

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6155193号
(P6155193)

(45) 発行日 平成29年6月28日 (2017. 6. 28)

(24) 登録日 平成29年6月9日 (2017. 6. 9)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 405/14 (2006. 01)	C O 7 D 405/14 C S P
A 6 1 K 31/496 (2006. 01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 P 31/18 (2006. 01)	A 6 1 P 31/18

請求項の数 28 (全 69 頁)

(21) 出願番号	特願2013-540011 (P2013-540011)	(73) 特許権者	593152720 イェール ユニバーシティ Yale University アメリカ合衆国 コネチカット 06511, ニュー ヘイブン, ウィットニー アベニュー 2
(86) (22) 出願日	平成23年11月17日 (2011. 11. 17)	(74) 代理人	100158920 弁理士 上野 英樹
(65) 公表番号	特表2013-543003 (P2013-543003A)	(72) 発明者	シュピーゲル, デイビッド アメリカ合衆国 コネチカット 06854 ノーウォーク ノース ウォーター ストリート 33 ユニット 704
(43) 公表日	平成25年11月28日 (2013. 11. 28)		
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/061174		
(87) 国際公開番号	W02012/068366		
(87) 国際公開日	平成24年5月24日 (2012. 5. 24)		
審査請求日	平成26年10月23日 (2014. 10. 23)		
(31) 優先権主張番号	61/414, 977		
(32) 優先日	平成22年11月18日 (2010. 11. 18)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/522, 518		
(32) 優先日	平成23年8月11日 (2011. 8. 11)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
前置審査			最終頁に続く

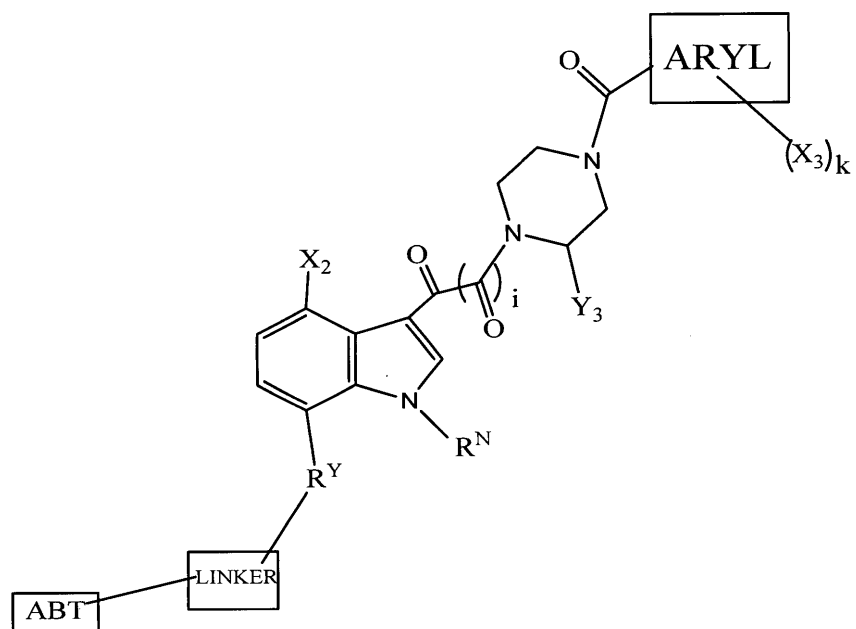
(54) 【発明の名称】 ヒト免疫不全ウイルスに対する抗体動員及び進入阻害活性を有する二官能性分子

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の化学構造による化合物であって、

【化 1】

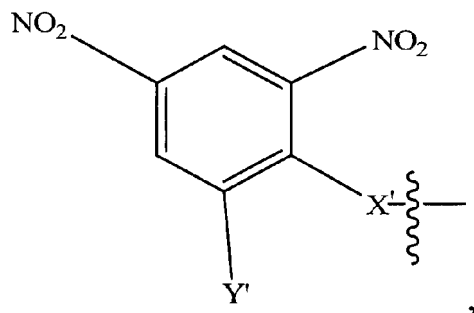


式中、
【化 2】

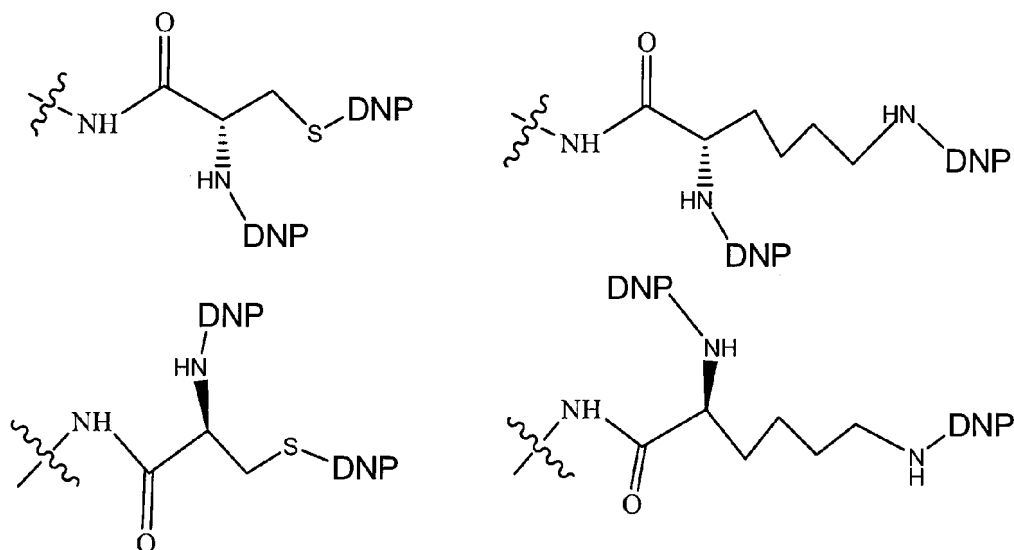


は、次の化学構造の抗体結合末端（部分）であり、

【化 3】



10



20

式中、前記 DNP 基は、アミノ基又はチオ基を介してアミノ酸に連結されるジニトロフェニル基であり、

Y' は、H 又は NO_2 であり、

X' は、O、 CH_2 、 NR^1 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ 、又は $\text{OS}(\text{O})_2\text{O}$ であり、

30

R^1 は、H、 C_1-C_3 アルキル基、又は $\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 基であり、

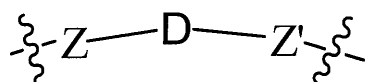
【化 4】

LINKER

(リンカー) は、次の (1) ~ (4) のいずれかであり、

(1) 次の化学式による化合物

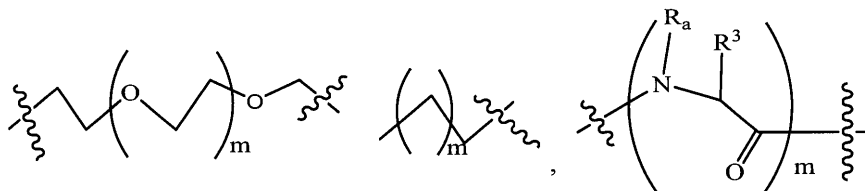
【化 5】



40

式中、Z 及び Z' は、それぞれ独立して単結合、 $-(\text{CH}_2)_{i_1}-\text{O}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{i_1}-\text{S}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{i_1}-\text{N}-\text{R}$ 、

【化 9】



式中、 R_a は、H、 C_1-C_3 アルキル若しくはアルカノールであるか、又は R^3 を有する環状のリングを形成し、

R^3 は、アラニン（メチル）、アルギニン（プロピレングアニジン）、アスパラギン（メチレンカルボキシアミド）、アスパラギン酸（エタン酸）、システイン（チオール、還元又は酸化されたジ-チオール）、グルタミン（エチルカルボキシアミド）、グルタミン酸（プロパン酸）、グリシン（H）、ヒスチジン（メチレンイミダゾール）、イソロイシン（1-メチルプロパン）、ロイシン（2-メチルプロパン）、リジン（ブチレンアミン）、メチオニン（エチルメチルチオエーテル）、フェニルアラニン（ベンジル）、プロリン（ R^3 は、 R_a 及び隣接する窒素基と環状のリングを形成して、ピロリジン基を形成する）、ヒドロキシプロリン、セリン（メタノール）、トレオニン（エタノール、1-ヒドロキシエタン）、トリプトファン（メチレンインドール）、チロシン（メチレンフェノール）又はバリン（イソプロピル）からなる群より選択されるアミノ酸由来の側鎖であり、

m は、1～15の整数であり、

【化 10】

ARYL

は、芳香族又は複素環式芳香族基であり、

R^Y は、ARYL 2-Xであり、

ARYL 2は、必要に応じて置換されているヘテロアリールであるか、又は必要に応じて置換されているアリール基であり、前記必要に応じて置換されているヘテロアリール及び必要に応じて置換されているアリールは、イミダゾール、フリル、ピロール、フラニル、チエン、チアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、トリアゾール、オキサゾール、インドール、キノリン、ピリドン、ピリダジン、ピラゾール、トリアジン、テトラゾール、インドール、イソインドール、インドリジン、プリン、インダゾール、イソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、イミダゾピリジン、イミダゾトリアジン、ピラジノピリダジン、アクリジン、フェナントリジン、カルバゾール、カルバゾリン、ペリミジン、フェナントロリン、フェナセン、オキサジアゾール、ベンズイミダゾール、ピロロピリジン、ピロロピリミジン、ピリドピリミジン；チオフエン、ベンゾチオフエン；フラン、ピラン、シクロペンタピラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン；チアジアゾール、イソチアゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、フェノチアジン、イソキサゾール、フラザン、フェノキサジン、ピラゾロオキサゾール、イミダゾチアゾール、チエノフラン、フロピロール、ピリドキサジン、フロピリジン、フロピリミジン、チエノピリミジン、フェニル、ナフチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、チアゾリル、2-チアゾール、4-チアゾール、5-チアゾール、イソチアゾリル、オキサゾリル、2-オキサゾール、4-オキサゾール、5-オキサゾール、イソオキサゾリル、フラニル、2-フラン、3-フラン、チオフエニル、2-チオフエン、3-チオフエン、単環式及び二環式のアリール、ベンジル、アントラセニル、フェナントレニルからなる群において選択され、

Xは、単結合又は基 $-(CH_2)_n-NH-$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(O)-$ 、 $-(CH_2)_n-O-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_n-S-$ 、 $-(CH_2)_n-S(O)-$ 、 $-(CH_2)_n-$

$)_n \cdot \text{SO}_2$ —若しくは $(\text{CH}_2)_n \cdot \text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ であり、これが

ARYL2

を、前記リンカーに連結しており、

m'' は、1、2、3、4又は5であり、

それぞれの n' は、独立して0、1、2又は3であり、

X_2 は、 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{OCH}_2)_n\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、H、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ 、必要に応じて置換されている C_{1-C_6} アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})-\text{R}_1$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})-\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{OCH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})-\text{R}_1$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{C}(\text{O})-\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 NO_2 、CN、又はハロゲンであり、

X_3 は、H、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ 、必要に応じて置換されている C_1-C_6 アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})-\text{R}_1$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})-\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{COOH}$ 、 $-(\text{OCH}_2)_n\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{OCH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})-\text{R}_1$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{C}(\text{O})-\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 NO_2 、CN、ハロゲン、又は単環式のアリール若しくはヘテロアリール基であり、それ自体が必要に応じて置換されており、

R_1 及び R_2 は、それぞれ独立してH又は C_1-C_6 アルキル基であり、

i は、0又は1であり、

k は、0、1、2又は3であり、

n は、0、1、2、3、4、5、6であり、

Y_3 は、H又は C_1-C_3 アルキル基であり、

R^N は、H又は C_1-C_3 アルキル基であり、1つ若しくは2つのヒドロキシル基又は最大3個までのハロゲン基で必要に応じて置換され、

ここで、用語「置換され」は、ある炭素又は窒素位置において、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ ($\text{C}\equiv\text{N}$)、ニトロ (NO_2)、ハロゲン、 C_1-C_{10} アルキル基、フェニル、置換フェニル、ベンジル、ベンゾイル C_1-C_6 、アルコキシ基、フェニル、置換フェニル、 C_1-C_6 アルキルエステル又はアリールエステル、アルキレンエステル（結合は、エステル官能基よりはアルキレン基上である）、アリール、5員又は6員の環状アルキレンアミン、 C_1-C_6 アルキルアミン、 C_1-C_6 ジアルキルアミン（アルキル基が1つ以上のヒドロキシル基で置換されていてもよい）、1つ若しくは2つの C_1-C_6 アルキル基で置換されたアミド、1つ若しくは2つの C_1-C_6 アルキル基で置換されているカルボキサミド、 C_1-C_6 アルキルアルカノール又はアリールアルカノール、アルカン酸、 C_1-C_6 アルキル又はアリールで置換されることを意味する、

化合物、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体、溶媒和物若しくは多形体。

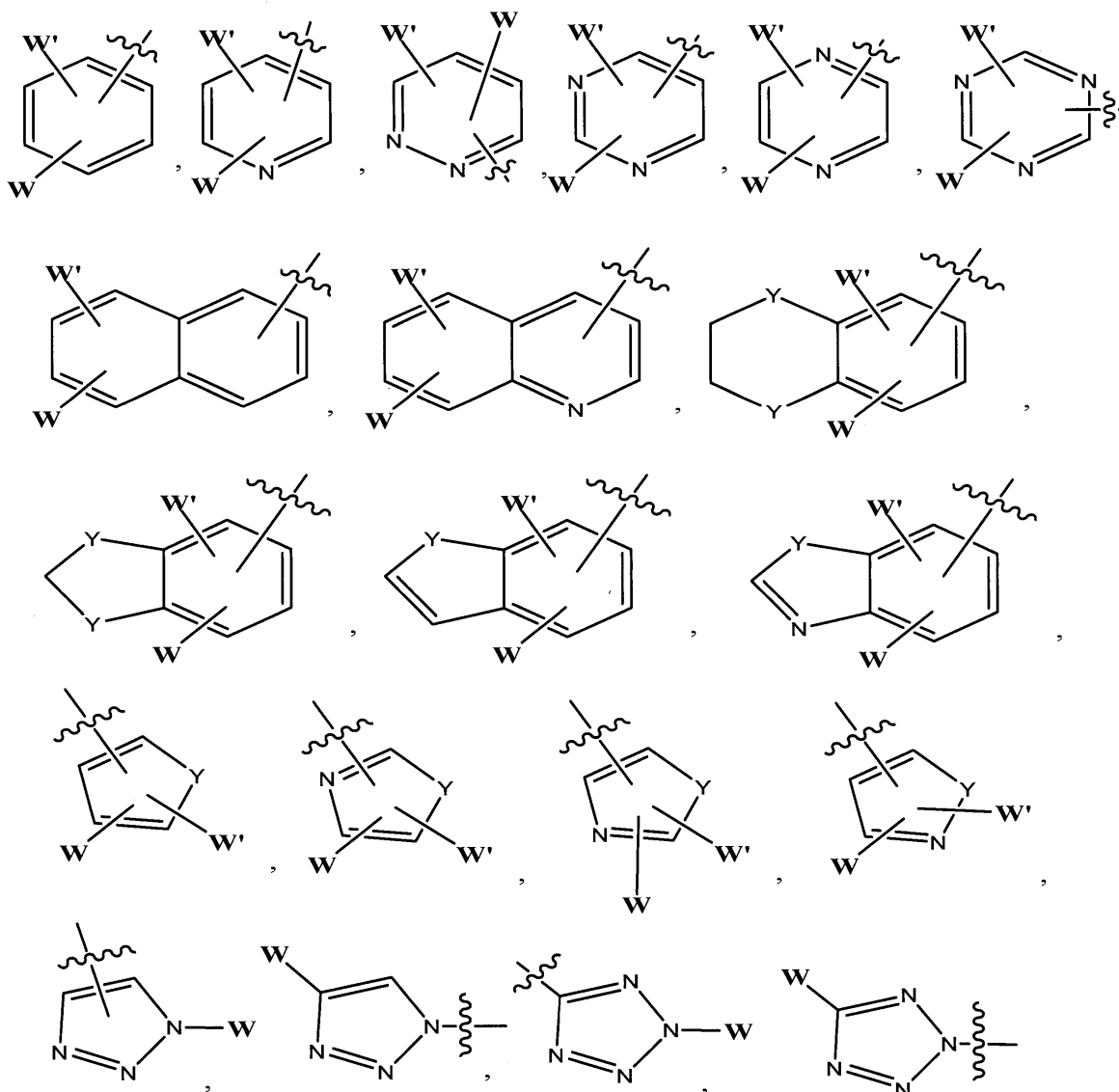
【請求項2】

【化11】

ARYL

は、次の化学構造による単環式若しくは二環式のアリール又はヘテロアリール基であり、

【化 1 2】



式中、Wは、H、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_nCOOH$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-(CH_2)_nO-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nC(O)-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$ 、 $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$ 、 $-(CH_2O)_nOH$ 、 $-(CH_2O)_nCOOH$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-(CH_2O)_nO-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2O)_nC(O)-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2O)_nNHC(O)-R_1$ 、 $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$ 、 NO_2 、 CN 、ハロゲン(F、Cl、Br、I)又は単環式のアリール若しくはヘテロアリール基であり、それ自体が必要に応じて置換されており、

W'は、H、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_nCOOH$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-(CH_2)_nO-(C_1-C_6$ アルキル)又はハロゲンであり、

【化 1 3】



は、次の化学構造による基であり、

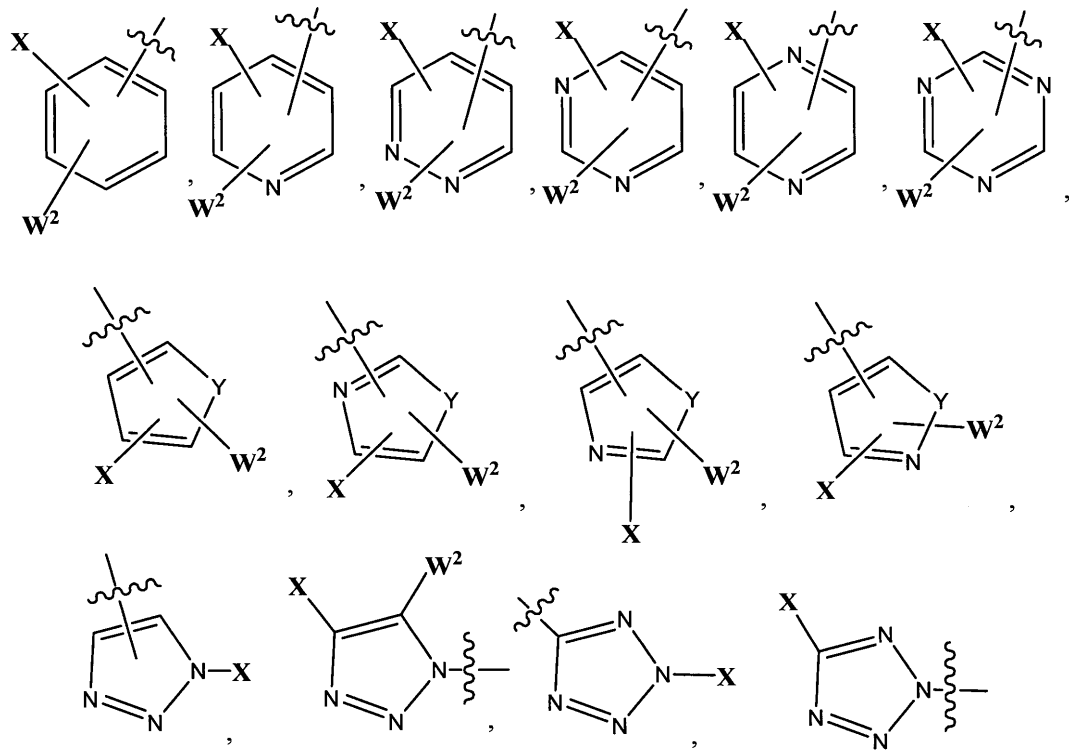
10

20

30

40

【化 1 4】



10

20

式中、 W^2 は、 H 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_nCOOH$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-(CH_2)_nO-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nC(O)-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$ 、 $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$ 、 $-(CH_2O)_nOH$ 、 $-(CH_2O)_nCOOH$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-(CH_2O)_nO-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2O)_nC(O)-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2O)_nNHC(O)-R_1$ 、 $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$ 、 NO_2 、 CN 、又はハロゲンであり、

X は、基 $-(CH_2)_nNH-$ 、 $-(CH_2)_nNHC(O)-$ 、 $-(CH_2)_nO-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_nS-$ 、 $-(CH_2)_nS(O)-$ 、 $-(CH_2)_nSO_2-$ 又は $(CH_2)_nNH-C(O)-NH-$ であり、これが

30

【化 1 5】

ARYL2

を、前記リンカーに連結しており、

Y は、 O 、 S 又は $N-R'$ であり、ここで R' は、 H 又は C_1-C_3 アルキル基であり、

X_2 は、 $-(CH_2O)_nO-(C_1-C_6$ アルキル)、 H 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_nCOOH$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-(CH_2)_nO-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nC(O)-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$ 、 $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$ 、 $-(CH_2O)_nOH$ 、 $-(CH_2O)_nCOOH$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-(CH_2O)_nC(O)-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2O)_nNHC(O)-R_1$ 、 $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$ 、又は NO_2 であり、

40

R_1 及び R_2 は、それぞれ独立して H 又は C_1-C_6 アルキル基である、

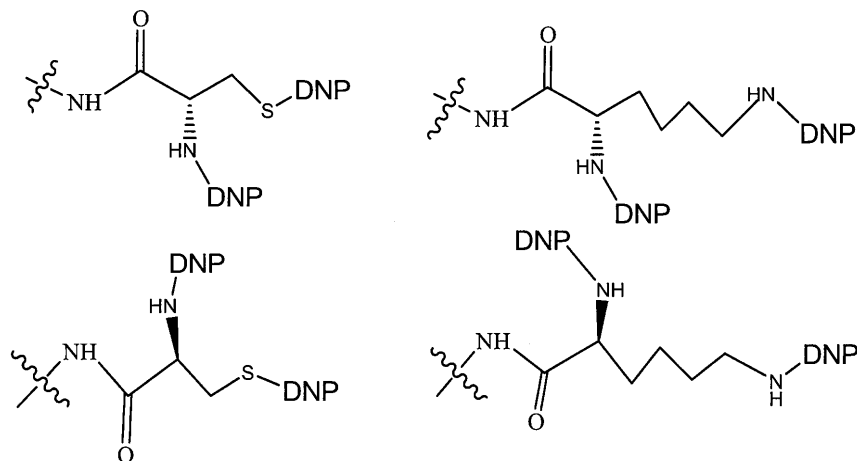
請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体、溶媒和物若しくは多形体。

【請求項 3】

A B T が、次の化学構造の化学基であって、

50

【化 1 6】



10

式中、DNPは、アミノ基又はチオ基を介してアミノ酸に連結されるジニトロフェニル基である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

ARYL 2 が、必要に応じて置換されているヘテロアリール基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

20

ARYL 2 が、必要に応じて置換されているフラニル、テトラゾリル、フェニル、ナフチル、ピリジル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、又はチオフェニル基である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

前記 ARYL 基が、必要に応じて置換されているフェニル基である、請求項 1、4 又は 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^N が H であり、 X_2 が H 又は OCH_3 であり、 X_3 が H、 OCH_3 、 CH_3 又は NO_2 であり、 Y_3 が H 又は CH_3 (ラセミ体又は鏡像異性体) であり、 k 及び i がそれぞれ 1 である、請求項 1、4 又は 5 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体、溶媒和物若しくは多形体。

30

【請求項 8】

Y_3 が CH_3 基である、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の化合物。

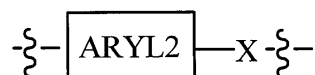
【請求項 9】

ARYL 2 が、必要に応じて置換されているフラニル基である、請求項 1、3 ～ 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

前記

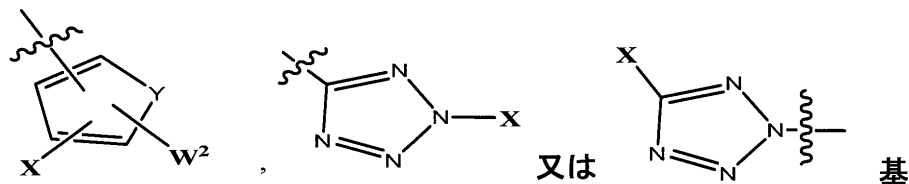
【化 1 7】



40

が次の基である、請求項 2 に記載の化合物。

【化 1 8】

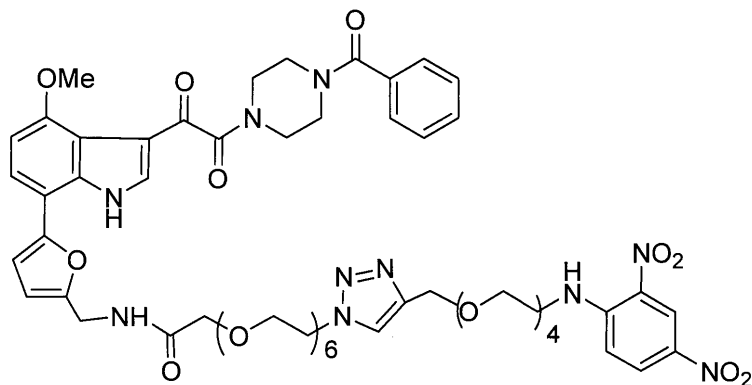


【請求項 1 1】

次の化学構造である請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【化 1 9】



20

【請求項 1 2】

前記リンカーが、1～8 のグリコール単位を有するポリエチレングリコールのリンカーである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

前記リンカーが、1～6 のグリコール単位を有するポリエチレングリコールのリンカーである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

前記 ARYL 基が、フェニル、o-、m-若しくは p-トルイル、o-、m-若しくは p-エチルフェニル、o-、m-若しくは p-イロプロピルフェニル、ナフチル、o-、m-若しくは p-フェノール、3, 5-ジヒドロキシルフェニル、o-、m-若しくは p-ヒドロキシメチルフェニル、又は 2-, 3-若しくは 4-ピリジル基からなる群より選択される、請求項 2 に記載の化合物。

30

【請求項 1 5】

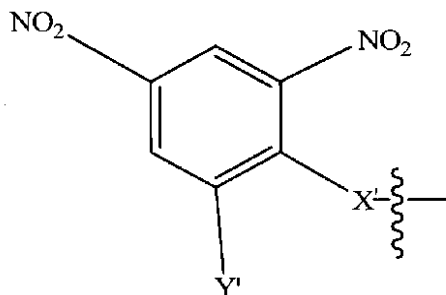
前記 ARYL 基が、フェニル、o-、m-若しくは p-トルイル、o-、m-若しくは p-エチルフェニル、o-、m-若しくは p-イロプロピルフェニル、ナフチル、o-、m-若しくは p-フェノール、3, 5-ジヒドロキシルフェニル、o-、m-若しくは p-ヒドロキシメチルフェニル、又は 2-, 3-若しくは 4-ピリジル基からなる群より選択される、請求項 1、4～9 のいずれかに記載の化合物。

40

【請求項 1 6】

前記 A B T 部分が、次の化学構造の基であり、

【化 2 0】



10

式中、Y' は、H 又は NO_2 であり、

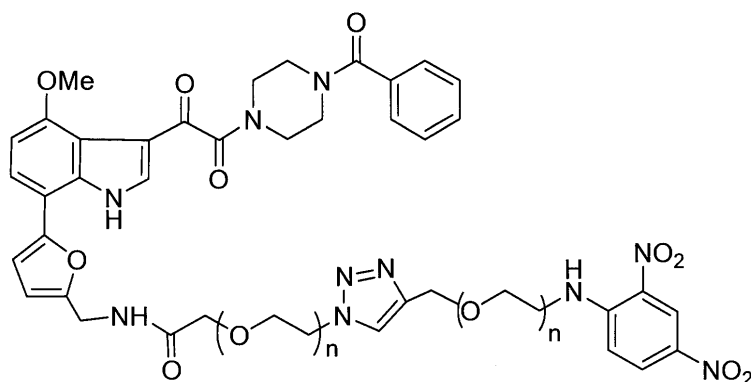
X' は、 NR^1 、O、 CH_2 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ 、又は $\text{OS}(\text{O})_2\text{O}$ である、

請求項 1、3～8、10、13 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 17】

次の化学構造による化合物であって、

【化 2 1】



20

式中、それぞれの n は独立して 0、1、2、3、4、5 又は 6 である、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 18】

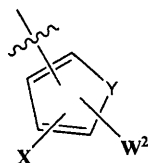
X_2 は、H 又は OCH_3 であり、

【化 2 2】



は、次の化学構造の基であり、

【化 2 3】



40

式中、Y は、O であり、

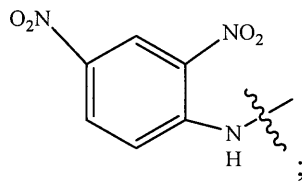
X は、基 $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2-$ 又は $(\text{CH}_2)_n\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ であり、

W^2 は、H であり、

50

R^N は、Hであり、
 Y_3 は、H又は CH_3 基であり、
 ABT は、

【化 2 4】



10

であり、

【化 2 5】

LINKER

は、1～8のグリコール単位を有するポリエチレングリコールであり、

i は、1であり、

m は、1、2、3、4又は5であり、

それぞれの n は、独立して1、2、3、4、5又は6である、

20

請求項2に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体、溶媒和物若しくは多形体。

【請求項 1 9】

請求項1～18のいずれかに記載の二官能性化合物の有効量を、薬学的に許容される担体、添加物又は賦形剤と組み合わせて、更に必要に応じて追加の抗HIV剤と組み合わせて含む、医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記追加の抗HIV剤が、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬及び融合阻害薬からなる群より選択される、請求項19に記載の組成物。

30

【請求項 2 1】

前記追加の抗HIV剤が、アンプレナビル、アバカビル、アセマンナン、アシクロビル、AD-439、AD-519、アデホビルジピボキシル、 α インターフェロン、アンサマイシン、AR177、 β -フルオロ-ddA、BMS-232623（CGP-73547）、BMS-234475（CGP-61755）、CI-1012、シドフォビル、硫酸カードラン、サイトメガロウイルス免疫グロビン、ガンシクロビル、ジデオキシイノシン、DMP-450、エファビレンツ（DMP-266）、EL10、ファムシクロビル、FTC、GS840、HBY097、ヒペリシン、組み換えヒトインターフェロン β 、インターフェロン α -n3、インジナビル、ISIS-2922、KNI-272、ラミブジン（3TC）、ロブカビル、ネルフィナビル、ネビラピン、ノバプレン、ペプチドTオクタペプチド配列、ホスホノギ酸トリナトリウム、PNU-140690、プロブコール、RBC-CD4、リトナビル、サキナビル、バラシクロビル、ビラゾールリバビリン、VX-478、ザルシタビン、ジドブジン（AZT）、テノホビルジソプロキシルフマレート塩、コンビビル、アバカビルコハク酸塩、T-20、AS-101、プロピリミン、CL246、EL10、FP-21399、 γ インターフェロン、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、HIVコア粒子免疫刺激剤、インターロイキン-2（IL-2）、静脈内免疫グロブリン、IMREG-1、IMREG-2、イムチオールジエチルジチオカルバミン酸、 α -2インターフェロン、メチオニン-エンケファリン、MTP-PE（ムラミルトリペプチド）、顆粒球コロニー刺激因子（GCSF）、レムネ、rCD4（組み換え可溶性ヒトCD4-IgG）、rCD4-IgGハイブリ

40

50

ッド、組み換え可溶性ヒトCD4、インターフェロン α 2a、SK&F1-6528、可溶性T4、チモペンチン、腫瘍壊死因子(TNF)、AK602、アロブジン、アムドキシビル、AMD070、アタナザビル(レイアタツ)、AVX754(アプリシタビン)、ベピリマット、BI-201、BMS-378806、BMS-488043、BMS-707035、C31G、カルボポール974P、カラノリドA、カラギーナン、硫酸セルロース、シアノピリニン-N、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン(ヴァイデックス)、エファビレンツ、エルブシタビン、エムトリシタビン、ホスアンプレナビル(レキシバ)、フォジブジンチドキシル、GS9137、GSK-873、140(アブラビロク)、GSK-364735、GW640385(ブレカナビル)、HG0004、HGTV43、INCB9471、KP-1461、ロピナビル、ミフェプリストン(VGX410)、MK-0518、PPL-100、PRO140、PRO542、PRO2000、ラシビル、SCH-D(ビクリビロク)、SP01A、SPL7013、TAK-652、チプラナビル(アプティバス)、TNX-355、TMC125(エトラビル)、UC-781、UK-427、857(マラビロク)、バルプロ酸、VRX496、ザルシタビン、バルガンシクロビル、クリンダマイシンとプリマキン、フルコナゾール・パスチル、ニスタイン・パスチル、エフロルニチン、ペンタミジン、イセチオネート、トリメトプリム、トリメトプリム/サルファ、ピリトレキシム、イセチオン酸ペンタミジン、スピラマイシン、イントラコナゾール-R51211、トリメトレキサート、ダウノルビシン、組み換えヒトエリスロポエチン、組み換えヒト成長ホルモン、酢酸メゲストロール、テストステロン、アルデスロイキン(プロロイキン)、アンホテリシンB、アジスロマイシン(ジスロマック)、カルシウムヒドロキシアパタイト、ドキシソルビシン、ドロナビノール、エンテカビル、エポエチン α 、エトポシド、フルコナゾール、イソニアジド、イトラコナゾール(スポラノックス)、メゲストロール、パクリタキセル(タキソール)、ペグインターフェロン α -2、ポリ-L-乳酸(スカルプトラ)、リファブチン(マイコブチン)、リファンピン、ソマトロピン及びスルファメトキサゾール/トリメトプリムからなる群より選択される、請求項19に記載の組成物。

【請求項22】

前記追加の抗HIV剤が、3TC(ラミブジン)、AZT(ジドブジン)、(-)-FTC、ddI(ジダノシン)、ddC(ザルシタビン)、アバカビル(ABC)、テノホビル(PMPA)、D-D4FC(レバーセット)、D4T(スタブジン)、ラシビル、L-FddC、L-FD4C、NVP(ネビラビン)、DLV(デラビルジン)、EFV(エファビレンツ)、SQVM(メシル酸サキナビル)、RTV(リトナビル)、IDV(インジナビル)、SQV(サキナビル)、NFV(ネルフィナビル)、APV(アンプレナビル)、LPV(ロピナビル)、T20、それらの融合物及び混合物からなる群より選択される、請求項19に記載の組成物。

【請求項23】

経口投与剤形である請求項19～22のいずれかに記載の組成物。

【請求項24】

非経口投与剤形である請求項19～22のいずれかに記載の組成物。

【請求項25】

医薬として使用される請求項1～18のいずれかに記載の化合物。

【請求項26】

患者におけるHIV感染の治療において使用される請求項19～24のいずれかに記載の組成物。

【請求項27】

HIVに感染した患者におけるAIDS又はARCの確率を減少させるために使用される請求項19～24のいずれかに記載の組成物。

【請求項28】

HIVに感染した患者におけるHIV感染CD細胞を減少又は根絶するために使用される請求項19～24のいずれかに記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、HIV糖タンパク質gp120への結合によってヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染を阻害すると同時に、結合したHIVと闘う抗体を誘引して結合させるための抗体動員にも関与する二官能性分子に関する。

【0002】

優先権主張及び助成金支援

本出願は、2010年11月18日出願の発明の名称「Development of Small Molecule Antibody Recruiting Therapeutics for the Treatment of HIV, ARM-HI13 Species and Synthetic Route（HIVの治療のための低分子抗体動員療法、ARM-HI13種及び合成経路の開発）」である米国特許仮出願第61/414,977号、及び2011年8月11日出願の発明の名称「Bifunctional Molecules with Antibody-Recruiting and Entry Inhibitory Activity Against the Human Immunodeficiency Virus（ヒト免疫不全ウイルスに対する抗体動員及び進入阻害活性を有する二官能性分子）」である米国特許仮出願第61/522,518号に基づく優先権を主張し、これらの出願の全内容は、本明細書において参照によって援用される。

【0003】

本発明は、国立衛生研究所助成金番号DP22OD002913の支援を受けてなされた。政府は本発明について権利を有する。

【背景技術】

【0004】

本発明の背景及び考察

近年では、抗体に基づいた治療法は、ヒトの疾患を治療するのに重要な手段となっている（非特許文献1）。現在の抗体に基づいた治療法は、病理学的分子のエフェクター作用をブロックすること、又は免疫媒介性の破壊のために細胞表面上で特異的なエピトープを標的とすることのいずれかで機能する。しかし、これらのアプローチは、重い副作用、経口での生物学的利用能を欠くこと、及び費用が高いことを含めて、何らかの制限を受ける（非特許文献2）。従って、ヒトの血流に既に存在する抗体の強力な細胞傷害能をやはり活用しながら、これらの多くの不利な点を回避する代替法が求められている。

【0005】

後天性免疫不全症候群（AIDS）は、世界に広まった伝染病であり、多くの生命を奪い、そして免疫抑制を通じてさらに多くの人をひどく衰弱させてきた。多くの労力がこの疾患のためのワクチンの開発に向けられたが、成功しなかった。有効なワクチン開発の失敗が、この疾患に対する新しい予防及び治療方策の必要性を浮き彫りにしている。

【0006】

ヒト免疫系は、外から侵入した病原体を標的にして破壊するその能力において、非常に万能である。しかし、HIVは、身体の免疫系にとって捕まえにくいウイルスであって、AIDSを生じさせる過程においてヒト宿主の免疫反応を回避すること及び破壊することの両方の作用を発達させてきた。研究者らは近年、HIVと闘うことにおけるヒトの免疫系に足りないもののひとつは、他のウイルスに対する抗体のさらに強力なポイント（その構造）でもあることを見出した。

【0007】

抗体は、Y型の分子であって、2つのY先端部に抗原認識タンパク質を備えた2つのエピトープを有する。これらの2つのエピトープは、抗体を抗原の表面上の2つのタンパク質に結合することができ、1つのエピトープでのタンパク質結合と比較して、より強力な結合が生み出される。ウイルスは、それらのウイルス外被（コート）から伸びるタンパク

質を有し、このタンパク質は、抗体が結合するタンパク質である。

【0008】

H I Vは、標準的なウイルスよりも有するタンパク質が少ない。タンパク質はより離れて配置されており、この構造的な相違は、抗体のエピトープが2つの異なるH I V表面タンパク質に結合できないことの原因であると考えられる（非特許文献3を参照）。

【0009】

H I Vはまた、Tリンパ球及びマクロファージなどのH I V感染しやすい種々の細胞に存在する、C D 4又はT 4レセプターとして知られる表面分子に結合することが示されている（H T L V－I I Iの向性の考察に関しては、非特許文献4を参照）。

【0010】

癌細胞に対して天然に存在する抗体を動員するためのいくつかの方法が文献に見られるが、H I V（非特許文献5～11参照）、細菌（非特許文献12～15）、及びウイルス（非特許文献16～18）に対して検討されたと思われるものはない。

【0011】

H I Vの分野では、ほとんどのアプローチは、タンパク質又はペプチドに基づいた抗体標的構造物に依拠している。例えば、非特許文献19は、抗D N P抗体が、H I Vのための治療方策として固定されたタンパク質標的（g p 1 2 0及びストレプトアビジン）に再指向され得ることを初めて示した。この手法でのさらに近年の研究では、ヒト抗G a l抗体をH I V感染した細胞に向けるために、ペプチド－R－G a lコンジュゲートを使用している（非特許文献20～21）。

【0012】

これらのペプチドコンジュゲートは、E n v発現細胞を殺すのに有効であることが示されたが、それらはまた、いくらかの非特異的な細胞毒性を示すことも見出された（非特許文献22）。

【0013】

本研究では、H I V感染に反応する免疫系の能力を改善することができるH I V感染を治療するための組成物を提供することによって、これらの欠点に取り組むようにした。本発明者は、身体を補助する1つの方法が、H I Vを攻撃する既存の抗体を動員することであることを発見した。具体的には、本発明者は、2つの異なる作用（1）ウイルスエンベロープタンパク質g p 1 2 0とヒトタンパク質C D 4との間での相互作用の拮抗作用を介してウイルス進入を妨害することによって、及び（2）ヒト血流中に高濃度で存在する抗体の集団である抗ジニトロフェニル（「抗D N P」）抗体を、H I Vウイルス及び／又はH I V感染細胞の表面に動員することによって、H I Vの病原となる挙動を阻害することができる二官能性分子を開発した（非特許文献23）。

【0014】

D N Pエピトープを認識する抗体は、1%の血中I g Mと0.8%の血中I g Gとを構成すると推定されている（非特許文献24、25参照）。抗D N P抗体の保有率は、ヒトの18～90%と推定されている（非特許文献26、27参照）。したがって、これらの既存の抗体を動員してH I V感染に罹患している患者でH I Vを攻撃することができる二官能性分子の投与は、H I V感染に関連する症状の有効な治療のための基礎を提供し得る。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0015】

【非特許文献1】Brekke, O. H.、Sandlie, I. Nature Reviews Drug Discovery 2003年, 2, 52～62頁

【非特許文献2】Allen, T. M. Nature Reviews Cancer 2002年, 2, 750～763頁

【非特許文献3】Kleinら、「Examination of the contributions of size and avidity to the neut

10

20

30

40

50

- ralization mechanisms of the anti-HIV antibodies b12 and 4E10 (抗HIV抗体b12及び4E10の中和機構に対するサイズ及び親和性の寄与の調査)」 Proceedings of the National Academy of Sciences、2009年、要約
- 【非特許文献4】Shawら、Science 226, 1165~1171頁
- 【非特許文献5】Carlson, C、Mowery, P.、Owen, R.、Dykhuisen, E. C.、Kiessling, L. ACS Chemical Biology 2007年, 2, 119~127頁
- 【非特許文献6】Owen, R.、Carlson, C、Xu, J.、Mowery, P.、Fasella, E.、Kiessling, L. ChemBioChem 2007年, 8, 第68~82頁 10
- 【非特許文献7】Popkov, M、Gonzalez, E.、Sinha, S.、Barbas, C. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2009年, 106, 4378~4383頁
- 【非特許文献8】Popkov, M.、Rader, C、Gonzalez, B.、Sinha, S.、Barbas, C. International Journal of Cancer 2006年, 119, 1194~1207頁
- 【非特許文献9】(25) Low, P.、Henne, W.、Doorneweerd, D. Accounts of Chemical Research 2008年, 41, 120~129頁 20
- 【非特許文献10】Lu, Y.、You, F.、Vlahov, I.、Westrick, E.、Fan, M.、Low, P. S.、Leamon, C. P. Molecular Pharmacology 2007年, 4, 695~706頁
- 【非特許文献11】(27) Rader, C、Sinha, S. C.、Popkov, M.、Lerner, R. A.、Barbas, C. F. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2003年, 100, 5396~5400頁
- 【非特許文献12】Bertozzzi, C. R.、Bednarski, M. D. Journal of American Chemical Society 1992年, 114, 5543~5546頁 30
- 【非特許文献13】Bertozzzi, C. R.、Bednarski, M. D. Journal of American Chemical Society 1992年, 114, 2242~2245頁
- 【非特許文献14】Li, J.、Zacharek, S.、Chen, X.、Wang, J. Q.、Zhang, W.、Janczuk, A.、Wang, P. G. Bioorganic & Medicinal Chemistry 1999年, 7, 1549~1558頁
- 【非特許文献15】Krishnamurthy, V. M.、Quinton, L. J.、Estroff, L. A.、Metallo, S. J.、Isaacs, J. M.、Mizgerd, J. P、Whitesides, G. M. Biomaterials 2006年, 27, 3663~3674頁 40
- 【非特許文献16】(32) Shokat, K. M.、Schultz, P. G. Journal of American Chemical Society 1991年, 113, 1861~1862頁
- 【非特許文献17】Naicker, K. P.、Li, H.、Heredia, A.、Song, H.、Wang, L. Organic & Biomolecular Chemistry 2004年, 2, 660~664頁
- 【非特許文献18】Perdomo, M. F.、Levi, M.、Ilberg, M. S 50

.、Vahlne, A. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2008年, 105, 6頁

【非特許文献19】Shokat, K. M.、Schultz, P. G. Journal of American Chemical Society 1991年, 113, 1861~1862頁

【非特許文献20】Naicker, K. P.、Li, H.、Heredia, A.、Song, H.、Wang, L. Organic & Biomolecular Chemistry 2004年, 2, 660~664頁

【非特許文献21】Perdomo, M. F.、Levi, M.、Ilberg, M. S. .、Vahlne, A. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2008年, 105, 6頁 10

【非特許文献22】Bertozzi, C. R.、Bednarski, M. D. Journal of American Chemical Society 1992年, 114, 5543~5546頁

【非特許文献23】Corson, T. W.、Aberle, N.、Crews, C. M. ACS Chemical Biology、2008年, 3, 677~692頁

【非特許文献24】Karjalainen, K.、Makela, O. European Journal of Immunology 1976年, 6, 88~93頁 20

【非特許文献25】Farah, F. S. Immunology 1973年, 25, 217~226頁

【非特許文献26】Ortega, E.、Kostovetzky, M.、Larralde, C. Molecular Immunology 1984年, 21, 883~888頁

【非特許文献27】Jormalainen, S.、Makela, O. European Journal of Immunology 1971年, 1, 471~478頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

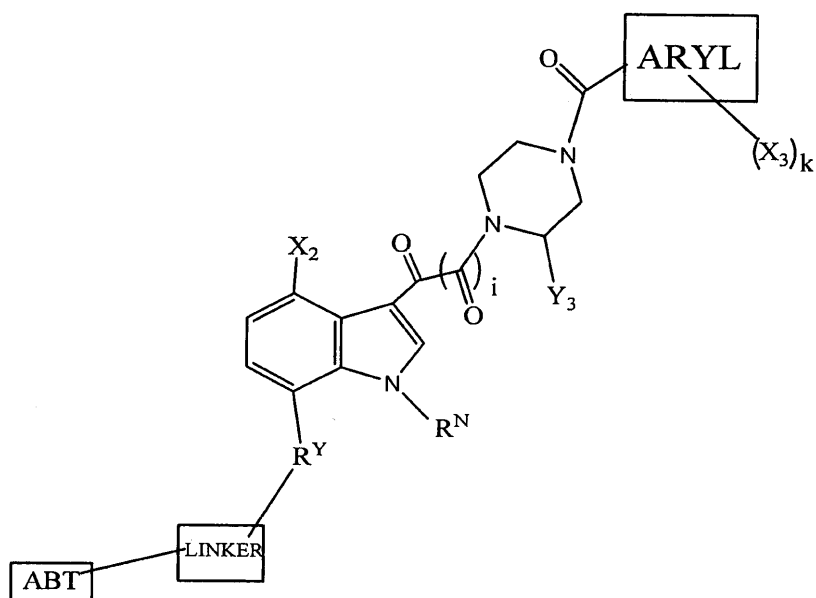
30

【0016】

本発明は、以下の一般式によるARM-HII（「Antibody-Recruiting Molecules targeting HIV Improved」（改良されたHIVを標的にする抗体動員分子）化合物、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体、溶媒和物若しくは多形体に関する。

【0017】

【化 1】



10

式中、

20

【0018】

【化 2】

ABT

は、患者に存在する抗体に結合できるハプテン（好ましくはDNP基）を含んでいる抗体結合末端（部分）であり、

【0019】

【化 3】

30

LINKER

は、ABTを R^Y に化学結合するか、又は R^Y が結合される炭素原子で直接インドール部分に結合し、必要に応じてコネクターCTを含むリンカー分子であり、コネクターCTは化学結合であっても又はコネクター分子であってもよく、

【0020】

【化 4】

ARYL

40

は、芳香族又は複素環式芳香族基、好ましくは単環若しくは二環式の芳香族又は複素環式芳香族基であり、

R^Y は存在しないか、又は必要に応じて置換されているアリール若しくはヘテロアリール基、又はO、 $(CH_2)_j$ 、 NR^1 、 $-S-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $-S(O)_2O$ 、 $-OS(O)_2$ 、若しくは $OS(O)_2O$ であり（このアリール若しくはヘテロアリール基はまた、これら及び／又は他の基で置換されていてもよく、並びに／又はこれらの基のそれぞれはまた、アリール又はヘテロアリール基をインドール部分に連結してもよい）、

50

X_2 は、 H 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_nCOOH$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-(CH_2)_nO-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nC(O)-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$ 、 $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$ 、 $-(CH_2O)_nH$ 、 $-(CH_2O)_nCOOH$ 、 $-(OCH_2)_nO-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2O)_nC(O)-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(OCH_2)_nNHC(O)-R_1$ 、 $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$ 、 NO_2 、 CN 又はハロゲン(F 、 Cl 、 Br 、 I 、好ましくは F 若しくは Cl)であり、

X_3 は、 H 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_nCOOH$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-(CH_2)_nO-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nC(O)-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$ 、 $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$ 、 $-(CH_2O)_nH$ 、 $-(CH_2O)_nCOOH$ 、 $-(OCH_2)_nO-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2O)_nC(O)-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(OCH_2)_nNHC(O)-R_1$ 、 $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$ 、 NO_2 、 CN 、ハロゲン(F 、 Cl 、 Br 、 I 、好ましくは F 若しくは Cl)、又は単環式アリール若しくはヘテロアリール基であり、それ自体が必要に応じて置換されており、

R^1 は、 H 又は C_1-C_3 アルキル基であり、

R_1 及び R_2 は、それぞれ独立して H 又は C_1-C_6 アルキル基であり、

i は、 0 又は 1 、好ましくは 1 であり、

j は、 1 、 2 又は 3 であり、

k は、 0 、 1 、 2 又は 3 、好ましくは 0 、 1 又は 2 であり、

n は、 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、好ましくは $0\sim 3$ であり、

Y_3 は、 H 又は C_1-C_3 アルキル基であり、好ましくは平面外に又は平面内に配置され、好ましくはキラル炭素上の平面外に配置され、

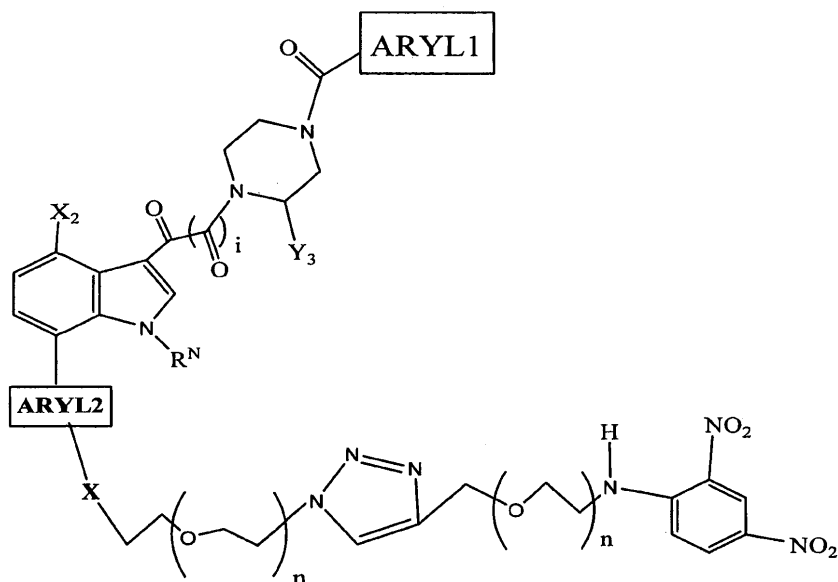
R^N は、 H 又は C_1-C_3 アルキル基であり、必要に応じて1つ若しくは2つのヒドロキシル基又は最大3個までのハロゲン基(好ましくは F)で置換されている。

【0021】

本発明の他の好ましい態様では、本発明による化合物は、以下の化学構造で表されることができ、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体、溶媒和物若しくは多形体であり得る。

【0022】

【化5】



式中、

【0023】

ARYL1

【 0 0 2 4 】

10

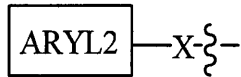


40

W' は、H、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_nCOOH$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-(CH_2)_nO-(C_1-C_6$ アルキル) 又はハロゲン (好ましくはF若しくはCl) であり、

【 0 0 2 5 】

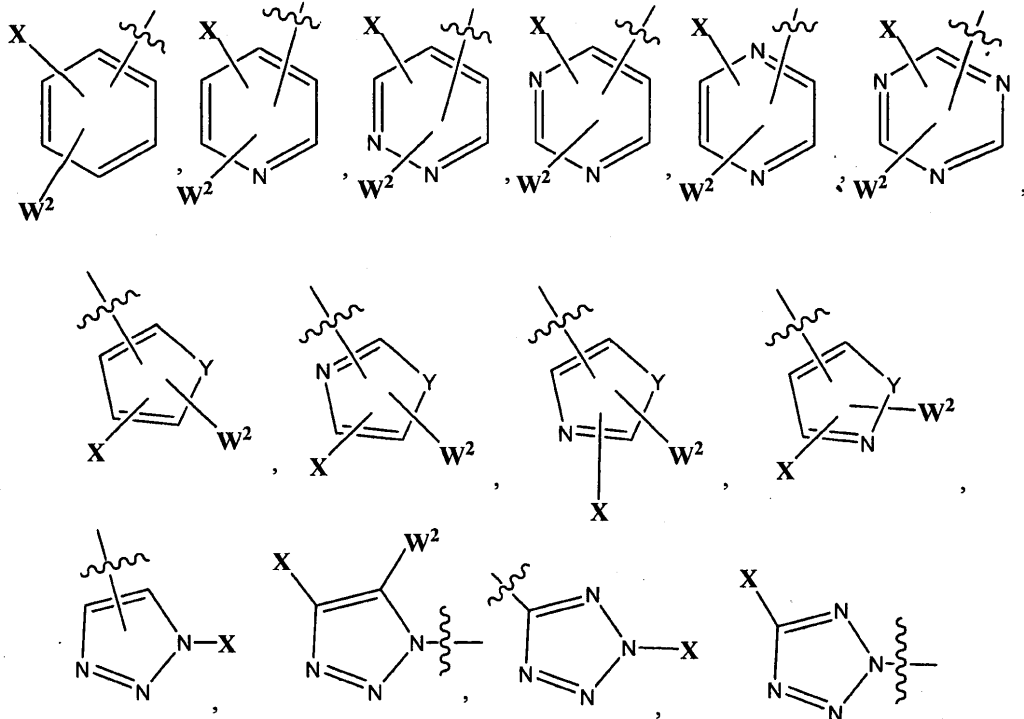
【化 8】



は、以下の化学構造による基であり、

【0026】

【化 9】



10

20

式中、W²は、H、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ 、C₁-C₆アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})-\text{R}_1$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})-\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{COOH}$ 、C₁-C₆アルキル、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{NHC}(\text{O})-\text{R}_1$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{C}(\text{O})-\text{NR}_1\text{R}_2$ 、NO₂、CN、又はハロゲン（好ましくはF若しくはCl）であり、

30

Xは、化学結合又は基 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2-$ 又は $(\text{CH}_2)_n\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ であり、これが、

【0027】

【化 10】



40

を、リンカーに連結しており、

Yは、O、S又はN-Rであり、ここでRは、H又はC₁-C₃アルキル基であり、

X₂は、H、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ 、C₁-C₆アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})-\text{R}_1$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})-\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{COOH}$ 、C₁-C₆アルキル、 $-(\text{OCH}_2)_n\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{OCH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})-\text{R}_1$ 、又

50

は $-(CH_2O)_n C(O)-NR_1R_2$ であり、

R_1 及び R_2 は、それぞれ独立して H 又は C_1-C_6 アルキル基であり、

Y_3 は、H 又は C_1-C_3 アルキル基であり（好ましくは平面の外側に又は平面内に、好ましくはキラル炭素上の平面の外側に配置されており）、かつ

R^N は、H 又は C_1-C_3 アルキル基であり、これが 1 つ若しくは 2 つのヒドロキシル基又は最大 3 個までのハロゲン基（好ましくは F）で必要に応じて置換されており、

i は、0 又は 1、好ましくは 1 であり、

m は、1、2、3、4 又は 5、好ましくは 1、2 又は 3、さらに好ましくは 1 であり、

それぞれの n は、独立して 0、1、2、3、4、5 又は 6、好ましくは 0、1、2 又は 3 である。

【0028】

本発明での使用のための好ましい二官能性化合物としては、 R^Y は、本明細書において他に記載されるように必要に応じて置換されるアリール又はヘテロアリール、好ましくは、必要に応じて置換されるフェニル（特に、 C_1-C_6 アルキル、ヒドロキシル、メチルアルコール）、ナフチル、ピリジル（2-、3-又は4-ピリジル基）、チアゾリル（2-、4-又は5-チアゾール）、イソチアゾリル、オキサゾリル（2-、4-又は5-オキサゾール）、イソオキサゾリル、フラニル（2-又は3-フラン）又はチオフェニル（2-又は3-チオフェン）である化合物が挙げられる。この R^Y 基は、好ましくは $-NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 又は $NHC(O)NH-$ 基で置換され、これが R^Y 基（好ましくは、アリール又はヘテロアリール基）をリンカー基に連結する。 R^N は、好ましくは H であり、 X_2 は、好ましくは H 又は OCH_3 であり、 X_3 は、好ましくは H、 OCH_3 又は CH_3 であり、 Y_3 は、H 又は CH_3 （ラセミ体又は鏡像異性体）であり、 i は、好ましくは 1 である。又は、この二官能性化合物の薬学的に許容される塩、鏡像異性体、溶媒和物若しくは多形体である。好ましいアリール 1 基としては、本明細書において下の表 1 にある基が挙げられ、これにはフェニル、 $o-$ 、 $m-$ 若しくは $p-$ トルイル、 $o-$ 、 $m-$ 若しくは $p-$ エチルフェニル、 $o-$ 、 $m-$ 若しくは $p-$ イロプロピルフェニル、ナフチル（好ましくは 1-又は2-）、 $o-$ 、 $m-$ 若しくは $p-$ フェノール、3, 5-ジヒドロキシルフェニル、 $o-$ 、 $m-$ 若しくは $p-$ ヒドロキシメチルフェニル、又は 2-、3-若しくは 4-ピリジル基が含まれる。

【0029】

本発明による化合物での使用のための好ましい基

【0030】

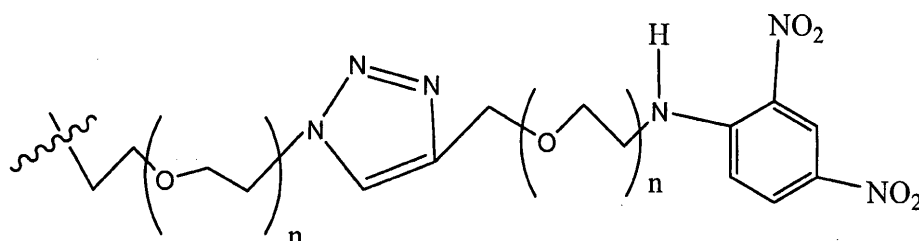
【化 1 1】



は、以下の化学構造（これは、コネクタートリアゾール分子を含む）によって表され得る。

【0031】

【化 1 2】



式中、それぞれの n は、独立して 0、1、2、3、4、5 又は 6、好ましくは 0、1、

2又は3である。

【0032】

用いられ得る他のリンカー及びA B T基は、明細書において上述され、さらに実施例に記載される。

【0033】

本発明の追加の態様では、医薬組成物は、有効量の上記のような二官能性化合物を、必要に応じて、かつ好ましくは、薬学的に許容される担体、添加物又は賦形剤と組み合わせて含む。別の態様では、併用の医薬組成物は、有効量の本明細書に記載されるような二官能性化合物を、H I Vを治療するために用いられる少なくとも1つの追加の薬剤と組み合わせて含む。

10

【0034】

本発明のさらなる態様では、本発明による化合物は、患者におけるH I V感染又はH I Vの二次的影響（H I V感染に続発するA I D S、A R C及び関連する病態又は病状など）を治療するために、及び／又はそれらの可能性を低減するために使用される。H I V感染又はH I V癌の二次的影響を治療する方法及び／又はそれらの可能性を低減する方法は、有効量の本明細書において他に記載されるような二官能性化合物を、薬学的に許容される担体、添加物又は賦形剤と組み合わせて、必要に応じてH I V感染又はその二次的病態若しくは影響の1つ以上の治療、及び／又はそれらの低減に有効な少なくとも1つの追加の薬剤をさらに組み合わせて、必要とする患者に投与することを含む。

【0035】

20

本発明はまた、H I Vに感染したC D 4細胞（H I V＋C D 4細胞）の破壊が、潜伏期のH I V感染が活性になることを阻害するのに有用であり得る事実に関係する。本発明のこの態様では、H I V陽性患者におけるH I V＋C D 4細胞の破壊が、H I V感染を阻害し若しくは完全に根絶し、及び／又はH I V陽性の患者におけるH I Vの発現若しくは再発の可能性を低減するために使用されることができる。

【0036】

本発明はまた、本明細書において他に記載されるような二官能性化合物の有効量を、H I Vに感染した患者に投与することを含む、患者においてH I Vに結合してH I Vを排除するための方法に関する。

【0037】

30

従って、本発明は、H I Vの治療において上記で特定された二官能性の構造によって作用することができる、独自の非ペプチドの二官能性分子を提供する。

【0038】

ウイルスは、細胞膜レセプター上における極めて特異的な部位で結合することによって細胞及び組織の向性を発揮するという認識は、過去において、細胞膜のウイルスレセプター部位で結合し、それによりこれらの細胞に対する特定のウイルスの結合を妨げる薬剤を探すことを研究者に促した。

【0039】

具体的には、H I Vは、Tリンパ球及びマクロファージなどのH I V感染しやすい種々の細胞に存在する、C D 4又はT 4レセプターとして知られる表面分子に結合することが示された。この結合は、H I Vエンベロープタンパク質g p 1 2 0を介して生じる。

40

【0040】

本発明の目的は、g p 1 2 0エンベロープタンパク質に結合するための第一の末端を有する二官能性分子を結合することによって、A I D Sの症状を緩和するように作用する二官能性化合物を提供することであり、この二官能性分子は、身体全体にわたって既に循環している抗体を誘引する第二の抗体動員末端を有し、抗D N P抗体とg p 1 2 0及び／又はg p 1 2 0発現細胞との間で三重複合体を形成し、この抗体は、二官能性分子によって捕えられたH I Vを攻撃する。これらの二官能性（この用語はまた、多機能性も含む）分子は、本明細書では総称的に、「改良されたH I Vを標的にする抗体動員分子」（A n t i b o d y - R e c r u i t i n g M o l e c u l e s t a r g e t i n g H I V

50

Improved) 又は「ARM-HII」と呼ばれる。

【0041】

本発明のARM-HII分子は、少なくとも1つのリンカー及びコネクター分子によって接続される、少なくとも1つの病原体結合末端(PBT)及び少なくとも1つの抗体動員末端(ABT)を有するという点で「二官能性」である。PBTは、HIV糖タンパク質gp120(ウイルス膜上のgp120及び感染細胞上に提示されるgp120)に結合するように設計される。ABTは、本発明による二官能性化合物の結合部位について、抗体を結合し及び／又は動員するように設計される。

【0042】

本発明の一実施形態では、ヒト血流中に高濃度で存在する抗体の集団(「内因性抗体」)である抗ハプテン(例えば、抗ジニトロフェニル又は抗DNP)抗体の集団を、HIV gp120 Env遺伝子産物に対して再指向可能である二官能性ARM-HI分子が記載される。gp120と膜結合gp41との間の複合体であるEnv糖タンパク質は、HIVウイルスの表面上及びウイルス感染細胞(特にCD4細胞)上の両方で発現される(Miranda, L. R., Schaefer, B. C., Kupfer, A., Hu, Z. X., Franzusoff, A. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A, 2002年, 99, 8031~8036頁)。Envのgp120成分は、タンパク質CD4と結合することによって、ヒト細胞へのウイルス進入における最初の段階を達成する。

【0043】

本発明によれば、三重複合体は、抗ハプテン(例えば、DNP又は他のハプテン)抗体と、ARM-HIと、Env発現細胞との間で形成され、これがこの細胞の補体依存性の破壊を実現する。さらに、ARM-HIは、CD4と競合してgp120に結合するので、これはまた、ヒトT細胞への生きたHIVの進入を阻害する。従って、ARM-HIは、複数の補完機構を通じてHIVの生存を妨害する能力を有し、また予防法としても機能し得る。

【0044】

本発明のARM-HII化合物は、免疫認識及び除去のためにEnv発現細胞を標的にすると同時にウイルス進入を阻害する、分子機構を相互に補強することによってウイルスのライフサイクルを標的にするための、ペプチド及び／又はタンパク質ベースでない、分子ベースの抗HIV方策であるという点で独特である。一般的に、ARM-HII分子は、免疫原性の傾向が低く、代謝安定性が高く、すぐに大規模生産ができ、かつ比較的低コストであるので、治療法の観点からタンパク質を超える確かな利点を有する。ARM-HIIのような分子ベースの抗体動員療法は、HIVに利用可能な治療法を上回る追加の利点を有する。例えば、HIV感染した細胞及びウイルス粒子を、抗原提示細胞上のFcγレセプターに指向することは、MHCタンパク質上のウイルス抗原の提示を増強し、かつ長期間の抗HIV免疫に寄与する(Lu, Y., You, F., Vlahov, I., Westrick, E., Fan, M., Low, P. S., Leamon, C. P. Mol. Pharm. 2007年, 4, 695~706頁, Rawool, D. B., Bitsaktsis, C., Li, Y., Gosselin, D. R., Lin, Y., Kurkure, N. Y., Metzger, D. W., Gosselin, E. J. J. Immunol, 2008年, 180, 5548-5557頁を参照)。重要なことに、非特異的な細胞毒性は、本発明のARM-HI分子に応答したMT-2又はCHO細胞株のいずれでも観察されず、このことは、それによる治療で重篤な副作用が生じる可能性を限定する。

【0045】

さらに、抗ハプテン(抗DNP)抗体は既にヒト血流に存在するので、ARM-HI活性には事前のワクチン接種が必要ない。また、二官能性分子標的剤の抗体への結合は、それらの血漿中の半減期を長くするはずであり、それによってそれらの抗体の有効性が増大する(Rader, C., Sinha, S. C., Popkov, M., Lerner, R.

10

20

30

40

50

A.、Barbas, C. F. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2003年, 100, 5396~5400頁を参照)。

【0046】

ARM-HI、gp120及び抗DNP抗体の間での相互作用に影響を与える分子詳細の解明によって、最適化の労力が補助され、またHIV感染のより複雑な生物学的モデルにおけるこの方策の評価が補助される。

【0047】

上記のように、本発明は「二官能性」分子に関し、この本発明の分子は、それらがリンカーによって接続される病原体結合末端(PBT)及び抗体動員末端(ABT)を有するという点で「二官能性」である。PBTは、HIV糖タンパク質gp120(ウイルス膜上のgp120及び感染した細胞上に提示されるgp120)に結合するように設計される。ABTは、抗体に結合し、それにより内因性抗体を病原体に再指向し、したがって免疫反応を病原体に再指向するように設計されている。これらの分子、抗体及び標的病原体の間での三重複合体の形成は、抗体依存性細胞傷害(ADCC)又は補体依存性細胞傷害(CDC)を含む種々の機構を通じて標的とされた細胞傷害をもたらす。

【0048】

本発明は、標的細胞へのHIV進入を阻害することができ、同時にまたHIV又はHIV感染細胞を攻撃するための抗体を動員する、薬学的に許容される担体内に上記の二官能性分子を含む医薬組成物に関する。従って、本発明のある態様として、本発明者は、ヒトでの使用又は獣医薬に適した、薬学的に許容される担体又は賦形剤と組み合わせて本発明の二官能性分子化合物を含んだ医薬組成物を提供する。このような組成物は、1つ以上の生理学的に許容される担体又は賦形剤と混合する従来の方式における使用のために提供されることができる。この組成物は必要に応じて、1つ以上の他の治療剤(必要に応じて、異なる抗ウイルス剤であってもよい)をさらに含んでもよい。

【0049】

本発明による二官能性分子化合物は、本明細書において他に記載されるように、特に経口、口腔内、経鼻、非経口、局所又は直腸投与用に処方されることができる。

【0050】

具体的には、本発明による二官能性化合物は、注射用又は注入用に処方されることができる、さらに追加の防腐剤を含んだアンプル中の単位剤形又は複数回投与の容器で提供されることができる。この組成物は、油状又は水性のビヒクル中の懸濁液、溶液又はエマルジョンのような形態であってもよいし、懸濁剤、安定化剤及び／又は分散剤のような調剤剤を含んでもよい。あるいは、活性成分は、使用前に、例えば滅菌発熱性物質除去蒸留水などの適切なビヒクルを用いて組成するために、粉末形状であってもよい。

【0051】

本発明による医薬組成物はまた、抗菌剤又は防腐剤のような他の活性成分を含むことができる。

【0052】

この組成物は、0.001~99%の活性物質を含むことができる。

【0053】

本発明はさらに、本発明の二官能性分子化合物を、薬学的に許容される賦形剤又は担体と組み合わせる工程を含む、医薬組成物を調製するためのプロセスを提供する。

【0054】

注射又は注入による投与のための開示された医薬組成物の投薬量及び所望の薬物濃度は、当業者によって理解されるように、特定の使用、患者の状態、年齢、薬物耐性などに依存して変化し得る。したがって、適切な投薬量及び／又は投与経路の決定は、十分に当業者の技術の範囲内であり、この化合物は、ヒトの治療における投与のための過度の実験なしに、例えば標準的及び周知の用量応答プロトコルを用いて、確実に処方され得る。

【0055】

単一の剤形を生成するために担体物質と組み合され得る本発明の医薬組成物中の化合物

10

20

30

40

50

の量は、治療される宿主及び疾患、特定の投与方式に依存して変化する。好ましくは、この組成物は、約0.05ミリグラム～約750ミリグラム以上、より好ましくは約1ミリグラム～約600ミリグラム、さらにより好ましくは約10ミリグラム～約500ミリグラムの活性成分を、単独で、あるいはHIV感染又はその二次的影響若しくは病態を治療するために使用されることが出来る少なくとも1つの他のARM-HI化合物と組み合わせて含むように調合されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0056】

【図1】図1は、gp120と抗体との間で三重複合体を形成した二官能性のARM-HI化合物の効果を示す。

10

【図2】図2は、本出願の実施例で示される、化合物2の合成を提供するスキーム1を示す。

【図3】図3は、本出願の実施例に示される、化合物9の合成を提供するスキーム2を示す。

【図4】図4は、本発明による類似の化合物への一般的な合成経路を提供するスキーム3を示す。

【図5】図5は、本発明の二官能性分子によって示される作用の二元的な機序を示す。

【図6】図6は、ウイルス阻害検査で試験された4つの化合物を示し、これらは、図6にも示される本発明による二官能性化合物（C5-フラン）の同じ検査での阻害と比較された。

20

【発明を実施するための形態】

【0057】

本発明を説明するために、以下の用語が用いられる。ある用語が本明細書において特に規定されていない場合には、文脈においてその用語を本発明の説明での使用に適用した際に、当業者によって技術分野で認識される意味が与えられる。

【0058】

ある範囲の値が示される場合、その状況が他を明確に示すのでない限り（例えば、多数の炭素原子を含むある基の場合、その範囲内に含まれるそれぞれの炭素原子数が与えられる）、その範囲の上限と下限の間にある下限の単位の10分の1までの値、及びいずれかの他の言及された範囲における言及された値又はその間の値は、本発明の範囲内に含まれることが理解される。これらのより小さい範囲の上限及び下限は、独立してより小さい範囲に含まれることができ、これもまた本発明の範囲内に含まれ、定められた範囲においていずれかの特に除外される限界が付される。定められた範囲がこの限界の一方又は両方を含む場合、それらの含まれる限界のいずれか又は両方を除外した範囲もまた本発明に含まれる。

30

【0059】

「化合物」の用語は、本明細書で用いられる場合、別段示さない限り、本明細書に開示されるいずれかの特定の化合物を指し、これにはその互変異性体、位置異性体、幾何異性体、そして当てはまる場合には光学異性体（鏡像異性体）を含み、並びにその薬学的に許容される塩及び誘導体（プロドラッグを含む）を含む。文脈にけるその使用の範囲内で、化合物の用語は一般に単一の化合物を指すが、立体異性体、位置異性体及び／又は光学異性体（ラセミ混合物を含む）並びに開示された化合物の特定の鏡像異性体又は鏡像異性体を多く含む混合物などの他の化合物を含んでもよい。この用語はまた、文脈において、活性部位への化合物の投与及び送達を容易にするために改変された化合物のプロドラッグ型も指す。本発明の化合物の記載において、多数の置換基、リンカー及びコネクター分子、並びに特にそれに関連する変数が記載されることに注意されたい。本明細書に記載される分子は、後で全体的に記載されるように安定な化合物であることが当業者には理解される。

40

【0060】

「アルキル」とは、炭素及び水素を含む完全に飽和された一価のラジカルを指し、これ

50

は環状、分岐又は直鎖であり得る。アルキル基の例は特に、メチル、エチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル、イソプロピル、2-メチルプロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル及びシクロヘキシルである。好ましいアルキル基は、 C_1-C_6 又は C_1-C_3 アルキル基である。

【0061】

「アリール」又は「芳香族」とは、文脈において、置換された（本明細書において他に記載するような）又は非置換の一価の芳香族ラジカルであって、単環（例えば、ベンゼン又はフェニル）又は縮合環（例えば、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニルなど）を有し、この環（1つ又は複数）上のいずれかの利用可能な安定な位置で本発明による化合物に結合されることができ、あるいはその他に提示した化学構造で示されるものを指す。アリール基の他の例としては、文脈において、複素環式の芳香族環系「ヘテロアリール」基であって、この環（単環式）に1つ以上の窒素、酸素、又は硫黄原子を有するもの、例えばイミダゾール、フリル、ピロール、フラニル、チエン、チアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、トリアゾール、オキサゾール、又は縮合環系、例えばインドール、キノリンなどを特に挙げることが可能であり、これらは必要に応じて上記のように置換されてもよい。とりわけ言及され得るヘテロアリール基としては、窒素含有ヘテロアリール基、例えば、ピロール、ピリジン、ピリドン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、トリアジン、テトラゾール、インドール、イソインドール、インドリジン、プリン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、イミダゾピリジン、イミダゾトリアジン、ピラジノピリダジン、アクリジン、フェナントリジン、カルバゾール、カルバゾリン、ペリミジン、フェナントロリン、フェナセン、オキサジアゾール、ベンズイミダゾール、ピロロピリジン、ピロロピリミジン、及びピリドピリミジン；チオフェン及びベンゾチオフェンなどの含硫黄芳香族複素環；フラン、ピラン、シクロペンタピラン、ベンゾフラン及びイソベンゾフランなどの含酸素芳香族複素環；並びに窒素、硫黄及び酸素の中から選択される2つ以上のヘテロ原子を含んでいる芳香族複素環、例えばチアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、フェノチアジン、イソキサゾール、フラザン、フェノキサジン、ピラゾロオキサゾール、イミダゾチアゾール、チエノフラン、フロピロール、ピリドキサジン、フロピリジン、フロピリミジン、チエノピリミジン及びオキサゾールを特に挙げることができる。

【0062】

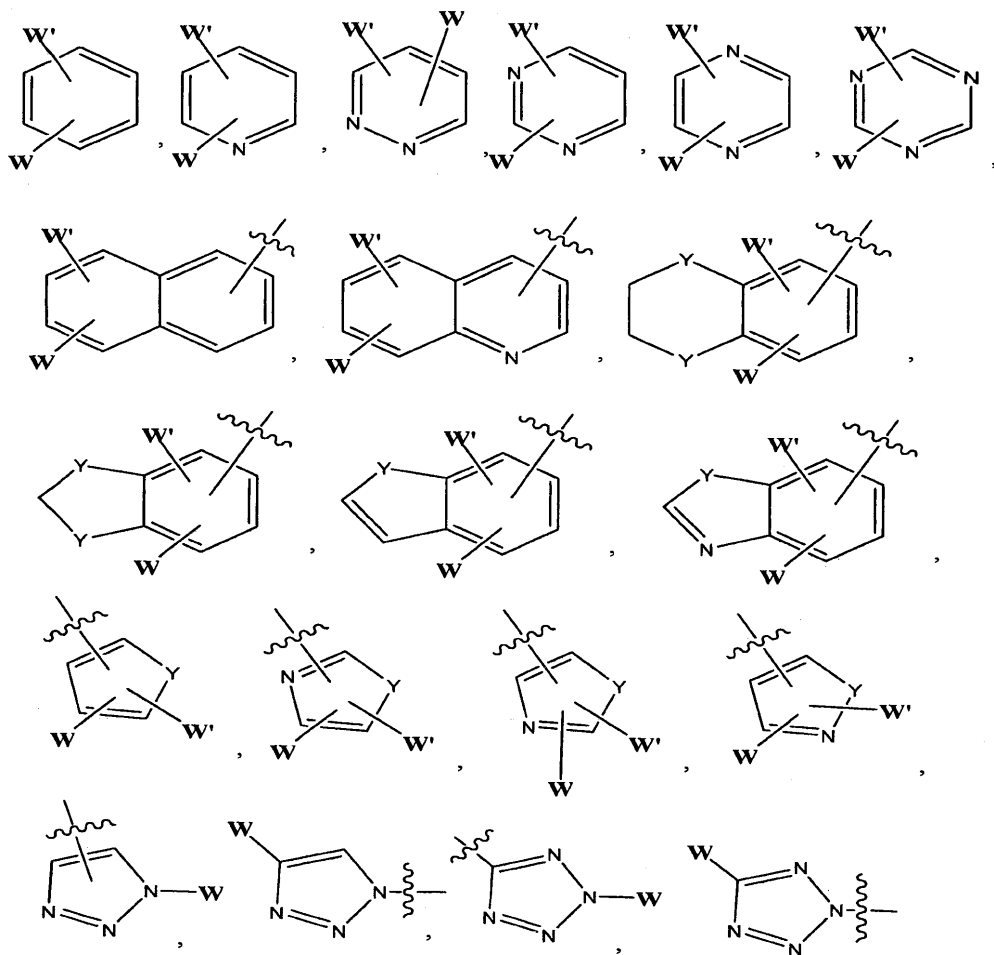
本発明による別のアリール及びヘテロアリール基としては、好ましくは、例えばフェニル、ナフチル、ピリジル（2-、3-又は4-ピリジル基）、チアゾリル（2-、4-又は5-チアゾール）、イソチアゾリル、オキサゾリル（2-、4-又は5-オキサゾール）、イソオキサゾリル、フラニル（2-又は3-フラン）又はチオフェニル（2-又は3-チオフェン）が挙げられる。単環式及び二環式のアリール及びヘテロアリール基は、本明細書において他に記載されるとおりである。

【0063】

別の実施形態では、好ましいヘテロアリール基は、以下の化学構造による5員又は6員のアリール又はヘテロアリール基である。

【0064】

【化 1 3】



10

20

式中、Wは、H、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_nCOOH$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-(CH_2)_nO-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nC(O)-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$ 、 $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$ 、 $-(CH_2O)_nOH$ 、 $-(CH_2O)_nCOOH$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-(CH_2O)_nO-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2O)_nC(O)-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2O)_nNHC(O)-R_1$ 、 $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$ 、 NO_2 、 CN 、ハロゲン(F、Cl、Br、I、好ましくはF若しくはCl)又は単環式のアリール若しくはヘテロアリール基であり、それ自体が必要に応じて置換されており(特に、必要に応じて置換されたベンゾイル又はベンジル基)、

30

W'は、H、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_nCOOH$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-(CH_2)_nO-(C_1-C_6$ アルキル)又はハロゲン(好ましくはF若しくはCl)であり、

Yは、O、S又はN-Rであり、ここでRは、H又は C_1-C_3 アルキル基である。

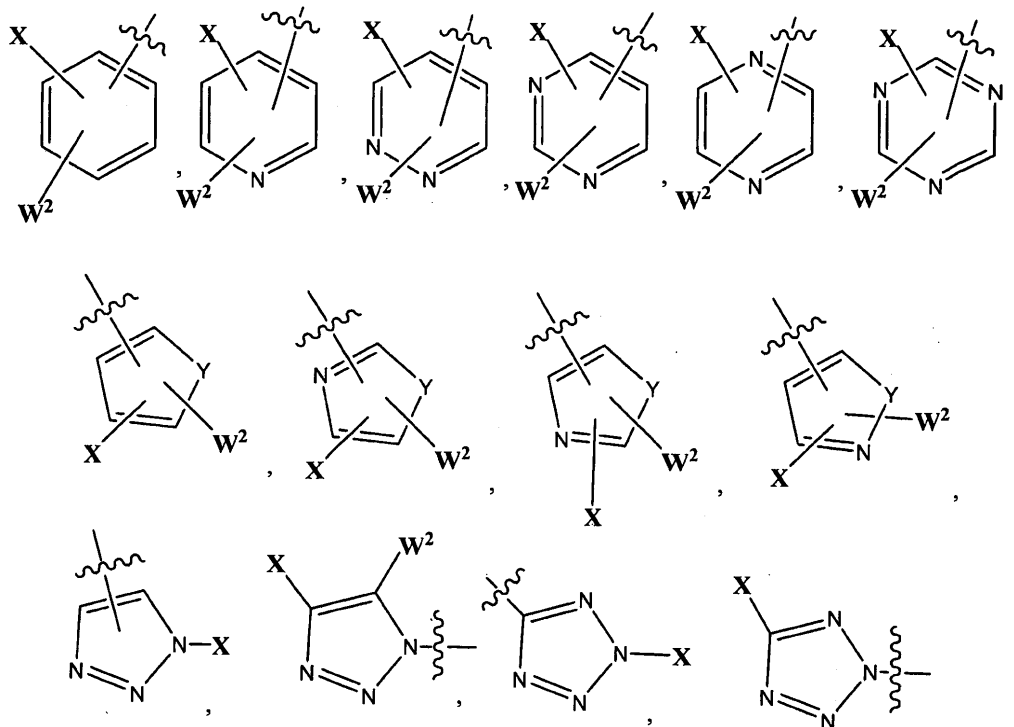
【0065】

40

さらに他の実施形態では、好ましいアリール又はヘテロアリール基としては、以下の化学構造による、置換された基が挙げられる。

【0066】

【化 1 4】



式中、W²は、H、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_nCOOH$ 、C₁-C₆アルキル、 $-(CH_2)_nO-(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-(CH_2)_nC(O)-(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$ 、 $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$ 、 $-(CH_2O)_nOH$ 、 $-(CH_2O)_nCOOH$ 、C₁-C₆アルキル、 $-(CH_2O)_nO-(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-(CH_2O)_nC(O)-(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-(CH_2O)_nNHC(O)-R_1$ 、 $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$ 、NO₂、CN、又はハロゲン（好ましくはF若しくはCl）であり、

Xは、基-NH-、-NHC(O)-、-O-、 $-(CH_2)_m-$ 、-S-、-S(O)-、SO₂-又はNH-C(O)-NH-であり、

Yは、O、S又はN-Rであり、ここでRは、H又はC₁-C₃アルキル基である。

【0067】

「置換され」という用語は、文脈内において、ある炭素（又は窒素）位置で置換されたヒドロキシル、カルボキシル、シアノ（C≡N）、ニトロ（NO₂）、ハロゲン（好ましくは、特にアルキル上、特にメチル基上の1、2又は3ハロゲンであり、例えばトリフルオロメチル）、アルキル基（好ましくはC₁-C₁₀、さらに好ましくはC₁-C₆）、アリール（特にフェニル及び置換フェニル、例えばベンジル又はベンゾイル）、アルコキシ基（好ましくはC₁-C₆アルキル又はアリール、例えばフェニル及び置換フェニル）、エステル（好ましくはC₁-C₆アルキル又はアリール）、例えばアルキレンエステル（結合は、エステル官能基よりはアルキレン基上であり、それは好ましくはC₁-C₆アルキル又はアリール基で置換されている）であり、好ましくは、C₁-C₆アルキル又はアリール、ハロゲン（好ましくはF若しくはCl）、ニトロ又はアミン（例えば5員又は6員の環状アルキレンアミン、さらにはC₁-C₆アルキルアミン又はC₁-C₆ジアルキルアミンであり、アルキル基が1つ以上のヒドロキシル基で置換されていてもよい）、アミド（好ましくは1つ若しくは2つのC₁-C₆アルキル基（1つ若しくは2つのC₁-C₆アルキル基で置換されているカルボキサミドを含む）で置換されたアミド）、アルカノール（好ましくはC₁-C₆アルキル又はアリール）、又はアルカン酸（好ましくはC₁-C₆アルキル又はアリール）を意味するものとする。「置換され」という用語はまた、その使用の文脈内において、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、アミド、カルボキサミド、ケト、カルボキシ、

エステル、ケト、ニトロ、シアノ及びアミン（特に、モノー又はジーC₁–C₆アルキル置換のアミンを含み、1つ又は2つのヒドロキシル基で必要に応じて置換されていてもよい）を意味するものとする。特定の実施形態では、好ましい置換基としては、例えば–NH–、–NH C(O)–、–O–、–(CH₂)_m–（m及びnは、本明細書において他に記載されるように少なくとも1である）、–S–、S(O)、S(O)₂若しくは–NH–C(O)–NH–、–(CH₂)_nOH、–(CH₂)_nCOOH、C₁–C₆アルキル、–(CH₂)_nO–(C₁–C₆アルキル)、–(CH₂)_nC(O)–(C₁–C₆アルキル)、–(CH₂)_nNH C(O)–R₁、–(CH₂)_nC(O)–NR₁R₂、–(CH₂O)_nOH、–(CH₂O)_nCOOH、C₁–C₆アルキル、–(OCH₂)_nO–(C₁–C₆アルキル)、–(OCH₂)_nC(O)–(C₁–C₆アルキル)、–(OCH₂)_nNH C(O)–R₁、–(CH₂O)_nC(O)–NR₁R₂、NO₂、CN、又はハロゲン（F、Cl、Br、I、好ましくはF若しくはCl）が、この置換基の使用の文脈に応じて挙げられる。

10

【0068】

本発明による化合物中のいかなる置換可能な位置も、本発明では置換されてよいが、3以下、さらに好ましくは2以下の置換基（場合によっては、1のみ又は置換基なし）が環に存在する。好ましくは、「非置換（の）」という用語は、1つ以上のH原子で置換されていることを意味する。

【0069】

用語「患者」又は「対象」は、本明細書全体にわたって文脈内において、本発明による組成物を用いる予防的な治療（予防法）を含む治療が施される動物、一般には哺乳動物及び好ましくはヒトを記載するために用いられる。ヒト患者、又はヒト男性患者といった特定の性別の患者のように、特定の動物に特異な感染、病態又は疾患状態の治療については、患者という用語は、その特定の動物を指す。本発明による化合物は、HIV感染の治療及び／若しくはその可能性の低減、又は特にAIDS及び／又はARCを含むHIV感染の二次的影響の治療及び／又はその可能性の低減のために有用である。

20

【0070】

用語「有効」は、別段示さない限り、本明細書において他に記載されるように、その結果が対象において毒物の影響の阻害に関連するのかが又は毒物に影響を受けた二次的な病態、疾患状態若しくは顕在化についての対象の治療に関連するのかを問わず、文脈において意図される結果を生じるか又はもたらすある化合物又は組成物の量を記載するために、本明細書において使用される。この用語は、本出願において他に記載される、全ての他の有効（な）量又は有効（な）濃度の用語（「治療上有効な」という用語を含め）を包含する。

30

【0071】

本明細書において用いる場合、「治療する」（treat）、「治療する」（treating）及び「治療」（treatment）の用語は、HIV感染の危険があるか又はHIV感染している患者に利益を提供するいずれかの行為を指し、特にHIVの力価又はHIVの少なくとも1つの症状の軽減若しくは抑制によるその病態の改善、疾患の進行の予防又は遅延、AIDS又はARCなどのHIVに続発する病態又は病状の発現の予防又は遅延を含む。治療とは、本明細書において用いる場合、予防的治療及び治癒的治療の両方を包含する。用語「予防的」は、本明細書において用いる場合、本明細書において上記で別に記載されたように、HIV治療の文脈において、発現の可能性又は発現の重篤度を低減することを意味する。

40

【0072】

用語「ヒト免疫不全ウイルス」又は「HIV」は、ヒト免疫不全ウイルス1及び2（HIV-1及びHIV-2）であって、本発明による1つ以上の方法を用いてその増殖若しくは複製が阻害され得るか、又はその疾患状態が治療され得るウイルスを記載するために用いられる。本発明によって治療され得るウイルスとしては、例えばヒト免疫不全ウイルス1及び2（HIV-1及びHIV-2）が特に挙げられる。HIVという用語は、HIVの変異株を含み、これは1つ以上の臨床上承認された抗HIV剤に対して耐性となるよう

50

に変異したH I Vウイルスの「薬物耐性」又は「多剤耐性」株を含み、具体的には、1つ以上のN T R I化合物及び／又はN N R T I化合物に耐性のH I V株を含む。本発明による化合物を用いて有効に治療され得る例示のH I V薬物耐性株としては、特に次のものが挙げられる（それらの逆転写酵素又はR T変異によって規定される）－とりわけX X B R U、K 6 5 R、Y 1 1 5 F、F 1 1 6 Y、Q 1 5 1 M、M 1 8 4 V、L 7 4 V、V 7 5 T、4 X Z T、T 2 1 5 Y、K 1 0 3 N、T 2 1 5 Y／M 1 8 4 V、5 7 0 5－7 2、4 8 8－1 0 1、C 9 1 0－6、L A 1 M 1 8 4 V、G 9 1 0－6 L 1 0 0 I、K 1 0 1 E、K 1 0 3 N、V 1 0 6 A、D 1 1 0 E、V 1 7 9 D、Y 1 8 1 C、D 1 8 5 E、D 1 8 6 E、Y 1 8 8 H、G 1 9 0 E、E 1 3 8 K、M 4 1 L、D 6 7 N、K 7 0 R、T 2 1 5 Y／F、K 2 1 9 Q／E、Y 1 8 1 C、K 1 0 3 N、L 1 0 0 I、Y 1 8 8 C／Hであり、特にH I V－1分離株J R－F L、A D A、H X B c 2、S F 1 6 2及びB a Lが挙げられる。

10

【0073】

「A R C」及び「A I D S」という用語は、ヒト免疫不全ウイルスによって生じる免疫系の症候群を指し、これは特定の疾患に対する感受性、及び正常な計数に比較して減少されたT細胞数によって特徴付けられる。H I Vは、疾患の重篤度に伴って、カテゴリー1（無症候性H I V疾患）からカテゴリー2（A R C）、カテゴリー3（A I D S）へと進行する。

【0074】

カテゴリー1のH I V感染は、H I V陽性で無症候性（症状なし）であり、かつ有するC D 4細胞が5 0 0を下回ったことがない患者又は対象によって特徴付けられる。患者がカテゴリー2（A R C）又は3（A I D S）について列挙されるA I D S指標疾患のいずれかを有していたならば、その患者はカテゴリー1ではない。患者のT細胞数が5 0 0未満に低下したことがある場合、その患者は、カテゴリー2（A R C）又はカテゴリー3（A I D S）のいずれかと考えられる。

20

【0075】

カテゴリー2（A R C）の感染は、以下の基準で特徴付けられる。患者のT細胞は、5 0 0未満に低下したことがあるが2 0 0未満となったことはなく、かつその患者は、カテゴリー3の疾患（以下に示される）のいずれにも該当したことがないが、以下の指標疾患の少なくとも1つを有している。

細菌性血管腫症

30

カンジダ症、中咽頭（鷺口瘡）

カンジダ症、外陰腔；持続性、頻発、又は治療に対する反応に乏しい

子宮頸部形成異常（中度又は重度）／子宮頸上皮内癌

全身症状、例えば1ヶ月以上継続する発熱（3 8．5 C）又は下痢

毛髪状白斑、口腔

帯状ヘルペス（帯状疱疹）、少なくとも2つの個別の症状の発現又は1より多い皮節を伴う

ヘルペス・ゾスター（帯状疱疹）（少なくとも2回の別個のエピソード又は2つ以上の皮節に關与する）

特発性血小板減少性紫斑病

40

リステリア症

骨盤内炎症性疾患、特に、卵管卵巣膿瘍によって合併された場合

末梢神経障害

【0076】

米国政府によれば、カテゴリー2のA R Cでは、免疫系はいくらかの損傷の徴候を示すが、命にかかわるものではない。

【0077】

カテゴリー3（A I D S）の感染は、以下の基準によって特徴付けられる。T細胞が2 0 0未満に低下したことがあるか、又は患者が、以下の指標疾患のうちの少なくとも1つを有している。

50

脳トキソプラズマ症

気管支、気管又は肺のカンジダ症

カンジダ症、食道

子宮頸癌、侵潤性**

コクシジオイデス症、播種性又は肺外

クリプトコッカス症、肺外

クリプトスポリジウム症、慢性腸管（1ヶ月を超える期間）

サイトメガロウイルス症（肝臓、脾臓、又はリンパ節以外）

サイトメガロウイルス網膜炎（失明を伴う）

脳症、H I V 関連

単純ヘルペス：慢性潰瘍（1ヶ月を超える期間）；又は気管支炎、肺炎、又は食道炎

ヒストプラズマ症、播種性又は肺外

イソスポーラ症、慢性腸管（1ヶ月を超える期間）

カポジ肉腫

リンパ腫、バーキット（又は同義語）

リンパ腫、免疫芽球性（又は同義語）

リンパ腫、主に脳

マイコバクテリウム アビウム複合体又はマイコバクテリウム カンサシ、播種性又は肺外

結核菌、部位を問わない（肺**又は肺外）

マイコバクテリウム、他の種又は未特定の種、播種性又は肺外

ニューモシスチス カリニ肺炎

肺炎、反復性

進行性多巣性白質脳症

サルモネラ敗血症、反復性

H I V による消耗症候群

【0078】

用語「同時投与」又は「併用療法」は、2種以上の化合物それぞれの有効量又は有効濃度が所定の時点で患者に見られることができるように、同時に少なくとも2種の化合物又は組成物が患者に投与されることを意味する。本発明による化合物は、同時に患者に同時投与されてもよいが、その用語は、同時投与される化合物又は組成物の有効濃度が所定の時点で対象に見られるという条件で、同時又は異なる時間での2種以上の薬剤の投与の両方を包含する。本発明の特定の好ましい態様では、上記の1つ以上の二機能性のARM-H I 化合物は、H I V 感染の治療のための混合薬中において、本明細書において他に記載されるような少なくとも1つの追加の抗H I V 剤と組み合わせて同時投与される。本発明の特に好ましい態様では、化合物の同時投与によって、治療での相乗的な抗H I V 活性がもたらされる。

【0079】

「追加の抗H I V 剤」という用語は、H I V 患者の治療において本発明によるARM-H I 化合物とともに患者に同時投与され得る、これまでの抗H I V 剤（すなわち、本明細書において他に記載されるような非二官能性のARM-H I 化合物）を意味する。このような化合物としては、例えばヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬及び融合阻害薬などの薬剤が挙げられる。例示の化合物としては、例えばアンプレナビル、アバカビル、アセマンナン、アシクロビル、AD-439、AD-519、アデホビルジピボキシル、 α インターフェロン、アンサマイシン、097、AR177、 β -フルオロ-ddA、BMS-232623（CGP-73547）、BMS-234475（CGP-61755）、CI-1012、シドフォビル、硫酸カードラン、サイトメガロウイルス免疫グロビン、ガンシクロビル、ジデオキシイノシン、DMP-450、エファビレンツ（DMP-266）、EL10、ファムシクロビル、FTC、GS840、HBY097、ヒペリシン、組み換えヒトインタ

10

20

30

40

50

ーフェロンβ、インターフェロンα-n3、インジナビル、ISIS-2922、KNI-272、ラミブジン(3TC)、ロブカビル、ネルフィナビル、ネビラピン、ノバブレン、ペプチドTオクタペプチド配列、ホスホノギ酸トリナトリウム、PNU-140690、プロブコール、RBC-CD4、リトナビル、サキナビル、バラシクロビル、ピラゾールリバビルン、VX-478、ザルシタビン、ジドブジン(AZT)、テノホビルジソプロキシルフマレート塩、コンビビル、アバカビルコハク酸塩、T-20、AS-101、プロピリミン、CL246、EL10、FP-21399、γインターフェロン、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、HIVコア粒子免疫刺激剤、インターロイキン-2(IL-2)、静脈内免疫グロブリン、IMREG-1、IMREG-2、イムチオールジエチルジチオカルバミン酸、α-2インターフェロン、メチオニン-エンケファリン、MTP-PE(ムラミルトリペプチド)、顆粒球コロニー刺激因子(GCSF)、レムネ、rCD4(組み換え可溶性ヒトCD4-IgG)、rCD4-IgGハイブリッド、組み換え可溶性ヒトCD4、インターフェロンα2a、SK&F1-6528、可溶性T4、チモペンチン、腫瘍壊死因子(TNF)、AK602、アロブジン、アムドキシビル、AMD070、アタナザビル(レイアタツ)、AVX754(アブリシタビン)、ベビリマット、BI-201、BMS-378806、BMS-488043、BMS-707035、C31G、カルボポール974P、カラノリドA、カラギナン、硫酸セルロース、シアノビルニン-N、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン(ヴァイデックス)、エファビレンツ、エルブシタビン、エムトリシタビン、ホスアンプレナビル(レキシバ)、フォジブジンチドキシル、GS9137、GSK-873、140(アブラビロク)、GSK-364735、GW640385(ブレカナビル)、HG0004、HGTV43、INCB9471、KP-1461、ロピナビル、ミフェプリストン(VGX410)、MK-0518、PPL-100、PRO140、PRO542、PRO2000、ラシビル、SCH-D(ビクリビロク)、SP01A、SPL7013、TAK-652、チプラナビル(アプティバス)、TNX-355、TMC125(エトラビルン)、UC-781、UK-427、857(マラビロク)、バルプロ酸、VRX496、ザルシタビン、バルガンシクロビル、クリンダマイシンとプリマキン、フルコナゾール・パスチル、ニスタイン・パスチル、エフロルニチン、ペンタミジン、イセチオネート、トリメトプリム、トリメトプリム/サルファ、ピリトレキシム、イセチオン酸ペンタミジン、スピラマイシン、イントラコナゾール-R51211、トリメトレキサート、ダウノルビシン、組み換えヒトエリスロポエチン、組み換えヒト成長ホルモン、酢酸メゲストロール、テストステロン、アルデスロイキン(プロロイキン)、アンホテリシンB、アジスロマイシン(ジスロマック)、カルシウムヒドロキシapatite、ドキシソルビシン、ドロナビノール、エンテカビル、エポエチンα、エトポシド、フルコナゾール、イソニアジド、イトラコナゾール(スポラノックス)、メゲストロール、パクリタキセル(タキソール)、ペグインターフェロンα-2、ポリ-L-乳酸(スカルプトラ)、リファブチン(マイコブチン)、リファンピン、ソマトロピン及びスルファメトキサゾール/トリメトプリムが挙げられる。本発明での使用のための好ましい抗HIV化合物としては、例えば特に、3TC(ラミブジン)、AZT(ジドブジン)、(-)-FTC、ddI(ジダノシン)、ddC(ザルシタビン)、アバカビル(ABC)、テノホビル(PMPA)、D-D4FC(レバーセット)、D4T(スタブジン)、ラシビル、L-FddC、L-FD4C、NVP(ネビラピン)、DLV(デラビルジン)、EFV(エファビレンツ)、SQVM(メシル酸サキナビル)、RTV(リトナビル)、IDV(インジナビル)、SQV(サキナビル)、NFV(ネルフィナビル)、APV(アンプレナビル)、LPV(ロピナビル)、T20のような融合阻害薬、それらの融合物及び混合物が挙げられる。

【0080】

用語「薬学的に許容される塩」は、本明細書を通じて、非経口送達のための生理食塩水中又は患者の胃腸管の胃液中において化合物の溶解度を増大して化合物の溶解及び生物学的利用能を促進するために示される、本明細書の1つ以上の化合物の塩形態を記載するた

めに使用される。薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される無機又は有機の塩基及び酸に由来の塩などである。適切な塩としては、製剤の分野で周知の多くの酸の中でも特に、カリウム及びナトリウムのようなアルカリ金属由来の塩、カルシウム、マグネシウムのようなアルカリ土類金属由来の塩、及びアンモニウム塩が挙げられる。ナトリウム及びカリウム塩は、本発明による組成物を含むカルボン酸の中和塩として特に好ましい場合がある。「塩」という用語は、本発明による化合物の使用と合ったいずれかの塩を意味するものとする。この化合物が、H I V感染の治療を含む薬学的な適応症で用いられる場合、用語「塩」は、薬剤としての化合物の使用と一致した、薬学的に許容される塩を意味するものとする。

【0081】

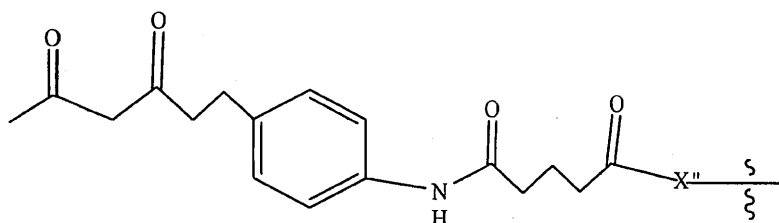
「抗体結合末端部分」、「抗体結合末端」又は「抗体結合部分」という用語（本発明による化合物の一般式ではA B T）は、患者体内で抗体に結合し得る少なくとも1つの低分子又はハプテンを含む、本発明による二機能的なA R M－H I化合物のその部分を記載するために使用される。用語「ハプテン」は、単独では抗原性でないが、担体のタンパク質（アルブミンなど）のような別の分子と連結されたときに、又は本発明の場合では本発明の化合物中の抗体末端のような別の分子と連結されたときに抗原性である、低分子量の無機分子又は有機分子を記載するために使用される。そしてハプテン（一般には、担体に結合されるか又は担体と複合体化されたハプテン）に対するようにされた抗体は、ハプテン単独と反応する。なぜなら多くの場合、抗ハプテン（抗D N P）抗体は、すでにヒト血流中に内因性抗体として存在するからであり、それらの抗体が、自然に内性のハプテン（既に患者に存在する）に向けられるようになるからであり、A R M－H I活性には事前のワクチン接種は必要ない。

【0082】

抗体結合末端は、本発明の化合物での治療開始前に患者に予め存在し、治療計画の一部として別にもたらされる（例えば、ワクチン接種によって、又は免疫原性を増強するための他の方法によって）必要のない内因性抗体と反応性である（結合する）ハプテンを含むことが好ましい。従って、下に示されるような、ジニトロ若しくはトリニトロフェニル基を含むハプテン、又はジガラクトースハプテン（G a l－G a l－Z、好ましくはG a l－G a l－糖、好ましくはG a l－G a l－G l u）が好ましい。さらに、以下の一般構造による化合物が、本発明においてハプテンとして用いられてもよい。

【0083】

【化15】



式中、X''は、O、CH₂、NR¹、Sであり、

R¹は、H、C₁－C₃アルキル基、又はC（O）（C₁－C₃）基である。

【0084】

さらに、以下の化学構造による部分もまた、本発明におけるハプテン（A B T）として用いられてもよい。

【0085】

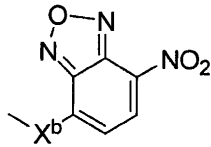
10

20

30

40

【化 1 6】



式中、 X^b は、化学結合、O、 CH_2 、 NR^1 又はSである。

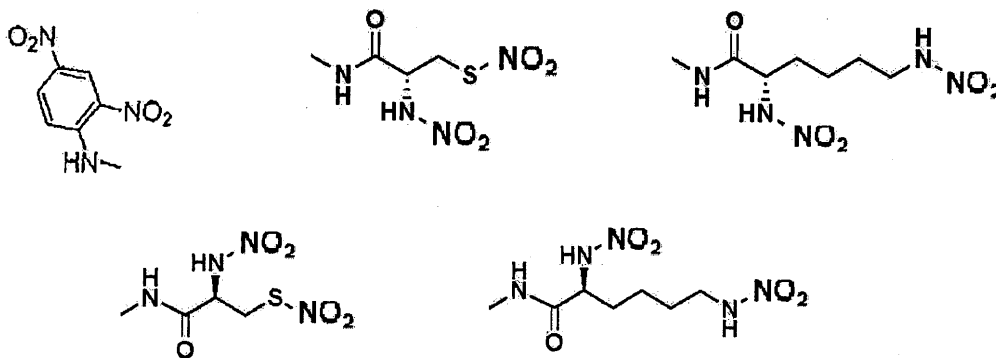
【0086】

他のABT部分としては、以下の構造が挙げられる。

【0087】

10

【化 1 7】

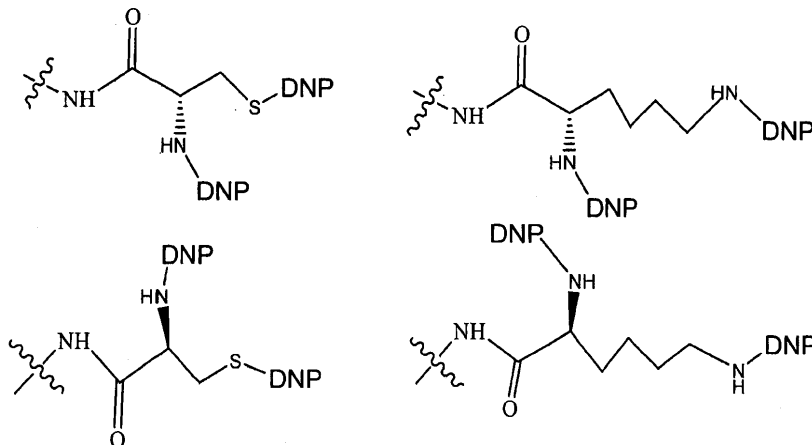


20

上記のアミノ酸ABT部分のそれぞれは、次のABT部分を提供するために、本明細書において他に記載されるような、例えば CH_2 、スルホキシド、スルホンなどのX基を通じて、ジニトロフェニル基でさらに置換されてもよい。

【0088】

【化 1 8】



30

【0089】

上記の構造では、分子のそれぞれにおいて（DNPアミンである第一のものを除いて）、DNPは、 NO_2 が連結される構造に対して連結され得る。

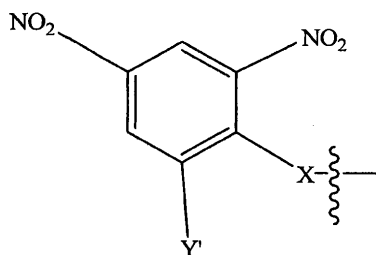
【0090】

本発明における使用のためのジニトロ又はトリニトロフェニルハプテン（ABT）部分（ジニトロフェニル又はDNPハプテンが好ましい）は、次の式によって示されることができる。

【0091】

40

【化 19】



式中、Y' は、H又はNO₂（好ましくはH）であり、

Xは、O、CH₂、NR¹、S(O)、S(O)₂、-S(O)₂O、-OS(O)₂、又はOS(O)₂Oであり、

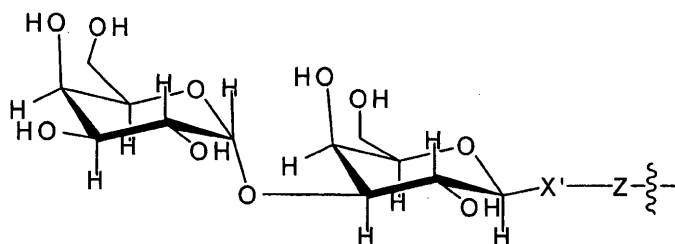
R¹は、H、C₁-C₃アルキル基、又はC(O)(C₁-C₃)基である。

【0092】

(Gal-Gal-Z) ハプテンは、次の化学式によって示される。

【0093】

【化 20】



式中、X' はCH₂、O、N-R^{1'}、又はS、好ましくはOであり、

R^{1'} は、H又はC₁-C₃アルキルであり、

Zは、化学結合、単糖、二糖、オリゴ糖、糖タンパク質又は糖脂質であり、好ましくは糖類であり、さらに好ましくはアルドース及びケトースを含む単糖類及び本明細書に記載の二糖類などの二糖類から選択される糖類である。単糖アルドース類としては、アルドトリオース（特に、D-グリセルアルデヒド）、アルドテトロース類（特に、D-エリトロース及びD-トレオース）、アルドペントース（特に、D-リボース、D-アラビノース、D-キシロース、D-リキソース）、アルドヘキソース（特に、D-アロース、D-アルトロース、D-グルコース、D-マンノース、D-グルコース、D-イドース、D-ガラクトース及びD-タロース）などの単糖類が挙げられ、単糖ケトース類としては、ケトトリオース（特に、ジヒドロキシアセトン）、ケトテトロース（特に、D-エリトルコース）、ケトペントース（特に、D-リブロース及びD-キシロース）、ケトヘキソース類（特に、D-プシコン、D-フルクトース、D-ソルボース、D-タガトース）、特にガラクトースアミン、シアル酸、N-アセチルグルコサミンを含むアミノ糖類、及び特にスルホキノボースを含むスルホ糖類（sulfosugars）などの単糖類が挙げられる。本発明での使用が分かっている例示の二糖類としては、スクロース（必要に応じてN-アセチル化されたグルコースを有してもよい）、ラクトース（必要に応じてN-アセチル化されたガラクトース及び／又はグルコースを有してもよい）、マルトース（必要に応じてN-アセチル化された1つ又は両方のグルコース残基を有してもよい）、トレハロース（必要に応じてN-アセチル化された1つ又は両方のグルコース残基を有してもよい）、セロビオース（必要に応じてN-アセチル化された1つ又は両方のグルコース残基を有してもよい）、コージビオース（必要に応じてN-アセチル化された1つ又は両方のグルコース残基を有してもよい）、ニゲロース（必要に応じてN-アセチル化された1つ又は両方のグルコース残基を有してもよい）、イソマルトース（必要に応じてN-アセチル化された1つ又は両方のグルコース残基を有してもよい）、β, β-トレハロース（必要に

10

20

30

40

50

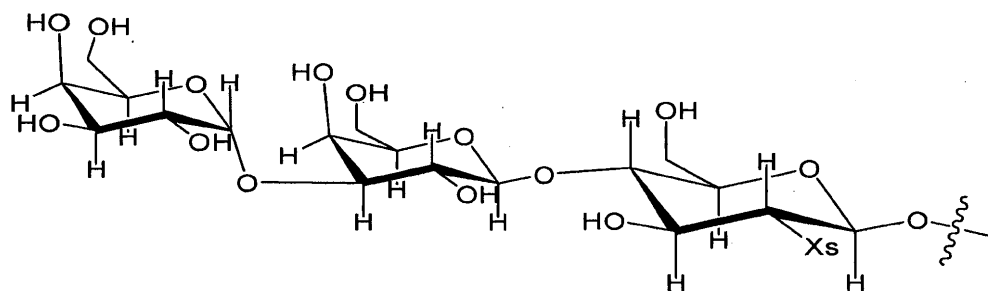
じてN-アセチル化された1つ又は両方のグルコース残基を有してもよい)、ソホロース(必要に応じてN-アセチル化された1つ又は両方のグルコース残基を有してもよい)、ラミナリビオース(必要に応じてN-アセチル化された1つ又は両方のグルコース残基を有してもよい)、ゲンチオビオース(必要に応じてN-アセチル化された1つ又は両方のグルコース残基を有してもよい)、ツラノース(必要に応じてN-アセチル化されたグルコース残基を有してもよい)(必要に応じてN-アセチル化されたグルコース残基を有してもよい)、マルツロース(必要に応じてN-アセチル化されたグルコース残基を有してもよい)、パラチノース(必要に応じてN-アセチル化されたグルコース残基を有してもよい)、ゲンチオビルオース(必要に応じてN-アセチル化されたグルコース残基を有してもよい)、マンノビオース、メリビオース(必要に応じてN-アセチル化されたグルコース残基及び/又はガラクトース残基を有してもよい)、メリビウロース(必要に応じてN-アセチル化されたガラクトース残基を有してもよい)、ルチノース(必要に応じてN-アセチル化されたグルコース残基を有してもよい)、ルチヌロース及びキシロビオースが特に挙げられる。本発明でのZとして使用のためのオリゴ糖類は、上記のようないずれかの糖の3つ以上(最大約100個)の個々の糖(サッカライド)単位(すなわち、上記のいずれか1つ以上のサッカライド単位を、任意の順序で、特に上記のようなグルコース及び/又はガラクトース単位を含んで)を含むことができ、又は例えば大きさにおいて3~約10-15の糖単位であるフルクトーオリゴ糖類、ガラクトオリゴ糖類及びマンナンオリゴ糖類を含むことができる。本発明における使用のための糖タンパク質としては、例えばN-グリコシル化及びO-グリコシル化の糖タンパク質などであり、特にムチン類、コラーゲン類、トランスフェリン、セルロプラスミン、主要組織適合性複合体タンパク質(MHC)、酵素類、レクチン類及びセレクトリン類、カルネキシン、カルレティキュリン、並びにインテグリン糖タンパク質IIb/IIaが挙げられる。本発明における使用のための糖脂質としては、例えばグリセロ糖脂質(ガラクト脂質、スルホ脂質)、グリコスフィンゴ脂質などであり、グリコスフィンゴ脂質としては、特にセレブロシド、ガラクトセレブロシド、グルコセレブロシド(グルコピカラナテオエートを含む)、ガングリオシド、グロボシド、スルファチド、グリコホスフィンゴリピド及びグリコカリックスなどである。

【0094】

好ましくは、Zは化学結合(Gal-Galの二糖を、リンカー又はコネクタ分子に連結する)又はグルコース若しくはグルコサミン(特にN-アセチルグルコサミン)である。Zは、Gal-Galのガラクトース上のヒドロキシル基又はアミン基(好ましくはヒドロキシル基)を通じて、ガラクトース残基に連結されることに注意されたい。好ましいハプテンはGal-Gal-Gluであって、それは次の構造で表される。

【0095】

【化21】



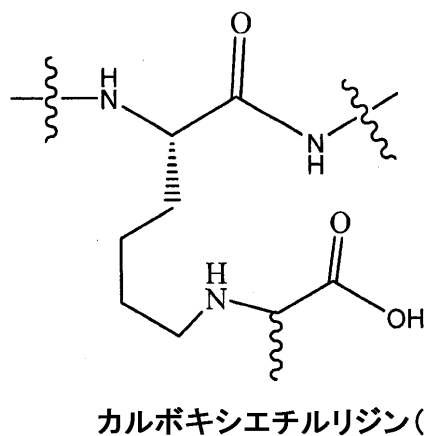
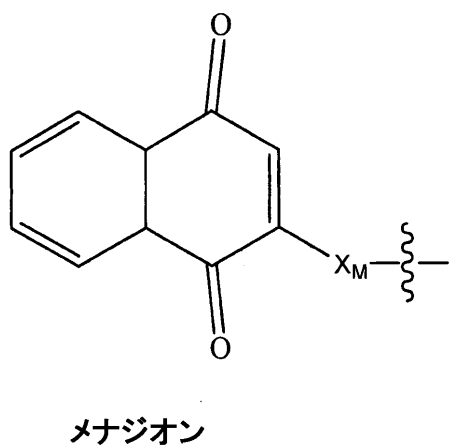
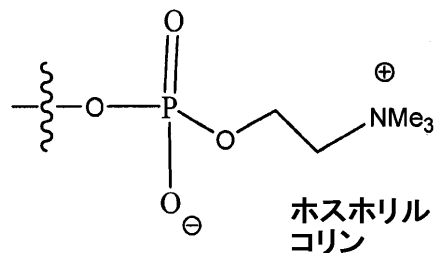
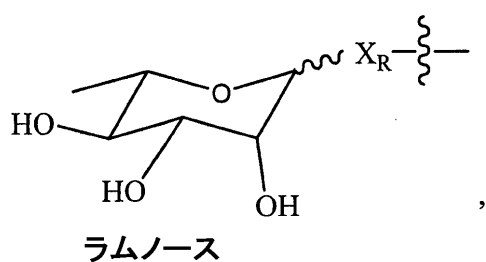
式中、Xsは、OH又はNHAcである。

【0096】

他のABT基としては、例えば以下の基が挙げられる。

【0097】

【化 2 2】



式中、 X_R は、O又はSであり、
 X_M は、O又はSである。

【0098】

カルボキシエチルリジンABT部分では、窒素基のうちのいずれか1つ、2つ若しくは3つが、リンカーを通じて分子の残りの部分に連結されてもよく、又は残りの窒素基の1つ若しくは両方が、本明細書において他に記載されるように、X基を通じてジニトロフェニルで置換されてもよいことに注意されたい。

【0099】

「病原体結合末端」又は「病原体結合性末端部分」(PBT)という用語は、患者において、HIVウイルス上若しくはHIV(HIV+)に感染されているCD4細胞の細胞表面上のgp120エンベロプタンパク質に結合できる、特異的に結合することができる少なくとも1つの低分子若しくは部分を有する本発明による二官能性のARM-HI化合物の部分を記載するために用いられる。

【0100】

本発明における使用のためのPBT基(すなわち、下記の二官能性化合物中のリンカー及びABTに接続された化学部分)としては、次の化学構造を有する次の二官能性化合物、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体、溶媒和物若しくは多形体において見られ

【0101】

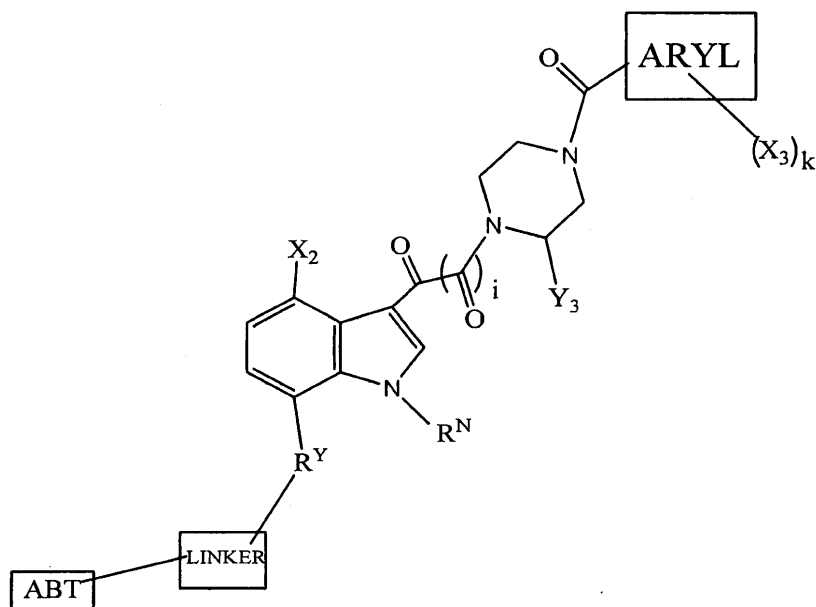
10

20

30

40

【化 2 3】



10

式中、

【0 1 0 2】

20

【化 2 4】

ABT

は、患者に存在する抗体に結合できるハプテン（好ましくはDNP基）を含んでいる抗体結合末端（部分）であり、

【0 1 0 3】

【化 2 5】

LINKER

30

は、ABTをRYに化学結合するか、又はRYが結合される炭素原子で直接インドール部分に結合し、必要に応じてコネクターCTを含むリンカー分子を含み、コネクターCTは化学結合であっても又はコネクター分子であってもよく、

【0 1 0 4】

【化 2 6】

ARYL

40

は、芳香族又は複素環式芳香族基、好ましくは単環又は二環式の芳香族又は複素環式芳香族基であり、

RYは存在しないか、又は必要に応じて置換されているアリール若しくはヘテロアリール基、又はO、(CH2)j、NR¹、-S-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、S(O)、S(O)₂、-S(O)₂O、-OS(O)₂、又はOS(O)₂Oであり、

X₂は、H、-(CH₂)_nOH、-(CH₂)_nCOOH、C₁-C₆アルキル、-(CH₂)_nO-(C₁-C₆アルキル)、-(CH₂)_nC(O)-(C₁-C₆アルキル)、-(CH₂)_nNHC(O)-R₁、-(CH₂)_nC(O)-NR₁R₂、-(CH₂O)_nH、-(CH₂O)_nCOOH、C₁-C₆アルキル、-(CH₂O)_nO-(C₁-C₆アルキル)、-

50

$(\text{CH}_2\text{O})_n\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{NHC}(\text{O})-\text{R}_1$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{C}(\text{O})-\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 NO_2 、 CN 又はハロゲン(F、Cl、Br、I、好ましくはF若しくはCl)であり、

X_3 は、H、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})-\text{R}_1$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})-\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{COOH}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{NHC}(\text{O})-\text{R}_1$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{C}(\text{O})-\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 NO_2 、 CN 、ハロゲン(F、Cl、Br、I、好ましくはF若しくはCl)、又は単環式のアリール若しくはヘテロアリール基であり、それ自体が必要に応じて置換されており、

R^1 は、H又は $\text{C}_1-\text{C}_3\text{アルキル}$ 基であり、

R_1 及び R_2 は、それぞれ独立してH又は $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 基であり、

i は、0又は1、好ましくは1であり、

j は、1、2又は3であり、

k は、0、1、2又は3、好ましくは0、1又は2であり、

n は、0、1、2、3、4、5、6、好ましくは0～3であり、

Y_3 は、H又は $\text{C}_1-\text{C}_3\text{アルキル}$ 基であり(好ましくは平面外に又は平面内に配置され、好ましくはキラル炭素上の平面外に配置され)、

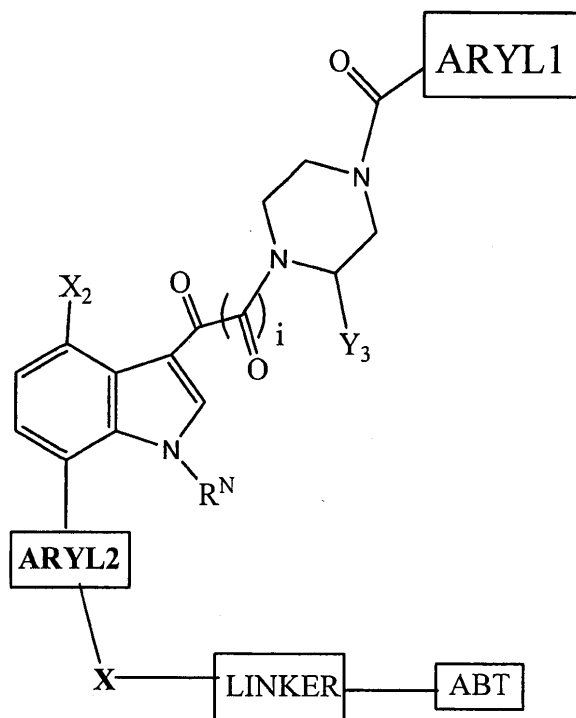
R^N は、H又は $\text{C}_1-\text{C}_3\text{アルキル}$ 基であり、必要に応じて1つ若しくは2つのヒドロキシル基又は最大3個までのハロゲン基(好ましくはF)で置換されている。

【0105】

本発明における使用のための好ましいPBT基としては、以下の化学式、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体、溶媒和物若しくは多形体によるもの(すなわち、Xに接続されて、下記のリンカー及びABTに接続された化学部分)が挙げられる。

【0106】

【化27】



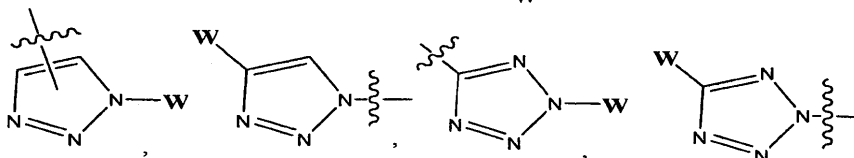
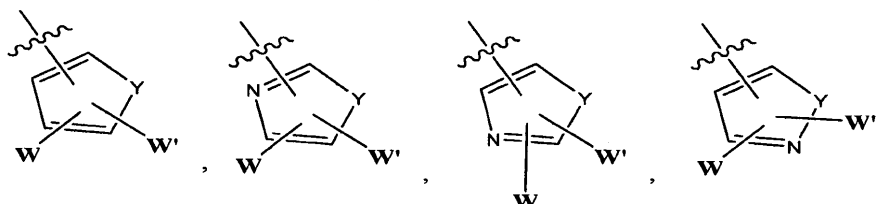
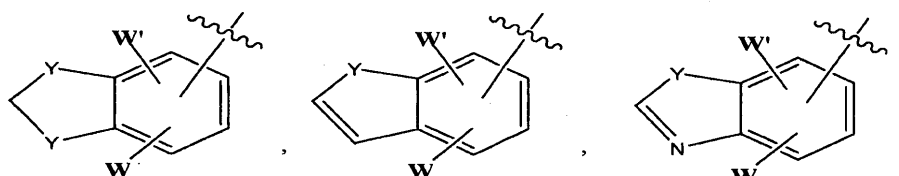
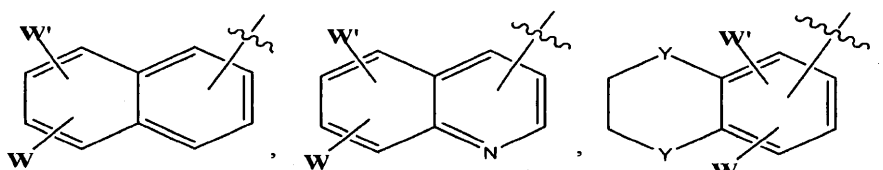
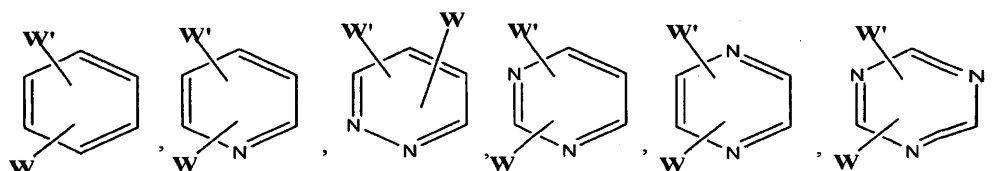
式中、

【0107】

ARYL1

【 0 1 0 8 】

10



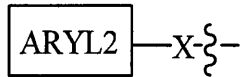
20

30

W' は、H、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_nCOOH$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-(CH_2)_nO-(C_1-C_6$ アルキル) 又はハロゲン (好ましくはF若しくはCl) であり、

【 0 1 0 9 】

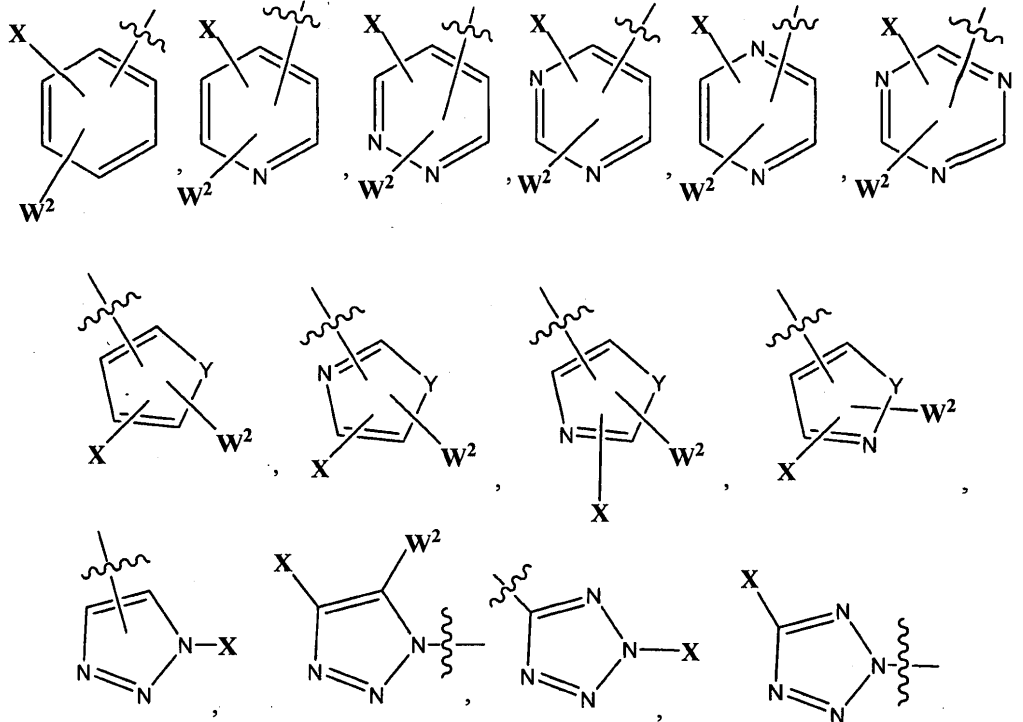
【化 3 0】



は、以下の化学構造による基であり、

【0 1 1 0】

【化 3 1】



10

20

式中、W²は、H、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ 、C₁-C₆アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})-\text{R}_1$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})-\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{COOH}$ 、C₁-C₆アルキル、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{NHC}(\text{O})-\text{R}_1$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{C}(\text{O})-\text{NR}_1\text{R}_2$ 、NO₂、CN、又はハロゲン（好ましくはF若しくはCl）であり、

30

Xは、基 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2-$ 又は $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ であり、これが、

【0 1 1 1】

【化 3 2】



40

を、リンカーに連結しており、

Yは、O、S又はN-Rであり、ここでRは、H又はC₁-C₃アルキル基であり、

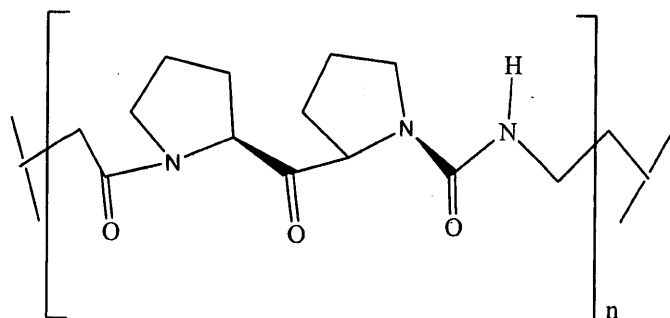
X₂は、H、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ 、C₁-C₆アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})-\text{R}_1$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})-\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{COOH}$ 、C₁-C₆アルキル、 $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、

50

m は、1、2、3、4又は5、好ましくは1、2又は3、さらに好ましくは1であり、それぞれの n は、独立して0、1、2又は3である。

「リンカー」という用語は、抗体結合性末端（ＡＢＴ）部分を病原体結合性末端（ＣＢＴ）部分に接続する化学物質を指し、必要に応じて共有結合によりコネクター部分（ＣＴ）を通じて接続する。抗体結合部分（ＡＢＴ）及び病原体結合末端（ＰＢＴ）である、分子の２つの活性部分の間のリンカーは、長さ約５Å～約５０Å以上、長さ約６Å～約４５Å、長さ約７Å～約４０Å、長さ約８Å～約３５Å、長さ約９Å～約３０Å、長さ約１０Å～約２５Å、長さ約７Å～約２０Å、長さ約５Å～約１６Å、長さ約５Å～約１５Å、長さ約６Å～約１４Å、長さ約１０Å～約２０Å、長さ約１１Å～約２５Åなどにおよぶ。エチレングリコール単位を基に、４～１４グリコール単位長であるリンカーが好ましい場合がある。本明細書において他で開示されるような長さを備えたリンカーを有することによって、ＡＢＴ部分及びＰＢＴ部分は、ＨＩＶエンベロープタンパク質ｇｐ１２０（ｇｐ１２０）に結合し、化合物に結合された内因性の抗体を、ウイルス及び／又は感染性細胞（例えばＨＩＶ感染したＣＤ４細胞）に誘引するという本発明による化合物の生物学的活性を、効果的に利用するように位置が定められてもよく、これによりそれらのウイルス及び／又は細胞が選択及び標的とされた死亡を生じる。リンカー成分の選択は、生体適合性、水性及び有機性の媒体における溶解度、並びに低い免疫原性／抗原性の実証された特性に基づく。多くのリンカーが、本明細書において他に記載されるように用いられてもよいが、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）連結、ポリプロピレングリコール連結、又はポリエチレングリコール－コーポリプロピレンオリゴマーに基づくリンカー（最大で約１００単位、約１～１００、約１～７５、約１～６０、約１～５０、約１～３５、約１～２５、約１～２０、約１～１５、２～１０、約４～１２、約１～８、１～３、１～４、２～６、１～５など）が、これらの分子の化学的及び生物学的な特徴のおかげで、リンカーとして好ましい場合がある。好ましくは、ポリエチレン（ＰＥＧ）連結の使用である。別の好ましいリンカーとしては、例えば下記のポリプロリンリンカー及び／又はコラーゲンリンカーなどである（ｎは、約１～１００、約１～７５、約１～６０、約１～５０、約１～４５、約１～３５、約１～２５、約１～２０、約１～１５、２～１０、約４～１２、約５～１０、約４～６、約１～８、約１～６、約１～５、約１～４、約１～３などである）。

【化 3 3】



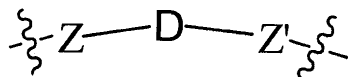
合するリジン基が、（好ましくは、そのカルボン酸部分で）ポリエチレングリコールリンカーに結合される。また他のリンカーは、アミノ酸残基（D又はL）を含み、A B T部分、具体的には特にD N Pが、本明細書において他に記載されるように、アミノ酸残基上の様々な位置でアミノ酸残基に結合される。別の実施形態では、本明細書で他に記載されるように、アミノ酸は、A B T部分へのリンカーの提供において、酸基からアミノ基を隔てる1～15個のメチレン基を有する。

【0118】

または、別のリンカーは、以下の化学式のとおり、又はその薬学的に許容される塩である。

【0119】

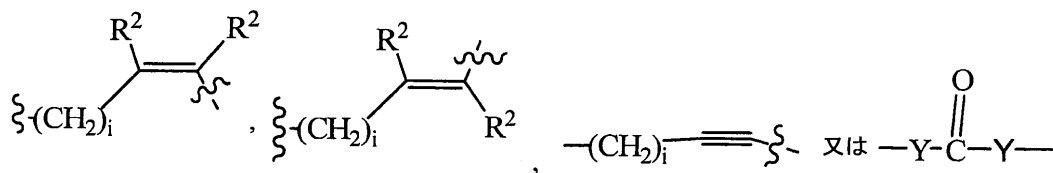
【化36】



式中、Z及びZ'は、それぞれ独立して化学結合、 $-(CH_2)_i-O$ 、 $-(CH_2)_i-S$ 、 $-(CH_2)_i-N-R$ 、

【0120】

【化37】



であり、式中の前記 $-(CH_2)_i$ 基は、Z又はZ'において存在する場合、コネクター、A B T又はC B Tに結合され、

それぞれのRは、H、又は C_1-C_3 アルキル若しくはアルカノール基であり、

それぞれの R^2 は、独立してH又は C_1-C_3 アルキル基であり、

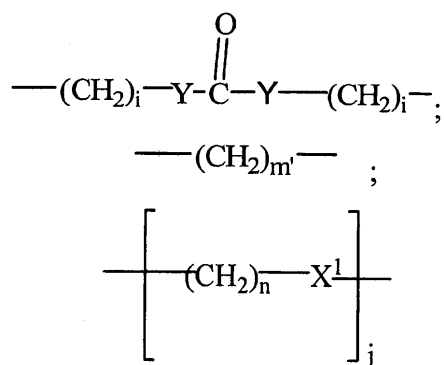
それぞれのYは、独立して化学結合、O、S又は $N-R$ であり、

それぞれのiは、独立して1～100、1～75、1～60、1～55、1～50、1～45、1～40、2～35、3～30、1～15、1～10、1～8、1～6、1、2、3、4又は5であり、

Dは、

【0121】

【化38】



又は化学結合であり、ただし、Z、Z'及びDは、それぞれ同時に化学結合ではなく、

jは、1～100、1～75、1～60、1～55、1～50、1～45、1～40、2～35、3～30、1～15、1～10、1～8、1～6、1、2、3、4又は5であ

10

20

30

40

50

り、

m' は、1～100、1～75、1～60、1～55、1～50、1～45、1～40、2～35、3～30、1～15、1～10、1～8、1～6、1、2、3、4又は5であり、

n は、1～100、1～75、1～60、1～55、1～50、1～45、1～40、2～35、3～30、1～15、1～10、1～8、1～6、1、2、3、4又は5であり、

X¹ は、O、S又はN-Rであり、

Rは、上記のとおりである。

【0122】

「コネクター」という用語は、一般式 [C T] として記号化され、本明細書において他に記載されるように、活性化された A B T リンカーと P T B 部分（これも好ましくは活性化されている）、又は A B T 部分と活性化されたリンカー P T B の反応生成物から生じる、本発明による二機能的な化合物中に必要に応じて含まれる化学部分を記載するために使用される。このコネクター基は、本発明による二官能性又は多機能性の化合物を生成するために他で記載されたようなコネクター基を提供し得る、反応性基を含む2つ以上の別々の化学的フラグメントの簡易縮合から生じた、結果として得られる部分である場合が多い。コネクターは、本発明による二官能性化合物を提供するために用いられる特定の化学反応の結果であるという点で、コネクターはリンカーとは識別され得ることに注意されたい。ここで、これらの基の反応生成物は、特定可能なコネクター基又はコネクター基の一部をもたらし、これはリンカー基から識別可能であるが、特定の場合には、本明細書において他に記載されるようにリンカー基に組み込まれる。コネクター基は、多機能性を提供するために多数のリンカーに結合されてもよいことにも注意されたい（すなわち、同じ分子内の2つ以上の P B T 部分及び／又は2つ以上の A B T 部分）。このコネクター基が、本明細書において他に記載されるように、特にアミド基、酸素（エーテル）、イオウ（チオエーテル）若しくはアミン連結、尿素、又は炭酸塩 -O C (O) O- 基のようなより一般的なコネクター基に関して、実際にはリンカーに組み込まれるか又はリンカーの一部を形成するように、コネクター基の説明とリンカー基の説明との間にはある程度の重複があり得ることに注意されたい。コネクター（又はリンカー）は、記号

【0123】

【化39】



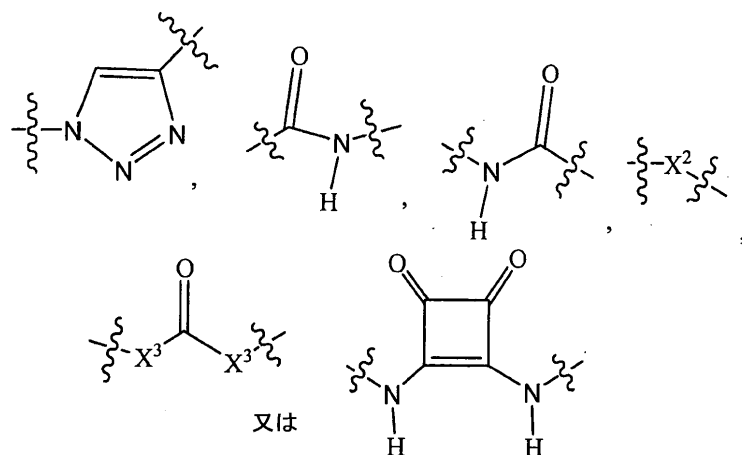
を用いて別の基に連結されるとして示される位置で、A B T、リンカー又は P B T に接続され得ることにさらに注意されたい。2つ以上のこのような基がリンカー又はコネクター中に存在する場合、A B T、リンカー又は P B T のいずれかが、このような基に結合され得る。その記号が用いられない場合、結合は、部分の1つ以上の位置になり得る。

【0124】

本発明で用いられる共通のコネクター基としては以下の化学基が挙げられる。

【0125】

【化 40】



10

式中、 X^2 は、O、S、 NR^4 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $-S(O)_2O$ 、 $-OS(O)_2$ 、又は $OS(O)_2O$ であり、

X^3 は、O、S、 NR^4 であり、

R^4 はH、 C_1-C_3 アルキル若しくはアルカノール基、又は $C(O)(C_1-C_3)$ 基である。上で示されるトリアゾール基が、好ましいコネクター基である。

【0126】

20

本明細書において上記で考察されたとおり、上記の基のそれぞれは、2つ以上の上記のコネクター基を結合して多機能性のコネクターにする化学部分にさらに連結されてもよく、これによって多機能性の化合物内に2つ以上のABT及び／又はPBT基を含む複雑な多機能性の化合物が提供されることに注意されたい。

【0127】

本発明による二官能性化合物ARM-HIを特定することに関する本発明者による最初の研究は、CD4-gp120相互作用の公知の阻害剤である低分子BMS-378806（下記の式1）、（4-ベンゾイル-1-（2-（4-メトキシ-1H-ピロロ（2,3-b）ピリジン-3-イル）-1,2-ジオキソエチル）-2-メチルー、（2R）-ピペラジン、CAS番号357263-13-9、MW406）から始まった（Wangら、J. Med. Chem. 2003年、46、4236～4239頁）。

30

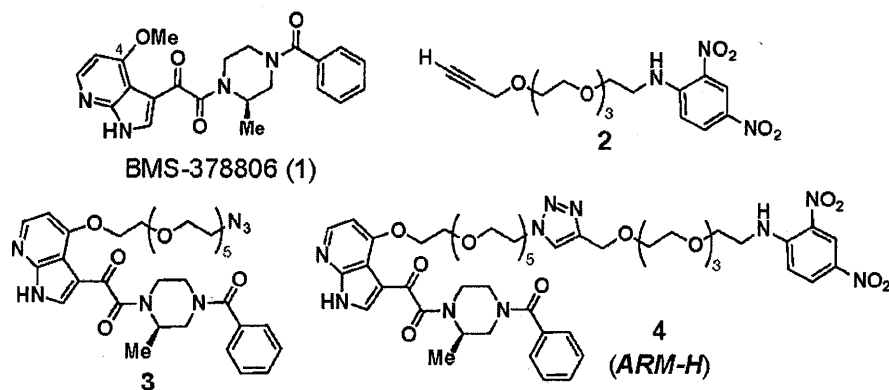
【0128】

本明細書に参照によって援用される国際出願PCT/US2010/52344（WO/2011/046946として公開）では、式1を、C4メトキシ基の炭素原子において誘導体化することが可能であり、ここでC4メトキシ基の炭素原子は、ウイルスの侵入を阻害する化合物の能力を犠牲にすることなくDNPを誘引するリンカーを提供するように、種々の嵩高い置換基で置き換えることができることが示された（Wang, J, S., Le, N., Heredia, A., Song, H. J., Redfield, R., Wang, L. X. Org. Biomol. Chem. 2005年、3、1781～1786頁）。この仮説は、式1中のC4メトキシ基が複合体中で溶媒の方向を向くことを示唆する、公開されたコンピューターのドッキングモデルの分析によって支持された。Kong, R., Tan, J., Ma, X., Chen, W., Wang, C., Biochim. Biophys. Acta 2006年、1764、766～7728頁を参照。

40

【0129】

【化 4 1】



10

【0130】

従って、PCT/US 2010/52344 (WO/2011/046946として公開)の発明に従い、式1は、gp120発現粒子(感染した細胞又はウイルス)に抗DNP抗体を動員する能力を含むように再設計され、ヒト免疫系への組み合わせの「見通し」が増大した。その結果、次に公知の中間体から誘導された式2及び式3の化合物のアジド-アルキン環化付加(Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., Sharpless, K. B. Angew. Chem., Int, Ed. 2002年, 41, 2596~2599頁、Tornøe, C, Christensen, C, Meldal, M. J. Org. Chem. 2002年, 67, 3057~3064頁)を介して、式4のARM-HIが高収率(全体で38%)で調製された。Wang, T. ら、J. Med. Chem. 2003年, 46, 4236~4239頁を参照。

20

【0131】

上記で考察されたとおり、本発明による化合物を含めたARM-HI化合物は、免疫認識及び除去のためにEnv発現細胞を標的にすると同時に、ウイルス侵入を阻害することによってHIVを標的にする(図1を参照)。先行技術のPCT出願で示される化合物は、HIV-1のgp120へのCD4の結合を阻害し、かつCD4-gp120の相互作用と競合してそれに勝ることが示された。ARM-HIは、インビトロ及び組織培養の両方で、gp120に抗体を動員する能力を有することが確認された。最初のELISA実験では、gp120単独に対してではなく、ARM-HI-gp120複合体に対する抗DNP抗体の結合において、濃度に依存した増大が示された。従って、ARM-HIは、同様にgp120及び抗DNP抗体を含む、三重複合体を形成することができる。

30

【0132】

三重の会合が、複雑な細胞環境で形成し得ること、及びARM-H二官能性化合物が、抗DNP抗体をHIV-Env発現チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO-gp120細胞)に動員する能力を有することも確認された。従って、PCT/US 2010/52344 (WO/2011/046946として公開)に示された前の結果では、本発明のARM-HI二官能性薬剤が、gp120及び抗DNP抗体の両方へのその同時結合に依存する方式で、抗ハプテン(例えば、抗DNP)抗体をEnv糖タンパク質を発現している細胞に動員することができ、抗DNP抗体、ARM-HI及び生きているEnv発現細胞から形成された三重複合体が、補体タンパク質を活性化し、細胞死を媒介するという強力な証拠が提供される。

40

【0133】

特に、抗DNP抗体及び補体保存血清の非存在下(緑のデータ)、Env糖タンパク質を欠く細胞(CHO-WT、黒のデータ)、又はDNP基を欠く化合物の存在下では、細胞死は観察されず、このことは三分子の複合体形成が、補体依存性細胞傷害(CDC)に必須であること、及びARM-HI自体が細胞に毒性でないことを示唆している。

【0134】

本発明は、新規な方法を取り入れ、ほとんどの患者で内因性である抗DNP抗体及び他

50

の抗ハプテン抗体を、g p 1 2 0 エンベロープタンパク質に対する結合を介してH I V に動員するさらに新規な組成物の開発に向けられる。それは、H I V がC D 4 及びT 4 細胞に結合することをさらに妨げ、H I V 感染及びそれに関連する症状を治療するための新規な組成物及び治療を提供する。本発明の化合物は、P C T U S 2 0 1 0 / 5 2 3 4 4 (W O / 2 0 1 1 / 0 4 6 9 4 6 として公開) に開示される化合物よりもかなり大きな活性を示す。

【0135】

以下の詳細な説明は、特にH I V に対して選択的である抗ジニトロフェニル (D N P) 抗体を含んで、内因性の抗ハプテン抗体を再指向することができ、さらに抗体指向性で細胞媒介性の細胞傷害性を誘引することができる多数の二官能性の低分子の設計及び合成を概説しており、これはP C T / U S 2 0 1 0 / 5 2 3 4 4 (W O / 2 0 1 1 / 0 4 6 9 4 6) に元は提示された化合物について得られた結果に基づく。

10

【0136】

スキーム1 (図2) 及びスキーム2 (図3) に提示される以下の化学合成は、図6においてC-5 フランと表示された、抗H I V 剤として非常に優れた活性を示す化合物を合成するために用いられ得る。このスキーム1 及びスキーム2 の化学合成は、図4のスキーム3では一般名称化されて、本明細書に記載される実質的に全ての化合物を生成するための一般的方法 (直接又は類推のいずれか) を与える。

【0137】

合成を経由して、カルボン酸アジド化合物2 (アジドは、アセチレン基を有するトリアゾールコネクタ分子を容易に形成し、これがA B T 基とP B T 基を連結する) は、本明細書において他に記載されるようにして調製される。図2のスキーム1に従って、オリゴ (エチレンオキシド) アジド化合物1を水素化ナトリウム及び溶媒 (T H F) 中においてブロモ酢酸で修飾して、化合物2を得る。この化合物2は、求電子性部分 (カルボキシ基は縮合して、アミン基を有するアミドを形成することができる) 及びアジドの両方を含み、アジドは、アセチレン基と反応してトリアゾール (コネクタ基) を形成することができる。

20

【0138】

本願における病原体結合性末端 (P B T) 基は、インドール二環の炭素環上にアリール基 (A R Y L 2) を含むように修飾される。スキーム2 (図3) は、ブロモ置換インドール化合物4からのC-5 フランのかなり容易な合成を提供する。これは、スキーム2に示されるようにインドール環上に置換フラン化合物 (4) を縮合して、フラン置換P T B 化合物5を生成する。化合物5を、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で処理して、中間体6を生成し、この中間体6がカルボキシルアジド化合物2と反応して、化合物7を生成する。次いで、好適な条件下で、化合物7をアセチレン部分及びA B T 基 (スキーム2では、D N P 基) を含んでいる化合物と反応させて、活性な二官能性化合物C 5-フラン (フラニル基を含んでいるP B T 基、及び連結基を介して一緒に連結されるA B T 基を含む、図6を参照) を生成する。

30

【0139】

上記で示される化学合成は、図4のスキーム3に示されるように、さらに一般化された方式で示されてもよい。一般的合成では、ブロモ置換インドール化合物は最初に、塩化オキサリルと反応され、続いてトリフルオロ酢酸中のピペラジンで保護されて、化合物10が生成される。インドール部分においてブロモ基と置換するアリール基は、ヒドロキシルで置換されたアルキレン基、アミン又はスルフヒドリル基を含んでいるアリールヒドロキシホウ素置換化合物を反応させることによって、アレーン1 (スキーム3、図4) として導入されてもよく、これは化合物11を提供し、これをさらにカルボン酸アジド化合物2と反応させてアジド含有化合物を形成する。次にこれをアセチレン含有基 (リンカー基及びA B T 基 (D N P) を含有する) と反応させて、アジド上のアセチレン基を縮合して、トリアゾール含有化合物13を形成する。化合物13をさらに、適切に置換された (ピペラジン部分の遊離のアミン基上に縮合され得るカルボン酸基) アリール基 (アレーン2、

40

50

図4)と反応させて、本発明による最終の生物活性の二官能性化合物を形成する。記載されたとおり、この一般的合成は、示されたような多数のアリール基及び多数のA B T基を収容することができる多数の化合物を得るために用いられ得る。種々の類似体、特に別のA B T置換基を含む本発明の例示の化合物もまた合成される。アセチレン基を含有するA B T基（さらなる連結基を有する又は有しない）とアジドとを合わせることは、かなり容易であって、アジド基及び／又はアセチレン基の形成は、本明細書において他に記載されるように、コネクター／リンカーを介して一般的にA B T基をP B T基に連結するために用いられ得る。

【0140】

従って、本発明では、分子のP B T部分は、アジド基を含有するリンカーで誘導体化され、これは後の反応でコネクター分子を形成することができる。一旦、誘導体P B T分子が形成されると、本発明による二官能性化合物は、適切なA B T含有分子との縮合によって形成されて、本発明による最終の二官能性化合物を生成し得る。

【0141】

適切な修飾を伴った上記の合成を用いて、本発明による二官能性化合物を容易に合成し得る。これらの化合物は、単一のP B T部分を含み、ここにA B T部分を含む化合物が連結される。

【0142】

上記のスキームは、本発明による化合物の例示的な合成を提供し、それは、本明細書に記載されるような及び当業者によって理解されるような周知の方法を用いて類推によって提供される同様なことの様々な繰り返しを備える。実験の項目は、本明細書において他に記載されるような種々の二官能性化合物の容易な合成を可能にするために、かなりの詳細を提供する。このスキームは、本発明による化合物を提供する記載の教示を限定するものと考えられるべきでない。

【0143】

次に図6を参照して、本発明による二官能性化合物の生物学的データを考えると、この図は、ウイルス阻害検査で試験したいくつかの化合物を示す。この検査では、多数の先行技術の化合物の IC_{50} を、下記の表1に示される種々のH I V-1単離物に対して決定した。この検査では、ウイルス阻害は、P l a t tら、J. V i r o l. 1998, 72, 2855~64の方法によるT Z M-b 1細胞中での一度のウイルス感染後、H I V T a t誘導性のルシフェラーゼ(L u c)レポーター遺伝子発現によって測定された。この生物学的データは、予期せぬ結果であるが、本発明の化合物が、インドール環の異なる位置にリンカー及びA B T部分を有する化合物よりも、予想以上に活性であることを証明する。

【0144】

【表1】

化合物 図6	JR-FL	ADA	HXBc2	SF162	BaL
BMS-378806	2595	344	31.9	359	dnc
ARM-HI1	290	1003	dnc	Dnc	dnc
BMS-フラン	0.117	0.152	0.097	0.005	0.01
m-フェニル	52.8	375	208	20800	150257
C5-フラン (本願発明)	0.720	6.35	10.3	309	34.8

dnc = 集束しない

*注記-
すべての値は
単位 nM

10

20

30

40

50

【0145】

特定の類似体が示されて説明されたが、本発明はこれらの特定の類似体に限定されず、HIV糖タンパク質gp120（ウイルス膜上のgp120及び感染した細胞上に提示されるgp120）に結合する結合末端にリンカーによって接続された抗体動員末端として機能することができる他の抗体動員化合物も、本発明の範囲に含まれる。これらの化合物の全ては、本明細書において他に記載されるような医薬組成物中に調合されること、及び示される方法で用いられることができる。

【0146】

有効量の本発明による少なくとも1つの二官能性化合物と、本明細書において他に記載される1つ以上の化合物との組み合わせを含む医薬組成物は、全て有効な量において、薬学的に有効な量の担体、添加物又は賦形剤と組み合わせて、本発明のさらなる態様を提示する。

10

【0147】

本発明の組成物は、1つ以上の薬学的に許容される担体を用いて従来方式で調合されてもよく、また放出制御製材中で投与されてもよい。これらの医薬組成物中で用いられ得る薬学的に許容される担体としては、限定するものではないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝液物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分的なグリセリド混合物、水、塩又は電解質、例えば硫酸プロラミン（prolamine sulfate）、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系の物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート類、ワックス類、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー類、ポリエチレングリコール及び羊毛脂が挙げられる。

20

【0148】

本発明の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入噴霧によって、局所的に、直腸に、経鼻的に、口腔内に、経腔的に、又は移植リザーバを介して投与されてもよい。「非経口」という用語は、本明細書において用いる場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、くも膜下腔内、肝臓内、病巣内及び頭蓋内の注射又は注入技術を含む。好ましくはこの組成物は、経口的に、腹腔内に、又は静脈内に投与される。

30

【0149】

本発明の組成物の滅菌注射剤型は、水性懸濁液であっても又は油性懸濁液であってもよい。これらの懸濁液は、適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を用いて、当該分野で公知の技術によって調合され得る。この滅菌注射用調合剤はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液又は懸濁液、例えば1, 3-ブタンジオール中の溶液であってもよい。特に使用されることができ得る許容され得るビヒクル及び溶媒は、水、リンゲル溶液及び等張性の塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌の固定油は、溶媒又は懸濁媒体として従来通り使用される。この目的のために、合成のモノグリセリド又はジグリセリドなどのいずれかの無刺激性の固定油を使用してもよい。オレイン酸及びそのグリセリド誘導体のような脂肪酸は、例えばオリーブオイル又はキャスターオイル、特にこれらのポリオキシエチル化バージョンなどのような天然の薬学的に許容されるオイルとして、注射用の調合剤において有用である。これらのオイル溶液又は懸濁液はまた、Ph. Helv又は同様のアルコールのような、長鎖アルコール希釈液又は分散剤を含んでもよい。

40

【0150】

本発明の医薬組成物は、限定するものではないが、カプセル、錠剤、水性懸濁液又は溶液などのいずれかの経口的に許容される剤形で経口投与されることができ得る。経口使用のための錠剤の場合には、通常用いられる担体としては、ラクトース及びコーンスターチが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤もまた、一般的に加えられる。カプセル型での経口投与に関しては、有用な希釈剤としては、ラクトース及び乾燥コーンスタ

50

ーチが挙げられる。水性懸濁液が経口使用に必要である場合、活性成分を乳化剤及び懸濁剤と組み合わせる。必要に応じて、特定の甘味剤、香味剤又は着色剤が添加されてもよい。

【0151】

あるいは、本発明の医薬組成物は、直腸投与のための坐剤の形態で投与されてもよい。これらは、適切な非刺激性の賦形剤と薬物とを混合することによって調製されることができ、室温では固体であるが直腸温度では液体であり、従って直腸では溶けて薬物を放出する。このような物質としては、ココアバター、蜜ろう及びポリエチレングリコールが挙げられる。

【0152】

本発明の医薬組成物はまた、局所的に投与されてもよい。適切な局所製剤は、これらの部分又は臓器のそれぞれについて容易に調製される。下部消化管のための局所適用は、直腸坐薬製剤（上記参照）中でもたらされてもよいし、又は適切な浣腸製剤中でもたらされてもよい。局所的に許容される経皮パッチもまた、用いられてもよい。

【0153】

局所適用に関しては、医薬組成物は、1つ以上の担体中に懸濁又は溶解された活性成分を含有する適切な軟膏で調合されてもよい。本発明の化合物の局所投与のための担体としては、限定するものではないが、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ろう及び水が挙げられる。本発明の特定の好ましい態様では、局所クリーム又はローションを予防的に用いて、ウイルスしやすい部分に局所的に塗布した際に感染を防いでもよい。さらなる態様では、本発明による化合物は、コンドームの内面にコーティングされて、性行為の間の感染の確率を低減するために利用されてもよい。

【0154】

あるいは、医薬組成物は、1つ以上の薬学的に許容される担体中に懸濁又は溶解された活性成分を含有している適切なローション又はクリームで調合されることができ。適切な担体としては、限定するものではないが、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水が挙げられる。

【0155】

眼科使用のためには、医薬組成物は、等張性のpH調節した滅菌生理食塩水中での微粉化懸濁液として調合されてしてもよい。または好ましくは、塩化ベンザルコニウムのような防腐剤と共に若しくは無しに、等張性のpH調節された滅菌生理食塩水中での溶液として調合されてもよい。あるいは、眼科の使用のためには、医薬組成物を、ワセリンのような軟膏中に調合してもよい。

【0156】

本発明の医薬組成物はまた、経鼻のエアロゾル又は吸引によって投与されてもよい。このような組成物は、製剤処方分野で周知の技術によって調製され、ベンジルアルコール若しくは他の適切な防腐剤、生物学的利用能を向上するための吸収促進剤、フルオロカーボン及び／又は他の従来の可溶化剤若しくは分散剤を使用して、生理食塩水中での溶液として調製されてもよい。

【0157】

担体材料と組み合わせることができる単位剤形を生成するための本発明の医薬組成物中の化合物の量は、治療される宿主及び疾患、特定の投与方式に依存して変化する。好ましくは、この組成物は、約0.05ミリグラム～約750ミリグラム以上、さらに好ましくは約1ミリグラム～約600ミリグラム、よりさらに好ましくは約10ミリグラム～約500ミリグラムの活性成分を、単独で、あるいは本発明による少なくとも1つの他の二官能性化合物又はHIV感染、その二次的影響若しくはその病態を治療するために用いられ得る他の抗HIV剤と組み合わせ、含むように調合されなければならない。

【0158】

いずれかの特定の患者についての特定の投薬及び治療計画は、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食餌、投与時間、排出速度、薬物の併用、及び治療医の判定、並びに治療されている特定の疾患又は状態の重篤度などの種々の要因に依存するであろうことがまた、理解されるべきである。

【0159】

H I V感染に罹患している患者若しくは対象（例えば、ヒト男性）は、その患者（対象）に、本発明による有効量のA R M－H I化合物（その薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは多形体を含む）を、必要に応じて薬学的に許容される担体若しくは希釈剤中で、単独で、又は他の公知の抗ウイルス剤若しくは薬剤、好ましくはA I D Sを含むH I V感染の治療を補助できるか、あるいはH I V感染に関連する二次的影響及び病態を改善できる薬剤と組み合わせて投与することによって治療されることができる。この治療はまた、他の従来のH I V療法と組み合わせて施されることもできる。

10

【0160】

これらの化合物は、いずれかの適切な経路、例えば経口的に、非経口的に、静脈内に、経皮的に、皮下に、液体、クリーム、ゲル若しくは固体形態で局所的に、又はエアロゾル形態によって、投与されることができる。

【0161】

この活性化化合物は、治療される患者において重篤な毒性の影響を生じることなく、所望の適応症のために治療上有効な量を患者に送達するのに十分な量で、薬学的に許容される担体又は希釈剤中に含まれる。本明細書で述べられる全ての病態についての活性化化合物の好ましい用量は、1日あたり約10 ng/kg～300 mg/kg、好ましくは0.1～100 mg/kg、さらに一般的には1日あたり服用者／患者の体重1 kgあたり0.5～約25 mgの範囲である。通常の局所投薬量は、適切な担体中で0.01～5重量%の範囲と考えられる。

20

【0162】

この化合物は、いずれかの適切な単位剤形で都合良く投与され、例えば限定するものではないが、1つの単位剤形あたり、1 mg未満、1 mg～3000 mg、好ましくは5～500 mgの活性成分を含む単位剤形である。多くの場合、約25～250 mgの経口投与量が好都合である。

【0163】

活性成分は、約0.00001～30 mM、好ましくは約0.1～30 µMの活性化化合物のピーク血漿濃度を達成するように好ましくは投与される。これは、例えば必要に応じて生理食塩水中若しくは水性媒体中において、活性成分の溶液若しくは製剤の静脈内注射によって達成されてもよいし、又は活性成分のボーラスとして投与されてもよい。経口投与もまた、活性成分の有効な血漿濃度をもたらすのに適している。

30

【0164】

薬物組成物中の活性化化合物の濃度は、薬物の吸収、散布、不活性化及び排泄速度、並びに当業者に公知の他の要因に依存する。用量はまた、緩和されるべき症状の重篤度で変化することに注意されたい。いずれの特定の対象についても、特定の投与計画は、個々の必要性、及び組成物の投与を管理又は監督する人の専門的な判定によって経時的に調節されなければならないこと、並びに本明細書で示されるその濃度範囲は単なる例示であり、特許請求される組成物の範囲又は実施を限定する意図ではないことがさらに理解されるべきである。この活性成分は、一回で投与されてもよいし、又は多数回の小用量に分けられて、種々の時間間隔で投与されてもよい。

40

【0165】

経口組成物は、一般的に不活性な希釈剤又は可食性の担体を含む。それらは、ゼラチンカプセル中に入れられても、又は錠剤に圧縮されてもよい。経口治療投与のために、活性化化合物又はそのプロドラッグ誘導体は、賦形剤と組み合わされて、錠剤、トローチ又はカプセルの形態で用いられることができる。薬学的に適合する結合剤及び／又はアジュバント物質が、組成物の一部として含まれることができる。

50

【0166】

錠剤、丸薬、カプセル、トローチなどは、以下の成分のうちのいずれか、又は類似の性質の化合物を含むことができる：微結晶性セルロース、ガムトラガカント又はゼラチンなどの結合剤；デンプン又はラクトースなどの賦形剤、アルギン酸、プリモゲル（PrimoGel）、又はコーンスターチなどの分散剤；ステアリン酸マグネシウム又はステロート類（Sterotes）などの潤滑剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤；スクロース若しくはサッカリンなどの甘味剤；又はペパーミント、サリチル酸メチル又はオレンジ香料などの香味剤。単位剤形がカプセルである場合、これは、上記の種類の材料に加えて、脂肪油のような液体担体を含むことができる。さらに、単位剤形は、用量単位の物理的形態を改変する種々の他の材料、例えば糖のコーティング、セラック又は腸溶剤を含むことができる。

10

【0167】

活性化化合物又はその薬学的に許容される塩は、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウエハー、チューイングガムなどの成分として投与されることができる。シロップは、活性化化合物に加えて、甘味剤としてのスクロース、特定の防腐剤、色素及び着色剤、並びに香味剤を含んでもよい。

【0168】

活性化化合物又はその薬学的に許容される塩は、所望の作用を障害しない他の活性物質と混合されることもでき、又は所望の作用を補う物質、例えば他の抗HIV剤、抗生物質、抗真菌剤、抗炎症剤若しくは抗ウイルス化合物と混合されることもできる。本発明の特定の好ましい態様では、本発明による1つ以上のARM-HI化合物は、本明細書において他に記載されるような別の抗HIV剤及び／又は別の生物活性剤と同時に投与される。

20

【0169】

非経口的、皮内、皮下又は局所適用のために用いられる溶液又は懸濁剤は、以下の成分を含むことができる：滅菌希釈剤、例えば注射用水、生理食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール又は他の合成溶媒；抗菌剤、例えばベンジルアルコール又はメチルパラベン；抗酸化剤、例えばアスコルビン酸又は亜硫酸水素ナトリウム；キレート剤、例えばエチレンジアミン四酢酸；緩衝液、例えば酢酸塩、クエン酸塩又はリン酸塩、及び張度調節のための薬剤、例えば塩化ナトリウム又はデキストロース。非経口調製剤は、ガラス又はプラスチック製のアンプル、使い捨て注射器又は複数量のバイアル中に入れられることができる。

30

【0170】

静脈内投与された場合、好ましい担体は、生理学的食塩水又はリン酸緩衝生理食塩水（PBS）である。

【0171】

一実施形態では、活性化化合物は、インプラント及びマイクロカプセル化送達システムを含めて、放出制御剤のような、身体からの急速な排出に対して化合物を保護する担体で調製される。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル及びポリ乳酸などの生分解性の生体適合性ポリマーが使用されることができる。このような製剤の調製方法は、当業者に明らかである。

40

【0172】

リポソーム懸濁液はまた、薬学的に許容される担体であってもよい。これらは、例えば米国特許第4,522,811号（その全体が参照によって本明細書に援用される）に記載されるように、当業者に公知の方法によって調製され得る。例えば、リポソーム製剤は、次に蒸発される無機溶媒中に、適切な脂質（1つ又は複数）（ステアロイルホスファチジルエタノールアミン、ステアロイルホスファチジルコリン、アラカドイルホスファチジルコリン及びコレステロールなど）を溶解し、容器の表面上に乾燥脂質の薄層フィルムを残すことによって調製されてもよい。次に、活性化化合物の水溶液を容器中に注入する。そして、この溶液を手で回転させて容器の側面から脂質物質を離し、脂質凝集体を分散させ、それによってリポソーム懸濁物を形成する。

50

【0173】

詳細な合成の情報

材料及び一般的な情報：購入した出発材料は、他に注記しない限り、受け取ったまま用いた。全ての湿度感受性の反応は、火炎乾燥したガラス製品中で、不活性な窒素の乾燥雰囲気中で行った。試薬等級の溶媒を、抽出及びフラッシュクロマトグラフィーに用いた。反応の進行は、分析薄層クロマトグラフィー（TLC, Merckシリカゲル60F-254プレート）によってチェックした。このプレートを、UV照射を用いて、又はアニスアルデヒド（95%のEtOH中における2.5%のp-アニスアルデヒド、1%のAcOH、3.5%のH₂SO₄（濃縮））又はニンヒドリン（0.3%ニンヒドリン（w/v）、97:3のEtOH-AcOH）染色によるチャーリング（charring）によって監視した。フラッシュカラムクロマトグラフィーを、シリカゲル（230~400メッシュ）を用いて行った。全てのクロマトグラフィー分離について報告された溶媒の組成は、容積／容積（v/v）基準である。ELISA及びCDC実験を3組で行い、別段注記しない限り少なくとも3回繰り返した。

10

【0174】

器具：¹H-NMRスペクトルを、400又は500MHzのいずれかで記録し、他に注記しない限り、内部標準としてCDCl₃（ δ 7.26）に対して δ スケールで百万分の1（ppm）で報告する。データは、次のとおり報告される：化学シフト、多重度（s＝一重項、d＝二重項、t＝三重項、q＝四重項、br＝ブロード、m＝多重項）、カップリング定数（Hz）、及び積分。¹³C-NMRスペクトルは、100MHz又は125MHzで記録し、CDCl₃（ δ 77.00）に対して δ スケールで百万分の1（ppm）で報告する。高分解能質量分析（HRMS）を、9.4T Bruker QeFT-ICR MS（W. M. Keck Facility, イェール大学）で記録した。分析超高速液体クロマトグラフィー質量分析法（UPLC/MS）は、逆相C18カラム（1.7 μ mの粒子サイズ、2.1×50mm）、二重大気圧化学イオン化（API）／エレクトロスプレー（ESI）質量分析検出器、及び光ダイオードアレイ検出器を装備したWaters UPLC/MS装置で行った。サンプルは、20%アセトニトリル→0.1%ギ酸含有100%アセトニトリルの直線勾配を用いて、3分にわたって、流速0.8mL/分で溶出された。分析UPLC/MSのデータは、次のように示される：m/z；保持時間（Rt）（分）。Varian Prostar Detector（Galaxie Chromatography Data System version 1.8.505.5）を装備したDynamax Rainin Solvent Delivery Systemを用いる高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）及び吸光測定を、214及び254nmで同時に行った。Waters Xterra Prep MS C18 7.8×150mmカラムを、個々の化合物について下記で特定されるとおり、5.0mL/分で、0.1%TFAを含有する水：アセトニトリル（A：B）勾配を用いて、分取精製のために使用した。分析用HPLCの分析は、0.1%のTFAを含有する流速1.0mL/分の水：アセトニトリル（A：B）勾配で流れるVarian C8 4.6×250mm Microsorb C8カラムを用いて行った。他に注記しない限り、全てのマイクロプレートベースの検査は、BioTek Synergy 3マイクロプレートリーダーを用いて定量し、データは、Windows（登録商標）用のGraphPad Prismバージョン5.00（GraphPad Software, San Diego California USA, www.graphpad.com）、又はKaleidaGraph（Synergy Software）を用いて入れられ、グラフ化された。

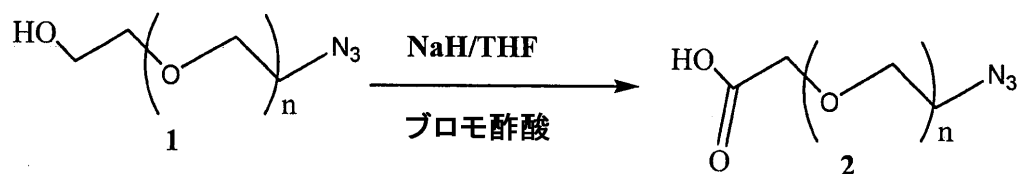
20

30

40

【0175】

【化 4 2】

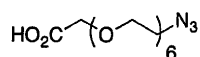


スキーム1. 2の合成

10

【0176】

【化 4 3】

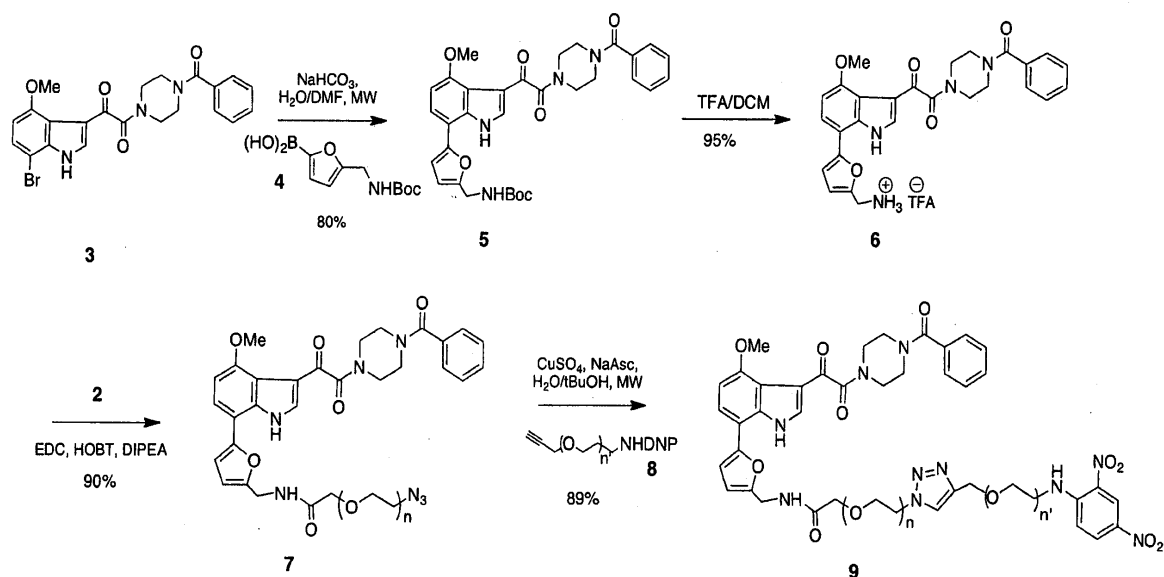


アジドポリエチレングリコール 6 (0.60 g、2 mmol、1 当量) を乾燥 THF (10 mL) に溶解し、0℃で冷却し、そして水素化ナトリウム (0.15 g、6.3 mmol、3.1 当量)、続いてブロモ酢酸 (0.35 g、2.5 mmol、1.25 当量) を少しずつ加えた。この懸濁物を、室温で窒素下において一晩攪拌した。水 (1 mL) を注意深く添加し、次いで 5 分間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮した。ジクロロメタンを添加して、有機層を 2 N の HCl 及びブラインで洗浄した。この有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、全ての溶媒を蒸発させた。純粋な 6 (0.72 g、98%) を油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.16 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.72–3.58 (m, 20H), 3.39 (s, 2H). MS (ES+) 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 338 $[\text{M}+\text{H}-\text{N}_2]$

20

【0177】

【化 4 4】



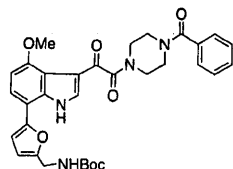
30

40

スキーム2. 公知の3からの9の合成

【0178】

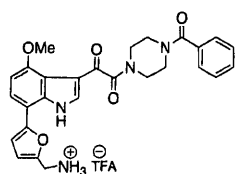
【化 4 5】



DMF／水（3.0／1.8 mL）中の 3（52 mg、0.11 mmol）が入ったマイクロ波バイアル（2.0～5.0 mL）に、5-（（BOC-アミノ）メチル）フラン-2-ボロン酸（Combi-Blocks LLC, San Diego CA、37 mg、0.154 mmol、1.4 当量）及び NaHCO₃（12.8 mg、0.154 mmol、1.4 当量）を添加した。溶液中に 10 分間、窒素ガスをバブリングすることによって溶媒から酸素を除去し、ここに Pd（PPh₃）₄（6.3 mg、0.0055 mmol、5 mol %）を添加した。それに続いて生じた不均一溶液に蓋をして、マイクロ波反応器中において 12 分間 150 °C で加熱し、この時に LC／MS 分析が反応終了を示した。揮発性溶媒を回転蒸発によって除去して、粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Automated Chromatographer、12 g のカラム、0 % メタノール：ジクロロメタンから 15 % メタノール：ジクロロメタンにわたる勾配溶出を、カラム容積の 30 倍を超えて行った）によって精製して、純粋な 5 を黄色固体として得た（52 mg、0.088 mmol、80 %）。¹H NMR（500 MHz, CDCl₃） δ 11.26（s, 1H）, 8.11（d, J = 2.6, 1H）, 7.40（bs, 5H）, 6.69（d, J = 8.4, 1H）, 6.52（d, J = 3.2, 1H）, 6.25（d, J = 3.2, 1H）, 5.20（t, J = 6.2, 1H）, 4.30（d, J = 6.4, 2H）, 3.93（s, 1H）, 3.91–3.33（m, 8H）, 1.45（s, 9H）。UPLC/MS:（ES+）m/z（M+H）⁺; Rt =

【0179】

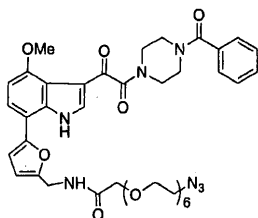
【化 4 6】



ジクロロメタン（800 μL）中の 5（51 mg、0.86 mmol）にトリフルオロ酢酸（250 μL）を添加して、黄色から濃褐色への変化を生じた。溶液を室温で攪拌し、空気に 1 時間開放し、その時に TLC（20：1 のジクロロメタン／メタノール）で反応の終了が示された。揮発性物質を回転蒸発によって除去し、クロロホルムを用いて数回共蒸着すると 6 が黄色固体として生じ、これをさらに精製することなく用いた。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.99（s, 1H）, 7.51–7.33（m, 6H）, 6.64（d, J = 8.3, 1H）, 6.54（d, J = 3.1, 1H）, 6.27（s, 1H）, 3.90（s, 3H）, 3.46（s, 8H）。

【0180】

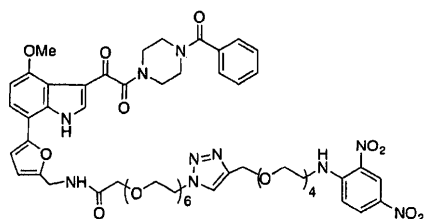
【化 4 7】



ジクロロメタン（20 mL）に溶解された 2（350 mg、0.959 mmol、1.3 当量）に、ジイソプロピルエチルアミン（250 μ L）、EDC HCl（300 mg、1.56 mmol）、HOBT（250 mg、1.63 mmol）を添加し、続いて 6（350 mg、0.719 mmol）を添加した。5 時間後、TLC（20：1 ジクロロメタン／メタノール）で反応の完了が示された。反応混合物をジクロロメタン（10 mL）で希釈して、飽和 NaHCO₃（3×30 mL）、2 N の HCl（1×30 mL）及びブライン（1×30 mL）を用いて洗浄し、その次に無水 Mg SO₄ で乾燥した。溶液を濾過し、揮発性溶媒を回転蒸発によって除去した。粗黄色－橙色生成物をフラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Automated Chromatographer、24 g カラム、0% メタノール：ジクロロメタンから 10% メタノール：ジクロロメタンにわたる勾配溶出を、カラム容積の 30 倍を超えて行った）によって精製して、純粋な 7 を淡黄色の粘着性の固体として得た（360 mg、0.088 mmol、60 %）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 11.32（s, 1H），8.12（d, J = 3.3, 1H），8.07（s, 1H），7.38（d, J = 8.1, 6H），6.67（d, J = 8.4, 1H），6.51（d, J = 3.2, 1H），6.29（d, J = 3.2, 1H），4.52（d, J = 6.2, 2H），4.01（s, 2H），3.92（s, 3H），3.80－3.42（m, 28H），3.32－3.25（m, 2H）。

【0181】

【化 4 8】

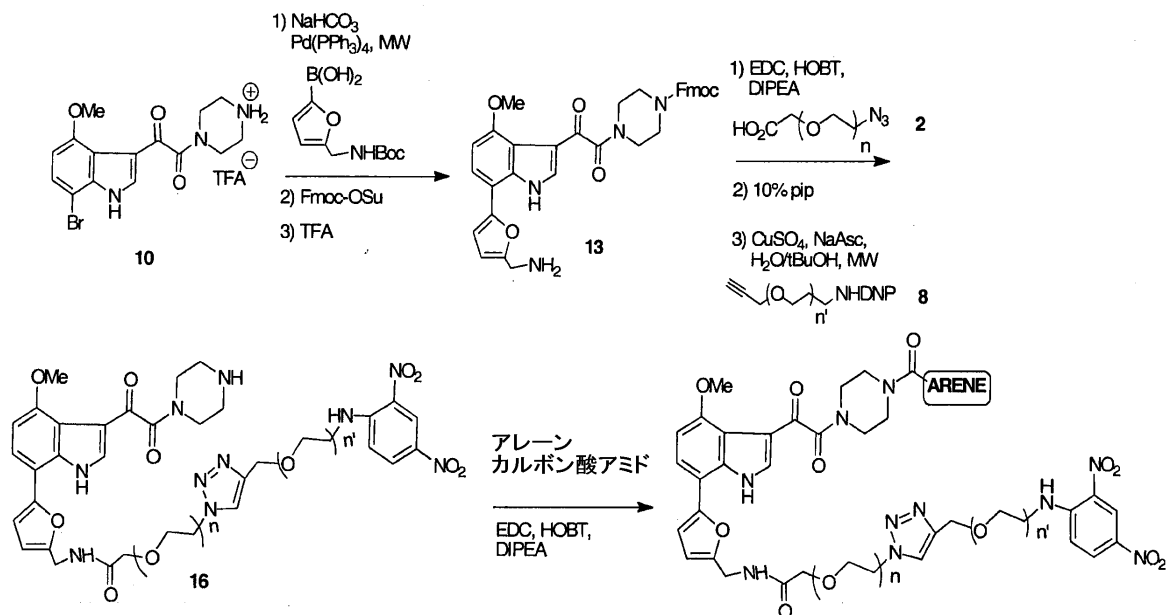


t BuOH／水（2 mL／2 mL）中の 7（200 mg、0.240 mmol）が入ったマイクロ波バイアルに、アルキン 8（100 mg、0.261 mmol、1.1 当量）を添加し、続いて 120 μ L の 0.1 M の Cu SO₄ 及び 240 μ L の 0.1 M のアスコルビン酸ナトリウムを添加した。反応混合物に蓋をして、マイクロ波反応器中において 30 分間 130 $^{\circ}$ C に加熱し、この時に LC／MS が反応の終了を示した。揮発性溶媒を回転蒸発によって除去し、粗生成物を HPLC によって精製した（30～50% B、36 分、Rt = 27.03 分）。同様の画分を組み合わせて、揮発性の溶媒を回転蒸発によって除去し、9 を黄色の粘着性の固体として得た（281 mg、0.228 mmol、95 %）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 11.21（s, 1H），9.09（d, J = 2.5, 1H），8.77（s, 1H），8.18（m, 3H），7.74（s, 1H），7.52－7.34（m, 6H），6.92（d, J = 9.5, 1H），6.69（d, J = 8.4, 1H），6.54（d, J = 3.2, 1H），6.32（d, J = 3.1, 1H），4.65（s, 2H），4.58（d, J = 6.0, 2H），4.45（t, J = 4.9, 2H），4.08（s, 2H），3.94（s, 3H），3.83－

3. 28 (m, 46H)。C₅₈H₇₄N₁₀O₂₀について計算されたHRMS (ES+) (M+H) m/z 1231.5154。実測値1231.5178; (M+Na)⁺について、計算値1253.4973、実測値1253.5045。分析HPLC保持時間=0-60%Bで27.89分、36分

【0182】

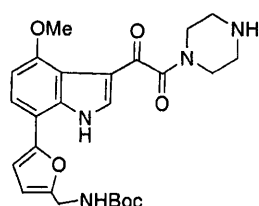
【化49】



スキーム3. 更なる類似体への代表的な一般的ルート

【0183】

【化50】

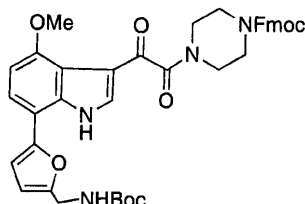


DMF/水 (3.0/2 mL) 中の10 (200 mg、0.546 mmol、国際公開第WO2011046946から利用可能)が入ったマイクロ波バイアル (2.0~5.0 mL) に、5-((BOC-アミノ)メチル)フラン-2-ボロン酸 (Combi-Blocks LLC, San Diego CA, 241 mg、0.622 mmol、1.14当量) 及びNaHCO₃ (50 mg、0.595 mmol、1.1当量) を添加した。溶液中で窒素ガスを10分間バブリングすることによって、酸素を溶媒から除去し、ここにPd(PPh₃)₄ (30 mg、0.026 mmol、5 mol%) を添加した。それに続いて生じた不均一溶液に蓋をしてマイクロ波反応器中において15分間150℃で加熱し、その時にLC/MS分析で反応の完了が示された。揮発性溶媒を回転蒸発によって除去し、粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (CombiFlash Automated Chromatographer、24 g カラム、0%メタノール:ジクロロメタンから15%メタノール:ジクロロメタンにわたる勾配溶出を、カラム容積の30倍を超えて行った) によって精製して、純粋な11を褐色の固体として得た (225 mg、0.467 mmol、85%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.23 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.2, 1H), 6.63

(d, $J = 8.2$, 1H), 6.48 (d, $J = 3.2$, 1H), 6.23 (d, $J = 3.2$, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.90 (brs, 5H), 3.64 (brs, 2H), 3.18 (brs, 2H), 3.09 (brs, 2H), 1.43 (s, 9H)。

【0184】

【化51】



10

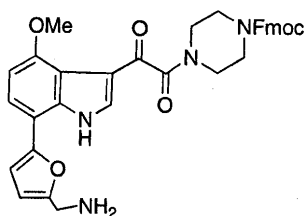
ジクロロメタン (20 mL) に溶解された 11 (400 mg、0.83 mmol) に、Fmoc-OSU (560 mg、1.66 mmol、2 当量) を添加し、続いてジイソプロピルエチルアミン (500 μ L) を添加した。得られた黄色～橙色の混合物を、室温で窒素雰囲気下において 12 時間攪拌し、この時に TLC (10:1 ジクロロメタン～メタノール) によって反応の終了が示された。その有機混合物を、塩化アンモニウムの飽和溶液 (3 $\times$ 20 mL) 及びブライン (1 $\times$ 30 mL) で洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥した。全ての揮発性物質を回転蒸発によって除去し、粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (CombiFlash Automated Chromatographer、24 g カラム、ジクロロメタンを用いて 5 カラムの容積についてフラッシュし、次いで 0% メタノール：ジクロロメタンから 5% メタノール：ジクロロメタンにわたる勾配溶出を、カラム容積の 20 倍を超えて行った) によって精製して、純粋な 12 を黄色の固体として得た (400 mg、0.567 mmol、69%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.25 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 3.1$, 1H), 7.76 (brs, 2H), 7.55 (brs, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.31 (brs, 2H), 6.70 (d, $J = 8.3$, 1H), 6.54 (d, $J = 3.1$, 1H), 6.26 (d, $J = 3.1$, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.52 (d, $J = 6.2$, 2H), 4.32 (d, $J = 6.4$, 2H), 4.24 (brs, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.42 (m, 8H), 1.47 (s, 9H)。

20

30

【0185】

【化52】



40

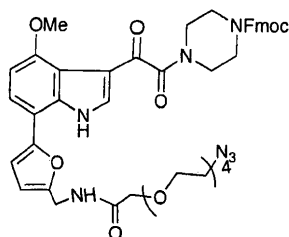
ジクロロメタン (15 mL) に溶解された 12 (600 mg、0.85 mmol) に、トリフルオロ酢酸 (6 mL) を注意深く添加し、窒素の雰囲気下において室温で攪拌させ (2 時間)、この時に TLC (10:1 ジクロロメタン～メタノール) によって反応の終了が示された。全ての揮発性物質を回転蒸発によって除去して、粗緑色残渣を、クロロホルム (3 $\times$ 10 mL) と共沸され、さらに精製することなく用い、13 を褐色固体の TFA 塩として得た (570 mg、96%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.25 (s, 1H), 9.85 (s, 3H), 8.28 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.16 (d, $J = 7.5$, 1H), 6.52 (d, $J = 8.1$, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.46 (d, $J = 4.4$, 2H), 4.20 (s, 2H)

50

), 3.82 (s, 3H), 3.61–3.11 (m, 8H)。

【0186】

【化53】



10

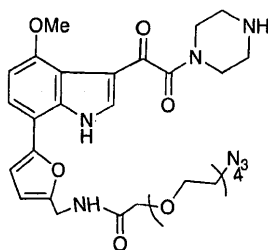
ジクロロメタン (25 mL) 中の13 (300 mg、0.510 mmol) の溶液に、2 (200 mg、0.722 mmol、1.4 当量) を添加し、EDC-HCl (180 mg、3 当量)、HOBT (150 mg、3 当量) 及びジイソプロピルエチルアミン (180 μ L) を添加して、TLC (20:1 ジクロロメタン-メタノール) によって反応の終了が示されるまで窒素雰囲気下で撹拌させた (5 時間)。この有機混合物を、飽和塩化アンモニウム (1 $\times$ 30 mL) 及び飽和重炭酸ナトリウム (1 $\times$ 30 mL) で洗浄し、揮発性物質を真空中で除去した。得られた粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (CombiFlash Automated Chromatographer、24 g カラム、ジクロロメタンを用いて5カラム容積についてフラッシュし、次いで0%メタノール：ジクロロメタンから5%メタノール：ジクロロメタンにわたる勾配溶出を、カラム容積の20倍を超えて行った) によって精製して、純粋な14を黄色の残留物として得た (380 mg、0.44 mmol、86%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.27 (s, 1H), 8.12 (d, J=3.2, 1H), 7.91 (t, J=6.1, 1H), 7.75 (brs, 2H), 7.55 (brs, 2H), 7.46–7.26 (m, 5H), 6.69 (d, J=8.3, 1H), 6.52 (d, J=3.2, 1H), 6.30 (d, J=3.2, 1H), 4.51 (m, 4H), 4.23 (brs, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.75–3.26 (m, 24H)。

20

【0187】

30

【化54】



ジクロロメタン (2 mL) 中の14 (288 mg、0.33 mmol) に、ピペラジン (350 μ L) を添加し、TLC (20:1 ジクロロメタン-メタノール) で反応の終了が示されるまで室温で窒素雰囲気下において撹拌させた (2 時間)。全ての揮発物を真空中で除去し、粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (CombiFlash Automated Chromatographer、12 g カラム、0%メタノール：ジクロロメタンから20%のメタノール：ジクロロメタンにわたる勾配溶出を、カラム容積の30倍を超えて行った) によって精製して、純粋な15を黄色の残渣として得た (170 mg、0.265 mmol、80%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.3, 1H), 6.67 (d, J=8.4, 1H), 6.50 (d, J=3.2, 1H), 6.29 (d, J=3.2, 1H), 4.50 (d, J=6.2, 2H), 4.0

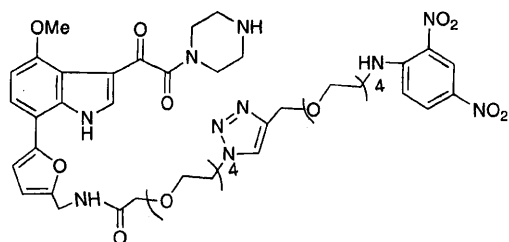
40

50

2 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.83–3.72 (m, 2H), 3.70–3.46 (m, 14H), 3.34–3.25 (m, 2H), 3.17–3.05 (m, 2H), 3.05–2.96 (m, 2H), 2.96–2.82 (m, 2H)。

【0188】

【化55】



10

水／tBuOH (2.3 mL／2.3 mL) 中の15 (160 mg、0.25 mmol) が入ったマイクロ波バイアルに、アルキン8、水に含有される0.1 MのCuSO₄ (117 μL) 及び0.1 Mのアスコルビン酸ナトリウム (234 μL) を添加した。その反応混合物に蓋をして、30分間マイクロ波反応器中で130℃に加熱し、この時にLC／MSで反応の終了が示された。揮発性溶媒を回転蒸発によって除去して、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (CombiFlash Automated Chromatographer、12 gカラム、0%メタノール：ジクロロメタンから40%メタノール：ジクロロメタンにわたる勾配溶出を、カラム容積の140倍を超えて行った) によって精製して、16を黄色の残渣として得た (255 mg、0.246 mmol、98%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.25 (s, 1H), 9.06 (d, J=2.5, 1H), 8.75 (brs, 1H), 8.19 (d, J=9.5, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (brs, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.3, 1H), 6.89 (d, J=9.5, 1H), 6.67 (d, J=8.3, 1H), 6.51 (d, J=3.2, 1H), 6.28 (d, J=3.1, 1H), 4.62 (brs, 2H), 4.49 (d, J=6.1, 2H), 4.43 (t, J=5.0, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.95 (brs, 4H), 3.91–3.41 (m, 34H), 3.13 (m, 3H)。

20

30

【0189】

(16) へのアリールカルボン酸のカップリングのための一般的な合成手順—表1を参照
ジクロロメタン (1 mL) 中の16 (10 mg、0.01 mmol) に、アレーンカルボン酸 (0.018 mmol、1.8当量)、EDC-HCl (3.5 mg、0.018 mmol、1.8当量)、HOBT (3.0 mg、0.019 mmol、1.9当量) 及びジイロプロピルエチルアミン (10 μL) を添加した。得られた溶液を、LC／MSが反応終了を示すまで、窒素雰囲気下において室温で攪拌させた (5～14時間)。得られた溶液をジクロロメタン (5 mL) で希釈し、次いで炭酸水素ナトリウム (5 mL) の飽和溶液及び塩化アンモニウム (5 mL) を用いて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して揮発性物質を真空中で除去した。粗物質をHPLCによって精製した。

40

【0190】

カップリング生成物 (18)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.28 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.20 (d, J=9.4, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.67 (brs, 1H), 7.43–7.30 (m, 2H), 7.22–7.09 (m, 3H), 6.90 (d, J=9.5, 1H), 6.76–6.63 (m, 1H), 6.52 (brs, 1H), 6.29 (brs, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.47 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 3.96–3.33 (m, 40H), 2.32 (d, J=11.8, 3H) (注記：ベンゾイルーピペラジンアミド結合についての立体配置的異性のピーク広がり効果

50

）。

【0191】

カップリング生成物（19）。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ 11.20（s, 1H）, 9.06（d, J=2.6, 1H）, 8.74（s, 1H）, 8.20（d, J=6.9, 1H）, 8.12（s, 1H）, 8.00（s, 1H）, 7.67（s, 1H）, 7.39（d, J=8.3, 1H）, 7.33-7.27（m, 2H）, 7.21-7.13（m, 1H）, 6.89（d, J=9.5, 1H）, 6.68（d, J=8.3, 1H）, 6.52（d, J=3.2, 1H）, 6.30（d, J=3.2, 1H）, 4.63（s, 2H）, 4.50（m, 2H）, 4.43（m, 2H）, 4.07（s, 2H）, 3.95（s, 3H）, 3.78-3.42（m, 38H）, 2.38（s, 3H）。

10

【0192】

カップリング生成物（20）。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ 11.25（s, 1H）, 9.07（d, J=2.5, 1H）, 8.75（s, 1H）, 8.20（dd, J=2.3, 9.4, 1H）, 8.12（s, 1H）, 7.99（s, 1H）, 7.67（s, 1H）, 7.39（d, J=8.3, 1H）, 7.32（m, 1H）, 7.23（m, 2H）, 6.90（d, J=9.5, 1H）, 6.68（d, J=8.4, 1H）, 6.52（d, J=3.1, 1H）, 6.29（d, J=3.0, 1H）, 4.62（s, 2H）, 4.49（d, J=5.9, 2H）, 4.44（m, 2H）, 4.06（s, 2H）, 3.95（s, 3H）, 3.89-3.49（m, 38H）, 2.38（s, 3H）。

20

【0193】

カップリング生成物（21）。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ 11.21（s, 1H）, 9.05（d, J=2.5, 1H）, 8.74（s, 1H）, 8.19（d, J=9.5, 1H）, 8.11（m, 2H）, 7.63（s, 1H）, 7.36（m, 4H）, 7.24-7.18（m, 1H）, 6.88（d, J=9.5, 1H）, 6.68（d, J=8.3, 1H）, 6.52（d, J=3.1, 1H）, 6.30（d, J=3.1, 1H）, 4.59（s, 2H）, 4.52-4.24（m, 8H）, 4.08（s, 2H）, 3.94（s, 3H）, 3.85-3.33（m, 34H）, 2.68（m, 2H）, 1.24（t, J=7.4, 3H）。

30

【0194】

カップリング生成物（22）。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ 11.14（s, 1H）, 9.05（d, J=2.5, 1H）, 8.74（s, 1H）, 8.24-8.09（m, 3H）, 7.67（s, 1H）, 7.37（m, 3H）, 7.29（br s, 1H）, 6.88（d, J=9.5, 1H）, 6.69（d, J=8.4, 1H）, 6.53（d, J=3.1, 1H）, 6.31（d, J=3.1, 1H）, 4.60（s, 2H）, 4.50（d, J=5.8, 2H）, 4.41（d, J=4.7, 2H）, 4.10（br s, 2H）, 3.94（s, 3H）, 3.77-3.42（m, 38H）, 3.04-2.79（m, 1H）, 1.25（d, J=6.5, 6H）。

【0195】

カップリング生成物（23）。¹H NMR（500MHz, CDCl₃） δ 11.08（s, 1H）, 9.05（d, J=2.6, 1H）, 8.73（s, 1H）, 8.19（dd, J=2.6, 9.5, 1H）, 8.13（br s, 2H）, 7.92（m, 4H）, 7.71（s, 1H）, 7.57（s, 2H）, 7.49（d, J=8.1, 1H）, 7.40（d, J=8.3, 1H）, 6.88（d, J=9.5, 1H）, 6.70（d, J=8.1, 1H）, 6.54（d, J=3.1, 1H）, 6.33（d, J=3.2, 1H）, 4.63（s, 2H）, 4.52（s, 2H）, 4.42（s, 2H）, 4.11（s, 2H）, 3.95（s, 3H）, 3.77（d, J=5.1, 4H）, 3.74-3.45（m, 34H）。

40

【0196】

50

カップリング生成物 (24)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.27 (s, 1H), 9.07 (d, $J=2.7$, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.20 (dd, $J=2.6$, 9.5, 1H), 8.12 (d, $J=3.2$, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.39 (d, $J=8.3$, 1H), 7.37–7.32 (m, 1H), 7.24 (d, $J=1.4$, 1H), 7.02 (d, $J=8.2$, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.69 (d, $J=8.4$, 1H), 6.52 (d, $J=3.3$, 1H), 6.29 (d, $J=3.2$, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.49 (d, $J=6.1$, 2H), 4.43 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.95–3.50 (m, 40H), 2.01 (s, 1H)。

【0197】

10

カップリング生成物 (25)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.22 (s, 1H), 9.06 (d, $J=2.6$, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.19 (d, $J=9.5$, 1H), 8.08 (d, $J=3.3$, 1H), 8.03–7.89 (brs, 1H), 7.70–7.49 (m, 1H), 7.39 (d, $J=8.3$, 1H), 7.25–7.2 (m, 1H), 6.91–6.87 (m, 3H), 6.68 (d, $J=8.4$, 1H), 6.53 (d, $J=3.3$, 1H), 6.31 (d, $J=3.2$, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.49 (d, $J=6.2$, 2H), 4.45–4.25 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.83–3.39 (m, 38H), 2.01 (s, 1H)。

【0198】

20

カップリング生成物 (26)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.17 (s, 1H), 9.03 (d, $J=2.4$, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.17 (d, $J=9.5$, 1H), 8.09 (brs, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.38 (d, $J=8.3$, 1H), 7.31–7.27 (m, 1H), 6.88–6.82 (m, 3H), 6.68 (d, $J=8.3$, 1H), 6.52 (d, $J=2.9$, 1H), 6.31 (d, $J=2.8$, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.49 (d, $J=4.9$, 2H), 4.44–4.22 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.83–3.43 (m, 38H)。

【0199】

カップリング生成物 (27)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.18 (s, 1H), 8.97 (d, $J=2.3$, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.12 (d, $J=9.5$, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.64 (brs, 1H), 7.33 (d, $J=7.6$, 1H), 6.83 (d, $J=9.6$, 1H), 6.62 (d, $J=8.0$, 1H), 6.50 (brs, 1H), 6.47–6.31 (m, 3H), 6.28 (brs, 1H), 4.57 (brs, 2H), 4.48 (brs, 2H), 4.43–4.31 (m, 2H), 4.04 (brs, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.79–3.35 (m, 38H)。

30

【0200】

カップリング生成物 (28)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.23 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.19 (d, $J=9.5$, 1H), 8.11 (brs, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (m, 5H), 6.89 (d, $J=9.5$, 1H), 6.68 (d, $J=8.4$, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.86–3.30 (m, 38H), 1.25 (s, 1H)。

40

【0201】

カップリング生成物 (29)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.23 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.70–8.49 (m, 1H), 8.20 (d, $J=9.2$, 1H), 8.13 (brs, 1H), 8.03 (brs, 1H), 7.88 (brs, 1H), 7.71 (brs, 1H), 7.63 (b

50

r s, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.89 (d, J=9.5, 1H), 6.68 (br s, 1H), 6.52 (br s, 1H), 6.30 (br s, 1H), 4.59 (br s, 2H), 4.48 (br s, 2H), 4.41 (br s, 2H), 4.08 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.92–3.12 (m, 38H), 2.00 (s, 3H)。

【0202】

カップリング生成物(30)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.28 (s, 1H), 9.03 (d, J=2.6, 1H), 8.73 (m, 3H), 8.16 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.3, 1H), 6.86 (d, J=9.5, 1H), 6.67 (d, J=8.4, 1H), 6.50 (d, J=3.3, 1H), 6.28 (d, J=3.3, 1H), 4.53–4.42 (m, 4H), 4.35 (br s, 2H), 4.09 (br s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.79–3.39 (m, 38H)。

【0203】

カップリング生成物(31)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.20 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.86 (br s, 1H), 6.69 (br s, 1H), 6.52 (br s, 1H), 6.30 (br s, 1H), 4.50 (m, 4H), 4.38 (br s, 2H), 4.11 (br s, 2H), 3.99–3.46 (m, 41H)。

【0204】

【化56】

	9	18	19	20	21	22	23
CD4	0.29	5.14	1.36	0.447	0.469	0.953	5.24
MT-2	0.01	~25	~0.6	0.025	~0.6	N/A	~5.0

	24	25	26	27	28	29	30	31
CD4	0.49	0.20	0.239	0.745	0.422	0.62	3.7	4.7
MT-2	0.2	0.09	0.09	0.23	~1.0	0.048	1.3	9.3

表1. 対応する市販のアレーンカルボン酸からの、記載されるような一般的方法による種々の合成化合物。全ての活性は、μMである。

【0205】

要旨

本発明は、ARM-HIと一般に呼ばれる二官能性の低分子を提供することによって、HIV感染に関する新たな治療についての方策の必要性を満たし、ARM-HIは、HIVの細胞感染及び伝播の予防において、直交する経路を通じて(gp120-CD4相互作用を阻害すること及びgp120発現細胞に対して抗DNP抗体を動員することの両方によって)機能する。本発明によるARM-HIは、以前に公開されたARM-H化合物

よりもかなり大きい活性を示すことが示される。

【0206】

本発明の抗ウイルスの方法は、他の低分子、タンパク質及びワクチンベースの抗HIVの方策を上回る明確な利点を有する。

【0207】

ヒト免疫反応は、中和性の抗gp120抗体を生成し、これについては、ウイルスは事実上変異しないことが示されたが、ヒト宿主においてこのような抗体を誘導するためのワクチンに基づく方法は、まだ成功が立証されていない。理論上は、HIVウイルスは、ヒト宿主で極めて迅速に変異するが、感染性を保持するためにはCD4結合活性を保持しなければならないので、本発明のARM-HIのようなCD4認識モチーフを模倣する抗体動員性の低分子は、抗gp120抗体を中和するのと同じ機能的役割を果たすという望みを有する。さらに、低分子として、これらの物質は免疫原性の傾向が低いこと、代謝安定性が高いこと、すぐに大規模生産できること、及び比較的低コストであることを含めて、タンパク質に基づく治療を上回るかなりの利点を有するであろう。

10

【0208】

この証拠は、細胞性免疫反応がインビボでのウイルス不活性化に必要であり、本発明の二官能性の低分子がマクロファージ及び好中球に対してgp120発現粒子を直接標的にすることが示されたということを提示する。

【0209】

抗ウイルス療法に対するこの方法はまた、この二官能性化合物は、何ら重大な有害な副作用を有するとは考えられず、ウイルスが存在する場合にのみ活性化されるので、予防法としても理想的である。

20

【0210】

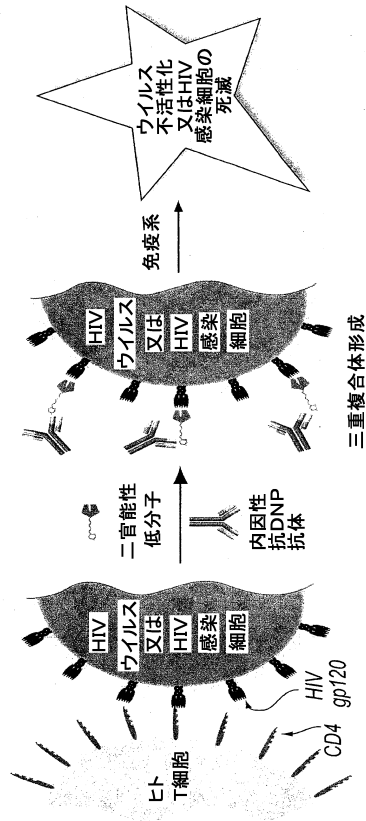
本明細書で引用される全ての特許、特許出願及び刊行物、並びに電氣的に入手可能なものの完全な開示（例えばGenBank及びRefSeqでのヌクレオチド配列登録、例えばSwissProt、PIR、PRF、PDBでのアミノ酸配列登録、並びにGenBank及びRefSeqでの注釈付きコード領域からの翻訳）は、参照によって援用される。参照によって援用されるものと、初めに提出された明細書に示されるものとの間における何らかの不一致は、初めに提出された明細書を選択して解決されるものとする。前述の詳細な説明及び実施例は、理解の明確化のためのみに示す。それから不必要な限定が理解されるべきでない。本発明は、示されかつ説明された厳密な詳細に限定されず、当業者に明白な変更については、添付の特許請求の範囲によって規定される本発明の範囲に含まれる。

30

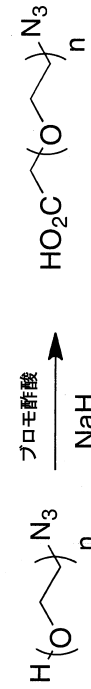
【0211】

全ての見出しは読者の便利のためであって、そのように特定されない限り、見出しに続く文章の意味を限定するために用いられるべきではない。

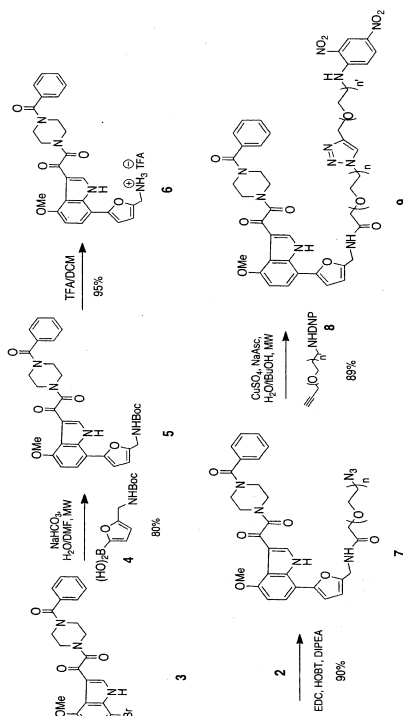
【図 1】



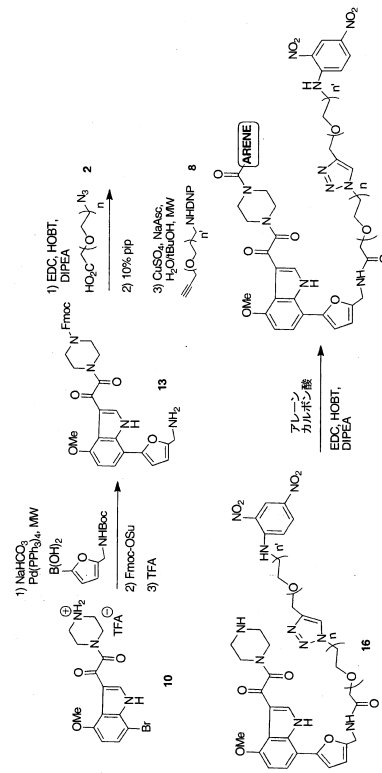
【図 2】

スキーム1
化合物2の合成

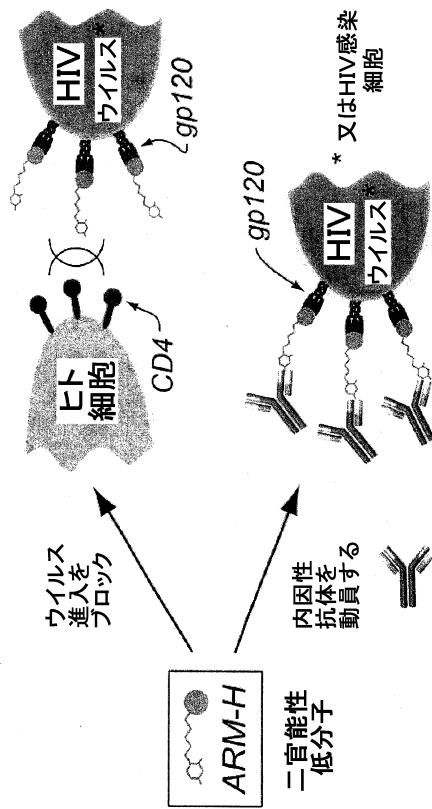
【図 3】

スキーム2
化合物9の合成

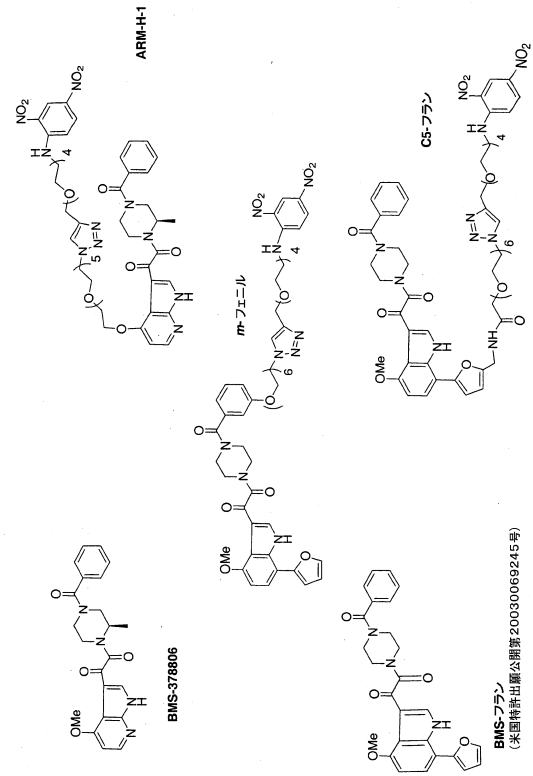
【図 4】

スキーム3
追加の類似体への一般的な化学合成経路

【図 5】



【図 6】



フロントページの続き

(72)発明者 パーカー クリストファー
アメリカ合衆国 コネチカット 06515 ニュー ヘヴン ホイットニー アヴェニュー 5
45 アパートメント ナンバー 3

審査官 福山 則明

(56)参考文献 特表2004-502768 (JP, A)
特表2003-501476 (JP, A)
特表2004-527538 (JP, A)
米国特許出願公開第2003/0069245 (US, A1)
国際公開第2011/046946 (WO, A2)
国際公開第2012/019003 (WO, A1)
国際公開第2010/008519 (WO, A2)
国際公開第2009/139863 (WO, A2)
国際公開第2010/093706 (WO, A2)
PARKER,C.G. et al, An Antibody-Recruiting Small Molecule That Targets HIV gp120, Journal of the American Chemical Society, 2009年, Vol.131, No.45, p.16392-16394
PARKER,C.G. et al, Supporting Information, An Antibody-Recruiting Small Molecule That Targets HIV gp120, Journal of the American Chemical Society, 2009年, p.S1-S21

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 405/14
A61K 31/496
A61P 31/18
CAPLUS/REGISTRY (STN)