定義を記載するさらなる態様の1つに包含される化合物、式IIの化合物、式IIのある変数についての定義を記載するさらなる態様の1つに包含される化合物、式IAの化合物または式IAのある変数についての定義を記載するさらなる態様の1つに包含される化合物である。

10

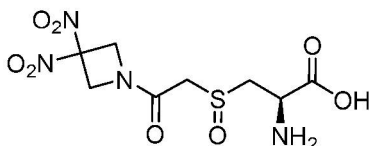
【 0 1 0 8 】

上述の記載は、特定のスルホキシアルキル有機窒素および関連のある化合物を使用する、種々の障害を治療する方法に関する複数の態様を記載する。本特許出願は、具体的に、該態様の全ての組合せを企図する。例えば、本発明は、式IA(式中、 A^1 はNであり、 R^1 は水素であり、 R^4 は $-CH_2C(H)(X^1)X^2$ であり、pは1である)の化合物の治療有効量を投与することにより、癌(乳癌、白血病または前立腺癌など)を治療するための方法を企図する。

【 0 1 0 9 】

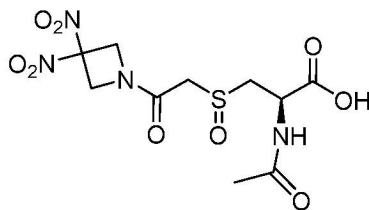
ある態様において、化合物は、

【化 2 9 】



、またはその薬学的に許容され得る塩である。他のある態様において、化合物は、

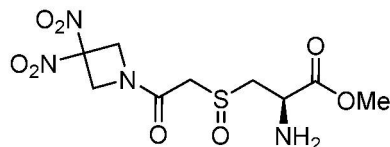
【化 3 0 】



30

、またはその薬学的に許容され得る塩である。別の態様において、化合物は、

【化 3 1 】

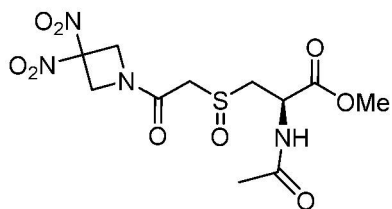


40

、またはその薬学的に許容され得る塩である。一態様において、化合物は、

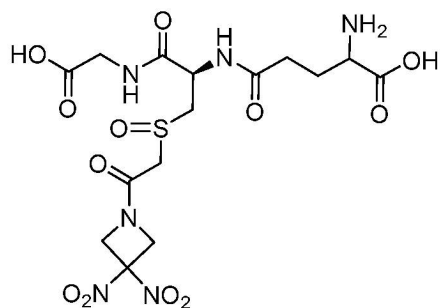
50

【化 3 2】



、またはその薬学的に許容され得る塩である。他のある態様において、化合物は、

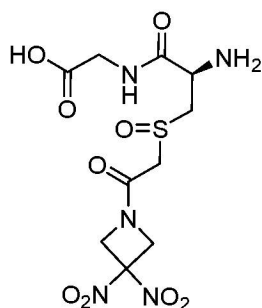
【化 3 3】



10

、またはその薬学的に許容され得る塩である。他のある態様において、化合物は、

【化 3 4】

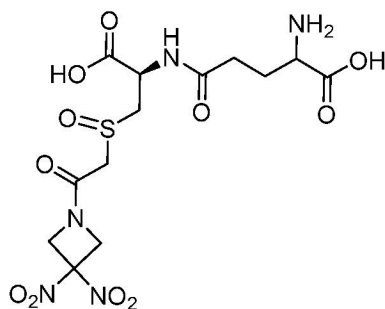


20

30

、またはその薬学的に許容され得る塩である。ある態様において、化合物は、

【化 3 5】



40

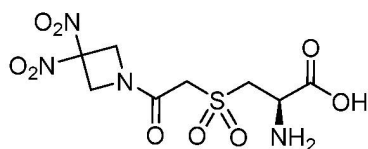
、またはその薬学的に許容され得る塩である。

【0 1 1 0】

ある態様において、化合物は、

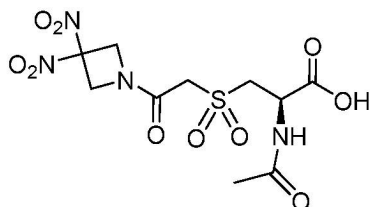
50

【化 3 6】



、またはその薬学的に許容され得る塩である。他のある態様において、化合物は、

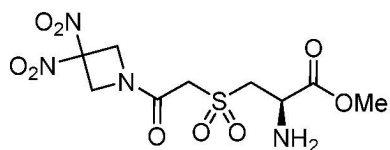
【化 3 7】



10

、またはその薬学的に許容され得る塩である。別の態様において、化合物は、

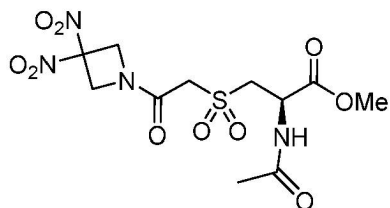
【化 3 8】



20

、またはその薬学的に許容され得る塩である。一態様において、化合物は、

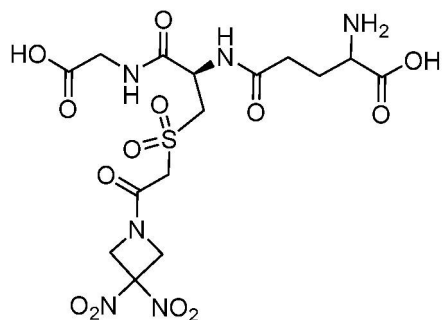
【化 3 9】



30

、またはその薬学的に許容され得る塩である。他のある態様において、化合物は、

【化 4 0】

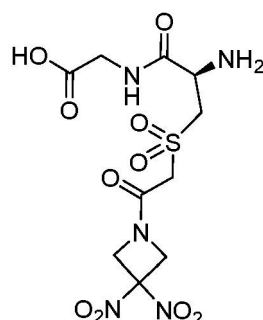


40

、またはその薬学的に許容され得る塩である。他のある態様において、化合物は、

50

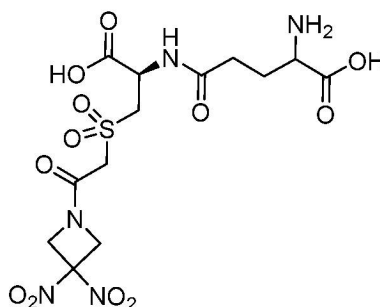
【化 4 1】



10

、またはその薬学的に許容され得る塩である。ある態様において、化合物は、

【化 4 2】



20

またはその薬学的に許容され得る塩である。

【 0 1 1 1】

併用療法

先に示されるように、本発明は、本明細書に記載されるスルホキシアルキル有機窒素または関連のある化合物(例えば式I、IIまたはIAの化合物)および治療剤の共作用からの有益な効果を提供することが意図される特定の治療計画の一部としての第2の薬剤の投与を含む、併用療法を包含する。併用の有益な効果は、治療剤の併用により生じる薬物動態学的または薬力学的な共作用を含み得る。これらの治療剤の併用における投与は典型的に、所定の時間(例えば、選択される併用に応じて数時間または数日)にわたり実行される。併用療法は、本発明の組合せを生じる別々の単一療法計画の一部として、これらの治療剤の2つ以上の投与を含み得る。併用療法はまた、それぞれの治療剤が異なる時点で投与される連続様式でのこれらの治療剤の投与、およびこれらの治療剤または治療剤の少なくとも2つの実質的に同時の様式での投与を含む。実質的に同時の投与は、例えば被験体に、それぞれの治療剤の固定比を有する単一のカプセル、または治療剤のそれぞれについての単一のカプセルを複数で投与することにより達成され得る。それぞれの治療剤の連続または実質的に同時の投与は、限定されないが、経口経路、静脈内経路、筋内経路および粘膜組織を介した直接吸収を含む任意の適切な経路により実行され得る。

30

40

【 0 1 1 2】

治療剤は、同じ経路または異なる経路により投与されることが理解される。例えば、選択される組み合わせの第1の治療剤は、肺を介した投与により投与され得るが、組合せの他の治療剤(1つまたは複数)は、経口的に投与され得る。代替的に、例えば全ての治療剤は、経口的に投与され得るかまたは全ての治療剤は、肺を介した投与により投与され得る。

【 0 1 1 3】

したがって、ある態様において、本明細書において上述される方法の1つ以上は、さらに、患者に、第2の治療剤の治療有効量を投与する工程を含む。ある態様において、第2の治療剤は、例えばアデノシン、抗菌化合物、アルドステロンアンタゴニスト、 アドレナリン作動性受容体アンタゴニスト、 アドレナリン作動性アゴニスト、抗アレルギー化合

50

物、抗糖尿病化合物、抗高脂血症薬、咳止め化合物、アンギオテンシンIIアンタゴニスト、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、酸化防止剤、抗トロンピン、血管拡張薬、アドレナリン作動性アンタゴニスト、気管支拡張薬、カルシウムチャンネル遮断薬、利尿薬、エンドセリンアンタゴニスト、去痰薬、ヒドララジン化合物、H₂-受容体アンタゴニスト、中性エンドペプチダーゼ阻害剤、非ステロイド性抗炎症化合物(NSAID)、ホスホジエステラーゼ阻害剤、カリウムチャンネル遮断薬、血小板減少剤、プロトンポンプ阻害剤、レニン阻害剤、選択的シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)阻害剤、またはステロイドである。他のある態様において、第2の治療剤は、抗菌化合物、アドレナリン作動性アゴニスト、抗アレルギー化合物、咳止め化合物、酸化防止剤、気管支拡張薬、去痰薬、非ステロイド性抗炎症化合物(NSAID)、ホスホジエステラーゼ阻害剤、選択的シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)阻害剤またはステロイドからなる群より選択される。

10

【0114】

IV. 医薬組成物

本発明は、医薬担体、および本明細書に記載されるスルホキシアルキル有機窒素または関連のある化合物、例えば式IまたはIIの化合物を含む医薬組成物を提供する。ある態様において、スルホキシアルキル有機窒素または関連のある化合物は、スルホキシアルキル有機窒素化合物が、A¹がNであり、R²およびR³が水素であり、mが0であり、nが2である式Iの化合物であるような、セクションIIにおいて上述される特定の態様の1つ以上により定義される。

【0115】

ある態様において、医薬組成物は、好ましくは、1つ以上の薬学的に許容され得る担体(添加剤)および/または希釈剤と一緒に調製される上述のスルホキシアルキル有機窒素または関連のある化合物の1つ以上の治療有効量を含む。以下に詳細に記載されるように、本発明の医薬組成物は、以下：(1)経口投与、例えば水薬(水性または非水性の溶液または懸濁液)、錠剤(例えば口腔内、舌下および/または全身吸収のために標的化されるもの)、ボールス、散剤、顆粒、舌への塗布のためのペースト；(2)例えば滅菌溶液もしくは懸濁液、または持続放出製剤として、例えば皮下、筋内、静脈内または硬膜上の注射による非経口投与；(3)例えば皮膚に適用されるクリーム、軟膏または制御放出パッチもしくはスプレーとしての局所適用；(4)例えば腔坐薬、クリームまたは泡としての腔内または直腸内；(5)舌下；(6)眼；(7)経皮；あるいは(8)経鼻のために適用されるものなどの、固形または液体形態の投与のために特別に製剤化され得る。

20

30

【0116】

湿潤剤、乳化剤および滑剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、矯味矯臭剤および香料剤、保存剤および酸化防止剤も組成物中に存在し得る。

【0117】

薬学的に許容され得る酸化防止剤の例としては、(1)水溶性酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等；(2)油溶性酸化防止剤、例えばパルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、トコフェロール等；および(3)金属キレート剤、例えばクエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸等が挙げられる。

40

【0118】

本発明の製剤としては、経口、経鼻、局所(例えば頬内および舌下)、経直腸、経腔および/または非経口投与に適切なものが挙げられる。該製剤は都合よく、単位剤型で存在し得、薬学の分野で周知の任意の方法により調製され得る。単一の剤型を生じるために担体材料と組み合され得る有効成分の量は、治療される宿主、特定の投与形態に応じて変化する。単一剤型を生じるために担体材料と組み合され得る有効成分の量は、一般的に、治療効果を生じる化合物の量である。一般的に、100%のうち、この量は、有効成分の約0.1%~約99%、好ましくは約5%~約70%、最も好ましくは約10%~約30%の範囲である。

50

【0119】

ある態様において、本発明の製剤は、シクロデキストリン、セルロース、リボソーム、ミセル形成剤、例えば胆汁酸、および重合性担体、例えばポリエステルおよびポリ無水物からなる群より選択される賦形剤、ならびに本発明の化合物を含む。ある態様において、前述の製剤は、本発明の化合物を経口的に生体利用可能にする。

【0120】

これらの製剤または組成物を調製する方法は、本発明の化合物と担体、および任意に1つ以上の補助製剤を会合させる工程を含む。一般的に、該製剤は、本発明の化合物と液体担体もしくは微細化された固体担体またはその両方を均一かつ密接(intimately)に会合させ、その後必要な場合は生成物を形作ることにより調製される。

10

【0121】

経口投与に適切な本発明の製剤は、カプセル、カシェ剤、丸薬、錠剤、ロゼンジ(矯味矯臭された基部、通常スクロースおよびアラビアゴムまたはトラガカントを使用して)、散剤、粒剤の形態で、または水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液として、または油中水もしくは水中油液体エマルジョンとして、またはエリキシルもしくはシロップとして、または香錠として(不活性ベース、例えばゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアラビアゴムを使用して)および/または口腔洗浄剤等として、それぞれが有効成分として本発明の化合物の所定量を含むような形態であり得る。本発明の化合物はまた、ボラス、舐剤またはペーストとして投与され得る。

【0122】

20

経口投与のための本発明の固形剤型(カプセル、錠剤、丸薬、ドラシェ、散剤、粒剤、トローチ等)において、有効成分は、1つ以上の薬学的に許容され得る担体、例えばクエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム、および/または以下：(1)充填剤または増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよび/またはケイ酸；(2)結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび/またはアラビアゴム；(3)湿潤剤、例えばグリセロール；(4)崩壊剤、例えば寒天-寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩および炭酸ナトリウム；(5)溶解遅延剤、例えばパラフィン；(6)吸収促進剤、例えば四級アンモニウム化合物および界面活性剤、例えばポロキサマーおよびラウリル硫酸ナトリウム；(7)湿潤剤、例えばセチルアルコール、モノステアリン酸グリセロールおよび非イオン性界面活性剤；(8)吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイト粘土；(9)滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸およびそれらの混合物；(10)着色剤；ならびに(11)制御放出剤、例えばクロスボイドンまたはエチルセルロースのいずれかと混合される。カプセル、錠剤および丸薬の場合、医薬組成物はまた、緩衝化剤を含み得る。同様の種類の固形組成物はまた、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤および高分子量ポリエチレングリコール等を使用して、軟質および硬質のシェル型ゼラチンカプセル中の充填剤として使用され得る。

30

【0123】

錠剤は、任意に1つ以上の補助成分を用いて圧縮または成形により作製され得る。圧縮された錠剤は、結合剤(例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース)、滑剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤(たとえば、グリコール酸ナトリウムデンプンまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム)、表面活性または分散剤を使用して調製され得る。成形された錠剤は、適切な機械中、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を成形することにより作製され得る。

40

【0124】

錠剤、および本発明の医薬組成物の他の固形剤型、例えばドラシェ、カプセル、丸薬および粒剤は任意に、コーティングおよびシェル、例えば腸溶性コーティングおよび医薬製剤化分野で周知の他のコーティングを使用して刻み目を付けられ(scored)得るかまたは調製され得る。それらはまた、例えば所望の放出プロフィールを提供するための変化する割

50

合のヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリクス、リポソームおよび/またはミクロスフィアを使用して、その中の有効成分の遅いかまたは制御された放出を提供するように製剤化され得る。それらは、迅速な放出のために製剤化、例えば凍結乾燥され得る。それらは、例えば細菌保持フィルターを通す濾過、または滅菌水中で溶解し得る滅菌固形組成物の形態の滅菌剤もしくはいくつかの他の滅菌注射可能媒体と使用直前に一体化することにより滅菌され得る。これらの組成物はまた、任意に、不透明化剤を含み得、有効成分(1つまたは複数)のみを、または優先的に胃腸管の特定の部分に、遅延様式で放出する組成物であり得る。使用され得る組成物を封入する例としてはポリマー物質およびワックスが挙げられ得る。有効成分はまた、適切な場合は上述の賦形剤の1つ以上と共に微小封入形態であり得る。

10

【0125】

本発明の化合物の経口投与のための液体剤型としては、薬学的に許容され得るエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルが挙げられる。有効成分に加えて、液体剤型は、当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油(特に、綿実油、塊茎油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルピタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含み得る。

20

【0126】

不活性希釈剤に加えて、経口組成物は、湿潤剤、乳化および懸濁剤、甘味剤、矯味矯臭剤、香料剤ならびに保存剤などのアジュバントも含み得る。

【0127】

活性化化合物に加えて、懸濁液は、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルピタンエステル、微結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天・寒天およびトラガカント、ならびにそれらの混合物などの懸濁剤を含み得る。

【0128】

直腸または経腔投与のための本発明の医薬組成物の製剤は、1つ以上の本発明の化合物と、例えばカカオバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックスまたはサリチル酸塩を含む1つ以上の適切な非刺激性賦形剤または担体とを混合することにより調製され得、室温で固形であるが、体温で液体であるため、直腸または腔腔内で溶解して活性化化合物を放出する坐剤として存在し得る。

30

【0129】

本発明の化合物の局所または経皮投与のための剤型としては、散剤、スプレー剤、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチおよび吸入剤が挙げられる。活性化化合物は、滅菌条件下で、薬学的に許容され得る担体および任意の保存剤、緩衝剤または必要され得るプロベラントと混合され得る。

【0130】

軟膏、ペースト、クリームおよびゲルは、本発明の活性化化合物に加えて、賦形剤、例えば動物および植物油脂、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはそれらの混合物を含み得る。

40

【0131】

散剤およびスプレー剤は、本発明の化合物に加えて、賦形剤、例えばラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物を含み得る。スプレー剤は、慣例のプロベラント、例えばクロロフルオロヒドロカーボンおよび揮発性非置換炭化水素、例えばブタンおよびプロパンをさらに含み得る。

50

【0132】

経皮パッチは、身体に、本発明の化合物の制御された送達を提供するというさらなる利点を有する。かかる剤型は、化合物を適切な媒体に溶解または分散させることにより作製され得る。吸収促進剤はまた、皮膚を通過する化合物の流量を増加するために使用され得る。かかる流速は、速度制御膜を提供することまたは化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散することのいずれかにより制御され得る。

【0133】

眼性製剤、眼用軟膏、散剤、溶液等も、本発明の範囲内にあることが企図される。

【0134】

非経口投与に適した本発明の医薬組成物は、1つ以上の薬学的に許容され得る滅菌等張性の水性もしくは非水性の溶液、分散液、懸濁液もしくはエマルジョン、または使用の直前に滅菌注射溶液もしくは分散液に再構成され得、糖、アルコール、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、意図されるレシピエントの血液と製剤を等張にする溶質または懸濁液もしくは充填剤を含み得る滅菌散剤と共に、本発明の1つ以上の化合物を含む。

10

【0135】

本発明の医薬組成物中で使用され得る適切な水性および非水性の担体の例としては、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等)、およびそれらの適切な混合物、植物油、例えばオリーブ油、および注射可能有機エステル、例えばオレイン酸エチルが挙げられる。適切な流動性は、例えばレシチンなどのコーティング材料の使用により、分散剤の場合は必要とされる粒径の維持により、および界面活性剤の使用により維持され得る。

20

【0136】

これらの組成物はまた、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤などのアジュバントを含み得る。当該化合物に対する微生物の作用の予防は、種々の抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、ソルビン酸フェノール等を含ませることにより確実にされ得る。糖、塩化ナトリウム等の等張化剤を組成物に含ませることも望ましくあり得る。また、注射可能医薬形態の延長される吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどの吸収を遅延させる薬剤を含ませることによりもたらされ得る。

【0137】

いくつかの場合、薬物の効果を延長させるために、皮下または筋肉注射により投与される薬物の吸収を遅延させることが望ましい。これは、乏しい水溶性を有する結晶性または非晶質の材料の液体懸濁物を使用することにより達成され得る。次いで、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、溶解速度は、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。代替的に、非経口投与される薬物形態の遅延吸収は、薬物を油ビヒクルに溶解または懸濁することにより達成される。

30

【0138】

注射可能デポー形態は、ポリ乳酸-ポリグリコリドなどの生体分解性ポリマー中で当該化合物の微小カプセルマトリクスを形成することにより作製される。薬物対ポリマーの比、および使用される特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出の速度は制御され得る。他の生体分解性ポリマーの例としては、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)が挙げられる。デポー注射剤はまた、身体組織に適合性であるリポソームまたはマイクロエマルジョンに薬物を封入させることにより調製される。

40

【0139】

スルホキシアルキル有機窒素化合物および/またはその医薬組成物はまた、吸入により肺に直接投与され得る。吸入による投与のために、スルホキシアルキル有機窒素化合物および/またはその医薬組成物は、いくつかの異なるデバイスにより都合よく肺に送達され得る。例えば、適切な低沸点プロペラント(例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロメタン、二酸化炭素または任意の他の適切な気体)を含むキャニスターを使用する低用量吸引器(Metered Dose Inhaler)(「MDI」)を使用して、スルホキシアルキル有機窒素化合物および/またはその医薬組成物を、肺に直接送達

50

し得る。

【0140】

代替的に、乾燥粉末吸引器(Dry Powder Inhaler)(「DPI」)デバイスを使用して、スルホキシアルキル有機窒素化合物および/またはその医薬組成物を肺に投与し得る。DPIデバイスは典型的に、容器の内部に乾燥粉末の雲を生じるために気体のバーストなどの機構を使用し、次いで該粉末は患者に吸引され得、該デバイスは当該技術分野で周知である。一般的な変形物は、一治療用量よりも多くの送達を可能にする多用量DPI(「MDDPI」)システムである。MDDPIデバイスは、いくつかの製薬会社(例えばSchering Plough, Madison, NJ)から市販される。例えば、吸入器または吹き入れ器における使用のためのゼラチンのカプセルおよびカートリッジは、スルホキシアルキル有機窒素化合物および/またはその医薬組成物、ならびにこれらの系のためのラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末ベースの粉末混合物を含むように調製され得る。

10

【0141】

化合物および/またはその医薬組成物を肺に送達するために使用され得るデバイスの別の型は、例えばAradigm Corporation, Hayward, CAにより供給される液体スプレーデバイスである。液体スプレー系は、液体薬物製剤をエーロゾル化して、次いで肺に直接吸入され得るための非常に小さいノズル穴を使用する。

【0142】

いくつかの態様において、ネブライザーを使用して、スルホキシアルキル有機窒素化合物および/またはその医薬組成物を肺に送達する。ネブライザーは、例えば容易に吸入され得る微細粒子を形成するための超音波エネルギーを使用することにより、液体薬物製剤からエーロゾルを生成する(例えばVerschoyle et al., British J. Cancer, 1999, 80, Suppl. 2, 96参照)。ネブライザーの例としては、Sheffield Pharmaceuticals, St. Louis, MO (例えば、Armer et al., 米国特許第5,954,047号; van der Linden et al., 米国特許第5,950,619号; van der Linden et al., 米国特許第5,970,974号参照)およびBattelle Pulmonary Therapeutics, Columbus, OHにより提供されるデバイスが挙げられる。

20

【0143】

他の態様において、電気流体力学(「EHD」)エーロゾルデバイスを使用して、スルホキシアルキル有機窒素化合物および/またはその医薬組成物を患者の肺に送達する。EHDエーロゾルデバイスは、液体薬物溶液または懸濁液をエーロゾル化するために電気エネルギーを使用する(例えばNoakes et al., 米国特許第4,765,539号参照)。製剤の電気化学的特性は、EHDエーロゾルデバイスを用いてスルホキシアルキル有機窒素化合物および/またはその医薬組成物を肺に送達する場合に最適化するための重要なパラメーターであり、かかる最適化は当業者により常套的に実施される。EHDエーロゾルデバイスは、既存の肺系送達技術よりも効率的に薬物を肺に送達し得る。

30

【0144】

本発明の化合物が医薬としてヒトおよび動物に送達される場合、該化合物は、それ自体で提供され得るか、または薬学的に許容され得る担体と共に、例えば0.1~99%(より好ましくは10~30%)の有効成分を含む医薬組成物として提供され得る。

【0145】

本発明の製剤は、経口、非経口、局所または経直腸的に提供され得る。該製剤は、当然、それぞれの投与経路に適切な形態で提供される。例えば、該製剤は、注射、吸入、眼口内投与、軟膏、坐剤等の注射、注入または吸入による投与;ローションまたは軟膏による局所投与;および坐剤による経直腸により錠剤またはカプセルの形態で投与される。経口投与が好ましい。

40

【0146】

句「非経口投与」および「非経口的に投与される」は、本明細書で使用する場合、通常注射による腸および局所投与以外の投与形態を意味し、限定されることなく、静脈内、筋肉内、動脈内、鞘内、嚢内、眼内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢胞下、くも膜下、脊髄内および胸骨内の注射、ならびに注入が挙げられる。

50

【0147】

句「全身投与」、「全身に投与される」、「末梢投与」および「末梢に投与される」は、本明細書で使用する場合、化合物、薬物または他の材料が患者の全身に進入して、そのために代謝および他の同様のプロセスに供されるような、中枢神経系へ直接以外の化合物、薬物または他の材料の投与、例えば皮下投与を意味する。

【0148】

これらの化合物は、経口、例えばスプレーによる経鼻、経直腸、腔内、非経口、大槽内、ならびに粉末、軟膏または液滴による局所、例えば頬内および舌下などの任意の適切な投与経路による治療のためにヒトおよび他の動物に投与され得る。

【0149】

選択される投与経路に関係なく、適切な水和物化形態で使用され得る本発明の化合物、および/または本発明の医薬組成物は、当業者に公知の従来の方法により薬学的に許容され得る剤型に製剤化される。

【0150】

本発明の医薬組成物中の有効成分の実際の用量レベルは、患者に対して毒性になることなく、特定の患者について所望の治療応答を達成するのに有効な有効成分の量、組成物および投与形態が得られるように変化し得る。

【0151】

選択される用量レベルは、使用される本発明の特定の化合物またはそのエステル、塩もしくはアミドの活性、投与経路、投与時間、使用されている特定の化合物の排出または代謝の速度、吸収の速度および程度、治療の持続時間、使用される特定の化合物と併用される他の薬物、化合物および/または材料、治療されている患者の年齢、性別、体重、状態、一般的な健康状態および以前の病歴などの種々の要因、ならびに医学の分野で周知の同様の要因に依存する。

【0152】

当該技術分野における通常の技術を有する医師または獣医学者は、必要とされる医薬組成物の有効量を容易に決定および処方し得る。例えば、医師または獣医学者は、所望の治療効果を達成するために必要とされるよりも低いレベルで、医薬組成物中で使用される本発明の化合物の用量を開始し得、所望の効果が達成されるまで該用量を徐々に増加し得る。

【0153】

一般に、本発明の化合物の適切な日用量は、治療効果を生じるのに有効な最低用量である化合物の量である。かかる有効用量は、一般的に、上述の要因に依存する。好ましくは、化合物は、約0.01mg/kg～約200mg/kg、より好ましくは約0.1mg/kg～約100mg/kg、さらに好ましくは約0.5mg/kg～約50mg/kgで投与される。本明細書に記載される化合物が別の薬剤(例えば感作剤)と共投与される場合、有効量は、薬剤が単独で使用される場合よりも低くなり得る。

【0154】

所望の場合、活性化化合物の有効日用量は、一日を通して適切な間隔で、任意に単位剤型中、別々に投与される2、3、4、5、6またはより多くのサブ用量として投与され得る。好ましい用量は、一日当たり一回の投与である。

【0155】

V. 医学適用における使用のためのキット

本発明の別の局面は、障害を治療するためのキットを提供する。該キットは、i)癌(例えば脳癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、咽頭癌、白血病、肺癌、肝臓癌、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、直腸癌、腎臓癌、胃癌、精巣癌、および子宮癌からなる群より選択される癌)などの障害を治療するための指示書；およびii)式IまたはIIの化合物などの本明細書に記載されるスルホキシアルキル有機窒素または関連のある化合物を含む。該キットは、障害を治療するために有効な、式IまたはIIの化合物などの本明細書に記載されるスルホキシアルキル有機窒素または関連のある化合物の量を含む1つ以上の単位剤型を含み得る。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 6 】

上述の記載は、スルホキシアルキル有機窒素および関連のある化合物、スルホキシアルキル有機窒素および関連のある化合物を含む組成物、スルホキシアルキル有機窒素および関連のある化合物ならびにそれらを含む組成物を使用する方法、ならびにキットを含む本発明の複数の局面および態様を記載する。該特許出願は、該局面および態様の全ての組合せおよび順序を具体的に企図する。例えば、本発明は、式IAの化合物の治療有効量を投与することによりヒト患者において癌を治療することを企図する。さらに、例えば本発明は、癌を治療するためのキット、癌(例えば乳癌、白血病または前立腺癌)を治療するための指示書およびii)式IAの化合物などの本明細書に記載されるスルホキシアルキル有機窒素または関連のある化合物を含むキットを企図する。

10

【実施例】

【 0 1 5 7 】

実施例

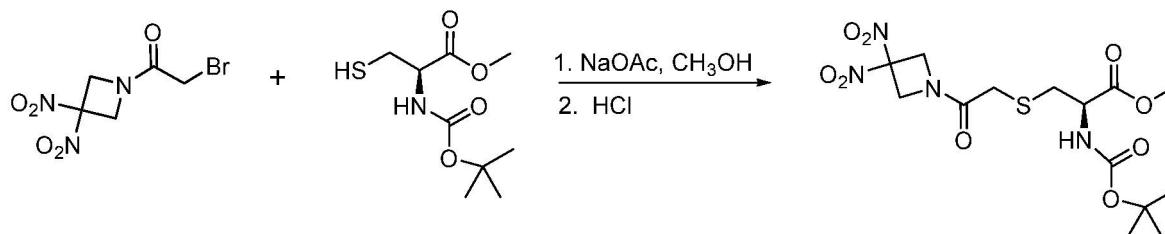
ここで一般的に記載される本発明は、単に本発明の特定の局面および態様の説明のために含まれ、本発明を限定することが意図されない以下の実施例についての参照により、より容易に理解される。

【 0 1 5 8 】

実施例1：メチルN-(tert-ブトキシカルボニル)-S-(2-(3,3-ジニトロアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-L-システインエステルの調製

【化43】

20



冷(0)メタノール(35mL)中ABDNAZ (850、3.17mmol)の溶液を、メタノール(15mL)およびHPLC等級の水(15mL)中のN-Boc-システインメチルエステル(785mg、3.23mmol)および酢酸ナトリウム(265mg、3.23mmol)の冷(0)攪拌溶液に30分かけて滴下した。2時間後、薄層クロマトグラフィー(TLC)は完全な変換を示した。混合物を減圧下で乾燥まで濃縮し、酢酸エチルを残渣に添加して、混合物を、セライトを通して濾過し、ろ液を減圧下で濃縮した。

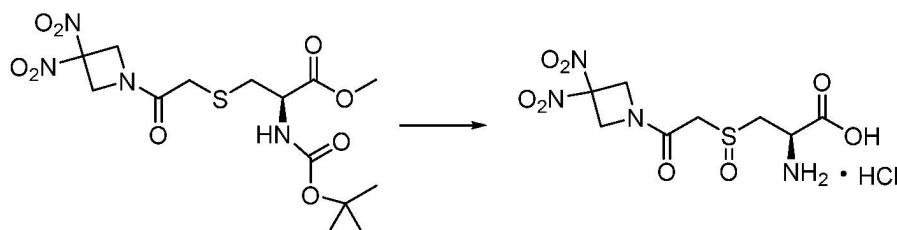
30

【 0 1 5 9 】

実施例2：((2-(3,3-ジニトロアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)スルフィニル)-D-アラニン塩酸塩の調製

【化44】

40



メチルN-(tert-ブトキシカルボニル)-S-(2-(3,3-ジニトロアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-L-システインエステル(5mmol)を酢酸(8mL)中に集め、次いで30%過酸化水素(8mL)を滴下して処理し、2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、次いで水(3x)で洗浄した。有機相を分離し、乾燥および蒸発させて、粗製スルホキシドを得た。カラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル 対酢酸エチル中10%メタノール/3%酢酸)によ

50

る精製により、ジアステレオマーの混合物(LCMS: 469(二ナトリウム塩)、446(一ナトリウム塩)としてBoc-保護スルホキシドを得た。室温で12時間のダイオキシシン中4M HClを用いた処理によりBoc基を除去し、次いで蒸発させて、2つのジアステレオマーの混合物として表題の化合物を得た。

【0160】

参照による援用

本明細書に言及される特許文献および科学論文のそれぞれの全開示は、全ての目的で参照により援用される。

【0161】

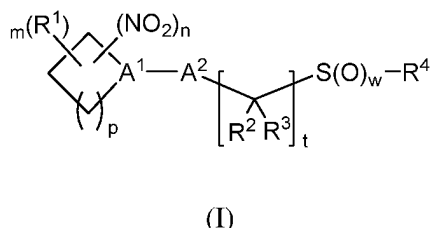
均等物

本発明は、その精神または本質的な特徴から逸脱することなく他の特定の形態で実現され得る。そのため、前述の態様は、全ての局面において、本明細書に記載される発明の限定ではなく、例示としてみなされる。したがって、本発明の範囲は、前述の記載ではなく添付の特許請求の範囲により示され、特許請求の範囲の同等物の意味および範囲内にある全ての変更が本発明に包含されることが意図される。

本発明の態様として以下のものが挙げられる。

[1] 式IまたはIIの化合物であって、式Iは、

【化A-1】



またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物

(式中、

A¹は、Nまたは-C(R⁵)-であり；

A²は、-C(O)-または-(C(R⁶)₂)_xC(O)(C(R⁶)₂)_x-であり；

R¹は、C₁-C₅アルキルであり；

R²およびR³は、それぞれの出現についてそれぞれ独立して、水素もしくはC₁-C₅アルキルであるか；またはR²およびR³は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、炭素環式環を形成し；

R⁴は、1つのX¹基および1つのX²基により置換されるC₁-C₅アルキルであり；ここでX¹は、-N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)C(O)_k-C₁-C₅アルキル、-N(R⁷)C(O)_k-C₃-C₇シクロアルキル、-N(R⁷)C(O)_k-アリール、-N(R⁷)C(O)_k-アラルキルまたは-N(R⁷)C(O)-(C₁-C₅アルキレン)-C(H)[N(R⁷)(R⁸)]-CO₂R⁹であり；X²は、-CO₂R¹⁰または-C(O)N(R⁷)-(C₁-C₅アルキレン)-CO₂R¹⁰であり；

R⁵は、水素またはC₁-C₅アルキルであり；

R⁶は、それぞれの出現について独立して、C₁-C₆アルキル、C₁-C₅ハロアルキル、アリールまたはアラルキルであり；

R⁷およびR⁸は、それぞれの出現についてそれぞれ独立して、水素もしくはC₁-C₅アルキルであるか；またはR⁷およびR⁸は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3~7員の複素環式環を形成し；

R⁹およびR¹⁰は、それぞれ独立して、水素、C₁-C₅アルキル、C₃-C₇シクロアルキル、アリールまたはアラルキルであり；

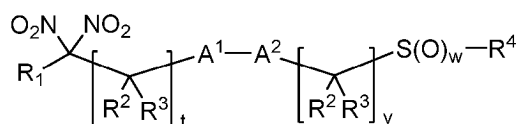
kおよびwは、独立して1または2であり；

n、pおよびtは、独立して1、2または3であり；

mおよびxは、それぞれの出現についてそれぞれ独立して、0、1、2、3または4である）によって表され；

式IIは、

【化A - 2】



(II)

またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物

(式中、

A^1 は、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ または $-\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^3)-$ であり；

A^2 は、 $-\text{C}(\text{O})-$ または $-(\text{C}(\text{R}^6)_2)_x\text{C}(\text{O})(\text{C}(\text{R}^6)_2)_x-$ であり；

R^1 は、 C_1 - C_5 アルキルまたは C_3 - C_7 シクロアルキルであり；

R^2 および R^3 は、それぞれの出現についてそれぞれ独立して、水素もしくは C_1 - C_5 アルキルであるか；または R^2 および R^3 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、炭素環式環を形成し；

R^4 は、1つの X^1 基および1つの X^2 基により置換される C_1 - C_5 アルキルであり；ここで X^1 は、 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})_k-\text{C}_1$ - C_5 アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})_k-\text{C}_3$ - C_7 シクロアルキル、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})_k$ -アリール、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})_k$ -アラルキルまたは $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1$ - C_5 アルキレン)- $\text{C}(\text{H})[\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)]-\text{CO}_2\text{R}^9$ であり； X^2 は、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-(\text{C}_1$ - C_5 アルキレン)- CO_2R^{10} であり；

R^5 は、水素または C_1 - C_5 アルキルであり；

R^6 は、それぞれの出現について独立して、 C_1 - C_5 アルキル、 C_1 - C_5 ハロアルキル、アリールまたはアラルキルであり；

R^7 および R^8 は、それぞれの出現についてそれぞれ独立して、水素もしくは C_1 - C_5 アルキルであるか；または R^7 および R^8 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3～7員の複素環式環を形成し；

R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、水素、 C_1 - C_5 アルキル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、アリールまたはアラルキルであり；

k および w は、独立して、1または2であり；

t および v は、独立して、1、2または3であり；

x は、それぞれの出現について独立して0、1、2、3または4である）

により表される、化合物。

〔2〕有機窒素(organonitro)化合物が式Iの化合物である、〔1〕記載の化合物。

〔3〕 A^1 がNである、〔2〕記載の化合物。

〔4〕 A^2 が $-\text{C}(\text{O})-$ である、〔2〕または〔3〕記載の化合物。

〔5〕 R^2 および R^3 が水素である、〔2〕～〔4〕いずれか記載の化合物。

〔6〕 m が0である、〔2〕～〔5〕いずれか記載の化合物。

〔7〕 n が2である、〔2〕～〔6〕いずれか記載の化合物。

〔8〕 t が1である、〔2〕～〔7〕いずれか記載の化合物。

〔9〕 p が1である、〔2〕～〔8〕いずれか記載の化合物。

〔10〕 R^4 が $-\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{X}^1)\text{X}^2$ である、〔2〕～〔9〕いずれか記載の化合物。

〔11〕 k が1である、〔2〕～〔10〕いずれか記載の化合物。

〔12〕 k が2である、〔2〕～〔10〕いずれか記載の化合物。

〔13〕 X^1 が $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})-\text{C}_1$ - C_5 アルキルまたは $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1$ - C_5 アルキレン)- $\text{C}(\text{H})[\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)]\text{CO}_2\text{R}^9$ である、〔2〕～〔10〕いずれか記載の化合物。

〔14〕 X^1 が $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ または $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{NH}_2)-\text{CO}_2\text{H}$ であり； X^2 が $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{Me}$ または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ である、〔2〕～〔10〕いずれか記載の化合物。

10

20

30

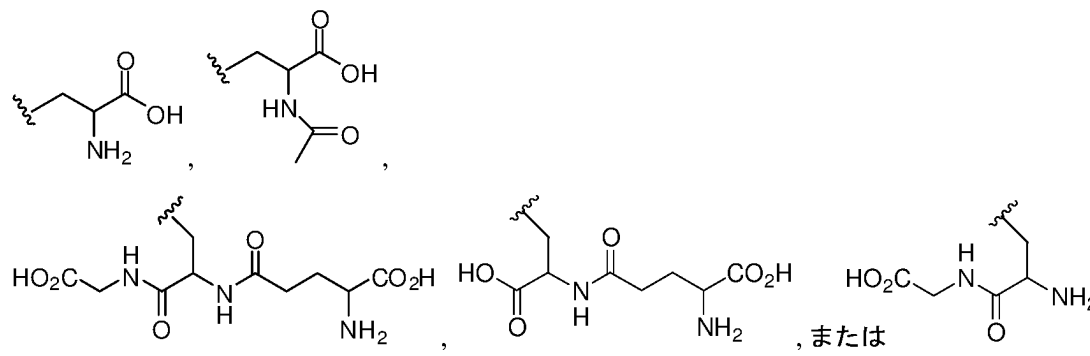
40

50

[1 5] X^1 が $-\text{NH}_2$ または $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{NH}_2)-\text{CO}_2\text{H}$ であり； X^2 が $-\text{CO}_2\text{H}$ または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ である、[2] ~ [1 0] いずれか記載の化合物。

[1 6] R^4 が

【化 A - 3】



10

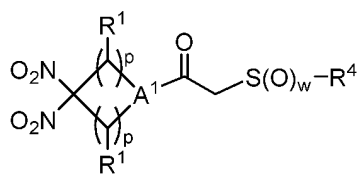
である、[2] ~ [9] いずれか記載の化合物。

[1 7] w が1である、[1] ~ [1 6] いずれか記載の化合物。

[1 8] w が2である、[1] ~ [1 6] いずれか記載の化合物。

[1 9] 該化合物が、式 I-A:

【化 A - 4】



(I-A)

20

(式中、

A^1 は、NまたはC(H)であり；

R^1 は、それぞれの出現について独立して、水素またはメチルであり；

R^4 は、1つの X^1 基および1つの X^2 基により置換される C_1 - C_5 アルキルであり；ここで X^1 は、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-\text{C}_1$ - C_5 アルキルまたは $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1$ - C_5 アルキレン)- $\text{C}(\text{H})(\text{NH}_2)-\text{CO}_2\text{H}$ であり； X^2 は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ - C_1 - C_5 アルキルまたは $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ であり； p は、それぞれの出現について独立して、1または2であり；

w は、1または2である)

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である、[1] 記載の化合物。

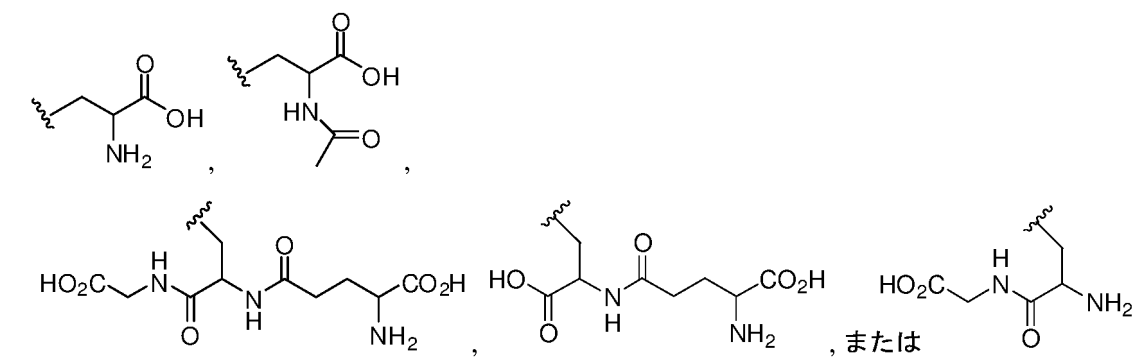
[2 0] A^1 がNである、[1 8] 記載の化合物。

[2 1] R^4 が、

30

40

【化 A - 5】



10

である、[19] または [20] 記載の化合物。

[22] pが1である、[19] ~ [21] いずれか記載の化合物。

[23] wが1である、[19] ~ [22] いずれか記載の化合物。

[24] wが2である、[19] ~ [22] いずれか記載の化合物。

[25] 該化合物が、以下：

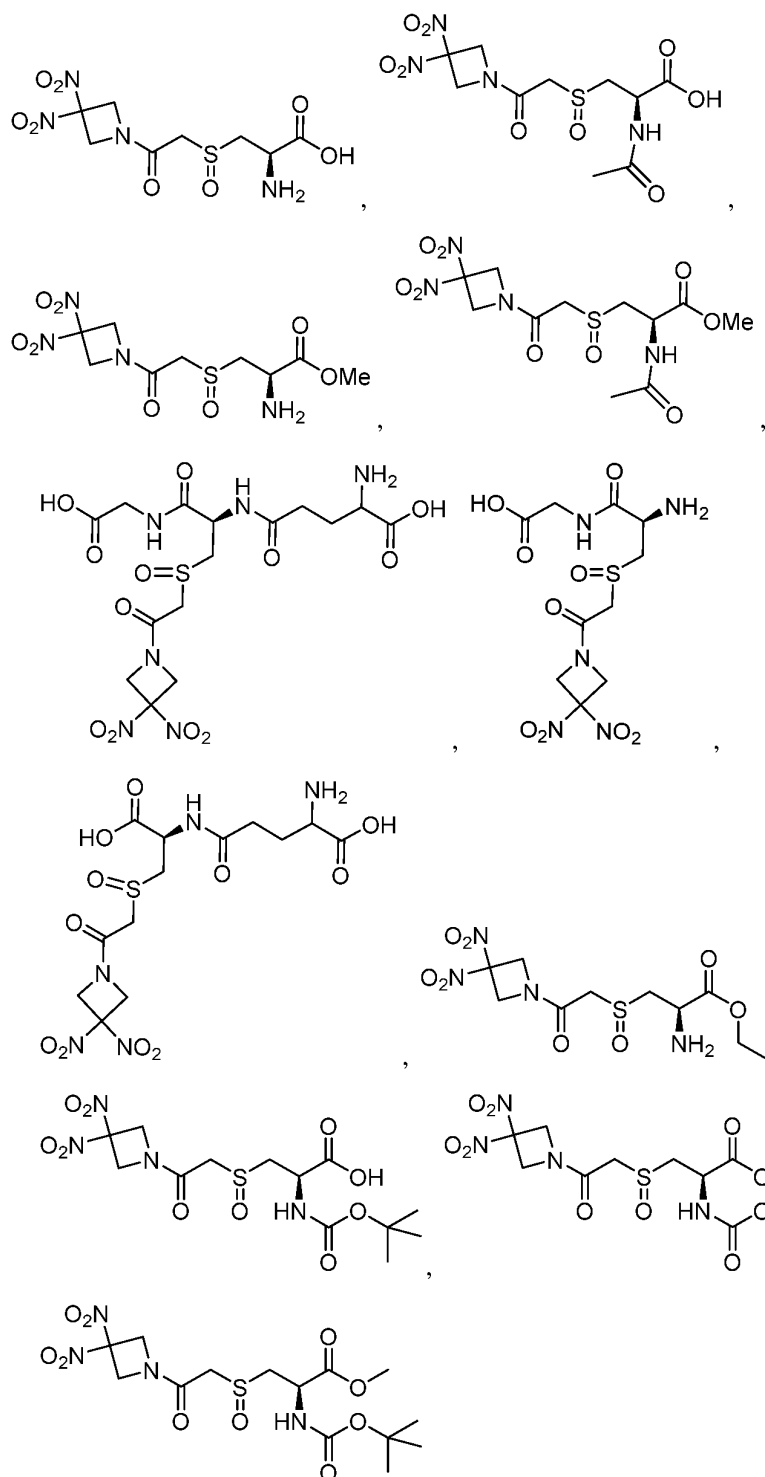
20

30

40

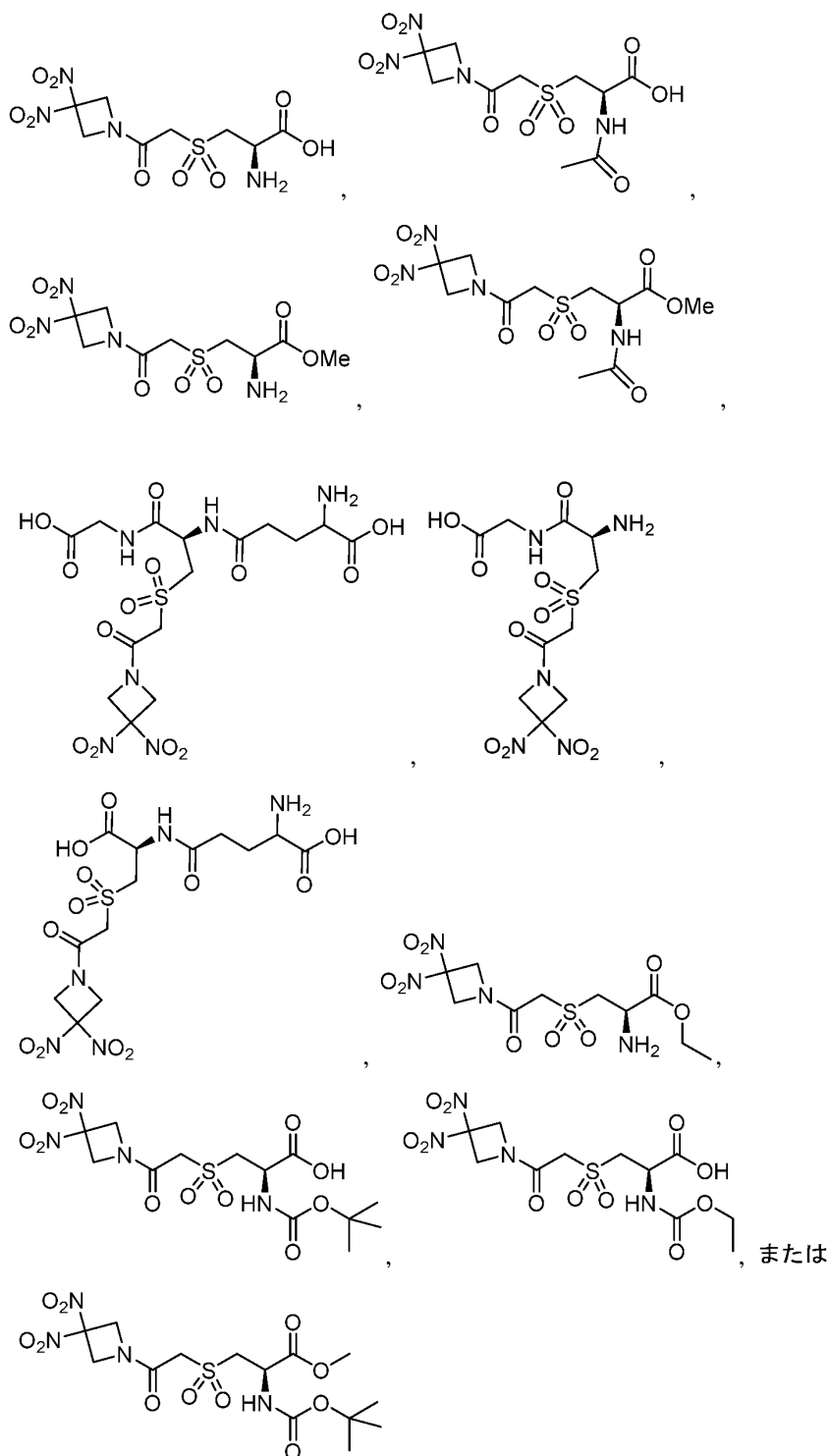
50

【化 A - 6】



の1つ、またはその薬学的に許容され得る塩である、[1] 記載の化合物。
 [2 6] 該化合物が、以下：

【化 A - 7】



10

20

30

40

の1つ、またはその薬学的に許容され得る塩である、[1] 記載の化合物。

[2 7] 該化合物が式IIの化合物である、[1] 記載の化合物。

[2 8] A^1 がNである、[2 7] 記載の化合物。

[2 9] A^2 が-C(O)-である、[2 7] または[2 8] 記載の化合物。

[3 0] R^1 がメチルである、[2 7] ~ [2 9] いずれか記載の化合物。

[3 1] tおよびvが独立して1または2である、[2 7] ~ [3 0] いずれか記載の化合物

—

[3 2] R^4 が-CH₂C(H)(X¹)X²である、[2 7] ~ [3 1] いずれか記載の化合物。

[3 3] kが1である、[2 7] ~ [3 2] いずれか記載の化合物。

50

[3 4] kが2である、[2 7] ~ [3 2] いずれか記載の化合物。

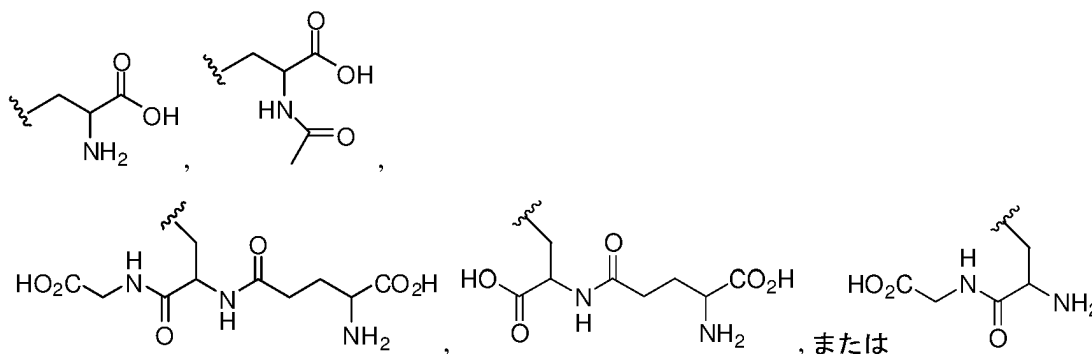
[3 5] X^1 が $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)C(O)-C_1-C_5$ アルキルまたは $-N(R^7)C(O)-(C_1-C_5$ アルキレン)- $C(H)[N(R^7)(R^8)]CO_2R^9$ である、[2 7] ~ [3 2] いずれか記載の化合物。

[3 6] X^1 が $-NH_2$ 、 $-N(H)C(O)CH_2$ または $-N(H)C(O)CH_2CH_2C(H)(NH_2)-CO_2H$ であり； X^2 が $-CO_2H$ 、 $-CO_2Me$ または $-C(O)N(H)CH_2CO_2H$ である、[2 7] ~ [3 2] いずれか記載の化合物。

[3 7] X^1 が $-NH_2$ または $-N(H)C(O)CH_2CH_2C(H)(NH_2)-CO_2H$ であり； X^2 が $-CO_2H$ または $-C(O)N(H)CH_2CO_2H$ である、[2 7] ~ [3 2] いずれか記載の化合物。

[3 8] R^4 が、

【化 A - 8】



である、[2 7] ~ [3 2] いずれか記載の化合物。

[3 9] wが1である、[2 7] ~ [3 8] いずれか記載の化合物。

[4 0] wが2である、[2 7] ~ [3 8] いずれか記載の化合物。

[4 1] [1] ~ [4 0] いずれか記載の化合物および薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物。

[4 2] [1] ~ [4 0] いずれか記載の化合物の治療有効量を、癌の治療を必要とする患者に投与して癌を治療する工程を含む、該患者において癌を治療する方法。

[4 3] 癌が固形腫瘍である、[4 2] 記載の方法。

[4 4] 癌が、脳癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、食道癌、白血病、肺癌、肝臓癌、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、直腸癌、腎臓癌、胃癌、精巣癌または子宮癌である、[4 2] 記載の方法。

[4 5] 癌が脳癌である、[4 2] 記載の方法。

[4 6] 癌を放射線に暴露する工程をさらに含む、[4 2] ~ [4 5] いずれか記載の方法。

[4 7] 該患者に化学療法剤を投与する工程をさらに含む、[4 2] ~ [4 6] いずれか記載の方法。

[4 8] 神経変性障害、自己免疫疾患、感染、蓄積症および代謝傷害疾患(metabolic injury disease)からなる群より選択される障害の治療を必要とする患者に、[1] ~ [4 0] いずれか記載の化合物の治療有効量を投与して、該障害を治療する工程を含む、神経変性障害、自己免疫疾患、感染、蓄積症および代謝傷害疾患からなる群より選択される障害を治療する方法。

[4 9] 該障害が神経変性障害である、[4 8] 記載の方法。

[5 0] 該神経変性障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンティングトン病、プリオン病、脊髄小脳性運動失調、脊髄性筋萎縮症または運動ニューロン疾患である、[4 9] 記載の方法。

[5 1] 該障害が、細菌、ウイルスまたは原生動物による感染である、[4 8] 記載の方法。

[5 2] 該障害が、呼吸器感染、皮膚感染または尿路感染である、[4 8] 記載の方法。

[5 3] 該障害が、さ瘡、トキソプラズマ症、マラリアまたはらい病である、[4 8] 記

10

20

30

40

50

載の方法。

[5 4] 該障害がAIDS関連感染である、[4 8] 記載の方法。

[5 5] 該障害が、結核、マラリア、ヒト免疫不全ウイルス、らい、デング熱ウイルス、ジカウイルスまたはエボラウイルスによる感染である、[4 8] 記載の方法。

[5 6] 該障害がゴースェ病である、[4 8] 記載の方法。

[5 7] 該障害が関節リウマチまたは炎症性腸疾患である、[4 8] 記載の方法。

[5 8] 該患者がヒトである、[4 8] ~ [5 4] いずれか記載の方法。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(72)発明者 サイシンスキー, ジャン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 95070 サラトガ, ビニヤーク レーン 19546

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献 特表2014-530811(JP, A)

特開平05-155847(JP, A)

特表2001-506974(JP, A)

国際公開第2006/102760(WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)