

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-529315

(P2022-529315A)

(43)公表日 令和4年6月21日(2022.6.21)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 H	17/00 (2006.01)	C 0 7 H	17/00	4 C 0 5 7	
A 6 1 K	31/7052(2006.01)	A 6 1 K	31/7052	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02		
A 6 1 P	27/04 (2006.01)	A 6 1 P	27/04		
A 6 1 P	27/14 (2006.01)	A 6 1 P	27/14		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全96頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2021-559179(P2021-559179)	(71)出願人	518104223		
(86)(22)出願日	令和2年4月16日(2020.4.16)		アズーラ オフサルミックス エルティー		
(85)翻訳文提出日	令和3年12月3日(2021.12.3)		ディー.		
(86)国際出願番号	PCT/IB2020/000312		イスラエル 6 3 1 4 3 0 5 テルアビブ		
(87)国際公開番号	WO2020/212760		ドゥロヤノヴ・ストリート 5		
(87)国際公開日	令和2年10月22日(2020.10.22)	(74)代理人	100082072		
(31)優先権主張番号	62/966,482		弁理士 清原 義博		
(32)優先日	令和2年1月27日(2020.1.27)	(72)発明者	ホームズ, イアン		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		イスラエル 6 3 1 4 3 0 5 テルアビブ		
(31)優先権主張番号	62/835,975		ドゥロヤノヴ・ストリート 5		
(32)優先日	平成31年4月18日(2019.4.18)	(72)発明者	アルスター, ヤイル		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		イスラエル 6 3 1 4 3 0 5 テルアビブ		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(72)発明者	バラッシュ, ヒラ		
	最終頁に続く		イスラエル 6 3 1 4 3 0 5 テルアビブ		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 眼障害を処置するための化合物および方法

(57)【要約】

【解決手段】本明細書には、マイボーム腺機能不全、眼瞼炎、ドライアイ疾患、およびその他眼の前面における炎症性／感染症疾患を含む眼表面障害を処置するための組成物と方法が記載される。前記組成物と方法は、角質溶解活性、および抗炎症性またはその他望ましい活性を実証する角質溶解コンジュゲートを含んでいる。前記組成物を眼、眼表面、または周辺領域に局所投与することにより、眼表面障害を抱える患者に治療利益がもたらされる。

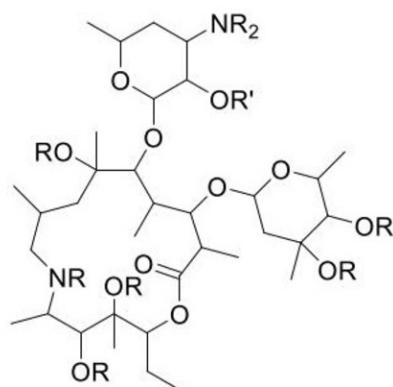
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I a) の構造を有する化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であって、

【化 1】



式 (Ia)

10

式中、

各 R は独立して、H、R'、置換または非置換のアルキル、あるいは置換または非置換のヘテロアルキルであり、少なくとも 1 つの R は R' であり、

20

R' は D-L-であり、

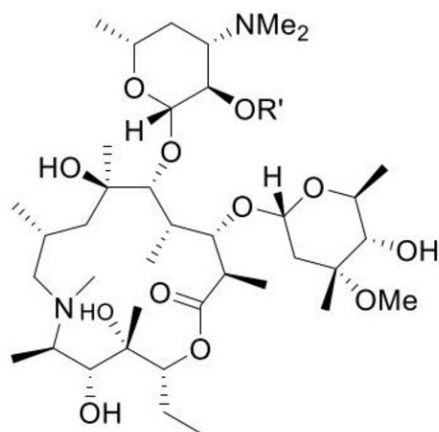
D は角質溶解薬であり、

L はリンカーである化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 2】

式 (I b) の構造を有する化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であって、

【化 2】



式 (Ib)

30

式中、

R' は D-L-であり、

D は角質溶解薬であり、

L はリンカーである化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 3】

L は 1 つ以上のリンカー基を含み、各リンカー基は、単結合、-O-、アルキル（アルキルエニル）、ヘテロアルキル（ヘテロアルキルエニル）、エステル、およびカルボニル（

50

> C = O) からなる群から選択される、請求項 1 から 2 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 4】

前記角質溶解薬は 1 つ以上の基（例えば角質溶解活性を与える基などの角質溶解性基）を含み、各基は、チオール、ジスルフィド、セレン（例えばセレニド、ジセレニド）、およびカルボン酸からなる群から選択される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 5】

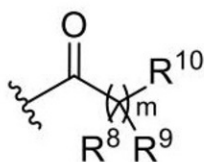
R' は、少なくとも 1 つのオキソで置換されるアルキルまたはヘテロアルキルであり、さらに任意選択で置換される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

10

【請求項 6】

R' は

【化 3】



20

であり、

式中、

m は 1 ～ 6 であり、

R⁸ および R⁹ はそれぞれ独立して、H、ハロ、アルコキシ、アルキル、ヘテロアルキル、またはハロアルキルであり、

R¹⁰ は H、-OH、アルキル、ヘテロアルキル、またはアリールであり、該アルキル、ヘテロアルキル、またはアリールは任意選択で置換される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 7】

前記 R¹⁰ のアルキルまたはヘテロアルキルは 1 つ以上の置換基で置換され、各置換基は独立してアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、チオール、チオエテル、ジスルフィド、セレノ、セレノール、スルホン、アミド、エステル、ハロ、オキソ、ヘテロシクリル、およびシクロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロシクリルおよびシクロアルキル（例えば、アルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、チオール、チオエテル、ジスルフィド、セレノール、スルホン、アミド、ハロ、およびオキソからなる群から選択される 1 つ以上の置換基により）は任意選択で置換される、請求項 6 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

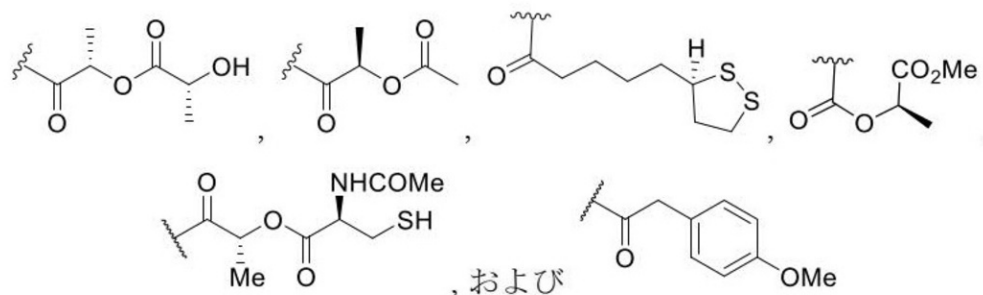
30

【請求項 8】

R' は、-C(O)CH₂OH、-C(O)CH(CH₃)OH、-C(O)CH₂(OCH₂CH₂)₄OH、-C(O)CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄OH、

40

【化 4】



10

からなる群から選択される、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 9】

R' は $-C(O)CH(R^1)(R^2)$ であり、

R^1 は H、 $-OH$ 、任意選択で置換された $-O-C(O)$ アルキル、任意選択で置換されたフェニル、 $-X(OCH_2CH_2)_nOR^3$ 、または任意選択で置換されたアルキル-ヘテロシクリルであり、

R^2 は H または C_1-C_4 アルキルであり、

X は、直接結合、または任意選択で置換された C_1-C_3 アルキレンであり、

R^3 は、H、または任意選択で置換された C_1-C_3 アルキルであり、ならびに

n は 1～20 である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

20

【請求項 10】

R^1 はアルキル-ヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルはその環状構造にジスルフィドを含む、請求項 9 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 11】

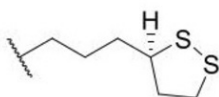
前記ヘテロシクリルはジチオランである、請求項 10 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

30

【請求項 12】

R^1 が

【化 5】



である、請求項 11 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

40

【請求項 13】

R^1 が $-OH$ である、請求項 9 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 14】

R^1 が任意選択で置換されたフェニルである、請求項 9 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 15】

R^1 は $-X(OCH_2CH_2)_nOR^3$ である、請求項 9 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 16】

50

Xが直接結合である、請求項15に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項17】

Xが任意選択で置換されたC₁－C₃アルキレンである、請求項15に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項18】

R₃が水素である、請求項15から17のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項19】

R₃が任意選択で置換されたC₁－C₃アルキルである、請求項15から17のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

10

【請求項20】

nが4である、請求項15から19のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項21】

R₂がHである、請求項9から20のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項22】

R₂がC₁－C₄アルキルである、請求項9から20のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

20

【請求項23】

R₂はCH₃である、請求項22に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項24】

(2S, 3R, 4S, 6R)－4－(ジメチルアミノ)－2－((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)－2－エチル－3, 4, 10－トリヒドロキシ－13－((2R, 4R, 5S, 6S)－5－ヒドロキシ－4－メトキシ－4, 6－ジメチルテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル)オキシ)－3, 5, 6, 8, 10, 12, 14－ヘプタメチル－15－オキソ－1－オキサ－6－アザシクロペンタデカン－11－イル)オキシ)－6－メチルテトラヒドロ－2H－ピラン－3－イル2－ヒドロキシアセテート、

30

(2S, 3R, 4S, 6R)－4－(ジメチルアミノ)－2－((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)－2－エチル－3, 4, 10－トリヒドロキシ－13－((2R, 4R, 5S, 6S)－5－ヒドロキシ－4－メトキシ－4, 6－ジメチルテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル)オキシ)－3, 5, 6, 8, 10, 12, 14－ヘプタメチル－15－オキソ－1－オキサ－6－アザシクロペンタデカン－11－イル)オキシ)－6－メチルテトラヒドロ－2H－ピラン－3－イル(R)－2－ヒドロキシプロパノエート、

40

(2S, 3R, 4S, 6R)－4－(ジメチルアミノ)－2－((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)－2－エチル－3, 4, 10－トリヒドロキシ－13－((2R, 4R, 5S, 6S)－5－ヒドロキシ－4－メトキシ－4, 6－ジメチルテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル)オキシ)－3, 5, 6, 8, 10, 12, 14－ヘプタメチル－15－オキソ－1－オキサ－6－アザシクロペンタデカン－11－イル)オキシ)－6－メチルテトラヒドロ－2H－ピラン－3－イル2－(4－メトキシフェニル)アセテート、

(2S, 3R, 4S, 6R)－4－(ジメチルアミノ)－2－((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)－2－エチル－3, 4, 10－トリヒドロキシ－13－((2R, 4R, 5S, 6S)－5－ヒドロキシ－4－メトキシ－4, 6－ジメチルテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル)オキシ)－3, 5, 6, 8, 10, 12, 14－ヘプタメチル－15－オキソ－1－オキサ－6－アザシクロペン

50

タデカン-11-イル)オキシ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル1
4-ヒドロキシ-3,6,9,12-テトラオキサテトラデカノエート、および
(2S,3R,4S,6R)-4-(ジメチルアミノ)-2-(((2R,3S,4R,
5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-エチル-3,4,10-
トリヒドロキシ-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-ヒドロキシ-4-メトキ
シ-4,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3,5,6,
8,10,12,14-ヘプタメチル-15-オキソ-1-オキサ-6-アザシクロペン
タデカン-11-イル)オキシ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル1
-ヒドロキシ-3,6,9,12-テトラオキサペンタデカン-15-オエート
から成る群から選択される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。
【請求項25】

10

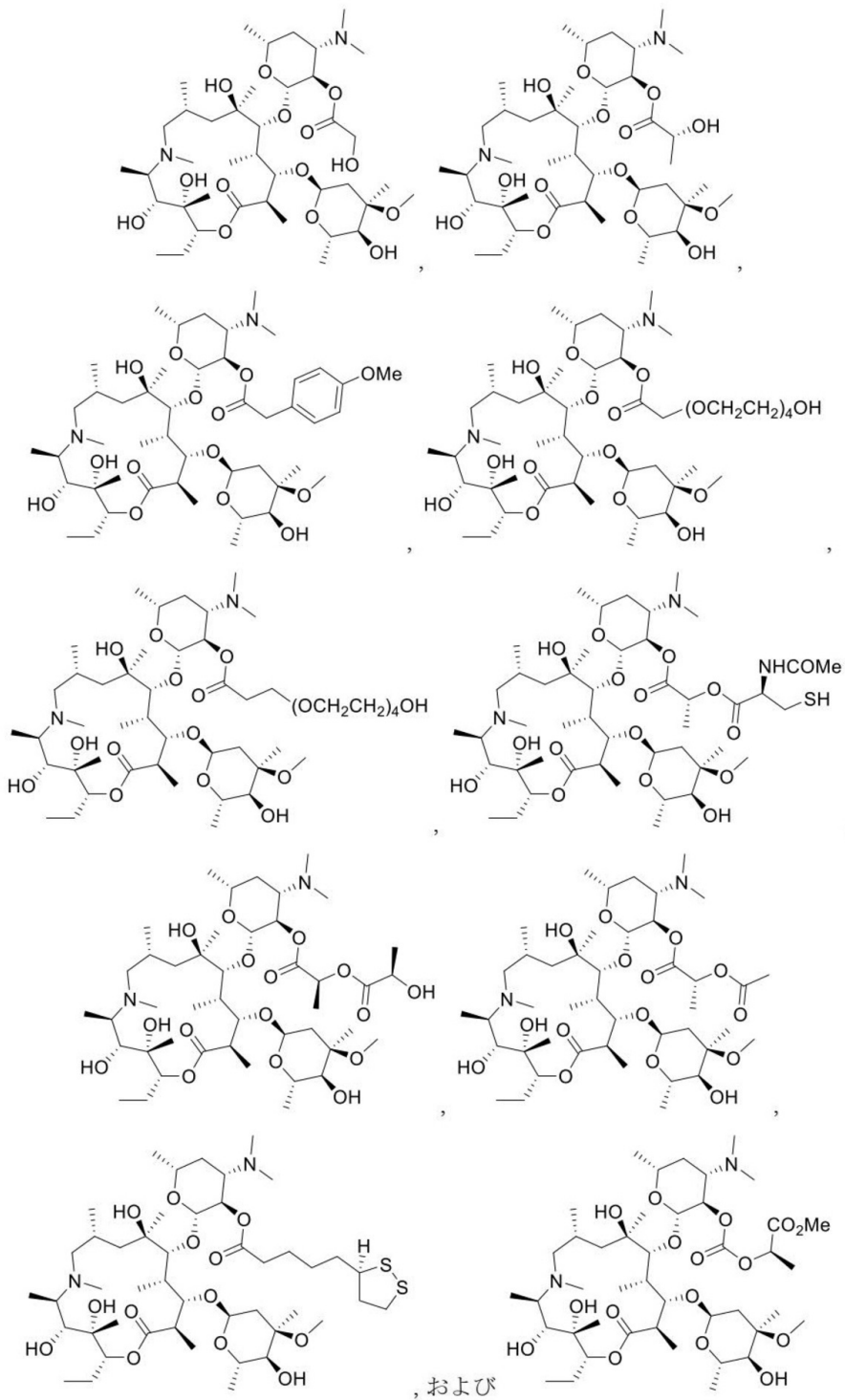
20

30

40

50

【化 6】



からなる群から選択される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 2 6】

請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、少なくとも 1 つの薬学的に（例えば眼に）許容可能な賦形剤（例えば担体または溶媒）とを含む医薬組成物。

【請求項 2 7】

眼投与に適している、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

局所眼投与に適している、請求項 2 6 から 2 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 29】

個体の（例えば眼）疾患または障害を処置する方法であって、請求項 1 から 25 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を前記個体に投与する工程を含む方法。

【請求項 30】

前記眼疾患または障害は、眼瞼（例えば麦粒腫（物貰い）、眼瞼炎、リッドワイパー角膜上皮症、および霰粒腫）、眼表面（例えば、蒸発亢進型ドライアイ症候群および涙液減少型ドライアイ症候群を含むドライアイ疾患、および前部ブドウ膜炎）、および／または眼後部（例えば後部および全ブドウ膜炎）の炎症性疾病、眼周囲腺の異常（例えばマイボーム腺機能不全（MGD）および涙腺障害）、アレルギー型疾病（例えば湿疹、アトピー性皮膚炎、局所ステロイド治療薬に対し抵抗性があるアトピー性角結膜炎、および春季角結膜炎）、寄生（例えばニキビダニ眼瞼感染）、外科合併症（例えば角膜移植拒絶、角膜移植後緑内障、有水晶体角膜移植に付随する白内障、角膜移植患者の真菌感染症、および L A S I K 後ドライアイ、および／または低い屈折転帰）、角膜異常（例えば炎症性角膜潰瘍、リウマチ性角膜潰瘍、コンタクトレンズ不快感、Thygeson 点状表層角膜炎、および通常の角膜炎）、結膜異常（例えば虹彩毛様体炎、木質性結膜炎）、全身療法および／または自己免疫疾患による眼の合併症（例えば、少数関節型若年性関節リウマチ、移植片対宿主病、およびシェーグレン症候群）、ならびに／あるいは眼の前面の感染症を含む障害から選択される、請求項 29 に記載の方法。

10

【請求項 31】

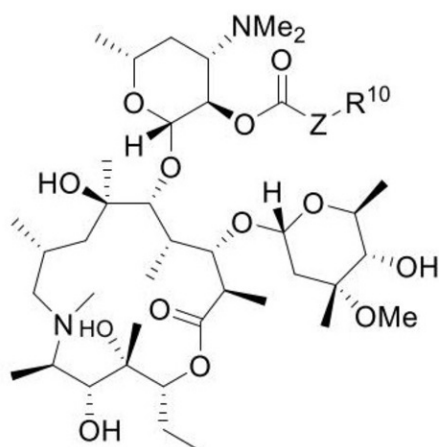
皮膚疾患または障害は、皮膚の炎症性疾病（例えば皮膚炎（湿疹）、酒さ、脂漏性皮膚炎、および乾癬）、皮膚の過角化（例えば毛孔性角化症、面皰性ざ瘡、および底側過角化症）、寄生（例えば、ニキビダニ関連の酒さ、ざ瘡、および带状疱疹）、アレルギー（例えば蕁麻疹、接触皮膚炎、およびおむつかぶれ）、損傷（例えば日焼け）、および／または自己免疫疾患（例えば白斑）を含む障害から選択される、請求項 29 に記載の方法。

20

【請求項 32】

式 (II) の構造を有する化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であって、

【化 7】



式 (II)

30

40

式中、

Z は -O- または - (C R⁸ R⁹)_m - であり、

m は 1 ~ 6 であり、

R⁸ および R⁹ はそれぞれ独立して、H、ハロ、アルコキシ、アルキル、ヘテロアルキル、またはハロアルキルであり、

R¹⁰ は、-OH、アルキル、ヘテロアルキル、-O (C=O) ヘテロアルキル、-O (

50

C=O) アルキル、またはアリールであり、前記アルキル、ヘテロアルキル、 $-O(C=O)$ ヘテロアルキル、 $-O(C=O)$ アルキル、またはアリールは任意選択で置換される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 33】

Z が $-CR^8R^9-$ である、請求項 32 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 34】

R^8 は H またはメチルであり、 R^9 は H である、請求項 32 から 33 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 35】

R^{10} は $-OH$ 、アルキル（例えばメチル）、ヘテロアルキル、 $-O(C=O)$ アルキル、またはアリールであり、前記アルキル、ヘテロアルキル、アリール、または $-O(C=O)$ アルキルのアルキルは 1 つ以上の置換基で置換され、各置換基は独立して、 $-OH$ 、アルキル（例えばアルキレン）、オキソ、ハロ、アルコキシ、アルキルアミド、チオール、および複素環からなる群から選択され、前記アルキル、アルコキシ、アルキルアミド、または複素環はそれぞれ独立して任意選択で置換される、請求項 32 から 34 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

10

【請求項 36】

R^{10} は $-O(C=O)$ アルキレンであり、該アルキレンは 1 つ以上の置換基で置換され、各置換基は独立して、メチル、 $-SH$ 、 $-OH$ 、または $-NHCOCH_3$ からなる群から選択される、請求項 32 から 35 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

20

【請求項 37】

R^{10} はアリールであり、該アリールはメトキシで置換される、請求項 32 から 36 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 38】

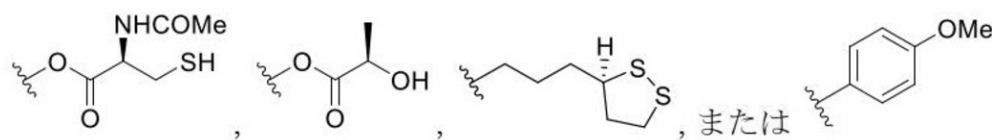
R^{10} はアルキルまたはヘテロアルキルであり、該アルキルまたはヘテロアルキルは 1 つ以上の置換基で置換され、各置換基は独立して、 $-OH$ 、アルコキシ（例えば OCH_2CH_2 ）、およびヘテロシクロアルキル（例えばジチオラン）からなる群から選択される、請求項 32 から 37 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

30

【請求項 39】

R^{10} は $-OH$ 、 $-(OCH_2CH_2)_4OH$ 、 $-CH_2(OCH_2CH_2)_4OH$ 、 $-(C=O)CH_3$ 、

【化 8】



40

である、請求項 32 から 38 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 40】

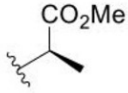
Z は $-O-$ である、請求項 32 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 41】

R^{10} は

50

【化 9】



である、請求項 40 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

関連出願への相互参照

本出願は、2019年4月18日出願の米国仮特許出願第62／835，975号および2020年1月27日出願の第62／966，482号に基づく利益を主張するものであり、ともにその全体を参照することで本明細書に引用される。

【背景技術】

【0002】

乾性角結膜炎に関連する眼炎症が原因で涙液産生が抑えられると推定される患者の涙液産生を増大するために、レスタシス（0.05%シクロスポリンA、Allergan）が食品医薬品局（FDA）により承認された。Xiidra（登録商標）（lifitegrast点眼液）5%は、ドライアイ疾患（DED）の兆候および症状を適応とする。

20

【発明の概要】

【0003】

本明細書中のある実施形態では、化合物、医薬（例えば眼用）組成物、および処置方法が提供される。特異的な実施形態では、本明細書に提供される処置方法は、眼および／または眼周囲の適応症あるいは異常の処置を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される組成物または化合物により、あるいはこれらを用いて処置される眼および／または眼周囲の適応症あるいは異常は、多因子性の病因および／または相互作用がある適応症または異常である。本明細書中のある実施形態では、眼またはその周囲（例えば、眼表面、眼瞼辺縁または眼瞼内面といった眼瞼など）に投与したときなどに多因子性の効果を有する化合物（および該化合物を含む組成物）が提供される。

30

【0004】

ある実施形態では、本明細書に提供される方法は、マイボーム腺機能不全（MGD）を処置する方法に関するものである。現在、MGDの処置に有用な承認薬物（pharmacological agents）は存在していない。マイボーム腺上の導管上皮の過角化から生じる末端管閉塞はマイボーム腺（MGD）の背後にある中枢機構であるという認識は、MGDの有効な処置に管閉塞の回復および腺内容物の除去が必要であると実証する臨床経験に一貫している（Nichols et al, 2011; Lane et al, 2012; Blackie et al, 2015）。温湿布および熱／機械デバイス（例えばLipiflow）は、末端管閉塞を回復させるためにマイボーム腺の内部温度をマイバムの正常融点（32℃～40℃）より上に上昇させるという試みに使用されている（Lane et al, 2012）。あいにく温湿布は、融点が40℃未満の場合がある重度に閉塞した腺に対してこのような利益を達成することができない。現行のマイボーム腺の角化閉塞を取り除くための技術として、患者に大きな痛みが伴う物理的除去方法（例えばデブリドマンおよび腺プロービング）も挙げられる。

40

【0005】

MGDの期間後、眼表面に様々な段階の炎症性または細菌性疾患が観察される。その理由として、マイボーム腺閉塞は、分泌腺にあるマイバムのうっ滞による腺のさらなる劣化（Knop, IOVS, 2011）、腺閉塞による機械的圧力と応力、さらには細菌性リパーゼ、毒性媒介物質、および／または炎症性媒介物質の下流放出に関連する細菌増殖の増加を含む一連の事象を引き起こすおそれがあるためである。これらの要因はすべて、腺が

50

放出し得るマイバムの質および／または量を低下させ、結膜組織、角膜組織、および眼瞼組織の慢性機械的損傷を生じさせ、その後組織損傷および炎症性媒介物質の放出を引き起こすおそれがある。このため、多くのMGD患者には、結膜、角膜、涙腺、眼瞼、または杯細胞に影響を及ぼして、医学的ニーズが満たされていないドライアイ症候群または眼瞼炎などの併発状態を引き起こす炎症性疾患もある。

【0006】

例えば文献では、後部眼瞼炎およびMGDという用語はあたかも同様の意味を持つかのよう使用されているが、これらの用語は交換可能ではない。後部眼瞼炎は後部眼瞼縁の炎症状態を説明するものであり、これに対し考えられる単に1つの原因はMGDである。その最初期段階では、MGDは後部眼瞼炎の臨床的症状の特徴に関連しない場合がある。この段階では、影響を受けた個体は徴候的な可能性があるが、もしくは無症状の可能性もあり、その状態は亜臨床的とみなされる。MGDが進行すると、症状が発症し、マイバムの発現性および質の変化や眼瞼縁の発赤といった眼瞼縁兆候がさらに視認可能となる場合がある。この時点でMGD関連の後部眼瞼炎が存在すると言われている。

10

【0007】

本明細書中のある実施形態では、角化症（例えばMGDなどにおける眼瞼角化症、眼表面角化症、および／または腺の詰まり）、微生物浸潤／感染症（例えば細菌浸潤／感染症）、ならびに／あるいは炎症（角化症に関連するか関連しない炎症）に関連する眼（または皮膚科学）障害を処置する方法が提供される。ある例では、皮膚および／または眼（および／または周囲組織／皮膚）の障害は、差動的に診断するのが困難であり、ならびに／あるいは複数の病因がある。例えばいくつかの例では、（1）炎症のみ、（2）角質溶解活性に関連する炎症、（3）角質溶解活性（例えば角化症を誘導する）と微生物浸潤の両方に関連する炎症、（4）角質溶解活性はあるが炎症および／または微生物浸潤なし、あるいはその他様々な組み合わせを鑑別するのは困難な場合がある。いくつかの例では、本明細書で提供される化合物および組成物は、鑑別診断（例えば同様の症状スコアなどが原因で困難な場合がある）を行うことなく、このような眼および／または皮膚科学適応症に使用することができる。さらに、多くの眼のおよび／または皮膚科学障害は、炎症、微生物浸潤、角質溶解活性、またはそれらの様々な組み合わせといった複数の病因に関わる。その結果、本明細書に記載されるものなど、多数の病因を標的とする治療薬は、根底にある疾病（例えば、角質溶解活性および／または微生物浸潤）と炎症またはドライアイなどの症状との両方を標的とするなどによって治療利益をもたらすのに有益である。

20

30

【0008】

局所アジスロマイシンは抗炎症性で炎症促進性を阻害するサイトカイン類であり、グラム陰性微生物に対して有力である。この局所アジスロマイシンは、治療を止めて数日後に治療水準にとどまる眼表面に浸透すると考えられている。

【0009】

そのため本明細書には、多因子性病因を有する異常があるものなど眼（例えば眼周囲）または皮膚科学障害を処置するための化合物、組成物、方法、および製剤が提供される。特異的な実施形態では、眼障害の非限定的な例として、MGD、ドライアイ、ならびに関連する炎症性および細菌性疾患などの表面障害が挙げられる。

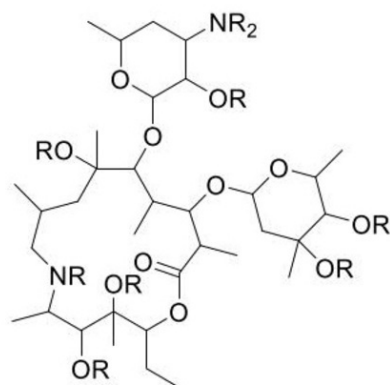
40

【0010】

本明細書中のある実施形態では、式（I a）の構造を有する化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供され、

【0011】

【化 1】



式 (Ia)

10

式中、

各 R は独立して、H、R'、置換または非置換のアルキル、あるいは置換または非置換のヘテロアルキルであり、少なくとも 1 つの R は R' であり、

R' は D-L-であり、

D は角質溶解薬（例えばそのラジカル）であり、

L はリンカーである。

20

【0012】

いくつかの実施形態では、各 R は独立して、H、R'、置換または非置換のアルキル、あるいは置換または非置換のヘテロアルキルであり、1 つの R は R' である。いくつかの実施形態では、各 R は独立して、H、R'、置換されたアルキル、または非置換のアルキルである。特異的な実施形態では、少なくとも 1 つの R は R' である。いくつかの実施形態では、各 R は独立して、H、R'、または非置換のアルキルであり、1 つの R は R' である。いくつかの実施形態では、非置換のアルキルはメチル、エチル、またはプロピルである。いくつかの実施形態では、各 R は独立して、H、R'、または非置換のヘテロアルキルであり、1 つの R は R' である。いくつかの実施形態では、非置換のヘテロアルキルは、(C=O) アルキル、(C=O) O アルキル、(C=O) S アルキル、(C=O) S ヘテロアルキル、または (C=O) アミノからなる群から選択され、アルキルまたはアミノは任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、各 R は独立して、H、メチル、または R' であり、1 つの R は R' である。

30

【0013】

いくつかの実施形態では、アルキルは、-OH、-SH、置換または非置換のアルキル（アルキレン）、非置換または置換のアリール、置換または非置換のヘテロアルキル、-NHCOMe、-O(C=O)CH₂OH、-O(C=O)CH(CH₃)OH、-O(C=O)アルキル、および-(C=O)Oアルキルからなる群から選択される 1 つ以上により任意選択で置換される（例えばここで、アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、またはt-ブチルである）。いくつかの実施形態では、前記アルキルは、アルキル、ヘテロシクロアルキル、-NHCOMe、-O(C=O)アルキル、および-(C=O)Oアルキルからなる群から選択される 1 つ以上で置換される（例えばここで、アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、またはt-ブチルである）。いくつかの実施形態では、前記ヘテロシクロアルキルはジチオランである。

40

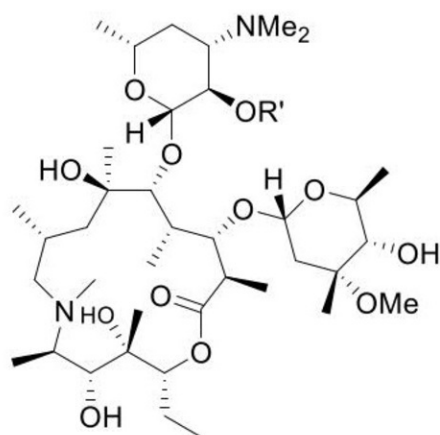
【0014】

いくつかの実施形態では、R は H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、t-ブチル、-(C=O)アルキル、-(C=O)CH₂(OCH₂CH₂)₄OH、-(C=O)CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄OH、

【0015】

50

【化 4】



式 (Ib)

10

式中、

R' は D-L-であり、

Dは角質溶解薬（例えばそのラジカル）であり、

Lはリンカーである。

20

【0020】

いくつかの実施形態では、Lは1つ以上のリンカー基を含み、各リンカー基は、単結合、
 -O-、-S-、ハロ、アルキル（アルキルエニル）、ヘテロアルキル（ヘテロアルキル
 エニル）、ジスルフィド、エステル、およびカルボニル ($>C=O$) からなる群から選択
 される。いくつかの実施形態では、各リンカー基は、単結合、-O-、-S-、ハロ、ア
 ルキル（アルキルエニル）、ヘテロアルキル（ヘテロアルキルエニル）、およびエス
 テルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、各リンカー基は、アルキル（アル
 キレン）およびヘテロアルキル（ヘテロアルキレン）から選択され、該アルキル（アルキ
 レン）またはヘテロアルキル（ヘテロアルキレン）は任意選択で置換される。いくつかの
 実施形態では、Lは、オキソならびにアルキルおよびヘテロアルキルのうち1つ以上で置
 換されるアルキル（アルキレン）である。いくつかの実施形態では、アルキルまたはヘテ
 ロアルキルは、1つ以上のハロ、アルキル、またはハロアルキルで置換される。いくつか
 の実施形態では、アルキルまたはヘテロアルキルは、1つ以上のアルキルまたはハロアル
 キルで置換される。いくつかの実施形態では、Lは、単結合、-O-、-S-、($C=O$)
)、-($C=O$)アルキル-、-($C=O$)ヘテロアルキル-、-($C=O$)O-、-($C=O$)Oアルキル-、
 -($C=O$)Oヘテロアルキル-、-($C=O$)S-、-($C=O$)Sアルキル-、-($C=O$)Sヘテロアルキル-、アルキレン、またはヘテロアルキ
 レンであり、アルキル、ヘテロアルキル、アルキレン、またはヘテロアルキルはそれぞれ
 任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、Lは、($C=O$)、-($C=O$)アル
 キル-、-($C=O$)ヘテロアルキル-、-($C=O$)O-、-($C=O$)Oアルキル-
 、-($C=O$)Oヘテロアルキル-、-($C=O$)S-、-($C=O$)Sアルキル-、
 -($C=O$)Sヘテロアルキル-、アルキレン、またはヘテロアルキレンである。

30

40

【0021】

いくつかの実施形態では、Dはアルキルおよびヘテロアルキルから選択され、該アルキル
 またはヘテロアルキルは任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、Dは、オキソ
 ならびに置換されたアルキルおよび置換されたヘテロアルキルから選択される基の1つ以
 上で置換されるアルキルである。いくつかの実施形態では、アルキルは、-SH、-OH
 、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアルキル、あるいは置換また
 は非置換のヘテロシクロアルキルから選択される基の1つ以上で置換される。いくつかの
 実施形態では、Dは、オキソならびに置換されたアルキルおよび置換されたヘテロアルキ

50

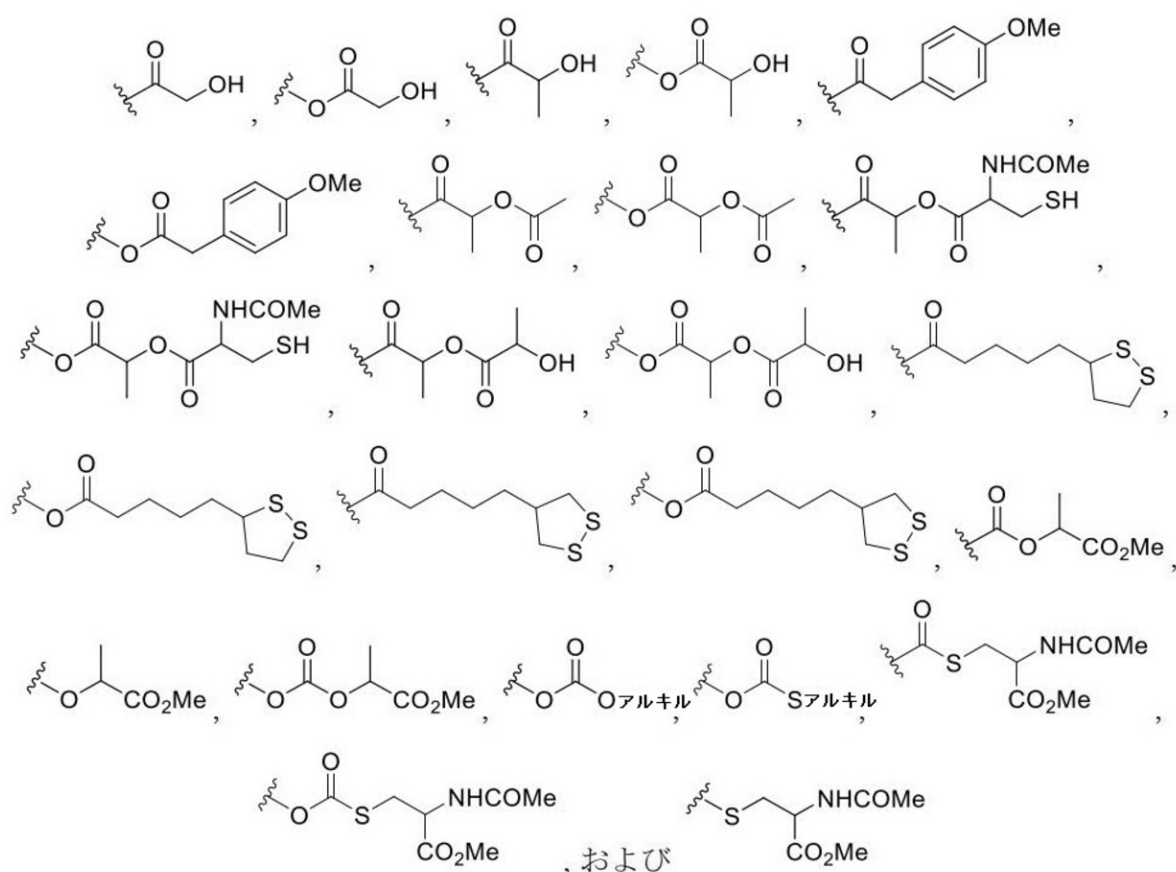
ルから選択される基の1つ以上で置換されるヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、 $-SH$ 、 $-OH$ 、あるいは置換または非置換のヘテロアルキルから選択される基の1つ以上で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、 $-SH$ 、 $-OH$ 、アルキル、 $(C=O)$ アルキル、 $(C=O)$ ヘテロアルキル、および $-NH(C=O)$ アルキルから選択される基の1つ以上で置換される。

【 0 0 2 2 】

いくつかの実施形態では、前記化合物は1より多くの角質溶解薬を含む。いくつかの実施形態では、前記角質溶解薬は、 $-(C=O)CH_2(OCH_2CH_2)_4OH$ 、 $-O(C=O)CH_2(OCH_2CH_2)_4OH$ 、 $-(C=O)CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_4OH$ 、 $-O(C=O)CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_4OH$ 、 $-CO_2$ アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、またはｔ-ブチル）、

【 0 0 2 3 】

【化 5】



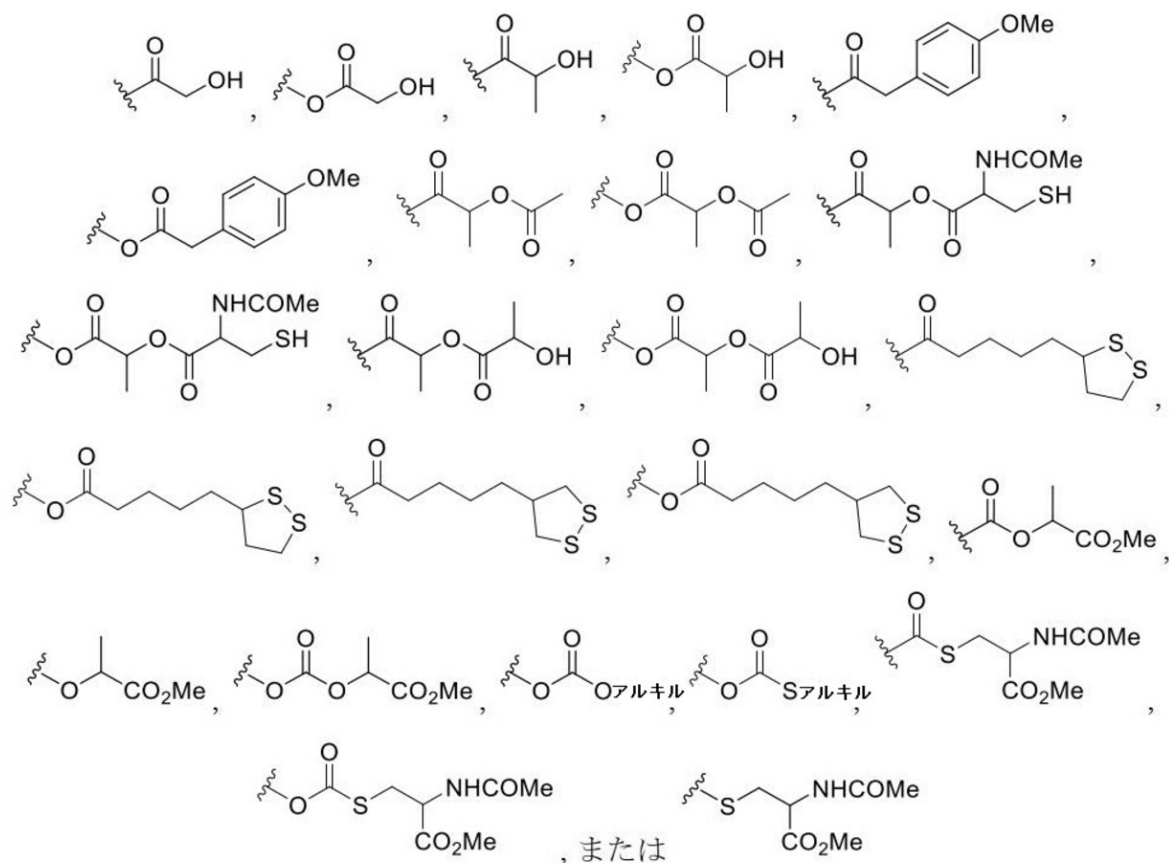
からなる群から選択される基の1つ以上から選択される。

【 0 0 2 4 】

いくつかの実施形態では、前記角質溶解薬は、 $-(C=O)CH_2(OCH_2CH_2)_4OH$ 、 $-O(C=O)CH_2(OCH_2CH_2)_4OH$ 、 $-(C=O)CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_4OH$ 、 $-O(C=O)CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_4OH$ 、 $-CO_2$ アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、またはｔ-ブチル）、

【 0 0 2 5 】

【化 6】



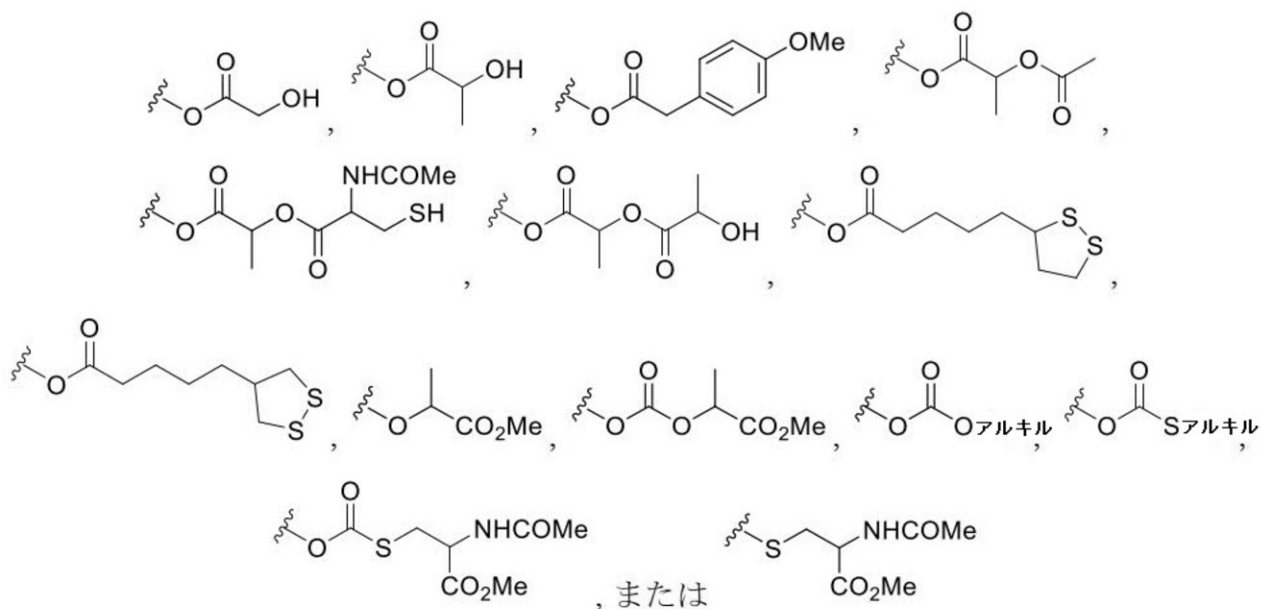
である。

【 0 0 2 6 】

いくつかの実施形態では、前記角質溶解薬は、 $-O(C=O)CH_2(OCH_2CH_2)_4OH$ 、 $-O(C=O)CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_4OH$ 、 $-CO_2$ アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、またはｔ-ブチル）、

【 0 0 2 7 】

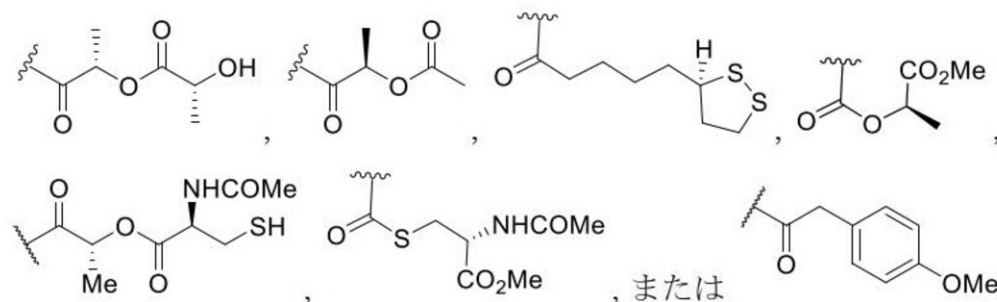
【化 7】



である。

いくつかの実施形態では、前記角質溶解薬は、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-C(O)CH(CH_3)OH$ 、 $-C(O)CH_2(OCH_2CH_2)_4OH$ 、 $-C(O)CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_4OH$ 、

【化 8】



10

【 0 0 3 0 】

いくつかの実施形態では、Dは「角質溶解薬」ラジカルであり、該ラジカルは、放出、加水分解、またはその他の機構に際して、（例えば眼瞼辺縁といった眼の中またはその周囲など、個体または患者に投与されると）活性角質溶解薬を代謝またはその他の方法で產生する。いくつかの例では、（例えば加水分解またはその他の機構による）放出に際して、Dは複数の活性角質溶解薬を產生する。いくつかの例では、前記活性角質溶解薬は、 $-SH$ 、 $-OH$ 、 $COOH$ （または COO^- ）、またはジスルフィドのうち1つ以上を含む。いくつかの実施形態では、前記活性角質溶解薬はカルボン酸である。いくつかの実施形態では、前記活性角質溶解薬は、酢酸、グリコール酸、乳酸、リポ酸、ピバリン酸、イソ酪酸、酪酸、プロピオン酸、ギ酸、および炭酸からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、前記活性角質溶解薬はチオールである。

20

【 0 0 3 1 】

ある例では、抗炎症性および／または抗微生物性部分（例えば、R'を差し引いた本明細書で提供される式の構造を有する）と角質溶解性部分（例えば、Dの構造で表されるおよび／または該構造を有する）との組み合わせが提供される。ある実施形態では、このような部分は、単結合であるリンカーにより接続されるラジカルであり、角質溶解性部分は（１）抗炎症性および／または抗微生物性薬剤と（２）１つ以上の活性角質溶解薬との両方を産生するために加水分解可能である。いくつかの実施形態では、このような部分は、加水分解可能なリンカーにより接続されるラジカルであり、該加水分解可能なリンカーは加水分解可能であり、それにより（１）抗炎症性および／または抗微生物性薬剤と（２）１つ以上の活性角質溶解薬との両方が（例えば、眼および／または皮膚への治療薬（例えば局所）投与後など、*in vivo*で）放出される。

30

【 0 0 3 2 】

いくつかの実施形態では、Lは単結合によりDに結合される。

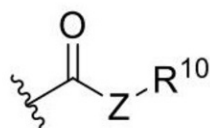
40

【 0 0 3 3 】

いくつかの実施形態では、 R' は

【 0 0 3 4 】

【化 9】



あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であり、
式中、

Zは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-(CR^8R^9)_m-$ であり、
mは1～6であり、

R^8 および R^9 はそれぞれ独立して、H、ハロ、アルコキシ、アルキル、ヘテロアルキル、またはハロアルキルであり、

R^{10} はH、 $-OH$ 、アルキル、またはヘテロアルキルであり、該アルキルまたはヘテロアルキルは任意選択で置換される。

【0035】

いくつかの実施形態では、Zは $-O-$ であり、 R^{10} はアルキルまたはヘテロアルキルであり、該アルキルまたはヘテロアルキルは任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、Zは $-O-$ であり、 R^{10} は $-CR^8R^9CO_2$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^8 と R^9 はそれぞれ独立して、H、ハロ、アルキル、またはハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^8 と R^9 はそれぞれ独立して、Hまたはアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^8 はメチルであり、 R^9 はHである。いくつかの実施形態では、Zは $-O-$ であり、 R^{10} は $-CH(CH_3)CO_2$ アルキルである。いくつかの実施形態では、Zは $-O-$ であり、 R^{10} は $-CH(CH_3)CO_2CH_3$ である。いくつかの実施形態では、Zが $-O-$ または $-S-$ である場合、 R^{10} は $-OH$ ではない。

10

【0036】

いくつかの実施形態では、Zは $-S-$ であり、 R^{10} はアルキルまたはヘテロアルキルであり、該アルキルまたはヘテロアルキルは任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、Zは $-S-$ であり、 R^{10} は $-CR^8R^9CH(NHCOアルキル)(CO_2アルキル)$ である。いくつかの実施形態では、 R^8 と R^9 はそれぞれ独立して、H、ハロ、アルキル、またはハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^8 と R^9 はそれぞれ独立して、Hまたはアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^8 と R^9 はそれぞれHである。いくつかの実施形態では、Zは $-S-$ であり、 R^{10} は $-CH_2CH(NHCOアルキル)(CO_2アルキル)$ である。いくつかの実施形態では、Zは $-O-$ であり、 R^{10} は $-CH_2CH(NHCOCH_3)(CO_2CH_3)$ である。

20

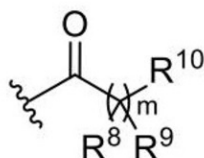
【0037】

いくつかの実施形態では、 R' は

30

【0038】

【化10】



あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であり、
式中、

mは1～6であり、

R^8 および R^9 はそれぞれ独立して、H、ハロ、アルコキシ、アルキル、ヘテロアルキル、またはハロアルキルであり、

R^{10} はH、 $-OH$ 、アルキル、ヘテロアルキル、 $-O(C=O)$ ヘテロアルキル、 $-O(C=O)$ アルキル、またはアリールであり、前記アルキル、ヘテロアルキル、 $-O(C=O)$ ヘテロアルキル、 $-O(C=O)$ アルキル、またはアリールは任意選択で置換される。

40

【0039】

いくつかの実施形態では、 R^{10} は、 $-OH$ 、アルキル（例えばメチル）、ヘテロアルキル、 $-O(C=O)$ アルキル、またはアリールであり、前記アルキル（例えばメチル）、

50

ヘテロアルキル、アリール、または $-O(C=O)$ アルキルのアルキルは、1つ以上の置換基で置換される。いくつかの実施形態では、各置換基は独立して、 $-OH$ 、アルキル（例えばアルキレン）、オキソ、ハロ、アルコキシ、アルキルアミド、チオール、および複素環からなる群から選択され、前記アルキル、アルコキシ、アルキルアミド、または複素環はそれぞれ独立して、任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、前記アルコキシはメトキシである。いくつかの実施形態では、前記アルキルアミドはメチルアミドである。いくつかの実施形態では、前記複素環はジスルフィドを含む。いくつかの実施形態では、前記複素環はジチオランである。ある実施形態では、少なくとも1つの置換基はオキソである。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの置換基はアルキル（例えばメチル）である。ある実施形態では、少なくとも1つの置換基はヒドロキシルである。

10

【0040】

いくつかの実施形態では、 R^{10} は $-O(C=O)$ アルキレンであり、アルキレンは1つ以上の置換基で置換される。特異的な実施形態では、各置換基は独立して、メチル、 $-SH$ 、 $-OH$ 、および $-NHCOCH_3$ からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{10} はアリールであり、該アリールはメトキシで置換される。いくつかの実施形態では、 R^{10} はアルキルまたはヘテロアルキルであり、該アルキルまたはヘテロアルキルは1つ以上の置換基で置換される。特異的な実施形態では、各置換基は独立して、 $-OH$ 、ヘテロアルキレン（例えば OCH_2CH_2 ）、およびヘテロシクロアルキル（例えばジチオラン）からなる群から選択される。

【0041】

20

いくつかの実施形態では、前記 R^{10} のアルキルまたはヘテロアルキルは1つ以上の置換基で置換され、各置換基は独立してアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、チオール、チオエテル、ジスルフィド、セレノ、セレノール、スルホン、アミド、エステル、ハロ、オキソ、ヘテロシクリル、およびシクロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、前記ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは、アルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、チオール、チオエテル、ジスルフィド、セレノール、スルホン、アミド、エステル、ハロ、およびオキソからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される。いくつかの実施形態では、前記 R^{10} のアルキルまたはヘテロアルキルは $-C(O)$ アルキルまたは $-C(O)$ ヘテロアルキルであり、アルキルまたはヘテロアルキルは1つ以上の置換基により任意選択で置換され、各置換基は独立して、アルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、チオール、チオエテル、ジスルフィド、アミド、ハロ、オキソ、ヘテロシクリル、およびシクロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは任意選択で置換される。

30

【0042】

いくつかの実施形態では、 R^8 と R^9 はそれぞれ独立して、水素、ハロ、またはアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^8 はアルキルであり、 R^9 は水素である。いくつかの実施形態では、 R^8 はハロアルキルであり、 R^9 は水素である。いくつかの実施形態では、 R^8 はメチルであり、 R^9 は水素である。いくつかの実施形態では、 R^8 はハロであり、 R^9 は水素である。いくつかの実施形態では、 R^8 と R^9 はそれぞれハロである。いくつかの実施形態では、 R^8 と R^9 はそれぞれアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^8 と R^9 はそれぞれ水素である。いくつかの実施形態において、 m は1~3である。いくつかの実施形態において、 m は1または2である。いくつかの実施形態では、 m は1である。

40

【0043】

いくつかの実施形態では、 R^{10} は、 $-OH$ 、アルキル、アリール、またはヘテロアルキルからなる群から選択され、該アルキル、アリール、またはヘテロアルキルは任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{10} は $-OH$ である。いくつかの実施形態では、 R^{10} は、オキソで置換されるとともに、置換されたアルキルおよび置換されたヘテロアルキルからなる群から選択される1つ以上で置換されるアルキルである。いくつかの実

50

施形態では、前記アルキルは、 $-SH$ 、 $-OH$ 、置換または非置換のヘテロアルキル、および置換または非置換のヘテロシクロアルキルから選択される基の1つ以上で置換される。いくつかの実施形態では、前記アルキルは、ハロ、アルキル、アルコキシ、またはヘテロアルキルから選択される基の1つ以上で置換される。いくつかの実施形態では、前記アルコキシはメトキシである。いくつかの実施形態では、 R^{10} は、オキソならびに置換されたアルキルおよび置換されたヘテロアルキルから選択される基の1つ以上で置換されるヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、 $-SH$ 、 $-OH$ 、および置換または非置換のヘテロアルキルから選択される基の1つ以上で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、 $-SH$ 、 $-OH$ 、アルキル、 $(C=O)$ アルキル、 $(C=O)$ ヘテロアルキル、および $-NH(C=O)$ アルキルから選択される基の1つ以上で置換される。

10

【0044】

いくつかの実施形態では、 R^{10} は、 $-O-$ （エーテル）、 $-SH$ 、 $-S-$ （チオエーテル）、 $-OH$ 、 $COOH$ 、エステル（例えば $-C(=O)O-$ または $-OC(=O)-$ などの直線状（*in-line*）エステル）、カーボネート、セレン、またはジスルフィドから選択される基の1つ以上を含む。いくつかの実施形態では、 R^{10} は、 $-SH$ 、 $-OH$ 、硫化物、および $-COOH$ から選択される基の1つ以上を含む。いくつかの実施形態では、 R^{10} は $-SH$ 、 $-OH$ 、硫化物、または $-COOH$ を含む。いくつかの実施形態では、 R^{10} は $-SH$ を含む。いくつかの実施形態では、 R^{10} は $-OH$ を含む。いくつかの実施形態では、 R^{10} は硫化物を含む。

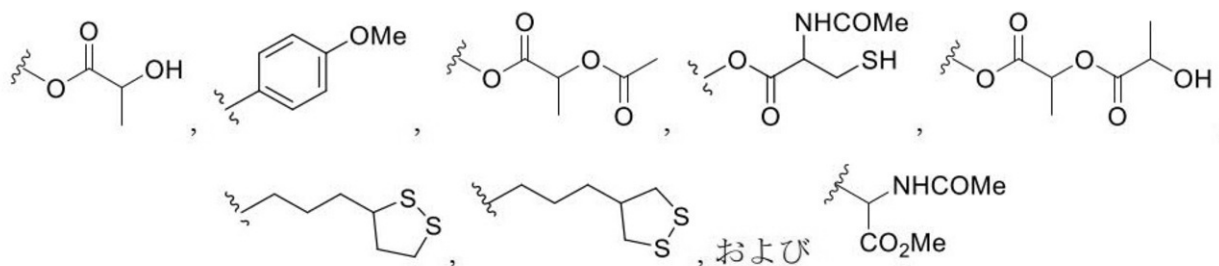
20

【0045】

いくつかの実施形態では、 R^{10} は、 $-OH$ 、 $-(OCH_2CH_2)_4OH$ 、 $-CH_2(OCH_2CH_2)_4OH$ 、 $-O(C=O)$ アルキル、 $-CHCH_3$ 、 CO_2 アルキル、

【0046】

【化11】



30

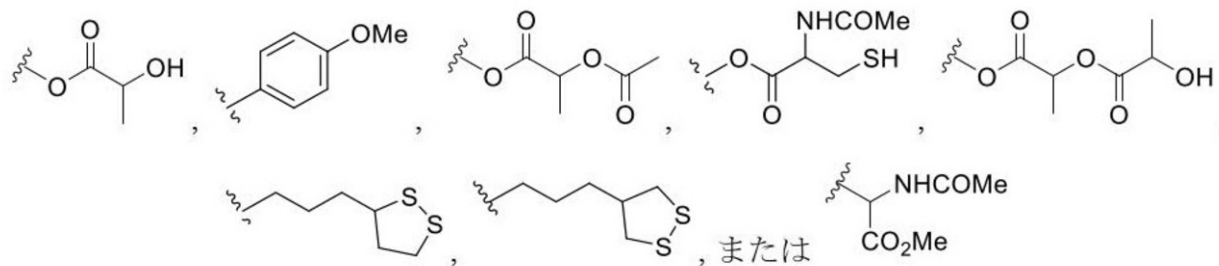
を含む。

【0047】

いくつかの実施形態では、 R^{10} は、 $-OH$ 、 $-(OCH_2CH_2)_4OH$ 、 $-CH_2(OCH_2CH_2)_4OH$ 、 $-O(C=O)$ アルキル、 $-CHCH_3$ 、 CO_2 アルキル、

【0048】

【化12】



40

である。

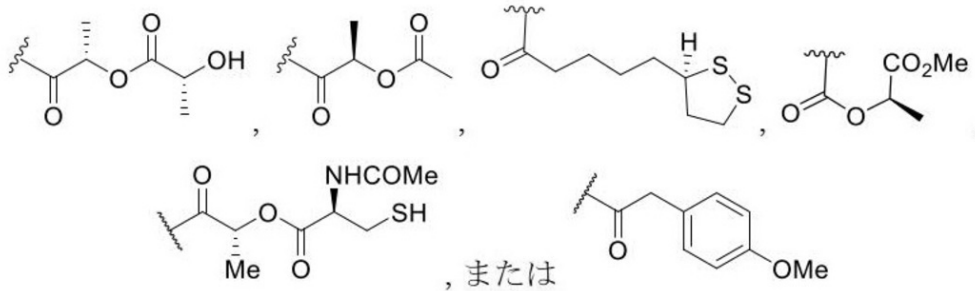
50

【0049】

いくつかの実施形態では、 R' は、 $-OH$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-C(O)CH(CH_3)OH$ 、 $-C(O)CH_2(OCH_2CH_2)_4OH$ 、 $-C(O)CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_4OH$ 、

【0050】

【化13】



10

である。

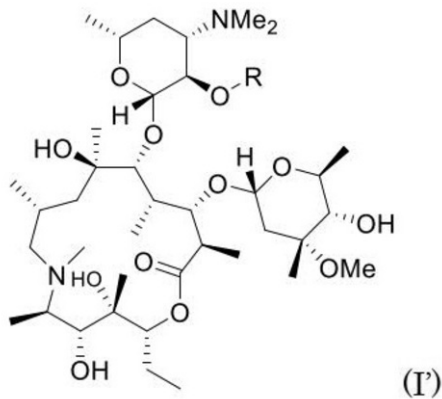
【0051】

一実施形態は、式(I')の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、

20

【0052】

【化14】



30

式中、

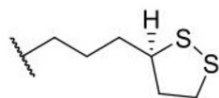
R は $-C(O)CH(R^1)(R^2)$ であり、

R^1 は、 $-OH$ 、任意選択で置換された $-O-C(O)$ アルキル、任意選択で置換されたフェニル、 $-X(OCH_2CH_2)_nOR^3$ 、または

【0053】

【化15】

40



であり、

R^2 は水素または C_1-C_4 アルキルから選択され、

X は、直接結合、または任意選択で置換された C_1-C_3 アルキレンであり、

R^3 は、 H 、または任意選択で置換された C_1-C_3 アルキルであり、

ならびに n は $1 \sim 20$ である。

【0054】

50

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-OH$ 、任意選択で置換されたフェニル、 $-X(OCH_2CH_2)_nOR^3$ 、またはアルキル-ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、前記フェニルは、ハロ、アルキル、ヘテロアルキル、シアノ、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルから選択される群の1つ以上で置換される。いくつかの実施形態では、前記フェニルは、ハロ、アルキル、ヘテロアルキル、シアノ、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルで置換される。いくつかの実施形態では、前記ヘテロアルキルはアルコキシである。いくつかの実施形態では、前記ヘテロアルキルはメトキシである。

【0055】

いくつかの実施形態では、 R^1 はアルキル-ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、前記ヘテロシクリルはその環状構造にジスルフィドを含む。いくつかの実施形態では、 R^1 はアルキル-ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルはその環状構造にジスルフィドを含む。いくつかの実施形態では、前記ヘテロシクリルはジチオランである。

10

【0056】

いくつかの実施形態では、 R^1 は $X(OCH_2CH_2)_nOR^3$ である。いくつかの実施形態では、 R^3 は水素である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換されたメチレン、置換されたエチレン、または置換されたプロピレンである。いくつかの実施形態では、 R^3 はメチレン、エチレン、またはプロピレンである。いくつかの実施形態では、 X は単結合である。いくつかの実施形態では、 X は、置換されたメチレン、置換されたエチレン、または置換されたプロピレンである。いくつかの実施形態では、 X はメチレン、エチレン、またはプロピレンである。

20

【0057】

いくつかの実施形態では、 n は1~15である。いくつかの実施形態では、 n は1~10である。いくつかの実施形態では、 n は1~5である。いくつかの実施形態では、 n は1である。いくつかの実施形態では、 n は2である。

【0058】

いくつかの実施形態では、 R^1 は任意選択で置換された $-O-C(O)$ アルキルである。いくつかの実施形態では、前記任意選択で置換された $-O-C(O)$ アルキルの任意選択で置換されたアルキルは、 $-SH$ 、 $-OH$ 、アルキル（例えばアルキレン）、および $-NHCO$ アルキルから選択される1つ以上の基を含む。いくつかの実施形態では、前記アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、および $tert$ -ブチルである。いくつかの実施形態では、前記任意選択で置換された $-O-C(O)$ アルキルの任意選択で置換されたアルキルは、メチル、 $CH(-NHCO$ アルキル) (CH_2SH) 、または $CH(CH_3)OH$ である。

30

【0059】

いくつかの実施形態では、 R^2 は H である。いくつかの実施形態では、 R^2 はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、または t -ブチルである。

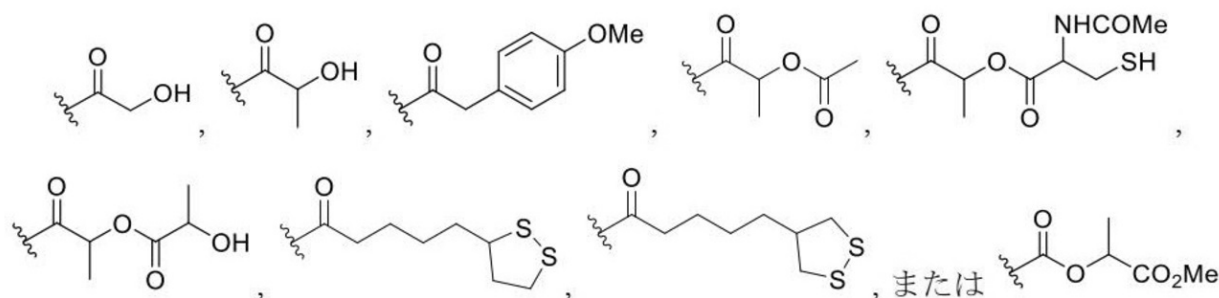
【0060】

いくつかの実施形態では、 R は、 $-(C=O)CH_2(OCH_2CH_2)_4OH$ 、 $-(C=O)CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_4OH$ 、 $-CO_2$ アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、または t -ブチル）、

40

【0061】

【化 1 6】



10

である。

【0062】

一実施形態は、式 (I)、(I a)、(I b)、または (I') のいずれか 1 つの化合物などの本明細書に提供される化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩と、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。別の実施形態は、眼投与に適した医薬組成物を提供する。別の実施形態は、局所眼投与に適した医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、局所眼投与は、目蓋辺縁などの眼の中および／または周囲を対象とする投与である。いくつかの実施形態では、局所眼投与は、眼表面および目蓋の内部表面への投与である。

20

【0063】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、または (I') のいずれか 1 つの化合物などの本明細書に提供される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは該化合物を含む医薬組成物は、加水分解に対し実質的に敏感である。いくつかの実施形態では、前記化合物または医薬組成物は非極性溶媒を含む。いくつかの実施形態では、前記化合物または医薬組成物は製剤化され、非極性溶媒に蓄えられる。

【0064】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、または (I') のいずれか 1 つの化合物などの本明細書に提供される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは該化合物を含む医薬組成物は、水性組成物（例えば、水性生物環境（例えば眼）または緩衝液（例えば HEPES））中にあるか該水性組成物に曝されると、2 時間未満、60 分未満、50 分、40 分、30 分、20 分、10 分、9 分、8 分、7 分、6 分、5 分、3 分、2 分、1 分以下などの適切な時間の $T_{1/2}$ を有している。ある例では、前記化合物の速やかな分解により、活性薬剤（例えば、R' が H である、本明細書に提供される式のいずれか 1 つにおけるラジカルの遊離形態）および 1 つ以上の角質溶解薬を局所環境へと速やかに放出することが可能になる。いくつかの実施形態では、前記化合物（例えば単独、または医薬組成物にある）は、水性組成物（例えば、水性生物環境（例えば眼）または緩衝液（例えば HEPES））中にあるまたは該水性組成物に曝されると、少なくとも 1 分、2 分、3 分、4 分、5 分、6 分、7 分、8 分、9 分、10、20 分、30 分、40 分、50 分、60 分以上の $T_{1/2}$ を有している。いくつかの実施形態では、前記化合物または医薬組成物は、水性緩衝液にあるとき 1～60 分、1～20 分、1～20 分、または 1～5 分の $T_{1/2}$ を有している。いくつかの実施形態では、前記化合物（例えば単独、または医薬組成物にある）は、水性組成物中にあるまたは該水性組成物に曝されると、多くとも約 3 時間の $T_{1/2}$ を有している。

30

40

【0065】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、または (I') のいずれか 1 つの化合物などの本明細書に提供される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは該化合物を含む医薬組成物は、活性医薬品および角質溶解薬へと加水分解される。いくつかの実施形態では、前記化合物は、眼空間において活性医薬品および角質溶解薬へと加水分解される。いくつかの実施形態では、前記活性医薬品は抗炎症剤および／または抗微

50

生物剤である。いくつかの実施形態では、前記抗炎症剤および／または抗微生物剤はアジスロマイシンである。いくつかの実施形態では、前記角質溶解薬はカルボン酸である。いくつかの実施形態では、前記カルボン酸は、酢酸、グリコール酸、乳酸、リポ酸、ピバリン酸、イソ酪酸、酪酸、プロピオン酸、ギ酸、および炭酸からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、前記活性角質溶解薬はチオールである。

【0066】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(I')、(II)、表1、表2、または表3のいずれか1つの化合物などの本明細書に提供される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは該化合物を含む医薬組成物は、参照により概要および詳細な説明に組み込まれる。表3の結果は参照により概要および詳細な説明に組み込まれる。

10

【0067】

一実施形態は、患者の眼疾患または障害を処置する方法を提供し、該方法は、式(I)、(Ia)、(Ib)、または(I')のいずれか1つの化合物などの本明細書に提供される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を前記患者に投与する工程を含む。別の実施形態は、前記眼疾患または障害が、ドライアイ、リッドワイパー角膜上皮症(lid wiper epitheliopathy) (LWE)、コンタクトレンズ不快感(CLD)、コンタクトレンズ不快感、ドライアイ症候群、蒸発亢進型ドライアイ症候群、涙液減少型(aqueous deficiency)ドライアイ症候群、眼瞼炎、角膜炎、マイボーム腺機能不全、結膜炎、涙腺障害、眼の前面の炎症、眼の前面の感染症、眼瞼の感染症、ニキビダニ眼瞼感染(demodex lid infestation)、リッドワイパー角膜上皮症、および眼の前面の自己免疫障害から選択される方法を提供する。

20

【0068】

本明細書中のある実施形態では、眼(例えば眼周囲)または皮膚科学適応症(例えば、角質溶解活性、炎症、および／または微生物浸潤に関連)を処置する方法が提供され、該方法は、本明細書に提供される化合物または組成物を治療上有効量で投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される組成物(例えば本明細書に提供される方法に使用される)は、眼、周囲組織、または皮膚を対象とする本明細書に提供される治療上有効量(例えば、角化症／角質溶解活性、炎症、および／または微生物浸潤を処置するのに有効な濃度)の化合物を含む。ある実施形態では、本明細書に提供される(例えば医薬および／または眼用)組成物は、本明細書に提供される化合物の約0.1重量%～約10重量%を含む。

30

【0069】

眼および／または皮膚科学障害として、眼瞼(例えば麦粒腫(物貰い)、眼瞼炎、および霰粒腫)、眼表面(例えばドライアイ疾患および前部ブドウ膜炎)、および眼後部(例えば後部および全ブドウ膜炎)の炎症性疾病、眼周囲腺の異常(例えばマイボーム腺機能不全(MGD))、アレルギー型疾病(例えば湿疹、アトピー性皮膚炎、局所ステロイド治療薬に対し抵抗性があるアトピー性角結膜炎、および春季角結膜炎)、外科合併症(例えば角膜移植拒絶、角膜移植後緑内障、有水晶体角膜移植に付随する白内障、角膜移植患者の真菌感染症、およびLASIK後ドライアイ、および／または低い屈折転帰)、角膜異常(例えば炎症性角膜潰瘍、リウマチ性角膜潰瘍、およびThygeson点状表層角膜炎)、結膜異常(例えば虹彩毛様体炎、木質性結膜炎)、全身療法および／または自己免疫疾患による眼の合併症(例えば、少数関節型若年性関節リウマチ、移植片対宿主病、およびシェーグレン症候群)、ならびに／あるいは眼の前面の感染症が挙げられる。本明細書には、多因子性の病因および相互作用があると知られる眼および眼周囲の異常を処置するための組成物および方法が提供される。

40

【0070】

参照による引用

本明細書で言及されるすべての公開公報、特許、および特許出願は、本明細書で特定される具体的な目的のために引用により本明細書に組み込まれるものとする。

50

【発明を実施するための形態】

【0071】

特定の定義

本明細書および添付の請求項で使用されるように、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈から明らかでない限り、複数の指示対象を含む。ゆえに、例えば「薬剤」への言及は、複数のこのような薬剤を含み、「細胞」への言及は、1以上の細胞（または複数の細胞）、および当業者に既知の同等物などへの言及を含む。分子量などの物理的特性、または化学式などの化学的特性に関する範囲が本明細書で使用されると、範囲と其中的特定の実施形態との組み合わせ、および下位の組み合わせが、すべて包含されるように意図されている。数または数の範囲について言及するときの用語「約」は、言及される数または数の範囲が実験的な変動の範囲内の（または統計的実験誤差内の）近似値であることを意味し、ゆえに数または数の範囲は、明示された数または数の範囲の1%~15%で変動することがある。用語「含むこと (comprising)」（および、「含む (comprise)」、「含む (comprises)」、「有すること (having)」、または「含むこと (including)」などの関連語）は、他の特定の実施形態では例えば、本明細書に記載の任意の合成物、組成物、方法、またはプロセスなどの実施形態が、記載された特徴「からなる」または該特徴「から実質的になる」場合があることを除外しないように意図されている。

10

【0072】

本明細書で使用するとき、用語「処置する (treat)」、「処置すること (treating)」、または「処置 (treatment)」は、慢性または急性いずれかの治療シナリオにおいて疾患、病状 (disease state)、または適応症（例えばMGD）に関連する症状の低減、弱体化、軽減、改善、緩和、あるいは減少を含む。一実施形態では、処置は末端管閉塞の低減を含む。さらに、本明細書に記載の疾患または病状の処置は、このような疾患、病状、または適応症の処置のために先述の化合物または組成物の使用の開示を含む。

20

【0073】

「開放」という用語は、閉塞したマイボーム腺管またはオリフィスの除去（少なくとも部分的）および／あるいはマイボーム腺管またはオリフィスの開存性維持を指す。

【0074】

「角質溶解薬」および／または「角質形成薬 (keratoplastic agent)」という用語は、本明細書で使用するとき、角化閉塞を軟化、破壊、溶解、可溶化、または緩和するか、あるいは角化閉塞形成を防ぐ薬剤を指す。具体的に、「角質溶解薬」という用語はケラチンの軟化と溶解を促すために使用される薬剤を、「角質形成薬」という用語はケラチン産生を減らすために使用される薬剤を指す。

30

【0075】

「アミノ」は $-NH_2$ ラジカルを指す。

【0076】

「シアノ」は $-CN$ ラジカルを指す。

【0077】

「ニトロ」は $-NO_2$ ラジカルを指す。

40

【0078】

「オキサ」は $-O-$ （ラジカル）を指す。

【0079】

「オキソ」は $=O$ ラジカルを指す。

【0080】

「チオキソ」は $=S$ ラジカルを指す。

【0081】

「イミノ」は $=N-H$ ラジカルを指す。

【0082】

50

「オキシモ」は $\text{N}-\text{OH}$ ラジカルを指す。

【0083】

「ヒドラジノ」は $\text{N}-\text{NH}_2$ ラジカルを指す。

【0084】

「アルキル」は通常、1～15個の炭素原子を有するなど、炭素原子および水素原子のみからなる直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル（例えば、 $\text{C}_{1-\text{C}_{15}}$ アルキル）を指す。特に明記されない限り、アルキルは飽和または不飽和である（例えば、少なくとも1つの炭素炭素二重結合を含むアルケニル）。本明細書に提供される「アルキル」の開示は、別段の定めのない限り、飽和された「アルキル」の独立した詳述を含むように意図される。本明細書に記載のアルキル基は一般的に一価であるが、二価の場合もある（本明細書で「アルキレン」基または「アルキルエニル」基とも記載される場合がある）。ある実施形態では、アルキルは1～13個の炭素原子（例えば $\text{C}_{1-\text{C}_{13}}$ アルキル）を含む。ある実施形態では、アルキルは1～8個の炭素原子（例えば C_{1-C_8} アルキル）を含む。他の実施形態では、アルキルは1～5個の炭素原子（例えば C_{1-C_5} アルキル）を含む。他の実施形態では、アルキルは1～4個の炭素原子（例えば C_{1-C_4} アルキル）を含む。他の実施形態では、アルキルは1～3個の炭素原子（例えば C_{1-C_3} アルキル）を含む。他の実施形態では、アルキルは1～2個の炭素原子（例えば C_{1-C_2} アルキル）を含む。他の実施形態では、アルキルは1個の炭素原子（例えば C_1 アルキル）を含む。他の実施形態では、アルキルは5～15個の炭素原子（例えば C_5-C_{15} アルキル）を含む。他の実施形態では、アルキルは5～8個の炭素原子（例えば C_5-C_8 アルキル）を含む。他の実施形態では、アルキルは2～5個の炭素原子（例えば C_2-C_5 アルキル）を含む。他の実施形態では、アルキルは3～5個の炭素原子（例えば C_3-C_5 アルキル）を含む。他の実施形態では、前記アルキル基は、メチル、エチル、1-プロピル（*n*-プロピル）、1-メチルエチル（イソ-プロピル）、1-ブチル（*n*-ブチル）、1-メチルプロピル（*sec*-ブチル）、2-メチルプロピル（イソ-ブチル）、1,1-ジメチルエチル（*tert*-ブチル）、1-ペンチル（*n*-ペンチル）から選択される。アルキルは単結合により分子の残部に結合する。通常、アルキル基はそれぞれ独立して置換される、または置換されない。本明細書に提供される「アルキル」の各詳述は、別段の定めのない限り、不飽和「アルキル」基の特異的および明示的な詳述を含む。同様に本明細書で別段の定めのない限り、アルキル基は、以下の置換基：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-\text{ORa}$ 、 $-\text{SRa}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{Ra}$ 、 $-\text{N}(\text{Ra})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Ra}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{ORa}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Ra})_2$ 、 $-\text{N}(\text{Ra})\text{C}(\text{O})\text{ORa}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{Ra})_2$ 、 $-\text{N}(\text{Ra})\text{C}(\text{O})\text{Ra}$ 、 $-\text{N}(\text{Ra})\text{S}(\text{O})_t\text{Ra}$ （*t*は1または2である）、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{ORa}$ （*t*は1または2である）、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{Ra}$ （*t*は1または2である）、および $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{Ra})_2$ （*t*は1または2である）のうち1つ以上により任意選択で置換され、各 *Ra* は独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、フルオロアルキル、カルボシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、カルボシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、アラールキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、あるいはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）である。

【0085】

10

20

30

40

50

「アルコキシ」は、アルキルが上記で定義されるようなアルキル鎖である、式－O－アルキルの酸素原子を介して結合されるラジカルを指す。

【0086】

「アルケニル」は、炭素原子と水素原子のみからなり、少なくとも1つの炭素炭素二重結合を含有し、かつ2～12個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指す。ある実施形態では、アルケニルは2～8個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルケニルは2～4個の炭素原子を含む。前記アルケニルは、「アルキル」基について記載されるように任意選択で置換される。

【0087】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は通常、1～12個の炭素原子を有するなどラジカル基に分子の残部を結合させる直鎖または分枝鎖の二価アルキル基、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、i-プロピレン、n-ブチレンなどを指す。本明細書で別段の定めのない限り、アルキレン鎖は、本明細書でアルキル基について記載されるように任意選択で置換される。

【0088】

「アリール」は、環炭素原子から水素原子を取り除くことにより単環式または多環式の芳香族炭化水素環系から誘導されるラジカルを指す。芳香族単環式または多環式の炭化水素環系は、水素と5～18の炭素原子からなる炭素とだけを含み、ここで、環系中の環の少なくとも1つは完全に不飽和であり、すなわち、ヒュッケルの理論に従い環状の非局在化(4n+2)π-電子系を含む。アリール基が誘導される環系として、ベンゼン、フルオレン、インダン、インデン、テトラリン、およびナフタレンなどの基が挙げられるが、これらに限定されるものではない。本明細書で特に別段の定めのない限り、用語「アリール」または接頭辞「ar-」（「アラルキル」にあるものなど）は、1つ以上の置換基により任意選択で置換されるアリールラジカルを含むように意図され、前記1つ以上の置換基は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたアラルキル、任意選択で置換されたアラルケニル、任意選択で置換されたアラルキニル、任意選択で置換されたカルボシクリル、任意選択で置換されたカルボシクリルアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ （tは1または2である）、 $-R^b-S(O)_tR^a$ （tは1または2である）、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ （tは1または2である）、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ （tは1または2である）から選択され、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、フルオロアルキル、シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、シクロアルキルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、あるいはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）であり、各 R^b は独立して直接結合、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレンもしくはアルケニレン鎖であり、 R^c は

10

20

30

40

50

直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、別段の定めのない限り、上記の置換基はそれぞれ非置換型である。

【0089】

「アラルキル」または「アリール-アルキル」は式 $-R^c$ -アリールのラジカルを指し、 R^c は、例えばメチレンやエチレンなど上記で定義されるようなアルキレン鎖である。アラルキルラジカルのアルキレン鎖部分は、アルキレン鎖について上述されるように任意選択で置換される。アラルキルラジカルのアリール部分は、アリール基について上述されるように任意選択で置換される。

【0090】

「カルボシクリル」または「シクロアルキル」は、炭素原子と水素原子のみからなり、縮合環または架橋環の系を含み、3～15個の炭素原子を有する、非芳香族の単環式または多環式の炭化水素ラジカルを指す。ある実施形態では、カルボシクリルは3～10個の炭素原子を含む。他の実施形態では、カルボシクリルは5～7個の炭素原子を含む。カルボシクリルは単結合により分子の残部に結合する。カルボシクリルまたはシクロアルキルは、飽和される（C-C結合のみを含む）か、または不飽和（1つ以上の二重結合または三重結合を含む）である。飽和シクロアルキルの例として、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられる。不飽和カルボシクリルは「シクロアルケニル」とも呼ばれる。単環式シクロアルケニルの例として、例えばシクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルが挙げられる。多環式カルボシクリルラジカルとして、例えばアダマンチル、ノルボルニル（ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル）、ノルボルネニル、デカリニル（decalinyl）、7,7-ジメチル-ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニルなどが挙げられる。本明細書で特に別段の定めのない限り、用語「カルボシクリル」は、1つ以上の置換基により任意選択で置換されるカルボシクリルラジカルを含むように意図され、前記1つ以上の置換基は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたアラルキル、任意選択で置換されたアラルケニル、任意選択で置換されたアラルキニル、任意選択で置換されたカルボシクリル、任意選択で置換されたカルボシクリルアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ t は1または2である）、 $-R^b-S(O)_tR^a$ （ t は1または2である）、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ （ t は1または2である）、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ （ t は1または2である）から選択され、各 R^a は独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、フルオロアルキル、シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、シクロアルキルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、あるいはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）であり、各 R^b は独立して直接結合、あるいは直鎖または分

10

20

30

40

50

枝鎖のアルキレン鎖もしくはアルケニレン鎖であり、 R^C は直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖もしくはアルケニレン鎖であり、上記置換基の各々は、別段の定めのない限り非置換型である。

【0091】

「カルボシクリルアルキル」は式 $-R^C-$ カルボシクリルのラジカルを指し、 R^C は上記で定義されるようなアルキレン鎖である。アルキレン鎖およびカルボシクリルラジカルは、上記で定義されるように任意選択で置換される。

【0092】

「カルボシクリルアルケニル」は式 $-R^C-$ カルボシクリルのラジカルを指し、 R^C は上記で定義されるようなアルケニレン鎖である。アルケニレン鎖とカルボシクリルラジカルは、上記で定義されるように任意選択で置換される。

10

【0093】

「カルボシクリルアルキニル」は式 $-R^C-$ カルボシクリルのラジカルを指し、 R^C は上記で定義されるようなアルケニレン鎖である。アルケニレン鎖とカルボシクリルラジカルは、上記で定義されるように任意選択で置換される。

【0094】

「カルボシクリルアルコキシ」は式 $-O-R^C-$ カルボシクリルの酸素原子を介して結合されるラジカルを指し、 R^C は上記で定義されるようなアルキレン鎖である。アルキレン鎖およびカルボシクリルラジカルは、上記で定義されるように任意選択で置換される。

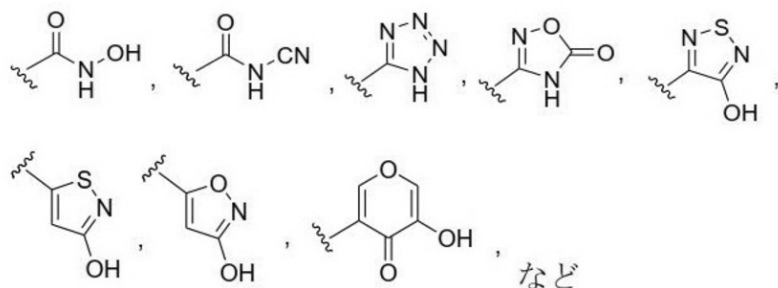
【0095】

本明細書で使用する時、「カルボン酸生物学的等価体」は、カルボン酸部分として同様の物理的、生物学的、および／または化学的な性質を示す官能基または部分を指す。カルボン酸生物学的等価体の例として以下が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

20

【0096】

【化17】



30

【0097】

「ハロ」または「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロ、またはヨードの置換基を指す。

【0098】

「フルオロアルキル」は上記で定義されるようなアルキルラジカルを指し、該アルキルラジカルは、例えばトリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチルなど上記で定義されるような1つ以上のフルオロラジカルにより置換される。いくつかの実施形態では、フルオロアルキルラジカルのアルキル部分は、アルキル基について上記で定義されるように任意選択で置換される。

40

【0099】

用語「ヘテロアルキル」は上記で定義されるようなアルキル基を指し、ここでは該アルキルの1つ以上の骨格炭素原子がヘテロ原子（適切な数の置換基または原子価により、例えば $-CH_2-$ は $-NH-$ または $-O-$ により置換される場合がある）で置換される。例えば、置換された各炭素原子は独立してヘテロ原子で置換され、ここで前記炭素は窒素、酸

50

素、セレン、または他の適切なヘテロ原子で置換される。いくつかの例では、置換された各炭素原子は独立して、酸素、窒素（例えば $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})-$ 、 $-\text{N}(\text{アリール})-$ 、または本明細書中で企図される別の置換基を有するもの）、あるいは硫黄（例えば $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、または $-\text{S}(=\text{O})_2-$ ）に対して置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルはヘテロアルキルの炭素原子にて分子の残部に結合する。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルはヘテロアルキルのヘテロ原子にて分子の残部に結合する。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは C_{1-18} ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは C_{1-12} ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは C_{1-6} ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは C_{1-4} ヘテロアルキルである。代表的なヘテロアルキル基として、 $-\text{OCH}_2\text{OMe}$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ が挙げられるが、これらに限定されるものではない。いくつかの実施形態では、本明細書に定義されるようにヘテロアルキルは、アルコキシ、アルコシアルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルを含む。本明細書で特に別段の定めのない限り、ヘテロアルキル基はアルキル基について上記で定義されるように任意選択で置換される。

10

【0100】

「ヘテロアルキレン」は、分子の一部をその別の部分に結合させる、上記で定義される二価ヘテロアルキル基を指す。特に別段の定めのない限り、ヘテロアルキレンはアルキル基について上記で定義されるように任意選択で置換される。

20

【0101】

「ヘテロシクリル」は、窒素、酸素、および硫黄から選択される2～12個の炭素原子と1～6個のヘテロ原子とを含む安定した3～18員の非芳香環ラジカルを指す。本明細書で特に別段の定めのない限り、ヘテロシクリルラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であり、縮合した環系または架橋した環系を任意選択で含む。ヘテロシクリルラジカル中のヘテロ原子は任意選択で酸化される。1つ以上の窒素原子は、存在する場合、任意選択で四級化される。ヘテロシクリルラジカルは、部分的または完全に飽和される。ヘテロシクリルは、環の任意の原子により分子の残部に結合する。こうしたヘテロシクリルラジカルの例として、ジオキサニル、チエニル[1, 3]ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソチオモルホリニル、および1, 1-ジオキソチオモルホリニルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。本明細書で特に別段の定めのない限り、用語「ヘテロシクリル」は、1つ以上の置換基により任意選択で置換される上記で定義されるようなヘテロシクリルラジカルを含むように意図され、前記置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたアラルキル、任意選択で置換されたアラルケニル、任意選択で置換されたアラルキニル、任意選択で置換されたカルボシクリル、任意選択で置換されたカルボシクリルアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールアルキル、 $-\text{R}^b-\text{OR}^a$ 、 $-\text{R}^b-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$ 、 $-\text{R}^b-\text{OC}(\text{O})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{R}^b-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{R}^b-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{R}^b-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{R}^b-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{R}^b-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{R}^b-\text{O}-\text{R}^c-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{R}^b-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{R}^b-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{R}^b-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ （ t は1または2である）、 $-\text{R}^b-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ （ t は1または2である）、お

30

40

50

よび $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は 1 または 2 である) から選択され、各 R^a は独立して、水素、アルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、フルオロアルキル、シクロアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、シクロアルキルアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、アリール (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、アラルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、ヘテロシクリル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、ヘテロシクリルアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、ヘテロアリール (ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、あるいはヘテロアリールアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される) であり、各 R^b は独立して直接結合、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖もしくはアルケニレン鎖であり、 R^c は直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖もしくはアルケニレン鎖であり、上記置換基の各々は、別段の定めのない限り非置換型である。

10

【0102】

「N-ヘテロシクリル」または「N-結合ヘテロシクリル」は、少なくとも 1 つの窒素を包含する上記で定義されるようなヘテロシクリルラジカルを指し、分子の残部に対するヘテロシクリルラジカルは、ヘテロシクリルラジカルについて上述されるように任意選択で置換される。こうした N-ヘテロシクリルラジカルの例として、1-モルホリニル、1-ピペリジニル、1-ピペラジニル、1-ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、およびイミダゾリジニルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

20

【0103】

「C-ヘテロシクリル」または「C-結合ヘテロシクリル」は、少なくとも 1 つのヘテロ原子を包含する上記で定義されるようなヘテロシクリルラジカルを指し、分子の残部に対するヘテロシクリルラジカルは、ヘテロシクリルラジカルについて上述されるように任意選択で置換される。こうした C-ヘテロシクリルラジカルの例として、2-モルホリニル、2-または 3-または 4-ピペリジニル、2-ピペラジニル、2-または 3-ピロリジニルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

30

【0104】

「ヘテロシクリルアルキル」は式 $-R^c-$ ヘテロシクリルのラジカルを指し、 R^c は上記で定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、このヘテロシクリルは窒素原子にてアルキルラジカルに任意選択で結合する。ヘテロシクリルアルキルラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上記で定義されるように任意選択で置換される。ヘテロシクリルアルキルラジカルのヘテロシクリル部分は、ヘテロシクリル基について上記で定義されるように任意選択で置換される。

40

【0105】

「ヘテロシクリルアルコキシ」は式 $-O-R^c-$ ヘテロシクリルの酸素原子を介して結合されるラジカルを指し、 R^c は上記で定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、このヘテロシクリルは窒素原子にてアルキルラジカルに任意選択で結合する。ヘテロシクリルアルコキシラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上記で定義されるように任意選択で置換される。ヘテロシクリルアルコキシラジカルのヘテロシクリル部分は、ヘテロシクリル基について上記で定義されるように任意選択で置換される。

【0106】

「ヘテロアリール」は、2～17 個の炭素原子と、窒素、酸素、および硫黄から選択され

50

る 1 ～ 6 個のヘテロ原子とを含む 3 ～ 18 員の芳香族環ラジカルに由来するラジカルを指す。本明細書で使用する時、ヘテロアリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であり、ここで、環系中の環の少なくとも 1 つは完全に不飽和であり、すなわちヒュッケル理論に従い環式の非局在化 ($4n+2$) π -電子系を包含する。ヘテロアリールは縮合環系または架橋環系を含む。ヘテロアリールラジカル中のヘテロ原子は任意選択で酸化される。1 つ以上の窒素原子は、存在する場合、任意選択で四級化される。ヘテロアリールは、環の任意の原子を介して分子の残部に結合する。ヘテロアリールの例として、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズインドリル、1, 3-ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ [d] チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピニル、ベンゾ [b] [1, 4] オキサジニル、1, 4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル (ベンゾチオフェニル)、ベンゾチエノ [3, 2-d] ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ [4, 6] イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、シクロペンタ [d] ピリミジニル、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、5, 6-ジヒドロベンゾ [h] キナゾリニル、5, 6-ジヒドロベンゾ [h] シンノリニル、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [6, 7] シクロヘプタ [1, 2-c] ピリダジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、フロ [3, 2-c] ピリジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ [d] ピリミジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ [d] ピリダジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ [d] ピリジニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリル、5, 8-メタノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル、ナフチリジニル (naphthylridinyl)、1, 6-ナフチリジノニル (naphthylridinonyl)、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ [h] キナゾリニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル (phenothiazinyl)、フェノキサジニル (phenoxazinyl)、フタラジニル、プテリジニル (pteridinyl)、プリニル (purinyl)、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾロ (pyrazolo) [3, 4-d] ピリミジニル、ピリジニル、ピリド (pyrido) [3, 2-d] ピリミジニル、ピリド [3, 4-d] ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 5-c] ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、チエノ [3, 2-d] ピリミジニル、チエノ [2, 3-d] ピリジニル、およびチオフェニル (すなわちチエニル) が挙げられるが、これらに限定されるものではない。本明細書で特に別段の定めのない限り、用語「ヘテロアリール」は、1 つ以上の置換基により任意選択で置換される上記で定義されるようなヘテロアリールラジカルを含むように意図され、前記 1 つ以上の置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたアラルキル、任意選択で置換されたアラルケニル、任意選択で置換されたアラルキニル、任意選択で置換されたカルボシクリル、任意選択で置換されたカルボシクリルアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC$ (

$O) - R^a$ 、 $- R^b - OC(O) - OR^a$ 、 $- R^b - OC(O) - N(R^a)_2$ 、 $- R^b - N(R^a)_2$ 、 $- R^b - C(O)R^a$ 、 $- R^b - C(O)OR^a$ 、 $- R^b - C(O)N(R^a)_2$ 、 $- R^b - O - RC - C(O)N(R^a)_2$ 、 $- R^b - N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $- R^b - N(R^a)C(O)R^a$ 、 $- R^b - N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $- R^b - S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $- R^b - S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、および $- R^b - S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)から選択され、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、フルオロアルキル、シクロアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、シクロアルキルアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、アリール(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、アラルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、ヘテロシクリル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、ヘテロシクリルアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、ヘテロアリール(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、あるいはヘテロアリールアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)であり、各 R^b は独立して直接結合、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレンもしくはアルケニレン鎖であり、 R^c は直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、別段の定めのない限り、上記の置換基はそれぞれ非置換型である。

10

20

【0107】

「N-ヘテロアリール」は、少なくとも1つの窒素を包含する上記で定義されるようなヘテロアリールラジカルを指し、分子の残部に対するヘテロアリールラジカルの結合点はヘテロアリールラジカル中の窒素原子を介する。N-ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上述されるように任意選択で置換される。

【0108】

「C-ヘテロアリール」は上記で定義されるようなヘテロアリールラジカルを指し、分子の残部に対するヘテロアリールラジカルの結合点は、ヘテロアリールラジカル中の炭素原子を介する。C-ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上述されるように任意選択で置換される。

30

【0109】

「ヘテロアリールアルキル」は式 $- R^c -$ ヘテロアリールのラジカルを指し、 R^c は上記で定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロアリールが窒素含有ヘテロアリールである場合、このヘテロアリールは窒素原子にてアルキルラジカルに任意選択で結合する。ヘテロアリールアルキルラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上記で定義されるように任意選択で置換される。ヘテロアリールアルキルラジカルのヘテロアリール部分は、ヘテロアリール基について上記で定義されるように任意選択で置換される。

【0110】

「ヘテロアリールアルコキシ」は、式 $- O - R^c -$ ヘテロアリールの酸素原子を介して結合されるラジカルを指し、 R^c は上記で定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロアリールが窒素含有ヘテロアリールである場合、このヘテロアリールは窒素原子にてアルキルラジカルに任意選択で結合する。ヘテロアリールアルコキシラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上記で定義されるように任意選択で置換される。ヘテロアリールアルコキシラジカルのヘテロアリール部分は、ヘテロアリール基について上記で定義されるように任意選択で置換される。

40

【0111】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は1つ以上の不斉中心を含み、これにより絶対的な立体化学の観点から(R)または(S)として定義されるエナンチオマ

50

一、ジアステレオマー、および他の立体異性の形態を生じさせる。別段の定めのない限り、本明細書に開示される化合物の立体異性形態はすべて、本開示により企図されていることが意図される。本明細書に記載の化合物がアルケン二重結合を包含する場合、かつ別段の定めのない限り、本開示はEとZ両方の幾何異性体（例えば、シスまたはトランス）を含むことが意図されている。同様に、考えられるすべての異性体のほか、そのラセミ体や光学的に純粋な形態、およびすべての互変異性体も含まれるよう意図される。用語「幾何異性体」は、アルケン二重結合のEまたはZの幾何異性体（例えば、シスまたはトランス）を指す。用語「位置異性体」は、ベンゼン環周囲のオルト異性体、メタ異性体、およびパラ異性体といった、中心環周囲の構造異性体を指す。

【0112】

通常、任意選択で置換された基はそれぞれ独立して置換されるか、または置換されない。本明細書で提供される任意選択で置換された基の各詳述は、別段の定めのない限り、非置換の基と置換された基（例えば、ある実施形態では置換され、他の実施形態では置換されない）両方の独立し明示的な詳述を含む。別段の定めのない限り、置換された基は、以下の置換基：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ t は1または2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （ t は1または2である）、 $-S(O)_tR^a$ （ t は1または2である）、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ （ t は1または2である）のうち1つ以上により任意選択で置換され、各 R^a は独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、フルオロアルキル、カルボシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、カルボシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、アラールキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、あるいはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）である。

【0113】

本明細書に開示される化合物において、任意の原子への言及はその同位体への言及を含む。例えばHへの言及は、 ^1H 、 ^2H 、 ^3H 、またはそれらの混合物など、前記Hの任意の同位体への言及を含む。「薬学的に許容可能な塩」は酸付加塩と塩基付加塩の両方を含む。本明細書に記載の角質溶解コンジュゲートのうちのいずれか1つの薬学的に許容可能な塩は、全ての薬学的に適切な塩形態を包含することを意図している。本明細書に記載の化合物の好ましい薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な酸付加塩および薬学的に許容可能な塩基付加塩である。

【0114】

「薬学的に許容可能な酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的効果と特性を保持する塩を指し、この塩は、生物学的またはその他の点で不要ではなく、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などの無機酸により形成される。同様に、脂肪族のモノカルボン酸およびジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸（*alkanedioic acids*）、芳香族酸、脂肪族酸、および芳香族スルホン酸などの有機酸により形成される塩も含まれ、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メ

10

20

30

40

50

タンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などが挙げられる。ゆえに典型的な塩として、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩 (monohydrogenphosphates)、二水素リン酸塩 (dihydrogenphosphates)、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩 (dinitrobenzoates)、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などが挙げられる。同様に、アルギン酸塩、グルコン酸塩、およびガラクトウロン酸塩などのアミノ酸の塩も企図されている (例えば、Berge S. M. et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science, 66: 1-19 (1997))。塩基性化合物の酸付加塩は、いくつかの実施形態では、当業者が精通している方法と技法に従い塩を生成するために、十分な量の所望の酸に遊離塩基形態を接触させることにより調製される。

10

【0115】

「薬学的に許容可能な塩基付加塩」は、遊離酸の生物学的効果と特性を保持する塩を指し、この塩は生物学的またはその他の点で不要なものではない。これら塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に添加することにより調製される。薬学的に許容可能な塩基付加塩は、いくつかの実施形態では、アルカリ金属、アルカリ土類金属、または有機アミンなどの金属あるいはアミンで形成される。無機塩基由来の塩として、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。有機塩基由来の塩として、第一級アミン、第二級アミン、第三級アミン、自然に生じる置換アミンを含む置換アミン、環状アミンおよび塩基イオン交換樹脂、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、N, N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、エチレンジアニリン、N-メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩が挙げられるが、これらに限定されるものではない。上述の Berge et al. を参照。

20

30

【0116】

マイボーム腺

マイボーム腺は眼瞼にある大きな脂腺であり、皮膚とは異なり毛と関連するものではない。マイボーム腺は、水相の蒸発から涙液膜を保護する涙液膜の脂質層を産生する。マイボーム腺オリフィスは眼瞼縁の上皮側に位置し、粘膜側からわずかに数百ミクロンである。マイボーム腺は上眼瞼と下眼瞼の両方にあり、マイボーム腺の量は上眼瞼の方が多い。1つのマイボーム腺は、長い中心管の周囲に環状に配されるとともに短い導管により中心管に接続される分泌性腺房の塊で構成される。中心管の末端部は表皮の内部成長により覆われ、この表皮は自由眼瞼縁を覆って、内瞼の境界付近の粘膜皮膚移行部のすぐ前方の眼瞼縁の後部にてオリフィスとして開く短い排出管を形成する。脂質で構成される油分泌物は、分泌性腺房内で合成される。脂質分泌物は体温に近い液体であり、「マイバム」と呼ばれる透明な流体として眼瞼縁の皮膚に送達される。脂質分泌物は上眼瞼と下眼瞼の縁に浅い貯蔵部を形成し、コレステロール、ろう、コレステロールエステル、リン脂質と、少量のトリグリセリド、トリアシルグリセロール、および炭化水素との複合混合物からなる。別個のマイボーム腺は、上眼瞼と下眼瞼における瞼板の長さにわたり並行かつ一列で配置されている。腺の範囲は瞼板の寸法にほぼ相当する。

40

50

【0117】

本明細書で使用する時、「角化閉塞」という用語は、遮断の位置に関係のないマイボーム腺の遮断を指す。いくつかの実施形態ではこの遮断は完全なものであり、他の実施形態では部分的である。遮断の程度に関係なく、このような角化閉塞はマイボーム腺機能不全を引き起こす。いくつかの実施形態では、角化閉塞は、角化した材料と脂質で構成される。いくつかの実施形態では、角化閉塞はマイボーム腺オリフィスと排出管における遮断である。いくつかの実施形態では、角化閉塞は、眼瞼縁とマイボーム腺における上皮の角化によって引き起こされる。ある例では、角化閉塞 (keratin obstruction) は幹細胞の移動または異常な分化により影響を受ける。いくつかの実施形態では、角化閉塞は、眼瞼縁および涙液膜への油の送達低下、ならびに、血圧上昇、結果として生じる拡張、腺房の萎縮、および分泌量低下を引き起こすマイボーム腺内部のうっ滞を生じさせる。ある例では、マイボーム腺の角化は退行性の腺の拡張と萎縮を引き起こす。

10

【0118】

眼表面疾患または障害

眼表面疾患は、ドライアイ症候群（蒸発亢進型DESおよび／または涙液減少型DES）、眼瞼炎、角膜炎、マイボーム腺機能不全、結膜炎、涙腺障害、コンタクトレンズ関連の疾病、および眼の前面の炎症性、伝染性、または自己免疫性疾患あるいは障害を含むがこれらに限定されない疾患の一群である。「マイボーム腺機能不全」という用語は、本明細書で使用する時、末端管閉塞、腺分泌の質的または量的な変化、あるいはその両方を特徴とするマイボーム腺の慢性的で広範な異常を指す。MGDは、涙液膜の変化、眼刺激症状、炎症、または眼表面疾患を引き起こす場合がある。MGDの最も顕著な態様は、マイボーム腺オリフィスおよび末端管の閉塞、ならびにマイボーム腺分泌の変化である。

20

【0119】

いくつかの例では、マイボーム腺機能不全 (MGD) は、一般的に末端管閉塞および／または腺分泌における質的／量的変化を特徴とするマイボーム腺の慢性的で広範な異常である。末端管閉塞は導管上皮の過角化により引き起こされる (Nichols et al, Inv. Oph. & Vis. Sci. (2011). 52 (4): 1922-1929)。このようなマイボーム腺の質と発現の両方における変化は、涙膜の変化、眼刺激症状、および蒸発亢進型ドライアイなどの眼表面疾患をもたらす場合がある。MGDの主な臨床的結果は蒸発亢進型のドライアイ症候群であり、大規模集団に基づく試験 (Bankok StudyおよびShihpai Eye Study) では、ドライアイ症状のある患者の60%超がMGDも抱えていると推計している (Schaumberg et al, Investigative Ophthalmology and Visual Science. (2011). 52 (4): 1994-2005)。

30

【0120】

MGDはドライアイ症候群の主因である。ドライアイ症候群の発生は広範囲であり、米国だけでも約2000万人の患者が影響を受けている。ドライアイ症候群は、不適当な涙産生、または眼表面から過剰な水分蒸発のいずれかに起因する眼表面の障害である。角膜には血管がなく、酸素と栄養素の供給は涙液に依存するため、涙液は角膜の健康に重要なものである。涙液と涙液膜は脂質、水、および粘液で構成され、これらのいずれかが破壊されるとドライアイが生じるおそれがある。角化閉塞により引き起こされるようなマイボーム腺からの不適当量の脂質流出により過度の蒸発が生じ、それによりドライアイ症候群が生じる可能性がある。

40

【0121】

いくつかの実施形態では、マイボーム腺分泌の変化は、瞼板に指圧をかけて物理的にマイボーム腺を絞ることにより検出される。MGDのない対象では、マイボーム腺は透明な油の集まりである。MGDでは、絞り出した材料の品質と絞り度 (expressibility) の両方が変化する。マイボーム腺分泌の変化はマイボーム腺排出物としても知られ、変化した分泌物と角化した上皮材料の混合物で構成される。MGDでは、絞り出した脂質の質は、その外観が透明な流体から、粒子状物質と不透明で濃い練り歯磨きのような材料を含有す

50

る粘性流体へと変化する。マイボーム腺オリフィスは眼瞼の表面高さを超える隆起を呈する場合があり、これは詰まり (plugging) または膨れ (pouting) と称され、末端管閉塞およびマイボーム腺脂質と角化材料との混合物の押し出しを原因とするものである。

【0122】

閉塞性MGDは、以下：1) 慢性的な眼部不快感、2) マイボーム腺オリフィス周囲の解剖学的異常（血管充血、粘膜皮膚移行部の前方または後方変位、または眼瞼縁の不規則性のうち1つ以上である）、および3) マイボーム腺の閉塞（細隙灯生体顕微鏡検法による腺オリフィスの閉塞発見（膨れ、詰まり、または隆起）、中程度の指圧によるマイバムの圧搾減少）のすべてまたは一部を特徴とする。

10

【0123】

現行のMGD症状を評価かつモニタリングするための方法として、患者へのアンケート、マイボーム腺圧搾、涙液安定性破壊時間、および指圧により確認されるような患者の腺数の判定が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0124】

いくつかの実施形態では、患者の症状は、患者に一連の質問を行うことにより評価される。アンケートにより眼部不快感に関連する症状の範囲を評価することができる。いくつかの実施形態では、このアンケートはSPEEDアンケートである。SPEEDアンケートとは、患者のドライアイ症状の頻度と重症度を評価するものである。このアンケートにより、当日、72時間後、および過去3か月の症状の発生を調べる。SPEEDスコアは、患者の症状の重症度範囲を提供するために、患者の質問に対する回答に基づき集計される。SPEEDアンケートは、1) どのようなドライアイ症状がいつ生じたのか、2) 眼の乾燥、ザラつき、またはかゆみの頻度はどのくらいか、3) 眼の痛みまたは刺激の頻度はどのくらいか、4) 眼の熱傷または流涙の頻度はどのくらいか、5) 眼精疲労の頻度はどのくらいか、および6) 症状の重症度はどのくらいかなどの質問を含む。

20

【0125】

マイボーム腺の絞り度は、マイボーム腺機能を評価するために任意選択で求められる。正常な患者のマイバムは透明～淡黄色の油である。指圧を腺にかけると、マイバムが腺から分泌される。マイボーム腺の絞り度の変化は、考えられるMGD適応症の1つである。いくつかの実施形態では、圧搾中にかけられる物理力の量の定量化は、脂質の体積と脂質量の評価に加えてモニタリングされる。

30

【0126】

涙液安定性破壊時間 (TBUT) は、涙液安定性の代用マーカーである。涙膜不安定性は、ドライアイとMGDの中心的な機構である。TBUTが短いと、脂質層の不全 (compromise) およびMGDの可能性が仄めかされる。TBUTは、まばたき後に涙膜に生じる最初の破壊までの時間として定義されるようなフルオレセイン破壊時間を調べることにより任意選択で測定される。フルオレセインは、市販のフルオレセイン浸漬片を生理食塩水で湿らせることにより任意選択で適用され、かつ下位の円蓋または眼球結膜に適用される。次いで患者は、数回まばたきをし、眼を動かすよう求められる。次いで、スリットランプ、コバルトブルーフィルタ、および4mmのビーム幅により破壊が解析される。患者はまばたきをするよう命じられ、最後のまばたきの上昇運動から第1涙膜破壊または乾燥スポット形成までの時間が測定値として記録される。

40

【0127】

他のMGD症状を評価する方法として、シルマー試験、眼表面染色、眼瞼形態解析、マイボグラフィ、マイボメトリー、干渉法、エバポリメトリー (evaporimetry)、涙液脂質組成解析、蛍光分析、メニスコメトリー (meiscometry)、モル浸透圧濃度解析、涙膜動態、蒸発、および涙液ターンオーバーの指標が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0128】

現行のMGD処置として、眼瞼の加温、眼瞼マッサージ、眼瞼衛生法、眼瞼の絞り出し、

50

およびマイボーム腺プロービングが挙げられる。薬理学的な方法は、本明細書に記載の方法以前は使用されていなかった。

【0129】

眼瞼衛生法は主なMGDの処置と考慮されており、3つの要素：1) 温電法、2) 眼瞼の機械的マッサージ、および3) 眼瞼の清浄化からなる。眼瞼加温手順は、病理学的に変化したマイボーム腺の脂質を溶かすことによりマイボーム腺分泌を改善する。加温は温湿布またはデバイスにより達成される。機械的眼瞼衛生法には、スクラブの使用、機械的圧搾、および様々な溶液によるまつ毛と眼瞼縁の清浄化が挙げられる。眼瞼縁はさらに、低アレルギー性の固形石鹸、希釈型幼児用シャンプー、または市販の眼瞼スクラブにより任意選択で清浄化される。マイボーム腺の物理的圧搾は病院で行われるか、または家で患者により行われる。この技術は、眼球に対する眼瞼の軽いマッサージから、互いに対してあるいは内瞼表面上の剛性物体と外部の眼瞼表面上の指、親指、または剛性物体（ガラス棒、綿棒、または金属パドルなど）との間に眼瞼を強制的に締め付けるものなど様々な存在する。内瞼表面上の剛性物体は、圧搾中に眼瞼を通して伝えられる力から眼球を保護し、腺にかけられる力の量を増大させるために安定した抵抗性を与える。

10

【0130】

加温により脂質が溶けるため眼瞼加温は制限されるが、角化材料の動きには対処されない。さらに、眼瞼加温は角膜の歪曲に起因して一時的な視力低下を引き起こす。機械的眼瞼衛生法も制限される。理由として、閉塞物を取り除くのに必要な力は相当であり、患者に激痛をもたらしかねないからである。機械的眼瞼衛生法の有効性は、処置中の関連疼痛に患者が耐える能力により制限される。MGDの他の治療は制限される。

20

【0131】

マイボーム腺圧搾によるマイボーム腺閉塞の物理的開放は、マイボーム腺分泌とドライアイ症状を改善するための許容可能な方法である。加えて、マイボーム腺管のプロービングが閉塞管を開くために使用されている。しかし、圧搾とプロービングの両方法は、本手順により誘導される疼痛、腺と管の構造に対して起こり得る物理的な発作、数日および数週で推計される一時的な効果により制限される。そのため、患者の快適さを改善する方法が必要とされており、これによりマイボーム腺と管に害は生じず、頻繁な来院への依存度を減らし、マイボーム分泌が改善されることになる。

【0132】

「Compositions and methods for the treatment of meibomian gland dysfunction」と題した米国特許第9,463,201号には、眼に許容可能な担体における治療上有効量の少なくとも1つの角質溶解薬の局所投与を含む、マイボーム腺機能不全の処置方法が記述される。この特許には、エブセレン（2-フェニル-1,2-ベンゾセレンアゾール-3-オンなどの二硫化セレン（SeS₂）または有機セレン化合物などの無機セレン（Se）化合物である角質溶解薬が含まれる。この薬剤により、MGDに関するDEWSレポートにより記載されるような「プラス（plus）」炎症性疾患ではなく、MGDの根本的な原因が処置されることになる。

30

【0133】

MGDの病因における炎症の役割が論議をかもしている。後部眼瞼炎およびMGDという用語は、同義ではない。後部眼瞼炎は後部眼瞼縁の炎症性疾患を説明するものであり、原因は様々であるが、考えられる単に1つの原因はMGDである（Nichols et al 2011）。その最初期段階では、MGDは後部眼瞼炎の臨床的症状の特徴に関連しない。MGDが進行すると、MGD関連の後部眼瞼炎が存在すると言われている。MGD関連の後部眼瞼炎は、マイボーム腺およびマイボーム腺オリフィスに影響を及ぼす。MGD関連の後部眼瞼炎は、フローラ変化、エステラーゼ放出、リパーゼ放出、脂質変化、および眼瞼炎症を特徴とする。マイボーム腺上皮の過角化（腺の内膜の肥厚）により、閉塞およびマイボーム腺分泌の質の低下が生じるおそれがあり、MGD関連の後部眼瞼炎の原因となるおそれもある。MGD関連の後部眼瞼炎の診断は、圧搾された分泌物の質の変

40

50

化に関する実証、および／または腺機能の損失（絞り度の低下または損失）によるマイボーム腺圧搾を含む。マイボーム腺疾患に関するTFOSレポートでは、前部眼瞼炎および悪化した炎症性眼表面疾患が、局所眼ステロイドにより管理されるMGDに「伴う（plus）」疾患であることが留意される（Nichols et al 2011）。これら「プラス」疾病はMGDの早期から後期まで様々な重症度で存在する可能性があるため、MGDの根本的な非炎症性病態生理学とこれら共存的疾病に関連する炎症の両方を標的とし得る処置および／または併用処置が必要とされる。

【0134】

MGD関連の炎症性眼疾患は、眼瞼炎関連のMGDとは異なる機構を含む場合がある。MGD関連の炎症性眼疾患は、Tリンパ球の活性化と炎症組織への移動に関与する炎症性カスケードを特徴とする。Tリンパ球浸潤は、涙腺刺激およびサイトカイン類のアップレギュレーションをもたらす場合がある。MGD関連の炎症性眼疾患に関係する場合がある典型的なサイトカインとして、インターロイキン1、インターロイキン4、インターロイキン6、インターロイキン8、インターフェロン γ 、マクロファージ炎症タンパク質1 α 、および腫瘍壊死因子 α が挙げられるが、これらに限定されるものではない。分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ（MAPK）経路を含むキナーゼ経路も、炎症性カスケードにおいて活性化される。この炎症プロセスは、ムチンを産生する杯細胞の損失、およびさらなる損傷を引き起こしかねない眼表面破壊をもたらす。

【0135】

ドライアイ症候群は乾性角結膜炎（KCS）とも知られており、その初期の原因から漸進的に分離される自立型疾患（self-sustaining disease）と考慮される。ドライアイ症候群は眼表面および眼周囲組織の炎症に関連する。炎症は、Tリンパ球の活性化、および結膜および涙腺中の組織を含む炎症組織への移動を特徴とする。炎症性サイトカイン、ケモカイン、およびマトリクスメタロプロテイナーゼも増加すると特定されている。

【0136】

ドライアイ疾患の動物モデルが確立され、検討されている（Barabino, et al, (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004, 45:1641-1646)）。Barabino, et al (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005, 46:2766-2771)には、正常マウスを制御環境チャンバ中の低湿度環境にさらすと、涙液分泌、杯状細胞密度、およびドライアイ関連の眼表面兆候の獲得に有意な変化が生じることが記述されていた。しかし、単一の動物モデルは、ドライアイ病因の一因となる免疫、内分泌腺、ニューロン、および環境上の因子を十分に構成していない。

【0137】

抗炎症剤は、ドライアイ症候群を含む眼表面疾患または障害を処置するために使用することができる。コルチコステロイドはドライアイ疾患に有効な抗炎症性治療薬である。例えば、ドライアイがあり涙除去が遅れている患者64名を対象とする4週間の二重盲検無作為化試験では、ロテブレドノールエタボネート0.5%の眼科用懸濁液剤（Lotemax [Bausch and Lomb, Rochester, NY]）の1日4回の投与は、一部の兆候と症状の改善においてその溶媒よりも有効であることがわかった（Pflugfelder et al, Am J Ophthalmol (2004), 138:444-57）。ドライアイ疾患に関するTFOS 2007のレポートでは、「米国連邦規定において、『分類ラベリング』を受ける眼コルチコステロイドは、ステロイド使用の固有危険が望ましい浮腫および炎症の縮小を得るために受け入れられるとき、眼瞼および眼球結膜、眼球の角膜および前上葉区におけるアレルギー性結膜炎、赤瘡、表在点状角膜炎、帯状疱疹角膜炎、虹彩炎、毛様体炎、選択された伝染性結膜炎などの『ステロイド反応性炎症性疾病』を適応症とする。いくつかの例では、KCSはこのステロイド反応性炎症性疾病の列記に含まれている（Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Workshop, 2007.

Management and Therapy of Dry Eye Disease: Report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). 2007; 5: 163-178)」ことが結論付けられた。US FDAはこの結論に賛成していないが、短期間でステロイド、Lotemaxが、ドライアイ疾患に関連する炎症を処置するために一般的に使用されている。

【0138】

他の抗炎症剤として非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) が挙げられる。NSAIDは、アラキドン酸からのプロスタグランジンおよびトロンボキサンの合成に関与する酵素であるシクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) およびシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) を含むシクロオキシゲナーゼの活性を阻害するものである。プロスタグランジンおよびトロンボキサシグナル伝達は、炎症および免疫の修飾に関係する。場合によりNSAIDは、眼表面の炎症の処置によりドライアイ疾患を処置するために使用される。

【0139】

ドライアイの処置は、涙液およびムチン産生を増強する薬剤によっても達成される。例えばP2Y2受容体のアゴニストは涙液およびムチン分泌を増大させることが認められている。この機構は、細胞内のカルシウムを上昇させて頂端側細胞膜においてクロリドチャネルを開くP2Y2シグナル伝達に関与すると考えられている。P2Y2受容体はプリン受容体のファミリーに属するものであり、この受容体は、プリンヌクレオシドおよびピリミジンヌクレオチドによる生来のアゴニズムに基づきそれぞれP1受容体およびP2受容体に分類されている。P2受容体はさらに、2つの型としてP2X受容体およびP2Y受容体へと生理学的に分けられる。P2Y受容体は、血小板凝集、免疫性、脂質代謝、および骨活性を含むダイバースシグナル伝達 (diver signaling) に関係する。一部の試験は、網膜、毛様体、および水晶体を含む眼組織中のP2XおよびP2Yの受容体の存在も実証している。これら試験は、P2Y2受容体は眼表面に位置するプリン受容体の主要なサブタイプであると考えられると示唆している。P2Y2受容体はさらに、眼組織中の結膜上皮の杯細胞および漿液細胞、ならびにアカゲザルのマイボーム腺腺房細胞および管上皮細胞に位置することが実証されている。

【0140】

アジスロマイシン

アジスロマイシンは、15員環を有するマクロライド抗生物質である。その化学名は、分子量が749の(2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-13-[(2, 6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル α -L-リボ-ヘキソピラノシル)オキシ]-2-エチル-3, 4, 10-トリヒドロキシ-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-ヘプタメチル11-[[3, 4, 6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)-b-D-xyl-o-ヘキソピラノシル]オキシ]-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-15-オンであり、実験式はC₃₈H₇₂N₂O₁₂である。構造式は以下の通りである：

【0141】

10

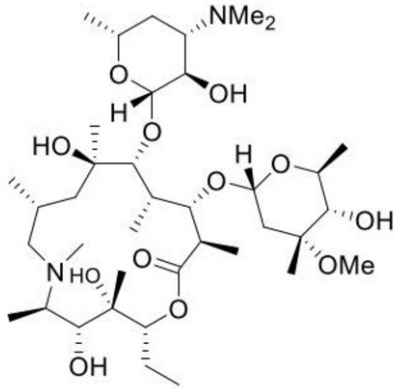
20

30

40

50

【化 18】



10

【0142】

アジスロマイシンは、敏感な微生物の50Sリボソームサブユニットに結合し、微生物タンパク質合成を妨げることにより作用する。眼の局所環境では、アジスロマイシンは、塩化ベンザルコニウムを含むpH6.3の1%溶液として製剤化される。アジスロマイシンは、インフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌、ストレプトコッカスミチス群、または肺炎連鎖球菌の敏感な分離物により生じる細菌結膜炎の処置を適応とする。アジスロマイシン点眼液に関する詳細な情報は、米国特許第6,239,113号、6,569,443号、または7,056,893号に見ることができる。

20

【0143】

マイボーム腺機能不全及びドライアイ疾患の薬物

角質溶解コンジュゲート

本明細書には、マイボーム腺機能不全の非炎症性角質溶解性遮断成分、および涙液減少型を含む炎症関連ドライアイ疾患に同時に対処する角質溶解コンジュゲートが記載される。本明細書に記載の角質溶解コンジュゲートは、（例えば、訓練された専門家または医師による）救急治療、あるいは（例えば、患者の管理下で、あるいは代替的に、訓練された専門家または医師による）長期治療のいずれかとして有用である。ある実施形態ではこの薬剤は、本明細書に記載される（例えばこの例に記載されるような）アッセイと方法を使用して試験される。本明細書に記載の角質溶解コンジュゲートは、薬剤の代謝から得られる一次代謝が角質溶解成分およびドライアイ疾患の炎症性成分の両方に対して作用するため、当該技術分野において相当な進歩を表す。

30

【0144】

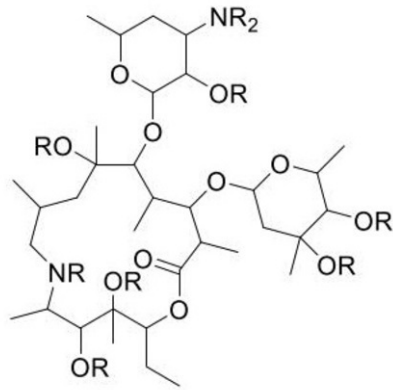
一実施形態は、式(Ia)の構造を有する化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を提供し、

【0145】

40

50

【化 19】



式 (Ia)

10

式中、

各 R は独立して、H、R'、置換または非置換のアルキル、あるいは置換または非置換のヘテロアルキルであり、少なくとも 1 つの R は R' であり、

R' は D-L-であり、

D は角質溶解薬であり、

L はリンカーである。

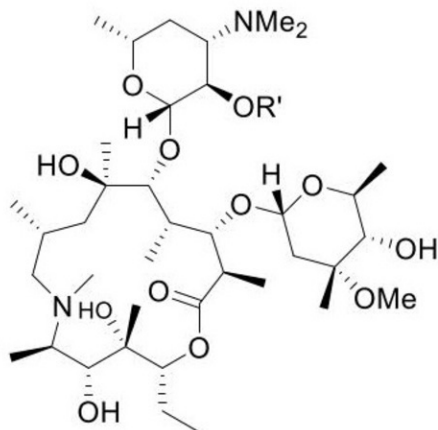
20

【0146】

一実施形態は、式 (Ib) の構造を有する化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を提供し、

【0147】

【化 20】



式 (Ib)

30

式中、

R' は D-L-であり、

D は角質溶解薬であり、

L はリンカーである。

40

【0148】

式 (Ia) または (Ib) の化合物のある実施形態では、L は 1 つ以上のリンカー基を含み、各リンカー基は、単結合、-O-、-S-、アルキル（アルキルエニル）、ヘテロアルキル（ヘテロアルキルエニル）、ジスルフィド、エステル、およびカルボニル (>C=O) からなる群から選択される。別の実施形態は式 (Ia) または (Ib) の化合物を提供し、ここで角質溶解薬は、前記基（例えば角質溶解活性を与える基などの角質溶解性基）の 1 つ以上の基を含み、各基（例えば角質溶解性基）はチオール、ジスルフィド、セレ

50

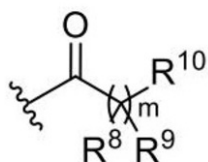
ン（例えばセレニド、ジセレニド）、カルボン酸、またはカルボン酸に代謝可能な基からなる群から独立して選択される。

【 0 1 4 9 】

別の実施形態は式 (I a) または (I b) の化合物を提供し、R' は、少なくとも1つのオキソで置換されるアルキルまたはヘテロアルキルであり、さらに任意選択で置換される。別の実施形態は式 (I a) または (I b) の化合物、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を提供し、R' は、

【 0 1 5 0 】

【化 2 1】



であり、

式中、

m は $1 \sim 6$ であり、

R⁸ および R⁹ はそれぞれ独立して、H、ハロ、アルコキシ、アルキル、ヘテロアルキル、またはハロアルキルであり、

R¹⁰ はH、アルキル、アリール、またはヘテロアルキルであり、該アルキル、アリール、またはヘテロアルキルは任意選択で置換される。

【 0 1 5 1 】

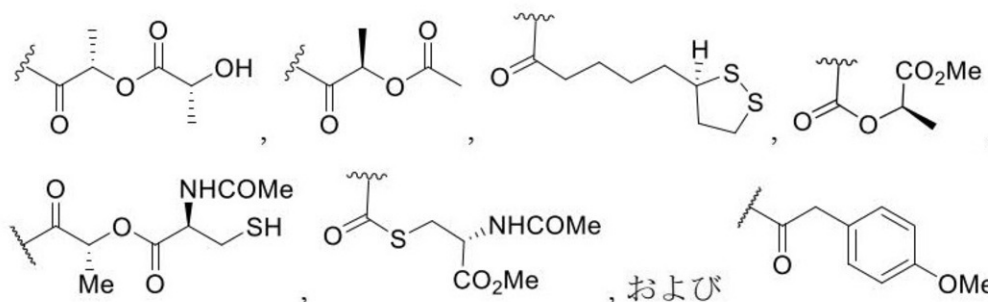
別の実施形態は式 (I a) または (I b) の化合物を提供し、前記 R¹⁰ のアルキルまたはヘテロアルキルは1つ以上の置換基で置換され、各置換基は独立してアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、チオール、チオエテル、ジスルフィド、セレノ、セレノール、スルホン、アミド、ハロ、オキソ、ヘテロシクリル、およびシクロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは（例えば、アルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、チオール、チオエテル、ジスルフィド、セレノール、スルホン、アミド、ハロ、およびオキソからなる群から選択される1つ以上の置換基により）任意選択で置換される。

【 0 1 5 2 】

別の実施形態は式 (I a) または (I b) の化合物を提供し、R' は、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-C(O)CH(CH_3)OH$ 、 $-C(O)CH_2(OCH_2CH_2)_4OH$ 、 $-C(O)CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_4OH$ 、

【 0 1 5 3 】

【化 2 2】



からなる群から選択される。

【 0 1 5 4 】

別の実施形態は式 (I) または (I a) の化合物、あるいはそれらの薬学的に許容可能な

塩または溶媒和物を提供し、

R' は $-C(O)CH(R^1)(R^2)$ であり、

R^1 は H、 $-OH$ 、任意選択で置換された $-O-C(O)$ アルキル、任意選択で置換されたフェニル、 $-X(OCH_2CH_2)_nOR^3$ 、または任意選択で置換されたアルキル-ヘテロシクリルであり、

R^2 は H または C_1-C_4 アルキルであり、

X は、直接結合、または任意選択で置換された C_1-C_3 アルキレンであり、

R^3 は、H、または任意選択で置換された C_1-C_3 アルキルであり、ならびに

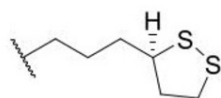
n は 1 ~ 20 である。

【0155】

別の実施形態は式 (I) または (Ia) の化合物を提供し、 R^1 はアルキル-ヘテロシクリルであり、ヘテロシクリルはその環状構造にジスルフィドを含む。いくつかの実施形態では、前記ヘテロシクリルはジチオランである。いくつかの実施形態では、 R^1 は

【0156】

【化23】



である。

【0157】

別の実施形態は式 (I) または (Ia) の化合物を提供し、 R^1 は $-OH$ である。別の実施形態は式 (I) または (Ia) の化合物を提供し、 R^1 は任意選択で置換されたフェニルである。別の実施形態は式 (I) または (Ia) の化合物を提供し、 R^1 は $-X(OCH_2CH_2)_nOR^3$ である。いくつかの実施形態では、 X は直接結合である。いくつかの実施形態では、 X は任意選択で置換された C_1-C_3 アルキレンである。

【0158】

別の実施形態は式 (I) または (Ia) の化合物を提供し、 R^3 は水素である。いくつかの実施形態では、 R^3 は任意選択で置換された C_1-C_3 アルキルである。

【0159】

別の実施形態は式 (I) または (Ia) の化合物を提供し、 n は 20 である。

【0160】

別の実施形態は式 (I) または (Ia) の化合物を提供し、 R^2 は H である。いくつかの実施形態では、 R^2 は C_1-C_4 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は CH_3 である。

【0161】

一実施形態は、式 (I) の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0162】

10

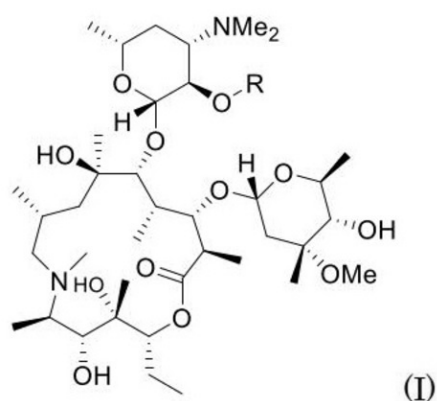
20

30

40

50

【化 2 4】



式中、

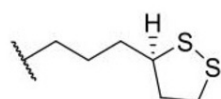
R は $-C(O)CH(R^1)(R^2)$ であり、

R¹ は、 $-OH$ 、任意選択で置換された $-O-C(O)$ アルキル、任意選択で置換された $-O-C(O)$ ヘテロアルキル、任意選択で置換されたフェニル、 $-X(OCH_2CH_2)_nOR^3$ 、または

【0163】

20

【化 2 5】



であり、

R² は水素または C_1-C_4 アルキルから選択され、

X は、直接結合、または任意選択で置換された C_1-C_3 アルキレンであり、

R³ は、H、または任意選択で置換された C_1-C_3 アルキルであり、ならびに

30

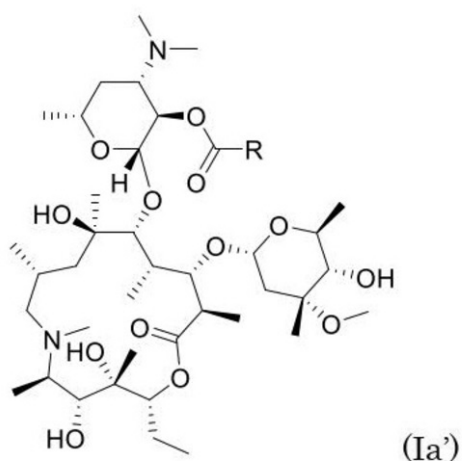
n は 1 ~ 20 である。

【0164】

一実施形態は、式 (Ia') の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0165】

【化 2 6】



50

式中、

R は $-CH(R^1)(R^2)$ であり、

R¹ は、 $-OH$ 、任意選択で置換されたフェニル、または $-X(OCH_2CH_2)_nOR^3$ であり、

R² は水素または C₁ - C₄ アルキルから選択され、

X は、直接結合、または任意選択で置換された C₁ - C₃ アルキレンであり、

R³ は、H、または任意選択で置換された C₁ - C₃ アルキルであり、ならびに

n は 1 ~ 20 である。

【0166】

別の実施形態は式 (I') または (Ia') の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩 10
を提供し、R¹ は $-OH$ である。別の実施形態は式 (I') または (Ia') の化合物、あ
るいはその薬学的に許容可能な塩を提供し、R¹ は任意選択で置換されたフェニルである
。別の実施形態は式 (I') または (Ia') の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な
塩を提供し、R¹ は $-X(OCH_2CH_2)_nOR^3$ である

【0167】

別の実施形態は式 (I') または (Ia') の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩
を提供し、X は直接結合である。別の実施形態は式 (I') または (Ia') の化合物、あ
るいはその薬学的に許容可能な塩を提供し、R³ は水素である。別の実施形態は式 (I'
) または (Ia') の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を提供し、R³ は任意
選択で置換された C₁ - C₃ アルキルである。別の実施形態は式 (I') または (Ia') 20
の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を提供し、n は 20 である。

【0168】

別の実施形態は式 (I') または (Ia') の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩
を提供し、X は任意選択で置換された C₁ - C₃ アルキレンである。別の実施形態は式 (I'
) または (Ia') の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を提供し、R² は水
素である。別の実施形態は式 (I') または (Ia') の化合物、あるいはその薬学的に許
容可能な塩を提供し、R³ は任意選択で置換された C₁ - C₃ アルキルである。別の実施
形態は式 (I') または (Ia') の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を提供し
、n は 20 である。

【0169】

別の実施形態は式 (I') または (Ia') の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩
を提供し、R² は水素である。別の実施形態は式 (I') または (Ia') の化合物、あ
るいはその薬学的に許容可能な塩を提供し、R² は C₁ - C₄ アルキルである。別の実施形
態は式 (I') または (Ia') の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を提供し、
R² は CH_3 である。

【0170】

一実施形態は、式 (II) の構造を有する化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩ま
たは溶媒和物を提供し、

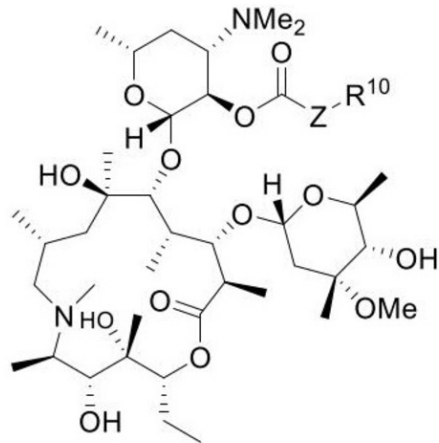
【0171】

30

40

50

【化 2 7】



式 (II)

10

式中、

Z は -O- または - (C R⁸ R⁹)_m - であり、

m は 1 ~ 6 であり、

R⁸ および R⁹ はそれぞれ独立して、H、ハロ、アルコキシ、アルキル、ヘテロアルキル、またはハロアルキルであり、

20

R¹⁰ は H、-OH、アルキル、またはヘテロアルキルであり、該アルキルまたはヘテロアルキルは任意選択で置換される。

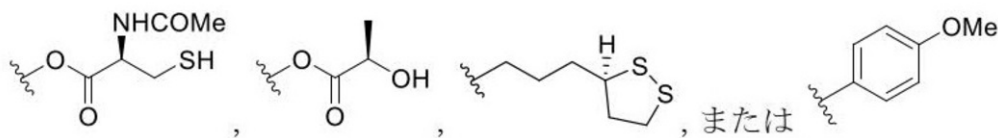
【0172】

いくつかの実施形態では、Z は -C R⁸ R⁹ - である。いくつかの実施形態では、R⁸ は H またはメチルであり、R⁹ は H である。いくつかの実施形態では、R¹⁰ は、-OH、- (OCH₂CH₂)₄OH、-CH₂(OCH₂CH₂)₄OH、-O (C=O) CH₃、

【0173】

【化 2 8】

30



である。

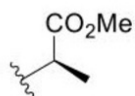
【0174】

いくつかの実施形態では、Z は -O- である。いくつかの実施形態では、R¹⁰ は、

【0175】

40

【化 2 9】



である。

【0176】

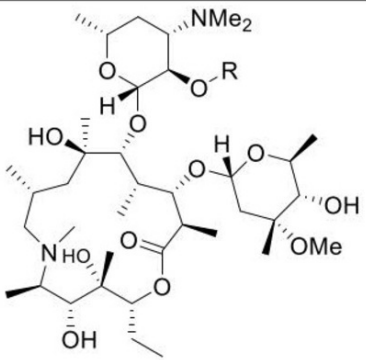
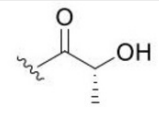
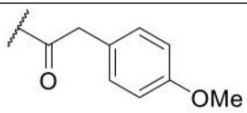
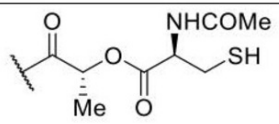
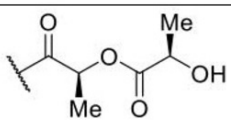
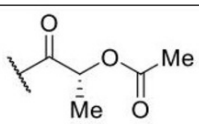
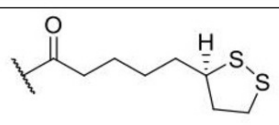
一実施形態は、表 1 に提供される構造を有する角質溶解コンジュゲートまたはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0177】

50

【表 1】

表 1

	
化学合成例	R
1	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$
2	
3	
4	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_4\text{OH}$
5	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_4\text{OH}$
6	
7	
8	
9	

【0178】

表 2 に提供される構造を有する追加例も調製された。

【0179】

10

20

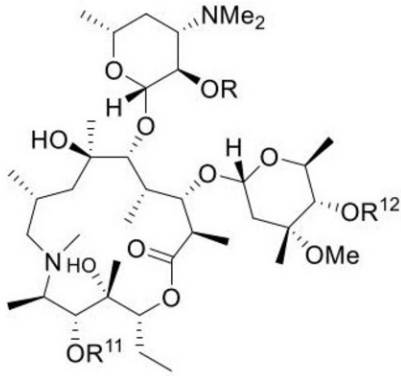
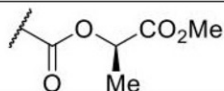
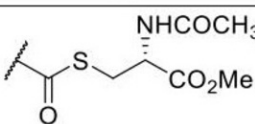
30

40

50

【表 2】

表 2

			
化学合成例	R	R ¹¹	R ¹²
10		H	H
11	H	-C(O)CH ₂ OH	H
12	H	-C(O)CH ₃	H
13	H	H	-C(O)CH ₃
14		H	H

【0180】

本明細書に記載の反応に使用される化合物は、市販の化学物質および／または化学文献に記載される化合物から、当業者に既知の有機合成技術に従い作製される。「市販の化学物質」は、Acros Organics (Pittsburgh, PA)、Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, including Sigma Chemical and Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK)、Avocado Research (Lancashire, U.K.)、BDH Inc. (Toronto, Canada)、Bionett (Cornwall, U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester, PA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY)、Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire, UK)、Frontier Scientific (Logan, UT)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA)、Key Organics (Cornwall, U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham, NH)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem, UT)、Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN)、Polyorganix (Houston, TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford, IL)、Riedel de Haen AG (Hanover, Germany)、Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ)、TCI Ameri

ca (Portland, OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD)、およびWako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA)を含む、標準の商業的供給源から得られる。

【0181】

本明細書に記載の化合物の調製に有用な反応物の合成を詳述、またはこの調製を記載する論文への参照を提供する適切な参考図書および論文として、例えば“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, Inc., New York、S. R. Sandler et al., “Organic Functional Group Preparations,” 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983、H. O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972、T. L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992、J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992が挙げられる。本明細書に記載の化合物の調製に有用な反応物の合成を詳述、またはこの調製を記載する論文への参照を提供する別の適切な参考図書および論文として、例えば、Fuhrhop, J. and Penzlin G. “Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials”, Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3 5 27-29074-5、Hoffman, R. V. “Organic Chemistry, An Intermediate Text” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5、Larock, R. C. “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4、March, J. “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure” 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2、Otera, J. (editor) “Modern Carbonyl Chemistry” (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1、Patai, S. “Patai’s 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups” (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9、Solomons, T. W. G. “Organic Chemistry” 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0、Stowell, J. C., “Intermediate Organic Chemistry” 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2、“Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann’s Encyclopedia” (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes、“Organic Reactions” (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes、および“Chemistry of Functional Groups” John Wiley & Sons, in 73 volumesが挙げられる。

【0182】

特定および類似の反応物は、大半の公立図書館や大学図書館のほか、オンラインデータベ

ースを介して入手可能な米国化学学会のChemical Abstract Serviceにより調製される既知の化学製品の指標により任意選択で識別される（詳細については、ワシントンDCの米国化学学会へ問い合わせをされたい）。既知ではあるがカタログ内で市販されていない化学物質は、特別な化学物質合成施設により任意選択で調製され、そこでは標準の化学物質供給施設の多く（例えば上記に列記したもの）が特別な化学合成サービスを提供している。本明細書に記載の角質溶解コンジュゲートの薬学的な塩の調製と選択のための参考文献は、P. H. Stahl & C. G. Wermuth “Handbook of Pharmaceutical Salts”, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002である。

【0183】

10

医薬組成物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の角質溶解コンジュゲートは、式（I）、式（Ia）、式（I'）、式（Ia'）、または式（II）に提供される構造を有する。ある実施形態では、本明細書に記載されるような角質溶解コンジュゲートは純粋な化学物質として投与される。他の実施形態では、本明細書に記載の角質溶解コンジュゲートは、選択された投与経路、および例えばRemington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))に記載されるような標準薬務に基づき、薬学的に適切または許容可能な担体（本明細書では薬学的に適切（または許容可能）な賦形剤、生理学的に適切（または許容可能）な賦形剤、あるいは生理学的に適切（または許容可能）な担体とも呼ばれる）と組み合わせられる。

20

【0184】

本明細書には、少なくとも1つの角質溶解コンジュゲート、あるいはその立体異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、またはN-オキシドを1つ以上の薬学的に許容可能な担体とともに含む医薬組成物が提供される。担体（または賦形剤）は、組成物の他の成分と適合可能であるとともに組成物のレシピエント（対象）に有害でない場合に、許容可能または適切である。

【0185】

ある実施形態では、式（I）、式（Ia）、式（I'）、式（Ia'）、または式（II）のいずれか1つにより記載されるような角質溶解コンジュゲートは、例えば合成方法の工程のうち1つ以上で作製される未反応中間体または合成副産物などの他の有機小分子の約5%未満、約1%未満、あるいは約0.1%未満しか含まないという点で実質的に純粋である。

30

【0186】

適切な経口剤形として例えば、錠剤、丸剤、サシェ、硬ゼラチンカプセル、軟ゼラチンカプセル、メチルセルロース、または消化管で容易に溶ける別の適切な材料のカプセルが挙げられる。いくつかの実施形態では、例えば医薬品等級のマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムサッカリン、タルカム、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムなどを含む、適切な無毒の固形担体を使用される（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))を参照）。

40

【0187】

一実施形態は、式（I）、式（Ia）、式（I'）、式（Ia'）、または式（II）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。別の実施形態は、眼投与に適した医薬組成物を提供する。別の実施形態は、局所眼投与に適した医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、局所眼投与は、眼瞼辺縁などの眼の中および／または周囲を対象とする投与である。いくつかの実施形態では、局所眼投与は、眼表面および眼瞼の内部表面への投与である。

【0188】

50

いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）、式（Ⅰa）、式（Ⅰ'）、式（Ⅰa'）、または式（ⅠⅠ）に記載されるような角質溶解コンジュゲートは、眼への局所投与用の溶液または懸濁液として製剤化される。

【0189】

いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）、式（Ⅰa）、式（Ⅰ'）、式（Ⅰa'）、または式（ⅠⅠ）に記載されるような角質溶解コンジュゲートは、注射による投与用に製剤化される。いくつかの例では、注射製剤は水性製剤である。いくつかの例では、注射製剤は非水性製剤である。いくつかの例では、注射製剤は、ゴマ油など油系製剤である。

【0190】

本明細書に記載されるような少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを含む組成物の投与量は、患者（例えばヒト）の状態、つまり相対的な健康状態、年齢、およびその他の要因に応じて異なる。

【0191】

医薬組成物は、処置（または予防）される疾患に適切な様式で投与される。適切な投与量および適切な投与期間と頻度は、患者の状態、患者の疾患の種類および重症度、有効成分の特定の形態、ならびに投与方法などの因子により決定されることになる。一般に、適切な投与量および処置レジメンは、治療利益および／または予防利益（例えば、より頻度の高い完全寛解または部分寛解、より長い無病生存および／または全生存率、あるいは症状の重症度低下などの臨床アウトカムの改善）をもたらすのに十分な量で組成物を提供する。最適投与量は概して、実験モデルおよび／または臨床試験を使用して決定される。最適投与量は患者の体型、体重、または血液量に依存する。

【0192】

他の実施形態では、本明細書に記載の局所用組成物は、薬学的に適切または許容可能な担体（例えば、薬学的に適切（または許容可能）な賦形剤、生理学的に適切（または許容可能）な賦形剤、あるいは生理学的に適切（または許容可能）な担体）と組み合わせられる。典型的な賦形剤は、例えば Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)) に記載されている。

【0193】

角質溶解コンジュゲートを利用する処置方法

一実施形態は、患者の眼疾患または障害を処置する方法を提供し、該方法は、式（Ⅰ）、式（Ⅰa）、式（Ⅰ'）、式（Ⅰa'）、または式（ⅠⅠ）の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を前記患者に投与する工程を含む。他の実施形態は、医薬組成物が局所眼投与に適した溶液または懸濁液の形にある方法を提供する。

【0194】

別の実施形態は、前記眼疾患または障害が、ドライアイ、リッドワイパー角膜上皮症（LWE）、コンタクトレンズ不快感（CLD）、コンタクトレンズ不快感、ドライアイ症候群、蒸発亢進型ドライアイ症候群、涙液減少型ドライアイ症候群、眼瞼炎、角膜炎、マイボーム腺機能不全、結膜炎、涙腺障害、眼の前面の炎症、眼の前面の感染症、眼瞼の感染症、ニキビダニ眼瞼感染、リッドワイパー角膜上皮症、および眼の前面の自己免疫障害から選択される方法を提供する。

【0195】

本明細書には、角質溶解コンジュゲートの患者への投与を含む、前記患者の眼表面障害を処置する方法が記載される。考えられる投与の分類として2つ存在する。1つは、医療従事者の補助により行われる。この分類は、角質溶解コンジュゲートの急性使用と維持的使用（acute and maintenance uses）の両方を含む。一実施形態では、急性使用には、より強力な角質溶解コンジュゲート（この薬剤の濃度または固有活性いずれかの観点から）が必要となる。一実施形態では、維持的使用により、固有活性が少ない低濃度の薬剤の使用が可能になる。一実施形態では、維持的使用は、医療従事者による定期的訪問時に患者に関係する。急性使用と維持的使用はともに、眼を保護するデ

バイスまたは装置の使用を任意選択で必要とする。一実施形態では、急性使用は医療従事者により行われ、維持的使用は患者または非医療従事者により行われる。考えられるもう1つの投与の分類は、医療従事者の積極的補助により行われるものではなく、患者が自身の眼瞼縁に角質溶解コンジュゲートを投与するものである。一実施形態では、このような投与が長期間にわたり行われる。このように患者が行う複数回投与の様式は、一言で言うと慢性投与である。通常、異なるまたは第2の角質溶解コンジュゲート製剤が、慢性使用または患者自身の使用に推奨される。一実施形態では、異なるまたは第2の製剤は、より低濃度の角質溶解コンジュゲートを利用する。別の実施形態では、異なるまたは第2の製剤は、第1の製剤よりも活性が低い角質溶解コンジュゲートを利用する。

【0196】

本発明の方法はさらに、マイボーム腺の閉塞の物理的除去、それに続く本明細書に記載の角質溶解コンジュゲートの慢性投与および／または維持的投与を含むことを理解されたい。

【0197】

一実施形態は、患者のマイボーム腺機能不全を処置する方法を提供し、該方法は、眼に許容可能な担体中に治療上有効量の少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを含む組成物を前記患者に局所投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、眼に許容可能な担体中に治療上有効量の少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを含む組成物の局所投与は、マイバム産生を増強する。

【0198】

いくつかの実施形態では、眼に許容可能な担体中に治療上有効量の少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを含む組成物の局所投与は、角化閉塞が軽減するまで行われる。いくつかの実施形態では、眼に許容可能な担体中に治療上有効量の少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを含む組成物の局所投与は、角化閉塞の軽減後も定期的に行われる。いくつかの実施形態では、眼に許容可能な担体中に治療上有効量の少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを含む組成物の局所投与は、単回投与である。いくつかの実施形態では、眼に許容可能な担体中に治療上有効量の少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを含む組成物の局所投与は、定期的投与である。いくつかの実施形態では、眼に許容可能な担体中に治療上有効量の少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを含む組成物の局所投与は、1日1回行われる。いくつかの実施形態では、眼に許容可能な担体中に治療上有効量の少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを含む組成物の局所投与は、1日2回行われる。いくつかの実施形態では、眼に許容可能な担体中に治療上有効量の少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを含む組成物の局所投与は、1日2回より多く行われる。

【0199】

いくつかの実施形態では、眼に許容可能な担体中に治療上有効量の少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを含む局所投与用組成物は、溶液である。いくつかの実施形態では、眼に許容可能な担体中に治療上有効量の少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを含む局所投与用組成物は、点眼としての局所投与に適した溶液である。いくつかの実施形態では、眼に許容可能な担体中に治療上有効量の少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを含む局所投与用組成物は、ゲル、眼球インサート、スプレー、またはその他の局所投与方法である。いくつかの実施形態では、眼に許容可能な担体中に治療上有効量の少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを含む局所投与用組成物は、半固体である。いくつかの実施形態では、眼に許容可能な担体中に治療上有効量の少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを含む局所投与用組成物は、均質である。いくつかの実施形態では、眼に許容可能な担体中に治療上有効量の少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを含む局所投与用組成物は、分散体である。いくつかの実施形態では、眼に許容可能な担体中に治療上有効量の少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを含む局所投与用組成物は、親水性である。いくつかの実施形態では、眼に許容可能な担体中に治療上有効量の少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを含む局所投与用組成物は、油性基剤を有している。いくつかの実施形態では、眼に許容可能な担体中に治療上有効量の少なくとも1つの角質溶解コンジュ

ゲートを含む局所投与用組成物は、少なくとも1つの眼に許容可能な賦形剤を有している。

【0200】

一実施形態は、角質溶解コンジュゲートを含む組成物の局所投与を含む、患者のMGDを処置する方法を提供する。いくつかの実施形態では、角質溶解コンジュゲートを含む組成物の局所投与は、週1回行われる。いくつかの実施形態では、角質溶解コンジュゲートを含む組成物の局所投与は、週2回行われる。いくつかの実施形態では、角質溶解コンジュゲートを含む組成物の局所投与は、1日おきに行われる。いくつかの実施形態では、角質溶解コンジュゲートを含む組成物の局所投与は、毎日行われる。いくつかの実施形態では、角質溶解コンジュゲートを含む組成物の局所投与は、1日数回行われる。

10

【0201】

いくつかの実施形態では、前記方法は、急性治療シナリオにおける処置を含む。別の実施形態では、前記方法は、処置を受けていない患者の処置を含む。別の実施形態では、前記方法は、慢性治療シナリオにおける処置を含む。別の実施形態では、前記方法は、維持療法シナリオにおける処置を含む。急性治療シナリオでの角質溶解コンジュゲートの投与量は、慢性治療シナリオまたは維持療法シナリオに利用される角質溶解コンジュゲートよりも多くてもよい。急性治療シナリオでの角質溶解コンジュゲートは、慢性治療シナリオに利用される角質溶解コンジュゲートと異なってもよい。いくつかの実施形態では、治療期間は、急性治療シナリオとして治療の初期段階に開始し、その後、慢性治療シナリオまたは維持療法シナリオに移行する。いくつかの実施形態では、急性治療シナリオで投与されるマイボーム腺開口薬物 (pharmacological agent) は角質溶解薬および／または角質形成薬であり、慢性治療シナリオまたは維持療法シナリオで投与される薬物は角質溶解コンジュゲートである。

20

【0202】

ある臨床症状では、患者は、本明細書に記載の角質溶解コンジュゲートのうち1つからなる高濃縮製剤を配するなどによって最初にマイボーム腺の遮断を開くために、最初に医師または医療専門家による治療薬投与を必要とする場合がある。より高濃度の製剤が必要な場合、その投与には、眼表面または周囲組織への刺激または破壊の影響を最小限にすべく眼の遮蔽またはその他の活動が必要な場合がある。このような手順の後、患者は、マイボーム腺の開存性を維持すべく自宅で眼瞼縁に定期的に投与される、異なる角質溶解コンジュゲート製剤を投与される場合がある。この投与は、製剤活性および所望の治療薬プロファイルに応じて1日2回、1日1回、毎週、または毎月行うことができる。

30

【0203】

本明細書に記載の処置方法の一態様は、組成物の局所投与の場所である。一実施形態では、角質溶解コンジュゲートを含む組成物は、眼に刺激が生じないように投与される。一実施形態では、角質溶解コンジュゲートを含む組成物は眼瞼縁に投与される。

【0204】

本明細書に記載の処置方法の別の一実施形態は、眼の刺激を回避すべく眼に設けられる保護要素の使用である。本明細書に記載の製剤は通常非刺激性であるが、いくつかの実施形態（例えば、高濃度の薬剤、または感度の高い眼への使用時）では、保護要素は、患者の安全性と快適さのために追加の層を施す。一実施形態では、角質溶解コンジュゲートを含む組成物が投与される間、薬剤が角膜および／または結膜に接触するのを低減し、それにより眼への刺激を低減するために、眼には眼シールドが施される。いくつかの実施形態では、この眼シールドはコンタクトレンズまたは眼カバーである。いくつかの実施形態では、この眼カバーは自己接着性を含む。一実施形態では、角質溶解コンジュゲートを含む組成物が投与される間、薬剤が角膜および／または結膜に接触するのを低減し、それにより眼への刺激を低減するために、眼瞼は眼球から引き離される。

40

【実施例】

【0205】

I. 化学合成

50

溶剤、試薬、および出発材料を市販の供給業者から購入し、別段の記載がない限りそのまま使用した。別段の定めのない限り、すべての反応を室温で行った。出発原料は、商業的供給源から購入、または本明細書に記載の方法に従うか文献の手順を用いて合成した。

【0206】

略語

実施例および本明細書の他の部分では、以下の略語を使用した。

CD₂Cl₂：ジウテロジクロロメタン

CDCl₃：ジウテロクロロホルム

COMU：（1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ）ジメチルアミノ-モルホリノ-カルベニウムヘキサフルオロホスフェート

DCC：N，N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

DCM：ジクロロメタン

DMF：N，N-ジメチルホルムアミド

Et₂O：ジエチルエーテル

EtOAc：酢酸エチル

H₂O：水

HPLC：高性能液体クロマトグラフィー

MeCN：アセトニトリル

MeOH：メタノール

MgSO₄：硫酸マグネシウム

mins：分

NaHCO₃：炭酸水素ナトリウム

RT：保持時間

sat：飽和している

TBDPS：tert-ブチルジフェニルシリル

TEA：トリエチルアミン

TFA：トリフルオロ酢酸

THF：テトラヒドロフラン

【0207】

解析方法

方法A：Phenomenex Luna C18（2）3 μm、50×4.6 mm、A = 水+0.1%ギ酸、B = MeCN+0.1%ギ酸、50℃、%B：0.0分 10% 1.2 mL/分、3.0分 95% 1.3 mL/分、3.5分 97% 1.3 mL/分、3.51分 10% 1.5 mL/分、4.45分 10% 1.5 mL/分、4.5分 10% 1.2 mL/分。

【0208】

方法B：Waters Sunfire C18 3.5 μm 50×4.6 mm、A = 水+0.1%ギ酸、B = MeCN、45℃、%B：0.0分 5% 2.25 mL/分、1.0分 37.5% 2.2 mL/分、3.0分 95% 2.2 mL/分 3.5分 95% 2.3 mL/分、3.51分 0% 2.3 mL/分、4.0分 0% 2.25 mL/分。

【0209】

方法C：Waters Sunfire C18 5 μm 100×4.6 mm、A = 水+0.1%ギ酸、B = MeCN+0.1%ギ酸、45℃、%B：0.0分 5%、0.50分 5%、7.5分 95%、10.0分 95%、10.1分 5%、13.0分 5%、1.5 mL/分。

【0210】

方法D：Phenomenex Luna C18（2）3 μm、50×4.6 mm、A = 水+0.1%ギ酸、B = MeOH+0.1%ギ酸、45℃、%B：0.0分 5% 2.25 mL/分、1.0分 37.5% 2.2 mL/分、3.0分 95% 2.2 m

10

20

30

40

50

L / 分、3.5 分 95% 2.3 mL / 分、3.5 1 分 5% 2.3 mL / 分、4.0 分 5% 2.25 mL / 分。

【0211】

方法E: Anal pH2 __ MeCN __ AZ __ 25 cm: Phenomenex Luna C18 (2) 5 μ m 250 $\times$ 4.6 mm、A = 水 + 0.1% ギ酸、B = MeCN、40 $^{\circ}$ C、%B: 0.0 分 5% 1.20 mL / 分、0.5 分 5% 1.2 mL / 分、13.0 分 60% 1.2 mL / 分、15 分 95% 1.2 mL / 分、18 分 95% 1.2 mL / 分、18.10 分 5% 1.20 mL / 分、24.0 分 5% 1.2 mL / 分。

【0212】

方法F: Anal pH2 __ JD2MECN __ 4MIN: Waters Sunfire C18 3.5 μ m 50 $\times$ 4.6 mm、A = 水 + 0.1% ギ酸、B = MeCN、45 $^{\circ}$ C、%B: 0.0 分 5% 2.25 mL / 分、1.0 分 20% 2.2 mL / 分、3.0 分 50% 2.2 mL / 分、3.25 分 95% 2.2 mL / 分、3.50 分 95% 2.3 mL / 分、3.51 分 100% 2.30 mL / 分、4.0 分 100% 2.25 mL / 分。

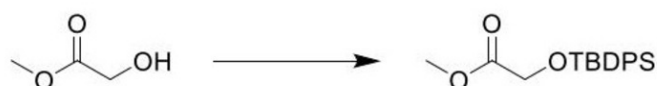
【0213】

化学合成例1:

工程1: メチル2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)アセテート

【0214】

【化30】



【0215】

グリコール酸メチル(0.77 mL、10.0 mmol)を無水DMF(14 mL)に溶かした攪拌溶液に、イミダゾール(803 mg、11.8 mmol)およびtert-ブチルククロジフェニルシラン(3.12 mL、12.0 mmol)を添加し、この混合物を室温で3時間攪拌した。溶剤を真空内で蒸発させ、残渣をDCMで希釈し、氷水で洗浄した。有機質層を乾燥し(MgSO₄)、溶剤を真空内で蒸発させることにより粗製生成物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー(Biotage SP1、100 gのSNAPカートリッジ)により精製し、イソヘキサン→10% EtOAc→イソヘキサンで溶出することにより、表題化合物を無色の油(3.26 g、99%)として得た。LCMS(方法B): Rt = 3.50 分; [M+Na]⁺ = 351.2。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.67–7.69 (m, 4H), 7.37–7.43 (m, 6H), 4.24 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.09 (t, J = 3.0 Hz, 9H)

【0216】

工程2: 2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)酢酸

【0217】

【化31】



【0218】

メチル2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)(1.00 g、3.04 mmol)

ol) を THF (2.75 mL) および水 (0.92 mL) に溶かした攪拌溶液に、0.75 M 水酸化リチウム (aq) (4.06 mL、3.05 mmol) を加え、この混合物を室温で 20 時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、Et₂O (3×20 mL) で抽出した。水相を 5 M HCl (aq) により酸性化して pH 3 とし、この溶液を EtOAc (3×20 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。この粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SP1、25 g SNAP カートリッジ) により精製し、イソヘキサン→EtOAc で溶出することにより、表題化合物を無色の油 (0.65 g、68%) として得た。LCMS (方法 B) : Rt = 2.77 分; [M-H]⁻ = 313.3。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61–7.66 (m, 4H), 7.39–7.47 (m, 6H), 4.22 (s, 2H), 1.08–1.12 (m, 9H)

10

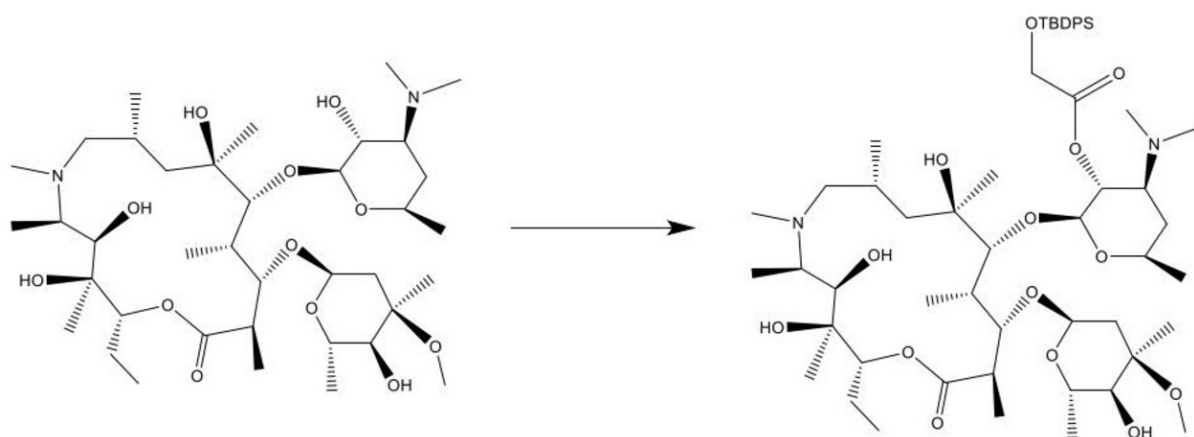
【0219】

工程 3 : (2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 2 - エチル - 3, 4, 10 - トリヒドロキシ - 13 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 - ヘプタメチル - 15 - オキソ - 1 - オキサ - 6 - アザシクロペンタデカン - 11 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) アセテート

20

【0220】

【化 32】



30

【0221】

2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) 酢酸 (97 mg、0.308 mmol) およびアジスロマイシン二水和物 (291 mg、0.370 mmol) を室温でトルエン (15 mL) に溶かした溶液に、TEA (155 μL、1.11 mmol)、4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (286 mg、2.34 mmol)、および 2, 4, 6 - トリクロロベンゾイルクロリド (162 μL、1.05 mmol) を加えた。混合物を室温で 121 時間攪拌した。結果として生じる混合物を DCM (10 mL)、飽和 NaHCO₃ (aq) (10 mL)、および H₂O (10 mL) で希釈し、層を分離した。水相を DCM (3×10 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。この粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SP1、10 g の SNAP カートリッジ) により精製し、4 : 1 のイソヘキサン→アセトン (1% TEA) →アセトン (1% TEA) で溶出し、これをさらにフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SP1、10 g の SNAP カートリッジ) により精製してイソヘキサン→アセトン (1% TEA) で溶出した。次いで粗製生成物を逆相分取 HPLC により精製した。生成物を含有する分画を組み合わせ、DCM で希釈し、飽

40

50

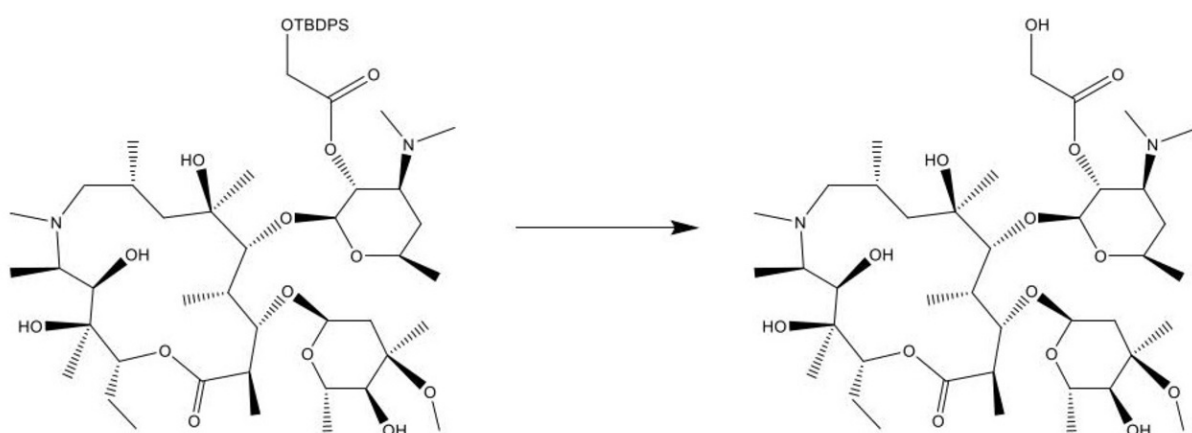
和 NaHCO_3 (aq) で中和した。有機質層を分離し、水相を DCM で抽出した。組み合わせた有機物を飽和ブライン溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、真空内で蒸発させることにより、表題化合物を無色のガム (40 mg、12%) として得た。LCMS (方法 B) : $R_t = 1.72$ 分; $[M+H]^+ = 1046.0$

【0222】

工程 4 : (2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 2 - エチル - 3, 4, 10 - トリヒドロキシ - 13 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 - ヘプタメチル - 15 - オキソ - 1 - オキサ - 6 - アザシクロペンタデカン - 11 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル 2 - ヒドロキシアセテート

【0223】

【化 33】



【0224】

(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 2 - エチル - 3, 4, 10 - トリヒドロキシ - 13 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 - ヘプタメチル - 15 - オキソ - 1 - オキサ - 6 - アザシクロペンタデカン - 11 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) アセテート (40 mg、0.0383 mmol) を N_2 下で無水 THF (1 mL) に溶かした攪拌溶液に、1 M テトラブチルアンモニウムフルオリド水和物 (115 μL 、0.115 mmol) を THF に溶かしたものを加えた。反応物を室温で 2 時間攪拌し、次いで飽和 NaHCO_3 (aq) でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機質層を飽和ブライン溶液で洗浄し、層を分離した。有機質相を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Biota[®] SP1、10 g の SNAP カートリッジ) により精製し、イソヘキサン (2% TEA) → アセトン (2% TEA) で溶出することにより、表題化合物を白色固形物 (12 mg、39%) として得た。LCMS (方法 C) : $R_t = 3.04$ 分; $[M+H]^+ = 807.9$

【0225】

化学合成例 2 :

2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) 酢酸について上述したものと同様の方法により、以下の構成部分を作製した。

【0226】

10

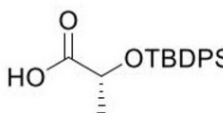
20

30

40

50

【表 3】

構造	非定型データ
	LCMS (方法 B): $R_t = 2.01$ 分 ; $[M-H]^- = 327.1$

【0227】

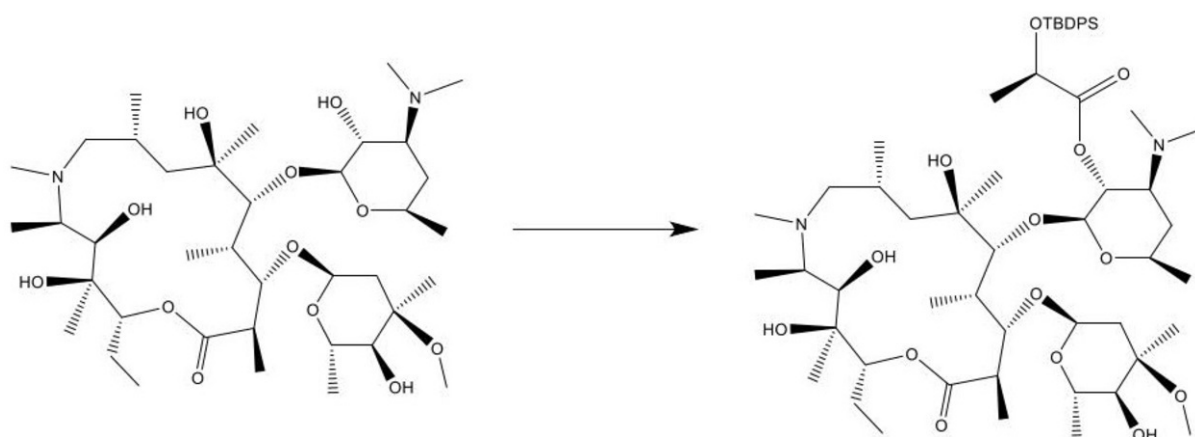
10

工程1: (2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 2 - エチル - 3, 4, 10 - トリヒドロキシ - 13 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 - ヘプタメチル - 15 - オキソ - 1 - オキサ - 6 - アザシクロペンタデカン - 11 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル (R) - 2 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) プロパノエート

【0228】

【化34】

20



30

【0229】

(R) - 2 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) プロパン酸 (361mg、1.10mmol) を0℃でDCM (10.7mL) に溶かした攪拌溶液にDCC (227mg、1.10mmol) を加え、この混合物を室温に温めて2時間攪拌した。アジスロマイシン二水和物 (393mg、0.500mmol) を加え、この混合物を室温で112時間攪拌した。結果として生じる混合物をDCMと飽和NaHCO₃ (aq) で希釈し、層を分離した。有機質相を飽和NaHCO₃ (aq) で洗浄した。組み合わせた水層をDCMで抽出し、組み合わせた有機物を飽和ブライン溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Biota SP1、25g) により精製し、イソヘキサン (1%TEA) → アセトン (1%TEA) で溶出することにより、表題化合物を経時的に固形化する白色のガム (149mg、28%) として得た。LCMS (方法B): $R_t = 1.93$ 分; $[M+H]^+ = 1059.8$

40

【0230】

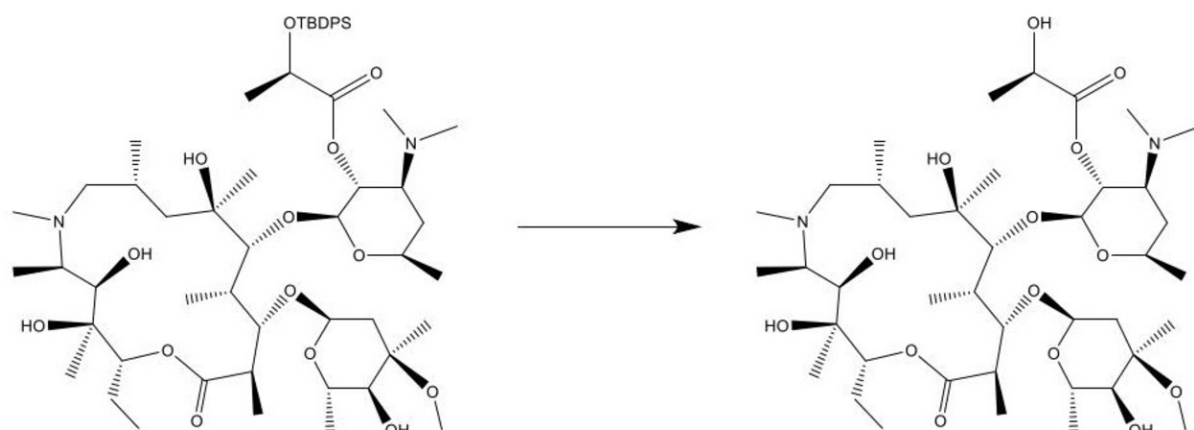
工程2: (2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 2 - エチル - 3, 4, 10 - トリヒドロキシ - 13 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3,

50

5, 6, 8, 10, 12, 14-ヘプタメチル-15-オキソ-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-11-イル) オキシ) - 6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル (R) - 2-ヒドロキシプロパノエート

【0231】

【化35】



10

【0232】

(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 2-エチル-3, 4, 10-トリヒドロキシ-13 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5-ヒドロキシ-4-メトキシ-4, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-ヘプタメチル-15-オキソ-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-11-イル) オキシ) - 6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル (R) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) プロパノエート (145 mg, 0.135 mmol) を N₂ 下、室温で無水 THF (3.4 mL) に溶かした攪拌溶液に、1 M テトラブチルアンモニウムフルオリド水和物 (411 μL, 0.411 mmol) を THF に溶かしたものを加えた。反応物を 16 時間室温で攪拌した。結果として生じる混合物をと飽和 NaHCO₃ (aq) と EtOAc で希釈し、層を分離した。有機質相を飽和ブライン溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。粗製生成物を逆相分取 HPLC により精製した。生成物を含有する分画を組み合わせ、EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ (aq) で中和した。有機質相を飽和ブライン溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。表題化合物を白色固形物 (12 mg, 11%) として得た。LCMS (方法 B) : R_t = 3.18 分; [M+H]⁺ = 821.9

20

30

【0233】

代替的に、合成例 2 は以下の方法を介して調製することもできる。

【0234】

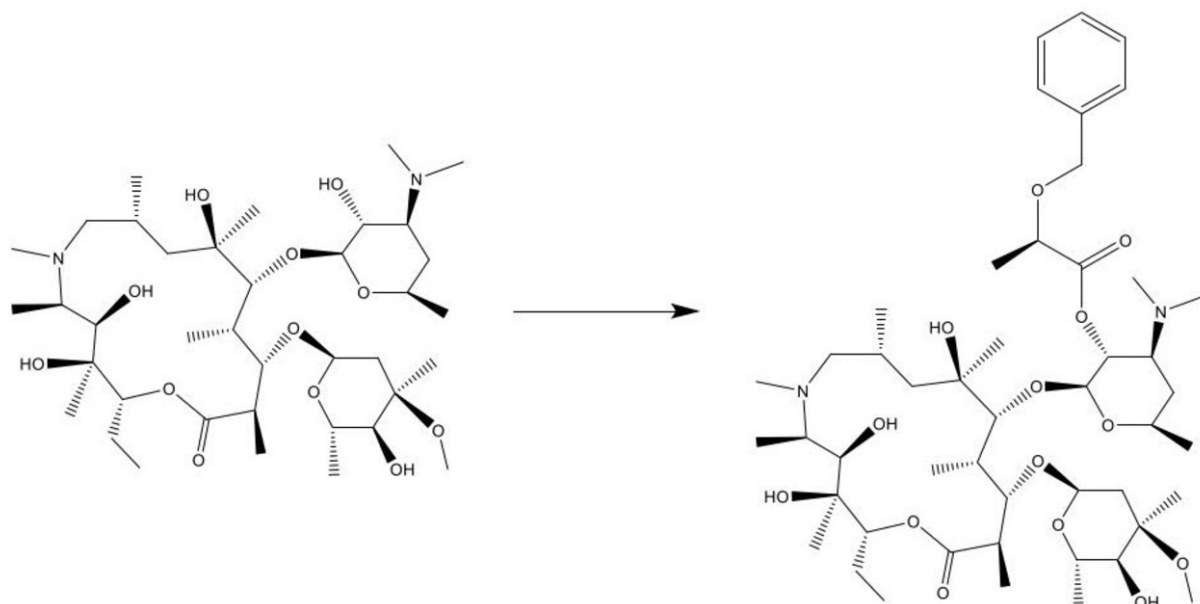
工程 1 : (2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 2-エチル-3, 4, 10-トリヒドロキシ-13 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5-ヒドロキシ-4-メトキシ-4, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-ヘプタメチル-15-オキソ-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-11-イル) オキシ) - 6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル (R) - 2 - (ベンジルオキシ) プロパノエート

40

【0235】

50

【化 3 6】



10

【0236】

(R) - (+) - 2 - ベンジルオキシプロピオン酸 (115 mg、0.640 mmol) を無水 DCM (25 mL) に溶かした攪拌溶液に、DIPEA (0.83 mL、4.78 mmol)、COMU (1.36 g、3.18 mmol)、およびアジスロマイシンニ水和物 (500 mg、0.640 mmol) を加えた。混合物を室温で19時間攪拌した。結果として生じる混合物をDCM (50 mL) で希釈し、この溶液を飽和 NaHCO₃ (aq) (2×20 mL)、次いで水 (2×20 mL) で洗浄した。有機質相を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SP1、50 g の SNAP カートリッジ) により精製してイソヘキサン (1% TEA) → アセトン (1% TEA) により溶出し、さらにフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SP1、25 g の SNAP カートリッジ) により精製し、イソヘキサン (1% TEA) → 40% アセトン - イソヘキサン (1% TEA) で溶出することにより、表題化合物を黄色のガム (424 mg、73%) として得た。LCMS (方法B) : R_t = 1.55 分; [M+H]⁺ = 911.5。この材料のほぼ半分をさらにフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SP1、50 g の SNAP カートリッジ) により精製し、イソヘキサン (1% TEA) → 25% アセトン - イソヘキサン (1% TEA) で溶出することにより、表題化合物を黄色のガム (192 mg、33%) として得た。LCMS (方法B) : R_t = 1.55 分; [M+H]⁺ = 911.6

20

30

【0237】

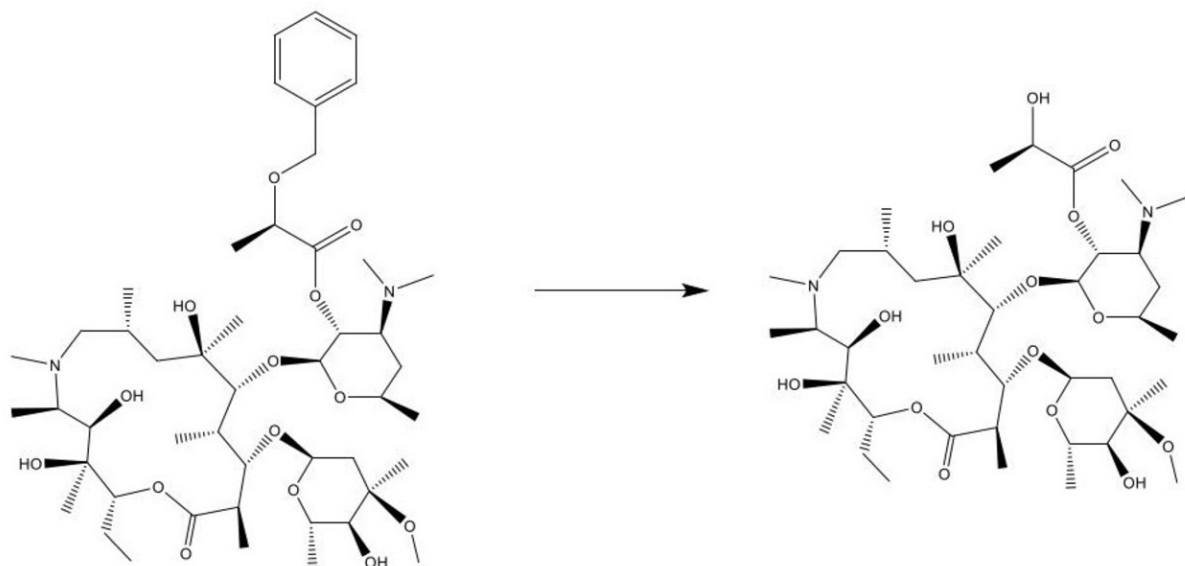
工程2 : (2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 2 - エチル - 3, 4, 10 - トリヒドロキシ - 13 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 - ヘプタメチル - 15 - オキソ - 1 - オキサ - 6 - アザシクロペンタデカン - 11 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル (R) - 2 - ヒドロキシプロパノエート

40

【0238】

50

【化 3 7】



10

【0239】

(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 2 - エチル - 3, 4, 10 - トリヒドロキシ - 13 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 - ヘプタメチル - 15 - オキソ - 1 - オキサ - 6 - アザシクロペンタデカン - 11 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル (R) - 2 - (ベンジルオキシ) プロパノエート (50mg、0.060mmol) を EtOAc (2mL) に溶かした溶液を、窒素雰囲気下、水酸化パラジウム炭素 20wt% (11.6μ、0.0200mmol) を EtOAc (0.5mL) に溶かした攪拌懸濁液に加えた。この反応物を水素雰囲気下に置き、44時間攪拌した。結果として生じる混合物を EtOAc で希釈し、セライトカートリッジ (2.5g) に通し、EtOAc で洗浄し、濾液を真空内で蒸発させた。

20

30

【0240】

別のフラスコ中で、(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 2 - エチル - 3, 4, 10 - トリヒドロキシ - 13 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 - ヘプタメチル - 15 - オキソ - 1 - オキサ - 6 - アザシクロペンタデカン - 11 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル (R) - 2 - (ベンジルオキシ) プロパノエート (106mg、0.120mmol) を EtOAc (4mL) に溶かした溶液を、窒素雰囲気下、パラジウム炭素 10wt% (37.1mg、0.0300mmol) を EtOAc (1mL) に溶かした攪拌懸濁液に加えた。この反応物を水素雰囲気下に置き、76時間攪拌した。結果として生じる混合物を EtOAc で希釈し、セライトカートリッジに通し、EtOAc で洗浄し、濾液を真空内で蒸発させた。

40

【0241】

この2つの反応混合物を組み合せ、生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SP1、10g の SNAP カートリッジ) により精製し、イソヘキサン (1% TEA) → アセトン (1% TEA) で溶出することにより、表題化合物を白色固形物 (58mg、41%) として得た。LCMS (方法C) : Rt = 3.21分; [M+H] = 821.9。1H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.06 (d, J = 4.8Hz

50

, 1 H), 4.59–4.75 (m, 3 H), 4.21–4.27 (m, 2 H), 4.02 (m, 1 H), 3.49–3.68 (m, 3 H), 3.21–3.37 (m, 3 H), 3.00–3.08 (m, 1 H), 2.87 (s, 1 H), 2.59–2.73 (m, 3 H), 2.30–2.33 (m, 4 H), 2.14–2.24 (m, 7 H), 1.82–2.07 (m, 4 H), 1.66–1.74 (m, 2 H), 1.01–1.59 (m, 3 1 H), 0.83–0.91 (m, 10 H)

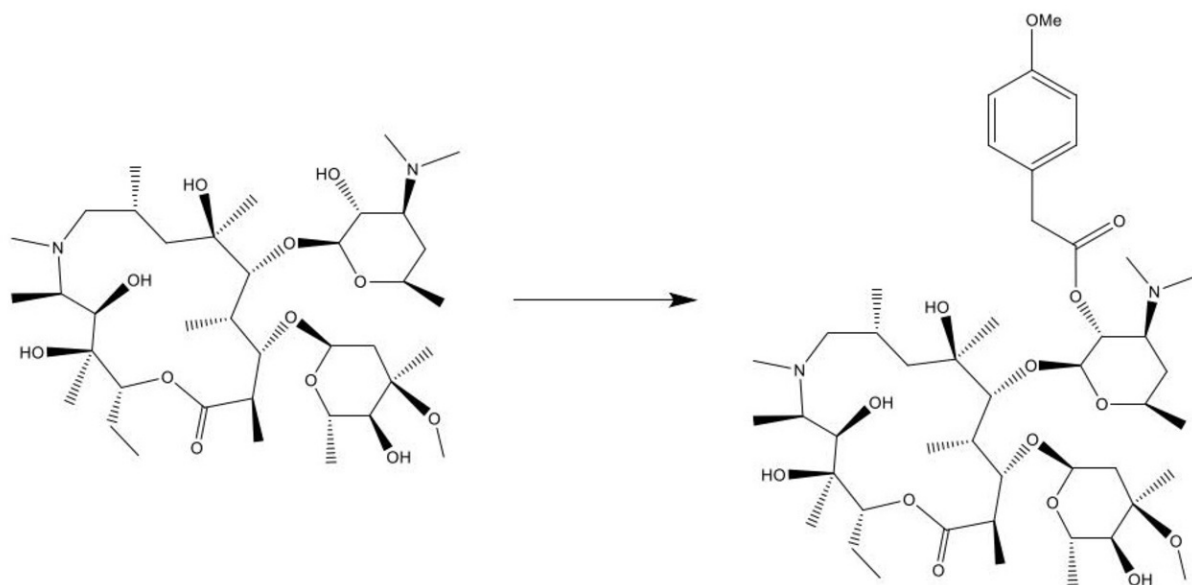
【0242】

化学合成例 3 :

(2 S, 3 R, 4 S, 6 R) – 4 – (ジメチルアミノ) – 2 – (((2 R, 3 S, 4 R, 5 R, 8 R, 10 R, 11 R, 12 S, 13 S, 14 R) – 2 – エチル – 3, 4, 10 – トリヒドロキシ – 13 – (((2 R, 4 R, 5 S, 6 S) – 5 – ヒドロキシ – 4 – メトキシ – 4, 6 – ジメチルテトラヒドロ – 2 H – ピラン – 2 – イル) オキシ) – 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 – ヘプタメチル – 15 – オキソ – 1 – オキサ – 6 – アザシクロペンタデカン – 11 – イル) オキシ) – 6 – メチルテトラヒドロ – 2 H – ピラン – 3 – イル 2 – (4 – メトキシフェニル) アセテート

【0243】

【化38】



【0244】

アジスロマイシン物二水和物 (250 mg、0.3200 mmol) を乾燥 DCM (5 mL) に溶かした。4 – メトキシフェニルアセチルクロリド (65 μ L、0.425 mmol) およびピリジン (50 μ L、0.618 mmol) を加え、混合物を室温で 20 時間 40 攪拌した。結果として生じる混合物を DCM (30 mL) で希釈し、この溶液を飽和 NaHCO₃ (aq) (40 mL)、次いで飽和ブライン溶液 (40 mL) で洗浄した。有機質相を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SP1、10 g の SNAP カートリッジ) により精製し、イソヘキサン→3 : 1 イソヘキサン–アセトン (1% TEA) で溶出することにより表題化合物を無色のガムとして得て、これを引っ掻く (scratching) と無色の固形物を得た (97 mg、34%)。LCMS (方法 A) : Rt = 2.04 分 ; [M + H]⁺ = 897.50。1H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.12–7.15 (m, 2 H), 6.78–6.83 (m, 2 H), 4.96 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 4.63–4.69 (m, 2 H), 4.53 (d, J = 7.3 Hz,

10

20

30

40

50

1 H), 4.17–4.27 (m, 1 H), 3.92–4.01 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.42–3.59 (m, 4 H), 3.22–3.36 (m, 3 H), 2.95–3.00 (m, 1 H), 2.47–2.83 (m, 5 H), 2.29–2.34 (m, 4 H), 1.79–2.16 (m, 9 H), 1.41–1.69 (m, 4 H), 1.00–1.37 (m, 26 H), 0.80–0.90 (m, 11 H)

【0245】

化学合成例 4:

工程 1: 2, 2-ジメチル-3, 3-ジフェニル-4, 7, 10, 13-テトラオキサー-3-シラペンタデカン-15-オール

【0246】

【化39】



【0247】

テトラエチレングリコール (889 μ L、5.15 mmol) とイミダゾール (425 mg、6.24 mmol) を乾燥 DMF (15 mL) に溶かした。tert-ブチルクロロジフェニルシラン (1.0 mL、3.85 mmol) を滴下し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶剤を真空内で蒸発させ、残渣を DCM (50 mL) に溶かした。この溶液を飽和ブライン溶液 (2 $\times$ 40 mL) で洗浄し、有機質相を真空内で蒸発させた。この粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SP1、50 g SNAP カートリッジ) により精製し、イソヘキサン $\rightarrow$ EtOAc で溶出することにより、表題化合物を無色の油 (767 mg、46%) として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.65–7.68 (m, 4 H), 7.34–7.41 (m, 6 H), 3.78 (t, $J=5.3$ Hz, 2 H), 3.51–3.64 (m, 14 H), 1.02 (s, 9 H)

【0248】

工程 2: メチル 2, 2-ジメチル-3, 3-ジフェニル-4, 7, 10, 13, 16-ペンタオキサー-3-シラオクタデカン-18-オエート

【0249】

【化40】



【0250】

2, 2-ジメチル-3, 3-ジフェニル-4, 7, 10, 13-テトラオキサー-3-シラペンタデカン-15-オール (755 mg、1.75 mmol) を乾燥 THF (10 mL) に溶かした。水素化ナトリウム (油中で 60% 分散、90 mg、2.25 mmol) を室温に加え、混合物を室温で 20 分間攪拌した。プロモ酢酸メチル (250 μ L、2.64 mmol) を室温で滴下し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。結果として生じる混合物を MeOH (10 mL) でクエンチし、溶剤を真空内で蒸発させた。残渣を DCM に溶かし、この溶液を飽和ブライン溶液 (40 mL) で洗浄した。水相を DCM (30 mL) で逆抽出し、組み合わせた有機物を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、イソヘキサン $\rightarrow$ 60% の EtOAc-イソヘキサンで溶出することにより、表題化合物を無色の油 (327 mg、37%) として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.65–7.67 (m, 4 H), 7.34–7.40 (m, 6 H), 4.08 (d, $J=8.7$ Hz, 2 H), 3.78 (t, $J=5.3$ Hz, 2 H), 3.68 (s, 2 H), 3.54–3.64 (m, 15 H), 1.02 (s, 9 H)

【0251】

工程3：2, 2-ジメチル-3, 3-ジフェニル-4, 7, 10, 13, 16-ペンタオキサー3-シラオクタデカン-18-oi c 酸

【0252】

【化41】



【0253】

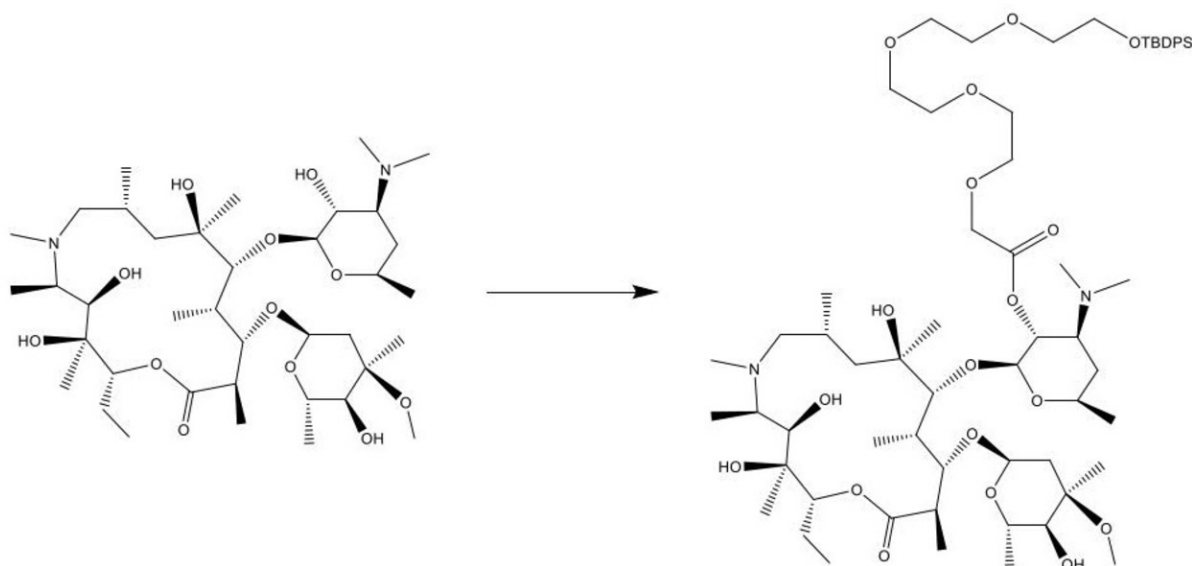
メチル2, 2-ジメチル-3, 3-ジフェニル-4, 7, 10, 13, 16-ペンタオキサー3-シラオクタデカン-18-オエート (312 mg、0.620 mmol) を3:1のTHF-H₂O (8 mL) に溶かし、この混合物を室温で64時間攪拌した。混合物を酸性化してpH3 (2N HCl) とし、溶液をDCM (4×30 mL) で抽出した。有機質相を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。この粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SP1、10 g SNAPカートリッジ) により精製し、イソヘキサン→DCM→10% MeOH-DCMで溶出することにより、表題化合物を無色の油 (101 mg、34%) として明らかにした。LCMS (方法D) : Rt=3.72分 (98.3%) [M-H]⁻=489.3

【0254】

工程4：(2S, 3R, 4S, 6R)-4-(ジメチルアミノ)-2-(((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-2-エチル-3, 4, 10-トリヒドロキシ-13-(((2R, 4R, 5S, 6S)-5-ヒドロキシ-4-メトキシ-4, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-ヘプタメチル-15-オキソ-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-11-イル)オキシ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル2, 2-ジメチル-3, 3-ジフェニル-4, 7, 10, 13, 16-ペンタオキサー3-シラオクタデカン-18-オエート

【0255】

【化42】



【0256】

2, 2-ジメチル-3, 3-ジフェニル-4, 7, 10, 13, 16-ペンタオキサー3-シラオクタデカン-18-oi c 酸 (101 mg、0.210 mmol) とDCC (4

5 mg、0.220 mmol) を乾燥 DCM (5 mL) に溶かした。混合物を室温で 2 時間攪拌した。アジスロマイシン二水和物 (120 mg、0.150 mmol) を加え、この混合物を室温で 40 時間攪拌した。溶剤を真空内で蒸発させ、残渣を EtOAc (30 mL) に溶かした。この溶液を冷凍庫に 16 時間保管し、結果として生じる溶液を濾過した。溶剤を真空内で蒸発させ、残渣を DCM (30 mL) に溶かした。この溶液を飽和 NaHCO₃ (aq) (20 mL) で洗浄し、次いで乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SP1、10 g の SNAP カートリッジ) により精製し、イソヘキサン→3:1 イソヘキサン-アセトン (1% TEA) で溶出することにより表題化合物を無色のガム (143 mg、57%) として明らかにした。LCMS (方法 D) : R_t = 2.74 分; [M+H]⁺ = 1222.1

10

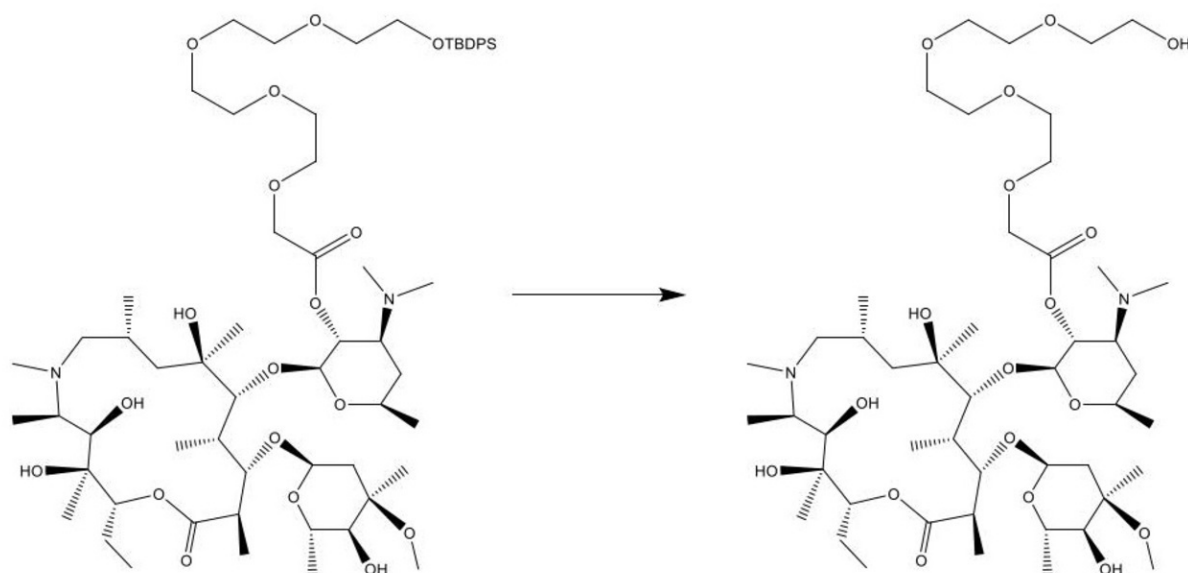
【0257】

工程 5 : (2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 2 - エチル - 3, 4, 10 - トリヒドロキシ - 13 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 - ヘプタメチル - 15 - オキソ - 1 - オキサ - 6 - アザシクロペンタデカン - 11 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル - ヒドロキシ - 3, 6, 9, 12 - テトラオキサテトラデカノエート

20

【0258】

【化 43】



30

【0259】

(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 2 - エチル - 3, 4, 10 - トリヒドロキシ - 13 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 - ヘプタメチル - 15 - オキソ - 1 - オキサ - 6 - アザシクロペンタデカン - 11 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル 2, 2 - ジメチル - 3, 3 - ジフェニル - 4, 7, 10, 13, 16 - ペンタオキサ - 3 - シラオクタデカン - 18 - オエート (130 mg、0.110 mmol) を無水 THF (5 mL) に溶かした。テトラブチルアンモニウムフルオリド水和物 (THF 中で 1 M、350 μL、0.350 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。結果として生

40

50

じる混合物を飽和 NaHCO_3 (aq) (10 mL) および DCM (20 mL) で希釈し、層を分離した。水相を DCM (2 x 20 mL) で抽出し、組み合わせた有機物を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SP1、10 g の SNAP カートリッジ) により精製し、イソヘキサン→3:1 イソヘキサン-アセトン (1% TEA) →アセトン (1% TEA) で溶出することにより、表題化合物を無色のガム (23 mg、22%) として得た。LCMS (方法 C): $R_t = 3.29$ 分; $[M+H]^+ = 984.0$

【0260】

化学合成例 5:

工程 1: tert-ブチル 1-ヒドロキシ-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカン-15-オエート

10

【0261】

【化 44】



【0262】

テトラエチレングリコール (5.0 g、25.7 mmol) を無水 THF (60 mL) に溶かした。水素化ナトリウム (油中で 60% 分散、52 mg、1.30 mmol) を加え、気体の発生が止まるまで攪拌した。tert-ブチル-アクリレート (1.5 mL、10.2 mmol) を 2 時間かけて少量ずつ加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を飽和ブライン溶液 (20 mL) および THF でクエンチし、真空内で蒸発させた。残渣を DCM (60 mL) に溶かし、この溶液を飽和ブライン溶液 (30 mL) で洗浄した。有機質相を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、DCM→10% MeOH-DCM で溶出することにより、表題化合物を淡黄色の油 (2.48 g、75%) として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.56–3.70 (m, 18 H), 2.67 (s, 1 H), 2.47 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 1.41 (s, 9 H)

20

【0263】

工程 2: tert-ブチル 2, 2-ジメチル-3, 3-ジフェニル-4, 7, 10, 13, 16-ペンタオキサ-3-シラノナデカン-19-オエート

30

【0264】

【化 45】



【0265】

tert-ブチル 1-ヒドロキシ-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカン-15-オエート (1.20 g、3.72 mmol) およびイミダゾール (305 mg、4.48 mmol) を乾燥 DMF (15 mL) に溶かした。tert-ブチルクロロジフェニルシラン (1.15 mL、4.42 mmol) を滴下し、混合物を室温で 18 時間攪拌した。溶剤を真空内で蒸発させ、残渣を DCM (60 mL) と飽和ブライン溶液 (40 mL) に分けた。層を分離し、有機質相を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。この粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SP1、50 g SNAP カートリッジ) により精製し、DCM→5% MeOH-DCM で溶出することにより、表題化合物を無色 (1.96 g、94%) として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.66–7.68 (m, 4 H), 7.35–7.41 (m, 6 H), 3.78 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H), 3.64 (t, $J = 6.4$ Hz

40

50

, 2 H), 3.54–3.59 (m, 14 H), 2.43 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.41 (s, 9 H), 1.02 (s, 9 H)

【0266】

工程3: 2, 2-ジメチル-3, 3-ジフェニル-4, 7, 10, 13, 16-ペンタオキサ-3-シラノナデカン-19-酸

【0267】

【化46】



10

【0268】

tert-ブチル 2, 2-ジメチル-3, 3-ジフェニル-4, 7, 10, 13, 16-ペンタオキサ-3-シラノナデカン-19-オエート (1.96 g、3.5 mmol) を 2:1 の DCM-TFA (15 mL) に溶かし、溶液を室温で 1 時間攪拌した。結果として生じる混合物を H₂O (10 mL) と DCM (30 mL) で希釈した。溶液を激しく攪拌して層を混ぜ合わせ、溶液を 2 M NaOH で塩基化することにより pH 3 とした。層を分離し、水相を DCM (30 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を真空内で蒸発させ、粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Biota SP1、50 g の SNAP カートリッジ) により精製し、DCM→10% MeOH-DCM で溶出することにより、表題化合物を無色の油 (0.926 g、52%) として得た。¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.63–7.69 (m, 4 H), 7.34–7.40 (m, 6 H), 3.78 (t, J = 5.0 Hz, 2 H), 3.70 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.54–3.62 (m, 14 H), 2.54 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 0.99–1.04 (m, 9 H)

20

【0269】

工程4: (2S, 3R, 4S, 6R)-4-(ジメチルアミノ)-2-(((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-2-エチル-3, 4, 10-トリヒドロキシ-13-(((2R, 4R, 5S, 6S)-5-ヒドロキシ-4-メトキシ-4, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-ヘプタメチル-15-オキソ-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-11-イル)オキシ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル 2, 2-ジメチル-3, 3-ジフェニル-4, 7, 10, 13, 16-ペンタオキサ-3-シラノナデカン-19-オエート

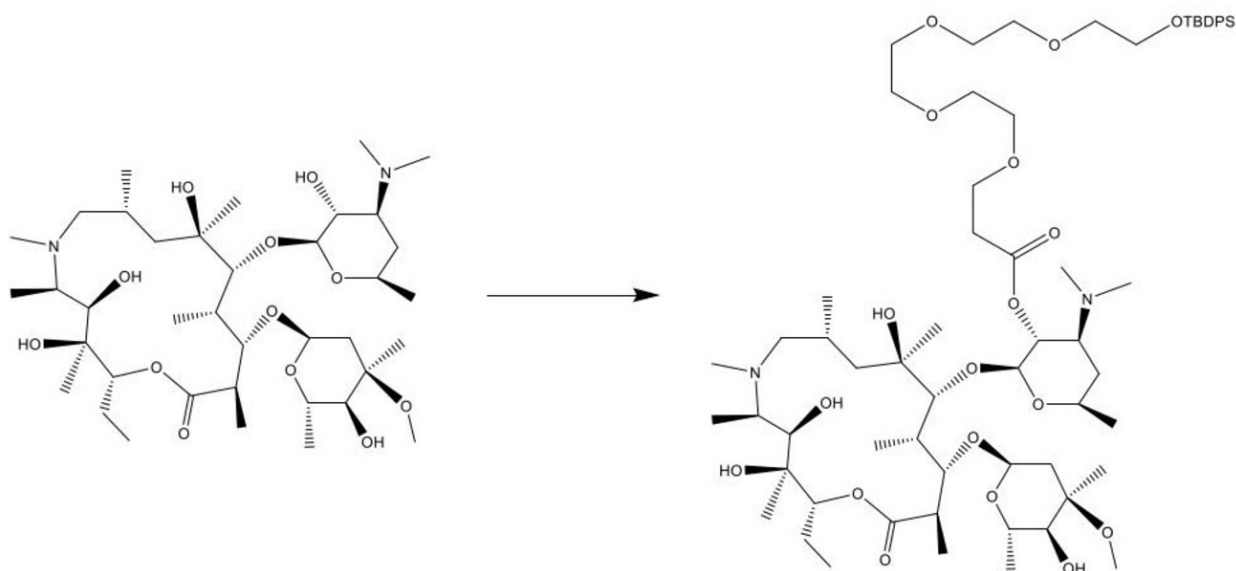
30

【0270】

40

50

【化 4 7】



10

【0271】

2, 2-ジメチル-3, 3-ジフェニル-4, 7, 10, 13, 16-ペンタオキサ-3-シラノナデカン-19-oi c 酸 (82 mg、0.160 mmol)、アジスロマイシンニ水和物 (105 mg、0.130 mmol)、および COMU (280 mg、0.650 mmol) を無水 DCM (5 mL) に溶かした。DIPEA (175 μ L、1.00 mmol) を加え、混合物を室温で 20 時間攪拌した。結果として生じる混合物を DCM (50 mL) で希釈し、この溶液を飽和 NaHCO₃ (aq) (2 $\times$ 50 mL) で洗浄した。有機質相を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SP1、10 g の SNAP カートリッジ) により精製し、イソヘキサン $\rightarrow$ 3 : 1 イソヘキサン-アセトン (1% TEA) で溶出することにより、表題化合物を淡黄色のガム (119 mg、59%) として得た。LCMS (方法 D) : R_t = 2.72 分; [M+H]⁺ = 1236.1

20

30

【0272】

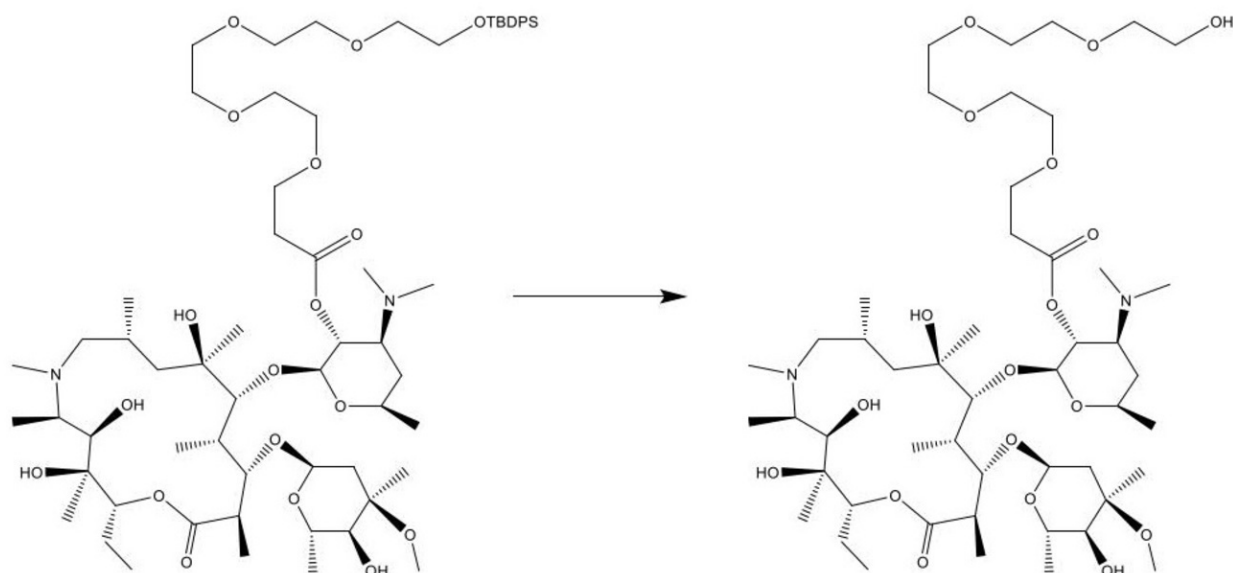
工程 5 : (2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 2-エチル-3, 4, 10-トリヒドロキシ-13 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5-ヒドロキシ-4-メトキシ-4, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-ヘプタメチル-15-オキソ-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-11-イル) オキシ) - 6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル 1-ヒドロキシ-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカン-15-オエート

【0273】

40

50

【化 4 8】



10

【0274】

(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 2 - エチル - 3, 4, 10 - トリヒドロキシ - 13 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 - ヘプタメチル - 15 - オキソ - 1 - オキサ - 6 - アザシクロペンタデカン - 11 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル 2, 2 - ジメチル - 3, 3 - ジフェニル - 4, 7, 10, 13, 16 - ペンタオキサ - 3 - シラノナデカン - 19 - オエート (57 mg、0.050 mmol) を無水 THF (5 mL) に溶かした。テトラブチルアンモニウムフルオリド水和物 (THF 中で 1 M、155 μ L、0.155 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。結果として生じる混合物を飽和 NaHCO₃ (aq) (10 mL) でクエンチし、溶液を DCM (2 × 25 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SP1、10 g の SNAP カートリッジ) により精製し、イソヘキサン → 3 : 1 イソヘキサン - アセトン (1% TEA) → アセトン (1% TEA) で溶出することにより、表題化合物を、引っ掻くと固形化するオフホワイトのガム (36 mg、78%) として得た。LCMS (方法 D) : R_t = 1.87 分 ; [M + H]⁺ = 998.0

20

30

【0275】

化学合成例 6 :

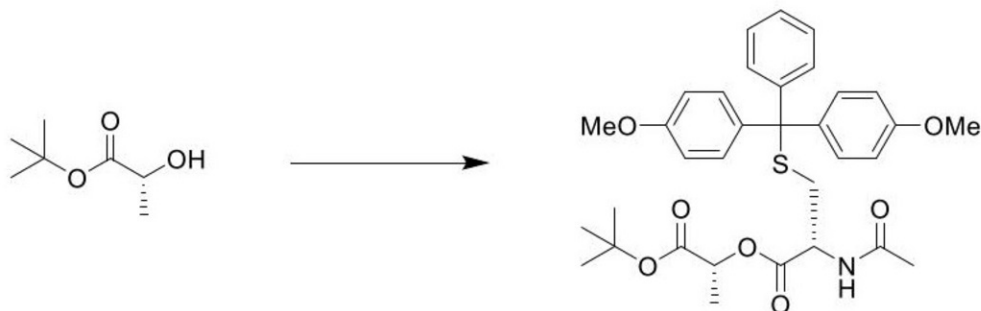
工程 1 : (R) - 1 - (tert-ブトキシ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル N - アセチル - S - (ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メチル) - L - システイナート

40

【0276】

50

【化 4 9】



10

【0277】

N-アセチル-S-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メチル)-L-システイン(800mg、1.72mmol)、tert-ブチル(2S)-2-ヒドロキシプロパノエート(260mg、1.78mmol)、およびトリフェニルホスフィン(680mg、2.59mmol)を無水DCM(20mL)に溶かした。ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(500μL、2.55mmol)を滴下し、混合物を室温で3時間攪拌した。溶剤を真空内で蒸発させ、粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、イソヘキサン→1:1のEtOAc-イソヘキサンで溶出することにより、(R)-1-(tert-ブトキシ)-1-オキソプロパン-2-イルN-アセチル-S-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メチル)-L-システイネート(1.06g、104%)をオフホワイト固形物として得た。LCMS(方法D): Rt=3.59分; [M+Na]⁺=616.2。

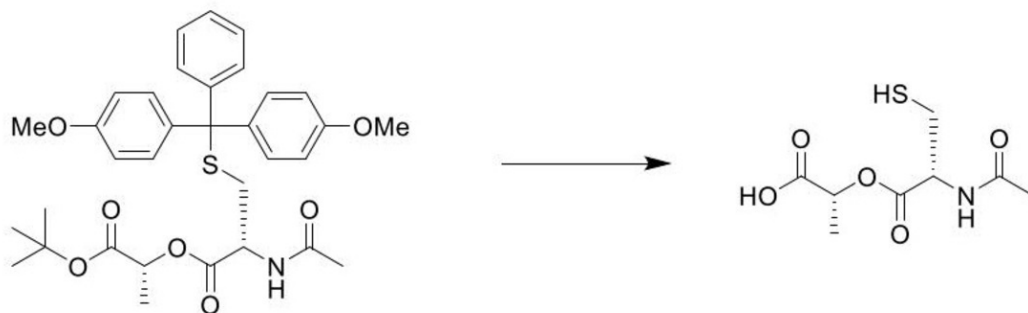
20

【0278】

工程2: (R)-2-((アセチル-L-システニル)オキシ)プロパン酸

【0279】

【化50】



30

【0280】

(R)-1-(tert-ブトキシ)-1-オキソプロパン-2-イルN-アセチル-S-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メチル)-L-システイネート(1.06g、1.79mmol)をDCM(10mL)とTFA(10mL)に溶かした。トリエチルシラン(1000μL、6.26mmol)を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。TFA(2mL)を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。溶剤を真空内で蒸発させた。残渣をDCM(30mL)に溶かし、溶剤を真空内で蒸発させた。粗製残渣の約10%を逆相HPLCにより精製した。所望の生成物を含む分画を組み合わせ、溶液を凍結した(-78℃)。次いで溶剤を凍結乾燥で蒸発させることにより、(R)-2-((アセチル-L-システニル)オキシ)プロパン酸(13mg、31%)を白色固形物として得た。¹H-NMR(400MHz, MeOD) δ 5.18-4.98(m, 1H), 4.77-4.62(m, 1H), 3.08-2.75(m, 2H), 2.15-1.89(m, 3H), 1.62-1.38(m, 3H)

40

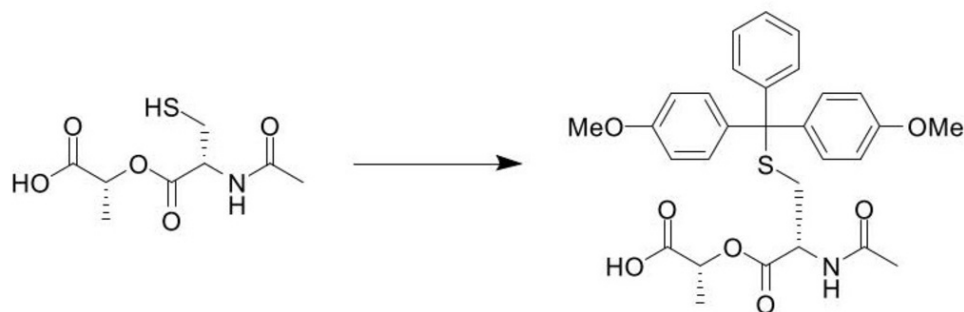
50

【0281】

工程3：(R)-2-((N-アセチル-S-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メチル)-L-システニル)オキシ)プロパン酸

【0282】

【化51】



10

【0283】

(R)-2-((アセチル-L-システニル)オキシ)プロパン酸(900mg、0.910mmol)および4,4'-ジメトキシトリチルクロリド(280mg、0.826mmol)を無水DCM(20mL)に溶かした。TEA(0.50μ、3.59mmol)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をDCM(40mL)で希釈し、この溶液を飽和NH₄Cl(aq)(40mL)で洗浄した。有機質相を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー(Biotage SP1、25gのSNAPカートリッジ)により精製し、EtOAc→20%MeOH-EtOAcで溶出することにより、(R)-2-((N-アセチル-S-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メチル)-L-システニル)オキシ)プロパン酸(403mg、82%)を薄いピンク色の固体として得た。LCMS(方法D)：R_t=3.52分；[M-H]⁻=536.2

20

【0284】

工程4：(R)-1-(((2S,3R,4S,6R)-4-(ジメチルアミノ)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-エチル-3,4,10-トリヒドロキシ-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-ヒドロキシ-4-メトキシ-4,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3,5,6,8,10,12,14-ヘプタメチル-15-オキソ-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-11-イル)オキシ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ)-1-オキソプロパン-2-イルN-アセチル-S-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メチル)-L-システイネート

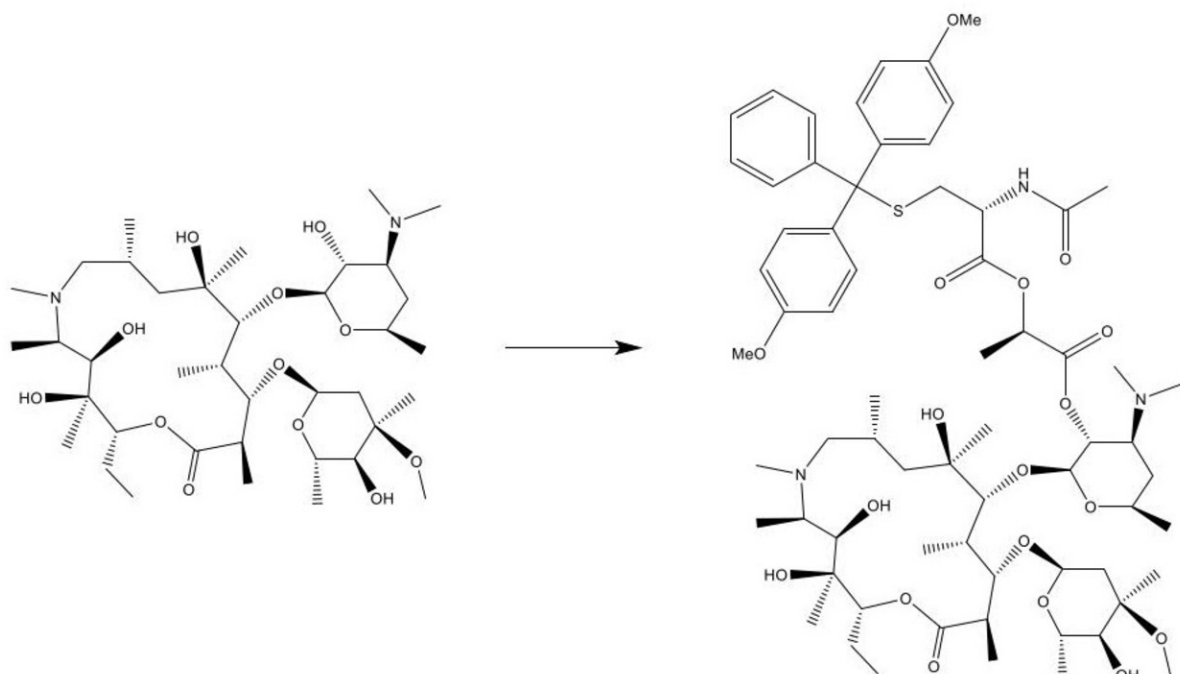
30

【0285】

40

50

【化 5 2】



10

20

【0286】

アジスロマイシンニ水和物 (280 mg、0.357 mmol)、(R)-2-((N-アセチル-S-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メチル)-L-システイン)オキシ)プロパン酸 (200 mg、0.372 mmol)、および TCFH (350 mg、1.25 mmol) を無水 DCE (10 mL) に溶かした。DIPEA (400 μL、2.30 mmol) を加え、混合物を 40 °C で 3 時間攪拌した。混合物を DCM (30 mL) で希釈し、溶液を飽和 NH₄Cl (aq) (2×30 mL)、H₂O (20 mL)、および飽和ブライン溶液 (20 mL) で連続洗浄した。有機質相を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SP1、10 g の SNAP カートリッジ) により精製し、イソヘキサン→3:1 イソヘキサン-アセトン (1% TEA) で溶出することにより、(R)-1-((2S, 3R, 4S, 6R)-4-(ジメチルアミノ)-2-((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-2-エチル-3, 4, 10-トリヒドロキシ-13-((2R, 4R, 5S, 6S)-5-ヒドロキシ-4-メトキシ-4, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-ヘプタメチル-15-オキソ-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-11-イル)オキシ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ)-1-オキソプロパン-2-イル N-アセチル-S-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メチル)-L-システイネート (220 mg、49%) をオフホワイト固形物として得た。LCMS (方法 D) : R_t = 2.62 分; [M+H]⁺ = 1269.2

30

40

【0287】

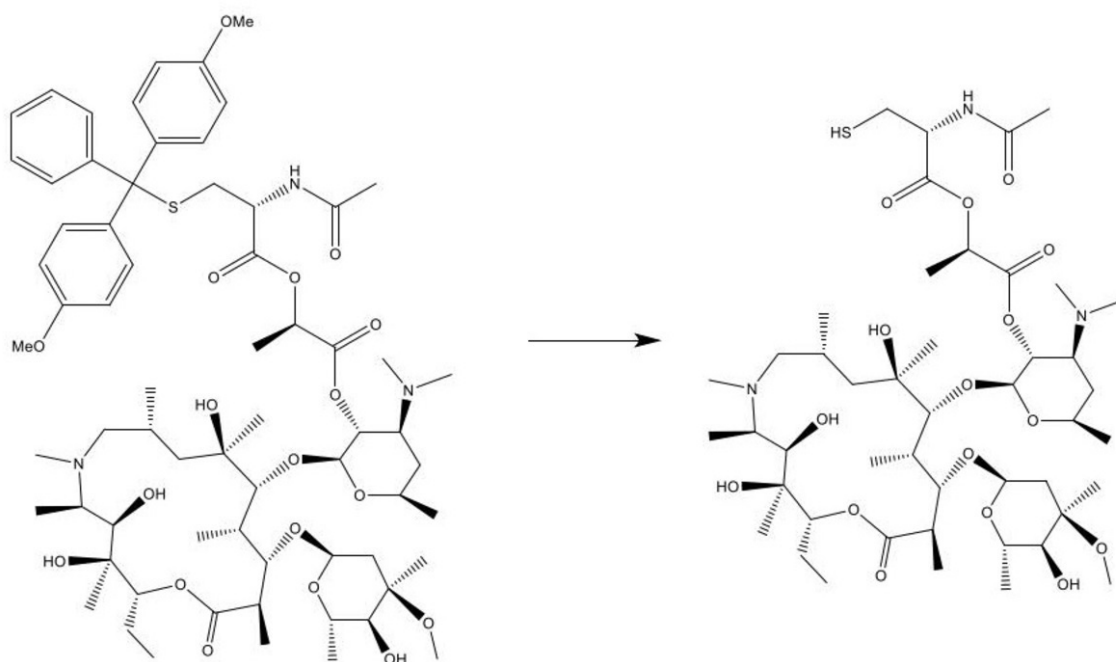
工程 5 : (R)-1-((2S, 3R, 4S, 6R)-4-(ジメチルアミノ)-2-((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-2-エチル-3, 4, 10-トリヒドロキシ-13-((2R, 4R, 5S, 6S)-5-ヒドロキシ-4-メトキシ-4, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-ヘプタメチル-15-オキソ-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-11-イル)オキシ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ)-1-オキソプロパン-2-イル N-アセチル-S-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メチル)-L-システイネート (220 mg、49%) をオフホワイト固形物として得た。LCMS (方法 D) : R_t = 2.62 分; [M+H]⁺ = 1269.2

50

テイネート

【0288】

【化53】



10

20

【0289】

(R)-1-((2S, 3R, 4S, 6R)-4-(ジメチルアミノ)-2-(((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-2-エチル-3, 4, 10-トリヒドロキシ-13-(((2R, 4R, 5S, 6S)-5-ヒドロキシ-4-メトキシ-4, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-ヘプタメチル-15-オキソ-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-11-イル)オキシ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ)-1-オキソプロパン-2-イルN-アセチル-S-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メチル)-L-システイネート(75mg、0.0591mmol)を、無水DCM(8mL)に溶かした。ギ酸(900μL)とトリエチルシラン(40μL、0.250mmol)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。ギ酸(100μL)を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。混合物をイソヘキサン(50mL)および水(30mL)で希釈し、層を分離した。水相を9:1のイソヘキサン-DCM(50mL)およびDCM(3×30mL)で連続洗浄した。水相を塩基化してpH4とし、次いで溶液をDCM(3×30mL)で抽出し、組み合わせた有機物を乾燥し、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させることにより、(R)-1-((2S, 3R, 4S, 6R)-4-(ジメチルアミノ)-2-(((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-2-エチル-3, 4, 10-トリヒドロキシ-13-(((2R, 4R, 5S, 6S)-5-ヒドロキシ-4-メトキシ-4, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-ヘプタメチル-15-オキソ-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-11-イル)オキシ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ)-1-オキソプロパン-2-イルN-アセチル-L-システイネート(14mg、25%)を淡黄色固形物として得た。LCMS(方法D): Rt=1.98分; [M+H]⁺=967.0

30

40

【0290】

化学合成例7:

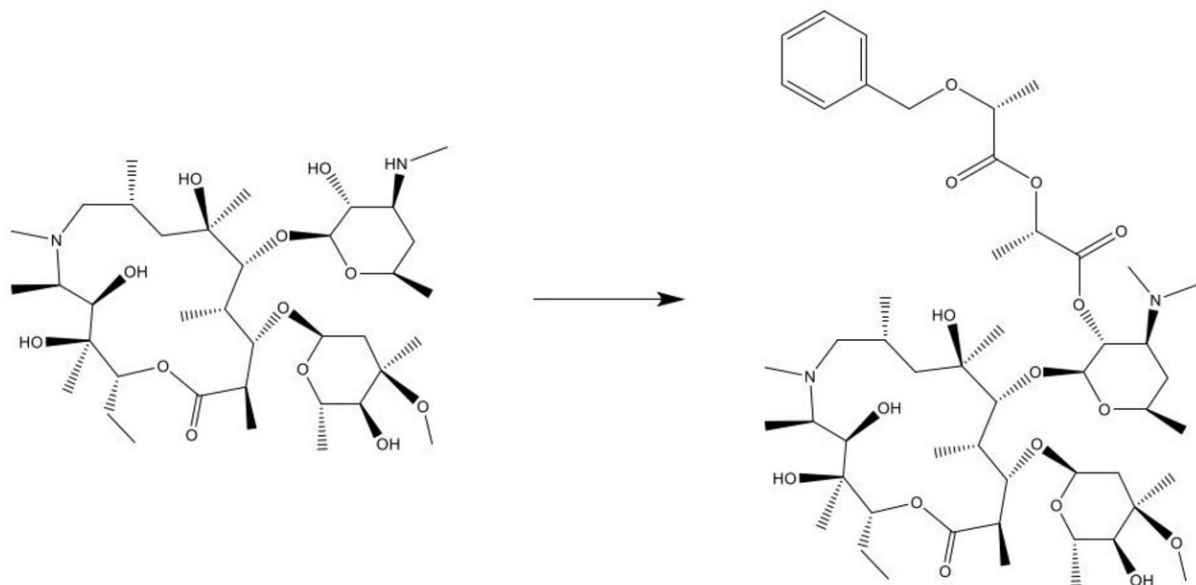
工程1: (2S, 3R, 4S, 6R)-4-(ジメチルアミノ)-2-(((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-2-エチル-3, 4

50

， 10-トリヒドロキシ-13-（（（2R，4R，5S，6S）-5-ヒドロキシ-4-メトキシ-4，6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）-3，5，6，8，10，12，14-ヘプタメチル-15-オキソ-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-11-イル）オキシ）-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル（S）-2-（（（R）-2-（ベンジルオキシ）プロパノイル）オキシ）プロパノエート

【0291】

【化54】



10

20

【0292】

（R）-（+）-2-ベンジルオキシプロピオン酸（72.1mg、0.400mmol）およびDIPEA（70μL、0.400mmol）を無水DCM（4mL）に溶かした攪拌溶液にCOMU（171mg、0.400mmol）を加え、結果として生じる混合物を室温で5分間攪拌し、続いてL-（+）-乳酸（30μL、0.400mmol）を加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。DIPEA（120μL、0.700mmol）、COMU（214mg、0.500mmol）、およびアジスロマイシン二水和物（157mg、0.200mmol）を加え、混合物を室温で4時間攪拌した。混合物をDCMと飽和NaHCO₃溶液で希釈し、層を分離した。有機質相をH₂Oと飽和ブライン溶液で連続洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。残渣をEt₂O/EtOAcとH₂Oに分け、層を分離した。有機質相を飽和ブライン溶液で洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Biotope SP1、10gのSNAPカートリッジ）により精製し、イソヘキサン→20%アセトン-イソヘキサン（1%TEA）で溶出することにより、（2S，3R，4S，6R）-4-（ジメチルアミノ）-2-（（（2R，3S，4R，5R，8R，10R，11R，12S，13S，14R）-2-エチル-3，4，10-トリヒドロキシ-13-（（（2R，4R，5S，6S）-5-ヒドロキシ-4-メトキシ-4，6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）-3，5，6，8，10，12，14-ヘプタメチル-15-オキソ-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-11-イル）オキシ）-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル（S）-2-（（（R）-2-（ベンジルオキシ）プロパノイル）オキシ）プロパノエートを無色のガム（125mg、64%）として得た。LCMS（方法F）：R_t=2.48分；[M+H]⁺=983.8

30

40

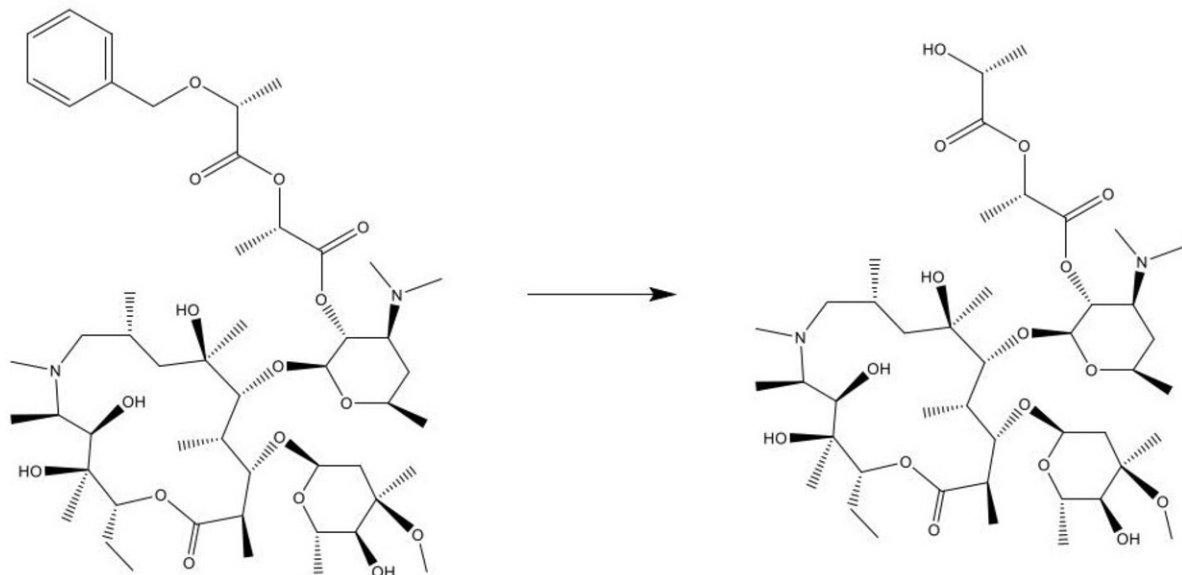
【0293】

工程2：（2S，3R，4S，6R）-4-（ジメチルアミノ）-2-（（（2R，3S

50

， 4 R， 5 R， 8 R， 10 R， 11 R， 12 S， 13 S， 14 R）－ 2－エチル－ 3， 4， 10－トリヒドロキシ－ 13－（（（ 2 R， 4 R， 5 S， 6 S）－ 5－ヒドロキシ－ 4－メトキシ－ 4， 6－ジメチルテトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 2－イル）オキシ）－ 3， 5， 6， 8， 10， 12， 14－ヘプタメチル－ 15－オキソ－ 1－オキサ－ 6－アザシクロペンタデカン－ 11－イル）オキシ）－ 6－メチルテトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 3－イル（ S）－ 2－（（（ R）－ 2－ヒドロキシプロパノイル）オキシ）プロパノエート
【 0 2 9 4 】

【化 5 5】



10

20

【 0 2 9 5 】

（ 2 S， 3 R， 4 S， 6 R）－ 4－（ジメチルアミノ）－ 2－（（（ 2 R， 3 S， 4 R， 5 R， 8 R， 10 R， 11 R， 12 S， 13 S， 14 R）－ 2－エチル－ 3， 4， 10－トリヒドロキシ－ 13－（（（ 2 R， 4 R， 5 S， 6 S）－ 5－ヒドロキシ－ 4－メトキシ－ 4， 6－ジメチルテトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 2－イル）オキシ）－ 3， 5， 6， 8， 10， 12， 14－ヘプタメチル－ 15－オキソ－ 1－オキサ－ 6－アザシクロペンタデカン－ 11－イル）オキシ）－ 6－メチルテトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 3－イル（ S）－ 2－（（（ R）－ 2－（ベンジルオキシ）プロパノイル）オキシ）プロパノエート（ 125 mg、 0.130 mmol）、パラジウム炭素 10 wt %（ 67.7 mg、 0.0600 mmol）、およびギ酸アンモニウム（ 80.2 mg、 1.27 mmol）を EtOAc（ 3.5 mL）に溶かした攪拌混合物を、 50℃で 1 時間加温した。反応混合物を EtOAc で希釈し、セライトに通して濾過し、 EtOAc で洗浄して、結果として生じる濾液を真空内で蒸発させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ Biotage SP1、 10 g の SNAP カートリッジ）により精製し、イソヘキサン→アセトン（ 1 % TEA）で溶出することにより、（ 2 S， 3 R， 4 S， 6 R）－ 4－（ジメチルアミノ）－ 2－（（（ 2 R， 3 S， 4 R， 5 R， 8 R， 10 R， 11 R， 12 S， 13 S， 14 R）－ 2－エチル－ 3， 4， 10－トリヒドロキシ－ 13－（（（ 2 R， 4 R， 5 S， 6 S）－ 5－ヒドロキシ－ 4－メトキシ－ 4， 6－ジメチルテトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 2－イル）オキシ）－ 3， 5， 6， 8， 10， 12， 14－ヘプタメチル－ 15－オキソ－ 1－オキサ－ 6－アザシクロペンタデカン－ 11－イル）オキシ）－ 6－メチルテトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 3－イル（ S）－ 2－（（（ R）－ 2－ヒドロキシプロパノイル）オキシ）プロパノエート（ 38 mg、 33 %）を無色のガムとして得た。LCMS（方法 E）： Rt = 7.95 分； [M+H]⁺ = 894.0

30

40

【 0 2 9 6 】

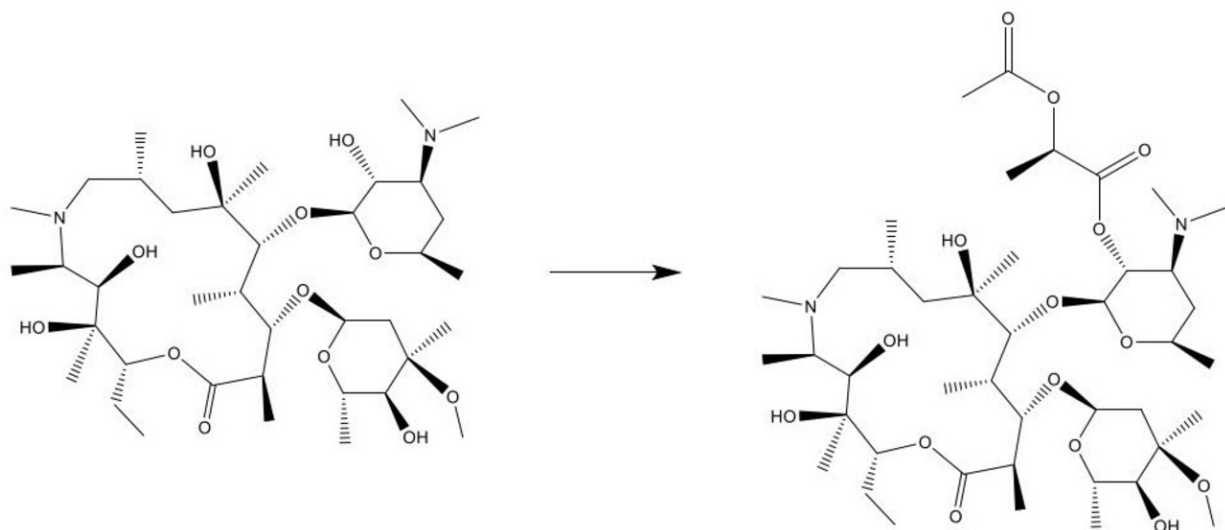
化学合成例 8：

50

工程 1 : (2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 2 - エチル - 3, 4, 10 - トリヒドロキシ - 13 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 - ヘプタメチル - 15 - オキソ - 1 - オキサ - 6 - アザシクロペンタデカン - 11 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル (R) - 2 - アセトキシプロパノエート

【0297】

【化56】



10

20

【0298】

(R) - (+) - 2 - アセトキシプロピオン酸 (45 μ L、0.401 mmol) を無水 DCE (8 mL) に溶かした攪拌溶液に、DIPEA (240 μ L、1.40 mmol)、アジスロマイシン二水和物 (315 mg、0.401 mmol)、および COMU (430 mg、1.00 mmol) を加えた。この溶液を 60 $^{\circ}$ C で 1 時間攪拌した。溶剤を真空内で蒸発させ、結果として生じる残渣を DCM に溶かした。溶液を飽和 NaHCO₃ (aq) (20 mL)、H₂O (20 mL)、および飽和ブライン溶液 (20 mL) で連続洗浄した。有機質相を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。粗製の反応混合物を EtOAc に溶かし、Et₂O (60 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (aq)、H₂O、および飽和ブライン溶液で連続洗浄した。有機質相を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、イソヘキサン→アセトン (1% TEA) で溶出することにより、(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 2 - エチル - 3, 4, 10 - トリヒドロキシ - 13 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 - ヘプタメチル - 15 - オキソ - 1 - オキサ - 6 - アザシクロペンタデカン - 11 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル (R) - 2 - アセトキシプロパノエート (140 mg、40%) を淡黄色固形物として得た。LCMS (方法 E) : R_t = 8.32 分; [M+H]⁺ = 863.8

30

40

【0299】

化学合成例 9 :

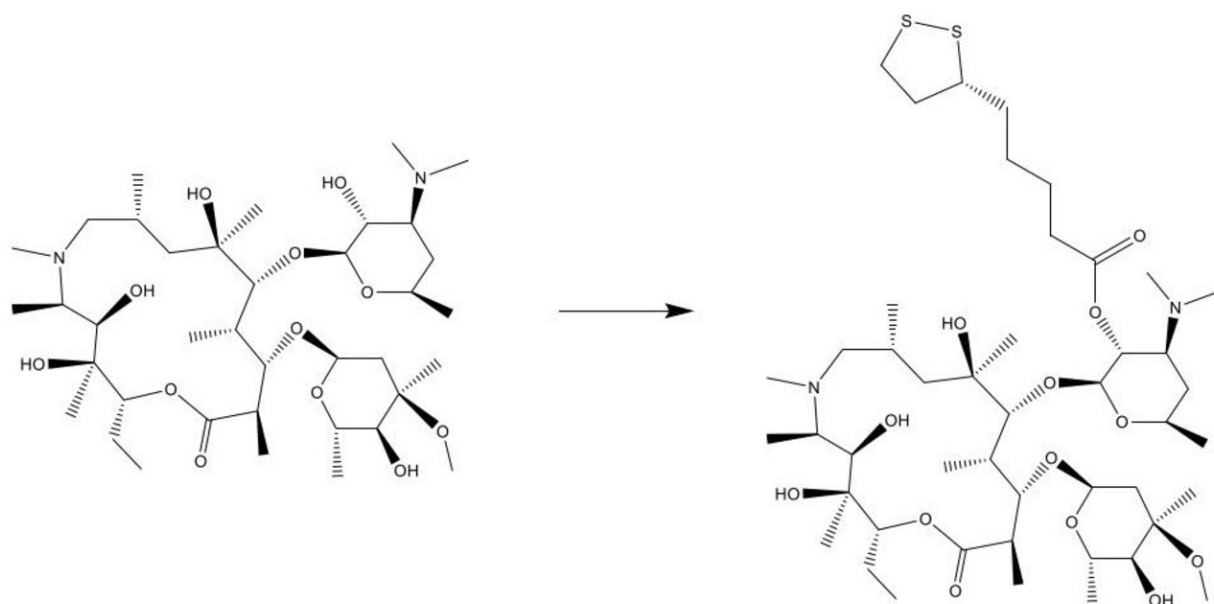
工程 1 : (2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 2 - エチル - 3, 4, 10 - トリヒドロキシ - 13 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4

50

ーメトキシ-4,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3,5,6,8,10,12,14-ヘプタメチル-15-オキソ-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-11-イル)オキシ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル5-((R)-1,2-ジチオラン-3-イル)ペンタノエート

【0300】

【化57】



10

20

【0301】

アジスロマイシン二水和物(120mg、0.153mmol)、リポ酸(40mg、0.194mmol)、およびCOMU(230mg、0.537mmol)を無水DCE(5mL)に溶かした。DIPEA(150μL、0.861mmol)を加え、混合物を40℃で18時間攪拌した。混合物をDCM(50mL)で希釈し、溶液を飽和NH₄Cl(aq)(3×40mL)、H₂O(30mL)、および飽和ブライン溶液(30mL)で洗浄した。溶液を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。試料フラスコをN₂でパージし、密封して冷凍庫に60時間保管した。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー(Biotage SP1、10gのSNAPカートリッジ)により精製し、イソヘキサン→1:1イソヘキサン-EtOAcで溶出することにより、[(2S,3R,4S,6R)-4-(ジメチルアミノ)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-エチル-3,4,10-トリヒドロキシ-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-ヒドロキシ-4-メトキシ-4,6-ジメチル-テトラヒドロピラン-2-イル]オキシ-3,5,6,8,10,12,14-ヘプタメチル-15-オキソ-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-11-イル]オキシ]-6-メチル-テトラヒドロピラン-3-イル]5-[(3R)-ジチオラン-3-イル]ペンタノエート(39mg、27%)を黄色の粘性固形物として得た。LCM(DMX133__A021219-144__ : Rt=2.31分(>95%)[M+H]⁺=937.8。LCMS(方法B) : Rt=2.31分 ; [M+H]⁺=937.8

30

40

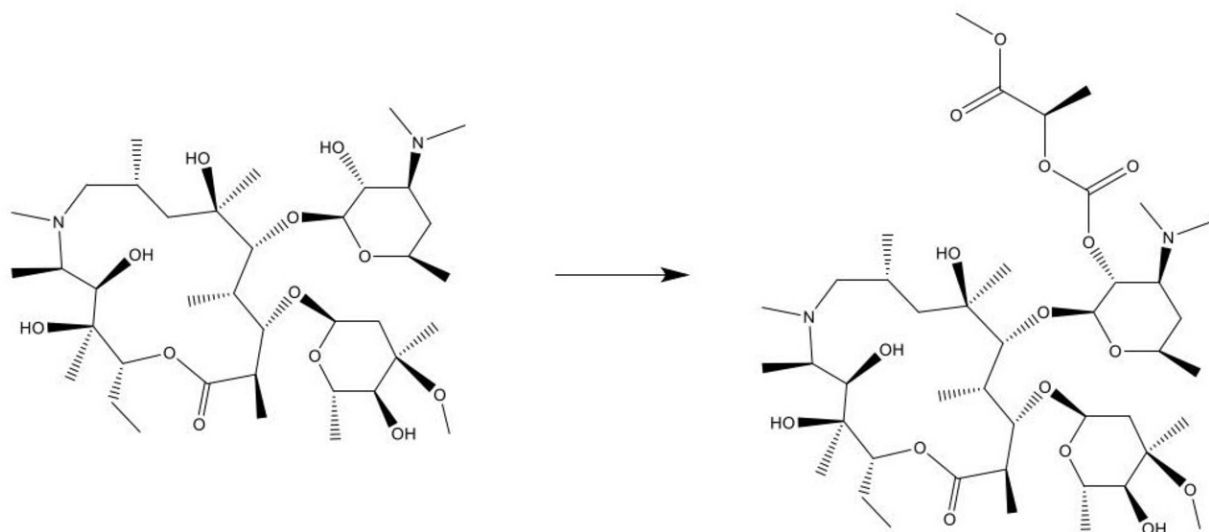
【0302】

化学合成例10:

工程1:メチル(R)-2-(((2S,3R,4S,6R)-4-(ジメチルアミノ)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-エチル-3,4,10-トリヒドロキシ-13-((2R,4R,5S,6S)-5-ヒドロキシ-4-メトキシ-4,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン

50

－２－イル）オキシ）－３，５，６，８，１０，１２，１４－ヘプタメチル－１５－オキ
 ソ－１－オキサ－６－アザシクロペンタデカン－１１－イル）オキシ）－６－メチルテ
 ラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）オキシ）カルボニル）オキシ）プロパノエート
 【０３０３】
 【化５８】



10

20

【０３０４】

アジスロマイシン二水和物（２００ｍｇ、０．２５５ｍｍｏｌ）を N_2 雰囲気下０℃で無
 水DMF（２ｍＬ）に溶かした攪拌溶液に、DIPEA（２７０μＬ、１．５３ｍｍｏｌ）
 ）および１－クロロエチルクロロホルメート（３３０μＬ、０．３０６ｍｍｏｌ）を加え
 た。この混合物を０℃で５分間攪拌した。（Ｒ）－メチル２－ヒドロキシプロパノエート
 （２４０μＬ、０．２５５ｍｍｏｌ）を加え、反応物を５５℃で１時間加温した。反応混
 合物を室温で６４時間静置した。混合物をDCMで希釈し、飽和 NH_4Cl （aq）（２
 ×１０ｍＬ）で洗浄し、層を分離した。水相をDCM（１０ｍＬ）で抽出し、組み合わせ
 た有機物を１：１の H_2O ／飽和ブライン溶液（４０ｍＬ）と飽和ブライン溶液（１０
 ｍＬ）で連続洗浄し、乾燥し（ $MgSO_4$ ）、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。残渣を
 DCMに溶かし、フラッシュカラムクロマトグラフィー（Biotage SP1、１０
 ｇのSNAPカートリッジ）により精製し、イソヘキサン→アセトン（１％TEA）で溶
 出した。粗製生成物をさらにフラッシュクロマトグラフィー（Biotage SP1、
 １０ｇのSNAPカートリッジ）により精製し、イソヘキサン→６：４アセトン－イソ
 ヘキサン（１％TEA）で溶出した。粗製生成物をさらに逆相HPLCによりさらに精製し
 、所望の生成物を含有する分画を組み合わせ、DCMで抽出した。組み合わせた有機物を
 H_2O と飽和ブライン溶液で連続洗浄し、乾燥し（ $MgSO_4$ ）、濾過し、溶剤を真空内
 で蒸発させることにより、メチル（Ｒ）－２－（（（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４
 －（ジメチルアミノ）－２－（（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ，８Ｒ，１０Ｒ，１１Ｒ，１
 ２Ｓ，１３Ｓ，１４Ｒ）－２－エチル－３，４，１０－トリヒドロキシ－１３－（（（２
 Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－５－ヒドロキシ－４－メトキシ－４，６－ジメチルテトラヒド
 ロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３，５，６，８，１０，１２，１４－ヘプタメ
 チル－１５－オキソ－１－オキサ－６－アザシクロペンタデカン－１１－イル）オキシ）
 －６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）オキシ）カルボニル）オキシ）プ
 ロパノエートを白色固形物（２ｍｇ、１％）として得た。LCMS（方法Ｂ）： R_t ＝１
 ．４９分； $[M+H]^+=879.7$

30

40

【０３０５】

化学合成例１１：

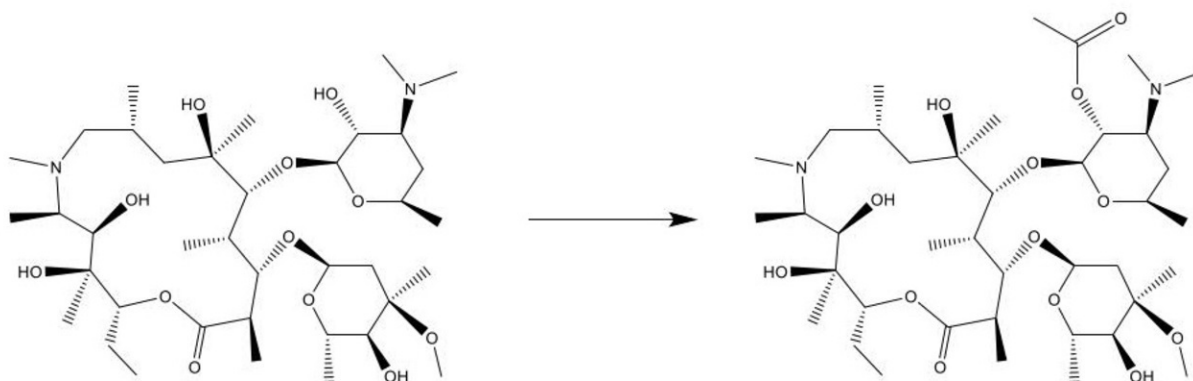
50

工程 1 : (2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 2 - エチル - 3, 4, 10 - トリヒドロキシ - 13 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 - ヘプタメチル - 15 - オキソ - 1 - オキサ - 6 - アザシクロペンタデカン - 11 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルアセテート

【0306】

【化59】

10



20

【0307】

無水酢酸 (260 μ L、2.75 mmol) を無水 DCM (5 mL) に溶かした溶液を、アジスロマイシン二水和物 (2.00 g、2.55 mmol) およびピリジン (210 μ L、2.60 mmol) を無水 DCM (20 mL) に溶かした攪拌溶液に滴下した。混合物を室温で3時間攪拌した。無水酢酸 (80 μ L、0.846 mmol) を5分かけて滴下し、混合物を室温で1.5時間攪拌した。混合物を DCM (40 mL) で希釈し、飽和 NH_4Cl (aq) (2 $\times$ 40 mL)、 H_2O (2 $\times$ 20 mL)、飽和 NaHCO_3 (aq) (40 mL)、および飽和ブライン溶液 (40 mL) で連続洗浄した。有機質相を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させることにより、(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 2 - エチル - 3, 4, 10 - トリヒドロキシ - 13 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 - ヘプタメチル - 15 - オキソ - 1 - オキサ - 6 - アザシクロペンタデカン - 11 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルアセテート (1.15 g、57%) を淡黄色固形物として得た。LCMS (方法D) : $R_t = 1.93$ 分; $[M+H]^+ = 791.9$ 。

30

【0308】

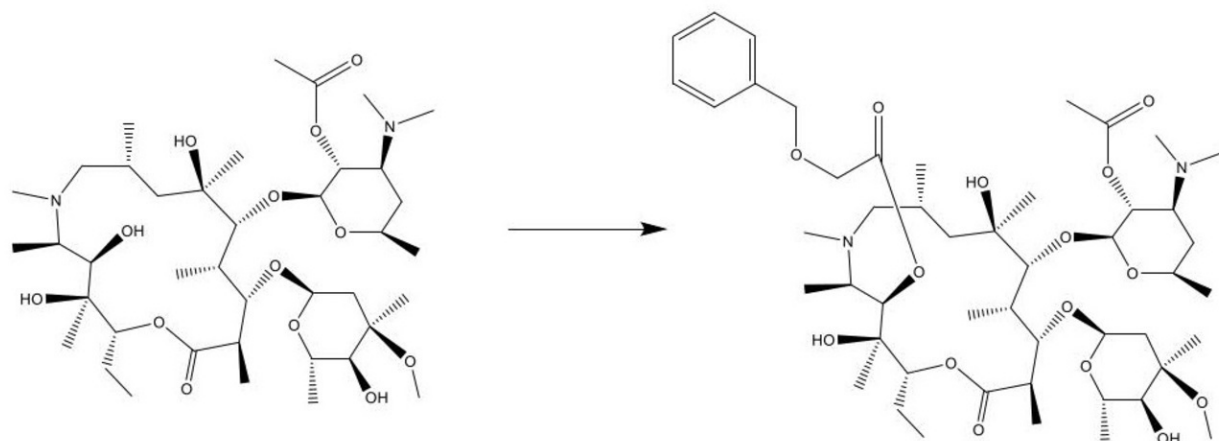
工程 2 : (2R, 3R, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 11 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 3 - アセトキシ - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 2 - エチル - 3, 10 - ジヒドロキシ - 13 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 - ヘプタメチル - 15 - オキソ - 1 - オキサ - 6 - アザシクロペンタデカン - 4 - イル 2 - (ベンジルオキシ) アセテート

40

【0309】

50

【化 6 0】



10

【0310】

ベンジルオキシ酢酸 (65 mg、0.390 mmol) を無水 DCM (5 mL) に溶かした。塩化オキサリル (140 μ L、1.63 mmol)、続いて無水 DMF (100 μ L) を加え、混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。溶剤を真空内で蒸発させ、残渣を DCM (10 mL) に溶かした。溶剤を真空内で蒸発させ、残渣を無水 DCM (5 mL) に溶かした。(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 2 - エチル - 3, 4, 10 - トリヒドロキシ - 13 - ((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 - ヘプタメチル - 15 - オキソ - 1 - オキサ - 6 - アザシクロペンタデカン - 11 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルアセテート (200 mg、0.250 mmol) およびピリジン (10 μ L、0.120 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌し、続いて 1 時間還流した。ベンジルオキシ酢酸 (42 mg、0.253 mmol) を無水 DCM (5 mL) に溶かした。塩化オキサリル (90 μ L、1.05 mmol)、続いて無水 DMF (100 μ L) を加え、混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。溶剤を真空内で蒸発させ、残渣を DCM (10 mL) に溶かした。溶剤を真空内で蒸発させた。無水 DCM (2 mL) および無水ピリジン (100 μ L、0.120 mmol) を加え、この溶液を反応混合物に加えて、還流で 1.5 時間攪拌した。TEA (90 μ L、0.650 mmol) を加え、混合物を還流で 1.5 時間攪拌した。ベンジルオキシ酢酸 (42 mg、0.253 mmol) を無水 DCM (5 mL) に溶かした。塩化オキサリル (90 μ L、1.05 mmol)、続いて無水 DMF (100 μ L) を加え、混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。溶剤を真空内で蒸発させ、残渣を DCM (10 mL) に溶かした。溶剤を真空内で蒸発させた。DCM (2 mL)、無水ピリジン (100 μ L、0.120 mmol)、および TEA (90 μ L、0.650 mmol) を加え、溶液を反応混合物に滴下した。反応混合物を還流で 6 時間攪拌した。混合物を DCM (10 mL) で希釈し、溶液を飽和 NaHCO₃ (aq) (20 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、イソヘキサン $\rightarrow$ 3:1 イソヘキサン-アセトン (1% TEA) で溶出することにより、(2R, 3R, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 11 - ((2S, 3R, 4S, 6R) - 3 - アセトキシ - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 2 - エチル - 3, 10 - ジヒドロキシ - 13 - ((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 - ヘプタメチル - 15 - オキソ - 1 - オキサ - 6 - アザシクロペンタデカン - 4 - イル 2 - (ベンジルオキシ) アセテート

20

30

40

50

(47 mg、20%)を淡黄色固形物として得た。LCMS (方法D) : $R_t = 2.18$ 分; $[M+H]^+ = 939.9$ 。

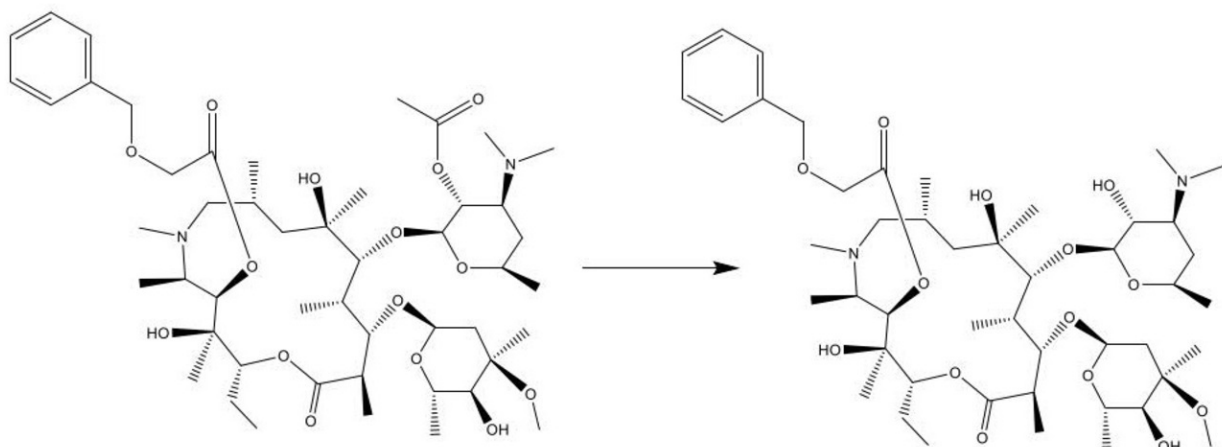
【0311】

工程3: (2R, 3R, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 11 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 2 - エチル - 3, 10 - ジヒドロキシ - 13 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 - ヘプタメチル - 15 - オキソ - 1 - オキサ - 6 - アザシクロペンタデカン - 4 - イル 2 - (ベンジルオキシ) アセテート

10

【0312】

【化61】



20

【0313】

(2R, 3R, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 11 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 3 - アセトキシ - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 2 - エチル - 3, 10 - ジヒドロキシ - 13 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 - ヘプタメチル - 15 - オキソ - 1 - オキサ - 6 - アザシクロペンタデカン - 4 - イル 2 - (ベンジルオキシ) アセテート (36 mg、0.0400 mmol) を MeOH (5 mL) に溶かし、混合物を 60℃ で 5 時間攪拌した。溶剤を真空内で蒸発させ、粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SP1、10 g の SNAP カートリッジ) により精製し、イソヘキサン→3:1 イソヘキサン-アセトン (1% TEA) で溶出することにより、(2R, 3R, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 11 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 2 - エチル - 3, 10 - ジヒドロキシ - 13 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 - ヘプタメチル - 15 - オキソ - 1 - オキサ - 6 - アザシクロペンタデカン - 4 - イル 2 - (ベンジルオキシ) アセテート (17 mg、49%) を淡黄色ガムとして得た。LCMS (方法D) : $R_t = 2.13$ 分; $[M+H]^+ = 897.9$

30

40

【0314】

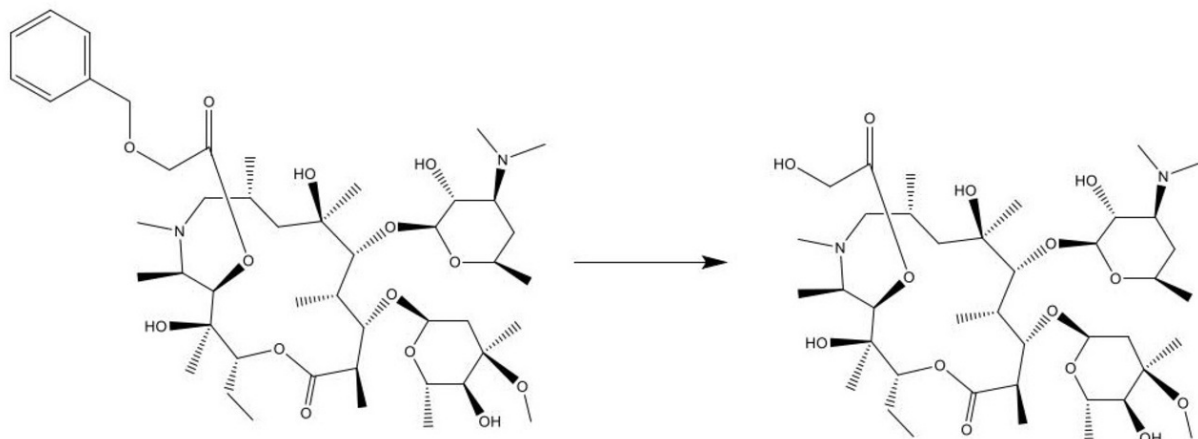
工程4: (2R, 3R, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 11 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 2 - エチル - 3, 10 -

50

ジヒドロキシ-13-((2R, 4R, 5S, 6S)-5-ヒドロキシ-4-メトキシ-4, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-ヘプタメチル-15-オキソ-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-4-イル2-ヒドロキシアセテート

【0315】

【化62】



10

20

【0316】

(2R, 3R, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-11-((2S, 3R, 4S, 6R)-4-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-2-エチル-3, 10-ジヒドロキシ-13-((2R, 4R, 5S, 6S)-5-ヒドロキシ-4-メトキシ-4, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-ヘプタメチル-15-オキソ-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-4-イル2-(ベンジルオキシ)アセテート (15mg、0.0200mmol) を EtOAc (5mL) に溶かした。パラジウム炭素 10wt% (9.00mg、0.0100mmol) を加え、混合物を 70℃ で 1 分間攪拌した。ギ酸アンモニウム (15.0mg、0.240mmol) を一度に加え、混合物を 70℃ で 16 時間攪拌した。パラジウム炭素 10wt% (18mg、0.169mmol) およびギ酸アンモニウム (50mg、0.786mmol) を加え、混合物を 70℃ で 98 時間攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、EtOAc (50mL) で洗浄した。濾液を飽和 NaHCO₃ (aq) (20mL) および飽和ブライン溶液 (20mL) で連続洗浄した。有機質相を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させることにより、(2R, 3R, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-11-((2S, 3R, 4S, 6R)-4-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-2-エチル-3, 10-ジヒドロキシ-13-((2R, 4R, 5S, 6S)-5-ヒドロキシ-4-メトキシ-4, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-ヘプタメチル-15-オキソ-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-4-イル2-ヒドロキシアセテート (10.0mg、74%) を白色固形物として得た。LCMS (方法D) : Rt = 1.69 分; [M+H]⁺ = 807.8。

30

40

【0317】

化学合成例 12 :

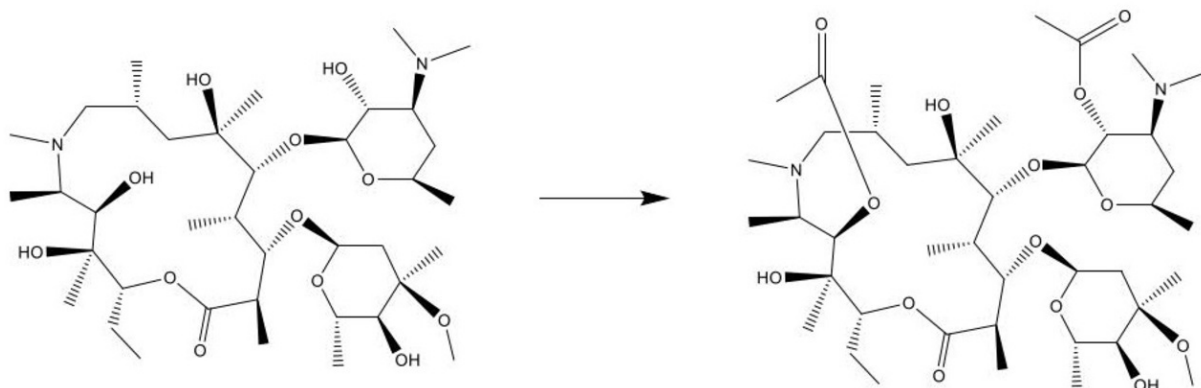
工程 1 : (2S, 3R, 4S, 6R)-2-((2R, 3R, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-4-アセトキシ-2-エチル-3, 10-ジヒドロキシ-13-((2R, 4R, 5S, 6S)-5-ヒドロキシ-4-メトキシ-4, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3, 5, 6, 8, 1

50

0, 12, 14-ヘプタメチル-15-オキソ-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-11-イル)オキシ)-4-(ジメチルアミノ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルアセテート

【0318】

【化63】



10

【0319】

アジスロマイシン物二水和物 (300 mg、0.382 mmol) を無水 DCM (10 mL) に溶かした。無水酢酸 (90 μ L、0.952 mmol) およびピリジン (90 μ L、1.11 mmol) を加え、混合物を 40 $^{\circ}$ C で 108 時間攪拌した。混合物を DCM (40 mL) で希釈し、溶液を飽和 NH_4Cl (aq) (3 $\times$ 25 mL)、水 (25 mL)、および飽和ブライン溶液 (25 mL) で連続洗浄した。有機質相を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させることにより、(2S, 3R, 4S, 6R)-2-((2R, 3R, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-4-アセトキシ-2-エチル-3, 10-ジヒドロキシ-13-((2R, 4R, 5S, 6S)-5-ヒドロキシ-4-メトキシ-4, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-ヘプタメチル-15-オキソ-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-11-イル)オキシ)-4-(ジメチルアミノ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルアセテート (201 mg、63%) を無色のガムとして得た。LCMS (方法D) : R_t = 1.86 分; $[M+H]^+ = 833.8$ 。

20

30

【0320】

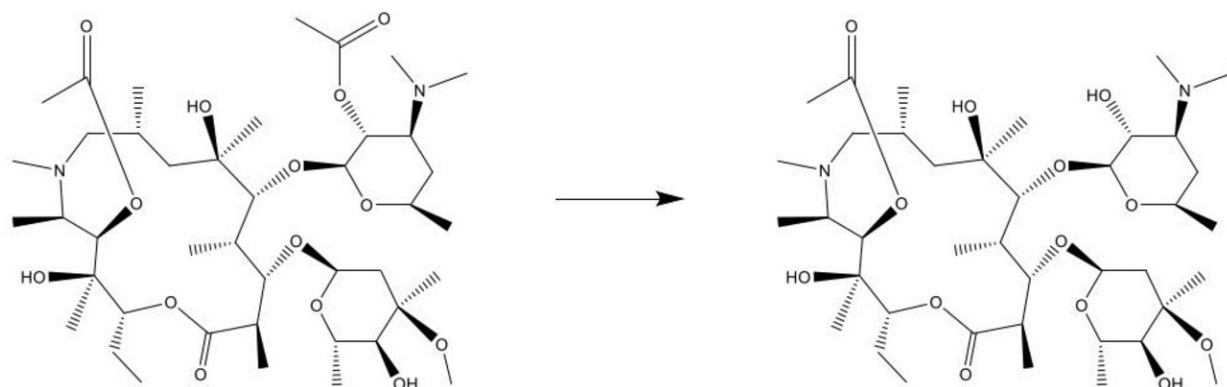
工程2 : (2R, 3R, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-11-((2S, 3R, 4S, 6R)-4-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-2-エチル-3, 10-ジヒドロキシ-13-((2R, 4R, 5S, 6S)-5-ヒドロキシ-4-メトキシ-4, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-ヘプタメチル-15-オキソ-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-4-イルアセテート

40

【0321】

50

【化 6 4】



10

【0322】

(2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - (((2R, 3R, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 4 - アセトキシ - 2 - エチル - 3, 10 - ジヒドロキシ - 13 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 - ヘプタメチル - 15 - オキソ - 1 - オキサ - 6 - アザシクロペンタデカン - 11 - イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルアセテート (201mg、0.241mmol) を無水MeOH (10mL) に溶かし、混合物を50℃で4時間攪拌した。溶剤を真空内で蒸発させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、イソヘキサン→3:1イソヘキサン-アセトン (1%TEA) で溶出した。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより再精製し、イソヘキサン→3:1イソヘキサン-アセトン (1%TEA) で溶出することにより、(2R, 3R, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 11 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 2 - エチル - 3, 10 - ジヒドロキシ - 13 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 - ヘプタメチル - 15 - オキソ - 1 - オキサ - 6 - アザシクロペンタデカン - 4 - イルアセテート (25mg、13%) を、引っ掻くと白色固形物に固形化する無色のガムとして得た。LCMS (方法D) : Rt = 1.77分; [M+H]⁺ = 791.9。

20

30

【0323】

化学合成例 13 :

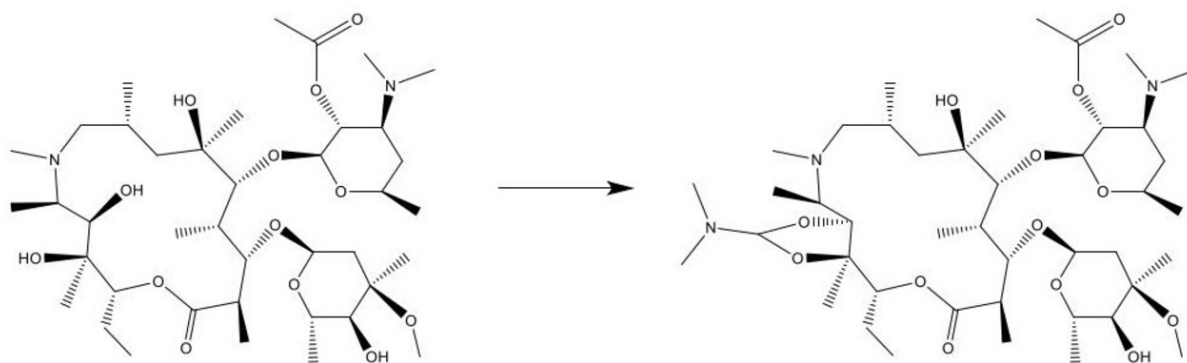
工程 1 : (2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((3aR, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 16R, 16aS) - 4 - エチル - 11 - ヒドロキシ - 8 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 2 - イソプロピル - 3a, 7, 9, 11, 13, 15, 16 - ヘプタメチル - 6 - オキソテトラデカヒドロ [1, 3, 2] ジオキサゾロ [4, 5-c] [1] オキサ [6] アザシクロペンタデシン - 10 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルアセテート

40

【0324】

50

【化 6 5】



10

【0325】

(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 2 - エチル - 3, 4, 10 - トリヒドロキシ - 13 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 - ヘプタメチル - 15 - オキソ - 1 - オキサ - 6 - アザシクロペンタデカン - 11 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル (R) - 2 - アセトキシプロパノエート (500mg、0.632mmol) をクロロホルム (5mL) に溶かした。N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (600μL、4.52mmol) を加え、混合物を55℃で16時間攪拌した。溶剤を真空内で蒸発させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SP1、10gのSNAPカートリッジ) により精製し、イソヘキサン→7:1イソヘキサン-アセトン (1%TEA) で溶出することにより、(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((3aR, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 16R, 16aS) - 4 - エチル - 11 - ヒドロキシ - 8 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 2 - イソプロピル - 3a, 7, 9, 11, 13, 15, 16 - ヘプタメチル - 6 - オキソテトラデカヒドロ - [1, 3, 2] ジオキサゾロ [4, 5 - c] [1] オキサ [6] アザシクロペンタデシン - 10 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルアセテート (421mg、79%) を白色固形物として得た。LCMS (方法D) : Rt = 2.03分; [M+H]⁺ = 846.8。

20

30

【0326】

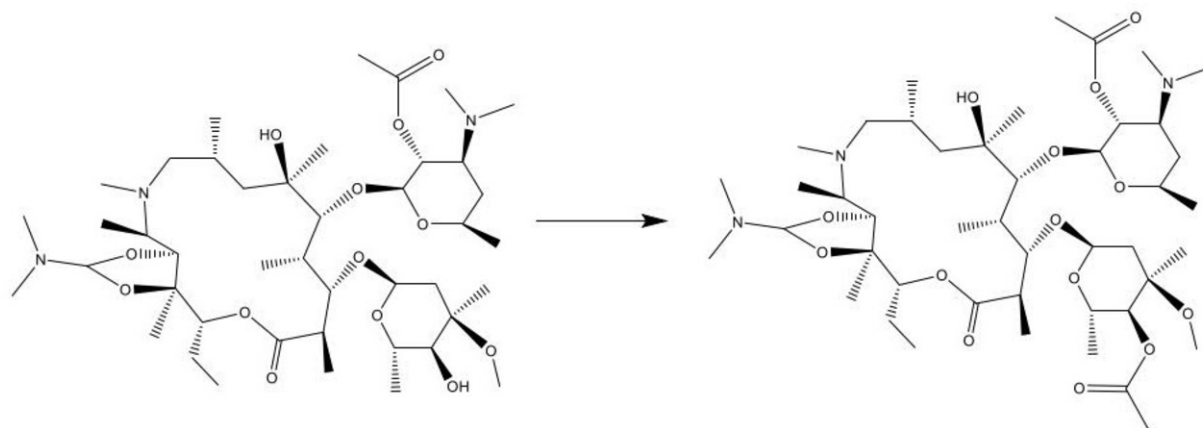
工程2: (2S, 3S, 4R, 6R) - 6 - (((3aR, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 16R, 16aS) - 10 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 3 - アセトキシ - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 4 - エチル - 11 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 3a, 7, 9, 11, 13, 15, 16 - ヘプタメチル - 6 - オキソテトラデカヒドロ - [1, 3, 2] ジオキサゾロ [4, 5 - c] [1] オキサ [6] アザシクロペンタデシン - 8 - イル) オキシ) - 4 - メトキシ - 2, 4 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルアセテート

40

【0327】

50

【化 6 6】



10

【0328】

(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((3aR, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 16R, 16aS) - 4 - エチル - 11 - ヒドロキシ - 8 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 2 - イソプロピル - 3a, 7, 9, 11, 13, 15, 16 - ヘプタメチル - 6 - オキソテトラデカヒドロ - [1, 3, 2] ジオキサゾロ [4, 5 - c] [1] オキサ [6] アザシクロペンタデシン - 10 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルアセテート (150 mg、0.177 mmol)、および 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (5.0 mg、0.0409 mmol) を無水 DCM (10 mL) に溶かした。TEA (150 μ L、1.08 mmol) と無水酢酸 (100 μ L、1.06 mmol) を加え、混合物を室温で 48 時間攪拌した。この混合物を DCM (40 mL) で希釈し、飽和 NH₄Cl (aq) (3 $\times$ 25 mL)、水 (2 $\times$ 25 mL)、および飽和ブライン溶液 (25 mL) で連続洗浄した。有機質相を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。(2S, 3S, 4R, 6R) - 6 - (((3aR, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 16R, 16aS) - 10 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 3 - アセトキシ - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 4 - エチル - 11 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 3a, 7, 9, 11, 13, 15, 16 - ヘプタメチル - 6 - オキソテトラデカヒドロ - [1, 3, 2] ジオキサゾロ [4, 5 - c] [1] オキサ [6] アザシクロペンタデシン - 8 - イル) オキシ) - 4 - メトキシ - 2, 4 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルアセテート (129 mg、82%) を白色固形物として得た。LCMS (方法 D) : R_t = 2.10 分; [M + H]⁺ = 888.9

20

30

【0329】

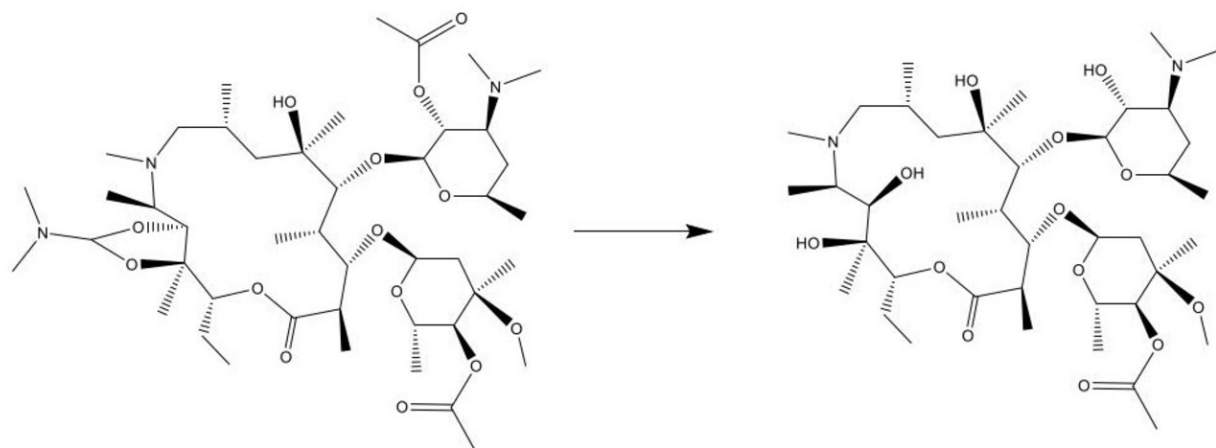
工程 3 : (2S, 3S, 4R, 6R) - 6 - (((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 11 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 2 - エチル - 3, 4, 10 - トリヒドロキシ - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 - ヘプタメチル - 15 - オキソ - 1 - オキサ - 6 - アザシクロペンタデカン - 13 - イル) オキシ) - 4 - メトキシ - 2, 4 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルアセテート

40

【0330】

50

【化 6 7】



10

【0331】

(2S, 3S, 4R, 6R) - 6 - (((3aR, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 16R, 16aS) - 10 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 3 - アセトキシ - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 4 - エチル - 11 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 3a, 7, 9, 11, 13, 15, 16 - ヘプタメチル - 6 - オキサテトラデカヒドロ - [1, 3, 2] ジオキサゾロ [4, 5 - c] [1] オキサ [6] アザシクロペンタデシン - 8 - イル) オキシ) - 4 - メトキシ - 2, 4 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルアセテート (129 mg、0.145 mmol) を無水 MeOH (5 mL) に溶かした。ギ酸 (50 μ L、1.33 mmol) を加え、混合物を 55 $^{\circ}$ C で 16 時間攪拌した。この混合物を DCM (40 mL) で希釈し、飽和 NH₄Cl (aq) (3 $\times$ 25 mL)、水 (2 $\times$ 25 mL)、および飽和ブライン溶液 (25 mL) で連続洗浄した。有機質相を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SP1、10 g の SNAP カートリッジ) により精製し、イソヘキサン $\rightarrow$ 3 : 1 イソヘキサン - アセトン (1% TEA) で溶出することにより、(2S, 3S, 4R, 6R) - 6 - (((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 11 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 2 - エチル - 3, 4, 10 - トリヒドロキシ - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 - ヘプタメチル - 15 - オキサ - 1 - オキサ - 6 - アザシクロペンタデカン - 13 - イル) オキシ) - 4 - メトキシ - 2, 4 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルアセテート (58 mg、51%) を、引っ掻くと白色固形物に固形化する無色のガムとして得た。LCMS (方法 D) : Rt = 1.76 分; [M + H]⁺ = 791.8

20

30

【0332】

化学合成例 14 :

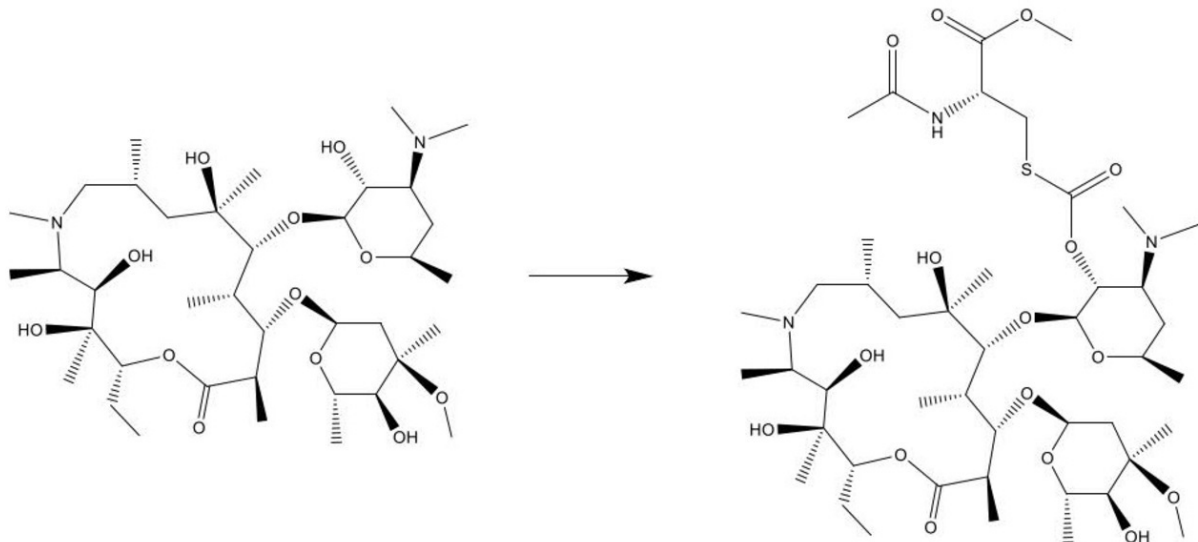
工程 1. メチル N - アセチル - S - ((((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 2 - エチル - 3, 4, 10 - トリヒドロキシ - 13 - (((2R, 4R, 5S, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 - ヘプタメチル - 15 - オキサ - 1 - オキサ - 6 - アザシクロペンタデカン - 11 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル) オキシ) カルボニル) - L - システイネート

【0333】

40

50

【化 6 8】



10

【0334】

アジスロマイシン物二水和物（100mg、0.127mmol）を無水DCM（5mL）に溶かした。MgSO₄を加え、混合物を1分間攪拌した。次いでこの溶液を濾過した。この濾液にTEA（100μL、0.717mmol）およびトリホスゲン（23mg、0.0775mmol）を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。N-アセチル-L-システインメチルエステル（45mg、0.254mmol）を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。トリホスゲン（23μ、0.0775mmol）を加え、混合物を室温で16.5時間攪拌した。混合物をDCM（40mL）で希釈し、この溶液を飽和NaHCO₃（aq）（20mL）および飽和ブライン溶液（20mL）で連続洗浄した。有機質相を乾燥し（MgSO₄）、濾過し、溶剤を真空内で蒸発させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Biotope SP1、10gのSNAPカートリッジ）により精製し、イソヘキサン→3：1イソヘキサン-アセトン（1%TEA）で溶出することにより、メチルN-アセチル-S-（（（（2S, 3R, 4S, 6R）-4-（ジメチルアミノ）-2-（（（2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R）-2-エチル-3, 4, 10-トリヒドロキシ-13-（（（2R, 4R, 5S, 6S）-5-ヒドロキシ-4-メトキシ-4, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-ヘプタメチル-15-オキソ-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-11-イル）オキシ）-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）オキシ）カルボニル）-L-システイナー（49mg、40%）を無色のガムとして得た。LCMS（方法D）：R_t=1.83分；[M+H]⁺=952.8

20

30

【0335】

II. 生物学的評価

実施例1：ウサギ角膜ホモジネート安定性アッセイ

試験化合物におけるウサギ角膜ホモジネート安定性を、HPLC-MSを使用して判定した。本アッセイは、観察した加水分解をエステラーゼ依存性か否かに割り当てることができるように、2つの濃度のウサギ角膜ホモジネート（0.15mg/mLおよび0.45mg/mLの総タンパク質）を対象に行った。

40

【0336】

ウサギ角膜の均質化

それぞれ約50mgの5つのウサギ角膜（例えばNew Zealand Whites）をスライスし、小さく（1~3mm）薄い片になるまでメスおよび鉗子でこすった。これらを風袋計量されたバイアル（tared vial）に移して正確に秤量し、次いで

50

10体積のPBS水溶液pH7.4で希釈した。

【0337】

試料を氷の上で断続的に冷却し、3分間せん断均質化を行い、続いて3000rpmで3分間遠心分離にかけた。上清をピペットで取り除きバイアルに移し、総タンパク質濃度を280nmで求めた。試料を-78℃で保管した。

【0338】

ウサギ角膜エステラーゼアッセイ

ストック溶液の調製：

10mM化合物ストックを96ディープウェルプレートの中で100μMに希釈した。10mM化合物ストック10μlを50mM HEPESのpH7.5緩衝液990μlに加えた。

化合物をさらに10μMに希釈した。100μM化合物100μlを50mM HEPESのpH7.5緩衝液900μlに加えた。

エステラーゼホモジネートを300ng/μlと900ng/μlに希釈した。

アッセイ条件：

ヒーター・シェーカー (heater shaker) を37℃に設定した。300または900ng/μlエステラーゼホモジネート75μlを、適切な96ウェルプレート (Run Plate) の要求されたウェルそれぞれ (2分、5分、10分、20分、および45分) に分注した。プレートを密封した後、37℃で5分間暖めた。

別の96ウェルPCRプレートを氷の上に置いた (Kill Plate)。これに100μlのMeCNを各ウェルにて加え、0分、2分、5分、10分、20分、および45分のラベルを付けた。蒸発を最小限にするべくプレートを覆った。

T=0試料のみでは、100μlの冷たいMeCN停止液に50μlの300または900ng/μlエステラーゼホモジネート、続いて50μlの10μM化合物溶液を加えた。

残りの時点では、75μlの10μM化合物溶液を、T=45分の行から始まりT=2分の行で終わるRun Plateに加えた。

適切な時点で、アッセイ混合物100μlを、100μlの冷たいMeCNを含有するマッキングkill plateのウェルに加えた。

LCMS (Waters Xevo TQ-S or Micromass Ultima) により実行可能となると速やかに試料を解析した。

親コンジュゲートと親濃度を適切な標準応答曲線に対して求め、それぞれの時点で対数-線形プロットの線形領域における親コンジュゲートのピーク面積を使用して親コンジュゲートの半減期 ($T_{1/2}$) を算出した。

実施例の化合物の加水分解速度

【0339】

10

20

30

40

50

【表 4 - 1】

表 3

化合物	T _{1/2} エステラーゼ (min) (0.15mg/ml ホモジ ネート)	T _{1/2} エステラーゼ (min) (0.45mg/ml ホモジ ネート)	T _{1/2} Aq 安定性 (min)
1	急速な加水分解のため判定できず	急速な加水分解のため判定できず	ND、HEPES pH 7.5 において<3 と推定
2	急速な加水分解のため判定できず	急速な加水分解のため判定できず	<3 HEPES pH 7.5
3	35 非エステラーゼ 依存性	39 非エステラーゼ 依存性	42 HEPES pH 7.5
4	急速な加水分解のため判定できず	急速な加水分解のため判定できず	5.7 HEPES pH 7.5
5	21 非エステラーゼ 依存性	24 非エステラーゼ 依存性	72 HEPES pH 7.5
6	急速な加水分解のため判定できず	急速な加水分解のため判定できず	ND、HEPES pH 7.5 において<3 と推定
7	急速な加水分解のため判定できず	急速な加水分解のため判定できず	ND、HEPES pH 7.5 において<3 と推定
8	急速な加水分解のため判定できず	急速な加水分解のため判定できず	ND、HEPES pH 7.5 において<3 と推定
9	急速な加水分解のため判定できず	急速な加水分解のため判定できず	ND、HEPES pH 7.5 において<3 と推定
10	53 非エステラーゼ 依存性	49 非エステラーゼ 依存性	ND、エステ ラーゼアッセ イから約 51 と推定
11	>120	>120	>120 HEPES pH 7.5

10

20

30

40

【 0 3 4 0 】

50

【表 4 - 2】

12	>120	>120	>120 HEPES pH 7.5
13	>120	>120	>120 HEPES pH 7.5
14	>120	>120	>120 HEPES pH 7.5

10

【0341】

実施例 2：水性加水分解の安定性アッセイ

試験化合物における水性安定性を、HPLC-MSを使用して判定した。試験化合物 10 mM のストック溶液を DMSO の中で調製した。10 μ l の DMSO ストック溶液を、50 mM HEPES の pH 7.5 緩衝液 990 μ l または 1 : 1 (v/v) のアセトニトリル：水に溶かし、100 μ M 溶液を作製した。最終 DMSO 濃度は 1 % であった。この溶液を室温に保ち、遅れを生じさせることなく LCMS (Waters Xevo TQ-S または Micromass Ultima) に注射した。追加の注射を適切な時点に行った。それぞれの時点に対数-線形プロットの線形領域における親コンジュゲートのピーク面積を使用して、親コンジュゲートの半減期 ($T_{1/2}$) を算出した。

20

【0342】

実施例 3：実験用ドライアイ疾患マウスモデル

メスの C57BL/6 マウス (6~8 週齢) またはメスの HEL BCR Tg マウス (6~8 週齢) を商業ルートで入手した。Nieder Korn, et al. (J. Immunol. 2006, 176:3950-3957) および Dursun et al. (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002, 43:632-638) に記載されるように実験用ドライアイを誘導させる。要するに、両側に位置づけたファンから一定の気流を送るとともに部屋の湿度を 30 % ~ 35 % に維持した有孔ケージの中で、マウスを乾燥ストレスに晒す。臭化水素酸スコポラミン (0.5 mg / 0.2 mL; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) を 1 日 3 回 (午前 8 : 00、正午 12 : 00、午後 5 : 00)、左右の後側腹部 (alternating hind-flanks) に皮下注射し、疾患を増大させる。マウスを 3 週間、乾燥ストレスに晒す。未処置の対照マウスは、強制的に空気を送り込まない相対湿度 50 % ~ 75 % の非ストレス環境で維持する。試験動物を試験化合物に晒し、続いて涙液試料を取得して試験化合物の安定性を求め、組織試料を採取して炎症促進性バイオマーカーの存在を判定する。

30

40

【0343】

II. 医薬剤形の調製

実施例 1：局所眼用途のための溶液

有効成分は表 1 の化合物またはその薬学的に許容可能な塩であり、濃度が 0.1 ~ 1.5 % w/v の溶液として製剤化した。

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2020/000312

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 31/70; A61K 31/7042; A61K 31/7052; A61P 27/02; C07D 405/14; C07D 413/14 (2020.01)
 CPC - A61K 31/70; A61K 31/7042; A61K 31/7052; A61P 27/02; C07D 405/14; C07D 413/14; C07H 17/08 (2020.08)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

see Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

see Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

see Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2003/0064939 A1 (SKLAVOUNOS et al) 03 April 2003 (03.04.2003) entire document	1, 3, 5
A	US 2009/0170791 A1 (ALIHODZIC et al) 02 July 2009 (02.07.2009) entire document	1, 3, 5
A	US 2015/0232499 A1 (BURNET) 20 August 2015 (20.08.2015) entire document	1, 3, 5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

09 December 2020

Date of mailing of the international search report

15 JAN 2021

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
 P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450
 Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Blaine R. Copenheaver

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2020/000312

Box No. II	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)	
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons: 1. ☐ Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: 2. ☐ Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: 3. ☒ Claims Nos.: 4, 6-23, 26-31, 33-39 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).		
Box No. III	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: See extra sheet(s). 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees. 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1, 3, 5		
Remark on Protest	☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.	

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2020/000312

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

Claims 1, 3, and 5 have been analyzed subject to the restriction that the claims read on a compound having the structure of Formula (Ia) wherein, each R is independently H; R' is D-L-; D is a keratolytic agent; L is a linker, wherein R' is the structure shown in instant claim 6, wherein m is 1; R8 and R9 are each independently H; and R10 is H; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-3, 5, 24, 25, 32, 40, and 41 are drawn to compounds having the structure of Formula (Ia) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, compounds having the structure of Formula (Ib) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and compounds having the structure of Formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

The first invention of Group I+ is restricted to a compound having the structure of Formula (Ia) wherein, each R is independently H; R' is D-L-; D is a keratolytic agent; L is a linker, wherein R' is the structure shown in instant claim 6, wherein m is 1; R8 and R9 are each independently H; and R10 is H; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof; compounds having the structure of Formula (Ib) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof; and compounds having the structure of Formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. It is believed that claims 1, 3, and 5 read on this first named invention and thus these claims will be examined without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would be a compound having the structure of Formula (Ia) wherein, each R is independently H; R' is D-L-; D is a keratolytic agent; L is a linker, wherein R' is the structure shown in instant claim 6, wherein m is 2; R8 and R9 are each independently H; and R10 is H; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof; compounds having the structure of Formula (Ib) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof; and compounds having the structure of Formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the compound variables, R, R', Z, R10, and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a compound having the structure of Formula (Ia) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof; a compound having the structure of Formula (Ib) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof; and a compound having the core structure of Formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by US 2003/0064939 A1 to Sklavounos et al.

US 2003/0064939 A1 to Sklavounos et al. teach a compound having the structure of Formula (Ia) wherein each R is independently H or substituted or unsubstituted alkyl; R' is D-L-; D is a keratolytic agent; L is a linker (Para. [0043], see formula 4; Para. [0048], R4 is benzyloxycarbonyl); a compound having the structure of Formula (Ib) R' is D-L-; D is a keratolytic agent; L is a linker (Para. [0043], see formula 4; Para. [0048], R4 is benzyloxycarbonyl); and a compound having the core structure of Formula (II) (Para. [0043], see formula 4; Para. [0048], R4 is benzyloxycarbonyl).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/04
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	17/08	(2006.01)	A 6 1 P	17/08
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,
MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,
RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
ドゥロヤノヴ・ストリート 5

(72)発明者 ボスワース, チャールズ

イスラエル 6 3 1 4 3 0 5 テルアビブ ドゥロヤノヴ・ストリート 5

(72)発明者 ラファエリ, オマー

イスラエル 6 3 1 4 3 0 5 テルアビブ ドゥロヤノヴ・ストリート 5

(72)発明者 グリーソン, マルク

イスラエル 6 3 1 4 3 0 5 テルアビブ ドゥロヤノヴ・ストリート 5

(72)発明者 スチュワート, マーク, リチャード

イスラエル 6 3 1 4 3 0 5 テルアビブ ドゥロヤノヴ・ストリート 5

(72)発明者 ダン, ジョナサン

イスラエル 6 3 1 4 3 0 5 テルアビブ ドゥロヤノヴ・ストリート 5

(72)発明者 ブルク, ロバート エム.

イスラエル 6 3 1 4 3 0 5 テルアビブ ドゥロヤノヴ・ストリート 5

F ターム (参考) 4C057 BB02 CC03 DD01 KK30

4C086 AA01 AA02 AA03 EA12 MA01 MA04 MA58 MA63 NA14 ZA33
ZA89 ZB08